



Facultad de Farmacia

**Departamento de Química Orgánica y
Farmacéutica**

**Síntesis estereoselectiva a partir de
carbohidratos y catalizadores quirales.
Obtención de compuestos de interés con
actividad citotóxica selectiva**

Tesis Doctoral presentada por:

Juan Carlos Palo Nieto

Sevilla, Marzo de 2013

D. Fernando Iglesias Guerra y **D. José Manuel Vega Pérez**, Catedráticos de Universidad, adscritos al Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Hacen constar:

Que Juan Carlos Palo Nieto ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral que presenta, titulado: *Síntesis estereoselectiva a partir de carbohidratos y catalizadores quirales. Obtención de compuestos de interés con actividad citotóxica selectiva* y que corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente memoria, ha sido supervisada por nosotros y la encontramos conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Farmacia ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente en Sevilla a 6 de Marzo de 2013.



Fdo: Fernando Iglesias Guerra



Fdo: José Manuel Vega Pérez

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar y por multitud de razones esta Tesis no hubiera sido posible nunca sin la ayuda que siempre he tenido por parte de mis padres. Apoyándome en todas las decisiones y momentos de mi vida ciegamente, sin entender en muchos momentos como ello era posible. Nadie como vosotros habéis “sufrido” esto.

A los doctores directores de esta Tesis, D. José Manuel Vega Pérez y D. Fernando Iglesias Guerra con los que no he compartido sólo días y más días de trabajo, muchos momentos de conversaciones científicas y un poco menos científicas. Dirigiéndome no sólo en esta Tesis sino también en los problemas que durante ella me fueron surgiendo, todo este trabajo no hubiera sido posible sin la pasión por la química que me han sabido transmitir. Agradezco esta amistad que me han ofrecido, haciendo que con unos directores así todo fuese más fácil.

Al Prof. Dr. D. Felipe Alcudia González, Catedrático de Universidad, quiero agradecer, muy sinceramente, la oportunidad que me ha brindado al introducirme dentro del mundo de la investigación científica.

A la Doctora D^a Margarita Vega Holm, la cual me ha ayudado en todo momento desinteresadamente y ha sabido escuchar como una madre. Sus sabios consejos y ayuda han sido fundamentales para poder llevar a cabo la presente Tesis.

A los doctores D. José Ignacio Candela Lena y D^a Maria Eugenia Blanco que han estado conmigo desde el primer momento, haciendo del laboratorio un lugar de trabajo al que ha sido agradable llegar cada mañana.

A Andrés Madrona, Ignacio Perriñán y Ahmed Chelouan por hacer que tantas horas dentro del laboratorio se hicieran más amenas, ayudándome en todo momento y por aguantarme en el laboratorio día a día que está claro que tampoco es tarea fácil. Es bueno saber que en el lugar de trabajo tienes gente con la que puedes contar para lo que quieras.

A la Dra. Francisca Cabrera Escribano por darme la oportunidad de participar en su proyecto y ayudarme cuando me era necesario.

Al Dr. Miguel Lázaro López del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia por la realización de las pruebas biológicas y su doctorando José Calderón por el trabajo realizado y por tantos buenos momentos en tierras suecas.

Al Prof. Armando Córdova por darme la oportunidad de realizar dos estancias en su grupo de la Universidad de Estocolmo y a su doctorando Luca Deiana por la ayuda prestada en su laboratorio. También a la gente que allí trabajaba que hizo que estos meses fueran inolvidables, en especial Antonio Bermejo y Rocio.

A Puri, Carmen, Rocio, Cristina, Andrea y demás miembros del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Sevilla con los que tantos buenos momentos he compartido.

Al Servicio de Espectrometría de Masas y al Servicio de Resonancia Magnética Nuclear del CITIUS.

Estas últimas líneas las dedico a la gente que fuera de la Química Orgánica han hecho posible que me desarrolle como persona y estar orgulloso de lo que he llegado a ser y de que ellos formen parte de mi vida:

A los de siempre, la secta (Peka, Cabeza, Mario, Jose y Paco) y a la parte femenina de esta (Ana, Laura, Mercedes, Mónica y Selene).

A mis familias Suecas (Paco, Selene, Piccolo y Vida) por hacer que me sienta uno más mientras estuve allí y hacer de mis estancias en Estocolmo una aventura que jamás podré olvidar. A Ana y David (ranito y ranita) por ayudarme también en todo momento mientras estuve lejos de casa y por supuesto a Andrea la nueva integrante de la familia.

A A.F.A.B.O. por tantos buenos momentos y los que nos faltan, finalmente estudiar en Sevilla mereció la pena. Y a los que siempre están ahí también; Jorge, Alberto, Beni, Macu (tuviste paciencia durante mis principios en esto), Candi, Roquette y demás que hacéis que esté orgulloso de la gente que pertenece a mi vida.

A mi familia, de la cual tanto aprendí. En especial a David y Sonia que este año también será muy especial para ellos.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivos	9
3. Antecedentes	15
3.1. Uso de hidratos de carbono como inductores quirales en reacciones de dihidroxilación estereoselectiva	17
3.2. Uso de hidratos de carbono como inductores quirales en reacciones de aziridinación estereoselectiva.....	30
3.3. Epoxidación y dihidroxilación selectivas de alquénil derivados de D-glucofuranosa	45
3.4. Nuevos análogos glicolípidos y aziridínicos con posible actividad antitumoral...	50
3.5. Reacciones en cascada altamente enantioselectivas mediante la fusión de catálisis heterogénea usando metales de transición y un aminocatalizador quiral	55
4. Resultados y Discusión	59
4.1. Uso de carbohidratos como inductores quirales en reacciones estereoselectivas y síntesis de derivados con alto potencial biológico.....	61
4.1.1. Uso de carbohidratos como inductores quirales en reacción de dihidroxilación estereoselectiva.....	61
4.1.2. Síntesis de derivados glicoglicerolípidos con alto potencial biológico.....	72
4.1.3. Evaluación del potencial anticanceroso de derivados glicosilgliceroles y glicoglicerolípidos anteriormente sintetizados	74
4.1.4. Uso de alquénil galactopiranosidos como inductores quirales en reacciones de aziridinación estereoselectiva.....	79
4.1.5. Estudio de actividad anticancerosa de derivados aziridínicos sintetizados.....	85
4.1.6. Síntesis estereoselectiva de nuevos derivados de la glucofuranosa con alto potencial biológico	97
4.2. Síntesis de nuevos derivados de quitosano con alto valor añadido	102

4.3. Ciclación enantioselectiva mediante catálisis heterogénea por combinación de amina y metal de transición.....	106
5. Conclusiones.....	115
6. Experimental Part	119
6.1. General.....	121
6.2. General procedure for the synthesis of alkenyl glycopyranoside derivatives by glycosidation reaction.....	121
6.3. Synthesis of 2,3-di- <i>O</i> -benzyl derivatives	128
6.4. Synthesis of 3- <i>O</i> -benzyl derivatives.....	131
6.5. Synthesis of Allyl 2-acetamido-4,6- <i>O</i> -(<i>R</i>)-benzylidene-3- <i>O</i> -capriloyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside.....	133
6.6. Synthesis of 2,3-Dihydroxyalkyl β -D-hexopyranosides.....	133
6.7. Synthesis of (2 <i>S</i>)-2-Hydroxy-2-methyl-3-tosyloxypropyl 2-acetamido-3- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -(<i>R</i>)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside	148
6.8. Synthesis of (2 <i>R</i>)-3-Azido-2-hydroxy-2-methylpropyl 2-acetamido-3- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -(<i>R</i>)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside	149
6.9. Synthesis of glycolipid analogues. Selective acylation reaction	150
6.10. Deprotection reactions.....	153
6.11. Synthesis of 2-oxoethyl 2,3-di- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -(<i>S</i>)-benzylidene- β -D-galactopyranoside	157
6.12. Reaction of the aldehyde 80 with Grignard reagents	158
6.13. Oxidation reaction with PCC.....	164
6.14. Wittig reaction.....	167
6.15. Synthesis of 3-Bromo-3-methoxycarbonylallyl 2,3-di- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -(<i>S</i>)-benzylidene- β -D-galactopyranoside.....	170

6.16. Aziridination reaction.....	171
6.17. Synthesis of 2,3-(<i>N</i> -Benzylimino)-3-methoxycarbonylpropyl 2,3-di- <i>O</i> -benzyl-4,6- <i>O</i> -(<i>S</i>)-benzylidene- β -D-galactopyranoside.....	181
6.18. Aziridine ring opening with nitrogen nucleophiles	182
6.19. General procedure for Wittig reaction with 3-oxoDAG.....	184
6.20. General procedure for epoxidation reaction	186
6.21. Synthesis of 3- <i>C</i> -[(1 <i>S</i>)-1-Azido-1-dodecyl]-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropylidene- α -D-glucofuranose.....	187
6.22. Synthesis of 3- <i>C</i> -[(1 <i>S</i>)-1-Butylamino-1-propyl]-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropylidene- α -D-glucofuranose.....	189
6.23. General procedure for the dyhydroxylation.....	190
6.24. General procedure for the reaction between methyl propargylcyanomalonate and enals.....	191
6.25. General procedure for the reaction between propargyl alcohol and enals	195
6.26. General procedure for the reaction between <i>N</i> -tosyl propargylamine and enals.....	197
6.27. Procedure for the recycling of the Pd nanoparticles.....	200
6.28. Bioactivity	201
7. Bibliografía.....	203

1. INTRODUCCIÓN

La quiralidad es una característica fundamental presente en la naturaleza, siendo una propiedad intrínsecamente relacionada con el desarrollo de los seres vivos y tanto los metabolitos primarios (aminoácidos, azúcares, lípidos) como los metabolitos secundarios producidos por plantas y microorganismos son, en su inmensa mayoría, compuestos quirales, que se presentan enantioméricamente puros. Muchos de estos metabolitos secundarios presentan actividad biológica y, por tanto, son susceptibles de actuar como fármacos en mamíferos superiores, e interaccionan de manera específica con los receptores biológicos quirales, los cuales están constituidos por complejas organizaciones estructurales como las hélices y las láminas.¹ Este hecho determina que la interacción de distintos compuestos (fármacos incluidos) con moléculas poseedoras de cierta asimetría origine distintas respuestas para cada uno de los posibles isómeros, y más concretamente de los enantiómeros. Tanto las proteínas como los ácidos nucleicos son quirales en virtud de los aminoácidos y azúcares que contienen. Por ejemplo, las proteínas en la gran mayoría de los organismos vivos están constituidas exclusivamente por la forma L de sus aminoácidos, en tanto que hidratos de carbono están formados por unidades de azúcares de las formas enantiómeras D. Por lo tanto serán capaces de interaccionar de manera selectiva con los enantiómeros de un compuesto quiral.² Incluso fármacos aquirales interaccionan a través de conformaciones quirales, lo que permite el diseño de moléculas quirales más activas. Esta interacción altamente estereoespecífica, de un fármaco con su receptor biológico, produce una cascada de eventos que generan la respuesta biológica.

Además, los procesos de absorción, distribución y metabolismo son críticos para la acción efectiva de numerosos fármacos, y pueden ser considerados de la misma manera que la propia interacción del fármaco con el receptor. En estos procesos la quiralidad de los componentes de las membranas celulares, de las proteínas transportadoras, de los enzimas metabólicos etc., provoca la selección entre estereoisómeros, siendo discriminados alguno de ellos a lo largo del viaje del fármaco por el organismo.³

Hasta hace poco tiempo los fármacos con un solo enantiómero eran derivados de compuestos naturales y las mezclas racémicas predominaban en los fármacos sintéticos. Actualmente existe una clara tendencia de la industria farmacéutica hacia el desarrollo de fármacos quirales. Se deriva directamente, además de obvias consideraciones

económicas y medioambientales, de la necesidad de no exponer el organismo humano a la acción de un agente, el distómero, que, en el mejor de los casos, y en principio, no es beneficioso para el organismo.

Frecuentemente los medicamentos racémicos contienen la actividad terapéutica en uno de los dos enantiómeros. El que interacciona con el receptor y desencadena la respuesta adecuada se le denomina eutómero. El distómero no provoca la respuesta deseada, aunque podría tener otra actividad terapéutica, o efectos indeseables o podría ser simplemente ser farmacológicamente inerte. Así, podríamos poner una gran cantidad de ejemplos en los que esto sucede, como el propranolol que es un agente antiarrítmico, reduce el ritmo cardíaco así como las fuerzas contráctiles del corazón. Se ha demostrado que sólo el *S*-(-)-propranolol es efectivo para el tratamiento de angina. De hecho, es 100 veces más potente que el isómero *R*-(+)-propranolol. Otro claro ejemplo es el ibuprofeno que es un fármaco antiinflamatorio no esteroídico (AINE) que presenta actividad terapéutica sólo en el isómero *S*-(+). Los estudios sugieren que este isómero alcanza los niveles terapéuticos en la sangre en unos 12 minutos, comparado con los 30 minutos que tarda el racémico. Que la situación real es compleja se advierte en el hecho de que en este caso, el isómero *R*-(-) se convierte enzimáticamente en el *S*-(+).

Por ello, dada la estrecha relación existente entre actividad terapéutica y quiralidad, la preparación de compuestos enantioméricamente puros, para ser probados y/o utilizados como fármacos potenciales,⁴ constituye actualmente un gran reto dentro de la Química Orgánica y la Química Farmacéutica.

Entre los aspectos más excitantes de la Química Orgánica en las últimas décadas está la interrelación entre subdisciplinas especializadas de la química de hidratos de carbono y la síntesis total, reforzándose unas a otras y avanzando en conjunto en nuevas direcciones y hacia mayores retos. Efectivamente, ricos en funcionalidad y estereoquímica, los carbohidratos son excelentes materiales de partida para la síntesis total estereoselectiva, el llamado en la literatura anglosajona el *carbohydrate chiral pool*, como valiosa fuente de diversos y valiosos *building blocks* para la síntesis orgánica. La importancia de los hidratos de carbono en síntesis orgánica está destinada a aumentar en el futuro. Entre las ventajas de su uso como materiales de partida están el hecho de poseer una estereoquímica absoluta definida y conocida, su bajo coste, su carácter de material renovable y su alto potencial sintético.⁵ Los hidratos de carbono son

compuestos polifuncionales con varios centros estereogénicos en una misma molécula. En las últimas décadas, se ha puesto en auge el papel de los carbohidratos en procesos biológicos selectivos, como por ejemplo su actividad como ligandos de las selectinas en procesos inflamatorios, o como asociados glicoproteicos de antígenos en procesos tumorales. Precisamente, es evidente, que el tratamiento terapéutico efectivo de los procesos patológicos que genéricamente llamamos cáncer, es una de las aspiraciones más acuciantes de la sociedad actual y, por tanto, objetivo prioritario y urgente de las industrias farmacéuticas.

Está claramente establecido que las mutaciones en células somáticas juegan un papel clave en la iniciación del cáncer y otros estados del proceso carcinogénico.⁶ Las células tumorales se caracterizan por crecer de forma anormal y descontrolada, por invadir tejidos próximos, por evitar la apoptosis, por producir nuevo tejido vascular (angiogénesis) y por su capacidad de producir metástasis, lo que indica que no están sujetas a los mecanismos de control que el organismo ejerce normalmente sobre las células para regular su comportamiento, como es el control de la multiplicación o las órdenes de apoptosis (muerte celular programada). Podría decirse que un tumor se asemeja a una masa celular normal en continua proliferación.⁷

La movilidad de las células cancerígenas hacia los tejidos circundantes al tumor y la vascularización del mismo son el primer paso en el proceso denominado metástasis. Esta movilidad puede deberse a un conjunto de factores, intrínsecos tales como mutaciones en determinados genes y como consecuencia el cambio en la expresión genética, y extrínsecos como el microambiente que rodea al tumor.⁸

Actualmente, el tratamiento del cáncer se acomete por tres vías diferentes, que pueden aplicarse en un mismo paciente: cirugía, radioterapia y quimioterapia. En el caso de cirugía y radioterapia sus posibilidades de mejora son muy limitadas, por lo que las mayores esperanzas están puestas en la búsqueda de nuevos fármacos (quimioterapia) que minimicen la utilización de las técnicas quirúrgicas y radiológicas.

En este contexto, nuestro grupo de trabajo ha venido desarrollando en los últimos años una línea de investigación dedicada a la preparación de compuestos con potencial actividad anticancerosa utilizando derivados de azúcares como materiales de partida. Hemos publicado la síntesis de derivados quirales de ciclofosfamidas,⁹ y de un

importante número de compuestos que pueden ser utilizados como transportadores de fármacos, uniendo el resto azucarado convenientemente funcionalizado al agente alquilante clorambucilo,¹⁰⁻¹² ya que es conocido que el uso de restos de azúcares en moléculas con actividad anticancerosa puede ayudar a localizar la acción del fármaco, debido a que las células tumorales en rápido crecimiento tienen mayor demanda de metabolitos primarios que las células sanas.¹³⁻¹⁵ El estudio de la toxicidad y de inhibición de la proliferación celular de algunos de estos compuestos fue llevado a cabo en diversas líneas celulares cancerosas.^{10,16}

En nuestro Departamento hay una larga tradición en el estudio de la química de los hidratos de carbono que nuestro grupo de investigación, entre otros, continúa en la actualidad. Nuestra aproximación, que se plasma en esta Tesis Doctoral, consiste en explotar varias líneas de investigación sólo aparentemente diferentes y cuyos resultados se potencian mutuamente aumentando sinérgicamente el valor de la investigación global. En primer lugar, y en conexión con lo anteriormente citado, hemos aprovechado la gran diversidad química y estereoquímica que presentan los azúcares, para desarrollar una línea de investigación en la que la molécula de monosacárido actúa como inductor quiral en reacciones estereoselectivas. Se trata de utilizar el hidrato de carbono, como fuente de quiralidad para desarrollar estrategias que generen funciones sintéticamente relevantes de una manera estereoselectiva. Así, previamente, hemos desarrollado procedimientos sintéticos para la preparación de oxazolidinas, oxiranos y ciclopropanos quirales derivados de azúcares. Concretamente, hemos descrito la síntesis estereoselectiva de oxazolidinas quirales derivadas de 2-amino-2-desoxi-D-riosa y el estudio de su reactividad frente a nucleófilos,¹⁷ así como el uso de estas oxazolidinas como auxiliares quirales en la síntesis asimétrica de oxiranos derivados de amidas α,β -insaturadas.¹⁸ También hemos publicado la epoxidación estereoselectiva de alquénil glicósidos derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (D-glucosamina)^{19,20} y la epoxidación y ciclopropanación selectiva de derivados de la D-galactosa.²¹ Además, hemos utilizado derivados de azúcares como organocatalizadores en reacciones de epoxidación enantioselectivas.^{22,23}

En esta Tesis hemos extendido el uso de carbohidratos al estudio de nuevas reacciones estereoselectivas, como la formación de dioles y aziridinas quirales. En segundo lugar, nuestro grupo, ubicado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, ha dedicado gran parte de su esfuerzo investigador en utilizar los hidratos de

carbono como fuente de sustancias con potencial actividad biológica. En este sentido, en la tesis que aquí se presenta se han sintetizado derivados de glicolípidos y derivados aziridínicos con alto potencial biológico.

La idea subyacente es minimizar los efectos secundarios propios de la quimioterapia usada en el tratamiento del cáncer uniendo la fracción activa a un metabolito primario como es un hidrato de carbono por el que las células cancerosas, en rápido crecimiento, presentan una gran demanda. Así, intentaremos conseguir una alta selectividad de nuestros nuevos compuestos sintetizados con alto potencial biológico frente a las células cancerígenas.

Por otro lado, y en la misma línea de la búsqueda de compuestos estereoquímicamente puros y como fruto de mis diversas estancias en la Universidad de Estocolmo, en el grupo del Profesor Armando Córdova, en esta Tesis se presenta la puesta a punto de una nueva metodología de catálisis heterogénea usando partículas de Paladio y una amina quiral derivada de prolina como co-catalizador, dando lugar a una catálisis altamente enantioselectiva. El uso de metales de transición como catalizadores ha impulsado el desarrollo de la catálisis asimétrica en reacciones en cascada en estos últimos años.^{24,25}

Además, y como consecuencia de nuestra colaboración con el grupo de la Profesora Francisca Cabrera Escribano (FQM-142), dentro del Proyecto P09-AGR-4597 financiado por la Junta de Andalucía, hemos abordado la posible utilización de quitosanos como productos de partida de sustancias de alto valor biológico. El planteamiento de este proyecto surge como solución a los problemas económicos y medioambientales que está generando el cangrejo rojo (*Procambarus clarkii*) como especie invasora de las marismas del río Guadalquivir. La gran proliferación de esta especie está generando grandes pérdidas económicas al sector arrocero de la marisma y la generación de gran cantidad de residuos (exoesqueleto del cangrejo) en las empresas que tratan de lograr un aprovechamiento del mismo mediante la comercialización de su carne.

La Tesis que se presenta supone una profundización en dos líneas generales básicas, síntesis estereoselectiva usando derivados de carbohidratos como inductores

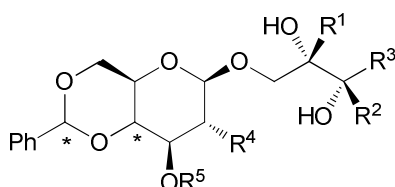
quirales o catálisis asimétrica, y en segundo lugar la búsqueda de nuevos compuestos con potencial actividad farmacológica.

2. OBJETIVOS

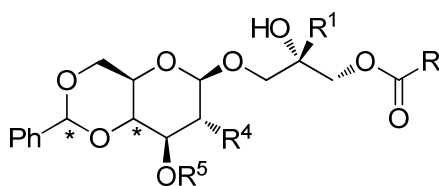
2.1. Uso de hidratos de carbono como inductores quirales en reacciones estereoselectivas.

2.1.1. Dihidroxilación estereoselectiva de alquenil glicósidos.

Este primer objetivo se presenta como continuación natural de los trabajos precedentes realizados por nuestro grupo de investigación. Se pretende estudiar el uso de hidratos de carbono como inductores quirales en la reacción de dihidroxilación selectiva de alquenil glicósidos, para obtener derivados de glicosilglicerol. Cabe destacar que será la primera vez que se aplicaran las condiciones descritas por Donohoe a derivados alquenilglicósidos.

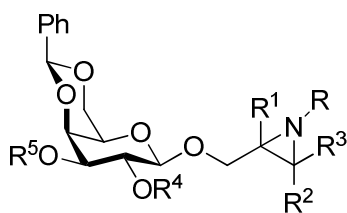


Se trata, en definitiva de la primera etapa hacia la síntesis quiral de glicolípidos complejos naturales, ampliamente distribuidos en la Naturaleza y de análogos de ellos. Buscaremos la obtención de derivados quirales sustituidos que además actuarán como intermedios en la síntesis de una variedad de glicolípidos con potencial actividad biológica.



2.1.2. Aziridinación estereoselectiva de alquenil glicósidos.

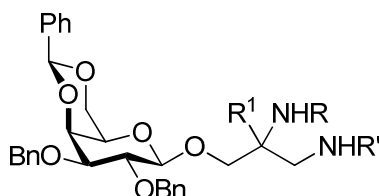
Este objetivo trata de la obtención de una biblioteca de aziridinas diferentemente sustituidas mediante reacciones de aziridinación estereoselectivas a partir de alquenil glicósidos derivados de la D-galactosa. Es interesante resaltar, que es la primera vez que se utiliza un carbohidrato como inductor de quiralidad en reacciones de aziridinación directa de alquenos.



Las aziridinas son anillos funcionalizados de tres miembros de gran importancia en síntesis orgánica. En la literatura de las últimas décadas se encuentran ampliamente difundidas diferentes metodologías de síntesis de aziridinas, así como su reactividad química y su utilidad como intermedio clave en síntesis asimétrica. Por otra parte, la función aziridina está presente en diversos productos naturales, como azinomicinas y mitomicinas, compuestos antibióticos y antitumorales utilizados para el tratamiento de una amplia gama de tumores. La actividad de todos estos compuestos radica en la reactividad del anillo de aziridina como agente alquilante.

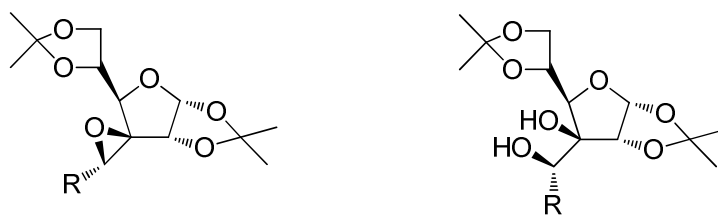
2.1.3. Reacción de apertura regio- y estereoselectiva de aziridinas derivadas de hidratos de carbono.

Dada la importancia de las aziridinas como intermedios claves en la obtención de compuestos naturales, y en derivados sintéticos, que contienen nitrógeno debida sobre todo a su capacidad a dar la reacciones de aperturas nucleofílicas del anillo de manera regio- y estereoselectiva, nos planteamos en esta Tesis explorar también esta ruta sintética a partir de los compuestos preparados según el apartado anterior. Los nuevos compuestos tienen la estructura general siguiente:



2.1.4. Epoxidación y dihidroxilación selectivas de alquenil derivados de D-glucofuranosa.

Como extensión natural de nuestra investigación se presenta la síntesis estereoselectiva de nuevos oxiranos y dioles quirales utilizando metodologías seguidas anteriormente por nuestro grupo de trabajo; en concreto nos proponemos la síntesis estereoselectiva de nuevos derivados de D-glucofuranosa con alto potencial biológico.



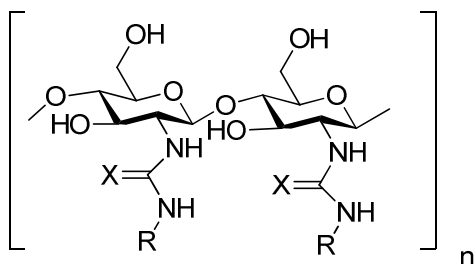
Estos oxiranos podrán dar lugar mediante su apertura con diferentes aminas a aminoalcoholes; los cuales pretendemos emplear en organocatálisis asimétrica mediante metodologías usadas anteriormente por nuestro grupo de investigación, para reacciones de epoxidación enantioselectiva.

2.2. Evaluación biológica de la actividad antitumoral de los compuestos sintetizados anteriormente.

Es objetivo de esta Tesis el realizar ensayos preliminares de actividad citotóxica selectiva de los productos sintetizados. Estos ensayos de citotoxicidad se han realizado en líneas celulares de cáncer de pulmón (A549), de cáncer de mama (MCF-7) y de melanoma (UACC-62), utilizando como control positivo los fármacos cisplatino y 5-fluorouracilo usados para el tratamiento quimioterapéutico de este tipo de cánceres. Para el estudio de la selectividad de los nuevos compuestos se ensaya la citotoxicidad en líneas celulares sanas (MCR-5, MCF-10, VH-10). En último lugar se presenta el inicio de los estudios de mecanismo de acción.

2.3. Síntesis de nuevos derivados de quitosano con alto valor añadido.

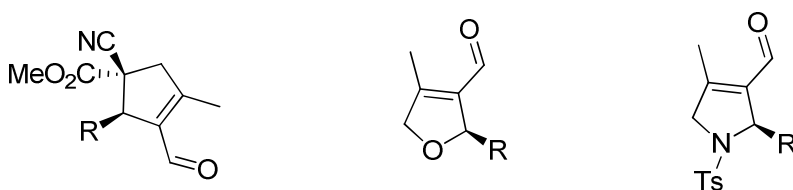
En este apartado estamos desarrollando, la química del quitosano en busca de nuevos compuestos que modifiquen las propiedades quimicofísicas de este polímero y que tengan aplicación práctica tanto en el campo farmacéutico como químico. Para ello se pretende la preparación de nuevos derivados del quitosano: catiónicos, aniónicos, lipofílicos y anfifílicos. Estos derivados se obtendrán uniendo la cadena fisicoquímicamente activa (apolar, catiónica, aniónica, anfifílica) al esqueleto del quitosano a través de un puente urea o tiourea, también fisicoquímicamente activo.



2.4. Puesta a punto de reacciones de ciclación enantioselectiva mediante catálisis heterogénea por combinación de amina y metal de transición.

El concepto de catálisis heterogénea mediante la combinación de un metal de transición y una amina para reacciones en cascada enantioselectivas no se ha desarrollado todavía. Una de las principales ventajas que esto presenta es que permitiría el reciclaje de metales de transición caros y no “amigables” con el medio ambiente. Planteamos el uso de una catálisis heterogénea empleando Paladio en combinación con una amina quiral simple como co-catalizador que puedan dar lugar a una cascada de transformaciones enantioselectivas.

Se aplica este nuevo método de catálisis en reacciones asimétricas de Michael/carbociclación que dan lugar a ciclopentenos, y a una variedad de reacciones en cascada para el desarrollo en “one-pot” de valiosos dihidrofuranos y pirrolidinas.



3. ANTECEDENTES

3.1 Uso de hidratos de carbono como inductores quirales en reacciones de dihidroxilación estereoselectiva.

La dihidroxilación mediada por derivados de Osmio es una de las reacciones más útiles sintéticamente y es compatible con una amplia gama de grupos funcionales. La consecuencia básica de la reacción es la adición *sin* de los grupos hidroxilos a un enlace doble carbono-carbono para producir glicoles.^[26-31] La utilidad de esta reacción en el campo de la síntesis orgánica está reforzada por la fácil transformación de los productos de los 1,2-dioles en otros intermedios sintéticamente útiles. Esto resulta más importante cuando estos intermedios sintéticos son precursores de productos con actividad biológica.³² La reacción con OsO₄ es fuertemente acelerada en presencia de aminas que actúan como ligandos, tales como trietilamina, quinuclidina o diazabicciclooctano (Figura 1).^{33,34} Estos ligandos forman un complejo con el OsO₄ que seguidamente reacciona con el alqueno produciendo el intermedio éster Os(VI). Cuando la unión del ligando al éster de Os(VI) se ha producido se añade un reductor y se procesa, obteniéndose el producto 1,2-diol junto con especies de osmio reducidas y el ligando recuperado. (Esquema 1).

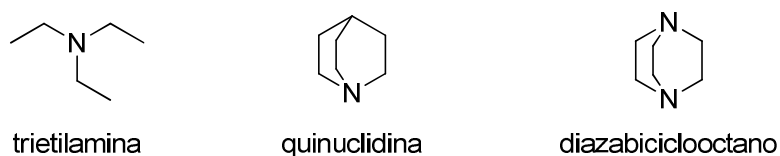
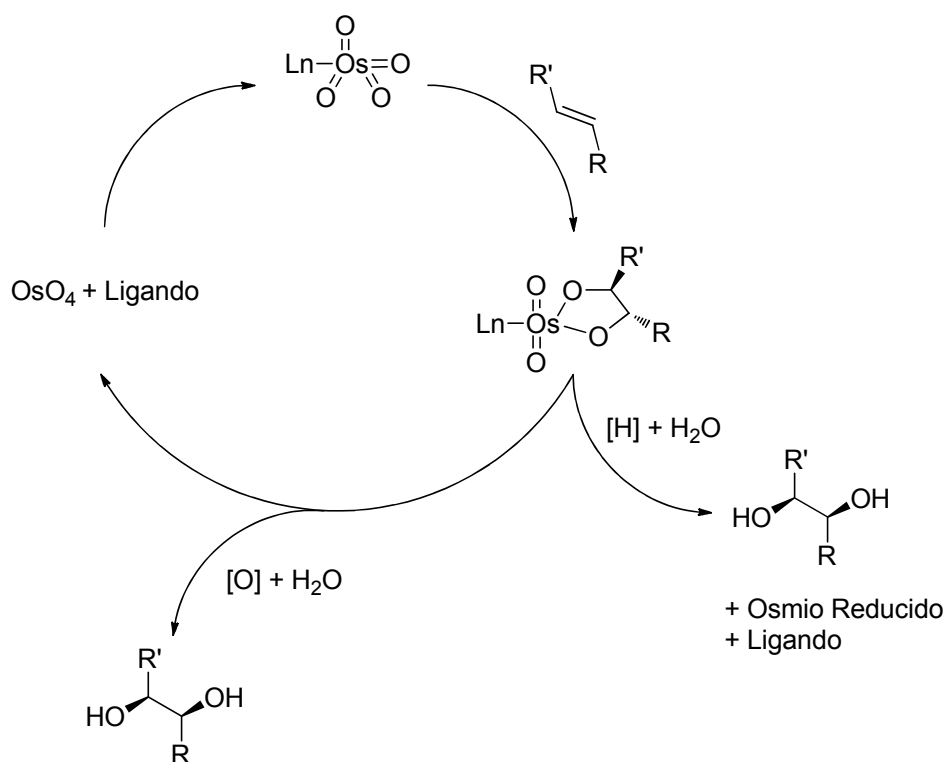


Figura 1

Como se deduce del mecanismo, se consume un equivalente de OsO₄, caro y tóxico, por cada equivalente de alqueno, lo que ha conducido al desarrollo del método de Upjohn, que usa una cantidad estequiométrica de *N*-metilmorfolina *N*-óxido (o análogos) y cantidad catalítica del OsO₄.³¹



Esquema 1

La primera dihidroxilación asimétrica de alquenos fue publicada por S.G. Hentges y K.B. Sharpless que usaron alcaloides derivados de la quinina (cinchona alkaloids) como ligando de coordinación con el OsO₄.³⁵ En este trabajo se presentó la dihidroxilación estequiométrica de varios alquenos usando acetato de dihidroquinidilo resultando de moderados a buenos los niveles de enantioselectividad (37–68% ee).

La disponibilidad de alcaloides pseudoenantioméricos quinina y quinidina (Figura 2) permite la preparación de cualquiera de los dos enantiómeros del glicol deseado usando el ligando apropiado.

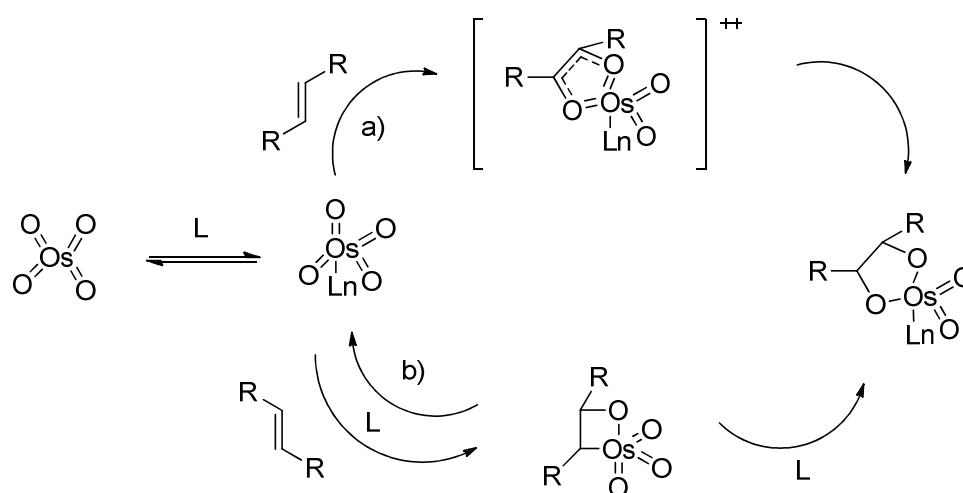


Figura 2

Ligandos quirales 1,2-diamina han sido usados sucesivamente, como ligandos derivados de 1,2-diaminociclohexano,^{36,37} 1,2-difeniletildiamina,³⁸ *N,N'*-dineohexil-

2,2'-bipirrolidina^{39,40} y 1,2-bis-(pirrolidinil)etano⁴¹⁻⁴³ dando lugar a altos niveles de enantioselectividad. Es necesario el uso de cantidades estequiométricas tanto del ligando diamina como de OsO₄ debido a la fuerte coordinación que presentan estos ligandos con el éster intermedio de Os(VI), impidiendo la reoxidación a OsO₄ y por tanto, el uso de OsO₄ en cantidades catalíticas.

Para este caso de la reacción asimétrica, se han propuestos o sugeridos dos caminos de reacción. Así Criegee^{44,45} propuso una cicloadición concertada [3+2] que inmediatamente produce el intermedio Os(VI) mediante el estado de transición (Esquema 2, camino a). El segundo es una adición tipo [2+2] de la olefina al doble enlace osmio-oxígeno, (Esquema 2, camino b).



Esquema 2. Mecanismos propuestos.

Algunas de estas compuestos uniones ligando-éster Os(VI) son estables, sólidos coloreados que se han caracterizados por espectroscopía de RMN. Incluso, sus estructuras cristalinas han sido determinadas por métodos de rayos X.⁴⁶⁻⁴⁸ Como siempre, el procesado final supone la reducción.

La presencia de un ligando quiral afecta al curso estereoquímico de la reacción, y la enantioselectividad de la hidroxilación viene determinada por la energía relativa de los estados de transición diastereoméricos en la cicloadición. El estudio de las características del sustrato y de los catalizadores son importantes en la determinación de las energías relativas de estos estados de transición diastereoméricos para designar la catálisis más eficiente y para predecir la dirección y cuánto de enantioselectiva puede llegar a ser la dihidroxilación de un determinado sustrato. El origen de la

enantioselectividad en la reacción de complejos 1,2-diamina-OsO₄ con alquenos está gobernado por interacciones estéricas entre el complejo OsO₄ y los sustituyentes del doble enlace del sustrato.

Posteriormente, Bennani y col.³⁶ describieron la dihidroxilación estereoselectiva de alquenos terminales, en el cual demuestran que la enantioselectividad y la velocidad de la reacción se ven afectadas por la naturaleza de los sustituyentes simples del sustrato en el doble enlace. Se apreciaron algunos ejemplos de hidroxilaciones con alta enantioselectividad usando complejos 1,2-diamina-OsO₄. Realizaron la dihidroxilación de estireno con alta enantioselectividad (>90% ee) y el mejor resultado fue obtenido usando *N,N'*-bis(3,3-dimetilbutil)-1,2-ciclohexanodiamina (Figura 3) como ligando quiral consiguiendo el glicol de estireno con 99% ee y 70% de rendimiento químico. Sustratos que presentaban sustituyentes alifáticos reaccionaban con una relativa bajada de la enantioselectividad. Las reacciones se produjeron cuando se usan disolventes apróticos (THF, tolueno...) y a bajas temperaturas (-78°C) y requerían cantidades estequiométricas de ligando y OsO₄.

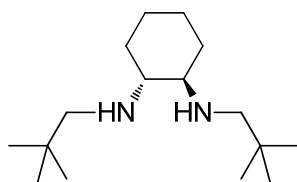
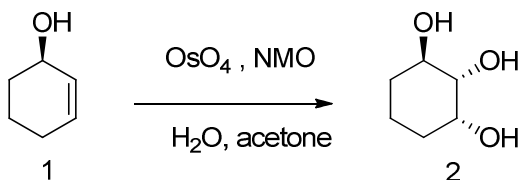


Figura 3

Dentro del campo de la dihidroxilación de sustratos quirales, en 1983, Kishi realizó un estudio a fondo de la dihidroxilación de alcoholes alílicos usando las condiciones estudiadas anteriormente por Upjohn y col.⁴⁹ y demostró que el doble enlace se oxida desde la cara opuesta a la del grupo hidroxilo en estas condiciones estándar (OsO₄/NMO), siendo controlada por factores estéricos⁵⁰ (Esquema 3).



Esquema 3

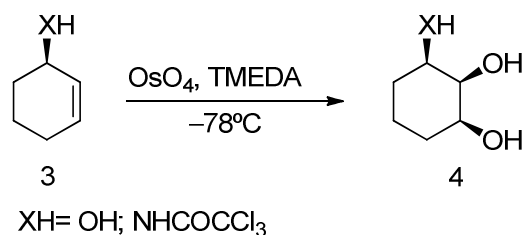
Posteriormente Kishi y col.⁵¹ sometieron a una serie de olefinas a reacción con OsO₄ usando condiciones tanto estequiométricas como catalíticas. En este trabajo demostraron cómo la estereoselectividad de la reacción cuando se usan condiciones estequiométricas es moderadamente más alta que cuando se usan condiciones catalíticas de OsO₄. También demostraron en segundo lugar que el oxígeno del grupo hidroxilo o alcoxilo parece jugar un papel importante en la obtención de un alto grado de estereoselectividad. En este trabajo se observó que la estereoselectividad de la reacción era mayor para *cis*-olefinas que para *trans*-olefinas, lo cual puede ser atribuido a los diferentes grados de preferencia de una conformación eclipsada sobre las otras. La conclusión más importante es que la estereoquímica relativa entre el grupo hidroxilo o alcoxilo existente y el nuevo grupo hidroxilo adyacente introducido de el producto mayoritario era en todos los casos *eritro*.

En contraste con el gran número de investigaciones relativas a diastereoselectividad de esta reacción mediada por grupos hidroxilos encontramos muy pocas referencias al estereocontrol de la reacción con OsO₄ por sustituyentes aminoalílicos.

La osmilación de derivados aminoalílicos generalmente procede con baja o moderada selectividad diastereofacial. Aminas secundarias o terciarias dan lugar a una modesta *sin* selectividad. El análisis mecanístico se complica aún más cuando se forman los complejos de aminas terciarias con OsO₄. Por lo tanto, una analogía paralela de diastereoselectividad en alcoholes alílicos y éteres a la correspondientes aminas sería inoperante. Por otro lado, las dihidroxilaciones de amidas y carbamatos alílicos también transcurren de una manera estereoirregular, dándose lugar tanto con estereoquímica *anti* como *sin*.

Donohoe y col.⁵² describieron el uso de un complejo tetróxido de osmio-tetrametiletilendiamina (OsO₄-TMEDA) que permitió fijar las condiciones para la formación del diol *sin* (contrario a Kishi y Upjohn) que tiene lugar como consecuencia de enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del alcohol alílico y los ligandos oxo que actúan como eficientes aceptores de enlaces de hidrógeno. Por lo tanto, la dihidroxilación es dirigida hacia la misma cara que el grupo hidroxilo del alcohol homoalílico preexistente. También realizaron la dihidroxilación directa de una serie de

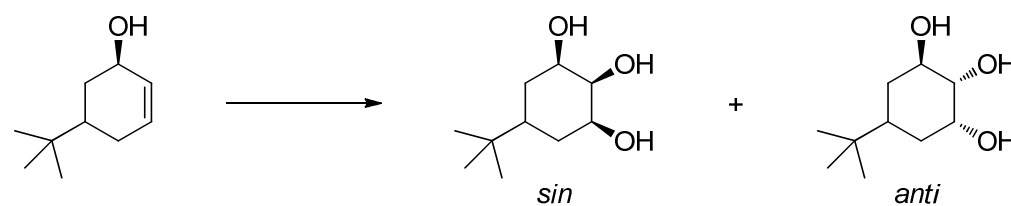
amidas alílicas cíclicas con este sistema describiendo el mismo control a partir del enlace de hidrógeno para obtener el mismo esteroisómero *sin*⁵³ (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción estereocontrolada por TMEDA

En primer lugar Donohoe y col. sintetizaron una serie de alcoholes alílicos cíclicos y los sometieron a oxidación mediante diferentes condiciones^{52a,54} (Tabla 1). Se hizo evidente que el diclorometano permitió que se formaran enlaces de hidrógeno entre el reactivo y el sustrato pero éstos fueron bastante débiles y no fue suficiente para cambiar el transcurso *anti* que seguía la reacción. Sin embargo, cuando se añadió trietilamina a la reacción de OsO₄ y alcohol alílico en diclorometano la estereoselectividad fue cambiando hacia *sin* selectiva. Estos estudios presuponían que la trimetilamina se coordinaba con el osmio y hacía que incrementara la densidad de electrones tanto sobre el metal como sobre el ligando oxo. Esta hipótesis haría la unión Os=O más débil y el ligando oxo mejor aceptor de enlaces de hidrógeno. Llegados a éste momento decidieron intentar una amina bidentada (TMEDA), probando diferentes condiciones de reacción. Si se usa un éter metílico en lugar de un alcohol, se comprueba que los enlaces de hidrógeno son los responsables de la estereoselectividad, obteniéndose mayormente el esteroisómero *sin*.

Tabla 1. Diferentes condiciones usadas por Donohoe y col. para la reacción de dihidroxilación.



Condiciones	<i>sin: anti</i>	Rend (%)
OsO ₄ cat., NMO, acetona, H ₂ O	15:85	91
OsO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , Na ₂ SO ₃	33:67	45
OsO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , Me ₃ N, Na ₂ SO ₃	55:45	50
OsO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , TMEDA, t.a., Na ₂ SO ₃	86:14	55
OsO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , TMEDA, -78°C, Na ₂ SO ₃	96:4	91

Ciertamente la estructura del reactivo formado por la mezcla de TMEDA y tetróxido de osmio resultó ser efectiva para la oxidación asimétrica de alcoholes alílicos cíclicos por la cara más impedida, utilizando éste método en un solo paso se logró la síntesis de condiritol D (Figura 4).

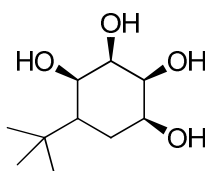
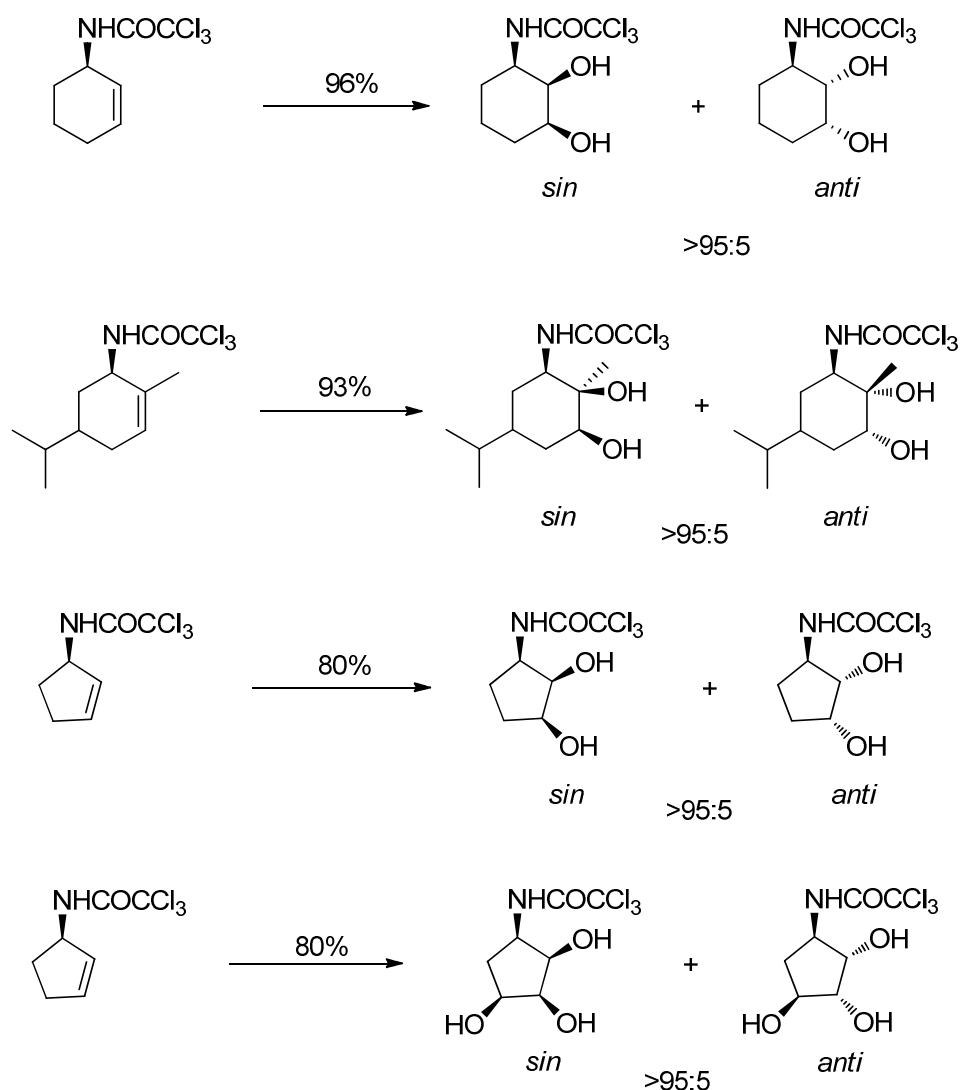


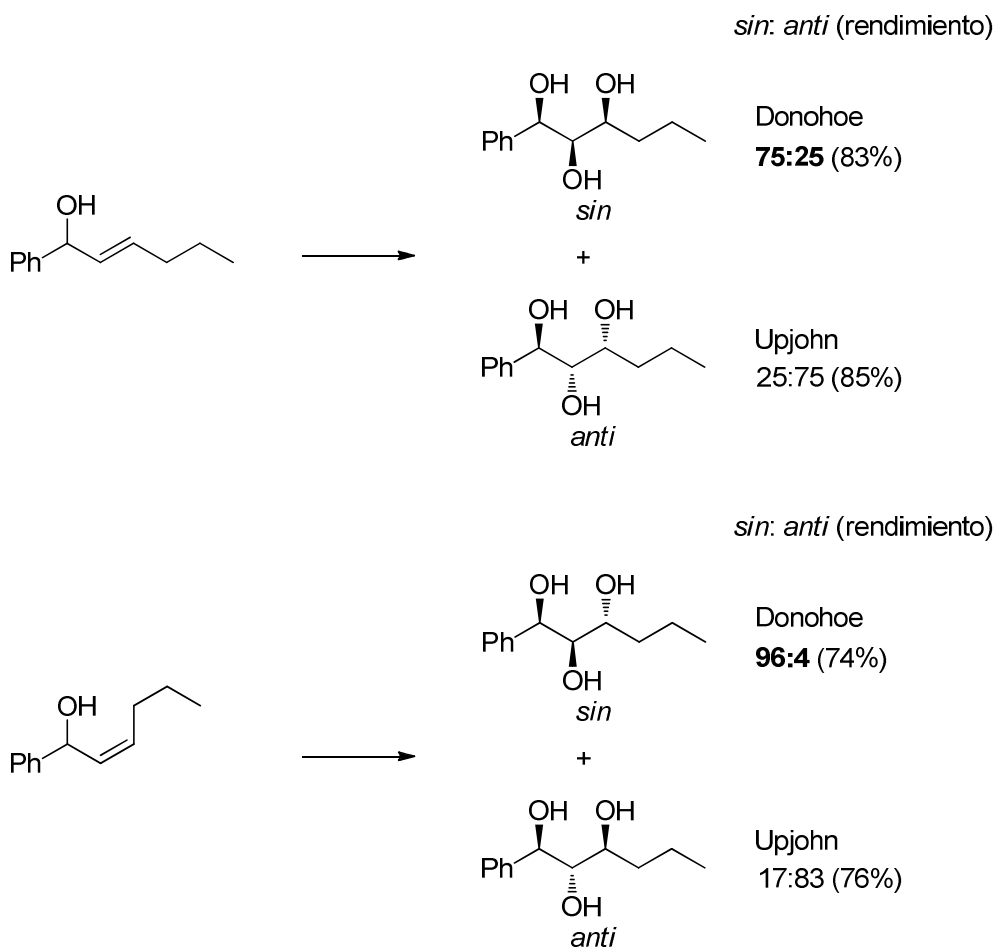
Figura 4

El estudio de esta reacción se extendió a la dihidroxilación de aminas alílicas⁵⁵ (Esquema 5) y se estudiaron diferentes sustratos con diferentes grupos protectores para el nitrógeno, finalmente observando que las tricloroacetamidas fueron las mejores no sólo porque daban los valores más altos de diastereoselectividad sino también por su fácil preparación. A partir de estos estudios con diferentes grupos protectores acil derivados se conoció la correlación entre la acidez del protegido NH y la eficiencia de la reacción de dihidroxilación, volviéndose a evidenciar como factor controlador a los enlaces de hidrógeno.⁵⁶



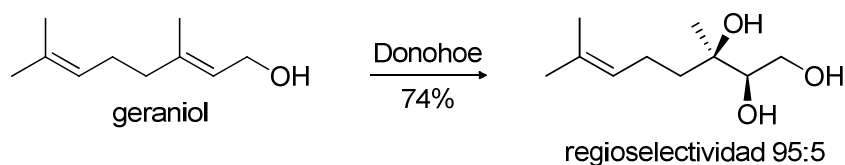
Esquema 5. i) OsO₄ (1 equiv)/TMEDA (1 equiv)/CH₂Cl₂. -78°C; ii) HCl/MeOH.

Posteriormente, se usó la misma metodología descrita por Donohoe en una serie de alcoholes alílicos acíclicos⁵⁷ (Esquema 6). Se obtuvieron de buenos a excelentes niveles de estereoselectividad (*sin*) y siempre opuesto a lo obtenido a los productos obtenidos cuando eran utilizadas las condiciones estándares de oxidación descubiertas por Kishi y Upjohn (*anti*).



Esquema 6

Uno de los primeros experimentos en el que se usó la mezcla $\text{OsO}_4/\text{TMEDA}$ fue la oxidación de geraniol (Esquema 7), aquí podemos observar la regioselectividad dirigida oxidando un doble enlace preferentemente sobre otro. Sharpless describe la oxidación del doble enlace más rico en electrones, es decir, entre los C-6,7 de este compuesto; por el contrario, Donohoe describe la oxidación regioselectiva del alqueno C-2,3. Otra vez se pone aquí de manifiesto que el enlace de hidrógeno es responsable de la oxidación en estas últimas condiciones.

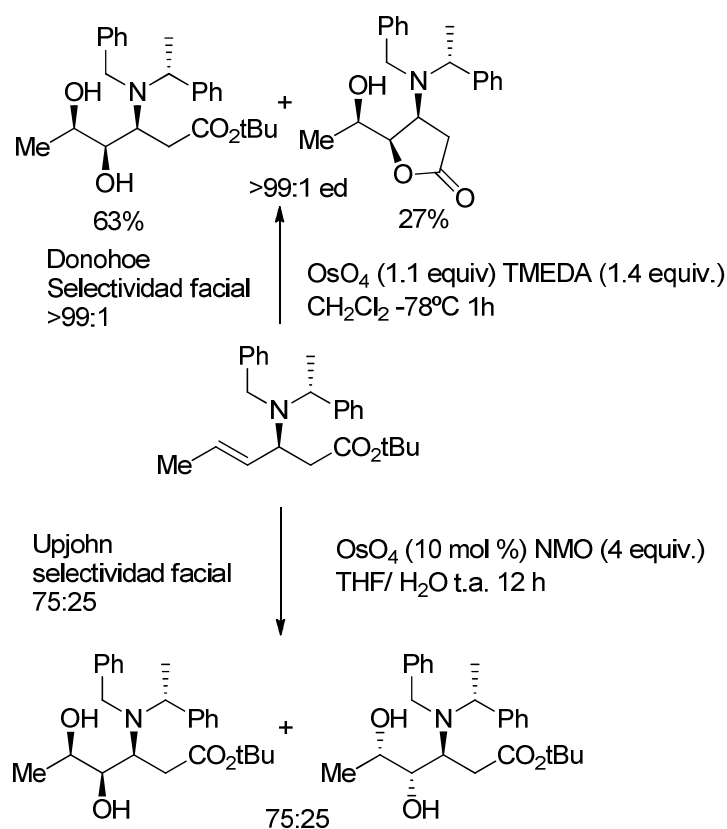


Esquema 7

En 2011, Davies y col.⁵⁸ describieron la dihidroxilación estereoselectiva para la síntesis asimétrica de 3-amino-3,6-didesoxi-L-talosa, residuo glicosídico presente de

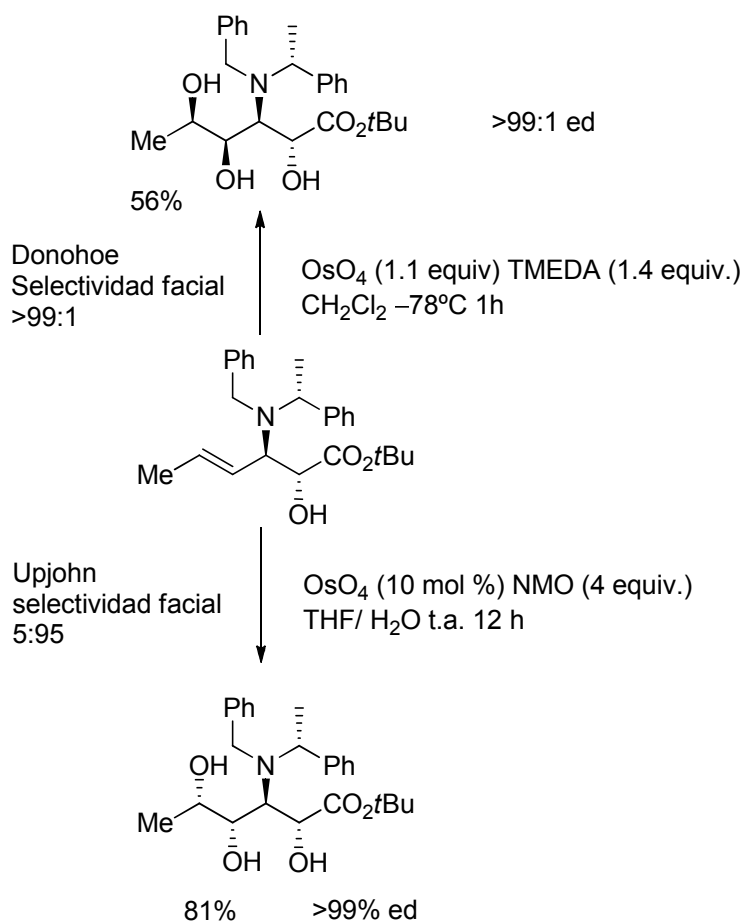
fluvirucina B₁, potente agente antibacteriano y antiviral usando las condiciones descritas por Donohoe (OsO₄/TMEDA) que procede con selectividad diastereofacial.

Davies y col. también investigaron la dihidroxilación de un β-amino éster inicialmente en las condiciones desarrolladas por Donohoe y col. (complejo OsO₄/TMEDA) dando lugar a una mezcla 68:32 de diol y la correspondiente lactona (derivada de en la ciclación in situ del diol), que indica la completa selectividad facial para la reacción de dihidroxilación. La cromatografía por columna permitió el aislamiento de diol en 63% rendimiento y la lactona con un rendimiento del 27%, como un solo diastereoisómero en cada caso. La configuración relativa del diol se estableció por análisis de Difracción de rayos X, siendo la configuración absoluta (3*S*,4*R*,5*R*). Dihidroxilación del β-amino éster en condiciones de Upjohn (OsO₄ catalítico/NMO) dio lugar a la formación de una mezcla de productos, de los cuales los componentes principales (>90%) fueron dioles, en proporción 75:25. La purificación mediante cromatografía en columna dio una mezcla 75:25 de dioles y con un 75% de rendimiento (Esquema 8).



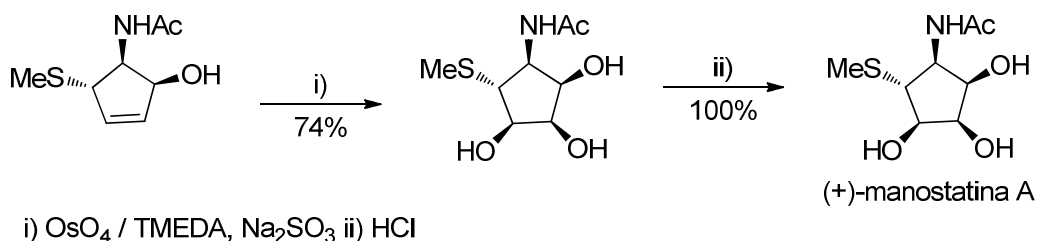
Esquema 8

Posteriormente estudiaron el efecto de la incorporación de un grupo hidroxilo adicional al sustrato β -amino éster. Dihidroxilación de β -amino- α -hidroxiéster bajo condiciones de Donohoe dio lugar al triol en $>99:1$ ed. La purificación permitió el aislamiento del triol con un 56% de rendimiento como un sólo diastereoisómero. Por lo tanto, la presencia del nuevo grupo, más alejado, no afecta ni el sentido ni la magnitud de la selectividad facial de la reacción de dihidroxilación bajo condiciones de Donohoe en este tipo de sustratos. Dihidroxilación bajo condiciones Upjohn procedió con selectividad diastereofacial contraria para dar el triol en 95:5 ed, que permite aislar al diastereoisómero mayoritario con un rendimiento del 81% prácticamente puro ($>99:1$ ed) tras la purificación cromatográfica (Esquema 9). En este caso, por lo tanto, la presencia del grupo (*R*)- α -hidroxi no sólo mejora la modesta selectividad diastereofacial que se observó en la dihidroxilación de β -amino éster sino que también confiere diastereoselectividad excelente en el proceso de dihidroxilación. Esta diastereoselectividad antípoda ha sido observada previamente en reacciones de dihidroxilación bajo condiciones de Upjohn y Donohoe en las reacciones de sustratos que son conformacionalmente limitadas (a menudo cíclico) y que, invariablemente, poseen un grupo alílico funcionalizado donador de enlaces de hidrógeno. En estos sustratos, las selectividades diastereofaciales opuestas de estos procedimientos de dihidroxilación se atribuye por lo tanto a la capacidad del complejo $\text{OsO}_4/\text{TMEDA}$ para participar como un aceptor de enlaces de hidrógeno. Aquí, cuando se aplica la reacción de dihidroxilación a sistemas menos rígidos, Davies y col. demuestran que en estos casos la presencia del grupo hidroxilo adyacente no es un requisito imprescindible previo para la obtención de la selectividad diastereofacial.



