

b15699778
119334837

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

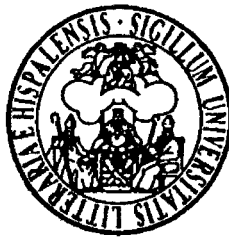
x/874

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 177 número 89 del libro
correspondiente.

- 9 MAYO 2002

Sevilla, _____

El Jefe del Neociado de Teala.

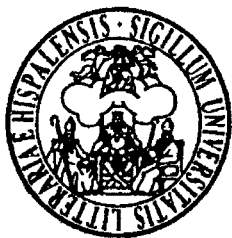


DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

ISOTIOCIANATOAZÚCARES EN LA SÍNTESIS
ESTEREOCONTROLADA DE N-, C- Y ESPIRO-
NUCLEÓSIDOS.

Memoria presentada por el
Licenciado Bader Abd al raheem
Bader Salameh para optar al grado de
Doctor en Química

Sevilla, Mayo de 2002.



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Vº Bº La Directora de la Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Consolación Gasch Illescas".

Fdo. Dra. Consolación Gasch
Illescas, Titular de E.U. de
Química Orgánica de la
Universidad de Sevilla.

Vº Bº El Director de la Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read "José Fuentes Mota".

Fdo. Dr. José Fuentes Mota,
Catedrático de Química
Orgánica de la Universidad de
Sevilla.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción general.	7
2. Antecedentes bibliográficos.	19
3. Reacciones de isotiocianatoazúcares con fructosamina.	31
3.1. Objetivos.	33
3.2. Discusión de los resultados.	34
4. Espironucleósidos con anillos de 1,3-<i>O</i>, <i>N</i>-heterocíclicos.	45
4.1. Objetivos.	47
4.2. Discusión de los resultados.	47
4.2.1. A partir de espirocetales de azúcares.	47
4.2.2. A partir de aldonolactonas.	58
5. Isotiocianatoulosonatos y preparación de espirotiohidantoinas.	63
5.1. Objetivos.	65
5.2. Discusión de los resultados.	65
6. Parte experimental.	87
6.1. Métodos generales.	89
6.2. Materias primas.	95
6.3. Nuevos productos.	105
7. Conclusiones.	197
8. Espectros representativos.	201

ABREVIATURAS.

Abreviaturas.

a	Ancho.
Ac	Acetilo.
AcOEt	Acetato de etilo.
AcOH	Ácido acético.
Bn	Bencilo.
Bz	Benzoílo.
c	Cuartete.
C.c.f.	Cromatografía de capa fina.
CDCl ₃	Cloroformo deuterada.
COSY	Espectroscopia de correlación.
d	Doblete.
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
DMF	Dimetilformamida.
DMPA	Dimetilaminopiridina.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
Et	Etilo.
Et ₂ O	Dietil éter.
Et ₃ N	Trietilamina.
EtOH	Etanol.
HECTOR	Espectroscopia de heterocorrelación.
HMBC	Correlación heteronuclear de largo alcance.
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución.
HRCIMS	Espectrometría de masas con ionización química de alta resolución.

HREIMS	Espectrometría de masas de impacto electrónico de alta resolución.
HRFABMS	Espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos de alta resolución.
Hex.	Hexano.
IR	Espectroscopia infrarroja.
m	Multiplete.
Me	Metilo.
Me ₂ CO. <i>d</i> ₆	Acetona deuterada.
MeOH	Metanol.
MeONa	Metóxido de sodio.
Ph	Fenilo.
s	Singulete.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
Rend.	Rendimiento.
t	Triplete.
t.a.	Temperatura ambiente.
TBAF	Fluoruro de tetrabutil amonio.
TCDI	Tiocarbonildiimidazol.
TFA	Ácido trifluoroacético.
THF	Tetrahidrofurano.
TMSCH ₂ CN	Trimetilsililacetónitrilo.
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo.
TMSN ₃	Azida de trimetilsililo.
TMSOTf	Triflato de trimetilsililo.

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

Esta tesis doctoral se encuadra dentro de un proyecto de investigación que sobre " azazúcares, nucleósidos, glicolípidos y precursores químicos" ha realizado nuestro grupo de investigación en el periodo 1997-2000. Los resultados obtenidos en ella han contribuido a un nuevo proyecto, titulado "Síntesis estereocontroladas de iminoclitoles, de *N*- y *C*- glicósidos y de tiocarbamoilazúcares de interés biológico " que se ha comenzado recientemente.

Ambos proyectos están dentro del estudio más general sobre mono- y oligosacáridos funcionalizados con grupos que contienen nitrógeno, azufre o ambos átomos simultáneamente. En este ámbito, la tesis se ha centrado en el tema de los isotiocianatoazúcares y su objetivo general es el uso de dichos compuestos en la síntesis estereocontrolada de *N*-, *C*- y espiro nucleósidos. La tesis se ha dividido en los siguientes capítulos :

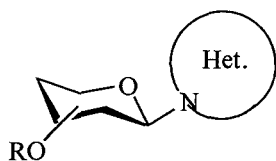
- 1.1. Reacciones de isotiocianatoazúcares con fructosamina.
- 1.2. Espironucleósidos con anillos de 1,3-*O*, *N*-heterocícllos.
- 1.3. Isotiocianatouosonatos y preparación de espirotiohidantoínas.

La mayoría de los compuestos biológicamente activos son compuestos quirales. La preparación de compuestos quirales parte normalmente de materias primas que tienen los centros estérogénicos previamente construidos. Entre estas materias primas, los carbohidratos son biomoléculas que nos permiten una variación casi ilimitada de estructuras. Son la fuente de quiralidad más abundante y barata, aunque el hombre solo usa el 3% (biomasa renovable)¹; el resto queda para reciclaje natural. La alta densidad de grupos funcionales por unidad de masa y las alternativas estereoquímicas, especialmente en el carbono anomérico, siempre han sido un reto para multitud de acercamientos a este campo de compuestos. Por otro lado, la toma de conciencia de la actividad biológica de moléculas que contienen una parte de carbohidrato ha estimulado el interés de los

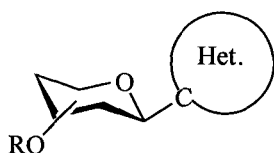
químicos sintéticos hacia la preparación de diversos carbohidratos funcionalizados que permiten su uso como materias primas de síntesis, como moldes quirales y como inductores quirales.

El grupo isotiocianato es muy útil en la preparación de diversos tipos de compuestos funcionalizados, como tioureas y tiocarbamatos, y también de heterociclos como tiazolinas, oxazolidinas, etc. La disponibilidad y la baja toxicidad de los isotiocianatos en comparación con sus análogos oxigenados, son algunas de las ventajas que tiene este tipo de compuestos². Aunque algunos de los isotiocianatoazúcares, principalmente glicosilisotiocianatos, son conocidos desde antiguo^{3,4}, estos compuestos constituyen todavía un campo prometedor y con mucho futuro. Los isotiocianatos se pueden preparar por distintos métodos³; entre ellos, hemos elegido la preparación a partir de aminoazúcares debido a que este método evita la formación de tiocianatos como subproductos.

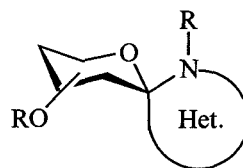
La química de los nucleósidos es un tema de continuo interés debido a la actividad biológica y a los estudios farmacológicos de compuestos con dicha estructura^{5,6,7}. El grupo NCS, por su electrofilia y por su facilidad de participar en reacciones de cicloadición, es una función muy adecuada para construir un heterocíclico. Por ello los isotiocianatoazúcares, principalmente los glicosilisotiocianatos, se han usado ampliamente en la síntesis de *N*-nucleósidos, en algunos casos derivados de heterocíclicos quirales⁸. En esta tesis se describe el uso de los isotiocianatoazúcares en la síntesis de espiro-nucleósidos, de espiro-*C*-glicósidos y de otros derivados nucleosídicos que contienen dos unidades de azúcar.



N-nucleósido
(piranósico)



C-nucleósido
(piranósico)



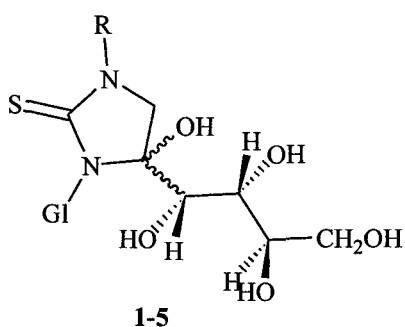
Espironucleósido
(piranósico)

Hasta el momento se han publicado los siguientes trabajos procedentes de esta tesis:

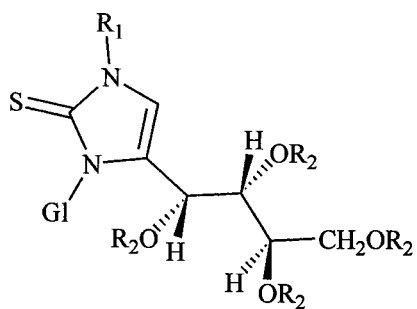
1. Gasch, C.; Pradera, M. A.; Salameh, B. A. B.; Molina, J. L.; Fuentes, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 435-452.
2. Gasch, C.; Pradera, M. A.; Salameh, B. A. B.; Molina, J. L.; Fuentes, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 1267-1277.
3. Gasch, C.; Salameh, B. A. B.; Pradera, M. A.; Fuentes, J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8615-8617.

Para una visión general, a continuación se indican los nuevo productos preparados en esta tesis.

1.1 Reacciones de isotiocianatoazúcares con fructosamina.

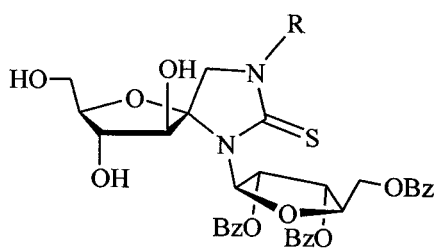


	1	2	3	4	5
R	H	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -EtOC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
Gl					

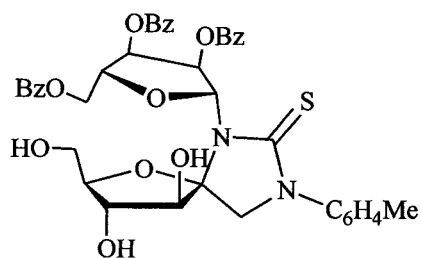


6-12

	6	7	8	11	9	10	12
R ¹	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -EtOC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
R ²	H	H	H	Ac	H	H	Ac
Gl							

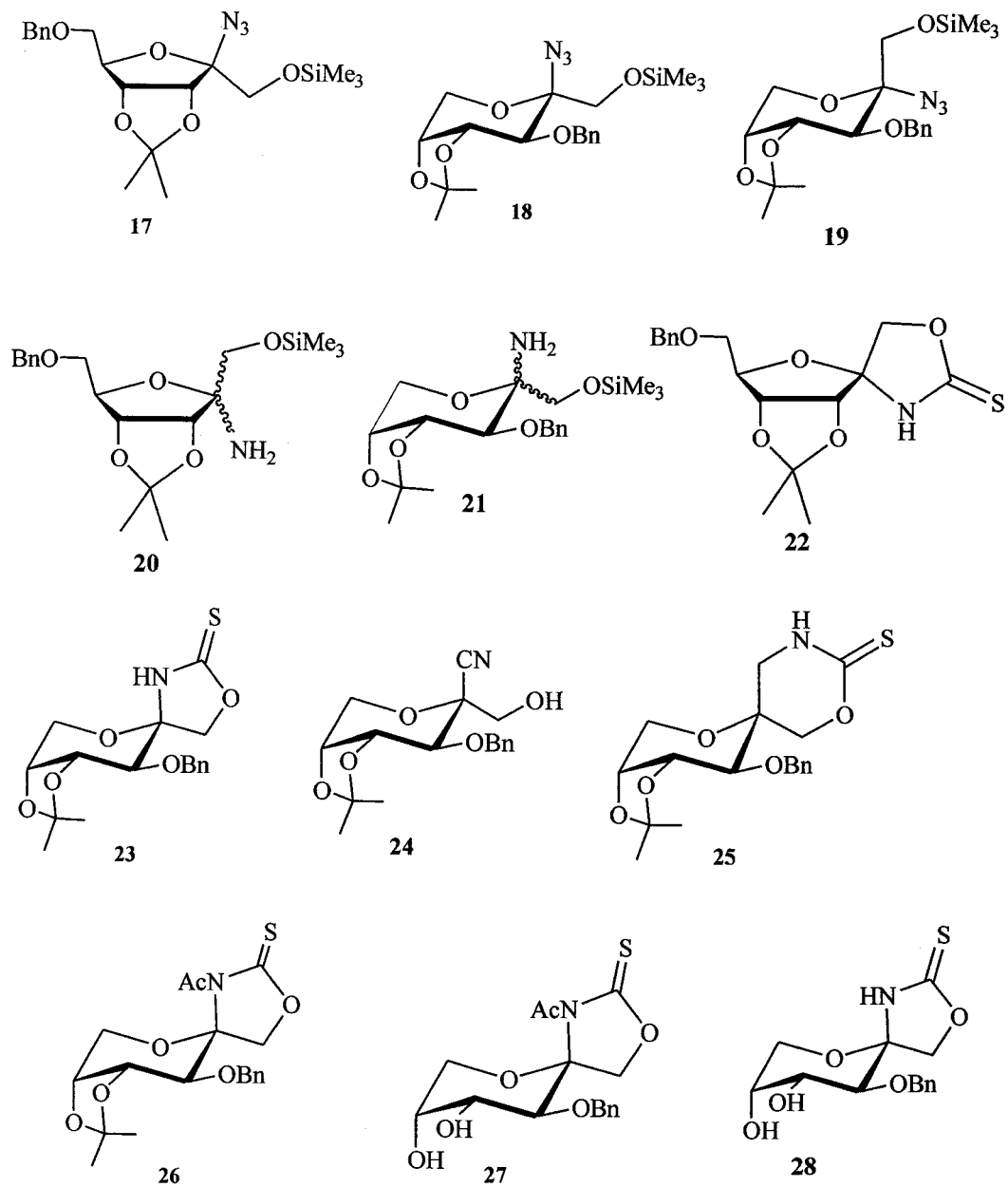


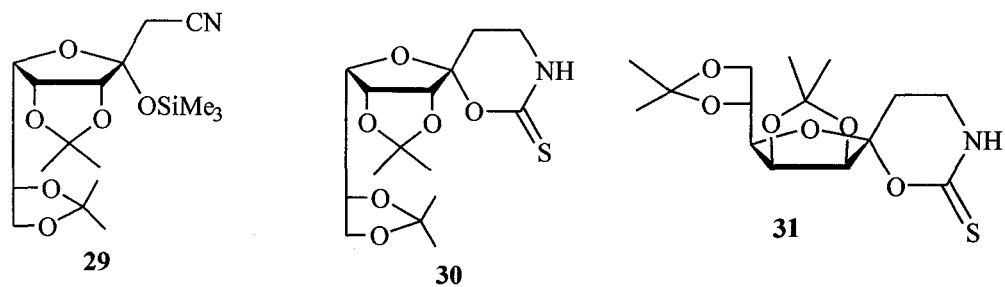
13,14,16



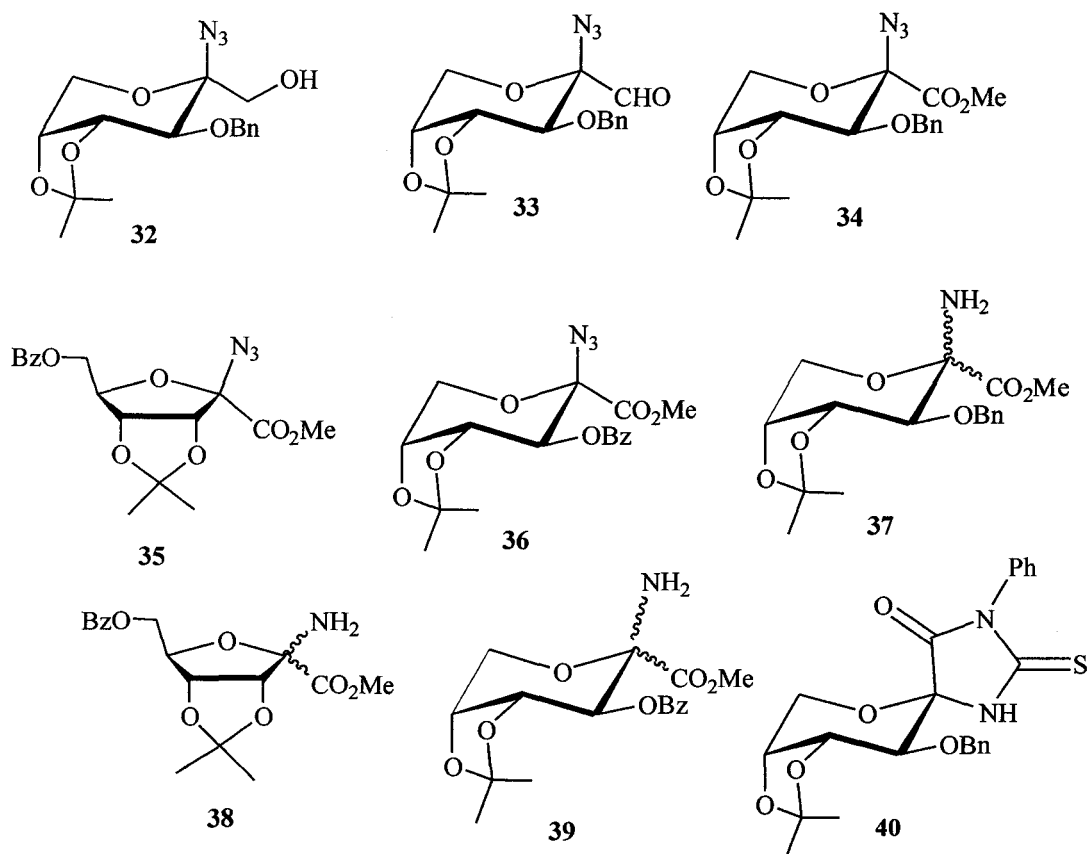
15

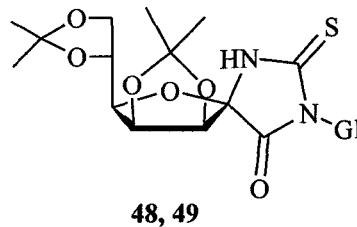
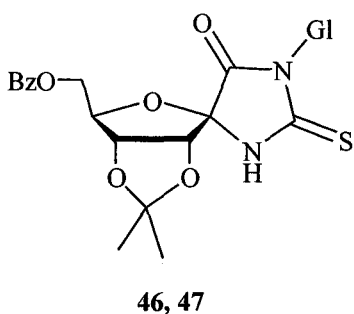
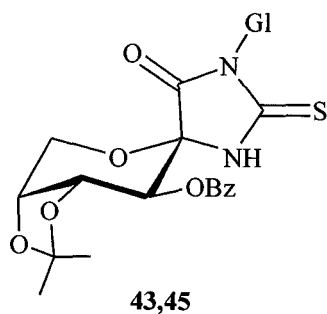
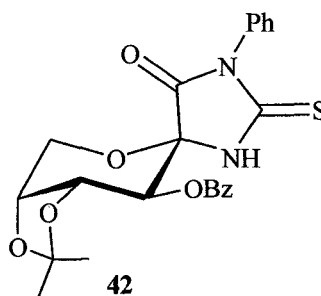
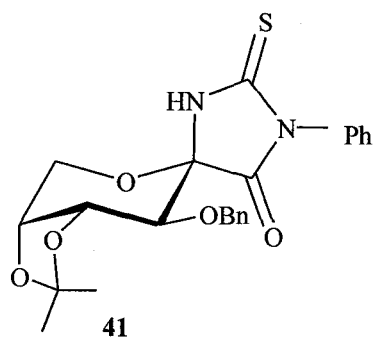
	13	14	16
R	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄

1.2 Espironucleósidos con anillos de 1,3-*O,N*-heterocíclicos.

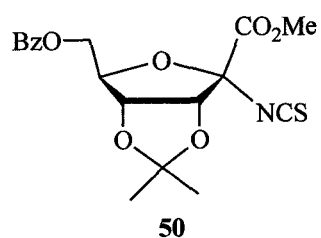
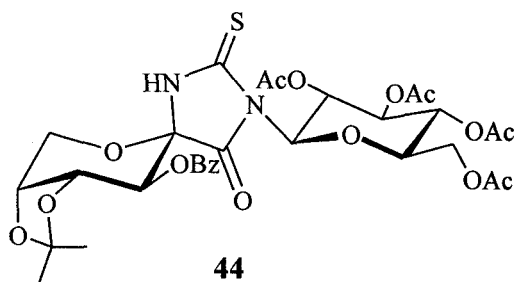


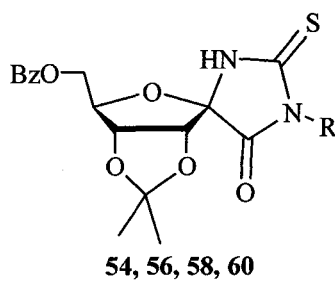
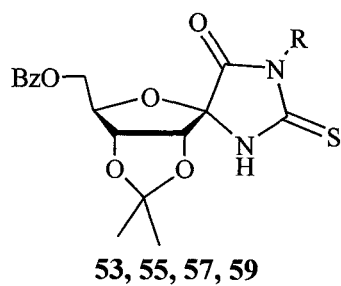
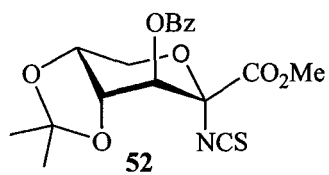
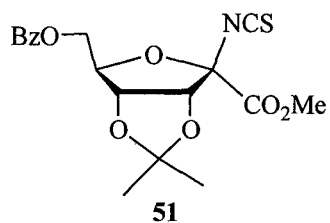
1.3 Isotiocianatouosonatos y preparación de espirotiohidantoinas.



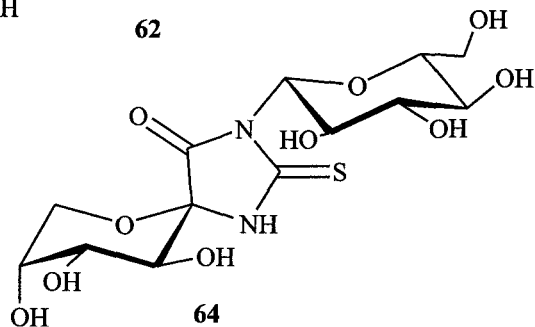
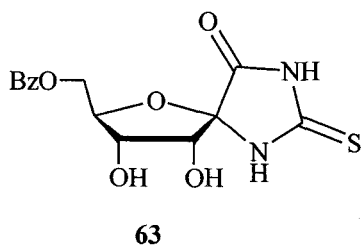
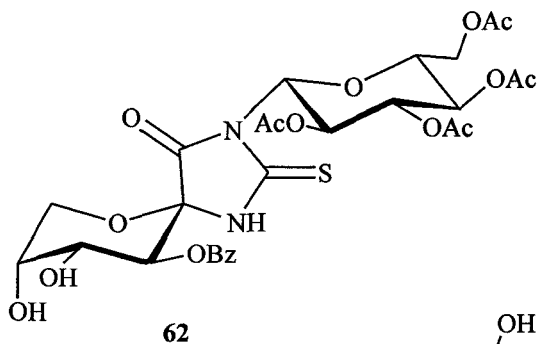
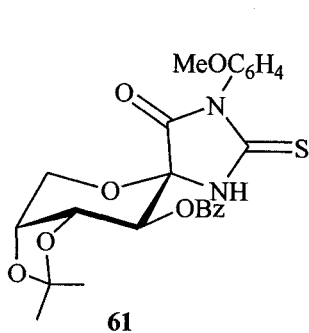


	45, 46, 48	43, 47, 49
Gl		





	53, 54	55, 56	57, 58	59, 60
R	H	Me	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	Ph



Referencias.

- ¹ Lichtenthaler, F. W. *Carbohydr. Res.*, **1998**, 313, 69-89.
- ² Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1-24.
- ³ a) García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Sulfur Rep.* **1996**, 19, 61-169. b) García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1999**, 55, 35-135.
- ⁴ Witzak, Z. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1986**, 44, 91-145.
- ⁵ Huryn, D. M.; Okabe, M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745-1768.
- ⁶ Haruyama, H.; Takayanna, T.; Kinoshita, T.; Kondo, M.; Nakajima, M.; Haneishi, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 1637-1640.
- ⁷ Kapp, S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1859.
- ⁸ Fuentes, J.; Molina, J. L.; Olano, D.; Pradera, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 203-218.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

La química de los isotiocianatos se ha desarrollado mucho en los últimos años y todavía constituye un campo con mucho futuro debido a la disponibilidad de este tipo de sustancias y a su tendencia a sufrir diversas reacciones de adición y de cicloadición¹. Entre ellos, los isotiocianatos de azúcares² ocupan un sitio importante por ser materias primas adecuadas para formar tioureidoazúcares^{3,4,5}, glicopirantiazolinas bicíclicas⁶, *N*-glicopéptidos⁷ *N*-nucleósidos^{4,8,9} y otros tipos de glicoconjugados^{9,10}.

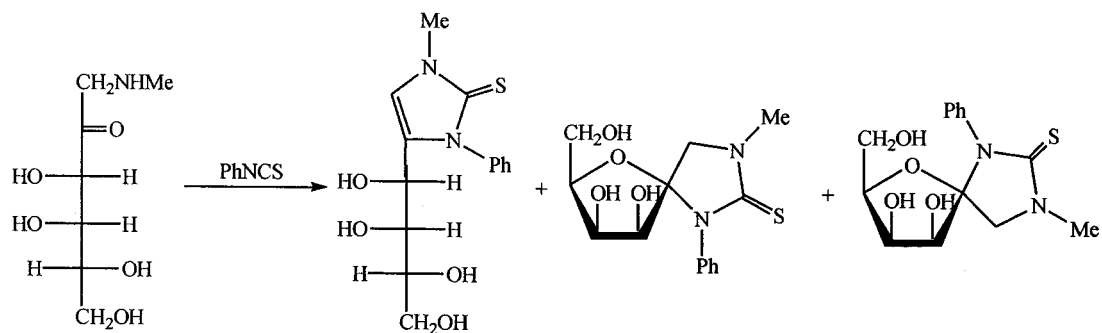
La materia prima más adecuada para la preparación de los isotiocianatos de azúcares son los aminoazúcares², los cuales se obtienen normalmente por degradación de los polisacáridos naturales (caso de la D-glucosamina), por reacción de monosacáridos con amoníaco o con una sal de amonio o por introducción del grupo amino a través de un derivado de azida que se obtiene frecuentemente por la reacción de un sulfoniloxiazúcar con azida sodica^{2,11}. La reacción de estos aminoazúcares con un donante del grupo tiocarbonilo como el tiofosgeno o el tiocarbonildiimidazol, produce el correspondiente isotiocianato². Los glicosil isotiocianatos pueden obtenerse también a partir de la reacción de un haluro de glicosilo *O*-protegido con un tiocianato inorgánico², pero en estos casos es frecuente la competencia entre la formación de glicosil isotiocianatos y de glicosil tiocianatos.

Los 2-oxo y tioxo-1,3-*N*-heterociclos son compuestos interesantes tanto desde el punto de vista químico como del farmacológico. Ejemplos de ellos pueden ser los antibióticos SF-1993¹² y CV-1¹³, que tienen estructura de 2-oximidazolidinas. Por otro lado, la actividad biológica de los nucleosidos es bien conocida^{14,15}; podemos mencionar su uso como antibióticos y el uso de 2-desoxi-nucleósidos en el tratamiento del SIDA^{14,16}.

La reacción de glicosil isotiocianatos *O*-protegidos con compuestos de tipo α -aminocarbonilo está descrita en la literatura. La condensación de dichos isotiocianatos

con α -aminoacetona produjo *N*-nucleósidos de 5-metil-4-imidazolina-2-tiona^{4,17} vía β -oxo tioureas transitorias que en algunos casos se pudieron aislar^{4a}. La galactosil tiohidantoina fue obtenida por reacción del galactosil isotiocianato con el éster etílico de la L-glicina seguida de tratamiento con base¹⁸.

