

UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA

Escuela de Ciencias

Departamento de Ciencias Químico-Biológicas



Síntesis de nuevos compuestos quirales derivados del alcanfor y su empleo como organocatalizadores en la reacción estereoselectiva de glicosilación

Tesis que, en cumplimiento parcial de los requisitos para obtener el grado de Doctora es presentada por

Mildred María López Vázquez

Directora de Tesis: Dra. Cecilia Anaya Berríos

Co-Directora de Tesis: Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

Otoño 2023

Agradecimientos:

Dra. Cecilia Anaya Berríos

Dr. Luis Ricardo Hernández

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

Dr. José Daniel Lozada Ramírez

Dr. Eugenio Sánchez Arreola

Dr. Mario Sánchez Vázquez

Mi más sincero agradecimiento; su dedicación y valiosos comentarios desempeñaron un papel fundamental en la evolución de este trabajo, ayudándolo a alcanzar su mejor versión. Agradezco profundamente el tiempo y la experiencia que generosamente han compartido conmigo durante estos años.

A CONAHCyT por financiar la beca doctoral 509229 y el proyecto 286620.

Contenido

Agradecimientos:	i
Resumen	1
Abstract.....	2
Índice de compuestos sintetizados.....	3
Abreviaturas.....	6
Introducción	8
Objetivos.....	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	11
Capítulo 1. Glicosilación estereoselectiva: una visión general en la última década	13
1.1 Donadores, activación y condiciones en la reacción de glicosilación.....	13
1.1.1 Yoduros de glicosilo	14
1.1.2 Tioglicósidos	16
1.1.3 Glicosil tioimidatos	19
1.1.4 Carboxibencilglicosilos.....	20
1.1.5 Otros donadores de glicosilo	22
1.1.6 <i>O</i> -glicosilimidatos con grupos de extracción de electrones	22
1.1.7 Fosfatos y fosfitos de glicosilo.....	27
1.2 Influencia de los disolventes y aditivos.....	30
1.2.1 Influencia de disolventes y aditivos en catalizadores basados en ácidos de Brønsted.....	31
1.2.2 Influencia de disolventes y aditivos en catalizadores basados en tioureas	33
1.2.3 Influencia de disolventes y aditivos en catalizadores organoborados.....	36
1.2.4 Influencia de solventes y aditivos en otros organocatalizadores emergentes	42
1.3 Derivados organoborados catalizando la reacción de glicosilación	43
1.4 Otros organocatalizadores empleados	54
1.4.1 Ácidos fosfóricos quirales	60
1.4.2 Sales de piridinio	64
1.5 Conclusiones	67

Capítulo 2. Síntesis de tioureas quirales derivadas del alcanfor	68
2.1 Antecedentes	68
2.1.1 Tioureas como organocatalizadores	68
2.1.2 Tioureas como organocatalizadores en glicosilación	70
2.1.3 Alcanfor como bloque de construcción para la síntesis de organocatalizadores	77
2.2 Parte experimental	81
2.2.1 Materiales e instrumentos.....	81
2.2.2 Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol 10	82
2.2.3 Caracterización de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol 10	82
2.2.4 Método general para la síntesis de tioureas quirales	83
2.2.5 Caracterización de tioureas 1 – 6	83
2.3 Discusión de resultados	88
2.4 Conclusiones	97
Capítulo 3. Síntesis de 2-amino-2-oxazolinas quirales derivadas del alcanfor	99
3.1 Antecedentes	99
3.2 Parte experimental	104
3.2.1 Síntesis general de oxazolinas quirales	104
3.2.2 Caracterización de 2-amino-2-oxazolinas	104
3.3 Discusión de resultados	106
3.4 Conclusiones	116
Capítulo 4. Reacción de glicosilación organocatalizada por tioureas quirales derivadas del alcanfor	117
4.1 Antecedentes	117
4.2 Parte experimental	121
4.2.1 Metodología general para la reacción de glicosilación	121
4.2.2 Metodología general para la reacción de glicosilación sin disolvente	121
4.3 Discusión de resultados	121
4.4 Conclusiones	134
Conclusiones generales	136
Referencias	139
Anexo.....	148

Resumen

Dada la relevancia de la formación selectiva del enlace glicosídico y su abundancia en la naturaleza, así como sus aplicaciones biomédicas, se realizó una revisión bibliográfica de las reacciones selectivas de glicosilación en presencia de organocatalizadores reportadas en la última década, para conocer el estado del arte en esta área.

Con base en la importancia del esqueleto del alcanfor como catalizadores quirales en síntesis asimétrica, en este trabajo se presenta una ruta sintética para la obtención de nueve compuestos quirales derivados del alcanfor: seis 2-hidroxi-3-tioureas quirales y tres 2-amino-2-oxazolininas utilizando al aminoalcohol derivado de la alcanforquinona como materia prima.

Las seis tioureas sintetizadas se probaron como organocatalizadores quirales en la reacción de glicosilación entre 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil tricloroacetimidato y 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil tricloroacetimidato como donadores de glicosilo con metanol, etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, y *ter*-butanol como receptores de glicosilo. Se exploraron diferentes condiciones de reacción, incluyendo variación en la temperatura, disolventes, adición de aditivos y concentraciones de catalizador. El resultado más destacado proporcionó una mezcla de glicósidos en proporción anomérica 1:73 α : β .

Para encontrar una explicación de la β -estereoselectividad obtenida (1:73 α : β) se modeló una posible interacción mediante cálculos computacionales entre las tres moléculas involucradas en la reacción de glicosilación. Los resultados de este estudio apuntan a que la preferencia por la formación de β -glicósidos se basa en los efectos estéricos y la formación de enlaces de hidrógeno del complejo más estable formado.

Abstract

Given the relevance of the selective formation of the glycosidic bond and its abundance in nature, as well as its biomedical applications, a bibliographic review was conducted on the selective glycosylation reactions in the presence of organocatalysts reported in the last decade to understand the state of the art in this area.

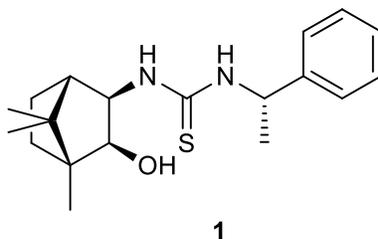
Based on the importance of the camphor skeleton as chiral catalysts in asymmetric synthesis, this work presents a synthetic route to obtain nine chiral compounds derived from camphor: six chiral 2-hydroxy-3-thioureas and three 2-amino-2-oxazolines using the amino alcohol derived from camphorquinone as the raw material.

The six synthesized thioureas were tested as chiral organocatalysts in the glycosylation reaction between 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl trichloroacetimidate and 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidate as glycosyl donors with methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, and tert-butanol as glycosyl acceptors. Various reaction conditions were explored, including temperature variations, solvents, additive additions, and catalyst concentrations. The most notable result provided a mixture of glycosides in an anomeric ratio of 1:73 α : β .

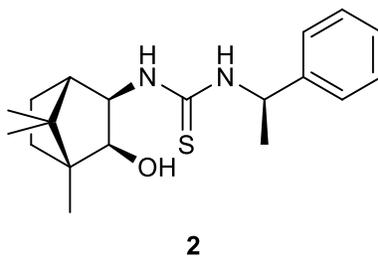
To find an explanation for the obtained β -stereoselectivity (1:73 α : β), a possible interaction was modeled through computational calculations among the three molecules involved in the glycosylation reaction. The results of this study suggest that the preference for the formation of β -glycosides is based on the steric effects and the formation of hydrogen bonds in the most stable complex formed.

Índice de compuestos sintetizados

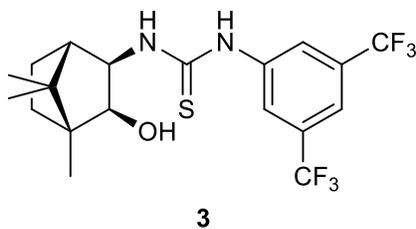
1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-((*S*)-1-feniletil)tiourea (**1**)



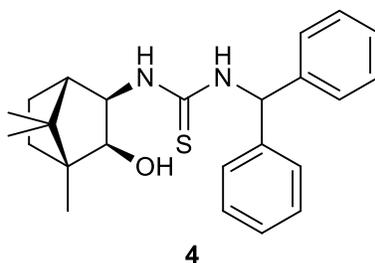
1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-((*R*)-1-feniletil)tiourea (**2**)



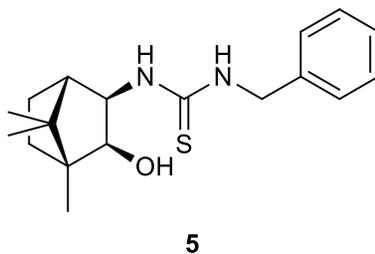
3-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-1-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il]tiourea (**3**)



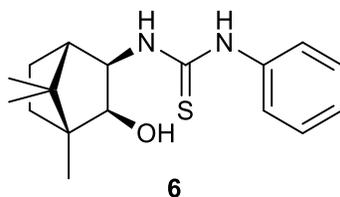
1-Bencidril-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)tiourea
(4)



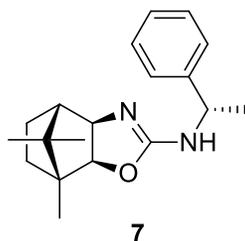
1-Bencil-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)tiourea
(5)



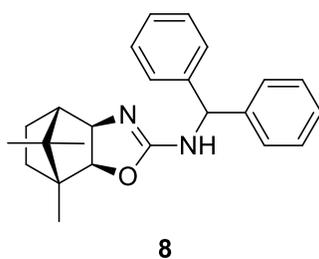
1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-feniltiourea (6)



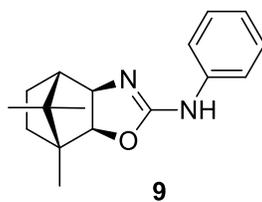
(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7,8,8-trimetil-N-((*S*)-1-feniletil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanobenzo[d]oxazol-2-amina (**7**)



(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-N-bencidril-7,8,8-trimetil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanobenzo[d]oxazol-2-amina (**8**)



(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-7,8,8-trimetil-N-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanobenzo[d]oxazol-2-amina (**9**)



Abreviaturas

[α] _D	Rotación específica
b	Señal ancha
BINOL	1,1'-bis(2-naftol)
Bn	Bencilo
c	concentración (g/mL)
CDCl ₃	Clorformo deuterado
CyOH	ciclohexanol
d	Señal doble
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	diclorometano
dd	Señal doble de dobles
DISAL	dinitrosalicilato
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	Dimetil formamida
DPP-4	Dipeptidil peptidasa-4
DTBMP	Dietilbutilmetilpiridina
equiv	equivalentes
EtOH	Etanol
FAB	Fast Atom Bombardment
g	gramos
h	horas
HRMS	High-Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IBO	óxido de isobutileno
IR	Infrarrojo
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
J	Constante de acoplamiento

m	Señal múltiple
MeOH	Metanol
mg	miligramos
mL	mililitros
mol	mol
p.f.	punto de fusión
ppm	Partes por millón
PMB	p-metoxibencil
PTFA	Feniltrifluoroacetimidatos
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	trifluoroacetimidato
THF	tetrahidrofurano
td	Triple de dobles
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> (Cromatografía en capa fina)
UV	ultravioleta
δ	Desplazamiento químico

Introducción

Los carbohidratos representan la clase de productos naturales más abundante en la Tierra, con una amplia variedad de estructuras y funciones. En la naturaleza, la mayoría de los carbohidratos se encuentran en forma de polisacáridos, glicoconjugados o glicósidos. Se ha demostrado que los oligosacáridos complejos desempeñan un papel fundamental en numerosos procesos biológicos, que incluyen la señalización celular, embriogénesis, desarrollo neuronal, reconocimiento de patógenos, inflamación, respuestas inmunitarias innatas y cáncer.¹

Con tales funciones es evidente la enorme diversidad estructural de los carbohidratos, sin embargo, esta heterogeneidad hace que el aislamiento de muestras puras y en cantidades suficientes a partir de fuentes biológicas sea muy desafiante. Es aquí donde la síntesis química ofrece una ventaja significativa al permitir la producción de oligosacáridos puros y estructuralmente bien definidos para investigaciones médicas y biológicas. En este contexto, la formación estereoselectiva de enlaces O-glicosídicos es trascendental, ya que estos enlaces son esenciales en estas biomoléculas y mediante ellos se pueden unir ya sea dos unidades de azúcar o una de azúcar con un aglicón, a través de una reacción de glicosilación.

Una reacción de glicosilación se define como aquella que involucra el desplazamiento de un grupo saliente de un donador de glicosilo por un receptor de glicosilo, en la presencia de un promotor o activador (Figura 1).²

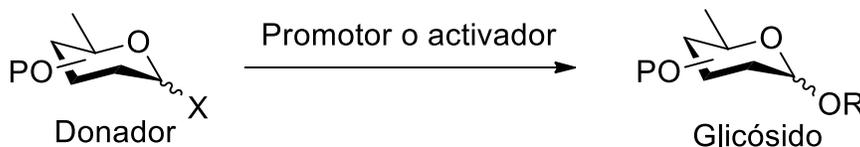


Figura 1. Esquema general de glicosilación.

En términos generales, para llevar a cabo una reacción de glicosilación, es necesario que el donador de glicosilo esté funcionalizado con un grupo saliente en la posición anomérica. Este grupo se activa mediante el uso de un promotor o activador, ya sea en cantidades estequiométricas o catalíticas para formar un complejo que luego experimenta un ataque nucleofílico por parte del receptor de glicosilo. Esto da lugar a la formación de una mezcla de glicósidos α/β .³ Esta reacción es considerada como una de las más desafiantes debido principalmente a la necesidad de controlar el estereocentro que se forma en la posición anomérica. Para este propósito, se han desarrollado métodos que involucran, por ejemplo, la participación de grupos vecinos, sin embargo, el resultado estereoquímico también depende en gran medida de las condiciones de reacción (disolvente, temperatura) o de las características del donador de glicosilo (configuración, activación, grupo saliente, etc).

La organocatálisis es el uso de pequeñas moléculas orgánicas para catalizar reacciones químicas. A principios del siglo XXI, List, Lerner y Barbas utilizaron aminoácidos, en particular la prolina, para efectuar reacciones aldólicas asimétricas.⁴ El uso de estas biomoléculas orgánicas como catalizadores marcó un hito significativo en la comunidad química, y la organocatálisis ha llegado a ser un pilar fundamental en la química orgánica contemporánea.⁵ Recientemente, se han desarrollado metodologías que permiten lograr selectivamente la generación de glicósidos utilizando organocatalizadores,⁶ generalmente logradas mediante la activación del grupo saliente del donador de glicosilo a través de puentes de hidrógeno de catalizadores de tiourea o ácido fosfórico.⁵

Por otro lado, la química del alcanfor y sus derivados ha sido de interés desde hace más de un siglo debido, entre otras causas, a que sus dos enantiómeros se encuentran fácilmente disponibles y a que es posible someterlo a una amplia variedad de transformaciones.⁷ Particularmente, el aminoalcohol derivado de la alcanforquinona: (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-exo-amino-2-exo-hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano **10** (Figura 2) es una molécula de gran interés, debido a las transformaciones a las que puede ser sometida y cuyas aplicaciones van

desde auxiliares quirales en síntesis asimétrica,⁸ hasta potenciales bloques de construcción de fármacos para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.⁹

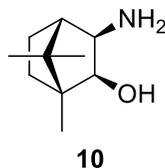


Figura 2. (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-exo-amino-2-exo-hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano

Las 2-oxazolininas son heterociclos insaturados de cinco miembros que poseen un átomo de nitrógeno y oxígeno, así como un doble enlace dentro del anillo (Figura 3).¹⁰ Estos heterociclos han cobrado relevancia debido a que algunos ligandos que contienen un anillo quiral de 2-oxazolinina se encuentran en muchos compuestos bioactivos como antiinflamatorios, antidepresivos, antibacteriales, antipiréticos, entre otros.¹¹ Hasta la fecha, existen métodos sintéticos para la obtención de 2-oxazolininas, principalmente a partir de nitrilos, ésteres, ácidos carboxílicos y acil benzotriazoles,¹² sin embargo, no se han encontrado reportes de preparación de oxazolininas a partir de hidroxitioureas.



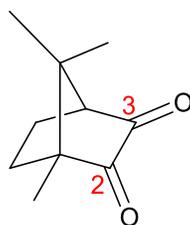
Figura 3. 2-oxazolinina

En este trabajo, se propone la síntesis de nuevos compuestos derivados del alcanfor, funcionalizando sus carbonos C2 y C3. Se pretende evaluar algunos de estos nuevos compuestos como organocatalizadores en la reacción modelo de glicosilación. Todo esto se realiza con el fin de desarrollar una metodología para la formación de enlaces O-glicosídicos, de especial relevancia en investigaciones médicas y biológicas. A continuación, se presentan los objetivos de esta tesis.

Objetivos

Objetivo general

Sintetizar derivados de la (1*R*,4*S*)-alcanforquinona sustituidos con diversos grupos funcionales en los carbonos 2 y 3. Evaluar las tioureas derivadas del alcanfor en la reacción de glicosilación con el propósito de evaluar su estereoselectividad en la formación de enlaces O-glicosídicos.



11

Figura 4. (1*R*,4*S*)-(+)-alcanforquinona

Objetivos específicos

1. Llevar a cabo una revisión bibliográfica de los últimos diez años de la reacción de glicosilación selectiva utilizando organocatalizadores.
2. Sintetizar tioureas quirales con el esqueleto del alcanfor a partir del (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-exo-amino-2-exo-hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano.¹³
3. Sintetizar a partir de las tioureas quirales, las oxazolininas quirales mediante una reacción de ciclación intramolecular.

4. Evaluar las tioureas quirales como organocatalizadores en la glicosilación selectiva utilizando como donadores de glicosilo a los tricloroacetimidatos de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranosapiranososa y 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa en presencia de diversos alcoholes como receptores, mediante la medición de proporciones de glicósidos $\alpha:\beta$ por RMN.

5. Realizar cálculos teóricos que permitan sustentar la formación del complejo reactivo de menor energía en el estado de transición, y los resultados obtenidos en la reacción de glicosilación selectiva.

Capítulo 1. Glicosilación estereoselectiva: una visión general en la última década

Este capítulo se enfoca en el primer objetivo de la tesis, que consiste en llevar a cabo una revisión de las reacciones de glicosilación organocatalizadas durante la última década. En primer lugar, se exploraron los donantes, la activación y las condiciones de reacción en la glicosilación. Posteriormente, se consideró la influencia de los disolventes y aditivos. Finalmente, se investigaron las reacciones de glicosilación catalizadas por derivados organoborados y otros compuestos, incluyendo sales de imidazolio, sales de aminas secundarias y ácidos fosfóricos. Las reacciones de glicosilación catalizadas por tioureas se abordan en el capítulo 2 de esta tesis.

1.1 Donadores, activación y condiciones en la reacción de glicosilación

La mayoría de los carbohidratos que se encuentran en la naturaleza existen como polisacáridos, glicoconjugados o glicósidos, en los que las unidades de azúcar se unen entre sí o a agliconas a través de enlaces O-glicosídicos. Por tanto, la formación estereoselectiva de enlaces O-glicosídicos es el proceso clave en la mayoría de las síntesis de glicósidos. La síntesis química de glicósidos generalmente implica la transformación de un azúcar en un donante de glicosilo totalmente protegido con un grupo saliente en su centro anomérico.¹⁴ Por tanto, el grupo saliente del donador de glicosilo y los grupos protectores son parámetros fundamentales con respecto al rendimiento y la selectividad anomérica en las reacciones de glicosilación.¹⁵

En la glicosilación química, muchos donantes de glicosilo son notablemente estables, lo que dificulta su propensión a una glicosilación espontánea. Por lo tanto, el primer paso crucial en prácticamente todas las reacciones de glicosilación implica la activación del grupo saliente. Esta activación suele lograrse a través de

su interacción con un promotor o activador, y en casos menos comunes, mediante un catalizador (Figura 5).³

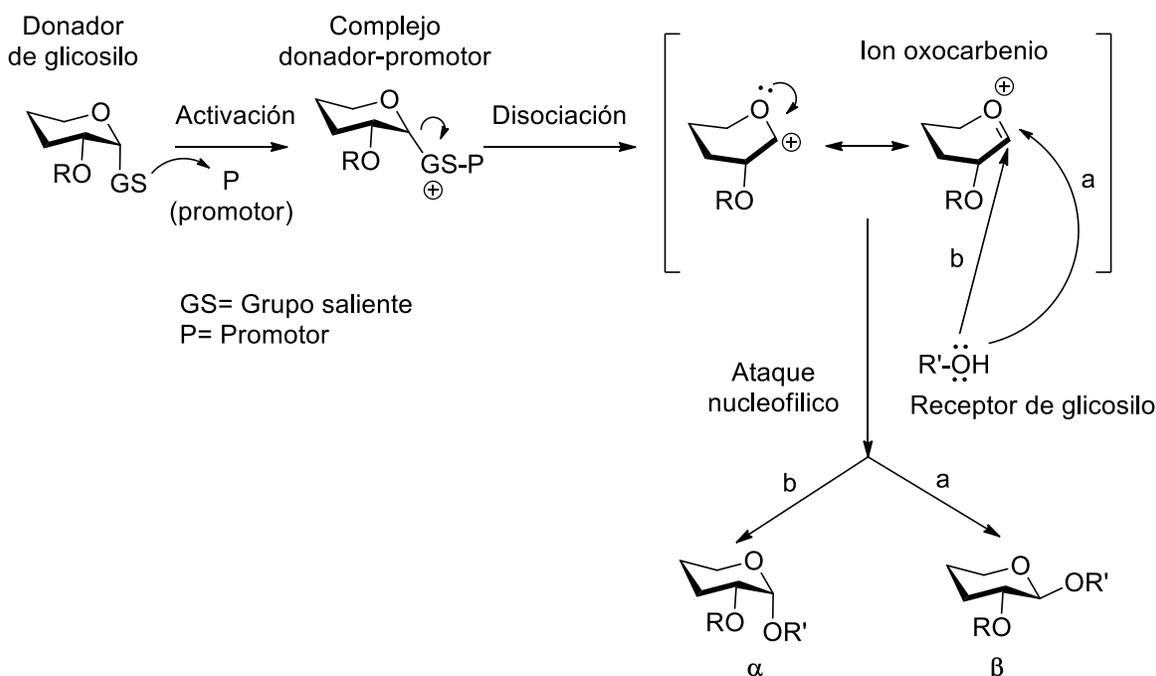


Figura 5. Mecanismo general de la reacción de glicosilación

1.1.1 Yoduros de glicosilo

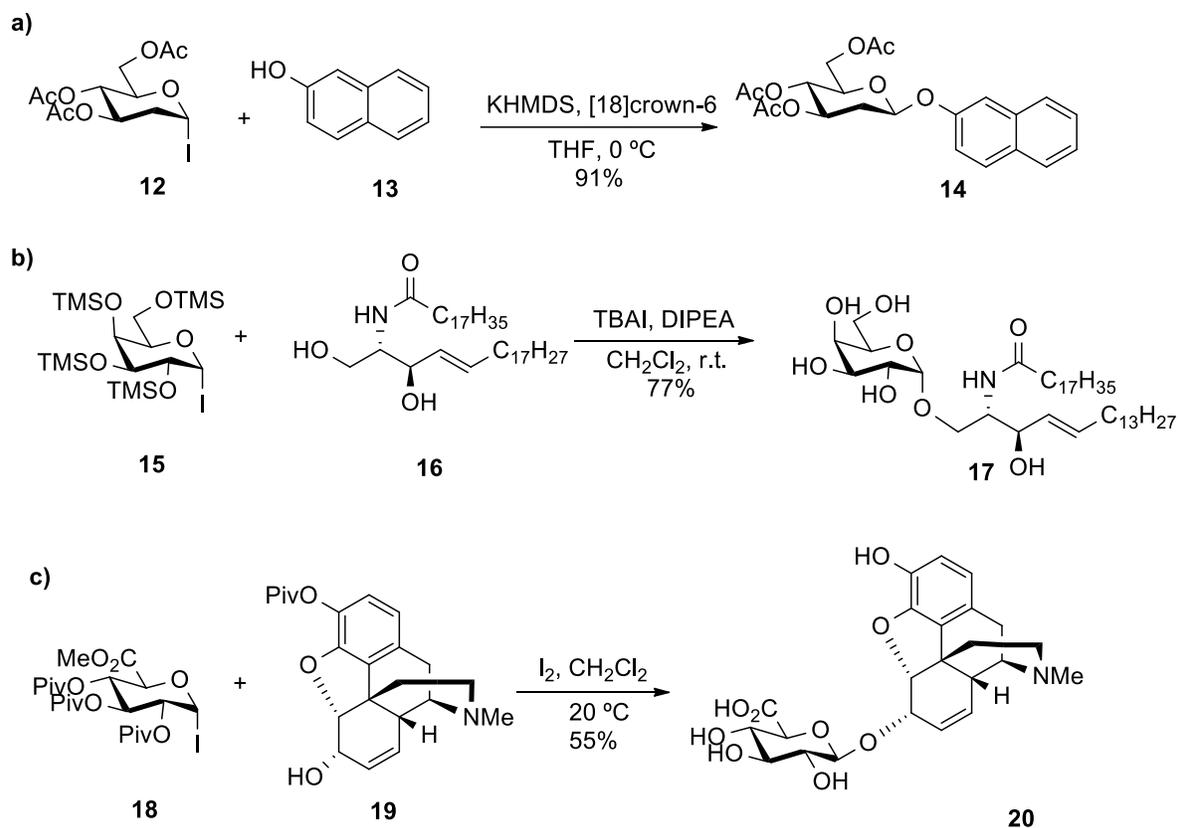
Los haluros de glicosilo fueron introducidos como agentes glicosilantes por Koenigs y Knorr en 1901.¹⁶ Aunque los yoduros de glicosilo generalmente se han considerado demasiado reactivos para ser de utilidad en síntesis, diversos grupos de investigación han demostrado que los donantes de yoduro presentan propiedades únicas en las reacciones de glicosilación y a menudo ofrecen ventajas sobre los cloruros y bromuros de glicosilo en términos de tiempo de reacción, eficiencia y selectividad estereoquímica. En general, los donadores de yoduro pueden activarse en condiciones básicas para dar β -glicósidos con alta selectividad.¹⁷ Como alternativa, la anomerización *in situ* se puede utilizar para la síntesis selectiva de α -glicósidos.¹⁸ Todos los yoduros de glicosilo, galactosilo y manosilo mostraron una reactividad notable hacia los aceptores de oxacicloalcano

deformados en presencia de óxido de magnesio. Los glicósidos correspondientes se formaron con alta selectividad β .¹⁹

La utilidad de los donantes de yoduro también se demostró en la síntesis altamente estereoselectiva de aril 2-desoxi- β -glicósidos, para obtener **14**, el cual fue sintetizado a partir de **12** y **13** (Esquema 1a).²⁰ El yoduro de galactosilo **15**, completamente sililado también se preparó y se usó para construir el α -glicolípido **17**, biológicamente activo, en 91% de rendimiento y como el único producto de glicosilación (Esquema 1b).²¹

La reacción del yoduro de glucuronilo pivaloilado **18** con 3-O-pivaloil morfina **19** en presencia de yodo proporcionó el glicósido glicósido estereoespecífico 1,2-*trans* con un rendimiento del 55%; la desprotección posterior dio morfina-6-glucurónido **20** (Esquema 1c).^{22, 23} Hasta la fecha, la mayoría de los yoduros de glicosilo utilizados para la síntesis de glicósidos se han protegido con grupos protectores armadores activadores (típicamente O-bencilo o grupos donadores de electrones), aunque yoduros de glucuronilo desarmados (desactivados), con grupos aceptores de electrones en el anillo de piranosa también demostraron ser donantes eficientes en reacciones de β -glucuronilación de una variedad de alcoholes esteroideos.²⁴

Debido a su alta reactividad es necesario aumentar la estabilidad de los yoduros de glicosilo y desarrollar otras condiciones de activación antes de que estos compuestos se conviertan en donantes de glicosilo ampliamente utilizados.



Esquema 1. Síntesis de glicósidos con yoduros de glicosilo como donadores.

1.1.2 Tioglicósidos

Los tioglicósidos se utilizan con frecuencia como donantes de glicosilo en la síntesis de glicósidos. La química del tioglicósido ha sido explorada constantemente, pues se han informado numerosos protocolos para la preparación y activación de tioglicósidos durante el siglo pasado.

La ventaja de los tioglicósidos radica en su gran estabilidad y en una amplia gama de condiciones para la manipulación de grupos protectores. Por tanto, los grupos tioéter anoméricos pueden actuar ellos mismos como grupos protectores temporales. Por lo tanto, los tioglicósidos pueden servir no solo como donantes de glicosilo, sino también como receptores de glicosilo. Esta característica,

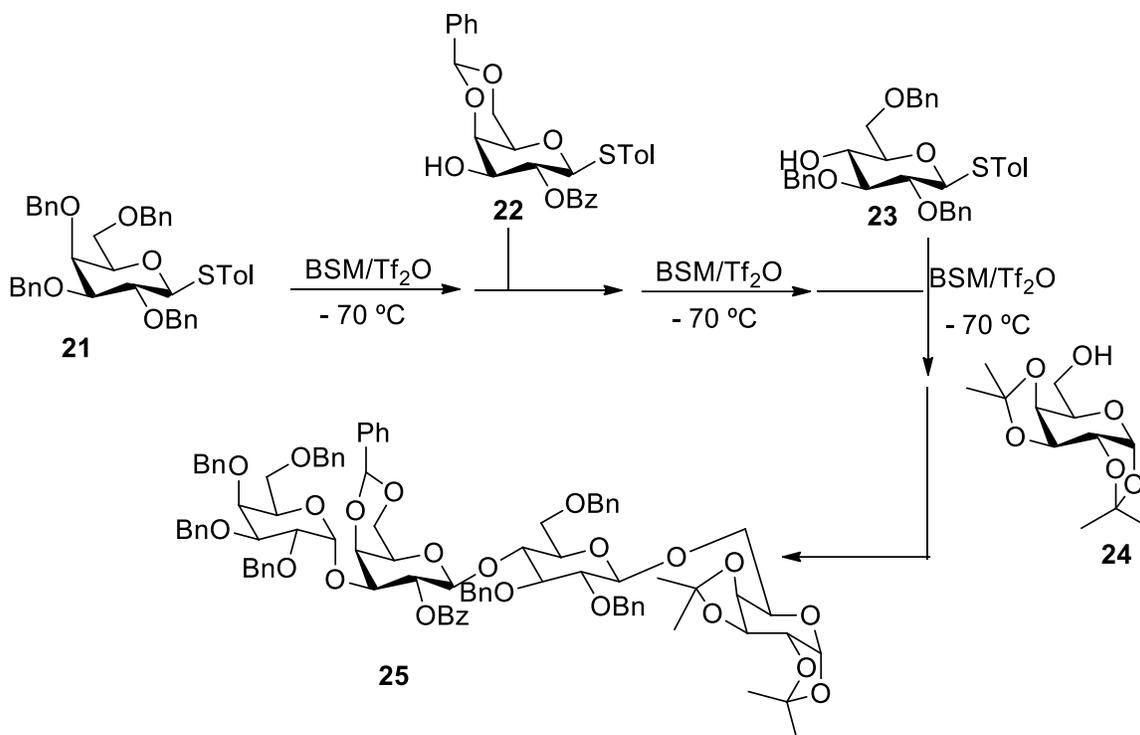
combinada con la reactividad sintonizable de los tioglicósidos, a menudo se ha aprovechado para la síntesis eficiente de oligosacáridos complejos.^{3, 25}

Durante las últimas dos décadas, los compuestos orgánicos de azufre se han convertido en valiosos promotores de la activación de tioglicósidos. Los primeros estudios se dedicaron a los triflatos de sulfonio o sulfenilo, como DMTST, MeSOTf y PhSOTf.

A principios de los años 2000, Jona et al. informaron sobre la glicosilación del tioglicósido con algunos aceptores de glicosilo utilizando una combinación de una cantidad estequiométrica de N-(etilio)ftalamida con ácidos de Lewis, como EtSNPhth-TrB(C₆F₅)₄, para sintetizar trisacáridos.²⁵ Más tarde, se utilizó N-(feniltio)-ε-caprolactama-Tf₂O como promotor selectivo para la activación de donantes de tioglicósido para la glicosilación a temperatura ambiente con rendimientos superiores al 80%.²⁶

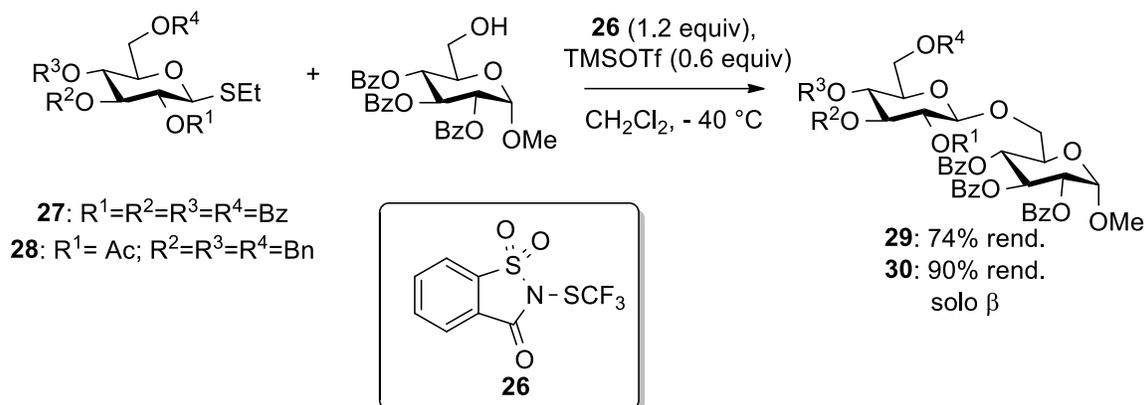
Tatai y Fügedi (2007) desarrollaron un sistema robusto utilizando disulfuro de dimetilo, asequible y disponible comercialmente, para activar tioglicósidos a bajas temperaturas. El Me₂S₂-Tf₂O es eficaz como activador de tioglicósidos, lo que resulta en glicosilaciones completas en poco tiempo.²⁷ Como se mencionó anteriormente, un aspecto clave de los sistemas sulfínílicos es su capacidad para preactivar tioglicósidos a bajas temperaturas.²⁸ Por esa razón, un tioglicósido puede ser activado en presencia de otro.

Las reacciones de glicosilación mediadas por derivados sulfínílicos se han utilizado con éxito en la síntesis de muchas estructuras complejas. Como ejemplo, el tetrasacárido **25** fue ensamblado mediante una estrategia de preactivación utilizando el sistema de promotor único bencenosulfinil morfolina/Tf₂O, logrando un rendimiento aislado del 34% en un corto tiempo de reacción mediante el acoplamiento secuencial en un solo paso de cuatro bloques de construcción, como se muestra en el esquema 2.²⁹



Esquema 2. Síntesis de oligosacáridos con tioglicósidos como donadores.

El N-trifluorometiltiosacarín **26** puede ser sintetizado a gran escala y es estable en condiciones de aire y humedad. Se ha utilizado para la trifluorometiltiolación de varios nucleófilos, como alcoholes, aminas y tioles. En 2019 Zhu et al. estudiaron **26** como promotor para activar los tioglicósidos **27** y **28**.³⁰ El estudio utilizó 1.2 equivalentes de **26** con TMSOTf para promover la reacción de glicosilación utilizando donantes de tioglicósidos, obteniendo los disacáridos correspondientes **29** y **30**, con rendimientos del 74% y 90%, respectivamente y β -estereoselectividad. Se identificó que **26**, junto con cantidades catalíticas de TMSOTf, destaca como activador de etil tioglicósidos (Esquema 3).



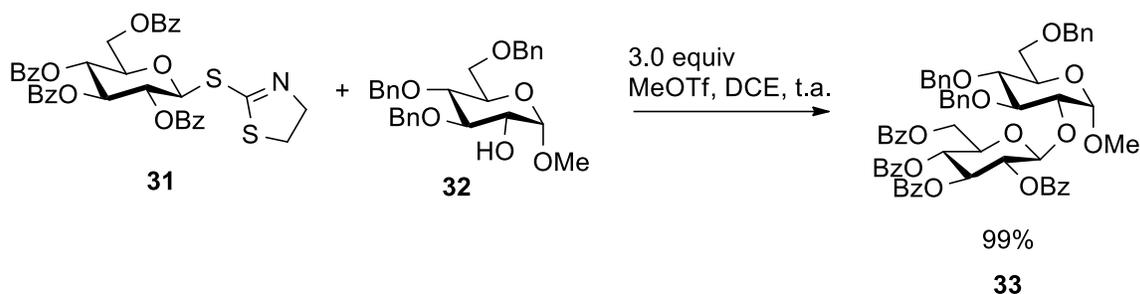
Esquema 3. Activación de donadores **27** y **28** con N-trifluorometiltiosacarin **26** y TMSOTf.

1.1.3 Glicosil tioimidatos

El desarrollo de estos compuestos fue descrito por primera vez hace más de 50 años y su uso como donadores de glicosilo ha sido conocido desde finales de la década de 1970, momento en el cual las propiedades como donadores de glicosilo de los glicosil tioimidatos fueron investigadas extensamente.³¹

Como los donadores de tioimidato tienen las propiedades tanto de un tioglicósido como de un imidato, están disponibles modos de activación conceptualmente diferentes. Por tanto, no sólo se han utilizado reactivos tiofílicos, tales como NIS/TMSOTf, sino también promotores convencionales para la activación de glicosil tioimidatos, tales como BF₃·Et₂O, para activar donadores de tioimidato.

Los glicosil S-tiazolinílicos (STaz) **31**, se aplican con éxito en la síntesis de glicósidos 1,2-*trans* y 1,2-*cis* como el **33** en presencia de promotores como AgOTf, MeOTf, NIS/TfOH, entre otros, con altos rendimientos (Esquema 4). Los glicosil S-tiazolinílicos (STaz), como **31**, también son donadores de glicosilo eficaces tras la activación con MeOTf, u otros sistemas promotores.³² Su reacción con una variedad de aceptores proporcionó los correspondientes glicósidos **33** con altos rendimientos (Esquema 4).

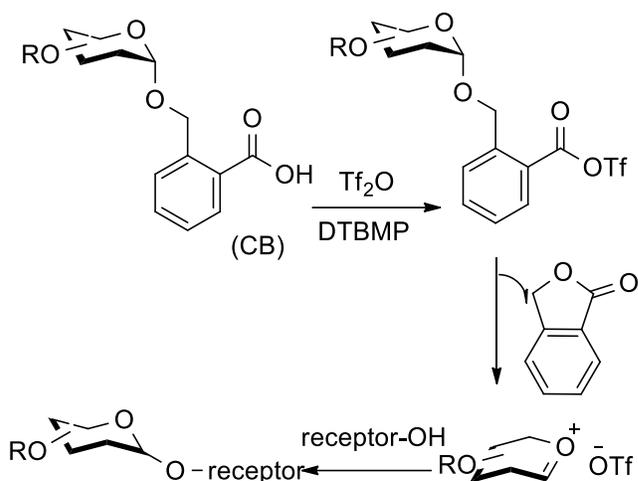


Esquema 4. Síntesis de glicósidos con glicosil tioimidatos como donadores.

En general, los glicosil tioimidatos son buenos donadores de glicosilo para los que se han encontrado interesantes aplicaciones en la síntesis de oligosacáridos. Como es el caso de la mayoría de los donantes de glicosilo, una reducción en la cantidad requerida de promotor debería ser el foco de investigación futura.

1.1.4 Carboxibencilglicosilos

En 2001, Kim et al. informaron de un nuevo tipo de donador de glicosilo, los 2-carboxibencilglicosilos (CB), que se sometieron a glicosilación con alta estereoselectividad en alto rendimiento (Esquema 5).³³ Previamente, se habían usado glicósidos CB para construir sistemas pentadieniloxi con muy buenas propiedades donadoras de glicosilo. En general, los donadores CB pueden prepararse fácilmente mediante la hidrogenólisis selectiva de sus precursores, los glicósidos 2'-(benciloxycarbonil) bencilo (BCB), incluso en presencia de otros grupos protectores sensibles a la hidrogenación, tales como grupos bencilo y bencilideno. El tratamiento de CB con Tf_2O en presencia de dietilbutilmetilpiridina (DTBMP) induce la lactonización generando ftalimida y la fuerza motriz para la formación de los iones oxocarbenio, posteriormente la reacción con el aceptor de glicósido proporciona el glicósido como se ve en el esquema 5.³⁴

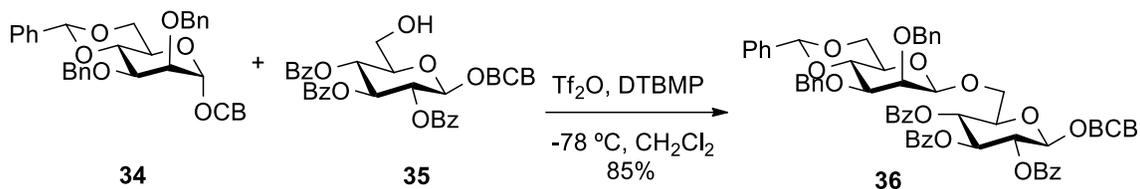


Esquema 5. Mecanismo propuesto para la activación de glicosilos CB.

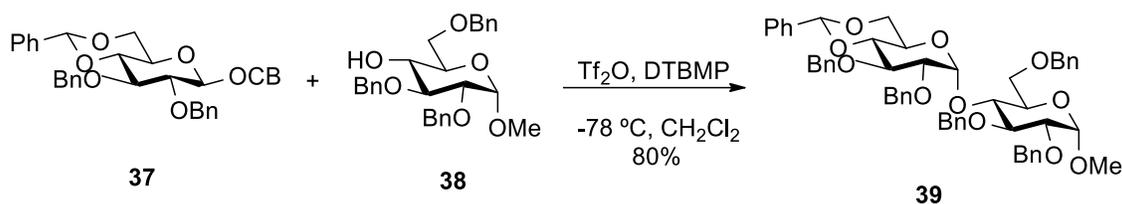
A diferencia de la mayoría de los donantes de glicosilo, los glicósidos CB se pueden activar en presencia de ácidos y bases. De esta forma, se pueden evitar muchas reacciones secundarias inducidas por el ácido de Lewis. Otra ventaja es que la estrategia de glicosilación latente activa se puede utilizar con éxito en combinación con este método, porque los grupos BCB anoméricos son bastante estables en las condiciones de reacción de glicosilación, pero se pueden convertir fácilmente en grupos salientes CB.

La utilidad de los donadores de CB también se ha demostrado en la construcción de numerosos enlaces glicosídicos, incluidos los enlaces β -manósidos y β -arabinofuranósidos. Como se observa en el esquema 6a, el β -manósido **36** se produjo exclusivamente y con alto rendimiento cuando se usó el CB manósido **34** protegido con 4,6-O-bencilideno como donador de glicosilo con el aceptor **35**.³⁴ El glicósido **37** de CB protegido con 6-O-bencilideno proporcionó sólo glicósidos con enlaces α , tales como **39**, independientemente del tipo de aceptor que se usó (Esquema 6b).³⁵

a)



b)



Esquema 6. Síntesis de glicósidos con glicosil CB como donadores.

1.1.5 Otros donadores de glicosilo

Dado que ningún método es universalmente aplicable y capaz de abordar todos los problemas asociados con la formación de enlaces glicosídicos, muchos otros donadores de glicosilo, como teluroglicósidos,³⁶ glucosil carbonatos, diversos heteroaril glicósidos,³⁷⁻³⁹ diversos *N*-sustituídos glucosil carbamatos,⁴⁰ metil 3,5-dinitrosalicilato (DISAL) glicósidos,^{41, 42} glucosil disulfuros,⁴³ glucosil sulfimidas,⁴⁴ *N*-glucosilamidas,²³ glucosil ftalatos,⁴⁵ 2-aliloxifenil glicósidos,⁴⁶ los 5-hexinoatos de glicosilo⁴⁷ y los glicósidos de propargilo⁴⁸ también se han investigado en la última década. Además, el desarrollo de nuevos sistemas de activación para donadores existentes impulsa la química de los carbohidratos.

1.1.6 *O*-glicosilimidatos con grupos de extracción de electrones

De las diversas estrategias sintéticas desarrolladas hasta la fecha, las síntesis de glicósidos basadas en imidatos de *O*-glicosilo, en particular tricloroacetimidatos (comúnmente denominada "glicosilación de Schmidt"), son probablemente las más populares. Estas moléculas presentan propiedades como donadores

sobresalientes en términos de facilidad de formación, reactividad y aplicabilidad general. Generalmente, se observan altos rendimientos de producto y alto control estéreo-anomérico. La configuración anomérica del producto glicósido se deriva de la configuración anomérica del tricloroacetimidato de O-glicosilo (inversión o retención), la asistencia anquimérica, la influencia de disolventes y/o efectos termodinámicos o cinéticos.⁴⁹

En general, los donantes de trifluoroacetimidato son menos reactivos que los correspondientes donadores de tricloroacetimidato, presumiblemente como resultado de la menor basicidad del átomo de nitrógeno, la presencia de un sustituyente en el átomo de nitrógeno y/o los cambios conformacionales más pequeños causados por el grupo trifluorometilo.⁵⁰ Recientemente, se introdujeron diclorocianoacetimidatos como un nuevo tipo de donante de glicosilo con propiedades de glicosilación similares a las de los donadores de tricloroacetimidato.¹⁵

Los tricloroacetimidatos de O-glicosilo se pueden preparar fácilmente mediante la adición catalizada por una base del grupo hidroxilo anomérico a Cl_3CCN en presencia de una base inorgánica u orgánica (generalmente se usa NaH o DBU como base). Para inicio de la década del 2000, dos grupos de investigación informaron de forma independiente que DBU⁵¹ (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno) y TBD⁵² (1,5,7-triazabicyclo [4.4.0] dec-5-eno) soportados con polímeros son reactivos eficaces para la preparación de tricloroacetimidatos, que se obtuvieron con un rendimiento excelente en forma pura después de una simple filtración y evaporación. Este método es particularmente útil cuando los donadores de tricloroacetimidato formados son muy lábiles.⁵¹ En otra investigación se descubrió que la DBU unida a polímero es más eficaz en condiciones subestequiométricas y, por lo tanto, es el reactivo de elección para la preparación de esta importante clase de donadores de glicosilo.⁵³

Los trifluoroacetimidatos en su forma *N*-no sustituida son más difíciles de preparar que los tricloroacetimidatos, ya que el reactivo correspondiente, trifluoroacetronitrilo, es gaseoso (p.e.: -64 °C) y tóxico.⁵⁴ En este sentido, los *N*-feniltrifluoroacetimidatos (PTFA)⁵⁵ han recibido mucha más atención y se han

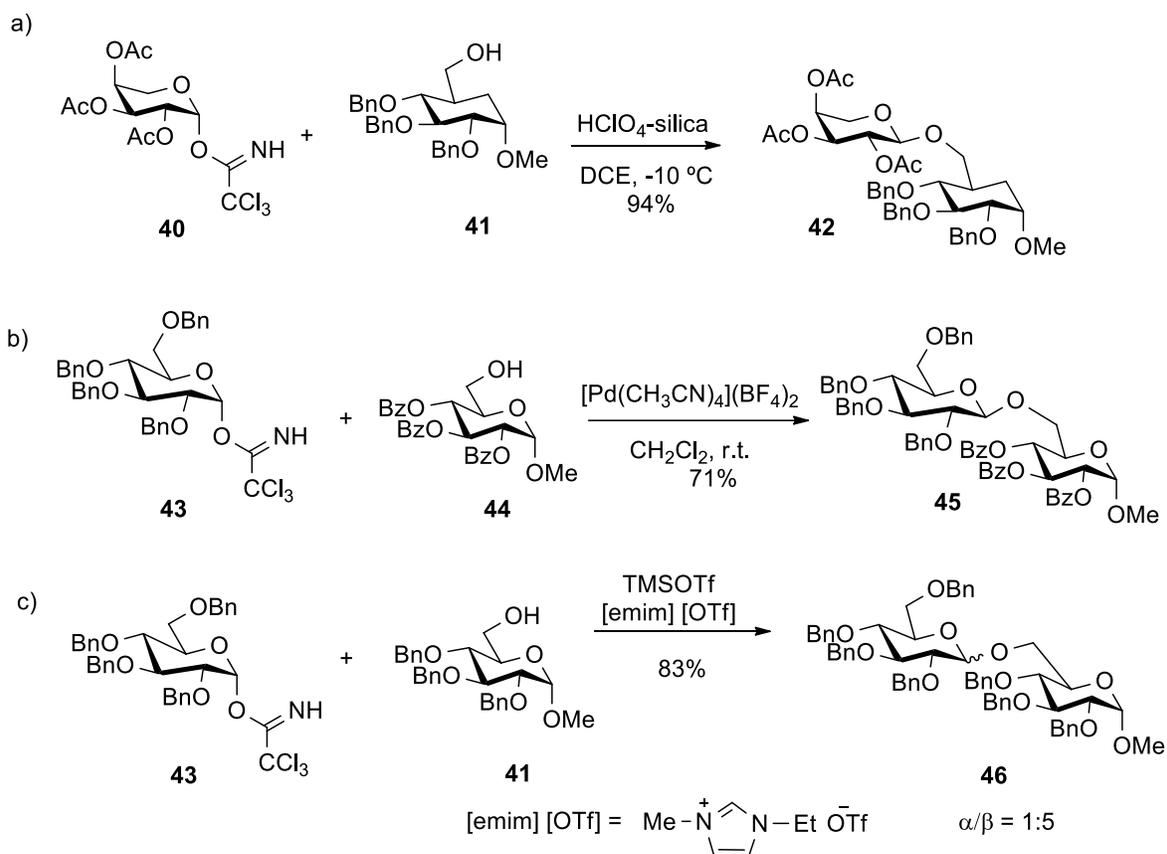
convertido en los trifluoroacetimidatos más comunes y más ampliamente investigados. El uso de K_2CO_3 como base generalmente favorece la formación de α -PTFA,⁵⁵ que el uso de NaH o DIPEA⁵⁶ que producen principalmente productos β , sin embargo, lo más común es que se produzcan mezclas α/β . Los inconvenientes de este método son la generación de una cantidad equimolar de una sal con el donador de glicosilo y la irreversibilidad de la generación de donador de glicosilo; además, las asignaciones estructurales por espectroscopía de RMN son difíciles debido a la posible presencia de inversores y la división de las señales de los átomos de carbono vecinos por el flúor.

Los catalizadores más comúnmente usados para reacciones de glicosilación de trihaloacetimidatos son TMSOTf y $BF_3 \cdot OEt_2$. En la última década se han informado varios catalizadores nuevos para la activación de donantes de tricloroacetimidato. Cantidades catalíticas de $Sm(OTf)_3$ activan O-glicosil tricloroacetimidatos en condiciones muy suaves, mientras que los tricloroacetimidatos desarmados fueron activados eficazmente por $Yb(OTf)_3$.⁵⁷ Estos triflatos de lantánidos trivalentes son generalmente sales estables que se pueden almacenar fácilmente sin precauciones particulares.

También se han empleado acil sulfonamidas funcionalizadas como catalizadores para reacciones de glicosilación con tricloroacetimidatos.⁵⁸ Más recientemente, el ácido perclórico con soporte de sílice ($HClO_4 - SiO_2$) se utilizó como un promotor conveniente y eficaz en varias reacciones de glicosilación con tricloroacetimidatos como donadores de glicosilo (Esquema 7a).²¹ Además, el uso de $HClO_4 - SiO_2$ para la glicosilación “en columna” y la posterior separación *in situ* proporcionó un método novedoso y sólido para la síntesis de glicósidos.⁵⁹

El catalizador ácido de Lewis estable al aire y a la humedad $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2$ también se utilizó recientemente para acceder a una variedad de glicósidos con buenos rendimientos con excelente estereoselectividad. En particular, este catalizador dirigió reacciones de β -glicosilación sin la participación clásica de grupos vecinos (Esquema 7b). También se activaron donadores de tricloroacetimidato mediante calentamiento preciso por microondas en ausencia de ácidos de Lewis fuertes; obteniendo los glicósidos deseados con buenos

rendimientos.⁴¹ Se dedicaron algunos estudios al uso de líquidos iónicos como disolventes (Esquema 7c). Las reacciones procedieron a temperatura ambiente en condiciones suaves en estos disolventes, y en algunos casos se pudo evitar el uso de un catalizador ácido de Lewis.⁶⁰



Esquema 7. Condiciones de activación para tricloroacetimidatos de O-glicosilo.