Esquema 9

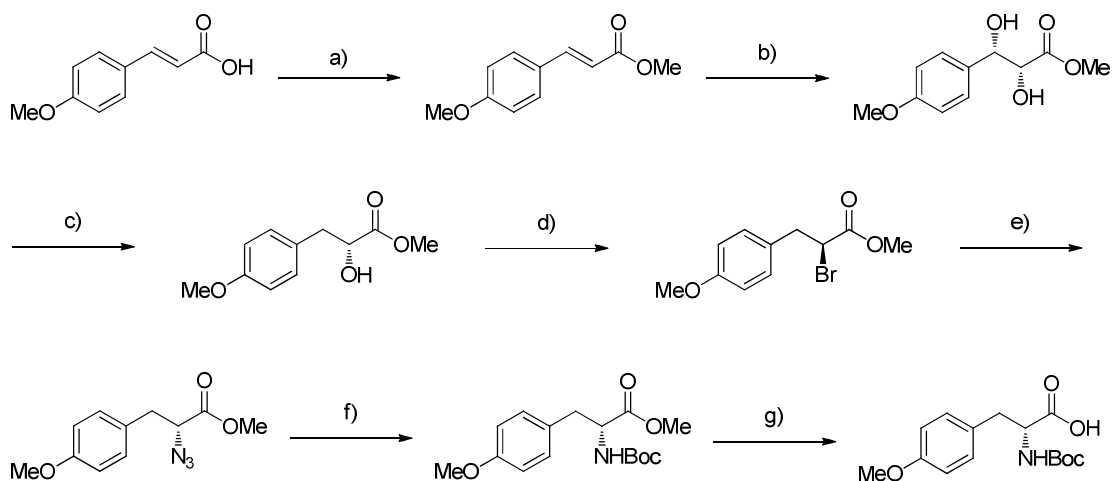
La síntesis asimétrica de estos dioles no sólo tienen una gran importancia *per se* sino también como intermedios en la síntesis de moléculas complejas con gran interés biológico. Son varios los ejemplos de síntesis de productos naturales en los que en uno de sus pasos se ha usado la dihidroxilación estereoselectiva usando OsO₄/TMEDA. La síntesis del primer producto natural que usa estas condiciones como control de la estereoselectividad fue la manostatina⁵⁹ (Esquema 10).



Esquema 10

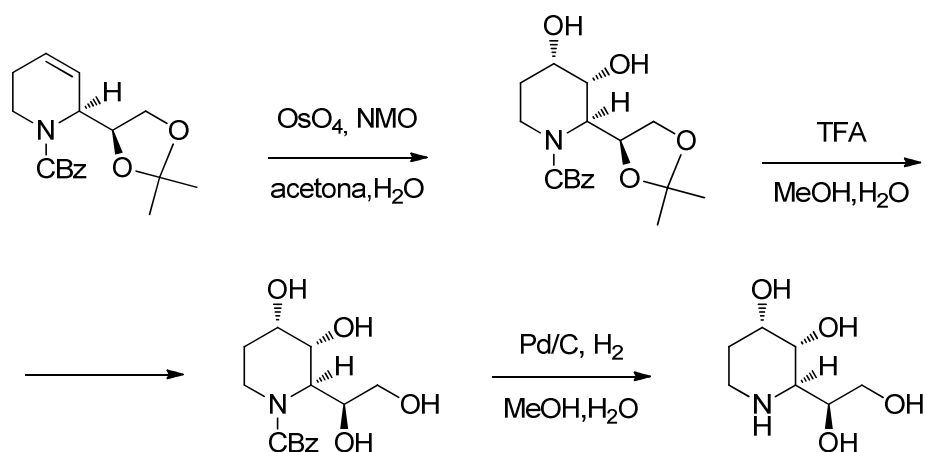
Por otra parte, las condiciones de Sharpless y Kishi también han estado presentes en la síntesis total de productos naturales; como ejemplo de ello podemos citar el

trabajo reciente de Phukan y col.⁶⁰ en el que presentan una ruta sintética para la síntesis de la unidad-B de la criptoficina-24. La dihidroxilación asimétrica descrita por Sharpless es el paso clave en la que se produce la estereoselectividad de esta síntesis (Esquema 11). Las criptoficinas son potentes citotoxinas tumorales selectivas, aisladas en algas. El diol correspondiente fue obtenido con un 87% de rendimiento químico.



Esquema 11. (a) MeOH, SOCl₂, t.a.; (b) K₂OsO₂(OH)₄, (DHQ)₂PHAL, MeSO₂NH₂, *t*-BuOH: H₂O (1:1), 0 °C; (c) Pd/C, H₂, MeOH; (d) CBr₄, TPP, DCM, t.a; (e) NaN₃, DMF, t.a; (f) H₂, EtOAc, Boc₂O; (g) K₂CO₃, H₂O, MeOH, t.a.

También recientemente Nash y col.⁶¹ describieron la síntesis estereoselectiva de la D-3-epifagomina a partir de D-glicaraldehído acetónido, en la cual el primer paso de la ruta sintética consiste en una dihidroxilación selectiva. La D-fagomina que se encontró en fuentes vegetales tiene un efecto potente como antihiperlipérmico, reduce la concentración postprandial de glucosa en sangre y modula la adhesión bacteriana. Este comportamiento confiere a este compuesto un uso práctico potencial como un suplemento dietético y como alimento funcional con la capacidad de reducir los riesgos de salud asociados con un consumo excesivo de hidratos de carbono de metabolismo rápido o un exceso de bacterias potencialmente patógenas. Variaciones en la estructura de fagomina condujo a análogos con una actividad biológica diferente, por ejemplo, la 3-*epi*-fagomina que se encontró que era un inhibidor más potente de isomaltasa y β-galactosidasas mientras que no inhiben α-galactosidasa subrayando por ello la importancia de la síntesis de análogos (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de análogo de 3-D-*epi*-fagomina.

En esta Tesis abordamos el del uso de hidratos de carbono como sustratos para la hidroxilación quiral de alquenos, del que no hay antecedentes en la bibliografía, tal como queda patente en el recorrido realizado.

3.2 Uso de hidratos de carbono como inductores quirales en reacciones de aziridinación estereoselectiva.

Las aziridinas han atraído una considerable atención debido a sus notables propiedades químicas. La alta energía de tensión asociada con el anillo de aziridina permite la fácil escisión del enlace C-N. Por lo tanto, las aziridinas pueden someterse a reacciones de apertura de anillo con una serie de nucleófilos de una manera regio- y estereocontrolada con diversos nucleófilos, que proporcionan acceso a una amplia gama de productos importantes que contienen nitrógeno.⁶² o reacciones de cicloadición con dipolarófilos.

Aparte de su importancia como reactivos intermedios, muchos compuestos biológicamente activos contienen también estos anillos de tres miembros. Por lo tanto, la obtención de aziridinas, especialmente aziridinas ópticamente activas, es de gran importancia en química orgánica. En particular, son importantes las propiedades antitumorales y antibióticas de un gran número de compuestos que contienen el grupo aziridina, además de otras propiedades biológicas. Esto hace por sí mismo muy atractiva la síntesis de estos compuestos.⁶³ Las aziridinas, con alto poder como agentes electrofílicos, tienen una potencia por sí mismas *in vivo* por su capacidad para actuar como agentes alquilantes de ADN mediante la apertura del resto aziridínico.

Las relaciones estructura-actividad han identificado al anillo de aziridina como esencial para la actividad antitumoral, y una gran cantidad de trabajo se ha centrado en sintetizar derivados de estos productos naturales con mayor potencia. Se han sintetizado varios agentes antitumorales relacionados con mitosanos y mitomicinas (Figura 5), por ejemplo, y han demostrado poseer actividad contra una variedad de cánceres.

De hecho, las aziridinas han atraído gran interés para los químicos durante años, debido a su fácil transformación en compuestos farmacológicamente y biológicamente activos, su aparición como subunidades en estructuras de sustancias de origen natural, sus actividades antitumorales y antibióticas, su uso como precursores para ligandos quirales y su aplicación como inductores quirales para la síntesis de diversos compuestos quirales de nitrógeno, tales como aminas quirales, aminoácidos, ácidos β -aminosulfónicos, aminoalcoholes, alcaloides, antibióticos β -lactámicos...

La primera síntesis de una aziridina fue descrita por Gabriel en 1888;⁶⁴ desde aquí, el desarrollo de la síntesis química de aziridinas ha avanzado enormemente hasta los años recientes.

Se han invertido grandes esfuerzos en realizar la síntesis total de mitomicinas, dando lugar a productos muy potentes como antibacterianos y anticancerígenos. Las mitomicinas de mayor presencia en la naturaleza son la mitomicina C, mitomicina A y mitomicina K. Éstos han llegado a ser los fármacos más efectivos frente a carcinoma y otros tumores sólidos.⁶⁵

Desde la primera síntesis de una mitomicina realizada por Kishi,⁶⁶ algunos químicos orgánicos han seguido intentando la síntesis de estas mitomicinas, un ejemplo de ello es Fukuyama y col. que en 18 pasos a partir de una chalcona fácilmente asequible lograron la síntesis de mitomicinas naturales.⁶⁷

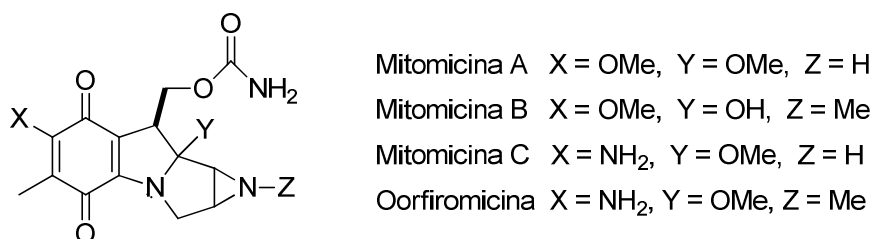
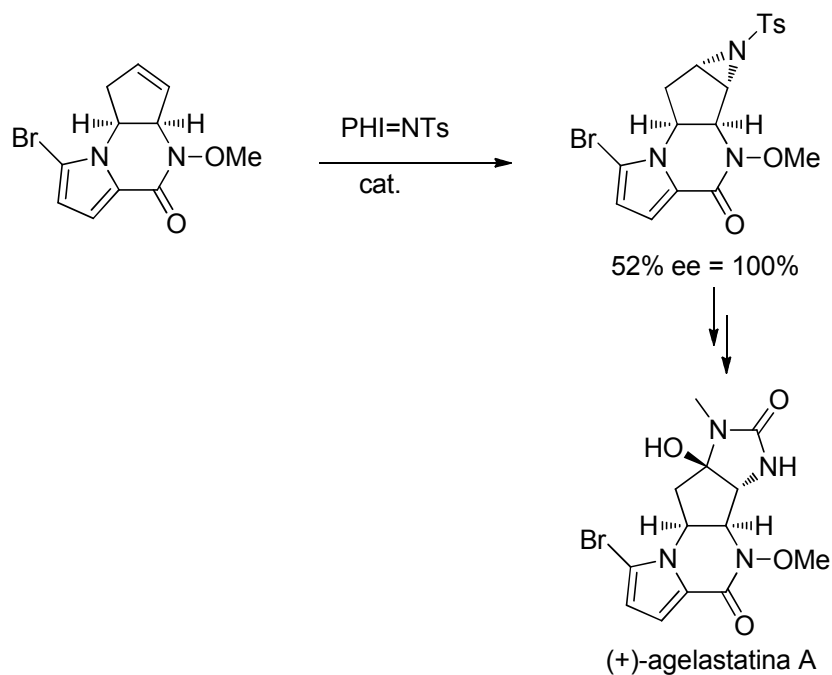


Figura 5

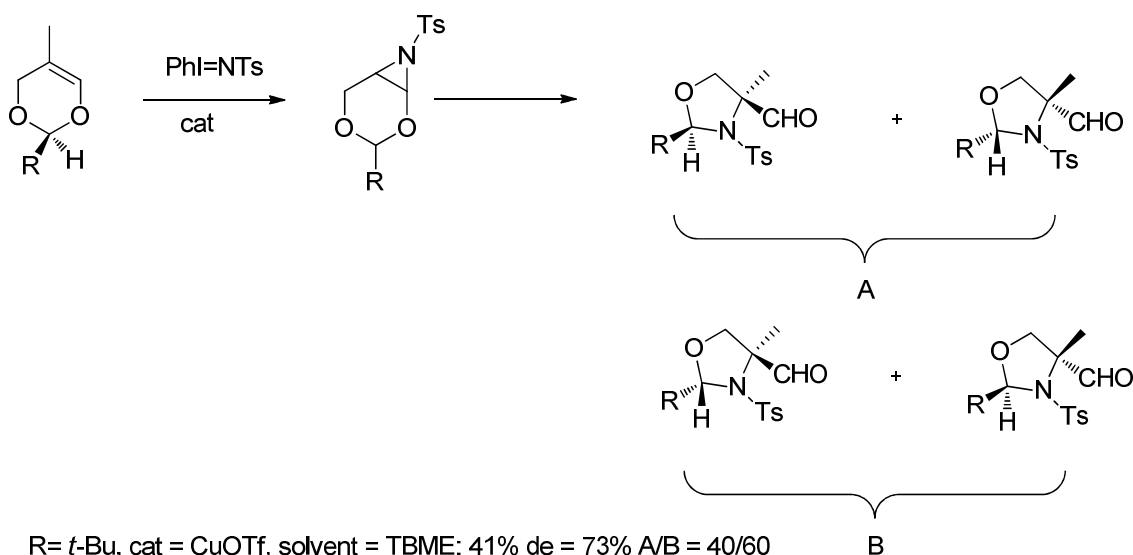
Las aziridinas quirales pueden ser preparadas por métodos catalíticos asimétricos o a partir de auxiliares quirales. Las principales estrategias para la síntesis de aziridinas quirales se pueden clasificar como: aziridinación de olefinas, transformación de carbonilo a iminas, reacciones de ciclación, reacciones de iluros, aza-Darzens y reacciones tales como la contracción del anillo. La transferencia del átomo de nitrógeno a alquenos es una estrategia particularmente atractiva para la generación de aziridinas a causa de la alta disponibilidad de materiales de partida olefinicos y el carácter directo del proceso. Hay dos métodos generales para la adición de nitrenos y nitrenoides a alquenos, que implican un mecanismo de uno o dos pasos. Nitrenos y metalonitrenos se adicionan a alquenos mediante reacción directa de aziridinación, mientras nitrenoides no metálicos reaccionan generalmente a través de un proceso de adición-eliminación. La aziridinación mediante transferencia de nitreno a los alquenos se lleva a cabo típicamente mediante el uso de un reactivo de transferencia de nitreno. La fuente de nitreno para esta reacción, un nitreno o un nitrenoide, se puede generar mediante diferentes metodologías, tales como la reacción catalizada por metales [*N*-(*p*-toluenosulfonil)imino],⁶⁸ la oxidación de aminas primarias, la α -eliminación de HX a partir de una amina o amida con un átomo electronegativo X unido al grupo NH, la termolítica o fotolítica descomposición de organilazidas y la α -eliminación de haluros metálicos a partir de *N*-arenosulfonilo-*N*-haloaminas.

Evans y col.⁶⁹ describieron la aziridinación asimétrica de alquenos catalizada por cobre utilizando [*N*-(*p*-toluenosulfonil)imino]feniliodinano (PhI=NTs). Este proceso ha sido aplicado con éxito para la síntesis total de varios productos naturales o productos biológicamente activos como β -agelastatina, con actividad nanomolar contra varias líneas celulares cancerígenas. Además este producto natural inhibe la kinasa glucógeno sintetasa 3b, lo cual ha propiciado que sea usado en el tratamiento del Alzheimer. Así, Trost y Dong publicaron una síntesis total de β -agelastatina A basada en la aziridinación de una piperazinona quiral⁷⁰ (Esquema 13). Esta reacción fue llevada a cabo en presencia de PhI=NTs como fuente de nitreno y con cantidad catalítica de un nuevo complejo N-heterocíclico de cobre, dando la correspondiente aziridina, enantioméricamente pura, con rendimientos moderados. Esta aziridina quiral fue seguidamente transformada en la esperada β -agelastatina en 4 pasos.



Esquema 13. Síntesis de (+)-agelastatina A mediante aziridinación catalizada por cobre de piperazinona quiral usando PHI=NTs.

Posteriormente, Flock y Frauenrath aplicaron esta metodología para la aziridinación de dioxanos quirales.⁷¹ Inesperadamente, la reacción catalizada por cobre de 5-metil-4*H*-1,3-dioxanos quirales con el nitreno generado a partir de PHI=NTs produjo los correspondientes 4-metil-1,3-oxazolidina-4-carbaldehidos, a través de un proceso de reordenamiento, con una diastereoselectividad por encima del 73% ed (Esquema 14). Cuando la reacción fue probada en otros disolventes diferentes a TBME, tales como acetonitrilo, acetona o diclorometano, se obtuvo una mezcla diastereoisomérica, pero con respecto a la diastereoselectividad del paso intermedio de transferencia de nitrógeno, la reacción demostró no ser selectiva.

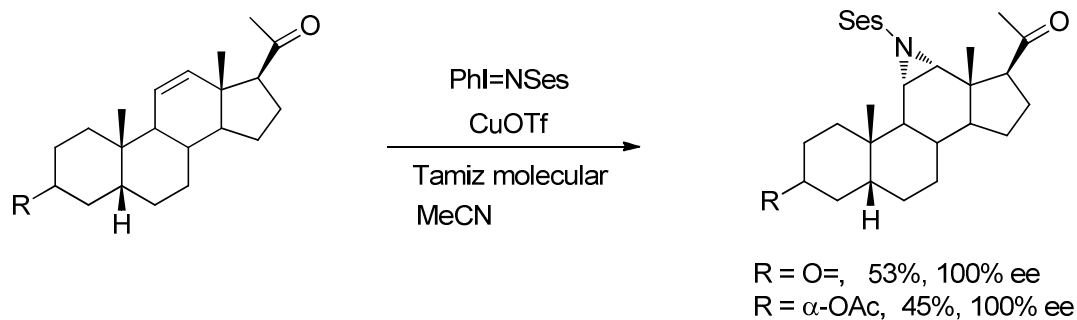


R = *t*-Bu, cat = CuOTf, solvent = TBME: 41% de = 73% A/B = 40/60
 R = *i*-Pr, cat = CuClO₄, solvent = TBME: 51% de = 30% A/B = 65/35
 R = *i*-Pr, cat = CuClO₄, solvent = MeCN: 60% de = 0% A/B = 90/10
 R = *i*-Pr, cat = CuClO₄, solvent = CH₂Cl₂: 51% de = 0% A/B = 71/29
 R = *i*-Pr, cat = CuClO₄, solvent = acetone: 58% de = 0% A/B = 87/13

Esquema 14. Aziridinación catalizada por cobre de 5-metil-4*H*-1,3-dioxanos usando PhI=NTs.

Sin embargo, una desventaja de esta metodología, es la problemática eliminación del grupo estable *N*-arilsulfonil tanto en la aziridina como en la posterior apertura nucleofílica del anillo de aziridina.

Por esta razón, Dauban y Dodd desarrollaron, como alternativa, la versión en que se usa el trimetilsililetanosulfonil (PhI=NSes) como radical en estos reactivos de yodo, [*N*-(areno-sulfonil)imino]ariliodinanos, con el fin de permitir la fácil eliminación del grupo alquilsulfonil usando una fuente de aniones fluoruro.⁷² Estos usaron el Ses iminoiodano para realizar la aziridinación catalizada por cobre de derivados de 11-pregnano para preparar 11,12-aziridino análogos de esteroides neuroactivos.⁷³ Usando este método, la reacción de 11-pregnano-3, 20-diona o 3 α -11-pregnen-20-ona con PhI=NSes en presencia de cobre (I) triflato dio lugar al correspondiente α,α -11,12-aziridino esteroides con moderados rendimientos (Esquema 15). Los derivados 3 α -acetoxi-11-pregnen-20-ona fueron adicionalmente convertidos vía mediada TASF eliminación del grupo bloqueante *N*-Ses en *N*-metil-11,12-aziridino-3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona, un análogo conformacionalmente rígido de los neuroesteroides endógenos, pregnanolona y un análogo estructural del anestésico general minaxolone.



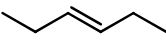
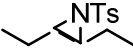
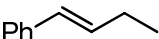
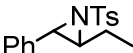
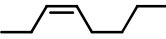
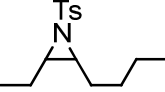




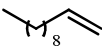
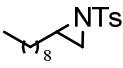


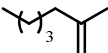
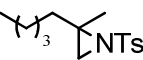

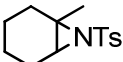
Esquema 15. Aziridinación catalizada por cobre de derivados quirales 11-pregnano usando PhI=NSes .

La aziridinación de alquenos también puede ser lograda usando cloramina-T (*N*-cloro-*N*-sodio-*p*-toluensulfonamida) como fuente de nitreno. En este aspecto, B. Sharpless y col.⁷⁴ como muestra de su interés constante en el desarrollo de procesos de oxidación de olefinas puso a punto un método de aziridinación catalizado por un metal de transición usando cloramina-T (TsNCINa) como fuente de nitrógeno^{75a}. Estos no encontraban un metal de transición catalítico pero observaron que la presencia de bromo inorgánico parecía coincidir con los mejores rendimientos de aziridina observados.^{75b} Estudios sobre el efecto de bromo reveló que una amplia gama de fuentes de bromo (por ejemplo, ZnBr_2 , HgBr_2 , FeBr_2 , CuBr_2 , Br_2 , y NBS) actúan como catalizadores para la aziridinación de olefinas simples usando cloramina-T. Sin embargo, los sustratos desarrollados para estos sistemas son muy limitados, como es el caso del interesante proceso de aziridinación con cloramina-T/ CuCl -catalizada que fue desarrollado por Komatsu y col.⁷⁶

Sharpless y col. realizaron un screening de experimentos identificando un sistema catalizador basado en bromo: tribromuro de feniltrimetilamonio ($\text{PhNMe}_3^+\text{Br}_3^-$, también conocido como PTAB). Este catalizador proporcionó rendimientos de buenos a excelentes en la obtención de aziridinas a través de una amplia gama de olefinas. La función del PTAB es la de ser fuente de especies positivas de bromo (Br^+) que inicia el ciclo catalítico, y probablemente también como catalizador de transferencia sólido-líquido ayudando a la disolución de cloramina-T en acetonitrilo. Como representaron en la Tabla 2 las olefinas 1,2-disustituidas condujeron a las correspondientes aziridinas en una reacción estereoespecífica y con un rendimiento excelente. Las dos olefinas monosustituidas dieron rendimientos más modestos, aunque todavía en el rango útil. Un caso disustituido, 2-metil-1-hepteno, proporcionó 76% de la aziridina deseada junto con 10% de la sulfonamida alílica que probablemente se ha formado a partir de un proceso

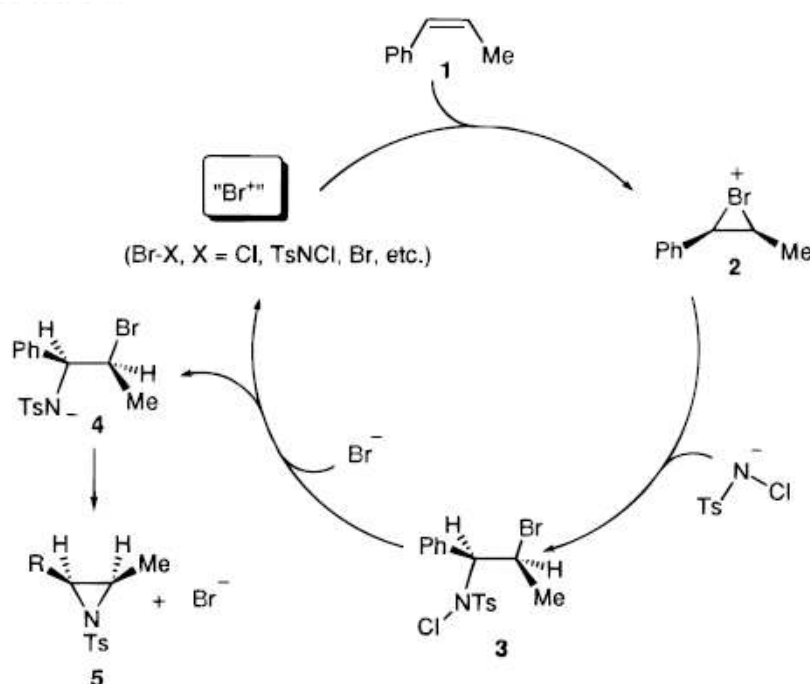
de eliminación que compite con cierre de anillo de aziridina. Los buenos rendimientos se obtuvieron utilizando forma comercialmente disponible de cloramina-T, que es un trihidrato ($\text{TsNCINa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$), con 10% en moles de PTAB en acetonitrilo (0,2 M concentración de olefina) a temperatura ambiente.

Tabla 2. Bromo-catalizada aziridinación de olefinas con TsNCINa .

Entrada	Olefina	Producto	Rend (%) ^b	PF (°C)
1			93 (90)	69–70
2			76 (62)	85–87
3			95 (88)	sirupo
4			89 (72)	82–83
5			86 (80)	71–72
6			54	sirupo
7			68 (65)	88–89
8			76 (60)	sirupo
9			51	90–91

^aProcedimiento general: A una mezcla de 3 mmol de olefina y 3.3 mmol de cloramina-T en 15 mL de acetonitrilo se añadieron 0.3 mmol de PTAB a 25°C. Después de 12 horas de rigurosa agitación, la mezcla de reacción fue concentrada. El sólido resultante fue purificado mediante cristalización. ^bRendimientos después de columna cromatográfica. Los resultados entre paréntesis son de cuando se usa cloramina-T trihidrato en vez de cloramina-T anhidra.

Sharpless y col. en este mismo trabajo propusieron un mecanismo de acción para esta aziridinación catalizada por bromo usando *cis*- β -metilestireno como ejemplo (Esquema 16). La olefina reacciona con la fuente de Br^+ dando lugar al ión bromonio, el cual sufre una apertura bencílica por TsNCl^- formando el β -bromo-*N*-cloro-*N*-toluensulfonamida, posterior ataque de Br^- (o TsNCl^-) sobre el nitrógeno genera el anión y especies de Br-X . Expulsión de Br^- a partir del anión da finalmente lugar a la aziridina y el regenerado Br-X que estará listo para iniciar otra vez el ciclo catalítico.



Esquema 16. Mecanismo de acción de aziridinación catalizada por bromo.

Cuando esta metodología se aplicó a alcoholes alílicos los resultados fueron bastante buenos, sintetizando los nuevos productos aziridínicos (Figura 6) con muy buenos rendimientos químicos (70–97%).

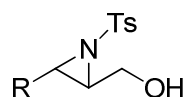
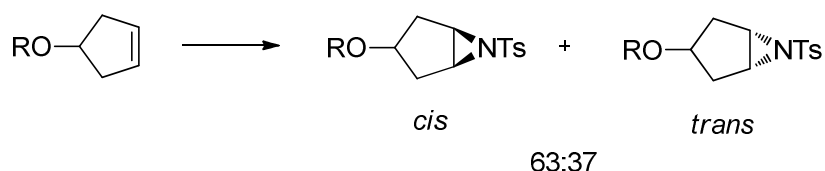


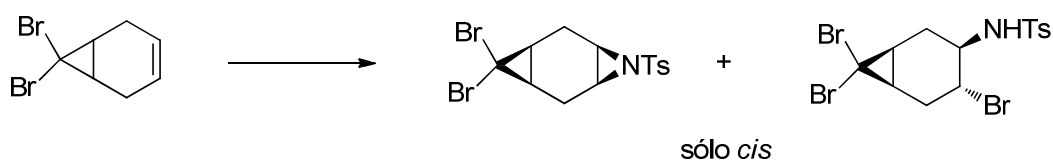
Figura 6

Rosser y col.⁷⁷ usando esta misma metodología publicaron la aziridinación de ciclopentanol protegido dando lugar a una mezcla 63:37 de aziridinas *cis* y *trans* (Esquema 17).



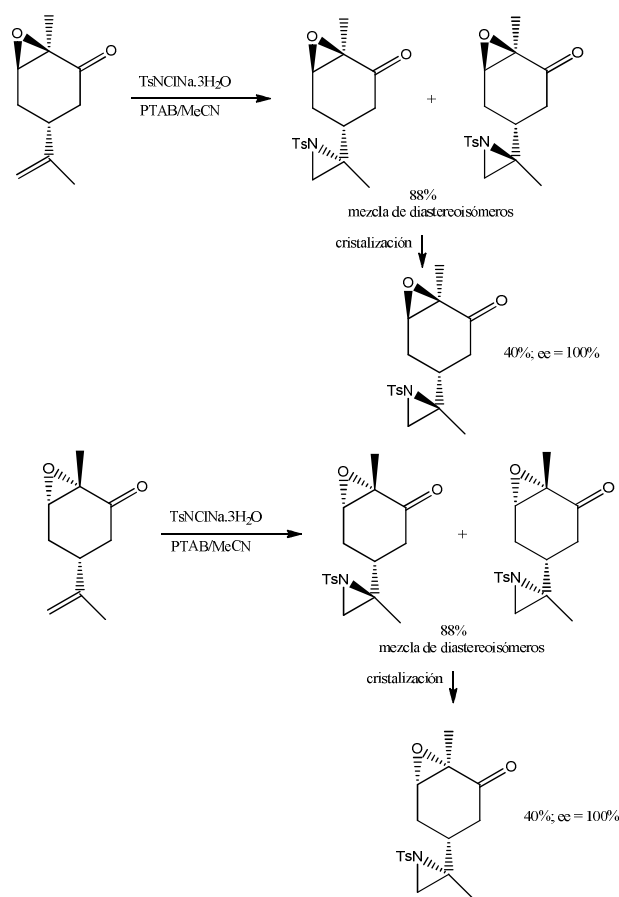
Esquema 17. Aziridinación estereoselectiva de ciclopenteno.

Por otro lugar, O'Doherty y col.⁷⁸ encontraron que la aziridinación de un ciclopropilalqueno fue completamente *cis*-estereoselectiva, dando lugar solamente al producto *cis* y al intermedio amino bromado (Esquema 18).



Esquema 18.

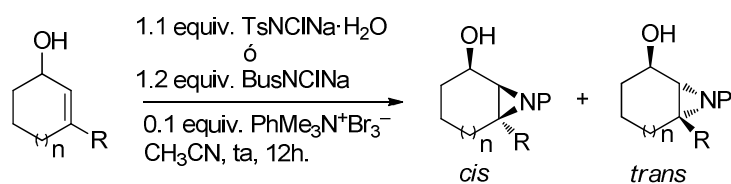
En estos ejemplos se supuso que la bromación ocurre preferentemente en posición *trans* con respecto al sustituyente lo que conduce a una *cis*-aziridinación después de la apertura del bromonio por el nucleófilo de nitrógeno (TsNCINa). Sin embargo, puesto que la bromación del alqueno es probable que sea reversible, puede ser que una más rápida apertura de anillo de un ión *trans* bromonio sea el principal responsable de la *cis*-estereoselectividad de la aziridinación. Esta metodología fue aplicada por Chandrasekaran y col. para la síntesis de enantiómeros de epóxidos *cis*-aziridino a partir de (*R*)-(-)- y (*S*)-(+)-carvonas.⁷⁹ En consecuencia, el tratamiento de epoxicarvonas enantiopuras con cloramina T en combinación con tribromuro de feniltrimetilamonio (PTAB) dio lugar para cada enantiómero a una mezcla de diastereoisómeros de los correspondientes aziridino epóxidos con alto rendimiento. Desafortunadamente, estos autores no hablan de la diastereoselectividad de la reacción, sólo de los rendimientos de los enantiopuros aziridino epóxidos, los cuáles fueron además purificados por cristalización (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de *cis*-aziridino epóxidos derivados de (*R*)-(-)- y (*S*)-(+)-carvonas usando cloramina-T.

Esta es la metodología seguida en esta tesis para la síntesis de las aziridinas derivadas, con el valor añadido de ser la primera vez que se usa un derivado azucarado (β -D-galactosa) como inductor quiral usando esta metodología.

Whitwood y col.⁸⁰ siguiendo esta misma metodología, describieron la aziridinación de alcoholes alílicos cíclicos 3-sustituidos y 1,3 disustituidos. Los alcoholes alílicos cíclicos 3-sustituidos fueron sometidos a la reacción de aziridinación para el estudio de la diastereoselectividad, la cual se determinó a partir de los espectros de ^1H RMN y en los casos posibles se separaron *cis*- y *trans*-hidroxiaziridinas por cromatografía o recristalización (Tabla 3).

Tabla 3. Aziridinación de alcoholes alílicos cíclicos 3-sustituidos

Entrada	n	R	P	<i>cis:trans</i> ^a	Rend de <i>cis</i> (%) ^b	Rend de <i>trans</i> (%) ^c
1	1	H	Ts	60:40	57	25
2	1	Me	Ts	75:25	68	0 ^c
3	1	<i>n</i> -Bu	Ts	70:30	45	13
4	1	Alil	Ts	65:35	71 ^d	-
5	1	homoalil	Ts	70:30	34	12
6	1	<i>i</i> -Pr	Ts	55:45	-	-
7	1	<i>t</i> -Bu	Ts	-	0	0
8	1	Ph	Ts	-	-	-
9	0	H	Ts	60:40	44	23
10	0	Me	Ts	75:25	53	12
11	0	Alil	Ts	65:35	66	22
12	0	homoalil	Ts	65:35	56	15
13	1	H	Bus	70:30	53	0 ^c
14	1	Me	Bus	90:10	34	0 ^c
15	1	Homoalil	Bus	80:20 ^h	68	0 ^c
16	0	H	Bus	80:20	50	0 ^c
17	0	Me	Bus	95:5	42	0 ^c
18	0	Homoalil	Bus	-	51	0 ^c

^aDeterminado por ¹H RMN en el crudo de la reacción. ^bRendimiento después de cromatografía. ^c*trans*-hidroxiaziridina no aislada después de cromatografía. ^d*cis*- y *trans*-hidroxiaziridina aisladas como una mezcla.

En el caso de los alcoholes alílicos cíclicos 1,3-disustituidos los resultados obtenidos fueron en la mayoría de los casos un único producto *cis* apreciable por ^1H RMN del producto crudo y fueron obtenidos con buenos rendimientos químicos (Figura 7).

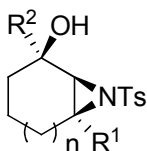
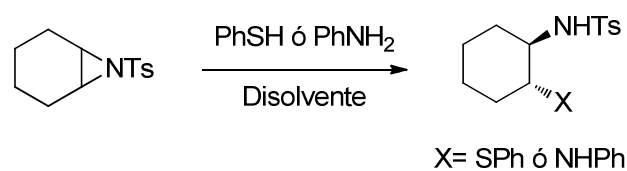


Figura 7

Por otra parte, la reacción de apertura del anillo de aziridina con nucleófilos es un paso sintético muy útil en síntesis orgánica y muchos reactivos han sido recientemente utilizados para esta apertura. Diferentes condiciones de reacción son necesarias para las diferentes aziridinas y nucleófilos porque existe una gran variedad en la reactividad y diversidad estructural de las aziridinas.⁸¹⁻⁸³

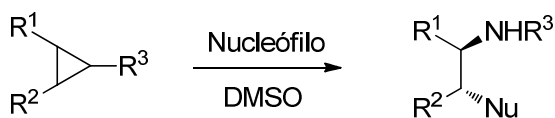
En 2006, Sun y col.⁸⁴ describieron la apertura de *N*-tosilaziridinas con varios nucleófilos usando dimetilsulfóxido como disolvente de reacción y sin presencia de catalizador obteniendo productos con buenos rendimientos químicos. Después de realizar un screening de diferentes condiciones de reacción llegaron a la conclusión de que las mejores condiciones eran usando DMSO como disolvente a 40 °C (Tabla 4).

Tabla 4. Apertura de *N*-tosil aziridinas con diferentes nucleófilos

Entrada	NuH	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rend (%)
1	PhSH	DMSO	40	1.5	90
2	PhSH	DMSO	25–30	1.5	24
3	PhSH	THF	40	18	17
4	PhSH	DMF	40	1.5	79
5	PhSH	MeCN	40	1.5	85
6	PhSH	H ₂ O	40	10	NR
7	PhSH	Tolueno	40	18	13
8	PhNH ₂	DMSO	50	10	57
9	PhNH ₂	MeCN	50	10	16
10	PhNH ₂	DMF	50	10	36
11	PhNH ₂	DMSO	60	6	85

Una variedad de aziridinas y nucleófilos fueron estudiados para la reacción de apertura después de la optimización de las condiciones (Tabla 5). En la mayoría de los casos las reacciones son muy limpias y los productos de reacción fueron aislados con buenos rendimientos.

Tabla 5. Apertura de N- tosil aziridinas con nucleófilos usando DMSO como disolvente.



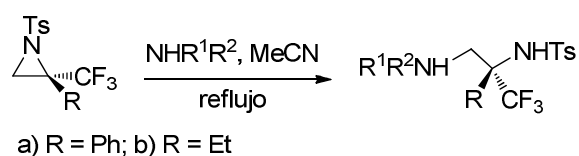
- a) $R^1, R^2 = -(CH_2)_4, R^3 = Ts$; b) $R^1, R^2 = -(CH_2)_3, R^3 = Ts$
 c) $R^1, R^2 = -(CH_2)_4, R^3 = Ph$; d) $R^1, R^2 = -(CH_2)_4, R^3 = C(=O)Ph$
 e) $R^1 = nBu, R^2 = H, R^3 = Ts$; f) $R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = Ts$
 g) $R^1 = p-C_6H_4, R^2 = H, R^3 = Ts$

Entrada	Aziridina	Nu	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rend (%)
1	a	C ₆ H ₅ SH	40	1.5	90
2	a	4-MeOC ₆ H ₄ SH	40	2	90
3	a	4-ClC ₆ H ₄ SH	40	2	83
4	a	C ₆ H ₅ CH ₂ SH	40	24	15
5	b	C ₆ H ₅ SH	40	5	73
6	c	C ₆ H ₅ SH	40	14	80
7	d	C ₆ H ₅ SH	40	5	96
8	e	C ₆ H ₅ SH	40	3.5	96
9	f	4-ClC ₆ H ₄ SH	40	2	86
10	g	C ₆ H ₅ SH	40	3.5	68
11	a	C ₆ H ₅ SH	40	3.5	89
12	a	C ₆ H ₅ NH ₂	60	6	85
13	a	4-MeOC ₆ H ₄ NH ₂	60	7	77
14	a	4-FC ₆ H ₄ NH ₂	60	7	92
15	a	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	60	24	80
16	b	C ₆ H ₅ SH	60	12	62
17	c	C ₆ H ₅ SH	60	24	68
18	e	C ₆ H ₅ SH	60	10	96
19	f	C ₆ H ₅ SH	60	6.5	92
20	g	C ₆ H ₅ SH	60	10	92
21	a	TMSN ₃	60	12	89
22	a	TMSCl	60	9	95
23	b	TMSN ₃	60	10	93
24	e	TMSN ₃	60	10	95
25	e	TMSCl	60	10	97

Por lo tanto, fueron capaces de describir la apertura de diferentes aziridinas con un nucleófilo y en ausencia de un catalizador metálico con una estereoquímica totalmente definida.

En 2011, Grellepois y col.⁸⁵ presentaron la síntesis enantioméricamente pura de 2-fenil y 2-etil-2-trifluorometilaziridinas por ciclación tipo Mitsunobu y la apertura de *N*-tosilaziridinas bajo condiciones básicas (usando una amina) regioselectivamente en el carbono menos impedido. Estudiaron la apertura del anillo de aziridina de dos sustratos diferentes con diversas aminas en acetonitrilo a reflujo (Tabla 6), produciéndose la apertura del anillo en todos los casos por el carbono menos impedido.

Tabla 6. Reacciones de *N*-tosilaziridinas (*S*)-**a,b** con *N*-nucleófilos



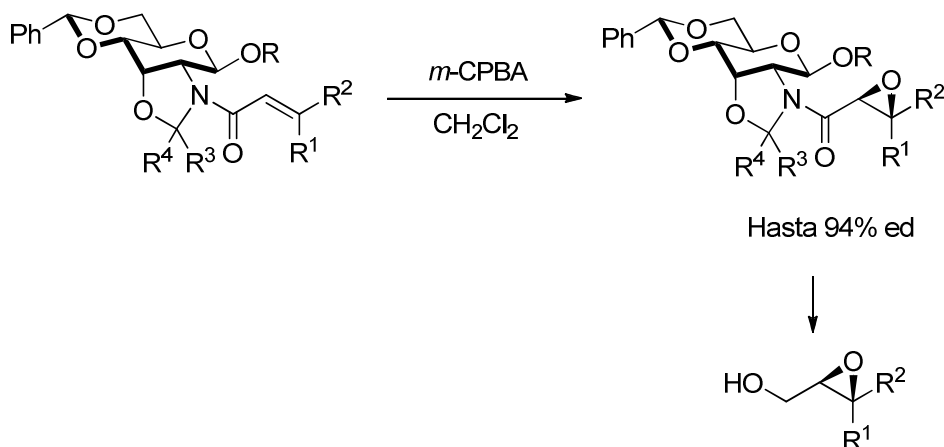
Entrada	Aziridina	R ¹ R ² NH	Tiempo (h)	Rend (%)
1	a	BnNH ₂	20	90
2	b	BnNH ₂	22	96
3	a	(<i>R</i>)-PhCH(Me)NH ₂	24	95
4	b	(<i>R</i>)-PhCH(Me)NH ₂	24	98
5	a	Morfolina	22	93
6	b	Morfolina	15	97
7	a	Anilina	48	99
8	b	Anilina	40	98
9	a	TsNH ₂	22	85
10	b	TsNH ₂	22	76

Esta metodología es la usada en esta Tesis para la apertura de los derivados aziridínicos obtenidos.

3.3 Epoxidación y dihidroxilación selectivas de alquenil derivados de D-glucofuranosa.

Nuestro grupo de investigación tiene una gran experiencia en reacciones estereoselectivas de epoxidación usando diferentes hidratos de carbono como fuente de quiralidad.

En este sentido, en 2001 estudiamos la epoxidación diastereoselectiva de amidas α,β -insaturadas unidas a un resto azucarado.⁸⁶ Las amidas quirales se obtuvieron por condensación de la correspondiente amina con el apropiado ácido α,β -insaturado activado, y seguidamente se procedió a la epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) en diclorometano a temperatura ambiente para formar el correspondiente oxirano (Esquema 20), se aisló la mezcla de diastereoisómeros y se determinó por ¹H RMN el correspondiente exceso diastereomérico. Así, los excesos diastereoméricos fueron entre muy buenos (76–94%) y moderados (hasta el 40%) y los rendimientos químicos muy buenos en todos los casos (78–95%). La separación del auxiliar quiral permitió determinar la configuración absoluta de los oxiranos obtenidos, obteniéndose epoxiamidas quirales con buenos rendimientos.



Esquema 20

En la misma línea, nuestro grupo siguió con el estudio de la reacción de oxidación usando carbohidatos como inductores de la quiralidad mediante la incorporación de un resto alquenilo, unido en forma de glicósido al azúcar, con la idea de obtener glicósidos complejos, altamente funcionalizados quirales. Efectivamente, se trata, en primera instancia de la síntesis de oxiranos que son una fuente en la síntesis quiral de glicolípidos complejos, naturales y análogos.

Los antecedentes sobre la oxidación de alquenal glicósidos de hidratos de carbono eran escasos y referidos principalmente a alil glicósidos de derivados muy elaborados de glucosa con el hidroxilo de la posición 2 o bien más compuestos menos elaborados, con la posición 2 protegida.⁸⁶

La conclusión más significativa extraída de estas aportaciones es la necesidad de la existencia del hidroxilo libre para conseguir estereoselectividad. Nuestro grupo abordó la extensión de estos estudios a la oxidación de alil glicósidos de la *N*-acetilglucosamina, por varios motivos: La importancia de los glicolípidos complejos derivados de este aminoazúcar en la Naturaleza; la existencia del grupo 2-acetamido, con un átomo donador de puentes de hidrógeno como el presente en los derivados de glucosa citados en los antecedentes pero cuya manipulación química es mucho más fácil y barata; y la posibilidad de obtener, también fácilmente derivados con protección acetálica de los hidroxilos 4 y 6, lo que proporciona un biciclo rígido del que se puede esperar una mayor estereoselectividad; adicionalmente, se puede jugar con que el grupo hidroxilo de la posición C-3 esté libre o bien protegido. Con este planteamiento se procedió a la oxidación de una gran variedad de alquenal glicósidos⁸⁸ (Figura 8). Las epoxidaciones se llevaron a cabo con *m*-CPBA en diclorometano en un rango de temperatura de -15° a 20° °C. Cuando la reacción se llevó a cabo a 20° °C, los correspondientes epóxidos se obtuvieron con muy alta estereoselectividad ($>95\%$) y buenos rendimientos ($>85\%$). Al bajar la temperatura a -15° °C se necesitaron mayores tiempos de reacción y los rendimientos fueron más bajos pero se encontró un solo epóxido estereoquímicamente puro. Esta alta estereoselectividad se explica considerando que el hidrógeno del grupo amino estabiliza el estado de transición y a la rigidez del sistema bicíclico. Cuando epoxidamos los compuestos en los que el grupo hidroxilo de la posición C-3 está protegido no se observaron una gran disminución los excesos diastereoméricos lo que indicó que el grupo hidroxilo de la posición C- 3 ayuda a la estabilización del estado de transición pero no resulta totalmente necesario.

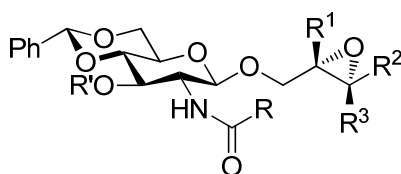


Figura 8

También estudiamos la epoxidación de los alilglucósidos en los que el auxiliar quiral, la D-glucosamina presenta todos los grupos hidróxilos acetilados⁸⁹ (Figura 9). En este caso no existía un derivado acetálico bicíclico, siendo el sistema menos rígido, lo que provocó un descenso de la estereoselectividad cuando la oxidación se hacía a la misma temperatura.

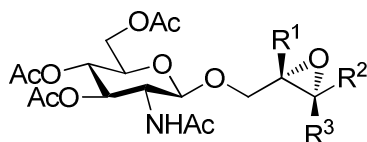


Figura 9

Recientemente en esta línea de oxidación estereoselectiva de alquenilglucósidos describimos el uso de la D-galactosa como inductor quiral⁹⁰ (Figura 10). Los derivados de la D-galactosa, están ampliamente representados en la naturaleza.

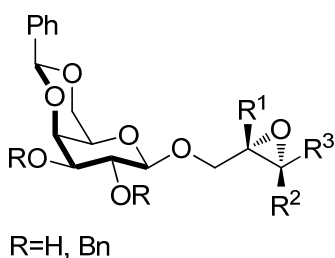


Figura 10

Los resultados que aquí obtuvimos demostraron que la presencia del OH en la posición 2 del azúcar es determinante para la estereoselectividad de la reacción de epoxidación del doble enlace con *m*-CPBA, atribuyéndose a la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo OH y el peroxiácido, debido a que estos compuestos presentaron los mayores excesos diastereoisoméricos (77–100% ed). Sin embargo, los excesos obtenidos para los compuestos que tienen ese grupo hidroxilo protegido bajaron drásticamente (9–23%). Esto reafirma la hipótesis de que la estereoselectividad es generada por el papel dirigente de los grupos en la posición 2 del azúcar capaces de formar puentes de hidrógeno con el peroxiácido, lo cual ya describimos anteriormente en las reacciones de epoxidación de alquenil derivados β-D-glucopiranosidos de derivados de alquenilglucósidos de *N*-acetil-D-glucosamina (NH en la posición 2 del azúcar), siendo en ambos casos la cara *Re* la más reactiva.

Con el objeto de usar el hidrato de carbono como auténtico auxiliar quiral y no sólo como sustrato, valioso en sí mismo, abordamos la preparación de numerosos propenilidén acetales derivados de D-glucopiranosidos, D-alopiranosidos, D-glucofuranósidos y D-xilofuranósidos, (Figura 11). La función acetal es fácilmente separable, pudiéndose obtener derivados quirales de cetonas y ácidos funcionalizados. Se estudió la reacción de epoxidación de estos acetales y cómo la estereoquímica de los oxiranos obtenidos depende de la configuración del residuo de azúcar empleado como auxiliar quiral y, si el OH en la posición 3 del azúcar está libre o protegido, siendo la inducción asimétrica mayor cuando se encuentra libre.^{91,92}

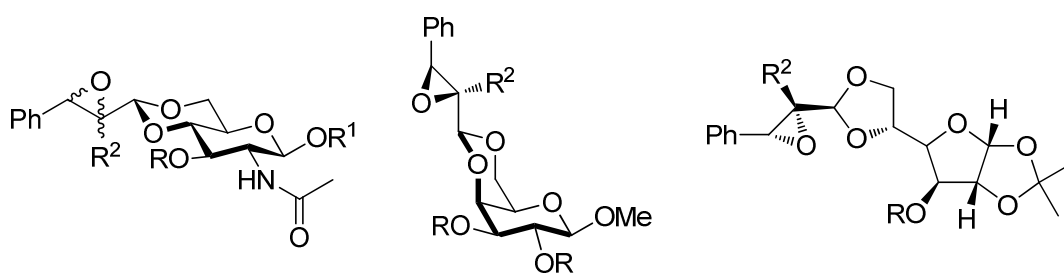


Figura 11

En este sentido, la aportación de esta Tesis es la extensión del estudio de la oxidación de derivados de la D-glucofuranosa en la que ésta actúa como sustrato quiral.

Posteriormente, decidimos realizar una nueva estrategia de oxidación asimétrica usando los propios derivados azucarados como catalizadores quirales. En primer lugar realizamos la síntesis de una nueva gama de nuevos derivados de carbohidratos estructuralmente relacionados de configuraciones *D-gluco* y *D-galacto*, que serían utilizados como organocatalizadores quirales en la síntesis de los nuevos oxiranos.⁹³ El esqueleto común de estos derivados posee la función ceto situada sobre un anillo de siete miembros fusionado a las posiciones 2 y 3 del resto de azúcar (Figura 12).

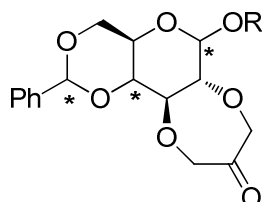


Figura 12

La capacidad de transferencia de quiralidad de estos derivados azucarados en la epoxidación mediada por dioxirano de arilalquenos fue evaluada usando diferentes derivados cetonas y sustratos (Figura 13).

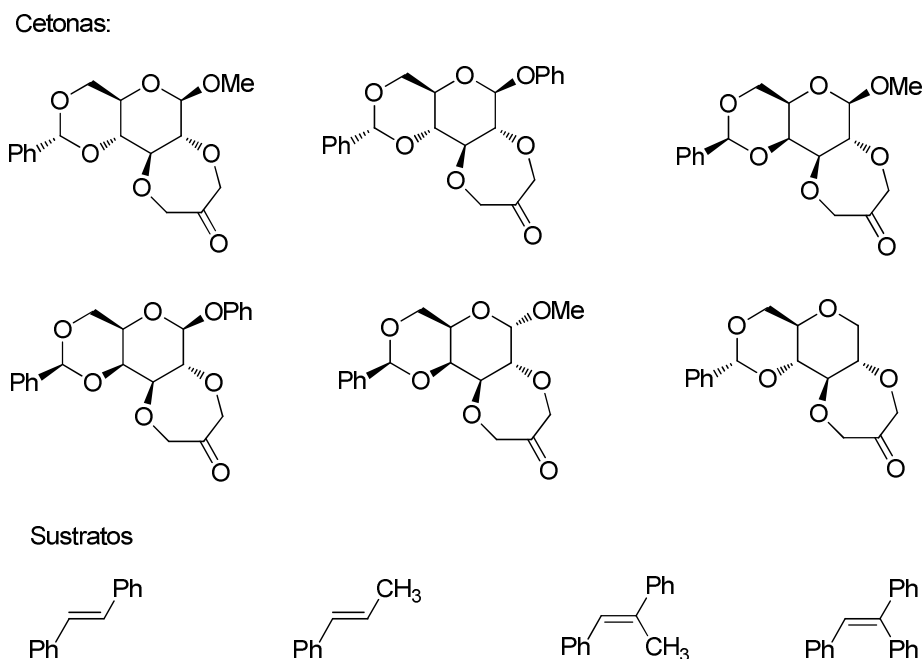


Figura 13

Con respecto al rendimiento químico, los resultados obtenidos fueron satisfactorios en la mayoría de los casos y los porcentajes de recuperación sin pérdida de actividad de las cetonas fueron buenos, lo que permite su uso en diversos ciclos catalíticos. La modificación de la configuración en la posición anomérica nos permitió deducir que las cetonas con configuración α daban mayores excesos enantioméricos que sus análogos de configuración β . El uso de dos tipos de residuos de azúcar, *D-gluco* o *D-galacto*, permitió también la deducción de que cuando las cetonas son derivados *D-galacto*, los excesos enantioméricos son mayores que para los análogos de *D-gluco*. El otro factor es la naturaleza del sustituyente, alquilo (Me) o arilo (Ph) en la posición anomérica no afecta a la capacidad de inducción quiral en las cetonas β -*gluco*, obteniéndose similares ees. Sin embargo, esta modificación estructural afecta a la estereoselectividad obtenida cuando se utiliza β -*D-galacto* derivados, causándose con el grupo Ph una disminución en el exceso enantiomérico obtenido. En resumen, para la epoxidación de *trans*-olefinas y olefinas trisustituidas, la presencia de un residuo de azúcar de configuración α -*D-galacto* y un grupo alquilo (metilo) son características

estructurales que potencian la eficacia como catalizador quiral de este tipo de estructura general de cetonas.

Posteriormente en nuestro grupo de investigación nos propusimos la síntesis de nuevos derivados de carbohidratos con la intención de utilizarlos como organocatalizadores quirales, en concreto derivados de la manosa.⁹⁴ Concretamente nuevos derivados *D-arabino*-hexopiranosido-3-ulosas en los cuales el esqueleto común posee un grupo alcoxilo en el carbono 2 del azúcar (Figura 14). Las nuevas cetonas se emplearon en la epoxidación mediada por dioxirano de una gama de *trans*- y arilalquenos trisustituidos dando excesos enantioméricos de bajos a buenos (30–90%).

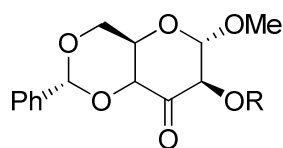


Figura 14

La reacción de epoxidación de olefinas *trans*- y trisustituidas con estas cetonas se realizaron con buenos rendimientos (60–80%) y los porcentajes de recuperación sin pérdida de actividad de cetonas fueron buenos también (70%), lo que permite su uso en diversos ciclos catalíticos. Con respecto al rendimiento estereoquímico, en primer lugar se observó que estas nuevas cetonas poseen la misma diferenciación estereofacial, que era opuesta a las cetonas derivadas de azúcar descritas previamente por nosotros.

Se observó que la cetona con el grupo alcoxi menos voluminoso (OMe) muestra la mejor enantioselectividad obteniendo hasta un 90% de ee. En resumen, la elección de la cetona a con la configuración de azúcar apropiado (*D-arabino*) proporcionó valores altos de estereoselectividad en la epoxidación de *trans*- y trisustituidos 1,2-diarilalquenos.

3.4. Nuevos análogos glicolípidos y aziridínicos con posible actividad antitumoral

Los glicolípidos son glicoconjugados ampliamente producidos en bacterias, plantas y animales, sirviendo para una variedad de funciones en la naturaleza. Dentro de estos glicolípidos se encuentran los glicoglicerolípidos, los cuales forman parte como constituyentes principales de las membranas celulares de las plantas y las paredes celulares de las bacterias. Éstos consisten en una o más unidades de monosacáridos y

residuos de ácidos grasos unidos por un resto de glicerol. Un gran número de estos glicoglicerolípidos naturales se ha descubierto que tienen actividades biológicas y farmacológicas, incluyendo actividad antitumoral, inhibidores de la infección VIH-1, actividad antiinflamatoria.⁹⁵

Monoacil y diglicosilgliceroles naturales, en general galactolípidos en los cuales está unido el azúcar a la posición 3 de *sn*-glicerol, han destacado como compuestos antitumorales.⁹⁶ La búsqueda de agentes quimiopreventivos eficaces se centra en la síntesis de nuevos análogos de glicoglicerolípidos y evaluación biológica para aclarar las características estructurales necesarias para la actividad antitumoral.⁹⁷

En este contexto, hemos iniciado esta investigación basada en la síntesis de nuevos análogos de glicoglicerolípidos. Se presentan en esta tesis nuevos análogos de glicosilglicerol obtenidos a través de una reacción de dihidroxilación fácil y eficiente de derivados alquenal β -D-gluco- y β -D-galactopiranosidos.

Recientemente Venerando y col.⁹⁸ han sintetizado análogos de glicoglicerolípidos, derivados de 2-*O*- β -D-galactosilglicerol, sobre la base de la estructura de glicoglicerolípidos naturales que muestran eficacia antitumoral y antiinflamatoria. Estos compuestos han sido previamente usados para inhibir la promoción de tumores inducidos en la piel de ratón, pero su mecanismo de acción nunca ha sido dilucidado. En este trabajo se estudiaron los efectos de los análogos glicoglicerolípidos en la activación de PKC inducida por PMA y sus moléculas diana, en los fibroblastos humanos. Los resultados demostraron que: a) los compuestos ensayados fueron capaces de bloquear la translocación de PKC a la membrana plasmática, promovido por PMA, de manera dosis dependiente ($IC_{50} = 0,48$ mM para el compuesto más activo), b) la eficacia de estos compuestos era fuertemente conectado a su cadena de acilo ligado a la galactosa, en particular, la adición de hexanoílo y cadenas ramificadas donde se observa que la inhibición de PKC se mejora, pero la presencia de un anillo de ciclohexano y una longitud excesiva de la cadena acílica, o su falta, ejerce un efecto negativo; c) además, los análogos ramificados fueron capaces de inhibir la translocación de PKC y activación en células de glioblastoma naturalmente altamente activadores de PKC. Como consecuencia de ello, la proliferación celular y, especialmente, el potencial de migración resultó ser notablemente reducido (30% y 84%, respectivamente). Por lo tanto, estos resultados ponen de manifiesto el papel de un

mecanismo dependiente de PKC en análogos glicoglicerolípidos que postula su posible empleo en el campo de la prevención/tratamiento del cáncer.

En 2006, Colombo y col.⁹⁹ realizaron la síntesis de quince nuevos análogos de galactoglicerolípidos, en los que una o dos cadenas acílicas ramificadas, alicíclicas o aromáticas se unieron a 2-O-β-D-galactosilglicerol y posteriormente fue probada sus propiedades antitumorales (Figura 15). Dos de estos derivados presentaron efectos inhibitorios en estudios in vivo en tumores de piel de ratón.

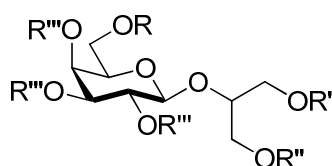


Figura 15

Uno de los campos en auge es el aislamiento de glicoglicerolípidos a partir de organismos marinos que han demostrado tener un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo anticancerígenos, anti infección VIH-1 y actividad antiinflamatoria. En esta línea Guangli Yu y col.¹⁰⁰ sintetizaron un glicoglicerolípido aislado anteriormente en un alga marina y que resultó mostrar inhibición de la quinasa Myt 1 (reguladora de la transición G2/M en el ciclo celular). Plantearon la síntesis de este glicoglicerolípido y de siete análogos más (Figura 16), proporcionando diversos derivados de acilo con estereoselectividad definida (sustrato quiral) empleados para el estudio sobre la relación estructura-actividad. Estudios previos demostraron que un pequeño cambio estructural de la cadena lipofílica de glicolípidos podía causar efectos positivos en la actividad antitumoral de estos.

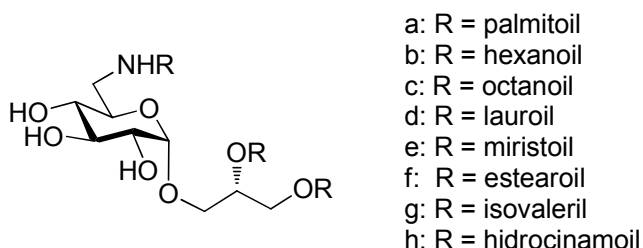


Figura 16

Por lo tanto, sintetizaron un aminoglicoglicerolípido natural y sus análogos (acil derivados) con alta estereoselectividad. Luego se realizó un estudio detallado SAR de estos análogos.

En esta tesis, y en colaboración con el grupo del Dr. Miguel López Lázaro del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia, tanto los nuevos análogos de glicoglicerolípidos como los derivados aziridínicos serán sometidos a ensayos MTT usando células A549 de cáncer de pulmón humano y líneas celulares fibroblásticas de pulmón humano MRC-5.

El ensayo MTT es un ensayo colorimétrico para la medición de la actividad de las enzimas celulares que reducen el colorante de tetrazolio, MTT, a su formazan insoluble, dando un color púrpura. Estos ensayos de medida de la actividad metabólica celular a través de NAD (P) H dependen de las enzimas oxidoreductasa celular y puede, en condiciones definidas, reflejar el número de células viables (proliferación celular).

Así, López Lázaro y col.¹⁰¹ estudiaron la actividad del ácido clorogénico (CGA), polifenol vegetal con propiedades antioxidantes conocidas.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Existiendo una gran controversia con éste debido a que algunos estudios indican que este componente podía tener propiedades anticancerígenas a la vez que otros estudios que éste polifenol presente en la dieta (café) puede causar daños en el ADN e inducir efectos carcinogénicos. Presentaron por primera vez que CGA induce altos niveles de complejos de la topoisomerasa I y la topoisomerasa II de ADN en las células. Un pretratamiento con catalasa suprimió la formación de estos complejos y redujo la actividad citotóxica de CGA, por lo tanto, indicativo de que el peróxido de hidrógeno juega un papel importante en esta actividad.

Estudios realizados por este grupo demostraron que las células cancerosas de pulmón (A549) fueron más sensibles que las células fibroblásticas sanas de pulmón (MRC 5) a la actividad citotóxica de CGA, apoyando la hipótesis de que puede inducir la muerte selectiva de células cancerosas.