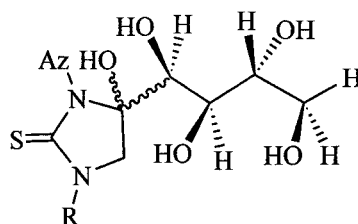
La reacción de alquil o aril isotiocianatos con 1-(alquil, aril)amino-1-desoxi-cetosos está descrita y da lugar a polihidroxi alquilimidazolina-2-tionas¹⁹. En un solo caso, cuando se utilizó el fenil isotiocianato y la 1-desoxi-1-metilamino-D-lixohexulosa se aislaron también dos espiroimidazolidinas con rendimientos muy bajos (7% y 1%)²⁰. Aunque se propone un intermedio de hidroximidazolidina²¹ para esta reacción, nunca se llegó a aislar ni a detectar (esquema 1).



Esquema 1

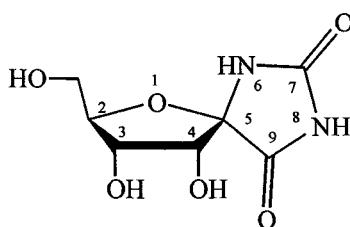
La reacción del acetato de D-fructosamina con fenilisotiocianato ha sido estudiada anteriormente y da lugar a 3-fenil-4-tetritol-1-il-imidazolina-2-tiona con 52 % de rendimiento²².

En nuestro grupo de la investigación se ha estudiado recientemente la reacción entre glicopiranosil isotiocianatos *O*-protegidos con D-fructosamina y *N*-alquil (aril) derivados²³. Las reacciones se llevaron a cabo en DMF y condujeron a hidroxipolihidroximidazolidinas quirales con rendimientos prácticamente cuantitativos.



Az= radical glicosilo
R = H, Me, p-tolil.

El aislamiento de la (+)-hidantocidina²⁴ **79**, del caldo de cultivo de *Streptomyces hygroscopicus* en 1991, y el descubrimiento más tarde de su actividad herbicida y reguladora del crecimiento vegetal sin toxicidad para los mamíferos²⁵, ha provocado un importante desarrollo de la química de este tipo de compuestos en un corto intervalo de tiempo. Su estructura, como primer espironucleósido natural, con un anillo de ribofuranosa y otro de hidantoína compartiendo el carbono anomérico del azúcar, ha sido establecida por estudios de masas y ¹H-RMN²⁴ y más tarde confirmada mediante su síntesis²⁶.



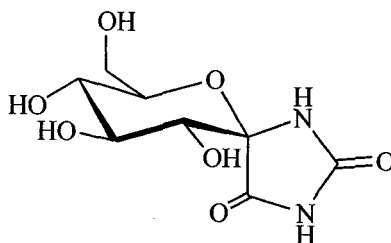
79

En los últimos años se han descrito diferentes métodos para la síntesis de la propia hidantocidina^{27,28} y de diversas estructuras relacionadas. Su isómero en C-5, la (-)-5-*epi*Hidantocidina, que se obtiene como producto secundario durante algunas síntesis de la hidantocidina, mostró aproximadamente el 60% de la actividad herbicida de la

hidantocidina²⁹. Asimismo, se ha descrito la síntesis de 5-*epi*hidantocidina a partir de ribosa³⁰ o desde fructosa^{28b}. Los correspondientes equilibrios anoméricos en medio ácido han sido estudiados ampliamente²⁸.

Los análogos de hidantocidina preparados se puede clasificar en dos grupos principales: un primer grupo en el que se ha mantenido el anillo de hidantoína y se ha modificado el anillo de azúcar y un segundo grupo en el que ha sido modificado o cambiado el anillo heterocíclico manteniéndose el azúcar. En algunos trabajos se han alterado los dos anillos. Mio et. al. han puesto a punto una metodología general para la preparación de estereoisómeros de la serie D-³¹ y L-azúcar³² análogos de la hidantocidina. Otros furano análogos con estructuras de glucofuranosa³³, manofuranosa³⁴ o ramnofuranosa³⁵ han sido obtenidos. Los desoxi análogos de hidantocidina se han preparado y estudiado ampliamente^{29,36,37} y se ha encontrado necesaria la presencia de los tres hidroxilos de la furanosa para que exista actividad herbicida. La sustitución del oxígeno endocíclico por un grupo metileno mantiene la actividad biológica de la hidantocidina³⁸ y mejora su estabilidad química.

Se ha preparado también pirano análogos de la hidantocidina. Fleet et. al.³⁹ han descrito la síntesis del primer pirano análogo, la espirohidantoina de glucopiranososa **80**, compuesto que presenta, como se esperaba, una gran potencia como inhibidor de la enzima glicógeno fosforilasa-*b*, superando a otros inhibidores. El descubrimiento de su actividad biológica y la posibilidad de la utilizada para el tratamiento de la diabetes ha dado lugar a la preparación de otros pirano análogos y al estudio de los posibles equilibrios entre formas de furanosa y piranososa en el anillo de azúcar³³. Han sido descritas otras preparaciones de la propia glucopirano espirohidantoina⁴⁰ **80** y de galactopirano^{41,42}, ramnopirano⁴³ y arabinopirano⁴¹ análogos.



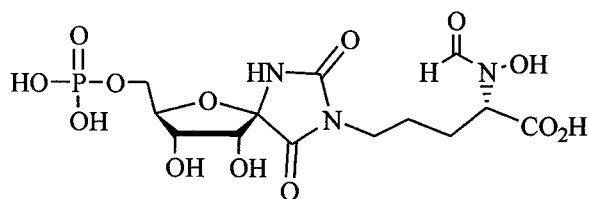
80

En el grupo de derivados de la hidantocidina en los que se ha modificado el anillo imidazólico, el cambio más significativo ha sido la sustitución del carbonilo C-7 por tiocarbonilo, lo que conlleva la preparación de espiro-nucleósidos con anillos de tiohidantoinas. La tiohidantocidina ha sido sintetizada^{44,45} y ha presentado una actividad biológica muy parecida a la de la hidantocidina; su epímero en C-5 ha mostrado de una forma inesperada, una actividad herbicida mayor a la de su análogo con oxígeno, muy cercana a la de la propia hidantocidina⁴⁴. Somsák⁴⁶ ha descrito la síntesis de la glucopiranosil-espirotiohidantoina, que ha mostrado una actividad inhibitoria de la enzima glicógeno fosforilasa-*b* parecida a la de su análogo con oxígeno⁴⁷. Otras espirotiohidantoinas con estructuras de arabinopiranososa y de galactopirano han sido preparadas⁴¹. La actividad herbicida se ha mantenido al cambiar el nitrógeno N-6 por metileno^{48,49} y la estabilidad química ha mejorado al cambiar el mismo N-6 por metileno o por azufre⁴⁹.

La ampliación del anillo heterocíclico a un anillo de 6 miembros, es decir la preparación del espirohidrouracilo⁵⁰ análogo de hidantocidina produce una disminución de la actividad biológica. También ha sido descrita la preparación de espirodicetopiperazinas^{35,51} de la mano y la ramnofuranosa y de la glucopiranososa. Esta última es un inhibidor específico de la glicógeno fosforilasa-*b*. Otros glicosiliden-espiroheterocíclicos^{52,53} relacionados con la hidantocidina han sido preparados.

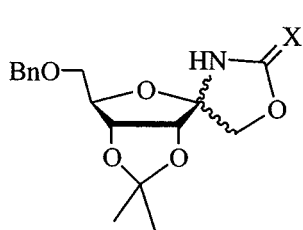
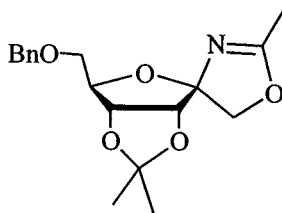
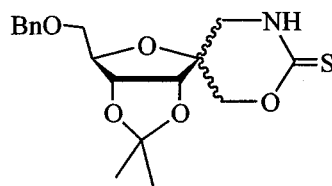
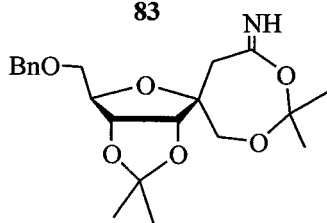
Las espirohiantoínas en carbonos no anómicos son conocidas de antiguo⁵⁴ y han sido preparadas recientemente⁵⁵.

Un derivado en N-8⁵⁶ de la hidantocidina **81** ha resultado ser un inhibidor muy potente de la enzima sintetasa de adenilsuccinato "AdSS" en *E.coli*. y en el trigo.

**81**

También se ha preparado un derivado en N-6 de eritro-espirohiantoína⁵⁷.

En nuestro grupo de investigación se comenzó recientemente a bordar la síntesis de espiro-nucleósidos a partir de isotiocianatos de azúcares²³. Los compuestos hasta ahora preparados tienen la estructura de espirooxazolidina **82**, espirooxazolina **83**, espirooxazina **84** o espirodioxepano **85**.

X = O, S **82****83****84****85**

Notas y Referencias.

- ¹ Para una revisión ver, Mukerjee, A. K.; Ashare, R., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1-24.
- ² a) García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1999**, 55, 35-135. b) García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C., *Sulfur Report* **1996**, 19, 61-169. c) Fuentes, J.; Olano, D.; Gasch, C.; Pradera, M.A., *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 2471-2482.
- ³ a) Fuentes Mota, J.; López-Barba, E.; Robina, I.; Molina Molina, J.; Portal Olea, D. *Carbohydr. Res.* **1993**, 247, 165-178. b) Maya I.; López O.; Fernández-Bolaños J. G.; Robina I.; Fuentes J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5413-5416. c) Fernández-Bolaños, J. G.; Zafra, E.; Robina, I.; Fuentes, J. *Carbohydr. Lett.* **1999**, 3, 239-246.
- ⁴ a) Fuentes, J.; Moreda, W.; Ortiz, C.; Robina, I.; Welsh, C. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6413-6424. b) Fuentes, J.; Pradera, M.A.; Robina, I. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5797-5810.
- ⁵ Fuentes, J.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Pradera Adrián, M.A.; Cuevas Lorite, T. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9, 837-851.
- ⁶ Santayo Gonzalez, F; García Calvo-Flores, F.; Isac García, J., Hernández Mateo, F. García-Mendoza, P.; Robles Díaz, R. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2877-2894.
- ⁷ a) Gunter, W.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, 29, 1050-1051. b) Garg, H. G.; Jeanloz, R. W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1985**, 43, 135-201.
- ⁸ a) Fuentes, J.; Molina, J. L.; Olano, D.; Pradera, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 203-218. b) Fuentes J.; Molina J. L.; Pradera M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2517-2532 y referencias contenidas.
- ⁹ Para una revisión, ver Witczak, Z. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1986**, 44, 91-145.
- ¹⁰ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Benito, J. M.; Fuentes, J. *Synlett* **1998**, 316-318. b) Reitz, A. B.; Tuman, R. W.; Marchione, C. S.; Jordan, A. D. Jr.; Bowden, C. R.; Maryanoff, B. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2110-2116. c) Fuentes J.; Angulo M.; Pradera M. A. *J. Org. Chem.*, en prensa
- ¹¹ Fuentes, J.; Angulo, M.; Pradera, M.A., *Carbohydr. Res.* **1999**, 319, 192-198.
- ¹² Omoto, S.; Shomura, T.; Suzaki, H.; Inouye, S.; *J. Antibiotic.*, **1979**, 32, 436-441.
- ¹³ Ysuzawa, T.; Yoshida, M.; Ichimura, M.; Shirahata, K.; Sano, H.; *J. Antibiotic.*, **1987**, 40, 727-731.
- ¹⁴ Huryn, D. M.; Okabe, M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745-1768.
- ¹⁵ a) Walker, R. T.; De Clercq, E.; Eckstein, F. *Nucleoside Analogues. Chemistry, Biology, and Medicinal Applications*, NATO Advanced Study Institute Series, Plenum Press, New York, **1979**. b) Suhadolnik, R. J. *Nucleosides as Biological Probes*. Wiley Interscience, New York, **1979**.
- ¹⁶ Webb, T. R.; Mitsuya, H.; Broder, S. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1475-1479.
- ¹⁷ a) Fuentes Mota, J.; Ortiz Mellet, C., Pradera Adrián, *An. Quím.*; **1984**, 80C, 48-53. b) Fuentes Mota, J.; Pradera Adrián, M. A.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M., *Carbohydr. Res.* **1986**, 153, 318-324. c) Fuentes Mota, J.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, M. C.; Pradera Adrián, M. A.; Babiano Caballero, R. *Carbohydr. Res.* **1989**, 193, 314-321. d) Fuentes Mota, J.; Ortiz Mellet, M. C.; García Fernández, J. M.; Pradera Adrián, M. A.; Gómez Monterrey, I. M. *Carbohydr. Res.* **1987**, 162, 307-315. e) Fuentes Mota, J.; Pradera Adrián, M. A.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; *An. Quím.* **1987**, 83C, 124-127.

- ¹⁸ Marino, C.; Herczegh, P.; de Lederkremer, R. M., *Carbohydr. Res.* **2001**, 333, 123-128.
- ¹⁹ Fernández-Bolaños, J.; Trujillo Pérez-Lanzac, M.; Fuentes Mota, J.; Viguera Rubio, F.J.; Cert ventulá, A. *An. Quim.* **1985**, 81C, 147-152 y referencias contenidas.
- ²⁰ Fernández-Bolaños, J.; Trujillo Pérez-Lanzac, M.; Fuentes Mota, J.; Viguera Rubio, F.J.; Cert ventulá, A. *Carbohydr. Res.* **1985**, 143, 260-265.
- ²¹ Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J.; Valencia, C. *Tetrahedron* **1994**, 3273-3296.
- ²² García Gonzalez, F.; Fernández-Bolaños, J.; Fuentes Mota, J.; *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 436-440.
- ²³ Molina, J. L., Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, **1998**.
- ²⁴ Haruyama, H.; Takayanna, T.; Kinoshita, T.; Kondo, M.; Nakajima, M.; Haneishi, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 1637-1640.
- ²⁵ Nakajima, M.; Itoi, K.; Takamatsu, Y.; Okasaki, H.; Kinoshita, T.; Shindou, M.; Kawakubo, K.; Honna, T.; Toujigamori, M.; Haneishi, T., *J. Antibiot.*, **1991**, 44, 293-300.
- ²⁶ a) Mio, S.; Ichinose, R.; Goto, K.; Sugai, S.; Sato, S., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2111-2120. b) Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2133-2144.
- ²⁷ a) Chemla, P., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7391-7394. b) Harrington, P.; Jung, M., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5145-5148.
- ²⁸ a) Matsumoto, M.; Kirihara, M.; Yoshino, T.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6289. b) Nakajima, N.; Kirihara, M.; Matsumoto, M.; Hashimoto, M.; Katoh, T.; Terashima, S. *Heterocycles*, **1996**, 42, 2, 503-508. c) Nakajima, N.; Matsumoto, M.; Kirihara, M.; Hashimoto, M.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1177-1194.
- ²⁹ Para la relación entre la estructura y la actividad ver: a) Mio, S.; Sano, H.; Shindo, M.; Honma, T.; Sugai, S. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55, 1105-1109. b) Mio, S.; Sugai, S. *Annu. Rep. Sankyo Res. Lab.*, **1991**, 43, 133-139.
- ³⁰ Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. J., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3881-3894.
- ³¹ Mio, S.; Ueda, M.; Hamura, M.; Kitagawa, J.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2145-2154.
- ³² Mio, S.; Shiraishi, M.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2121-2132.
- ³³ a) Brandstetter, T. W.; Kim, Y.; Son, J. C.; Taylor, H. M.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J.; Jonson, L. N.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2149-2152. b) Brandstetter, T. W.; de la Fuente, C.; Kim, Y.; Jonson, L. N.; Crook, S.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J.; Tistsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Chrystina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10721-10736.
- ³⁴ Burton, J. W.; Son, J. C.; Fairbanks, A. J.; Choi, S. S.; Taylor, H.; Watkin, D. J.; Winchester, B. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6119-6122.
- ³⁵ Estévez, J. C.; Smith, M. D.; Lane, A. L.; Crook, S.; Watkin, D. J.; Besra, G. S.; Bernnan, P. J.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, 7, 387-390.
- ³⁶ a) Renard, A.; Kotera, M.; Lhomme, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3129-3132. b) Renard, A.; Kotera, M.; Brochier, M.; Lhomme, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1831-1840.
- ³⁷ Agsimundin, Y. S.; Mumper, M. W.; Hosmane, R. S. *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 911-923.
- ³⁸ a) Sano, S.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4635-4646. b) Sano, S.; Sugai, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1143-1150.
- ³⁹ Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2145-2148.

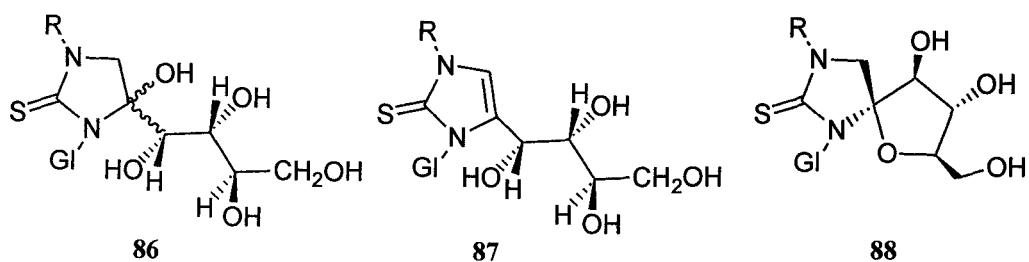
- ⁴⁰ a) Krulle, T. M.; de la Fuente, C.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Synlett*, **1997**, 211-213. b) de la Fuente, C.; Krulle, T. M.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Synlett*, **1997**, 485-487.
- ⁴¹ Osz, E.; Sós, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Dinya, Z. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5813-5824.
- ⁴² Brandstetter, T. W.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; Platt, F. M.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 157-170.
- ⁴³ Estévez, J. C.; Smith, M. D.; Wormald, M. R.; Besra, G. S.; Bernnan, P. J.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, *7*, 391-394.
- ⁴⁴ Sano, H.; Mio, S.; Kitagawa, J.; Shindou, M.; Honma, T.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12563-12572.
- ⁴⁵ Shiozaki, M. *Carbohydr. Res.* **2001**, *335*, 147-150.
- ⁴⁶ Osz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1385-1390.
- ⁴⁷ a) Somsák, L.; Nagy, V.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 405-408. b) Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Osz, E.; Szilágyi, L.; Somsák, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 261-268. c) Somsák, L.; Nagy, V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 1719-1727.
- ⁴⁸ Sano, H.; Mio, S.; Tsukaguchi, N.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1387-1394.
- ⁴⁹ Lamberth, C.; Blarer, S. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 75-81.
- ⁵⁰ Sano, H.; Mio, S.; Kitagawa, J.; Sugai, S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *5*, 2233-2240.
- ⁵¹ Estévez, J.; Ardron, H.; Wormald, M. R.; Brown, D.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8889-8890.
- ⁵² a) Somsák, L.; Kovács, L.; Gyóllai, V.; Osz, E. *Chem. Commun.* **1999**, 591-292. b) Osz, E.; Szilágyi, L.; Somsák, L.; Bényei, A. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2419-2430.
- ⁵³ Praly, J.; Faure, R.; Joseph, B.; Kiss, L.; Rollin, P. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 6559-6568.
- ⁵⁴ Horton, D.; Wander, J. en *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry IB*, Pigman, W.; Horton, D.; Wander, J., Eds.; Academic Press, 2nd ed., **1980**, p.648.
- ⁵⁵ Postel, D.; Nhien, A. N. V.; Villa, P.; Ronco, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1499-1502.
- ⁵⁶ Hanessian, S.; Lu, P. P.; Sancéau, J. Y.; Chemla, P.; Gohda, K.; Foie-Pfister, R.; Parde, L.; Cowan-Jacob, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3159-3162.
- ⁵⁷ Hanessian, S.; Lu, P. P.; Sancéau, J. Y.; Chemla, P. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6669-6678.

3. REACCIONES DE ISOTIOCIANATOAZÚCARES CON FRUCTOSAMINA.

3. REACCIONES DE ISOTIOCIANATOAZÚCARES CON FRUCTOSAMINA.

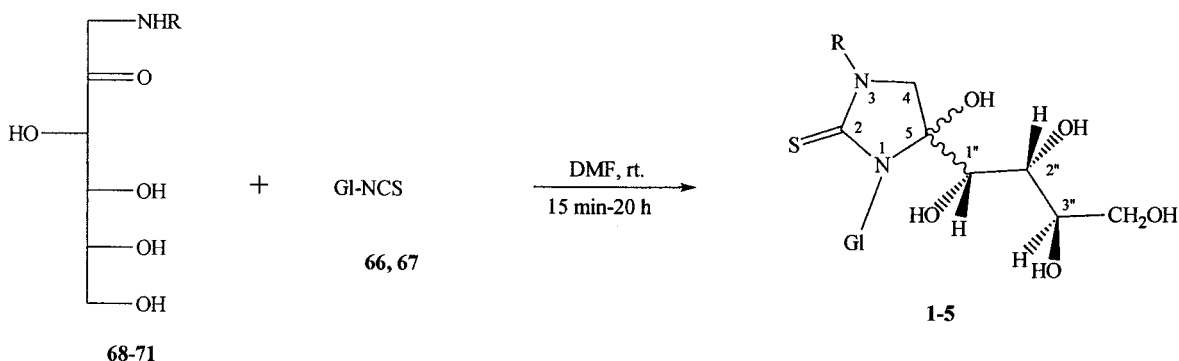
3.1 OBJETIVOS.

El trabajo que se recoge en este capítulo es una continuación del que ya se inició en nuestro grupo de investigación sobre la utilidad de la reacción entre aminoazúcares e isotiocianatoazúcares como método general de preparación estereoselectiva de *N*-nucleosidos quírales (véase cap. 2). En primer lugar, nos proponemos extender los resultados obtenidos entonces, usando fructosamina y glicopiranosilistiotiocianatos *O*-protegidos¹, a glicofuranosilistiotiocianatos *O*-protegidos con el objetivo de obtener *N*-nucleosidos de hidroximidazolidina-2-tionas con estructura furanósica **86**. En segundo lugar, pretendemos estudiar las reacciones competitivas de β -eliminación y de ciclodeshidratación de las imidazolidinas así obtenidas y preparar *N*-nucleósidos de imidazolina-2-tionas que son a su vez *C*-nucleósidos acíclicos (**87**) o espironucleosidos (**88**) con respecto a una segunda unidad de azúcar.



3.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Las reacciones del 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosilisotiocianato **66** y del 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-xilofuranosilisotiocianato **67** con D-fructosamina **68**, *N*-metil-D-fructosamina **69**, *N*-*p*-tolil-D-fructosamina **70** y *N*-*p*-etoxifenil-D-fructosamina **71** se han llevado a cabo en DMF o DMF-H₂O a t.a., aplicando las mismas condiciones establecidas anteriormente por nuestro grupo para la reacción entre la fructosamina y el fenilisotiocianato¹. Se obtuvieron las correspondientes hidroximidazolidinas **1-5** como un par de diastereoisómeros en C-5 (esquema 2)² que desafortunadamente no pudieron separarse por los métodos cromatográficos habituales, incluida la HPLC.



	1, 68	2, 69	3, 5, 70	4, 71
R	H	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -EtOC ₆ H ₄
	1-4, 66			5, 67
GI				

La N-*p*-tolil-D-fructosamina **70** y la N-*p*-etoxifenil-D-fructosamina **71** se usaron como bases libres, mientras que la D-fructosamina y la N-metil-D-fructosamina se usaron como acetatos de amonio, liberándose la amina en el propio medio de reacción por adición de NaHCO₃.

El tiempo de reacción varió en función del aminoazúcar y fue de 15-20 min. para **68** y **69** y de 8-24 h para **70** y **71**.

Las estructuras de los compuestos obtenidos se han confirmado por RMN de ¹H y de ¹³C, espectrometría de masas de baja o alta resolución, espectroscopia de infrarrojo y microanálisis. En el caso de **5** se han podido distinguir los datos de RMN de los dos epimeros en C-5; para **1-4** sólo se han podido asignar las señales correspondientes al isómero mayoritario. Los protones H-4a y H-4b del anillo de imidazolidina de los compuestos **1-5** resonaron a 3.77-4.86 ppm y en aquellos casos en los que fue posible medir la constante geminal (²J_{H,H}), ésta tuvo un valor de 11.2-11.9 Hz. La señal de C-2 (C=S) apareció a 180.1-186.4 ppm de acuerdo con los resultados descritos para tíoureas acíclicas o cíclicas no tensionadas^{3,4}. El carbono pseudoanomérico C-5 resonó a 92.5-98.5 ppm, lo que indica un desapantallamiento con respecto a los datos correspondientes al mismo carbono en hidroxi-polihidroxiálquil imidazolidinas³ con el grupo OH y la cadena polihidroxiilica en carbonos adyacentes, en cuyo caso resonó a 59.5-67.1 ppm. En la tabla 1 y en la parte experimental se incluyen los datos de RMN del diastereoisómero predominante y la discusión que sigue se hace para este mismo estereoisómero.

Los espectros de IR muestran bandas sobre 3300 cm⁻¹ (OH) y bandas características del carbonilo a ~1700 cm⁻¹ y del C-O-C y C=S ~1270 cm⁻¹.

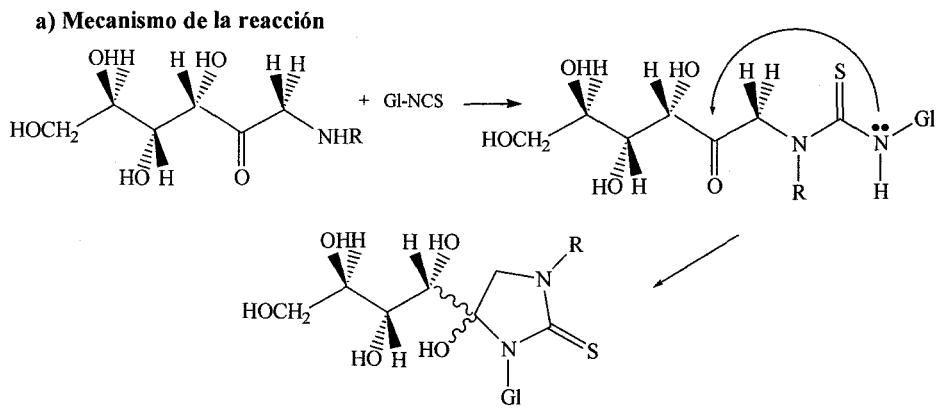
Tabla 1. Selección de datos de RMN para los compuestos 1-5 (^1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz, δ ppm, J Hz).^a

Comp.	δH_{4a}	δH_{4b}	$J_{4a,4b}$	$\delta\text{H}-1'$	$\delta\text{H}-1''$	$\delta\text{C}-2$	$\delta\text{C}-4$	$\delta\text{C}-5$	$\delta\text{C}-1'$	$\delta\text{C}-1''$
1 ^b	←4.65-4.56→		-	6.49	3.59	184.5	50.8	98.9	87.2	69.8
2 ^c	←4.77-4.68→		-	5.93	4.30	180.7	58.0	92.6	89.1	70.4
3 ^c	4.76	3.83	11.9	5.89	4.31	180.2	59.1	92.8	89.2	70.6
4 ^c	4.80	3.85	11.9	6.02	4.41	180.1	59.2	92.5	88.9	70.4
5 ^c 4 <i>R</i>	4.22	3.77	11.8	6.28	4.54	185.1	63.1	97.3	93.2	74.3
5 ^c 4 <i>S</i>	4.86	3.77	11.2	6.93	4.70	186.3	64.3	98.3	94.7	77.1

- a) El anillo de *N*-glicosilo se ha nombrado con ' y la cadena tetritol-1-il se ha nombrado con ''.
- b) En MeOH-*d*₄
- c) En Me₂CO-*d*₆.