Los donadores de *N*-aril-trifluoroacetimidato han mostrado en algunos casos ventajas sobre los tricloroacetimidatos, por ejemplo en la síntesis de β -manósidos⁶¹ como resultado de su menor propensión a sufrir reacciones secundarias durante la glicosilación. En el curso de la glicosilación de tricloroacetimidato, ocasionalmente se produce una cierta cantidad de un subproducto de *N*-glicósido a través de la glicosilación de la tricloroacetamida liberada del donador. Este subproducto generalmente se puede eliminar fácilmente mediante cromatografía. La reacción secundaria se puede observar cuando el receptor es de baja nucleofilicidad o estéricamente impedido, pero está disminuido

en las reacciones de glicosilación de PTFA debido al aumento del impedimento estérico por el *N*-grupo fenilo. Por lo tanto, los donantes de PTFA exhibieron excelentes propiedades glicosilantes en la síntesis de *N*-glicósidos mediante la glicosilación de péptidos que contienen asparagina⁶¹, además, los donantes de PTFA han encontrado aplicación en muchas otras síntesis de oligosacáridos y glicoconjugados.⁶²⁻⁶⁴

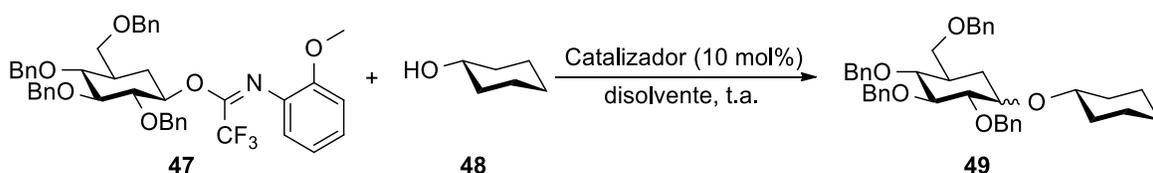
En muchos casos, los requisitos para las reacciones de glicosilación descritos anteriormente se cumplen con el método del tricloroacetimidato:

- Los tricloroacetimidatos de *O*-glicosilo se forman fácilmente y son generalmente estables a temperatura ambiente, además bajo catálisis ácida, son donadores de glicosilo extremadamente buenos.
- La liberación de tricloroacetamida no básica cumple con los requisitos para la catálisis ácida. El grupo saliente no consume el ácido y, por lo tanto, solo se requiere una cantidad catalítica del ácido de Lewis.
- La tricloroacetamida no es ácida; por lo tanto, la acidez del medio de reacción, determinada por la cantidad de catalizador, se mantiene durante el transcurso de la reacción.
- La glicosilación es básicamente una reacción de condensación. En este procedimiento, el agua se une al tricloroacetnitrilo durante la formación de la tricloroacetamida. Por tanto, no se requieren agentes secantes.
- La tricloroacetamida puede eliminarse de la mezcla de reacción y transformarse de nuevo en tricloroacetnitrilo. Por lo tanto, este método es rentable y respetuoso con el medio ambiente incluso a gran escala.
- Ni en la formación de tricloroacetimidatos de *O*-glicosilo ni en la reacción de glicosilación se producen cantidades equivalentes o mayores de sales. Por tanto, no se requieren costosas bases estéricamente impedidas.

Por el momento se requieren más estudios sobre otros imidatos de *O*-glicosilo con grupos fuertemente atractores de electrones para evaluar completamente sus

propiedades como donadores de glicosilo, por ejemplo Kowalska y Pedersen informaron sobre el uso de trifluoroacetimididas de *N*-(orto-metoxifenil) como donantes de glicosilos, como alternativa al uso de TFA.⁶⁴

Los donadores de glicosilo de trifluoroacetimida de (*N*-fenil) se preparan a partir de hemiacetales mediante su tratamiento con trifluoroacetimidoil de (*N*-fenil) y una base. Una clara ventaja sobre el TFA es que la reacción es reversible y resulta en una mezcla anomérica que puede funcionalizarse con grupos electroattractores o donadores en su grupo arilo, lo que permite ajustar la reactividad del donante. En este estudio, la síntesis de **47** se optimizó y se utilizó como donador, y el ciclohexanol **48** se utilizó como receptor de glicosilo, empleando diferentes catalizadores, como TMSOTf, BF₃OEt₂ o Fe(OTf)₂, de los cuales se obtuvo el glicósido esperado **49** con selectividad α en una proporción de 10:1 α : β y buenos rendimientos cuando se utilizó Et₂O como solvente (Esquema 8).



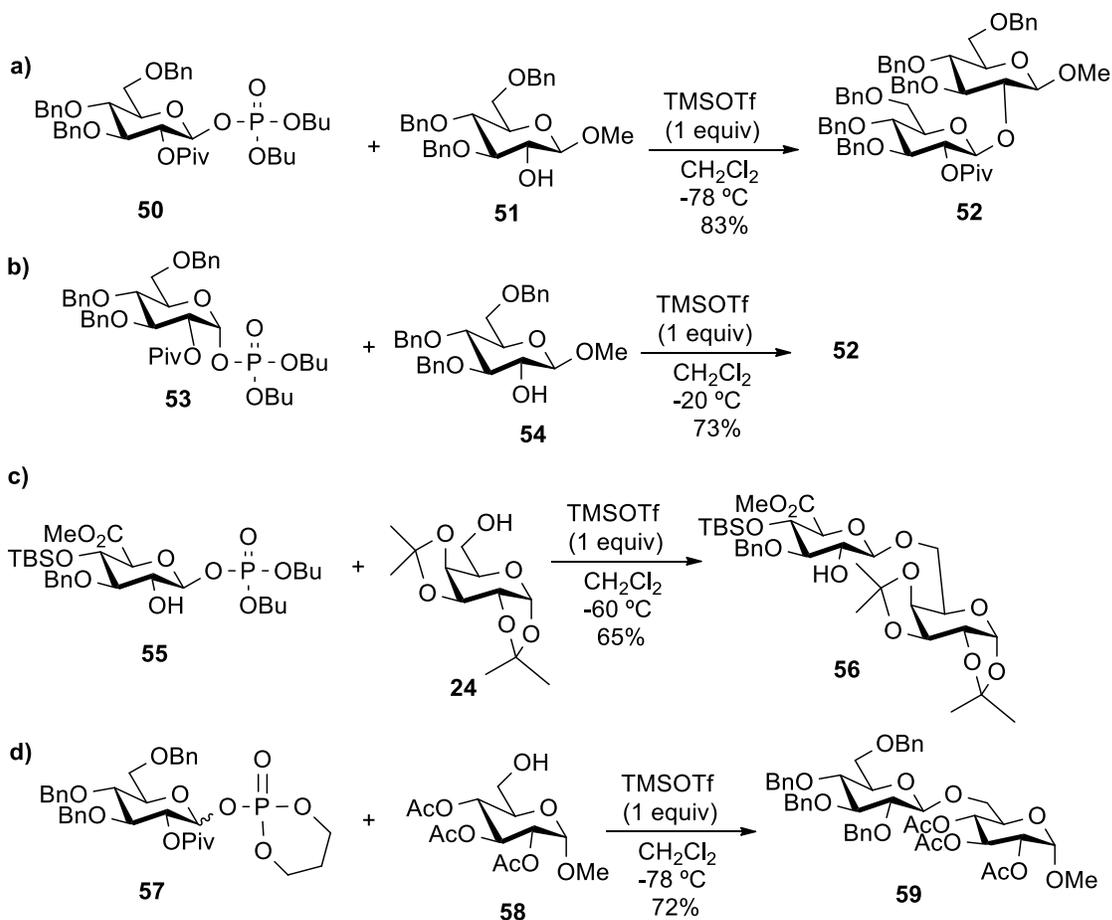
Esquema 8. Reacción de glicosilación utilizando *N*-(orto-metoxifenil)trifluoroacetimididas como donadores de glicosilo.

1.1.7 Fosfatos y fosfitos de glicosilo

La preparación de fosfatos de glicosilo, por ejemplo, mediante el tratamiento de tricloroacetimidatos de *O*-glicosilo con ácido fosforoso, ha atraído mucha atención desde principios de la década de 1980 debido a su importancia en los procesos biológicos.⁶⁵ Desde entonces han surgido otros enfoques.⁶⁶ Al igual que los donantes de tricloroacetimidato, los fosfatos de α - y β -glicosilo se pueden preparar fácilmente y son lo suficientemente estables como para almacenarse durante varios meses a 0 °C. Los isómeros α se pueden formar a partir de los isómeros β mediante anomerización catalizada por ácido. Se han realizado

manipulaciones de grupos protectores directamente sobre fosfatos de glicosilo, lo que hace que la preparación de donantes de fosfato sea más flexible.⁶⁷

Hasta donde sabemos, el primer uso de fosfatos de glicosilo como donantes de glicosilo se informó en la década de 1980.⁶⁸ Schmidt et al. investigaron las propiedades de glicosilación de los fosfatos de glicosilo, que resultaron ser donadores mucho menos eficientes que los tricloroacetimidatos de O-glicosilo correspondientes.⁶⁹ Por lo tanto, se prestó poca atención a la utilidad sintética de los fosfatos de glicosilo hasta hace poco.⁷⁰ Seeberger et al. seleccionaron una serie de ácidos de Lewis como activadores para los donantes de fosfato de glicosilo y llegaron a la conclusión de que solo los reactivos de triflato de sililo, como TMSOTf y TBSOTf, podían garantizar reacciones de glicosilación de alto rendimiento. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dio resultados modestos y la eficacia de los ácidos próticos, como TfOH y TsOH, fue muy baja.⁷¹ Así, la mayoría de las reacciones de glicosilación con donantes de fosfato han sido promovidas por TMSOTf (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de glicósidos con fosfatos de glicosilo como donadores.

El β -glicosilfosfato **50** más reactivo podría activarse a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, mientras que el correspondiente isómero α **53** usualmente requería una temperatura más alta para la activación (Esquema 9a, b).⁷² Además, se desarrolló un enfoque de glicosilación regioselectiva con donantes de fosfato mediante el uso de bloques de construcción críticos, como el **55**, con propiedades de donador y receptor (Esquema 9c). Tal enfoque minimiza el número de manipulaciones de grupos protectores requeridas en la síntesis de oligosacáridos. Otra característica interesante de los donadores de fosfato es la formación de glicósidos 1,2-*trans* a bajas temperaturas, incluso con un grupo no participante en la posición 2 (Esquema 9c, 9d).

1.2 Influencia de los disolventes y aditivos

A pesar de que la mayoría de las glicosilaciones cuentan con características propias tanto de una S_N1 y una S_N2 , hoy en día es ampliamente aceptado que el mecanismo exacto puede situarse en un espectro de mecanismos que comprende desde un mecanismo S_N1 disociativo hasta un mecanismo S_N2 asociativo.⁷³⁻⁷⁵ En la mayoría de los casos, a la partida del grupo saliente, se forma un complejo intermediario, el oxocarbenio-contraión, siendo el último el grupo saliente aniónico u otro anión presente en la reacción. Mientras más iones oxocarbenio separados de sus contraiones (SIP) se formen, la glicosilación tenderá a seguir un mecanismo S_N1 . Y, a medida que se formen más iones oxocarbenio adyacentes a sus contraiones (CCIP), se dice que la reacción procede vía S_N2 . En estas circunstancias, la velocidad de reacción dependerá principalmente en la estabilidad del ion oxocarbenio, mientras que, la estereoselectividad dependerá únicamente en el ataque nucleofílico preferencial del aceptor de glicosilo al centro anomérico del donador de glicosilo.

En este marco, se ha referido a dos hipótesis generales que describen el rol de los disolventes en las reacciones de glicosilación: la hipótesis de *coordinación de solventes* y la hipótesis de *distribución de conformeros y contraiones*.^{76, 77} En términos generales, la naturaleza y las propiedades físicas de un disolvente dado afecta tanto la velocidad, rendimiento y estereoselectividad de la glicosilación.⁷³ La primera hipótesis prevé que una molécula de disolvente coordina con un lado del centro anomérico del donador de glicosilo activado para formar especies covalentes y procede a través de una S_N2 . Consecuentemente, la cara por la cual coordinó la molécula de disolvente queda bloqueada y el nucleófilo entrante puede solo atacar por el lado restante u opuesto. Así, la estereoselectividad es controlada. El ejemplo evocado más frecuente de lo último es el bien documentado efecto nitrilo, donde el disolvente acetonitrilo coordina con la cara α del catión oxocarbenio (formando el intermediario de nitrilo), de tal manera que inhabilita por protección estérica el ataque nucleofílico a la cara α y por lo tanto favorece la formación de glicósidos ecuatoriales. Por otro lado, Satoh et al. a

través de estudios de mecánica cuántica y simulaciones de dinámica molecular clásica sobrellevados en los iones de oxocarbenio sugirieron en cambio la hipótesis de *distribución de conformeros y contraiones*.⁷⁷ Sus resultados indicaron que, bajo el efecto nulo de la participación de grupos vecinales (NGP), la conformación del catión oxocarbenio y por lo tanto la posición relativa del respectivo contraión estaba en función del disolvente. Cuando se utilizó acetonitrilo como disolvente, se evidenció una conformación de bote B_{2.5} en el catión oxocarbenio y se encontró que su contraión residía cerca del catión oxocarbenio predominantemente en lado α . Por lo tanto, se obtuvo principalmente el glicósido β . En contraste, cuando se empleó un disolvente apolar como el tolueno, se favoreció una conformación de silla media ⁴H₃ y el contraión se ubicó cercano a la cara β , promoviendo así la formación del glicósido α tras el ataque nucleofílico del receptor de glicosilo.^{76, 77}

Finalmente, los solventes y aditivos asocian o disocian los cationes oxocarbenio de sus contraiones y, respectivamente, dictan si el contraión tiene o no un rol en la reacción. Un disolvente no disociativo, que con frecuencia es no polar a débil polar, estabiliza los CCIP. Por otra parte, los disolventes disociativos, caracterizados por su gran polaridad, estabilizan los SIP.⁷³ Adicionalmente, no ha sido descartada la influencia del disolvente sobre el equilibrio entre especies covalentes y pares de iones.⁷⁵

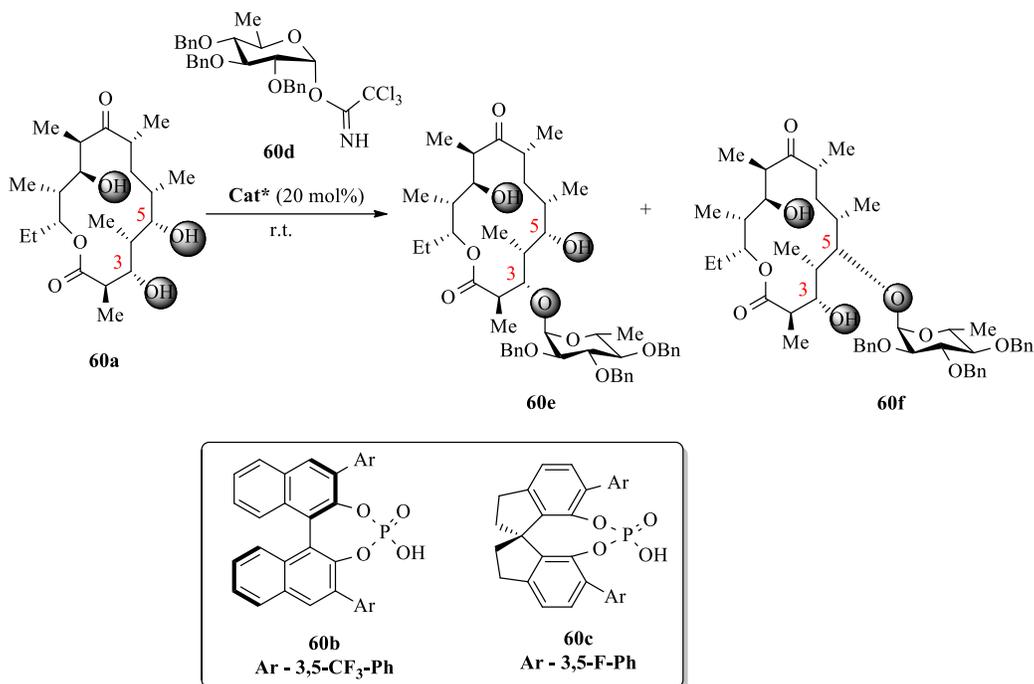
Aquí, los efectos de los disolventes y aditivos en las reacciones de glicosilación se presentan de acuerdo con el tipo de organocatalizador utilizado: ácidos de Brønsted, tioureas, organoborados y otros organocatalizadores emergentes.

1.2.1 Influencia de disolventes y aditivos en catalizadores basados en ácidos de Brønsted

Inspirados por el trabajo de Miller y colaboradores^{78, 79} aunado con el gran desafío y necesidad de lograr glicosilaciones selectivas de polioles naturales complejos, Tay et al. centraron su atención en ácidos quirales como catalizadores que pudieran emular la Eritronolida micarosiltransferasa (eryBV) para controlar

selectivamente el sitio de glicosilación de polioles complejos.⁸⁰ Específicamente, proporcionaron el primer acercamiento no enzimático para funcionalizar con alta selectividad diferentes receptores de glicosilo tanto en las posiciones C5 y C4 de los donantes de glicosilo (macrolactonas de 14 miembros de alta importancia médica) 6-deoxi-eritronolida-B **60a** y la oleandomicina. En este sentido, el glicosilo **60a** es un precursor biogénico de las eritromicinas A y B, antibióticos macrólidos de 14 miembros, que deben ser glicosilados en la posición C3 y en la posición C5 para permitir la oxigenación esencial en la posición C12 que provee la actividad antibiótica. Las condiciones de reacción de optimización y selectividad se llevaron a cabo en el donador de glicosilo desprotegido **60a** y el aceptor de glicosilo **60d**. El catalizador desarrollado a partir de BINOL (*S*)-**60b** arrojó los mejores resultados para la formación del glicósido α -C5 **60f** en un disolvente apolar (Tabla 1, entrada 3), más una inversión en la configuración del catalizador, (*R*)-**60b**, junto con el uso de un disolvente medianamente polar proporcionó una selectividad 1:1 C5:C3 (Tabla 1, entrada 1 vs. 2). Considerando lo último y que los catalizadores basados en BINOL tienen un esqueleto sutilmente más flexible, el grupo de investigación decidió explorar catalizadores basados en SPINOL que tuvieran un patrón de sustitución similar al anillo fenilo del catalizador (*R*)-**60b** para fomentar la glicosilación en la posición C3. En relación con esto, el catalizador (*S*)-**60c** promovió efectivamente la formación selectiva del glicósido **60e** cuando la reacción fue conducida en diclorometano (Tabla 1, entrada 7 vs. 4-6). Finalmente, de manera peculiar el catalizador enantiomérico (*R*)-**60c** con el uso de tolueno resultó en la formación del glicósido C5 **60d** (Tabla 1, entrada 8).

Tabla 1. Estudios de optimización de la glicosilación de **60a** catalizada por ácido



fosfórico quiral.^a

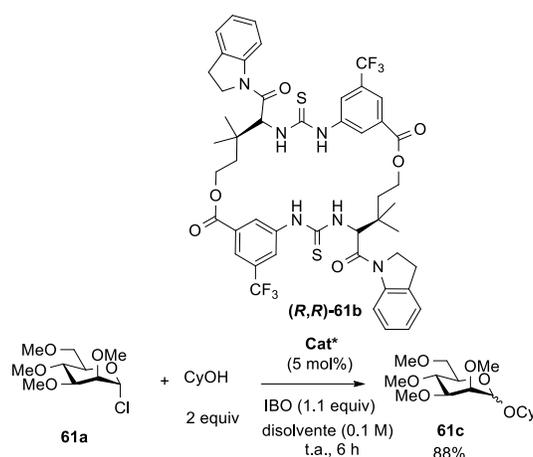
Entrada	Cat* (mol%)	Disolvente (conc.)	t (h)	Rend. (%)	60e	60f
1	(<i>R</i>)- 60b (20)	CH ₂ Cl ₂ (0.05 M)	26	50	50	50
2	(<i>R</i>)- 60b (20)	PhMe (0.20 M)	31	82	35	65
3	(<i>S</i>)- 60b (20)	PhMe (0.20 M)	30	98	1	99
4	(<i>S</i>)- 60c (20)	PhMe (0.10 M)	48	54	60	40
5	(<i>S</i>)- 60c (20)	PhCF ₃ (0.10 M)	64	83	63	37
6	(<i>S</i>)- 60c (20)	CH ₂ Cl ₂ (0.10 M)	64	57	71	29
7	(<i>S</i>)- 60c (30)	CH ₂ Cl ₂ (0.10 M)	72	82	73	27
8	(<i>R</i>)- 60c (20)	PhMe (0.10 M)	48	75	7	93

^aCondiciones de reacción: **60a** (1 equiv), **60d** (1.2 equiv)

1.2.2 Influencia de disolventes y aditivos en catalizadores basados en tioureas

En 2017, Jacobsen et al. utilizaron una serie de tioureas y ureas monoméricas quirales como catalizadores potenciales para la síntesis de *trans*-1,2-, *cis*-1,2- y 2-deoxi- β -glicósidos a partir de cloruros de glicosilo.⁸¹ Sin embargo, solo los catalizadores que contaban con dos grupos tiourea enlazados resultaron en una metodología eficiente y selectiva para la construcción de enlaces β glicosídicos. En cuanto a la optimización de disolventes, estudiada con el donador de glicosilo **61a** y ciclohexanol (CyOH) como receptor, se encontró que *o*-diclorobenceno (*o*-DCB) dio el mejor resultado en general (Tabla 2, entrada 8 vs. 1-7). Después, con el fin de retirar el HCl generado como derivado de la reacción y optimizar aún más las condiciones, se evaluaron aditivos alcalinos, evidenciando al óxido de isobutileno (IBO) como el eliminador de ácido más eficiente (Tabla 3, entrada 2 vs. 1, 3-8)

Tabla 2. Influencia de disolventes en la glicosilación catalizada por bis-tiourea macrocíclica **61b**^a



Entrada	Disolvente	Rendimiento (%)	α : β ^a
1	DMF	6	59:41
2	THF	12	41:59
3	CH ₂ Cl ₂	38	14:86
4	Et ₂ O	43	9:91
5	TBME ^b	40	9:91
6	CPME ^c	46	7:93
7	Tolueno	63	5:95
8	<i>o</i> -diclorobenceno	89	4:96

^aSelectividad anomérica determinada por RMN y HPLC a partir del crudo de reacción.

^bTBME (metil terbutil éter).

^cCPME (ciclopentil metiléter).

Tabla 3. Influencia de aditivos alcalinos en la glicosilación catalizada por bis-tiourea macrocíclica **61b**^a

Entrada	Aditivo	Rendimiento (%)	$\alpha:\beta$ ^b
1	-	7	7:93
2	IBO	53	5:95
3	NaHCO ₃	38	5:95
4	K ₂ CO ₃	40	5:95
5	Et ₃ N	3	22:78
6	Piridina	2	25:75
7	Na ₂ HPO ₄	42	5:95
8	Malla molecular, 4A	43	5:95

^aCondiciones de reacción: **61a** (1 equiv), CyOH (2 equiv), Cat **61b** (5 mol %), aditivo (2 equiv) and *o*-DCB (0.5 M) a t.a., 3 h. ^bSelectividad anomérica determinada por RMN y HPLC a partir del crudo de reacción.

Teniendo en mente los reportes limitados de métodos catalíticos para la síntesis de *N*-glicósidos y aún más sus extensas aplicaciones en farmacología y biología, así como la gama de amidas que pueden incorporarse exitosamente, el grupo de investigación de Takemoto dirigió su atención a realizar *N*-glicosidaciones directas de amidas catalizadas por la tiourea de Schreiner **62b** junto con un donador de halógeno **62c** como catálisis cooperativa.⁸² Hipotetizaron que, un ácido de Lewis medio, tal como la sal 2-iodasolio **62c**, podría proveer la acidez suficiente para incrementar la capacidad donante de puentes de hidrógeno del catalizador **62b** para que el donador de glicosilo **62a** pudiera ser activado con una amplia tolerancia de grupos funcionales. Los estudios iniciales realizados en el donador de glicosilo **62a** y la asparagina protegida **62f**, mostraron que el catalizador **62b** o cocatalizador **35c** no podían sobrellevar por sí solos la reacción (Tabla 4, entrada 1-2) y un incremento en la formación del *N*-glicósido **62g** y su producto intermediario *N*-acilortoamida **62j** se indujo cuando se incluyeron ácidos de Brønsted (Tabla 4, entrada 3-4). Suscitado por lo último, la combinación de **62b** con **62c** proporcionó **62h** como producto mayoritario (Tabla 4, entrada 5). Además, cuando la sal de azolio **62d** se utilizó como cocatalizador (Tabla 4, entrada 6) la reacción se restringió, sugiriendo que la formación del puente de halógeno entre el átomo de sulfuro del catalizador **62b** y el co-catalizador **62c** es esencial. A continuación, fue investigada la influencia de disolventes (Tabla 4, entrada 7-9), pero dada la solubilidad general de amidas en DCM y que no se observaron

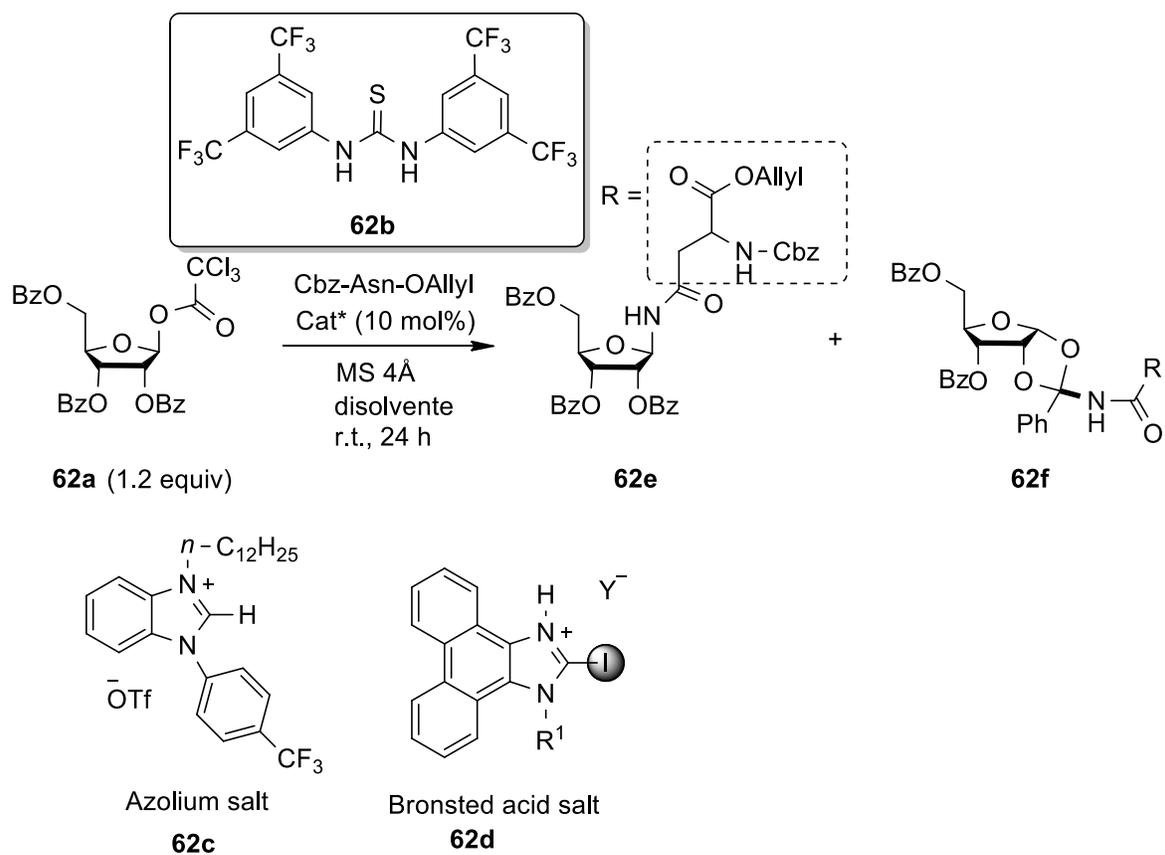
cambios significativos con otros disolventes, se escogió al DCM como el disolvente óptimo.

Adicionalmente, Takemoto et al. investigaron si periodos de reacción más largos con las condiciones de reacción optimizadas podrían impulsar el rearrreglo de **62e** a **62f**, pero en su lugar encontraron que la sal del ácido de Brønsted **62d** permitía esta última conversión.⁸² A la luz de esto, **62d** fue empleado como catalizador con las condiciones de reacción optimizadas y fomentó exitosamente y sin aditivos o cocatalizadores añadidos la *N*-glicosilación directa. Finalmente, y en conjunto, reportaron que ambos métodos catalíticos toleraron una gama amplia de amidas y donadores de glicosilo y demostraron ser particularmente útiles para la industria farmacéutica.

1.2.3 Influencia de disolventes y aditivos en catalizadores organoborados

Entre 2011 y 2014, el grupo de investigación de Taylor evidenció la regioselectividad y la β -selectividad preferencial de glicosilaciones utilizando ácido borónico como catalizador.^{83, 84} Sin embargo, todavía hacía falta desarrollar metodologías que abarcaran tanto regioselectividad como estereoselectividad que utilizaran donadores de glicosilo fácilmente accesibles y toleraran un amplio espectro de grupos funcionales. Mas recientemente, Taylor et al. reportaron altos niveles de selectividad 1,2-*trans* obtenida a partir de los fácilmente accesibles metanosulfonatos de glicosilo bajo la catálisis de ácido borónico y la ausencia de NGP.⁸⁵ La influencia de los disolventes fue inicialmente evaluada, mostrando que el DCM daba los mejores resultados generales (Tabla 5, entrada 1 vs. 2-5). Después, para favorecer aún más la reacción de los sulfonatos de glicosilo, investigaron la influencia de aditivos alcalinos amínicos, encontrando que las aminas más voluminosas estéricamente exhibían mejores rendimientos y estereoselectividad (Tabla 6, entrada 3 vs. 1-2). Adicionalmente, se reveló que el catalizador **63c** podía ser reducido hasta 8 mol% sin afectar el resultado de la glicosilación y que, en la ausencia del catalizador, la estereoselectividad se veía principalmente perjudicada (Tabla 6, entrada 4-5).

Tabla 4. *N*-glicosilaciones catalizadas por **62b** con aditivos.



^aCondiciones *i*Pr₂NEt, Ms₂O (1.2 equiv), cat **63b** (0.1 equiv).

^bConversión de **63a** determinada por HPLC del crudo de reacción.

^cDeterminado por HPLC del crudo de reacción.

Tabla 6. Influencia de aditivos en las reacciones de glicosilación catalizadas por **63c**.

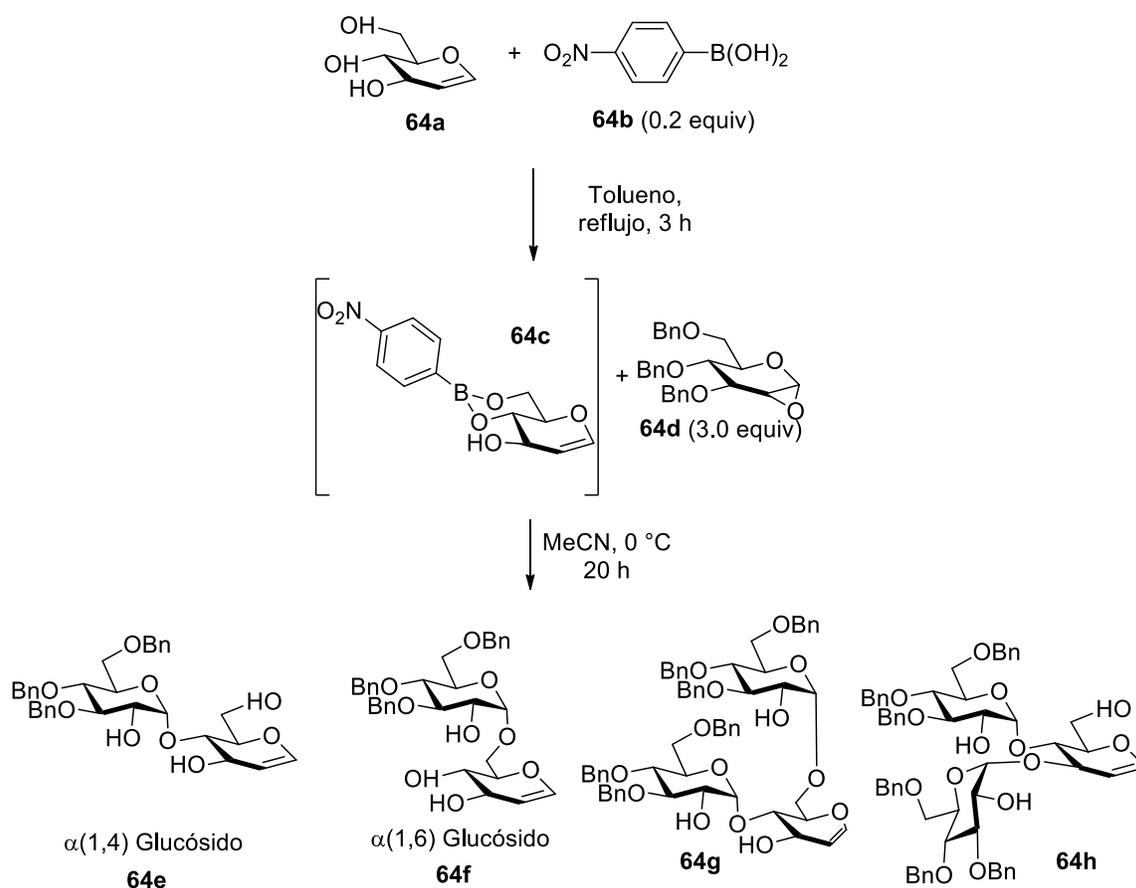
Entrada	Base	Receptor (equiv)	Catalizador 63c (equiv)	Conv. (%) ^a	$\alpha:\beta$ ^b
1	<i>i</i> Pr ₂ NEt	1.5	0.2	83	1:6.1
2	Et ₃ N	1.5	0.2	76	1:2.4
3	PMP ^c	1.5	0.2	88	1:8.7
4	PMP	1.2	0.1	85	1:8.4
5	PMP	1.2	-	71	2:1
6	PMP	0.8	0.08	80	1:10

^aConversión de **63a** determinada por HPLC del crudo de reacción. ^bDeterminado por HPLC del crudo de reacción. ^cPMP: 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina.

Por su parte, se han desarrollado numerosas estrategias para la síntesis de glicósidos 1,2-*cis* y se le ha dado especial atención a aquellas que regulan simultáneamente la regio y estereoselectividad sin emplear ningún grupo protector. En 2018, bajo las condiciones previamente reportadas en una glicosilación estereoselectiva 1,2-*cis*- α catalizada por ácido borónico, el mismo grupo de investigación reportó el primer enfoque de una glicosilación 1,2-*cis* altamente regio y estereoselectiva con donadores 1,2-anhidro y aceptores desprotegidos mediante el uso de ácido *p*-nitrofenilborónico como catalizador y agua como aditivo.⁸⁶ Los resultados iniciales evidenciaron una baja reactividad hacia la formación del glicósido $\alpha(1,4)$ **64e** y en cambio se indujo una sobrerreacción hacia la formación de los trisacáridos **64f** y **64g** (Tabla 7, entrada 1). Con base en estos resultados, el grupo de investigación sugirió que el complejo de éster borónico, formado por la glicosilación de **64a** y el éster borónico derivado del aceptor de glicosilo **64d**, activaba otro donador de glicosilo independiente **64a** y consecuentemente la glicosilación α -estereoselectiva secuencial para formar los trisacáridos **64f** y **64g**. Con el fin de anteponerse a esta sobrerreacción, hipotetizaron que la adición de agua podría hidrolizar velozmente el complejo de éster borónico y por lo tanto inhibir la formación de los trisacáridos. Al sobrellevarse, la reacción procedió más

rápido y el glicósido **64e** se obtuvo eficientemente sin la formación adicional de ningún trisacárido (Tabla 7, entrada 2-3). Asimismo, esta metodología resultó también ser efectiva utilizando varios aceptores de glicosilo desprotegidos y para la glicosilación de glicósidos naturales desprotegidos.

Tabla 7. Influencia de agua como aditivo en las glicosilaciones catalizadas por ácido p-nitrofenilborónico **64b**^a

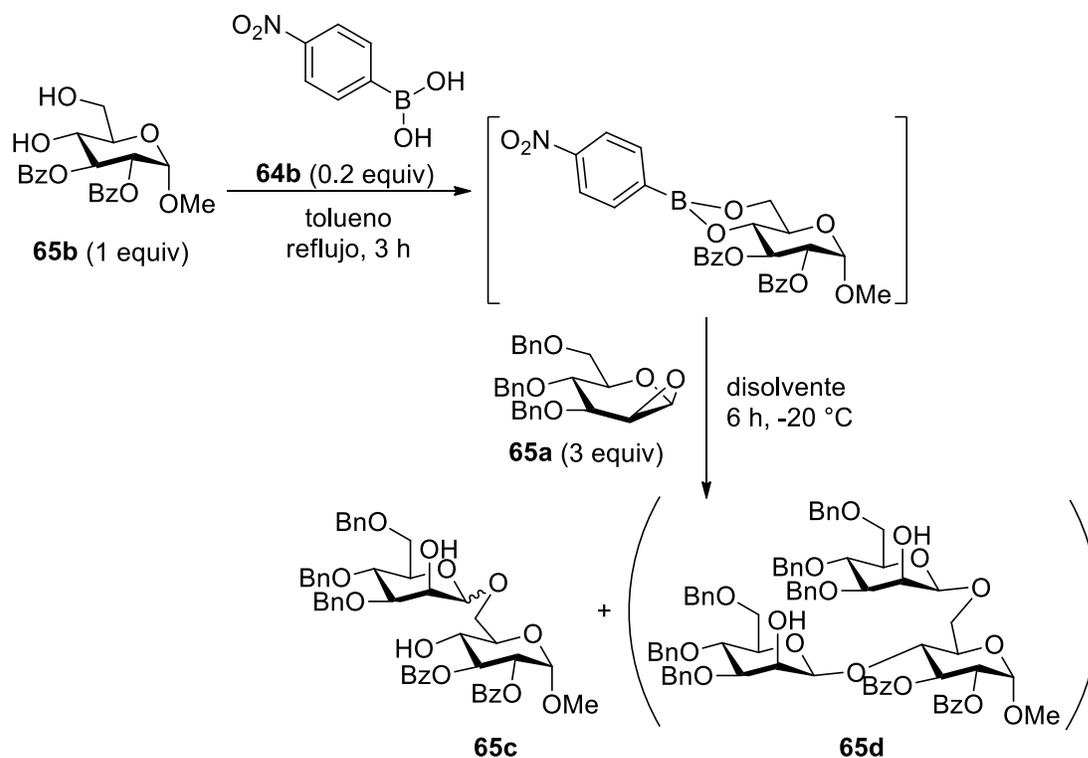


Entrada	H ₂ O (equiv)	Rendimientos (%)	
		$\alpha(1,4)$ glicósido	$\alpha(1,6)$ glicósido
1 ^a	0	49	trazas
2 ^b	5	92	6
3 ^b	10	85	9

^aTrisacáridos **64g** y **64h** producidos en 8% y 15%, respectivamente. ^b No se detectó formación de trisacáridos.

El grupo de Toshima y Takahashi presentó en 2017 una nueva metodología regio y estereoselectiva para la síntesis de 1,2-*cis*- β -manósidos al utilizar ácido borónico **64b** como catalizador⁸⁷. Las glicosilaciones corrieron satisfactoriamente en condiciones suaves con altos rendimientos y sin aditivos añadidos para proporcionar el β -manósido **65c**, utilizando nuevamente donadores 1,2-anhidro **65a** y un diol **65b** como receptor de glicosilo. Después de examinar la influencia de los sustituyentes del catalizador y optimizar la temperatura de reacción, fue investigada la influencia de los disolventes, encontrado al acetonitrilo como el disolvente que mayor rendimiento y selectividad proporcionó (Tabla 8, entrada 1 vs. 2-4). Cabe mencionar que, de la misma manera en que el grupo de Tanaka reportó una sobrerreacción, se indujo en pequeñas cantidades la formación del trisacárido **65d**, pero en cambio, se corrigió principalmente con el ajuste de temperatura. Finalmente, el método toleró un amplio espectro de receptores de glicosilo 1,3-diol y *cis*-1,2-diol y fue aplicada con éxito para la síntesis de una unidad de tetrasacárido de LPS.

Tabla 8. Influencia de disolventes en las glicosilaciones catalizadas por ácido borónico **64b**.^a



Entrada	Disolvente	Rendimiento 65c (%) ^a	$\alpha:\beta$ ^b
1	CH ₃ CN	90	Solo β
2	THF	81	6:94
3	CH ₂ Cl ₂	46	57:43
4	PhMe	56	48:52

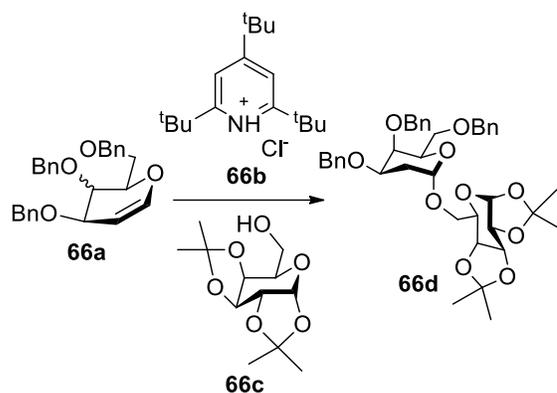
^aRendimientos aislados. ^bSelectividad anomérica determinada por RMN.

1.2.4 Influencia de solventes y aditivos en otros organocatalizadores emergentes

Inspirados en el uso frecuente de piridinas y pirimidinas voluminosas como secuestradores de ácido en glicosilaciones⁸⁸ y en varias reacciones, así como el reporte de una inversión estereoquímica en una glicosilación que incorporó a la 2,4,6-tri-*ter*-butilpiridina (TTBPY),⁸⁹ Gosh et al. investigaron si las sales de TTBPY podrían promover glicosilaciones estereoselectivas con diversos glicales para la síntesis de deoxihexosas.⁹⁰ Las glicosilaciones resultaron en altos rendimientos y estereoselectividades a una concentración del catalizador **66b** del 10 mol% e incluso a concentraciones de 1.1 equivalentes del aceptor de glicosilo **66c**. La influencia de disolventes fue estudiada al usar el donador tri-OBn-galactal **66a**, mostrando que los disolventes clorados débiles polares dieron los mejores rendimientos y una estereoespecificidad α completa (Tabla 9, entrada 1-2 vs. 3-5).

Empleando esta metodología y glicales adicionalmente optimizados como donadores, se logró una síntesis eficiente de glicósidos 2-desoxi y 2,6-didesoxi con alta estereoselectividad.

Tabla 9. Influencia de disolventes en las glicosilaciones catalizadas por la sal de TTBPY **66b**^a



Entrada	Disolvente	Rendimiento ^b (%)	α:β
1	CH ₂ Cl ₂	75	α
2	DCE	79	α
3	PhMe	44	α
4	CH ₃ CN	40	α
5	<i>m</i> -xyl	41	α
6	PhH	25	α
7	THF	67	α

^aCondiciones de reacción: 0.12 mmol de **66a**, 0.13 mmol de **66c** y 20 mol% de **66b**, 24 h

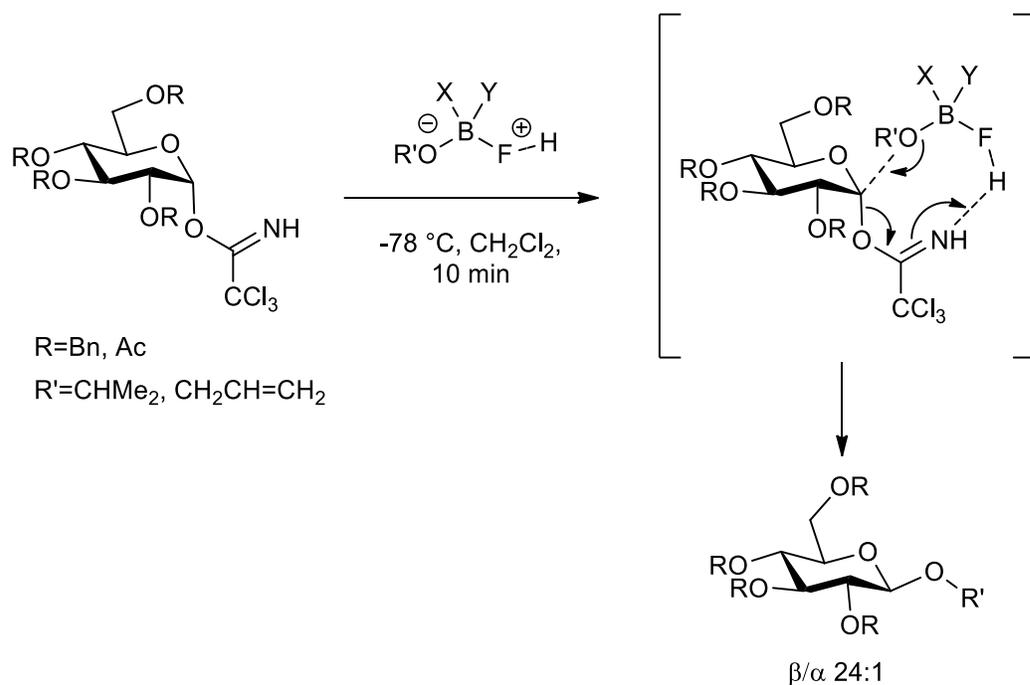
^bSelectividades anoméricas determinadas de crudos de reacción por RMN.

1.3 Derivados organoborados catalizando la reacción de glicosilación

Los compuestos organoborados cumplen ciertas características que los hacen destacar como organocatalizadores, entre las que se pueden mencionar su bajo costo y toxicidad, además de que los sustituyentes derivados de boro se pueden incorporar fácilmente en moléculas orgánicas. Por otra parte, los compuestos que contienen enlaces carbono-boro son generalmente estables a una amplia gama de condiciones de reacción. En los compuestos organoborados, el boro trivalente tiene la capacidad de actuar como ácido de Lewis y en el caso de ácidos organoborados (por ejemplo, ácidos borónicos RB(OH)₂ y ácidos borínicos R¹R²BOH), las interacciones covalentes son reversibles con grupos funcionales ácidos, como hidroxilos y carbonilos; esta última propiedad ha sido aprovechada como base para la aplicación de ácidos organoborados en reconocimiento

molecular y para lograr complejos catalizador-sustrato que son aprovechados en procesos regio- y estereoselectivos.⁹¹

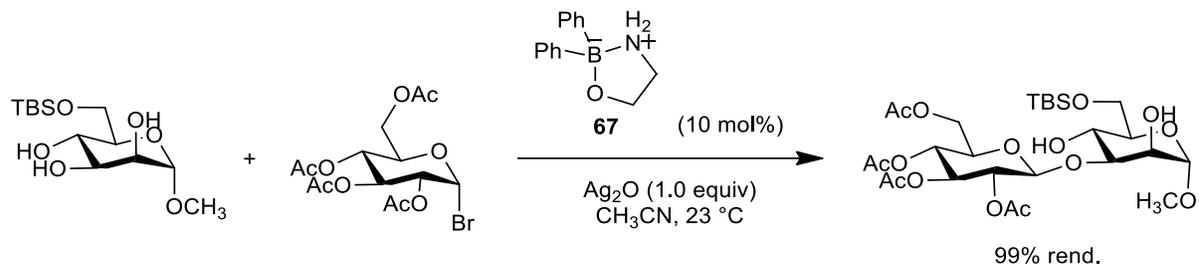
El grupo de Schmidt en 2011 llevó a cabo reacciones de glicosilación con distintos tricloroacetimidatos como donadores de glicosilo y utilizando difluoruro de fenil boro (PhBF_2) y fluoruro de difenilboro (Ph_2BF) como organocatalizadores;⁹² en este estudio encontraron que la estereoselectividad se favorecía a bajas temperaturas ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) en CH_2Cl_2 obteniendo productos β -glucopiranosidos con proporciones de hasta 24:1 β : α . Los autores buscaban un catalizador que activara al donador de glicosilo únicamente en presencia del activador, ya que los donadores de tricloroacetimidato son poco estables y en condiciones de activación tradicionales se ocasiona su descomposición como donadores, de manera tal que utilizaron tanto a PhBF_2 como Ph_2BF para catalizar la reacción de glicosilación, proponiendo la rápida formación de un aducto RO-B-F-H entre el catalizador y el receptor de glicosilo lo cual genera la activación del donador de glicosilo y mediante un complejo grupo saliente-catalizador-receptor se transfiere un protón al grupo saliente y se favorece la formación del enlace glicosídico con mejor estereocontrol que otros compuestos derivados de boro como BF_3OEt_2 o TMSOTf (Esquema 10).



Esquema 10. Glicosilación de tricloroacetimidatos usando PhBF_2 como organocatalizador.

Taylor et al. en 2011⁸⁴ evaluaron la capacidad de distintos catalizadores organoborados para promover glicosidaciones Koenigs-Knorr regioselectivas entre derivados de manosa protegidos únicamente en las posiciones C-1 y C-6 y glicosil haluros como donadores en presencia estequiométrica de sales de plata(I). Al optimizar las condiciones de reacción utilizando distintos derivados organoborados obtuvieron el disacárido β -1,3 en 99% de rendimiento con éster borinato y al llevar a cabo la reacción en presencia de tres distintos ácidos borónicos, este mismo disacárido se obtiene apenas en un 50% de rendimiento, con lo cual demostraron que los ácidos borónicos tienen una mejor actividad catalítica que los ácidos borónicos en acilaciones y alquilaciones de monosacáridos (Esquema 11). Una vez determinado que el ácido difenilborínico daba los mejores resultados, los autores estudiaron la reacción entre donadores de glicosilo que incluyeran distintos grupos protectores (acil, bencil y pivaloil) y un catálogo de 1,2-*cis* dioles como receptores de glicosilo (manósidos, galactósidos, fucósidos y arabinósidos),

en todas las reacciones obtuvieron buenos rendimientos y el β -disacárido mayoritario.

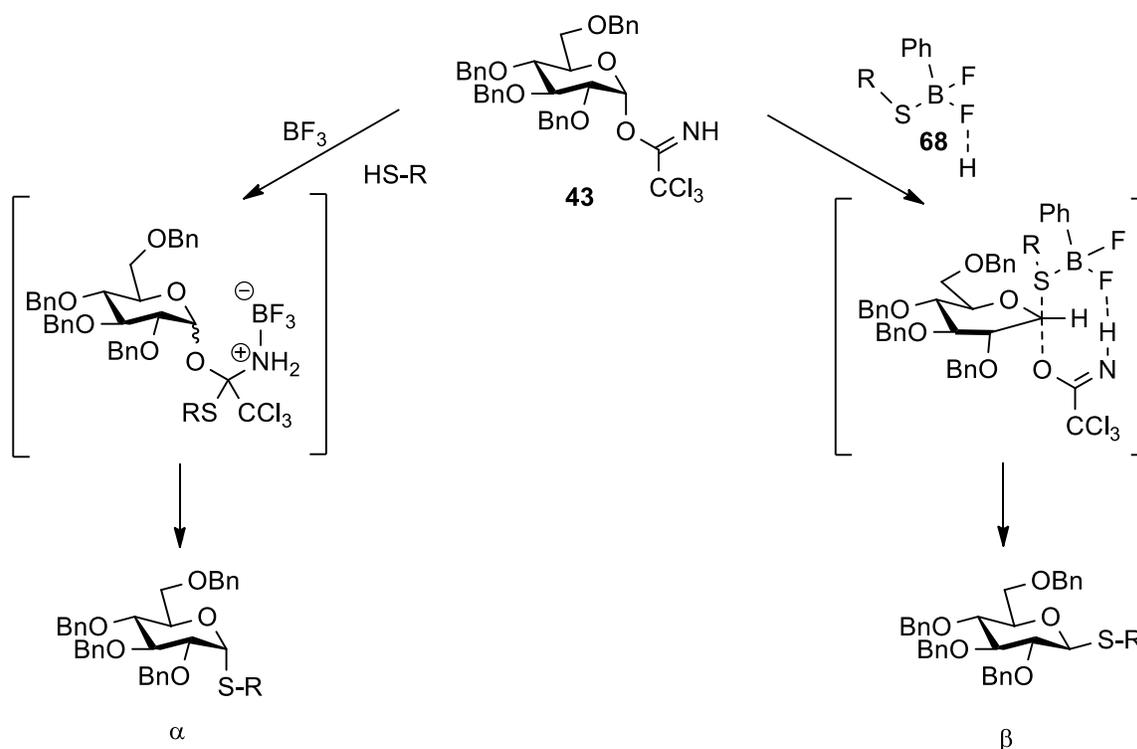


Esquema 11. Glicosilación regioselectiva de manosa utilizando un derivado de ácido difenilborínico **67** como catalizador.