Para probar si CGA podía inducir la citotoxicidad selectiva contra las células cancerígenas de tumores sólidos se evaluó la actividad citotóxica de este compuesto contra las células A549 humanas de cáncer de pulmón y humanos MRC5 fibroblastos

no malignos de pulmón utilizando el ensayo MTT bajo las mismas condiciones experimentales. Varios compuestos fueron seleccionados contra estas dos líneas celulares y no mostraron selectividad contra células cancerígenas sugiriendo que CGA tiene potencial para la terapia del cáncer. Aunque CGA induce daños en el ADN celular y topo-complejos de ADN en las células, no pudieron concluir que estos efectos son responsables de la muerte selectiva de células cancerígenas. Los datos obtenidos sugieren que tal efecto selectivo podría ser mediado por la generación de peróxido de hidrógeno. Teniendo en cuenta el perfil farmacocinético de CGA, varias consideraciones pueden hacerse respecto al posible efecto preventivo del cáncer, y potencial terapéutico de este agente dietético. Este estudio ha demostrado que CGA induce daño en el ADN, complejos de ADN-topoisomerasa, y es selectiva en muerte celular de células cancerígenas a concentraciones en el rango 0.5-5 mM (Figura 17). Sin embargo, es poco probable que la dieta moderada consumo de CGA conduce a una acumulación de CGA en el cuerpo lo suficientemente alta como para alcanzar tales concentraciones. A bajas concentraciones de antioxidantes, y propiedades de la quimiopreventivos de CGA reportado en estudios anteriores puede prevalecer.

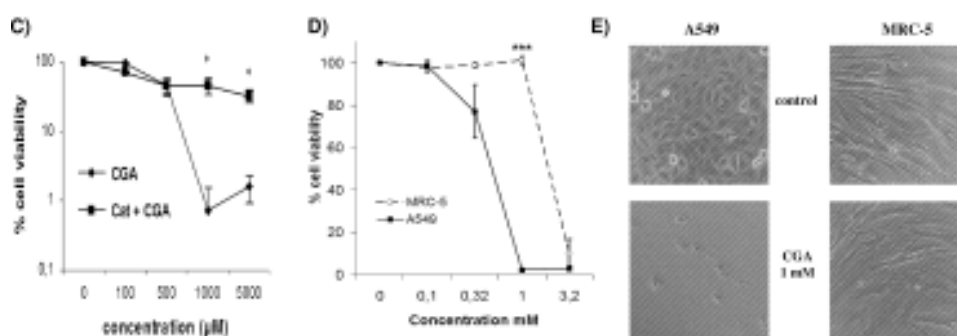


Figura 17

En esta misma línea y en el incesable interés en la búsqueda de nuevos compuestos anticancerosos por parte de nuestro grupo de investigación, recientemente hemos publicado la síntesis de nuevos derivados isoprenil-tiourea y urea mediante la reacción del alquil o aril isotiocianato o isocianato y aminas primarias.¹⁰⁵ Realizamos un screening de la actividad antimicrobiana y pruebas preliminares de actividad antitumoral de estos nuevos compuestos, en los cuales la presencia de un grupo altamente lipófilo y un grupo aceptor de electrones en el anillo aromático mejoraba la actividad anticancerígena de los compuestos sintetizados mostrando en la mayoría de los casos más actividad que los patrones.

Adicionalmente y muy relacionado con los resultados presentes en este trabajo, nuevos agentes quimioterapéuticos se han descritos con grupo urea o tiourea presente en sus estructuras. Derivados de *N*-acil tioureas han sido empleados como insecticidas,¹⁰⁶ antitumorales,^{107,108} antimicrobianos y antifúngicos.¹⁰⁹⁻¹¹⁴ Además derivados de urea han sido utilizados para tumores sólidos.¹¹⁵

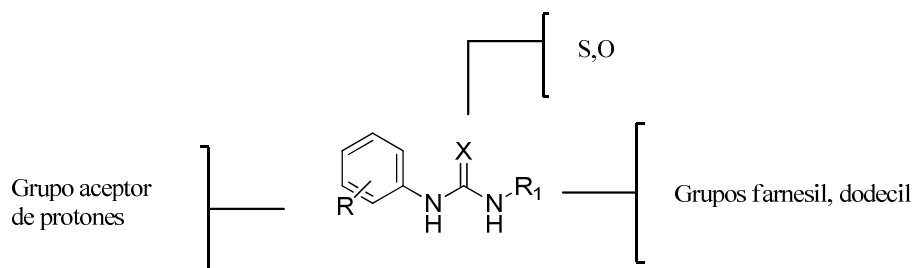


Figura 18. Requerimientos estructurales para actividad citotóxica de derivados urea y tiourea.

3.5 Reacciones en cascada altamente enantioselectivas mediante la fusión de catálisis heterogénea usando metales de transición y un aminocatalizador quiral.

Tradicionalmente, la síntesis orgánica se basa en procesos en los que paso a paso vamos aislando y purificando los intermedios de reacción para poder obtener los productos finales buscados.⁹⁶ Reacciones en cascada o “dominó” por otra parte se pueden realizar en “one pot” permitiendo la síntesis de una numerosa cantidad de moléculas complejas de una manera eficiente, económica y “verde”.^{117,118} Sin embargo, el desarrollo de catálisis asimétrica en reacciones en cascada es muy desafiante y ha sido previamente impulsado predominantemente por el uso de metales de transición como catalizadores.^{119,120}

Últimamente este tipo de reacciones han comenzado a beneficiarse debido al rápido crecimiento de la organocatálisis.¹²¹⁻¹²³ En estos últimos años, el concepto del procedimiento llevado a cabo por la combinación entre catálisis usando metal de transición y organocatálisis ha recibido el nombre de “catálisis cooperativa orgánica-metálica” y ha atraído la atención y ha emergido como una prometedora estrategia para el desarrollo de nuevas y sin precedentes reacciones no posibles con el uso de metales de transición o de un catalizador orgánico por separados.^{124,125} A pesar de las ventajas, el número de este tipo de catálisis cooperativas que han sido realizadas han sido mucho menores que las que usan un solo catalizador. Uno de los mayores factores que

contribuye a esto es la incompatibilidad existente entre el metal de transición y el organocatalizador.

Así, el diseño y el descubrimiento de nuevos sistemas catalíticos cooperativos (metal-organocatalizador) para superar esta compatibilidad son particularmente atractivos. En el año 2006, el Profesor Córdova y col. descubrieron que la formación de enlaces CC se podría lograr mediante la combinación homogénea de metales de transición con aminocatalizadores, y desde entonces han utilizado estos sistemas catalíticos para reacciones, tales como la α -alílica alquilación enantioselectiva de varios carbonil derivados¹²⁶⁻¹²⁸ (Figura 19) con buenos rendimientos químicos.

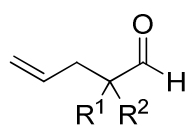


Figura 19

También realizó la β -alquilación enantioselectiva aldehídos α,β -insaturados¹²⁹ (Figura 20) con buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos (ees).

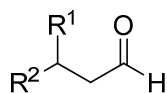


Figura 20

También aplicó esta catálisis a reacciones de carbociclación de derivados eninos¹³⁰ y para la síntesis de homoalilboronatos¹³¹ (Figura 21), también obteniendo buenos rendimientos químicos y ees.



Figura 21

Aunque exitosa, esta metodología todavía sufre de inconvenientes, los principales están relacionados con el uso de catalizadores homogéneos que son tediosos para eliminar, resultando ineficiente la separación, la purificación y el reciclaje del catalizador.¹³²⁻¹³⁵ Sin embargo, existen algunos ejemplos en la literatura donde este problema se ha eludido por ejemplo, por el uso de catálisis heterogénea.¹³⁶ Por lo tanto,

trabajando para el Profesor Armando Córdova, durante mis estancias en Estocolmo nos interesamos en investigar la posibilidad de poner en práctica una catálisis heterogénea entre Pd-catalizador y organocatalizador en el desarrollo de nuevos protocolos de reacciones en cascada.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Uso de carbohidratos como inductores quirales en reacciones estereoselectivas y síntesis de derivados con alto potencial biológico

En este capítulo de la tesis se presenta la puesta a punto de diversas reacciones estereoselectivas como la formación de dioles, aziridinas y oxiranos mediante el uso de carbohidratos como inductores quirales. Para preparar los compuestos que van a ser sustratos de estas reacciones, nosotros decidimos unir el resto que contiene el alqueno al azúcar mediante la formación de un enlace glicosídico.

4.1.1. Uso de carbohidratos como inductores quirales en reacción de dihidroxilación estereoselectiva

En primer lugar tratamos de evaluar el comportamiento de los alquenil glicósidos frente a la reacción de dihidroxilación con derivados de osmio(VI) y la inducción quiral debida al resto de azúcar. Escogimos la unión glicosídica entre el azúcar y el resto olefinico porque los glicoles obtenidos en este proceso pueden ser intermedios en la síntesis quiral de glicolípidos complejos, naturales y de análogos sintéticos, derivados de D-galactosa y D-glucosa, ampliamente presentes en la naturaleza. En concreto, elegimos derivados β -D-glucos y β -D-galactopiranosidos con diferentes patrones de sustitución en las posiciones 2 y 3 del resto azucarado, y hemos usado diferentes alcoholes alílicos en la reacción de glicosidación con el fin de obtener alquenil glicósidos con diferente sustitución sobre los carbonos que forman el doble enlace. En la Figura 22 se muestra la estructura general de los compuestos sintetizados que se utilizan como sustratos en la reacción de dihidroxilación.

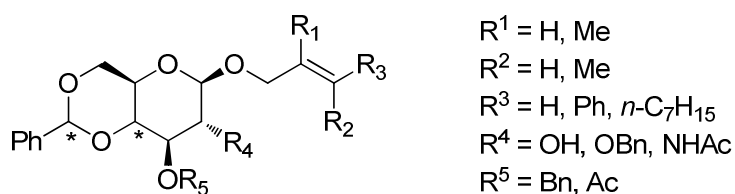
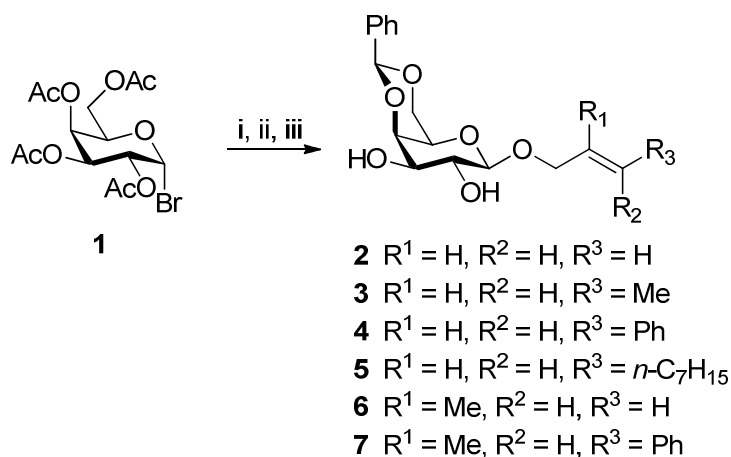


Figura 22. Estructura general de alquenil β -D-hexopiranosidos

El doble enlace se incorpora al azúcar mediante una reacción de glicosidación a partir del producto comercial bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranosilo **1**; así, mediante una corta secuencia sintética de tres pasos, en la que no es necesario purificar los dos intermedios, obtenemos los nuevos alquenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-

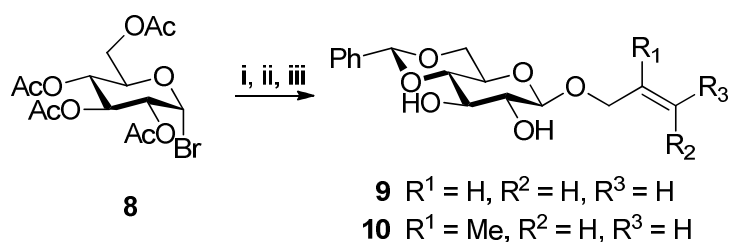
galactopiranosidos. Con esta reacción obtuvimos un grupo de sustancias muy funcionalizadas con la estereoquímica bien definida, y un doble enlace susceptible de transformarse en diversos grupos funcionales. Estos alquenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosidos **2–7** se obtienen con altos rendimientos químicos (87–92%) y como un sólo diasteroisómero (Esquema 21).



Esquema 21. Reactivos y condiciones: (i) $\text{HOCH}_2\text{CR}^1=\text{CR}^2\text{R}^3$, $\text{MeNO}_2\text{-PhMe}$, $\text{Hg}(\text{CN})_2$, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 2–3 h; (ii) NaMeO , MeOH ; (iii) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, MeCN , CSA , 87–92%.

En todos los espectros de ^1H RMN el protón de 4,6-*O*-bencilidén acetal aparece como un singulete entre 5.57 y 5.55 ppm y el protón anomérico como un doblete alrededor de 4.30 ppm en los casos en los que se resuelve la señal.

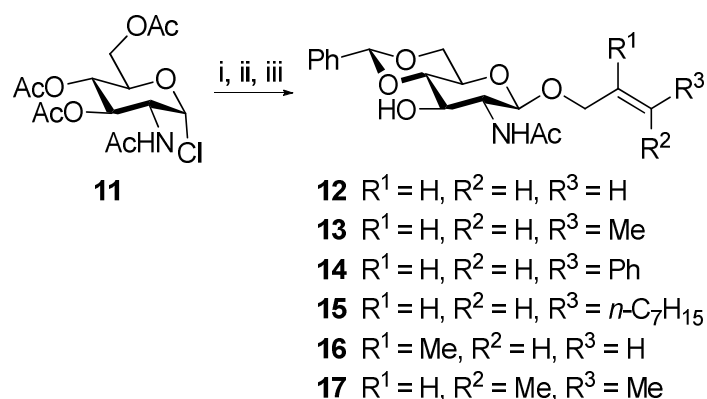
Usando bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo **8** como producto de partida y utilizando la misma metodología preparamos derivados alquenil- β -D-glucopiranosidos **9**¹³⁷ y **10** con buenos rendimientos químicos (Esquema 22).



Esquema 22. Reactivos y condiciones: (i) $\text{HOCH}_2\text{CR}^1=\text{CR}^2\text{R}^3$, $\text{MeNO}_2\text{-PhMe}$ (1:1), $\text{Hg}(\text{CN})_2$, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 2–3 h; (ii) NaMeO , MeOH ; (iii) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, MeCN , CSA (10 mg), 81%.

En la búsqueda de una mayor diversidad de sustratos, llevamos a cabo la reacción a partir de cloruro de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido¹³⁸ **11** con los correspondientes alcoholes insaturados que dio lugar a los

intermedios acetilados, los cuales fueron sometidos a desacetilación y posterior reacción con benzaldehído dimetil acetal dieron lugar a los compuestos **12–17** (Esquema 23).



Esquema 23. Reactivos y condiciones: (i) $\text{HOCH}_2\text{CR}^1=\text{CR}^2\text{R}^3$, $\text{MeNO}_2\text{-PhMe}$ (1:1), $\text{Hg}(\text{CN})_2$, 1–2 días; (ii) NaMeO , MeOH ; (iii). $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, MeCN , CSA (10 mg), 80–90%.

El compuesto **12** está descrito previamente en la literatura¹³⁹ y los compuestos **13**, **14**, **16** y **17** han sido previamente sintetizados por nuestro grupo.^{88,89} Una vez llegados a este punto tuvimos una gran variedad de compuestos de partida, con diferentes restos azucarados y diferentes sustituyentes presentes en el doble enlace, para estudiar la reacción de dihidroxilación.

Hay que destacar que monoacil y diacilglicosilglicerol naturales, fundamentalmente galactolípidos en los cuales el azúcar está unido a la posición 3 de *sn*-glicerol, han mostrado propiedades como compuestos antitumorales.⁹⁶ La búsqueda de agentes quimiopreventivos eficaces en este campo, se centra en la síntesis de nuevos análogos de glicoglicerolípidos y su evaluación biológica para encontrar las características estructurales necesarias para la actividad antitumoral de estos compuestos.⁹⁷⁻⁹⁹

En este contexto, iniciamos esta investigación de la síntesis de nuevos análogos de glicoglicerolípidos. Se describe en esta tesis la preparación de nuevos análogos de glicosilglicerol obtenidos a través de una reacción de dihidroxilación, fácil y eficiente, de los correspondientes derivados alquénil β -D-glucó y β -D-galactopiranosidos (Figura 23).

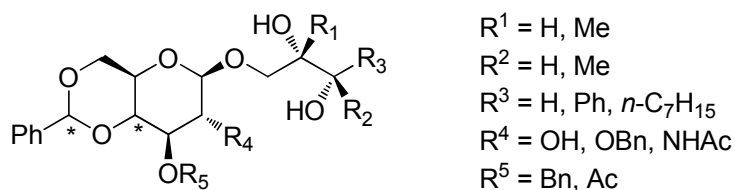
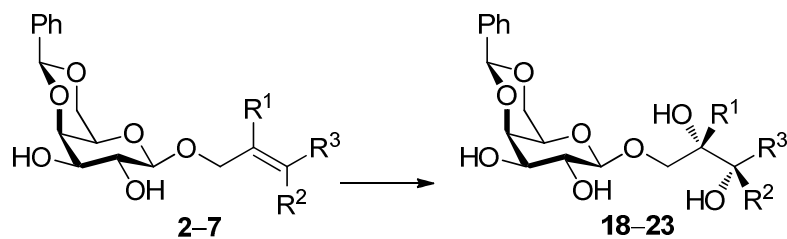


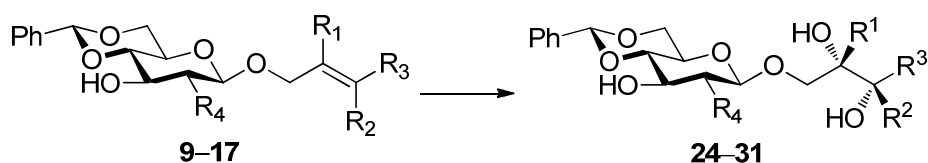
Figura 23. Estructura general de los nuevos análogos de glicosilglicerol.

Con los derivados alquenil- β -D-hexapiranosidos ya sintetizados empezamos los ensayos para poner a punto una reacción de dihidroxilación estereoselectiva eficaz del doble enlace. En primer lugar se probaron condiciones catalíticas estándar (OsO_4 catalítico/NMO) en los compuestos **6** (derivado de configuración *D-galacto*) y **9** (derivado de configuración *D-gluco*), pero aunque la reacción tuvo lugar con altos rendimientos químicos, no se produjo estereoselectividad alguna, por lo que decidimos buscar nuevas alternativas en la bibliografía. Se probaron las condiciones descritas por Donohoe⁵²⁻⁵⁴ que usa OsO_4 en cantidad estequiométrica con objeto de conseguir una mayor estereoselectividad de la reacción.

Así pues, se llevó a cabo la síntesis de los compuestos 2,3-dihidroxiálquil- β -D-hexapiranosidos **18–31** empleando las condiciones de Donohoe: derivado de azúcar (1.0 mmol), TMEDA (1.1 mmol) y OsO_4 (1.05 mmol). Los compuestos **2–7**, **9**, **10**, **12–17** se utilizaron como sustratos en esta reacción. Cabe destacar que esta es la primera vez que la reacción de dihidroxilación se describe en alquenil derivados de azúcares empleando estas condiciones (Esquema 24).



- 2 y 18** $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H$
3 y 19 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Me$
4 y 20 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ph$
5 y 21 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = n-C_7H_{15}$
6 y 22 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H$
7 y 23 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ph$



- 9 y 24** $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = OH$
10 y 25 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = OH$
12 y 26 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = NHAc$
13 y 27 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = NHAc$
14 y 28 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ph, R^4 = NHAc$
15 y 29 $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = n-C_7H_{15}, R^4 = NHAc$
16 y 30 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = NHAc$
17 y 31 $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = Me, R^4 = NHAc$

Esquema 24. Reactivos y condiciones: Sustrato (1 mmol), TMEDA (1.1 mmol), OsO_4 (1.05 mmol), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 2 h.

Los derivados dihidroxilados fueron aislados con rendimientos químicos buenos (52–90%). En los espectros de 1H RMN de estos dioles, en relación con los alquénil derivados de partida, observamos la desaparición de las señales correspondientes a los protones de alqueno entre 6.5 y 5.5 ppm. Los rendimientos estereoquímicos obtenidos (ed) fueron medidos por 1H RMN y se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Dihidroxiación asimétrica con OsO₄/TMEDA de derivados de alqueni-β-D-galactopiranosidos (**2–7**) y derivados de alqueni-β-D-glucopiranosidos (**9, 10, 12–17**).

Entrada	Comp	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rend ^[a] (%)	Ed ^[b] (%)
1	18	H	H	H	-	88	60
2	19	H	H	Me	-	53	9
3	20	H	H	Ph	-	52	-
4	21	H	H	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	-	80	9
5	22	Me	H	H	-	91	78
6	23	Me	H	Ph	-	66	13
7	24	H	H	H	OH	60	-
8	25	Me	H	H	OH	72	43
9	26	H	H	H	NHAc	92	> 99
10	27	H	H	Me	NHAc	75	> 99
11	28	H	H	Ph	NHAc	82	> 99
12	29	H	H	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	NHAc	65	> 99
13	30	Me	H	H	NHAc	81	> 99
14	31	H	Me	Me	NHAc	63	50

^[a]Rendimientos después de purificación en columna cromatográfica. ^[b]Los excesos diastereoisoméricos fueron medidos en los espectros ¹H RMN de la mezcla de reacción.

Los excesos diastereoisoméricos de los productos de dihidroxiación obtenidos a partir de los derivados de D-galactosa fueron bajos por lo general (entradas 1–6) con la excepción de los compuestos **18** y **22**, los cuáles se obtuvieron con altos ed (60 y 78% respectivamente, entradas 1 y 5). La presencia del grupo metilo en la posición 2 de la olefina parece aumentar ligeramente el exceso diastereoisomérico [comparar la entrada 1 (R¹ = H) frente a la entrada 5 (R¹ = Me), y la entrada 3 (R¹ = H) frente a la entrada 6 (R¹ = Me)].

En el caso de los derivados de la D-glucosa, como en los derivados de la D-galactosa, la diastereoselectividad aumenta cuando el grupo metilo está presente en la posición 2 del resto olefínico [entrada 7 (R¹ = H) frente a entrada 8 (R¹ = Me)].

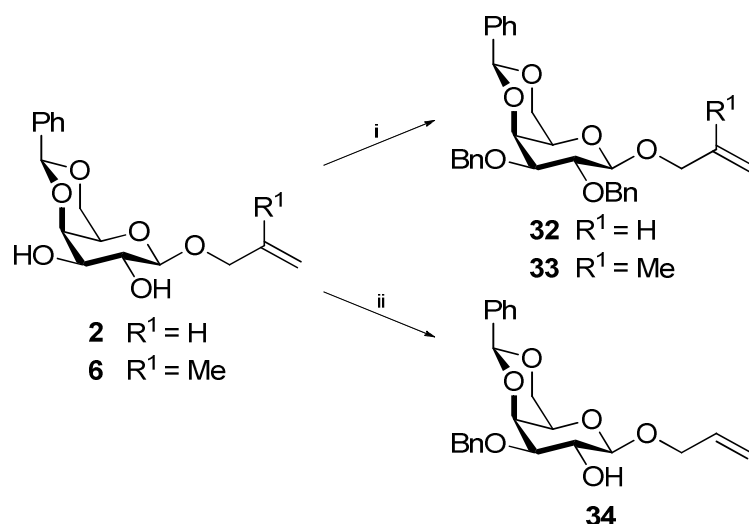
Los derivados de alquenal 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosido reaccionaron prácticamente en todos los casos con completa estereoselectividad (entradas 9–14), con una única excepción en la que el exceso diastereoisomérico fue sólo moderado (50%) en la reacción de la olefina 3,3-disustituida (entrada 14).

En vista a los resultados obtenidos en la Tabla 7, podemos concluir que el mejor inductor quiral para esta reacción de dihidroxilación es el residuo de 2-acetamido-2-desoxy-D-glucopiranosido que dio lugar a dioles con una total estereoselectividad, independientemente de la estructura del resto alquenal del compuesto de partida.

Para el mismo resto alquenal, los derivados de D-galactosa se obtuvieron con menor estereoselectividad (comparar las entradas 1–5 frente a las entradas 9–13), obteniendo de moderados a buenos excesos cuando la olefina es terminal. Para los derivados de D-glucopiranosidos los excesos diastereoisoméricos disminuyeron aún más.

Con objeto de disponer de un mayor número de sustratos a los que someter a la dihidroxilación, y centrándonos principalmente en analizar la influencia de los grupos hidroxilos y amida en la posición 2 y 3 del azúcar en los rendimientos estereoquímicos, hemos preparado derivados en los que los hidroxilos de las posiciones 2 y 3 del azúcar están protegidos y derivados en los que sólo se protege el hidroxilo de la posición 3. Elegimos los sustratos que dieron lugar a mayores excesos diastereoisoméricos, es decir, derivados de la D-galactosa y de la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa.

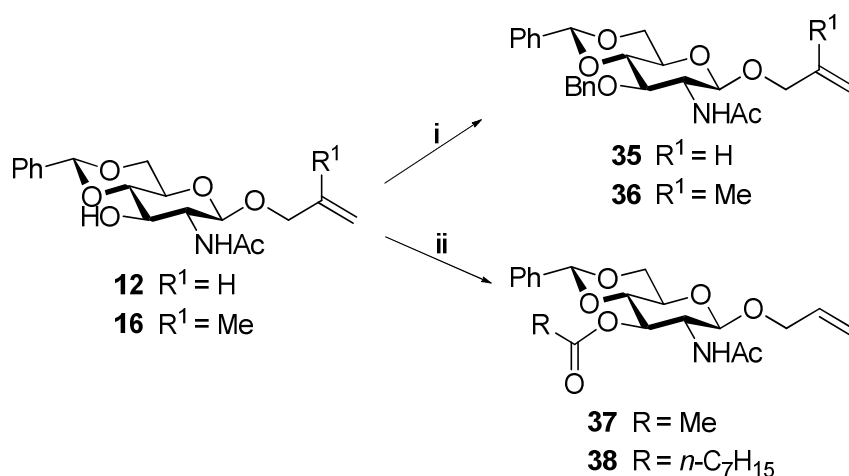
Llevamos a cabo reacciones de dibencilación y monobencilación selectiva (selectiva en posición 3) de los compuestos **2** y **6**. En ambos casos empleamos el mismo método pero con riguroso control de los equivalentes de reactivos y el tiempo de reacción (3 h en el caso de la reacción de dibencilación, y 20 minutos en la reacción de 3-O-bencilación) de acuerdo con procedimientos descritos por nuestro grupo⁹⁰ para la preparación de derivados monoprotectidos (Esquema 25).



Esquema 25. Reactivos y condiciones: (i) KOH, 18-corona-6, BnBr, THF, 3 h, 58%; (ii) KOH, 18-corona-6, BnBr, THF, 20 min, 80%.

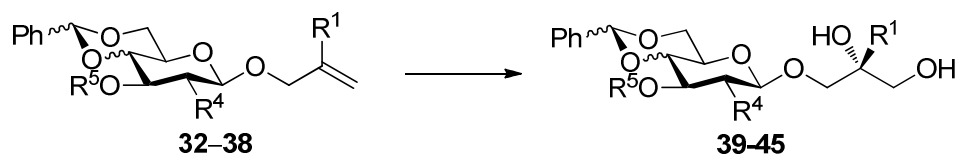
En los espectros de ¹H RMN de los productos dibencilados aparecen señales para los dos pares de los protones bencílicos (2-OCH₂Ph y 3-OCH₂Ph) entre 4.9 y 4.7 ppm. En el espectro de ¹H RMN del producto monobencilado aparece como señal característica correspondiente a los protones del metileno del grupo bencilo incorporado a 4.7 ppm.

Por otra parte, los derivados 2-acetamido-2-desoxi-β-D-glucopiranosidos **12** y **16** fueron convertidos en sus correspondientes derivados 3-O-protegidos. En la protección del grupo hidroxilo utilizamos tanto funciones éter (bencil) como éster (acetilo y capriloilo). Los compuestos **35–38** fueron sintetizados con altos rendimientos químicos (Esquema 26).



Esquema 26. Reactivos y condiciones: (i) KOH, 18-corona-6, BnBr, THF, 3 h, 70 %; (ii) DAMP, RCOCl, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 60–80%.

Los compuestos **32–38** fueron sometidos a la hidroxilación mediada por derivados de osmio en las condiciones de Donohoe descritas anteriormente (Esquema 27). Los rendimientos químicos y estereoquímicos se presentan en la Tabla 8.



- 32 y 39** R¹ = H, R⁴ = OBn, R⁵ = Bn, *galacto*
33 y 40 R¹ = Me, R⁴ = OBn, R⁵ = Bn, *galacto*
34 y 41 R¹ = H, R⁴ = OH, R⁵ = Bn, *galacto*
35 y 42 R¹ = H, R⁴ = NHAc, R⁵ = Bn, *gluco*
36 y 43 R¹ = Me, R⁴ = NHAc, R⁵ = Bn, *gluco*
37 y 44 R¹ = H, R⁴ = NHAc, R⁵ = COCH₃, *gluco*
38 y 45 R¹ = H, R⁴ = NHAc, R⁵ = *n*-C₇H₁₅CO, *gluco*

Esquema 27. Reactivos y condiciones: Sustrato (1 mmol), TMEDA (1.1 mmol), OsO₄ (1.05 mmol), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h.

Tabla 8. Dihidroxilación asimétrica mediada por Osmio de derivados alquénil-β-D-hexapiranosidos (**32–38**)

Entrada	Cp	R ¹	R ⁴	R ⁵	Configuración del azúcar	Rend ^[a] (%)	Ed ^[b] (%)
1	39	H	OBn	Bn	<i>D-galacto</i>	82	-
2	40	Me	OBn	Bn	<i>D-galacto</i>	70	20
3	41	H	OH	Bn	<i>D-galacto</i>	66	68
4	42	H	NHAc	Bn	<i>D-gluco</i>	78	>99
5	43	Me	NHAc	Bn	<i>D-gluco</i>	75	>99
6	44	H	NHAc	COCH ₃	<i>D-gluco</i>	81	>99
7	45	H	NHAc	CO(CH ₂) ₆ CH ₃	<i>D-gluco</i>	82	43

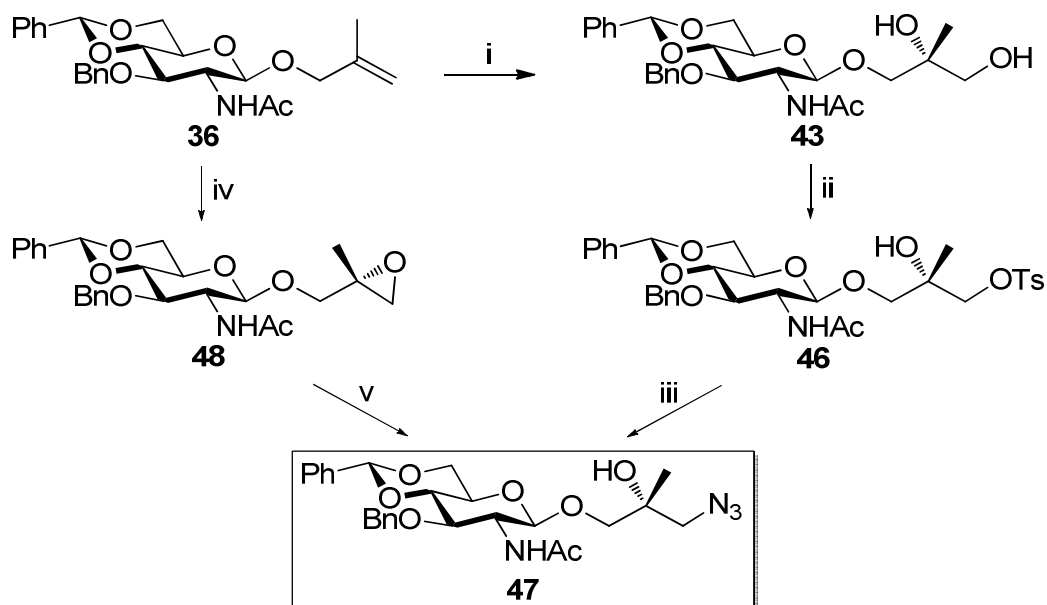
^[a]Rendimientos después de purificación en columna cromatográfica. ^[b]Los excesos diastereoisoméricos fueron medidos en los espectros ¹H RMN de la mezcla de reacción.

Como podemos observar en la Tabla 8, los derivados 2,3-di-*O*-bencil-*D*-galactopiranosidos **39** y **40** se obtuvieron con bajos valores de exceso diastereoisomérico (entradas 1 y 2). Los compuestos **18** y **22**, derivados con configuración *D-galacto*, con

el mismo resto alquenilo, pero con los hidroxilos en posiciones 2 y 3 del azúcar libres dieron altos valores de exceso diastereoisomérico (60 y 78% respectivamente, Tabla 7, entradas 1 y 5). El compuesto **41**, el derivado 3-*O*-bencil-D-galactopiranosido, fue obtenido con un alto rendimiento estereoquímico (68%).

Sin embargo, la 3-*O*-protección de los derivados de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosidos (éter bencílico y acetyl éster) no afecta al rendimiento estereoquímico. Los compuestos **42–44** fueron obtenidos, prácticamente, como un único diastereoisómero (entradas 4–6). Esto sugiere que la función amida de la posición 2 del azúcar actúa también como donador de enlaces de hidrógeno y dirige el curso estereoquímico de la reacción. Cuando el hidroxilo se protege como éster del ácido caprílico, compuesto **45**, el exceso diastereoisomérico disminuye, probablemente debido a interacciones estéricas.

Llegados a este punto nuestro nuevo objetivo fue asignar la configuración del nuevo centro estereogénico de los restos de glicol formado en las reacciones de dihidroxilación. Con esta finalidad preparamos el azidoderivado **47** mediante dos rutas sintéticas distintas. El compuesto **43**, obtenido por reacción de dihidroxilación a partir de **36**, se tosila regioselectivamente en el hidroxilo primario y, posteriormente, se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica del grupo tosilo con azida sódica obteniéndose el compuesto **47**. Por otra parte, el epoxialquil derivado **48**⁸⁸, obtenido por epoxidación estereoselectiva, por nuestro grupo de investigación, a partir de **36** y de configuración conocida, se somete a una reacción de apertura del anillo de oxirano con azida sódica, obteniéndose el compuesto **47** (Esquema 28).



Esquema 28. Reactivos y condiciones: (i) TMEDA, OsO₄, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 75%; (ii) DAMP, TsCl, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h, 82%; (iii) NaN₃, DMF, 70 °C, 18 h, 82%; (iv) *m*-CPBA (Aldrich 57–86%), CH₂Cl₂, -15 °C, 1 mes, 83%; (v) NaN₃, LiClO₄, CH₃CN, 80 °C, 10 h, 82%.

Comparamos desplazamientos químicos de los protones y carbonos fácilmente identificables del compuesto **47**, obtenido a través de las dos diferentes rutas sintéticas (Tabla 9). Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN del compuesto **47** preparado a partir del glicol **43** presenta un sólo juego de señales (>99% de). Por el contrario, compuesto **47** fue obtenido como una mezcla diastereomérica (70% de) a partir del epoxialquil derivado **48**. Los desplazamientos químicos de los protones del diastereoisómero mayoritario fueron idénticos a los de las señales únicas del compuesto **47** obtenido a partir de **43**.

Tabla 9. Datos de ¹H RMN para protones característicos en el compuesto **47** obtenido por las dos diferentes rutas.

Entrada	Cp	NH M/m	H-1 M/m	H-3 M/m	CH ₃ CON M/m	Ed ^[a] (%)
1	47 ^[b]	5.32	4.77	3.92	1.88	>99
2	47 ^[c]	5.32/5.38	4.77/4.83	3.92/4.02	1.88/1.89	71

^[a]Los excesos diastereoisoméricos fueron medidos en los espectros ¹H RMN de la mezcla de reacción. ^[b]Compuesto **47** obtenido a partir de **43**. ^[c]Compuesto **47** obtenido a partir de **48**.

Estos estudios de correlación nos llevan a asignar la configuración *R* en el glicol formado y, por extensión, la notación *Re* como la cara más reactiva del alqueno, lo que

nos lleva a poder proponer tentativamente el modo de aproximación entre el alqueno y el complejo de osmio (Figura 24). En esta aproximación se postula la formación de enlaces de hidrógeno entre el complejo OsO₄-TMEDA y el grupo hidroxilo o el NH de amida presente en la posición 2 del azúcar, siendo dirigida la reacción mayoritariamente siempre por la misma cara.¹⁴⁰

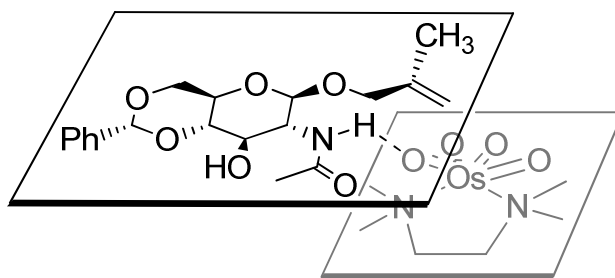
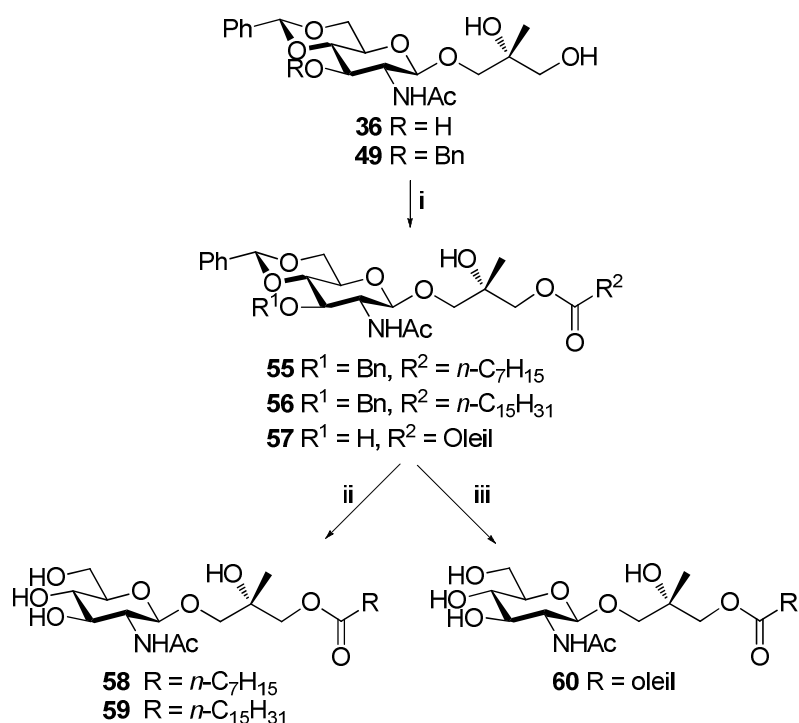


Figura 24. Mecanismo propuesto para explicar el ataque favorecido por la cara *Re*

4.1.2. Síntesis de derivados glicoglicerolípidos con alto potencial biológico

El enfoque sintético de esta Tesis incluye la preparación de un resto de glicerol ópticamente activo vinculado al esqueleto β -hexopiranosido (la β -configuración está presente en glicosilglicerol naturales bioactivos) a través de la reacción de dihidroxilación estereoselectiva de alqueni β -D-hexopiranosidos que hemos presentado con anterioridad. Posteriormente en la búsqueda de compuestos con alto potencial biológico y usando los glicoles sintetizados anteriormente como productos intermedios, unimos una cadena lipófila al esqueleto de glicosilglicerol a través de la función éster y/o amida.

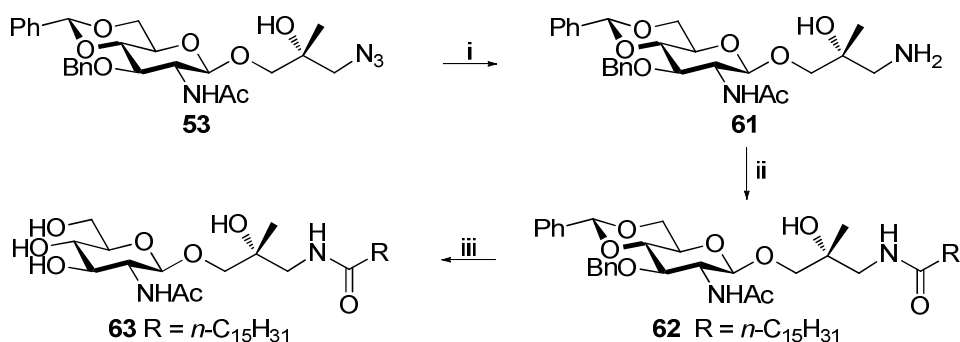
Así pues, realizamos una O-acilación del grupo hidroxilo primario con una variedad de ácidos grasos con diferente longitud de la cadena. Concretamente en esta Tesis se han empleado capriloilo y palmitoilo como ejemplos de residuos de ácidos grasos de longitud corta y media respectivamente, y con el objetivo de ampliar los restos de acilo sobre el OH primario, se utilizó también el residuo de oleilo. Finalmente, los grupos protectores son eliminados dando lugar a los compuestos **58–60**, que se obtuvieron con altos rendimientos (Esquema 29).



Esquema 29. Reactivos y condiciones: i) DMAP, cloruro de ácido, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 50–78%; ii) H₂/Pd(C), 4 bar; iii) 80% AcOH-H₂O, 60 °C, 5 h, 85%.

Como señales características de los espectros de ¹H RMN de estos nuevos compuestos, podemos observar las señales correspondientes a los grupos hidroxilos desprotegidos del azúcar (por ejemplo, OH primario de la posición 6 del azúcar como un triplete a aproximadamente a 4.5 ppm) y los protones de la nueva cadena introducida entre 2.0 y 1.2 ppm. También es característica la desaparición del protón acetálico del grupo bencilideno.

Además, y con objeto de ampliar la diversidad química de este tipo de compuestos, con funciones química y comportamiento enzimático distintos, en esta Tesis se ha realizado la síntesis de análogos en los que se introduce la cadena lipófila en el esqueleto de glicerol a través de enlace amida, obteniendo así un isómero de nuestro acilglicosilglicerol. Elegimos la función amida aprovechando el derivado azido **53** preparado para el estudio de la estereoquímica y se procedió a su reducción selectiva para formar un grupo amino y su posterior acilación (Esquema 30).



Esquema 30. Reactivos y condiciones: i) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{C})$, 1 bar, 4h; ii) DAMP, RCOCl , CH_2Cl_2 , 0°C , 3h, 71%; iii) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{C})$, 4 bar, 24h, 80%.

Como señales características del espectro de ^1H RMN de este nuevo compuesto, podemos observar las señales correspondientes a los grupos hidroxilos desprotegidos del azúcar (por ejemplo, OH primario de la posición 6 del azúcar como un triplete a aproximadamente a 4.5 ppm) y los protones de la nueva cadena introducida entre 2.0 y 1.2 ppm. También es característica la desaparición del protón acetálico del grupo bencilideno. Así como también la nueva señal del protón de NH de la amida que aparece como un triplete a aproximadamente 7.5 ppm.

4.1.3. Evaluación del potencial anticanceroso de derivados glicosilglicerol y glicoglicerolípidos anteriormente sintetizados

Las pruebas biológicas preliminares tanto de los derivados de glicosilglicerol como glicoglicerolípidos son también presentadas en esta Tesis.

Con el fin de examinar la actividad citotóxica de nuestros nuevos compuestos contra células cancerígenas, éstos fueron sometidos a ensayos *in vitro* con células cancerosas de pulmón humano A549, utilizando el método MTT. Para evaluar la selectividad de los compuestos frente a las células tumorales, se testaron también a través del ensayo MTT en células no malignas de pulmón humano MRC5. En primer lugar, evaluamos la actividad citotóxica selectiva de los derivados 1-O-acil-3-O-2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosil-*sn*-glicerol **58**, **59**, **60** y el análogo con una función amida **63**. Como control positivo se empleó cisplatino (Figura 26), un fármaco anticanceroso utilizado en clínica para el tratamiento del cáncer de pulmón. De esta forma, pudimos comparar la efectividad de nuestros compuestos con un fármaco usado en clínica.

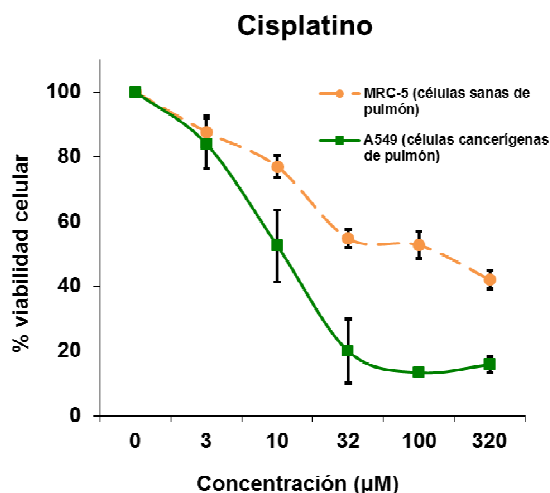


Figura 25. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas a cisplatino durante 48 h.

La viabilidad de las células humanas de cáncer de pulmón A549 y células no malignas de pulmón humano MRC5 tratadas durante 48 h con diferentes concentraciones de cada compuesto se muestran en las Figuras 26–29.

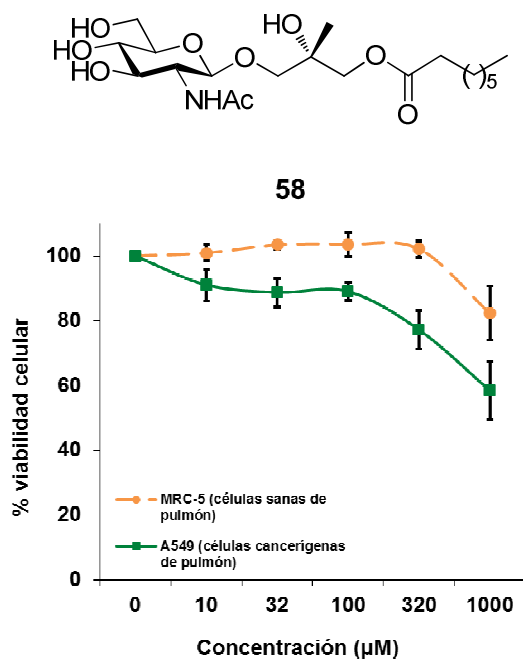


Figura 26. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al compuesto **58** durante 48 h.

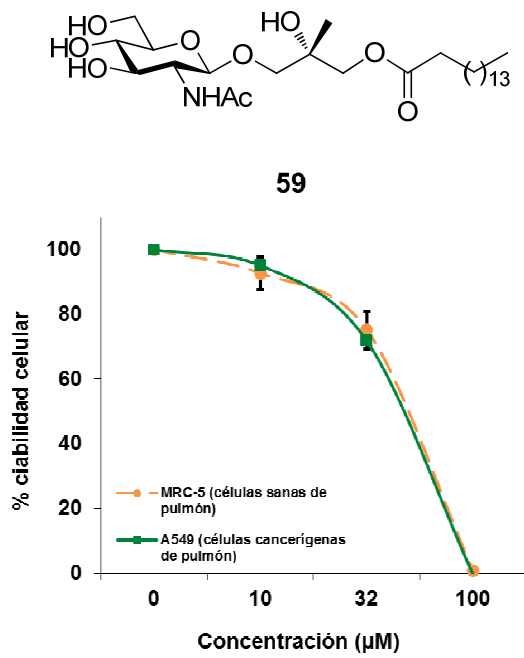


Figura 27. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al compuesto **59** durante 48 h.

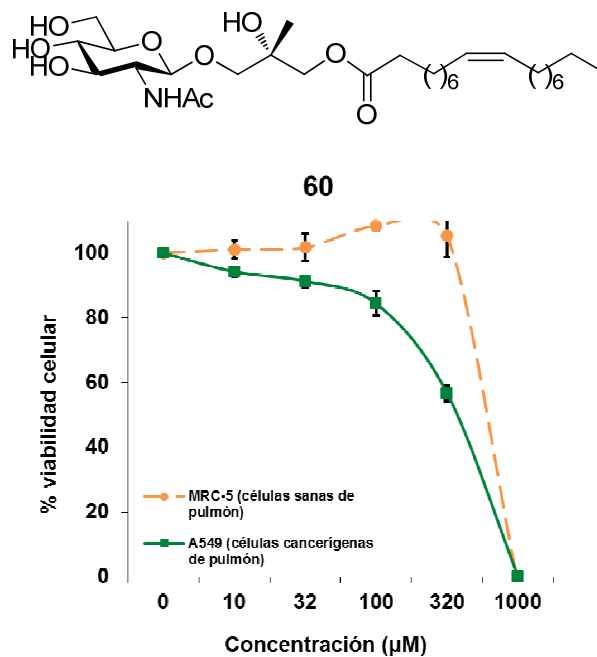


Figura 28. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al compuesto **60** durante 48 h.

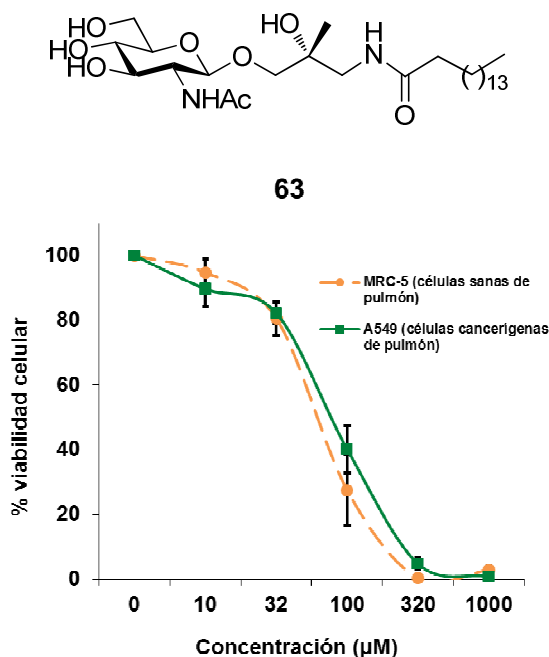


Figura 29. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al compuesto **63** durante 48 h.

La Figura 26 muestra los resultados para el compuesto **58**, derivado capriloílo, que mostró baja actividad citotóxica ($IC_{50} > 1000 \mu M$) y una muy ligera selectividad por células cancerosas. Las Figuras 27 y 29 muestran los resultados para los compuestos **59** y **63**, ambos derivados de ácido palmítico, éster y amida, respectivamente. Como se puede observar, a pesar de que muestran actividad citotóxica (valores de IC_{50} (μM) de 44,80 y 81,97, respectivamente, para el compuesto de referencia que presenta una IC_{50} de 11,67; estos compuestos no indujeron actividad selectiva para la línea celular de cáncer de pulmón. Sin embargo, el compuesto **60** mostró una situación intermedia; su actividad fue menor que la mostrada por los compuestos **59** y **63** (IC_{50} 362,00 μM) pero es más eficaz frente a las células cancerosas que frente a las células sanas en su actividad citotóxica (Figura 28), por lo tanto presentando selectividad. Estos cuatro compuestos tienen el mismo azúcar y restos de glicerol. La única característica estructural diferente entre ellos es el grupo acilo en la posición 1 del glicerol. En este tipo de compuestos, se puede decir que la presencia del grupo oleílo en el compuesto **60** incrementa la selectividad contra las células cancerosas.

Además, también evaluamos los análogos glicosilglicerol **21** y **27**, derivados de configuraciones *D-galacto* y *D-gluco*, respectivamente en los que no hay función éster ni amida. La lipofilia en **21** la aporta el propio esqueleto carbonado (Figuras 30 y 31).

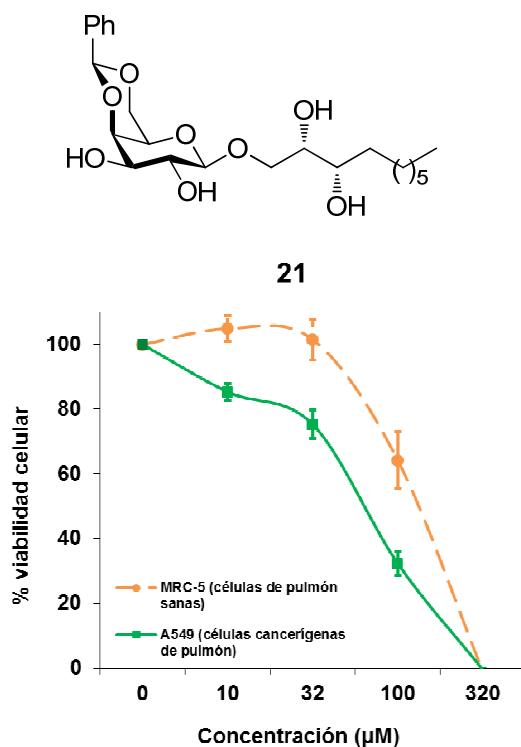


Figura 30. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al compuesto **21** durante 48 h.

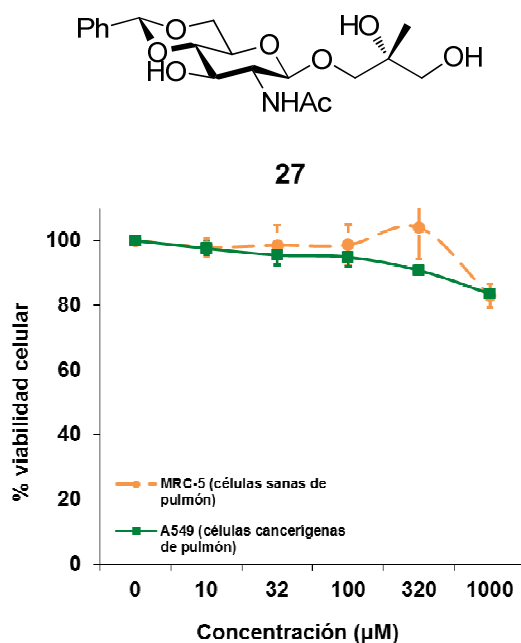


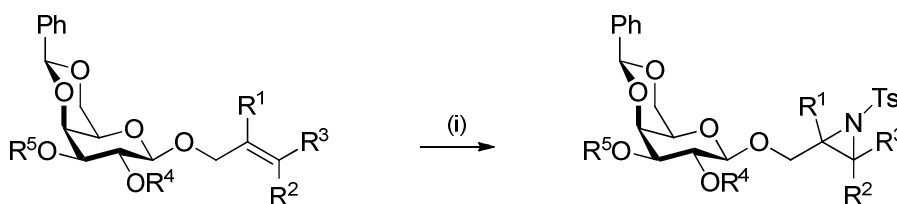
Figura 31. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al compuesto **27** durante 48 h.

La Figura 30 muestra los resultados del compuesto **21**, el cual como característica destacable presenta una cadena hidrocarbonada larga que le da carácter lipófilo a la molécula, como se ha comentado previamente. Además de tener actividad citotóxica (IC_{50} 63,58 μ M), este compuesto mostró selectividad ante líneas celulares cancerígenas, es decir, la viabilidad de las células normales MRC-5 fue mayor que la viabilidad de las células de cáncer de pulmón A549, tras una exposición de 48 horas con dicho compuesto. Por otro lado, se decidió estudiar la actividad anticancerosa del análogo glicosilglicerol **27** debido a que se trata del glicol precursor de los análogos de glicoglicerolípidos cuya evaluación se ha descrito anteriormente. Sin embargo este compuesto no muestra actividad biológica, como se muestra en la Figura 31.

4.1.4. Uso de alqueniil galactopiranosidos como inductores quirales en reacciones de aziridinación estereoselectiva

En segundo lugar estudiamos la capacidad de diferentes derivados alqueniil β -D-galactopiranosidos como inductores de quiralidad en la reacción de aziridinación estereoselectiva. Elegimos como sustancias de partida derivados de galactosa debido a que, como hemos descrito anteriormente en el apartado 4.1.3, es el resto azucarado que ha dado lugar a mejores resultados en las pruebas biológicas que hemos ensayado.

Los derivados alqueniil galactopiranosidos **3**, **4**, **6**, **32**, **33** y **64–69** sintetizados en primer lugar fueron sometidos a la reacción de aziridinación en las condiciones de reacción descritas por Sharpless^{74,75} usando TsNCINa como fuente de nitreno y un sistema catalizador basado en bromo: tribromuro de feniltrimetilamonio ($PhNMe_3^+Br_3^-$, conocido como PTAB). La reacción de formación de las aziridinas **70–79** a partir de los correspondientes derivados de alqueniil β -D-galactopiranosidos se presentan en el Esquema 31. Como señales características del espectro de 1H RMN tenemos los singuletes pertenecientes a los protones del anillo de aziridina entre 2.5 y 2.0 ppm y el singulete perteneciente a los tres protones del metilo del grupo tosilo de la aziridina que aparece alrededor de 2 ppm. Los derivados de alqueniil β -D-galactopiranosidos, que utilizamos como compuestos de partida, son los mismos derivados que sirven como sustratos en la reacción de dihidroxilación estereoselectiva, y descritos en la parte inicial de este bloque (apartado 4.1.1).



- | | |
|---|---|
| 33 R ¹ = Me, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn | 70 R ¹ = Me, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn |
| 32 R ¹ = H, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn | 71 R ¹ = H, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn |
| 6 R ¹ = Me, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = H | 72 R ¹ = Me, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = H |
| 64 R ¹ = H, R ² = Me, R ³ = Me, R ⁴ = H, R ⁵ = H | 73 R ¹ = H, R ² = Me, R ³ = Me, R ⁴ = H, R ⁵ = H |
| 4 R ¹ = H, R ² = Ph, R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = H | 74 R ¹ = H, R ² = Ph, R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = H |
| 65 R ¹ = H, R ² = Ph, R ³ = H, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn | 75 R ¹ = H, R ² = Ph, R ³ = H, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn |
| 66 R ¹ = H, R ² = Me, R ³ = Me, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn | 76 R ¹ = H, R ² = Me, R ³ = Me, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn |
| 67 R ¹ = H, R ² = <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ , R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = Bn | 77 R ¹ = H, R ² = <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ , R ³ = H, R ⁴ = H, R ⁵ = Bn |
| 68 R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Me, R ⁴ = H, R ⁵ = H | 78 R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Me, R ⁴ = H, R ⁵ = H |
| 69 R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Me, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn | 79 R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Me, R ⁴ = Bn, R ⁵ = Bn |

Esquema 31. (i) Reactivos y condiciones: Sustrato (1.0 mmol), TsNCINa (1.1 mmol), PTAB (10 mmol %), CH₃CN, -20 °C, 12 h.

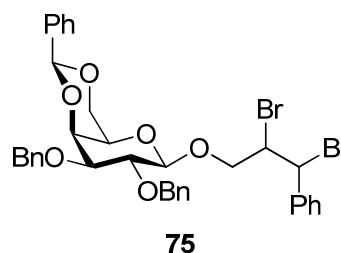
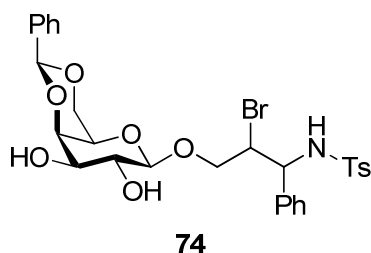
Sometimos a esta reacción de aziridinación a alquenil derivados con una importante variedad estructural, esta variedad es debida a diferentes sustituyentes sobre el doble enlace y a que los grupos hidroxilos de las posiciones 2 y 3 del azúcar estén libres o protegidos. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 10. Estos derivados aziridínicos se obtuvieron con buenos rendimientos químicos (59–87%).

Tabla 10. Reacción de aziridinación estereoselectiva con TsNCINa de alquenil β-D-galactopiranosidos.

Entrada	Comp	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rend ^[a] (%)	De ^[b] (%)
1	70	Me	H	H	Bn	Bn	67	>99
2	71	H	H	H	Bn	Bn	74	77
3	72	Me	H	H	H	H	65	77
4	73	H	Me	Me	H	H	87	23
5	74	H	Ph	H	H	H	Intermedio	Intermedio
6	75	H	Ph	H	Bn	Bn	Intermedio	Intermedio
7	76	H	Me	Me	Bn	Bn	67	31
8	77	H	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	H	H	Bn	72	33
9	78	H	H	Me	H	H	59	
10	79	H	H	Me	Bn	Bn	69	28

^[a]Rendimientos después de columna cromatográfica. ^[b]Los excesos diastereoisoméricos fueron medidos en los espectros ¹H RMN de la mezcla de reacción.

Como podemos observar en la Tabla 4 los mejores excesos diastereoisoméricos se obtuvieron en los compuestos **70**, **71** y **72** (entradas 1–3), cuando la molécula que se sometió a la reacción de aziridinación presenta un CH₂ terminal (R² = R³ = H). Cuando este requisito no se cumple vemos como la estereoselectividad de la reacción disminuye drásticamente en los compuestos **73** y **76–79** (entradas 4 y 7–10). También podemos observar que cuando el resto alqueno presenta un grupo aromático (Ph) como sustituyente en el carbono olefínico terminal la reacción no progresa hacia el producto aziridínico final quedándose en uno de los intermedios de la reacción, probablemente debido a problemas de impedimento estérico. Estos intermedios fueron aislados por cromatografía en columna e identificados por espectrometría de masas: el compuesto **74** (MS (FAB): *m/z* 838 (40%) [M+Na]⁺) y el compuesto **75** (MS (FAB): *m/z* 761 (20%) [M+Na]⁺).



Como observamos el compuesto **70** (entrada 1) es el que presenta una mayor estereoselectividad formándose prácticamente un único diastereoisómero; esta aziridina presenta en su estructura un sustituyente Me en R¹ y los grupos hidroxilos del azúcar protegidos con grupos bencílicos. Observamos cómo esta protección de los hidroxilos también influye, ya que cuando se prueba la reacción de aziridinación con el mismo derivado azucarado pero con los dos grupos hidroxilos del azúcar libres la estereoselectividad disminuye hasta un 77% ed (comparar entradas 1 y 3). Llegados a este momento y después de este primer screening de la reacción con diferentes derivados alquenoil β-D-galactopiranosidos pensamos en utilizar como modelo el compuesto **70** para realizar la síntesis de nuevos derivados aziridínicos estereoselectivamente puros. Por lo tanto, después de los estudios realizados, los nuevos derivados deberían presentar un alqueno terminal, tener los grupos hidroxilos del azúcar protegidos con grupos bencílicos y presentar un sustituyente en R¹ ≠ H (Figura 32).