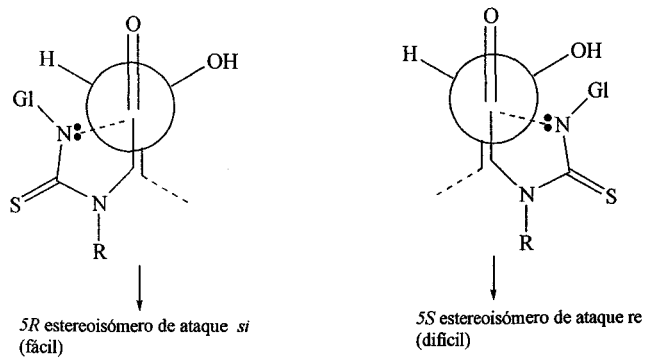
El mecanismo de la reacción de los aminoazúcares con isotiocianatos implica la formación de una tiourea intermedia^{5,6} que cicla dando la correspondiente hidroximidazolidina, con formación de un nuevo un centro estéreo-génico (esquema 3).

Los datos de RMN no nos han permitido la asignación definitiva de la configuración del carbono C-5. Sin embargo, asumiendo que, como en el caso de los tioureido derivados de glucosamina⁴, se sigue la regla de Cram, el isómero mayoritario debe de ser el de configuración 5*R*, que proviene del ataque nucleofílico del grupo NH a la cara *si* del carbonilo, más favorecido estéricamente que el ataque por la cara *re* debido a la interacción entre el grupo OH en C-3 y el radical *N*-glicosilo que se produciría en este último caso (esquema 3). A la misma asignación se llega usando la trayectoria de Burgi-Dunitz⁷ que propone que el ataque más favorecido depende de la interacción entre el nucleófilo y los grupos en el carbono adyacente. Igualmente, si seguimos la regla de Felkin⁷ y teniendo en cuenta la posibilidad de que se forme un puente de hidrógeno entre el OH en C-3 y el oxígeno del carbonilo, se puede observar como el ataque nucleofílico al carbonilo en la conformación más favorecida conduce también a 5*R* (esquema 3).

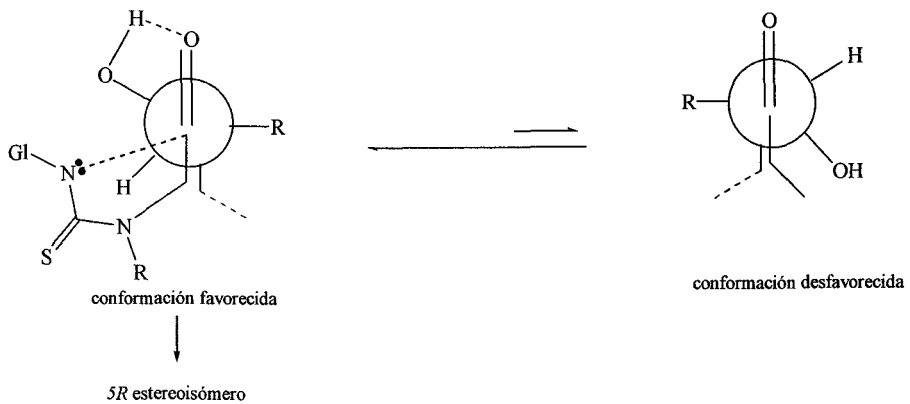


b) Inducción diastereoselectiva

Modelo de Cram



Modelo de Felkin



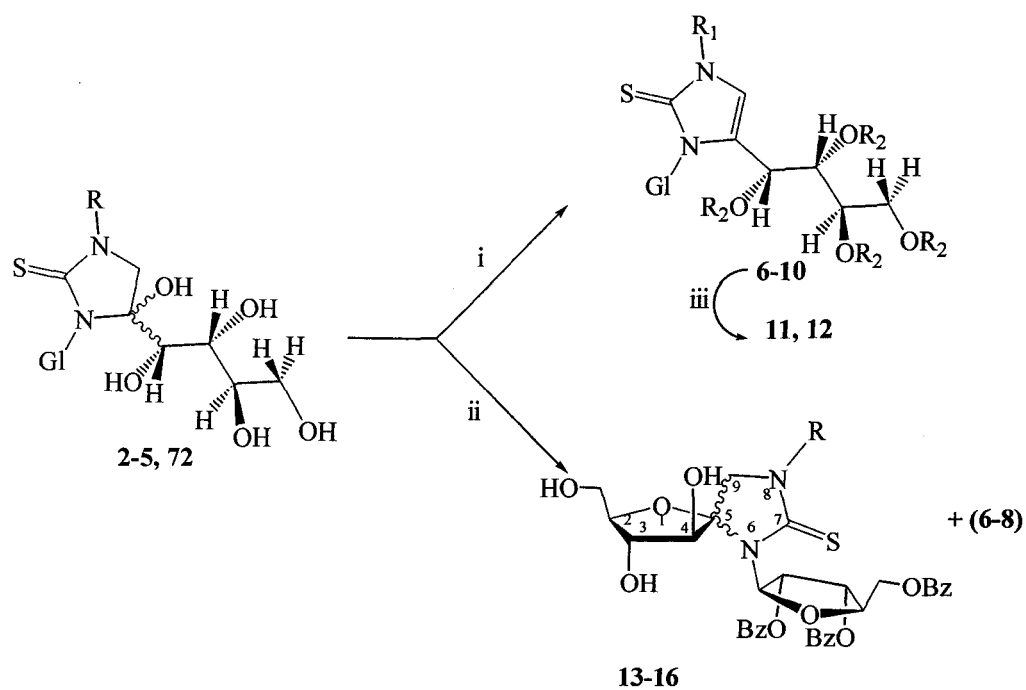
Esquema 3

Tabla 2. Selección de datos de RMN para los compuestos **6-12** (^1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz, δ ppm, J Hz).

Comp.	$\delta\text{H-4}$	$\delta\text{H-1'}$	$\delta\text{H-1''}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-1'}$	$\delta\text{C-1''}$
6	7.12	7.05	5.29	170.0	123.1	138.5-133.3	94.9	68.4
7	7.24	7.12	5.31	166.8	118.9	138.8-129.2	90.7	63.9
8	7.22	7.18	5.37	166.7	119.0	138.8-115.3	90.9	64.3
9	7.30	7.31	5.69	170.6	123.6	142.9-130.9	94.9	68.2
10	7.14	6.68	5.42	165.2	119.8	138.9-126.7	85.1	64.2
11	7.37	7.12	6.32	166.6	120.7	139.2-125.9	90.5	65.7
12	7.28	6.63	6.74	166.9	121.2	139.3-126.2	85.2	64.2

La deshidratación de las imidazolidinas **2-5** y **72**¹ en medio ácido produjo los *N*-nucleósidos de imidazolina-2-tionas **6-10** ó una mezcla resoluble de la correspondiente imidazolina-2-tionas y espiro-nucleosidos **13-16** (esquema 4). Las estructuras de las imidazolininas obtenidas están de acuerdo con los datos de RMN, MS, IR y/o análisis elemental. Los espectros de RMN de los compuestos **6-10** mostraron la aparición de una señal singulete a 7.12-7.30 ppm con integración equivalente a un protón ($\text{HC}=\text{}$) y una señal a 165.2-170.0 ppm (C-2) de acuerdo con los datos descritos para imidazolininas-2-tionas^{8,9}. Los espectros de IR siguen mostrando las señales del OH a $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$ de los grupos $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{S}$ a ~ 1700 y 1270 cm^{-1} , respectivamente.

La acetilación convencional con anhídrido acético y piridina de las imidazolininas **7** y **10** dio las correspondientes tetra-*O*-acetilimidazolina-2-tionas **11** y **12** cuyas estructuras se confirmaron por MS, IR y RMN. Los espectros del IR mostraron la desaparición de la señal a 3300 cm^{-1} (OH). Los espectros de RMN de estos derivados mostraron también las señales características de las imidazolina-2-tionas, como se ve en tabla 2.



Reactivos y condiciones: (i) 10% TFA, EtOH, rt; (ii) Dowex 50W-X8, EtOH, tamiz molecular 4A°, 45 °C; (iii) Ac₂O/Piridina

	6	7	8	11	9	10	12
R ¹	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -EtOC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
R ²	H	H	H	Ac	H	H	Ac
GI							

	13	14	15	16
R	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -EtOC ₆ H ₄
C-5 conf.	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>

Esquema 4

Las mayores diferencias en los datos de RMN entre las imidazolidinas 1-5 y las imidazolininas 6-12 se encuentran en los desplazamientos químicos de H-4, H-1', H-1'', C-2, C-5, C-4, C-1' y C-1''. Así, se notan efectos de apantallamiento en los carbonos C-2 y C-1'' a causa del doble enlace, mientras que en los carbonos C-4, C-5 y C-1' y en los protones H-4, H-1' y H-1'' se observan efectos contrarios.

Las constantes de acoplamiento entre protones vecinos en la cadena de *D-arabino*-tetraacetoxibutilo demuestran que esta cadena, en disolución de acetona, se encuentra en equilibrio entre la conformación plana *P* (ver formulas 1-5 y figura 1) y la conformación ${}_3G^+$, en concordancia con la flexibilidad del CH₂OH terminal de la cadena observada en otros compuestos de configuración *D-arabino*¹⁰. En el mismo sentido apuntan los valores de las constantes de acoplamiento en el caso de polihidroxi nucleosidos 6-10.

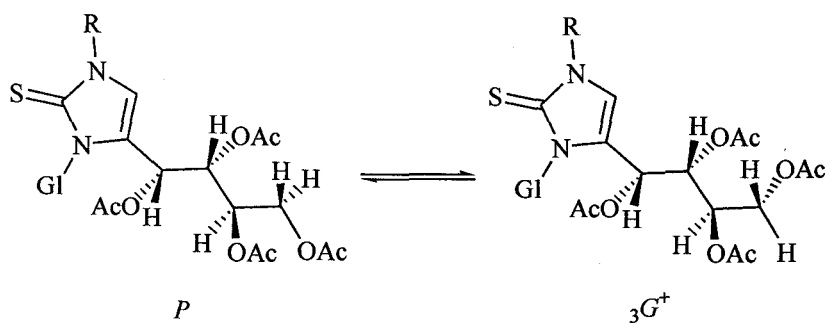


Figura 1

Los espironucleosidos 13-16, que también pueden considerarse *N*-nucleósidos, se han formado a partir de los compuestos 2-4 por ciclodeshidratación entre el grupo hidroxilo de C-5 del anillo de imidazolidina y el grupo hidroxilo en C-3 en la cadena de polihidroxi alquilo. En todos los casos se ha formado una mezcla de los dos epímeros de la que se han aislado, como compuestos puros, los estereoisómeros mayoritarios 13, 14 y 16. Sólo en el caso del *N-p*-tolil derivado se ha podido aislar también el estereoisómero minoritario 15, con un 66% de exceso diaestereoisómero

Los datos espectroscópicos de los compuestos **13-16** son compatibles con las estructuras propuestas. Los protones H-9a y H-9b resonaron como dobletes con unos valores de constantes de acoplamiento geminales $^2J_{\text{H,H}} = 11.4-11.8$ Hz y con valores de δ muy próximos a los de los protones de las imidazolidinas de las que derivan (tabla 3); asimismo, el carbono espiránico C-5 aparece a valores de δ comprendidos entre 98.2-100.0 ppm, confirmando la presencia del anillo de imidazolidina-2-ona.

La estructura de espirofuranósica de los compuestos **13-16** se ha confirmado por la existencia en los espectros de ^1H RMN de señales asignables a un grupo CH_2OH . La resonancia del OH como un doblete de doblete o como un triplete nos permitió descartar la estructura isómerica espiropiranósica.

Tabla 3. Selección de datos de RMN para los compuestos **13-16** (^1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz, δ ppm, J Hz)

	H-9a	H-9b	$J_{9a,9b}$	H-1'	H-4	C-7	C-5	C-9	C-1'	C-4
13	3.54	4.59	11.8	5.74	4.44	180.7	98.9	56.7	89.1	78.8
14	3.95	4.51	11.4	5.87	4.55	179.8	98.9	57.7	89.4	79.2
15	4.11	4.33	11.7	5.87	4.34	181.2	100.0	62.2	91.6	82.0
16	3.93	4.49	11.4	5.86	4.54	180.0	98.2	58.1	89.3	79.1

La configuración de C-5 se ha establecido mediante experimentos de NOE. Para los compuestos **13** y **14** se observó un aumento del 2% en la señal de H-9a al irradiar H-4 y del 1% al irradiar CH_2OH . Asimismo, se ve un incremento del 5% en la señal de H-1' (anillo de ribofuranosa) por irradiación de H-4 (figura 2). Estos resultados indican que el producto mayoritario de la reacción tiene la configuración 5S.

Las mayores diferencias entre los espectros del isómero mayoritario 5S en los compuestos **13,14** y **16** y el único isómero 5R que hemos podido aislar **15** son: a) la diferencia ($\Delta\delta$) entre los desplazamientos químicos de H-9a y H-9b (> 0.56 ppm para el isómero S y 0.22 ppm para el isómero R); b) los desplazamientos químicos de las señales

de C-5 (que ha invertido su configuración), de los carbonos adyacentes C-4 y C-9 y de C-7 y C-1' (ver tabla 3).

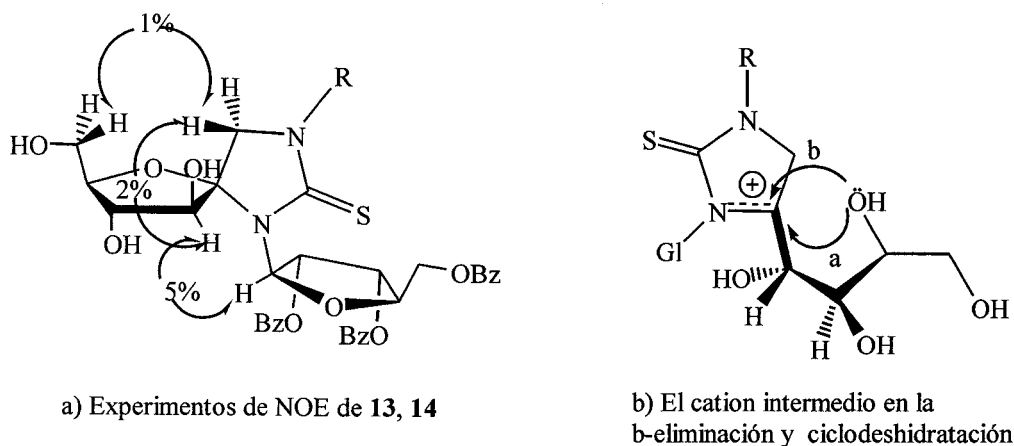


figura 2.

Las condiciones de las reacciones de deshidratación de las imidazolidinas **2-5** y **72** han sido estudiadas exhaustivamente. Los resultados muestran que la β -eliminación y la reacción de ciclodeshidratación son reacciones competitivas.

Las condiciones ensayadas en el caso de **3** están resumidas en tabla 4. Como puede verse, el catalizador ácido fue necesario en todos los casos. Esto apoya un mecanismo unimolecular a través de un catión estabilizado por resonancia, como se indica en figura 1b. Dicho catión se forma por la protonación del grupo hidroxilo en C-5 y la posterior pérdida de una molécula de agua. La abstracción del protón de C-4 da lugar al producto de la β -eliminación (**7**), que es el producto más estable. El ataque del grupo hidroxilo en C-3 de la cadena de polihidroalquilo produce los productos de ciclodeshidratación **14** y **15** (camino a y b, respectivamente). El hecho de que el espiro nucleósido mayoritario sea **14**, con configuración 5S, es razonable si se tiene en cuenta que la formación proviene del

ataque del hidroxilo en C-3 por la cara contraria a la del grupo saliente $-\text{OH}_2^+$, en el isómero mayoritario de **3**.

Tabla 4. Condiciones de la reacción para obtener **14,15**

Entrada	Catalizador	Disolvente	Temp.(°C)	Tiempo	Proporción (a) 7:14+15:productos secundarios
1	F ₃ CCO ₂ H	F ₃ CCO ₂ H	ta	2 h	61:0:49
2	F ₃ CCO ₂ H (10 %)	EtOH	ta	8 h	90:7:3
3	F ₃ CCO ₂ H (10 %)	EtOH	4	4 días	88:7:5
4	F ₃ CCO ₂ H (65 %)	H ₂ O	ta	2 h	45:20:35
5	F ₃ CCO ₂ H (65 %)	EtOH	- 30	6 h	49:30:21
6	Dowex 50W-X8	EtOH	ta	-	no reacción
7	Dowex 50W-X8	EtOH	45	4 h	58:42:0
8	Dowex 50W-X8	EtOH	65	30 min	62:27:11
9	Dowex 50W-X8	EtOH:H ₂ O 3:1	45	40 min	64:21:15
10	Dowex 50W-X8	DMF	45	30 h	75:6:19
11	AcOH (30 %)	EtOH	ta	(b)	(b)
12	AcOH (20 %)	EtOH	45	20 h	65:32:3
13	AcOH (20 %)	EtOH	65	15 h	71:23:6

(a) Medido por integración digital de las señales de ¹H RMN. (b) La materia prima no desapareció después 14 días.

Las mejores condiciones para obtener el *N*-nucleósido **7** corresponden a las entradas 2 y 3 de la tabla 4. Los mejores resultados para la preparación de los espiro-nucleosidos **14** y **15**, a la entrada 7. Como puede verse en la tabla, un incremento de la temperatura favorece la formación del producto de la β-eliminación **7** (entradas 8, 10, 12 y 13).

NOTAS Y REFERENCIAS.

- ¹ Molina, J. L., Tesis doctoral, Universidad de Sevilla, 1998.
- ² Según las reglas de la IUPAC, la numeración de los nitrógenos del imidazol tiene que ser la contraria a la usada en los compuestos **2-9** y **11**; no obstante, para simplificar la discusión se ha mantenido la misma numeración en todos los compuestos **1-12**.
- ³ a) Fuentes, J.; Molina, J. L.; Olano, D.; Pradera, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 203-218. b) Fernández-Bolaños, J. G.; Zafra, E.; López, O.; Robina, I.; Fuentes, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3011-3023.
- ⁴ Fuentes, J.; Cuevas, T.; Pradera, M. A. *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 137-144.
- ⁵ Fernández-Bolaños Guzmán, J.; García Rodríguez, S.; Fernández-Bolaños, J.; Dianez, M. J.; López-Castro, A. *Carbohydr. Res.* **1991**, *210*, 125-143.
- ⁶ Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacio, J. C.; Valencia, C. *Tetrahedron* **1994**, 3273-3296.
- ⁷ Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353-3361.
- ⁸ Fuentes, J.; Moreda, W.; Ortiz, C.; Robina, I.; Welsh, C. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6413-6424.
- ⁹ Katritzky, A. R. En *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1985**; pp. 104-105.
- ¹⁰ Blanc-Muesser, M.; Defaye, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1980**, *87*, 71-86.

**4. ESPIRONUCLEÓSIDOS CON ANILLOS DE 1,3-O, N-
HETEROCÍCLICOS.**

4. ESPIRONUCLEÓSIDOS CON ANILLOS DE 1,3-*O*, *N*-HETEROCÍCLICOS.

4.1. OBJETIVOS.

El aislamiento de la hidantocidina, el primer espironucleósido natural conocido, y el descubrimiento más tarde de su potente actividad biológica como herbicida y de su baja toxicidad para los mamíferos, ha provocado un considerable interés en la síntesis de la propia hidantocidina o de análogos estructurales (ver cap. 2). El objetivo del trabajo que se recoge en este capítulo es continuar el estudio que se inició en nuestro grupo de investigación sobre la preparación de nuevos espironucleósidos de 1,3-*O,N*-heterociclos análogos de la hidantocidina¹. Por ello nos hemos planteado, por un lado, la preparación de nucleósidos análogos de la hidantocidina en los que se modifica el anillo heterocíclico y se mantiene el anillo de ribofuranosa y, por otro, la preparación de análogos en los que varían ambos anillos. Para la consecución de estos objetivos nos hemos basado en la experiencia del grupo en el campo de los isotiocianatos de azúcares y en la síntesis estéreocontrolada de oxazoles y oxazinas.

Como productos de partida hemos utilizado espirocetales y aldonoalactonas; como intermedios claves en la síntesis se han empleado isotiocianatoazúcares.

4.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

4.2.1. A partir de espirocetales de azúcares.

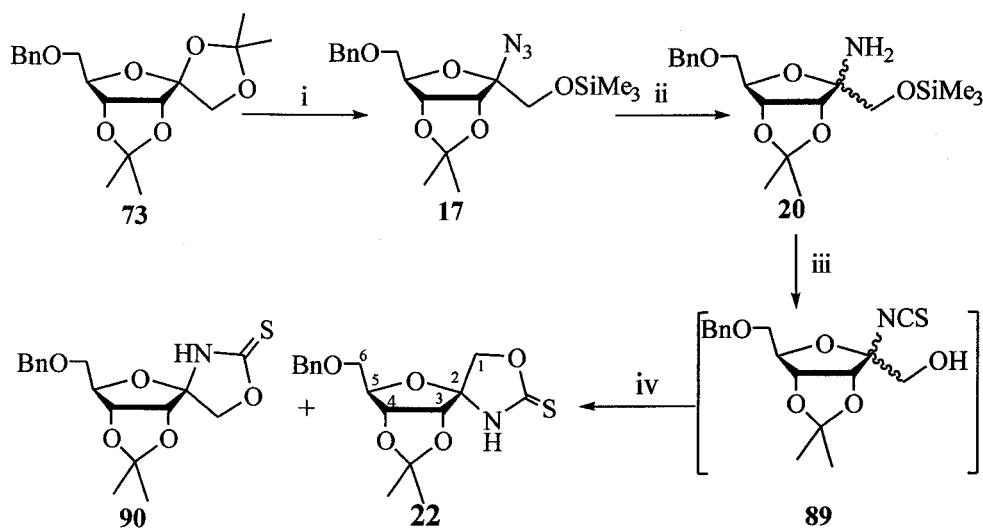
Los espirocetales de azúcares son materias primas adecuadas para formar nuevos enlaces C-C o C-X (X= heteroátomo) a través de la apertura del acetal con nucleófilos sililados^{2,3}.

El espirocetal de la psicofuranosa **73** (esquema 5) es un compuesto que se obtiene fácilmente a partir de la fructosa^{3,4}. La reacción de **73** con TMSN₃ está descrita y conduce, según la literatura,³ a una mezcla de α y β 2-azido-6-*O*-bencil-2-desoxi-3,4-*O*-

isopropiliden psicofuranosa con alta estereoselectividad (18:1, β : α). Sin embargo, cuando hicimos la misma reacción en condiciones extremadamente anhidras se obtuvo, con rendimiento alto, el correspondiente éter de trimetilsililo **17** como un único anómero de configuración β (esquema 5). La reducción de la azida obtenida con hidrógeno y C/Pd al 10% como catalizador dio lugar a la correspondiente glicosilamina *O*-sililada **20** con rendimiento cuantitativo y como un par de anomeros (α : β , 3:2). Al intentar purificar la amina se observó desililación parcial; por ello se usó como crudo en el siguiente paso. La desililación de la amina **20** con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) seguida de la reacción con tiocarbonildiimidazol (TCDI) condujo a los correspondientes α y β glicosilisotiocianatos **89**, que no se pudieron aislar porque se ciclan directamente en el medio de reacción, probablemente debido a la basicidad del propio imidazol, produciendo las correspondientes espirooxazolidinas **22** y **90** como un par de anomeros α : β en proporción 4:1 (esquema 5).

Las estructuras de los compuestos obtenidos se confirmaron mediante espectrometría de masas de baja y alta resolución y mediante espectroscopias de infrarrojo, ^1H RMN y ^{13}C RMN. El espectro de IR del compuesto **17** mostró una banda a 2118 cm^{-1} (N_3) y hubo señales a 0.17 ppm y -0.7 ppm para $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN, respectivamente. La configuración anomérica de este compuesto se confirmó mediante desililación, que dio la correspondiente azida de β -psicofuranosilo anteriormente descrita³. El resto de los datos espectroscópicos son prácticamente idénticos a los de los derivados desililados³. El espectro de IR de **20** mostró la desaparición de la banda de azida y la aparición de una banda a 3311 cm^{-1} que indica la presencia de un grupo amino. Los espectros de ^1H RMN mostraron una señal singulete ancha a 2.24 ppm y dos señales a 0.08 y 0.14 ppm correspondientes a un grupo de amino y a los grupos de $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en ambos anomeros, respectivamente. En el espectro de

carbono se observó un apantallamiento en el carbono anomérico (C-2) de ~5 ppm con respecto al mismo carbono en la azida **17** (tabla 5).



Reactivos y condiciones: (i) 1. TMSN₃, 0 °C, 5 min., 2. TMSOTf, 0 °C, 5 min., 90%;
(ii) H₂/Pd-C, 2h, 80%; (iii) TBAF.3H₂O, t.a., 1 h; Im₂CS, t.a., 3 h, 63% para **22**
y 16% para **90**.

Esquema 5

Las configuraciones anoméricas en las aminas **20** se confirmaron mediante experimentos NOE. Se observó un incremento del 1.1% en la señal de H-1 al irradiar H-3 del anómero mayoritario α e incrementos del 0.6% y 0.3% en H-1 y del 0.4% en la señal del NH₂ del anómero β , al irradiar los metilos del grupo isopropilideno y H-3, respectivamente (figura 3).

El espectro de ¹³C RMN del espironucleósido **22** mostró una señal a ~189 ppm para C=S, lo que está de acuerdo con los datos descritos para tiocarbamatos cíclicos con anillos de cinco miembros^{5,6}. El isómero **89** fue idéntico al producto que se había obtenido anteriormente¹ en el grupo de investigación por adición de TMSNCS al

espirocetal **73**. Las mayores diferencia entre los espectros de RMN de los dos anómeros aparecen en las señales de H-1 y C-1⁷. C-1 resuena a campo más bajo en el isómero β que en el α ; en las señales de H-1 se observa un efecto contrario.

Tabla 5. Selección de los datos de RMN para los compuestos **17**, **20**, **22** y **90** en CDCl₃^a (¹H 500 MHz, ¹³C 125.7 MHz, δ ppm, *J* Hz)

Comp.	δ H-1	δ H-1'	δ H-3	δ C-1	δ C-2	δ C-3	δ C=S	<i>J</i> _{1,1'}	<i>J</i> _{3,4}
17	←3.95→		4.38	65.2	100.6	85.2	-	-	5.9
20 α	3.79	3.69	4.50	65.7	95.7	86.9	-	10.4	6.3
20 β	3.57	3.50	4.46	67.4	94.4	81.9	-	10.2	6.4
22	4.58	4.33	4.55	81.2	99.5	83.7	188.9	10.8	5.9
90 ^b	4.88	4.46	4.61	75.8	100.1	84.8	189.1	11.1	5.8

^aPara la comparación de los datos de RMN, los compuestos se han numerado como derivados de D-psicosa (ver **22** en esquema 5). ^b Los datos de este compuesto están descritos¹.

En todos los casos descritos para la apertura del espirocetal con nucleófilos sililados, el anómero β ha sido el mayoritario^{2,3,8}. Teniendo en cuenta este hecho, podemos proponer la configuración anomérica β para **90** y la configuración α para **22**. Los experimentos NOE (figura 3) confirmaron esta hipótesis. Las señales de N-H y de H-5 en el espectro de **22** mostraron un aumento de 0.3% y 0.1%, respectivamente, al irradiar un metilo del grupo isopropilideno, y las señales de H-3 y H-4 presentaron un incremento de 0.3% y 0.4%, respectivamente, al irradiar el otro metilo. Sin embargo, para el compuesto **90** se observó un incremento de 0.1% en las señales de H-1 y N-H al irradiar un metilo del isopropilideno y también un aumento de 0.3% en H-3 y H-4 al irradiar el otro metilo.

El tratamiento de **22** con trietilamina en diclorometano a t.a. produce la epimerización en el carbono anomérico; en el equilibrio, la proporción **22** y **90** es 1:5. Observaciones parecidas se han descrito para desoxiespirohiantoinas⁹.