Basándose en el trabajo de Taylor⁸⁴ en donde utilizaron PhBF_2 como organocatalizador y con la premisa de que el boro tiene una afinidad más baja por el azufre de los tioles que por el oxígeno de los alcoholes, en 2012 Kumar y Schmidt⁹³ encontraron interesante determinar si este mismo compuesto catalizaría reacciones con tioles y de ser así, si se llevaría a cabo la formación del aducto RS-B-F-H para la obtención de β -tioglicósidos.

Para ello estudiaron en primer lugar la reacción de glicosilación con isopropanetiolo como receptor de glicosilo y un α -glicosiltricloroacetimidato **43** como donador de glicosilo, al utilizar BF_3OEt_2 como catalizador a -42 °C bajo un procedimiento normal (adición del catalizador a una solución de receptor y donador de glicosilo) obtuvieron el anómero α , al llevar a cabo la reacción a menor temperatura (-78 °C) y en procedimiento inverso (adición del donador de glicosilo a una mezcla de receptor y catalizador) el resultado fue una mezcla anomérica con apenas ligera preferencia hacia el anómero β (1.5:1). Con estos resultados, el empleo de PhBF_2 resultó de interés, su empleo bajo procedimiento normal (5:1) e inverso (8:1) dio como resultado mayoritariamente el anómero β . Una vez establecidas las condiciones de reacción, la glicosilación se efectuó con distintos receptores (propanetiolo, dodecanetiolo, ciclohexanetiolo) mostrando preferencias en la formación de β -anómeros en proporciones desde 7:1 hasta 15:1. De igual manera, al utilizar distintos donadores (lactosiltricloroacetimidato, 2-azido- α -D-

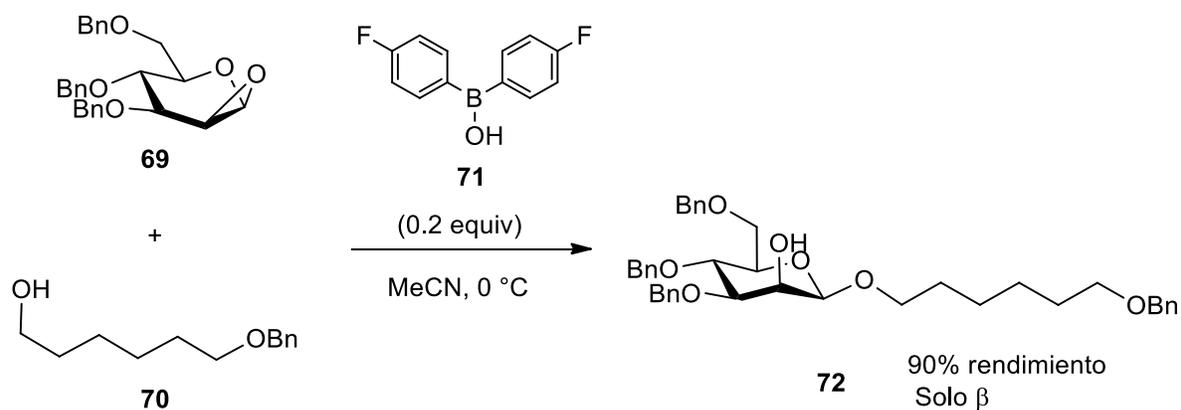
glucopiranosil tricloroacetimidato, y α -D-galactosiltricloroacetimidato) bajo las condiciones de reacción estandarizadas resultan productos β con proporciones que van de 15:1 hasta 25:1; todos estos resultados confirman la formación de un aducto **68** entre PhBF_2 y el grupo tiol y la subsecuente reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ con el donador de glicosilo (Esquema 12).



Esquema 12. Activación de O-glicosil tricloroacetimidatos **43** con fluoruros de boro en presencia de tioles como receptores de glicosilo.

El grupo de Toshima en 2016 reportó la glicosilación directa y β -estereoselectiva de 3,4,6-tri-O-bencil-1,2-anhidromanosa **69** utilizando tres ácidos arilborónicos distintos como catalizadores (ácido difenilborónico, ácido bis(4-metoxifenil)borónico y ácido bis(4-fluorofenil)borónico) y 6-O-bencil-1-hexanol **70** como receptor de glicosilo.⁹⁴ En dicho estudio encontraron que al efectuar la reacción en THF a -40 °C durante 24 horas los mejores resultados se obtuvieron con el uso de ácido borónico bis(4-fluorofenil) **71** de entre los tres catalizadores usados, ya que brinda

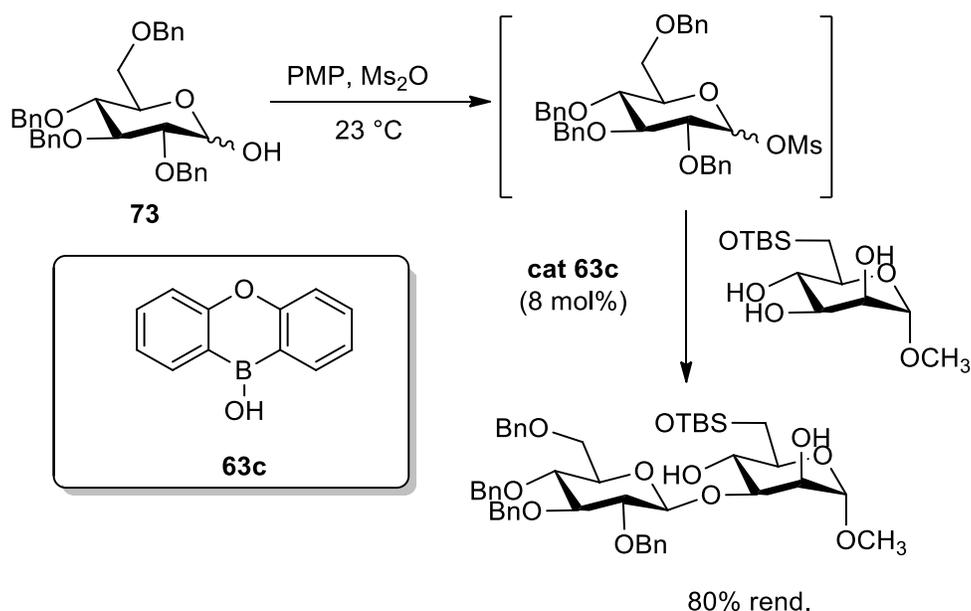
rendimientos de 64% con estereoselectividad de 17:83 α : β , debido a la presencia electroattractora del grupo fluoruro. Posteriormente, la reacción fue estudiada con distintos disolventes para mejorar la proporción utilizando tolueno, CH_2Cl_2 y MeCN, obteniendo con este último, rendimientos de 90% y únicamente el anómero β **72** (Esquema 13). Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción (24 h a 0 °C), estudiaron la glicosilación utilizando distintos alcoholes primarios y secundarios como receptores de glicosilo, obteniendo para la mayoría de ellos rendimientos superiores al 80% y en todos únicamente los productos β , con lo cual se demostró que el uso del ácido di(4-fluoro)fenil borínico es efectivo para reacciones de glicosilación directa y altamente β -estereoselectivas.



Esquema 13. Glicosilación de β -estereoselectiva de 1,2-anhidromanosa **69** utilizando ácido bis(4-fluorofenil)borínico **71** como organocatalizador.

Ese mismo año, Taylor y colaboradores, proponen un método para el acoplamiento regio y estereoselectivo de dioles y trioles con mesilatos usando un ácido diarilborínico como catalizador.⁸⁵ La idea de utilizar los mesilatos como donadores de glicosilo surge de las limitaciones encontradas en su trabajo anterior⁸⁴ en donde emplean bromuros y cloruros de glicosilo, los cuales resultan poco factibles ya que su preparación requería de reactivos fuertes que resultan poco compatibles con los enlaces glicosídicos. En la nueva propuesta para el uso del ácido diarilborínico como catalizador, en primer lugar, hacen reaccionar 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa **73** con anhídrido metanosulfónico y una amina, lo que lleva a la formación *in situ* de los mesilatos, los cuales una vez

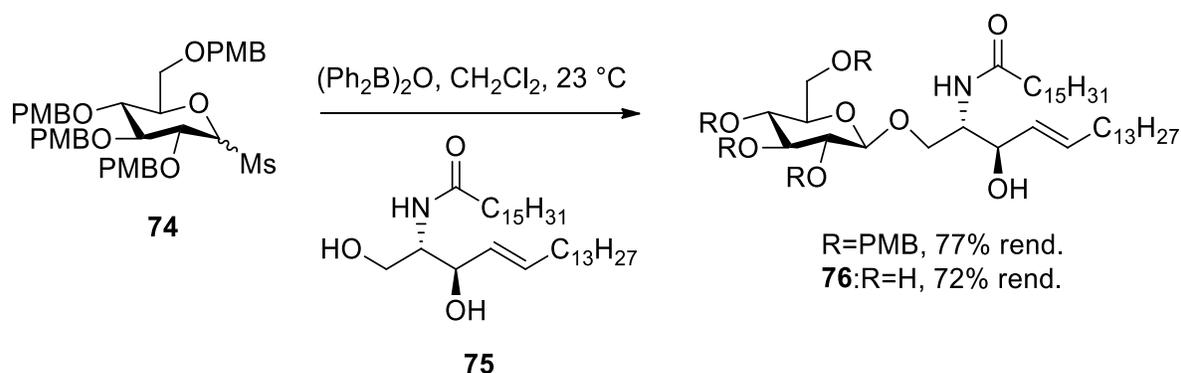
formados se adicionan directamente a una disolución del receptor de glicosilo con el catalizador; las mejores condiciones para esta reacción fueron a 23 °C durante toda la noche en CH₂Cl₂. En dicha reacción los autores evaluaron la selectividad de tres distintos ácidos borónicos, obteniendo la mejor β -selectividad (β/α 10:1) con 8 mol% del derivado de oxaborantraceno **63c** (Esquema 14). El protocolo previamente establecido fue utilizado para la construcción de diversos tipos de enlace glicosídico utilizando donadores de glicosilo derivados de glucopiranososa, galactopiranososa y arabinofuranosa. El catalizador derivado de oxaborantraceno **63c** muestra alta actividad catalítica para reacciones con distintos tipos de alcoholes, obteniendo mayoritariamente en cada una de ellas el β -disacárido en proporciones β/α que van desde 5.7:1 hasta 19:1.



Esquema 14. Glicosilación estereoselectiva catalizada por el ácido fenilborónico **63c** con glicosilmetanosulfonatos.

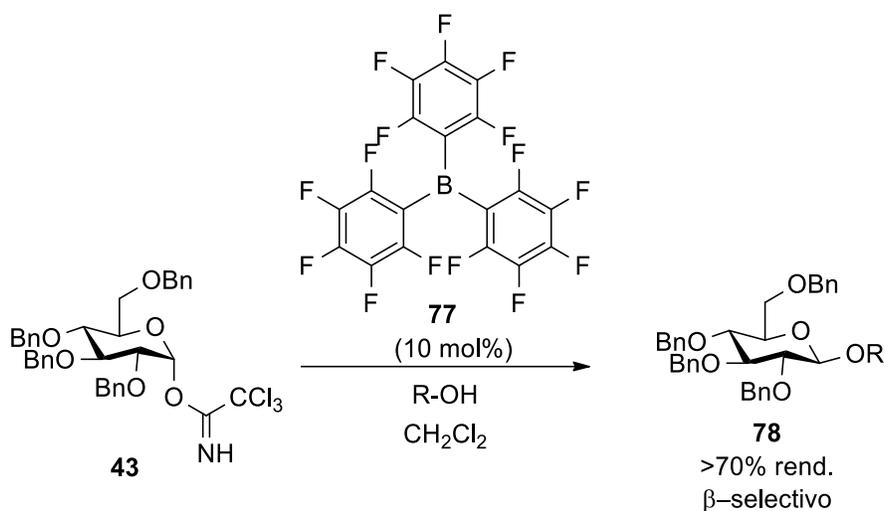
Este mismo grupo, basado en su investigación previa en la que determinaron la capacidad de los ácidos borónicos en la catálisis β -selectiva mediante el uso de mesilatos como donadores de glicosilo;⁸⁵ en 2017, utiliza un derivado fenilborónico para catalizar selectivamente reacciones de glicosilación entre el OH primario de una ceramida desprotegida y un glicano en la formación de glicoesfingolípidos,

una compleja clase de biomoléculas presentes en células de mamíferos y con diversos roles en fisiología.⁹⁵ En este trabajo acoplan *N*-palmitoil-D-eritrosfingosina **75** y un donador de glicosilo protegido con *p*-metoxibencil (PMB) **74** a partir del cual generan el mesilato *in situ* y en la presencia de anhídrido difenilborínico obtienen β -glucosilceramida **76** en 72% de rendimiento y selectividad de al menos 19:1 β/α (Esquema 15), con lo cual desarrollaron un procedimiento capaz de producir específicamente β -glicolípidos y sus derivados.



Esquema 15. Síntesis de β -glucosilceramida **76** utilizando un derivado difenilborínico como organocatalizador.

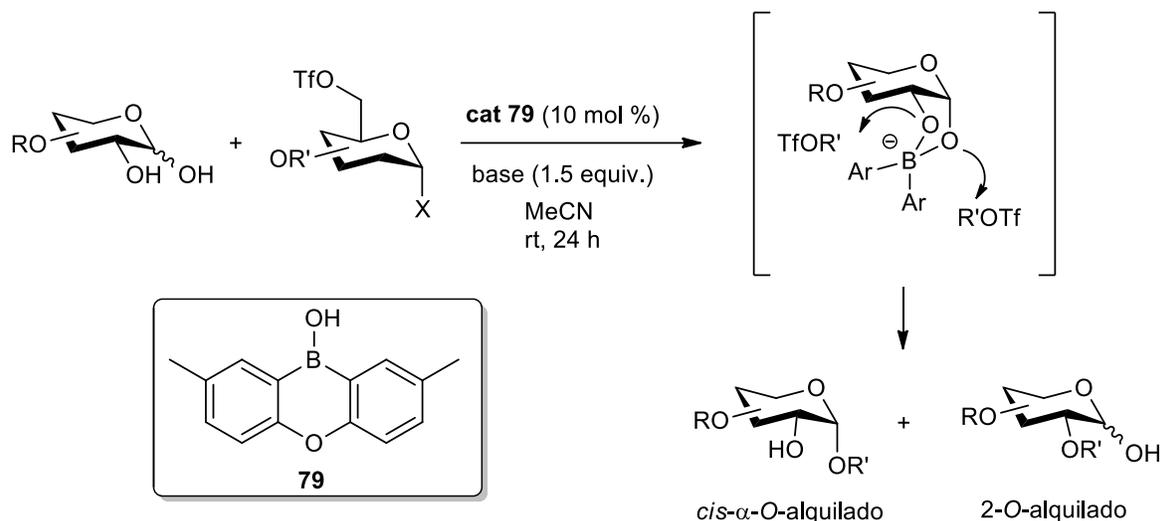
Tris(pentafluorofenil)borano (BCF) es un ácido de Lewis muy versátil usado como catalizador en un amplio número de reacciones: hidrogenaciones, hidrosilaciones, polimerización, entre otras. Kandasamy et al. en 2008, estudiaron la activación de donadores de glicosiltricloroacetimidato usando BCF, haciendo hincapié en su impedimento estérico y su naturaleza electroattractora debido a la presencia de tres grupos CF_3 .⁹⁶ Los autores llevaron a cabo reacciones de glicosilación utilizando BFC como catalizador, α -glucoimidato **43** como donante de glicosilo y diversos alcoholes (incluyendo *n*-butanol, hexadecan-1-ol, octadecan-1-ol) como receptores de glicosilo, obteniendo buenos rendimientos (76-92%) y β -estereoselectividad ($\alpha:\beta$ 1:7 a 1:19) (Esquema 16). Cuando se utilizaron azúcares-alcoholes, como galactosa, glucosa y manosa como donadores, la glicosilación resultó en los correspondientes disacáridos con rendimientos superiores al 82% y manteniendo la β -estereoselectividad.



Esquema 16. Glicosilación estereoselectiva promovida por tris (pentafluorofenil) borano (BCF) con donador de glicosilo tricloroacetimidato.

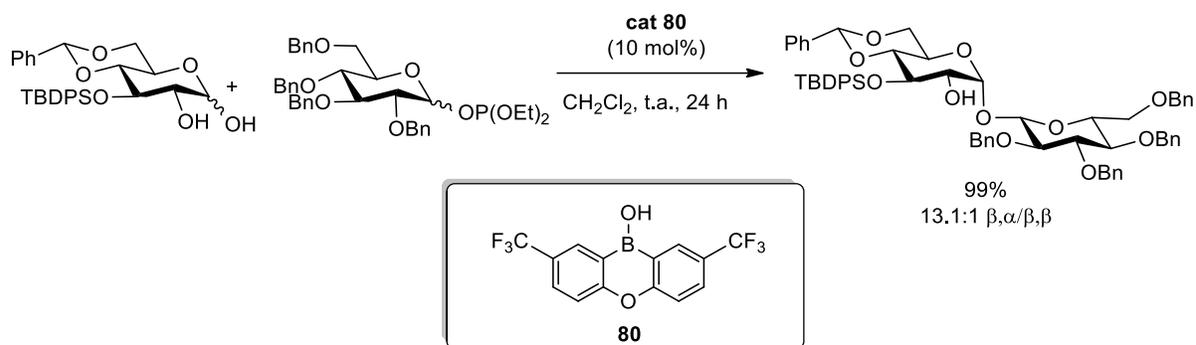
En 2019, el grupo de investigación de Takemoto reportó la *O*-alquilación anomérica de 1,2-dihidroxi glucosas a través del uso de complejos borados con ácidos borínicos para obtener 1,2-*cis*- α -glicósidos.⁹⁷ Para ello utilizaron ácido difenilborínico y algunos derivados sustituidos en *orto* y *para*, sin embargo, con estos compuestos como catalizadores, lograron la obtención del producto *cis*-deseado (18-58%) pero también la formación del compuesto 2-*O*-alquilado como subproducto (21-31%). Al utilizar un ácido borínico tricíclico **79** la *cis*-selectividad se vio favorecida (92%) disminuyendo además la formación del subproducto 2-*O*-alquilado (7%) (Esquema 17). Con las condiciones de reacción optimizadas, investigaron el alcance con diferentes dioles derivados de glucosa como donadores de glicosilo, notando que al modificar O-6 con un grupo protector voluminoso, el impedimento estérico disminuye dramáticamente la regioselectividad de la reacción, lo cual indica que la reacción no siempre requiere la protección de los grupos hidroxilo. Por otro lado, para obtener mejor regioselectividad, los grupos protectores en O-3 deben ser voluminosos para obtener el α -anómero exclusivamente y no observar la formación del subproducto 2-*O*-alquilado. De igual manera, investigaron el alcance de la reacción, pero modificando los grupos protectores de los triflatos que se usan como donadores

de glicosilo, obteniendo en todos los casos el producto *cis* mayoritario en buenos rendimientos.



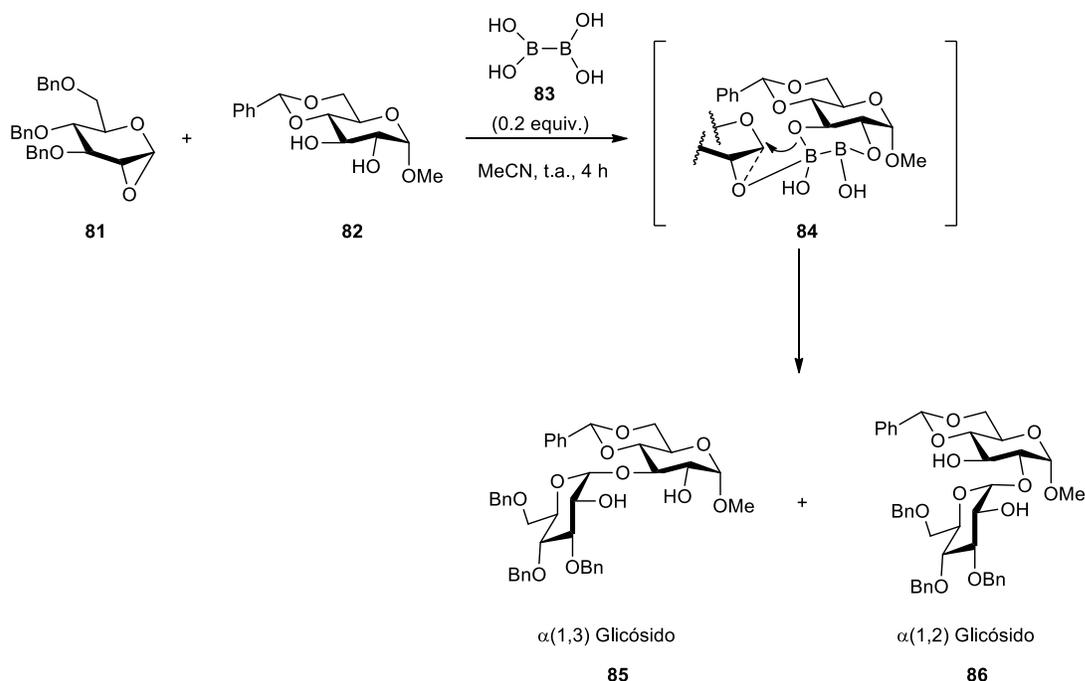
Esquema 17. O-alkilación anomérica catalizada por un compuesto organoborado.

Recientemente, el mismo grupo describió la síntesis estereoselectiva de 1,1'-disacáridos usando receptores 1,2-dihidroxiglicosil y donadores de glicosilo en presencia de un ácido borínico tricíclico como catalizador.⁹⁸ Para ello, en primer lugar, investigaron las condiciones de reacción para la síntesis de 1,1'- β,α -disacáridos utilizando varios catalizadores derivados de boro, un receptor de glicosilo 1,2-diol y glucosas 2,3,4,6-O-tetrabencil protegidas como donadores de glicosilo con distintos grupos salientes en la posición anomérica. El mejor resultado se obtuvo con el catalizador derivado de ácido borínico tricíclico bis-trifluorometilado **80**, a temperatura ambiente durante 24 horas, consiguiendo cuantitativamente el producto y siendo β,α -isómero el mayoritario. Los autores sugieren que este resultado se debe a la formación de un complejo éster mono-borinado con 1,2-dihidroxiglicosil, lo cual promueve la reacción deseada con alta estereoselectividad anomérica (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis esterocontrolada de 1,1'-disacáridos.

En 2020, el grupo de Takahashi⁹⁹ reportó la glicosilación regio y 1,2-*cis*-estereoeslectiva de azúcares 1,2-*trans* como receptores de glicosilo, catalizada por un compuesto diborado, esto a través de la hipótesis en la que el diol 1,2-*trans* y el diboro formarían una especie encargada de activar un donador 1,2-anhidro, la cual induciría la reacción de glicosilación para formar 1,2-*cis* glicósidos. Para probar su hipótesis, en primer lugar, utilizaron 3,4,6-tri-*O*-bencil-1,2-anhidroglucosa **81** como donador de glicosilo, un compuesto diboro **83** como catalizador y un diol 1,2-*trans*-**82** como receptor de glicosilo. Después de 4 horas a temperatura ambiente obtuvieron en 93% de rendimiento dos productos de glicosilación: *cis*-(1,3)-glicósido **85** y *cis*-(1,2)glicósido **86** en proporción 71:29, contrario a los pobres resultados regioselectivos (9% de rendimiento y proporción 40:60) obtenidos en la misma reacción pero usando ácido fenilfenilborónico como catalizador. Estos resultados sugirieron la formación de una especie estable de diboro **84** enlazada en 1,2 que posteriormente fue confirmada con estudios de ¹H RMN y la cual activa al donador de glicosilo sin necesidad de aditivos (Esquema 19). Al utilizar distintos dioles *trans*-1,2 notaron que los grupos protectores que proporcionan mayor impedimento estérico en las posiciones 4 y 6 afectan significativamente la regioselectividad de la glicosilación, favoreciendo los 1,2-*cis*-glicósidos.

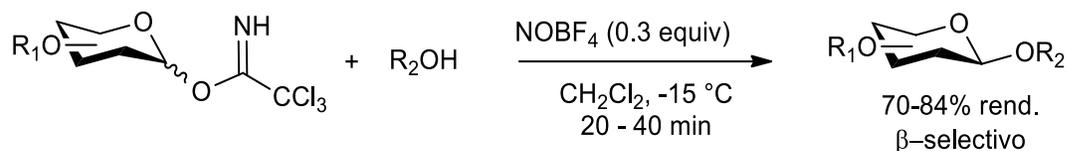


Esquema 19. Glicosilación del donador 1,2-anhidroglucosa **81** y un diol *trans*-1,2 **82** usando el compuesto diboro **83** como catalizador.

1.4 Otros organocatalizadores empleados

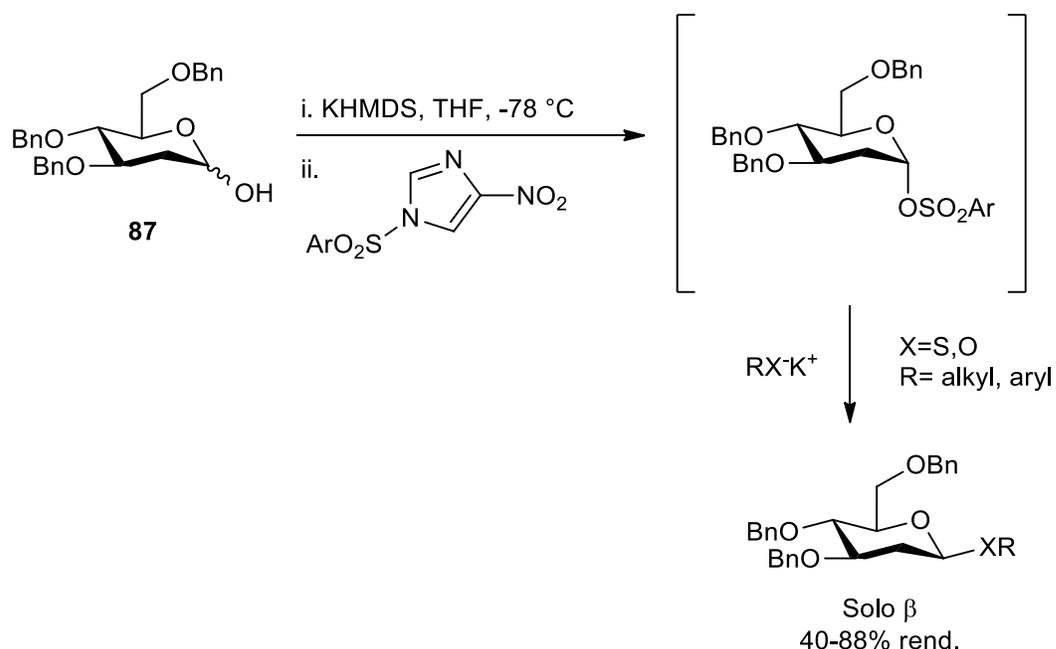
En 2012, Sau et al.¹⁰⁰ estudiaron la activación de glicosiltricloroacetimidatos con nitrosilo tetrafluoroborato (NOBF₄) como organocatalizador no metálico en reacciones de glicosilación estereoselectiva. Para ello utilizaron 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopiranosil tricloroacetimidato como donador de glicosilo, metanol como receptor de glicosilo y una cantidad catalítica de NOBF₄. Las condiciones de reacción que produjeron los mejores rendimientos de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopiranosido fueron a -15 °C durante 20 min en CH₂Cl₂; al llevar a cabo la glicosilación con β-glucopiranosil tricloroacetimidato obtuvieron el mismo β-glucopiranosido con un rendimiento similar (Esquema 20). Utilizan estas mismas o similares condiciones de reacción con una amplia variedad de derivados de tricloroacetimidato, así como receptores de glicosilo, todos en presencia de una cantidad catalítica de NOBF₄, obteniendo en cada caso productos de glicosilación con alto rendimiento y β-estereoselectividad en el enlace glicosídico, a través de

una metodología rápida, que no requiere aditivos o genera subproductos metálicos. Este trabajo resalta que la estereoquímica de los productos de glicosilación al utilizar NOBF_4 como catalizador, es independiente de la estereoquímica de los derivados de tricloroacetimidato.



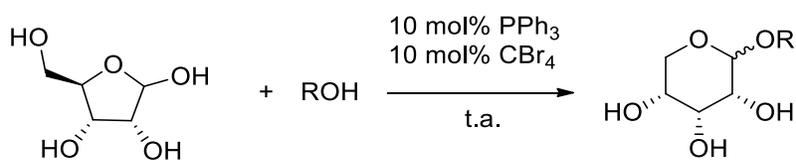
Esquema 20. Glicosilación estereoselectiva de glicosiltricloroacetimidatos promovida por NOBF_4 .

En 2013, Bennett et al. desarrollaron un método de glicosilación β -selectiva para la obtención de 2-desoxiazúcares, mediante el uso de *N*-sulfonil imidazoles como reactivos para convertir hemiacetales en glicosilsulfonatos *in situ*.¹⁰¹ Encontraron que al desprotonar el donador de glicosilo **87** con KHMDs , adicionar después tosil 4-nitroimidazol (Tsm-NO_2) y finalmente el nucleófilo, el rendimiento fue de 62% y una completa β -selectividad; al disminuir los equivalentes de receptor de glicosilo el rendimiento mejoró hasta un 88% sin comprometer la selectividad. Posteriormente, estudiaron la reacción con distintos tolatos como receptores y en todos los casos obtuvieron el β -anómero con rendimientos de 41 a 80%. Al examinar después la reacción con nucleófilos fenóxido para producir ariloxiglicósidos otra vez obtuvieron exclusivamente β -anómeros en rendimientos de moderados a buenos, con lo que proponen que Tsm-NO_2 activa los donadores de hemiacetal como α -glicosil tosilatos que después reaccionan a través de un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ para obtener los productos β (Esquema 21).



Esquema 21. *N*-sulfonilimidazoles para glicosidaciones β -selectivas.

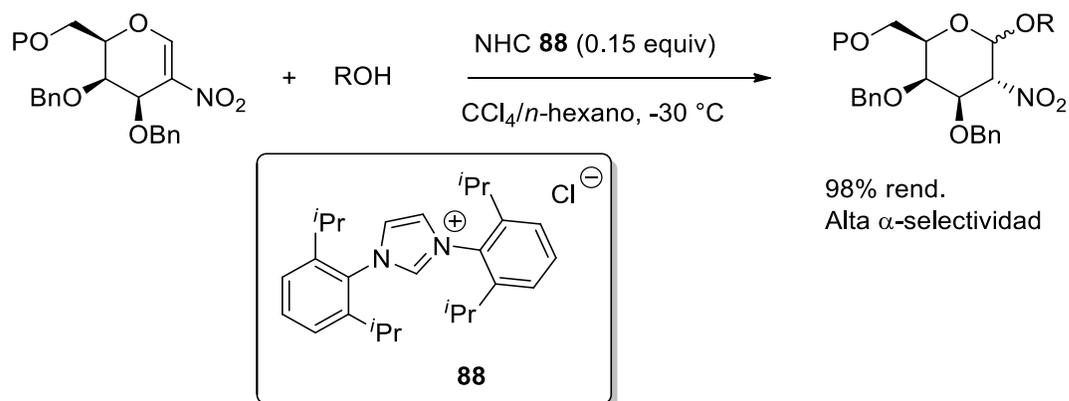
Ese mismo año Schmalisch y Mahrwald¹⁰² describieron la glicosilación directa de carbohidratos no protegidos usando trifetilfosfina/tetrabromometano en 10 mol% cada uno como sistema catalítico. Llevaron a cabo la glicosilación de diferentes monosacáridos (D-ribosa y hexosas) con alcoholes simples a temperatura ambiente, obteniendo los glicósidos en rendimientos de bajos a excelentes (8-99%), las proporciones de anómeros α/β oscilaron de bajas (55:45) a excelentes (0:100) y con estas condiciones neutras se favoreció la formación de piranósidos. (Esquema 22).



Esquema 22. Glicosilación usando trifetilfosfina/tetrabromometano como sistema catalítico.

En 2017 Liu et al. reportaron la primera glicosilación selectiva de 2-nitrogalactales catalizada por carbenos *N*-heterocíclicos (NHC, por sus siglas en inglés),

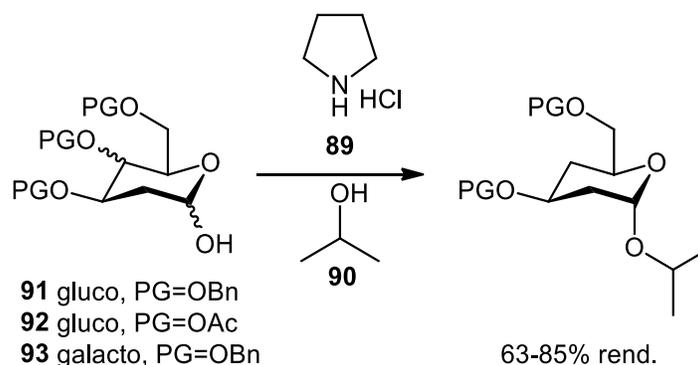
obteniendo la formación de α -2-nitrogalactopiranosidos como productos mayoritarios.¹⁰³ Para ello encontraron que el mejor catalizador era la voluminosa sal de imidazolio **88**, obteniendo en 60 horas un buen rendimiento (93%) y ligera α -selectividad (4:1 α/β) al llevar a cabo la glicosilación de 2-nitrogalactal con metanol. Al optimizar la reacción obtuvieron el producto en 98% de rendimiento en proporciones 69:1 α/β , con ello establecieron las condiciones óptimas: una mezcla de disolventes (CCl_4/n -hexano) y $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente, estudiaron la reacción con las condiciones establecidas, pero usando distintos alcoholes como receptores de glicosilo, obteniendo en todos los casos los productos en moderados y buenos rendimientos (52-96%) y de altas a excelentes α -estereoselectividades (8:1-solo α) como se observa en el esquema 23.



Esquema 23. Glicosilación selectiva de 2-nitrogalactales catalizada por carbeno *N*-heterocíclico **88**.

Ghosh et al., en 2018, reportaron un protocolo organocatalítico operacionalmente simple para la glicosilación de 2-desoxiglicósidos usando sales de amina secundarias como catalizadores.¹⁰⁴ Primero usaron clorhidrato de pirrolidina **89** como catalizador en las reacciones de glicosilación entre δ -valerolactol y distintos azúcares como receptores, en las cuales obtuvieron los productos deseados con rendimientos entre 71 y 96% con proporciones anoméricas 1:1; rápidamente movieron su atención hacia 2-desoxilactoles eligiendo isopropanol **90** como receptor de glicosilo para llevar a cabo los estudios de optimización, en ellos

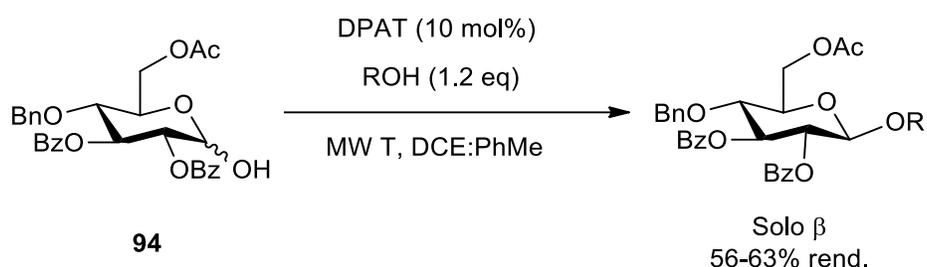
encontraron que al utilizar 1.5 equivalentes de isopropanol con respecto al donador **91** en presencia de 20 mol% de clorhidrato de pirrolidina **89** como catalizador a 80 °C en tolueno se obtiene el producto de glicosilación en 63% de rendimiento y con estereoselectividad 2:1 α : β , esta proporción se mejoró favoreciendo al isómero α hasta en una proporción 5:1 al aumentar la temperatura a 100 °C, después llevaron a cabo la reacción con la piranosa **92** encontrando buen rendimiento (83%) y con una sorprendente mejorada selectividad anomérica de 10:1 α : β . Al utilizar el donador **93** obtuvieron el producto deseado en 85% de rendimiento y selectividad α : β 6:1 (Esquema 24). Posteriores reacciones con una variedad de alcoholes como receptores de glicosilo demostraron que el comercialmente disponible, de bajo costo y fácilmente accesible hidrocloreuro de pirrolidina era efectivo como organocatalizador en reacciones de glicosilación obteniendo excelentes rendimientos y de buenas a altas estereoselectividades, siempre favoreciendo al anómero α .



Esquema 24. Glicosilación α -selectiva catalizada por clorhidrato de pirrolidina **89**.

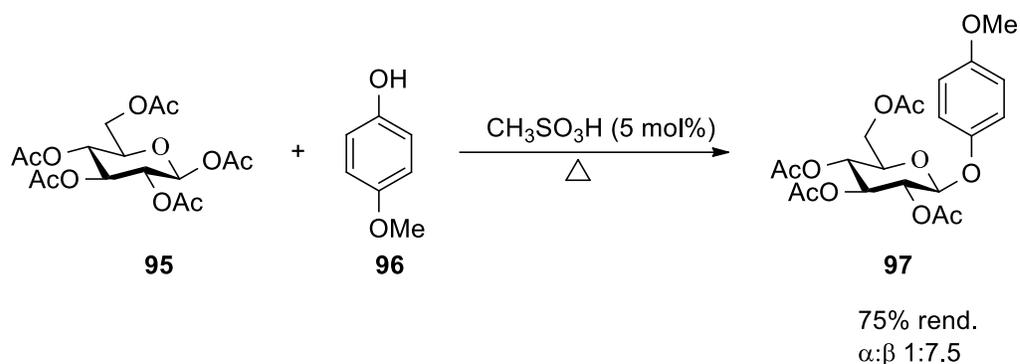
Recientemente el grupo de Hsu¹⁰⁵ reportó una metodología para llevar a cabo glicosidaciones directas de sacáridos mediante el uso de triflato de difenilamonio como un eficiente catalizador contribuyendo a la química verde a través de su método asistido por microondas. La primera reacción la llevaron a cabo con una tetrabencilglucosa y metanol obteniendo el producto en 90% de rendimiento y proporción anomérica 1:1; posteriormente, evaluaron distintos receptores de

glicosilo, cuando utilizaron alcoholes primarios y secundarios obtuvieron los productos de glicosilación de moderados a buenos rendimientos (48-80%) y con una ligera α -selectividad (2:1 α : β), sin embargo al modificar los grupos protectores del donador de glicosilo, particularmente el grupo 2-benzoil en **94** aparentemente tiene participación como grupo vecino generando glicosidaciones β -selectivas con receptores poco reactivos, en dichas reacciones no se requieren precauciones especiales para eliminar condiciones de humedad (Esquema 25).



Esquema 25. Glicosilación catalizada por triflato de difenilamonio.

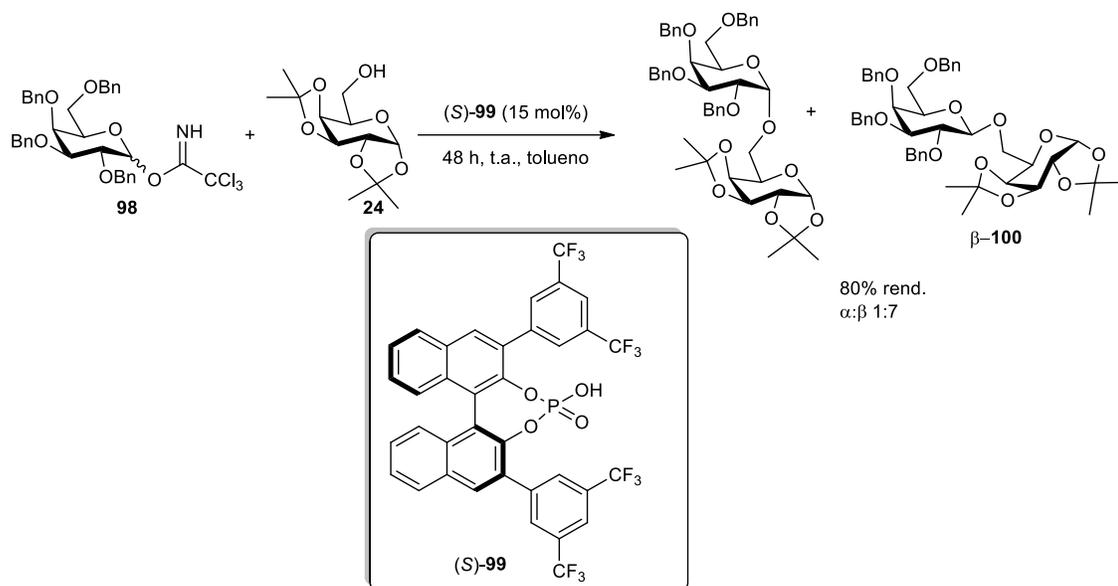
Recientemente, Traboni et al. informaron una metodología sin disolventes para una reacción de glicosilación. Los autores utilizaron pentaacetato de glucosa comercial **95** y *p*-metoxifenol **96** como receptor y descubrieron que, cuando se utiliza el compuesto ecológico ácido metanosulfónico ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) como disolvente al 5 mol%, se obtiene el producto deseado **97** con buenos rendimientos. y β -estereoselectividad. Las condiciones de reacción optimizadas incluyeron una temperatura de 90 °C durante 45 min seguida de un ligero aumento a 100 °C, reproducible a pequeña escala. (Esquema 26) Este método fue probado utilizando distintos donadores peracilados modificando la temperatura dependiendo de la reactividad específica de cada sustrato, destacando su relevancia para la obtención rápida de arilglicósidos con rendimientos moderados y buena selectividad, siendo β - en la mayoría de los casos.¹⁰⁶



Esquema 26. Glicosilación catalítica sin disolventes utilizando ácido metanosulfónico.

1.4.1 Ácidos fosfóricos quirales

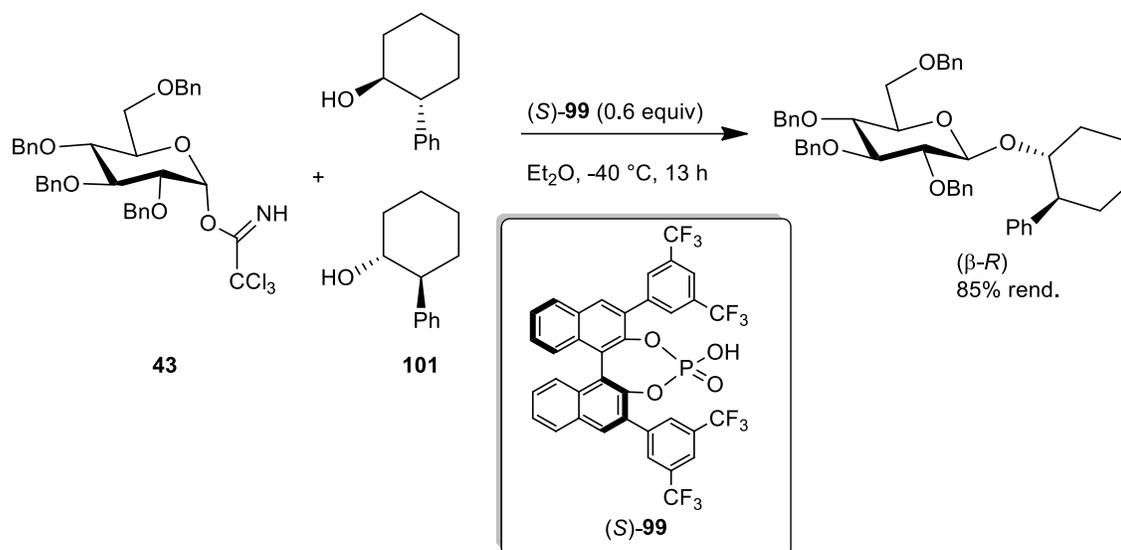
El control estereoquímico que se obtiene al utilizar catalizadores de ácidos fosfóricos derivados de BINOL, ha superado las expectativas en muchos casos; por ejemplo, en 2010 Fairbanks et al.¹⁰⁷ hicieron una investigación para ver si ácidos de Brønsted asimétricos podían ser utilizados para controlar la estereoselectividad en reacciones de glicosilación. Para ello, en primer lugar, utilizaron un glicosiltricloroacetimidato **98** como donador de glicosilo y lo activaron con cantidades catalíticas de ambos enantiómeros de un ácido fosfórico derivado del BINOL, uniéndolo a una galactosa diacetona **24** que funcionó como receptor de glicosilo. La glicosilación completa con el enantiómero (*R*) tomó 48 h a temperatura ambiente, obteniendo el producto en proporción $\alpha:\beta$ de 1:2. Al llevar a cabo la reacción bajo las mismas condiciones pero con el catalizador (*S*)-**99**, obtuvieron el producto mayoritario β -**100** con proporción $\alpha:\beta$ 1:7, demostrando así que el resultado estereoquímico se ve afectado por la quiralidad del catalizador (Esquema 27). Posteriormente, los autores variaron los receptores de glicosilo, usando tres compuestos distintos, cada glicosilación fue llevada a cabo con los dos enantiómeros del catalizador y comprobaron que en todos los casos al utilizar el enantiómero (*S*) del catalizador se favorece la β -glicosilación.



Esquema 27. Glicosilación de un donador tricloroacetimidato **98** catalizado por un ácido de Brønsted.

Basados en el estudio anterior, Toshima et al. en 2013, además de la estereoselectividad también estudiaron la diastereoselectividad obtenida en reacciones de glicosilación catalizadas con ácidos de Brønsted; para ello utilizaron α -D-glucopiranosil tricloroacetimidato **43** como donador de glicosilo y un alcohol racémico secundario **101** como receptor de glicosilo.¹⁰⁸ Emplearon cuatro distintos activadores: los dos enantiómeros de un ácido fosfórico derivado del BINOL, un ácido fosfórico aquiral y un ácido de Lewis (TMSOTf). De los cuatro catalizadores, fue con el enantiómero (*S*)-**99** del ácido fosfórico derivado de BINOL con el que obtuvieron las mejores α/β estereo y diastereoselectividades. En tolueno y a -40° C se obtuvo únicamente el compuesto (β ,*R*) en rendimiento moderado (52%). Este rendimiento mejoró al llevar a cabo la reacción en Et₂O (85%), favoreciendo nuevamente al producto (β -*R*). Con estos resultados se evidenció que en la glicosilación usando el ácido fosfórico quiral (*S*)-**99** como activador, el enantiómero *R* del alcohol reacciona selectivamente con el donador de glicosilo.

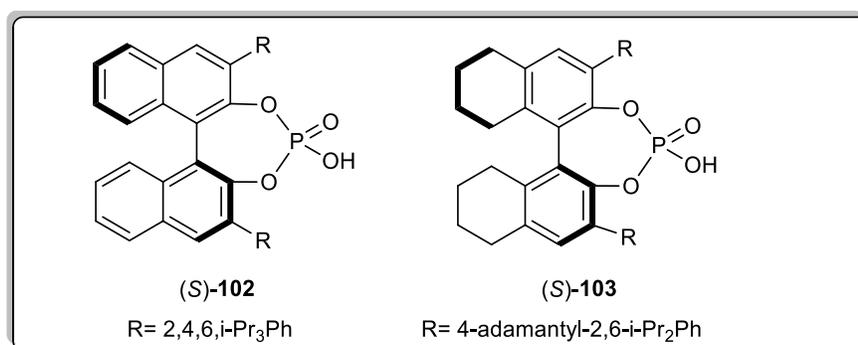
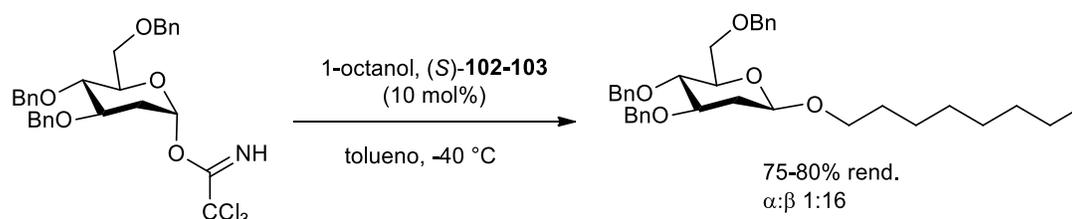
Después de estudios mecanísticos sugirieron que la reacción de glicosilación se lleva a cabo por S_N2 mediada por el ácido fosfórico quiral. (Esquema 28)



Esquema 28. Reacción de glicosilación entre un tricloroacetimidato y un alcohol racémico catalizada por un ácido fosfórico quiral.

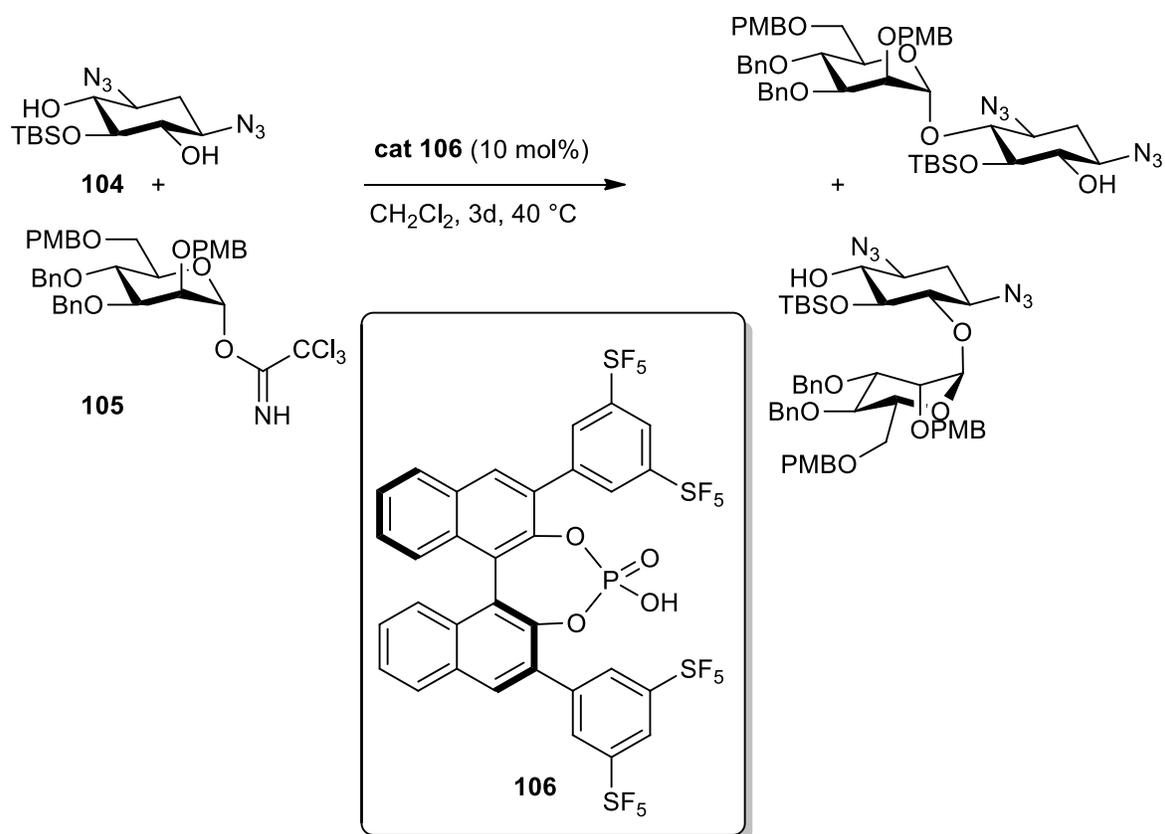
Debido a la falta de grupos estabilizadores o protectores en C-2, cuando se emplean a los 2-desoxiazúcares como donadores de glicosilo en reacciones de glicosilación generalmente producen una mezcla de anómeros, por lo tanto, en los últimos años se han estudiado varias rutas que promuevan la estereoselectividad de esta reacción. Una de ellas es la desarrollada en 2014 por Bennett y colaboradores, en la cual estudiaron la activación de 2-desoxiazúcares por distintos ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL en la reacción de glicosilación.¹⁰⁹ Para ello, utilizaron al 1-octanol como receptor de glicosilo aquiral para eliminar cualquier emparejamiento entre reactivos quirales y prepararon los imidatos α y β con distintas metodologías. Después de sintetizar un catálogo de nueve catalizadores derivados de BINOL, los utilizaron en la reacción de glicosilación a -40 °C encontrando que con dos (S)-catalizadores (S)-102 y (S)-103 se favorecía la β -selectividad desde 5:1 hasta 16:1. Al llevar a cabo la glicosilación con los correspondientes (R)-cat bajo las mismas condiciones, encontraron que la proporción β : α disminuía considerablemente hasta 4:1 y 2.5:1, respectivamente, demostrando que los (S)-catalizadores “embonan” con el α -imidato, mientras que para los (R)-catalizadores no ocurre lo mismo con estos donadores (Esquema 29).