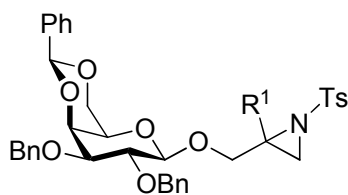
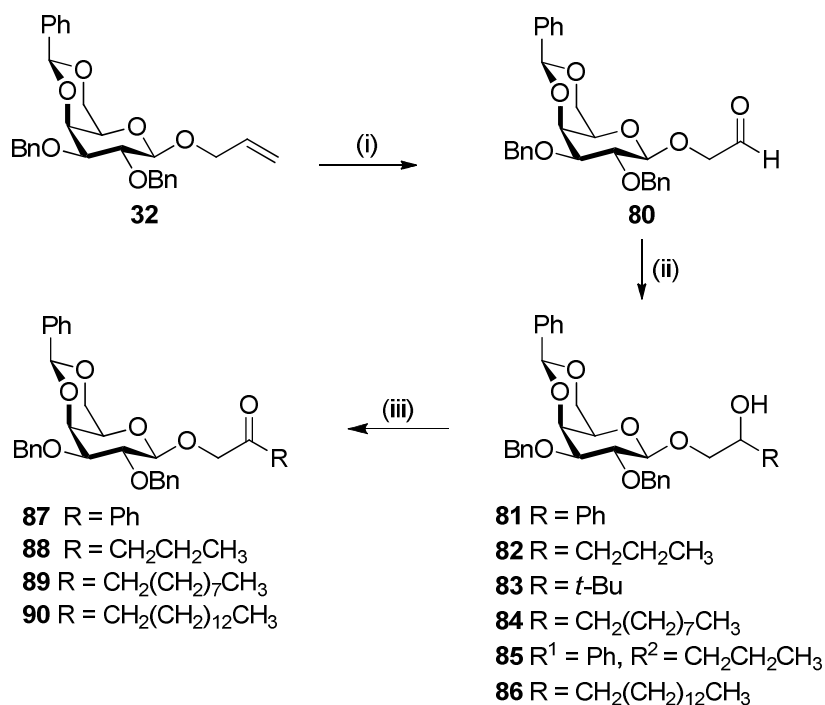


Figura 32. Estructura general de los nuevos derivados aziridínicos

Pensando en los sustituyentes que podríamos incorporar en R¹ decidimos usar radicales que dieran una mayor lipofilia a nuestra molécula, como cadenas grasas y restos aromáticos que pudieran dar un valor añadido como moléculas con alto potencial biológico con posible actividad anticancerosa.

Partiendo del alquénil β-D-galactopiranosido **32** y mediante una ruta sintética consistente en 3 pasos, con muy buenos rendimientos químicos, llegamos al derivado con el grupo carbonilo de cetona. El sustituyente lipófilo fue introducido mediante una reacción con el magnesiano correspondiente de cada uno de los sustituyentes (Esquema 32). Aunque no afecte a la quiralidad de los productos aziridínicos finales que queremos obtener hicimos un estudio de la estereoselectividad que presentaba la reacción con los diferentes magnesianos que resultó ser bastante baja para todos los casos (Tabla 11).



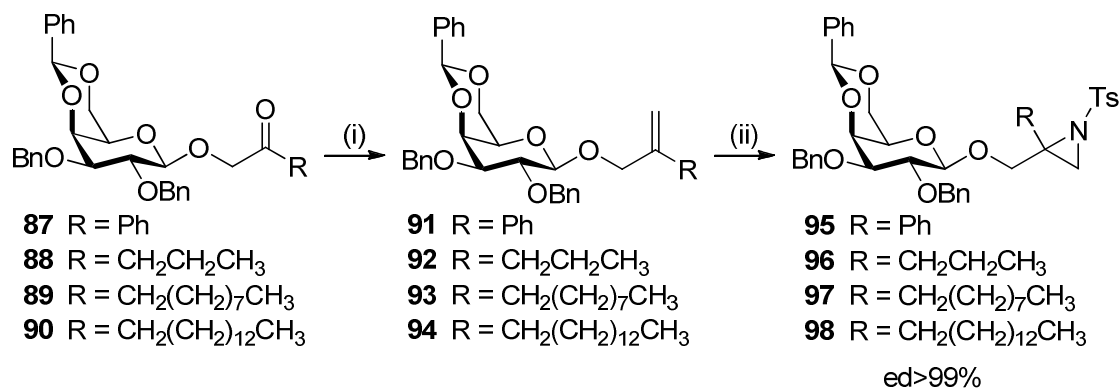
Esquema 32. Reactivos y condiciones: (i) Me₃NO, OsO₄ catalítico, CH₂Cl₂, NaIO₄, H₂O; (ii) RMgBr, N₂, THF, -78°C, 12 h; (iii) PCC, CH₂Cl₂.

Tabla 11. Reacción de Grignard a partir de **80**

Compuesto	Rend ^[a] (%)	De ^[b] (%)
81	82	26
82	91	13
83	75	20
84	80	23
85	89	17
86	52	9

^[a]Rendimientos después de columna cromatográfica. ^[b]Los excesos diastereoisoméricos fueron medidos en los espectros ¹H RMN de la mezcla de reacción.

Cabe destacar que cuando el grupo introducido fue el grupo *t*-butilo la reacción de oxidación con PCC no progresaba debido posiblemente a problemas de impedimento estérico. Siguiendo con la ruta sintética hacia la síntesis de los nuevos derivados aziridínicos fueron necesarios dos pasos más: en primer lugar una reacción de Wittig clásica y una posterior reacción de aziridinación siguiendo la metodología descrita por Sharpless (Esquema 33, Tabla 12).



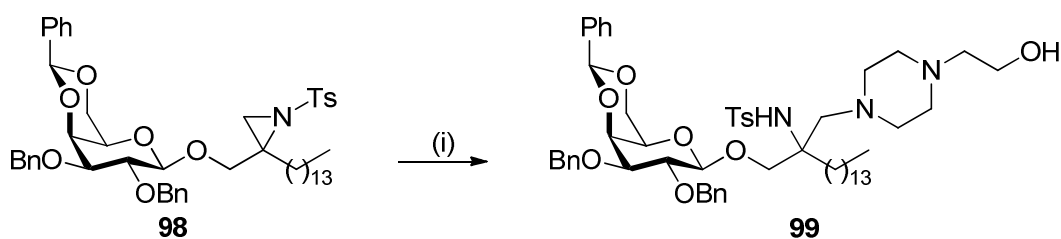
Esquema 33. (i) CH₃P(C₆H₅)₃Br, THF, -70 °C → t.a., 65–77%; (ii) TsNCINa·3H₂O, PTAB, CH₃CN, -20 °C, 68–75%.

Tabla 12. Reacción de aziridinación estereoselectiva con TsNCINa de alqueni β-D-galactopiranosidos.

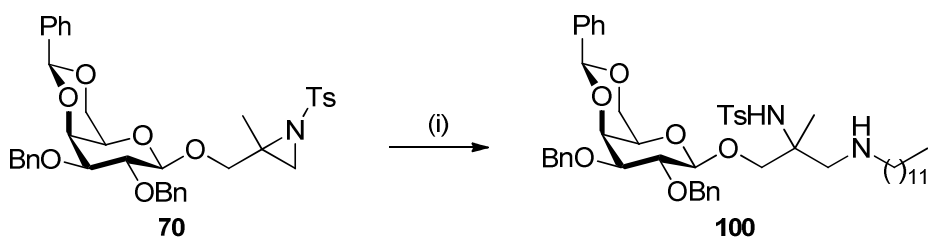
Entrada	Comp	R	Rend ^[a] (%)	De (%) ^[b]
1	95	Ph	70	>99
2	96	CH ₂ CH ₂ CH ₃	75	>99
3	97	CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	72	>99
4	98	CH ₂ (CH ₂) ₁₂ CH ₃	68	>99

Una vez llegado a las aziridinas finales **95–98** observamos que los rendimientos químicos obtenidos son muy buenos y que la estereoselectividad que muestra la reacción de aziridinación para los nuevos productos obtenidos es excelente, obteniendo prácticamente un solo diastereoisómero de los nuevos derivados. Hemos conseguido poner a punto una ruta sintética en la que todos los pasos marchan con buen rendimiento químico y que da lugar a unos derivados aziridínicos finales con completa diastereoselectividad.

La química de aziridinas ha atraído una considerable atención en los últimos años por su capacidad para reaccionar con nucleófilos produciendo reacciones de apertura del anillo de manera regioselectiva. Esto permite la obtención de una amplia gama de compuestos 1,2-difuncionalizados, y proporciona un acceso a una biblioteca importante de compuestos que contienen nitrógeno, tales como aminas quirales, aminoácidos, ácidos aminosulfónicos, β -aminoalcoholes, alcaloides, antibióticos β -lactámicos, etc. Todo esto explica que las aziridinas sean versátiles intermediarios sintéticos en la síntesis de productos biológicamente activos. En esta Tesis hemos realizado la apertura nucleofílica con aminas de dos de las aziridinas, los compuestos **98** y **70**, obteniendo en ambos casos un alto rendimiento químico de los correspondientes compuestos, **99** y **100** (81 y 78%, respectivamente), estereoquímicamente puros (Esquema 34 y 35).

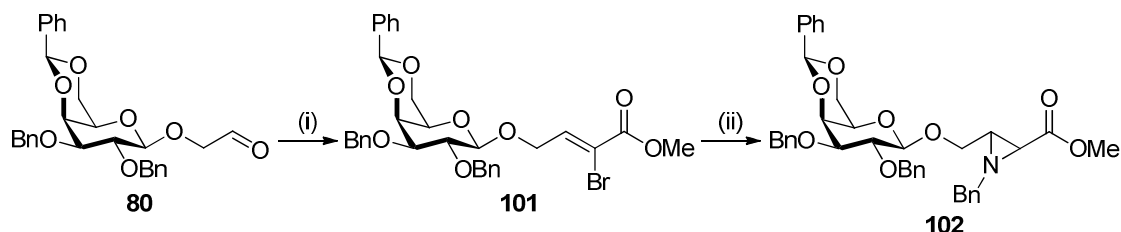


Esquema 34. *N*-(2-hidroxietil)piperazina, CH_3CN , reflujo, 81%.



Esquema 35. (i) Dodecilamina, CH_3CN , reflujo, 78%.

Un segundo método de aziridinación estereoselectiva en la cual estamos actualmente trabajando es la aziridinación de ésteres α,β -insaturados con bencilamina¹⁴¹ (Esquema 36).



Esquema 36. (i) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{Me}$, CH_2Cl_2 ; (ii) BnNH_2 , toluene, $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Las aziridinas derivadas de ésteres α,β -insaturados son muy interesantes debido a la versatilidad del grupo éster para transformarse en otros grupos funcionales, lo que permite ampliar el número de compuestos en la búsqueda de sustancias con alto interés biológico.

En estas aziridinas observamos que los excesos diastereoisoméricos (ed) conseguidos no son buenos, por lo que estamos trabajando ampliando los reactivos de Wittig para conseguir diferentes grupos sobre el doble enlace, y disminuyendo la temperatura en la adición de la bencilamina, con objeto nuevos sustratos que permitan mejorar la estereoselectividad de la reacción de aziridinación.

4.1.5. Estudio de actividad anticancerosa de derivados aziridínicos sintetizados

Aparte de su importancia como compuestos intermedios reactivos, muchos de los compuestos que contienen aziridina han demostrado que poseen actividad biológica.^{142,143} El grupo aziridinio se encuentra formando parte de la estructura de algunos agentes alquilantes anticancerosos, como el caso del Tiotepa (Figura 33), usado como tratamiento en algunos tumores sólidos.

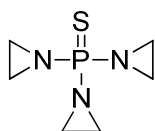
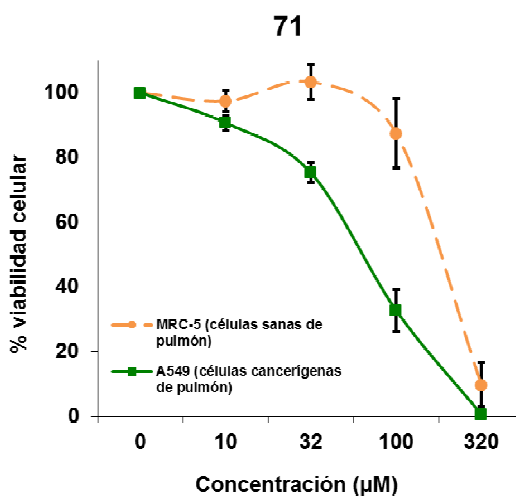
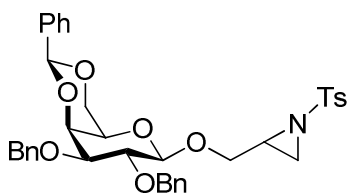
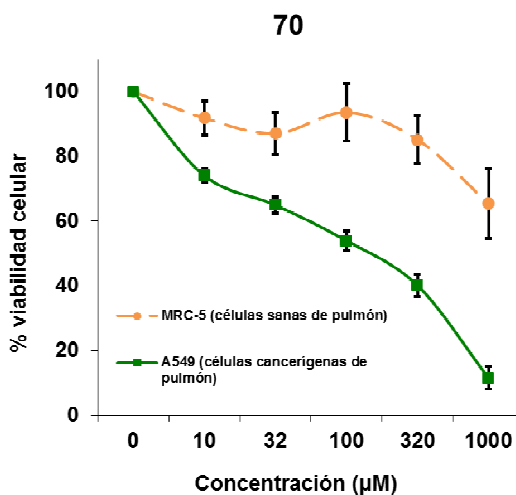
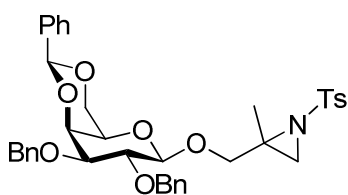
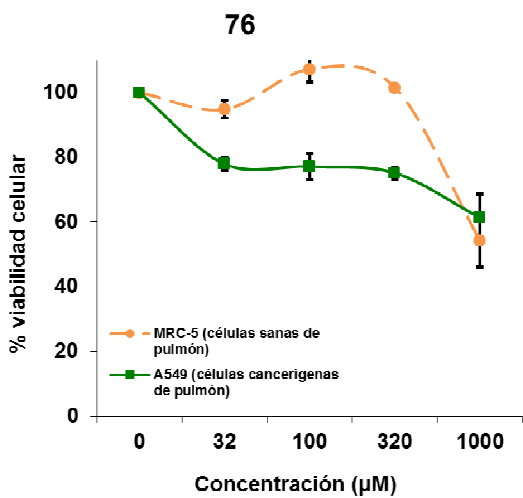
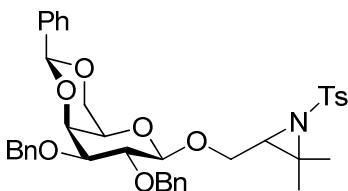
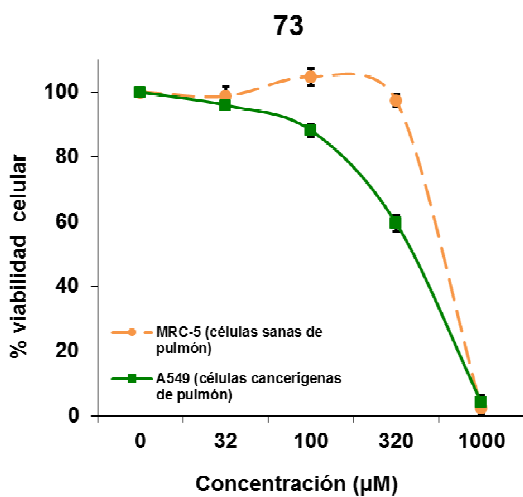
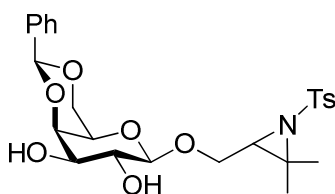
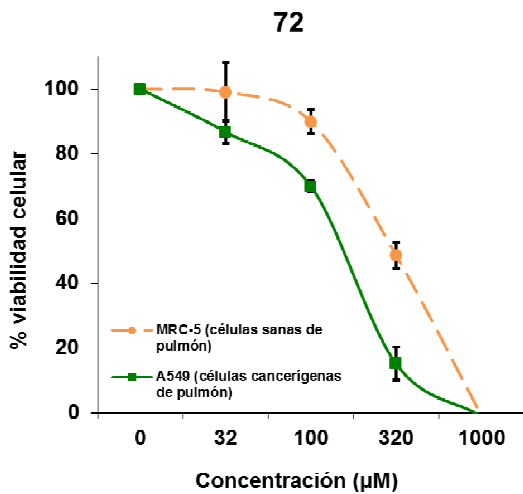
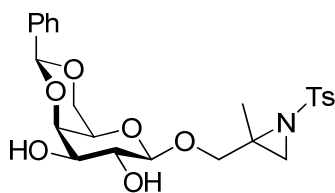


Figura 33

Como potentes agentes alquilantes, las aziridinas tienen una inherente potencia *in vivo* por su capacidad para actuar como agentes reticulantes de ADN a través de la

apertura del anillo nucleofílico del resto aziridina. Esto nos hizo pensar que los nuevos compuestos sintetizados con el sistema aziridínico que hemos descrito en el apartado anterior, podrían presentar actividad anticancerosa. Por estos motivos, los compuestos fueron ensayados *in vitro* para probar su capacidad como agentes anticancerosos con células humanas de cáncer de pulmón A549 utilizando el método MTT. Para evaluar la selectividad de los compuestos, se llevaron a cabo también ensayos por el método MMT de células fibroblásticas humanas de pulmón no malignas MRC5. Llevamos a cabo estos ensayos biológicos preliminares con el fin de evaluar tanto la citotoxicidad como la selectividad de estos nuevos derivados. Al igual que en las pruebas biológicas anteriormente realizadas se usa como control positivo el cisplatino y las pruebas biológicas se realizaron tanto a los derivados aziridina como a los productos de apertura; los resultados se presentan a continuación (Figuras 34 y 35).





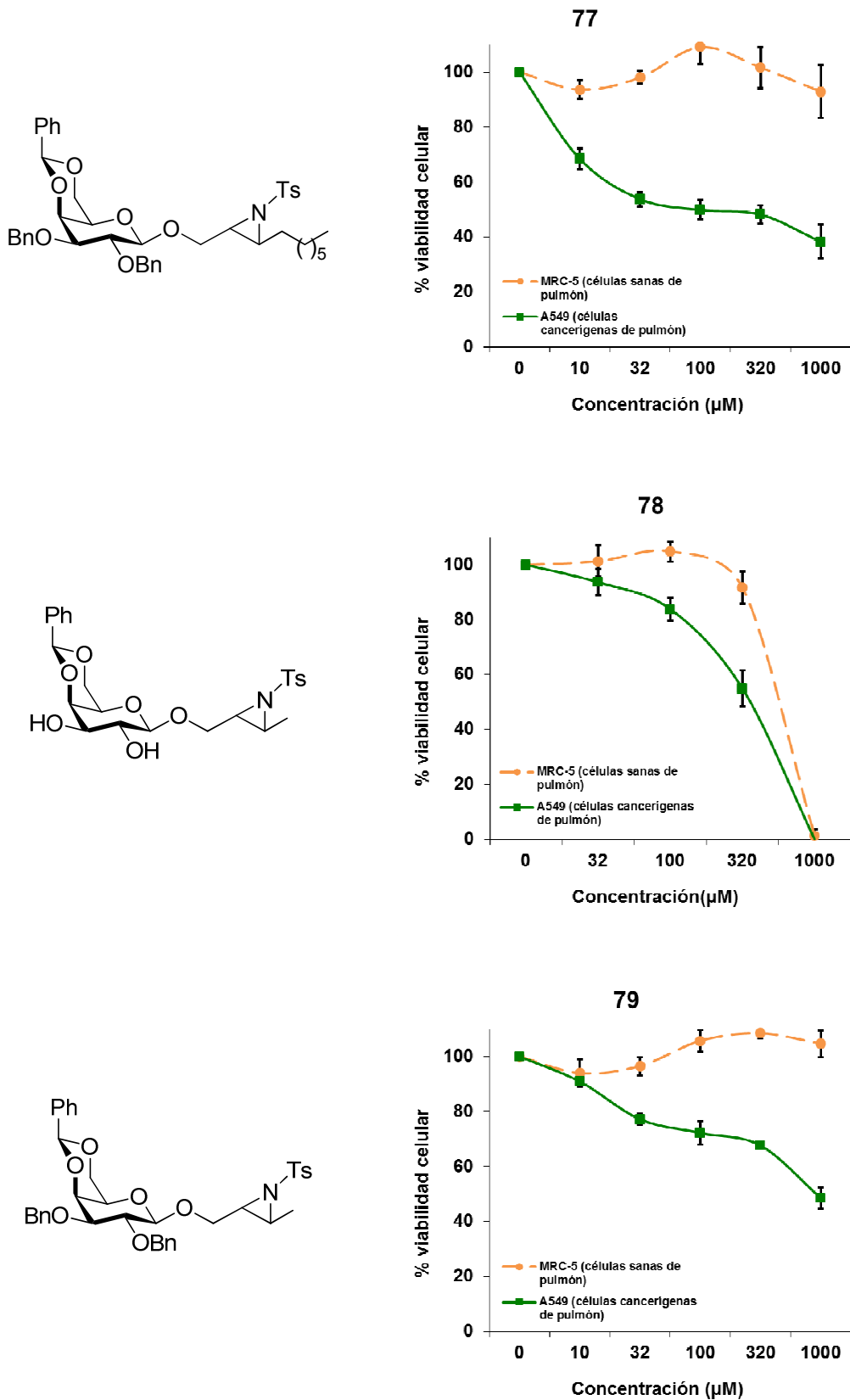
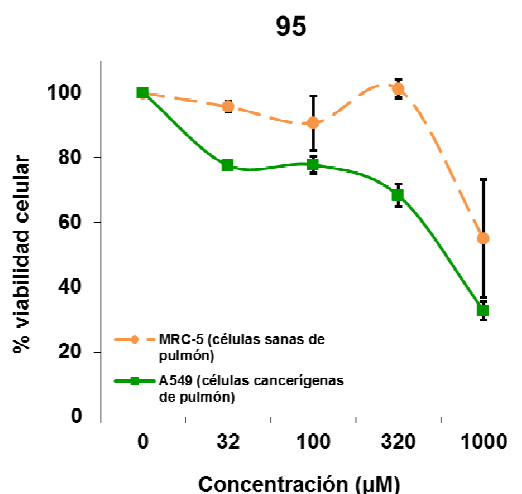
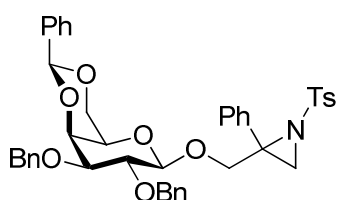


Figura 34. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas a los compuestos **70-79** durante 48 h.

Los resultados obtenidos en estas pruebas preliminares son bastante prometedores para los productos aziridínicos obtenidos **70–79**. Pudimos observar que los productos más interesantes son **70**, **71** y **77** debido a que presentan una alta selectividad hacia las células cancerosas desde pequeñas concentraciones. Destaca el compuesto **70** el cual presenta selectividad en todas las dosis utilizadas llegando a un efecto citotóxico casi total de las células cancerosas y sin que la viabilidad en las células normales se afecte de forma considerable. Estos datos cobran más valor porque el producto se presenta como un solo diastereoisómero, eliminando posibles problemas futuros por la presencia de un distómero. El producto **79** presentó una alta selectividad frente a las células cancerosas a todas las concentraciones estudiadas pero no presenta una alta citotoxicidad llegando a una viabilidad final del 50% de las células cancerosas. El producto **76** no presentó efecto citotóxico sobre las células normales, las cuales no vieron afectada su viabilidad celular, no presentando este producto una selectividad marcada. En las aziridinas **72**, **73** y **78**, aunque presentaron actividad citotóxica y cierta selectividad hacia las células cancerígenas, esta selectividad no fue tan interesante como la observada para los compuestos anteriormente comentados. También fueron sometidas a pruebas de poder anticanceroso el segundo bloque de aziridinas sintetizadas **95–98**.



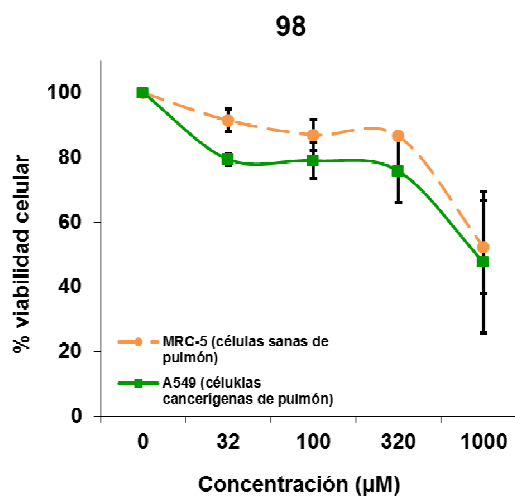
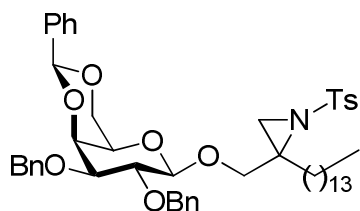
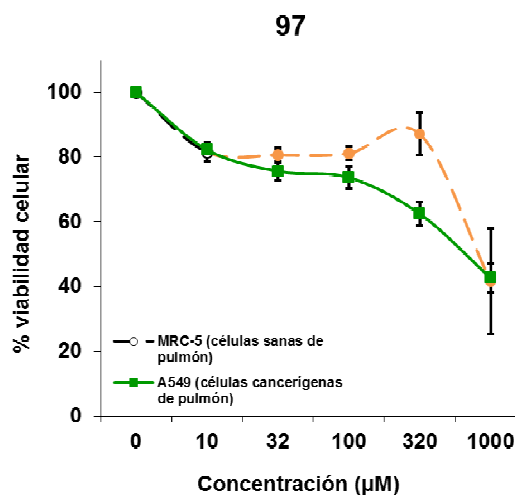
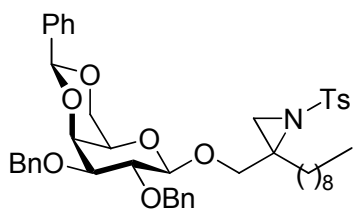
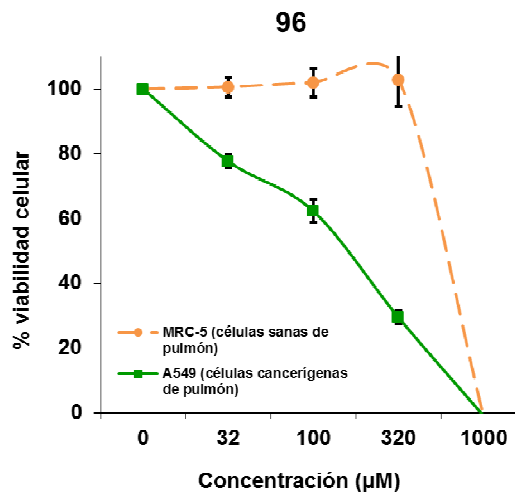
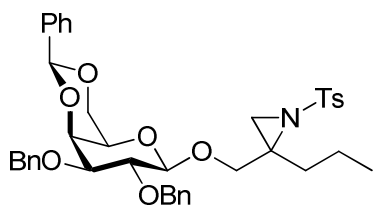


Figura 35. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al **95–98** durante 48 h.

En estas pruebas biológicas el compuesto más interesante es el **96**, que presentó una alta selectividad desde pequeñas concentraciones, llegando a una viabilidad en células cancerígenas del 30% mientras que la viabilidad en células sanas continuaba siendo prácticamente del 100%, cuando la dosis es aproximadamente 300 μM . Los compuestos **95** y **97** presentaron cierta toxicidad pero los resultados no fueron relevantes, ya que apenas mostraron selectividad específica por las células cancerosas.

También fueron probados los productos de apertura **99** y **100** (Figura 36).

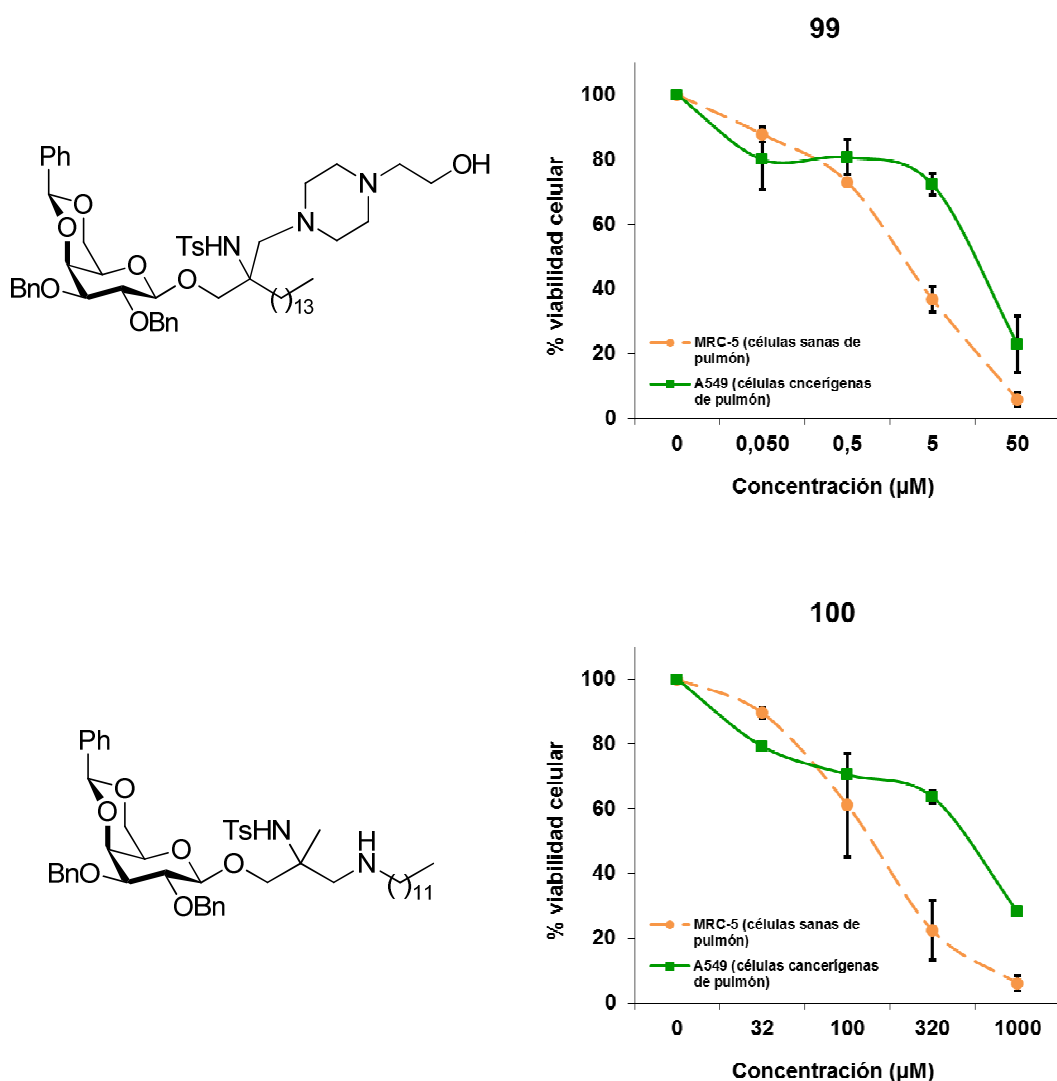


Figura 36. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al **99** y **100** por 48 h.

El compuesto **99** es el producto de la apertura del ciclo de aziridina del compuesto **97**, mientras que el compuesto **100** es el producto de la apertura del

compuesto **70**. Esta apertura del ciclo potenció la citotoxicidad de ambos compuestos como se puede observar en la figura 36. Sin embargo, esta potenciación del efecto citotóxico no solamente afectó a las células cancerosas, sino que también a las células normales, siendo éstas últimas incluso mucho más sensibles. Es muy interesante destacar aquí la comparación entre el derivado de la apertura **100** con respecto a su precursor aziridina **70**. Mientras que el compuesto **70** fue uno de los compuestos ensayados que demostró mayor selectividad contra las células cancerosas, su derivado **100** perdió totalmente esta actividad selectiva como consecuencia de la apertura del ciclo aziridina potenciando la teoría del poder como agente alquilante del ciclo aziridina. La IC₅₀ de todos los compuestos se presenta a continuación (Tabla 13).

Tabla 13

Entrada	Comp	IC 50 (µM) ±SEM en células MRC-5	IC 50 (µM) ± SEM en células A-549
	Cisplatino	139 ± 51	13 ± 5
1	70	>1000	153 ± 44
2	71	183 ± 20	73 ± 13
3	72	312 ± 27	154 ± 10
4	73	567 ± 12	389 ± 16
5	76	>1000	>1000
6	77	>1000	235 ± 118
7	78	544 ± 32	351 ± 63
8	79	>1000	804 ± 99
9	87	793 ± 20	580 ± 54
10	88	574 ± 32	155 ± 17
11	89	570 ± 46	599 ± 91
12	90	~1000	~1000
13	99	2 ± 0	15 ± 4
14	100	157 ± 51	492 ± 25

En la tabla podemos destacar la alta selectividad del producto **70** (entrada 1), vemos como el efecto citotóxico que ejerce esta molécula sobre las células cancerosas de pulmón A549 ($IC_{50} = 153 \pm 44 \mu M$) es al menos siete veces mayor del que ejerce sobre las células sanas de pulmón MCR-5 ($IC_{50} > 1000 \mu M$). Destacando también el compuesto **77**, en el que la IC_{50} en células cancerosas es 4 veces mayor que en células sanas (entrada 6).

Después de este screening de los productos sintetizados, elegimos el producto **70** como el de mayor potencial anticanceroso debido a su alta selectividad frente a células cancerígenas desde pequeñas concentraciones, la cual se mantiene hasta concentraciones elevadas. Para comprobar si esta selectividad contra células cancerosas de pulmón se repetía en otros tipos de cáncer, el compuesto **70** fue sometido a ensayos in vitro usando la metodología MTT frente a células de cáncer de mama y melanoma, y sus respectivas líneas celulares no malignas (Figuras 37 y 39).

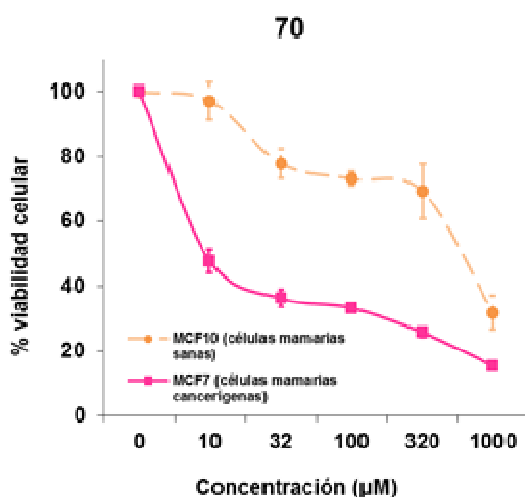


Figura 37. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células MCF 7 (células malignas de mama) y MCF 10 (células sanas de mama) expuestas al compuesto **70** durante 48 h.

Como podemos observar en la gráfica de viabilidad, el producto **70** presenta también una alta selectividad para células cancerosas de mama MCF7. Esta selectividad fue observada desde las concentraciones más bajas ensayadas. Dicha selectividad también puede observarse en la Figura 38, la cual presenta una serie de fotografías realizadas al microscopio electrónico de ambas líneas celulares tras recibir un tratamiento de 48 h con $32 \mu M$ del producto **70** o sin tratamiento. Comparando las imágenes de ambas líneas celulares, se puede observar como el número de las células cancerosas MCF7

disminuyó hasta el 35% aproximadamente tras el tratamiento con respecto a las células no tratadas, mientras que el número de las células normales MCF10 apenas se vio afectado, llegando a mantenerse en un 80%.

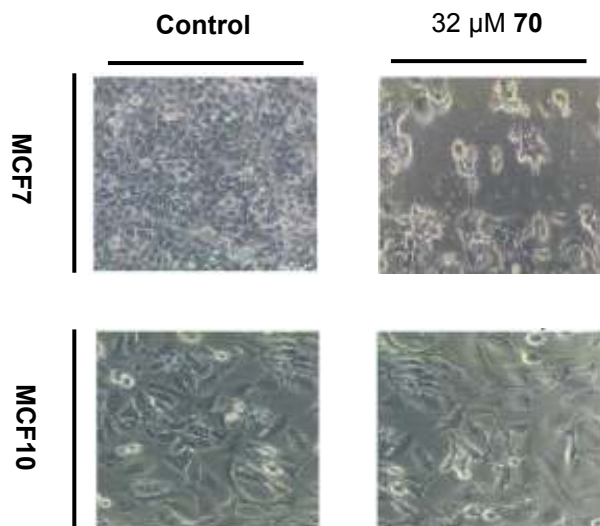


Figura 38. Fotografías de líneas celulares de mama cancerígenas (MCF-7) y sanas (MCF 10) antes y después de tratamiento (32 μ M) con el compuesto **70**.

Esta selectividad también quedó reflejada en los valores de IC_{50} para ambas líneas celulares. Las IC_{50} (μ M) \pm SEM (μ M) fueron 567 ± 114 y 12 ± 2 para las células normales MCF-10 y las células cancerosas de mama MCF-7, respectivamente. Con estos valores de IC_{50} se puede decir que el compuesto **70** demostró ser hasta casi 45 veces más citotóxico para las células cancerosas de mama que para las células normales de mama. Cabe destacar que esta gran diferencia entre los valores de IC_{50} demostró ser estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Posteriormente presentamos el valor de IC_{50} que las células sanas (MCF-10) y células cancerosas de mama (MMCF-7) presentaron al ser sometidas al producto **70** demostrando una alta citotoxicidad selectiva hacia las células cancerígenas de mama (Tabla 14).

Tabla 14

IC ₅₀ (μM) ± SEM(μM)			
	MCF-10	MCF-7	<i>p</i>
cisplatino	23 ± 4	25 ± 2	0.038
	MCF-10	MCF-7	<i>p</i>
70	567 ± 114	12 ± 2	0.04

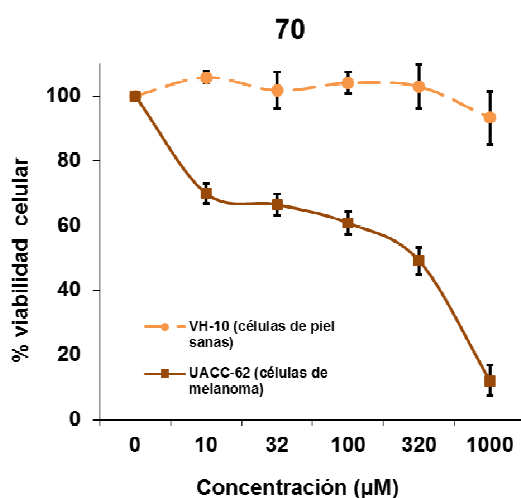


Figura 39. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (±) SEM en células VH-10 (células no malignas de piel) y UACC-62 (células de melanoma) expuestas al compuesto **70** por 48 h.

Como podemos ver en la Figura 39, esta molécula tiene también una alta selectividad frente a células de melanoma desde las primeras concentraciones ensayadas. La mayor concentración ensayada de este compuesto fue de 1.0 mM., cabe destacar que a esta concentración, el compuesto **70** no fue citotóxico para las células normales de piel (VH-10), mientras que la viabilidad de las células de melanoma (UACC-62) fue de apenas un 10%. Por tanto, podemos decir que este compuesto fue altamente selectivo contra células de melanoma UACC-62. Los valores de IC₅₀ tanto de nuestro compuesto **70** como del producto usado en esta ocasión como control positivo (5-fluorouracilo) son presentados a continuación (Tabla 15).

Tabla 15

IC50 (μM) \pm SEM(μM)			
5-fluorouracilo	VH-10	UACC-62	<i>p</i>
	>1000	264 \pm 66	0.04
70	VH-10	UACC-62	<i>p</i>
	>1000	196 \pm 190	0.036

El compuesto **70** ha demostrado una alta selectividad contra 3 tipos diferentes de células de cáncer: pulmón, mama y piel. Con estos buenos resultados iniciales, se decidió empezar a realizar una serie de estudios para ver posibles mecanismos de acción implicados en esta actividad citotóxica selectiva.

Uno de los posibles mecanismos que se han empezado a evaluar es si este tipo de compuestos está alterando el nivel de estrés oxidativo de las células. Las células cancerosas poseen alteraciones en el metabolismo del oxígeno que hacen que presenten unos niveles basales de radicales libres más elevados que las células no cancerosas. Este hecho indica que las células cancerosas pueden ser más sensibles a agentes externos que sean capaces de generar Especies Reactivas de Oxígeno (ERO). Por este motivo, se han empezado a realizar estudios de la capacidad de generar EROs por estos compuestos aziridínicos como posible mecanismo de selectividad. Se evaluará si la actividad citotóxica de estos compuestos se ve alterada en presencia de compuestos antioxidantes. En los primeros resultados, se ha observado que la *N*-acetilcisteína, compuesto antioxidante que ha demostrado reducir la actividad de los fármacos que generan ROS,^{144,145,146,147} previene ligeramente la citotoxicidad de **70** en las células A549. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para poder saber si la formación de EROs está implicada realmente en la actividad citotóxica selectiva de este compuesto.

Por otro lado, como se comentó anteriormente, la estructura aziridínica se encuentra en fármacos alquilantes anticancerosos como el Tiotepa. Por este motivo, también se ha empezado a estudiar la capacidad de inducir daño en el ADN por este compuesto como otro posible mecanismo de selectividad contra células cancerosas. Entre los primeros ensayos que se están llevando a cabo se encuentra un ensayo de inmunofluorescencia para la detección de focos de la proteína fosforilada H2AX.^{148,149} Esta proteína es una histona que es fosforilada como mecanismo para señalar las roturas de doble cadena del ADN, con el fin de reclutar todos los componentes

necesarios para reparación de dicha rotura. La presencia de esta proteína tras el tratamiento con un compuesto, indica la generación de roturas de doble cadena del ADN por dicho compuesto. Como ya hemos comentado anteriormente estos ensayos de mecanismo de acción se encuentran en su fase inicial.

El derivado aziridínico **102** también fue sometido a ensayo *in vitro* en células de pulmón usando el método MTT. (Figura 40) A continuación presentamos los primeros resultados obtenidos para el compuesto.

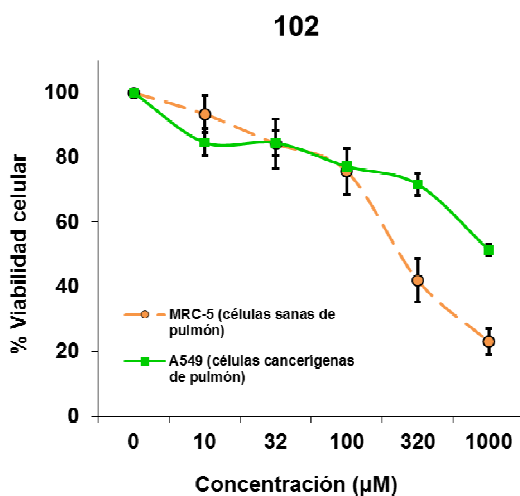
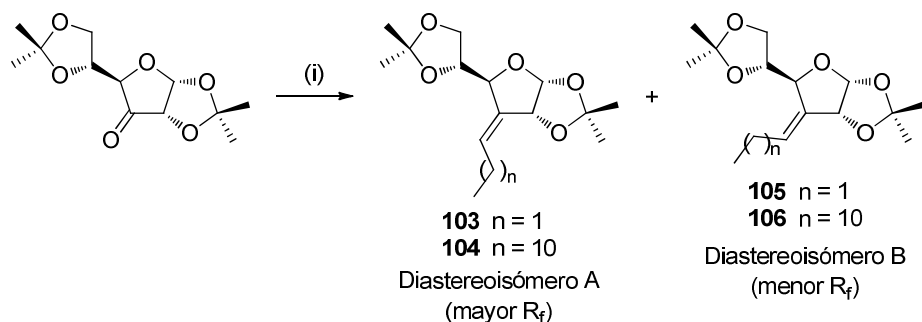


Figura 40. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al **102** durante 48 h.

4.1.6. Síntesis estereoselectiva de nuevos derivados de la glucofuranosa con alto potencial biológico

Una línea que se engloba dentro del uso de los carbohidratos en la que actualmente también estamos trabajando es el uso de la diacetón glucosa como inductor quiral en reacciones de dihidroxilación y epoxidación selectiva. Posteriormente estos oxiranos que por sí solos presentan un alto potencial biológico, mediante una reacción de apertura con amina se convertirán en compuestos derivados de azúcar que emplearemos como organocatalizadores quirales en reacciones organocatalíticas ya puestas a punto por nuestro grupo de trabajo.

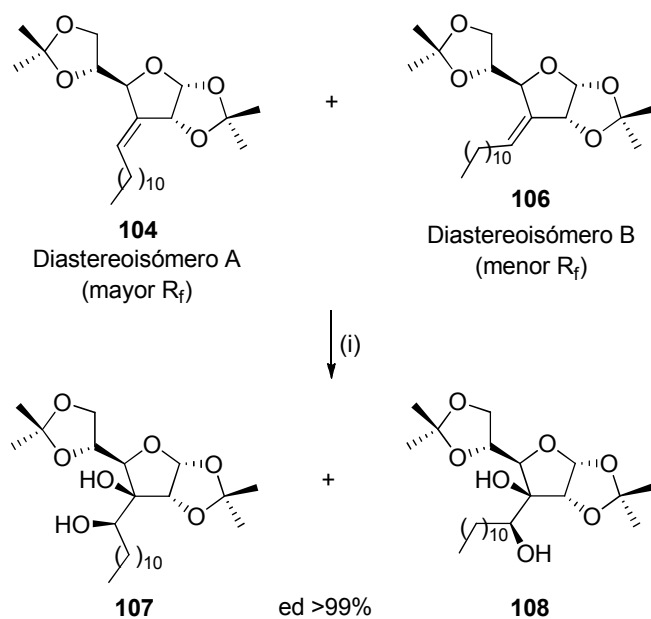
Hemos sintetizado compuestos con largas cadenas hidrocarbonadas que le darán una alta lipofilia a estos productos. La oxidación del producto comercial diacetón glucosa (DAG), seguido de una reacción de Wittig conduce a alquenos con diferentes sustituyentes y diferente longitud de la cadena (Esquema 37).



Esquema 37. Reactivos y condiciones: (i) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$, BuLi, $-70\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ t.a.

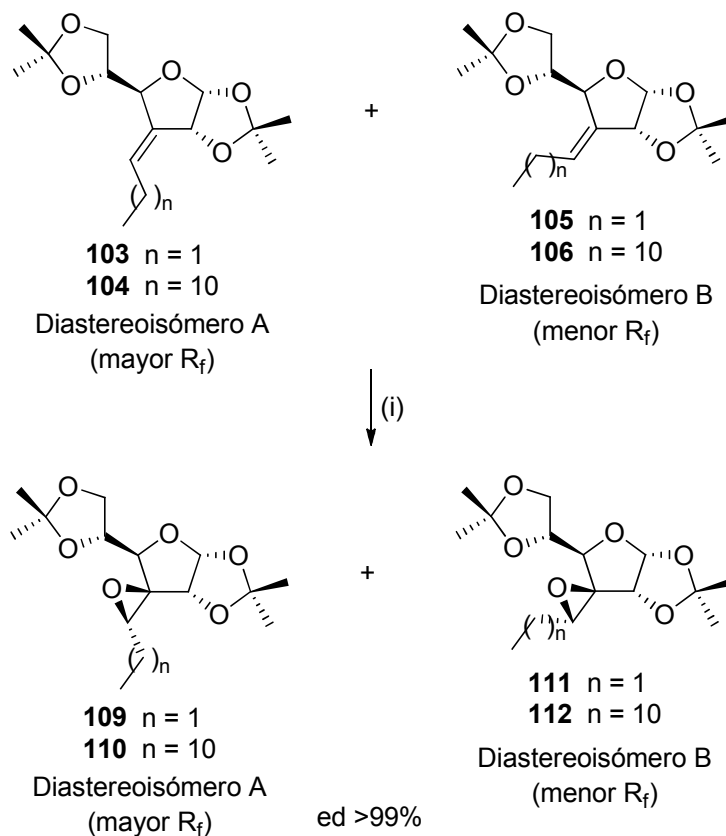
Los dos diastereoisómeros **104** y **106** fueron separados por columna cromatográfica para poder proceder a su análisis estructural. Por otra parte,, los diastereoisómeros **103** y **105** no pudieron ser separados totalmente puros. Sin embargo, la oxidación de la mezcla condujo a la mezcla de oxiranos que sí se pudo resolver. Como señales representativas de estos nuevos alquenos podemos observar las señales características de los nuevos protones de la cadena alifática introducida entre 2.5 y 1.0 ppm. La configuración de cada uno de los diastereoisómero, respecto al doble enlace, se determinó mediante experimentos NOESY.

Una vez sintetizados los alquenos de partida sometemos a estos productos a reacciones de dihidroxilación y epoxidación estereoselectiva. En primer lugar sometimos a los alqueniil derivados **104** y **106** a la reacción de dihidroxilación estereoselectiva usando las condiciones de Donohoe^{54,140} dando lugar a los correspondientes dioles **107** y **108**, los cuales fueron separados fácilmente por columna cromatográfica (Esquema 38). Los dioles derivados **107** y **108** se obtuvieron con buenos rendimientos químicos y excelente diastereoselectividad (>99%).



Esquema 38. Reactivos y condiciones: (i) Sustrato (1.0 mmol), TMEDA (1.1 mmol), OsO₄ (1.05 mmol), CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h.

Posteriormente los productos alquenilos **103-106** fueron sometidos a la reacción de epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico obteniéndose, en cada caso, una mezcla de diastereoisómeros, los productos **109,111 y 110,112** (Esquema 39).



Esquema 39. Reactivos y condiciones: (i) ácido *m*-cloroperbenzoico, CHCl₃.

Los oxiranos **109–112** fueron obtenidos con un rendimiento químico alto y con una diastereoselectividad excelente (>99%). En este caso pudieron ser separados por cromatografía en columna los productos **109** y **111**, cuya configuración fue determinada mediante experimentos NOE. A modo de ejemplo mostramos aquí el espectro de ^1H RMN y el experimento NOE del compuesto **111**. (Figura 41)

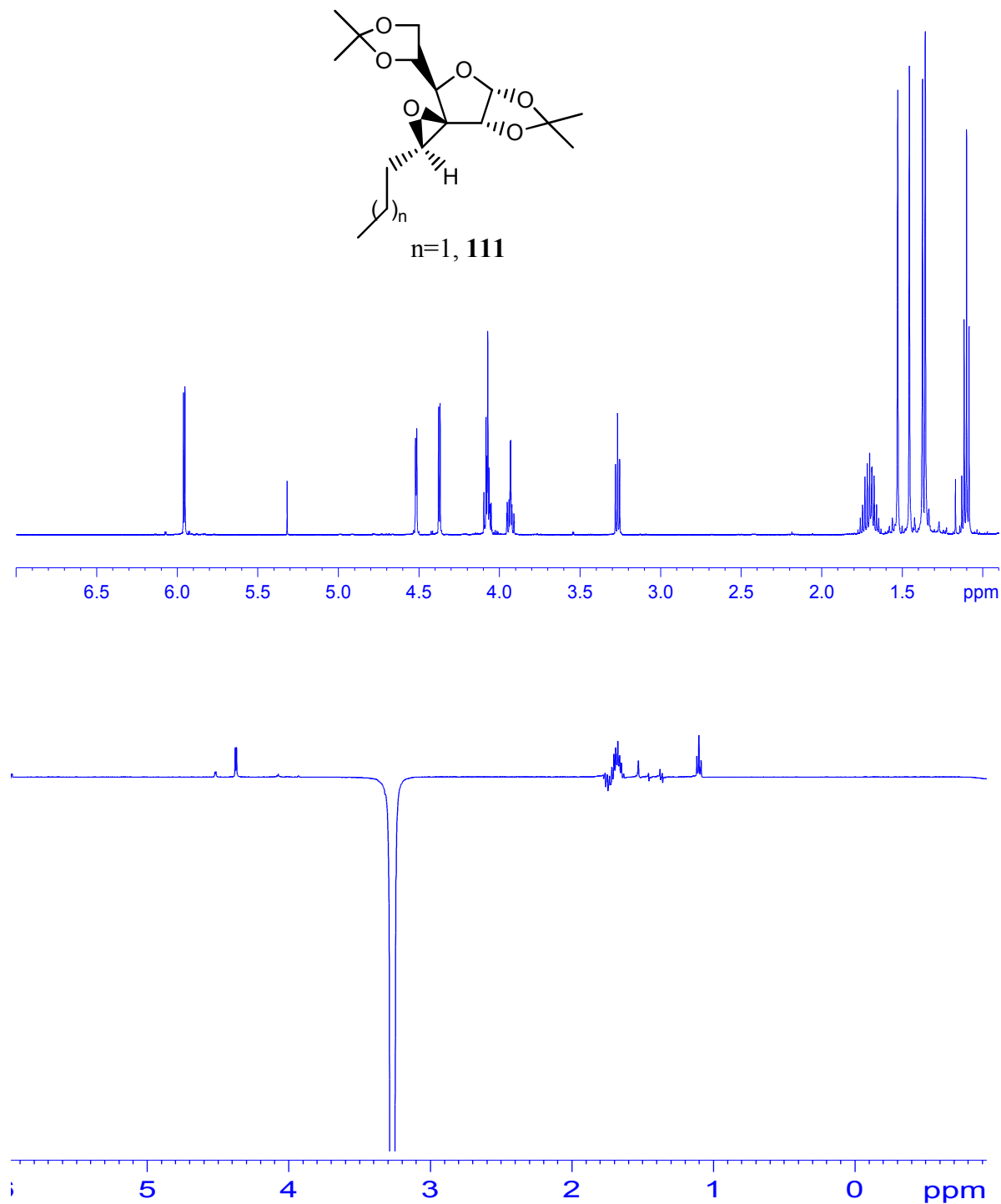
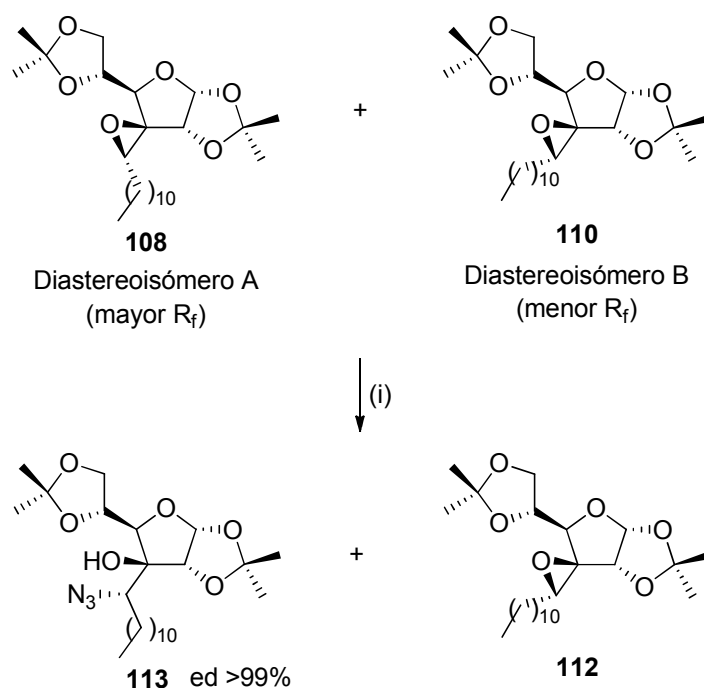


FIGURA 41. Espectros de ^1H RMN y NOE del compuesto **111**

Al irradiar sobre el H del anillo de oxirano, observamos interacción con el protón 2 del azúcar, lo que confirma la configuración del CH del anillo de oxirano para este compuesto **111**.

La mezcla de diastereoisómeros **110** y **112** fue sometida a una reacción de apertura con azida sódica produciéndose un proceso de resolución cinética, en el que sólo se da la reacción de apertura de oxirano del diastereoisómero **110**, obteniéndose el compuesto **113** (Esquema 40) y recuperando inalterado el compuesto **112**, química y estereoméricamente puro, mediante la columna de cromatografía.



Esquema 40. Reactivos y condiciones: (i) NaN_3 , NH_4Cl , $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (10:1), $100\text{ }^\circ\text{C}$.

Actualmente estos nuevos derivados con alto potencial biológico están siendo sometidos a ensayos *in vitro* en células de pulmón usando el método MTT. (Figura 42) A continuación presentamos los primeros resultados obtenidos para el compuesto **112**.

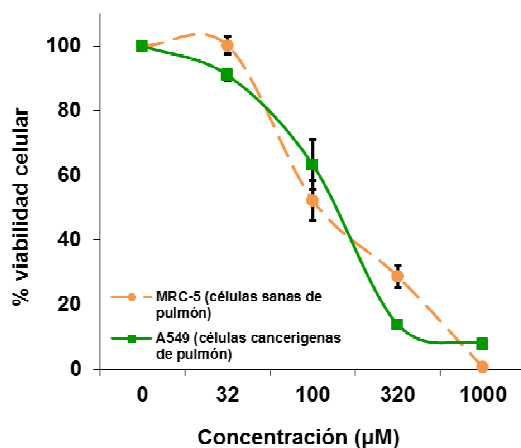
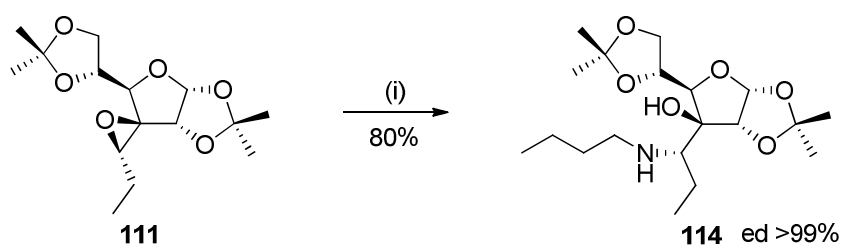


Figura 42. Porcentajes determinados con ensayo MTT de viabilidad celular (\pm) SEM en células A549 y MRC5 expuestas al compuesto **112** durante 48 h.

Podemos observar en la gráfica que aunque el derivado oxirano presenta una alta citotoxicidad, ésta no es selectiva ya que destruye también las células sanas de pulmón. Por lo que debemos seguir trabajando en la mejora de estos productos.

Por último, en la búsqueda de nuevos sustratos que serán utilizados como organocatalizadores quirales en metodologías ya descritas por nuestro grupo de trabajo anteriormente,^{93,94} realizamos la síntesis del aminoalcohol derivado **114** mediante reacción regio- y estereoselectiva de apertura del anillo de oxirano del compuesto **111** con butilamina (Esquema 42).



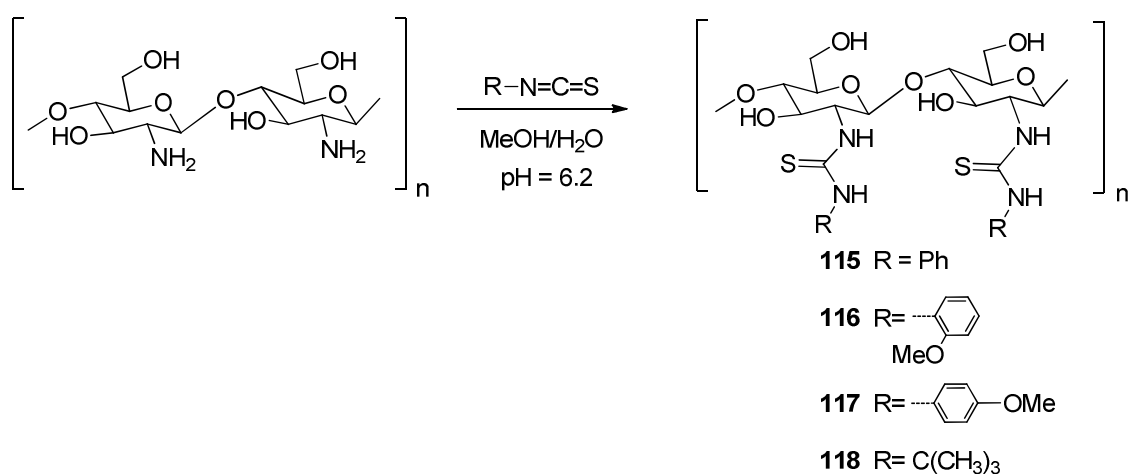
Esquema 42. (i) Sustrato (1.0 mmol), BuNH₂ (1.5 mmol), LiClO₄ (2.0 mmol), 80 °C, CH₃CN.

4.2. Síntesis de nuevos derivados de quitosano con alto valor añadido

En colaboración con el grupo de la Prof. Francisca Cabrera Escribano y enmarcado dentro del proyecto **P09-AGR-4597** de la Junta de Andalucía, hemos puesto

a punto la metodología para la síntesis de un pool de nuevas tioureas y ureas derivadas del quitosano y su caracterización mediante espectroscopía de IR y ^1H RMN.

La variabilidad de las tioureas se consigue utilizando isotiocyanatos comerciales con diferentes sutituyentes (Esquema 43). Así, el primer derivado de quitosano sintetizado fue la fenil tiourea **115**. Al hacer la caracterización por ^1H RMN observamos algunos cambios en las señales correspondientes al azúcar y, sobre todo, la presencia de los protones aromáticos a aproximadamente 7 ppm. Mediante integración de la señal del protón 2 del azúcar y de las señales de los protones aromáticos, calculamos que el porcentaje de incorporación obtenido es del 45%.



Esquema 43. Síntesis de nuevas tioureas derivadas del quitosano

El compuesto **115** fue también caracterizado por espectroscopía de IR. En el espectro podemos observar la aparición de la típica banda de tensión del doble enlace C=S de tiourea como una banda ancha en la región $2100\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$, y las bandas correspondientes a las tensiones del anillo aromático entre $1550\text{--}1450\text{ cm}^{-1}$. Por último, mediante cromatografía de exclusión molecular podemos observar en el cromatograma (Figura 43) cómo además del pico perteneciente al tiempo de retención del quitosano comercial (aprox. 42 minutos en esta columna), existe un pico con menor tiempo de retención (aprox. 39 minutos), y por lo tanto de mayor peso molecular, que corresponde al nuevo derivado tiourea.