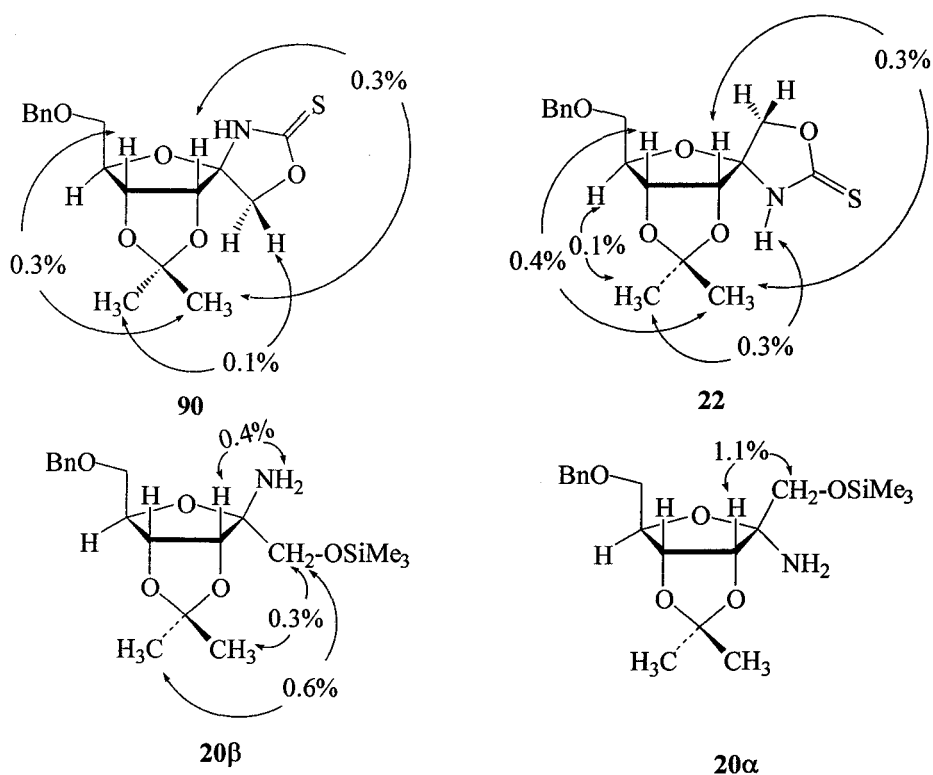
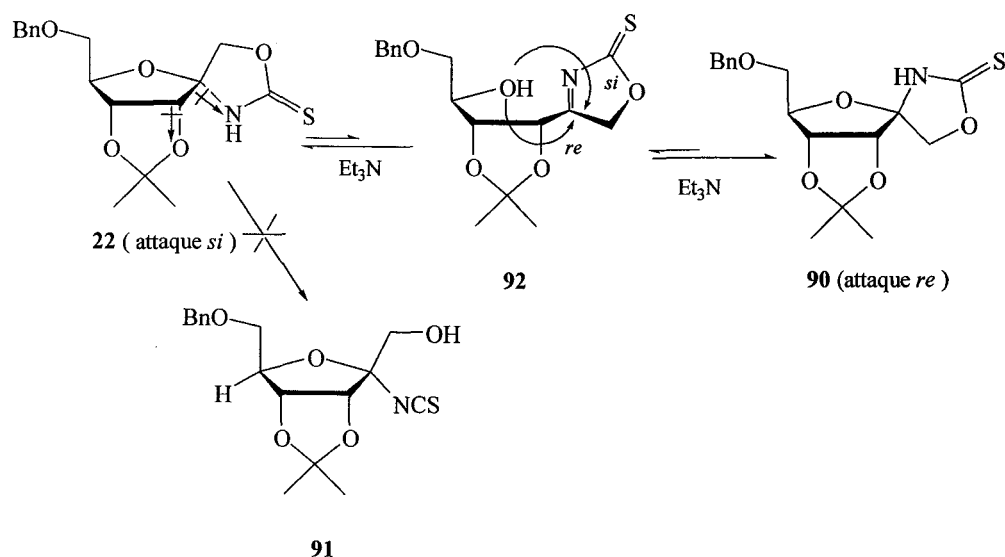


Figura 3. Experimentos de NOE para 20α , 20β , 22 y 90 .

Es también conocido⁶ que los tiocarbamatos bicíclicos *trans*-fusionados pueden actuar como isotiocianatoazúcares. El equilibrio tiocarbamato-isotiocianato ha sido estudiado en varios disolventes. Sin embargo, en la reacción de 22 con trietilamina no se observó la formación del isotiocianato 91 ni de sus productos de descomposición, por lo que proponemos la anomerización directa a través del compuesto 92 como la ruta más probable para la transformación de 22 en 90 (esquema 6).

El ataque del grupo hidroxilo por la cara *re* al carbono del grupo imino, que conduce al anómero β (90), es más favorable que el ataque a la cara *si*, que conduce al anómero α (22). Posiblemente porque en el último los momentos dipolares de los enlaces

C=N y C(3)-O forman un ángulo pequeño. Estructuras parecidas a **92** se han propuesto para interpretar la anomerización en espirohiantoinas⁹ o en glicosilaminas N-sustituidas¹⁰.



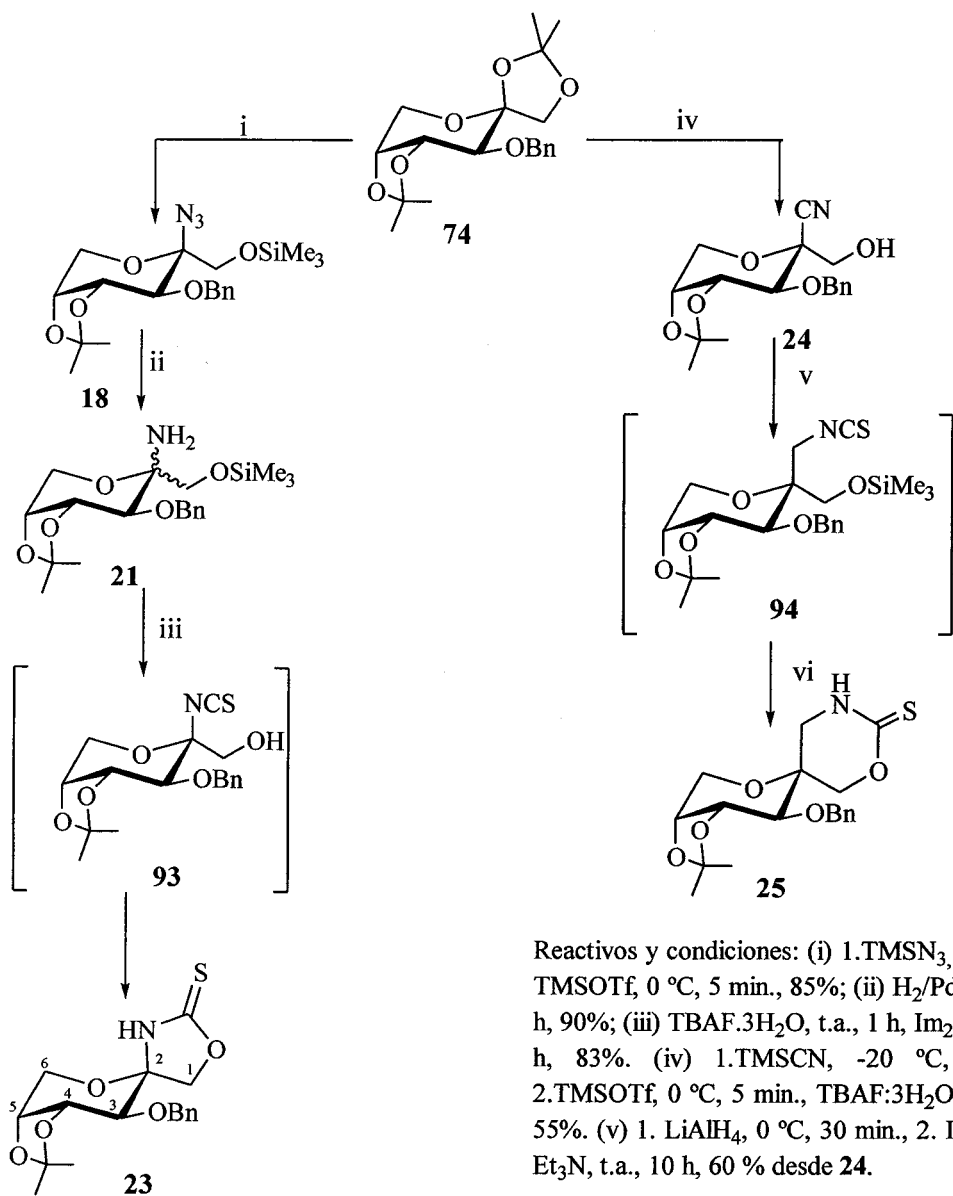
Esquema 6. Mecanismo para la anomerización de **22**

Con el objetivo de preparar espiro-nucleósidos con el azúcar en la forma piránica y anillos heterocíclicos de cinco o seis miembros, hemos llevado a cabo también las reacciones con el espirocetal de la fructopiranososa **74**, que se obtiene fácilmente a partir de la fructosa⁴ (esquema 7).

La reacción de **74** con TMSN_3 aplicando las mismas condiciones que se utilizaron para **17**, produjo las correspondientes azidas sililadas **18** (β) y **19** (α) con rendimiento cuantitativo y con alta estereoselectividad ($\beta:\alpha$ 9:1). Estos resultados de estereoselectividad son acordes con los que se habían obtenido anteriormente¹¹. De la mezcla solamente pudimos aislar **18** como producto puro; los datos de RMN de **19** se han obtenido de una mezcla enriquecida en **19** (véase la parte experimental). La hidrogenación de **18** a t.a. dio lugar, en 2 h, a la correspondiente amina **21** como una

mezcla de anomeros ($\beta:\alpha$ 9:1) y con un rendimiento prácticamente cuantitativo. La reacción de **21** con tiocarbonildiimidazol en diclorometano fue muy lenta (12 h) y dio lugar al espironucleosido **23** y no al isotiocianato sililado esperado. La baja reactividad de la amina sililada podemos atribuirle, tanto a razones estéricas, como a la formación de puentes de hidrógeno entre el grupo amino y los oxígenos O(1) y/o O(3); el primero de estos oxígenos, al estar unido al silicio presenta una alta densidad de carga negativa. Decidimos por ello desililar antes de formar el isotiocianato. El tratamiento de **21** con TBAF.3H₂O, seguido de la reacción con TCDI condujo directamente, como en el caso de **20**, al espironucleósido **23**, con un rendimiento global de 75% desde **18** (esquema 7).

Las estructuras de los nuevos compuestos han sido establecidas mediante espectrometría de masas de baja y alta resolución y mediante espectroscopias de IR, ¹H RMN y ¹³C RMN. Los espectros de IR mostraron una banda a 2114 cm⁻¹ (N₃) para **18**, mientras que en el espectro de **21**, el NH se observó a 3286 cm⁻¹. La presencia del grupo trimetilsililo se confirmó por RMN. En los espectros de ¹H RMN de **18** y **21** aparecen señales a 0.13 y 0.11 ppm, y en los de ¹³C RMN a -0.5 y -0.4 ppm, respectivamente. El desplazamiento químico para la resonancia del grupo C=S en **23** fue de 189.7 ppm, lo que confirma⁵ la estructura de oxazolidina-2-tiona. En la tabla 6 se recogen otros datos de RMN para estos compuestos. La configuración anomérica del espironucleosido **23** se confirmó mediante experimentos de NOE (figura 4). Se observó un incremento del 3.7 % en la integral de H-1a¹² al irradiar H-3 y un aumento del 0.6% en la señal del grupo NH al irradiar H-4. Los acoplamientos vecinales y el efecto NOE entre H-4 y NH nos permitieron establecer la conformación de silla ⁴C₁ ligeramente torcida para el anillo de arabinopiranos, tal y como se indica en figura 2. La distorsión en la región C(3)-C(4), probablemente debida al anillo de dioxolano, es evidente por los valores de $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$ (5.3 y 6.9 Hz, respectivamente).



Esquema 7

La reacción de **74** con TMSCN en presencia de TMSOTf, seguida de la desililación del crudo de reacción con TBAF.3H₂O, condujo al nitrilo de β-fructopiranosilo **24** con un rendimiento moderado (55 %). La reducción de **24** con LiAlH₄ y la reacción de la amina así obtenida con TCDI produjo el isotiocianato intermedio **94**, el cual cicló directamente al espiro-C-fructopiranosido **25** por tratamiento con trietilamina (esquema 7). El espectro de IR de **24** mostró una banda a 3298 cm⁻¹ asignable al grupo OH, pero no mostró ninguna banda característica del grupo C≡N, de acuerdo con datos descritos para glicosilcianuros¹³. La presencia del grupo cianuro se confirmó mediante el espectro de ¹³C RMN, que mostró una señal a 116.8 ppm, así como por el desplazamiento químico del carbono anomérico (65.3 ppm), más apantallado¹³ que en **18** por el efecto de triple enlace C≡N (para más datos, véase la tabla 6).

Tabla 6. Selección de datos de RMN para los compuestos **18**, **19**, **21**, **23**, **24** y **25** en CDCl₃^a (¹H 500 MHz, ¹³C 125.7 MHz, δ ppm, J Hz)

comp.	δH-1	δH-1'	δH-3	δC-1	δC-2	δC-3	δC=S	J _{1,1'}	J _{3,4}
18	3.90	3.78	3.60	65.2	92.4	75.7	-	10.8	7.1
19^b	3.85	3.76	3.68	63.0	92.3	75.6	-	10.8	6.0
21	← 3.54 →		3.46	67.7	85.8	77.0	-	-	6.8
23	← 4.47 →		3.76	80.4	90.9	75.8	189.7	-	5.3
24	3.94	3.79	3.64	65.3	79.2	76.1	-	11.9	7.2
25	← 4.24 →		3.52	72.5	68.8	74.6	186.0	-	5.3

^aPara la comparación de los datos de RMN, los compuestos se han numerado como derivados de D-fructosa (ver **23** en esquema 7). ^b**19** es el anómero de **18** y sus datos de RMN se han obtenido de una mezcla de **18** + **19** (véase la parte experimental).

En el caso del compuesto **25** se observó una absorción a 3269 cm⁻¹ en el espectro de IR y una señal a 8.18 ppm en el espectro de ¹H RMN, asignables al grupo NH. El espectro de ¹³C RMN mostró una señal a 186.0 ppm (C=S), un valor de desplazamiento químico muy parecido a los de tiocarbamatos cíclicos con anillos de seis miembros obtenidos anteriormente por nuestro grupo de investigación¹ y a las de perhidrooxazina-2-tionas descritas⁵.

La configuración anomérica que proponemos para **24** y **25** se ve apoyada por el hecho de que **24** fue el único producto obtenido en la reacción de apertura de **74**, así como por los resultados de los experimentos de NOE para **25** (figura 4), que indican un aumento del 3.3 % en la señal de (CH₂N-) al irradiar H-6b¹² y un incremento del 2.2 % en H-1 al irradiar H-3. Como en el caso de **23**, el anillo de piranosa presentó una conformación de silla ligeramente deformada, según se indica en la figura 4.

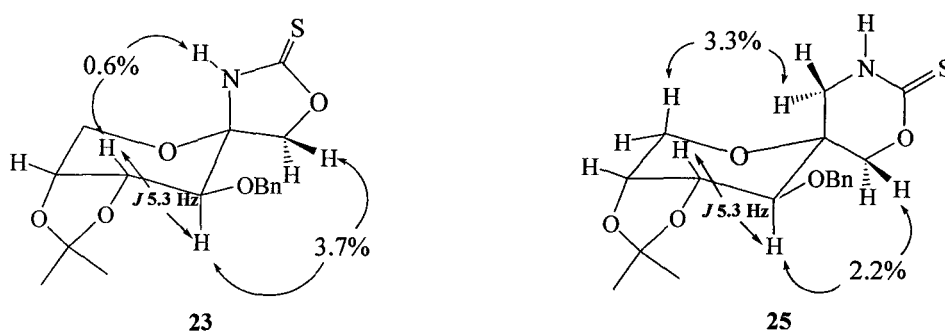
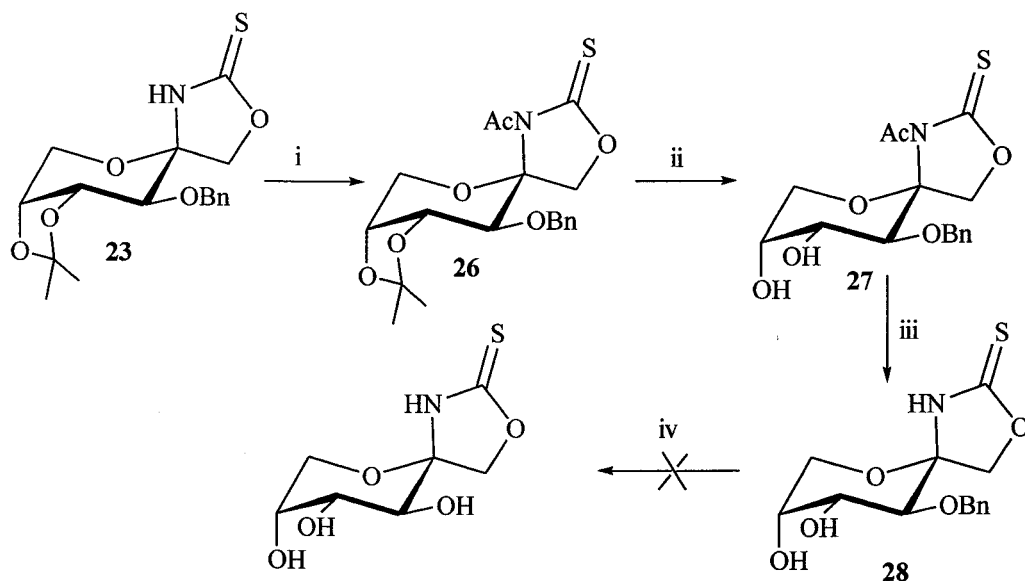


Figura 4. experimentos de N.O.E. para **23** y **25**.

Como compuesto representativo para llevar a cabo la *O*-desprotección hemos elegido el compuesto **23**. El tratamiento de **23** con TFA al 30 %, a t.a., dio lugar a una mezcla compleja de cuatro compuestos, probablemente los anómeros α y β de las formas furanósicas y piranósicas del azúcar. Para evitar la anomerización protegemos el NH antes del tratamiento con ácido. La acetilación de **23** con anhídrido acético y piridina, usando DMPA como un catalizador, dio lugar al correspondiente derivado *N*-acetilado **26** con un rendimiento del 75%. El tratamiento de **26** con una disolución de TFA:H₂O:dioxano (1:1:1) condujo al compuesto parcialmente desprotegido **27** con un rendimiento del 85%. La *N*-desprotección se realizó por tratamiento de **27** con hidracina, obteniéndose **28** en 10 minutos con un rendimiento del 75 % (esquema 8). Para la desprotección del bencilo, el compuesto **28** se trató con hidrógeno a diferentes

temperaturas (desde t.a. hasta 60 °C), pero desafortunadamente no se pudo quitar el bencilo.



Esquema 8. Reactivos y condiciones (i) Ac_2O /Piridina, DMPA, t.a., 3 días, 75 %; (ii) TFA: H_2O :Dioxano (1:1:1), t.a., 1.5 h, 85%; (iii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, t.a., 10 min., 75%; (iv) H_2 /Pd, EtOH, 60 °C.

El espectro de IR de **26** mostró la desaparición de la banda a 3160 cm^{-1} , correspondiente al grupo NH. Los espectros de RMN también mostraron la desaparición de la señal de NH y la aparición de señales características del grupo acetato. El espectro de ^{13}C RMN de **27** mostró señales para C-4 y C-5 a ~ 5 ppm a campo más alto que las señales para los mismos carbonos en **26**. En el espectro de ^1H RMN, la constante de acoplamiento entre los protones H-3 y H-4 (5.3 Hz para **23** y 8.4 Hz para **27** y **28**) indica que estos protones están en disposición *trans*. El bajo valor en el caso de **23** es atribuible a la deformación que introduce la condensación con el anillo de dioxolano. En la tabla 7 se indican más datos de RMN para estos compuestos.

Tabla 7. Selección de datos de RMN para los compuestos **26**, **27** y **28**^a (¹H 500 MHz, ¹³C 125.7 MHz, δ ppm, *J* Hz)

comp.	δH-4	δH-5	δC-4	δC-5	<i>J</i> _{3,4}	<i>J</i> _{4,5}
26 ^b	4.58	4.47	75.7	73.1	5.3	6.7
27 ^b	4.45	4.04	70.6	68.7	8.4	4.1
28 ^c	3.93	3.87	70.6	68.7	9.4	3.3

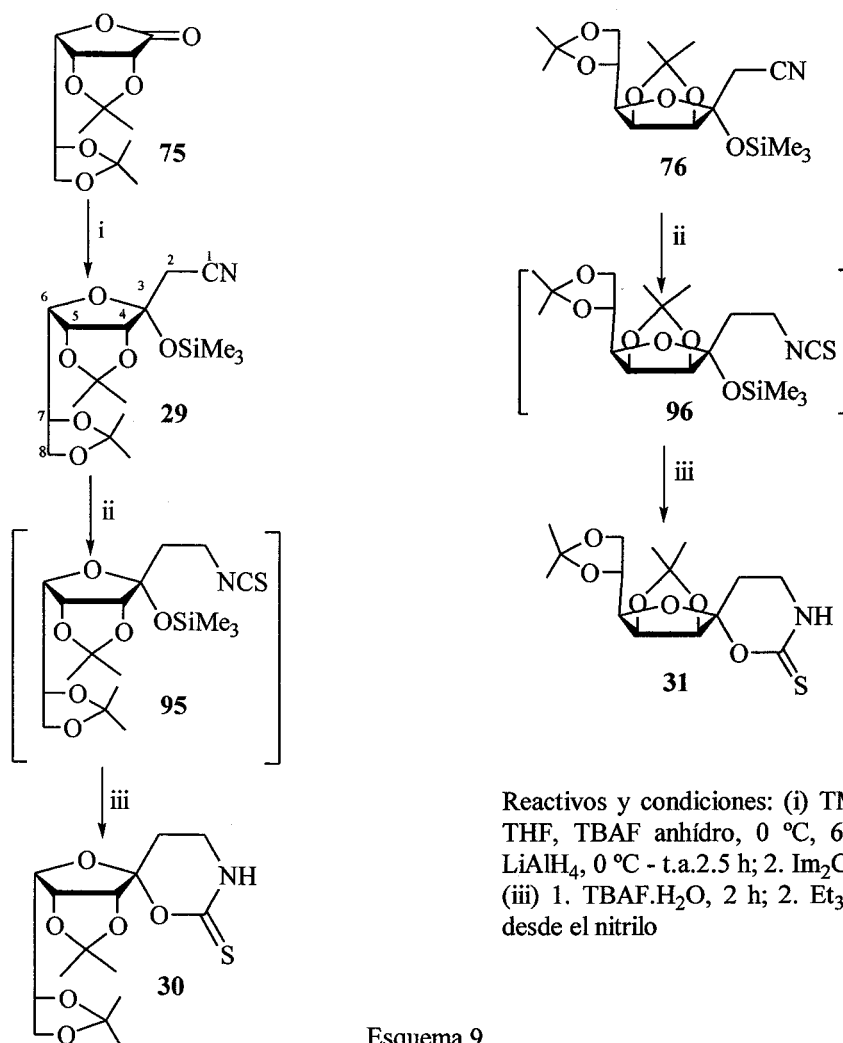
^a Para favorecer la comparación de los datos de RMN, los compuestos se han numerado como derivados de D-fructosa (véase **23** en el esquema 7). ^b en CDCl₃. ^c en MeOH-*d*₄.

4.2.2. A partir de aldonolactonas.

La adición nucleofílica a aldonolactonas es un método conocido para formar nuevos enlaces de tipo C-C^{14,15}. En nuestra investigación hemos partido de D-manonolactona y D-gulonolactona.

La C-glicosilación de la 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-gulono-1,4-lactona (**75**) con TMSCH₂CN en presencia de una cantidad catalítica de TBAF anhidro, usando el método descrito en la literatura,¹⁵ produjo el octulononitrilo sililado **29** (esquema 9). La reducción de **29** con LiAlH₄ a 0 °C, seguida del tratamiento de la amina así formada con TCDI, condujo al isotiocianato sililado intermedio **95**, que se desililó y se cicló directamente en el medio de reacción, por tratamiento sucesivo con TBAF·3H₂O y Et₃N, dando lugar al espiro-*C*-nucleósido **30** (esquema 9).

Análogamente, el octulononitrilo sililado **76**, que se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la literatura¹⁵, se redujo usando las mismas condiciones que con **29**. La amina producida reaccionó con TCDI, se desililó luego con TBAF y finalmente se cicló por adición de Et₃N, produciendo el correspondiente espiro-*C*-nucleósido **31**, a través del isotiocianato intermedio **96** (esquema 9).



El espectro de ¹H RMN de **29** mostró señales para un nuevo grupo metileno con un acoplamiento geminal de 16.7 Hz. La presencia del grupo cianuro se confirmó por la aparición de una señal a 116.1 ppm. Las estructuras propuestas para los espironucleósidos **30** y **31** están de acuerdo con los espectros de IR y RMN. La presencia del NH se

confirmó mediante los espectros de IR, que mostraron bandas a $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$ y la presencia de señales a 7.84 y 8.35 ppm para **30** y **31**, respectivamente, en los espectros de ^1H RMN. Los espectros de ^1H RMN mostraron también señales para dos grupos metilenos. El carbono de C=S resonó a 185.3 (para **30**) y a 184.1 (para **31**), lo que está de acuerdo con estructuras de tiocarbamatos cíclicos. Se recogen más datos de RMN para estos compuestos en la tabla 8 y en la parte experimental.

Tabla 8. Selección de datos de RMN para los compuestos **29**, **30** y **31**^a en CDCl_3 (^1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz, δ ppm)

comp.	$\delta\text{H-2}$	$\delta\text{H-2}'$	$\delta\text{H-4}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-4}$	$J_{2,2'}$	C=S
29	3.02	2.87	4.56	25.2	86.1	16.7	-
30	2.25	2.14	4.72	23.6	84.9	14.0	185.3
31	$\leftarrow 2.14 \rightarrow$		4.73	22.7	83.8	-	184.1

^a Los compuestos se han numerado como derivados de la D-gulosa, como se indica para el compuesto **29** en el esquema 9.

Esta descrito en la literatura que la adición nucleofílica a la gulonolactona, aplicando la reacción de Reformatsky,¹⁶ produce el anomero (β) como único estereoisómero de la reacción. Por ello, en nuestro caso podemos suponer que el producto que se forma (**29**) es de configuración (β), lo que, por otra parte, queda confirmado mediante los experimentos de NOE para **30**. Dichos experimentos (figura 5) mostraron un incremento en H-4 al irradiar H-2b.

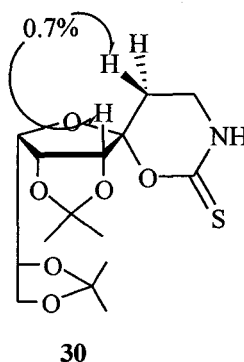


Figura 5. Experimentos de NOE para **30**

NOTAS Y REFERENCIAS.

- ¹ Molina, J. L., Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, **1998**.
- ² Sano, H.; Mio, S.; Kitagawa, J.; Sugai, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 2233-2240.
- ³ Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2133-2144.
- ⁴ Prisbe, E. J.; Smejkal, J.; Verheyden, J. P. H.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1836-1846.
- ⁵ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5192-5199.
- ⁶ Fernández-Bolaños, J. G.; Zafra, E.; Robina, I.; Fuentes, J. *Carbohydr. Lett.* **1999**, *3*, 239-246.
- ⁷ Para la comparación de los datos de RMN, los compuestos se han numerado como derivados de D-psicosa, ver esquema 5.
- ⁸ Sano, H.; Mio, S.; Kitagawa, J.; Shindou, M.; Honma, T.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12365-12572.
- ⁹ Renard, A.; Kotera, M.; Brochier, M. C.; Lhomme, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1831-1840.
- ¹⁰ Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Glycoconjugate J.*, **1997**, *14*, 497-499.
- ¹¹ Parly, J. P.; Bonnevie, C.; Haugh, P.; Descotes, G. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9057-9068.
- ¹² Para la comparación de los datos de RMN, los compuestos se han numerado como derivados de D-fructosa (ver **23** en esquema 7).
- ¹³ Myers, R. W.; Lee, Y. C. *Carbohydr. Res.*, **1984**, *132*, 61-82 y referencias incluidas.
- ¹⁴ Dondoni, A.; Marra, A. en "Preparative Carbohydrate Chemistry", edited by Stephen Hanssian, Marceli Dekker Inc., **1997**, 173-205.
- ¹⁵ Csuk, R.; Glanzer, B. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 809-822.
- ¹⁶ Srivastava, V.; Lerner, L. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3368-3373.