Como consecuencia de sus resultados, los autores proponen que los ácidos de Brønsted quirales son promotores eficientes para glicosilaciones con tricloroacetimidatos como donadores; sin embargo, tienen que ser cuidadosamente seleccionados según la configuración del grupo saliente de los donadores para obtener el anómero deseado.



Esquema 29. Glicosilación de 2-desoxiazúcar y 1-octanol catalizada por (S)-ácidos fosfóricos

En 2017, Nagorny et al. estudiaron varios ácidos fosfóricos como catalizadores en la reacción de glicosilación de un derivado de 2-desoxiestreptamina y una manosa funcionalizada, esto con el fin de investigar si dichos catalizadores eran capaces de desimetrizar un diol *meso*¹¹⁰. Los autores querían demostrar que esta estrategia podía ser útil para obtener aminoglicósidos funcionalizados que poseen, entre otras, propiedades antibacteriales. En este estudio hicieron reaccionar, en primer lugar, un derivado de *meso* 2-desoxiestreptamina **104** protegido en C-5 con un tricloroacetimidato **105** en presencia catalítica de ácido difenilfosfórico, lo cual únicamente produjo descomposición de la materia prima. Al utilizar ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL con grupos arilo electroattractores en 3-3' **106** como catalizadores, obtuvieron la formación de la mezcla α -diastereomérica deseada con relaciones diastereoméricas de hasta 14:86 (Esquema 30).

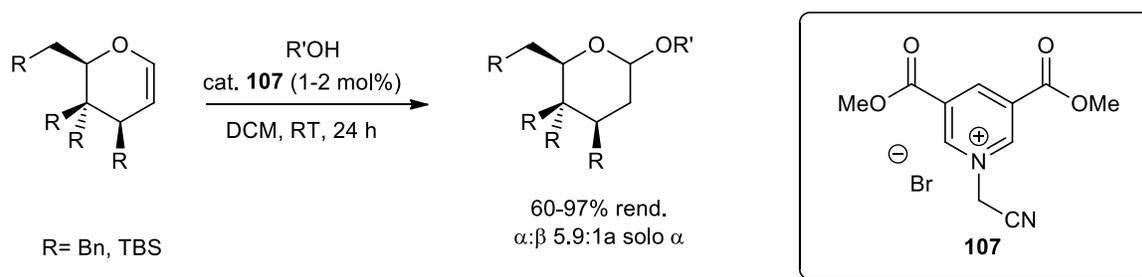


Esquema 30. Glicosilación desimetrizadora entre una 2-desoxiestreptamina protegida **95** y una manosa funcionalizada **96**.

1.4.2 Sales de piridinio

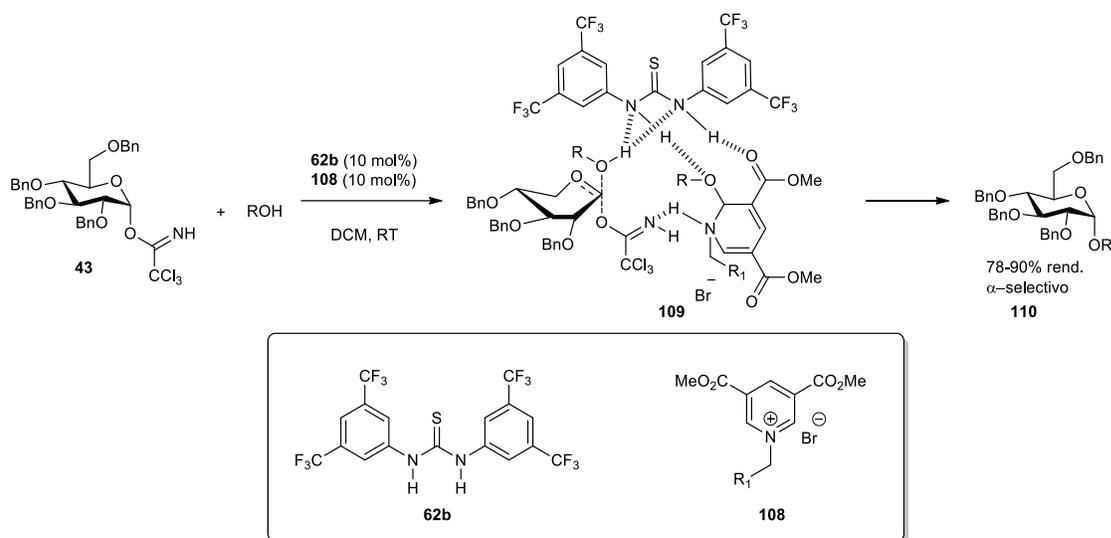
Evidencia experimental y computacional apunta a que los enlaces entre los hidrógenos de la tiourea de Schreiner y el oxígeno de un alcohol son la clave mecánica mediante la cual se forma un agujero de oxianión estabilizador. Basados en esta evidencia, en 2015, Das et al. reportan un método de glicosilación usando sales de piridinio como organocatalizadores en lugar de tioureas.¹¹¹ Después de llevar a cabo una serie de experimentos en los que protegieron tetrahidropirano (THP) con alcohol bencílico, encontraron que las siete sales de piridinio que utilizaron, catalizaron eficientemente la reacción a temperatura ambiente en diclorometano. Posteriormente, utilizaron la sal de piridinio **107** -que es la más deficiente de electrones de las que habían estudiado- para efectuar reacciones de glicosilación entre galactales y glucales bencil-, silil- y

acetil- protegidos como donadores de glicosilo y alcoholes primarios como metanol y D-galactosa bis-acetonida protegida y alcoholes secundarios derivados de D-fructosa, D-galactosa, D-glucosa como receptores de glicosilo. En todos los casos los casos se necesitó únicamente de 1 a 2 mol% de catalizador **107**, y exceptuando los compuestos acetil-protegidos, en todas las reacciones se obtuvieron mayoritariamente los α -glicósidos (5.9:1 α : β hasta solo α) con buenos rendimientos (60-97%) (Esquema 31).



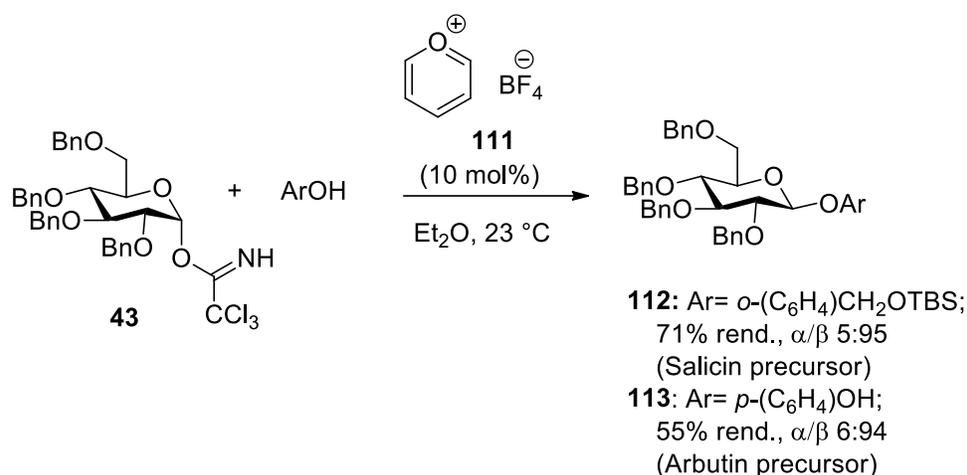
Esquema 31. Adición de alcoholes a glicales en la presencia de la sal de piridinio **107**

Basados en el estudio anterior, Kumar y colaboradores¹¹² hipotetizaron que al usar un sistema catalítico cooperativo entre sales de piridinio y la tiourea de Schreiner, el pKa de las primeras disminuiría mejorando con ello la activación de los *O*-glicosil tricloroacetimidatos a temperatura ambiente en reacciones de glicosilación. Para probar dicha hipótesis utilizaron bromuro de 3,5-di(metoxicarbonil)-*N*-(cianometil)piridinio **108** como catalizador, la tiourea de Schreiner **62b** como cocatalizador y α -*O*-glucopiranosil tricloroacetimidato como donador de glicosilo. A través de interesantes estudios de ¹H RMN demostraron la formación del intermediario **109** para la obtención del glicósido **110** en buenos rendimientos (78-90%) y de moderadas (α : β 2.2:1) a buenas selectividades (solo α) por medio de una reacción de glicosilación intermolecular (Esquema 32).



Esquema 32. O-glicosilación a través de catálisis cooperativa entre sales de piridino y tiourea.

Muy recientemente, Nielsen et al. (2022) mostraron un método para obtener O-glicosilaciones estereoselectivas mediante activación de nucleófilos utilizando sales de pirilio como catalizadores.¹¹³ La mayoría de estas sales están disponibles comercialmente y han ganado interés en la comunidad científica, entre otras razones, como pigmentos orgánicos. En este estudio, los autores observaron que tres sales de pirilio fueron altamente eficientes como catalizadores con nucleófilos (fenoles o-, m-, p- sustituidos); sin embargo, **111** ha exhibido el mejor desempeño con β -selectividad y buenos rendimientos en tiempos de reacción en el intervalo de 1 a 18, dependiendo del nucleófilo. Entre los glicósidos preparados se encuentran los precursores de la salicina **112** y la arbutina **113**, dos productos naturales que contienen enlaces β -glucosídicos con un rendimiento del 71 y el 55%, respectivamente. (Esquema 33)



Esquema 33. Glicosilación fenólica utilizando sal de pirilio **111** como organocatalizador.

1.5 Conclusiones

A lo largo de este capítulo, se ha realizado una revisión exhaustiva de los significativos avances de la última década en la formación estereoselectiva de enlaces glicosídicos. Estos avances han impulsado el desarrollo de numerosas estrategias eficaces centradas en los donadores de glicosilo y la catálisis. Se ha comprobado que la organocatálisis desempeña un papel fundamental en el control estereoselectivo de la formación de glicósidos, ofreciendo una selectividad única (ya sea α o β), lo que destaca su relevancia en la síntesis de oligosacáridos, polisacáridos y glicoconjugados, así como en la comprensión de la glicobiología y las oportunidades de desarrollo científico que de ello se derivan. La investigación sobre organocatálisis en síntesis asimétrica ha indicado que se puede adaptar para proporcionar una reactividad y control óptimos, preservando al mismo tiempo una amplia gama de sustratos. Por tanto, en el futuro, se esperan adaptaciones adicionales de organocatalizadores de moléculas pequeñas que cumplan con los requisitos específicos de la reacción de glicosilación, manteniendo un excelente control de regio-, quimio- y estereoselectividad, lo cual sigue siendo necesario.

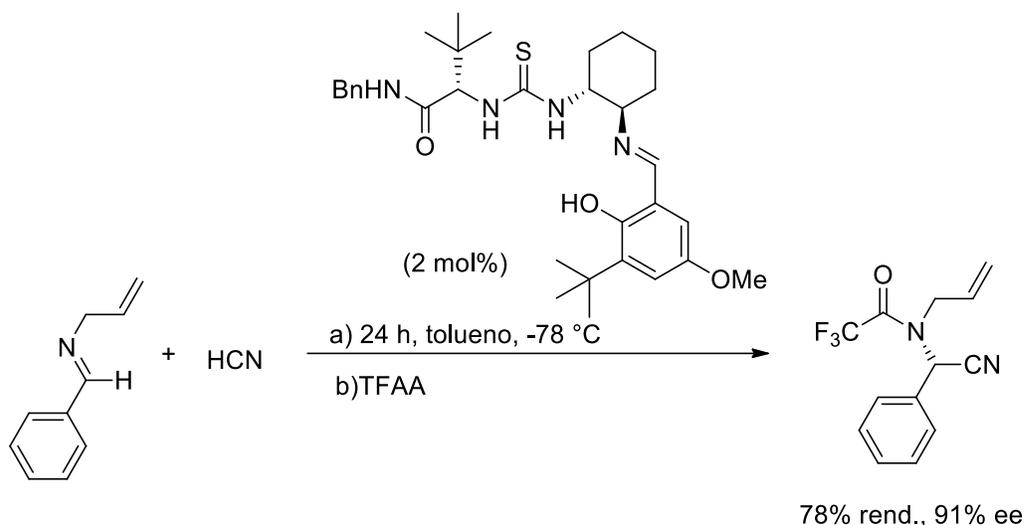
Capítulo 2. Síntesis de tioureas quirales derivadas del alcanfor

2.1 Antecedentes

2.1.1 Tioureas como organocatalizadores

Durante las últimas décadas, la organocatálisis asimétrica, que es la catálisis que utiliza moléculas orgánicas quirales de bajo a medio peso molecular como catalizador, se ha desarrollado rápidamente y ha evolucionado hasta convertirse en uno de los tres pilares de la catálisis asimétrica junto con las reacciones catalizadas por metales y la biocatálisis,¹¹⁴ debido a que proporciona una forma eficiente para la construcción molecular que además es respetuosa con el medio ambiente. Actualmente, la organocatálisis asimétrica es una de las principales herramientas para la síntesis de compuestos quirales necesarios en la obtención de fármacos, aditivos alimentarios, fragancias y otras moléculas bioactivas.¹¹⁵

Dentro de las moléculas empleadas como organocatalizadores son de especial importancia las tioureas debido a los puentes de hidrógeno que son capaces de formar. Mediante dichos enlaces actúan como ácidos de Lewis activando un gran número de reacciones.¹¹⁶ El primer ejemplo usando tioureas quirales para transferir eficientemente información estereoquímica fue dado por Jacobsen et al. en 1998. Estos investigadores se encontraban realizando un trabajo de diseño de ligantes para catalizadores metálicos, cuando observaron que una tiourea podía actuar como catalizador en ausencia del metal y de manera exitosa en la reacción de adición de HCN a *N*-aliliminas (Esquema 34).¹¹⁷



Esquema 34. Uso de tiourea quiral como organocatalizador reportada por Jacobsen.

En 2002, Schreiner y Wittkopp,¹¹⁸ informaron que dos sustituyentes de *N*-trifluorometilfenilo en el catalizador de tiourea afectaba altamente sus propiedades aumentando la solubilidad, la acidez NH y la capacidad de donación de enlaces de hidrógeno de este catalizador, a partir de ahí, es denominada la tiourea de Schreiner. Esta tiourea ha sido utilizada como organocatalizador en una cantidad importante de reacciones (Figura 6).¹¹⁹⁻¹²⁵

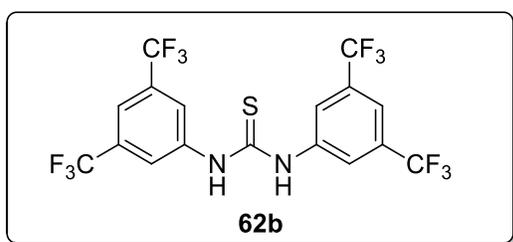


Figura 6. Tiourea de Schreiner.

Actualmente, los catalizadores derivados de tiourea se han utilizado ampliamente como catalizadores con enlaces de hidrógeno en diversos sistemas catalíticos, a continuación se describirá su uso como organocatalizadores en reacciones de glicosilación.¹²⁶

2.1.2 Tioureas como organocatalizadores en glicosilación

En la glicosilación tradicional se han utilizado más frecuentemente promotores de metales pesados que incluyen sales de plata, estaño y mercurio, entre otros metales.

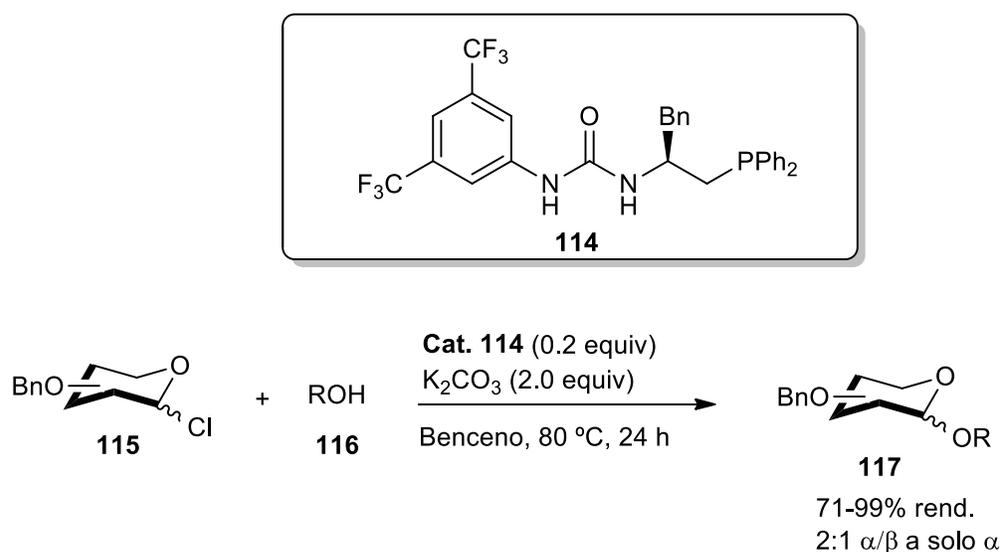
La utilidad de la catálisis de tiourea en estrategias de glicosilación selectiva ha ganado un impulso significativo últimamente debido a su versatilidad en los modos de activación por enlace de hidrógeno o reconocimiento aniónico. El uso de estas interacciones no covalentes constituye un medio poderoso para construir enlaces glicosídicos, ya que imita las glicosiltransferasas de origen fisiológico. Sin embargo, la activación del donante de glicosilo a través de los catalizadores empleados actualmente es moderada, de modo que en general, las cargas de catalizador son bastante altas en estas transformaciones.

Las tioureas como organocatalizadores ofrecen varias ventajas comparadas con respecto a otros catalizadores ácidos de Brønsted o de Lewis. Las tioureas como donantes de enlaces de hidrógeno/ácidos de Brønsted son mucho más débiles que los catalizadores ácidos fuertes tradicionales, lo que imparte una mayor tolerancia a los grupos funcionales, quimioselectividad y, a menudo mejor estereocontrol. Estos tipos de catalizadores también se sintetizan fácilmente a partir de bloques de construcción comúnmente disponibles y fácilmente modificables, ya que los grupos vinculados a los grupos N se pueden cambiar para sintonizar el organocatalizador con la reacción, tanto alterando la naturaleza electrónica de la tiourea como introduciendo componentes quirales.³

De particular interés es la reacción de glicosilación estereoselectiva de Koenigs-Knorr bajo la catálisis de urea.¹²⁷ Este método se caracteriza por la activación del enlace de hidrógeno mediada por urea y la subsiguiente glicosilación con cloruros o bromuros de glicosilo. En la mayoría de los casos se pueden lograr excelentes rendimientos y una alta selectividad anomérica.

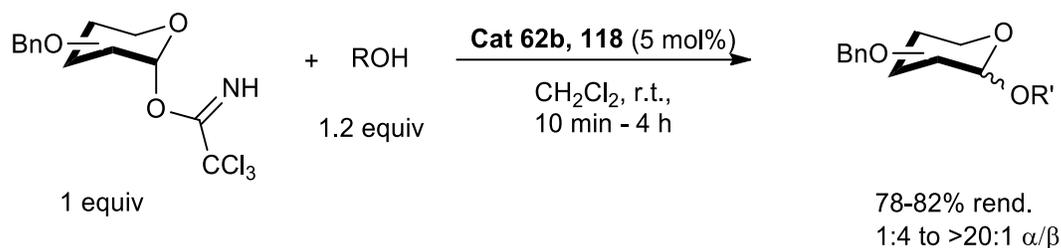
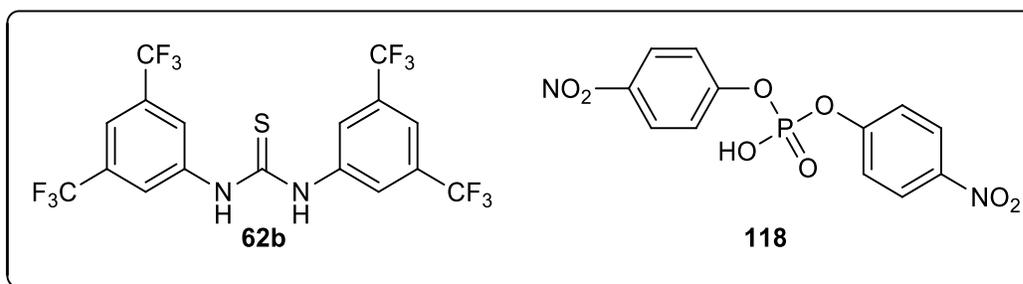
Con el fin de mejorar la selectividad anomérica de la glicosilación cuando se utilizan donantes de glicosilo perbencilados, este grupo examinó una serie de catalizadores de tiourea quirales. Lamentablemente, la mayoría de los

catalizadores de tiourea quirales casi no tenían influencia sobre la selectividad anomérica. La única mejora se logró cuando se utilizó una urea quiral **114** como catalizador para la glicosilación de **115** con **116**, proporcionando **117** con rendimientos del 71–99% y con una selectividad α/β 2:1. Los autores atribuyen el aumento a la adición de la tri-(2,4,6-trimetoxifenil) fosfina (TTMPP), que bloquea la cara β de la molécula, un fenómeno descrito por primera vez por West y Schuerch en 1973 (Esquema 35).^{128, 129}



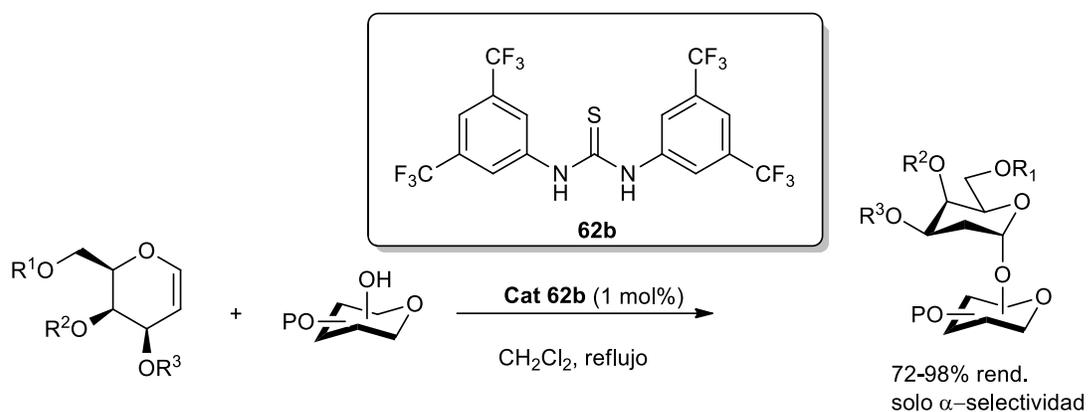
Esquema 35. Reacción de glicosilación entre el donador **115** y receptor **116**.

En el 2013 Schmidt presenta la catálisis cooperativa en reacciones de glicosilación con donantes de tricloroacetimidato de O-glicosilo.¹³⁰ Específicamente, el cocatalizador de tiourea exhibe un comportamiento cooperativo que tiene un fuerte efecto sobre la velocidad de reacción, el rendimiento y la selectividad de las glicosidaciones. Las tioureas exhiben formación de complejos mediada por enlaces de hidrógeno entre donantes, receptores y catalizadores ácidos de tricloroacetimidato de O-glicosilo, por lo que la formación de enlaces glicosídicos de tipo S_N2 catalizados por ácido-base se facilita incluso a temperatura ambiente. Este hallazgo presenta una utilidad práctica y una promesa para estudios posteriores para controlar completamente la selectividad anomérica incluso a temperatura ambiente (Esquema 36).



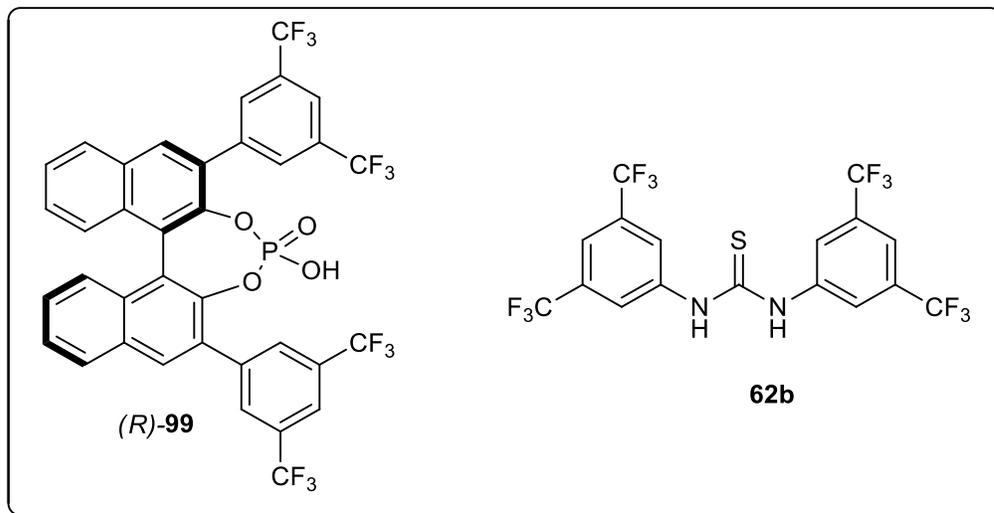
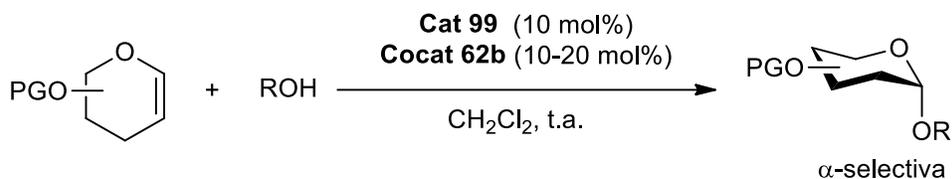
Esquema 36. Reacción de glicosilación en presencia de los catalizadores **62b** y **118**.

En 2013, Galan et al.,⁶ informaron sobre un método de glicosilación que se basa en la tetrahidropiranilación organocatalítica de alcoholes informada por Kotke y Schreiner utilizando la tiourea **62b** como catalizador. Este método de tetrahidropiranilación suave y eficaz toleró bien los compuestos sensibles al ácido y con impedimentos estéricos. En particular, las cargas de catalizador tan bajas como 0.001% en moles todavía daban tiempos de reacción razonables. El grupo de investigación planteó que al reemplazar el dihidropirano con glucales se podrían lograr reacciones de glicosilación que produzcan 2-desoxiglicósidos. Esta modificación no fue una tarea sencilla debido a la naturaleza física y las solubilidades de los sustratos a base de carbohidratos. Sin embargo, utilizando 1% en moles de tiourea **62b** en CH_2Cl_2 a reflujo, lograron la transformación deseada con una amplia gama de galactales y receptores con alto rendimiento y dio exclusivamente el anómero α . La naturaleza del receptor (posición/orientación del grupo hidroxilo libre) no afectó al rendimiento ni a la selectividad del anómero α (Esquema 37).



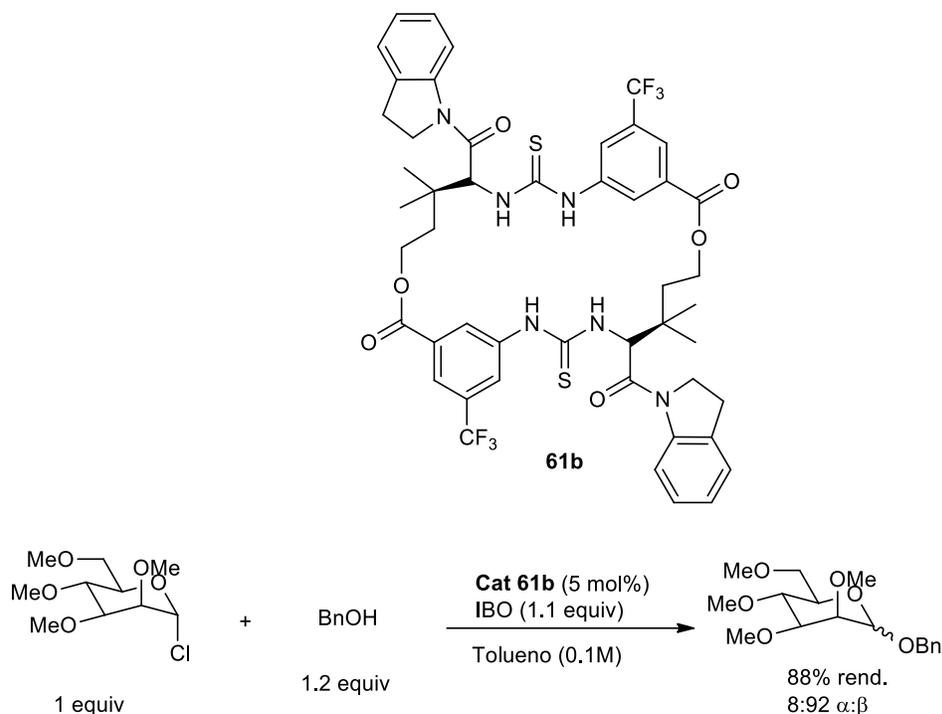
Esquema 37. Tiourea **62b** catalizando la reacción de glicosilación.

El mismo grupo en 2016, reporta la organocatálisis cooperativa entre tioureas y ácidos de Brønsted en la reacción de glicosilación para preparar desoxiglicósidos a partir de galactales.¹³¹ Utilizan, en dicha investigación, ambos enantiómeros de dos ácidos quirales derivados del BINOL como catalizador y la tiourea de Schreiner **62b** como co-catalizador; al efectuar la glicosilación únicamente con los ácidos quirales se obtiene el producto α -mayoritario, pero en un mayor tiempo de reacción y menor rendimiento que al llevar a cabo una catálisis cooperativa. Con ello se demuestra la fuerte influencia de la tiourea **62b** como co-catalizador. Encontraron al mismo tiempo, que al utilizar el catalizador (*R*)-**99** se obtenía la mejor α -estereoselectividad en proporciones mayores a 30:1 y rendimientos de 75-79% dependiendo del disolvente y la cantidad de ácido utilizado. Posteriormente, al evaluar las condiciones de reacción con distintos alcoholes y donadores de glicosilo (galactales y glucuales) con diferentes grupos protectores, obtuvieron, en la mayoría de los casos excelentes rendimientos y α -estereoselectividades (Esquema 38).



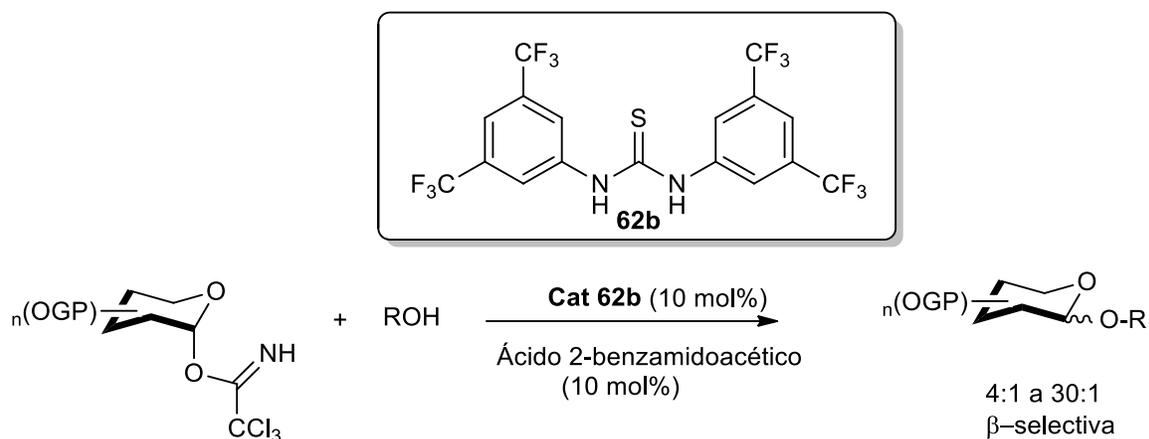
Esquema 38. Glicosilación de glicales utilizando catálisis cooperativa tiourea/ácido de Brønsted.

Jacobsen en el 2017, da a conocer un poderoso ejemplo de la utilización de un diseño especial de macrocíclicos *bis*-tiourea que cataliza las vías de sustitución invertida estereoespecíficas de los cloruros de glicosilo.⁸¹ La utilidad del catalizador se demuestra en la síntesis de *trans*-1,2-, *cis*-1,2- y 2-desoxi- β -glicósidos. Los estudios mecanísticos son consistentes con un mecanismo cooperativo en el que un electrófilo y un nucleófilo se activan simultáneamente para efectuar una reacción de sustitución estereoespecífica. Se encontró que sólo los catalizadores que llevan dos grupos tiourea o urea unidos con precisión promueven la glicosilación selectiva y eficaz en la reacción modelo (Esquema 39).



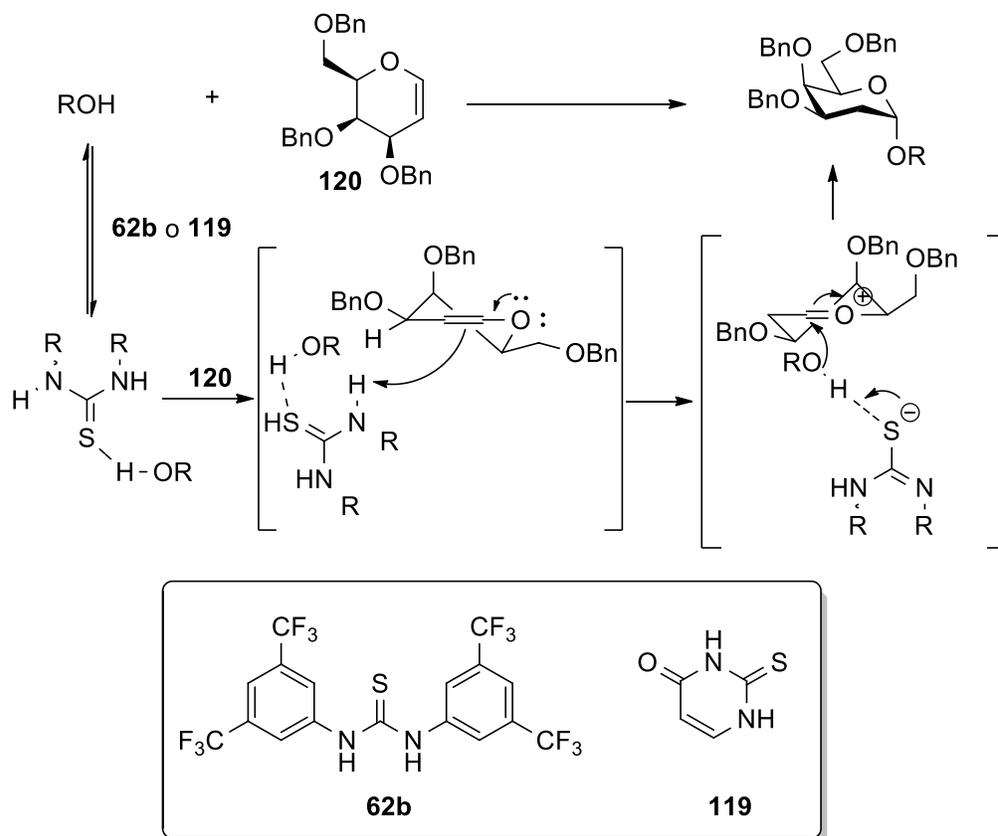
Esquema 39. Reacción de glicosilación utilizando el catalizador **61b**.

En 2019, Mandal et al. demuestran un método de glicosilación práctico, altamente estereoselectivo y eficaz para la preparación de β -glicósidos usando un sistema cooperativo promotor de *N*-benzoilglicina/tiourea.¹²⁸ La reacción es ampliamente aplicable a una variedad de donadores de glicosilo, los receptores de nucleófilos avanzan con una excelente selectividad, así como con un alto rendimiento y tolera los grupos protectores más comunes. La condición de reacción puede considerarse una alternativa atractiva a los procedimientos existentes. La tiourea como cocatalizador exhibe un comportamiento cooperativo que tiene un fuerte efecto sobre la velocidad de reacción, el rendimiento y la selectividad de la glicosilación (Esquema 40).



Esquema 40. Reacción de glicosilación catalizada por la tiourea **62b**.

McGarrigle et al. (2019) informaron el uso de tiouracilo **119** como catalizador en reacciones de glicosilación, demostrando que esta molécula, 600 veces más barata que la tiourea Schreiner **62b** en cantidades tan pequeñas como 0,1% mol, funciona en la síntesis de disacáridos y glicoconjugados con α -estereoselectividad.¹³² En este trabajo, los autores proponen que el mecanismo de reacción a través de la glicosilación es con **62b** o **119** actuando en una catálisis ácido/base en lugar de ser donantes de dobles enlaces de hidrógeno. (Esquema 41)

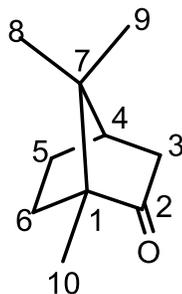


Esquema 41. Mecanismo de glicosilación con tiourea **62b** o tiouracil **119** como catalizadores.

2.1.3 Alcanfor como bloque de construcción para la síntesis de organocatalizadores

La química del alcanfor y sus derivados ha sido de interés desde hace más de un siglo debido entre otras causas a que sus dos enantiómeros se encuentran fácilmente disponibles y a que es posible someterlo a una amplia variedad de transformaciones que a menudo involucran interesantes procedimientos de reordenamiento. La importancia del alcanfor como materia prima en la síntesis de productos enantioespecíficos, se debe principalmente a su versatilidad en sitios funcionalizables: C3, C5, C8, C9 y C10 (Figura 7).^{133, 134} Estas características lo han hecho material inicial para la preparación de una amplia variedad de

compuestos como productos naturales,¹³³ auxiliares quirales¹³⁵ y ligandos en síntesis asimétrica,¹³⁶ entre otros.



(1R)-(+)-alcanfor

Figura 7. (1R,4S)-(+)-alcanfor

Particularmente, el aminoalcohol derivado de alcanfor, (1R,2S,3R,4S)-3-exo-amino-2-exo-hidroxi-1-,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano **10**, ha recibido considerable atención como precursor de varios auxiliares quirales en síntesis asimétrica.⁸

Por mencionar algunos, se ha descrito una oxazolidona **121** tipo Evans para su uso en reacciones aldólicas estereoselectivas.¹³⁷ El aminoalcohol **10** también es el precursor de exo-exo-2-(arilsulfonamido)-2-borneol **122**, otro auxiliar quiral para la reducción estereoselectiva de α -cetoésteres a α -hidroxiésteres.¹³⁸ La adición asimétrica de tetrahydroquinolinas metaladas a aldehídos se ha logrado con auxiliares quirales de oxazolona **123**; esta oxazolona **123** también se ha utilizado en cicloadición asimétrica de Diels-Alder.^{139, 140}

Se ha reportado además la preparación de diferentes oxazolinas a partir del aminoalcohol **10**.¹⁴¹ El aminoalcohol **10** se ha utilizado también en la síntesis diastereocontrolada de heterohelicenos funcionalizados ópticamente puros **124**¹⁴² así como para la síntesis asimétrica de ciclopropanos funcionalizados.¹⁴³

En 2008, Boziak et al. utilizaron el derivado borado del aminoalcohol **125**¹⁴⁴ para reducir iminas estereoselectivamente. Recientemente, se han reportado derivados del alcanfor (**126**) como potenciales inhibidores de DPP-4 para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (Figura 8).⁹

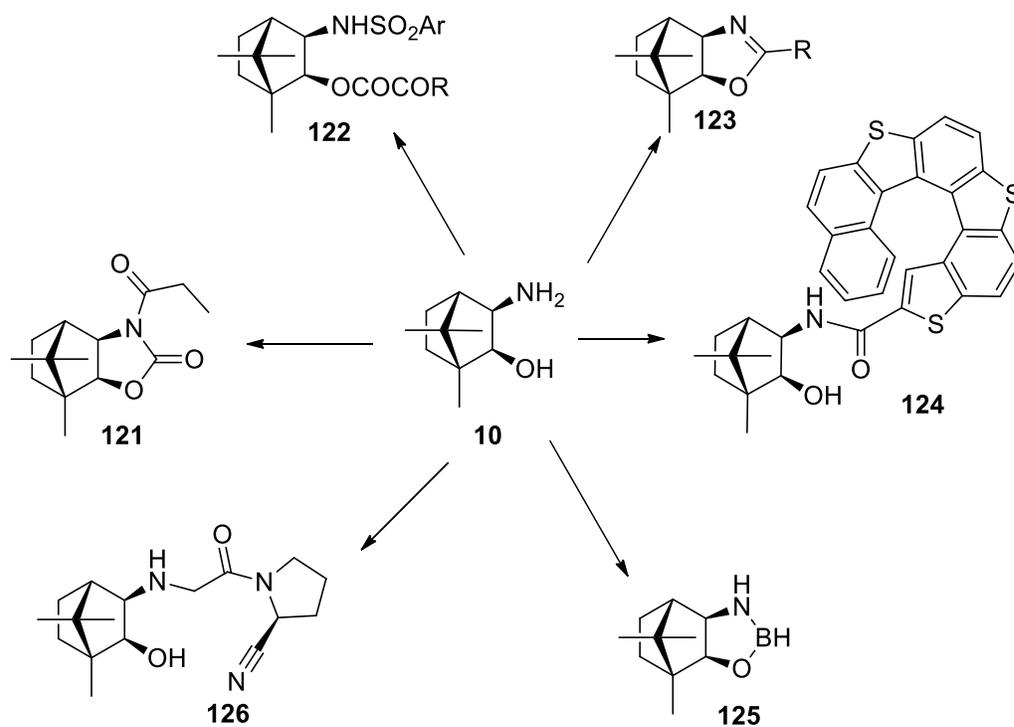
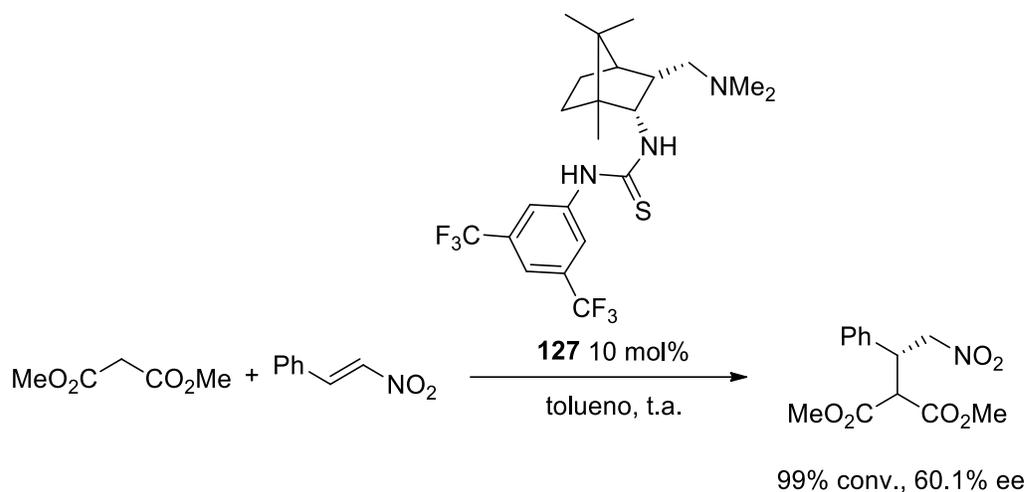


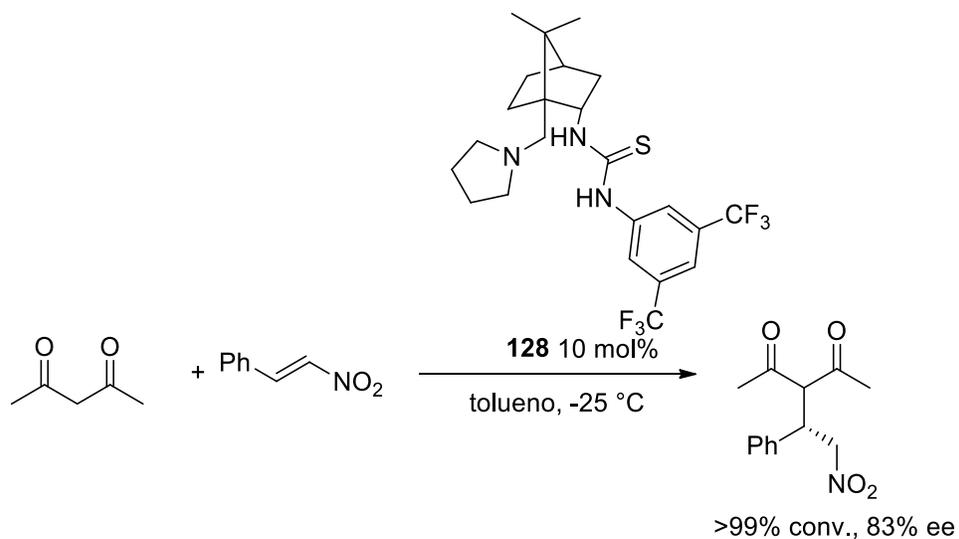
Figura 8. $(1R,2S,3R,4S)$ -3-exo-amino-2-exo-hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano **10** y algunos derivados de interés sintético y biológico.

Algunos derivados del alcanfor se han empleado como organocatalizadores en síntesis asimétrica. En 2012, Groselj y colaboradores¹⁴⁵ sintetizaron derivados del alcanfor y los evaluaron los como organocatalizadores en la adición de Michael del dimetilmalonato al *trans*- β -nitroestireno. Mediante el uso del organocatalizador derivado del alcanfor **127** obtuvieron el producto con 60.1% de exceso enantiomérico (Esquema 42).



Esquema 42. Adición organocatalítica enantioselectiva de dimetilmalonato a *trans*- β -nitroestireno utilizando **127** como organocatalizador.

Recientemente, Ricko y colaboradores⁷ sintetizaron una serie de 18 moléculas a partir de ácido (1*S*)-(+)-10-alcanforsulfónico y ácido (1*S*)-(+)-cetopínico que son dos bloques de construcción quirales derivados del alcanfor. Evaluaron 16 de estas moléculas como organocatalizadores en la adición de Michael de dimetilmalonato, acetil acetona y dibenzoilmalonato a *trans*- β -nitroestireno. La selectividad más alta la obtuvieron con el catalizador *endo*-1,3-diamina **128**, con una enantioselectividad del 83% ee (*S*) como se muestra en el esquema 43.



Esquema 43. Adición de 1,3-dicetona a *trans*- β -nitroestireno utilizando el compuesto **128** como organocatalizador.

2.2 Parte experimental

2.2.1 Materiales e instrumentos

Todas las sustancias utilizadas fueron grado reactivo, obtenidas de proveedores comerciales y usadas sin previa purificación. Los reactivos líquidos, disoluciones o disolventes se adicionaron vía jeringa (mL) o micropipeta (μL). Las reacciones se monitorearon por cromatografía de placa fina con placas silica gel 60 F₂₅₄ soportadas en aluminio (Merck, Telos) y se revelaron a través de luz UV (254 nm), con solución de ácido fosfomolibdico en etanol (0.25 g/mL) o con vapores de yodo. Se concentraron los productos al vacío utilizando rotavapor Büchi R-300 (temperaturas del baño superiores a 40 °C) y presión reducida según el disolvente utilizado.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y HSQC se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Ascend™ (400 MHz) en CDCl_3 usando tetrametilsilano (TMS) como referencia en 0 ppm, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz y las abreviaturas que se emplean son las siguientes:

Abreviatura	Tipo de señal
b	Señal ancha
s	Simple
d	Doble
dd	Doble de dobles
m	Múltiple
t	Triple
td	Triple de dobles

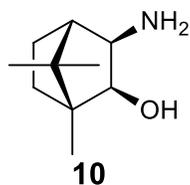
Las lecturas de rotación óptica se midieron en un polarímetro Autopol III (Rudolph research analytical) a 20°C y 589 nm, utilizando CHCl_3 como blanco y disolvente, las concentraciones fueron calculadas en g/mL usando una celda de 1 dm de

longitud. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en espectrómetro FTIR Cary 630 (Agilent Technologies).

2.2.2 Síntesis de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol **10**

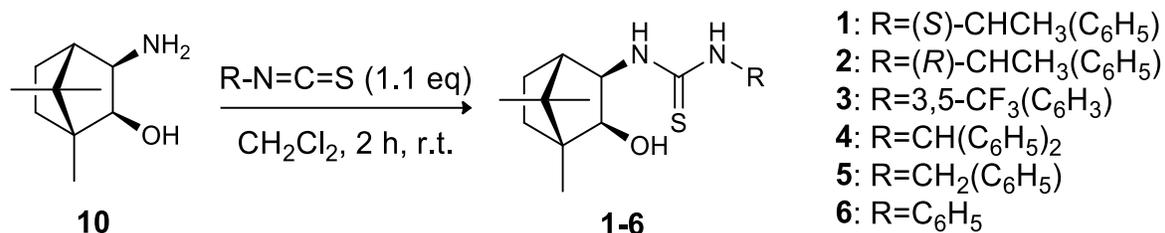
A una disolución de (1*R*,4*S*)-alcanforquinona **11** (1 equiv, 1 g) en metanol (30 mL) se le adicionó una solución 2M (4 equiv, 12 mL) de NH₃, seguido de Ti(O-*i*Pr)₄ (1.5 equiv, 0.96 mL) y se agitó la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se colocó sobre baño de hielo y se adicionó NaBH₄ en porciones durante una hora (2.5 equiv, 0.27 g) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el metanol, se lavó la mezcla con NaOH acuoso (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄.

2.2.3 Caracterización de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-amino-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol **10**



Polvo blanco (82% rendimiento). Los desplazamientos del aminoalcohol **10** coinciden con los reportados en la literatura.^{8, 13} RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 3.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.77 (b, 3H), 1.73-1.67(m, 2H), 1.57 (d, *J* = 4.6, 1H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 79.1, 57.3, 53.4, 48.7, 46.7, 33.2, 23.9, 21.9, 21.2, 11.4.

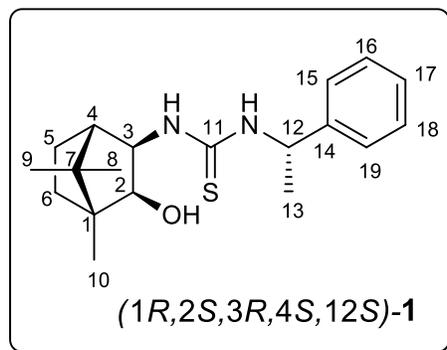
2.2.4 Método general para la síntesis de tioureas quirales



A una disolución de aminoalcohol quiral **10**¹³ (1 equiv) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le adicionó isotiocianato de (*S*)-1-metilbencilo, isotiocianato de (*R*)-1-metilbencilo, isotiocianato de (3,5-trifluorometil) fenilo, isotiocianato de bencidrilo, isotiocianato de bencilo o isotiocianato de fenilo (1.1 equiv)¹⁴⁶ bajo atmósfera de nitrógeno, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida, se purificaron los productos en columna cromatográfica con sílice básica (trietilamina/SiO₂ = 2.0% v/w, hexano/acetato de etilo 4:1 v/v) obteniendo las tioureas **1 – 6**.

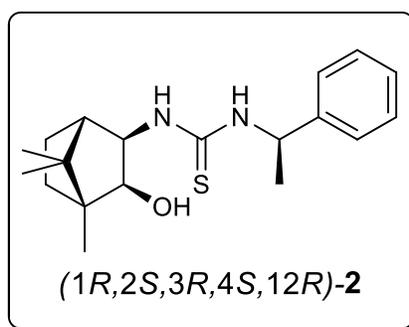
2.2.5 Caracterización de tioureas **1 – 6**.