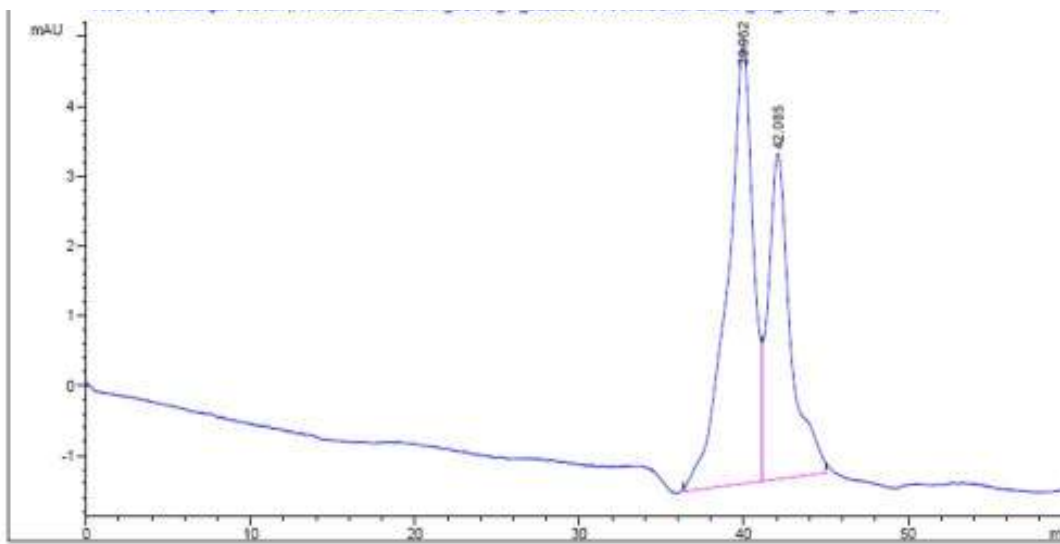


Figura 43

El compuesto **116** presentó una modificación respecto al compuesto anterior, debido a la presencia de un grupo metoxilo en la posición *orto* del fenilo. Al igual que en el anterior compuesto el nuevo derivado fue caracterizado por ¹H RMN, en el que vemos la aparición de las nuevas señales correspondientes a los protones aromáticos, y espectroscopia de IR donde encontramos las bandas correspondientes a la tensión del doble enlace C=S y anillo aromático. El porcentaje de incorporación calculado en este caso es del 50%.

El tercer derivado sintetizado, compuesto **117**, también presenta el grupo metoxi incorporado en el fenilo pero en este caso en posición *para*. Compuesto también caracterizado por ¹H RMN, que se presenta en la Figura 44.

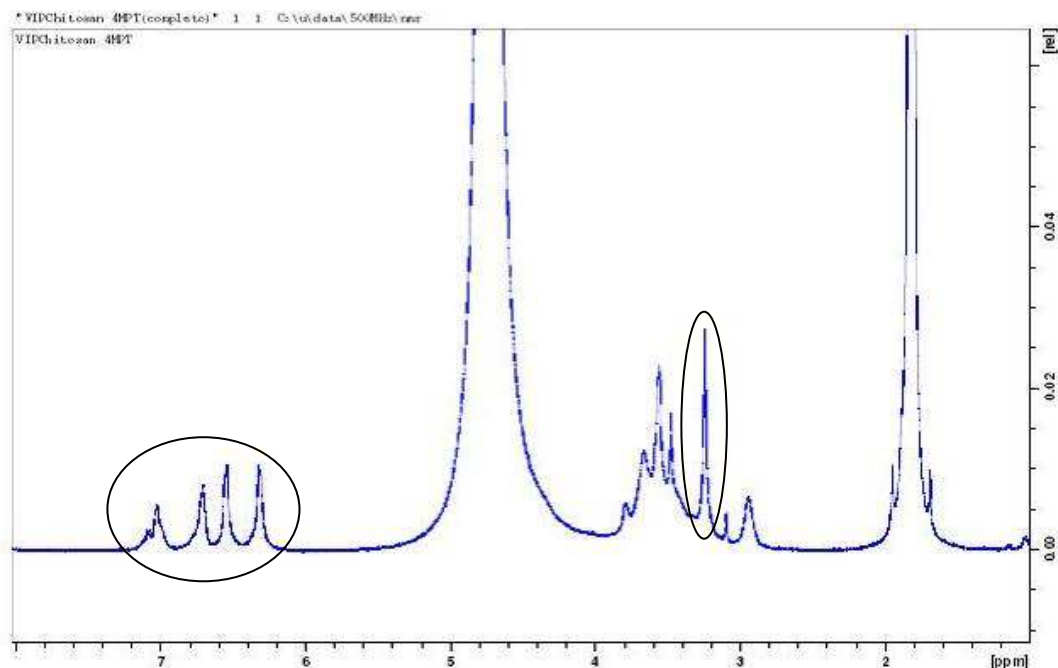
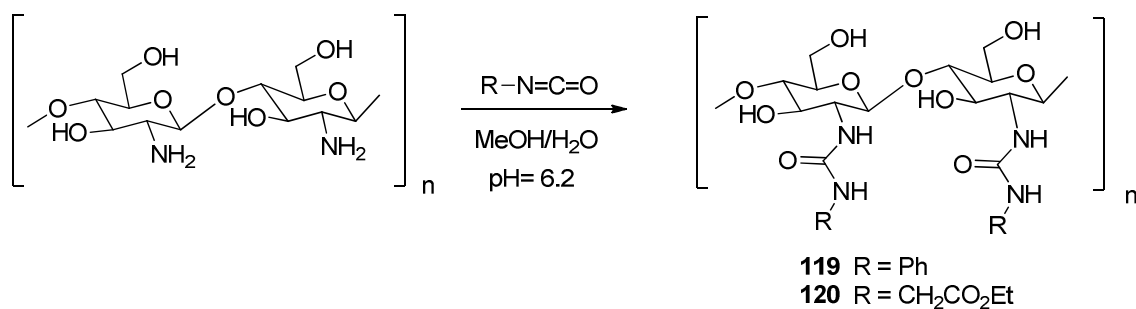


Figura 44. ^1H RMN del compuesto **117**

Como podemos observar aparecen señales características para los protones aromáticos y un singlete alrededor de 3.3 ppm perteneciente a los protones del metilo del grupo metoxilo. El grado de incorporación calculado en este caso es del 75%. En el espectro de IR volvemos a observar las bandas características a la tensión del doble enlace $\text{C}=\text{S}$ de la función tiourea y las correspondientes a la tensiones presentes en el anillo aromático.

En el siguiente derivado, compuesto **118**, se eligió un sustituyente voluminoso como es el grupo *tert*-butilo, en este producto observamos como señal significativa un singlete a 2.0–1.9 ppm correspondiente a los metilos de grupo *tert*-butilo. También encontramos las mismas bandas características en el espectro de IR.

Paralelamente usando la misma metodología hemos sintetizando derivados con estructuras de ureas, usando isocianatos también con diferentes sustituyentes (Esquema 44). El primer derivado sintetizado fue el compuesto **119**, que presenta como sustituyente un grupo fenilo. Este compuesto fue caracterizado por ^1H RMN y espectroscopía de IR, en el cual podemos observar las banda en el rango 1700–1650 cm^{-1} correspondiente a la tensión de doble enlace $\text{C}=\text{O}$ del nuevo sistema de urea.



Esquema 44. Síntesis de nuevas ureas derivadas del quitosano

En el segundo derivado sintetizado, compuesto **120**, hemos introducido un resto de aminoácido, partiendo del isocianato derivado de la glicina. Este producto fue caracterizarlo también por ¹H RMN y por espectroscopía de IR, cuyo espectro presenta las bandas típicas de la tensión del grupo carbonilo de urea presente en el nuevo derivado en el rango 1750–1650 cm⁻¹.

Todos estos compuestos (**116-120**) al igual que el compuesto **115** serán sometidos a cromatografía de exclusión molecular para calcular el peso molecular obtenido en los nuevos derivados.

Posteriormente se usarán una variedad de cloruros de ácidos grasos (C-6-C16) con objeto de obtener una N-acilación del quitosano, que nos lleve a derivados hidrofóbicos con importantes cambios en sus rasgos fisicoquímicos, que pueden conducir a materiales susceptibles de ser usados como matrices para la liberación controlada de fármacos.^{150,151}

4.3. Ciclación enantioselectiva mediante catálisis heterogénea por combinación de amina y metal de transición.

Durante mi estancia en Estocolmo con el Profesor Armando Córdova pusimos a punto una reacción en cascada enantioselectiva usando un nuevo concepto de catálisis heterogénea entre un metal de transición (Pd) y una amina quiral como co-catalizador, permitiendo el reciclaje del metal de transición. Este nuevo método se usó para catalizar reacciones asimétricas de Michael/carbociclación que dan lugar a ciclopentenos con un estereocentro en un carbono cuaternario. (Figura 45)

Además, se llevó a cabo una variedad de reacciones en cascada para el desarrollo en “one-pot” de valiosos dihidrofuranos y pirrolidinas mediante esta catálisis heterogénea usando Pd y una amina quiral como co-catalizador.

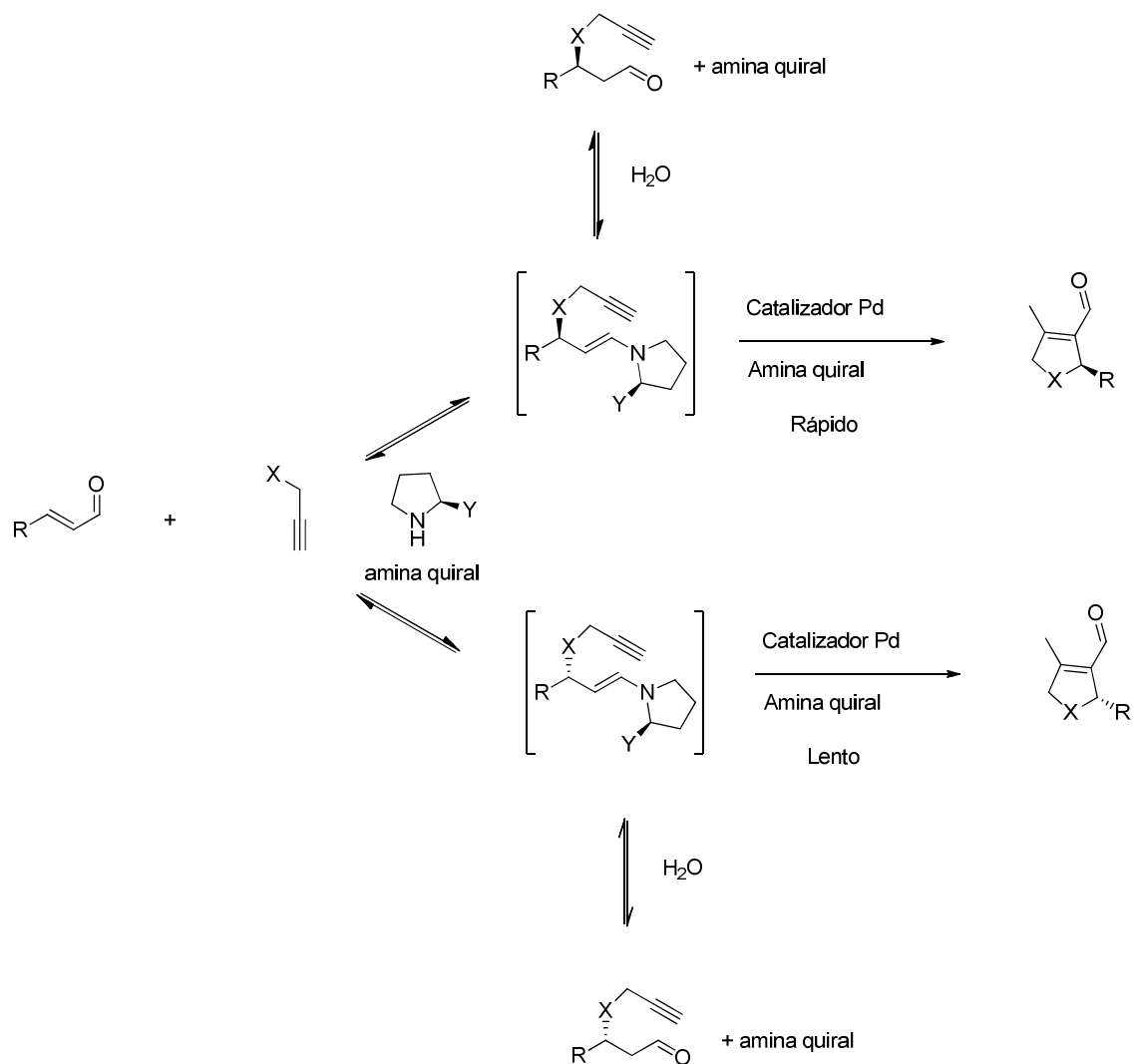
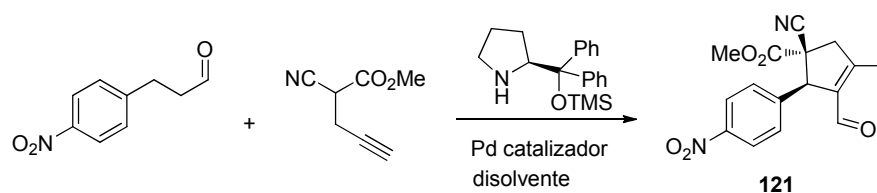


Figura 45. Pd-amina co-catalizada DYKAT

Anteriormente el grupo del Profesor Armando Córdova había publicado varias transformaciones mediante catálisis homogénea en “one pot” empleando aminas quirales y Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂ como co-catalizadores para la preparación de una amplia gama de ciclopentenos y dihidrofuranos con altos rendimientos químicos^{129,130} (Figura 45). Estas reacciones en cascada se producen a través de una primera adición conjugada reversible catalizada por amina seguida de una carboxiciclación donde la catálisis sinérgica es esencial. Sobre la base de las ventajas que conlleva la catálisis metálica heterogénea (por ejemplo, reciclaje, purificación más simple, y reducción de la

contaminación de metales), nos interesamos en el desarrollo de este tipo de reacciones en cascada DYKAT de forma heterogénea para la síntesis de ciclopentenos que contienen un carbono cuaternario como estereocentro. Para nuestra satisfacción, encontramos que mediante la realización de la reacción de enal y el derivado alquino en CH_3CN , en presencia de 1,5% en moles de un catalizador de Pd heterogéneo (II)¹⁵² y prolinol¹⁵³ como co-catalizador, los ciclopentenos deseados fueron aislados con un 37% de rendimiento después de 22 h (Tabla 16, entrada 1). Además, la reacción procedió con una elevada estereoselectividad, obteniéndose un exceso diastereoisomérico (ed) de 16:1 y un exceso enantiomérico (ee) del 90%, respectivamente. Al aumentar la proporción de Pd a 3% en moles (Tabla 16, entradas 2–6), el rendimiento de la reacción se incrementó de forma significativa, manteniéndose la alta estereoselectividad. Luego se estudió esta reacción en otros disolventes como CH_2Cl_2 y tolueno, encontrándose una estereoselectividad más alta (hasta 16:1 ed y 96% ee) para la cascada de reacciones co-catalizada, obteniéndose el compuesto **121** en alto rendimiento químico (entradas 3–6). Se debe mencionar que la diastereoselectividad aumentó prolongando el tiempo de reacción. La reacción que emplea un catalizador de Pd heterogéneo(0)-catalizador también demostró ser altamente estereoselectiva en CH_2Cl_2 , tolueno y *p*-xileno (entradas 9–12). Las mejores condiciones en las que el compuesto **121** se aisló, se consiguió un rendimiento del 75%, con un ed 15:1 y con 95% de ee (entrada 11). Es de destacar que se observó un aumento de la estereoselectividad cuando fueron utilizados sistemas heterogéneos de Pd en lugar de sistemas homogéneos (entradas 7, 8, 13 y 14). Además, se estableció que la amina quiral y los catalizadores de Pd heterogéneos tienen que operar de manera conjunta para que la reacción se lleve a cabo dando lugar al compuesto deseado **121** (entradas 15 y 16).

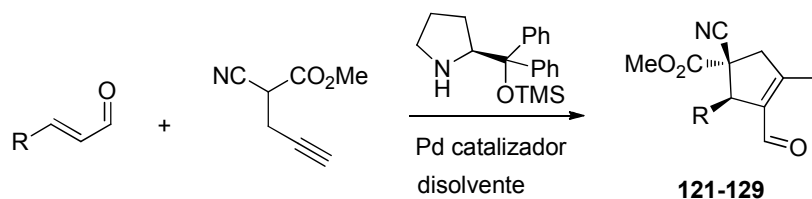
Tabla 16. Optimización condiciones de reacción



Entrada	Tiempo (h)	Disolvente	Catalizador metálico	Rend ^b (%)	ed (%) ^c	ee ^d (%)
1	22	CH ₃ CN	Pd(II)-AmP-MCF (1.5 mol%)	37	16:1	90
2	24	CH ₃ CN	Pd(II)-AmP-MCF (3 mol%)	68	21:1	86
3	21	CH ₂ Cl ₂	Pd(II)-AmP-MCF (3 mol%)	80	16:1	94
4	3.5	CH ₂ Cl ₂	Pd(II)-AmP-MCF (3 mol%)	73	10:1	96
5	23	tolueno	Pd(II)-AmP-MCF (3 mol%)	76	9:1	94
6	18	tolueno	Pd(II)-AmP-MCF (3 mol%)	67	10:1	94
7	4	CH ₂ Cl ₂	PdCl ₂ (3 mol%)	81	18:1	94
8	23	tolueno	PdCl ₂ (3 mol%)	76	9:1	94
9	42	CH ₃ CN	Pd(0)-AmP-MCF (3 mol%)	67	17:1	86
10	18	CH ₂ Cl ₂	Pd(0)-AmP-MCF (3 mol%)	70	16:1	91
11	18	tolueno	Pd(0)-AmP-MCF (3 mol%)	75	15:1	95
12	18	<i>p</i> -xileno	Pd(0)-AmP-MCF (3 mol%)	72	15:1	92
13	18	tolueno	Pd(PPh ₃) ₄ (3 mmol%)	71	10:1	91
14	41	CH ₃ CN	Pd(PPh ₃) ₄ (3 mmol%)	76	12:1	86
15 ^e	23	CH ₂ Cl ₂	Pd(II)-AmP-MCF (3 mol%)	0	-	-
16 ^f	23	CH ₂ Cl ₂	-	0	-	-

Posteriormente y una vez ya optimizadas las condiciones de reacción, se estudió el alcance de la reacción en una variedad de sustratos. (Tabla 17) Demostraron ser tolerables a esta reacción una amplia gama de aldehídos α,β -insaturados con grupos atrayentes de electrones (entradas 1–6), con grupo donante de electrones (entrada 9) y con sustituyentes heteroaromáticos (entrada 10), dando los correspondientes ciclopentenos **121–129** con altos rendimientos y con un alta estereoselectividad, ed (hasta 30:1) y ee (91–99%). La reacción también procedió con alta estereoselectividad cuando el sustituyente arilo se sustituye por un resto alifático (entrada 11). La estereoquímica de los productos finales ha sido establecida por experimentos RMN NOE, HPLC quiral y por comparación con la literatura.¹²⁹

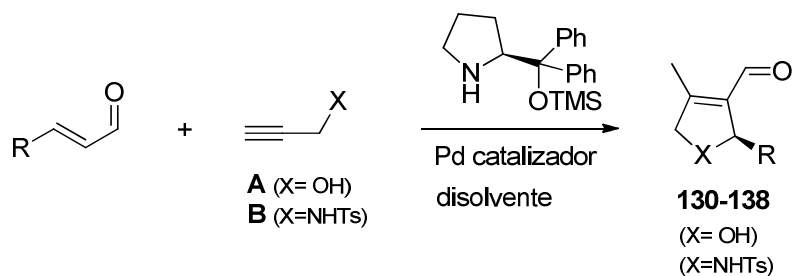
Tabla 17. Cascada de reacciones asimétrica co-catalizada usando catálisis heterogénea entre Pd y amina quiral.



Entrada	R (Prod.)	Tiempo (h)	Rend (%)	ed	ee (%)
1	(121)	18	75	15:1	95
2	(121)	20	80	16:1	94
3	(122)	5	74	21:1	91
4	(123)	16	83	18:1	96
5	(123)	18	78	19:1	99
6	(124)	16	85	19:1	96
7	(125)	18	70	15:1	91
8	(125)	16	84	12:1	96
9	(126)	16	86	24:1	96
10	(127)	18	81	12:1	91
11	nPr (128)	23	67	5:1	96

Es de destacar que nuestro nuevo sistema catalítico que implica el sistema heterogéneo Pd-catalizador también ha demostrado ser exitoso para la síntesis de heterociclos con importantes diferencias estructurales. Así, al reemplazar el enolato de tipo nucleófilo, ya sea con alcohol propargílico o amina propargílica,¹⁵⁴ fue posible obtener los derivados dihidrofuranos y dihidropirroles (**129–137**) generalmente con altos rendimientos químicos y altos ees, respectivamente (Tabla 18).

Tabla 18. Cascada de reacciones asimétrica co-catalizada usando catálisis heterogénea entre Pd y amina quiral.

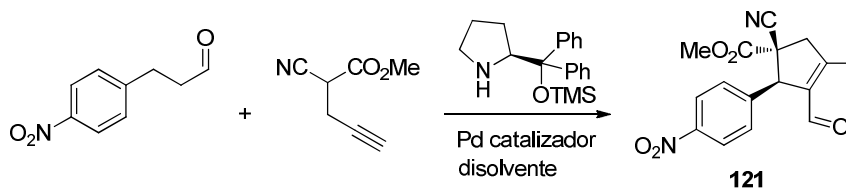


Entrada	Producto	R	Alquino	Tiempo (h)	Rend (%)	ee (%)
1	130		A	17	82	92
2	131		A	17	69	89
3	131		A	40	85	93
4	132		A	22	59	94
5	133		A	25	59	98
6	134		B	22	53	92
7	135		B	20	59	94
8	136		B	22	53	96
9	137		B	20	67	94
10	138	Me	B	23	84	77

Dado que el reciclado y tiempo de vida de los catalizadores heterogéneos son cuestiones significativas para aplicaciones prácticas, la reutilización de los sistemas heterogéneos Pd (II)-catalizador fue investigada con gran detalle para la reacción entre el enal y cianoacetato, tanto en CH_2Cl_2 (Tabla 19) como en CH_3CN (Tabla 20). Durante el estudio del reciclado, la conversión de material de partida fue seguida por ^1H RMN y cuando se terminó la transformación, la mezcla de reacción se centrifugó a 4 °C. El sobrenadante se aisló mediante una jeringa y se analizaron por análisis elemental, lo que confirma la ausencia de paladio, y la demostración de que todo el paladio es retenido

sobre el soporte. Además, el catalizador recuperado se reutilizó con éxito 8 veces en CH₂Cl₂ bajo las mismas condiciones de reacción sin ninguna disminución en la actividad (Tabla 19).

Tabla 19. Reciclaje de Pd-catalizador heterogéneo^a



Ciclo	Tiempo (h)	Rend (%)	ed	ee (%)
1	20	73	13:1	92
2	17	73	19:1	93
3	17	78	23:1	92
4	16	82	21:1	93
5	19	82	23:1	93
6	17	78	30:1	94
7	16	92	18:1	94
8	16	81	16:1	94
9	16	89	17:1	94

Tabla 20. Reciclado en acetonitrilo

Ciclos	Tiempo (h)	Rend (%)	ed	ee (%)
1	24	63	21:1	86
2	22	74	21:1	86
3	24	68	23:1	88
4	21	65	16:1	86

Para determinar las especies de Pd en nuestro sistema catalítico se realizó una filtración en caliente. Así, el catalizador Pd(0)-AMP-MCF se filtró después de 20% de conversión y el sólido filtrado libre se dejó agitar durante 5 h bajo condiciones de reacción idénticas. Análisis de la reacción libre de catalizador se determinó por ¹H RMN observándose que no existía ninguna conversión adicional del sustrato.

El mismo tipo de experimento se hizo para la reacción en cascada con el Pd(II) AMP-MCF con idénticos resultados. Es digno de mención que la eficiencia de las reacciones en cascada en CH₂Cl₂ con el Pd(II)-AMP-MCF como co-catalizador aumentó durante el reciclaje y que la estereoselectividad también mejoró ligeramente en alguno de los casos. (ciclo3, Tabla 20).

5. CONCLUSIONES

- **PRIMERA:** Se describe la síntesis de nuevos alquenil β -D-hexopiranosidos que se han caracterizado por sus datos analíticos y espectroscópicos.

- **SEGUNDA:** Se ha puesto a punto la dihidroxilación estereoselectiva de los nuevos alquenil β -D-hexopiranosidos, obteniéndose los correspondientes 1,2-dioles con buenos rendimientos químicos. Se ha demostrado que la presencia de un grupo donador de enlaces de hidrógeno (OH, NHAc) en la posición dos del azúcar, es esencial para que la estereoselectividad de la reacción proceda con altos excesos diastereoisoméricos. Se ha propuesto una aproximación espacial sustrato-reactivo que permite justificar la configuración absoluta de los centros estereogénicos generados en la reacción, confirmando este resultado mediante síntesis inequívoca. Concluimos que el mejor inductor quiral para esta reacción de dihidroxilación es el que tiene estructura de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosido, el cual permitió la obtención de dioles con una total estereoselectividad, independientemente de los sustituyentes sobre los carbonos del alqueno en el sustrato de partida.

- **TERCERA:** Se describe la síntesis de nuevos derivados de glicoglicerolípidos con potencial biológico, y se caracterizan mediante sus constantes físicas, analíticas, espectroscópicas y espectrométricas.

- **CUARTA:** Se estudió la actividad citotóxica de los nuevos compuestos 1,2-dioles y glicoglicerolípidos sintetizados frente a células cancerígenas, mediante ensayos *in vitro* con células cancerosas de pulmón humano (A549) utilizando el método MTT. Se evaluó la selectividad de los compuestos frente a las células tumorales en comparación con células sanas de pulmón humano (MRC5), encontrando que algunos compuestos presentaban una aceptable selectividad citotóxica.

- **QUINTA:** Se ha estudiado la reacción de aziridinación estereoselectiva de derivados de alquenil D-galactopiranosidos, obteniendo las correspondientes aziridinas con buenos rendimientos químicos. Los mejores excesos diastereoisoméricos se consiguieron cuando el sustrato que se sometió a la reacción de aziridinación presentaba un alqueno terminal. Se llevó a cabo la reacción de

apertura nucleofílica con aminas de dos de las aziridinas, con total regioselectividad y sin pérdida de pureza óptica.

- **SEXTA:** Los derivados aziridínicos y sus productos de apertura fueron ensayados *in vitro* para probar su capacidad como agentes anticancerosos con células humanas de cáncer de pulmón (A549) utilizando el método MTT. Para la evaluación de la selectividad de los compuestos, se realizaron también los ensayos en células fibroblásticas humanas de pulmón no malignas (MRC5), encontrando que algunos compuestos presentaban una muy buena selectividad citotóxica.
- **SEPTIMA:** Las pruebas de citotoxicidad demostraron que el compuesto que presentó mayor citotoxicidad selectiva fue el derivado aziridínico 2-metil-2,3-[*N*-(4-metilbencenosulfonil)imino]propil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido (compuesto **70**). Este compuesto resultó ser selectivo para tres tipos de líneas celulares cancerígenas (pulmón, mama y melanoma).
- **OCTAVA:** A partir de la diacetón-glucosa, mediante reacciones sencillas de dihidroxilación y epoxidación estereoselectivas, y de apertura regioselectiva de los oxiranos, se sintetizaron compuestos de interés como organocatalizadores quirales. Las reacciones procedieron con buenos rendimientos químicos, estereoquímicos y regioquímicos.
- **NOVENA:** Se describe una metodología sencilla para la síntesis de nuevos derivados con estructuras de tioureas y ureas a partir del quitosano.
- **DECIMA:** Se puso a punto y se llevó a cabo una variedad de reacciones en cascada para el desarrollo en “one-pot” de valiosos dihidrofuranos y pirrolidinas mediante catálisis heterogénea usando paladio y una amina quiral como co-catalizador. Esta catálisis heterogénea permitió el reciclaje del metal, caro y tóxico para el medio ambiente.

6. EXPERIMENTAL PART

6.1. General

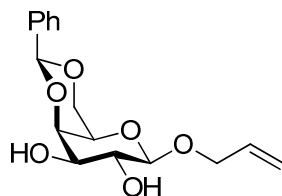
Evaporations were conducted under reduced pressure. Preparative chromatography was performed on Silica Gel 60 (E. Merck). Kieselgel 60 F254 (E. Merck) was used for TLC. Melting points were obtained on a Stuart Melting Point Apparatus SMP 10 and are uncorrected. Optical rotations were obtained on a Perkin Elmer Polarimeter Model 341 at 25 °C. Mass spectra were recorded on a Micromass AUTOSPECQ mass spectrometer: CI at 150 eV; FAB mass spectra were recorded using a thioglycerol matrix; HR mass measurements with resolutions of 10,000. High-resolution mass spectrometry was also performed on an Agilent Technologies 6520-Q-TOF ESI-MS (positive mode) at the Stockholm University or Mid-Sweden University Mass Spectrometry Facility. NMR spectra were recorded at 25 °C on a Bruker AMX500 spectrometer, on a Bruker AV500 spectrometer (at 500 MHz for ^1H and 125 MHz for ^{13}C), or on a Bruker Avance II spectrometer (at 400 MHz for ^1H and 100 MHz for ^{13}C). The chemical shifts are reported in ppm on the δ scale relative to TMS. COSY, HSQC and NOESY experiments were performed to assign the signals in the NMR spectra. Enantiomer ratios were determined by HPLC [Chiral Agilent Technologies Chiralpak OD, OJ-H, AS column or Chiralcel OD-R column (4.6 mm x 250 mm)] in comparison with authentic racemic materials.

6.2. General procedure for the synthesis of alkenyl glycopyranoside derivatives by glycosidation reaction from **1** and **8**

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glycopyranosyl bromide **1**, **8** (2.06 g, 5.0 mmol) in nitromethane-toluene (1:1) (30 mL), 4 Å molecular sieves (5 g), mercury cyanide (2.54 g, 10.0 mmol) and the corresponding unsaturated alcohol (10.0 mmol) were added. The mixture was heated at 50 °C with stirring until TLC showed that all the starting material had reacted (2–3 h). The solid was filtered through Celite and washed with dichloromethane. The organic layer was washed with an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and brine, then dried (MgSO_4), evaporated to dryness and purified by column chromatography. To a solution of the corresponding alkenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glycopyranoside in methanol (50 mL), a solution of sodium methoxide (1 mmol) in methanol (5 mL) was added. After 30 min at room temperature, the solution was neutralized by the addition of Dowex 50 resin (H^+ form), filtered and evaporated to dryness. To a solution of the corresponding alkenyl β -D-glycopyranoside in acetonitrile (30 mL), benzaldehyde dimethylacetal (10.0 mmol) and camphorsulfonic

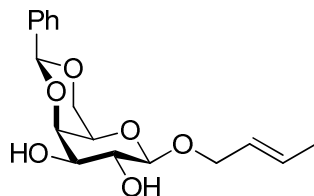
acid (10 mg) were added. The mixture was stirred at room temperature until TLC showed that all the starting material had reacted. Then, triethylamine was added until pH 7. The reaction mixture was evaporated and the compound obtained was purified by column chromatography to give compounds **2–7**, **9**, **10**, **64** in good yields.

6.2.1. Allyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside **2**¹⁵⁵



The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent. Yield 1.1 g (72%). MS (CI): m/z 309 (40%) $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, 1Ph), 5.94 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.53 (s, 1H, PhCH), 5.25 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.42 (ddd, 1H, J_{gem} 12.6 Hz, J 5.3 Hz, 4J 1.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.31 (m, 2H, H-6_e, H-1), 4.19 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.12 (ddd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, J 6.9 Hz, 4J 1.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.06 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.77 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.67 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.45 (m, 1H, H-5), 2.52 (m, 2H, 2OH).

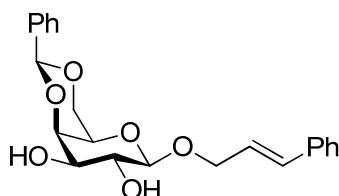
6.2.2. (*E*)-2-Butenyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside **3**



The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent. Yield 1.4 g (87%); mp 178–180 °C; $[\alpha]_D = -43.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 345 (100%) $[M+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.77 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.63 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.56 (s, 1H, PhCH), 4.4–4.3 (m, 3H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHCH}_3$, H-1, H-6_e), 4.21 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.10–4.00 (m, 2H, H-6_a, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 3.78 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.48 (m, 1H, H-5), 2.50 (m, 2H, 2OH), 1.73 (dd, 3H, J 6.5 Hz, 4J 1.1 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.4, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 130.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 126.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 101.5 (PhCH), 101.4 (C-1), 75.3 (C-4), 72.8 (C-3), 71.8 (C-2), 70.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 69.2 (C-6),

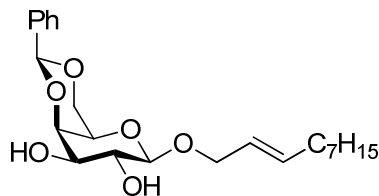
66.7 (C-5), 17.8 (OCH₂CH=CHCH₃). HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 345.1297. C₁₇H₂₂O₆Na requires 345.1314. Anal. Calcd for C₁₇H₂₂O₆: C, 63.34; H, 6.88. Found: C, 63.41; H, 6.74.

6.2.3. (*E*)-3-Phenyl-2-propenyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 4



The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent. Yield 1.2 g (92%); mp 185–186 °C; [α]_D = –22.8 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 385 (5%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 10H, 2Ph), 6.65 (d, 1H, *J*_{trans} 16.0 Hz, OCH₂CH=CHPh), 6.34 (ddd, 1H, *J*_{trans} 16.0 Hz, *J* 5.8 Hz, *J* 6.8 Hz, OCH₂CH=CHPh), 5.57 (s, 1H, PhCH), 4.61 (ddd, 1H, *J*_{gem} 12.5 Hz, *J* 5.8 Hz, ⁴*J* 1.5 Hz, OCH_AH_BCH=CHPh), 4.41 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.37 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.5 Hz, H-6_e), 4.32 (ddd, 1H, *J*_{gem} 12.5 Hz, *J* 6.9 Hz, ⁴*J* 1.3 Hz, OCH_AH_BCH=CHPh), 4.22 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.9 Hz, *J*_{4,5} 1.1 Hz, H-4), 4.10 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.9 Hz, *J*_{6e,6a} 12.5 Hz, H-6_a), 3.82 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.50 (m, 1H, H-5), 2.52 (m, 2H, 2OH). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 137.5–126.4 (2Ph), 133.5 (OCH₂CH=CHPh), 125.0 (OCH₂CH=CHPh), 101.6 (C-1), 101.5 (PhCH), 75.3 (C-4), 72.8 (C-3), 71.9 (C-2), 69.9 (OCH₂CH=CHPh), 69.2 (C-6), 66.8 (C-5). HRMS (CI): [M+H]⁺, found 385.1641. C₂₂H₂₅O₆ requires 385.1651. Anal. Calcd for C₂₂H₂₄O₆: C, 68.74; H, 6.29. Found: C, 68.57; H, 6.41.

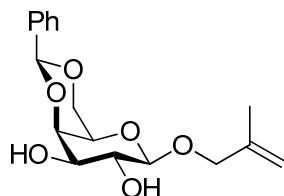
6.2.4. (*E*)-2-Decenyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 5



The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1:2) as eluent. Yield 2.4 g (87%); mp 164–165 °C; [α]_D = –14.6 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 407 (5%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.74 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.60 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.39 [dd, 1H, *J*_{gem} 11.7 Hz, *J* 6.0 Hz, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 4.35–4.30

(m, 2H, H-1, H-6_e), 4.21 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-4), 4.10–4.05 [m, 2H, H-6_a, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 3.77 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.69 (m, 1H, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.52 (m, 2H, 2OH), 2.05 [m, 2H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 1.40–1.25 [m, 10H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 0.88 [t, 3H, J 6.9 Hz, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 137.4, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 136.2 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 125.1 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 101.5 (PhCH), 101.4 (C-1), 75.3 (C-4), 72.7 (C-3), 71.8 (C-2), 70.1 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 69.2 (C-6), 66.7 (C-5), 32.3, 31.8, 29.2, 29.1, 29.0, 22.6 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 14.1 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (CI): [M+H]⁺, found 407.2413. C₂₃H₃₅O₆ requires 407.2434. Anal. Calcd for C₂₃H₃₄O₆: C, 67.96; H, 8.43. Found: C, 67.91; H, 8.14.

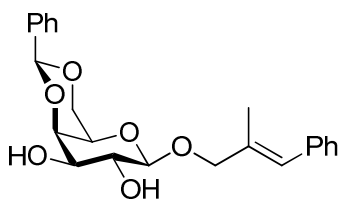
6.2.5. 2-Methyl-2-propenyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 6



The compound was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent, obtaining a syrup. Yield 1.1 g (70%); $[\alpha]_D = -21.6$ (c 0.8, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 323 (5%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 5.03, 4.94 [2m, 2H, OCH₂C(CH₃)=CH₂], 4.4–4.3 [m, 3H, H-1, H-6_e, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂], 4.21 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, $J_{4,5}$ 0.8 Hz, H-4), 4.10–4.05 [m, 2H, H-6_a, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂], 3.80 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.70 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, H-3), 3.46 (m, 1H, H-5), 2.60 (m, 2H, 2OH), 1.77 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)=CH₂]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.2 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 137.5, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 113.3 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 101.4 (PhCH), 101.3 (C-1), 75.3 (C-4), 72.7 [C-3, OCH₂C(CH₃)=CH₂], 71.8 (C-2), 69.1 (C-6), 66.7 (C-5), 19.6 [OCH₂C(CH₃)=CH₂]. HRMS (CI): [M+H]⁺, found 323.241457. C₁₇H₂₃O₆ requires 323.243364.

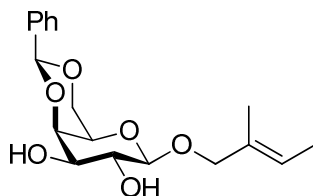
6.2.6. (E)-2-Methyl-3-phenyl-2-propenyl galactopyranoside 7

4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-



The compound was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1:3) as eluent, obtaining a syrup. Yield 1.11 g (74%); $[\alpha]_D = -27.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 398 (3%) $[\text{M}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 10H, 2Ph), 6.56 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 5.56 (s, 1H, PhCH), 4.46 [d, 1H, J_{gem} 12. Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 4.4–4.3 (m, 2H, H-1, H-6_e), 4.25–4.20 [m, 2H, H-4, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 4.09 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.83 (m, 1H, H-2), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.470 (m, 1H, H-5), 2.67 (m, 2H, 2OH), 1.95 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.5–126.4 [2Ph, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 101.4 (PhCH), 101.3 (C-1), 75.3 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 75.2 (C-4), 72.7 (C-3), 71.8 (C-2), 69.1 (C-6), 66.7 (C-5), 15.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, found 398.1738. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6$ requires 398.1729.

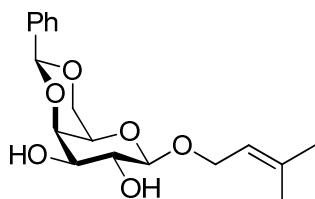
6.2.7. 3-Methyl-2-butenyl 4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 7b



The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent. Yield 1.85 g (86%); mp 177–178 °C; $[\alpha]_D = -26.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 358 (65%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.38 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.40 [dd, J_{gem} 11.7 Hz, J 6.4 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.35 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.2 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e), 4.32 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, H-1), 4.22–4.17 [m, 2H, H-4, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.09 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.80 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.51 (m, 2H, 2OH), 1.77, 1.69 [2s, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.3 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 137.5, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 120.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 101.5 (PhCH), 101.3 (C-1), 75.3 (C-4), 72.8 (C-3), 71.8 (C-2), 69.2 (C-6), 66.7 (C-5), 65.5 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 25.8, 18.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

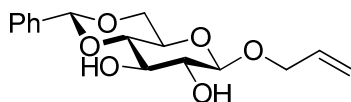
HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 358.1375. $C_{18}H_{23}O_6Na$ requires 358.1392. Anal. Calcd for $C_{18}H_{24}O_6$: C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.34; H, 7.27.

6.2.8. Methyl-2-butenyl 4,6-O-(S)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 64



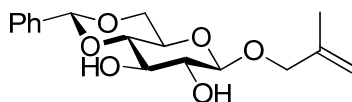
The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent. Yield 1.85 g (86%); mp 177–178 °C; $[\alpha]_D^{20} = +28.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 358 (65%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.38 [m, 1H, $OCH_2CH=C(CH_3)_2$], 4.40 [dd, J_{gem} 11.7 Hz, J 6.4 Hz, $OCH_AH_BCH=C(CH_3)_2$], 4.35 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.2 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e), 4.32 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, H-1), 4.22–4.17 [m, 2H, H-4, $OCH_AH_BCH=C(CH_3)_2$], 4.09 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.80 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.51 (m, 2H, 2OH), 1.77, 1.69 [2s, 6H, $OCH_2CH=C(CH_3)_2$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 138.3 [$OCH_2CH=C(CH_3)_2$], 137.5, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 120.0 [$OCH_2CH=C(CH_3)_2$], 101.5 (PhCH), 101.3 (C-1), 75.3 (C-4), 72.8 (C-3), 71.8 (C-2), 69.2 (C-6), 66.7 (C-5), 65.5 [$OCH_2CH=C(CH_3)_2$], 25.8, 18.0 [$OCH_2CH=C(CH_3)_2$]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 358.1375. $C_{18}H_{24}O_6Na$ requires 358.1392. Anal. Calcd. for $C_{18}H_{24}O_6$: C, 64.27; H, 7.19. Found: C, 64.34; H, 7.27.

6.2.9. Allyl 4,6-O-(R)-benzylidene- β -D-glucopyranoside 9¹⁵⁶



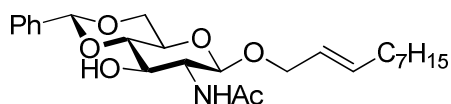
Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1.5:1) as eluent gave the compound as a white solid. Yield 1.22 g (80%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51–7.33 (m, 5H, Ph), 5.52 (s, 1H, PhCH), 5.32 (m, 1H, $OCH_2CH=CH_2$), 5.00, 4.92 (2m, 2H, $OCH_2CH=CH_2$), 4.42 (d, 1H, J 7.7 Hz, H-1), 4.23 (dd, 1H, J 5.0 Hz, J 10.4 Hz, H-6_e), 4.20, 4.09 [2d, 2H, J 12.4 Hz, $OCH_2CH=CH_2$], 3.81–3.76 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.55 (t, 1H, J 9.1 Hz, H-4), 3.52 (dd, 1H, J 3.4 Hz, J 9.3 Hz, H-3), 3.44 (m, 1H, H-5).

6.2.10. 2-Methyl-2-propenyl 4,6-*O*-(*R*)-benzylidene- β -D-glucopyranoside **10**



Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1.5:1) as eluent gave the compound as a white solid. Yield 1.30 g (81%); mp 98–99 °C; $[\alpha]_D = -52.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 345 (60%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.57 (s, 1H, PhCH), 5.04, 4.96 [2m, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 4.44 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.4 Hz, H-6_e), 4.28, 4.07 [2d, 2H, J_{gem} 12.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 3.84 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.1 Hz, H-4), 3.79 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.3 Hz, H-6_a), 3.59–3.53 (m, 2H, H-2, H-3), 3.45 (m, 1H, H-5), 1.79 (s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 140.8 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 137.0–126.0 (Ph), 113.5 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 102.0 (PhCH), 101.9 (C-1), 80.6 (C-3), 74.6 (C-2), 73.3 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 73.2 (C-4), 68.7 (C-6), 66.4 (C-5), 19.5 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 345.1320. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ requires 345.1314. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 63.34; H, 6.88. Found: C, 63.21; H, 6.62.

6.2.11. (*E*)-2-Decenyl 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside **15**



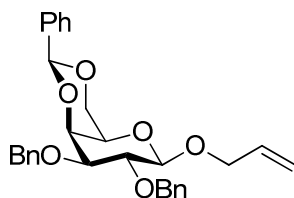
For compound **15**, 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-D-glucopyranosyl chloride **11** was used as starting material. The glycosidation reaction was carried out at room temperature for 1–2 d. A solution of sodium methoxide (1.0 mmol) in methanol (5 mL) was added to a solution of the corresponding acetylated alkenyl β -D-glucopyranoside in methanol (50 mL). After 30 min at room temperature, the solution was neutralised by the addition of Dowex 50 resin (H^+ form), filtered and the solvents evaporated to dryness. Benzaldehyde dimethyl acetal (10.0 mmol) and camphorsulfonic acid (10 mg) were added to a solution of the alkenyl β -D-glucopyranoside in acetonitrile (30 mL). The mixture was stirred at room temperature until TLC showed that all the starting material had reacted. Then triethylamine was added until pH 7. The reaction mixture was evaporated and the compound obtained was purified by column chromatography using dichloromethane-methanol (20:1) as eluent gave a white solid. Yield 1.60 g (72%); mp 230–231 °C; $[\alpha]_D = -31.0$ (c 0.5, MeOH); MS (FAB): m/z 470 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.78 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 9.0 Hz, NH), 7.5–7.3

(m, 5H, Ph), 5.63 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.43 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.23 (d, 1H, *J*_{3,OH} 5.6 Hz, OH), 4.49 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.4 Hz, H-1), 4.18 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.8 Hz, *J*_{6e,6a} 9.8 Hz, H-6_e), 4.11 [dd, 1H, *J* 5.5 Hz, *J*_{gem} 12.5 Hz, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 3.93 [dd, 1H, *J* 6.0 Hz, *J*_{gem} 12.5 Hz, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 3.71 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6e,6a} 10.2 Hz, H-6_a), 3.61 (m, 1H, H-3), 3.49 (m, 1H, H-2), 3.41 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.3 Hz, H-4), 3.30 (m, 1H, H-5), 1.98 [m, 2H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 1.80 (s, 3H, CH₃CON), 1.35–1.20 [m, 10H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 0.85 [t, 3H, *J* 6.9 Hz, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.1 (C=O), 137.7–130.0 (Ph), 133.2 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 126.0 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 100.8 (C-1), 100.6 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.4(C-3), 68.9 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 67.9 (C-6), 65.9 (C-5), 56.2 (C-2), 31.6–23.0 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 22.0 (CH₃CON), 13.8 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 470.2504. C₂₅H₃₇NO₆Na requires 470.2519. Anal. Calcd for C₂₅H₃₇NO₆: C, 67.09; H, 8.33; N, 3.13. Found: C, 66.83; H, 8.51; N, 3.39.

6.3. Synthesis of 2,3-di-*O*-benzyl derivatives 32, 33, 65, 66, 69

To a cooled solution (5 °C) of sugar derivatives **2**, **6**, **3**, **4**, **7b**, (1.0 mmol) in freshly distilled THF (20 mL) were added, successively, freshly powdered potassium hydroxide (0.7 g, 8.33 mmol), 18-crown-6 (20–30 mg) and benzyl bromide (0.5 mL, 4.1 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 3 h, left overnight at room temperature, then diluted with dichloromethane (30 mL) and washed successively with water and an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate, dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was evaporated to dryness.

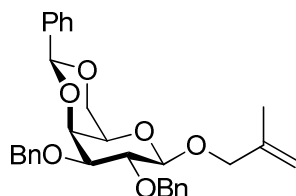
6.3.1. Allyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-D-galactopyranoside **32**¹⁵⁵



The compound was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (3:1) as eluent, obtaining a syrup. Yield 0.3 g (77%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.3 (m, 15H, 3Ph), 5.95 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.48 (s, 1H, PhCH), 5.32 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 4.85 (m, 4H, 2-PhCH₂O, 3-PhCH₂O), 4.44 (m, 2H, OCH_AH_BCH=CH₂,

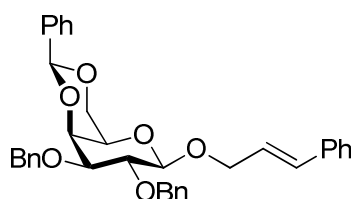
H-1), 4.29 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), (ddd, 1H, J_{gem} 12.9 Hz, J 5.9 Hz, 4J 1.3 Hz, $OCH_AH_BCH=CH_2$), 4.09 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.86 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.54 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.30 (m, 1H, H-5).

6.3.2. 2-Methyl-2-propenyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-*D*-galactopyranoside 33



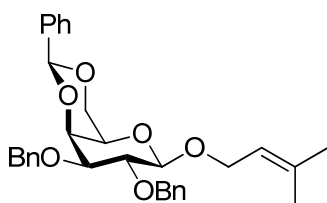
The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (3:1) as eluent. Yield 0.3 g (58%); mp 140–141 °C; $[\alpha]_D = +36.3$ (c 0.9, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 503 (2%) $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.3 (m, 15H, 3Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 5.05, 4.91 [2m, 2H, $OCH_2C(CH_3)=CH_2$], 4.96 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80–4.73 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.34 [d, 1H, J_{gem} 12.7 Hz, $OCH_AH_B C(CH_3)=CH_2$], 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 0.8 Hz, H-4), 4.06 [d, 1H, J_{gem} 12.7 Hz, $OCH_AH_B C(CH_3)=CH_2$], 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.89 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.57 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.31 (m, 1H, H-5), 1.78 [s, 3H, $OCH_2C(CH_3)=CH_2$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 141.5 [$OCH_2C(CH_3)=CH_2$], 138.8–126.5 (3Ph), 112.7 [$OCH_2C(CH_3)=CH_2$], 102.3 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.5 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.0 (C-4), 72.7 [$OCH_2C(CH_3)=CH_2$], 72.1 (3-PhCH₂O), 69.3 (C-6), 66.4 (C-5), 19.6 [$OCH_2C(CH_3)=CH_2$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, found 503.2414. $C_{31}H_{35}O_6$ requires 503.2433. Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}O_6$: C, 74.08; H, 6.82. Found: C, 74.13; H, 6.65.

6.3.3. (*E*)-3-Phenyl-2-propenyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-*D*-galactopyranoside 65



The compound was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (3:1) as eluent, obtaining a syrup. Yield 0.4 g (77%); $[\alpha]_D = -30.3$ (c 0.4, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 586 (75%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 20H, 4Ph), 6.65 (d, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 6.31 (dt, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, J 5.9 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.97, 4.84 (2d, 2H, J_{gem} 10.9 Hz, 2-PhCH₂O), 4.79, 4.75 (2d, 2H, J_{gem} 12.4 Hz, 3-PhCH₂O), 4.60 (dd, 1H, J_{gem} 13.0 Hz, J 5.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHPh}$), 4.51 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.35–4.30 (m, 2H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHPh}$, H-6_e), 4.12 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-4), 4.03 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.91 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.58 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.33 (m, 1H, H-5). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 139.0–126.5 (4Ph), 132.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 125.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 102.6 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.3 (C-3), 78.5 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.0 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 69.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 69.3 (C-6), 66.5 (C-5). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 586.1092. $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{Na}$ requires 586.2331.

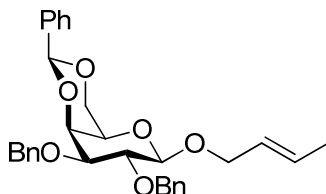
6.3.4. 3-Methyl-2-butenyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside **66**



The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (3:1) as eluent. Yield 0.4 g (74%); mp 177–178 °C; $[\alpha]_D = -50.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 539 (5%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 5.41 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.95 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80–4.73 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.45 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.40 [dd, J_{gem} 11.8 Hz, J 6.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.2 Hz, H-6_e), 4.21 [dd, J_{gem} 11.8 Hz, J 7.4 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.10 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 0.7 Hz, H-4), 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.2 Hz, H-6_a), 3.86 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.30 (m, 1H, H-5), 1.76, 1.68 [2s, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 139.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 138.6–126.6 (3Ph), 120.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 102.4 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.5 (C-2), 75.2 (2-PhCH₂O), 74.1 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 69.3 (C-6), 66.4 (C-5), 65.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 25.8, 18.0

[OCH₂CH=C(CH₃)₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 539.2416. C₃₂H₃₆O₆ requires 539.2410. Anal. Calcd for C₃₂H₃₆O₆: C, 74.39; H, 7.02. Found: C, 74.57; H, 7.210.

6.3.5. (*E*)-2-Butenyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 69

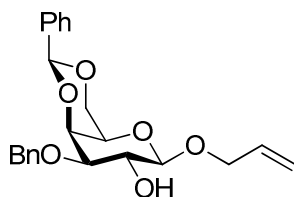


The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (3:1) as eluent. Yield 0.4 g (85%); mp 135–136 °C; [α]_D = +16.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 525 (10%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60–7.25 (m, 15H, 3Ph), 5.76 (m, 1H, OCH₂CH=CHCH₃), 5.63 (m, 1H, OCH₂CH=CHCH₃), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.95 (d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80–4.70 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.44 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.38 (dd, 1H, *J*_{gem} 11.9 Hz, *J* 5.9 Hz, OCH_AH_BCH=CHCH₃), 4.31 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.3 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.11–4.06 (m, 2H, H-4, OCH_AH_BCH=CHCH₃), 4.01 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.6 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_a), 3.86 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.9 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.7 Hz, *J*_{3,4} 3.7 Hz, H-3), 3.31 (m, 1H, H-5), 1.71 (dd, 3H, *J* 6.4 Hz, ⁴*J* 1.0 Hz, OCH₂CH=CHCH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 139.0–126.6 (3Ph, OCH₂CH=CHCH₃), 102.5 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.3 (C-3), 78.5 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.1 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 70.1 (OCH₂CH=CHCH₃), 69.3 (C-6), 66.4 (C-5), 17.8 (OCH₂CH=CHCH₃). HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 525.2248. C₃₁H₃₄O₆Na requires 525.2253. Anal. Calcd for C₃₁H₃₄O₆: C, 74.08; H, 6.82. Found: C, 73.83; H, 6.81.

6.4. Synthesis of 3-*O*-benzyl derivatives 34, 67

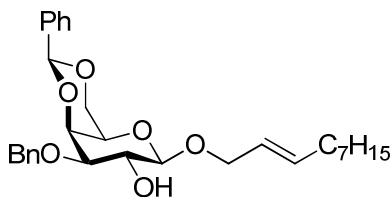
To a cooled solution (5 °C) of sugar derivatives **2**, **15** (3.0 mmol) in freshly distilled THF (20 mL) were added, successively, freshly powdered potassium hydroxide (1.0 g, 11.9 mmol), 18-crown-6 (60 mg, 0.2 mmol) and benzyl bromide (0.4 mL, 3.4 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 20 min, then diluted with dichloromethane (30 mL) and washed successively with water and an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate, dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was evaporated to dryness.

6.4.1. Allyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 34



The compound was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (1.5:1) as eluent, obtaining a syrup. Yield (calculated from amount of starting material transformed) 0.7 g (88%); MS (FAB): m/z 421 (50%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.5–7.3 (m, 10H, 2Ph), 5.94 (m, 1H, $OCH_2CH=CH_2$), 5.44 (s, 1H, PhCH), 5.24 (m, 2H, $OCH_2CH=CH_2$), 4.78, 4.74 (2bs, 2H, 3-Ph CH_2O), 4.41 (ddd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, J 5.3 Hz, 4J 1.5 Hz, $OCH_AH_BCH=CH_2$), 4.34 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6 $_e$), 4.12 (m, 2H, $OCH_AH_BCH=CH_2$, H-4), 4.01 (m, 2H, H-2, H-6 $_a$), 3.48 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 421.1628. $C_{23}H_{26}O_6Na$ requires 421.1627.

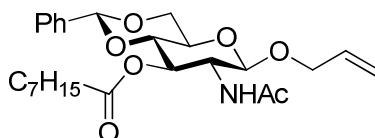
6.4.2. (*E*)-2-Decenyl 3-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 67



The solid was purified by column chromatography, using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield (calculated from amount of starting material transformed) 0.4 g (77%); mp 118–120 °C; $[\alpha]_D = -44.0$ (c 0.3, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 519 (85%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.74 [m, 1H, $OCH_2CH=CH(CH_2)_6CH_3$], 5.59 [m, 1H, $OCH_2CH=CH(CH_2)_6CH_3$], 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.76 (s, 2H, Ph CH_2O), 4.40–4.35 [m, 2H, H-1, $OCH_AH_BCH=CH(CH_2)_6CH_3$], 4.30 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.2 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6 $_e$), 4.13 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-4), 4.09–4.00 [m, 3H, H-2, H-6 $_a$, $OCH_AH_BCH=CH(CH_2)_6CH_3$], 3.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5), 2.45 (d, 1H, $J_{2,OH}$ 1.7 Hz, OH), 2.04 [m, 2H, $OCH_2CH=CHCH_2(CH_2)_5CH_3$], 1.40–1.20 [m, 10H, $OCH_2CH=CHCH_2(CH_2)_5CH_3$], 0.88 [t, 3H, J 6.9 Hz, $OCH_2CH=CH(CH_2)_6CH_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 138.1–126.4 (2Ph), 136.0 [$OCH_2CH=CH(CH_2)_6CH_3$], 125.2 [$OCH_2CH=CH(CH_2)_6CH_3$], 101.5 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.2 (C-3), 73.2 (C-4), 71.5 (Ph CH_2O), 70.0 [$OCH_2CH=CH(CH_2)_6CH_3$], 69.9 (C-2), 69.3 (C-6), 66.6 (C-5), 32.3, 31.8, 29.2, 29.1,

29.0, 22.6 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 14.1 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 519.2713. C₃₀H₄₀O₆Na requires 519.2723. Anal. Calcd for C₃₀H₄₀O₆: C, 72.55; H, 8.12. Found: C, 72.80; H, 8.40.

6.5. Allyl 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-3-*O*-capriloyl-2-deoxy-β-*D*-glucopyranoside 38



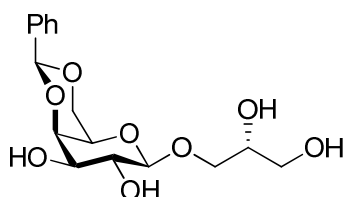
To a solution of **12** (0.5 mmol) in pre-cooled to 0 °C dry dichloromethane (30 ml) was added DAMP (2.0 mmol) and capriloyl chloride (1.0 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C until TLC showed that all the starting material had reacted (3 h). The organic phase was successively washed with hydrochloric acid diluted, water and aqueous saturated solution of sodium bicarbonate, dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was evaporated to dryness. The compound was obtained as a white solid by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.26 g (54%); mp 201–202 °C; [α]_D = –63.0 (*c* 0.3, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 498 (30%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45–7.35 (m, 5H, Ph), 5.85 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.58 (d, 1H, *J*_{2,NH} 9.4 Hz, NH), 5.51 (s, 1H, PhCH), 5.30–5.15 (m, 3H, H-3, OCH₂CH=CH₂), 4.55 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.5 Hz, H-1), 4.35–4.30 (m, 2H, H-6_e, OCH_AH_BCH=CH₂), 4.17 (m, 1H, H-2), 4.02 (m, 1H, OCH_AH_BCH=CH₂), 3.80 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6e,6a} 10.3 Hz, H-6_a), 3.70 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.4 Hz, H-4), 3.51 (m, 1H, H-5), 2.32 [m, 2H, CH₃(CH₂)₅CH₂CO₂], 1.95 (s, 3H, CH₃CON), 1.60–1.20 [m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH₂CO₂], 0.85 [t, 3H, *J* 7.0 Hz, CH₃(CH₂)₅CH₂CO₂]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 174.2 [CH₃(CH₂)₆CO₂], 170.0 (CH₃CON), 133.6 (OCH₂CH=CH₂), 137.0–126.1 (Ph), 117.6 (OCH₂CH=CH₂), 101.4 (PhCH), 101.2 (C-1), 78.7 (C-4), 71.5 (C-3), 70.0 (OCH₂CH=CH₂), 68.7 (C-6), 66.6 (C-5), 54.6 (C-2), 34.3–22.6 [CH₃(CH₂)₆CO₂], 23.3(CH₃CON), 14.0 [CH₃(CH₂)₆CO₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 498.2480. C₂₆H₃₇NO₇Na requires 498.2468. Anal. Calcd for C₂₆H₃₇NO₇: C, 65.66; H, 7.84; N, 2.95. Found: C, 65.66; H, 8.03; N, 3.04.

6.6. 2,3-Dihydroxyalkyl β-*D*-hexopyranosides 18–31, 39–45

To a solution of sugar derivatives **2–7**, **9**, **10**, **12–17**, **32–38** (1.0 mmol) and TMEDA (1.1 mmol) in dry dichloromethane pre-cooled to –78 °C (50 mL) was added a solution of OsO₄ 0.5 M (1.05 mmol) in dichloromethane. The solution turned brown-black and

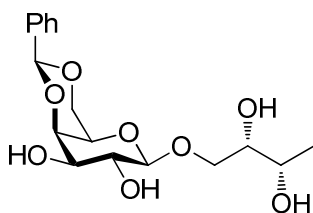
was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until TLC showed that all the starting material had reacted (2 h). Ethylenediamine (5.0 mmol) was added to the crude reaction mixture at room temperature and the resulting solution stirred for 48 h, which time a brown precipitate formed. The solution was concentrated under reduced pressure and the resulting residue dissolved in methanol-ethyl acetate (1:4) and filtered on celite. The organic phase was evaporated to dryness and the compound obtained was purified by flash chromatography on silica gel. The diastereomeric excess (de) was determined by ^1H NMR.