**5. ISOTIOCIANATOULOSONATOS Y PREPARACIÓN
DE ESPIROTIOHIDANTOINAS.**

5. ISOTIOCIANATOULOSONATOS Y PREPARACIÓN DE ESPIROTIOHIDANTOINAS.

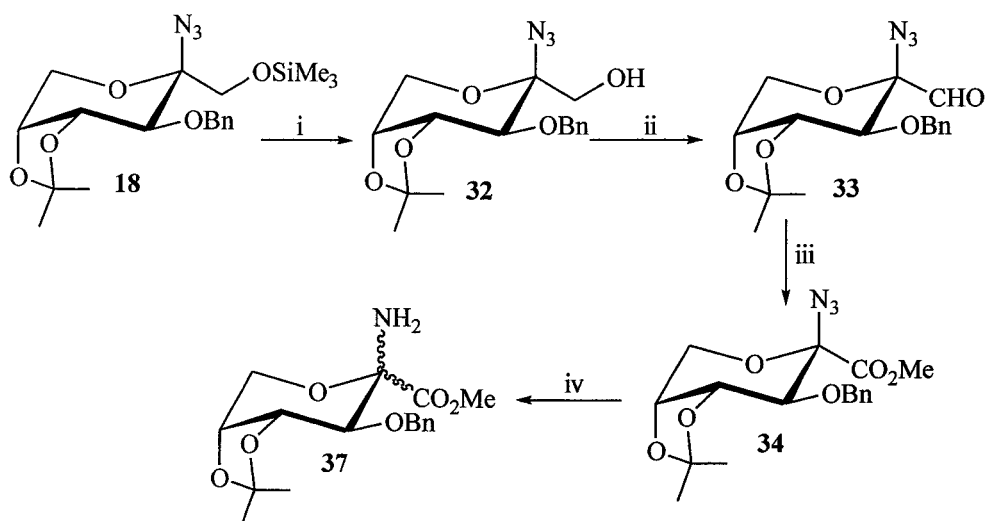
5.1. OBJETIVOS.

El objetivo de esta parte de la tesis es preparar, de una forma estereocontrolada, espiro nucleósidos análogos a la hidantocidina. Hemos abordado esta síntesis a través de dos rutas alternativas. En la primera, se utiliza la reacción entre glicosil aminoésteres e isotiocianatos de arilo o de glicosilo, lo que conlleva la formación de espirotiohidantoinas mediante intermedios con estructura de tiourea. En la segunda, la preparación se lleva a cabo a través de un nuevo tipo de glicosil isotiocianatos, los furano y pirano isotiocianatoulosonatos. Dichos compuestos, al reaccionar con aminas, dan de un modo estereocontrolado derivados de la tiohidantocidina. Algunos de los compuestos obtenidos pueden considerarse simultáneamente espiro y *N*- nucleósidos.

5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

La desililación de 2-azido-3-*O*-bencil-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-1-*O*-trimetilsilil- β -D-fructopiranososa **18**, obtenida por reacción del espiroacetal de fructopiranososa **74** con TMSN_3 (ver Cap. 4), con TBAF.3H₂O dio lugar en 2 h al azido alcohol **32** con rendimiento alto. La oxidación de este último usando el método de Swern¹ dio, con buen rendimiento, el correspondiente aldehído **33** que se encuentra en equilibrio con la forma hidratada, de acuerdo con lo observado para compuestos del mismo tipo². La oxidación adicional del aldehído con clorito sodico conduce al correspondiente ácido carboxílico, que no se purificó, sino que se esterificó directamente con diazometano dando el ester **34** con buen rendimiento. La reducción del azido ester **34** con hidrógeno en

presencia de C-Pd dio lugar al aminoéster **37**, como un par de anómeros (α : β 1:9), con rendimiento cuantitativo (esquema 10).



Reactivos y condiciones: (i) TBAF.3H₂O, THF, 2h, 88%. (ii) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -70 °C; Et₃N, -70 °C-t.a., NaHCO₃, 92%. (iii) 1. NaClO₂, NaHPO₄.2H₂O, 2-metil-2-buteno, t-BuOH-H₂O; 2. CH₂N₂, MeOH-Et₂O, 82%. (iv) H₂/Pd 10%, 1 h, MeOH, 99%.

Esquema 10

El espectro de IR de **32** mostró bandas a 3497 cm⁻¹ y a 2118 cm⁻¹ que corresponden al OH y N₃, respectivamente. Los espectros de RMN del mismo compuesto mostraron la desaparición de las señales del grupo trimetilsililo. El aldehído **33** mostró una banda de N₃ a 2122 cm⁻¹ en su espectro de IR. La presencia del grupo formilo se confirmó mediante el espectro de ¹³C RMN, en el que apareció una señal de C=O a 191 ppm, y el de ¹H RMN donde el protón resonó a una frecuencia equivalente a 9.28 ppm. La forma hidratada del aldehído apareció en los espectros de RMN en relación 1:4 con el aldehído libre. El protón H-1 del hidrato resonó como una singuleta a 5.22 ppm. El espectro de ¹³C RMN del ester **34** mostró la señal de C=O a 166.7 ppm de acuerdo con lo descrito^{3,4} para azidoésteres parecidos. También el espectro de IR mostró las bandas de azida a

2126 cm^{-1} y de carbonilo a 1755 cm^{-1} . El carbono anomérico en los compuestos **32-34** resonó a una frecuencia equivalente a un desplazamiento químico de ~ 91 ppm, de acuerdo con datos descritos para piranosilazidas^{3,5,6}. El espectro de IR del aminoéster **37** mostró la desaparición de la banda de azida y la aparición de bandas a 3335 y 3395 cm^{-1} , que corresponden al NH. El espectro de ^{13}C RMN del anómero mayoritario mostró un desapantallamiento en C-1 de ~ 5 ppm con respecto al azido ester **34**, y el carbono anomérico (C-2), por lo contrario, apareció más apantallado que en **34**. Observaciones parecidas se han descrito en los casos de galactopirano³ o glucofurano⁴ aminoésteres. Para más datos de RMN véase la tabla 9.

Tabla 9. Selección de datos de RMN para **32**, **33**, **34** y **37** en CDCl_3 (^1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz, δ ppm, J Hz)

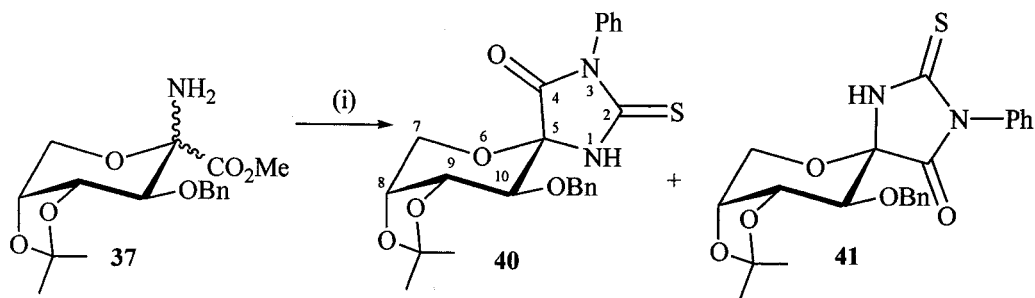
comp.	$\delta\text{H-1}$	$\delta\text{H-1}'$	$\delta\text{H-3}$	$\delta\text{C-1}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$
32	3.88	3.81	3.65	64.9	91.7	76.2
33 ^a	9.28	-	3.91	192.5	90.9	74.6
34	-	-	4.01	166.7	91.1	76.7
37 ^b	-	-	3.98	171.4	86.1	77.2

^a datos de RMN del aldehído. ^b los datos de RMN corresponden al anómero mayoritario β .

No se observó reacción del aminoéster **37** con fenilisotiocianato en diclorometano a t.a.. Cambiando el disolvente a DMF, THF, CH_3CN y piridina no mejoró la situación. Sólo al calentar a 50 $^\circ\text{C}$, durante varios días, en cualquiera de los disolventes mencionados antes, se observó la formación de una mezcla de las tiohidantoinas **40** y **41**, con bajo rendimiento. Por esto tuvimos que calentar a temperaturas más altas. Los mejores resultados los logramos al calentar a 85 $^\circ\text{C}$, durante 23 h, en DMF. Así, la reacción de **37** con dos equivalentes de fenilisotiocianato en dichas condiciones, dio lugar

a las espirotiohidantoinas **40** y **41** en relación 2: 1, con rendimiento global del 96%. (esquema 11).

Las estructuras de los espirocompuestos obtenidos se han confirmado por espectrometría de masas y por espectroscopias de IR y RMN.



Reactivos y condiciones: (i) PhNCS, DMF, 85 °C, 65% para **40** y 31% para **41**

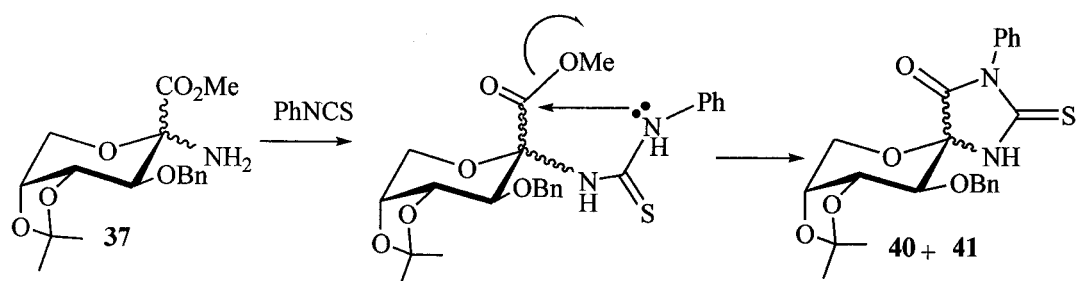
Esquema 11

Los espectros de IR mostraron señales para el carbonilo a $\sim 1765\text{ cm}^{-1}$. Las señales del NH aparecieron a 7.06 y 9.09 ppm en los espectros de ^1H RMN de **40** y **41**, respectivamente. Estos resultados son concordantes con lo observado para los dos anómeros de espirohidantoinas del mismo azúcar⁷. El desapantallamiento del NH en **41**, con respecto a **40**, podemos atribuirlo a un posible puente de hidrógeno entre dicho NH y el oxígeno en C-10 en el compuesto **41**. Los valores de las constantes de acoplamiento vecinales en el anillo de azúcar apoyan la conformación de silla 4C_1 , como se indica en el esquema 2. Las señales del H-9 y el H-7 en disposición axial aparecieron, en el compuesto **40**, a campo más bajo que en **41**. En el caso de H-10 se observó efecto contrario. Estos efectos podemos atribuirlos a la anisotropía del carbonilo C-4, que ocupa una postura fija con respecto al anillo de piranosa. El C=S y el C=O resonaron a ~ 184 y a ~ 169.5 ppm, valores parecidos a los descritos para espirotiohidantoinas relacionadas^{7,8}.

La configuración anomérica de **40** y **41** está apoyada por los desplazamientos químicos de NH (se desplaza a campo más bajo por el puente de hidrógeno) en la conformación ${}^4C^1$ del anillo de azúcar y confirmada por los acoplamiento de largo alcance entre H-10 y C-4. El valor observado para la constante de acoplamiento entre H-10 y C-4 en **40** fue de 6.8 Hz, lo que indica una disposición *trans*⁹ entre los enlaces C₁₀-H₁₀ y C₅-C₄, mientras que, en el caso de **41**, se observó un valor de 2.6 Hz, acorde con una disposición *syn*. Estos datos están de acuerdo con lo descrito para espirotiohidantoinas del mismo azúcar⁷ o de otros pirano azúcares^{7,8}. En la tabla 11 se indica más datos de RMN.

El mecanismo de la reacción de formación de **40** y **41** a partir del aminoéster **37** y fenilisotiocianato exige la formación de una tiourea intermedia que origine el anillo de tiohidantoina por ciclación¹⁰ (figura 6.a). El paso más difícil de la reacción es la formación de la tiourea, es decir la adición de la amina al isotiocianato. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que la tiourea no se aísla sino que cicla espontáneamente una vez formada. La inesperada baja reactividad del aminoéster **37** podemos atribuirlo a los puentes de hidrógenos formados entre el grupo amino y los oxígenos de C-1 y C-3 de azúcar, (figura 6.b).

Con el objetivo de evitar la formación de puentes de hidrógeno y, de ese modo, aumentar la reactividad del aminoéster, pensamos en la utilización de otros grupos protectores que disminuyeran la densidad electrónica sobre el oxígeno en C-3. Como, por otro lado, el uso de óxido de rutenio como reactivo para la oxidación de alcoholes a ácidos es bien conocida¹¹ y, además, está descrito su empleo en la oxidación del grupo bencilo a benzoato¹², consideramos conveniente utilizar dicho oxidante para formar el ácido ulosónico a la vez que transformábamos el bencilo en C-3 a benzoato.



a. Mecanismo de la reacción.

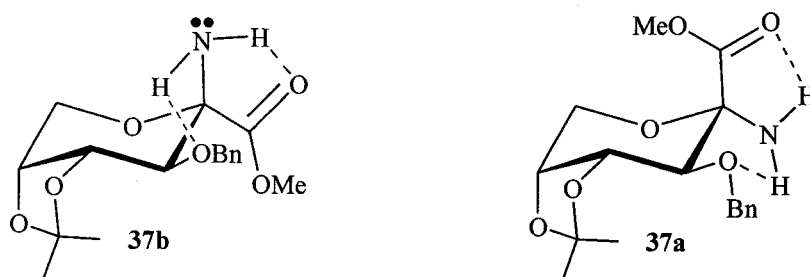
b. Puentes de hidrógeno en el aminoéster **37**.

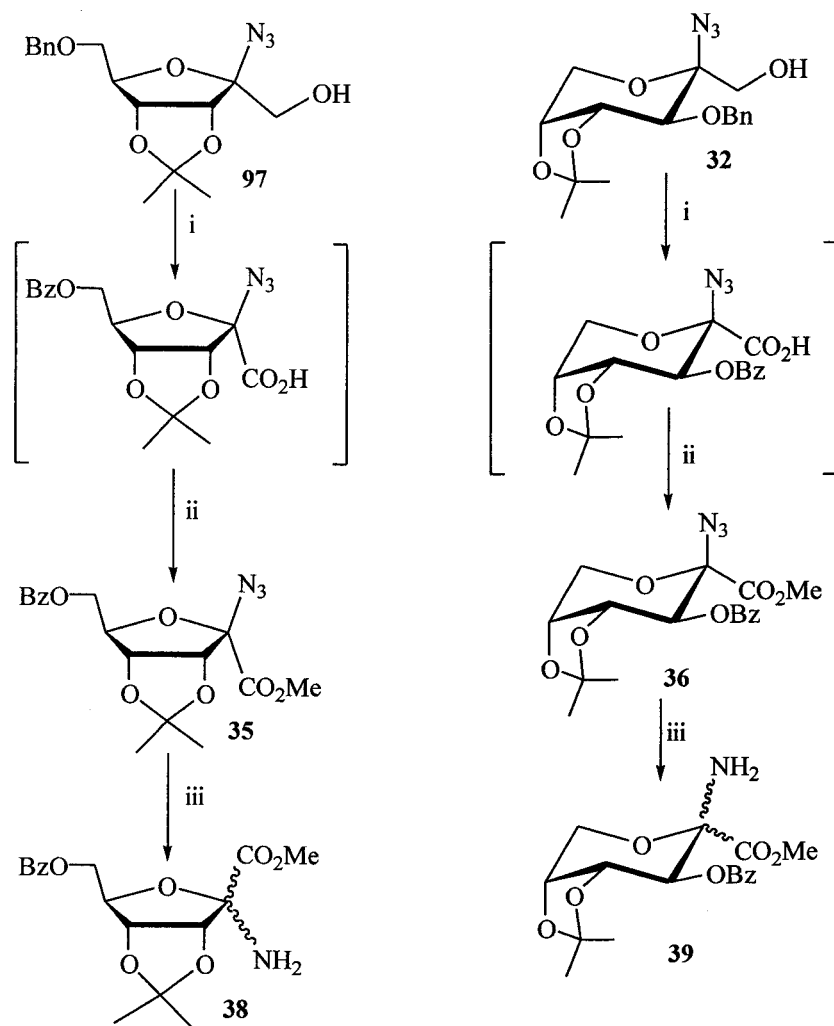
Figura 6.

La reacción de 2-azido-2-desoxi-6-*O*-bencil-3,4-*O*-isopropiliden-β-D-psicofuranosa **97** y de 2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4,5-*O*-isopropiliden-β-D-fructopiranososa **32** con óxido de rutenio, que se genera *in situ* a partir de cloruro de rutenio y periodato sódico, condujo a los correspondientes ácidos carboxílicos 3-*O*-benzoilados esperados, que no se han purificado y se transformaron directamente en los ésteres **35**, **36** por tratamiento con diazometano, con rendimientos globales desde **97** y **32**, de 45% (esquema 12). La reducción de los ésteres obtenidos, con hidrógeno, en presencia de C-Pd, dio lugar a las correspondientes aminas **38** y **39**, como un par de anómeros en ambos casos. La formación de **38** se ha monitorizado por cromatografía de capa fina. Al principio ésta mostró la formación del anómero β como anómero mayoritario; con el

tiempo tuvo lugar un anomerización y, después 20 min., el anómero α era el mayoritario en relación de 6:1 con respecto al β . En el caso de **39**, también se observó y, en el equilibrio, anomerización, tuvimos dos anómeros en relación 5:2, aunque no pudimos determinar la configuración anómerica de cada uno de ellos.

Los espectros de IR de **35** y **36** siguen mostrando bandas de azida a 2116 y 2128 cm^{-1} , respectivamente. Los grupos carbonilos aparecieron a 1732-1755 cm^{-1} . La oxidación del bencilo a benzoilo y la del alcohol a ácido carboxílico se pudo confirmar por la aparición de dos señales de carbonilo, para cada compuesto, a ~ 165 ppm, en sus espectros de ^{13}C RMN, de acuerdo con los datos descritos para ésteres del mismo tipo^{8,3}, y por la desaparición del grupo metileno del bencilo en los espectros de ^1H RMN. El carbono anomérico resuena, en los dos compuestos, en el mismo lugar que el de sus precursores, los compuestos **32** y **97**. Mientras el espectro de ^1H RMN de **36** mostró un desplazamiento, a campo más bajo, en la señal de H-3, con respecto a la misma señal en el espectro de **32**, su espectro de ^{13}C RMN mostró un efecto contrario en C-3, probablemente debido a la anisotropía de los carbonilos de benzoilo y de C-1, respectivamente.

En el caso de **35**, se observó un desplazamiento a campo más bajo en las señales de H-6 y C-6, con respecto a **97**¹³ ó a **17**. En los casos de las aminas **38** y **39**, sus espectros de IR mostraron la desaparición de las bandas de azida y la aparición de bandas a ~ 3400 cm^{-1} que corresponden a NH. Los carbonos anoméricos para ambos compuestos mostraron un apantallamiento discreto en comparación con las azidas precursoras, parecido al observado en **37**. Los valores de δ de los carbonilos C-1 se desplazaron a campo más bajo, como una consecuencia de la desaparición de la azida.



Esquema 12: Reactivos y condiciones: (i) $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 , t.a., 15 min. (ii) CH_2N_2 , $\text{MeOH}:\text{Et}_2\text{O}$, 0°C , 20 min., 45% desde **97** y **32**. (iii) $\text{H}_2/\text{C-Pd}$ 10%, t.a., 30 min. 95% para **38** y 70% para **39**.

Las mayores diferencias en los datos de RMN entre los dos anómeros del aminoéster **38** están en los desplazamientos químicos de H-3, C-2, C-3 y C-5. H-3 aparece más desapantallado en el anómero α que el anómero β ; en cambio, para los

carbonos C-2, C-3 y C-5, se observa el efecto contrario. Quizá la diferencia en el C-3 sea la más significativa y también es muy útil para la determinación de la configuración en el carbono anomérico, como vamos a ver más adelante en este capítulo. En el caso de **39**, el espectro de RMN mostró valores de δ más altos para H-3, H-6a, H-6b en el anómero mayoritario y señales a campo más alto, para H-4, C-2 y C-6 en el mismo anómero. Para más datos de RMN, véase la tabla 10.

Tabla 10. Selección de datos de RMN para **35**, **36**, **38** y **39** en CDCl_3 (^1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz, δ ppm)

comp.	$\delta\text{H-3}$	$\delta\text{H-4}$	$\delta\text{H-6a}$	$\delta\text{H-6b}$	$\delta\text{C-1}$	$\delta\text{C=O}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$
35	4.7	4.89	4.55	4.48	166.0*	165.4*	100.5	86.9	85.7	63.9
38α	5.02	4.85	$\leftarrow 4.34 \rightarrow$		169.9	166.1	93.2	81.7	81.8	64.2
38β	4.61	4.89	$\leftarrow 4.56 \rightarrow$		170.9	166.1	96.2	88.4	84.7	65.3
36	5.69	4.44	4.24	4.35	165.8*	164.9*	90.3	70.8	72.7	62.9
39may	5.66	4.39	4.13	4.42	170.9	164.7	85.4	72.2	73.3	59.9
39min	5.37	4.84	3.88	4.20	167.6	165.2	87.6	73.5	72.8	63.1

* los valores pueden ser intercambiados.

El aminoéster **39** resuelto ser, como esperabamos, más reactivo que **37**, para la adición a un isotiocianato. Así, la reacción de **39** con fenilisotiocianato en THF, a 40 °C dio lugar a la correspondiente espirotiohidantoina **42** en 3 días, sin que se llegase a separar la tiourea intermedia. Estos resultados apoyan la hipótesis del puente de hidrógeno que hemos propuesto antes. La existencia del grupo carbonilo del benzoilo en C-3 baja la densidad electrónica sobre el oxígeno, haciendo que el puente de hidrógeno sea más débil y dando más libertad al protón para que se separe del ion amonio formado por el ataque de los dos electrones libres del nitrógeno al grupo NCS.

La síntesis de espirotiohidantoinas que se acaba de describir se extendió a glicosil isotiocianatos. La reacción del aminoéster **39** con 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-

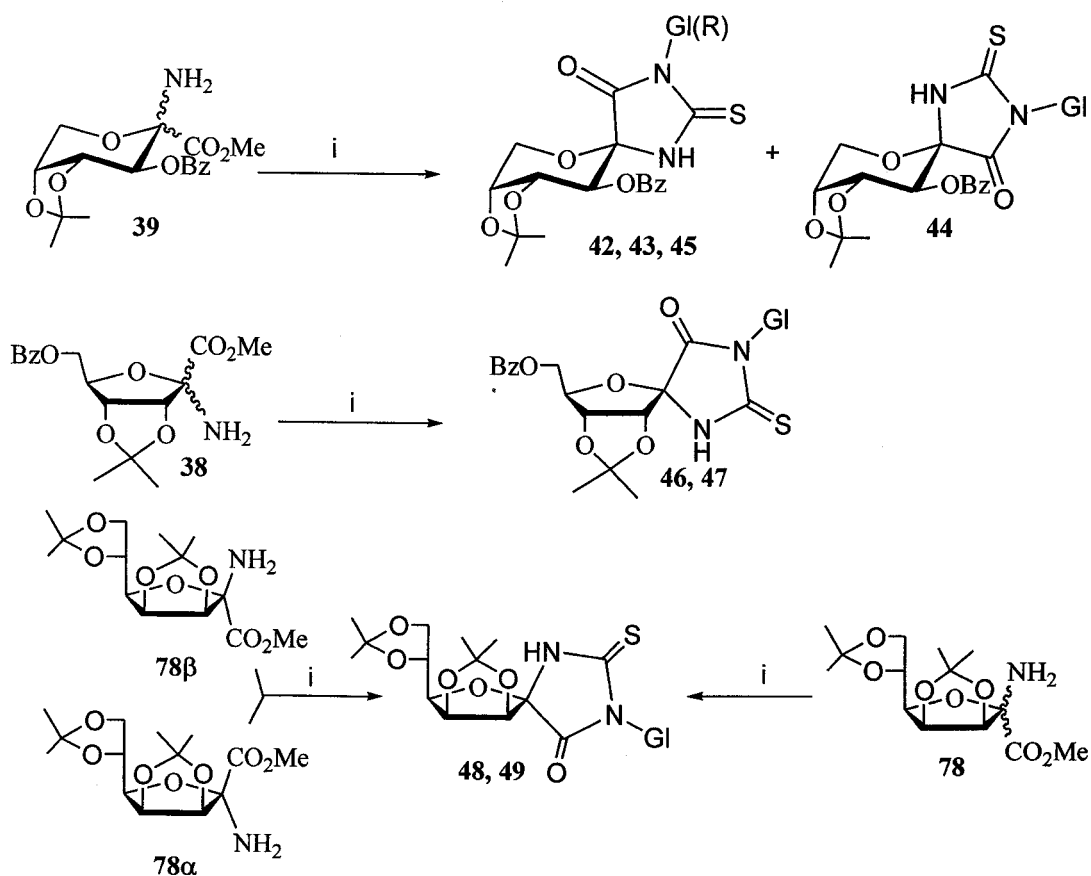
glucopiranosilisotiocianato **77** y 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosilisotiocianato **66** en THF, a 40 °C, dio lugar a la correspondiente espirotiohidantoína con buenos rendimientos. En el caso de **77** fue posible separar los dos anómeros de la **43** (α) y **44** (β) con rendimientos del 76% y 9%, respectivamente. Cuando se usó el isotiocianato **66** se obtuvo un solo anómero **45**, de configuración α , con un 81% de rendimiento (esquema 13).

La reacción del aminoéster **38** con los mismos glicosil isotiocianatos **66** y **77** conduce a las correspondientes espirotiohidantoinas **46** y **47**, respectivamente aislándose un solo anómero en ambos casos.

La misma reacción se ha extendido a otro aminoéster, el 2-amino-3,4:6,7-di-*O*-isopropiliden- α -D-mano-2-heptofuranosulonato de metilo **78**², para el que los dos anómeros son relativamente estables y la anomerización es relativamente lenta, por lo que ha sido posible separar y utilizar los dos anómeros puros. La reacción del anómero **78** β con **66** dio lugar a la espirotiohidantoína **48**, con rendimiento de 75%. La reacción del otro anómero **78** α , con el mismo isotiocianato, condujo a la misma espirotiohidantoína con rendimiento parecido. Parece que el proceso de anomerización es más rápido que la reacción, por lo que, en los ensayos siguientes utilizamos el aminoéster **78** como un par de anómeros, sin separación previa. La reacción de **78** (relación α : β 1:5) con glicosil isotiocianato (**77**) dio lugar a una sola espirotiohidantoína **49**, con rendimiento prácticamente cuantitativo (esquema 13).

Las estructuras de los compuestos espiránicos obtenidos están de acuerdo con los datos de RMN, IR, MS y microanálisis.

El espectro de ¹H RMN del compuesto **42** mostró la desaparición del grupo metóxido y un aumento de la integral en la región aromática por un valor equivalente a seis protones que corresponden al fenilo y al NH.



Reactivos y condiciones: (i) GI(R)NCS, THF, 40 °C, 3-4 días.

	43, 44, 47, 49	45, 46, 48	42
GI/R			

Esquema 13

La formación del anillo de tiohidantoina queda confirmada mediante el espectro de ^{13}C RMN, en el que aparecieron señales a 182.8 ppm y 168.7 ppm correspondientes al grupo tiocarbonilo y al grupo carbonilo C-4, respectivamente. En el espectro de HMBC se ve un acoplamiento entre H-10 y los dos carbonilos (COPh y C-4), pero se ve también un acoplamiento entre los protones aromáticos y COPh, lo que nos permite determinar que señal corresponde el carbonilo C-4. Este carbonilo resonó como un doblete en el espectro de carbono acoplado de la muestra deuterada con un valor de $^3J_{\text{H-10,C-4}} = 5.9$ Hz, confirmando la relación *trans* entre C₁₀-H₁₀ y C₅-C₄. Los demás datos se parecen mucho a los de **40** y **41**.