1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-((*S*)-1-feniletil)tiourea (**1**)



El compuesto **1** fue sintetizado a partir del aminoalcohol **10** en presencia de isotiocianato de (S)-1-metilbencilo siguiendo el método general. Cristales (79% rendimiento), p.f. 111 – 113 °C. $[\alpha]_D = +90.08$ ($c = 0.086$, CHCl_3). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.63 (s, 3H), 0.69 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 1.01-1.15 (m, 2 H), 1.44 (td, $J = 2.8, 12.0$ Hz, 1 H), 1.5 (d, $J = 8$ Hz, 3 H), 1.60-1.69 (m, 2 H), 2.55 (b, 1 H), 3.80-3.82 (m, 1 H), 3.95 (t, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1 H), 4.64 (b, 1 H), 6.04 (b, 1 H), 6.39 (b, 1 H), 7.26-7.38 (m, 5 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ): 11.2, 20.5, 21.3, 24.2, 25.9, 33.2, 46.8, 49.1, 50.4, 54.1, 63.0, 80.1, 125.7, 128.2, 129.3, 142.0, 180.0 IR-FT: 3334, 3256, 2954, 2873, 2290, 2169, 1700, 1522, 1449, 1407, 1378, 1347, 1318, 1242, 1215, 1123, 1147, 1089, 1054, 963, 814, 748, 696, 664, 607 cm^{-1} . HRMS (FAB $^+$) m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ON}_2\text{S}]$: 333.1917, encontrado 333.1972. Recristalizado con hexano/ CH_2Cl_2 (5:1), 0.526 \times 0.246 \times 0.195 mm^3 , $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$ ($M = 332.49$ g/mol): monoclinico, $P2_1$ (no.4) $a = 7.6886(3)$ Å, $b = 27.9174(10)$ Å, $c = 8.9652(4)$ Å, $\beta = 101.610(4)^\circ$, $V = 1884.97(13)$ Å 3 , $Z = 4$, $T = 293(2)$ K, $\mu = 0.178$ mm^{-1} , $\rho_{\text{calcd}} = 1.172$ g/cm^3 , 25311 reflexiones medidas ($5.838^\circ \leq 2\theta \leq 61.012$), $[R_{\text{int}} = 0.0581, R_{\text{sigma}} = 0.0727]$. $F(000) = 720.0$. Final R_1 fue 0.0821 ($I > 2\sigma(I)$) y wR_2 fue 0.1392 para todos los datos. Número de deposición CCDC: 2302046.

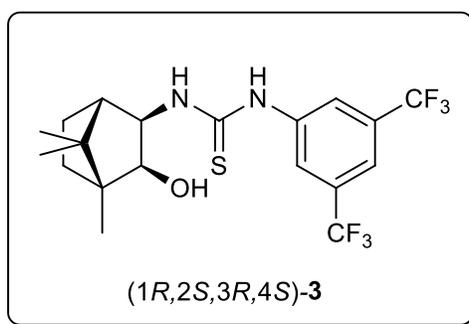
1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-((*R*)-1-feniletil)tiourea (**2**)



El compuesto **2** fue sintetizado a partir del aminoalcohol **10** en presencia de isotiocianato de (R)-1-metilbencilo siguiendo el método general. Polvo blanco (90% rendimiento), p.f. 65 – 67 °C. $[\alpha]_D = +106.37$ ($c = 0.014$, CHCl_3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.60 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.99-1.06 (m, 1 H),

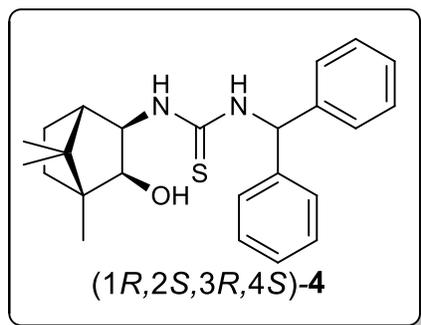
1.10-1.17 (m, 1 H), 1.44 (td, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 4$ Hz, 3 H), 1.64-1.72 (m, 1 H), 1.77 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 2.31 (b, 1 H), 3.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.65 (b, 1H), 6.05 (b, 1H), 6.46 (b, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 5 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ): 11.2, 20.1, 21.3, 24.5, 26.1, 33.2, 47.1, 49.0, 50.4, 54.2, 63.5, 80.4, 125.7, 128.2, 129.3, 141.8, 180.5. IR-FT: 3275, 3048, 2951, 2935, 2100, 1890, 1704, 1520, 1341, 1239, 1052, 924, 758. HRMS (FAB⁺) m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ON}_2\text{S}]$: 333.1922 encontrado 333.1978.

1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il]tiourea (**3**)



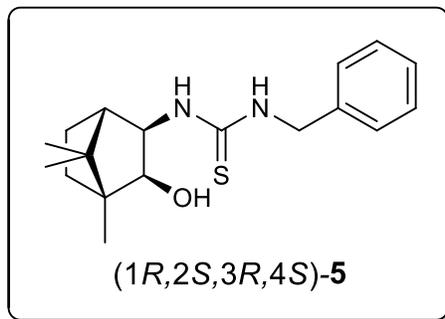
El compuesto **3** fue sintetizado a partir del aminoalcohol **10** en presencia de isotiocianato de (3,5-trifluorometil) fenilo siguiendo el método general. Polvo blanco (64% rendimiento), p.f. 184 – 186 °C. $[\alpha]_D = +77.12$ ($c = 0.024$, CHCl_3), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.73 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.99-1.03 (m, 1H), 1.13-1.18 (m, 1H), 1.46 (td, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.46 (b, 1H), 3.80 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 7.00 (b, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 8.84 (b, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ): 11.1, 20.9, 21.3, 25.9, 33.0, 46.7, 49.3, 50.2, 62.6, 79.8, 119.3, 122.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271$ Hz, CF_3), 123.7, 133.2, 179.2. IR-FT: 3155, 3031, 2960, 1622, 1552, 1505, 1467, 1375, 1274, 1170, 1122, 1053, 963, 887, 846, 792, 707, 680 cm^{-1} . HRMS (FAB⁺) m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2\text{F}_6\text{S}]$: 441.1357, encontrado 441.1339.

1-Bencidril-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)tiourea
(4)



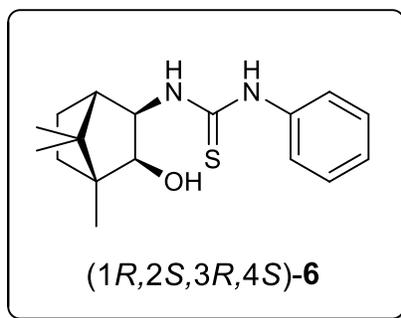
El compuesto **4** fue sintetizado a partir del aminoalcohol **10** en presencia de isotiocianato de bencidrilo siguiendo el método general. Polvo blanco (79% rendimiento), p.f. 152 – 154 °C. $[\alpha]_D = +70.27$ ($c = 0.023$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.50 (s, 3 H), 0.63 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.89-1.10 (m, 2H), 1.19 (s, 1H) , 1.34-1.41 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 2.38 (b, 1H), 3.72 (d, $J = 7.2$, 1 H), 3.90 (b, 1H), 5.66 (b, 1H), 6.09 (b, 1H), 6.44 (b, 1H), 7.19-7.29 (m, 10H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ): 11.4, 20.3, 21.4, 26.0, 33.2, 46.9, 49.1, 50.3, 62.5, 63.1, 79.9, 127.3, 127.4, 128.2, 129.1, 140.0, 180.0 IR-FT: 3675, 3263, 2952, 2928, 2079, 1873, 1737, 1523, 1503, 1305, 1217, 1055, 960, 803, 758, 740, 697 cm^{-1} . HRMS (FAB⁺) m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ON}_2\text{S}]$: 395.2079 encontrado 395.2220.

1-Bencil-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)tiourea
(5)



El compuesto **5** fue sintetizado a partir del aminoalcohol **10** en presencia de isotiocianato de bencilo siguiendo el método general. Sólido blanco (74% rendimiento), p.f. 138-139 °C. $[\alpha]_D = +104.28$ ($c = 0.007$, CHCl_3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.68 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.94-1.09 (m, 2 H), 1.40 (td, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1 H), 1.57-1.66 (m, 1 H), 1.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 2.96 (b, 1H), 3.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.81 (b, 1H), 4.47 (b, 2 H), 6.42 (b, 2 H), 7.19-7.27 (m, 5 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , δ): 11.3, 20.8, 21.4, 26.0, 33.2, 47.0, 48.1, 49.0, 50.2, 62.4, 79.9, 127.4, 128.0, 129.0, 136.7, 180.9. IR-FT: 3256, 2949, 2872, 2730, 1528, 1455, 1343, 1307, 1269, 1238, 1123, 1192, 1092, 1052, 961, 856, 797, 731, 694, 645 cm^{-1} . HRMS (FAB+) m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ON}_2\text{S}]$: 319.1766, encontrado 319.1836.

1-((1R,2S,3R,4S)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-feniltiourea (**6**)



El compuesto **6** fue sintetizado a partir del aminoalcohol **10** en presencia de isotiocianato de fenilo siguiendo el método general. Cristales (93% rendimiento), p.f. 171-173 °C. $[\alpha]_D = +106.04$ ($c = 0.008$, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.77 (s, 3 H), 0.90 (s, 6H), 1.06-1.13 (m, 1H), 1.18-1.26 (m, 1H), 1.50 (td, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.62 (b, 1H), 3.90 (d, $J =$

8.0 Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 7.98 (b, 1 H) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 11.3, 20.9, 21.3, 26.1, 33.2, 46.9, 49.3, 50.3, 63.0, 80.3, 125.2, 127.3, 130.0, 136.1, 179.6. IR-FT: 3431, 3392, 3378, 3218, 3105, 2921, 2338, 2099, 1670, 1614, 1535, 1505, 1391, 1244, 1053, 923, 839, 788, 693 cm^{-1} . HRMS (FAB $^+$) m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{S}]$: 305.1609, encontrado 305.1726. Recristalizado con hexano/ CH_2Cl_2 (5:1), $0.52 \times 0.33 \times 0.21$ mm^3 , $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$ ($M = 304.44$ g/mol): monoclinico, $P2_1$ (no. 4), $a = 7.6667(2)$ Å, $b = 11.9881(2)$ Å, $c = 18.6749(4)$ Å, $\beta = 100.548(2)^\circ$, $V = 1687.39(6)$ Å 3 , $Z = 4$, $T = 293(2)$ K, $\mu = 0.193$ mm^{-1} , $\rho_{\text{calcd}} = 1.198$ g/cm^3 , 54301 reflexiones medidas ($6.208^\circ \leq 2\theta \leq 61.012^\circ$), 10257 unique [$R_{\text{int}} = 0.0384$, $R_{\text{sigma}} = 0.0291$]. $F(000) = 656.0$. Final R_1 0.0436 ($|I| > 2\sigma(I)$), wR_2 0.1248 para todos los datos. Número de deposición CCDC: 2302045.

2.3 Discusión de resultados

Basados en los antecedentes presentados del alcanfor como esqueleto carbonado privilegiado para la síntesis de moléculas, su uso como organocatalizadores y el uso de tioureas para catalizar la reacción de glicosilación, se hipotetizó que las tioureas quirales derivadas del alcanfor podrían ser efectivas como organocatalizadores para generar enlaces anoméricos estereoespecíficos en la reacción de glicosilación, de manera tal que la primera etapa de nuestra investigación consistió en preparar un catálogo de tioureas quirales con diferentes características estructurales importantes que podrían afectar su actuación como organocatalizadores, por ejemplo, la presencia de grupos electroattractores o grupos quirales adicionales unidos a la tiourea (Figura 9).

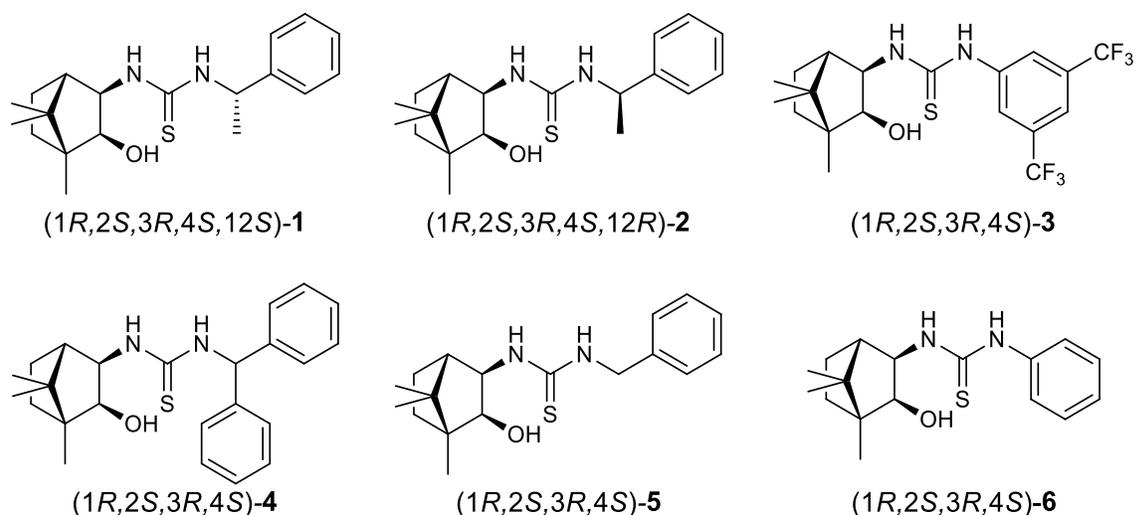
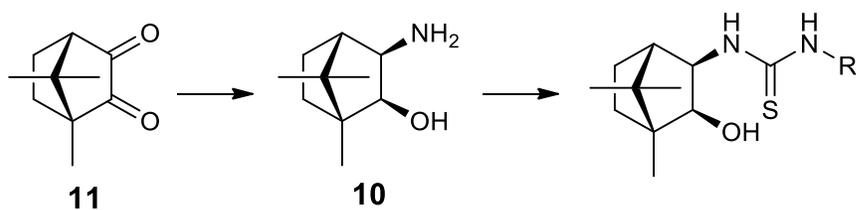


Figura 9. Nuevas tioureas quirales derivadas del alcanfor.

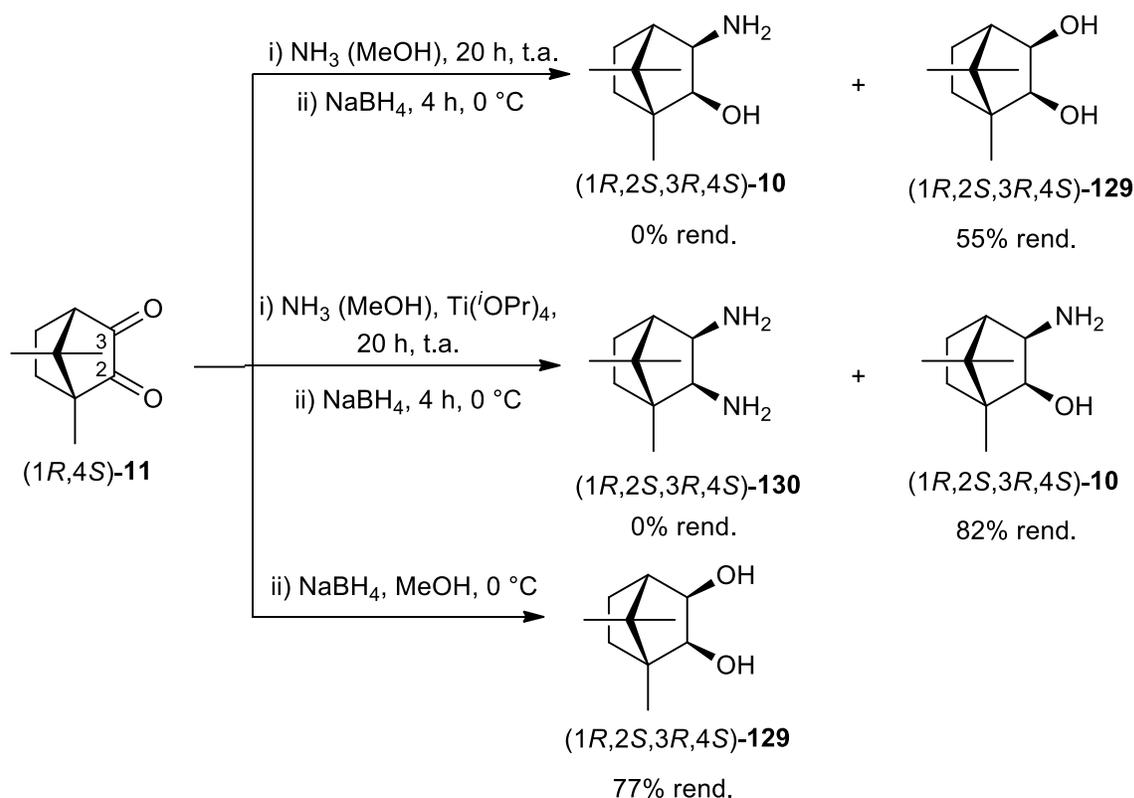
La síntesis propuesta para la generación de tioureas quirales consta de dos pasos como se observa de manera general en el esquema 44, el primero de ellos es la formación del aminoalcohol quiral, seguido de su reacción con isotiocianatos para generar las tioureas. A continuación, se describen detalladamente estas reacciones.



Esquema 44. Síntesis general de nuevas tioureas quirales.

Primero se llevó a cabo la transformación de la (1*R*)-(-)-alcanforquinona **11** en su correspondiente aminoalcohol quiral **10**, siguiendo la metodología de dos pasos reportada por Periasamy,¹³ el primero de ellos consistió en hacer reaccionar (1*R*)-(-)-alcanforquinona **11** comercialmente disponible con amoníaco (1 M en MeOH) para después reducir el intermediario formado con NaBH₄, de esta metodología se esperaba la obtención del aminoalcohol, sin embargo, utilizando estas condiciones de reacción observamos únicamente la formación del diol **129**, al comparar el desplazamiento del C-2 (76.1 ppm) en RMN-¹³C con la literatura reportada (76.0

ppm).¹³ La preparación del aminoalcohol **10** se llevó a cabo entonces haciendo reaccionar (1*R*)-(-)-alcanforquinona **11** con amoníaco (1 M en MeOH) adicionando, además, tetraisopropóxido de titanio, para posteriormente llevar a cabo la reducción con NaBH₄, este proceso está reportado para la obtención de la diamina **130**,¹³ sin embargo se obtuvo el aminoalcohol quiral **10** en 82% de rendimiento. Finalmente, se llevó a cabo también la reacción reportada para la obtención del diol **129**,¹³ utilizando como reactivos alcanforquinona **11** y NaBH₄ en metanol, obteniendo el diol **129** en un rendimiento del 77% (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis de aminoalcohol **10** y diol **129**.

La obtención de estos compuestos se evidenció a través de la comparación de desplazamientos de RMN-¹³C reportados en la literatura,^{13, 143, 147} donde para el C-3 del aminoalcohol **10** tenemos una señal en 57.0 ppm y para el C-2 una señal en 79.1 ppm, este carbono (C-2) se desplazaría en aproximadamente 61.0 ppm en la diamina **130**, señal que no observamos en nuestro producto. Una comparación de

los desplazamientos de ^{13}C de aminoalcohol **10** y diol **129** obtenidos, se muestra en la figura 10.

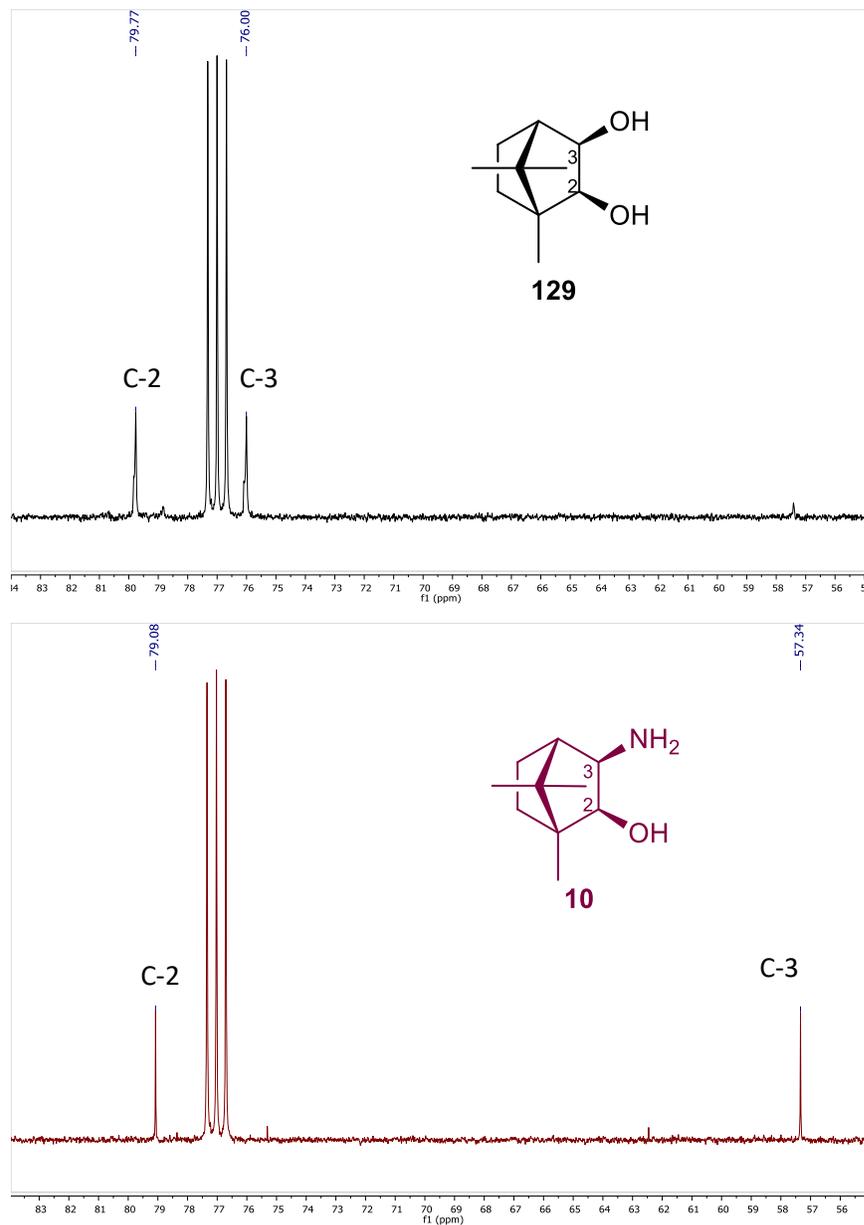
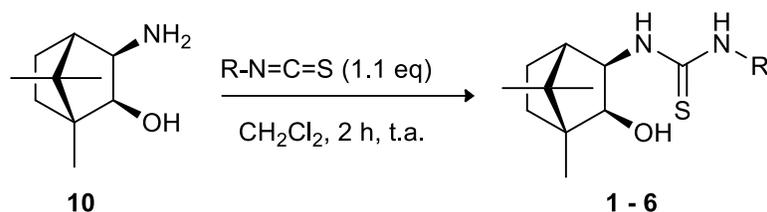


Figura 10. Comparación de desplazamientos en RMN- ^{13}C de C-2 y C-3 diol **129** y aminoalcohol **10**.

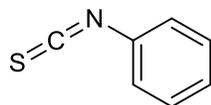
Una vez obtenido el aminoalcohol **10**, se prepararon las tioureas quirales siguiendo la metodología reportada por Santacruz et al.,¹⁴⁶ para lo cual se hizo reaccionar el aminoalcohol quiral **10** con un exceso del isotiocianato correspondiente (isotiocianato de (S)-1-metilbencilo, isotiocianato de (R)-1-

metilbencilo, isotiocianato de (3,5-trifluorometil) fenilo, isotiocianato de bencidrilo, isotiocianato de bencilo o isotiocianato de fenilo), después de dos horas de reacción se eliminó el disolvente y se purificó la mezcla de reacción, generando cada una de las tioureas quirales en rendimientos que van del 64 al 93%. La síntesis de dos pasos produjo las tioureas en rendimientos globales en el rango del 52% al 76%. (Tabla 10)

Tabla 10. Síntesis de tioureas derivadas del alcanfor a partir del aminoalcohol **10**.



Entrada	R-N=C=S	Producto	Rendimiento ^a (%)
1		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,12 <i>S</i>)- 1	79
2		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,12 <i>R</i>)- 2	90
3		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 3	64
4		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 4	79
5		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 5	74



^aRendimiento obtenido después de purificación por cromatografía.

Una vez obtenidos los compuestos **1** – **6**, se caracterizaron por RMN de ¹H y ¹³C, IR y masas de alta resolución. A continuación, se describe la caracterización del compuesto **1** por RMN, en cuyo espectro de ¹H, se puede observar entre 7.26-7.38 ppm una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos correspondientes a los hidrógenos aromáticos (H-15,19), una señal ancha en 4.62 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-12, en 3.95 ppm una señal triple que integra para un hidrógeno asignada al H-3, en 3.82 ppm una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno y que ha sido asignada a H-2. En 1.63 ppm encontramos también una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-5, la señal doble en 1.50 ppm es característica del metilo H-13, seguida de una señal triple de dobles que integra para un hidrógeno y que se ha asignado al H-4, después entre 1.15-1.01 ppm hallamos otra señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-6, para finalmente en 0.87, 0.69 y 0.63 ppm observar tres señales simples que integran cada una para tres hidrógenos (H-8, 9, 10) correspondientes a los metilos del biciclo (Figura 11).

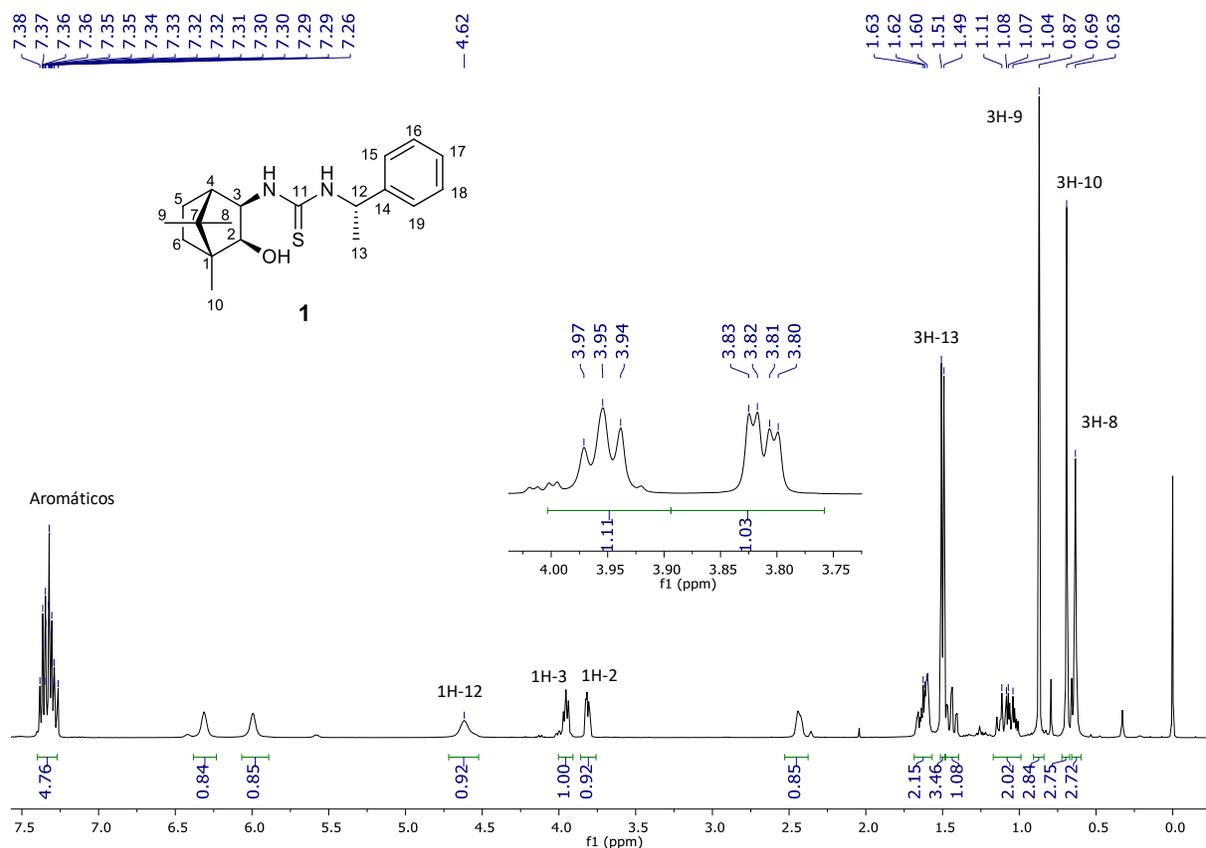


Figura 11. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **1**.

En el espectro de ¹³C de RMN para el compuesto **1**, podemos observar en 180.0 ppm la señal asignada al carbono de tiocarbonilo C-11, entre 141.9 y 125.7 ppm las señales características de los carbonos aromáticos. Basándonos en los desplazamientos de la materia prima¹³, asignamos la señal de 80.1 ppm al carbono C-2 unido al hidroxilo y la señal de 63.0 ppm para el carbono C-3 unido a un NH de la tiourea, lo cual posteriormente se confirmó con un experimento HSQC. En 54.08 y 50.4 ppm encontramos las señales para los metinos C-12 y C-4, respectivamente, en 49.1 y 46.8 ppm las señales para C-1 y C-7. En 33.21 ppm observamos la señal para el C-6 y en 25.9 ppm para C-5. Finalmente, las señales en 24.2, 21.3, 20.5 y 11.2 ppm, para los metilos C-13, C-8, C-9 y C-10 confirman la estructura propuesta (Figura 12).

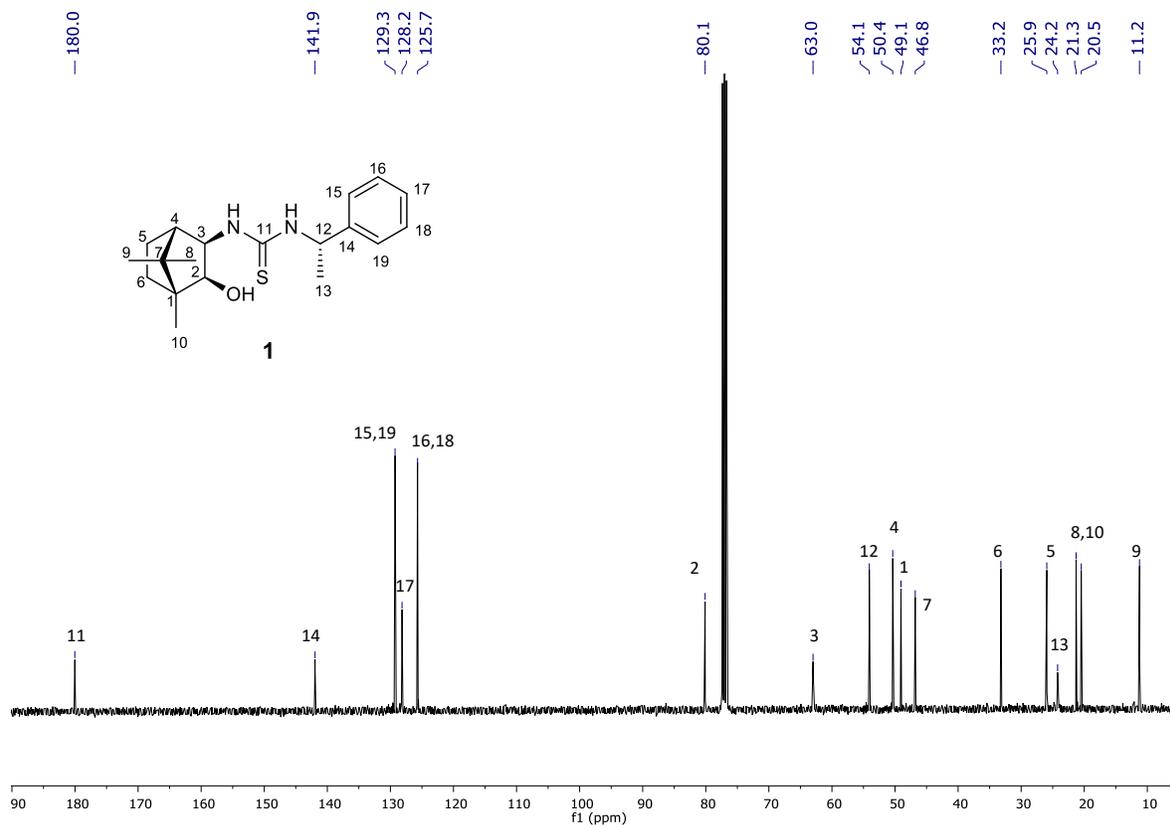


Figura 12. Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz) del compuesto **1**.

Con los análisis de la espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , se tuvo una aproximación muy cercana a la estructura del compuesto **1**, que, además, se pudo confirmar por difracción de rayos X, cuyo diagrama ORTEP se muestra en la figura 13, en la cual observamos que la tiourea está unida al carbono C-3 del esqueleto bicíclico, además la distancia entre el hidrógeno del grupo hidroxilo y el azufre del tiocarbonilo es de 2.486 Å, característica de enlace de hidrógeno.

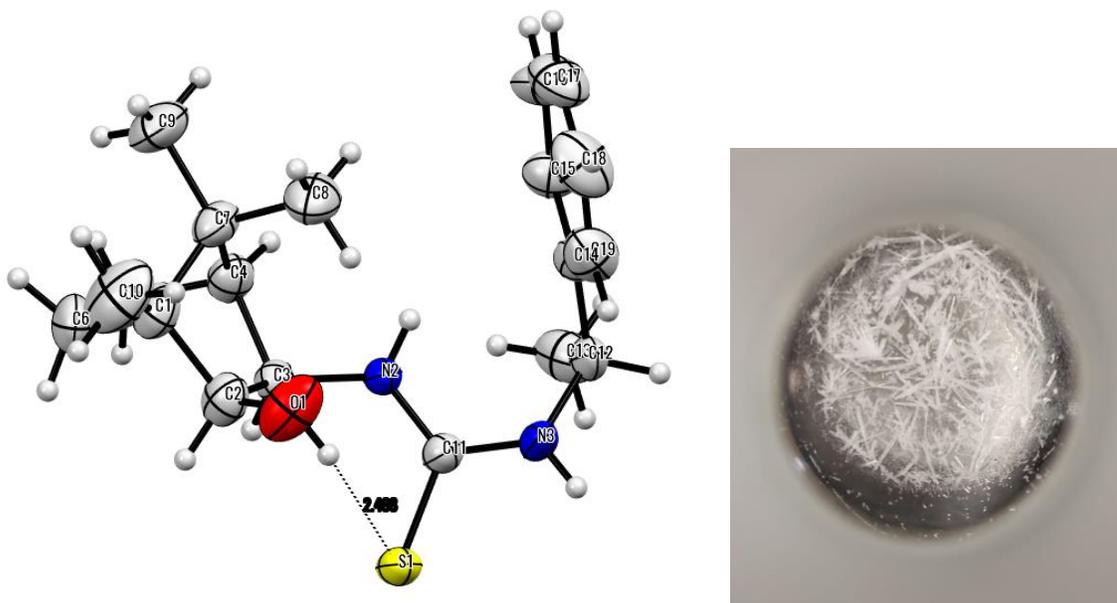


Figura 13. Diagrama ORTEP y cristales de la tiourea quiral **1**.

Los compuestos **2** – **6** se caracterizaron por ^1H y ^{13}C observando señales con desplazamientos similares a las descritas para el compuesto **1**. El compuesto **6** formó cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, cuyo diagrama ORTEP se muestra en la figura 14.

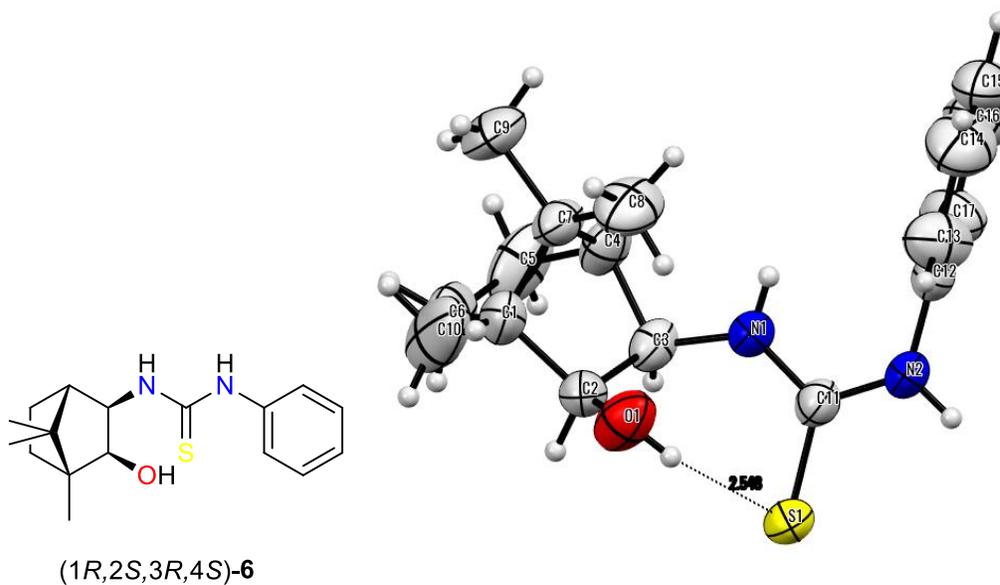
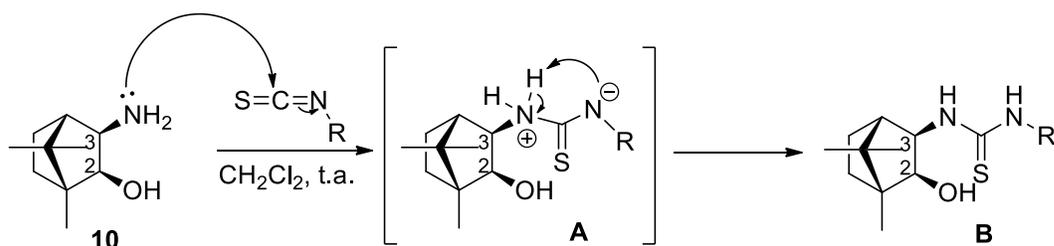


Figura 14. Diagrama ORTEP de la tiourea quiral **6**.

El mecanismo propuesto para la formación de las tioureas quirales se muestra en el esquema 46. El primer paso es el ataque nucleofílico del nitrógeno de la amina—dado que este grupo es más nucleofílico que el hidroxilo unido al C-2 que es el átomo electrofílico del isotiocianato. Al formarse el enlace entre la amina primaria y el carbono del isotiocianato, se desplazan los electrones hacia el nitrógeno del isotiocianato, cargándolo negativamente. En el intermediario formado **A**, el nitrógeno negativo extrae un protón de la amina lo cual estabiliza al nitrógeno unido al C-3 llevando a la formación de la tiourea **B**.



Esquema 46. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de tioureas a partir del aminoalcohol **10**.

2.4 Conclusiones

En este capítulo se desarrolló una metodología para la síntesis en dos pasos de seis nuevos compuestos derivados del alcanfor **1** – **6**, partiendo de la (1*R*)-(-)-alcanforquinona **11** comercialmente disponible. La síntesis comenzó con la transformación de la (1*R*)-(-)-alcanforquinona **11** en el correspondiente aminoalcohol **10** para, posteriormente, hacerlo reaccionar con 1.1 equivalentes de diferentes isotiocianatos para generar las 2-hidroxi-3-tioureas quirales. Estas nuevas 2-hidroxi-3-tioureas quirales **1** – **6** se obtuvieron en rendimientos que van de 64 a 93% y en rendimientos globales de 52 a 76%. Dos de estos compuestos generaron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X y son parte de la base de datos de Cambridge con los números de identificación 230246 para el compuesto **1** y 2302045 para el compuesto **6**. Debido a las diferentes características estructurales de los compuestos **1** – **6** como son la presencia de

grupos electroattractores, grupos quirales adicionales o grupos voluminosos unidos a la tiourea se obtuvo un catálogo de moléculas que se emplearán como potenciales organocatalizadores en reacciones de glicosilación.

Capítulo 3. Síntesis de 2-amino-2-oxazolinas quirales derivadas del alcanfor

3.1 Antecedentes

La química de los compuestos de oxazolina es una de las ramas más complejas y fascinantes de la química orgánica. Las oxazolinas fueron sintetizadas por primera vez en 1884 por Andreasch¹⁴⁸ a partir de la deshidrohalogenación de la alilurea, donde los investigadores detectaron la presencia de un nuevo compuesto cíclico, pero dedujeron erróneamente su estructura.¹⁴⁸ Cinco años más tarde, en 1889 Gabriel¹⁴⁹ estableció y caracterizó la fórmula de la oxazolina iniciando así un estudio extenso de la química de este sistema heterocíclico que continúa hasta la actualidad.

Las oxazolinas son compuestos heterocíclicos de cinco miembros que tienen un nitrógeno, un oxígeno y un doble enlace en su estructura, estos compuestos existen en tres formas isoméricas estructurales dependiendo de la posición del doble enlace: 2-oxazolina, 3-oxazolina y 4-oxazolina (Figura 15).^{150, 151} Las 2-oxazolinas son las más comunes y su nombre sistemático *IUPAC* es 4,5-dihidrooxazoles.¹⁵²

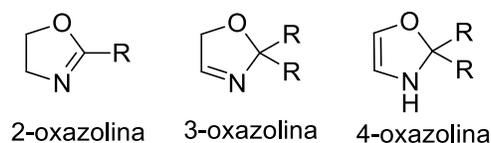


Figura 15. Estructuras isoméricas de oxazolinas.

El anillo de oxazolina presenta una estructura interesante sobre la cual construir una amplia variedad de compuestos que tienen propiedades que los hacen interesantes en muchos campos de aplicación.¹⁵⁰ Se utilizan ampliamente en fotografía, agricultura y pueden emplearse como revestimientos de superficies, plastificantes, agentes tensoactivos, aditivos para productos farmacéuticos, aditivos para gasolina y aditivos para aceites lubricantes, inhibidores de corrosión,

productos químicos textiles, productos farmacéuticos, estabilizadores para hidrocarburos clorados y soluciones acuosas de formaldehídos, películas protectoras en formulaciones de abrillantadores y estabilizadores de espuma.¹⁵³⁻¹⁵⁵ También se han sintetizado oxazolininas que tienen diferentes actividades biológicas y se ha observado que muchas de ellas muestran efectos antimicrobianos, antipalúdicos, antivirales, antibacterianos, antipiréticos o antiinflamatorios. Además, se han descubierto oxazolininas que tienen propiedades antitumorales, lo que proporciona una buena expectativa en el campo terapéutico.^{11, 151, 156} En la Figura 16 se muestran algunos compuestos biológicamente activos que tienen 2-oxazolinina en su estructura.

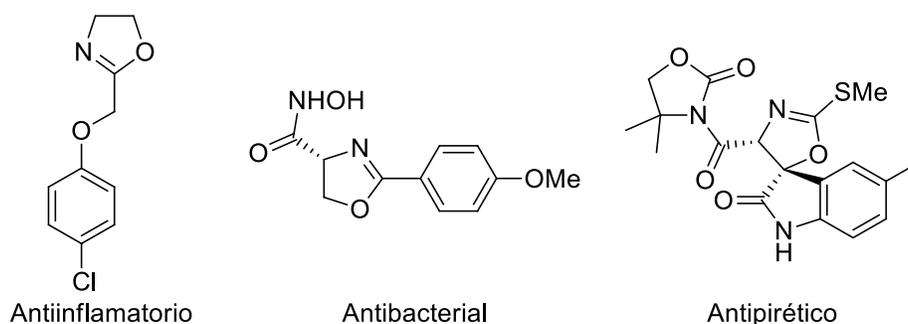


Figura 16. Algunos compuestos con actividad biológica que contienen 2-oxazolininas.

Varios derivados de 2-oxazolininas forman parte de compuestos de importancia farmacéutica, por ejemplo, algunas 2-amino-2-oxazolininas son aplicables para mejorar los niveles de azúcar en sangre y también pueden actuar como depresores de la presión arterial (Figura 17).¹⁵⁷

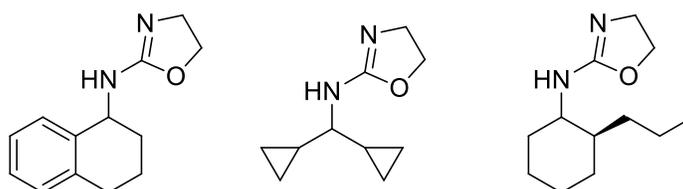


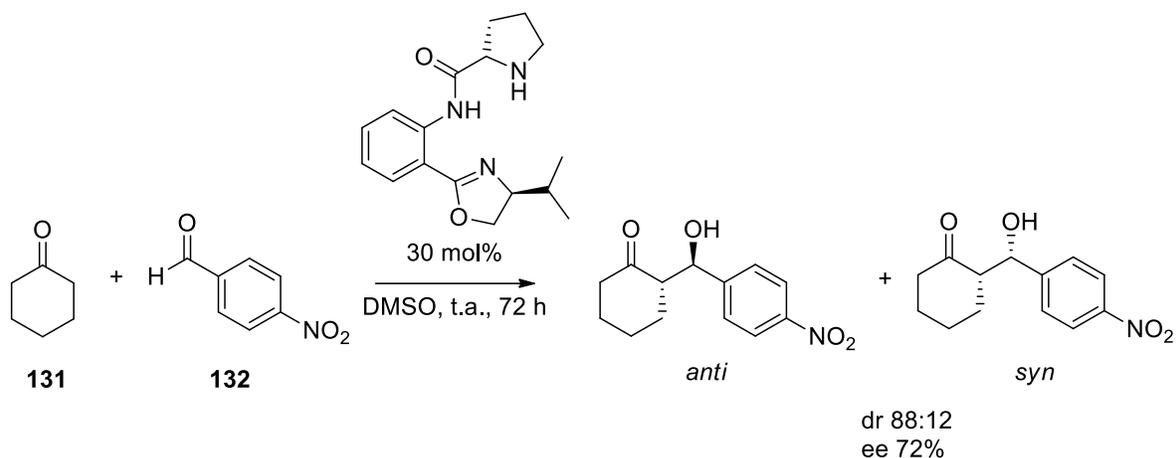
Figura 17. 2-Amino-2-oxazolininas de importancia farmacéutica.¹⁵⁷

Las oxazolininas también han sido reportadas en el campo de la catálisis. En la catálisis asimétrica, las estructuras de oxazolinina han recibido mucha atención

como ligantes, debido a su estructura rígida que les confiere capacidad para unir metales a través del par de electrones del nitrógeno, lo que les permite usarse en una amplia variedad de transformaciones catalizadas por metales. Por ejemplo, compuestos que contienen estos ligantes han mostrado una buena actividad catalítica en reacciones de Diels-Alder, reacciones de alquilación alílica, reacciones de ciclopropanación, reacciones aldólicas, reacciones de Henry y reacciones de Michael. Además, se los catalizadores que contienen oxazolinas quirales sustituidas con fosfina inducen una alta enantioselectividad en hidrogenación asimétrica, cianosililación, sustitución alílica, reacción de Heck, reacción de Diels-Alder y las reacciones de hidrosililación.^{151, 155}

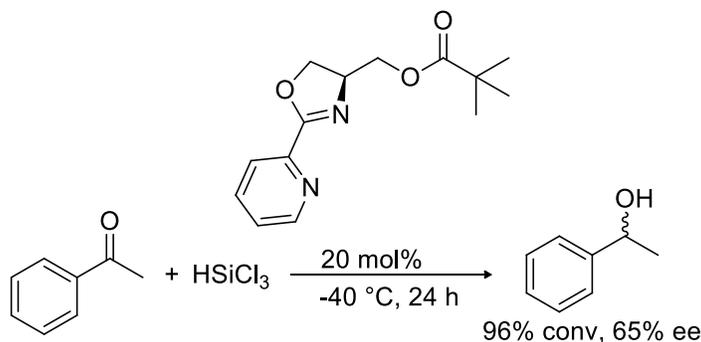
Nuestro grupo de trabajo tiene experiencia en las reacciones aldólicas asimétricas organocatalizadas¹⁵⁸ y en reacciones de hidrosililación asimétrica organocatalizadas,¹⁴⁶ por lo cual el uso de oxazolinas en estas reacciones ha llamado nuestra atención, de manera que se describen a continuación dos de los estudios en este campo.

En 2008 Doherty y colaboradores,¹⁵⁹ diseñaron y sintetizaron prolinamida-oxazolinas y las emplearon como organocatalizadores en la reacción aldólica directa entre ciclohexanona **131** y 4-nitrobenzaldehído **132** (Esquema 47). Al comparar el rendimiento de las prolinamida-oxazolinas frente a su homólogo *N*-arilo no sustituido los autores sugieren que el fragmento de oxazolina influye tanto en la conversión como en la enantioselectividad, de tal manera que las oxazolinas podrían usarse para optimizar el organocatalizador.



Esquema 47. Reacción aldólica entre ciclohexanona **131** y 4-nitrobenzaldeído **132** catalizada por prolinamida-oxazolina.

Recientemente, Cao et al. reportaron la síntesis de derivados de 2-piridil oxazolininas y su uso como ligantes en la reducción enantioselectiva de cetonas, obteniendo los alcoholes en buenos rendimientos y en moderadas a buenas enantioselectividades, con estos resultados los autores dan una idea de los efectos de la estructura las oxazolininas como catalizadores sobre la selectividad observada en la reacción (Esquema 48).¹⁶⁰



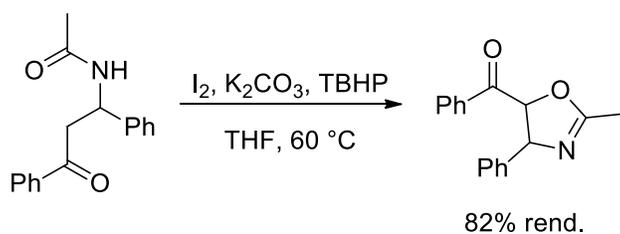
Esquema 48. Reducción enantioselectiva de cetonas asistida por 2-oxazolina.

Debido a las amplias aplicaciones de las 2-oxazolininas, existe gran relevancia en las estrategias sintéticas de estos compuestos y sus derivados.

Dentro de los tres isómeros de oxazolinas, las más comunes son las 2-oxazolinas, preparadas de diversas maneras a través del proceso general de ciclación de un aminoalcohol. En 2019, Mulahmetovic y Hargaden revisaron los distintos métodos sintéticos para la obtención de oxazolinas a partir de la reacción de aminoalcoholes con nitrilos, aldehídos, ácidos carboxílicos y ciclaciones intramoleculares.¹⁰

En los últimos años, los métodos de síntesis de oxazolinas más comúnmente explorados se han informado mediante alguna forma de ciclación intramolecular, observada más comúnmente con derivados de amida. Uno de los compuestos más utilizados para promover la ciclación intramolecular son los que contienen yodo, ya que el yodo ha demostrado ser un catalizador eficaz en la formación de enlaces C-O debido a su carácter "similar al metal", su fácil suministro y su bajo costo.

Gao et al.(2015),¹⁶¹ basados en el reporte de Togo¹² - donde utilizan yodo molecular y carbonato de potasio para formar oxazolinas entre aldehídos y aminoalcoholes- encontraron, después de optimizar las condiciones de reacción, que el yodo era esencial para la formación de oxazolinas a partir de β -acilaminocetonas y, cuando se usaba junto con K_2CO_3 e hidroperóxido de *t*-butilo (TBHP) como oxidante, proporcionaba oxazolinas en altos rendimientos (Esquema 49).



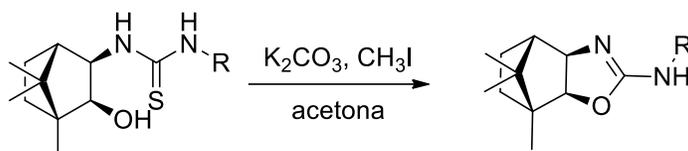
Esquema 49. Síntesis de oxazolinas reportada por Gao.