6.6.1. (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 18



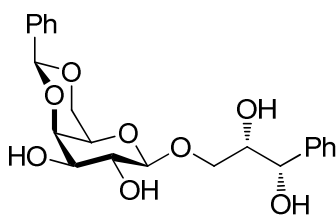
Two diastereoisomers were obtained in a 4:1 ratio (60% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as white solid by column chromatography using dichloromethane-methanol (7:1) as eluent. Yield 0.33 g (88%); mp 141–142 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = +7.0$ (c 0.5, MeOH); MS (FAB): m/z 365 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.50–7.30 (m, 5H, Ph), 5.57 (s, 1H, PhCH), 4.99 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 4.4 Hz, 3-OH), 4.91 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}$ 6.1 Hz, 2-OH), 4.67 (d, 0.2H, J 4.3 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ minor], 4.63 (d, 0.8H, J 5.2 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ major], 4.51 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$], 4.24 (d, 0.2H, $J_{1,2}$ 7.3 Hz, H-1 minor), 4.22 (d, 0.8H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 major), 4.08–4.06 (m, 3H, H-4, H-6_a, H-6_e), 3.84 [dd, 0.2H, J_{gem} 4.3 Hz, J 10.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ minor], 3.71 [dd, 0.8H, J 5.4 Hz, J_{gem} 9.7 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ major], 3.63 (m, 1H, H-5), 3.51–3.36 [m, 6H, H-2, H-3, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$]. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 139.1–126.8 (Ph), 104.1 (PhCH), 100.2 (C-1), 76.5 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$], 72.3 (C-4 major), 72.2 (C-4 minor), 71.8 (C-3 minor), 71.6 (C-3 major), 71.0 (C-2 minor), 70.8 (C-2 major), 70.5 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$], 69.1 (C-6), 66.4 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$], 63.4 (C-5 major), 63.3 (C-5 minor). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$, found 365.1224. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ requires 365.1212. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8$: C, 55.81; H, 7.02. Found: C, 55.96; H, 6.90.

6.6.2. (2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxybutyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 19



Two stereoisomers were obtained in a 1.2:1 ratio (9% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a pale yellow syrup by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.19 g (53%); $[\alpha]_D = -21.2$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 379 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.20 (m, 5H, Ph), 5.52 (s, 1H, PhCH), 4.35, 4.34 (2d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.30 (d, 1H, *J*_{gem} 12.4 Hz, H-6_e), 4.17 (m, 1H, H-4), 4.10–4.00 [m, 1.55H, H-6_a, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)CH₃ major], 3.95 [dd, 0.45H, *J* 5.8 Hz, *J*_{gem} 11.1 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)CH₃ minor], 3.85–3.55 [m, 5H, H-2, H-3, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)CH₃], 3.46 (m, 1H, H-5), 1.21, 1.19 [2d, 3H, *J* 6.4 Hz, OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 137.4–126.4 (Ph), 103.6, 103.5 (C-1), 101.4 (PhCH), 75.2 (C-4), 74.0 [OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃], 72.7 (C-3), 71.6 [OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃], 69.0 (C-6), 68.1, 68.0 (C-2), 66.8 (C-5), 19.4, 19.3 [OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 379.1356. C₁₇H₂₄O₈Na requires 379.1369.

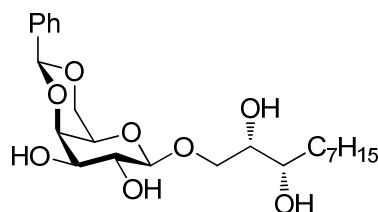
6.6.3. 2,3-Dihydroxy-3-phenylpropyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 20



Two stereoisomers were obtained in a 1:1 ratio. The pure diastereomeric mixture was obtained as a pale yellow solid by column chromatography using dichloromethane-methanol (7:1) as eluent. Yield 0.22 g (52%); mp 130–131 °C; $[\alpha]_D = -17.0$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 441 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.05 (m, 10H, 2Ph), 5.49, 5.47 (2s, 1H, PhCH), 4.77, 4.64 [2d, 1H, *J* 6.6 Hz, OCH₂CH(OH)CH(OH)Ph], 4.28, 4.26 (2d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.22 (d, 1H, *J*_{gem} 12.4 Hz, H-6_e), 4.10 (m, 1H, H-4), 3.98 (m, 1H, H-6_a), 3.90–3.75 [m, 3H, H-2, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)Ph], 3.65–3.60 [m, 1.5H, H-3,

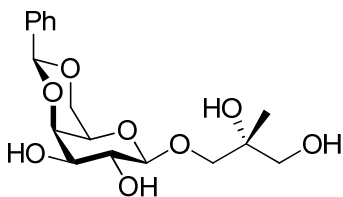
OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)Ph], 3.51 [dd, *J* 6.6 Hz, *J* 10.7 Hz, 0.5H, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)Ph], 3.34, 3.32 (2s, 1H, H-5). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 137.6–126.4 (2Ph), 103.6, 103.1 (C-1), 101.3 (PhCH), 75.4 (C-4), 74.9 [OCH₂CH(OH)CH(OH)Ph], 72.6 [OCH₂CH(OH)CH(OH)Ph], 71.5 (C-3), 71.3 [OCH₂CH(OH)CH(OH)Ph], 70.7 (C-2), 69.0 (C-6), 66.7, 66.6 (C-5). HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 441.1536. C₂₂H₂₆O₈Na requires 441.1525. Anal. Calcd for C₂₂H₂₆O₈: C, 63.15; H, 6.26. Found: C, 63.24; H, 6.30.

6.6.4. (2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxydecyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-*D*-galactopyranoside 21



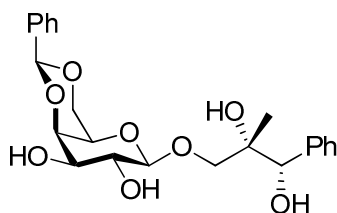
Two stereoisomers were obtained in a 1.2:1 ratio (9% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a pale yellow syrup by column chromatography using dichloromethane-methanol (20:1) as eluent. Yield 0.35 g (80%); [α]_D = -14.1 (*c* 0.6, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 463 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.30 (m, 5H, Ph), 5.50 (s, 0.55H, PhCH major), 5.49 (s, 0.45H, PhCH minor), 4.33, 4.32 (2d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.27 (m, 1H, H-6_e), 4.11 (m, 1H, H-4), 4.02 (m, 1H, H-6_a), 4.00 [m, 1H, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃], 3.80–3.75 [m, 2H, H-2, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃], 3.70–3.60 [m, 3H, H-3, OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃], 3.41 (m, 0.55H, H-5 major), 3.39 (m, 0.45H, H-5 minor), 1.75 (s, 1H, OH), 1.30–1.25 [m, 12H, OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃], 0.88 [t, 3H, *J* 7.0 Hz, OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 135.5–126.5 (Ph), 103.5 (C-1 minor), 103.3 (C-1 major), 101.3 (PhCH), 75.4 (C-4), 72.8 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃ major], 72.7 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃ major], 72.6 (C-3), 72.5 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃ minor], 72.4 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃ minor], 72.1 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃ major], 71.8 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃ minor], 71.3 (C-2), 69.1 (C-6), 66.8 (C-5 major), 66.7 (C-5 minor), 33.6–22.6 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃], 14.0 [OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 463.2323. C₂₃H₃₆O₈Na requires 463.2308.

6.6.5. (2*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methylpropyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 22



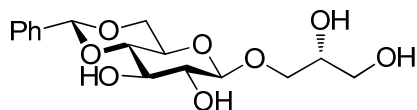
Two diastereoisomers were obtained in an 8.1:1 ratio (78% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a pale yellow syrup by column chromatography using dichloromethane-methanol (7:1) as eluent. Yield 0.33 g (91%). $[\alpha]_D = +5.0$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 379 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.30 (m, 5H, Ph), 5.48 (s, 1H, PhCH), 4.34 (d, 0.89H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 major), 4.32 (d, 0.11H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minor), 4.25 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.2 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e), 4.10 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.6 Hz, H-6_a), 3.92 [d, 0.89H, J_{gem} 10.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ major], 3.80 [d, 0.11H, J_{gem} 10.4 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ minor], 3.75 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.65 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.61 [d, 1H, J_{gem} 11.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$], 3.52 [d, 1H, J_{gem} 10.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$], 3.47 [d, 0.11H, J_{gem} 11.3 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ minor], 3.43 [d, 0.89H, J_{gem} 11.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ major], 3.39 (m, 1H, H-5), 1.12 [s, 0.33H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ minor], 1.10 [s, 2.67H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ major]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.6–126.4 (Ph), 103.7 (C-1), 101.3 (PhCH), 75.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$], 75.5 (C-4), 72.6 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$], 72.3 (C-3), 71.4 (C-2 major), 71.3 (C-2 minor), 69.1 (C-6), 67.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ major], 67.8 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ minor], 66.8 (C-5), 22.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ minor], 21.3 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ major]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 379.1390. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ requires 379.1369.

6.6.6. (2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxy-2-methyl-3-phenylpropyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 23



Two stereoisomers were obtained in a 1.3:1 ratio (13% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a white solid by column chromatography using dichloromethane-methanol (20:1) as eluent. Yield 0.4 g (66%); mp 150–151 °C; $[\alpha]_D = -9.5$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 455 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.50–7.20 (m, 10H, 2 Ph), 5.56 (s, 0.57H, PhCH major), 5.55 (s, 0.43H, PhCH minor), 5.11 [d, 0.43H, J 4.8 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 5.04, 5.03 (2d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 3.9 Hz, 3-OH), 4.99 [d, 0.57H, J 4.8 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 4.88 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}$ 5.6 Hz, 2-OH), 4.62 [d, 0.57H, J 4.7 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 4.55 [d, 0.43H, J 4.7 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 4.55 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$], 4.25 (d, 0.57H, $J_{1,2}$ 7.4 Hz, H-1 major), 4.18 (d, 0.43H, $J_{1,2}$ 7.4 Hz, H-1 minor), 0.90 [s, 1.71H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 4.10–4.00 (m, 3H, H-4, H-6_e, H-6_a), 3.81 [d, 0.43H, J_{gem} 9.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 3.52 [d, 0.57H, J_{gem} 9.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 3.50–3.40 [m, 3.57H, H-2, H-3, H-5, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 3.15 [d, 0.43H, J_{gem} 9.7 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 0.97 [s, 1.29H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor]. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 142.1–126.1 (2Ph), 104.1 (C-1 minor), 103.9 (C-1 major), 99.8 (PhCH major), 99.7 (PhCH minor), 75.9 (C-4), 75.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 75.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 74.3 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 73.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 73.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major], 73.6 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 71.7 (C-3), 70.3 (C-2 major), 70.2 (C-2 minor), 68.6 (C-6), 66.0 (C-5 minor), 65.9 (C-5 major), 21.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ minor], 20.6 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ major]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 455.1676. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}$ requires 455.1682. Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$: C, 63.88; H, 6.53. Found: C, 63.81; H, 6.60.

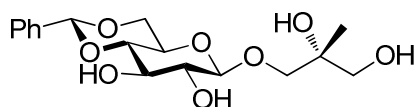
6.6.7. 2,3-Dihydroxypropyl 4,6-*O*-(*R*)-benzylidene- β -D-glucopyranoside 24



Two stereoisomers were obtained in a 1:1 ratio. Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.20 g (60%); mp 182–183 °C; $[\alpha]_D = -21.0$ (c 0.5, MeOH). MS (FAB): m/z 365 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.45–7.35 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H,

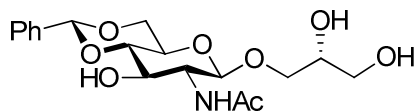
PhCH), 5.25 (s, 2H, 2-OH, 3-OH), 4.61, 4.58 [2d, 1H, J 3.0 Hz, J 3.8 Hz, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 4.46 [m, 1H, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 4.35, 4.34 (2d, 1H, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, H-1), 4.18 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.0, $J_{6e,6a}$ 10.6 Hz, H-6_e), 3.77 [dd, 0.5H, J 4.4 Hz, J_{gem} 10.0 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.70–3.60 [m, 2.5H, H-6_a, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.49 [dd, 0.5H, J 4.6 Hz, J_{gem} 9.8 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.42–3.28 [m, 5.5H, H-3, H-4, H-5, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.10 (m, 1H, H-2). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 137.7–126.3(Ph), 103.9, 103.8 (C-1), 100.6 (PhCH), 80.6 (C-4), 74.4, 74.3 (C-2), 72.7, 72.6 (C-3), 71.5, 71.2 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 70.4, 70.3 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 67.9 (C-6), 65.8 (C-5), 62.8, 62.7 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 365.1202. C₁₆H₂₂O₈Na requires 365.1212. Anal. Calcd. for C₁₆H₂₂O₈: C, 56.13; H, 6.48. Found: C, 56.24; H, 6.41.

6.6.8. (2*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methylpropyl 4,6-*O*-(*R*)-benzylidene- β -D-glucopyranoside 25



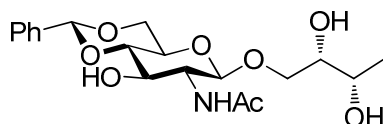
Two stereoisomers were obtained in a 2.5:1 ratio (43% de). The pale yellow syrup was purified by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.26 g (72%); [α]_D = -18.0 (*c* 0.5, MeOH); MS (FAB): m/z 379 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.45–7.40 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.29 (d, 0.7H, $J_{2,OH}$ 4.5Hz, 2-OH major), 5.25 (m, 1.3H, 2-OH minor, 3-OH), 4.45 [m, 1H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 4.35, 4.34 (2d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.24 [s, 0.3H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH minor], 4.23 [s, 0.7H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH major], 4.18 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.6 Hz, H-6_e), 3.69 (m, 1H, H-6_a), 3.63, 3.62 [2d, 1H, J_{gem} 9.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OH], 3.45–3.35 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.32–3.26 [m, 2H, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH_AH_BOH], 3.20 [m, 1H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_AH_B(OH)], 3.13 (m, 1H, H-2), 1.03 [s, 0.9H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH minor], 1.00 [s, 2.1H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH major]. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 137.8–126.3 (Ph), 104.2 (C-1), 100.6 (PhCH), 80.6 (C-4), 74.5 (C-2), 74.1 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 72.6 (C-3), 71.5 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 67.9 (C-6), 66.0 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 65.8 (C-5), 21.5 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 379.1366. C₁₇H₂₄O₈Na requires 379.1369.

6.6.9. (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 26



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). A white solid was obtained after column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.35 g (92%); mp 201–202 °C; $[\alpha]_D = -23.6$ (*c* 0.5, MeOH); MS (FAB): *m/z* 406 (80%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.81 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.8 Hz, NH), 7.55–7.35 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.46 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H-1), 4.19 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6_e), 3.72 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.0 Hz, H-6_a), 3.60–3.57 [m, 2H, H-5, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.52–3.49 [m, 3H, H-2, H-4, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.38 (m, 1H, H-3), 1.80 (s, 3H, CH₃CON). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.3 (C=O), 137.7–126.6 (Ph), 102.1 (C-1), 100.6 (PhCH), 81.2 (C-4), 70.8 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 70.4 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 70.2 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 65.9 (C-3), 62.9 (C-6), 56.2 (C-5), 48.6 (C-2), 23.0 (CH₃CON). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 406.1493. C₁₈H₂₅NO₈Na requires 406.1478. Anal. Calcd. for C₁₈H₂₅NO₈: C, 56.39; H, 6.57; N, 3.65. Found: C, 56.74; H, 6.70; N, 3.54.

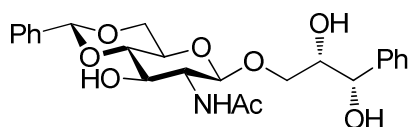
6.6.10. (2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxybutyl 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 27



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.30 g (75%); mp 221–222 °C; $[\alpha]_D = -34.2$ (*c* 0.5, MeOH); MS (FAB): *m/z* 420 (100%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.70 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH), 7.50–7.40 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.23 (m, 1H, 3-OH), 4.47 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H-1), 4.36 [m, 1H, OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃], 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.0 Hz, H-6_e), 4.12 [m, 1H, OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃], 3.70 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6_a), 3.65–3.55 [m, 3H, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)CH₃], 3.50 (m, 1H, H-2), 3.46 [m, 1H, OCH_AH_BCH(OH)CH(OH)CH₃], 3.40 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.0 Hz, H-4), 3.35–3.25 (m, 2H, H-3, H-5), 1.80 (s, 3H, CH₃CON), 1.00 [d, 3H, J 6.5 Hz, OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃]. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.3 (C=O), 137.7–

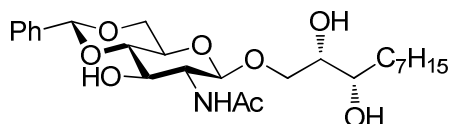
126.3 (Ph), 101.9 (C-1), 100.6 (PhCH), 81.2 (C-4), 72.8 [OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃], 70.6 [OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃], 70.4 (C-3), 67.8 (C-6), 66.7 [OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃], 65.9 (C-5), 56.2 (C-2), 23.0 (CH₃CON), 18.9 [OCH₂CH(OH)CH(OH)CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 420.1644. C₁₉H₂₇NO₈Na requires 420.1634. Anal. Calcd. for C₁₉H₂₇NO₈: C, 57.42; H, 6.85; N, 3.52. Found: C, 57.39; H, 6.46; N, 3.14.

6.6.11. (2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxy-3-phenylpropyl 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy-β-*D*-glucopyranoside 28



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (15:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.38 g (82%); mp 205–206 °C; [α]_D = –37.0 (*c* 0.5, MeOH); MS (CI): *m/z* 460 (20%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.7 Hz, NH), 7.45–7.20 (m, 10H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.54 (d, 1H, *J*_{3,OH} 3.9 Hz, 3-OH), 4.48 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.0 Hz, H-1), 4.16 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.0 Hz, *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_e), 3.70 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_a), 3.41 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.0 Hz, H-4), 1.81 (s, 3 H, CH₃CON). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.2 (C=O), 143.3–126.3 (Ph), 102.1 (C-1), 100.6 (PhCH), 81.2 (C-4), 73.4 (C-3), 67.8 (C-6), 65.8 (C-5), 56.2 (C-2), 23.0 (CH₃CON). HRMS (CI): [M+H]⁺, found 460.1969. C₂₄H₃₀NO₈ requires 460.1971. Anal. Calcd. for C₂₄H₂₉NO₈: C, 62.73; H, 6.36; N, 3.05. Found: C, 62.55; H, 6.51; N, 3.47.

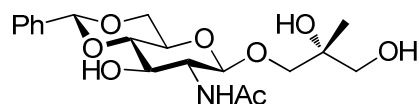
6.6.12. (2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxydecyl 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy-β-*D*-glucopyranoside 29



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (15:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.31 g (65%); mp 232–233 °C; [α]_D = –39.0 (*c* 0.5, MeOH); MS (FAB): *m/z* 504 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.76 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.9 Hz, NH), 7.45–7.34 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.22 (d, 1H, *J*_{3,OH} 5.5 Hz, 3-OH), 4.46 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.4 Hz, H-1), 4.31 [d, 1H, *J* 5.8 Hz, OCH₂CH(OH)CH(OH)(CH₂)₆CH₃], 4.20 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.0 Hz, *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_e), 3.70 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_a), 3.56–

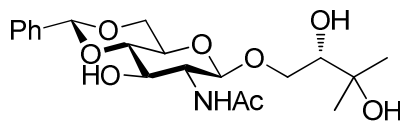
3.61 [m, 2H, H-3, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 3.53–3.29 [m, 8H, H-2, H-4, H-5, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 1.80 (s, 3H, CH_3CON), 1.38–1.23 [m, 10H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 0.85 [t, 3H, J 7.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 169.2 (C=O), 137.7–126.3 (Ph), 102.1 (C-1), 100.6 (PhCH), 81.3 (C-4), 71.4 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 70.7 (C-3), 70.5 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 70.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 67.8 (C-6), 65.9 (C-5), 56.2 (C-2), 32.6–22.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 23.0 (CH_3CON), 13.9 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 504.2574. $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{Na}$ requires 504.2573. Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_8$: C, 62.35; H, 8.16; N, 2.91. Found C, 61.97, H, 8.27, N, 2.86.

6.6.13. (2R)-2,3-Dihydroxy-2-methylpropyl 2-acetamido-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 30



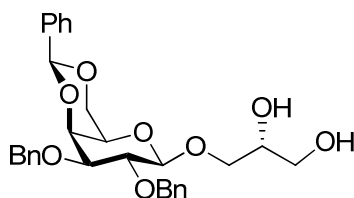
Only one stereoisomer was obtained (>99% de). A white solid was obtained after column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.32 g (81%); mp 218–219 °C; $[\alpha]_D = -22.2$ (c 0.5, MeOH); MS (FAB): m/z 420 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.79 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 8.4 Hz, NH), 7.5–7.2 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.26 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 5.2 Hz, 3-OH), 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 4.39 [t, 1H, J 6.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6e), 4.12 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 3.72 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6a), 3.58–3.54 (m, 2H, H-2, H-5), 3.48 [d, 1H, J_{gem} 10.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 3.47–3.42 (m, 2H, H-3, H-4), 3.28 [d, 1H, J_{gem} 10.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 3.16 [m, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 1.80 (s, 3H, CH_3CON), 0.91 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 169.3 (C=O), 137.8–126.4(Ph), 102.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 73.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 71.5 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 70.3 (C-5), 67.9 (C-6), 66.2 (C-3), 65.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 56.1 (C-2), 23.0 (CH_3CON), 21.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 420.1624. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{Na}$ requires 420.1634. Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_8$: C, 57.42; H, 6.85; N, 3.52. Found: C, 57.42; H, 7.01; N, 3.41.

6.6.14. (2*S*)-2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 31



Two stereoisomers were obtained in a 3:1 ratio (50% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a white solid by column chromatography using dichloromethane-methanol (12:1) as eluent. Yield 0.26 g (63%); mp 202–203 °C; $[\alpha]_D = -15.0$ (*c* 0.5, MeOH); MS (FAB): *m/z* 434 (60%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.80 (d, 0.25H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH minor), 7.77 (d, 0.75H, $J_{2,NH}$ 8.7 Hz, NH major), 7.5–7.2 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.23 (m, 1H, 3-OH), 4.51 (d, 0.75H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1 major), 4.48 (d, 0.25H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1 minor), 4.32 [m, 1H, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₂OH], 4.20 (m, 1H, H-6_e), 4.09 [m, 1H, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₂OH], 3.84 [d, J_{gem} 7.4 Hz, 1H, OCH_AH_BCH(OH)C(CH₃)₂OH], 3.71 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6_a), 3.60 (m, 1H, H-3), 3.48 (m, 1H, H-2), 3.42 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.2 Hz, H-4), 1.81 (s, 2.25H, CH₃CON major), 1.80 (s, 0.75H, CH₃CON minor), 1.04, 0.98 [2s, 6H, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₂OH]. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.5 (C=O), 137.7–126.3 (Ph), 102.1 (C-1 major), 101.7 (C-1 minor), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 76.1 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₂OH], 70.6, 70.8, 70.5 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₂OH, C-3], 67.9 (C-6), 65.9 (C-5), 56.3 (C-2), 24.7, 26.7 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₂OH], 23.1 (CH₃CON). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 434.1781. C₂₀H₂₉NO₈Na requires 434.1791. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₉NO₈: C, 58.38; H, 7.10; N, 3.40. Found: C, 58.74; H, 6.74; N, 3.43.

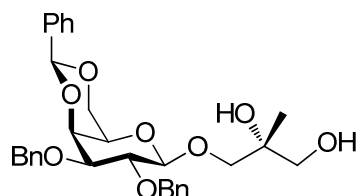
6.6.15. 2,3-Dihydroxypropyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 39



Two stereoisomers were obtained in a 1:1 ratio. Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:2) as eluent gave a white solid. Yield 0.43 g (82%); mp 134–135 °C; $[\alpha]_D = +17.0$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 545 (80%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.3 (m, 15H, 3Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.80 (m, 2H, 2-PhCH₂O), 4.75 (s, 2H, 3-PhCH₂O), 4.40 (d, 0.5H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.30 (d, 0.5H, $J_{1,2}$

7.8 Hz, H-1), 4.27 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.13 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, H-4), 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_a), 3.90–3.80 [m, 3H, $OCH_AH_BCH(OH)CH_2OH$, $OCH_2CH(OH)CH_AH_BOH$], 3.7–3.6 [m, 3H, $OCH_AH_BCH(OH)CH_AH_BOH$, H-2], 3.58 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, $J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-3), 3.36 (s, 1 H, H-5), 1.55 [s, 1 H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 1.26 [m, 1 H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$]. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 138.4–126.4 (3Ph), 104.1 (C-1), 101.4 (PhCH), 78.8 (C-3), 75.2 (C-2), 74.4 (PhCH₂O), 73.6 [$OCH_2C(OH)(CH_3)CH_2OH$], 72.5 (C-4), 71.8 [$OCH_2C(OH)(CH_3)CH_2OH$], 69.1 (PhCH₂O), 67.4 (C-6), 66.6 (C-5), 62.4 [$OCH_2C(OH)(CH_3)CH_2OH$], 21.2 [$OCH_2C(OH)(CH_3)$]. Anal. Calcd. for C₃₀H₃₄O₈: C, 68.95; H, 6.56. Found: C, 68.76; H, 6.65.

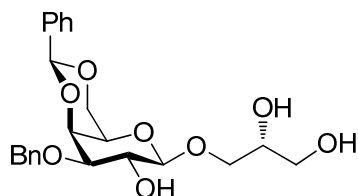
6.6.16. (2*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methylpropyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 40



Two diastereoisomers were obtained in a 1.5:1 ratio (20% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a white solid by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:2) as eluent. Yield 0.37 g (70%); mp 136–137 °C; $[\alpha]_D = +22.0$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 559 (80%) [$M+Na$]⁺. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.85 (m, 2H, 2-PhCH₂O), 4.75 (s, 2H, 3-PhCH₂O), 4.46 (d, 0.6H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 major), 4.44 (d, 0.4H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minor), 4.27 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.13 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-4), 4.02 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 11.7 Hz, H-6_a), 3.90–3.85 [m, 1.6H, $OCH_AH_BC(OH)(CH_3)CH_2OH$, $OCH_2C(OH)(CH_3)CH_AH_BOH$ major], 3.77 [d, 0.4H, J_{gem} 10.4 Hz, $OCH_2C(OH)(CH_3)CH_AH_BOH$ minor], 3.66 [d, 0.4H, J_{gem} 10.4 Hz, $OCH_2(OH)C(CH_3)CH_AH_BOH$ minor], 3.60–3.51 [m, 2.6H, H-2, $OCH_AH_B(OH)C(CH_3)CH_2OH$, $OCH_2(OH)C(CH_3)CH_AH_BOH$ major], 3.43 (m, 1H, H-3), 3.36 (s, 1H, H-5), 3.03, 3.02 [2s, 1H, $OCH_2C(OH)(CH_3)CH_2OH$], 2.40 [m, 1H, $OCH_2C(OH)(CH_3)CH_2OH$], 1.15 [s, 1.2H, $OCH_2C(OH)(CH_3)CH_2OH$ minor], 1.13 [s, 1.8H, $OCH_2C(OH)(CH_3)CH_2OH$ major]. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 129.0–126.4 (3Ph), 104.4 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.7 (C-3), 78.3 (C-2), 75.5 (PhCH₂O), 73.7 [$OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 72.4 (C-4), 71.9 [$OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 70.7 (PhCH₂O), 69.2 (C-6), 66.6 (C-5), 63.6 [$OCH_2CH(OH)CH_2OH$]. HRMS (FAB): [$M+Na$]⁺, found

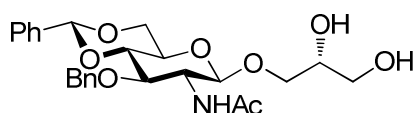
559.2345. $C_{31}H_{36}O_8Na$ requires 559.2308. Anal. Calcd. for $C_{31}H_{36}O_8$: C, 69.39; H, 6.76. Found: C, 69.34; H, 6.76.

6.6.17. (2R)-2,3-Dihydroxypropyl 3-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 41



Two stereoisomers were obtained in a 5.2:1 ratio (68% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a white solid by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.28 g (66%); mp 138–139 °C; $[\alpha]_D = +13.0$ (c 0.4, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 455 (100%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.45–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.19 (d, 0.84H, $J_{2,OH}$ 4.2 Hz, 2-OH major), 4.98 (d, 0.16H, $J_{2,OH}$ 4.2 Hz, 2-OH minor), 4.68 (d, 1H, J_{gem} 12.2 Hz, OCH_AH_BPh), 4.64 [d, 1H, J 5.3 Hz, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 4.60 (d, 1H, J_{gem} 12.2 Hz, OCH_AH_BPh), 4.51 [t, 1H, J 5.8 Hz, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 4.35 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.1 Hz, H-4), 4.25 (d, 0.84H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 major), 4.10–4.01 (m, 2H, H-6_e, H-6_a), 3.68 [dd, 1H, J 5.9 Hz, J_{gem} 10.0 Hz, $OCH_AH_BCH(OH)CH_2OH$], 3.62 [m, 1H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 3.50–3.45 [m, 4H, H-2, H-3, H-5, $OCH_AH_BCH(OH)CH_2OH$], 3.35 [m, 2H, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 138.8–126.1 (2Ph), 103.5 (C-1 minor), 103.4 (C-1 major), 99.7 (PhCH), 79.1 (C-3), 72.5 (C-4), 71.1 [$OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 70.5 [$OCH_2CH(OH)CH_2OH$], 70.3 (PhCH₂O), 69.3 (C-2 minor), 69.2 (C-2 major), 68.7 (C-6), 65.8 (C-5), 62.9 [$OCH_2CH(OH)CH_2OH$]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 455.1680. $C_{23}H_{28}O_8Na$ requires 455.1682. Anal. Calcd. for $C_{23}H_{28}O_8$: C, 63.88; H, 6.53. Found: C, 63.59; H, 6.89.

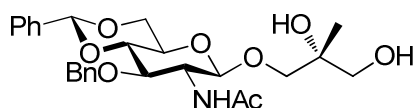
6.6.18. (2R)-2,3-Dihydroxypropyl 2-acetamido-3-O-benzyl-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 42



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (15:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.37 g (78%); mp 274–275 °C; $[\alpha]_D = -13.0$ (c 0.5, MeOH); MS (FAB): m/z 496

(100%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.95 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7.8 Hz, NH), 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.69 (s, 1H, PhCH), 4.70 (d, 1H, J_{gem} 12.1 Hz, PhCH_AH_BO), 4.58–4.56 [m, 2H, PhCH_AH_BO, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 4.53 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, H-1), 4.44 [t, 1H, J 5.2 Hz, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 4.23 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6_e), 3.76 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6_a), 3.69–3.67 (m, 2H, H-2, H-4), 3.61 [m, 1H, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.52 (m, 1H, H-3), 1.81 (s, 3H, CH₃CON). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 169.1 (C=O), 144.4–126.0 (2 Ph), 101.9 (C-1), 100.1 (PhCH), 80.9 (C-4), 78.7 (C-3), 73.1 (PhCH₂O), 70.9 [OCH₂CH(OH)CH₂(OH)], 70.2 (C-6), 67.8 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 65.6 (C-5), 62.8 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 54.6 (C-2), 23.0 (CH₃CON). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 496.1944. C₂₅H₃₁NO₈Na requires 496.1947. Anal. Calcd. for C₂₅H₃₁NO₈: C, 63.41; H, 6.60; N, 2.96. Found: C, 63.35; H, 6.71; N, 2.76.

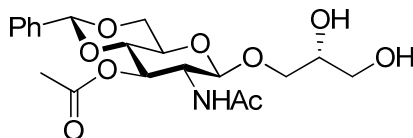
6.6.19. (2R)-2,3-Dihydroxy-2-methylpropyl 2-acetamido-3-O-benzyl-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy-β-D-glucopyranoside 43



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). A white solid was obtained after purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (15:1) as eluent. Yield 0.36 g (75%); mp 263–265 °C; $[\alpha]_D = -43.5$ (c 0.5, MeOH); MS (FAB): m/z 510 (100%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.37 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7.8 Hz, NH), 4.90 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.75 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 4.65 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.35 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.4 Hz, H-6_e), 3.89 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 3.84 [d, 1H, J_{gem} 10.0 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OH], 3.79 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.3 Hz, H-6_a), 3.72 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.3 Hz, H-4), 3.62–3.55 [m, 2H, H-2, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_AH_BOH], 3.50–3.45 [m, 2H, H-5, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OH], 3.39 [dd, 1H, J 6.9, J_{gem} 11.3 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_AH_BOH], 2.98 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂(OH)], 2.53 [m, 1H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 1.89 (s, 3H, CH₃CON), 1.10 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 171.0 (C=O), 138.2–126.0 (Ph), 102.2 (C-1), 101.3 (PhCH), 82.5 (C-4), 76.5 (C-3), 75.8 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 74.1 (PhCH₂O), 71.6 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 68.6 (C-6), 67.8 (C-5), 66.2 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH], 56.5 (C-2), 23.5 (CH₃CON), 21.2 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 510.2120.

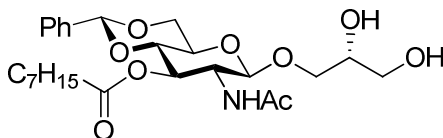
C₂₆H₃₃NO₈Na requires 510.2104. Anal. Calcd. for C₂₆H₃₃NO₈: C, 64.05; H, 6.82; N, 2.87. Found: C, 63.89; H, 6.72; N, 2.80.

6.6.20. (2R)-2,3-Dihydroxypropyl 2-acetamido 3-O-acetyl-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy-β-D-glucopyranoside 44



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (15:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.34 g (81%); mp 237–238 °C; $[\alpha]_D = -5.2$ (*c* 0.5, MeOH); MS (FAB): *m/z* 448 (100%) $[M+Na]^+$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.91 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 9.2 Hz, NH), 7.35–7.30 (m, 5H, Ph), 5.62 (s, 1H, PhCH), 5.10 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 10.0 Hz, H-3), 4.64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H-1), 4.23 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_e), 3.80–3.70 (m, 3H, H-2, H-4, H-6_a), 3.60 [dd, 1H, J 5.8 Hz, J_{gem} 9.8 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.55–3.50 [m, 2H, H-5, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 3.42 [dd, 1H, J 5.8, J_{gem} 9.8 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂OH], 3.30–3.25 [m, 2H, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 1.94 (s, 3H, CH₃COO), 1.78 (s, 3H, CH₃CON). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.7 (CH₃COO), 169.2 (CH₃CON), 137.3–126.1 (Ph), 101.4 (C-1), 100.2 (PhCH), 78.0 (C-4), 71.9 (C-3), 71.1 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 70.1 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 67.6 (C-6), 65.7 (C-5), 62.8 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 53.7 (C-2), 22.7 (CH₃COO), 20.5 (CH₃CONH). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 448.1573. C₂₀H₂₇NO₉Na requires 448.1584. Anal. Calcd. for C₂₀H₂₇NO₉: C, 56.46; H, 6.40; N, 3.29. Found: C, 56.47; H, 6.36; N, 3.09.

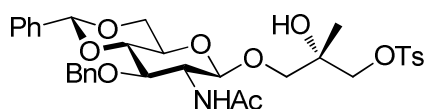
6.6.21. (2R)-2,3-Dihydroxypropyl 2-acetamido-3-O-capriloyl-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy-β-D-glucopyranoside 45



Two stereoisomers were obtained in a 2.5:1 ratio (43% de). Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent gave a pale yellow syrup. Yield 0.53 g (82%); $[\alpha]_D = -30.0$ (*c* 1.0, MeOH); MS (FAB): *m/z* 532 (60%) $[M+Na]^+$. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (d, 0.3H, $J_{2,NH}$ 9.4 Hz, NH minor), 7.78 (d, 0.7H, $J_{2,NH}$ 9.4 Hz, NH major), 7.34 (m, 5H, Ph), 5.62 (s, 1H, PhCH), 5.12 (t,

0.3H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.9 Hz, H-3 minor), 5.04 (t, 0.7H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.9 Hz, H-3 major), 4.76 (d, 0.7H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H-1 major), 4.62 (d, 0.3H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H-1 minor), 4.26 (m, 1H, H-6_e), 3.85–3.70 [m, 5H, H-2, H-4, H-6_a, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 3.6–3.3 [m, 4H, H-5, OCH₂CH(OH)CH₂OH], 2.20 [m, 2H, CH₃(CH₂)₅CH₂CO₂], 1.75 (s, 2.1H, CH₃CON major), 1.74 (s, 0.9H, CH₃CON minor), 1.5–1.1 [m, 10H, CH₃(CH₂)₅CH₂CO₂], 0.81 [t, 3H, J 7.0 Hz, CH₃(CH₂)₅CH₂CO₂]. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.3 [CH₃(CH₂)₅CH₂CO₂], 169.1 (CH₃CON), 137.4–126.0 (Ph), 102.0 (C-1 major), 101.6 (C-1 minor), 100.2 (PhCH), 78.2 (C-4), 71.7 (C-3), 71.0 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 70.1 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 68.9 [OCH₂CH(OH)CH₂OH], 67.7 (C-6), 65.9 (C-5), 53.6 (C-2 minor), 53.4 (C-2 major), 33.5–22.0 [CH₃(CH₂)₆CO₂], 22.6 (CH₃CON), 13.9 [CH₃(CH₂)₆CO₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 532.2507. C₂₆H₃₉NO₉Na requires 532.2523.

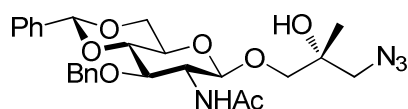
6.7. (2*S*)-2-Hydroxy-2-methyl-3-tosyloxypropyl 2-acetamido-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside **46**



To a solution of the glycol derivative **43** (1.0 mmol) in dry dichloromethane (50 mL) cooled to 0 °C DAMP (2.0 mmol) and tosyl chloride (1.1 mmol) were added. The mixture was stirred at 0 °C until TLC showed that all the starting material had reacted (~5 h). The organic phase was washed with diluted hydrochloric acid, water and saturated sodium bicarbonate, and the organic layer was evaporated to dryness. Only one stereoisomer was obtained (100% de). A white solid was obtained after purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:2) as eluent. Yield 0.53 g (82%); mp 234–235 °C; $[\alpha]_D = -8.0$ (*c* 0.3, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 664 (30%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.80–7.30 (m, 14H, Ar), 5.59 (s, 1H, PhCH), 5.40 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7.7 Hz, NH), 4.89 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.73 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H-1), 4.65 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.34 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.4 Hz, H-6_e), 3.95 [d, 1H, J_{gem} 9.5 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_ACH_BOTs], 3.90 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.6 Hz, H-3), 3.84 [d, 1H, J_{gem} 9.5 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_ACH_BOTs], 3.79 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.3 Hz, H-6_a), 3.75 [d, 1H, $J_{gem} = 10.0$ Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OTs], 3.70 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.4 Hz, H-4), 3.56 (m, 1H, H-2), 3.46 (m, 1H, H-5), 3.41 [d, 1H, J_{gem} 10.0 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OTs], 2.45 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 1.88 (s, 3H, CH₃CON), 1.12 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OTs]. ¹³C

NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (C=O), 145.1–126.0 (3Ar), 101.8 (C-1), 101.3 (PhCH), 82.4 (C-4), 76.5 (C-3), 74.2 (PhCH₂O), 73.3 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OTs], 72.9 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OTs], 70.8 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OTs], 68.7 (C-6), 66.1 (C-5), 56.4 (C-2), 23.5 (CH₃CON), 21.6 (C₆H₄CH₃), 21.1 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OTs], HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 664.1840. C₃₂H₃₅NO₁₁SNa requires 664.1829. Anal. Calcd. for C₃₂H₃₅NO₁₁S: C, 59.90; H, 5.50; N, 2.18; S, 5.00. Found: C, 60.24; H, 5.82; N, 2.01.

6.8. (2R)-3-Azido-2-hydroxy-2-methylpropyl 2-acetamido-3-O-benzyl-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 47



From **46**. To a solution of the tosyl derivative **46** (1.0 mmol) in dry DMF (20 mL) sodium azide (2.0 mmol) was added and the reaction was heated to 70 °C (18 h). The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water and brine, successively, and the organic phase was evaporated to dryness. Only one stereoisomer was obtained (100% de). Purification by flash chromatography on silica gel using hexane-ethyl acetate (1:2) as eluent gave a white solid. Yield 0.42 g (82%); mp 192–193 °C; $[\alpha]_D = +2.0$ (*c* 0.5, MeOH); MS (FAB): *m/z* 535 (50%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 10H, 2Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.32 (d, 1H, *J*_{2,NH} 7.8 Hz, NH), 4.90 (d, 1H, *J*_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.77 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.66 (d, 1H, *J*_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.35 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.0 Hz, *J*_{6e,6a} 10.5 Hz, H-6_e), 3.92 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.5 Hz, H-3), 3.82–3.77 [m, 2H, H-6_a, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂N₃], 3.72 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.2 Hz, H-4), 3.57 (m, 1H, H-2), 3.48 (m, 1H, H-5), 3.39 [d, 1H, *J*_{gem} 9.9 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂N₃], 3.27 [s, 2H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃], 1.88 (s, 3H, CH₃CON), 1.17 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 170.7 (C=O), 138.2–126.0 (2 Ph), 101.9 (C-1), 101.3 (PhCH), 82.5 (C-4), 76.5 (C-3), 74.5 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃], 74.2 (PhCH₂O), 72.2 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃], 68.7 (C-6), 66.1 (C-5), 57.6 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃], 56.7 (C-2), 23.6 (CH₃CON), 22.0 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 535.2153. C₂₆H₃₂N₄O₇Na requires 535.2169. Anal. Calcd. for C₂₆H₃₂N₄O₇: C, 60.93; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 60.66; H, 6.51; N, 10.97.

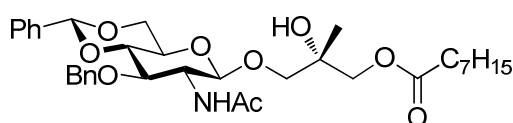
From **48**. To a solution of the oxirane derivative **48** (1.0 mmol) in dry CH₃CN (70 mL) lithium perchlorate (2.0 mmol) and sodium azide (4.0 mmol) were added and the

reaction was heated to 80 °C (10 h). The reaction mixture was poured into water and the compound was extracted with ethyl acetate (50 mL). The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL). The organic phase was washed with water (2 x 40 mL), dried and evaporated to dryness. A white solid was obtained after purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:2) as eluent. Two stereoisomers were obtained in a 6:1 ratio (71% de). Yield 0.42 g (82%); MS (FAB): *m/z* 535 (40%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 10H, 2Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.38 (d, 0.14H, *J*_{2,NH} 7.9 Hz, NH minor), 5.32 (d, 0.86H, *J*_{2,NH} 7.8 Hz, NH major), 4.90 (d, 1H, *J*_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.83 (d, 0.14H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1 minor), 4.77 (d, 0.86H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1 major), 4.66 (d, 1H, *J*_{gem} 12.0 Hz, PhCH_AH_BO), 4.40 (dd, 0.14H, *J*_{5,6e} 4.9 Hz, *J*_{6e,6a} 10.5 Hz, H-6_e minor), 4.35 (dd, 0.86H, *J*_{5,6e} 5.0 Hz, *J*_{6e,6a} 10.5 Hz, H-6_e major), 4.02 (t, 0.14H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.5 Hz, H-3 minor), 3.92 (t, 0.86H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.5 Hz, H-3 major), 3.82–3.78 [m, 2H, H-6_a, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂N₃], 3.72 (t, 0.86H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.3 Hz, H-4 major), 3.70 (t, 0.14H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.1 Hz, H-4 minor), 3.57 (m, 1H, H-2), 3.48 (m, 1H, H-5), 3.39 [d, *J*_{gem} 9.9 Hz, 1 H, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂N₃], 3.27 [s, 2H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃], 1.89 (s, 0.42H, CH₃CON minor), 1.88 (s, 2.58H, CH₃CON major), 1.17 [s, 2.58H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃ major], 1.16 [s, 0.42H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂N₃ minor]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 535.2191. C₂₆H₃₂N₄O₇Na requires 535.2169.

6.9. Synthesis of glycolipid analogues. Selective acylation reaction

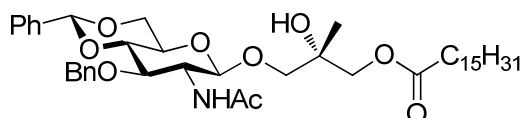
To a solution of **43** or **61** (0.5 mmol) in pre-cooled to 0 °C dry dichloromethane (30 mL) DAMP (1 mmol) and acid chloride (0.5 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 0 °C until TLC showed that all the starting material had reacted (3 h). The organic phase was successively washed with hydrochloric acid diluted, water and aqueous saturated solution of sodium bicarbonate, dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was evaporated to dryness. The compounds obtained were purified by flash chromatography on silica gel.

6.9.1. (2*S*)-3-Capriloyloxy-2-hydroxy-2-methylpropyl 2-acetamido-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*R*)-benzylidene-2-deoxy-β-*D*-glucopyranoside **55**



A white solid was obtained by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:3) as eluent. Yield 0.31 g (50%), mp 150–151 °C; $[\alpha]_D = -2.0$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 636 (80%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.57 (s, 1H, PhCH), 5.47 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 7.8 Hz, NH), 4.90 (d, 1H, J_{gem} 11.9 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.85 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H-1), 4.64 (d, 1H, J_{gem} 11.9 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.34 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.10 [d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_A\text{H}_B\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 4.01 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 3.93 [d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_A\text{H}_B\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 3.81–3.76 [m, 2H, H-6_a, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 3.69 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.3 Hz, H-4), 3.51–3.47 (m, 2H, H-2, H-5), 3.40 [d, 1H, J_{gem} 9.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 2.34 [t, 2H, J 7.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 1.88 (s, 3H, CH_3CON), 1.70–1.25 [m, 10H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 1.16 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 0.87 [t, 3H, J 7.1 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173.8 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 170.7 (CH_3CON), 138.2–126.0 (2Ph), 101.7 (C-1), 101.3 (PhCH), 82.6 (C-4), 76.5 (C-3), 74.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 74.3 (PhCH₂O), 71.2 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 68.7 (C-6), 67.8 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 66.1 (C-5), 57.1 (C-2), 24.9–34.2 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 14.1 ($\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 21.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 22.6 (CH_3CON). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 636.3135. $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_9\text{Na}$ requires 636.3149. anal. Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_9$: C, 66.54; H, 7.72; N, 2.28. Found: C, 66.39; H, 7.32; N, 2.63.

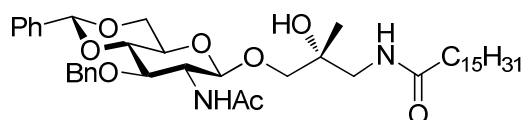
6.9.2. (2S)-2-Hydroxy-2-methyl-3-palmitoyloxypropyl 2-acetamido-3-O-benzyl-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 56



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). A white solid was obtained after purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (20:1) as eluent. Yield 0.56 g (78%); mp 142–143 °C; $[\alpha]_D = -5.0$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB):

m/z 748 (30%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.5–7.3 (m, 10H, 2 Ph), 5.57 (s, 1H, PhCH), 5.52 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7.8 Hz, NH), 4.90 (d, 1H, J_{gem} 11.9 Hz, PhCH_AH_BO), 4.86 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H-1), 4.64 (d, 1H, J_{gem} 11.9 Hz, PhCH_AH_BO), 4.34 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.08 [d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_AH_BOCO(CH₂)₁₄CH₃], 4.03 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 3.94 [d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_AH_BOCO(CH₂)₁₄CH₃], 3.80–3.74 [m, 2H, H-6_a, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 3.69 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.2 Hz, H-4), 3.51–3.42 [m, 3H, H-2, H-5, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 2.33 [t, 2H, J 7.7 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 1.88 (s, 3H, CH₃CON), 1.29–1.25 [m, 26H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 1.16 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 0.88 [t, 3H, J 6.9 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃]. ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 173.7 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 170.7 (CH₃CON), 129.0–126.0 (2Ph), 101.7 (C-1), 101.3 (PhCH), 82.6 (C-4), 76.6 (C-3), 74.4 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 74.3 (PhCH₂O), 71.2 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 68.7 (C-6), 67.8 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 66.1 (C-5), 57.2 (C-2), 34.2–24.7 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 23.5 (CH₃CON), 21.4 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 14.1 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 748.4405. C₄₂H₆₃NO₉Na requires 748.4401. Anal. Calcd. for C₄₂H₆₃NO₉: C, 69.49; H, 8.75; N, 1.93. Found: C, 69.69; H, 8.97; N, 1.80.

6.9.3. (2R)-2-Hydroxy-2-methyl-3-palmitamidopropyl 2-acetamido-3-O-benzyl-4,6-O-(R)-benzylidene-2-deoxy-β-D-glucopyranoside 62



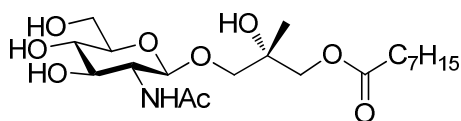
A solution of compound **53** (0.5 mmol) in dry methanol (10 mL) was hydrogenolyzed over 10% Pd (C) (50 mg) at room temperature and 1 bar (4 h). The mixture was diluted with methanol, the catalyst filtered off and washed with methanol. The filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure to obtain compound **61**. MS (FAB): m/z 509 (40%) $[M+Na]^+$. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 509.2258. C₂₆H₃₄N₂O₇Na requires 509.2264. Compound **61** was directly transformed in **62**. A white solid was obtained

after purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (80:1) as eluent. Yield 0.51 g (71%); mp 195–196 °C; $[\alpha]_D = -12.0$ (c 0.5, MeOH); MS (FAB): m/z 747 (30%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.92 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.6 Hz, CH_3CONH), 7.52 [t, 1H, J 5.85 Hz, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2NHCO(CH_2)_{14}CH_3$], 7.43–7.20 (m, 5H, Ph), 5.68 (s, 1H, PhCH), 4.71 (d, 1H, J_{gem} 11.9 Hz, PhCH_AH_BO), 4.59 (d, 1H, J_{gem} 11.9 Hz, PhCH_AH_BO), 4.55 [s, 1H, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2NHCO(CH_2)_{14}CH_3$], 4.47 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, H-1), 4.22 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6_e), 3.8–3.1 [m, 7H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6_a, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2NHCO(CH_2)_{14}CH_3$], 2.12 [t, 2H, J 7.7 Hz, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2NHCOCH_2(CH_2)_{13}CH_3$], 1.83 (s, 3H, CH_3CON), 1.30–1.15 [m, 26H, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2NHCOCH_2(CH_2)_{13}CH_3$], 0.98 [s, 3H, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2NHCO(CH_2)_{14}CH_3$], 0.85 [t, 3H, J 6.8 Hz, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2NHCO(CH_2)_{14}CH_3$]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 747.4544. $C_{42}H_{64}N_2O_8Na$ requires 747.4560. Anal. Calcd. for $C_{42}H_{64}N_2O_8$: C, 69.58; H, 8.90; N, 3.86. Found: C, 69.42; H, 8.89; N, 3.66.

6.10. Deprotection reactions

A solution of compounds **55**, **56** and **62** (0.5 mmol) in dry methanol (10 mL) was hydrogenolyzed over 10% Pd (C) (50 mg) at room temperature and 4 bar (24 h). The reaction mixture was diluted with methanol, the catalyst filtered off and washed with methanol. The filtrate was concentrated to dryness under reduced pressure.

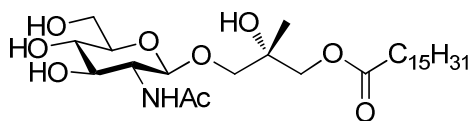
6.10.1. (2S)-3-Caprilolyloxy-2-hydroxy-2-methylpropyl 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside **58**



Purification by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent gave a pale yellow syrup. Yield 0.37 g (85%); $[\alpha]_D = -11.0$ (c 0.3, MeOH); MS (FAB): m/z 458 (100%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH), 4.98 (d, 1H, $J_{4,OH}$ 4.1 Hz, 4-OH), 4.88 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5.3 Hz, 3-OH), 4.60 [s, 1H, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2OCO(CH_2)_6CH_3$], 4.51 (t, 1H, $J_{6,OH}$ 5.8 Hz, 6-OH), 4.23 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H-1), 3.82 [d, 1H, J 10.9 Hz, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2OCO(CH_2)_6CH_3$], 3.76 [d, 1H, J 10.9 Hz, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2OCO(CH_2)_6CH_3$], 3.66 (m, 1H, H-6_A), 3.52 [d, 1H, J_{gem} 9.6 Hz, $OCH_2C(CH_3)(OH)CH_2OCO(CH_2)_6CH_3$], 3.45–3.30 (m, 3H, H-2, H-3, H-6_B),

3.26 [d, 1H, J_{gem} 9.6 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 3.00 (m, 2H, H-4, H-5), 2.29 [t, 2H, J 7.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 1.75 (s, 3H, CH_3CON), 1.6–1.2 [m, 10H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 1.01 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 0.85 [t, 3H, J 7.1 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 172.8 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 169.1 (CH_3CON), 101.9 (C-1), 76.9 (C-4), 73.9 (C-3), 73.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 70.6 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 69.9 (C-5), 67.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 61.0 (C-6), 55.4 (C-2), 33.4–22.0 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 22.9 (CH_3CON), 21.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 13.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 458.2383. $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_9\text{Na}$ requires 458.2366.

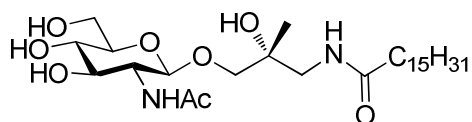
6.10.2. (2S)-2-Hydroxy-2-methyl-2-palmitoyloxypropyl 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 59



The pure compound was obtained as a white solid by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.46 g (85%); mp 112–113 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -8.0$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 570 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.61 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 9.4 Hz, NH), 4.93 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}}$ 4.9 Hz, 4-OH), 4.84 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 5.3 Hz, 3-OH), 4.56 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 4.47 (t, 1H, $J_{6,\text{OH}}$ 5.8 Hz, 6-OH), 4.24 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H-1), 3.81 [d, 1H, J 10.9 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_A\text{H}_B\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 3.78 [d, 1H, J 10.9 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_A\text{H}_B\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 3.67 (m, 1H, H-6_A), 3.52 [d, 1H, J_{gem} 9.7 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 3.44 (m, 1H, H-6_B), 3.36 (m, 1H, H-2), 3.30–3.25 [m, 2H, H-3, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 3.06–3.04 (m, 2H, H-4, H-5), 2.28 [t, 2H, J 7.5 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCOCH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$], 1.75 (s, 3H, CH_3CON), 1.6–1.2 [m, 28H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 1.01 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 0.84 [t, 3H, J 7.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 172.8 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$], 170.7 (CH_3CON), 101.9 (C-1), 76.9 (C-4),

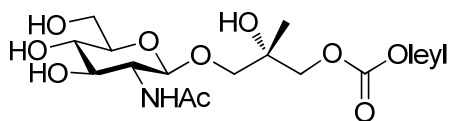
73.9 (C-3), 73.4 [OCH₂C(OH)(CH₃)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 70.6 (C-5), 69.9 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 67.9 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 61.0 (C-6), 55.4 (C-2), 33.5–22.0 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 22.9 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃], 21.7 (CH₃CON), 13.9 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 570.3583. C₂₈H₅₃NO₉Na requires 570.3618. Anal. Calcd. for C₂₈H₅₃NO₉: C, 61.40; H, 9.75; N, 2.56. Found: C, 61.59; H, 9.62; N, 2.55.

6.10.3. (2R)-2-Hydroxy-2-methyl-3-palmitamidopropyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside 63



A pale yellow syrup was obtained after column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.43 g (80%); [α]_D = -14.3 (*c* 0.3, MeOH); MS (FAB): *m/z* 569 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.71 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.9 Hz, NH), 7.54 [t, 1H, *J* 5.80 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 4.20 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.5 Hz, H-1), 3.80–3.70 [m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-6_A, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 3.45–3.22 [m, 4H, H-5, H-6_B, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 2.12 [t, 2H, *J* 7.4 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 1.82 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.27–1.20 [m, 26H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 0.96 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃], 0.84 [t, 3H, *J* 6.8 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCOCH₂(CH₂)₁₃CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 173.0 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCO(CH₂)₁₄CH₃], 169.5 (CH₃CON), 102.0 (C-1), 77.0 (C-4), 74.7 (C-3), 74.4 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCO(CH₂)₁₄CH₃], 71.0 (C-5), 70.5 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCO(CH₂)₁₄CH₃], 61.0 (C-6), 55.4 (C-2), 45.8 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCO(CH₂)₁₄CH₃], 33.5–22.0 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂NHCO(CH₂)₁₄CH₃], 22.9 (CH₃CON), 22.5 [OCH₂C(OH)(CH₃)CH₂NHCO(CH₂)₁₄CH₃], 13.9 [OCH₂C(OH)(CH₃)CH₂OCO(CH₂)₁₄CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 569.3795. C₂₈H₅₄N₂O₈Na requires 569.3778.

6.10.4. (2*S*)-2-Hydroxy-2-methyl-3-oleoyloxypropyl 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside 60

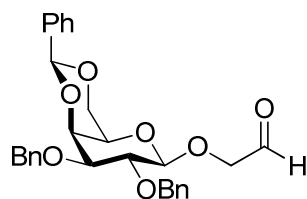


A solution of compound **57** (0.4 mmol) in 80% acetic acid in water (20 mL) was heated at 60 °C. The reaction was monitored until TLC showed that all the starting material had reacted (5 h). Then, the reaction mixture was cooled to room temperature. The pH of the solution was adjusted to 7.5 with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and the aqueous solution was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and saturated aqueous sodium chloride solution, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The syrup was purified by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.46 g (85%); $[\alpha]_D = -22.0$ (*c* 0.3, MeOH); MS (FAB): *m/z* 596 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.61 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH), 5.31 [m, 2H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 4.94 (d, 1H, $J_{4,OH}$ 4.7 Hz, 4-OH), 4.85 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5.1 Hz, 3-OH), 4.56 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 4.48 (t, 1H, $J_{6,OH}$ 5.8 Hz, 6-OH), 4.25 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, H-1), 3.81 [d, 1H, J 11.0 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_AH_BOCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 3.75 [d, 1H, J 11.0 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH_AH_BOCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 3.66 (m, 1H, H-6_A), 3.53 [d, 1H, J_{gem} 9.6 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 3.50–3.25 [m, 4H, 2-H, 3-H, H-6_B, OCH_AH_BC(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 3.08–3.04 (m, 2H, H-4, H-5), 2.28 [t, 2H, J 7.3 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCOCH₂(CH₂)₆CH=CH(CH₂)₇CH₃], 2.00–1.95 [m, 4H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₆CH₂CH=CHCH₂(CH₂)₆CH₃], 1.76 (s, 3H, CH₃CON), 1.55–1.20 [m, 22H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCOCH₂(CH₂)₅CH₂CH=CHCH₂(CH₂)₆CH₃], 1.02 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 0.85 [t, 3H, J 7.0 Hz, OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.7 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 169.0 (CH₃CON), 129.6 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 101.9 (C-1), 76.9 (C-4), 73.9 (C-3), 73.5 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 70.6 (C-5), 69.9 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 67.9

[OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 60.9 (C-6), 55.4 (C-2), 33.4–22.0 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 21.7 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃], 22.9 (CH₃CON), 13.9 [OCH₂C(CH₃)(OH)CH₂OCO(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 596.3795. C₃₀H₅₅NO₉Na requires 596.3775.

General procedure for the synthesis of alkenyl galactopyranosides derivatives from aldehyde 80

6.11. 2-Oxoethyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-*D*-galactopyranoside 80

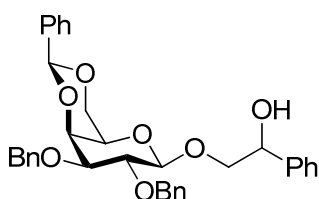


To a solution of olefin (1.0 mmol) and trimethylamine-*N*-oxide (2.0 mmol) in dichloromethane (20 mL), was added catalytic OsO₄, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After this time sodium bisulfite was added and stirring during 15 min and washed with water. The organic phase was concentrated under reduced pressure. To a solution of the resultant diol in ethanol (40 mL) sodium periodate (2.0 mmol) dissolved in distilled water was added and stirring 2 h. The ethanol was evaporated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane and the organic phase was concentrated to dryness. The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:1) as eluent. Yield 0.416 g (85%); mp 122–123 °C; [α]_D = +43.5 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 513 (50%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.67 (s, 1H, OCH₂COH), 7.8–7.3 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.93 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.85 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.75 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.46 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.29–4.20 (m, 3H, H-6_e, OCH₂CHO), 4.13 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.01 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.7 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_a), 3.94 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.58 (m, 1H, H-3), 3.33 (s, 1H, H-5). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 201.2 (OCH₂CHO), 129.0–126.4 (3Ph), 103.9 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.1 (C-3), 78.2 (C-2), 75.4 (2-PhCH₂O), 74.4 (OCH₂CHO), 73.7 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 69.0 (C-6), 66.7 (C-5). HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 513.1885. C₂₉H₃₀O₇Na requires 513.1889. Anal. Calcd. for C₂₉H₃₀O₇: C, 71.00; H, 6.16. Found: C, 70.93; H, 6.09.

6.12. Reaction of the aldehyde **80** with Grignard reagents

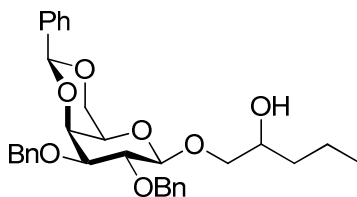
To a cooled solution at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ of the aldehyde **80** (1.0 mmol) in THF (30 mL) under argon atmosphere the corresponding RMgBr (2.0 mmol) was added and the mixture was stirred at this temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted in dichloromethane and washed successively with an aqueous saturated solution of ammonium chloride and water, dried (MgSO_4), filtered and the filtrate was evaporated to dryness under reduced pressure. The resultant crude was purified by column chromatography.