Los espectros de RMN de **43**, **44** y **45** son similares a los de **42**, con la diferencia de la aparición de las señales correspondientes a una nueva unidad de azúcar. Las mayores diferencias entre los dos anómeros **43** y **44**, en el espectro de ^1H RMN son: (a) la resonancia del NH, que dé origen a una señal a 7.65 ppm, para **43**, y a 8.24 ppm, para **44**, lo que sufre una situación parecido a la de **40** y **41**. (b) las señales de H-7, H-8 y H-9, aparecen en **44**, a campo más alto en que en **43**, al contrario de lo que ocurre con H-10, que resonó a campo más bajo en **44**, probablemente por el efecto anisotrópico del carbonilo C-4. El espectro de ^{13}C RMN, de **44** mostró, para C-10, un apantallamiento de ~ 3 ppm en comparación con la misma señal en **43**. En la tabla 11 se incluyen más datos de RMN.

Las configuraciones anoméricas de **43** y **44** se han establecido mediante experimentos de HMBC y de carbono acoplado de **43**, que indicaron acoplamientos entre C-4 y los protones H-10, H-1' y NH. C-4 resonó como un cuartete con una constante de acoplamiento de ~ 7 Hz, lo que indica una relación *trans* con los tres protones y por ello la configuración *5R* para **43** y *5S* para **44**.

Tabla 11. Selección de datos de RMN para **40-45** en CDCl₃^a (δ ppm, *J* Hz)

	δ NH	δ H-7a	δ H-7b	δ H-9	δ H-10	δ C-2	δ C-4	δ C-5	δ C-10	³ J _{H10,C4}
40	7.06	4.59	4.16	4.72	3.70	183.6	169.4	86.6	77.7	6.8
41	9.09	4.30	4.13	4.43	4.10	184.9	169.5	87.1	77.0	2.6
42	8.04-7.18	4.65	4.34	4.88	5.67	182.8	168.7	85.6	71.2	5.9
43	7.65	4.56	4.31	4.88	5.52	182.1	167.1	84.4	71.1	~7.0
44	8.24	4.33	4.07	4.39	5.79	183.5	170.1-164.0	84.5	68.4	-
45	8.13-7.34	4.63	4.31	4.60	5.52	181.2	168.2-165.0	84.8	71.2	-

^a Para la frecuencia de RMN véase la parte experimental.

Las estructuras de los compuestos **46** y **47** son compatibles con los datos de IR, RMN y MS y con los resultados de los análisis elementales.

Los espectros de ¹³C RMN mostraron señales a ~181 ppm y a ~170 ppm para el anillo de tiohidantoina. Los carbonos anoméricos resonaron a 92.1 y 91.5 ppm para **46** y **47**, respectivamente, cerca del valor del mismo carbono en el anómero α del aminoéster **38**. Los C-4 resonaron a ~80 ppm, valor más próximo al δ correspondiente del anómero α del aminoéster que al β . Este hecho se ha utilizado para confirmar la configuración del carbono anomérico, como vamos a ver más tarde.

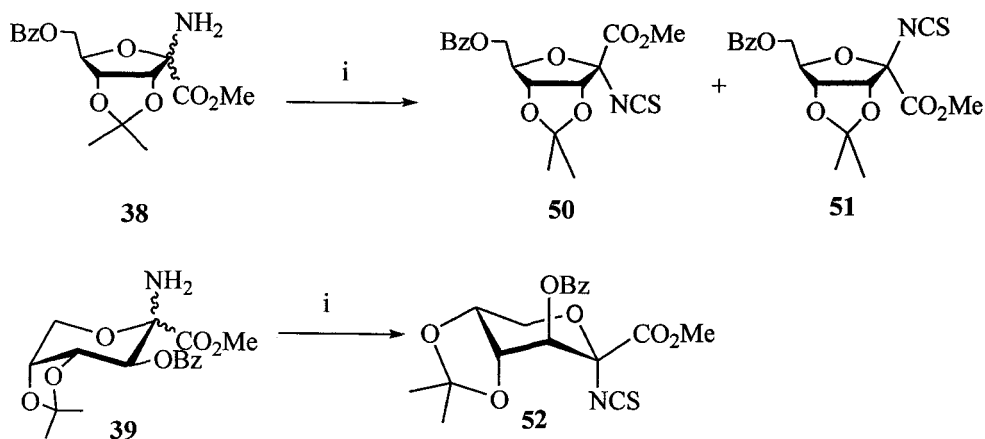
Para **48** y **49**, los espectros de ¹³C RMN mostraron señales a ~181 ppm para el tiocarbonilo y señales a ~170 ppm para el carbonilo. El carbono C-4 resonó a ~80 ppm en ambos compuestos. La configuración anomérica de **48** y **49** no se ha podido determinar definitivamente pero, teniendo en cuenta que el anómero mayoritario del compuesto espiránico en los casos anteriores es de la misma configuración que el aminoéster de partida y que las resonancias del carbono C-4 son parecidas a las del mismo carbono en **46** y **47**, que presentan la configuración contraria en C-3 y C-4, podemos esperar la configuración *S* para el carbono anomérico en estos compuestos. Para más datos de RMN, véase tabla 12.

Tabla 12. Selección de datos de RMN para 46-49 en CDCl_3^a (δ ppm).

Comp.	$\delta\text{H-2}$	$\delta\text{H-3}$	$\delta\text{H-4}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-7}$	$\delta\text{C-9}$
46	4.57	4.75	4.63	80.6	92.1	181.2	169.9
47	4.56	4.94	4.88	80.2	91.5	181.6	170.5-168.7
48	4.34	5.02	4.89	80.1	90.2	181.4	170.6
49	4.33	4.99	4.84	80.0	89.7	181.6	170.5-169.3

^a para la frecuencia de RMN véase la parte experimental.

La reacción de los aminoésteres **38** y **39** con tiofosgeno en medio básico dio lugar a los correspondientes isotiocianatoulosonatos **50-52**, como un par de anómeros en cada caso (esquema 14). Las isotiocianatos **50** y **51** se han obtenido de sus aminas precursoras **38** (α,β), con rendimientos del 65% para el anómero α **50** y del 20% para el anómero β **51**. El aminoéster **39** conduce a los correspondientes isotiocianatos con mejor estereoselectividad (16: 1). En este caso solamente pudimos aislar y purificar el anómero mayoritario (α) **52** con un 80% de rendimiento.



Reactivos y condiciones: (i) Cl_2CS , CaCO_3 , $\text{CHCl}_3:\text{H}_2\text{O}$, t.a., 3 días, 65% para **50**, 20% para **51**, 80% para **52**.

Esquema 14.

Es de destacar que los compuestos **50-52** constituyen un nuevo tipo de glicosilisotiocianatos, de los que al comienzo de esta tesis no existían antecedentes. Después de comunicados nuestros resultados¹⁴, ha aparecido un trabajo¹⁵ que describe uno de estos compuestos.

Los espectros de IR de **50**, **51** y **52** mostraron bandas que corresponden al grupo isotiocianato a 2018-2002 cm^{-1} , de acuerdo con datos descritos para glicosilisotiocianatos¹⁶. Los espectros de ^{13}C RMN confirmaron la presencia del grupo NCS, el cual tiene un desplazamiento químico a $\cong 145$ ppm. La configuración anomérica de **51** se ve apoyada por las constantes de los acoplamientos de los protones en el azúcar ($^3J_{\text{H,H}}$), con valores parecidos a los de la β -psicopiranosil azida¹³. El carbono anomérico C-2 en **38 α** (93.6 ppm) y en **50** (95.1 ppm) resonó a campo más alto que en **38 β** (96.2 ppm) y **51** (97.7 ppm), como ocurre en pares de anómeros relacionados^{4,17}. Las constantes de acoplamiento de los protones en **52** reflejan que el compuesto adopta la conformación de silla 4C_1 un poco distorsionada por el anillo de dioxolano. Asimismo el valor de $J_{5,6b}$ (6.9 Hz) está de acuerdo con un acoplamiento diaxial entre H-5 y H-6b como corresponde a la conformación propuesta 4C_1 . La configuración anomérica de **52** ha sido determinada por la estructura espiránica formada a partir de este isotiocianato (ver más adelante). Más datos de RMN en tabla 13.

Tabla 13. Selección de datos de RMN para **50-52** en CDCl_3 (^1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz, δ ppm, J Hz)

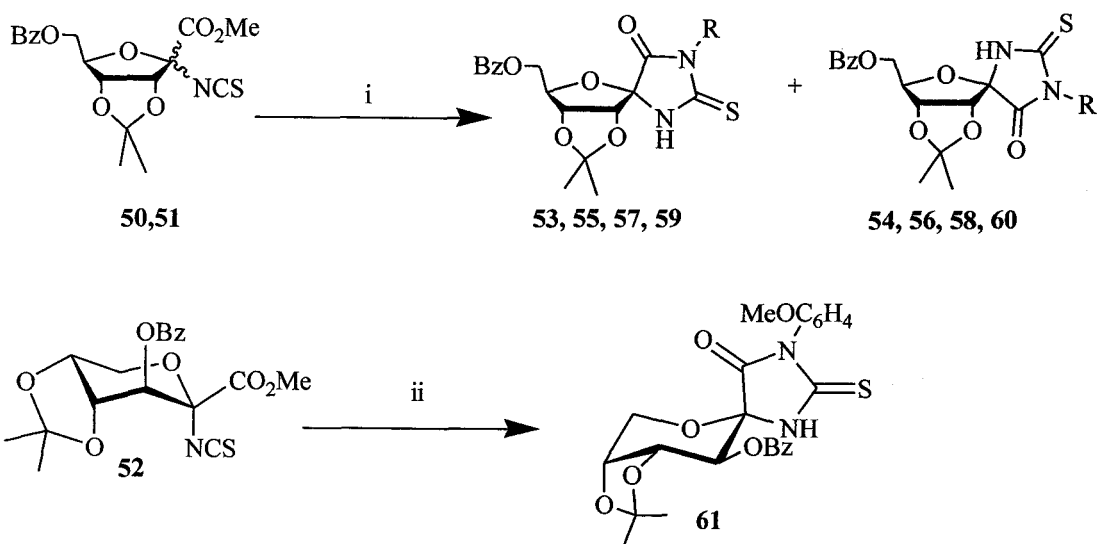
comp.	$\delta\text{H-3}$	$\delta\text{H-6}$	$\delta\text{H-6'}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-5}$	δNCS	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$
50	5.07	4.58	4.49	95.1	84.4	82.6	144.9	6.8	3.1	3.8	4.2
51	4.98	4.55	4.50	97.7	88.8	85.8	145.1	5.8	1.3	6.1	5.6
52	5.70	4.15	4.04	87.7	71.3	69.3	145.1	4.4	6.1	5.4	6.9

Las reacciones de los isotiocianatoulosonatos **50-52** con alquil y aril aminas dieron lugar a las correspondientes espirotiohidantoinas **53-61**.

Para hacer reaccionar los anómeros de los isotiocianatos **50** y **51** con aminas, hemos preferido poner las reacciones con la mezcla purificada de los isotiocianatos, sin intentar separarlos.

La reacción de la mezcla de **50** y **51** con amoníaco, metilamina, dodecilamina y anilina, en THF o THF:H₂O, dio lugar en poco tiempo a las correspondientes espirotiohidantoinas **53-60**, como un par de anómeros resolubles, con rendimientos altos.

De la misma manera, **52** reaccionó con *p*-anisidina en THF, a 40 °C, dando la correspondiente espirotiohidantoina **61** (esquema 15).



Reactivos y condiciones: (i) RNH₂, THF o (THF:H₂O) (ii) *p*-MeOC₆H₄NH₂, THF, 40 °C, 72%.

	53, 54	55, 56	57, 58	59, 60
R	H	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	Ph

Esquema 15

Las aminas se han usado como aminas libres, salvo el caso de la metilamina, que se usó como una sal de amonio, siendo en este caso necesario liberar la amina con una base.

El mecanismo de la reacción exige la formación de una tiourea, la cual se cicla fácilmente en el medio de la reacción. Mientras la adición y la cicloadición ocurren a t.a. en el caso de las aminas alifáticas, fue necesario calentar a 40 °C para las aminas aromáticas. Las proporciones de las espirotiohidantoinas obtenidas están de acuerdo con las proporciones de los isotiocianatos de partida.

Las estructuras propuestas para los compuestos obtenidos son compatibles con los espectros de IR, RMN y MS.

Las bandas de NCS desaparecen de los espectros de IR y aparecen, en la mayoría de los casos, bandas para el NH, entre 3200 y 3300 cm^{-1} .

La formación del anillo tiohidantoina ha sido confirmada a través de los espectros de ^{13}C RMN, en los que el tiocarbonilo resonó a 181-183 ppm y el carbonilo a 167.5-171.0 ppm, valores similares a los de los espiro compuestos anteriores y a los que están descritos en la bibliografía^{7,8}.

Las mayores diferencias en los datos de RMN entre los anómeros de los espiro compuestos **53-60** están en los valores δ de H-2, C-4 y C-5, que resonaron a campo más bajo el anómero minoritario β , en comparación con el anómero mayoritario α . La diferencia en el desplazamiento químico en H-2 se describió anteriormente¹⁸, y se usó para la determinación de la configuración anomérica de la tiohidantocidina¹⁹. La diferencia en los carbonos anoméricos sigue siendo análoga a la que hemos indicado para los isotiocianatos y compuestos relacionados¹⁷. Los desplazamientos químicos de C-2 y C-3 son prácticamente idénticos en todos los compuestos con configuración α y difieren en ~ 2 ppm de los de los anómeros β . Las constantes de acoplamiento entre H-2 y CH_2OBz son mayores en los anómeros α que en los anómeros β . Las resonancias de C-9

están apantalladas ~ 3 ppm en el anómero β , en comparación con el α . Pero la diferencia más significativa se produce en el desplazamiento químico del C-4, que resonó en los anómeros mayoritarios α a campo significativamente más alto (~ 5.5 ppm) que en los anómeros minoritarios β . Teniendo en cuenta esta hecho, podemos asegurar la configuración anomérica de los compuestos **46** y **47** descritos en otro lugar de este capítulo. Para más datos de RMN, véase la tabla 14 y la parte experimental.

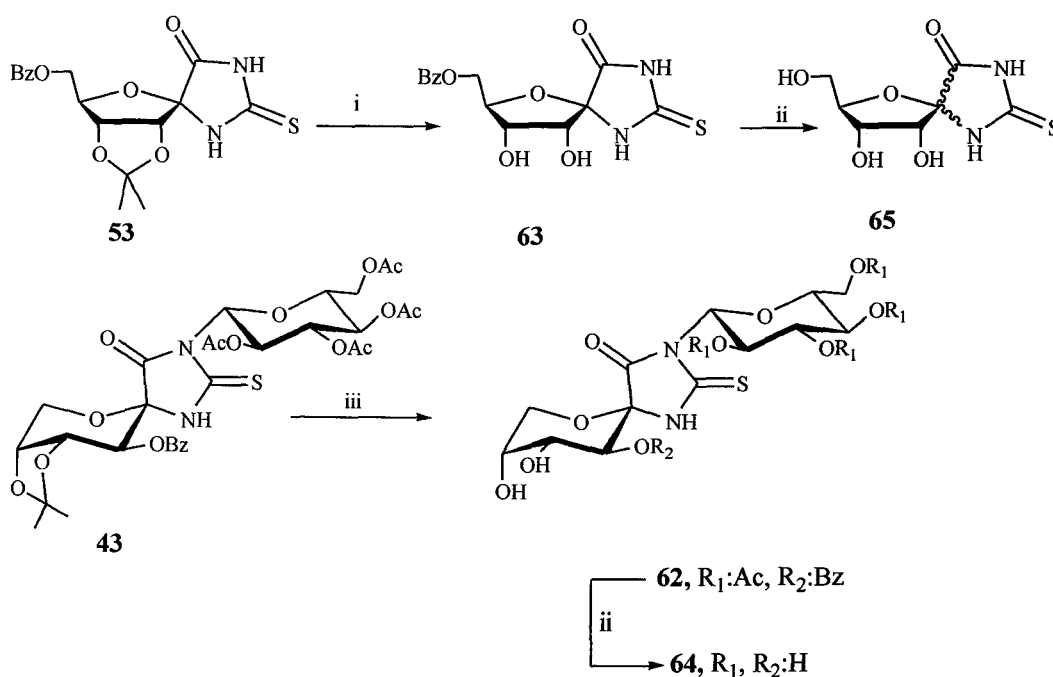
El compuesto **61** mostró señales en sus espectros de RMN parecidas a las de **42**. Las constantes de acoplamiento entre los protones vecinales del anillo de azúcar son compatibles con la conformación ${}^4C^1$ propuesta para este compuesto. La configuración de su carbono anomérico se ha confirmado mediante los espectros de HMBC y de carbono acoplado. El carbonilo C-4 resonó como un doblete en el espectro de carbono acoplado de la muestra deuterada con una constante de acoplamiento de 5.8 Hz, confirmando la relación *trans* con H-10 y, por tanto la configuración α del isotiocianato **52**.

Tabla 14. Selección de Datos de RMN para **46**, **47**, **53-60**. en CDCl_3^a (δ ppm, J Hz).

comp.	$\delta\text{H-2}$	J_{2,CH_2}	$J_{2\text{CH}_2}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-7}$	$\delta\text{C-9}$
53	4.60	5.6	6.5	82.8	82.2	80.7	94.7	181.2	171.2
54	4.88	4.3	3.3	83.4	81.3	86.2	95.8	180.8	168.1
55	4.53 ^b	-	-	82.5	82.2	80.7	92.8	183.5	170.9
56	4.90 ^b	4.3	3.2	83.1 ^c	81.3 ^c	86.1	93.8	183.3	168.0
57	4.54 ^b	-	-	82.4	82.3	80.6	92.4	183.2	171.0
58	4.89 ^b	3.9	3.1	83.0 ^c	81.3 ^c	86.1	93.6	183.1	168.2
59	4.65	5.7	6.5	82.8	82.4	80.9	93.0	182.8	170.4
60	4.93	3.9	2.9	83.1 ^c	81.2 ^c	86.3	94.1	182.7	167.5
46	4.57	6.0	6.0	83.1	82.2	80.6	92.1	181.2	169.9
47	4.56	8.6	-	82.8	82.6	80.2	91.5	181.6	*

^a Para la frecuencia de RMN véase la parte experimental. ^b Estos datos son intermedios de un intervalo. ^c Estos valores de δ pueden ser intercambiados. * 170.5 -165.9 ppm.

Como ejemplos para la desprotección hemos elegido **43** (piranósico) y **53** (furanósico). La desprotección del acetal en **53** la hemos logrado sin epimerización, mediante el tratamiento con TFA:H₂O 2:3 a t.a., tal como está descrito para su C-7 oxo análogo¹⁸, y dio lugar a **63** con buen rendimiento. Sin embargo, se observó, epimerización del 15 % al desproteger el grupo benzoato en **63** por tratamiento con metóxido sódico (esquema 16).



Reactivos y condiciones: (i) TFA:H₂O 2:3, t.a., 1 h; (ii) NaOMe 1M, MeOH; (iii) DDQ, CH₃CN:H₂O 9:1, 45 °C, 36 h, 83%.

Esquema 16

La desprotección del grupo acetal en **43** se consiguió con DDQ²⁰ en CH₃CN:H₂O 9:1 a 45 °C con buen rendimiento y sin epimerización. El compuesto parcialmente desprotegido **62** se ha desprotegido totalmente por tratamiento con metóxido de sodio en

metanol, lo cual dio **64** con buen rendimiento (esquema 16). Se purificó por HPLC en columna de fase reversa.

El producto totalmente desprotegido **65**, que mostró epimerización en medio básico, es idéntico a la 5-epitiohidantocidina¹⁹, y su epimero en C-5 es idéntico a la tiohidantocidina.

Los espectros de RMN del compuesto **62** mostraron la desaparición de los metilos del acetal. En el espectro de ¹³C RMN se observó un apantallamiento discreto en C-3 y C-4 con respecto al espectro de **53**. Asimismo, C-3 y C-4 resonaron a 73.2* y 74.6* ppm, mientras que los mismos carbonos en sus precursores resonaron a 82.2 y 80.7 ppm.

Los señales de C-8 y C-9 se observaron a 68.9* y 68.8* ppm en el espectro de ¹³C RMN de **63**, mostrando un discreto apantallamiento con respecto a sus precursores (en **43** los mismos átomos resonaron a 73.8 y 74.1 ppm, respectivamente). El espectro de ¹H RMN mostró un incremento en la constante del acoplamiento vecinal entre H-9 y H-10 de 9.7 Hz, (7.8 Hz en su precursor **43**), confirmando la relación *trans* entre los dos protones y la desaparición de la tensión provocada por el anillo de dioxolano.

En el caso de **64** los señales correspondientes al acetato y al benzoato han desaparecido de los espectros de RMN. Para más datos véase la parte experimental.

NOTAS Y REFERENCIAS.

- ¹ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651-1660.
- ² Dondoni, A.; Scherrmann, M. C.; Marra, A.; Delépine, J. L. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7517-7520.
- ³ Brandstetter, T. W.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D.; Platt, F. M.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, 7, 157-170.
- ⁴ Brandstetter, T. W.; de la Fuente, C.; Kim, Y-h; Cooper, R. I.; Watkin, D. J.; Oikonomakos, N. G.; Jonson, L. N.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10711-10720.
- ⁵ Praly, J. P.; Bonnevie, C.; Haug, P.; Descotes, G. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9057-9068.
- ⁶ Para una revisión de glicosil azidas ver: Gyorgydeák, Z.; Szilágyi, L.; Paulsen, H. *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, 13, 139-163.
- ⁷ Osz, E.; Sós, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Dinya, Z. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 5813-5824.
- ⁸ Somsák, L.; Nagy, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1719-1727.
- ⁹ Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. *Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos*; Springer: Barcelona, **2001**, pp.80-81.
- ¹⁰ Castro, E. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3505-3524.
- ¹¹ Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2599-2660.
- ¹² Schuda, P. F.; Cichowicz, M. B.; Heimann, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3829-3830.
- ¹³ Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2133-2144.
- ¹⁴ Gasch, C.; Salameh, B. A. B.; Pradera, M. A.; Fuentes, J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8615-8617.
- ¹⁵ Shiozaki, M.; *Carbohydr. Res.*, **2001**, 335, 147-150.
- ¹⁶ a) Marino, C.; Varela, O.; Lederkremer, R. M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16009-16016. b) Marino, C.; Varela, O.; Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.*, **1997**, 304, 257-260.
- ¹⁷ Brandstetter, T. W.; de la Fuente, C.; Kim, Y-h; Jonson, L. N.; Crook, S.; Lilley, P. M. Q.; Watkin, D. J.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10721-10736.
- ¹⁸ Fairbanks, A. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3881-3894.
- ¹⁹ Sano, H.; Mio, S.; Kitagawa, J.; Shindou, M.; Honma, T.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12563-12572.
- ²⁰ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Moreno Marín, A.; Fuentes, J. *Carbohydr. Res.*, **1995**, 274, 263-268.

6. PARTE EXPERIMENTAL.

6.1. MÉTODOS GENERALES.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. MÉTODOS GENERALES

Los **análisis elementales** se han realizado en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona) y en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla).

La **cromatografía analítica** en capa fina (C.c.f.) se ha realizado utilizando laminas de aluminio prefabricadas para cromatografía en capa fina, con gel de sílica 60 F₂₅₄ y un espesor de 0.25 mm. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso y como reveladores hemos utilizado:

- Disolución de H₂SO₄ (10%) en etanol del 96%.
- Disolución de H₂SO₄ (5%), *p*-metoxibenzaldehído (5%) y ácido acético (0.2%) en etanol del 96%.
- Disolución acuosa de ácido fosfomolibdico¹ (2%), Ce(SO₄)·4H₂O (1%) y H₂SO₄ (6%).
- Luz ultravioleta de longitud de onda de 254 nm.

Para la **cromatografía preparativa** en placa se han utilizado placas cromatográficas de gel de sílice 60 F254 (Merck) de 0.25 y 1 mm de espesor. La cromatografía en columna se ha llevado a cabo sobre gel de sílice 60 (Merck) (tamaño de partícula 0.040-0.063 mm/ 230-400 mesh ATSM) como fase estacionaria.

La **rotación óptica** se ha medido en un espectropolarímetro Perkin-Elmer modelo 241 MC, empleando la línea de emisión del sodio de $\lambda = 589$ nm y celdas de 1 cm y 1 dm.

El disolvente empleado ha sido CH_2Cl_2 , salvo en los casos en los que se especifica expresamente el uso de un disolvente distinto.

Los **espectros de absorción de IR** se han registrado en un espectrofotómetro FT-IR Bomem MB-120. Las muestras se prepararon en película o en pastilla de KBr.

Los **espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN** se han registrado en espectrómetros Bruker AMX 300 o Bruker AMX 500. Se han empleado como disolventes CDCl_3 , $\text{MeOH-}d_4$, D_2O y $\text{Me}_2\text{CO-}d_6$. Los valores de desplazamiento (δ) se dan en ppm y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Los espectros se calibraron usando las señales del disolvente como referencias internas.

La asignación de las señales de ^1H se ha apoyado en experiencias de intercambio con deuterio, de desacoplamiento homonuclear y de correlación homonuclear 2D COSY (Correlated Spectroscopy). En algunos casos se registraron espectros TCOSY (Total Correlation Spectroscopy), con acoplamiento carbono hidrógeno, HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) y experiencias cuantitativas unidimensionales NOEDIF (Nuclear Overhauser Effect Differential).

La asignación de las señales en los espectros de ^{13}C RMN se realizó mediante experimentos 2D HECTOR (Heteronuclear Correlation Spectroscopy).

Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), m (multiplete) y a (señal ancha).

En los casos en los que dos o más señales van seguidas de un asterisco (*) se está indicando que las correspondientes asignaciones pueden estar intercambiadas.

Los espectros de masas se han realizado en espectrómetros Kratos MS 80 RFA o Micromass AutoSpecQ. Las diferentes experiencias realizadas en cada uno de estos equipos fueron:

Equipo Kratos MS 80 RFA:

- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 100 μA ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 3 ó 10 s/dec., respectivamente.
- CI (Chemical Ionization) a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar; corriente de ionización 500 μA ; voltaje acelerador de 4 u 8 kV; resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.
- FAB (Fast Atomic Bombardment). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8kV en el cañón del gas; 1 μA , $2 \cdot 10^{-4}$ mbar; voltaje acelerador de 4 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido 3 ó 10 s/dec., respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico.

Equipo Micromass AutoSpecQ:

- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 300 μA ; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 5 % de valle) y velocidad de barrido de 2 ó 5 s/dec respectivamente.
- CI (Chemical Ionization) a 150 eV, usando como gas reactivo metano o isobutano a una presión de 0.8 bar; corriente de ionización a 500 μA ; voltaje acelerador de 8 kV, resolución 1000 (definición del 5 % de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.
- FAB-LSIMS (FAB-Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (35 kV y 2 μA) con sonda de muestra y fuente de FAB. Velocidad de barrido de 5 s/dec. Voltaje acelerador de 8 kV, $2 \cdot 10^{-4}$ mbar; resolución 10000 (definición del 5 % de valle). Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG-400, 600, 900 y 1000.

Los proporciones en la mezclas de **estereoisómeros configuracionales** se han determinado mediante separación cromatográfica o por integración de determinadas señales en los espectros de ^1H RMN.

Los **rendimientos** dados en cada caso corresponden al producto purificado.

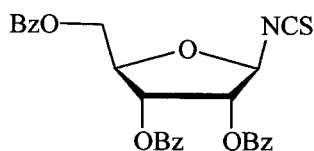
6.2. MATERÍAS PRIMAS.

6.2. MATERIAS PRIMAS

En este apartado se incluye la preparación de materias primas que están publicadas y que no son comerciales; algunas de ellas han sido descritas dentro de nuestro grupo de investigación. Para el resto de productos de partida se da la referencia del trabajo en donde se encuentran descritas. Los datos experimentales incluidos son los descritos en la bibliografía.

6.2.1. Reacciones de isotiocianatoazúcares con fructosamina.

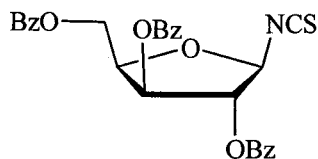
6.2.1.1. 2,3,5-Tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosil isotiocianato (66).



- Cloruro de 2,3,5-tri-*O*-benzoil-D-ribofuranosilo.²
- 2,3,5-Tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosilisotiocianato².

Rend. 80%, $[\alpha]_D^{25} = -91^\circ$ (*c* 1.0 CHCl₃).