En 2022, Ibrahim et al. recopilaron diversas estrategias sobre la síntesis de oxazolinas a partir de aminoalcoholes, nitrilos, ácidos carboxílicos, compuestos

carbonílicos, alquenos, α -oxo-ceteno *N,N*-acetales, benzoxazinas, sulfóxidos, tricloroimidatos de alquilo, cetoaziridinas, bromuros de arilo, bencilideno acetal y epóxidos.¹⁵¹

3.2 Parte experimental

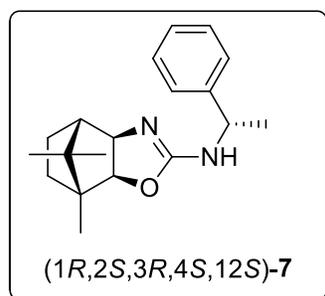
3.2.1 Síntesis general de oxazolinas quirales



A una disolución de 2-hidroxi-3-tiourea en acetona, se le adicionó K_2CO_3 (2 equiv) seguido de CH_3I (2 equiv) y se colocó en agitación a reflujo. Transcurrido el tiempo de reacción se eliminó el disolvente, se lavó con agua (3 mL), haciendo posteriores extracciones con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los productos se purificaron con sílice básica (trietilamina/ SiO_2 = 2.0% v/w, hexano/acetato de etilo 1:2 v/v) obteniendo las oxazolinas **7 – 9**.

3.2.2 Caracterización de 2-amino-2-oxazolinas

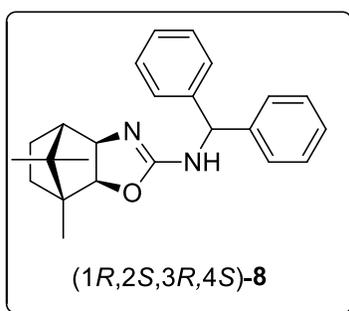
(3a*R*,7a*S*)-7,8,8-trimetil-N-((*S*)-1-feniletíl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanobenzo[d]oxazol-2-amina **7**



El compuesto **7** fue sintetizado a partir de la tiourea **1**, siguiendo el método general. Cristales (71% rendimiento), p.f. 105-108 °C. $[\alpha]_D = -69.2$ ($c = 0.008$,

CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.81 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.34 (b, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H). IR-FT: 3168, 3061, 2953, 2920, 1687, 1491, 1447, 1418, 1346, 1290, 1213, 1159, 1117, 1085, 1011, 971, 905, 825, 792, 756, 724, 700, 582, 553, 523 cm⁻¹. HRMS (FAB+) *m/z* calculado para [C₁₉H₂₇ON₂]: 299.2045, encontrado 299.2122.

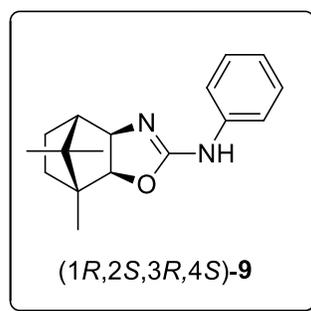
(3*aR*,7*aS*)-*N*-bencidril-7,8,8-trimetil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-4,7-metanobenzo[d]oxazol-2-amina **8**



El compuesto **8** fue sintetizado a partir de la tiourea **4**, siguiendo el método general. Cristales (59% rendimiento), p.f. 120 – 123 °C. [α]_D = -32.63 (*c* = 0.008, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.71 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.80-0.83 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 1.33-1.37 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.97 (b, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 10 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 11.3, 18.9, 23.4, 25.6, 32.0, 46.4, 48.2, 49.0, 60.7, 73.4, 91.7, 127.2, 127.4, 127.5, 128.4, 128.5, 142.5, 142.6, 160.2. IR-FT: 3067, 2925, 1679, 1601, 1495, 1451, 1408, 1387, 1346, 1276, 1247, 1195, 1139, 1084, 1014, 971, 933, 859, 806, 773, 742, 642, 604, 578, 545, 507,

466, 412. HRMS (FAB+) m/z calculado para [C₂₄H₂₉ON₂]: 361.2202, encontrado 361.2262.

(3a*R*,7a*S*)-7,8,8-trimetil-*N*-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanobenzo[d]oxazol-2-amina **9**

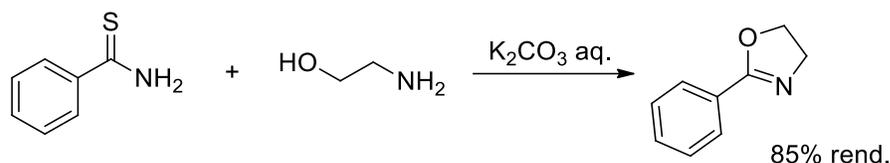


El compuesto **9** fue sintetizado a partir de la tiourea **6**, siguiendo el método general. Líquido viscoso amarillo (62% rendimiento), p.f. 156 – 158 °C. $[\alpha]_D = -54.86$ ($c = 0.005$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.80 (s, 3H), 0.91 – 0.94 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.38 – 1.48 (m, 1H), 1.60 – 1.66 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.69 (b, 1H), 6.87 – 6.91 (m, 1H), 7.12 – 7.20 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 11.2, 19.2, 23.3, 25.2, 31.8, 46.4, 48.3, 49.1, 68.2, 90.7, 120.5, 122.1, 128.8, 157.2. IR-FT: 2921, 2850, 1686, 1589, 1548, 1498, 1448, 1416, 1347, 1277, 1217, 1120, 1013, 973, 856, 746, 690, 626, 581, 541. HRMS (FAB+) m/z calculado para [C₁₇H₂₃ON₂]: 271.1732, encontrado 271.1815.

3.3 Discusión de resultados

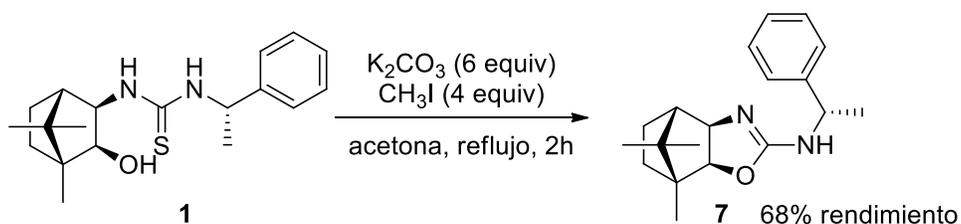
Los aminoalcoholes son una clase importante de compuestos orgánicos que contienen un grupo hidroxilo y un grupo amino en la cadena del alcano. Entre las diversas clasificaciones de aminoalcoholes, los 2-aminoalcoholes han adquirido mayor importancia en la química orgánica sintética, especialmente en la síntesis de oxazolinas.¹⁵¹ Dentro de las estrategias usadas para la síntesis de oxazolinas a través de aminoalcoholes Pathak y colaboradores¹⁶² informaron en 2012 la síntesis de 2-oxazolinas a partir de tioamidas y 2-aminoetanol. Los sustratos

fueron sometidos a transamidación, seguida de ciclodeshidrosulfurización para formar el producto deseado a 80 °C en condiciones sin disolventes (Esquema 50). Después de la desaparición de la tiobenzamida, la adición de carbonato potásico acuoso condujo al producto deseado.



Esquema 50. Formación de 2-oxazolininas a partir de tioamidas y 2-aminoetanol.

Basados en este reporte y los mencionados en los antecedentes,^{10, 161} analizamos la estructura de las tioureas previamente obtenidas en nuestra investigación, y propusimos que la primera reacción para la síntesis de 2-oxazolininas quirales a partir de las tioureas, sería hacer reaccionar al compuesto **1** con carbonato de potasio y yodometano en acetona, sometiendo la mezcla a reflujo (Esquema 51). Sorprendentemente en solo dos horas de reacción y bajo las condiciones descritas se obtuvo la oxazolinina **7**, en un crudo de reacción que se purificó mediante columna cromatográfica con sistema 2:1 acetato de etilo/hexano con un rendimiento de 68%.



Esquema 51. Primeras condiciones de reacción para la obtención de oxazolinina **7**.

Una vez purificado el compuesto **7**, se caracterizó por RMN, IR y masas de alta resolución. En la figura 18 se presenta su espectro de ¹H-RMN, en el cual encontramos en 7.32-7.21 ppm las señales de los hidrógenos aromáticos, en 5.33 ppm una señal ancha para la amina, en 4.73 ppm observamos una señal cuádruple característica del hidrógeno H-12, en 4.23 ppm una señal doble asignada para el H-2, en 3.90 ppm una señal doble asignada para H-3, las señales

en 1.92, 1.69-1.61, 1.46-1.39 y 0.95 ppm, corresponden a los cinco hidrógenos en H-4, H-5 e H-6, en 1.48 ppm observamos la señal doble característica que integra para tres hidrógenos del metilo H-13 y las tres señales simples en 0.92, 0.85 y 0.81 que integran cada una para tres hidrógenos son las correspondientes a los metilos H-8, H-9 y H-10.

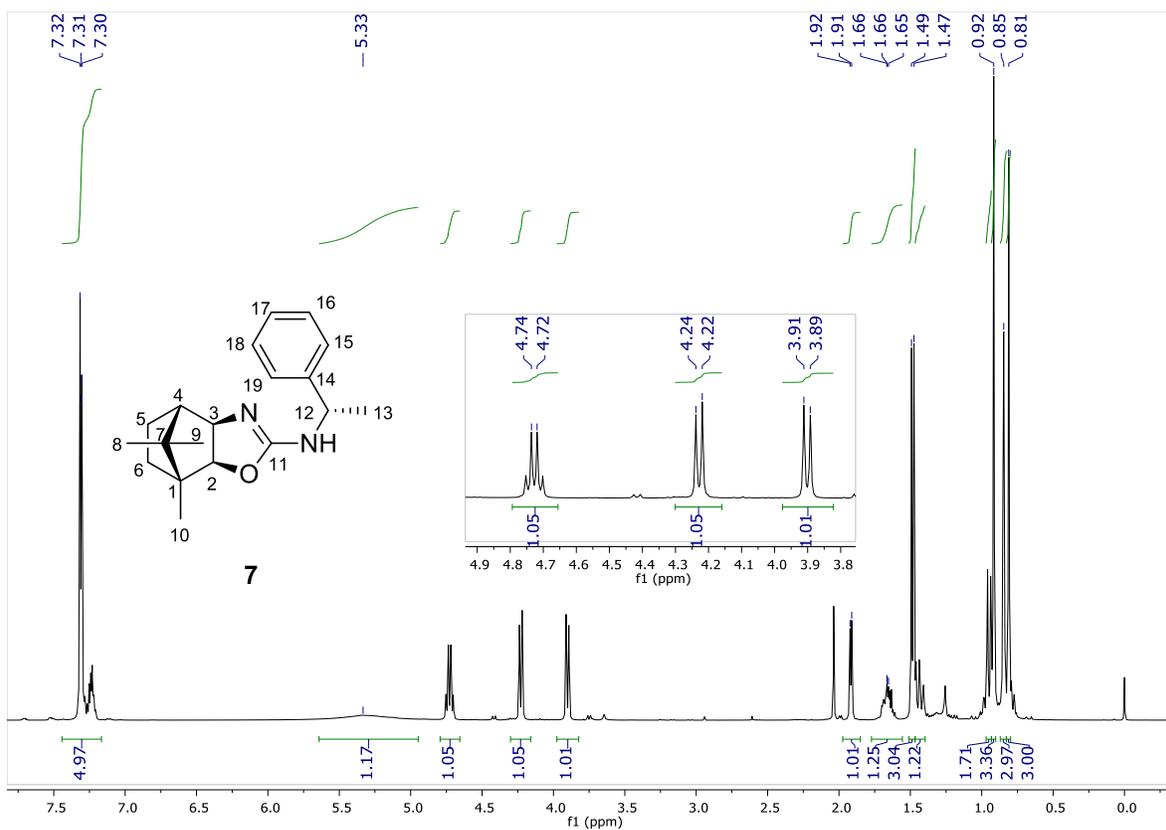


Figura 18. Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) del compuesto 7.

En el espectro de RMN-¹³C que observamos en la figura 19, destacan las señales en 160.4 ppm que se asignó al carbono C-11, la señal en 91.7 ppm asignada al C-2 y la señal en 73.1 ppm asignada al C-3. El resto de las señales confirman la estructura propuesta.

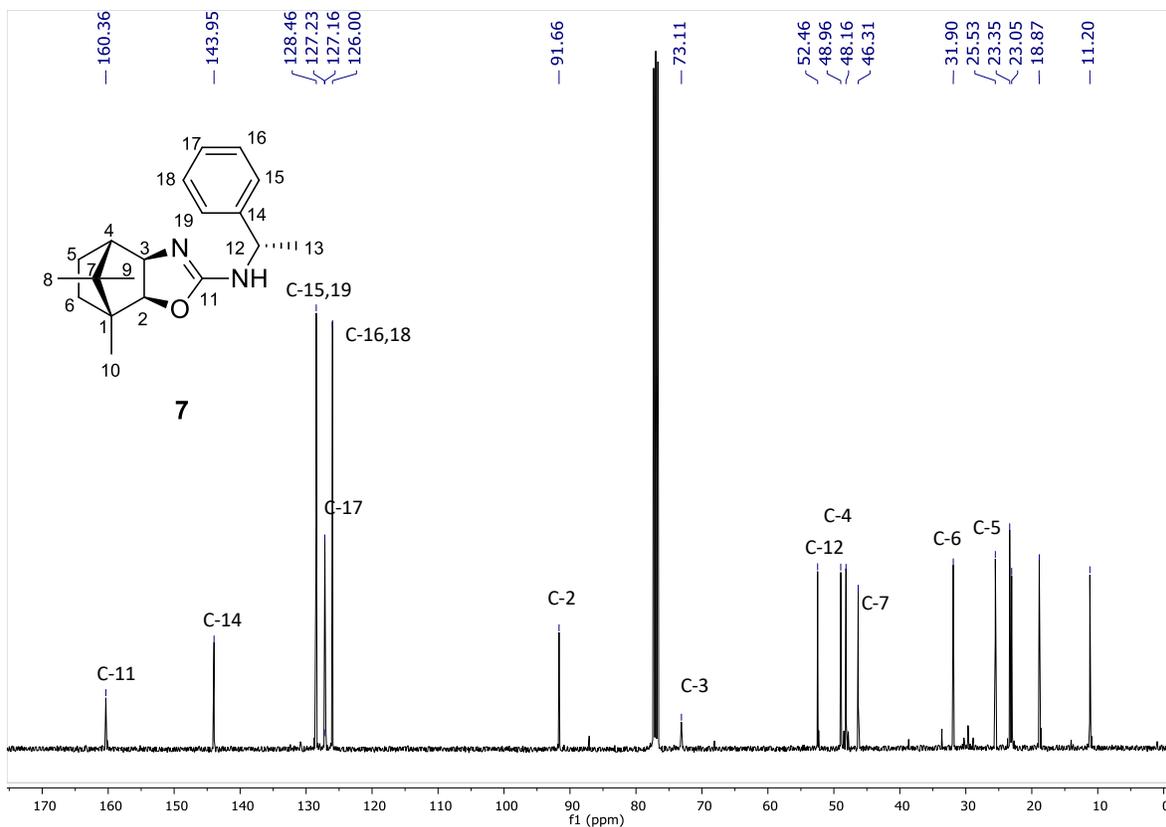


Figura 19. Espectro de RMN-¹³C (100 MHz) del compuesto 7.

La señal de 160.4 ppm tiene el desplazamiento característico de un carbono vinílico, sin embargo, para tener certeza de ello, se llevó a cabo un experimento HSCQ con el cual se comprobó que dicho carbono no tiene correlación con ningún hidrógeno (Figura 20).

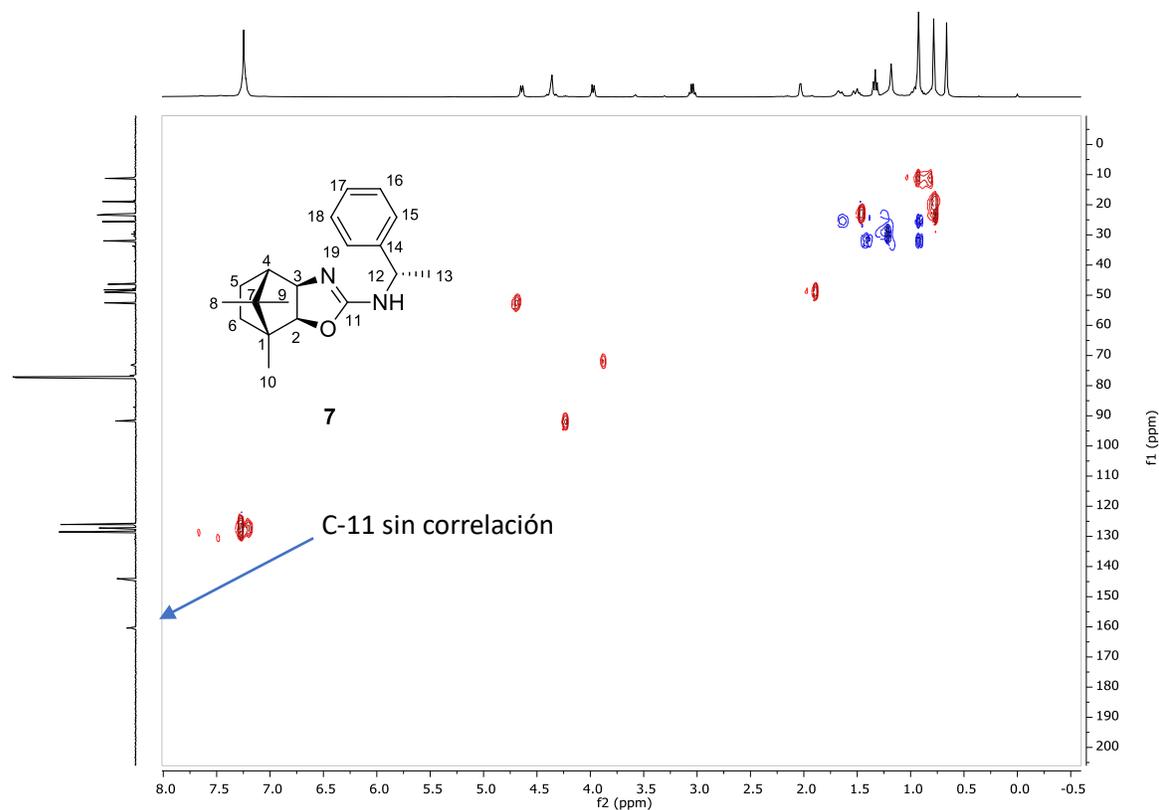


Figura 20. HSQC para el compuesto **7**.

El compuesto **7** formó cristales en un sistema de disolventes hexano/acetato de etilo, los cuales fueron ideales para su estudio por difracción de rayos X, el diagrama ORTEP para esta molécula se muestra en la figura 21, en el cual podemos apreciar el compuesto tricíclico.

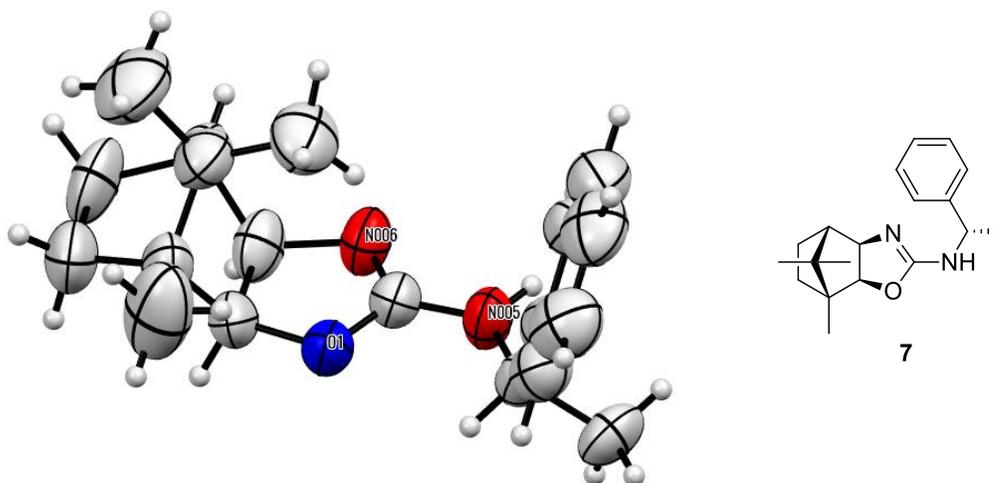
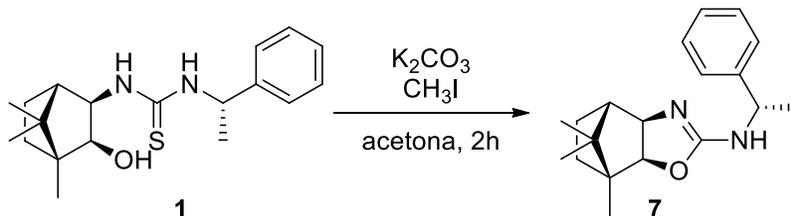


Figura 21. Diagrama ORTEP de oxazolina 7.

Una vez que se caracterizó la oxazolina 7, se buscó optimizar la reacción, para lo cual en primer lugar se redujeron a dos equivalentes el K_2CO_3 y el yodometano (Tabla 11, entrada 2), con este experimento se obtuvo una mejora en el rendimiento de la oxazolina 7 a 71%. Con este mismo número de equivalentes de yodometano y K_2CO_3 (2 equiv), se probó la reacción a temperatura ambiente resultando un incremento en el tiempo de reacción y una disminución en el rendimiento (66%), con lo cual observamos que la temperatura es un factor determinante para el transcurso de la reacción (Tabla 11, entrada 3). Llevando a cabo la reacción con una proporción equimolar en reflujo en 1 hora de reacción, se obtuvo la oxazolina 7 en solo 49% de rendimiento, y en 4 horas de reacción, se incrementó el rendimiento a 53% (Tabla 11, entradas 4 y 5, respectivamente). Finalmente, para probar las condiciones de reacción reportadas,¹⁶² y como experimento de control, se llevó a cabo la reacción sin yodometano durante 10 horas a reflujo sin formación de producto (Tabla 11, entrada 6), con lo cual concluimos que las mejores condiciones son 2 h de reacción a reflujo con 2 equivalentes tanto de K_2CO_3 como de yodometano. (Tabla 11, entrada 2).

Tabla 11. Optimización de síntesis de oxazolina **7**

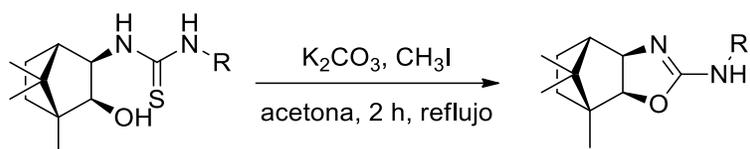


Entrada	K_2CO_3 (equiv)	CH_3I (equiv)	T	t (h)	Rendimiento ^a (%)
1	6	4	Reflujo	2	68
2	2	2	Reflujo	2	71
3	2	2	t.a.	22	66
4	1	1	Reflujo	1	49
5	1	1	Reflujo	4	53
6	2	-	Reflujo	10	n.r.

^aRendimiento obtenido después de purificar los compuestos por cromatografía en columna.

En las condiciones de reacción óptimas para el compuesto **7** (2 equiv de yodometano y 2 equiv de K_2CO_3), se sometieron a reacción las tioureas **4** y **6**, obteniendo sus correspondientes oxazolinas **8** y **9** en 59 y 62% de rendimiento, respectivamente. Su caracterización por RMN, IR y masas de alta resolución corresponden con las estructuras propuestas (Tabla 12).

Tabla 12. Síntesis de nuevas oxazolinas quirales **8** y **9**.



Entrada	R	Producto	Rendimiento ^a (%)
1	CH(C ₆ H ₅) ₂	 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 8	59
2	C ₆ H ₅	 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 9	62

^aRendimiento obtenido después de purificar los compuestos por cromatografía en columna.

El compuesto **8** formó cristales adecuados para su estudio por espectrometría de rayos X, su diagrama ORTEP se muestra en la Figura 22.

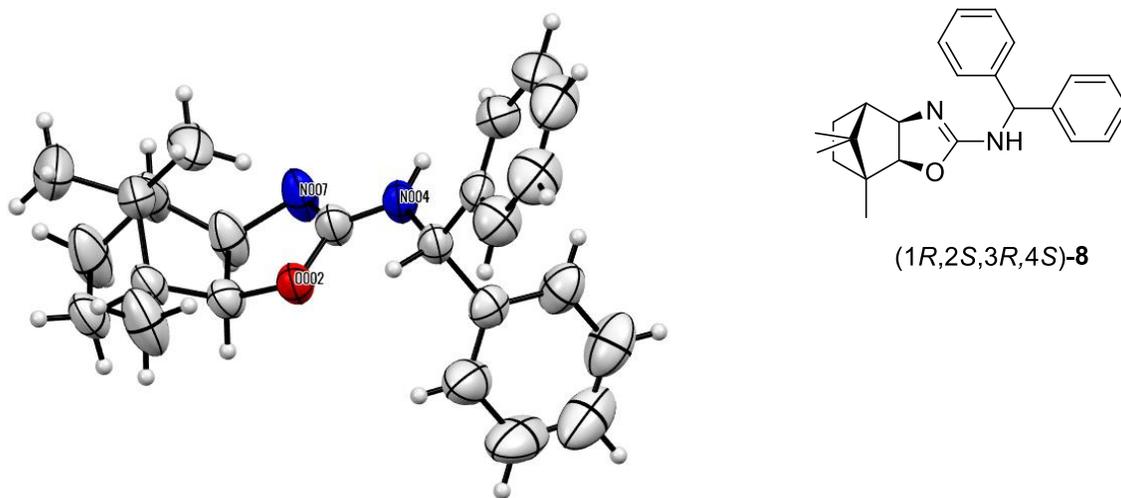
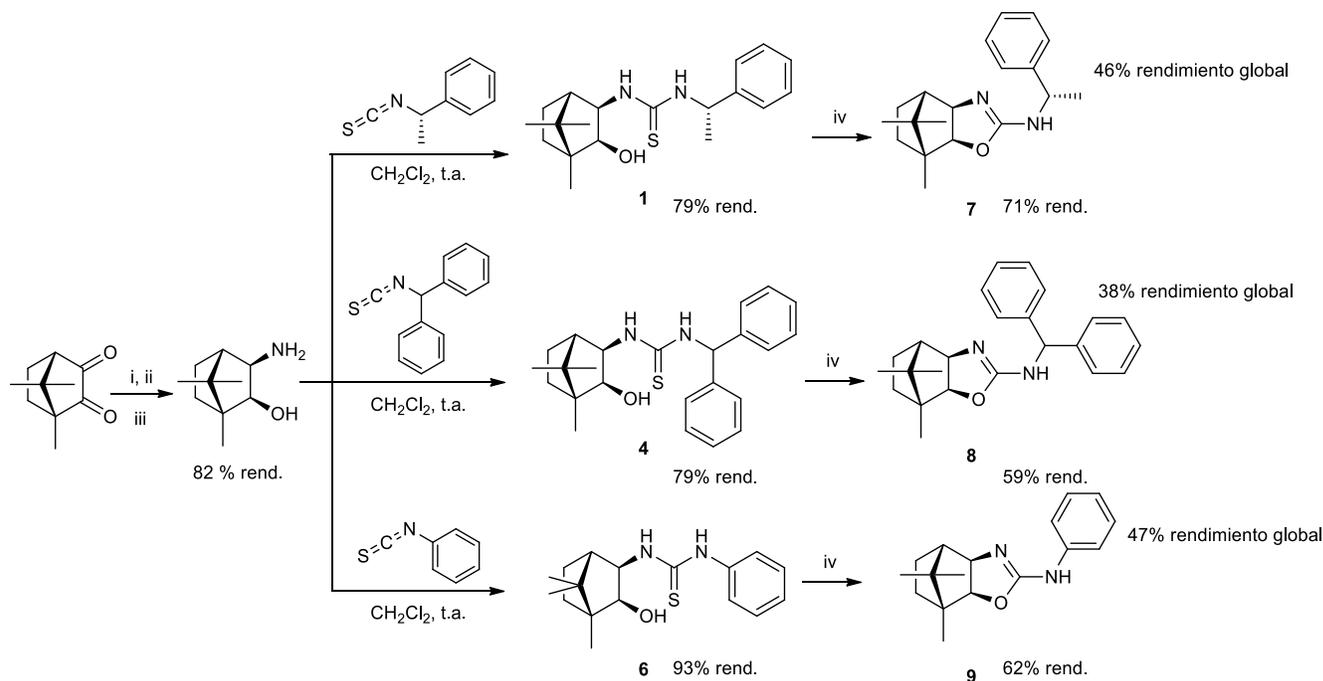


Figura 22. Diagrama ORTEP de oxazolina **8**.

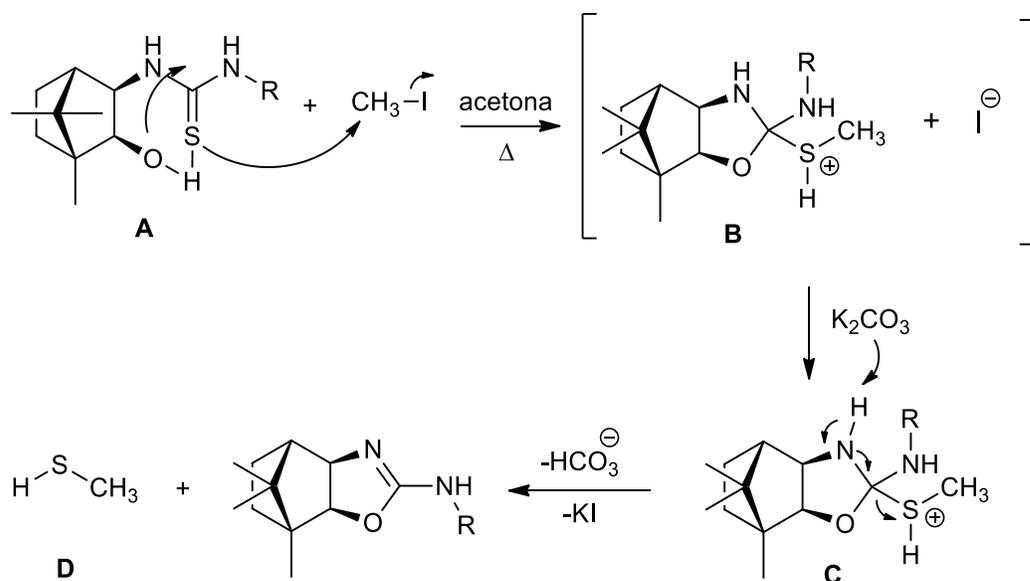
Con la metodología aquí descrita podemos obtener oxazolinas a través de una síntesis fácil, partiendo de la (1*R*,4*S*)-alcanforquinona comercialmente disponible en tres pasos. En el esquema 52 se muestra la síntesis total de los compuestos **7** – **9**, obtenidos en rendimientos globales de 46%, 38% y 47%, respectivamente.



Esquema 52. Condiciones y reactivos: i) NH_3 (1 M in MeOH), 20 h, t.a., ii) $Ti(i-OPr)_4$, iii) $NaBH_4$, 4 h, 0 °C, iv) K_2CO_3 (2 equiv), CH_3I (2 equiv), acetona, reflujo.

Esta metodología representa una interesante propuesta de ciclación intramolecular cuyo mecanismo propuesto se muestra en el esquema 53. La estructura de rayos X de los compuestos **1** y **6**, descritas en el capítulo anterior, nos sugiere que en estas tioureas existe un enlace de hidrógeno entre el azufre del tiocarbonilo y el hidrógeno del alcohol (2.486 y 2.548 Å, respectivamente), estas tioureas son la materia prima para la formación de oxazolinas, con esto en mente, el primer paso del mecanismo consiste en un ataque nucleofílico del oxígeno al carbono del tiocarbonilo, al mismo tiempo que el azufre se une al hidrógeno del hidroxilo y además ataca al metilo del yodometano, formando el intermediario ciclado **B** y

dejando un ion yoduro libre en el medio de reacción. Como sugiere la literatura, para completar la ciclodeshidrosulfurización se requiere de la presencia de una base,¹⁶² en los experimentos descritos se utilizó carbonato de potasio, especie que ayuda a la deprotonación de la amina, para la subsecuente formación del doble enlace de la 2-oxazolina como observamos en la especie **C** y la generación de metanotiol **D** como subproducto de la reacción. La presencia de este subproducto se evidencia gracias al característico y desagradable olor que se desprende de la reacción, sin embargo, debido a su bajo punto de ebullición (6 °C) es muy probable que se evapore del medio de reacción, por lo cual no ha podido ser aislado con los métodos disponibles en el laboratorio. El posterior tratamiento del crudo de reacción con agua solubiliza el bicarbonato y el yoduro de potasio formado, dejando en la fase orgánica la oxazolina deseada.



Esquema 53. Mecanismo propuesto para la ciclación intramolecular para la obtención de 2-oxazolininas a partir de 1-hidroxi-2-tioureas.

Cabe mencionar que hasta el momento no se han encontrado reportes de preparación de oxazolininas a partir de hidroxitioureas. En el mecanismo de reacción propuesto por Patak en 2010 se sugiere que la eliminación de sulfuro de hidrógeno es favorecida únicamente por el carbonato de potasio, sin embargo,

estas condiciones fueron probadas en nuestra investigación sin éxito, lo cual sugiere la fuerte influencia del yodometano en la rapidez de la ciclación y en el mecanismo propuesto para la obtención de oxazolinas.

En nuestro grupo de investigación, actualmente estamos llevando a cabo experimentos con diversas condiciones con el objetivo de optimizar el procedimiento de ciclación. Entre estas condiciones, destacamos la presencia de diversas especies básicas, tanto orgánicas como inorgánicas, así como la variación de disolventes y tiempos de reacción. Esto nos permitirá desarrollar una metodología específica y, como resultado, ampliar el catálogo de oxazolinas. Estas, a su vez, podrían potencialmente convertirse en catalizadores orgánicos para aplicaciones en síntesis asimétrica.

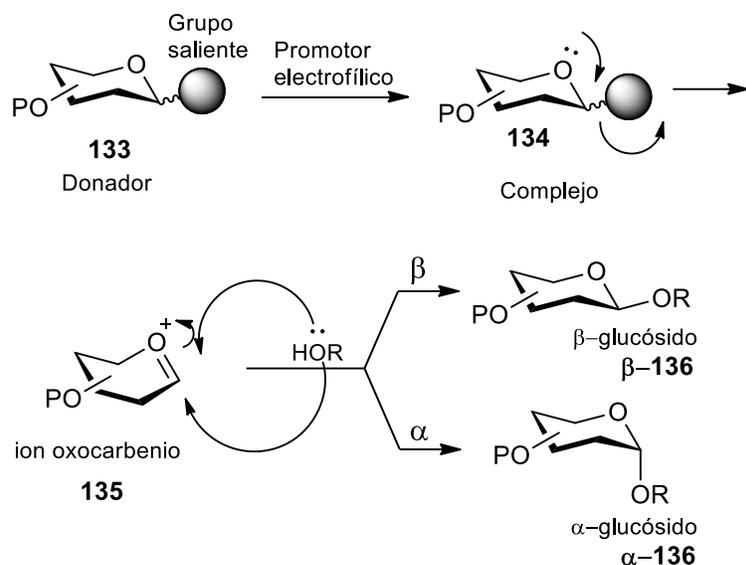
3.4 Conclusiones

En este capítulo describimos la síntesis de los compuestos **7 – 9** con rendimientos moderados (59-71%), mediante una metodología simple y novedosa para generar oxazolinas quirales. Esta metodología parte de la reacción de las tioureas **1, 4 y 6** obtenidas en el capítulo 2, sometiéndolas a reacción con K_2CO_3 y yodometano en acetona a reflujo. Se propone un mecanismo de reacción de ciclación intramolecular en donde es de especial importancia la presencia de yodometano. Cabe destacar que la metodología descrita para la síntesis de este tipo de compuestos no ha sido reportada en la literatura, de igual manera las oxazolinas **7 – 9** se mantienen aún en reserva de publicación, debido a que nuestro grupo de trabajo continúa con la experimentación.

Capítulo 4. Reacción de glicosilación organocatalizada por tioureas quirales derivadas del alcanfor

4.1 Antecedentes

La glicosilación química es el acoplamiento de dos unidades monoméricas de azúcar, entre sí o con otras agliconas, mediante la formación de un nuevo enlace, conocido como enlace glicosídico. El mecanismo global de las reacciones de glicosilación se conoce desde hace tiempo y se encuentra en el límite entre las reacciones de sustitución nucleofílica S_N1 y S_N2 .¹⁶³ En un mecanismo de reacción generalizado, el donante **133** se activa primero con un grupo saliente unido a su grupo hidroxilo anomérico. La adición de un promotor electrófilo activa el grupo saliente del donante para formar el complejo **134**. El siguiente paso inicia la formación del ion oxocarbenio **135** en su conformación de media silla. Después de esto, se produce el ataque nucleofílico por parte del receptor, lo que conduce a la formación de glicósido **136**. Sin embargo, el ataque del receptor puede ocurrir a través de dos vías, debido a la propiedad estructural del intermediario oxocarbenio. El ataque del receptor de glicosilo desde la parte inferior del anillo de azúcar conduce a la formación de α -glicósido o 1,2-*cis* glicósido α -**136**; mientras que el ataque del receptor de glicosilo desde la parte superior del anillo de azúcar produce β -glicósido o 1,2-*trans*-glicósido (Esquema 54).¹⁶⁴



Esquema 54. Mecanismo de reacción de una reacción de glicosilación.

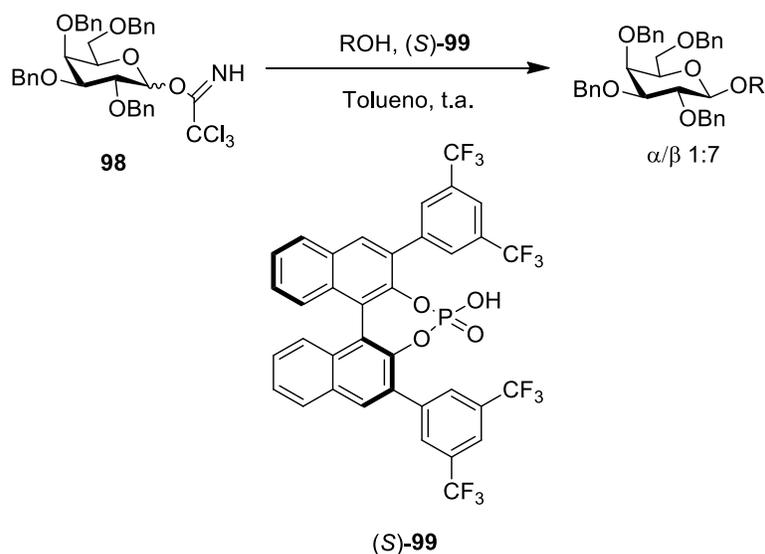
Por lo tanto, la reacción de glicosilación química, con toda su complejidad, ha sido durante mucho tiempo un tema de investigación y podría decirse que es una de las reacciones más difíciles de lograr, principalmente debido a la necesidad de controlar el estereocentro recién formado en la posición anomérica.¹⁶⁴

La organocatálisis ha sido ampliamente utilizada en el campo de la química de los carbohidratos para la síntesis de carbohidratos *de novo* así como en reacciones de glicosilación. El uso de moléculas orgánicas quirales para activar catalíticamente los donadores de glicosilo tiene numerosas ventajas sobre la clásica activación estequiométrica.⁵ Ventajas como catalizadores estables en aire y agua, disponibilidad de recursos de bajo costo y relativa no toxicidad han llevado a lo largo de los años a un creciente interés en el campo, culminando en un creciente número de catalizadores y reacciones desarrolladas.

Recientemente, se han desplegado muchos esfuerzos para lograr selectivamente la reacción de glicosilación utilizando organocatalizadores. Se han desarrollado reacciones en las que la glicosilación se logra mediante la activación del grupo saliente del donador mediante enlaces de hidrógeno como en el caso de los catalizadores de tiourea (ver capítulo 3) y ácido fosfórico.^{5, 82, 107, 108, 112, 165}

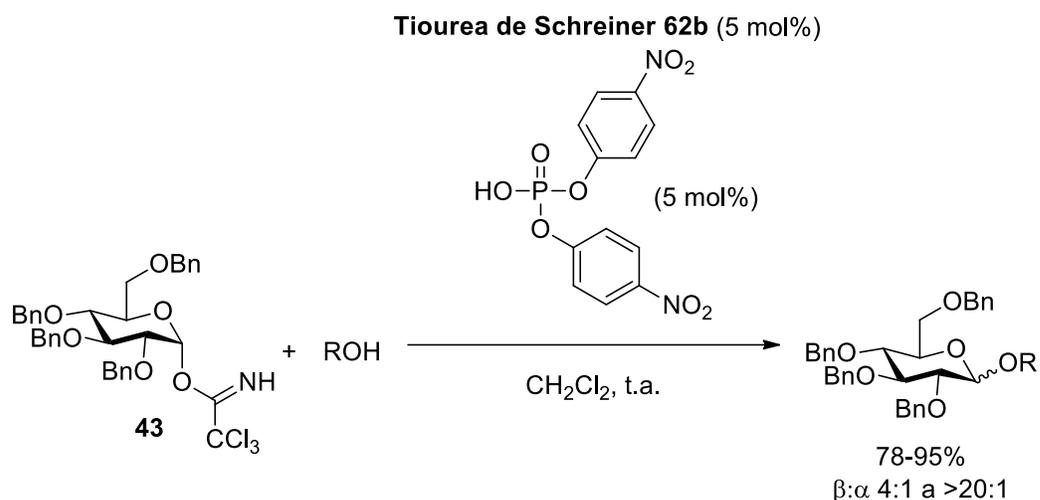
Otro de los elementos claves de la glicosilación son los donadores de glicosilo, entre los cuales encontramos a los glicosilimidatos, que dotados de un grupo saliente versátil, han sido utilizados ampliamente en el ámbito de las glicosilaciones de oligosacáridos desde sus inicios por Schmidt et al., en 1980.¹⁶⁶ Los tricloroacetimidatos de glicosilo se pueden preparar fácilmente mediante la adición de un grupo hidroxilo anomérico al tricloroacetoniitrilo promovida por una base, ya sea orgánica o inorgánica. Las glicosilaciones donde se utilizan imidatos requieren ácidos de Lewis fuertes como TMSOTf, BF₃·Et₂O, TBDMSOTf, Tf₂O, ZnBr₂, o AgOTf y reactivos activadores estables a la humedad.¹⁶⁴

Los glicosiltricloroacetimidatos protegidos con grupos no participantes como los bencil éteres se han utilizado como donadores de glicosilo en reacciones de glicosilación organocatalizadas. Por ejemplo, Cox et al. en 2010¹⁰⁷ utilizan el 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranosil tricloroacetimidato **98** como donador de glicosilo para demostrar por primera vez el uso de un catalizador ácido de Brønsted quiral para su activación, obteniendo mediante el uso del enantiómero (*S*)-**99** una β-glicosilación altamente selectiva (Esquema 55).



Esquema 55. Reacción de glicosilación utilizando 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranosil tricloroacetimidato como donador de glicosilo.¹⁰⁷

Por otra parte, 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosil tricloroacetimidato **43** también ha sido utilizado por varios grupos de investigación como donador de glicosilo en reacciones organocatalizadas de glicosilación.^{108, 109, 130, 165, 167, 168} Un ejemplo de ello se presenta en el esquema 56, donde Schmidt y colaboradores¹³⁰ exploran la catálisis cooperativa entre la tiourea de Schreiner **62b** y un ácido de Bronsted aquiral en la glicosilación entre 2,3,4,6-tetra-O- α -bencil-D-glucopiranosil tricloroacetimidato **43** con diferentes alcoholes primarios y secundarios obteniendo buenos rendimientos y selectividades.



Esquema 56. Reacción de glicosilación utilizando 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D- α -glucopiranosil tricloroacetimidato **43** como donador de glicosilo.¹³⁰

Recientemente, se han desarrollado metodologías libres de disolvente en reacciones estereoselectivas de glicosilación,¹⁰⁶ sin embargo estos procedimientos son poco comunes en la química de los carbohidratos y sólo se han dirigido muy pocas aplicaciones a reacciones de glicosilación.¹⁶⁹ Las reacciones libres de disolvente evitan el uso de disolventes orgánicos contaminantes, de alto punto de ebullición, tóxicos y de uso común, estos avances han permitido una significativa simplificación y mejora en los procesos.^{170, 171}

En este capítulo, se evaluaron las tioureas derivadas del alcanfor **1 – 6** en la reacción de glicosilación estereoselectiva, optimizando las condiciones de reacción. Además, se realizaron cálculos computacionales para validar la preferencia de formación del β -glicósido.

4.2 Parte experimental

4.2.1 Metodología general para la reacción de glicosilación

En un matraz de 25 mL provisto de agitación magnética se pesó el tricloroacetimidato (1 eq.) y el organocatalizador correspondiente (15 mol%), los cuales se disolvieron con 2 mL de MeOH manteniendo la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente por 1.5 - 3 h. La reacción se terminó con la adición de trietilamina al matraz (0.5 mL), la disolución se lavó con solución saturada de NaCl, haciendo posteriores extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se analizó por RMN- ¹H para medir la proporción α:β.

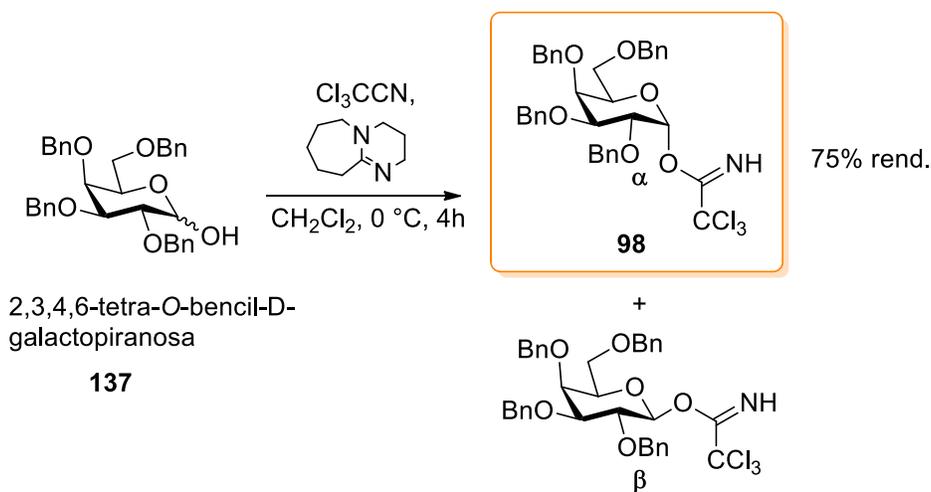
4.2.2 Metodología general para la reacción de glicosilación sin disolvente

El donador de tricloroacetimidato y el correspondiente organocatalizador se adicionaron a una disolución en la menor cantidad de diclorometano grado técnico, el matraz se sometió al calentamiento adecuado para evaporar el disolvente. A continuación, se adicionó el receptor de glicosilo (2 equiv) y la reacción se siguió por TLC hasta la desaparición total de la materia prima. La reacción se terminó mediante la adición de trietilamina al matraz (0.5 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl, seguido de extracciones con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se analizó por RMN ¹H para medir la proporción α:β.

4.3 Discusión de resultados

Una vez que se sintetizaron las tioureas quirales **1** – **6**, decidimos investigar su potencial como organocatalizadores en la reacción de glicosilación estereoselectiva. Debido a que los tricloroacetimidatos de glicosilo perbencilados han sido ampliamente utilizados en reacciones de glicosilación¹⁷² y a que se pueden preparar fácilmente mediante la adición promovida por una base de un

grupo hidroxilo anomérico al tricloroacetimidato, utilizando bases inorgánicas (NaH, K₂CO₃) u orgánicas (DBU),¹⁶⁴ decidimos preparar el 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranosil tricloroacetimidato como donador de glicosilo, según las condiciones reportadas en la literatura,¹⁰⁷ haciendo reaccionar 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranososa **137** con DBU y tricloroacetimidato en diclorometano a 0°C durante 4 h, consiguiendo una mezcla de isómeros α/β. Cabe señalar que para mejor control de los resultados en la glicosilación nos propusimos utilizar solo el α-tricloroacetimidato **98** que se obtuvo en mayor proporción con esta metodología, por lo que la mezcla de reacción se purificó en sílice básica con sistema 9:1 hexano/acetato de etilo obteniendo el α-tricloroacetimidato en 75% de rendimiento (Esquema 57), del cual se obtuvo RMN ¹H y cuyos desplazamientos coinciden con los reportados en la literatura;¹⁰⁷ en la figura 23 se muestra el espectro de RMN-¹H para el α-tricloroacetimidato **98**, donde podemos observar en 8.51 ppm la señal para α-NH y en 6.53 ppm una señal doble con *J* = 3.4 Hz que corresponde al protón anomérico, dichas señales son de importancia, ya que son las que desaparecerán en RMN-¹H en el producto de reacción de glicosilación.



Esquema 57. Obtención de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-α/β -D-galactopiranosil tricloroacetimidato **98**.

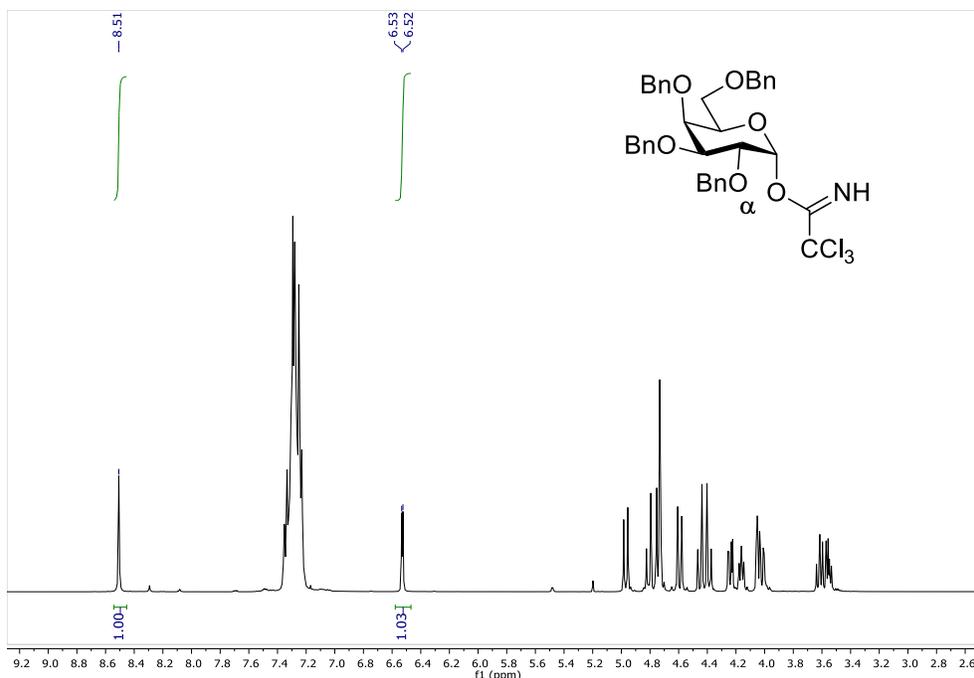


Figura 23. RMN-¹H para 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil tricloroacetimidato **98**.

Teniendo el donador de glicosilo **98** y los catalizadores sintetizados **1** – **6**, se inició con la búsqueda de condiciones de reacción óptimas, utilizando metanol como receptor de glicosilo, modificando condiciones como disolvente, temperatura, cantidad de organocatalizador y aditivos.

En primer lugar, se utilizaron una serie de disolventes polares apróticos como acetonitrilo, diclorometano y THF con el organocatalizador **1**. Se siguió la reacción durante 120 h consiguiendo el producto de glicosilación en bajos rendimientos (15-40%), favoreciendo la inversión de la configuración del centro anomérico desde 1:8 hasta 1:13 (Tabla 13, entradas 1-3). Posteriormente, la reacción se llevó a cabo en solventes apróticos no polares como éter etílico, ter-butilmetil éter y tolueno. Con éter etílico y ter-butilmetil éter después de 120 horas de reacción obtuvimos bajos rendimientos (12-47%) favoreciendo la inversión selectiva de la configuración anomérica en 1:12 y 1:15 (α/β), respectivamente. (Tabla 13, entrada 4 y 5). Cuando se utilizó tolueno como disolvente la reacción no se llevó a cabo (Tabla 13, entrada 6). Estos resultados son interesantes debido a que comprueba

que el catalizador **1** tiene respuesta como organocatalizador en la reacción de glicosilación.

Basados en estos resultados, a continuación, se decidió llevar a cabo la reacción en condiciones libres de disolvente, utilizando únicamente metanol, el cual es polar y prótico. La reacción finalizó en solo 1.5 horas con 99% de rendimiento y proporción anomérica de 1:73 α/β , en la figura 24, podemos observar dos señales simples, la primera en 3.54 ppm que corresponde al β -glicósido y la segunda en 3.37 que corresponde al α -glicósido,¹⁷³ además notamos la completa desaparición de las señales en 8.51 ppm y en 6.53 ppm que corresponden al α -tricloroacetimidato.