6.12.1. 2-Hydroxy-2-phenylethyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside **81**



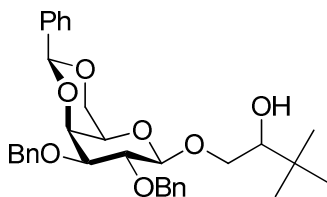
Two stereoisomers were obtained in a 1.7:1 ratio (26% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a solid by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.465 g (82%); mp $143\text{--}144\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = +25.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 591 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.3 (m, 20H, Ph), 5.51 (s, 0.37H, PhCH minor), 5.50 (s, 0.63H, PhCH major), 4.93–4.76 [m, 5H, 2-PhCH₂O, 3-PhCH₂O, OCH₂CH(OH)Ph], 4.53 (d, 0.63H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 major), 4.48 (d, 0.37H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 minor), 4.32 (dd, 0.37H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e minor), 4.28 (dd, 0.63H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e major), 4.14 (m, 1H, H-4), 4.10–4.00 [m, 1.63H, H-6_a, OCH_AH_BCH(OH)Ph major], 3.96–3.88 (m, 1.37H, H-2, OCH_AH_BCH(OH)Ph minor], 3.80 [m, 0.37 H, OCH_AH_BCH(OH)Ph minor], 3.60 [m, 2H, H-3, OCH_AH_BCH(OH)Ph major, OCH₂CH(OH)Ph minor], 3.39 (s, 0.37H, H-5 minor), 3.35 (s, 0.63H, H-5 major), 3.30 [d, 0.63H, $J_{\text{H,OH}}$ 2.7 Hz, OCH₂CH(OH)Ph major], ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 128.9–126.1 (4Ph), 104.1 (C-1), 101.4 (PhCH major), 101.3 (PhCH minor), 79.6 (C-3 major), 79.3 (C-3 minor), 78.4 (C-2 major), 78.3 (C-2 minor), 77.1 [OCH₂CH(OH)Ph major], 76.4 [OCH₂CH(OH)Ph minor], 75.6 (2-PhCH₂O major), 75.4 (2-PhCH₂O minor), 73.7 (C-4 major), 73.6 (C-4 minor), 73.1 [OCH₂CH(OH)Ph major], 72.9 [OCH₂CH(OH)Ph minor], 71.9 (3-PhCH₂O minor), 71.8 (3-PhCH₂O major), 69.2 (C-6 major), 69.0 (C-6 minor), 66.7 (C-5 minor), 66.6 (C-5 major). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 591.2365. $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ requires 591.2359. Anal. Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_7$: C, 73.92; H, 6.38. Found: C, 74.01; H, 6.34.

6.12.2. 2-Hydroxypentyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 82



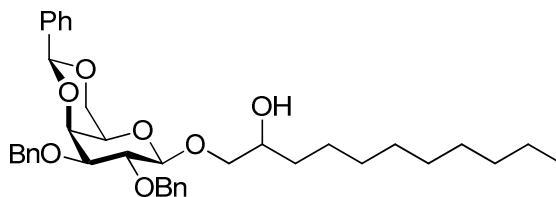
Two stereoisomers were obtained in a 1.3:1 ratio (13% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a solid by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.485 g (91%); mp 121–122 °C; $[\alpha]_D = +37.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 557 (90%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.90–4.84 (m, 2H, 2-PhCH₂O), 4.79–4.73 (m, 2H, 3-PhCH₂O), 4.45 (d, 0.43H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minor), 4.42 (dd, 0.57H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 major), 4.29 (m, 1H, H-6_e), 4.13 (m, 1H, H-4), 4.01 (m, 1H, H-6_a), 3.94 [dd, 0.43H, J_{gem} 10.6 Hz, J 2.7 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂CH₂CH₃ minor], 3.88 (m, 1H, H-2), 3.82–3.78 [m, 1.57H, OCH_AH_BCH(OH)CH₂CH₂CH₃ major, OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃], 3.65 [dd, 0.57H, J_{gem} 11.4 Hz, J 8.1 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂CH₂CH₃ major], 3.58 (m, 1H, H-3), 3.46 [dd, 0.45 H, J_{gem} 10.6 Hz, J 8.1 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂CH₂CH₃ minor], 3.36 (s, 0.57H, H-5 major), 3.34 (s, 0.43H, H-5 minor), 3.00 [s, 0.57H, OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ major], 2.76 [s, 0.43H, OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ minor], 1.51–1.33 [m, 4H, OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃], 0.93 [m, 3H, OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.6–126.4 (3Ph), 104.24 (C-1 major), 104.22 (C-1 minor), 101.30 (PhCH minor), 101.27 (PhCH major), 79.6 (C-3 minor), 79.5 (C-3 major), 78.5 (C-2 minor), 78.4 (C-2 major), 76.1 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ major], 75.6 (2-PhCH₂O minor), 75.5 (2-PhCH₂O major), 75.4 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ minor], 73.7 (C-4), 71.9 (3-PhCH₂O major), 71.8 (3-PhCH₂O minor), 70.4 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ minor], 76.2 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ major], 69.2 (C-6 minor), 69.1 (C-6 major), 66.6 (C-5 major), 66.5 (C-5 minor), 35.0 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ major], 34.9 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃ minor], 18.7 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃], 14.0 [OCH₂CH(OH)CH₂CH₂CH₃]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 557.2512. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Na}$ requires 557.2515. Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_7$: C, 71.89; H, 7.16. Found: C, 71.74; H, 7.08.

6.12.3. 2-Hydroxy-3,3-dimethylbutyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 83



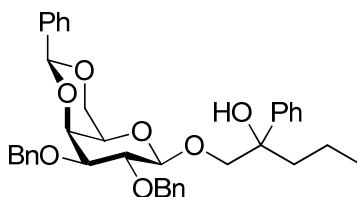
Two stereoisomers were obtained in a 1.5:1 ratio (20% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.411 g (75%); mp 144–145 °C; $[\alpha]_D = +23.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 571 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.92–4.83 (m, 2H, 2-PhCH₂O), 4.80–4.73 (m, 2H, 3-PhCH₂O), 4.46 (d, 0.4H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minor), 4.41 (dd, 0.6H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 major), 4.31 (m, 1H, H-6_e), 4.13 (m, 1H, H-4), 4.09 [m, 0.4H, OCH_AH_BCH(OH)C(CH₃)₃ minor], 4.01 (m, 1H, H-6_a), 3.93–3.83 [m, 1.6H, H-2, OCH_AH_BCH(OH)C(CH₃)₃ major], 3.70 [dd, 0.6H, J_{gem} 10.5 Hz, J 9.1 Hz, OCH_AH_BCH(OH)C(CH₃)₃ major], 3.58 (m, 1H, H-3), 3.51–3.44 [m, 1.4H, OCH_AH_BCH(OH)C(CH₃)₃ minor, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃], 3.36 (s, 0.6H, H-5 major), 3.34 (s, 0.4H, H-5 minor), 3.03 [s, 0.6H, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ major], 2.81 [s, 0.4H, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ minor], 0.94 [s, 5.4H, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ major], 0.92 [s, 3.6H, OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ minor]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.7–126.4 (3Ph), 104.2 (C-1 minor), 104.1 (C-1 major), 101.4 (PhCH minor), 101.3 (PhCH major), 79.6 (C-3 minor), 79.4 (C-3 major), 78.5 (C-2 minor), 78.4 (C-2 major), 77.8 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ minor], 77.4 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ major], 75.6 (2-PhCH₂O minor), 75.4 (2-PhCH₂O major), 73.72 (C-4 major), 73.67 (C-4 major), 72.9 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ major], 72.4 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ minor], 71.9 (3-PhCH₂O major), 71.8 (3-PhCH₂O minor), 69.2 (C-6 minor), 69.1 (C-6 major), 66.6 (C-5 major), 66.5 (C-5 minor), 33.31 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ major], 33.29 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃ minor], 26.1 [OCH₂CH(OH)C(CH₃)₃]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 571.2695. $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}$ requires 571.2672. Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_7$: C, 72.24; H, 7.35. Found: C, 72.32; H, 7.11.

6.12.4. 2-Hydroxyundecyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 84



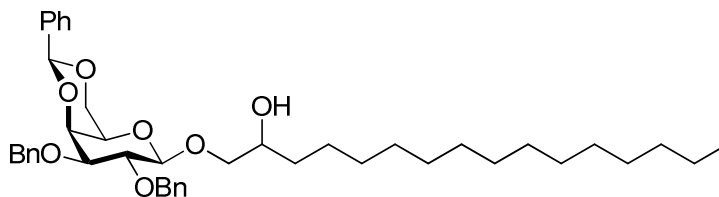
Two stereoisomers were obtained in a 1.6:1 ratio (23% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.494 g (80%); $[\alpha]_D = +12.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 641 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.86 (m, 2H, 2-PhCH₂O), 4.76 (m, 2H, 3-PhCH₂O), 4.45 (d, 0.38H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minor), 4.42 (dd, 0.62H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 major), 4.29 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.12 (m, 1H, H-4), 4.01 (m, 1H, H-6_a), 3.93 [dd, 0.38H, J_{gem} 10.5 Hz, J 2.6 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ minor], 3.87 (m, 1H, H-2), 3.82–3.77 [m, 1.62H, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ major, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃], 3.64 [dd, 0.62H, J_{gem} 11.3 Hz, J 8.1 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ major], 3.58 (m, 1H, H-3), 3.46 [dd, 0.38 H, J_{gem} 10.6 Hz, J 8.1 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ minor], 3.36 (s, 0.62H, H-5 major), 3.34 (s, 0.38H, H-5 minor), 3.00 [s, 0.62H, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ major], 2.75 [s, 0.38H, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ minor], 1.50–1.20 [m, 16H, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃], 0.88 [t, 3H, J 7.0 Hz, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.6–126.5 (3Ph), 104.3 (C-1 major), 104.2 (C-1 minor), 101.32 (PhCH minor), 101.28 (PhCH major), 79.6 (C-3 minor), 79.5 (C-3 major), 78.5 (C-2 minor), 78.4 (C-2 major), 76.1 [OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ minor], 75.6 (2-PhCH₂O minor), 75.5 (2-PhCH₂O major), 75.4 [OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ major], 73.7 (C-4), 71.9 (3-PhCH₂O major), 71.8 (3-PhCH₂O minor), 70.7 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ minor], 70.4 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃ major], 69.2 (C-6 minor), 69.1 (C-6 major), 66.6 (C-5 major), 66.5 (C-5 minor), 32.9–22.7 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃], 14.1 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₇CH₃]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 641.3431. $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Na}$ requires 641.3454.

6.12.5. 2-Hydroxy-2phenylpentyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 85



Two stereoisomers were obtained in a 1.4:1 ratio (17% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.543 g (89%); $[\alpha]_D = +13.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 633 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 20H, Ph), 5.48 (PhCH), 4.79 (d, 0.42H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO minor), 4.74–4.67 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.58 (d, 0.58H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO major), 4.47 (d, 0.42H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 minor), 4.44 (d, 0.58H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 major), 4.28 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.10 [m, 2H, H-4, OCH_AH_BC(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃], 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.84–3.80 [m, 1.42 H, H-2, OCH_AH_BC(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ minor], 3.76 [d, 0.58H, J_{gem} 10.4 Hz, OCH_AH_BC(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ major], 3.56 (m, 1H, H-3), 3.40 [s, 0.42H, OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ minor], 3.30 (s, 1H, H-5), 3.25 (s, 0.58H, OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ major], 1.81 [m, 1H, OCH₂C(OH)(Ph)CH_AH_BCH₂CH₃], 1.72 [m, 1H, OCH₂C(OH)(Ph)CH_AH_BCH₂CH₃], 1.27 [m, 2H, OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃], 0.80 [m, 3H, OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 128.9–125.3 (4Ph), 104.6 (C-1 minor), 104.2 (C-1 major), 101.3 (PhCH major), 101.2 (PhCH minor), 79.6 (C-3 major), 79.5 (C-3 minor), 78.7 [OCH₂CH(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ minor], 78.3 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ major], 78.2 (C-2 minor), 78.1 (C-2 major), 76.3 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ minor], 76.2 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ major], 75.2 (2-PhCH₂O), 73.7 (C-4 major), 73.6 (C-4 minor), 71.8 (3-PhCH₂O), 69.1 (C-6), 66.6 (C-5), 41.6 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ minor], 41.5 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ major], 16.5 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ minor], 16.3 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ major], 14.5 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ minor], 14.4 [OCH₂C(OH)(Ph)CH₂CH₂CH₃ major]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 633.2830. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}$ requires 633.2828.

6.12.6. 2-Hydroxyhexadecyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 86

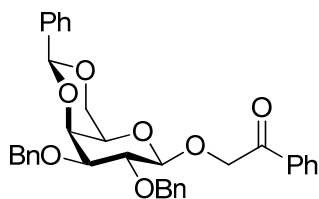


Two stereoisomers were obtained in a 1.2:1 ratio (9% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.357 g (52%); $[\alpha]_D = +35.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 711 (50%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.86 (m, 2H, 2-PhCH₂O), 4.76 (m, 2H, 3-PhCH₂O), 4.45 (d, 0.45H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 minor), 4.42 (dd, 0.55H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 major), 4.29 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.12 (m, 1H, H-4), 4.01 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_a), 3.93 [dd, 0.45H, J_{gem} 10.6 Hz, J 2.6 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ minor], 3.88 (m, 1H, H-2), 3.82–3.76 [m, 1.55H, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ major, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃], 3.64 [dd, 0.55H, J_{gem} 11.3 Hz, J 8.2 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ major], 3.58 (m, 1H, H-3), 3.46 [dd, 0.45 H, J_{gem} 10.6 Hz, J 8.2 Hz, OCH_AH_BCH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ minor], 3.36 (s, 0.55H, H-5 major), 3.34 (s, 0.45H, H-5 minor), 3.01 [s, 0.55H, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ major], 2.75 [s, 0.45H, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ minor], 1.22 [m, 2H, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃], 1.34–1.24 [m, 24H, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃], 0.88 [t, 3H, J 7.0 Hz, OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 128.9–126.4 (3Ph), 104.3 (C-1 major), 104.2 (C-1 minor), 101.3 (PhCH minor), 101.2 (PhCH major), 79.6 (C-3 minor), 79.5 (C-3 major), 78.5 (C-2 minor), 78.4 (C-2 major), 76.1 [OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ minor], 75.6 (2-PhCH₂O minor), 75.5 (2-PhCH₂O major), 75.4 [OCH₂CH(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ major], 73.7 (C-4), 71.9 (3-PhCH₂O major), 71.8 (3-PhCH₂O minor), 70.7 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ minor], 70.4 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ major], 69.2 (C-6 minor), 69.1 (C-6 major), 66.6 (C-5 major), 66.5 (C-5 minor), 32.9 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ major], 32.9 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃ minor], 31.9–22.7 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃], 14.1 [OCH₂C(OH)CH₂(CH₂)₁₂CH₃]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 711.4222. $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{O}_7\text{Na}$ requires 711.4237.

6.13. Oxidation reaction with PCC

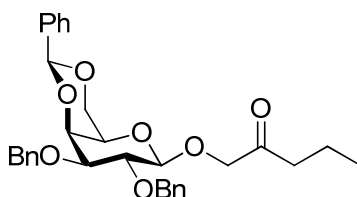
To a solution of the corresponding 2-hydroxyalkyl derivative (1.0 mmol) in dichloromethane (20 mL) molecular sieve 4Å and PCC (2.0 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The resultant crude was filtered by silica flash column using diethylether as solvent and the resultant crude was purified by column chromatography.

6.13.1. 2-Oxo-2-phenylethyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 87



The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.441 g (78%); mp 154–155 °C; $[\alpha]_D = +15.5$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 589 (30%) $[M+Na]^+$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.2 (m, 20H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 5.10 (d, 1H, *J*_{gem} 16.0 Hz, OCH_AH_BCOPh), 5.02 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.86 (d, 1H, *J*_{gem} 16.0 Hz, OCH_AH_BCOPh), 4.79–4.73 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.60 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.4 Hz, H-6_e), 4.10 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.01 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.7 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_a), 3.94 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.58 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.6 Hz, *J*_{3,4} 3.7 Hz, H-3), 3.34 (s, 1H, H-5). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 195.4 (OCH₂COPh), 138.8–126.5 (4Ph), 103.2 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.0 (C-3), 78.2 (C-2), 75.2 (2-PhCH₂O), 73.9 (C-4), 72.2 (3-PhCH₂O), 71.1 (OCH₂COPh), 69.0 (C-6), 66.6 (C-5). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 589.2184. C₃₅H₃₄O₇Na requires 589.2200. Anal. Calcd. for C₃₅H₃₄O₇: C, 74.19; H, 6.05. Found: C, 74.05; H, 6.20.

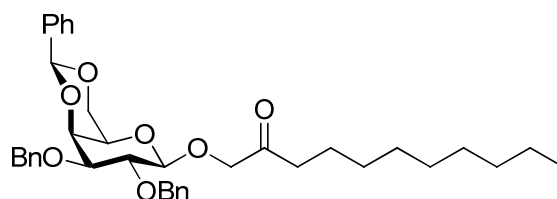
6.13.2. 2-Oxopentyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 88



The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.441 g (83%); mp 132–133 °C; $[\alpha]_D = +29.0$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB):

m/z 555 (80%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.3 (m, 15H, Ph), 5.52 (s, 1H, PhCH), 4.98 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.95 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.77 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.75 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.44 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.33 (d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, OCH_AH_BCOCH₂CH₂CH₃), 4.25 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.14 (d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, OCH_AH_BCOCH₂CH₂CH₃), 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.90 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.58 (m, 1H, H-3), 3.32 (s, 1H, H-5), 2.68 (m, 1H, OCH₂COCH_AH_BCH₂CH₃), 2.56 (m, 1H, OCH₂COCH_AH_BCH₂CH₃), 1.64 (m, 2H, OCH₂COCH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, 3H, J 7.40 Hz, OCH₂COCH₂CH₂CH₃). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 209.1 (OCH₂COCH₂CH₂CH₃), 128.9–126.4 (3Ph), 103.4 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.2 (C-3), 78.2 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.1 (OCH₂COCH₂CH₂CH₃), 73.7 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 69.0 (C-6), 66.6 (C-5), 41.0 (OCH₂COCH₂CH₂CH₃), 16.4 (OCH₂COCH₂CH₂CH₃), 13.7 (OCH₂COCH₂CH₂CH₃). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 555.2371. C₃₂H₃₆O₇Na requires 555.2359. Anal. Calcd. for C₃₂H₃₆O₇: C, 72.16; H, 6.81. Found: C, 72.05; H, 6.73.

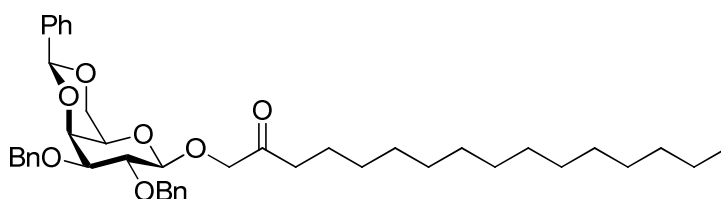
6.13.3. 2-Oxoundecyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 89



The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (3:1) as eluent. Yield 0.498 g (82%); mp 122–123 °C; $[\alpha]_D = +21.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 639 (100%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.97 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.84 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.76 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.75 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.32 [d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, OCH_AH_BCOCH₂(CH₂)₇CH₃], 4.26 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.24 [d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, OCH_AH_BCOCH₂(CH₂)₇CH₃], 4.12 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.92 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.57 (m, 1H, H-3), 3.32 (s, 1H, H-5), 2.63 [m, 1H, OCH₂COCH_AH_B(CH₂)₇CH₃], 2.55 [m, 1H, OCH₂COCH_AH_B(CH₂)₇CH₃], 1.24 [m, 14H, OCH₂COCH₂(CH₂)₇CH₃],

0.88 [t, 3H, J 7.4 Hz, $\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 209.2 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$], 128.9–126.4 (3Ph), 103.3 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.2 (C-3), 78.2 (C-2), 75.3 (2-Ph CH_2O), 74.1 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$], 73.7 (C-4), 72.0 (3-Ph CH_2O), 69.1 (C-6), 66.6 (C-5), 39.2 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$], 31.8–22.6 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$], 14.1 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 639.3281. $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Na}$ requires 639.3298. Anal. Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_7$: C, 74.00; H, 7.84. Found: C, 74.04; H, 7.80.

6.13.4. 2-Oxohexadecyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 90

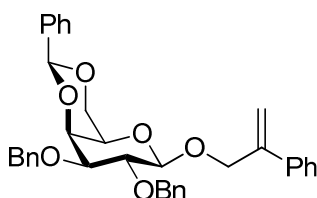


The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.470 g (75%); mp 136–137 °C; $[\alpha]_D = +12.2$ (c 1, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 709 (80%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.97 (d, 1H, J_{gem} 10.9 Hz, 2-Ph $\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.85 (d, 1H, J_{gem} 10.9 Hz, 2-Ph $\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.78 (d, 1H, J_{gem} 12.3 Hz, 3-Ph $\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.75 (d, 1H, J_{gem} 12.3 Hz, 3-Ph $\text{CH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.44 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.34 [d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 4.26 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.2 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6 $_e$), 4.15 [d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 4.12 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6 $_a$), 3.93 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.58 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.32 (s, 1H, H-5), 2.65 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{COCH}_A\text{H}_B(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 2.55 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{COCH}_A\text{H}_B(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 1.6–1.2 [m, 24H, $\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 0.88 [t, 3H, J 7.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 209.3 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 138.7–126.4 (3Ph), 103.3 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.2 (C-3), 78.2 (C-2), 75.3 (2-Ph CH_2O), 74.1 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 73.7 (C-4), 72.0 (3-Ph CH_2O), 69.1 (C-6), 66.6 (C-5), 39.2 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 31.9–22.7 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$], 14.1 [$\text{OCH}_2\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 709.4070. $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Na}$ requires 709.4080. Anal. Calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_7$: C, 75.19; H, 8.51. Found: C, 75.07; H, 8.35.

6.14. Wittig reaction

A suspension of methyl(triphenyl)phosphonium bromide (1.2 mmol) in dry THF (40 mL) was cooled to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, then a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexane (2.3 mmol) was added dropwise under argon atmosphere, maintaining the temperature at -60 to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred until it became bright red (ylide formation, ~ 1 h) and allowed to slowly warm up to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, keto derivate (1.0 mmol) was added, and the mixture was stirred for 1 h at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and left to stand for 12 h at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was concentrated and the resultant crude was purified by column chromatography.

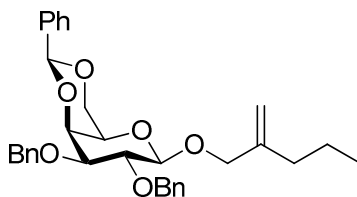
6.14.1. 2-Phenylallyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 91



The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (4:1) as eluent. Yield 0.372 g (65%); mp $155\text{--}156\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = +8.3$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 587 (20%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 20H, Ph), 5.56 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$], 5.51 (s, 1H, PhCH), 5.45 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$], 4.87 [d, 1H, J_{gem} 12.6 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}_2$], 4.78–4.70 (m, 3H, 2-Ph $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$, 3-Ph CH_2O), 4.67 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-Ph $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{O}$), 4.54 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.51 [d, 1H, J_{gem} 12.6 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}_2$], 4.33 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.3 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6e), 4.11 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-4), 4.04 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6a), 3.89 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.57 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.34 (s, 1H, H-5). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.5 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}_2$], 129.0–126.2 (4Ph), 114.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}_2$], 102.3 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.4 (C-2), 75.2 (2-Ph CH_2O), 74.0 (C-4), 72.0 (3-Ph CH_2O), 70.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{Ph})=\text{CH}_2$], 69.2 (C-6), 66.5 (C-5). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 587.2399. $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ requires 587.2410. Anal. Calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C, 76.57; H, 6.43. Found: C, 76.53; H, 6.52.

6.14.2. 2-Propylallyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside

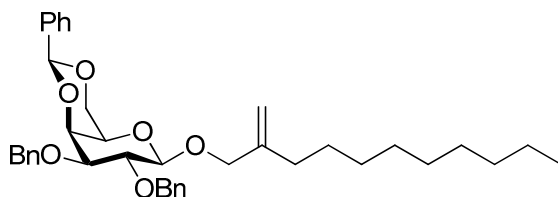
92



The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (3.5:1) as eluent. Yield 0.344 g (65%); mp 138–139 °C; $[\alpha]_D = +18.6$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 553 (20%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 5.09 [s, 1H, OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH_AH_B], 4.95 (d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.91 [s, 1H, OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH_AH_B], 4.81–4.73 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.42 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.37 [d, 1H, *J*_{gem} 12.6 Hz, OCH_AH_BC(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 4.31 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.4 Hz, H-6_e), 4.11 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, H-4), 4.07 [d, 1H, *J*_{gem} 12.6 Hz, OCH_AH_BC(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 4.02 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.7 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_a), 3.88 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.57 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.6 Hz, *J*_{3,4} 3.7 Hz, H-3), 3.31 (s, 1H, H-5), 2.08 [m, 2H, OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 1.48 [m, 2H, OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 0.88 [t, 3H, *J* 7.40 Hz, OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 145.3 [OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 128.8–126.5 (3Ph), 111.9 [OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 102.2 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.4 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.1 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 71.6 [OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 69.2 (C-6), 66.4 (C-5), 35.2 [OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 20.6 [OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂], 13.8 [OCH₂C(CH₂CH₂CH₃)=CH₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 553.2579. C₃₃H₃₈O₆Na requires 553.2566. Anal. Calcd. for C₃₃H₃₈O₆: C, 74.69; H, 7.22. Found: C, 74.78; H, 7.10.

6.14.3. 2-Nonylallyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside

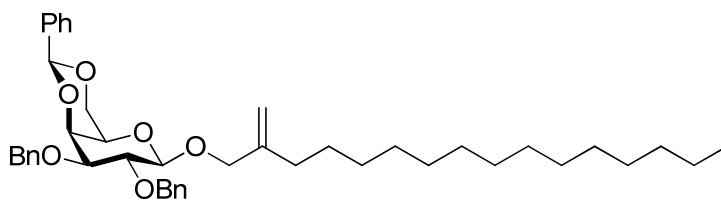
93



The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (4:1) as eluent. Yield 0.456 g (74%); mp 126–127 °C; $[\alpha]_D = +32.1$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB):

m/z 639 (60%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.49 (s, 1H, PhCH), 5.08 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_AH_B$], 4.94 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-Ph CH_AH_BO), 4.90 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_AH_B$], 4.79 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-Ph CH_AH_BO), 4.76 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, 3-Ph CH_AH_BO), 4.74 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, 3-Ph CH_AH_BO), 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.34 (d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, $OCH_AH_BC(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$), 4.29 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.06 [d, 1H, J_{gem} 16.5 Hz, $OCH_AH_BC(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.88 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.56 (m, 1H, H-3), 3.30 (s, 1H, H-5), 2.08 [m, 2H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 1.32 [m, 14H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 0.89 [t, 3H, J 7.40 Hz, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 145.6 [$OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 125.9–122.4 (3Ph), 111.7 [$OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 102.2 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.4 (C-2), 75.3 (2-Ph CH_2O), 74.0 (C-4), 72.0 (3-Ph CH_2O), 71.6 [$OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 69.2 (C-6), 66.4 (C-5), 33.1 [$OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 31.9–22.6 [$OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$], 14.1 [$OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)=CH_2$]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, found 639.3644. $C_{39}H_{52}O_6Na$ requires 639.3662. Anal. Calcd. for $C_{39}H_{52}O_6$: C, 76.19; H, 8.20. Found: C, 76.12; H, 8.20.

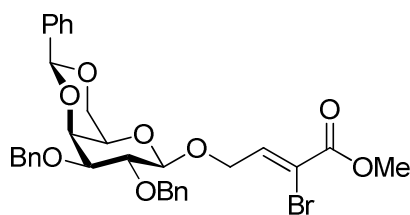
6.14.4. 2-Tetradecylallyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 94



The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (3.5:1) as eluent. Yield 0.480 g (77%); mp 123–124 °C; $[\alpha]_D = +28.3$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 707 (20%) $[M+Na]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 5.51 (s, 1H, PhCH), 5.10 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_{12}CH_3)=CH_AH_B$], 4.97 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-Ph CH_AH_BO), 4.92 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_{12}CH_3)=CH_AH_B$], 4.82–4.74 (m, 3H, 2-Ph CH_AH_BO , 3-Ph CH_2O), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.38 [d, 1H, J_{gem} 12.6 Hz, $OCH_AH_BC(CH_2(CH_2)_{12}CH_3)=CH_2$], 4.32 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.11 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-4), 4.09 [d, 1H, J_{gem} 12.6 Hz, $OCH_AH_BC(CH_2(CH_2)_{12}CH_3)=CH_2$], 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a),

3.89 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.58 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.31 (s, 1H, H-5), 2.10 [m, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 1.5–1.2 [m, 24H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 0.90 [t, 3H, J 7.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.6 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 138.8–126.5 (3Ph), 111.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 102.2 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.4 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.0 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 71.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 69.2 (C-6), 66.4 (C-5), 33.1 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 31.9–22.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 14.1 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)=\text{CH}_2$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 707.4268. $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Na}$ requires 707.4288. Anal. Calcd. for $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{O}_6$: C, 77.16; H, 8.83. Found: C, 77.11; H, 8.69.

6.15. 3-Bromo-3-methoxycarbonylallyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 101



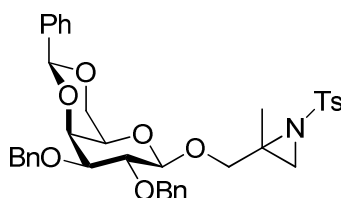
To the solution of **80** (1.0 mmol) in dry dichloromethane (50 mL) was added $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CBrCO}_2\text{Me}$ (1.2 mmol) and stirred at 25 °C for 12h. The reaction mixture was concentrated on vacuum and the yellow solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.568 g (91%); mp 140–141 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +39.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 648 (20%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 7.45 [t, 1H, J 8.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{CH}_3$], 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.88 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.79 (d, 2H, J_{gem} 12.4 Hz, 3-PhCH₂O), 4.63 [dd, 1H, J 4.7 Hz, J_{gem} 16.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{CH}_3$], 4.43 [dd, 1H, J 7.7 Hz, J_{gem} 16.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{CH}_3$], 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.32 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.13 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-4), 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.6 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.88 (m, 1H, H-2), 3.83 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{CH}_3$], 3.58 (m, 1H, H-3), 3.35 (s, 1H, H-5). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 162.1 (C=O), 143.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{CH}_3$], 128.4–126.5 (3Ph), 115.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{CH}_3$], 103.2 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.1 (C-3), 78.3 (C-2), 75.4 (2-PhCH₂O), 73.7 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 69.1 (C-6), 69.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{CH}_3$], 66.5 (C-5), 53.4

[OCH₂CH=C(Br)CO₂CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 648.1298. C₃₂H₃₃BrO₈Na requires 648.1335. Anal. Calcd. for C₃₂H₃₃BrO₈: C, 61.45; H, 5.32. Found: C, 61.39; H, 5.34.

6.16. Aziridination reaction

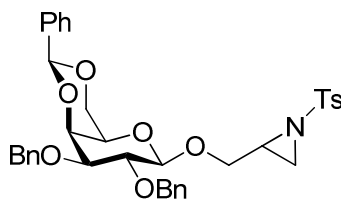
To a mixture of the olefin (1.0 mmol) and Chloramine-T·3H₂O (1.5 mmol) in CH₃CN (15 mL), PTAB (0.1 mmol) was added, and the reaction mixture was vigorously stirred at -20 °C for 12 h. Then the mixture was concentrated to dryness and the resultant crude was purified by column chromatography.

6.16.1. 2-Methyl-2,3-[N-(4-methylbenzenesulfonyl)imino]propyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 70



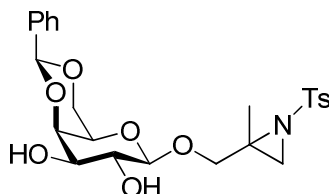
Only one stereoisomer was obtained (>99% de). The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.450 g (67%); mp 67–68 °C; [α]_D = +52.3 (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 694 (50%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.2 (m, 19H, Ar), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.75 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.7–4.6 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.41 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.1 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.11 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.06 [d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(NTs)CH₂], 4.01 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_a), 3.77 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.62 [d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(NTs)CH₂], 3.53 (m, 1H, H-3), 3.31 (s, 1H, H-5), 2.59 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)(NTs)CH_AH_B], 2.50 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)(NTs)CH_AH_B], 2.36 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂], 1.71 [s, 3H, OCH_AH_BC(CH₃)(NTs)CH₂]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 143.8–126.4 (4Ar), 103.3 (C-1), 101.2 (PhCH), 79.0 (C-3), 78.2 (C-2), 75.1 (2-PhCH₂O), 73.8 (C-4), 71.9 (3-PhCH₂O), 71.8 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂], 69.1 (C-6), 66.5 (C-5), 48.6 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂], 38.6 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂], 21.5 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂], 16.4 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 694.2454. C₃₈H₄₁NO₈SNa requires 694.2451. Anal. Calcd. for C₃₈H₄₂NO₈S: C, 67.84; H, 6.29; N, 2.08; S, 4.77. Found: C, 67.97; H, 6.07; N, 2.01; S, 4.41.

6.16.2. 2,3-[*N*-(4-methylbenzenesulfonyl)imino]propyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 71



Two stereoisomers were obtained in a 7.7:1 ratio (77% de). The major diastereoisomer was isolated as a syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1.5:1) as eluent. Yield 0.486 g (74%); $[\alpha]_D = +24.6$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 680 (1%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.2 (m, 19H, Ar), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.98 (d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.8–4.7 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.48 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.37–4.25 [m, 3H, H-6_e, OCH_AH_BCH(NTs)CH₂], 4.12 (m, 1H, H-4), 4.02 (m, 1H, H-6_a), 3.95 [m, 1H OCH_AH_BCH(NTs)CH₂], 3.90–3.79 [m, 3H, H-2, OCH₂CH(NTs)CH₂], 3.58 (m, 1H, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5), 1.55 [s, 3H, OCH₂CH(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 143.6–126.4 (Ar), 103.8, 103.7 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.3, 79.2 (C-3), 78.3, 78.2 (C-2), 75.4 (2-PhCH₂O), 73.8 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 70.9, 70.5 [OCH₂CH(NTs)CH₂], 69.1 (C-6), 66.6 (C-5), 49.2, 49.1 [OCH₂CH(NTs)CH₂], 34.2, 33.2 [OCH₂CH(NTs)CH₂], 21.6 [OCH₂CH(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 680.2271. C₃₇H₃₉NO₈SNa requires 680.2294.

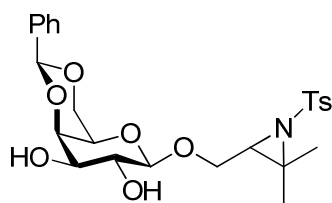
6.16.3. 2-Methyl-2,3-[*N*-(4-methylbenzenesulfonyl)imino]propyl 4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 72



Two stereoisomers were obtained in a 7.6:1 ratio (77% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a solid by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:3) as eluent. Yield 0.319 g (65%); mp 95–96 °C; $[\alpha]_D = +4.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 492 (20%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.3 (m, 9H, Ar), 5.56 (s, 0.11H, PhCH minor), 5.55 (s, 0.89H, PhCH major), 4.41 (d, 0.11H, *J*_{1,2} 7.6 Hz, H-1 minor), 4.37(d, 0.89H, *J*_{1,2} 7.6 Hz, H-1 major), 4.32 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.4 Hz, H-6_e), 4.27 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.13–4.06 [m, 2H, H-6_a,

OCH_AH_BC(CH₃)(NTs)CH₂], 3.81 [d, 1H, J_{gem} 11.4 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(NTs)CH₂], 3.77 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.69 (m, 1H, H-3), 3.50 (s, 1H, H-5), 2.67 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)(NTs)CH_AH_B], 2.54 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)(NTs)CH_AH_B], 2.41 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂], 1.73 [s, 0.33H, OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂ minor], 1.73 [s, 2.67H, OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂ major]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 129.6–126.4 (2Ar), 103.2 (C-1), 101.3 (PhCH), 75.1 (C-4), 72.7 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂], 71.3 (C-3), 70.4 (C-2), 69.1 (C-6), 66.8 (C-5), 49.4 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂], 38.4 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂], 21.5 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂], 17.1 [OCH₂C(CH₃)(NTs)CH₂]. HRMS (CI): [M+H]⁺, found 492.1699. C₂₄H₃₀NO₈S requires 492.1692. Anal. Calcd. for C₂₄H₂₉NO₈S: C, 58.64; H, 5.95; N, 2.85; S, 6.52. Found: C, 58.70; H, 5.93; N, 2.89; S, 6.32.

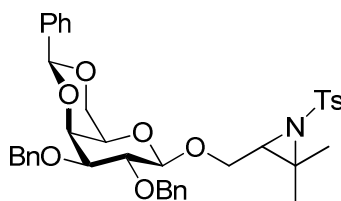
6.16.4. 3-Methyl-2,3-[N-(4-methylbenzenesulfonyl)imino]butyl 4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 73



Two stereoisomers were obtained in a 1.6:1 ratio (23% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as a solid by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent. Yield 0.439 g (87%); mp 85–86 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = -7.8$ (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 506 (20%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.3 (m, 9H, Ar), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.35–4.31 (m, 1.62H, H-1 major, H-6_e), 4.23 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.19 (d, 0.38H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 minor), 4.16–4.13 [m, 1.62H, H-6_a, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ major], 3.90 [dd, 0.38H, J_{gem} 11.5 Hz, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 3.72–3.69 [m, 1.38H, H-2, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 3.64 (m, 1H, H-3), 3.43 [d, 0.62H, J_{gem} 11.3 Hz, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ major], 3.41 (s, 1H, H-5), 3.23 [m, 1H, OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂], 2.43 [s, 1.86H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)C(CH₃)₂ major], 2.41 [s, 1.14H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)C(CH₃)₂ minor], 1.77, 1.34 [2s, 3.72H, OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ major], 1.75, 1.35 [2s, 2.28H, OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ minor]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 129.4–126.3 (2Ar), 102.9 (C-1 major), 102.6 (C-1 minor), 101.4 (PhCH), 75.1 (C-4), 72.6 (C-2 minor), 72.4 (C-2 major), 71.6 (C-3 major), 71.4 (C-3 minor), 69.0 (C-6), 67.5 (C-5), 66.7 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ major],

66.6 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 50.8 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 50.3 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ major], 49.5 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂], 21.5 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)C(CH₃)₂], 21.3, 21.0 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂]. HRMS (CI): [M+H]⁺, found 506.1803 C₂₅H₃₂NO₈S requires 506.1849. Anal. Calcd for C₂₅H₃₁NO₈S: C, 59.39; H, 6.18; N, 2.77; S, 6.34. Found: C, 59.07; H, 6.27; N, 2.60; S, 6.17.

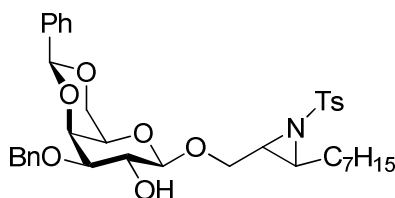
6.16.5. 3-Methyl-2,3-[N-(4-methylbenzenesulfonyl)imino]butyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 76



Two stereoisomers were obtained in a 1.9:1 ratio (31% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.458 g (67%); [α]_D = +19.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 708 (50%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.1 (m, 19H, Ar), 5.49 (s, 0.66H, PhCH major), 5.48 (s, 0.34H, PhCH minor), 4.82 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.74–4.60 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.34 (d, 0.34H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1 minor), 4.28–4.24 (m, 1.66H, H-1 major, H-6_e), 4.08 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.01–3.93 [m, 1.34H, H-6_a, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 3.85 [dd, 0.66H, *J*_{gem} 11.7 Hz, *J* 6.6 Hz, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ major], 3.78–3.70 (m, 1H, H-2), 3.62 [dd, 0.66H, *J*_{gem} 11.7 Hz, *J* 6.6 Hz, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ major], 3.52 [dd, 0.34H, *J*_{gem} 11.7 Hz, *J* 3.7 Hz, OCH_AH_BCH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 3.47 (m, 1H, H-3), 3.28 (s, 0.34H, H-5 minor), 3.23 [m, 1H, OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂], 3.18 (s, 0.66H, H-5 major), 2.34 [s, 1.02H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)C(CH₃)₂ minor], 2.26 [s, 1.98H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)C(CH₃)₂ major], 1.73, 1.30 [2s, 2.04H, OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 1.70, 1.31 [2s, 3.96H, OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ major]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ δ 138.6–126.3 (3Ar), 103.5 (C-1 major), 103.2 (C-1 minor), 101.1 (PhCH minor), 101.0 (PhCH major), 79.0 (2-PhCH₂O minor), 78.8 (2-PhCH₂O major), 78.3 (3-PhCH₂O major), 78.3 (3-PhCH₂O minor), 75.2 (C-4 minor), 75.0 (C-4 major), 73.6 (C-2), 71.9 (C-3 minor), 71.8 (C-3 major), 69.0 (C-6), 67.1 (C-5 major), 67.0 (C-5 minor), 66.4 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 66.3 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ major], 51.0 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂], 50.6

[OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ major], 50.0 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂ minor], 21.4
 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)C(CH₃)₂ minor], 21.3
 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)C(CH₃)₂ major], 21.2, 21.1 [OCH₂CH(NTs)C(CH₃)₂].
 HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 708.2651. C₃₉H₄₃NO₈SNa requires 708.2607.

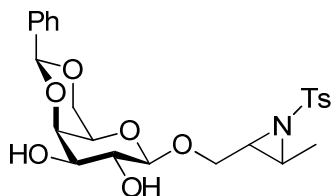
6.16.6. 2,3-[N-(4-Methylbenzenesulfonyl)imino]decyl 3-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 77



Two stereoisomers were obtained in a 2:1 ratio (33% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.479 g (72%); [α]_D = +9.8 (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 688 (60%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.2 (m, 14H, Ar), 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.84–4.76 (m, 2H, PhCH₂O), 4.34 (d, 0.67H, *J*_{1,2} 7.6 Hz, H-1 major), 4.38–4.27 [m, 2.33H, H-1 minor, H-6_e, OCH_AH_BCH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃], 4.11 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.03–3.94 [m, 2.67H, H-2, H-6_a, OCH_AH_BCH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ major], 3.78 [dd, 0.33H, *J*_{gem} 10.7 Hz, *J* 8.4 Hz, OCH_AH_BCH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ minor], 3.49 (m, 1H, H-3), 3.34 (s, 0.67H, H-5 major), 3.33 (s, 0.33H, H-5 minor), 3.05–3.01 [m, 0.33H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ minor], 2.97–2.93 [m, 1.34H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ major], 2.76–2.73 [m, 0.33H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ minor], 2.39 [s, 0.99H, OCH₂CH(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₂)₆CH₃ minor], 2.37 [s, 2.01H, OCH₂CH(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₂)₆CH₃ major], 1.71–1.18 [m, 12H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃], 0.91 [t, 3H, 7.0 Hz, OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 129.4–126.3 (3Ar), 103.3 (C-1 minor), 102.9 (C-1 major), 101.1 (PhCH minor), 101.0 (PhCH major), 78.8 (C-3 major), 78.7 (C-3 minor), 73.7 (C-4 minor), 73.4 (C-4 major), 71.9 (PhCH₂O minor), 71.8 (PhCH₂O major), 70.3 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ minor], 70.0 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ major], 69.2 (C-2 minor), 68.1 (C-2 major), 66.8 (C-6), 65.7 (C-5), 48.2 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ minor], 48.0 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ major], 46.9 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ minor], 46.6 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃ major], 31.6–25.1 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃], 21.5

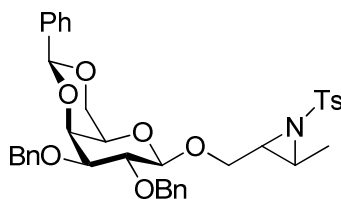
OCH₂CH(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₂)₆CH₃], 14.0 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 688.2950. C₃₇H₄₇NO₈S requires 688.2920.

6.16.7. 2,3-[N-(4-Methylbenzenesulfonyl)imino]butyl 4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 78



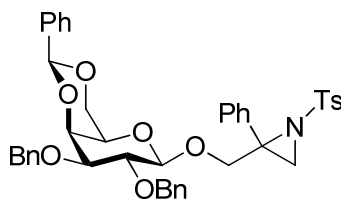
Two stereoisomers were obtained in a 1.2:1 ratio (9% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1:4) as eluent. Yield 0.314 g (64%); [α]_D = +2.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 514 (100%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.2 (m, 9H, Ar), 5.56 (s, 0.45H, PhCH minor), 5.55 (s, 0.55H, PhCH major), 4.36–4.24 [m, 3H, H-1, H-6_e OCH_AH_BCH(NTs)CH(CH₃)], 4.22–4.06 [m, 3H, H-4, H-6_a, OCH_AH_BCH(NTs)CH(CH₃)], 3.70 (m, 1H, H-2), 3.60 (m, 1H, H-3), 3.46 (s, 0.55H, H-5 major), 3.44 (s, 0.45H, H-5 minor), 3.06 [m, 1H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃)], 2.48 [m, 1H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃)], 2.41 [s, 1.65H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) major], 2.38 [s, 1.35H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) minor], 1.50 (d, 1.35H, *J*_{1,2} 5.8 Hz, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 1.48 (d, 1.65H, *J*_{1,2} 5.8 Hz, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ δ 129.8–126.3 (2Ar), 103.6 (C-1 minor), 103.4 (C-1 major), 101.3 (PhCH major), 101.1 (PhCH minor), 75.3 (C-4 minor), 75.1 (C-4 major), 73.4 (C-2), 71.6 (C-3), 69.5 (C-6 major), 69.0 (C-6 minor), 67.4 (C-5), 66.1 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃)], 46.5 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 46.2 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 43.3 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 43.2 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 21.8 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) major], 21.6 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) minor], 14.3 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 14.2 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 514.1541 C₂₄H₂₉NO₈SNa requires 514.1512.

6.16.8. 2,3-[*N*-(4-Methylbenzenesulfonyl)imino]butyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 79



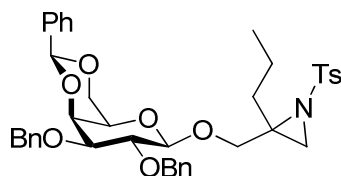
Two stereoisomers were obtained in a 1.8:1 ratio (28% de). The pure diastereomeric mixture was obtained as syrup by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.523 g (68%); $[\alpha]_D = +32.6$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): *m/z* 694 (60%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.9–7.1 (m, 19H, Ar), 5.49 (s, 0.36H, PhCH minor), 5.48 (s, 0.64H, PhCH major), 4.82 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.74–4.60 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.34 (d, 0.64H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 major), 4.32 (d, 0.36H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 minor), 4.29–4.23 (m, 1H, H-6_e), 4.17 [dd, 0.64H, OCH_AH_BCH(NTs)CH(CH₃) major], 4.09 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.07–3.93 [m, 1.36H, H-6_a, OCH_AH_BCH(NTs)CH(CH₃) minor], 3.76–3.72 (m, 1H, H-2), 3.32 (m, 1H, H-3), 3.26 (s, 0.64H, H-5 major), 3.24 (s, 0.36H, H-5 minor), 3.08 [m, 0.36H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 3.00 [m, 0.64H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 2.90 [m, 0.64H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 2.78 [m, 0.36H, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 2.35 [s, 1.92H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) major], 2.28 [s, 1.08H, OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) minor], 1.57 (d, 1.08H, $J_{1,2}$ 5.8 Hz, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 1.54 (d, 1.92H, $J_{1,2}$ 5.8 Hz, OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 129.8–126.3 (4Ar), 103.7 (C-1 minor), 103.6 (C-1 major), 101.1 (PhCH major), 101.0 (PhCH minor), 79.1 (2-PhCH₂O major), 79.0 (2-PhCH₂O minor), 78.4 (3-PhCH₂O minor), 78.3 (3-PhCH₂O major), 75.3 (C-4 minor), 75.2 (C-4 major), 73.7 (C-2), 71.9 (C-3), 69.2 (C-6 major), 69.0 (C-6 minor), 67.3 (C-5), 66.4 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃)], 47.5 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 47.0 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 43.7 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor], 43.4 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 21.6 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) major], 21.5 [OCH₂C(CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH(CH₃) minor], 14.4 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) major], 14.3 [OCH₂CH(NTs)CH(CH₃) minor]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 694.2535. $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{NO}_8\text{SNa}$ requires 694.2562.

6.16.9. 2,3-[*N*-(4-Methylbenzenesulfonyl)imino]-2-phenylpropyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 95



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). The solid was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2:1) as eluent. Yield 0.511 g (70%); mp 92–93 °C; $[\alpha]_D = +22.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 756 (60%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.1 (m, 24H, Ar), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.72 (d, 1H, J_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.63 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(Ph)(NTs)CH₂], 4.52–4.45 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.30 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.1 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.19 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(Ph)(NTs)CH₂], 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.68 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.51 (m, 1H, H-3), 3.30 (s, 1H, H-5), 3.04 [s, 1H, OCH₂C(Ph)(NTs)CH_AH_B], 2.73 [s, 1H, OCH₂C(Ph)(NTs)CH_AH_B], 2.36 [s, 3H, OCH₂C(Ph)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 142.4–125.2 (5Ar), 103.5 (C-1), 101.0 (PhCH), 79.0 (C-3), 78.1 (C-2), 74.8 (2-PhCH₂O), 73.8 (C-4), 71.9 (3-PhCH₂O), 69.8 [OCH₂C(Ph)(NTs)CH₂], 69.1 (C-6), 66.5 (C-5), 53.6 [OCH₂C(Ph)(NTs)CH₂], 37.5 [OCH₂C(Ph)(NTs)CH₂], 21.5 [OCH₂C(Ph)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 756.2590. C₄₄H₄₅NO₈SNa requires 756.2607. Anal. Calcd for C₄₄H₄₅NO₈S: C, 70.66; H, 6.06; N, 1.87; S, 4.38. Found: C, 70.44; H, 5.82; N, 1.88; S, 4.30.

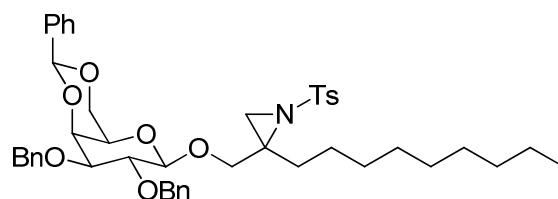
6.16.10. 2,3-[*N*-(4-Methylbenzenesulfonyl)imino]-2-propylpropyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 96



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). The syrup was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (2.5:1) as eluent. Yield 0.524 g (75%); mp 106–107 °C; $[\alpha]_D = +32.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 722 (40%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.2 (m, 19H, Ar), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.77–4.67 (m, 4H, 2PhCH₂O), 4.66 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₂CH₂CH₃)(NTs)CH₂], 4.41 (d,

1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.1 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.25 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, $OCH_AH_B C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.74 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.54 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.32 (s, 1H, H-5), 2.60 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_AH_B$], 2.45 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_AH_B$], 2.35 [s, 3H, $OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NSO_2C_6H_4CH_3)CH_2$], 1.94 [m, 1H, $OCH_2C(CH_AH_BCH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 1.77 [m, 1H, $OCH_2C(CH_AH_BCH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 1.50 [m, 2H, $OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 0.92 [t, 3H, 7.0 Hz, $OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 138.74–126.4 (4Ar), 103.4 (C-1), 101.0 (PhCH), 79.2 (C-3), 78.3 (C-2), 75.0 (2-PhCH₂O), 73.9 (C-4), 71.9 (3-PhCH₂O), 69.2 (C-6), 68.9 [$OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 66.5 (C-5), 52.3 [$OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 38.2 [$OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 33.4 [$OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 21.5 [$OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NSO_2C_6H_4CH_3)CH_2$], 19.1 [$OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$], 14.0 [$OCH_2C(CH_2CH_2CH_3)(NTs)CH_2$]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 722.2750. C₄₀H₄₅NO₈SNa requires 722.2764.

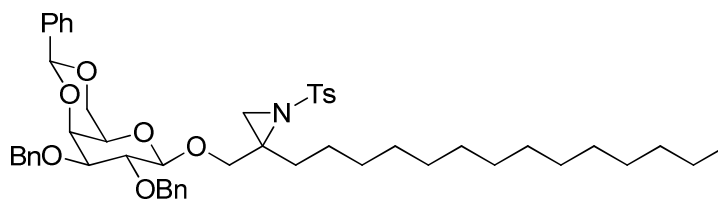
6.16.11. 2,3-[N-(4-Methylbenzenesulfonyl)imino]-2-nonylpropyl 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(S)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 97



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). The syrup was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (3.5:1) as eluent. Yield 0.563 g (72%); $[\alpha]_D = +12.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 806 (30%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.9–7.2 (m, 19H, 4Ar), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.73–4.64 (m, 4H, 2PhCH₂O), 4.41 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.30 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.1 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.26 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, $OCH_AH_B C(CH_2(CH_2)_7CH_3)(NTs)CH_2$], 4.12 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.81 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, $OCH_AH_B C(CH_2(CH_2)_7CH_3)(NTs)CH_2$], 3.74 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.53 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.32 (s, 1H, H-5), 2.60 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)(NTs)CH_AH_B$], 2.44 [s, 1H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)(NTs)CH_AH_B$], 2.34 [s, 3H, $OCH_2C(CH_2(CH_2)_7CH_3)(NTs)CH_AH_B$].

$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)\text{CH}_2$, 2.00 [m, 1H,
 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$, 1.78 [m, 1H,
 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$, 1.32 [m, 14H,
 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$, 0.90 [t, 3H, 7.0 Hz,
 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.7–126.4
 (4Ar), 103.4 (C-1), 101.0 (PhCH), 79.2 (C-3), 78.3 (C-2), 75.0 (2-PhCH₂O), 73.9 (C-4),
 72.0 (3-PhCH₂O), 69.2 (C-6), 68.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$], 66.5 (C-5),
 52.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$], 38.1 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$],
 31.4 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$], 29.5–22.6 [m,
 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$, 21.5
 $[\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)\text{CH}_2$, 14.0
 $[\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 806.3724.
 $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{NO}_8\text{SNa}$ requires 806.3703.

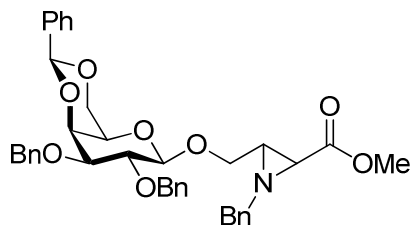
6.16.12. 2,3-[*N*-(4-Methylbenzenesulfonyl)imino]-2-tetradecylpropyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene- β -D-galactopyranoside 98



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). The syrup was purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (3:1) as eluent. Yield 0.537 g (68%); $[\alpha]_{\text{D}} = +43.2$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): *m/z* 876 (30%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.8–7.2 (m, 19H, Ar), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.76–4.70 (m, 4H, 2PhCH₂O), 4.65 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$], 4.41 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.32 (dd, 1H, $J_{5,6\text{e}}$ 1.1 Hz, $J_{6\text{e},6\text{a}}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.29 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$], 4.12 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6\text{a}}$ 1.5 Hz, $J_{6\text{e},6\text{a}}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.74 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.51 (m, 1H, H-3), 3.31 (s, 1H, H-5), 2.60 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$], 2.44 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$], 2.34 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)(\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)\text{CH}_2$], 2.00 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$], 1.81–1.73 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3)(\text{NTs})\text{CH}_2$], 1.34 [m, 24H,

OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂], 0.91 [t, 3H, *J* 7.0 Hz, OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 144.4–123.6 (4Ar), 103.5 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.2 (C-3), 78.3 (C-2), 75.0 (2-PhCH₂O), 73.9 (C-4), 71.9 (3-PhCH₂O), 69.2 (C-6), 68.9 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂], 66.5 (C-5), 52.4 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂], 38.1 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂], 31.3 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂], 29.5–25.9 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂], 21.5 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂], 14.1 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NTs)CH₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 876.4466. C₅₁H₆₇NO₈SNa requires 876.4485.

6.17. 2,3-(*N*-Benzylimino)-3-methoxycarbonylpropyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-*D*-galactopyranoside **102**



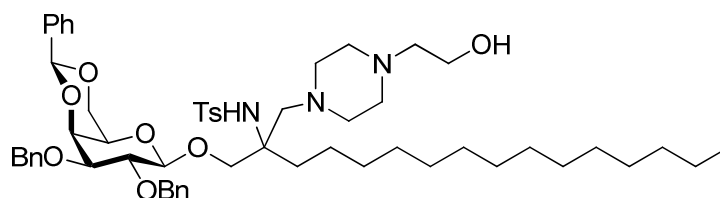
To a cooled solution of **101** (1.0 mmol) in dry toluene (40 mL) was added benzylamine (1.5 mmol) dropwise at 10 °C and allowed to stirred well at 25 °C for 6h, the excess of benzylamine was removed in vacuum and the reaction mixture was diluted with ethyl ether and filtered. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography using hexane-ethyl acetate (1.5:1) as eluent. Two stereoisomers were obtained in a 1:1 ratio. Yield 0.624 g (96%); mp 108–109 °C; [α]_D = +27.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 652 (30%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 20H, Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.97 (d, 1H, *J*_{gem} 11.0 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.93–4.74 [m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O], 4.48 [m, 1H, OCH_AH_BCH(NBn)CHCO₂CH₃], 4.43 [m, 1H, OCH_AH_BCH(NBn)CHCO₂CH₃], 4.41 (d, 0.5H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 A), 4.39 (d, 0.5H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 B), 4.32 (m, 1H, H-6_e), 4.13 (m, 1H, H-4), 3.99 (m, 1H, H-6_a), 3.84 (m, 1H, H-2), 3.74 [s, 1.5H, OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃ A], 3.70 [m, 2H, OCH₂CH(NCH₂Ph)CHCO₂CH₃], 3.63 [s, 1.5H, OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃ B], 3.40 [m, 1H, OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃], 3.31 (s, 1H, H-5 A), 3.26 (s, 1H, H-5 B), 2.40 [m, 1H, OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃], 3.48 (m, 1H, H-3). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (C=O), 129.4–126.2 (4Ph), 103.1 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.6 (C-3), 78.1 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 73.7 (C-4), 71.8 (3-PhCH₂O), 69.0 (C-6), 68.0

[OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃], 88.2 [OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃], 66.5 (C-5), 53.4 [OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃], 48.2 [OCH₂CH(NBn)CHCO₂CH₃]. HRMS (CI): [M+H]⁺, found 652.2906. C₃₉H₄₂NO₈ requires 652.2910. Anal. Calcd. for C₃₉H₄₁NO₈: C, 71.87; H, 6.34; N, 2.15. Found: C, 71.67; H, 6.53; N, 2.15.

6.18. Aziridine ring opening with nitrogen nucleophiles

A solution of the aziridine (1.0 mmol) and the amine (2.0 mmol) in acetonitrile (25 mL) was heated at reflux. After the complete disappearance of aziridine, the reaction mixture was cooled at room temperature and concentrated under reduced pressure. The resultant crude was purified by column chromatography.

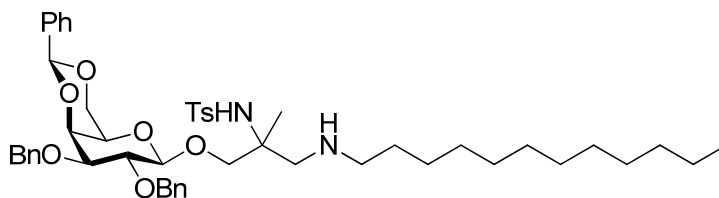
6.18.1. 3-(4-Hydroxyethylpiperazilmethyl)-2-(4-methylbenzenesulfonamide)hexadecyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 99



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). The syrup was purified by column chromatography using dichloromethane-methanol (10:1) as eluent. Yield 0.798 g (81%); $[\alpha]_D = +7.2$ (*c* 1.0, MeOH); MS (FAB): *m/z* 1008 (30%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.8–7.2 (m, 19H, Ar), 5.70 (s, 1H, NH), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.83–4.75 (m, 4H, 2PhCH₂O), 4.38 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.1 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6e), 4.13 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.01 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6a), 3.92 [d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 3.78 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.59–3.54 [m, 4H, H-3, OCH_AH_BC(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH), 3.35 (s, 1H, H-5), 2.66–2.40 [m, 8H, OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 2.32 [s, 3H, OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NSO₂C₆H₄CH₃)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 1.31–0.92 [m, 26H, OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 0.90 [t, 3H, *J* 7.0 Hz, OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 142.4–126.4 (4Ar), 102.9 (C-1), 101.0 (PhCH), 79.4 (C-3), 77.9 (C-2),

75.2 (2-PhCH₂O), 73.6 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 71.9 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 69.1 (C-6), 66.5 (C-5), 62.4–53.2 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 59.2 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 32.8–22.6 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 21.3 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)], 14.1 [OCH₂C(CH₂(CH₂)₁₂CH₃)(NHTs)CH₂N(CH₂CH₂)(CH₂CH₂)NCH₂OH)]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 1008.5726. C₅₇H₈₃N₃O₉SNa requires 1008.5748.

6.18.2. 3-Dodecylamino-2-(4-methylbenzenesulfonamide)propyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-(*S*)-benzylidene-β-D-galactopyranoside 100



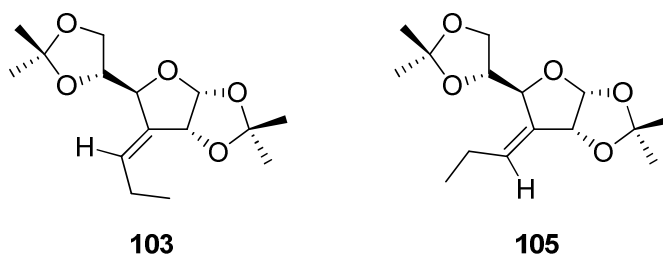
Only one stereoisomer was obtained (>99% de). The syrup was purified by column chromatography using dichloromethane-methanol (20:1) as eluent. Yield 0.665 g (78%); [α]_D = +50.3 (*c* 1.0, MeOH); MS (FAB): *m/z* 879 (50%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.8–7.0 (m, 19H, Ar), 5.52 (s, 1H, PhCH), 4.82–4.73 (m, 4H, 2PhCH₂O), 4.41–4.38 (m, 2H, H-1, H-6_e), 4.14 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.03 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_a), 3.90 [d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 3.78 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.58 [d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 3.56 (m, 1H, H-3), 3.38 (s, 1H, H-5), 2.71 [d, 1H, *J*_{gem} 11.9 Hz, OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH_AH_B(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 2.60 [d, 1H, *J*_{gem} 11.9 Hz, OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH_AH_B(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 2.47 [m, 2H, OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 2.26 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 1.43–1.22 [m, 20H, OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 1.03 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 0.88 [t, 3H, *J* 7.0 Hz, OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 129.2–126.4 (4Ar), 103.0 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.3 (C-3), 78.2 (C-2), 76.5 [OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 75.2 (2-PhCH₂O), 73.7 (C-4), 72.0

(3-PhCH₂O), 69.1 (C-6), 66.5 (C-5), 58.2
 [OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 56.0
 [OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 50.2
 [OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 31.9–22.6
 [OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 21.3
 [OCH₂C(CH₃)(NHSO₂C₆H₄CH₃)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 20.2
 [OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)], 14.1
 [OCH₂C(CH₃)(NHTs)CH₂(NHCH₂(CH₂)₁₀CH₃)]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 879.4567. C₅₀H₆₈N₂O₈SNa requires 879.4594.