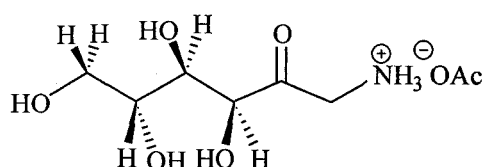
6.2.1.2. 2,3,5-Tri-*O*-benzoil- β -D-xilofuranosil isotiocianato (67).



- a) Cloruro de 2,3,5-tri-*O*-benzoil-D-xilofuranosilo².
 b) 2,3,5-Tri-*O*-benzoil-β-D-xilofuranosilisotiocianato².

Rend. 82%, $[\alpha]_D^{25} = -36^\circ$ (*c* 1.0 CHCl₃).

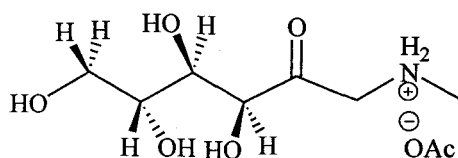
6.2.1.3. Acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (68).



- a) *D*-arabinohexosa fenilosazona³.
 p.f. 205 °C.
 b) Acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa⁴.

Rend. 64%, p.f. 141-142 °C.

6.2.1.4. Acetato de 1-Metilamino-1-desoxi-D-fructosa (69).

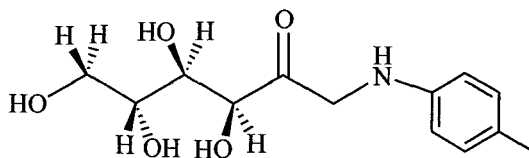


- a) 1-Desoxi-1-(*N*-metil-*N*-bencil)amino-D-fructosa⁵.

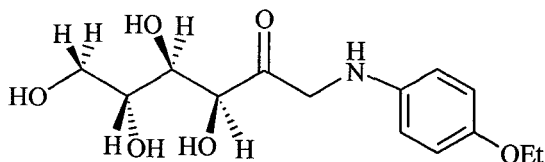
Rend. 46%, p.f. 143-144 °C, $[\alpha]_D^{26} = -74.9^\circ$ (*c* 1.01, piridina).

- b) Acetato de 1-desoxi-1-metilamino-D-fructosa⁵.

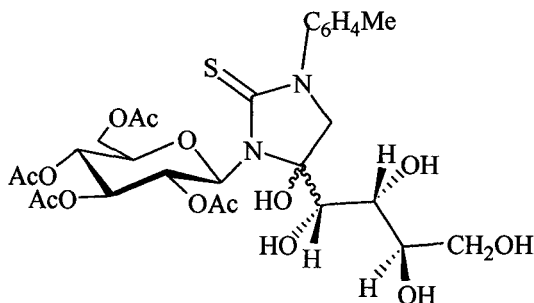
Rend. 91%, p.f. 152-153 °C, $[\alpha]_D^{26} = -58^\circ$ (*c* 1.07, agua).

6.2.1.5. 1-Desoxi-1-*p*-tolilamino-D-fructosa⁶ (70).

p.f. 140-143 °C.

6.2.1.6. 1-Desoxi-1-*p*-etoxifenilamino-D-fructosa⁶ (71).

p.f. 152-154 °C.

6.2.1.7. 5(*R,S*)-5-Hidroxi-5-(*D*-arabinotetritol-1-il)-3-*p*-tolil-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosil)imidazolidina-2-tiona⁷ (72).a) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosilisotiocianato.

Ver apartado 6.2.3.4.

b) 1-Desoxi-1-*p*-tolilamino-D-fructosa.

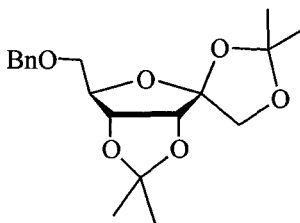
Ver apartado 6.2.1.5.

c) 5(*R,S*)-5-Hidroxi-5-(*D*-arabinotetritol-1-il)-3-*p*-tolil-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosil)imidazolidina-2-tiona.

Rend. 96%⁷

6.2.2. Espironucleósidos con anillos de 1,3-*O*, *N*-heterocíclicos.

6.2.2.1. 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-β-D-psicofuranosa (73).



a) 1,2:4,5-Di-*O*-isopropiliden-β-D-fructopiranosas^{8,9}.

Rend. 58%, p.f. 119 °C.

b) 1,2:4,5-Di-*O*-isopropiliden-β-D-*eritro*-2,3-hexodiulo-2,6-piranosas^{8,10}.

Rend. 85%, p.f. 101.5-102.5 °C.

c) 1,2:4,5-Di-*O*-isopropiliden-β-D-psicopiranosas⁸.

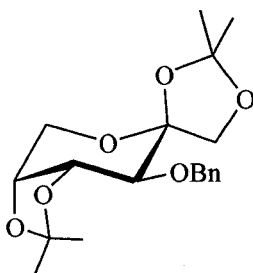
Rend. 94%, p.f. 68-69 °C.

d) 1,2:4,5-Di-*O*-isopropiliden-β-D-psicofuranosa⁸.

Rend. 62%, p.f. 56-57.5 °C.

e) 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-β-D-psicofuranosa⁸.

Rend. 99%, $[\alpha]_D^{23} = -65.2^\circ$ (*c* 1.44, CHCl₃).

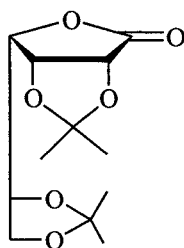
6.2.2.2. 3-O-Bencil-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-β-D-fructopiranososa (74).

a) 1,2:4,5-Di-O-isopropiliden-β-D-fructopiranososa.

Ver apartado 6.2.2.1.a

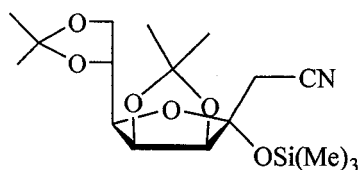
b) 3-O-Bencil-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-β-D-fructopiranososa⁷.

Rend. 99%, $[\alpha]_D^{22} = -89.6^\circ$ (c 2.22, CHCl₃).

6.2.2.3. 2,3:5,6-Di-O-isopropiliden-D-gulono-1,4-lactona¹¹ (75).

Rend. 85%, p.f. 155 °C, $[\alpha]_D^{20} = -76.6^\circ$ (c 1.99, CHCl₃).

6.2.2.4. 2-Desoxi-4,5:7,8-di-O-isopropiliden-3,6-furanosa-α-D-mano-3-octulonitrilo (76).



- a) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropiliden-D-manofuranosa¹².
Rend. 92%, p.f. 122-123 °C,
- b) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropiliden-D-manono-1,4-lactona¹².
Rend. 96%, p.f. 126 °C, $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (*c* 1.5, CHCl₃).
- c) 2-desoxi-4,5:7,8-di-*O*-isopropiliden-3-*O*-trimetilsilil-3,6-furanosa- α -D-mano-3-
octulonitrilo¹³.
Rend. 90%, p.f. 52-54 °C, $[\alpha]_D^{25} = +14.7^\circ$ (*c* 1.3, CHCl₃).

6.2.3. Isotiocianatoulosonatos y preparación de espirotiohidantoinas.

6.2.3.1. 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- β -D-psicofuranosa (73).

Ver apartado 6.2.2.1.

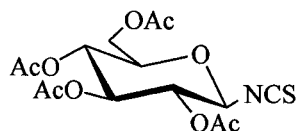
6.2.3.2. 3-*O*-Bencil-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden- β -D-fructopiranososa (74).

Ver apartado 6.2.2.2

6.2.3.3. 2,3,5-Tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosil isotiocianato (66).

Ver apartado 6.2.1.1.

6.2.3.4. 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil isotiocianato (77).



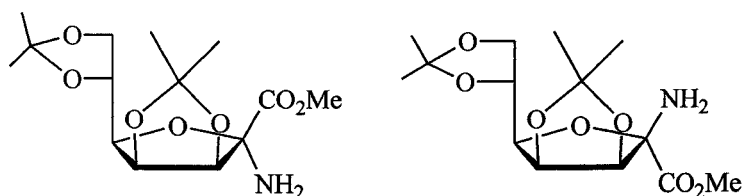
a) Bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo¹⁴.

p.f. 88-89 °C, $[\alpha]_D^{19} = +198.2^\circ$ (c 10, CHCl₃).

c) 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil isotiocianato¹⁴.

Rend. 74%, p.f. 114 °C.

6.2.3.5. 2-Amino-3,4:6,7-di-*O*-isopropiliden- α -D-mano-2-heptofuranosulonato de metilo y 2-amino-3,4:6,7-di-*O*-isopropiliden- β -D-mano-2-heptofuranosulonato de metilo (78).



a) 2,3:5,6-Di-*O*-isopropiliden-D-manono-1,4-lactona¹².

Rend. 96%, p.f. 126 °C, $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (c 1.5, CHCl₃).

b) 1-*O*-Acetil-2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-1-(2-tiazolil)- β -D-manofuranosa¹⁵.

Rend. 90%, p.f. 136-137 °C, $[\alpha]_D^{20} = +70.9^\circ$ (c 1.0, CHCl₃).

c) 1-Azido-1-desoxi-2,3:5,6-Di-*O*-isopropiliden-1-(2-tiazolil)- α -D-manofuranosa¹⁶.

Rend. 84%, p.f. 86-87 °C, $[\alpha]_D^{20} = +101.4$ (c 1.1, CHCl₃).

d) 2-Azido-3,4:6,7-di-*O*-isopropiliden- α -D-mano-2-heptofuranosulonato de metilo¹⁶.

Rend. 53%, p.f. 112-113 °C, $[\alpha]_D^{20} = +119.2^\circ$ (*c* 0.6, CHCl₃).

- e) 2-Amino-3,4:6,7-di-*O*-isopropiliden- α -D-mano-2-heptofuranosulonato de metilo¹⁶.

Rend. 16%, $[\alpha]_D^{20} = +70.1^\circ$ (*c* 0.5, CH₃CN).

- y 2-amino-3,4:6,7-di-*O*-isopropiliden- β -D-mano-2-heptofuranosulonato de metilo¹⁶.

Rend. 80%, $[\alpha]_D^{20} = -4.0^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃).

6.3. NUEVOS PRODUCTOS.

6.3. NUEVOS PRODUCTOS.

6.3.1. Reacciones de isotiocianatos de azúcares con fructosamina y derivados de fructosamina.

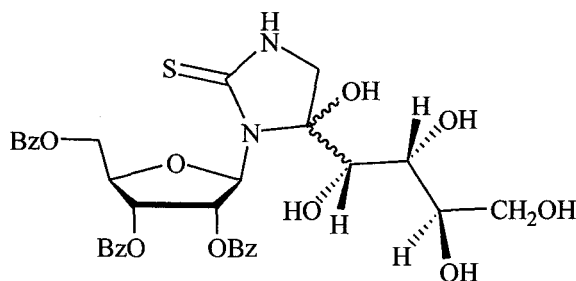
Método A: para aminoazúcares en forma de sal de amonio.

A una disolución de 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosilisotiocianato (0.257 mmol) en DMF (2.6 ml) se añadió una disolución de acetato de D-fructosamina (para **1**) o N-metil-D-fructosamina (para **2**) (0.257 mmol) y 22 mg (0.257 mmol) de NaHCO₃ en (2.6 ml) agua. La disolución se agitó durante 15 min, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

Método B: para amino azúcares libres.

A una disolución de 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosilisotiocianato (para **3** y **4**) ó 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-xilofuranosilisotiocianato (para **5**) (0.257 mmol) en DMF (2.6 ml), se añadió otra disolución de 1-*p*-tolilamino-1-desoxi-D-fructosa (para **3** y **5**) ó 1-*p*-etoxifenilamino-1-desoxi-D-fructosa (para **4**) en DMF (2.6 ml). La disolución se agitó a t.a. durante *t* horas, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

5(*R,S*)-5-Hidroxi-5-(*D*-arabinotetritol-1-il)-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil- β -*D*-ribofuranosil)imidazolidina-2-tiona (1).



Método A

Relación de diastereoisómeros en C-5 : 4:1

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (10:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.161 g, 92%.

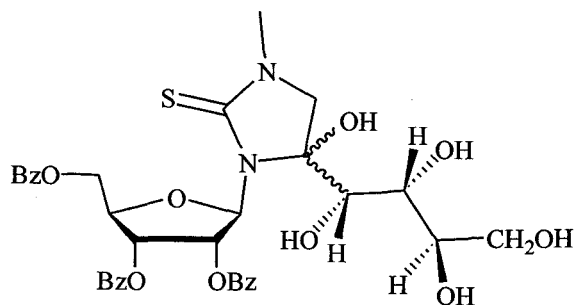
IR ν_{\max} 3339, 3065, 2928, 1723, 1560, 1510, 1451, 1316, 1269, 1105, y 1026 cm⁻¹.

Datos de RMN para el isómero 5R:

¹H RMN (500 MHz, MeOD, δ ppm, *J* Hz): δ 8.09-7.37 (m, 15 H, 3 Ar), 6.49 (sa, 1 H, H-1'), 5.80 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3',4'} = 5.0$, H-3'), 5.60 (sa, 1 H, H-2'), 4.65-4.56 (m, 3 H, H-4', H-5'a, H-5'b), 4.19 (d, 1 H, $J_{4a,4b} = 13.7$, H-4a), 3.98 (dd, 1 H, $J_{3'',4''a} = 1.0$, $J_{4''a,4''b} = 11.3$, H-4''a), 3.81 (ddd, 1 H $J_{2'',3''} = 3.4$, $J_{3'',4''b} = 1.7$, H-3''), 3.76 (dd, 1 H, $J_{1'',2''} = 9.9$, H-2''), 3.60 (dd, 1 H, H-4''b), 3.59 (d, 1 H, H-1''), 3.45 (d, 1 H, H-4b).

^{13}C RMN	(125.7 MHz MeOD, δ ppm): δ 185.7 (C-2), 167.7, 166.8, 166.7 (3COPh), 134.7-129.6 (Ar), 98.9 (C-5), 87.7 (C-1'), 79.9 (C-4'), 75.5 (C-2'), 73.0 (C-3'), 71.2 (C-2''), 70.9 (C-3''), 70.3 (C-1''), 65.6 (C-5'), 664.1 (C-4''), 51.4 (C-4).
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 683, ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 705.
HRFABMS	m/z Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 683.1911. Observado: 683.1963.
Análisis	Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$: C, 58.06; H, 5.02; N, 4.10; S, 4.70. Encontrado: C, 58.33; H, 5.14; N, 4.04; S, 4.38.

5(*R,S*)-5-Hidroxi-3-metil-5-(*D*-arabinotetritol-1-il)-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil- β -*D*-ribofuranosil)imidazolidina-2-tiona (2).



Método A

Relación de diastereoisómeros en C-5 (4:1)

Cromatografía en columna: CH_2Cl_2 :MeOH (20:1)

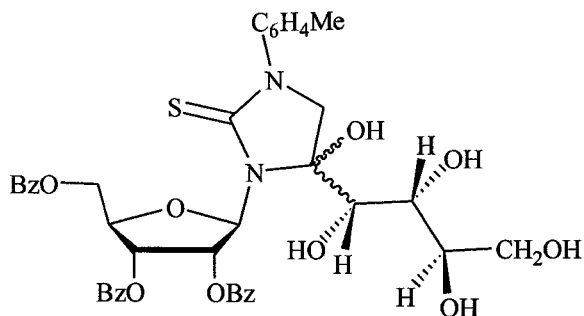
C.c.f.: CH_2Cl_2 :MeOH (15:1).

Estado: sólido amorfo

Rend. 0.150 g; 84%.

IR	ν_{\max} 3292, 2928, 1717, 1526, 1273, 1115, y 1020 cm^{-1} .
Datos de RMN para el isómero 5R:	
^1H RMN	(500MHz, $\text{Me}_2\text{CO-d}_6$, δ ppm, J Hz): δ 8.06-7.30 (m, 15 H, Ar), 6.91 (dd, 1 H, $J_{1',2'} = 3.7$, $J_{2',3'} = 6.9$, H-2'), 6.41 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 6.9$, H-3'), 5.93 (d, 1H, H-1'), 4,77-4.68 (m, 2 H, H-5'a, H-5'b), 4.60 (dt, 1 H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.0$, H-4'), 4.39 (d, 1 H, $J_{4a,4b} = 12.0$, H-4a), 4.30 (dd, 1 H, $J_{1'',2''} = 1.2$, $J_{1'',\text{HO}} = 5.7$, H-1''), 3.95 (td, 1 H, $J_{2'',3''} = J_{2'',\text{HO}} = 8.0$, H-2''), 3.77 (m, 1 H, H-3''), 3.73-3.58 (m, 2H, H-4''a, H-4''b), 3.49 (d, 1 H, H-4b), 2.81 (s, 3 H, CH_3)
^{13}C RMN	(125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{CO-d}_6$, δ ppm): δ 180.7 (C-2), 166.7, 165.9, 165.5 (3COPh), 130.5-129.2 (Ar), 92.6 (C-5), 89.1 (C-1'), 78.9 (C-4'), 73.4 (C-2'), 72.7 (C-3''), 71.8 (C-2''), 71.6 (C-3'), 70.4 (C-1''), 64.8 (C-5'), 64.7 (C-4''), 58.0 (C-4), 33.9 (CH_3).
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 719
HRFABMS	m/z Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 719.1887. Observado: 719.1920.
Análisis	Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$: C, 58.61; H, 5.20; N, 4.02. Encontrado: C, 58.81; H, 5.21; N, 4.01.

5(R,S)-5-Hidroxi-5-(D-arabinotetritol-1-il)-3-p-tolil-1-(2',3',5'-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)imidazolidina-2-tiona (3).



Método B

Relación de diastereoisómeros en C-5 (4:1).

t: 6h

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (10:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (30:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.184 g; 93%.

IR ν_{\max} 3340, 2928, 1724, 1659, 1273, 1105, y 1026 cm⁻¹.

Datos de RMN para el isómero 5R:

¹H RMN (500MHz, Me₂CO-d₆+D₂O, δ ppm, *J* Hz): δ 8.02-7.15 (m, 19 H, Ar), 6.94 (dd, 1 H, $J_{1',2'} = 3.3$, $J_{2',3'} = 7.2$, H-2'), 6.41 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 4.76 (d, 1 H, $J_{4a,4b} = 11.9$, H-4a), 4.74 (dd, 1 H, $J_{4',5'a} = 4.7$, $J_{5'a,5'b} = 13.3$, H-5'a), 4.68 (dd, 1 H, $J_{4',5'b} = 5.0$, H-5'b), 4.63 (m, 1 H, H-4'), 4.31 (d, 1 H, $J_{1'',2''} = 1.2$, H-1''), 3.93 (dd, 1 H, $J_{2'',3''} = 8.5$, H-2''), 3.83 (d, 1 H, H-4b), 3.78 (dd, 1 H, $J_{3'',4''a} = 3.6$, $J_{4''a,4''b} = 11.0$, H-4''a), 3.75 (m, 1 H, H-3''), 3.62 (dd, 1 H, $J_{3'',4''b} = 5.4$, H-4''b), 2.27 (s, 3 H, ArCH₃)

¹³C RMN (125 MHz, Me₂CO-d₆+D₂O, δ ppm): δ 180.2 (C-2), 166.8, 165.9, 165.5 (3COPh), 138.0-126.6 (Ar), 92.7 (C-5), 89.2 (C-

1'), 79.0 (C-4'), 73.5 (C-2'), 72.6 (C-3''), 71.8*, 71.5* (2 C, C-3', C-2''), 70.6 (C-1''), 64.7 (C-4''), 64.6 (C-5'), 59.1 (C-4), 21.0 (ArCH₃).

FABMS m/z 773 ([M+H]⁺)

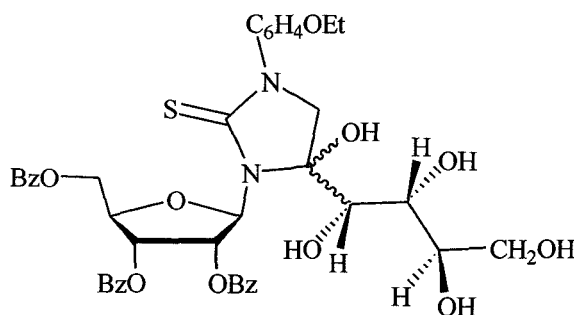
HRFABMS m/z Calculado para C₄₀H₄₁N₂O₁₂S([M+H]⁺): 773.2380,

Observado: 773.2355.

Análisis Calculado para C₄₀H₄₀N₂O₁₂S: C, 62.17; H, 5.22; N, 3.63

Encontrado: C, 62.62; H, 5.66; N, 3.48.

5(*R,S*)-3-*p*-Etoxi-5-hidroxi-5-(*D*-arabinotetritol-1-il)-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-*D*-ribofuranosil)imidazolidina-2-tiona (4).



Método B

Relación de diastereoisómeros en C-5 (7:3).

t: 3h

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (10:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (30:1).

Estado: sólido amorfo.

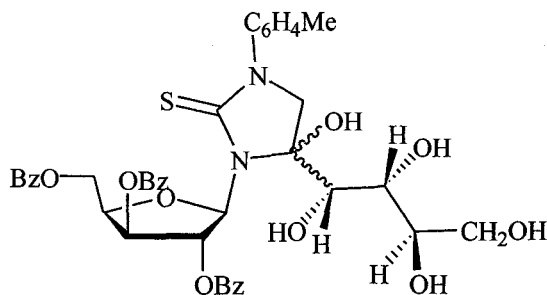
Rend. 0.187 g; 91%.

IR ν_{\max} 3314, 2928, 1732, 1651, 1514, 1273, 1103, y 1028 cm⁻¹.

Datos de RMN para el isómero 5R:

¹ H RMN	(500 MHz, Me ₂ CO-d ₆ +D ₂ O, δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 8.06-6.91 (m, 19 H, Ar), 6.97 (dd, 1 H, <i>J</i> _{1',2'} = 3.6, <i>J</i> _{2',3'} = 7.0, H-2'), 6.45 (t, 1 H, <i>J</i> _{3',4'} = 7.0, H-3'), 4.80 (d, 1 H, <i>J</i> _{4a,4b} = 11.9 H-4a), 4.79 (dd, 1 H, <i>J</i> _{4',5'a} = 4.3, <i>J</i> _{5'a,5'b} = 11.7, H-5'a), 4.72 (dd, 1 H, <i>J</i> _{4',5'b} = 5.5, H-5'b), 4.65 (m, 1 H, H-4'), 4.41 (d, 1 H, <i>J</i> _{1'',2''} < 1, H-1''), 4.05 (c, 2 H, ³ <i>J</i> _{H,H} = 7.0, CH ₂ CH ₃), 4.02-3.64 (m, 4 H, H-2'', H-3'', H-4''a, H-4''b), 3.85 (d, 1 H, H-4b), 1.35 (t, 3 H, CH ₂ CH ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, Me ₂ CO-d ₆ +D ₂ O, δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 180.1 (C-2), 166.5, 165.7, 165.2 (3COPh), 163.5-114.8 (Ar), 92.5 (C-5), 88.9 (C-1'), 78.7 (C-4'), 73.2 (C-2'), 72.4*, 71.6*, 71.3* (3 C, C-3', C-2'', C-3''), 70.4 (C-1''), 64.8 (C-5'), 64.5 (C-4''), 64.0 (CH ₂ CH ₃), 59.2 (C-4), 14.8 (CH ₂ CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> ([M+Na] ⁺): 825.
HRFABMS	<i>m/z</i> Calculado para C ₄₁ H ₄₂ N ₂ O ₁₃ SNa ([M+Na] ⁺): 825.2305. Observado: 825.2276
Análisis	Calculado para C ₄₁ H ₄₂ N ₂ O ₁₃ S: C, 61.34; H, 5.27; N, 3.49; S, 3.99. Encontrado: C, 61.24; H, 5.36; N, 3.54; S, 4.47.

5(*R,S*)-5-Hidroxi-5-(*D*-arabinotetritol-1-il)-3-*p*-tolil-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-*D*-xylofuranosil)imidazolidina-2-tiona (5).



Método B

Relación de diastereoisómeros en C-5 (7:3).

t: 10h

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (20:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (25:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.176 g; 89%.

IR ν_{\max} 3357, 2924, 1716, 1653, 1539, 1456, 1105, y 1066 cm⁻¹.

Datos de RMN para el isómero 5R.

¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-d₆+D₂O, δ ppm, *J* Hz): δ 8.13-7.44 (m, 19 H, 4 Ar), 7.12 (dd, 1 H, $J_{1',2'}=6.3$, $J_{2',3'}=2.5$, H-2'), 6.28 (d, 1 H, H-1'), 6.02 (dd, 1 H, $J_{3',4'}=5.9$, H-3'), 4.90 (ddd, 1 H, $J_{4',5'a}=6.4$, $J_{4',5'b}=5.6$, H-4'), 4.80 (dd, 1 H, $J_{5'a,5'b}=11.6$, H-5'a), 4.72 (d, 1 H, $J_{4a,4b}=11.8$, H-4a), 4.70 (dd, 1 H, H-5'b), 4.54 (d, 1 H, $J_{1'',2''}=1.2$, H-1''), 4.05 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}=8.1$, H-2''), 3.80 (dd, 1 H, $J_{3'',4''a}=4.0$, $J_{4''a,4''b}=10.7$, H-4''a), 3.77 (d, 1 H, H-4b), 3.73 (m, 1 H, H-3''), 3.68 (dd, 1 H, $J_{3'',4''b}=5.2$, H-4''b), 2.28 (s, 3 H, ArCH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂CO-d₆+D₂O, δ ppm): δ 185.1 (C-2), 171.1, 170.6, 170.5 (3 C_{OPh}), 143.2-130.9 (Ar), 97.3 (C-5), 93.3 (C-

1'), 83.7 (C-3'), 83.1 (C-2'), 81.0 (C-4'), 77.0 (C-3''), 75.5 (C-2''), 74.3 (C-1''), 68.6 (C-4''), 67.5 (C-5'), 63.1 (C-4), 25.2 (ArCH₃).

Datos de RMN para el isómero 5S:

¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-d₆+D₂O, δ ppm, J Hz): δ 8.13-7.44 (m, 19 H, 4 Ar), 6.93 (d, 1 H, J_{1',2'}= 5.9, H-1'), 6.74 (dd, 1 H, J_{2',3'}= 2.3, H-2'), 5.91 (dd, 1 H, J_{3',4'}= 4.9, H-3'), 4.86 (d, 1 H, J_{4a,4b'}= 11.2, H-4a), 4.79 (m, 1 H, H-4'), 4.75 (dd, 1 H, J_{4',5'a'}= 5.8, J_{5'a,5'b'}= 10.9, H-5'a), 4.70 (m, 1 H, H-5'b), 4.70 (sa, 1 H, H-1''), 4.02 (dd, 1 H, J_{1'',2''}= 0.6, J_{2'',3''}= 6.7, H-2''), 3.78-3.73 (m, 2 H, H-3'', H-4''a), 3.77 (d, 1 H, H-4b), 3.64 (m, 1 H, H-4''b), 2.28 (s, 3 H, ArCH₃)

¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂CO-d₆+D₂O, δ ppm): δ 186.3 (C-2), 171.0, 170.5, 170.4 (3 C_{OPh}), 143.2-130.9 (Ar), 98.3 (C-5), 94.7 (C-1'), 83.8 (C-2'), 82.1 (C-3'), 80.8 (C-4'), 77.7 (C-3''), 77.1 (C-1''), 75.4 (C-2''), 68.3 (C-4''), 67.2 (C-5'), 64.3 (C-4), 25.2 (ArCH₃).

FABMS *m/z* ([M+Na]⁺): 795.

HRFABMS *m/z* Calculado para C₄₀H₄₀N₂O₁₂SNa : 795.2200.

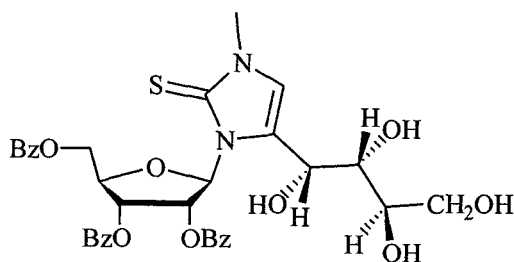
Observado: 795.2218.