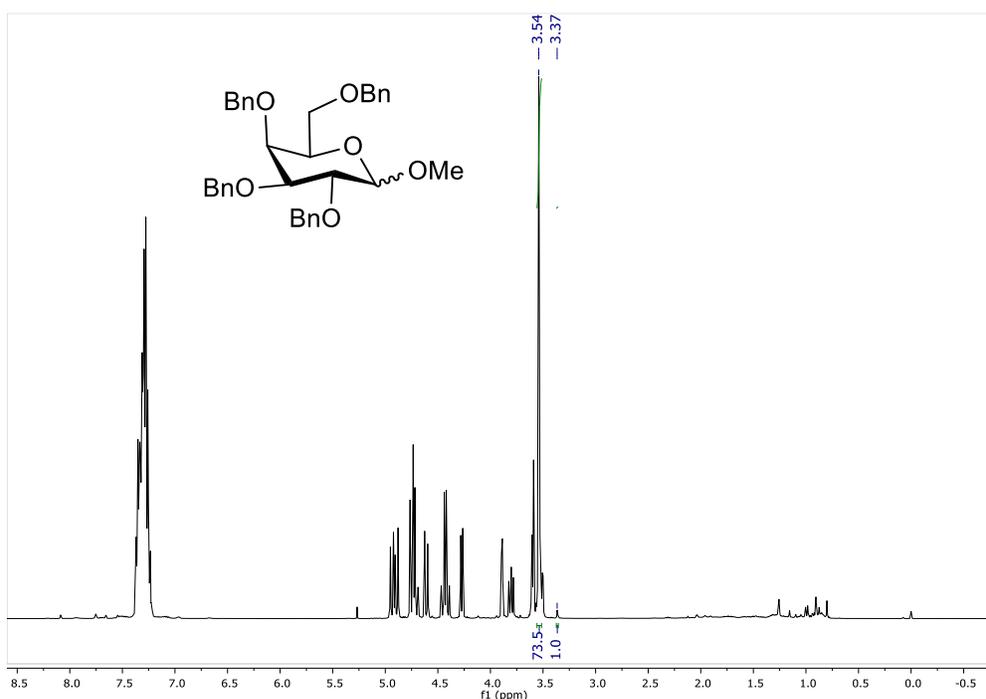
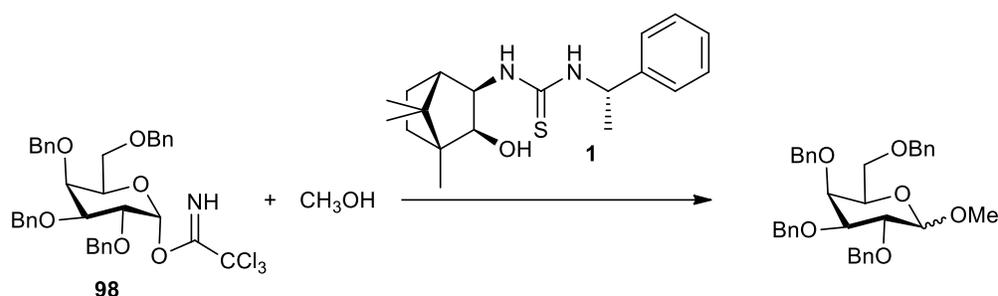


Figura 24. Espectro de RMN ¹H para la mezcla de α/β -glicósidos.

Los siguientes experimentos se centraron en examinar la influencia de temperaturas bajas en la reacción (Tabla 13, entradas 8 y 9), donde se sometió la mezcla de reacción a 0 °C y a -25 °C, obteniendo el producto en rendimientos menores y con selectividad menor que a temperatura ambiente, observamos que mientras menor la temperatura el tiempo de reacción aumentó.

A continuación, determinamos la influencia en la estereoselectividad que tienen diferentes cargas de organocatalizador, con los experimentos llevados a cabo con 5 mol% y 20 mol% la selectividad obtenida fue en ambos casos de 1:40 α/β , sin embargo, a mayor cantidad de catalizador, menor el rendimiento (Tabla 13, entradas 10 y 12), cuando la reacción se llevó a cabo con 10 mol% de catalizador se obtuvo el producto en 86% de rendimiento y relación anomérica de 1:45 α/β . (Tabla 13, entrada 11).

Tabla 13. Optimización de la reacción de glicosilación estereoselectiva entre 2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopiranosil tricloroacetimidato y metanol usando el organocatalizador **1**.^a



Entrada	Catalizador (mol %)	Aditivo (2 equiv)	Disolvente (2 mL)	t (h)	T (° C)	Rend. ^b (%)	$\alpha:\beta^c$
1	1 (15)	-	CH ₃ CN	120	t.a.	15	1:8
2	1 (15)	-	CH ₂ Cl ₂	120	t.a.	40	1:13
3	1 (15)	-	THF	120	t.a.	25	1:8
4	1 (15)	-	Et ₂ O	120	t.a.	12	1:12
5	1 (15)	-	TBME ^d	120	t.a.	47	1:15
6	1 (15)	-	Tolueno	120	t.a.	n.r.	-
7	1 (15)	-	sin disolvente	1.5	t.a.	99	1:73
8	1 (15)	-	sin disolvente	2	0	90	1:38
9	1 (15)	-	sin disolvente	24	-25	70	1:41
10	1 (5)	-	sin disolvente	1.5	t.a.	90	1:40
11	1 (10)	-	sin disolvente	1.5	t.a.	86	1:45
12	1 (20)	-	sin disolvente	1.5	t.a.	80	1:40
13	1 (15)	K ₂ CO ₃	sin disolvente	1.5	t.a.	n.r.	-

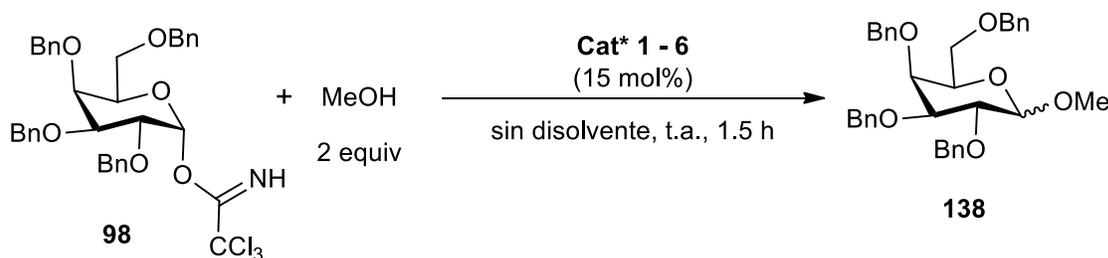
14	1 (15)	Malla molecular	sin disolvente	1.5	t.a.	92	1:40
----	--------	-----------------	----------------	-----	------	----	------

^aCondiciones de reacción: Donador de glicosilo: 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactopyranosyl tricloroacetimidato **98**, (1 equiv), Receptor de glicosilo: MeOH (2 equiv). ^bRendimiento determinado después de purificación en cromatografía. ^cRelación anomérica determinada por ¹H. ^dTBME (metil terbutileter).

Finalmente, se estudiaron dos aditivos, el primero, carbonato de potasio como especie básica y el segundo, malla molecular como especie ligeramente ácida. El producto se formó únicamente con malla molecular a temperatura ambiente, sin embargo, la selectividad disminuyó en comparación a la reacción efectuada sin aditivo (Tabla 13, entrada 13 y 14).

Una vez que se obtuvieron las reacciones optimizadas de reacción, se evaluaron las tioureas quirales restantes. Con los compuestos **2** – **6**, se obtuvieron los productos de glicosilación en 81 a 99% de rendimiento, con β -selectividad en todos los casos (1:42 a 1:68) como podemos observar en la tabla 14, comprobando que todas las tioureas tienen la capacidad de catalizar la glicosilación estereoselectivamente con inversión de configuración en el carbono anomérico. Resalta en este conjunto de reacciones que el organocatalizador **2** es el *mismatch* del organocatalizador **1**, con el rendimiento más bajo al igual que la selectividad α/β (81% rendimiento, 1:42 α/β).

Tabla 14. Glicosilación estereoselectiva entre 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranosil tricloroacetimidato y metanol empleando los organocatalizadores **1** – **6**.^a



Entrada	Organocatalizador (mol %)	Rendimiento (%) ^b	$\alpha:\beta$ ^c
1	1	99	1:73
2	2	81	1:42
3	3	99	1:55
4	4	95	1:68

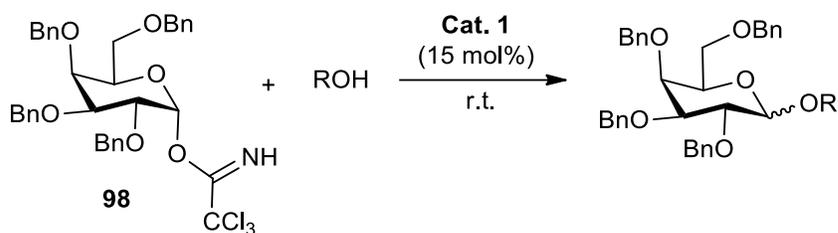
5	5	99	1:56
6	6	93	1:52

^aCondiciones de reacción: Donador de glicosilo: 2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-galactopyranosyl trichloroacetimidate **98**, (1 equiv), Receptor de glicosilo: MeOH (2 equiv). ^bRendimiento determinado después de purificación por columna. ^cProporción anomérica determinada por ¹H NMR.

A continuación, exploramos el alcance de esta metodología llevando a cabo la reacción de glicosilación con las condiciones optimizadas usando como donador de glicosilo 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranosil tricloroacetimidato¹⁰⁷ y dos equivalentes de distintos receptores: etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol y *ter*-butanol. Con estas reacciones observamos la formación de los productos de glicosilación en todos los casos. Cuando se utilizó metanol como receptor de glicosilo se observó la mejor β -selectividad debido al menos impedimento estérico. (Tabla 15, entrada 1). Es importante notar que la β -selectividad disminuye mientras que la cadena carbonada del receptor de glicosilo o el volumen de éste se incrementa. (Tabla 15, entradas 2 – 6). También podemos observar que cuando el receptor de glicosilo es más voluminoso, por ejemplo, isopropanol o *ter*-butanol, el tiempo de reacción se incrementa, alcanzando los productos en rendimientos menores a los logrados al utilizar metanol como receptor. (Tabla 15, entradas 6 y 7). Finalmente, observamos que en el caso del *n*-propanol y *n*-butanol la reacción se completa en 4 horas (Tabla 15, entradas 3 y 4).

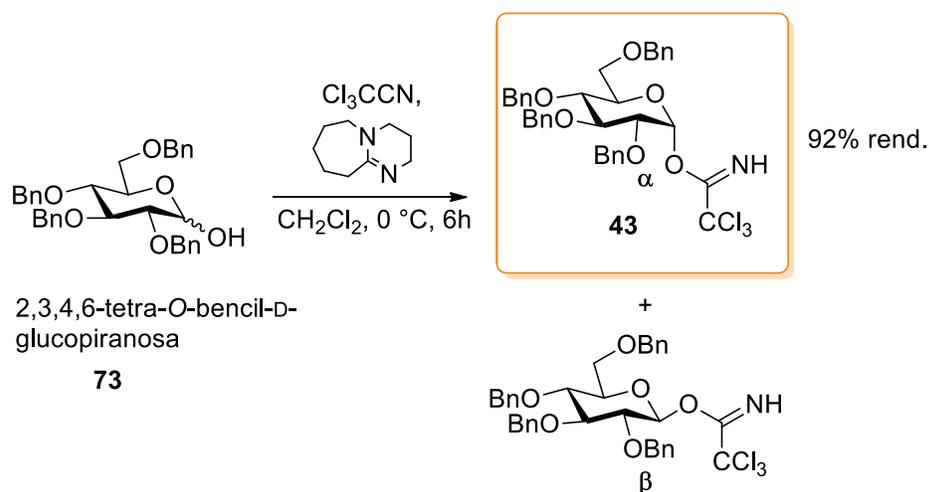
Tabla 15. Reacción de glicosilación estereoselectiva entre 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranosil tricloroacetimidato **98** y algunos alcoholes como receptores de glicosilo utilizando el organocatalizador **1**.^a

Entrada	ROH	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%) ^a	(β : α) ^b
1	MeOH	1.5	99	73:1
2	EtOH	1.5	88	13:1
3	PrOH	4	95	10:1
4	BuOH	4	96	6.5:1
6	<i>i</i> -PrOH	1.5	52	7:1
7	<i>t</i> -BuOH	1.5	66	1:1.1



^aCondiciones de reacción: Donador de glicosilo: 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-galactopyranosyl trichloroacetimidato **98**, (1 equiv), Receptor de glicosilo: ROH (2 equiv). ^bRelación anomérica determinada ¹H NMR. ^cRendimiento determinado después de purificación por columna.

En la química de los carbohidratos, el uso de grupos protectores va mucho más allá del simple bloqueo de los grupos hidroxilo. Los grupos protectores a menudo desempeñan funciones importantes en la modulación de la reactividad de los donadores y receptores de glicosilo y en la dirección de la estereoquímica de las reacciones de glicosilación.¹⁷² Por ello, decidimos explorar la metodología de glicosilación descrita, llevando a cabo la reacción con un donador de glicosilo diferente, el cual se sintetizó según la metodología reportada,¹⁶⁸ haciendo reaccionar 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa **73** con DBU y Cl₃CCN en diclorometano a 0 °C durante 6 horas para obtener 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil trichloroacetimidato **43** (Esquema 58). Al igual que con α -trichloroacetimidato **98**, nos aseguramos de la presencia exclusiva del α -trichloroacetimidato **43**, purificando por columna cromatográfica el crudo de reacción con sílica básica y utilizando como fase móvil un sistema de eluyentes en proporción 95:5 hexano/acetato, lo cual resultó en la obtención del α -trichloroacetimidato **43** en 92% de rendimiento y cuyos desplazamientos en RMN ¹H coinciden con aquellos reportados en la literatura¹⁶⁸. En la figura 25 podemos observar las señales en 8.57 ppm para el hidrógeno de NH y en 6.53 ppm una señal doble con $J=3.5$ Hz correspondiente al protón del carbono anomérico.



Esquema 58. Obtención de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α/β -D-glucopiranosil tricloroacetimidato **43**.

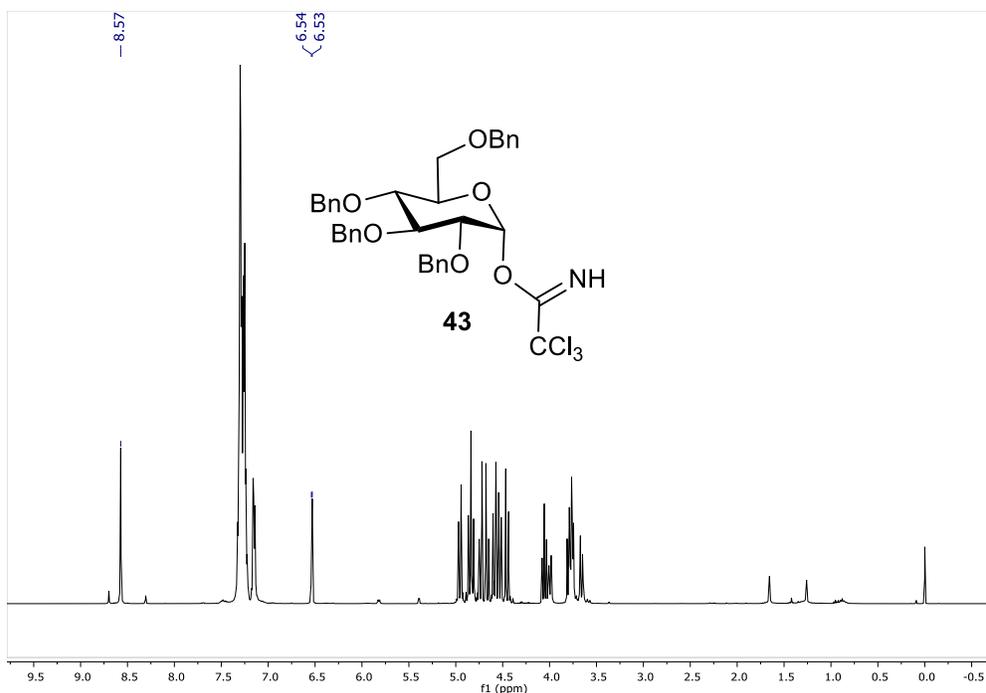
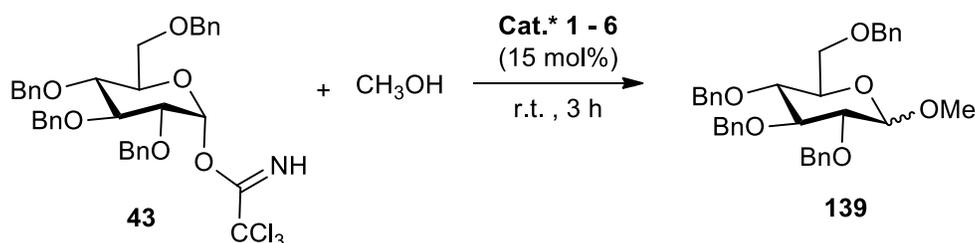


Figura 25. Espectro de RMN- ^1H para 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil tricloroacetimidato **43**.

Una vez que se obtuvo el donador **43**, se hizo reaccionar con metanol como receptor de glicosilo (2 equiv) y con 15 mol% de las tioureas quirales **1 – 6** como organocatalizadores. La reacción se siguió por TLC hasta el consumo total de la materia prima, encontrando los productos glicosilados con rendimientos de

moderados a buenos (58-92%) y β -selectividades de 1:6 a 1:58. Por un lado, la tiourea **1** mostró la eficiencia más alta con 81% de rendimiento y una proporción anomérica 1:58 (Tabla 16, entrada 1). Por otra parte, el organocatalizador **2** arrojó los peores resultados, nuevamente siendo el *mismatch* del compuesto **1**, alcanzando apenas 58% de rendimiento y 1:6 β -selectividad (Tabla 16, entrada 2). Con las tioureas **3 – 6** se obtuvieron los productos de glicosilación en buenos rendimientos (83 – 92%) y en selectividades que van de 1:12 a 1:57 α/β (Tabla 16, entradas 3-6).

Tabla 16. Glicosilación estereoselectiva entre 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil tricloroacetimidato y metanol utilizando como organocatalizadores las tioureas **1 – 6**.^a



Entrada	Organocatalizador	Rendimiento (%) ^a	$\alpha:\beta$ ^b
1	1	81	1:58
2	2	58	1:6
3	3	83	1:14
4	4	92	1:53
5	5	87	1:12
6	6	86	1:57

^aCondiciones de reacción: Donador de glicosilo: 2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-glucopiranosil tricloroacetimidato **43**, (1 equiv), Receptor de glicosilo: MeOH (2 equiv). ^bRendimiento determinado después de purificación por columna. ^cLa proporción anomérica fue determinada por ¹H RMN.

Para explicar la formación de la proporción anomérica 1:73 $\alpha:\beta$ de los productos **138** con el organocatalizador **1**, se modeló una posible interacción entre las tres moléculas involucradas en la reacción de glicosilación: el donador de glicosil tricloroacetimidato **98**, metanol como receptor de glicosilo y el organocatalizador **1**.

Primero se buscó el mínimo local de más baja energía para el complejo que involucra las tres especies antes mencionadas. Los cálculos computacionales han sugerido dos estructuras con la energía más baja, ambas estabilizadas por varios enlaces de hidrógeno (Figura 26). La orientación del organocatalizador **1** es la diferencia en ambos complejos. Las optimizaciones se realizaron utilizando el método M06-2X/6-31G(d,p) y las energías se refinaron utilizando el método M06-2X/6-311++G(2d,2p).^{174, 175} Todos los cálculos se realizaron en el programa Gaussian 16.¹⁷⁶ Se utilizó el modelo de solvatación IEFPCM y metanol como disolvente.

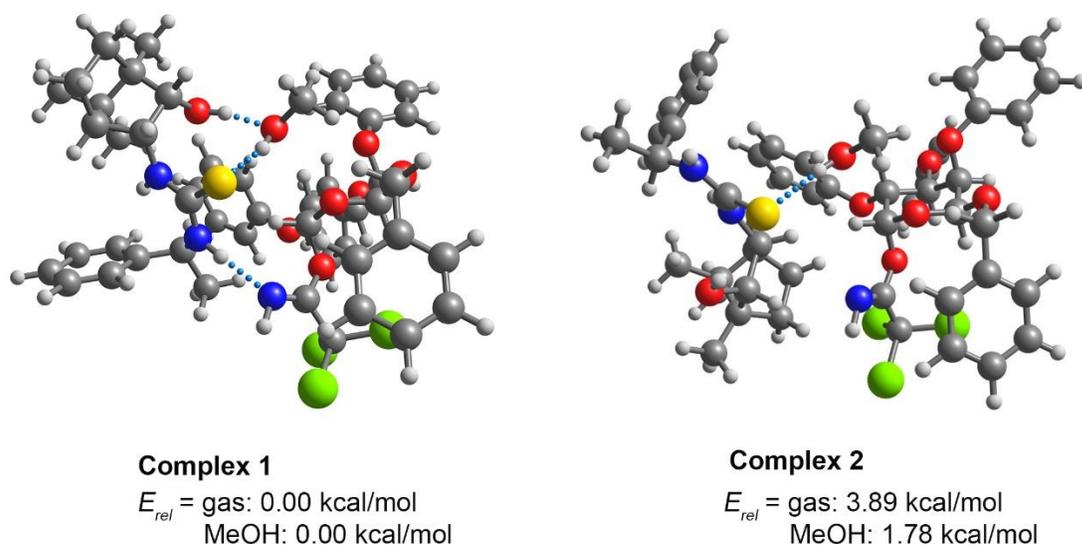


Figura 26. Energías relativas de los complejos 1 y 2 en fase gaseosa y metanol como disolvente.

El complejo 1 está estabilizado por tres enlaces de hidrógeno, dos de tipo O--H—O y uno O--H—S, mientras que el complejo 2 solo muestra un enlace de hidrógeno O--H—S. Esto explica por qué el complejo 1 es el de menor energía. Además, estas estructuras se calcularon en presencia de disolvente para conocer el efecto del metanol sobre las energías, el resultado fue una disminución en la diferencia entre los valores de las energías, pero se confirmó que el complejo 1 es más estable. La Figura 27 muestra las interacciones internas de los enlaces de hidrógeno y las distancias O1-C1 (línea de puntos naranja). El metanol O1 tiene

una buena orientación y la geometría correcta para atacar el C1 del heterociclo de seis miembros, debido a la menor aglomeración estérica observada en esa posición (Figura 27). Esta distancia O1--C1 tiene un valor de 3.212 Å. Además, se pueden observar con más detalle diferentes enlaces de hidrógeno internos que estabilizan la geometría.

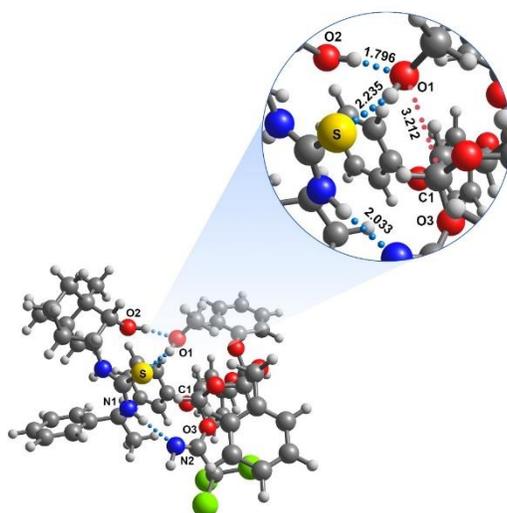


Figura 27. Enlaces de hidrógeno en el complejo 1 y sus distancias (Å). También se representa la orientación del metanol hacia C1.

La preferencia por la formación de β -glicósidos se basa en los efectos estéricos y la formación de enlaces de hidrógeno (complejo 1), que ayudan en la estabilización. El producto final se modeló como el complejo 3 (Figura 28). Este complejo molecular está estabilizado por tres enlaces de hidrógeno principales, dos en los que participa el hidrógeno en el O2, con el oxígeno del metanol y el azufre, y el tercero está formado por el fragmento saliente de C1 con el oxígeno del grupo -O_{Ph}. Con los modelos preparados, es evidente que la formación de los complejos 3 y 2 se ve favorecida por los efectos estéricos porque el ataque se realiza en oposición al O3, que está menos impedido estéricamente.

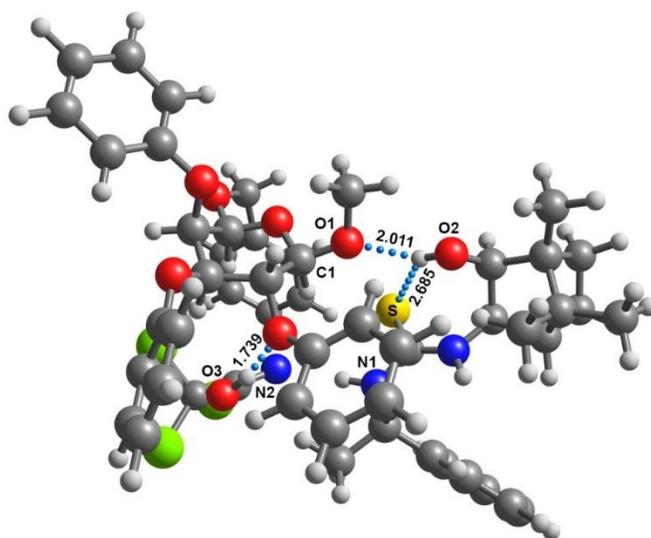


Figura 28. Complejo 3 estabilizado por tres enlaces de hidrógeno principales.

Finalmente, para comprender la pobre efectividad del organocatalizador **2** con configuración (*R*) en el carbono 12, se modeló el complejo 4, en el cual se puede observar que la entrada de metanol está estereoelectrónicamente impedida por el grupo tiourea, además este complejo se estabiliza, al igual que sucede con el complejo 1, por múltiples enlaces de hidrógeno (Figura 29). Es importante señalar que en este complejo la distancia O1-C1 es mucho mayor con un valor de 4.026 Å.

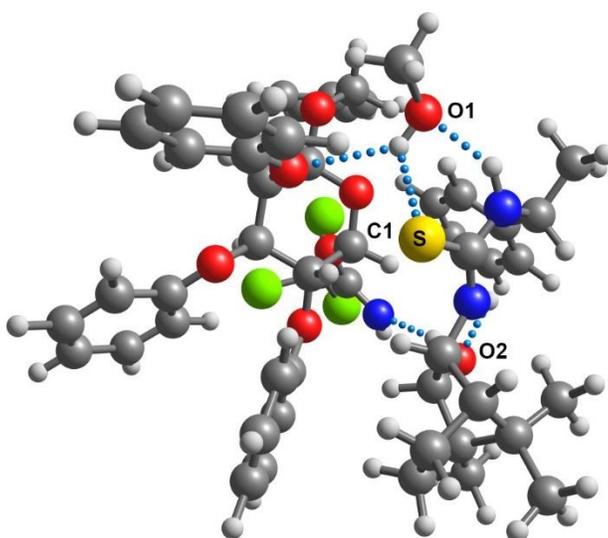


Figura 29. Estructura electrónica del complejo 4, con organocatalizador **2**.

4.4 Conclusiones

En este capítulo se desarrolló una metodología de glicosilación estereoselectiva organocatalizada utilizando las tioureas derivadas del alcanfor previamente sintetizadas **1** – **6** como organocatalizadores. Se utilizaron como donadores de glicosilo 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil tricloroacetimidato y 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil tricloroacetimidato, que se obtuvieron siguiendo las metodologías reportadas en la literatura^{107, 168} y metanol como receptor de glicosilo. Los mejores resultados para ambos tricloroacetimidatos se observaron con la tiourea **1** y los peores con la tiourea **2**, que es el diastereómero *mismatch* del compuesto **1**, debido al centro quiral presente en el grupo metilbencilo. Las tioureas **3** – **6** tienen un rendimiento similar al de **1**, aunque estos organocatalizadores tienen estructuras con importantes diferencias estéreo-electrónicas. Se optimizaron las condiciones de la reacción de glicosilación y se encontró que el mejor rendimiento y selectividad se obtuvieron a temperatura ambiente y en condiciones sin disolventes con el organocatalizador **1** y 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil tricloroacetimidato como donador de glicosilo, obteniendo una β -selectividad 73:1.

Se amplió el alcance de la metodología utilizando 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil tricloroacetimidato como donador de glicosilo en presencia de varios alcoholes alquílicos como receptores además del metanol, tales como: etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol y *ter*-butanol, observando que el metanol fue el mejor aceptor debido a su menor capacidad de formación de enlaces de hidrógeno con impedimento estérico. En la reacción de glicosilación aquí descrita observamos que los α -imidatos proporcionan selectividad β , por lo tanto, suponemos que la reacción organocatalizada por las tioureas quirales **1** – **6** podría proceder a través de un mecanismo S_N2, donde primero, el receptor forma un aducto con el catalizador, que activa el imidato de forma estereoselectiva para proporcionar β -glicósidos.

Se realizaron cálculos teóricos para explicar la formación del anómero β en el producto de la reacción de glicosilación con los organocatalizadores **1** y **2**. Nuestros hallazgos indican que el anómero β de este producto se ve favorecido con el organocatalizador **1** por sus efectos estéricos y la formación de enlaces de hidrógeno que ayudaron a la estabilización del producto de glicosilación, mientras que la tiourea **2** presenta el peor desempeño como organocatalizador debido a que se produce un impedimento estereoelectrónico en el complejo de activación quiral producido por el centro quiral (*R*) de la tiourea. Las condiciones de reacción utilizadas son suaves y ampliamente aplicables a diversos donantes y aceptores de glicosilo.

Conclusiones generales

A lo largo de este trabajo hemos resaltado la relevancia de la formación estereoselectiva de enlaces glicosídicos, debido a su abundancia en la naturaleza, así como sus importantes aplicaciones biomédicas, por lo cual en primer lugar se realizó una revisión bibliográfica de la última década de las reacciones estereoselectivas de glicosilación empleando organocatalizadores para conocer el estado del arte.

Posteriormente, con base en la importancia del esqueleto del alcanfor y sus derivados como catalizadores quirales en síntesis asimétrica, se llevó a cabo una ruta sintética para la obtención de los compuestos quirales **1 – 9** derivados del alcanfor.

La síntesis de las tioureas **1 – 6** se llevó a cabo a partir de la (1*R*)-alcanforquinona comercial **11**. Este compuesto fue sometido a condiciones de reacción reportadas en la literatura para la obtención de la correspondiente diamina quiral, no obstante, a pesar de múltiples intentos, se constató que el producto obtenido mediante estas condiciones fue el aminoalcohol **10**. A partir de este punto, se procedió a la reacción con diversos isotiocianatos para obtener las correspondientes tioureas quirales. Se generó un catálogo compuesto por seis nuevas tioureas quirales **1 – 6** derivadas del alcanfor en rendimientos globales que van del 52 al 76%, las cuales fueron meticulosamente caracterizadas mediante técnicas espectroscópicas, incluyendo RMN, IR, masas de alta resolución y, en dos de los casos, a través de difracción de rayos X.

En la búsqueda de nuevos compuestos derivados del alcanfor como potenciales organocatalizadores, se logró la obtención de tres nuevas 2-oxazolininas **7 – 9** a partir de tres de las seis tioureas quirales previamente preparadas. Este proceso se llevó a cabo mediante la reacción de las tioureas con yodometano y carbonato de potasio, obteniendo las oxazolininas quirales en rendimientos globales que van

del 38 al 47%. El mecanismo de reacción propuesto implica una ciclación intramolecular en la que el yodometano desempeña un papel crucial. Es importante destacar que hasta el momento no se ha encontrado documentación previa que describa la síntesis de oxazolinas a partir de hidroxitioureas. Por lo tanto, esta metodología representa un avance en el campo. En nuestro grupo de investigación se está llevando a cabo una investigación más detallada para desarrollar una metodología precisa, explorar su alcance y expandir el repertorio de oxazolinas.

Con base en los antecedentes reportados en la revisión de glicosilación estereoselectiva, los compuestos **1** – **6** se emplearon como organocatalizadores en la reacción de glicosilación estereoselectiva entre donadores de glicosilo derivados de galacto y glucopiranososa, utilizando metanol como receptor de glicosilo. Después de una exhaustiva búsqueda de las condiciones óptimas de reacción, se determinó que la mejor combinación consistía en utilizar 2 equivalentes de metanol, 15% mol del catalizador y un equivalente del donador. La reacción de glicosilación progresa con alto rendimiento a temperatura ambiente, con tiempos de reacción que oscilan entre 1.5 y 3 horas, bajo condiciones libres de disolvente, lo cual representa una metodología amigable con el medio ambiente. La tiourea **1** demostró ser el catalizador más eficaz, logrando una destacable proporción anomérica de 1:73 α : β . En contraste, el menor rendimiento se observó con la tiourea **2**, que corresponde al diastereoisómero de la tiourea **1**, sin embargo, todas las tioureas tienen la capacidad de catalizar estereoselectivamente la reacción de glicosilación.

La metodología previamente descrita se evaluó utilizando una variedad de alcoholes tales como etanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, y *ter*-butanol como receptores de glicosilo, demostrando en todos los casos una selectividad hacia el isómero β . Esto subraya la habilidad de las tioureas para generar glicósidos de manera estereoselectiva con inversión de configuración en el carbono anomérico.

Finalmente, para explicar la preferencia por la formación de β -glicósidos, se modeló una posible interacción mediante cálculos computacionales entre las tres

moléculas involucradas en la reacción de glicosilación que generaron la mejor proporción anomérica (1:73 α : β): 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil tricloroacetimidato, tiourea **1** como organocatalizador y metanol como receptor de glicosilo. Los resultados de este estudio apuntan a que la preferencia por la formación de β -glicósidos se basa en los efectos estéricos y la formación de enlaces de hidrógeno del complejo más estable formado.

Tanto las tioureas como las oxazolinas derivadas del alcanfor, desarrolladas y descritas en esta tesis son de interés sintético y es importante continuar con su investigación como potenciales organocatalizadores.

Referencias

1. Hagen, B.; van der Vorm, S.; Hansen, T.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C., Stereoselective Glycosylations – Additions to Oxocarbenium Ions. In *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*, 2017; pp 1-28.
2. Bohé, L.; Crich, D., 6.01 Synthesis of Glycosides. *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition* **2014**, 6.
3. Williams, R.; Galan, M. C., Recent Advances in Organocatalytic Glycosylations. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, 2017 (42), 6247-6264.
4. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122 (10), 2395-2396.
5. Gallier, F.; e Miranda, L. S. d. M., Organocatalysis applied to carbohydrates: from roots to current developments. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2022**, 20 (5), 919-933.
6. Balmond, E. I.; Galan, M. C.; McGarrigle, E. M., Recent Developments in the Application of Organocatalysis to Glycosylations. *Synlett* **2013**, 24 (18), 2335-2339.
7. Ričko, S.; Požgan, F.; Štefane, B.; Svete, J.; Golobič, A.; Grošelj, U., Stereodivergent Synthesis of Camphor-Derived Diamines and Their Application as Thiourea Organocatalysts. *Molecules* **2020**, 25 (13), 2978.
8. Przeslawski, R. M.; Newman, S.; Thornton, E. R.; Joullié, M. M., A Short, Affordable, One-Pot Synthesis of a Camphor-Derived Amino Alcohol. *Synthetic Communications* **1995**, 25 (19), 2975-2980.
9. Kuranov, S. O.; Tsypysheva, I. P.; Khvostov, M. V.; Zainullina, L. F.; Borisevich, S. S.; Vakhitova, Y. V.; Luzina, O. A.; Salakhutdinov, N. F., Synthesis and evaluation of camphor and cytosine-based cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2018**, 26 (15), 4402-4409.
10. Mulahmetovic, E.; Hargaden, C. G., Synthetic Routes to Oxazolines. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2019**, 16 (6), 507-526.
11. Khanum, S. A.; Khanum, N. F.; Shashikanth, M., Synthesis and anti-inflammatory activity of 2-aryloxy methyl oxazolines. *Bioorg Med Chem Lett* **2008**, 18 (16), 4597-601.
12. Ishihara, M.; Togo, H., Direct oxidative conversion of aldehydes and alcohols to 2-imidazolines and 2-oxazolines using molecular iodine. *Tetrahedron* **2007**, 63 (6), 1474-1480.
13. Periasamy, M.; Sanjeevakumar, N.; Obula Reddy, P., Convenient Methods to Access Chiral Camphanyl Amine Derivatives by -Sodium Borohydride Reduction of d-(–)-Camphorquinone Imines. *Synthesis* **2012**, 44 (20), 3185-3190.
14. Davis, B. G., Recent developments in oligosaccharide synthesis. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2000**, (14), 2137-2160.
15. Schmelzer, U.; Zhang, Z.; Schmidt, R. R., Dichloro-cyanoacetimidates as Glycosyl Donors. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2007**, 26 (4), 223-238.
16. Koenigs, W.; Knorr, E., Ueber einige Derivate des Traubenzuckers und der Galactose. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, 34 (1), 957-981.
17. El-Badry, M. H.; Gervay-Hague, J., Thermal effect in β -selective glycosylation reactions using glycosyl iodides. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46 (39), 6727-6728.
18. Lam, S. N.; Gervay-Hague, J., Solution- and solid-phase oligosaccharide synthesis using glucosyl iodides: a comparative study. *Carbohydrate Research* **2002**, 337 (21), 1953-1965.
19. Dabideen, D. R.; Gervay-Hague, J., Unique Reactions of Glycosyl Iodides with Oxa- and Thiocycloalkane Acceptors. *Organic Letters* **2004**, 6 (6), 973-975.
20. Lam, S. N.; Gervay-Hague, J., Efficient Route to 2-Deoxy β -O-Aryl-d-Glycosides via Direct Displacement of Glycosyl Iodides. *Organic Letters* **2003**, 5 (22), 4219-4222.
21. Du, Y.; Wei, G.; Cheng, S.; Hua, Y.; Linhardt, R. J., HClO₄–SiO₂ catalyzed glycosylation using sugar trichloroacetimidates as glycosyl donors. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (3), 307-310.
22. Bickley, J.; Cottrell, J. A.; Ferguson, J. R.; Field, R. A.; Harding, J. R.; Hughes, D. L.; Ravindanathan Kartha, K. P.; Law, J. L.; Scheinmann, F.; Stachulski, A. V., Preparation, X-ray

- structure and reactivity of a stable glycosyl iodide. *Chemical Communications* **2003**, (11), 1266-1267.
23. Pleuss, N.; Kunz, H., N-Glycosyl Amides: Removal of the Anomeric Protecting Group and Conversion into Glycosyl Donors. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42* (27), 3174-3176.
24. Harding, J. R.; King, C. D.; Perrie, J. A.; Sinnott, D.; Stachulski, A. V., Glucuronidation of steroidal alcohols using iodose and imidate donors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3* (8), 1501-1507.
25. Jona, H.; Takeuchi, K.; Saitoh, T.; Mukaiyama, T., Effective Activation of 'Armed' Thioglycoside with a New Combination of Trityl Tetrakis(pentafluorophenyl)borate [TrB(C₆F₅)₄] and N-(Ethylthio)phthalimide (PhthNSET). *Chemistry Letters - CHEM LETT* **2000**, *29*, 1178-1179.
26. Durón, S. G.; Polat, T.; Wong, C.-H., N-(Phenylthio)- ϵ -caprolactam: A New Promoter for the Activation of Thioglycosides. *Organic Letters* **2004**, *6* (5), 839-841.
27. Tatai, J.; Fügedi, P., A New, Powerful Glycosylation Method: Activation of Thioglycosides with Dimethyl Disulfide-Triflic Anhydride. *Organic Letters* **2007**, *9* (22), 4647-4650.
28. Codée, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R. E. J. N.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A., Chemoselective glycosylations using sulfonium triflate activator systems. *Tetrahedron* **2004**, *60* (5), 1057-1064.
29. Wang, C.; Wang, H.; Huang, X.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S., Benzenesulfinyl Morpholine: A New Promoter for One-Pot Oligosaccharide Synthesis Using Thioglycosides by Pre-Activation Strategy. *Synlett* **2006**, *2006* (17), 2846-2850.
30. Carthy, C. M.; Tacke, M.; Zhu, X., N-Trifluoromethylthiosaccharin/TMSOTf: A New Mild Promoter System for Thioglycoside Activation. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019* (16), 2729-2734.
31. Zinner, H.; Peseke, K., Benzazole, XX. Umsetzung von Salzen des Benzoxazolthions mit α -Acetobromglucose. *Chemische Berichte* **1965**, *98* (11), 3515-3519.
32. Demchenko, A. V.; Pornsuriyasak, P.; De Meo, C.; Malysheva, N. N., Potent, Versatile, and Stable: Thiazolyl Thioglycosides as Glycosyl Donors. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (23), 3069-3072.
33. Scheffler, G.; Schmidt, R. R., Glycosylation Reactions with a (4-Alkoxy-pentadienyl)oxy Leaving Group Linking the Glycosyl Donor and the Acceptor Moiety. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64* (4), 1319-1325.
34. Kim, K. S.; Kim, J. H.; Lee, Y. J.; Lee, Y. J.; Park, J., 2-(Hydroxycarbonyl)benzyl Glycosides: A Novel Type of Glycosyl Donors for Highly Efficient β -Mannopyranosylation and Oligosaccharide Synthesis by Latent-Active Glycosylation. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (35), 8477-8481.
35. Kim, K. S.; Kang, S. S.; Seo, Y. S.; Kim, H. J.; Lee, Y. J.; Jeong, K.-S., Glycosylation with 2'-Carboxybenzyl Glycosides as Glycosyl Donors: Scope and Application to the Synthesis of a Tetrasaccharide. *Synlett* **2003**, *2003* (09), 1311-1314.
36. Yamago, S.; Kokubo, K.; Murakami, H.; Mino, Y.; Hara, O.; Yoshida, J.-i., Glycosylation with telluroglycosides. Stereoselective construction of α - and β -anomers. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (43), 7905-7908.
37. Huchel, U.; Schmidt, C.; Schmidt, R. R., Direct anomeric O-arylation and O-hetarylation of glucose - electron deficient aromatic and hetaromatic compounds in aryl and hetaryl glycoside synthesis. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (52), 9457-9460.
38. Huchel, U.; Schmidt, C.; Schmidt, R. R., Synthesis of Hetaryl Glycosides and Their Glycosyl Donor Properties. *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, *1998* (7), 1353-1360.
39. Hanessian, S.; Condé, J. J.; Lou, B., The stereocontrolled synthesis of 1,2-cis furanosyl nucleosides via a novel anomeric activation. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (33), 5865-5868.
40. Herzner, H.; Eberling, J.; Schultz, M.; Zimmer, J.; Kunz, H., Oligosaccharide Synthesis via Electrophile-Induced Activation of Glycosyl-N-Allylcarbamates. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1998**, *17* (4-5), 759-776.
41. Larsen, K.; Worm-Leonhard, K.; Olsen, P.; Hoel, A.; Jensen, K. J., Reconsidering glycosylations at high temperature: precise microwave heating. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3* (21), 3966-3970.

42. Petersen, L.; Jensen, K. J., A New, Efficient Glycosylation Method for Oligosaccharide Synthesis under Neutral Conditions: Preparation and Use of New DISAL Donors. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (19), 6268-6275.
43. Davis, B. G.; Ward, S. J.; Rendle, P. M., Glycosyldisulfides: a new class of solution and solid phase glycosyl donors. *Chemical Communications* **2001**, (2), 189-190.
44. Chéry, F.; Cassel, S.; Wessel, H. P.; Rollin, P., Synthesis of Anomeric Sulfimides and Their Use as a New Family of Glycosyl Donors. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, *2002* (1), 171-180.
45. Kim, K. S.; Lee, Y. J.; Kim, H. Y.; Kang, S. S.; Kwon, S. Y., Glycosylation with glycosyl benzyl phthalates as a new type of glycosyl donor. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2* (17), 2408-2410.
46. Lee, J.-C.; Pan, G.-R.; Kulkarni, S. S.; Luo, S.-Y.; Liao, C.-C.; Hung, S.-C., 2-Allyloxyphenyl glycoside as a new and stable type of glycosyl donors. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (10), 1621-1624.
47. Imagawa, H.; Kinoshita, A.; Fukuyama, T.; Yamamoto, H.; Nishizawa, M., Hg(OTf)₂-catalyzed glycosylation using alkynoate as the leaving group. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (27), 4729-4731.
48. Hotha, S.; Kashyap, S., Propargyl Glycosides as Stable Glycosyl Donors: Anomeric Activation and Glycoside Syntheses. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (30), 9620-9621.
49. Schmidt, R. R., New Methods for the Synthesis of Glycosides and Oligosaccharides—Are There Alternatives to the Koenigs-Knorr Method? [New Synthetic Methods (56)]. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1986**, *25* (3), 212-235.
50. Schmidt, R. R.; Gaden, H.; Jatzke, H., New catalysts for the glycosyl transfer with O-glycosyl trichloroacetimidates. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31* (3), 327-329.
51. Ohashi, I.; Lear, M. J.; Yoshimura, F.; Hirama, M., Use of Polystyrene-Supported DBU in the Synthesis and α -Selective Glycosylation Study of the Unstable Schmidt Donor of 1-Kedarsamine. *Organic Letters* **2004**, *6* (5), 719-722.
52. Oikawa, M.; Tanaka, T.; Fukuda, N.; Kusumoto, S., One-pot preparation and activation of glycosyl trichloroacetimidates: operationally simple glycosylation induced by combined use of solid-supported, reactivity-opposing reagents. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (21), 4039-4042.
53. Chiara, J. L.; Encinas, L.; Díaz, B., A study of polymer-supported bases for the solution phase synthesis of glycosyl trichloroacetimidates. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (14), 2445-2448.
54. Nakajima, N.; Saito, M.; Kudo, M.; Ubukata, M., Allyl, epoxy and glycosyl perfluoroimidates. One-pot preparation and reaction. *Tetrahedron* **2002**, *58* (18), 3579-3588.
55. Yu, B.; Tao, H., Glycosyl Trifluoroacetimidates. 2. Synthesis of Dioscin and Xiebai Saponin I. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (25), 9099-9102.
56. Adinolfi, M.; Iadonisi, A.; Ravidà, A.; Schiattarella, M., Versatile Use of Ytterbium(III) Triflate and Acid Washed Molecular Sieves in the Activation of Glycosyl Trifluoroacetimidate Donors. Assemblage of a Biologically Relevant Tetrasaccharide Sequence of Globo H. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (13), 5316-5319.
57. Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Mangoni, L.; Schiattarella, M., Activation of disarmed 2-O-alkoxycarbonylated glycosyl trichloroacetimidates with lanthanide triflates: an efficient approach for the synthesis of 1,2-trans glycosides. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (34), 5967-5969.
58. Griswold, K. S.; Horstmann, T. E.; Miller, S. J., Acyl Sulfonamide Catalysts for Glycosylation Reactions with Trichloroacetimidate Donors. *Synlett* **2003**, *2003* (12), 1923-1926.
59. Mukhopadhyay, B.; Maurer, S. V.; Rudolph, N.; van Well, R. M.; Russell, D. A.; Field, R. A., From Solution Phase to "On-Column" Chemistry: Trichloroacetimidate-Based Glycosylation Promoted by Perchloric Acid-Silica. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (22), 9059-9062.
60. Pakulski, Z., Glycosylation in Ionic Liquids. *Synthesis* **2003**, *2003* (13), 2074-2078.
61. Tanaka, S.-i.; Takashina, M.; Tokimoto, H.; Fujimoto, Y.; Tanaka, K.; Fukase, K., Highly β -Selective Mannosylation towards Man β 1-4GlcNAc Synthesis: TMSB(C₆F₅)₄ as a Lewis Acid/Cation Trap Catalyst. *Synlett* **2005**, *2005* (15), 2325-2328.
62. Ding, N.; Wang, P.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Li, Y., Synthesis of the tetrasaccharide residue of clarhamnoside, a novel glycosphingolipid isolated from the marine sponge *Agelas clathrodes*. *Carbohydrate Research* **2006**, *341* (17), 2769-2776.

63. Ding, N.; Wang, P.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Li, Y., Synthesis of the tetrasaccharide residue of clarhamnoside, a novel glycosphingolipid isolated from the marine sponge *Agelas clathrodes*. *Carbohydr Res* **2006**, *341* (17), 2769-76.
64. Kowalska, K.; Pedersen, C. M., α -Selective glycosylations using glycosyl N-(ortho-methoxyphenyl)trifluoroacetimidates. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (10), 1918-1925.
65. Schmidt, R. R.; Stumpp, M.; Michel, J., α - and β -D-glucopyranosyl phosphates from O- α -D-glucopyranosyl trichloroacetimidates. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23* (4), 405-408.
66. Plante, O. J.; Andrade, R. B.; Seeberger, P. H., Synthesis and Use of Glycosyl Phosphates as Glycosyl Donors. *Organic Letters* **1999**, *1* (2), 211-214.
67. Carrel, F. R.; Seeberger, P. H., Protecting Group Manipulations on Glycosyl Phosphate Triesters. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2007**, *26* (2), 125-139.
68. Hashimoto, S.-i.; Honda, T.; Ikegami, S., A rapid and efficient synthesis of 1,2-trans- β -linked glycosides via benzyl- or benzoyl-protected glycopyranosyl phosphates. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1989**, (11), 685-687.
69. Garcia, B. A.; Gin, D. Y., Synthesis of Glycosyl-1-phosphates via Dehydrative Glycosylation. *Organic Letters* **2000**, *2* (14), 2135-2138.
70. Vankayalapati, H.; Jiang, S.; Singh, G., Glycosylation Based on Glycosyl Phosphates as Glycosyl Donors. *Synlett* **2002**, *2002* (01), 0016-0025.
71. Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Andrade, R. B.; Seeberger, P. H., Oligosaccharide Synthesis with Glycosyl Phosphate and Dithiophosphate Triesters as Glycosylating Agents. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (39), 9545-9554.
72. Bernardes, G. J. L.; Gamblin, D. P.; Davis, B. G., The Direct Formation of Glycosyl Thiols from Reducing Sugars Allows One-Pot Protein Glycoconjugation. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (24), 4007-4011.
73. Bennett, C. S., *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2017; p 400 Pages.
74. Martin, A.; Arda, A.; Désiré, J.; Martin-Mingot, A.; Probst, N.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, J.; Thibaudeau, S.; Blériot, Y., Catching elusive glycosyl cations in a condensed phase with HF/SbF₅ superacid. *Nature Chemistry* **2016**, *8* (2), 186-191.
75. Bohé, L.; Crich, D., Synthesis of Glycosides. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Knochel, P., Ed. Elsevier: 2014; Vol. 6.
76. Kafle, A.; Liu, J.; Cui, L., Controlling the stereoselectivity of glycosylation via solvent effects. *Canadian Journal of Chemistry* **2016**, *94* (11), 894-901.
77. Satoh, H.; Hansen, H. S.; Manabe, S.; van Gunsteren, W. F.; Hünenberger, P. H., Theoretical Investigation of Solvent Effects on Glycosylation Reactions: Stereoselectivity Controlled by Preferential Conformations of the Intermediate Oxacarbenium-Counterion Complex. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2010**, *6* (6), 1783-1797.
78. Lewis, C. A.; Miller, S. J., Site-Selective Derivatization and Remodeling of Erythromycin A by Using Simple Peptide-Based Chiral Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (34), 5616-5619.
79. Lewis, C. A.; Merkel, J.; Miller, S. J., Catalytic site-selective synthesis and evaluation of a series of erythromycin analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18* (22), 6007-6011.
80. Tay, J.-H.; Argüelles, A. J.; DeMars, M. D.; Zimmerman, P. M.; Sherman, D. H.; Nagorny, P., Regiodivergent Glycosylations of 6-Deoxy-erythronolide B and Oleandomycin-Derived Macrolactones Enabled by Chiral Acid Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (25), 8570-8578.
81. Park, Y.; Harper, K. C.; Kuhl, N.; Kwan, E. E.; Liu, R. Y.; Jacobsen, E. N., Macrocyclic bis-thioureas catalyze stereospecific glycosylation reactions. *Science* **2017**, *355* (6321), 162-166.
82. Kobayashi, Y.; Nakatsuji, Y.; Li, S.; Tsuzuki, S.; Takemoto, Y., Direct N-Glycofunctionalization of Amides with Glycosyl Trichloroacetimidate by Thiourea/Halogen Bond Donor Co-Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (14), 3646-3650.
83. Beale, T. M.; Moon, P. J.; Taylor, M. S., Organoboron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Formation of β -2-Deoxyglycosidic Linkages. *Organic Letters* **2014**, *16* (13), 3604-3607.
84. Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S., Regioselective Activation of Glycosyl Acceptors by a Diarylborinic Acid-Derived Catalyst. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (35), 13926-13929.