6.19. General procedure for Wittig reaction with 3-oxoDAG

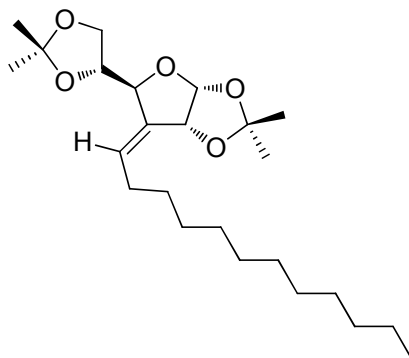
A suspension of phosphonium bromide derivative (1.2 mmol) in dry THF (40 mL) was cooled to –70 °C, then a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexane (2.3 mmol) was added dropwise under argon atmosphere, maintaining the temperature at –60 to –70°C. The mixture was stirred until it became bright red (ylide formation, ~1 h) and allowed to slowly warm up to –30 °C, keto derivate (1.0 mmol) was added, and the mixture was stirred for 1 h at –30 °C and left to stand for 12 h at 20 °C. The reaction mixture was concentrated and the resultant crude was purified by column chromatography.

6.19.1. 3-Deoxy-3-*C*-[(ethyl)methylene]-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose (*Z*)-103, (*E*)-105



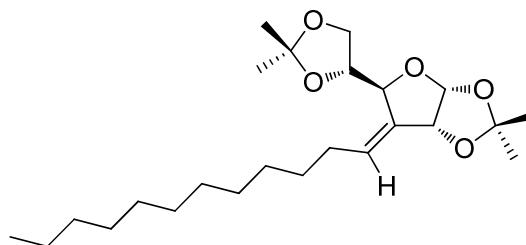
Two stereoisomers were obtained in a 1:1 ratio. Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (4:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.210 g (70%); mp 131–132 °C; [α]_D = –22.6 (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 307 (40%) [M+Na]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.83–5.79 (m, 1H, H-1), 5.09 (m, 1H, H-2), 4.94 (m, 1H, H-4), 4.52 (m, 1H, H-5), 4.09–4.00 [m, 3H, H-6_A, H-6_B], 3.90 [m, 1H, C=CHCH₂CH₃], 3.61–3.59 [m, 2H, C=CHCH₂CH₃], 1.49, 1.45, 1.39, 1.36 [4s, 12H, 2C(CH₃)₂], 0.89 [t, 3H, *J* 7.3 Hz, C=CHCH₂CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 307.1682. C₁₅H₂₄O₅Na requires 307.1624.

6.19.2. (Z)-3-Deoxy-3-C-[(undecyl)methylene]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose 104



Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (4:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.150 g (73%); mp 135–136 °C; $[\alpha]_D = -12.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 433 (35%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.83 [m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 5.79 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.9 Hz, H-1), 5.08 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.64 (d, 1H, $J_{4,5}$ 2.2 Hz, H-4), 4.05–4.02 (m, 2H, H-5, H-6_A), 3.89 (m, 1H, H-6_B), 2.23 [m, 2H, $\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.48, 1.42, 1.37, 1.35 [4s, 12H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.31–1.25 [m, 18H, $\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 0.88 [t, 3H, J 7.3 Hz, $\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.6 (C-3), 129.8 [$\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 113.7, 108.8 [$2\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 104.8 (C-1), 82.9 (C-2), 79.2 (C-4), 78.0 (C-5), 66.2 (C-6), 31.6–29.5 [$\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 28.8–23.6 [$2\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 14.5 [$\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 433.2221. $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}$ requires 433.3188. Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}$: C, 70.21; H, 10.31. Found: C, 70.54; H, 10.12.

6.19.3. (E)-3-Deoxy-3-C-[(undecyl)methylene]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose 106



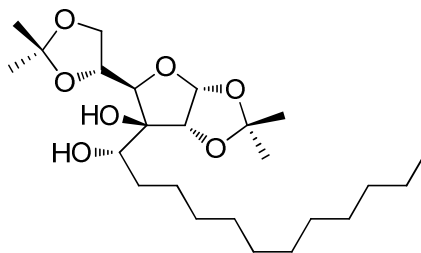
Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (4:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.160 g (78%); mp 131–132 °C; $[\alpha]_D = +33.3$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 433 (50%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.85 [m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 5.71 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.5 Hz, H-1), 4.97 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2),

4.89 (d, 1H, $J_{4,5}$ 2.2 Hz, H-4), 4.06–4.04 (m, 2H, H-5, H-6_A), 3.74 (m, 1H, H-6_B), 2.12 [m, 2H, C=CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 1.42, 1.41, 1.40, 1.34 [4s, 12H, 2C(CH₃)₂], 1.32–1.24 [m, 18H, C=CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 0.88 [t, 3H, J 7.3 Hz, C=CHCH₂(CH₂)₉CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 137.2 (C-3), 130.8 [C=CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 112.7, 109.8 [2C(CH₃)₂], 104.6 (C-1), 81.9 (C-2), 80.2 (C-4), 78.0 (C-5), 66.3 (C-6), 31.9–29.1 [C=CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 27.8–22.6 [2C(CH₃)₂], 14.1 [C=CHCH₂(CH₂)₉CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 433.3021. C₂₄H₄₂O₅Na requires 433.3188.

6.20. General procedure for the dyhydroxylation

In the same conditions as in 5.6 paragraph

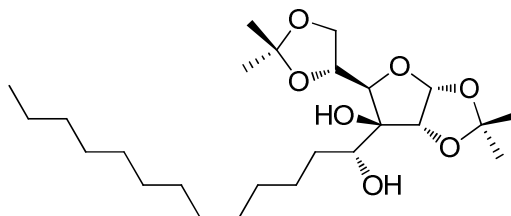
6.20.1. 3-C-[(1S)-1-Hydroxy-1-dodecyl]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose 107



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (10:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.167 g (75%); mp 147–148 °C; $[\alpha]_D = -41.2$ (c 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 445 (65%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.74 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.32 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.24–4.16 (m, 1H, H-4), 4.07–4.03 (m, 2H, H-5, H-6_A), 4.11 (m, 1H, H-6_B), 3.84–3.79 [m, 2H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 3.15 [s, 1H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.70–1.56 [m, 2H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.50, 1.45, 1.35, 1.32 [4s, 12H, 2C(CH₃)₂], 1.29–1.23 [m, 18H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.88 [t, 3H, J 7.3 Hz, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 104.5 (C-1), 85.9 (C-2), 84.9 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 72.9 (C-5), 71.1 (C-4), 70.0 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 68.8 (C-3), 67.6 (C-6), 35.3–32.0 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 27.8–24.6 [2C(CH₃)₂], 14.5 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃]. HRMS (CI): [M+H]⁺, found 445.2027. C₂₄H₄₅O₇

requires 445.2035. Anal. Calcd for C₂₄H₄₄O₇: C, 64.83; H, 9.98. Found: C, 64.54; H, 9.86.

6.20.2. 3-C-[(1R)-1-Hydroxy-1-dodecyl]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose 108

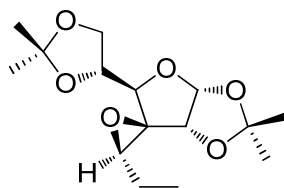


Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (10:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.122 g (55%); mp 142–143 °C; $[\alpha]_D = +8.2$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 445 (50%) $[M+H]^+$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.88 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-1), 4.39 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-2), 4.31 (m, 1H, H-4), 4.25 (m, 1H, H-5), 4.18 (dd, 1H, *J*_{5,6A} 6.5 Hz, *J*_{6A,6B} 12.9 Hz, H-6_A), 4.01 (dd, 1H, *J*_{5,6B} 6.5 Hz, *J*_{6A,6B} 12.9 Hz, H-6_B), 3.71 [m, 1H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 3.53 [s, 1H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.00–1.85 [m, 2H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.50, 1.45, 1.35, 1.32 [4s, 12H, 2C(CH₃)₂], 1.29–1.23 [m, 18H, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.88 [t, 3H, *J* 7.3 Hz, C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 104.6 (C-1), 87.0 (C-2), 73.0 (C-5), 79.6 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 73.3 (C-4), 72.9 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 68.3 (C-3), 67.6 (C-6), 35.3–32.0 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃], 27.8–25.6 [2C(CH₃)₂], 14.0 [C(OH)CH(OH)CH₂(CH₂)₉CH₃]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, found 445.2032. C₂₄H₄₅O₇ requires 445.2035.

6.21. General procedure for epoxidation reaction

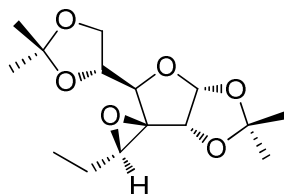
To a solution of the corresponding sugar derivatives (1.0 mmol) in chloroform (75 mL) was added a solution of *m*-chloroperoxybenzoic acid (Aldrich 57–86%) (1.5 g) in chloroform (25 mL), previously dried (MgSO₄). The reaction mixture was kept at –15 °C until TLC showed that all starting compound had been consumed (7 days); then, the solution was washed successively with 5% aqueous sodium hydroxide (7–30 mL) and water, dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was evaporated to dryness.

6.21.1. (Z)-3-Deoxy-3-C-[(ethyl)methylene]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribohexofuranose oxide 109



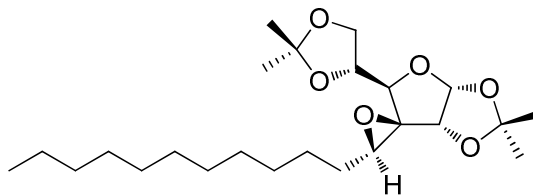
Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (10:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.110 g (73%); mp 121–122 °C; $[\alpha]_D = -31.6$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 323 (55%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.88 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.37 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.32 (d, 1H, $J_{4,5}$ 6.4 Hz, H-4), 4.05–3.95 (m, 3H, H-5, H-6_A, H-6_B), 3.21 [dd, 1H, J 1.7, 5.6 Hz, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CH}_3$], 1.80 [m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$], 1.63 [m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$], 1.51, 1.37, 1.30, 1.29 [4s, 12H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.09 [t, 3H, J 7.3 Hz, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 323.2021. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ requires 323.1675. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$: C, 59.98; H, 8.05. Found: C, 59.66; H, 7.96.

6.21.2. (E)-3-Deoxy-3-C-[(ethyl)methylene]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribohexofuranose oxide 111



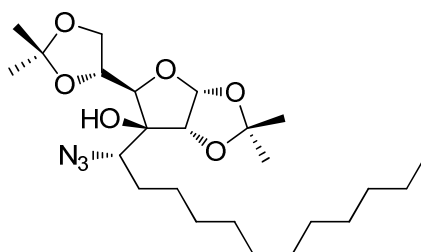
Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (10:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.110 g (73%); mp 124–125 °C; $[\alpha]_D = +11.6$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 323 (65%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.88 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.7 Hz, H-1), 4.46 (d, 1H, $J_{4,5}$ 3.8 Hz, H-4), 4.36 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.7 Hz, H-2), 4.05–4.03 (m, 2H, H-5, H-6_A), 3.85 (m, 1H, H-6_B), 3.22 [t, 1H, J 3.6 Hz, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CH}_3$], 1.76 [m, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CH}_3$], 1.50, 1.41, 1.37, 1.35 [4s, 12H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.09 [t, 3H, J 7.3 Hz, $\text{C}(\text{O})\text{CHCH}_2\text{CH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 323.1245. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ requires 323.1675.

6.21.3. (E)-3-Deoxy-3-C-[(undecyl)methylene]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranose oxide 112



Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (8:1) as eluent gave a white solid. Yield 0.294 g (69%); mp 143–144 °C; $[\alpha]_D = +22.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 427 (20%) $[M+Na]^+$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.83 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.9 Hz, H-1), 4.42 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-2), 4.37 (d, 1H, *J*_{4,5} 6.9 Hz, H-4), 4.10–3.99 (m, 3H, H-5, H-6_A, H-6_B), 1.84 [m, 2H, C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 1.58, 1.53, 1.42, 1.37 [4s, 12H, 2C(CH₃)₂], 1.33–1.26 [m, 18H, C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 0.91 [t, 3H, *J* 7.3 Hz, C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 112.5, 104.3 [2C(CH₃)₂], 109.4 (C-1), 83.0 (C-2), 79.2 (C-4), 72.9 (C-5), 68.9 (C-6), 66.8 (C-3), 58.4 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 31.9 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 30.1–29.5 [2C(CH₃)₂], 27.0–22.6 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 14.1 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, found 427.3061. C₂₄H₄₃O₆ requires 427.3060. Anal. Calcd for C₂₄H₄₃O₆: C, 67.57; H, 9.92. Found: C, 67.44; H, 10.03.

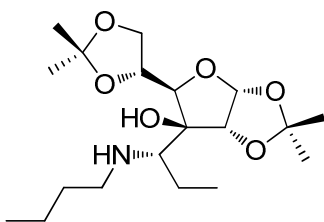
6.22. 3-C-[(1S)-1-Azido-1-dodecyl]-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose 113



The epoxide (1.0 mmol) in a DMF–H₂O (10:1 v/v) solution was reacted with NaN₃ (3.0 mmol) and NH₄Cl (8.0 mmol) at 80 °C. When the reaction was completed, the reaction medium was diluted with H₂O (20 mL) and extracted with EtOAc (5 × 40 mL). The combined organic phases were washed with brine (3 × 20 mL), dried (MgSO₄), and evaporated to dryness. Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (5:1) as eluent gave a syrup. Yield 0.240 g (86%); $[\alpha]_D = +13.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 492 (30%) $[M+Na]^+$. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.95 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1), 4.36–4.33 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 4.11 (m, 1H, H-6_A), 4.01 (m, 1H, H-6_B), 3.45 [dd, 1H, J 1.7 Hz, J 11.6 Hz, C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.85 [s, 1H, C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.92 [m, 1H, C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.56, 1.44, 1.32, 1.30 [4s, 12H, 2C(CH₃)₂], 1.31–1.20 [s, 18H, C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.90 [t, 3H, J 7.3 Hz, C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃]. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 113.1, 109.7 [2C(CH₃)₂], 104.2 (C-1), 86.1 (C-2), 80.2 (C-4), 74.1 (C-5), 67.0 (C-6), 65.6 [C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃], (64.2 (C-3), 31.9 [C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃], 29.5–27.0 [2C(CH₃)₂], 27.0–22.7 [C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃], 14.1 [C(OH)CH(N₃)CH₂(CH₂)₉CH₃]. 58.4 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 31.9 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 30.1–29.5 [2C(CH₃)₂], 27.0–22.6 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃], 14.1 [C(O)CHCH₂(CH₂)₉CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, found 492.3067. C₂₄H₄₃N₃O₆Na requires 492.3050.

6.23. 3-C-[(1*S*)-1-Butylamino-1-propyl]-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranose 114



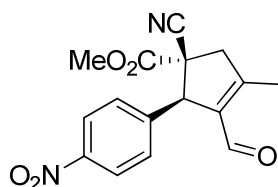
To a solution of the epoxide (1.0 mmol) in CH₃CN LiClO₄ (2.0 mmol) and butylamine (1.5 mmol) were added and the reaction mixture refluxed at 80 °C. When the reaction was complete, the reaction medium was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and washed with water (3 × 40 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄), and evaporated. Only one stereoisomer was obtained (>99% de). Purification by column chromatography using hexane-ethyl acetate (5:1) as eluent gave a syrup. Yield 0.344 g (88%); [α]_D = +21.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 374 (40%) [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.83 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.32 (d, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-2), 4.21 (d, 1H, $J_{4,5}$ 7.0 Hz, H-4), 4.22–4.06 (m, 2H, H-5, H-6_A), 3.95 (dd, 1H, $J_{6A,6B}$ 7.0 Hz, $J_{5,6}$ 1.8 Hz, H-6_B), 3.00 [m, 1H, C(OH)CH(NHCH_AH_BCH₂CH₂CH₃)CH₂CH₃], 2.80 [dd, 1H, J 1.7 Hz, J 11.6 Hz, C(OH)CH(NHCH₂CH₂CH₂CH₃)CH₂CH₃], 2.60 [m, 1H, C(OH)CH(NHCH_AH_BCH₂CH₂CH₃)CH₂CH₃], 2.0 [m, 1H, C(OH)CH(NHCH₂CH₂CH₂CH₃)CH_AH_BCH₃], 1.52, 1.41, 1.32, 1.30 [4s, 12H,

$2C(CH_3)_2$], 1.51–1.42 [m, 3H, $C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_AH_BCH_3$], 1.41–1.32 [m, 2H, $C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$], 1.08, 0.92 [2t, 6H, 7.4 Hz, $C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$]. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 112.5, 108.9 [$2C(CH_3)_2$], 104.5 (C-1), 88.4 (C-2), 80.9 (C-4), 79.1 (C-3), 72.6 (C-5), 67.7 (C-6), 61.7 [$C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$], 49.9 [$C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$], 32.9 [$C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$], 27.2–26.5 [$C(CH_3)_2$], 26.3 [$C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$], 25.4 [$C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$], 13.9 [$C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$], 12.8 [$C(OH)CH(NHCH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_3$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, found 374.2526. $C_{19}H_{36}NO_6$ requires 374.2543.

6.24. General procedure for the reaction between methyl propargylicianomalonate and enals.

To a stirred solution of triple bond product (0.375 mmol, 1.2 equiv) in the selected solvent (0.5 mL) was added Pd-catalyst (3 mol%). After stirring for 5 minutes at room temperature, the chiral pyrrolidine catalyst (20 mol%) and the enal (0.25 mmol, 1 equiv) were added sequentially. The reaction was vigorously stirred. Next, after removal of the Pd-catalyst by filtration, the crude reaction mixture was directly loaded on a silica-gel column and next chromatograph (pentane/EtOAc) afforded the corresponding compounds **121–128**.

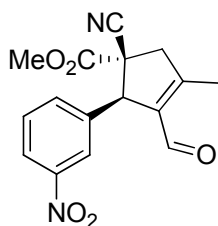
6.24.1. (1*R*,2*R*)-Methyl 1-cyano-3-formyl-4-methyl-2-(4-nitrophenyl)cyclopent-3-enecarboxylate **121**



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -86.1$ (c 1.0, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.94 (s, 1H, CHO), 8.21 (d, 2H, J 8.8 Hz, Ar), 7.33 (d, 2H, J 8.8 Hz, Ar), 4.81 (s, 1H, H-2), 3.90 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.48 (d, 1H, J_{gem} 18.8 Hz, H-5_A), 3.32 (d, 1H, J_{gem} 18.8 Hz, H-5_B), 2.36 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 185.8 (CHO), 168.1 (C-4), 159.1 (CO_2CH_3),

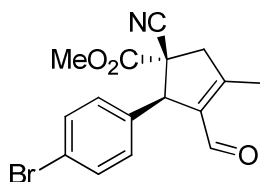
144.1 (Ar), 136.2 (C-3), 129.2–124.2 (Ar), 117.0 (CN), 57.7 (CO₂CH₃), 54.7 (C-1), 51.3 (C-2), 48.2 (C-5), 14.4 (CH₃); HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 337.0795. C₁₆H₁₄N₂O₅ requires 337.0800. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 75/25, λ = 250 nm, 1.0 ml/min) tr (major enantiomer) = 34.0 min, tr (minor enantiomer) = 43.7 min.

6.24.2. (1*R*,2*R*)-Methyl 1-cyano-3-formyl-4-methyl-2-(3-nitrophenyl)cyclopent-3-enecarboxylate 122



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. [α]_D = +2.1 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (s, 1H, CHO), 8.22–8.20 (m, 1H, Ar), 7.98 (t, 1H, *J* 1.2 Hz, Ar), 7.59–7.54 (m, 2H, Ar), 4.83 (bs, 1H, H-2), 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.49 (d, 1H, *J*_{gem} 15.2 Hz, H-5_A), 3.34 (d, 1H, *J*_{gem} 14.4 Hz, H-5_B), 2.39 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 185.8 (CHO), 168.2 (C-4), 159.3 (CO₂CH₃), 148.6 (Ar), 139.0 (Ar), 136.1 (C-3), 134.7–122.8 (Ar), 117.1 (CN), 57.8 (CO₂CH₃), 54.8 (C-1), 51.3 (C-2), 48.1 (C-5), 14.5 (CH₃). HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 337.0798. C₁₆H₁₄N₂O₅Na requires 337.0800. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, *i*-hexane/*i*-PrOH = 70/30, λ = 210 nm, 0.5 ml/min) tr (major enantiomer) = 33.9 min, tr (minor enantiomer) = 53.2 min.

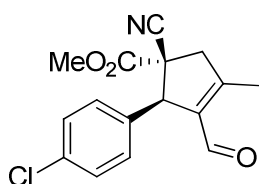
6.24.3. (1*R*,2*R*)-Methyl 2-(4-bromophenyl)-1-cyano-3-formyl-4-methylcyclopent-3-enecarboxylate 123



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. [α]_D = –67.4 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.91 (s, 1H, CHO), 7.48 (d, 2H *J* 8.8 Hz, Ar), 7.03 (d, 2H, *J* 8.4 Hz, Ar), 4.67 (bs, 1H, H-2), 3.88 (s, 3H,

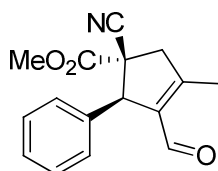
CO₂CH₃), 3.42 (d, 1H, J_{gem} 18.8 Hz, H-5_A), 3.24 (d, 1H, J_{gem} 18.8 Hz, H-5_B), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 186.0 (CHO), 168.6 (C-4), 158.3 (CO₂CH₃), 136.5 (C-3), 135.8–122.7 (Ar), 117.3 (CN), 57.8 (CO₂CH₃), 54.5 (C-1), 51.5 (C-2), 47.9 (C-5), 14.3 (CH₃). HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 370.0039. C₁₆H₁₄BrNO₃Na requires 370.0055. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (AD-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95/5, λ = 250 nm, 1.0 ml/min) tr (major enantiomer) = 22.2 min, tr (minor enantiomer) = 35.4 min.

6.24.4. (1*R*,2*R*)-Methyl 2-(4-chlorophenyl)-1-cyano-3-formyl-4-methylcyclopent-3-enecarboxylate 124



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_{\text{D}} = -67.2$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (s, 1H, CHO), 7.33 (d, 2H, J 8.4 Hz, Ar), 7.09 (d, 2H, J 8.4 Hz, Ar), 4.69 (bs, 1H, H-2), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.42 (d, 1H, J_{gem} 18.8 Hz, H-5_A), 3.25 (d, 1H, J_{gem} 18.8 Hz, H-5_B), 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 186.0 (CHO), 168.6 (C-4), 158.2 (CO₂CH₃), 136.6 (Ar), 135.2 (C-3), 134.6–129.3 (Ar), 117.3 (CN), 57.7 (CO₂CH₃), 54.5 (C-1), 51.6, (C-2) 47.9 (C-5), 14.3 (CH₃). HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 326.0536. C₁₆H₁₄ClNO₃Na requires 326.0560. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (AD-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, λ = 250 nm, 1.0 ml/min) tr (major enantiomer) = 11.9 min, tr (minor enantiomer) = 18.0 min.

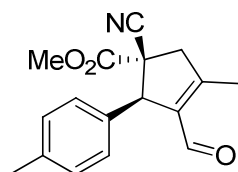
6.24.5. (1*R*,2*R*)-Methyl 1-cyano-3-formyl-4-methyl-2-phenylcyclopent-3-enecarboxylate 125



The product was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_{\text{D}} = -5.17$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (s, 1H, CHO), 7.38–7.32 (m, 3H, Ph), 7.17–7.15 (m, 2H, Ph), 4.72 (bs, 1H, H-2), 3.88 (s, 3H,

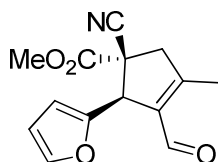
CO₂CH₃), 3.41 (d, 1H, J_{gem} 14.8 Hz, H-5_A), 3.26 (d, 1H, J_{gem} 14.8 Hz, H-5_B), 2.33 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 186.2 (CHO), 168.8 (C-4), 157.9 (CO₂CH₃), 136.8 (Ph), 136.6 (C-3), 129.0–128.0 (Ph), 117.4 (CN), 58.4 CO₂CH₃, 54.4 (C-1), 51.7 (C-2), 47.8 (C-5), 14.3 (CH₃); HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 292.0944. C₁₆H₁₅NO₃Na requires 292.0950. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 85/15, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) *t*_r (major enantiomer) = 18.1 min, *t*_r (minor enantiomer) = 29.3 min.

6.24.6. (1*R*,2*R*)-Methyl 1-cyano-3-formyl-4-methyl-2-(*p*-tolyl)cyclopent-3-enecarboxylate 126



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_{\text{D}} = -82.1$ (*c* 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.91 (s, 1H, CHO), 7.16 (d, 2H J 6.4 Hz, Ar), 7.04 (d, 2H, J 6.4 Hz, Ar), 4.68 (bs, 1H, H-2), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.39 (d, 1H, J_{gem} 14.8 Hz, H-5_A), 3.25 (d, 1H, J_{gem} 14.8 Hz, H-5_B), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 186.3 (CHO), 168.9 (C-4), 157.7 (CO₂CH₃), 138.4 (Ar), 136.8 (C-3), 133.6–127.9 (Ar), 117.6 (CN), 58.2 (CO₂CH₃), 54.4 (C-1), 51.8 (C-2), 47.8 (C-5), 21.4 (ArCH₃), 14.3 (CH₃). HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 306.1103. C₁₇H₁₇NO₃Na requires 306.1106. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, λ = 250 nm, 1.0 ml/min) *t*_r (major enantiomer) = 23.2 min, *t*_r (minor enantiomer) = 32.2 min.

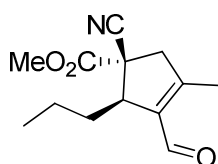
6.24.7. (1*R*,2*R*)-Methyl 1-cyano-3-formyl-2-(furan-2-yl)-4-methylcyclopent-3-enecarboxylate 127



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_{\text{D}} = -72.0$ (*c* 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.90 (s, 1H, CHO), 7.37 (s, 1H, Ar), 6.36 (s, 1H, Ar), 6.29 (d, 1H, J 3.2 Hz, Ar), 4.86 (bs, 1H, H-2), 3.88 (s,

3H, CO₂CH₃), 3.37 (2d, 2H, J_{gem} 18.4 Hz, H-5_A, H-5_B), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 185.8 (CHO), 168.3 (C-4), 149.6 (CO₂CH₃), 143.1 (Ar), 134.7 (C-3), 117.0 (CN), 111.0–109.3 (Ar), 54.5 (CO₂CH₃), 51.8 (C-1), 50.0 (C-2), 47.9 (C-5), 14.4 (CH₃). HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 282.0739. C₁₄H₁₃NO₄Na requires 282.0742. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, λ = 250 nm, 1.0 ml/min) tr (major enantiomer) = 26.7 min, tr (minor enantiomer) = 33.1 min.

6.24.8. (1*R*,2*R*)-Methyl 1-cyano-3-formyl-4-methyl-2-propylcyclopent-3-enecarboxylate 128

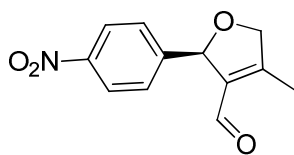


The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_{\text{D}} = +16.2$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.93 (s, 1H, CHO), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.52 (m, 1H, H-2), 3.19 (2d, 2H, J_{gem} 18.4 Hz, H-5_A, H-5_B), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.92 (m, 1H, CH_AH_BCH₂CH₃), 1.75 (m, 1H, CH_AH_BCH₂CH₃), 1.47–1.27 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, 3H, J 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 186.9 (CHO), 169.5 (C-4), 156.9 (CO₂CH₃), 137.5 (C-3), 118.2 (CN), 54.2 (CO₂CH₃), 52.5 (C-1), 49.5 (C-2), 48.5 (C-5), 33.4 (CH₂CH₂CH₃), 20.2 (CH₂CH₂CH₃), 14.1 (CH₃), 14.0(CH₂CH₂CH₃). HRMS (ESI): [M+Na]⁺, found 258.1098. C₁₃H₁₇NO₃Na requires 258.1101. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODHcolumn, *n*-hexane/*i*-PrOH = 98/2, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) tr (major enantiomer) = 19.3 min, tr (minor enantiomer) = 21.2 min.

6.25. General procedure for the reaction between propargyl alcohol and enals.

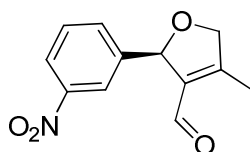
To a stirred solution of propargyl alcohol (0.375 mmol, 1.5 equiv) in CHCl₃ (0.5 mL) was added Pd-catalyst (3mol%). After stirring for 5 minutes, the chiral pyrrolidine catalyst (20 mol%), benzoic acid (20 mol%) and the enal (0,25 mmol, 1 equiv) were added sequentially. The reaction was vigorously stirred at 4 °C for the time shown in the Table 18. Next, after removal of the Pd-catalyst by filtration, the crude reaction mixture was directly loaded on a silica-gel column and next chromatography (pentane/EtOAc) afforded the corresponding products **129–132**.

6.25.1. (*R*)-4-Methyl-2-(4-nitrophenyl)-2,5-dihydrofuran-3-carbaldehyde 129



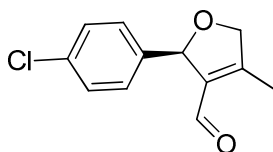
The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -147.3$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H, CHO), 8.16 (d, 2H, J 6.8 Hz, Ar), 7.54 (d, 2H, J 6.8 Hz, Ar), 6.06 (bs, 1H, H-1), 5.02 (d, 1H, J_{gem} 18.4 Hz, H-4_A), 4.87 (d, 1H, J_{gem} 16.4 Hz, H-4_B), 2.24 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 185.0 (CHO), 156.9 (C-3), 148.3 (Ph), 147.7 (Ar), 135.9 (C-2), 127.9, 123.7 (Ar), 86.6 (C-1), 79.9 (C-4), 10.7 (CH_3). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 256.0585. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$ requires 256.0586. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (AD-column, n -hexane/ i -PrOH = 98/2, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) t_r (major enantiomer) = 51.3 min, t_r (minor enantiomer) = 70.5 min.

6.25.2. (*R*)-4-Methyl-2-(3-nitrophenyl)-2,5-dihydrofuran-3-carbaldehyde 130



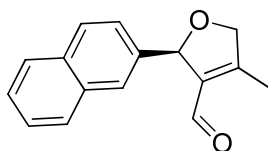
The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -161.7$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.80 (s, 1H, CHO), 8.07 (s, 1H, Ar), 8.15 (d, 1H, J 8.4 Hz, Ar), 7.63 (d, 1H, J 7.6 Hz, Ar), 7.39 (t, 1H, J 8.0 Hz, Ar), 5.96 (bs, 1H, H-1), 4.97 (d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, H-4_A), 4.76 (d, 1H, J_{gem} 14.4 Hz, H-4_B), 2.16 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 185.1 (CHO), 157.1 (C-3), 148.4, 143.3 (Ar), 135.7 (C-2), 133.6–121.8 (Ar), 86.6 (C-1), 79.8 (C-4), 10.7 (CH_3). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 256.0583. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$ requires 256.0586. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, n -hexane/ i -PrOH = 90/10, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) t_r (major enantiomer) = 32.6 min, t_r (minor enantiomer) = 27.9 min.

6.25.3 (*R*)-2-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-2,5-dihydrofuran-3-carbaldehyde 131



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -139.6$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.89 (s, 1H, CHO), 7.28 (s, 4H, Ar), 5.96 (bs, 1H, H-1), 4.96 (d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, H-4_A), 4.80 (d, 1H, J_{gem} 16.0 Hz, H-4_B), 2.23 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 185.2 (CHO), 156.3 (C-3), 139.6, 136.2 (Ar), 133.9 (C-2), 128.7–128.4 (Ar), 86.9 (C-1), 79.5 (C-4), 10.7 (CH_3). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 245.0335. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{Na}$ requires 245.0345. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, n -hexane/ i -PrOH = 95/5, $\lambda = 210$ nm, 1.0 ml/min) t_r (major enantiomer) = 22.2 min, t_r (minor enantiomer) = 19.3 min.

6.25.4. (*R*)-4-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)-2,5-dihydrofuran-3-carbaldehyde 132



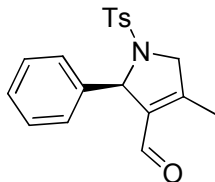
The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -165.3$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.92 (s, 1H, CHO), 7.85–7.80 (m, 4H, Ar), 7.49–7.43 (m, 3H, Ar), 6.17 (bs, 1H, H-1), 5.05 (d, 1H, J_{gem} 11.2 Hz, H-4_A), 4.85 (d, 1H, J_{gem} 14.8 Hz, H-4_B), 2.26 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 185.4 (CHO), 156.0 (C-3), 138.4–136.3 (Ar) 133.4 (C-2), 133.3–124.7 (Ar), 87.9 (C-1), 79.6 (C-4), 10.8 (CH_3). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 261.0890. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ requires 261.0891, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, n -hexane/ i -PrOH = 95/5, $\lambda = 210$ nm, 1.0 ml/min) t_r (major enantiomer) = 41.9 min, t_r (minor enantiomer) = 50.1 min.

6.26. General procedure for the reaction between *N*-tosyl propargylamine and enals.

To a stirred solution of *N*-tosyl propargylamine (0.3 mmol, 1.5 equiv) in toluene (1 mL) was added Pd-catalyst (5 mol%). After stirring for 5 minutes, the chiral pyrrolidine catalyst (20 mol%), sodium acetate (0.5 mmol, 2.5 equiv), water (0.2 mmol, 1 equiv) and the enal (0.25 mmol, 1 eq) were added sequentially. The reaction was vigorously stirred at room temperature for the time shown in the table. Next, after removal of the Pd catalyst by filtration, the crude reaction mixture was directly loaded on a silica-gel

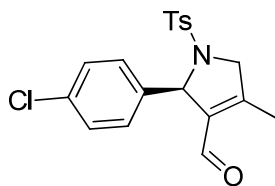
column and next chromatography (pentane/EtOAc) afforded the corresponding compound **133–137**.

6.26.1. (*R*)-4-Methyl-2-phenyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde **133**



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -131.2$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (s, 1H, CHO), 7.42 (d, 2H, J 8.0 Hz, Ph), 7.21 (s, 4H, $\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.14 (d, 2H, J 8.0 Hz, Ph), 5.77 (bs, 1H, H-1), 4.58 (d, 1H, J_{gem} 17.2 Hz, H-4_A), 4.38 (d, 1H, J_{gem} 12.8 Hz, H-4_B), 2.37 (s, 3H, $\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.18 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 185.0 (CHO), 152.4 (C-3), 143.5 (Ph), 139.7 (Ph), 136.6 (C-2), 135.6–127.3 (Ph), 69.3 (C-1), 59.7 (C-4), 21.6 ($\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 12.1 (CH_3). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 364.0974. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ requires 364.0983. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) t_r (major enantiomer) = 19.7min, t_r (minor enantiomer) = 44.2 min.

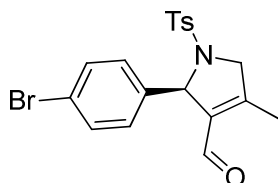
6.26.2. (*R*)-2-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde **134**



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -126.8$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (s, 1H, CHO), 7.45 (d, 2H, J 8.2 Hz, Ar), 7.17 (m, 6H, Ar, $\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.70 (s, 1H, H-1), 4.50–4.36 (m, 2H, H-4_A, H-4_B), 2.39 (s, 3H, $\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.18 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 184.9 (CHO), 153.0 (C-3), 143.9–136.3 (Ar), 135.3 (C-2), 133.8–127.2 ($\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 68.5 (C-1), 59.8 (C-4), 21.6 ($\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 12.1 (CH_3). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 398.0582. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{SNa}$ requires 398.0594. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with

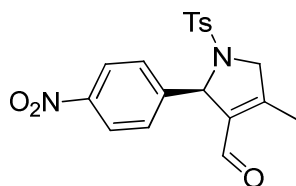
authentic racemic material (ODH-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) *tr* (major enantiomer) = 44.8 min, *tr* (minor enantiomer) = 41.4 min.

6.26.3. (R)-2-(4-Bromophenyl)-4-methyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carbaldehyde 135



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -87.4$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.72 (s, 1H, CHO), 7.45 (d, 2H, *J* 8.3 Hz, Ar), 7.33 (d, 2H, *J* 8.4 Hz, Ar), 7.18–7.08 (m, 4H, NSO₂C₆H₄CH₃), 5.69 (s, 1H, H-1), 4.50–4.36 (m, 2H, H-4_A, H-4_B), 2.39 (s, 3H, NSO₂C₆H₄CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 184.9 (CHO), 153.0 (C-3), 143.9–135.4 (Ar), 131.5–122.1 (NSO₂C₆H₄CH₃), 68.6 (C-1), 59.8 (C-4), 21.7 (NSO₂C₆H₄CH₃), 12.1 (CH₃). HRMS (ESI): [M+H]⁺, found 420.0254. C₁₉H₁₉BrNO₃S requires 420.0269, The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (ODH-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 95/5, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) *tr* (major enantiomer) = 87.3 min, *tr* (minor enantiomer) = 83.0 min.

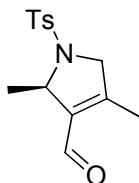
6.26.4. (R)-4-Methyl-2-(4-nitrophenyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carbaldehyde 136



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -110.3$ (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H, CHO), 8.09 (d, 2H, *J* 8.3 Hz, Ar), 7.52 (d, *J* 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.43–7.22 (m, 4H, NSO₂C₆H₄CH₃), 5.78 (s, 1H, H-1), 4.48 (s, 2H, H-4_A, H-4_B), 2.39 (s, 3H, (NSO₂C₆H₄CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 184.5 (CHO), 153.6 (C-3), 147.5, 147.1, 144.2 (Ar), 135.8 (C-2), 134.8–123.5 (NSO₂C₆H₄CH₃), 68.3 (C-1), 60.0 (C-4), 21.5 (NSO₂C₆H₄CH₃), 12.1 (CH₃). HRMS (ESI): [M+H]⁺, found 387.1010. C₁₉H₁₉N₂O₅S requires 387.1015. The enantiomeric excess was determined by

HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (AD-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, λ = 230 nm, 1.0 ml/min) t_r (major enantiomer) = 57.4 min, t_r (minor enantiomer) = 67.1 min.

6.26.5. (*R*)-2,4-Dimethyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carbaldehyde **137**



The compound was obtained as a syrup by column chromatography using pentane-ethyl acetate. $[\alpha]_D = -74.9$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 9.80 (s, 1H, CHO), 7.70–7.30 (m, 4H, $\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 4.74–4.72 (m, 1H, H-1), 4.28 (d, 1H, J_{gem} 10.0 Hz, H-4_A), 4.18 (d, 1H, J_{gem} 14.4 Hz, H-4_B), 2.41 (s, 3H, $\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.46 (d, 3H, J 5.2 Hz, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 185.6 (CHO), 152.7 C-3, 143.9–137.3 (Ar), 134.7 (C-2), 130.0–127.5 (Ar), 62.5 (C-1), 59.5 (C-4), 21.9 ($\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 21.7 (CH_3), 11.8 (CH_3). HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 302.0825. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}$ requires 302.0827. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with authentic racemic material (AD-column, *n*-hexane/*i*-PrOH = 90/10, λ = 210 nm, 1.0 ml/min) t_r (major enantiomer) = 16.9 min, t_r (minor enantiomer) = 24.5 min.

6.27. Procedure for the recycling of the Pd nanoparticles

To a stirred solution of CH_2Cl_2 or CH_3CN (1.5 mL) and **2** (0.72 mmol, 1.2 equiv) in a vial (5 mL), was added Pd-catalyst (3 mol%). After stirring for 5 minutes at room temperature, the chiral pyrrolidine catalyst (20 mol%) and the enal (0.6 mmol, 1 equiv) were added sequentially. Next, the reaction mixture was transferred to a 14 mL centrifuge vial and CH_2Cl_2 (5 mL) was added. After centrifugation for 10 minutes, a syringe removed the supernatant and the Pd-catalyst was washed with CH_2Cl_2 (2 x 6 mL). The supernatant and the liquid phases were combined together, the solvent removed under reduced pressure and the resulting mixture was directly loaded on a silica gel column. Chromatography (pentane/EtOAc mixtures) gave the corresponding product. The recovered catalyst was then successfully reused under the same reaction conditions following the same work-up procedure.

6.28. Bioactivity

6.28.1. Cell culture

The human A549 lung cancer cell line, the human lung fibroblastic MRC-5 cell line, the human MCF7 breast adenocarcinoma cell line, the human VH-10 fibroblastic foreskin cell line and the human UACC-62 melanoma cell line were maintained in DMEM supplemented with 2 mM glutamine, 50 µg/ml penicillin, 50 µg/ml streptomycin and 10% foetal bovine serum. The human MCF10 breast epithelial cell line was maintained in a 1:1 mixture of Dulbecco's modified Eagle's medium and Ham's F12 medium supplemented with 20 ng/ml epidermal growth factor, 100 ng/ml cholera toxin, 10 µg/ml insulin and 500 ng/ml of hydrocortisone (95%) and horse serum (5%). Cell lines were cultured at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂. Cell culture reagents were obtained from Life Technologies.

6.28.2. Cell proliferation assay

The MTT assay is a colorimetric technique that allows the quantitative determination of cell viability. It is based on the capability of viable cells to transform the MTT salt [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] into a formazan dye. Exponentially growing cells were seeded into 96-well plates and drugs were added 24 h later. For experiment with antioxidants, these were added 1h before drugs. Following incubation period of 48 h, medium was removed and 125 µl MTT (1 mg/ml in medium) was added to each well for 5 h. Then, 80 µl 20% sodium dodecyl sulphate in 0.02 M HCl were added, plates were incubated for 10 h at 37 °C and optical densities were measured at 540 nm on a multiwell plate spectrophotometer reader. Cell viability was expressed as percentage in relation to controls. All data were averaged from at least three independent experiments and were expressed as means ± standard error of the means (SEMs).

6.28.3. Immunofluorescence γ H2AX Focus Assay

The immunofluorescence γ H2AX focus assay is a sensitive technique to evaluate DNA damage. It is based on the ability of double-strand breaks (DSBs) to trigger phosphorylation of histone H2AX on Ser-139, which leads to the formation of nuclear foci that can be visualized with anti- γ H2AX antibodies. A549 cells were seeded on coverslips (400000 cells/well) and allowed to attach for 24 h. After treatments, A549 cells were washed three times with PBS, fixed with 4% paraformaldehyde in PBS for 10

min at room temperature, and washed three times with PBS. After fixation, cells were permeabilized with 0.5% Triton X-100 in PBS for 5 min and then blocked three times with 0.1% Tween 20 and 1% BSA in PBS for 5 min each. Cells were then incubated for 1 h with a mouse anti- γ H2AX monoclonal antibody (Upstate; 1:1000 dilution). Cells were washed three times with PBS and blocked three times prior to the incubation with a secondary anti-mouse antibody linked to Alexa Fluor 488 (Invitrogen; 1:1000 dilution) for 1 h. Cells were washed with PBS, blocked, and washed again with PBS as indicated before. DNA was stained with DAPI, and immunofluorescence was observed at 40-fold magnification with an Olympus BX 61 microscope. A total of ~200 cells/dose were scored, and cells with 10 or more foci were scored as positive. Ionizing radiation was used as a positive control for the assay; cells were exposed to 4 Gy of ionizing radiation using an X-ray irradiator (Philips MU15F) operated at 100 kV and a dose rate of 1 Gy/min.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bloomquist, J. R. *Comp. Biochem. Phys.* **1993**, *106C*, 301–314.
2. Delgado, A.; Minguillón, C.; Juglar, J. En *Introducción a la síntesis de fármacos*; Ed. Síntesis: Madrid, 2002.
3. Burke, D.; Henderson, D. J. *Bri. J. Anaesth.* **2002**, *88*, 563–576.
4. Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 753–768.
5. Pleuss, N.; Zech, G.; Furman, B.; Kunz, H. En *Sugars as Chiral Auxiliaries*; Levy, D. E., Fügedi, P., Eds.; *The Org. Chem. of Sugars*; Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2006; pp 427–488.
6. De Flora, S.; Ferguson, L. R. *Mutat. Res.* **2005**, *59*, 8–15.
7. Cruz, J. J. *Fisiopatología General de los Tumores*. En *Fundamentos de Fisiopatología*; Ed. McGraw-Hill: Madrid, 2002; pp 48.
8. Sahai, E. *Current opinion in genetics & development* **2005**, *15*, 87–96.
9. Iglesias-Guerra, F.; Romero, I.; Alcudia, F.; Vega-Pérez, J. M. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 57–62.
10. Iglesias-Guerra, F.; Candela, J. I.; Bautista, J.; Alcudia, F.; Vega-Pérez, J. M. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 71–84.
11. Vega-Pérez, J. M.; Candela, J. I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9641–9650.
12. Iglesias-Guerra, F.; Candela, J. I.; Blanco, E.; Alcudia, F.; Vega-Pérez, J. M. *Chirality* **2002**, *14*, 199–203.
13. Halmos, T.; Santarromana, M.; Antonakis, K.; Scherman, D. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 477–484.
14. Lin, T. S.; Fischer, P. H.; Prusoff, W. H. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1235–1237.
15. Yamashita, M.; Takahashi, C. *Heterocycles* **1993**, *36*, 651–654.
16. Vega-Pérez, J. M.; Alcudia, F.; Candela Lena, J. I.; García Palomeque, J.; Galera Ruiz, H.; Iglesias-Guerra, F. *Fund. Clin. Pharmacol.* **2004**, *18* (S1), 97.
17. Vega-Perez, J. M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 135–147.

18. Vega-Perez, J. M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3189–3203.
19. Vega-Pérez, J. M.; Candela, J. I.; Romero, I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3949–3956.
20. Vega-Pérez, J. M.; Candela, J. I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2471–2483.
21. Vega-Pérez, J. M.; Periñán, I.; Palo-Nieto, C.; Vega-Holm, M.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 81–95.
22. Vega-Perez, J. M.; Vega-Holm, M.; Periñán, I.; Palo-Nieto, C.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 64–372.
23. Vega-Perez, J. M.; Periñán, I.; Vega-Holm, M.; Palo-Nieto, C.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7057–7065.
24. Shindoh, N.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168–12179.
25. Touré, B. B.; Hall, D.G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486.
26. Schröder M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187–213.
27. Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *25*, 1973–1976.
28. a) Subbaraman, L. R.; Subbaraman, J.; J. Behrman E. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2621–2127; b) Clark, R. L.; Behrman, E. J. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1425–1426.
29. Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265.
30. Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
31. a) Noe, M. C.; Letavic, M. A.; Now, S. L. *Organic Reactions* **2005**, *66*, 109–625; b) Christie, S. D. R.; Warrington A. D. *Synthesis* **2008**, *9*, 1325–1341.
32. a) Lee, Y-J; Park, Y.; Kim, M-H.; Jew, S-S.; Park, H-G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 740–743; b) Chen, K.; Baran, P.S. *Nature* **2009**, *459*, 824–828; c) Guaragna, A.; D'Alonzo, D.; Paoletta, C.; Palumbo, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2045–2047; d) Jenkinson, S. F.; Booth, K.V.; Estévez Reino, A.M.; Horne, G.; Estévez, R. J.; Fleet, G.W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 235–239; e) Reddy, R.; Rao, C.; Narsimha, N.; Damoder, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *26*, 4910–4913.

33. Subbaraman, L. R.; Subbaraman, J; Behrman, E. *J. Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2621–2632.
34. Clark, R. L.; Behrman, E. *J. Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1425–1431.
35. Hentges, S; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc* **1980**, *102*, 4263–4265.
36. Hanessian, S; Meffre, P; Girard, M.; Beaudoin, S.; Sanceau, J. Y.; Bennani, Y. *J. Org. Chem* **1993**, *58*, 1991–1995.
37. Tokles, M.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3951–3954.
38. Corey, E. J.; Jardine, P. D.; Virgil, S; Yuen, P. W.; Connell, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *11*, 9243–9247.
39. Hirama, M.; Oishi, T.; Ito, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 665–667.
40. Oishi, T.; Hirama, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5834–5835.
41. Tomioka, K; Nakajima, M; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6213–6216.
42. Tomioka, K; Nakajima, M; Iitaka, Y. K. *J. Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 573–574.
43. Tomioka, K; Nakajima, M; Koga, K. *J. Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1741–1742.
44. Criegee, R. *Liebigs Ann. Chem* **1936**, *52*, 75–77.
45. Criegee, R. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 153–155.
46. Cartwright, B. A.; Skapski, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 853–855.
47. Prange, T.; Pascard, C. *Acta Cryst.* **1977**, *B33*, 621–625.
48. Conn, J. F.; Kim, J. J; Blattman, P.; Rich, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7152–7153.
49. Rheenen, V.; Kelly, R; Cha, D.Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *25*, 1973–1984.
50. a) Cha, J. K.; Christ, W.; Kishi, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943–3946. b) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247–2255; c) Cha, J. K.; Kin N-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761–1795.
51. Cha, J. K.; Christ, W. J; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247–2249.
52. a) Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3407–3410; b) Donohoe, T. J. *Synlett* **2002**, *8*, 1223–1232.

53. Donohoe, T. J.; Blade, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946–7956.
54. a) Donohoe, T. J.; Garg, R.; Morre, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 43–46; b) Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027–5029; c) Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2980–2981; d) Donohoe, T. J. *Synlett* **2002**, 1223–1225; e) Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946–7956.
55. Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901–2910.
56. Kon, K.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3399–3403.
57. Donohoe, T. J.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 6881–6885.
58. Csatayov, K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Wilson D. L. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2606–2609.
59. Cho, S.J.; Ling, R.; Kim, A.; Mariano, P.S. *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 1574–1577.
60. Borah, A. J.; Goswami, P.; Barua, N. C.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7128–7130.
61. Díez, J. A.; Gálvez, J. A.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Badorrey, R.; Bartholomeb.; Nash, R. *J. Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9278–9282.
62. a) Tanner, T. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319–1328; b) Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599–619; c) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347–1365; d) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247–258; e) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743; f) Zwanenburg, B.; ten Holte, P. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis III*; Metz, P., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, **2001**, *216*, 93–124; g) Pineschi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979–4988; h) Aires-de-Sousa, J.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Rosa, A. M.; Gomes, M. J. S.; Corvo, M. C.; Williams, D. J.; White, A. J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *12*, 3349–3365; i) Padwa, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, *4*, 1069–1073; j) Righi, G.; Bonini, C. *Targets Heterocycl. Syst.* **2000**, *4*, 139–165; k)

- Atkinson, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519–1559; l) Yudin, A. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Wiley-VCH:Weinheim, **2006**; (m) Stamm, H. J. *Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 319–331.
63. Zaliyalov, I. A.; Dahanubar, V. H. *Curr. Opin. Drug Discovery Devel.* **2002**, *5*, 918–927.
64. a) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1049–1057; b) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2664–2669.
65. Bradner, W.T.. *Antibiot. Chemother*, **2001**, *27*(1), 35–50.
66. Kishi., Y. *J. Nat. Prod.*, **1979**, *42*(6), 549–568.
67. Fukuyama, T; Yang,l.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7881–7883.
68. Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571–1586.
69. a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; b) Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328–5329.
70. Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054–6055.
71. Flock, S.; Frauenrath, H. *ARKIVOC* **2007**, 245–259.
72. Dauban, P.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5304–5307.
73. Di Chenna, P. H.; Dauban, P.; Ghini, A.; Baggio, R.; Garland, M. T.; Burton, G.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1009–1014.
74. Jeong, J.U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844–6845.
75. Unpublished results: a) Woodard, S. S.; Ho, P. T.; Sharpless, K. B., MIT and Stanford, 1977–1987. b) Henniges, H.; Jeong, J. U.; Sharpless, K. B. Scripps, 1996–1997.
76. Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 309–312.
77. Caine, D.; O'Brien P.; Rosser, C. M. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1923–1925.
78. Schmitt, A. C.; Smith, C. M.; Voight, E. A.; O'Doherty, G. A. *Heterocycles*, **2004**, *62*, 635–642.

79. Sureshkumar, D.; Maity, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1653–1657.
80. Susannah C.; O'Brien, C.P.; Whitwood, C. *Org.Bio.Chem.* **2008**, *6*, 23, 4273–4276.
81. Wipf, P.; Uto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5165–5167.
82. Wu J.; Hou, X-L; Dai, L-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1314–1317.
83. Sekar, G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2537–2539.
84. Wu, J.; Sun, X.; Sun, W. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 4231–4235.
85. Grellepois, F.; Nonnenmacher, J.; Lachaud, F.; Portella, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1160–1168.
86. Vega-Pérez, J. M.; Vega Holm, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3189–3203.
87. a) Bellucci, G.; Catelani, G.; Chiappe, C.; D'Andrea, F.; Grigo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 765–773. b) Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7663–7678.
88. Vega-Pérez, J. M.; Candela, J.I.; Romero, I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3949–3956.
89. Vega-Pérez, J. M.; Candela, J.I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2471–2483.
90. Vega-Perez J. M.; Perriñán, I.; Palo-Nieto C.; Vega-Holm, M.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, *21*, 81–95.
91. Vega-Pérez, J. M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3617–3633.
92. Vega-Pérez, J. M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1850–1867.
93. Vega-Perez J. M.; Perriñán, I.; Palo-Nieto C.; Vega-Holm, M.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 364–372.
94. Vega-Perez J. M.; Perriñán, I.; Palo-Nieto C.; Vega-Holm, M.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7057–7065.

95. a) Kikuchi, H.; Tsukitani, Y.; Shimizu, I.; Kobayashi, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 552–556; b) Loya, S.; Reshef, V.; Hizi, A. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 891–895; c) Nagatsu, A.; Murakami, M.; Sakakibara, J.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Yazawa, K. *Bioorg. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1619–1622; d) Morimoto, T.; Nagatsu, A.; Murakami, M.; Sakakibara, J.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Iwashima, A. *Photochemistry*, **1995**, *40*, 1433–1436.
96. a) Shirahashi, H.; Murakami, N.; Watanabe, M.; Nagatsu, A.; Sakakibara, J.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Iwashima, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1664–1666; b) Murakami, A.; Nakamura, Y.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 2779–2783; c) Shirahashi, H.; Sakakibara, J.; Tokuda, H.; Nishino, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1404–1406.
97. a) Colombo, D.; Ronchetti, F.; Scala, A.; Toma, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2113–2119; b) Compostella, F.; Colombo, D.; Ferraboschi, P.; Scala, A.; Toma, L.; Ronchetti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1429–1435; c) Colombo, D.; Compostella, F.; Ronchetti, F.; Ferraboschi, P.; Scala, A.; Toma, L.; Tokuda, A.; Nishino, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1109–1113; d) Milkeirt, G.; Garamus, V. M.; Veermans, K.; Willumeit, R.; Vill, V. *Chemistry and Physics of Lipids*, **2004**, *131*, 51–61; e) Katuri, J. V. P.; Loganathan, D. *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 6356–6359.
98. Colombo, D.; Franchini, L.; Toma, L.; Ronchetti, F.; Tanaka, R.; Takayasu, J.; Nishino, H.; Tokuda, H.; Venerando, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *41*, 1827–1834.
99. Colombo, D.; Franchini, L.; Toma, L.; Ronchetti, F.; Tanaka, R.; Takayasu, J.; Nishino, H.; Tokuda, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1456–1463.
100. Sun, Y.; Zhang, J.; Yu G. *Carbohydr. Res.*, **2012**, *355*, 6–12.
101. Burgos-Morón, E.; Calderón-Montaño, J. M.; Orta, M.; Pastor, N.; Pérez-Guerrero, C.; Austin, C.; Mateos, S.; López-Lázaro M. *Agricultural and food Chemistry*. **2012**, *60*, 7384–7391.
102. Kono, Y.; Kobayashi, K.; Tagawa, S.; Adachi, K.; Ueda, A.; Sawa, Y.; Shibata, H. *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1335*, 335–342.

103. Sato, Y.; Itagaki, S.; Kurokawa, T.; Ogura, J.; Kobayashi, M.; Hirano, T.; Sugawara, M.; Iseki, K. *Int. J. Pharm.* **2011**, *403*, 136–138.
104. Niggeweg, R.; Michael, A. J.; Martin, C. *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 746–754.
105. Vega-Pérez, J. M.; Perriñán, I.; Argandoña, M.; Vega-Holm, M.; Palo-Nieto, C.; Burgos-Morón, E.; López-Lázaro, M.; Vargas, C.; Nieto, J.J.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *58*, 591–612.
106. Aly, A. A.; Ahmed, E. K.; El-Mokadem, K. M.; Hegazy, M. F. *J. Sulf. Chem.* **2007**, *28*, 73–93.
107. Faidallah, H. M.; Al-Saadi, M. S.; Rostom, S. A. F.; Fahmy, H. T. Y. *Med. Chem. Res.* **2007**, *16*, 300–318.
108. Esteves-Souza, A.; Pissinate, K.; Nascimento, M. G.; Grynberga, N. F.; Echevarria A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 492–499.
109. Balotescu, C.; Limban, A.V; Chirita, I. C.; Nitulescu, G. M. *Rev. Chim. (Bucuresti)*, **2007**, *58*, 1064–1068.
110. Nitulescu, G. M.; Draghici, C.; Chifiriuc, M. C.; Marutescu, L.; Bleotu, C.; Missir A. V. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 308–314.
111. Faidallah, H. M.; Khan, K. A.; Asiri A.M. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 131–137.
112. Faidallah, H. M.; Khan, K. A.; Asiri A.M. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 57–64.
113. Saeed, A.; Shaheen, U.; Hameed, A.; Naqvi, S. Z. H. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1028–1034.
114. Sriram, D.; Yogeewari, P.; Madhu, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 876–878.
115. a) Gnewuch, C. T.; Sosnovsky, G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 829–1013; b) Liu, S.; Crider, A. M.; Tang, C.; Ho, B.; Ankersen, M.; Stidsen C. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4693–4705.
116. Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.

117. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. (Oxford University Press, **2000**).
118. Clarke, P. A.; Santos, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438–440.
119. Shindoh, N.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168–12179.
120. Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486.
121. a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136. b) Ikeda, S.-I. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 511–519.
122. List, B. *Ed. Organocatalysis. Chemical Rev.* **2007**, *107*, 156–162.
123. Yu, X. & Wang, W. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 2037–2046.
124. a) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int.* **2007**, *46*, 1570–1581. b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167–178.
125. a) Shao, Z. & Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745–2755. b) Du, Z.; Shao, Z.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, DOI: 10.1039/C2CS35258C.
126. Ibrahem, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952–1956.
127. Afewerki, S.; Ibrahem, I.; Rydfjord, J.; Breistein, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2972–2977.
128. Afewerki, S.; Breistein, P.; Pirttila, K.; Deiana, L.; Dziedzic, P.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8784–8788.
129. Zhao, G.-L.; Ullah, F.; Deiana, L.; Lin, S.; Zhang, Q.; Sun J.; Ibrahem, I.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *16*, 1585–1591.
130. Lin, S.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Sun, J.; Zhang Q.; Leijonmarck, H; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13930–13934.
131. Ibrahem, I.; Breistein, P.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12036–12041.
132. Van Heerbeek; R., Kamer P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3717–3756.
133. Evans, P. A.; Robinson, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *123*, 4609–4610.
134. MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308.

135. Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. *J. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206.
136. Corma, A.; Garcia, H. *Top. Catal.* **2008**, *48*, 8–31.
137. Csuk, R.; Prell, E.; Korb, C.; Kluge, R.; Ströhl D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 467–472.
138. Horton, D. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 1–5.
139. Thomas, E. W. *Carbohydr. Res.* **1970**, *13*, 225–228.
140. Vega-Pérez, J. M.; Palo-Nieto, C.; Periñán, I.; Vega-Holm, M.; Calderón-Montaño, J. M.; López-Lázaro M.; Iglesias-Guerra *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *6*, 1237-1252.
141. Dhavale, D; Kumar, A.S.; Chaudhari, D.; Sharma, T.; Sabharwal, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3720-3726.
142. Medjahed, W.; Tabet Zatl, A.; Kajima Mulengi, J.; Baba, F. Z.; Merzouk, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1211–1213.
143. Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R.M.; Zheng, X.; Kim S.H.; Johnson J.A.; Fairchild C.R.; Vite G.D. *Org Lett.* **2001**, *3*, 2693-2696.
144. Pelicano, H.; Carney, D.; Huang, P. *Drug Resist. Updat.* **2004**, *7*, 97–110.
145. Trachootham, D.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Demizu, Y.; Chen, Z.; Pelicano, H.; Chiao, P. J.; Achanta, G.; Arlinghaus, R. B.; Liu, J.; Huang, P. *Cancer Cell.* **2006**, *10*, 241–252.
146. Lopez-Lazaro, M. *Cancer Lett.* **2007**, *252*, 1–8.
147. Li, G.X.; Hu, H.; Jiang, C.; Schuster, T.; Lu, J. *Int. J. Cancer.* **2007**, *120*, 2034–2043.
148. Alexandre, J.; Batteux, F.; Nicco, C.; Chereau, C.; Laurent, A.; Guillevin, L.; Weill, B.; Goldwasser, F. *Int. J. Cancer.* **2006**, *26*, 311-317.
149. Alexandre, J.; Hu, Y.; Lu, W.; Pelicano, H.; Huang, P. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 3512–3517.
150. Tien, C.; Lacroix, M.; Ispas-Szabo, P.; Mateescu, M. *J. Control. Rel.* **2003**, *93*, 1-13.

151. Iglesias-Guerra, F.; Candela, J. I.; Blanco, E.; Alcudia, F.; Vega-Perez, J. M., *Chirality* **2002**, *14*, 199-203. |
152. Johnston, E. V.; Verho, O.; Karkas, M. D.; Shakeri, M.; Tai, C.-W., Palmgren, P.; Eriksson, K.; Oscarsson, S.; Backvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1202-1206.
153. Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 922-948.
154. Sun, W.; Zhu, G.; Hong, L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13958-13962.
155. Lichtenthaler, F.W.; Oberthür, M.; Peters, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3849–3869.
156. Csuk, R.; Prell, E.; Korb, C.; Kluge, R.; Ströhl, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 467–472, and references cited here in.