85. D'Angelo, K. A.; Taylor, M. S., Borinic Acid Catalyzed Stereo- and Regioselective Couplings of Glycosyl Methanesulfonates. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (34), 11058-11066.
86. Tanaka, M.; Nakagawa, A.; Nishi, N.; Iijima, K.; Sawa, R.; Takahashi, D.; Toshima, K., Boronic-Acid-Catalyzed Regioselective and 1,2-cis-Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors via S_Ni-Type Mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (10), 3644-3651.
87. Nishi, N.; Nashida, J.; Kaji, E.; Takahashi, D.; Toshima, K., Regio- and stereoselective β -mannosylation using a boronic acid catalyst and its application in the synthesis of a tetrasaccharide repeating unit of lipopolysaccharide derived from *E. coli* O75. *Chemical Communications* **2017**, *53* (21), 3018-3021.
88. Boebel, T. A.; Gin, D. Y., Sulfoxide Covalent Catalysis: Application to Glycosidic Bond Formation. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42* (47), 5874-5877.
89. Geng, Y.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S., Pre-activation protocol leading to highly stereoselectivity-controllable glycosylations of oxazolidinone protected glucosamines. *Chemical Communications* **2008**, (5), 597-599.
90. Ghosh, T.; Mukherji, A.; Kancharla, P. K., Sterically Hindered 2,4,6-Tri-tert-butylpyridinium Salts as Single Hydrogen Bond Donors for Highly Stereoselective Glycosylation Reactions of Glycols. *Organic Letters* **2019**, *21* (10), 3490-3495.
91. Dimitrijević, E.; Taylor, M. S., Organoboron Acids and Their Derivatives as Catalysts for Organic Synthesis. *ACS Catalysis* **2013**, *3* (5), 945-962.
92. Kumar, A.; Kumar, V.; Dere, R. T.; Schmidt, R. R., Glycoside Bond Formation via Acid-Base Catalysis. *Organic Letters* **2011**, *13* (14), 3612-3615.
93. Kumar, A.; Schmidt, R. R., Reversal of Anomeric Selectivity with O-Glycosyl Trichloroacetimidates as Glycosyl Donors and Thiols as Acceptors Under Acid/Base Catalysis. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *2012* (14), 2715-2719.
94. Tanaka, M.; Nashida, J.; Takahashi, D.; Toshima, K., Glycosyl-Acceptor-Derived Borinic Ester-Promoted Direct and β -Stereoselective Mannosylation with a 1,2-Anhydromannose Donor. *Organic Letters* **2016**, *18* (9), 2288-2291.
95. D'Angelo, K. A.; Taylor, M. S., Borinic acid-catalyzed stereo- and site-selective synthesis of β -glycosylceramides. *Chemical Communications* **2017**, *53* (44), 5978-5980.
96. Mishra, K. B.; Singh, A. K.; Kandasamy, J., Tris(pentafluorophenyl)borane-Promoted Stereoselective Glycosylation with Glycosyl Trichloroacetimidates under Mild Conditions. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83* (7), 4204-4212.
97. Izumi, S.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y., Regio- and Stereoselective Synthesis of 1,2-cis-Glycosides by Anomeric O-Alkylation with Organoboron Catalysis. *Organic Letters* **2019**, *21* (3), 665-670.
98. Izumi, S.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y., Stereoselective Synthesis of 1,1'-Disaccharides by Organoboron Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (33), 14054-14059.
99. Tomita, S.; Tanaka, M.; Inoue, M.; Inaba, K.; Takahashi, D.; Toshima, K., Diboron-Catalyzed Regio- and 1,2-cis- α -Stereoselective Glycosylation of trans-1,2-Diols. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85* (24), 16254-16262.
100. Sau, A.; Santra, A.; Misra, A. K., Stereoselective Glycosylations by Nitrosyl Tetrafluoroborate-Catalyzed Activation of Glycosyl Trichloroacetimidate Derivatives. *Synlett* **2012**, *23* (16), 2341-2348.
101. Issa, J. P.; Lloyd, D.; Steliotes, E.; Bennett, C. S., Reagent Controlled β -Specific Dehydrative Glycosylation Reactions with 2-Deoxy-Sugars. *Organic Letters* **2013**, *15* (16), 4170-4173.
102. Schmalisch, S.; Mahrwald, R., Organocatalyzed Direct Glycosylation of Unprotected and Unactivated Carbohydrates. *Organic Letters* **2013**, *15* (22), 5854-5857.
103. Liu, J.-L.; Zhang, Y.-T.; Liu, H.-F.; Zhou, L.; Chen, J., N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Stereoselective Glycosylation of 2-Nitrogalactals. *Organic Letters* **2017**, *19* (19), 5272-5275.
104. Ghosh, T.; Mukherji, A.; Srivastava, H. K.; Kancharla, P. K., Secondary amine salt catalyzed controlled activation of 2-deoxy sugar lactols towards α -selective dehydrative glycosylation. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16* (16), 2870-2875.

105. Hsu, M.-Y.; Lam, S.; Wu, C.-H.; Lin, M.-H.; Lin, S.-C.; Wang, C.-C., Direct Dehydrative Glycosylation Catalyzed by Diphenylammonium Triflate. *Molecules* **2020**, *25* (5), 1103.
106. Traboni, S.; Bedini, E.; Silipo, A.; Vessella, G.; Iadonisi, A., Solvent-Free Glycosylation from per-O-Acylated Donors Catalyzed by Methanesulfonic Acid. *European Journal of Organic Chemistry* **2021**, *2021* (41), 5669-5676.
107. Cox, D. J.; Smith, M. D.; Fairbanks, A. J., Glycosylation Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. *Organic Letters* **2010**, *12* (7), 1452-1455.
108. Kimura, T.; Sekine, M.; Takahashi, D.; Toshima, K., Chiral Brønsted Acid Mediated Glycosylation with Recognition of Alcohol Chirality. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (46), 12131-12134.
109. Liu, D.; Sarrafpour, S.; Guo, W.; Goulart, B.; Bennett, C. S., Matched/Mismatched Interactions in Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Glycosylation Reactions with 2-Deoxy-Sugar Trichloroacetimidate Donors. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2014**, *33* (7-8), 423-434.
110. Lee, J.; Borovika, A.; Khomutnyk, Y.; Nagorny, P., Chiral phosphoric acid-catalyzed desymmetrization of glycosylation of 2-deoxystreptamine and its application to aminoglycoside synthesis. *Chemical Communications* **2017**, *53* (64), 8976-8979.
111. Das, S.; Pekel, D.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A., Organocatalytic Glycosylation by Using Electron-Deficient Pyridinium Salts. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (42), 12479-12483.
112. Shaw, M.; Kumar, Y.; Thakur, R.; Kumar, A., Electron-deficient pyridinium salts/thiourea cooperative catalyzed O-glycosylation via activation of O-glycosyl trichloroacetimidate donors. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 2385-2395.
113. Nielsen, M. M.; Holmstrøm, T.; Pedersen, C. M., Stereoselective O-Glycosylations by Pyrylium Salt Organocatalysis**. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61* (6), e202115394.
114. Beeson, T. D.; Benohoud, M.; Bode, J. W.; Chen, S.; Christmann, M.; Chiang, P. C.; DiRocco, D. A.; Fan, Y. C.; Furuta, T.; García-García, P.; Hatakeyama, S.; Hayashi, Y.; Jia, J.; Kawabata, T.; Kerrigan, N. J.; Kwon, O.; Liu, Y.; MacMillan, D. W. C.; Mase, N.; Melchiorre, P.; Mukherjee, S.; Piisola, A.; Pihko, P. M.; Ramirez, T. A.; Rovis, T.; Salo, E. C.; Shi, Y.; Smith, A. D.; Suzuki, K.; Takikawa, H.; Wang, X. W.; Wang, Y.; Watson, A. J. B.; Wong, O. A.; Woods, P. A.; Yliniemelä-Sipari, S. M., Asymmetric Organocatalysis 1. In *Lewis Base and Acid Catalysts* [Online] List, B., Ed. Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, 2012. <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-125727>.
115. Křištofiková, D.; Modrocká, V.; Mečiarová, M.; Šebesta, R., Green Asymmetric Organocatalysis. *ChemSusChem* **2020**, *13* (11), 2828-2858.
116. Schreiner, P. R., Metal-free organocatalysis through explicit hydrogen bonding interactions. *Chemical Society Reviews* **2003**, *32* (5), 289-296.
117. Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N., Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120* (19), 4901-4902.
118. Schreiner, P. R.; Wittkopp, A., H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts. *Organic Letters* **2002**, *4* (2), 217-220.
119. Tripathi, C. B.; Mukherjee, S., Lewis Base Catalysis by Thiourea: N-Bromosuccinimide-Mediated Oxidation of Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (3), 1592-1598.
120. Ghosh, T.; Mukherji, A.; Kancharla, P. K., Influence of Anion-Binding Schreiner's Thiourea on DMAP Salts: Synergistic Catalysis toward the Stereoselective Dehydrative Glycosylation from 2-Deoxyhemiacetals. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (1), 1253-1261.
121. Dobi, Z.; Holczbauer, T.; Soós, T., Schreiner's Thiourea Promoted [2+2] Cycloaddition of Captodative Azetidiones and Nitroolefins. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017* (11), 1391-1395.
122. Spiliopoulou, N.; Nikitas, N. F.; Kokotos, C. G., Photochemical synthesis of acetals utilizing Schreiner's thiourea as the catalyst. *Green Chemistry* **2020**, *22* (11), 3539-3545.
123. Zhang, Z.; Bao, Z.; Xing, H., N,N'-Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea: a privileged motif for catalyst development. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2014**, *12* (20), 3151-3162.
124. Madarász, Á.; Dósa, Z.; Varga, S.; Soós, T.; Csámpai, A.; Pápai, I., Thiourea Derivatives as Brønsted Acid Organocatalysts. *ACS Catalysis* **2016**, *6* (7), 4379-4387.

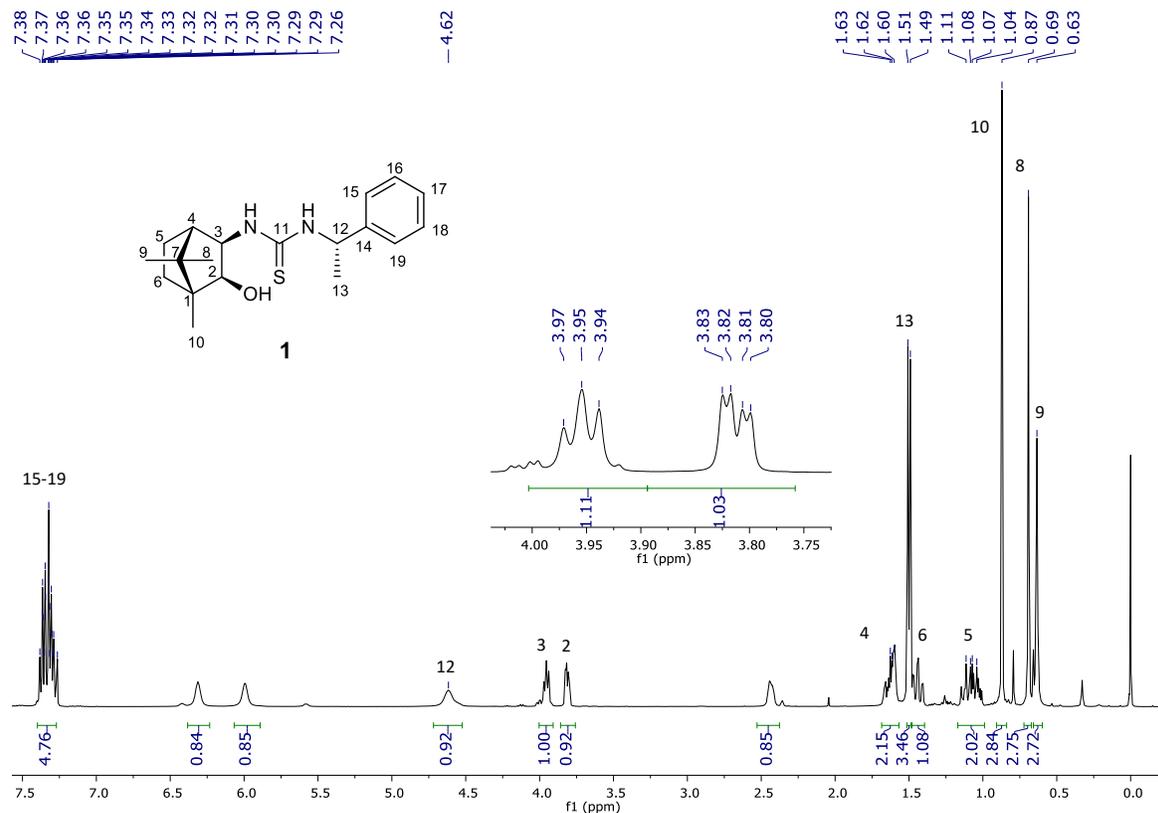
125. Kramer, C. S.; Bräse, S., Thiourea-catalyzed Diels–Alder reaction of a naphthoquinone monoketal dienophile. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 1414-1418.
126. Sun, Y.-L.; Wei, Y.; Shi, M., Applications of Chiral Thiourea-Amine/Phosphine Organocatalysts in Catalytic Asymmetric Reactions. *ChemCatChem* **2017**, *9* (5), 718-727.
127. Sun, L.; Wu, X.; Xiong, D.-C.; Ye, X.-S., Stereoselective Koenigs–Knorr Glycosylation Catalyzed by Urea. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (28), 8041-8044.
128. Dubey, A.; Sangwan, R.; Mandal, P. K., N-benzoylglycine/thiourea cooperative catalyzed stereoselective O-glycosidation: Activation of O-glycosyl trichloroacetimidate donors. *Catalysis Communications* **2019**, *125*, 123-129.
129. Ling, J.; Bennett, C. S., Recent Developments in Stereoselective Chemical Glycosylation. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2019**, *8* (6), 802-813.
130. Geng, Y.; Kumar, A.; Faidallah, H. M.; Albar, H. A.; Mhkalid, I. A.; Schmidt, R. R., Cooperative Catalysis in Glycosidation Reactions with O-Glycosyl Trichloroacetimidates as Glycosyl Donors. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (38), 10089-10092.
131. Palo-Nieto, C.; Sau, A.; Williams, R.; Galan, M. C., Cooperative Brønsted Acid-Type Organocatalysis for the Stereoselective Synthesis of Deoxyglycosides. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (1), 407-414.
132. Bradshaw, G. A.; Colgan, A. C.; Allen, N. P.; Pongener, I.; Boland, M. B.; Ortin, Y.; McGarrigle, E. M., Stereoselective organocatalyzed glycosylations – thiouracil, thioureas and monothio-phthalimide act as Brønsted acid catalysts at low loadings. *Chemical Science* **2019**, *10* (2), 508-514.
133. Money, T., Camphor: a chiral starting material in natural product synthesis. *Natural Product Reports* **1985**, *2* (3), 253-289.
134. Grošelj, U.; Golobič, A.; Svete, J.; Ričko, S., Synthesis and Reduction of 10-Phthalimidocamphor Oxime. *Acta Chim Slov* **2017**, *64* (4), 790-797.
135. Oppolzer, W., Camphor as a natural source of chirality in asymmetric synthesis. *Pure and Applied Chemistry* **1990**, *62* (7), 1241-1250.
136. Tomioka, K., Asymmetric Synthesis Utilizing External Chiral Ligands. *Synthesis* **1990**, *1990* (07), 541-549.
137. Bonner, M. P.; Thornton, E. R., Asymmetric aldol reactions. A new camphor-derived chiral auxiliary giving highly stereoselective aldol reactions of both lithium and titanium(IV) enolates. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113* (4), 1299-1308.
138. Xiang, Y. B.; Snow, K.; Belley, M., .alpha.-(Arylsulfonamido)borneols as auxiliaries in asymmetric synthesis: an efficient and highly stereoselective method for the reduction of .alpha.-keto esters. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58* (5), 993-994.
139. Zhang, P.; Gawley, R. E., Second-generation auxiliary for the asymmetric addition of metalated tetrahydroisoquinolines to aldehydes. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33* (21), 2945-2948.
140. Kouklovsky, C.; Pouilhes, A.; Langlois, Y., .alpha.,.beta.-Unsaturated oxazolines, a powerful tool in asymmetric Diels-Alder cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (18), 6672-6679.
141. Breton, P.; André-Barrès, C.; Langlois, Y., Preparation of Functionalized Oxazolines. *Synthetic Communications* **1992**, *22* (17), 2543-2554.
142. Tanaka, K.; Osuga, H.; Suzuki, H., Diastereocontrolled synthesis of optically pure functionalized heterohelicenes. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4* (8), 1843-1856.
143. Tanaka, K.; Funaki, I.; Kaji, A.; Minami, K.; Sawada, M.; Tanaka, T., Asymmetric synthesis of functionalized cyclopropanes via .beta.-lithiation-cyclization of N-monosubstituted 3-(phenylthio)-2-[(phenylthio)methyl]propanamides. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (21), 7185-7188.
144. Bosiak, M. J.; Krzemiński, M. P.; Jaisankar, P.; Zaidlewicz, M., Asymmetric synthesis of N-1-(heteroaryl)ethyl-N-hydroxyureas. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (8), 956-963.
145. Grošelj, U.; Ričko, S.; Svete, J.; Stanovnik, B., Synthesis of 2-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thioureido)-3-((dimethylamino)methyl)camphor organocatalysts. *Chirality* **2012**, *24* (5), 412-419.
146. Santacruz, E.; Huelgas, G.; Angulo, S. K.; Mastranzo, V. M.; Hernández-Ortega, S.; Aviña, J. A.; Juaristi, E.; Parrodi, C. A. d.; Walsh, P. J., Catalytic asymmetric hydrosilylation of

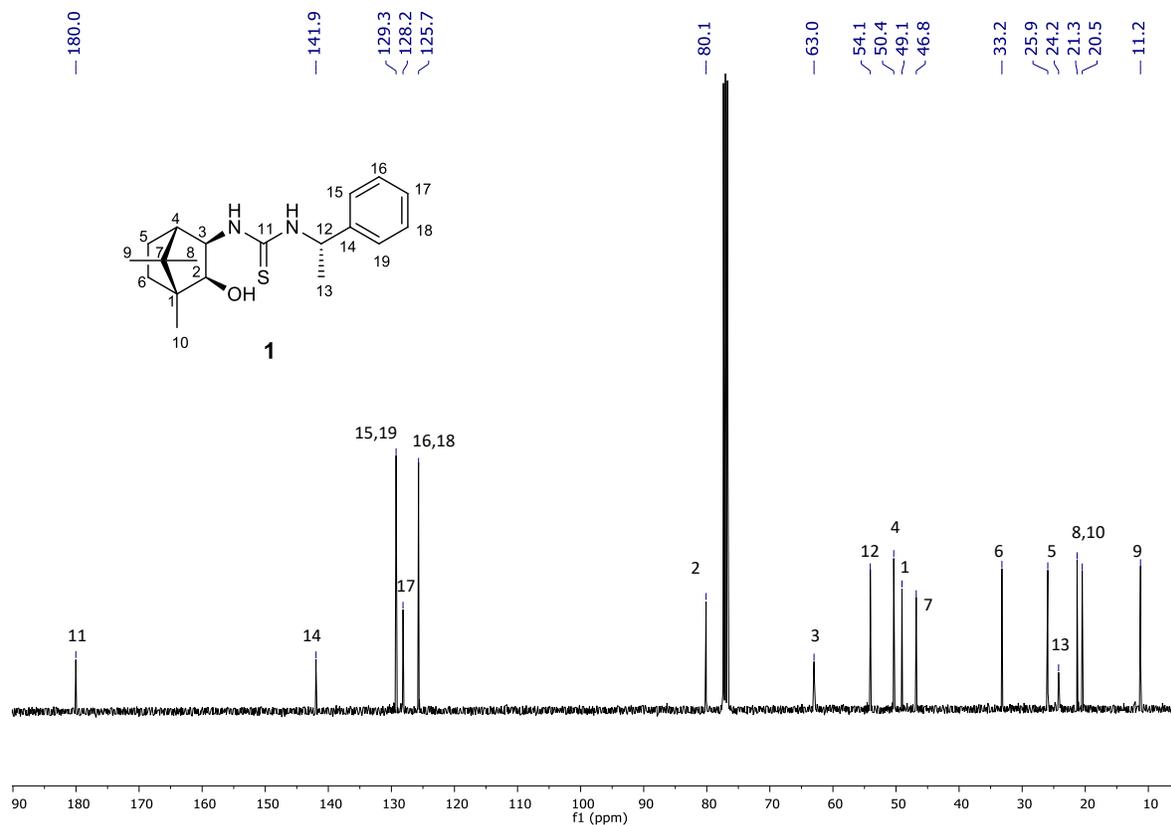
- acetophenone with new chiral thiourea ligands containing the (S)- α -phenylethyl group. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (24), 2788-2794.
147. Young K. Chen, S.-J. J., Patrick J. Walsh, and William A. Nugent, (2S)-(-)-3-exo-(MORPHOLINO)ISOBORNEOL [(-)-MIB][[1R-(exo,exo)]-1,7,7-Trimethyl-3-morpholin-4-yl-bicyclo[2.2.1] heptan-2-ol]. *Org. Synth.* **2005**, *82*.
148. Andreasch, R., Zur Kenntniss des Allylharnstoffs. *Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften* **1884**, *5* (1), 33-46.
149. Gabriel, S., Zur Kenntniss des Bromäthylamins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1889**, *22* (1), 1139-1154.
150. Frump, J. A., Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications. *Chemical Reviews* **1971**, *71* (5), 483-505.
151. Ibrahim, K. T.; Neetha, M.; Anilkumar, G., Advancements in the synthesis of oxazolines. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2022**, *153* (10), 837-871.
152. Cao, H.; Yan, D.; Sun, X.; Xu, R.; Yu, D., Synthesis and Characterization of a Novel 2-Oxazoline-Benzoxazine Compound with Incorporated Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane. *Designed Monomers and Polymers* **2009**, *12* (6), 565-578.
153. Fan, L.; Lobkovsky, E.; Ganem, B., Bioactive 2-Oxazolines: A New Approach via One-Pot, Four-Component Reaction. *Organic Letters* **2007**, *9* (10), 2015-2017.
154. Takahashi, S.; Togo, H., An Efficient Oxidative Conversion of Aldehydes into 2-Substituted 2-Oxazolines Using 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin. *Synthesis* **2009**, *2009* (14), 2329-2332.
155. Luo, M., The Synthesis of Novel Oxazolinyolphosphinic Esters and Amides and Application to the Cyanosilylation of Aldehydes. *Current Organic Synthesis* **2015**, *12* (5), 660-672.
156. Padmavathi, V.; Mahesh, K.; Subbaiah, D. R. C. V.; Deepti, D.; Reddy, G. S., Synthesis and biological activity of a new class of sulfone linked bis(heterocycles). *ARKIVOC* **2009**, *2009* (10), 195-208.
157. Wong, W. C.; Wang, D.; Forray, C.; Vaysse, P. J. J.; Branchek, T. A.; Gluchowski, C., A convenient synthesis of 2-amino-2-oxazolines and their pharmacological evaluation at cloned human α adrenergic receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1994**, *4* (19), 2317-2322.
158. Huelgas, G.; Somanathan, R.; Hernández Pérez, J. M.; Rojas Cabrera, H.; de la Higuera Macías, M.; Domínguez-Huerta, A.; Sabala, R.; Anaya de Parrodi, C., Homochiral bifunctional L-prolinamide- and L-bis-prolinamide-catalyzed asymmetric aldol reactions performed in wet solvent-free conditions. *Chirality* **2021**, *33* (1), 22-36.
159. Doherty, S.; Knight, J. G.; McRae, A.; Harrington, R. W.; Clegg, W., Oxazoline-Substituted Prolinamide-Based Organocatalysts for the Direct Intermolecular Aldol Reaction between Cyclohexanone and Aromatic Aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008* (10), 1759-1766.
160. Cao, Z.; McCleary, N.; O'Leary, P., Synthesis of 2-pyridyl oxazoline esters and their organocatalytic application to the enantioselective silane reduction of ketones. *ARKIVOC* **2020**, *2019* (6), 350-367.
161. Gao, W.-C.; Hu, F.; Huo, Y.-M.; Chang, H.-H.; Li, X.; Wei, W.-L., I₂-Catalyzed C–O Bond Formation and Dehydrogenation: Facile Synthesis of Oxazolines and Oxazoles Controlled by Bases. *Organic Letters* **2015**, *17* (15), 3914-3917.
162. Goud, D. R.; Pathak, U., A Mild and Efficient Synthesis of 2-Oxazolines via Transamidation–Cyclodehydrosulfurisation- of Thioamides with 2-Aminoethanol. *Synthesis* **2012**, *44* (23), 3678-3682.
163. Nukada, T.; Bérces, A.; Whitfield, D. M., Can the stereochemical outcome of glycosylation reactions be controlled by the conformational preferences of the glycosyl donor? *Carbohydr Res* **2002**, *337* (8), 765-74.
164. Das, R.; Mukhopadhyay, B., Chemical O-Glycosylations: An Overview. *ChemistryOpen* **2016**, *5* (5), 401-433.
165. Kimura, T.; Eto, T.; Takahashi, D.; Toshima, K., Stereocontrolled Photoinduced Glycosylation Using an Aryl Thiourea as an Organo photoacid. *Organic Letters* **2016**, *18* (13), 3190-3193.
166. Schmidt, R. R.; Michel, J., Facile Synthesis of α - and β -O-Glycosyl Imidates; Preparation of Glycosides and Disaccharides. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1980**, *19* (9), 731-732.

167. Gould, N. D.; Liana Allen, C.; Nam, B. C.; Schepartz, A.; Miller, S. J., Combined Lewis acid and Brønsted acid-mediated reactivity of glycosyl trichloroacetimidate donors. *Carbohydrate Research* **2013**, *382*, 36-42.
168. Bucher, C.; Gilmour, R., Fluorine-Directed Glycosylation. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (46), 8724-8728.
169. Traboni, S.; Vessella, G.; Bedini, E.; Iadonisi, A., Solvent-free, under air selective synthesis of α -glycosides adopting glycosyl chlorides as donors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (27), 5157-5163.
170. Traboni, S.; Bedini, E.; Vessella, G.; Iadonisi, A., Solvent-Free Approaches in Carbohydrate Synthetic Chemistry: Role of Catalysis in Reactivity and Selectivity. *Catalysts* **2020**, *10* (10), 1142.
171. Walsh, P. J.; Li, H.; de Parrodi, C. A., A Green Chemistry Approach to Asymmetric Catalysis: Solvent-Free and Highly Concentrated Reactions. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (6), 2503-2545.
172. Zhu, X.; Schmidt, R. R., New Principles for Glycoside-Bond Formation. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (11), 1900-1934.
173. Chatterjee, S.; Moon, S.; Hentschel, F.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., An Empirical Understanding of the Glycosylation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (38), 11942-11953.
174. Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A., Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics* **2003**, *54* (2), 724-728.
175. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120* (1), 215-241.
176. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams, J.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, Wallingford, CT, 2016.

Anexo

1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-((*S*)-1-feniletil)tiourea (1)





[Elemental Composition]

Data : 030-LEM-HR

Date : 23-Jun-2023 07:35

Sample: (S)-cat.3

Operator name M.en ITA Victoria Labastida G. I

Note : UDLAP Mildred López Centro de Investigaciones Químicas UAEM

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

RT : 0.53 min

Scan#: 11+153+(7,13)

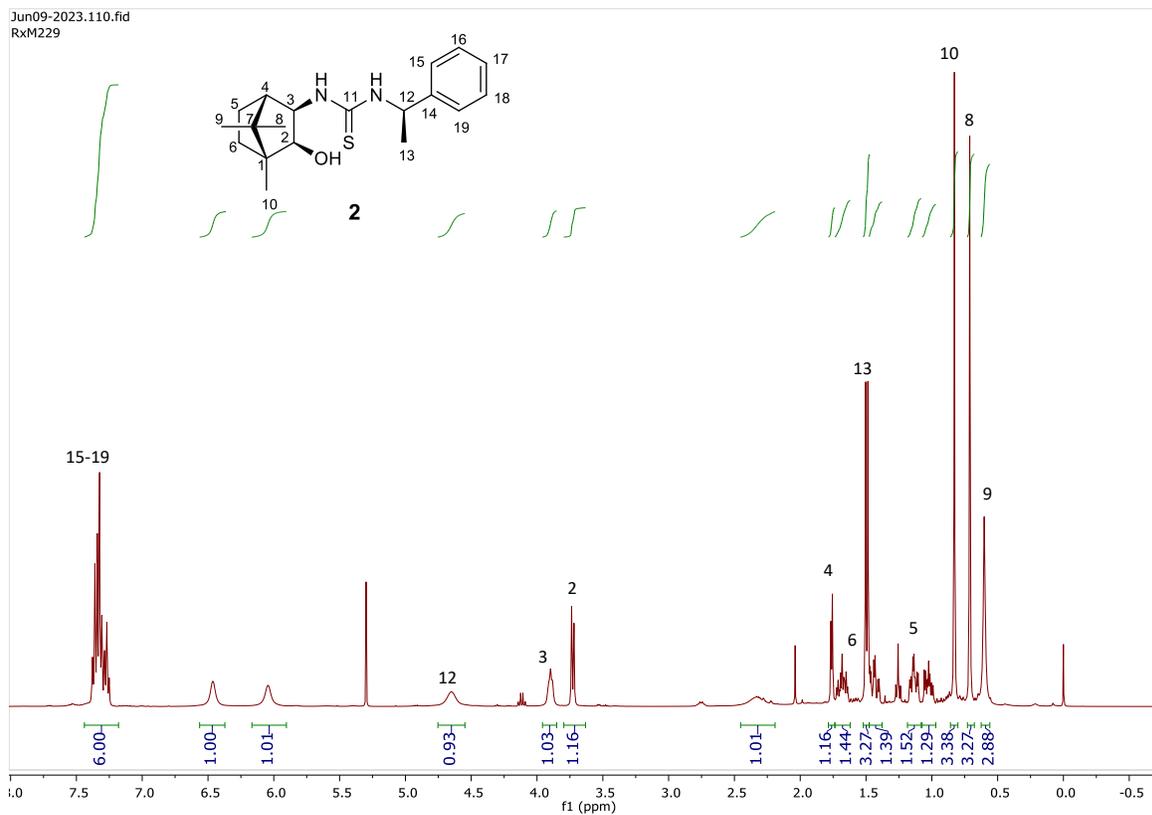
Elements : C 40/0, H 49/0, O 1/0, N 2/0, S 1/0

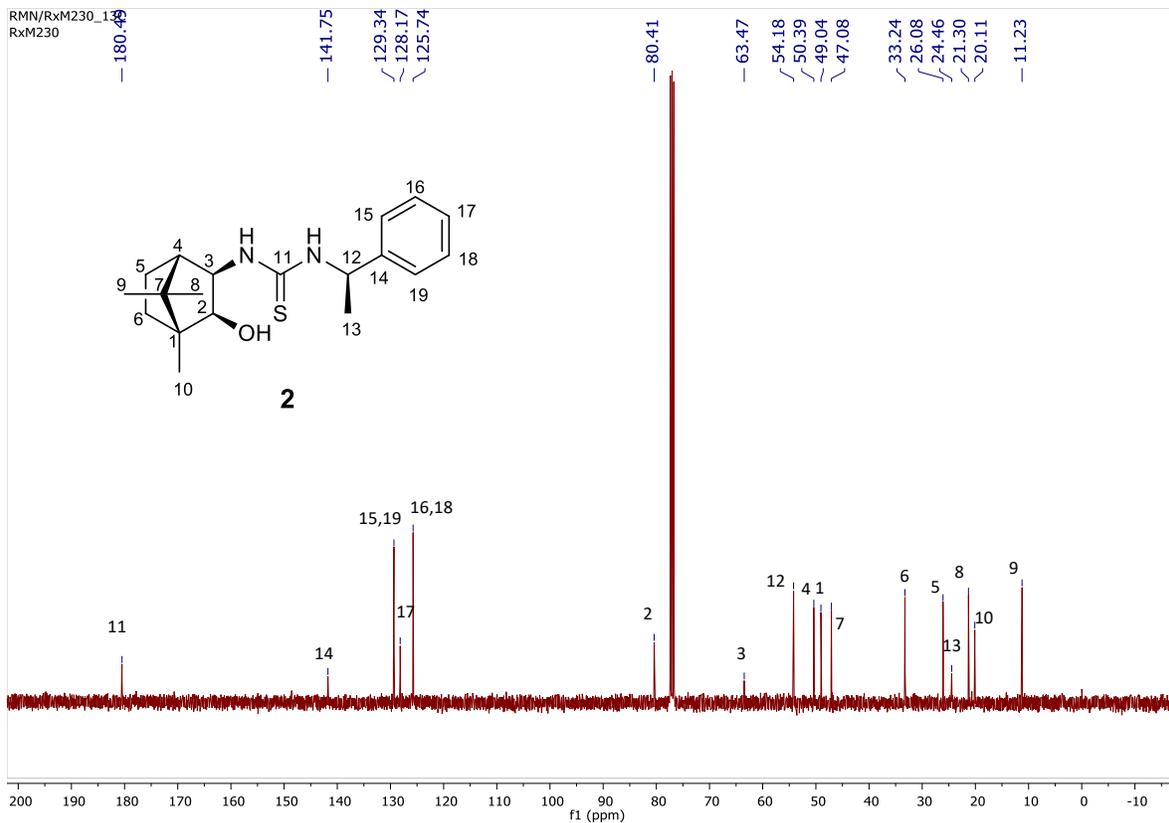
Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0

Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
333.1972	100.0	-8.5 / -2.8	7.5 C 19 H 29 O N 2 S

1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-((*R*)-1-feniletil)tiourea (**2**)





[Elemental Composition]

Data : 034-LEM-HR

Date : 20-Jul-2023 12:23

Sample: RxM230

Operator name M.en ITA Victoria Labastida C.

Note : UDLAP/Mildred López Centro de Investigaciones Químicas UAEM

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

RT : 0.06 min

Scan#: 2448

Elements : C 40/0, H 49/0, O 1/0, N 2/0, S 1/0

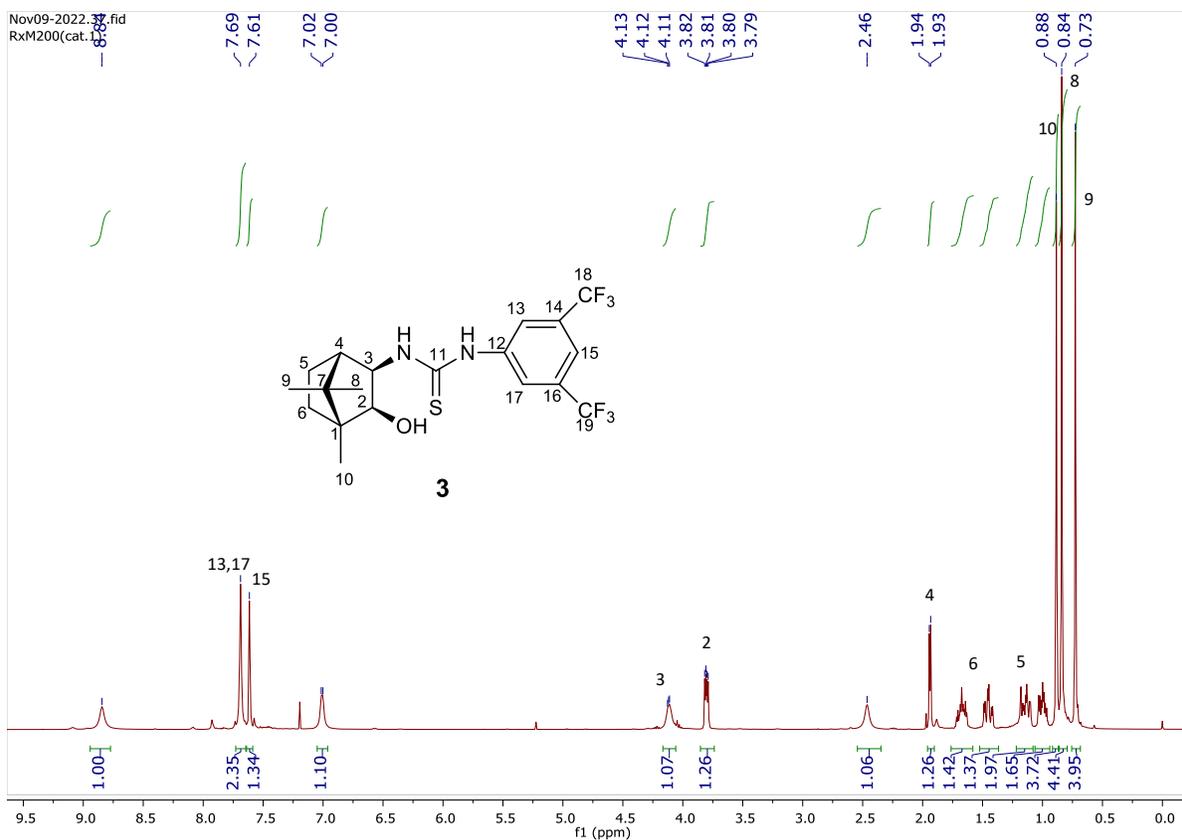
Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0

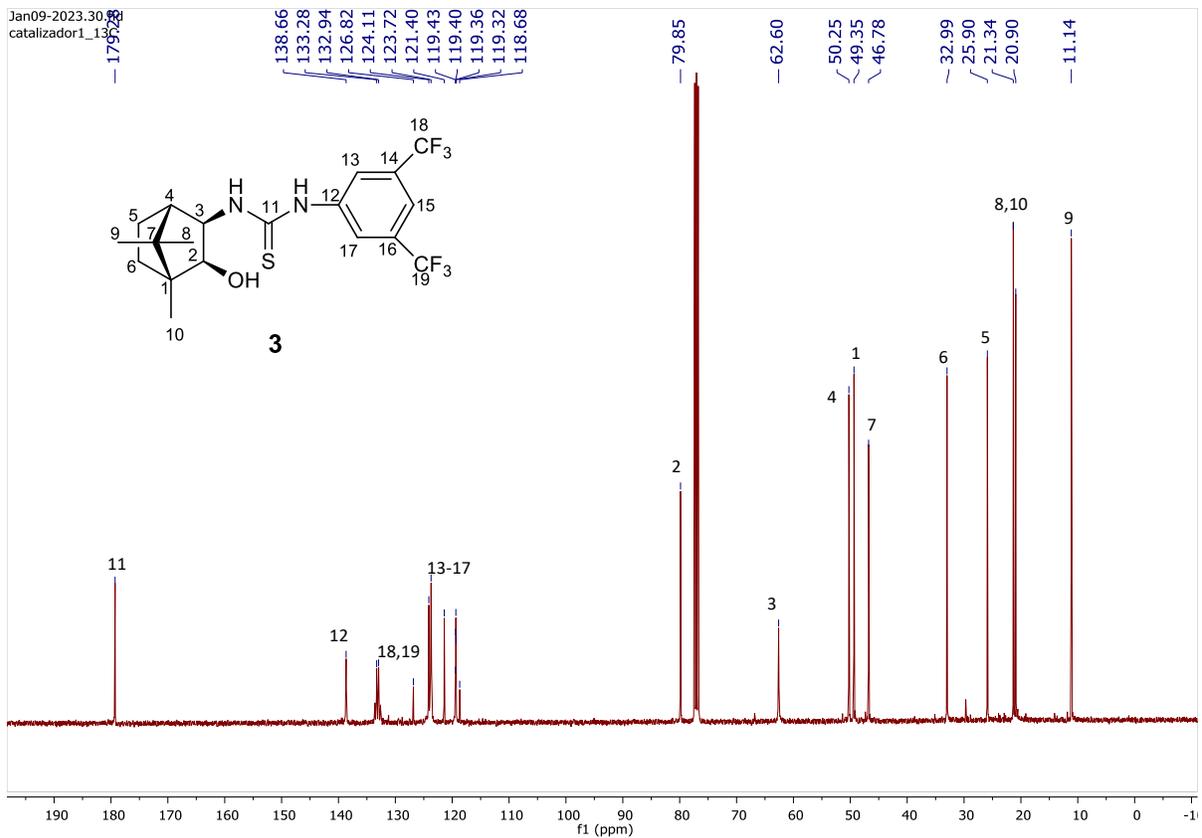
Observed m/z Int% Err[ppm / mmu] U.S. Composition

333.1978 100.0 -6.8 / -2.3 7.5 C 19 H 29 O N 2 S

3-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-1-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il]tiourea (**3**)



Jan09-2023.30.88
 catalizador1_1938



[Elemental Composition]

Data : 011EM-HR_Correccion

Date : 24-Feb-2023 13:05

Sample: Rm77/cat.1

Operator name M.en ITA Victoria Labastida G. I

Nota : UAD/CQB Mildred López Centro de Investigaciones Químicas UAEM

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

RT : 0.13 min

Scan#: 4+110

Elements : C 40/0, H 49/0, O 1/0, N 2/0, F 6/0, S 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 10mmu if m/z > 10

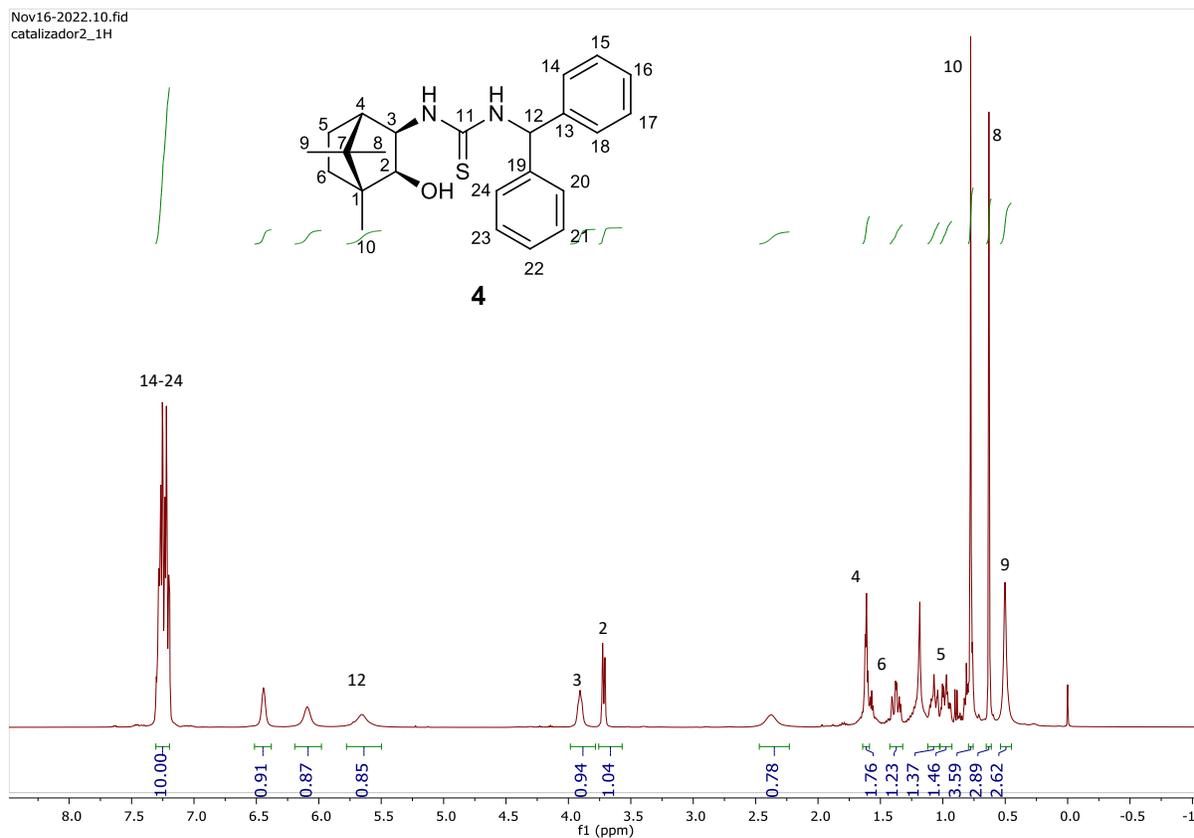
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0

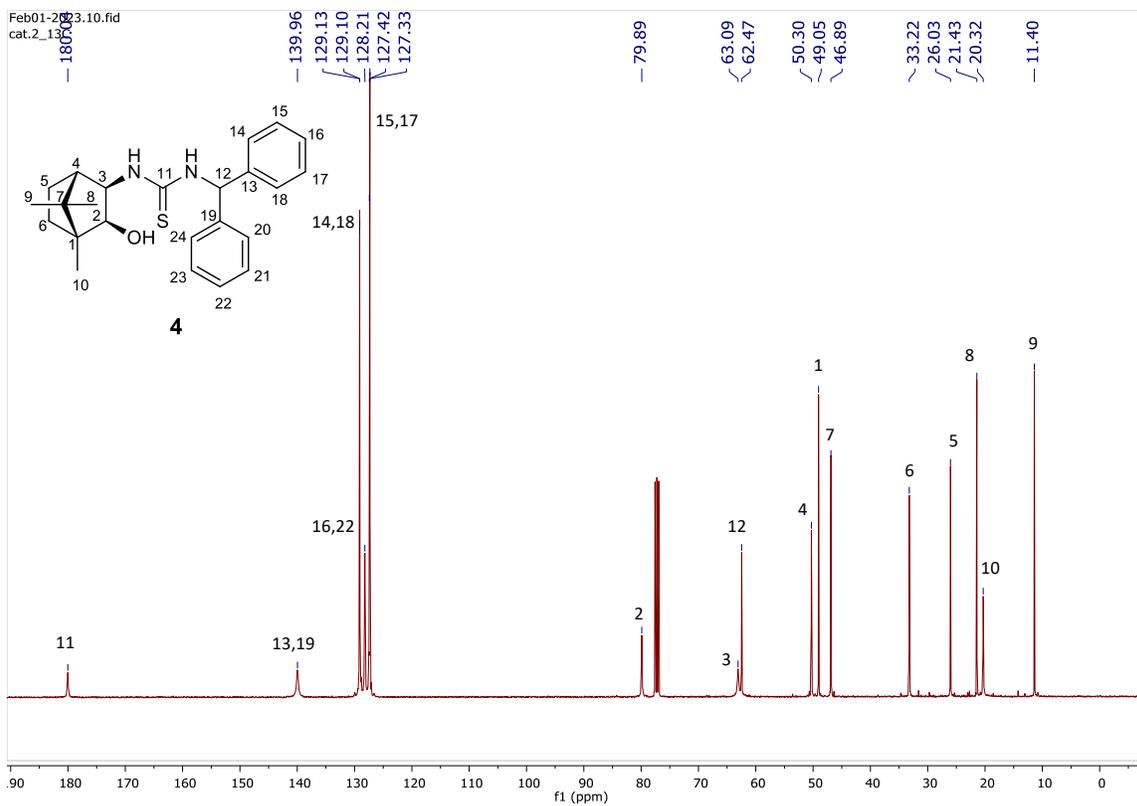
Observed m/z Int% Err[ppm / mmu] U.S. Composition

441.1339 100.0 -21.8 / -9.6 7.5 C 19 H 23 O N 2 F 6 S

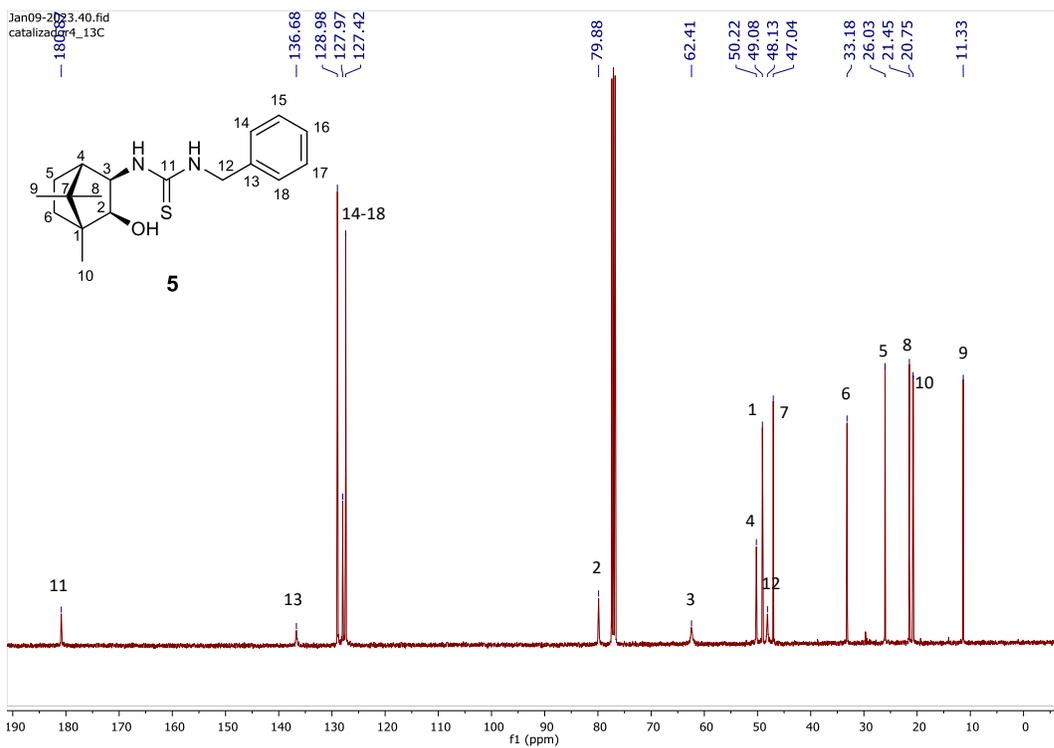
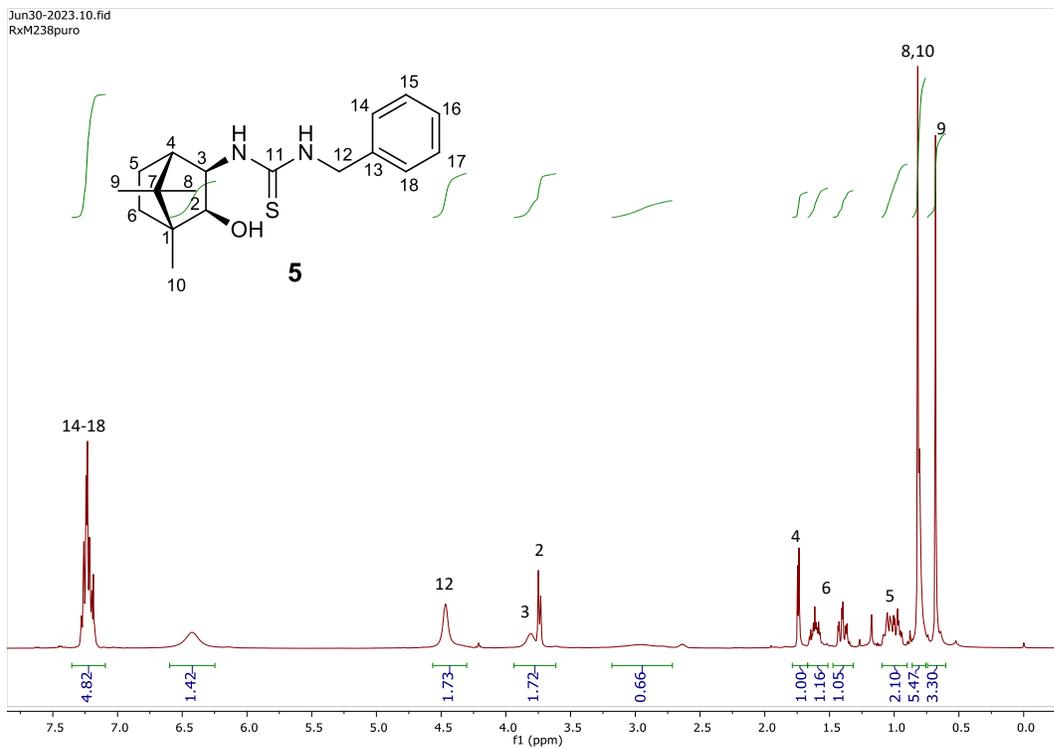
1-Bencidril-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)tiourea

(4)





1-Bencil-3-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-il)tiourea
(5)



1-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-3-il)-3-feniltiourea (**6**)