Análisis Calculado para C₄₀H₄₀N₂O₁₂S: C, 62.17; H, 5.22; N, 3.63.
Encontrado: C, 62.22; H, 5.01; N, 3.48.

6.3.1.2. Deshidratación de las Imidazolidinas

Una disolución de la correspondiente imidazolidina **2-5** ó **72**⁷ (0.20mmol) en TFA:EtOH (1:9) se dejó a t.a. durante *t* horas, se concentró eliminando el resto del ácido mediante evaporaciones repetidas en EtOH y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna.

3-Metil-5-(D-arabinotetritol-1-il)-1-(2',3',5'-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-4-imidazolina-2-tiona (**6**).



t: 0.5h

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (35:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.087 g; 65%.

$[\alpha]_D^{25}$ -27 (c 0.8).

IR ν_{\max} 3366, 2928, 1724, 1680, 1273, 1113, 1072, y 1030 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): δ 8.06-7.36 (m, 15 H, 3 Ar), 7.12 (s, 1 H, H-4), 7.05 (d, 1 H, *J*_{1',2'} = 5.2, H-1'), 6.56 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 7.0, H-2'), 6.14 (t, 1 H, *J*_{3',4'} = 7.0, H-3'), 5.29 (d, 1 H, *J*_{1'',HO} = 8.2, H-1''), 4.85 (d, 2 H, *J*_{4',5'a} = *J*_{4',5'b} = 5.5, H-5'a, H-

5'b), 4.74 (m, 1 H, H-4'), 3.87 (t, 1 H, $J_{3'',HO} = J_{2'',3''} = 7.0$, H-2''), 3.77 (m, 2 H, H-3'',H-4''a), 3.67 (m, 1 H, H-4''b), 2.82, (s, 3 H, CH₃).

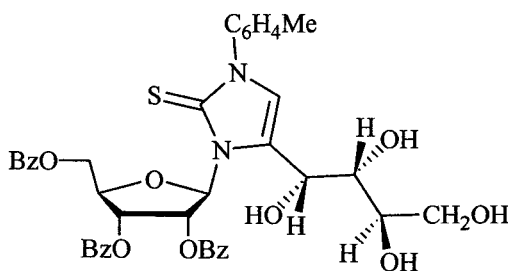
¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂CO-*d*₆, δ ppm): δ 170.9 (C-2), 170.0 (2 C, 2 COBz), 169.9, (COBz), 138.5-133.3 (19 C, 3 Ar y C-5), 123.1 (C-4), 94.9 (C-1'), 84.3 (C-4'), 78.4* (C-2'), 78.3* (C-2''), 76.4 (C-3'''), 75.8 (C-3'), 69.3 (C-5'), 69.1 (C-4''), 68.4 (C-1''), 39.1 (CH₃).

FABMS m/z ([M+Na]⁺): 701

HRFABMS m/z Calculado para C₃₄H₃₄N₂O₁₁SNa ([M+Na]⁺): 701.1781.
Observado: 701.1771.

Análisis Calculado para C₃₄H₃₄N₂O₁₁S: C, 60.17; H, 5.05; N, 4.13.
Encontrado : C, 59.90; H, 5.17; N, 4.03.

5-(D-Arabinotetritol-1-il)-3-*p*-tolil-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-D-ribofuranosil)-4-imidazolina-2-tiona (7).



t: 8h

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (20:1).

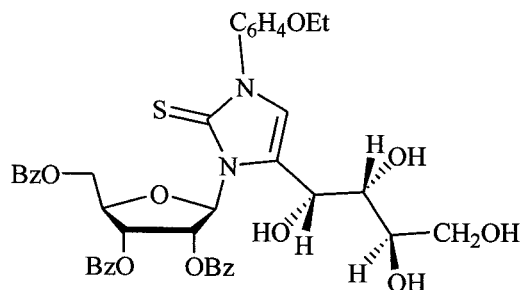
Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (30:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.116 g; 77%.

$[\alpha]_D^{25}$	-32 (c 0.7)
IR	ν_{\max} 3393,3061, 2924, 1724, 1653, 1547, 1406, 1354, 1111, 1069, y1030 cm^{-1} .
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, δ ppm, J Hz): δ 8.02-7.27 (m, 19 H, 4 Ar), 7.24 (s, 1 H, H-4), 7.12 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 5.1$, H-1'), 6.60 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 7.3$, H-2'), 6.14 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 7.3$, H-3'), 5.31 (sa, 1 H, H-1''), 4.85 (d, 2 H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.6$, H-5'a, H-5'b), 4.76 (m, 1 H, H-4'), 3.89 (dd, 1 H, $J_{1'',2''} = 1.4$, $J_{2'',3''} = 8.0$, H-2''), 3.76 (m, 1 H, H-3''), 3.76 (dd, 1 H, $J_{3'',4''a} = 3.5$, $J_{4''a,4''b} = 12.5$, H-4''a), 3.64 (dd, 1 H, $J_{3'',4''b} = 6.7$, H-4''b), 2.34, (s, 3 H, ArCH_3).
$^{13}\text{C RMN}$	(125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, δ ppm): δ 166.8 (C-2), 165.9, 165.7, 165.5 (3 COBz), 138.8-129.2 (4 Ar, C-5), 118.9 (C-4), 90.7 (C-1'), 79.8 (C-4'), 73.9 (C-2'), 73.3 (C-2''), 71.8 (C-3''), 71.5 (C-3'), 65.0 (C-5'), 64.4 (C-4''), 63.9 (C-1''), 21.0 (ArCH_3)
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 755.
HRFABMS	m/z Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 755.2275. Observado: 755.2276.

3-*p*-Etoxfenil-5-(*D*-arabinotetritol-1-il)-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil- β -*D*-ribofuranosil)-4-imidazolina-2-tiona (8).



t: 0.5h

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

Cromatografía en columna CH₂Cl₂:MeOH (70:1).

Estado: sólido amorfo

Rend. 0.109 g; 70%.

$[\alpha]_D^{25}$ -28 (*c* 0.9).

IR ν_{\max} 3314, 2924, 1724, 1680, 1545, 1273, 1103, 1072, y 1030 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): δ 7.99-6.98 (m, 19 H, 4 Ar), 7.22 (s, 1 H, H-4), 7.18 (d, 1 H, $J_{1,2'} = 5.1$, H-1'), 6.59 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 7.1$, H-2'), 6.15 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 7.1$, H-3'), 5.37 (d, 1 H, $J_{1'',HO} = 8.5$, H-1''), 4.87 (d, 2 H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.7$, H-5'a, H-5'b), 4.80 (m, 1 H, H-4'), 4.09 (c, 2 H, $^3J_{H,H} = 7.0$, CH₂CH₃), 3.95 (dd, 1 H, $J_{2'',HO} = J_{2'',3''} = 6.9$, H-2''), 3.80-3.75 (m, 2 H, H-3'', H-4''a), 3.68 (m, 1 H, H-4''b), 1.37 (t, 1 H, CH₂CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂CO-*d*₆, δ ppm): δ 166.7 (C-2), 166.3, 165.9, 165.7 (3 COBz), 138.8-115.3 (4 Ar, C-5), 119.0 (C-4), 90.9 (C-1'), 80.1 (C-4'), 74.2 (C-2'), 73.8 (C-2''), 72.0 (C-3''), 71.5 (C-3'), 65.1 (C-5'), 64.9 (C-4''), 64.4 (CH₂CH₃), 64.3 (C-1''), 15.0 (CH₂CH₃).

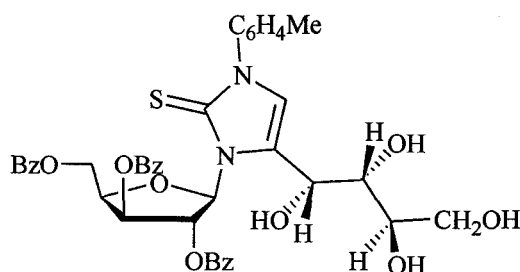
FABMS *m/z* ([M+Na]⁺): 807.

HRFABMS *m/z* Calculado para C₄₁H₄₀N₂O₁₂SNa([M+Na]⁺): 807.2200.
Observado: 807.2249.

Análisis Calculado para C₄₁H₄₀N₂O₁₂S: C, 62.75; H, 5.14; N, 3.57; S, 4.08.

Encontrado: C, 62.87; H, 5.33; N, 3.55; S, 4.57.

5-(D-Arabinotetritol-1-il)-3-*p*-tolil-1-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-D-xylofuranosil)-4-imidazolina-2-tiona (9).



t: 15h

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (40:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.105 g; 70%.

$[\alpha]_D^{25}$ +35 (*c* 0.7).

IR ν_{\max} 3315, 2936, 1722, 1514, 1454, 1366, 1269, 1072, y 1028 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-*d*₆+D₂O, δ ppm, *J* Hz): δ 8.31-7.25 (m, 19 H, 4 Ar), 7.31 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 6.1$, H-1'), 7.30 (s, 1 H, H-4), 6.46 (dd, 1 H, $J_{2',3'} = 1.7$, H-2'), 6.10 (dd, 1 H, $J_{3',4'} = 5.2$, H-3'), 5.69 (sa, 1 H, H-1''), 5.07 (ddd, 1 H, $J_{4',5'a} = 7.5$, $J_{4',5'b} = 4.4$, H-4'), 4.97 (dd, 1 H, $J_{5'a,5'b} = 11.7$, H-5'a), 4.83 (dd, 1 H, H-5'b), 3.99 (dd, 1 H, $J_{1'',2''} = 1.5$, $J_{2'',3''} = 8.2$, H-2''), 3.90-3.85 (m, 2 H, H-3'', H-4''a), 3.76 (dd, 1 H, $J_{3'',4''b} = 5.1$, $J_{4''a,4''b} = 10.7$, H-4''b), 2.36, (s, 3 H, ArCH₃).

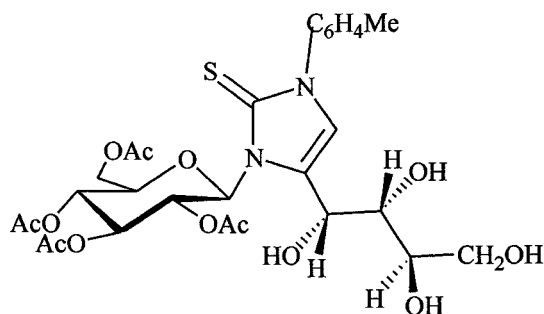
^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm): δ 170.7, 170.6, 170.4, 170.1 (3 COBz, C-2), 142.9-130.9 (4 Ar, C-5), 123.6 (C-4), 94.9 (C-1'), 86.5 (C-2'), 83.1 (C-3'), 82.4 (C-4'), 78.7 (C-2''), 76.3 (C-3''), 69.2 (C-4''), 68.2 (C-1''), 67.3 (C-5'), 25.3 (ArCH₃).

FABMS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 755.

HRFABMS m/z Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 755.2275.

Observado: 755.2249.

1-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-5-(D-arabinotetritol-1-il)-3-*p*-tolil-4-imidazolina-2-tiona (10).



t : 24h

C.c.f.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (20:1).

Cromatografía en columna: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (30:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.087 g; 68%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +12 (c 1.0).

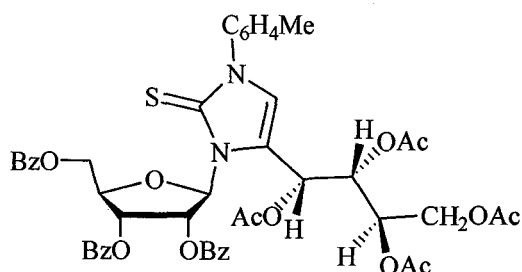
IR ν_{max} 3447, 2930, 1748, 1514, 1418, 1370, 1229, 1109, y 1042 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$, δ ppm, J Hz): δ 7.38-7.25 (m, 4 H, Ar), 7.14 (s, 1 H, H-4), 6.68 (d, 1 H, $J_{1,2'}=9.3$, H-1'), 5.80 (t, 1 H, $J_{2,3'}=9.3$, H-2'), 5.50 (t, 1 H, $J_{3,4'}=9.3$, H-3'), 5.42 (sa, 1 H, H-1''), 5.18 (t, 1 H, $J_{4,5'}=9.3$, H-4'), 4.40 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}=5.7$, $J_{6'a,6'b}=12.3$, H-6'a), 4.23 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b}=1.9$, H-5'), 4.18 (dd, 1 H, H-6'b), 3.81-3.69 (m, 3 H, H-2'', 3'', 4''a), 3.63 (dd, 1 H, $J_{3'',4''b}=5.8$, $J_{4''a,4''b}=10.2$, H-4''b), 2.33, (s, 3 H, ArCH_3), 2.03, 2.02, 1.96, 1.89 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 COCH_3)
^{13}C RMN	(125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{CO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$, δ ppm): δ 171.7, 170.7, 170.6, 170.5 (4C, 4 COCH_3), 165.2 (C-2), 138.9-126.7 (Ar , C-5), 119.8 (C-4), 85.1 (C-1'), 75.6 (C-5'), 73.4 (C-3'), 73.3 (C-2''), 72.2 (C-2'), 71.9 (C-3''), 68.9 (C-4'), 64.4 (C-4''), 64.2 (C-1''), 63.0 (C-6'), 20.9 (ArCH_3), 20.7, 20.6, 20.5, 20.4 (4 COCH_3).
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 641.
HRFABMS	m/z Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 641.2016. Observado: 641.2021.

6.3.1.3. Acetilación de las imidazolininas 3 y 10.

A una disolución de la imidazolinina **3** ó **10** (0.1mmol) en piridina seca (0.5ml) a 0 °C, se le añadió anhídrido acético. La disolución se dejó a 4°C durante 24h y se trató por el procedimiento convencional. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

5-(1'',2'',3'',4''-Tetra-O-acetil-D-arabinotetritol-1-il)-3-p-tolil-1-(2',3',5'-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-4-imidazolina-2-tiona (11).



C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (40:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (3:2).

Estado: sólido amorfo

$[\alpha]_D^{25}$ -43 (c 1.0).

IR ν_{\max} 3061, 2924, 1740, 1651, 1516, 1406, 1369, 1103, 1068, y 1030 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-d₆, δ ppm, J Hz): δ 8.06-7.29 (m, 19 H, 4 Ar), 7.37 (s, 1 H, H-4), 7.12 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 5.5$, H-1'), 6.40 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 7.4$, H-2'), 6.32 (d, 1 H, $J_{1'',2''} = 4.1$, H-1''), 6.14 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 7.4$, H-3'), 5.73 (dd, 1 H, $J_{2'',3''} = 7.9$, H-2''), 5.31 (ddd, 1 H, $J_{3'',4''a} = 2.7$, $J_{3'',4''b} = 5.8$, H-3''), 5.00 (dd, 1 H, $J_{4',5'a} = 4.4$, $J_{5'a,5'b} = 11.8$, H-5'a), 4.93 (dd, 1 H, $J_{4',5'b} = 6.4$, H-5'b), 4.86 (ddd, 1 H, H-4'), 4.27 (dd, 1 H, $J_{4''a,4''b} = 12.4$, H-4''a), 4.12 (dd, 1 H, H-4''b), 2.37, (s, 3 H, ArCH₃), 2.11, 2.08, 2.06, 1.88 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 COCH₃)

¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂CO-d₆, δ ppm): δ 170.6 (2 COCH₃), 170.3, 169.9 (2 COCH₃), 166.6 (C-2), 166.5, 165.7, 165.6 (3 COBz), 139.2-125.9 (Ar, C-5), 120.7 (C-4), 90.5 (C-1'), 80.2 (C-4'),

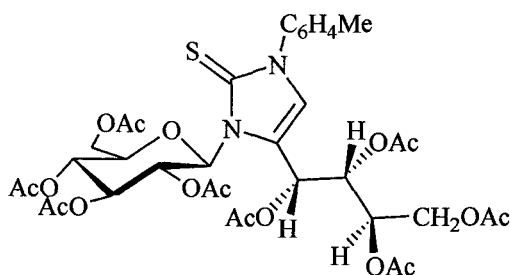
73.9 (C-2'), 71.2 (C-3'), 70.5 (C-2''), 70.1 (C-3''), 65.7 (C-1''),
64.9 (C-5'), 62.7 (C-4''), 21.1, 20.9, 20.7, 20.6, 20.5 (5 C, 4
COCH₃, ArCH₃);

FABMS m/z ([M+H]⁺): 923, ([M+Na]⁺): 945.

HRFABMS m/z Calculado para C₄₈H₄₆N₂O₁₅SNa: 945.2516,

Observado: 945.2524.

5-(1'',2'',3'',4''-Tetra-*O*-acetil-D-arabinotetritol-1-il)-1-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosil)-3-*p*-tolil-4-imidazolina-2-tiona (12).



C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (40:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (100:1).

Estado: sólido amorfo.

[α]_D²⁵ +1 (c 0.7).

IR ν_{\max} 2953, 1734, 1653, 1541, 1456, 1103, y 1061 cm⁻¹.

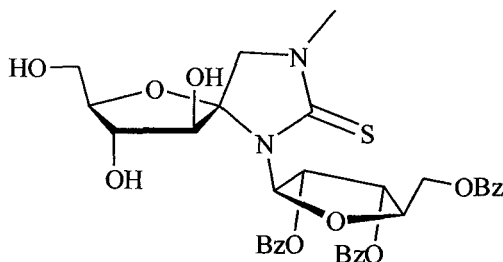
¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-d₆, δ ppm, *J* Hz): δ 7.31 (m, 4 H, Ar), 7.28 (s, 1 H, H-4), 6.74 (d, 1 H, *J*_{1'',2''} = 4.0, H-1''), 6.63 (d, 1 H, *J*_{1',2'} = 9.3, H-1'), 5.66 (t, 1 H, *J*_{2',3'} = *J*_{3',4'} = 9.3, H-3'), 5.53 (dd, 1 H, *J*_{2'',3''} = 8.9, H-2''), 5.23 (ddd, 1 H, *J*_{3'',4''a} = 2.6, *J*_{3'',4''b} = 6.2, H-3''), 5.22 (t, 1 H, *J*_{4',5'} = 9.3, H-4'), 4.50 (dd, 1 H, *J*_{5',6'a} = 6.4,

	$J_{6'a,6'b} = 12.2$, H-6'a), 4.43 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 2.5$, H-5'), 4.26 (dd, 1 H, H-6'b), 4.25 (dd, 1 H, $J_{4''a,4''b} = 12.4$, H-4''a), 4.16 (dd, 1 H, H-4''b), 2.37 (s, 1 H, ArCH ₃), 2.13, 2.11, 2.08, 2.07, 2.06, 2.00, 1.95, 1.87 (cada uno s, cada uno 3 H, 8 Ac).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, Me ₂ CO-d ₆ , δ ppm): δ 170.8, 170.7, 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 169.8, 169.7 (8 COCH ₃), 166.9 (C-2), 139.3-126.2 (Ar, C-5), 121.2 (C-4), 85.2 (C-1'), 75.9 (C-5'), 72.6 (C-3'), 72.4 (C-2'), 71.1 (C-2''), 69.5 (2 C, C-4', C-3''), 64.2 (C-1''), 63.2 (C-6'), 62.9 (C-4''), 21.2-20.5 (8 COCH ₃ , ArCH ₃).
FABMS	m/z ([M+H] ⁺): 809, ([M+Na] ⁺): 831.
HRFABMS	m/z Calculado para: C ₃₆ H ₄₅ N ₂ O ₁₇ S ([M+H] ⁺): 809.2439 Observado: 809.2447.

6.3.1.4. Ciclodeshidratación de Imidazolidinas .

A una disolución de la correspondiente imidazolidina **2-5** (0.20mmol) en EtOH anhidro (0.5ml) se le añadió tamiz molecular (4 Å) y resina Dowex[®] 50W-X8 (1.0 meq.). La mezcla se calentó a 45°C durante *t* horas, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna.

(2R,3S,4S,5S)-3,4-Dihidroxi-2-hidroximetil-8-metil-6-(2',3',5'-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-1-oxa-6,8-diazaspiro[4.4]nonano-7-tiona (13).



$t = 2\text{h}$

C.c.f.: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (15:1).

Cromatografía en columna: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (30:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.023 g; 17%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -33 (c 0.5).

IR ν_{max} 3564, 2924, 1716, 1645, 1516, 1454, 1315, 1105, 1062, y 1028 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$, δ ppm): δ 8.07-7.27 (m, 15 H, Ar), 6.90 (dd, 1 H, $J_{1',2'} = 3.9$, $J_{2',3'} = 7.1$, H-2'), 6.34 (dd, 1 H, $J_{3',4'} = 7.4$, H-3'), 5.74 (d, 1 H, H-1'), 5.35 (d, 1 H, $J_{4,\text{OH}} = 5.1$, HO-4), 4.74 (dd, 1 H, $J_{4',5'a} = 4.4$, $J_{5'a,5'b} = 11.8$, H-5'a), 4.71 (d, 1 H, $J_{3,\text{OH}} = 4.8$, HO-3), 4.67 (dd, 1 H, $J_{4',5'b} = 5.4$, H-5'b), 4.59 (ddd, 1 H, H-4'), 4.59 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 11.8$, H-9a), 4.44 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 8.2$, H-4), 4.07 (td, 1 H, $J_{2,3} = 8.0$, H-3), 3.89 (td, 1 H, $J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 2.8$, H-2), 3.54 (d, 1 H, H-9b), 3.83 (t, 1 H, $J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 6.0$, CH_2OH), 3.44 (m, 2 H, CH_2OH), 3.10 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$, δ ppm): δ 180.7 (C-7), 166.6, 165.6, 165.5 (3 CO), 134.1-129.2 (Ar), 98.9 (C-5), 89.1 (C-1'), 82.6

(C-2), 78.8 (C-4,C-4'), 73.8 (C-3), 72.8 (C-2'), 71.5 (C-3'), 64.8 (C-5'), 60.9 (CH₂OH), 56.7 (C-9), 33.8 (CH₃).

FABMS m/z ([M+Na]⁺): 701.

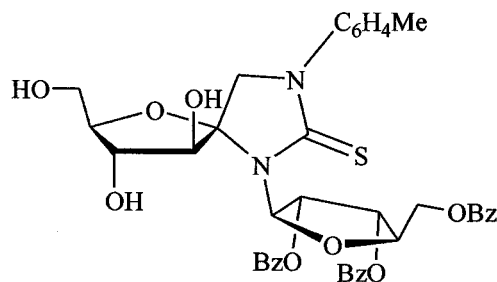
HRFABMS m/z Calculado para C₃₄H₃₄N₂O₁₁SNa ([M+Na]⁺): 701.1781.

Observado: 701.1744.

Análisis Calculado para: C₃₄H₃₄N₂O₁₁S: C, 60.17; H, 5.05; N, 4.13; S, 4.72.

Encontrado: C, 60.07; H, 5.32; N, 4.08; S, 4.84.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-Dihidroxi-2-hidroximetil-8-(*p*-tolil)-6-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-D-ribofuranosil)-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-7-tiona (14).



$t = 4\text{h}$

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (20:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (40:1).

Estado: sólido amorfo.

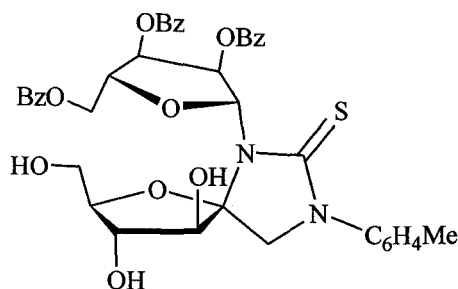
Rend. 0.60 g; 40%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -62 (c 0.7).

IR ν_{max} 3649, 2924, 1717, 1653, 1541, 1489, 1103, y 1067 cm⁻¹.

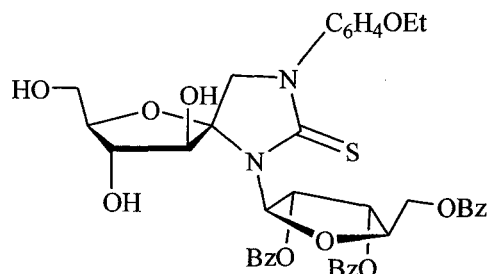
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$, δ ppm, J Hz): δ 8.07-7.20 (m, 19 H, Ar), 6.91 (dd, 1 H, $J_{1',2'} = 3.8$, $J_{2',3'} = 7.2$, H-2'), 6.34 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 5.87 (d, 1 H, H-1'), 5.49 (d, 1 H, $J_{4,\text{OH}} = 5.2$, HO-4), 4.77 (dd, 1 H, $J_{4',5'a} = 4.2$, $J_{5'a,5'b} = 11.8$, H-5'a), 4.74 (d, 1 H, $J_{3,\text{OH}} = 5.0$, HO-3), 4.70 (dd, 1 H, $J_{4',5'b} = 5.3$, H-5'b), 4.65 (ddd, 1 H, H-4'), 4.55 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 8.2$, H-4), 4.51 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 11.4$, H-9a), 4.12 (td, 1 H, $J_{2,3} = 8.2$, H-3), 3.95 (d, 1 H, H-9b), 3.94 (td, 1 H, $J_{2,\text{CH}_2\text{OH}} = 2.8$, H-2), 3.86 (dd, 1 H, $J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 6.7$, 5.4, CH_2OH), 3.48 (m, 2 H, CH_2OH), 2.32 (s, 3 H, Me).
$^{13}\text{C RMN}$	(125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$, δ ppm): δ 179.8 (C-7), 166.6, 165.6, 165.5 (3 CO), 138.4-126.4 (Ar), 98.9 (C-5), 89.4 (C-1'), 82.8 (C-2), 79.2 (C-4), 78.9 (C-4'), 73.8 (C-3), 72.7 (C-2'), 71.4 (C-3'), 64.8 (C-5'), 60.9 (CH_2OH), 57.7 (C-9), 21.0 (CH_3).
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 755, ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 777.
HRFABMS	m/z Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 777.2094, Observado: 777.2099.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-Dihidroxi-2-hidroximetil-8-(*p*-tolil)-6-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosil)-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-7-tiona (15).



Rend.	0.009 g; 7%, e.d. 66%.
¹ H RMN	(500 MHz, Me ₂ CO-d ₆ , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 8.07-7.21 (m, 19 H, Ar), 7.00 (dd, 1 H, <i>J</i> _{1',2'} = 3.3, <i>J</i> _{2',3'} = 7.3, H-2'), 6.44 (t, 1 H, <i>J</i> _{3',4'} = 7.3, H-3'), 5.87 (sa, 1 H, H-1'), 5.08 (d, 1 H, <i>J</i> _{4,OH} = 5.1, HO-4), 4.81 (d, 1 H, <i>J</i> _{3,OH} = 4.6, HO-3), 4.76 (dd, 1 H, <i>J</i> _{4',5'a} = 3.8, <i>J</i> _{5'a,5'b} = 11.7, H-5'a), 4.65 (dd, 1 H, <i>J</i> _{4',5'b} = 6.4, H-5'b), 4.56 (ddd, 1 H, H-4'), 4.34 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3,4} = 6.5, H-4), 4.43 (m, 1 H, H-3), 4.33 (d, 1 H, <i>J</i> _{9a,9b} = 11.7, H-9a), 4.11 (d, 1 H, H-9b), 3.93 (dd, 1 H, <i>J</i> _{CH₂,OH} = 9.1, 2.4, CH ₂ OH), 3.85 (m, 2 H, H-2), 3.73 (m, 1 H, CH/OH), 2.33 (s, 3 H, CH ₃)
¹³ C RMN	(125.7 MHz, Me ₂ CO-d ₆ , δ ppm): δ 181.2 (C-7), 166.6, 165.7, 165.5 (3 CO), 137.2-126.4 (Ar), 100.0 (C-5), 91.6 (C-1'), 82.7 (C-2), 82.0 (C-4), 78.7 (C-4'), 75.5 (C-3), 73.5 (C-2'), 71.0 (C-3'), 65.0 (C-5'), 62.2 (C-9), 61.2 (CH ₂ OH), 21.0 (CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> ([M+H] ⁺): 755, ([M+Na] ⁺): 777.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-8-(*p*-Etoxifenil)-3,4-dihidroxi-2-hidroximetil-6-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-*D*-ribofuranosil)-1-oxa-6,8-diazaespiro[4,4]nonano-7-tiona (16).



$t = 3.5\text{h}$

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (15:1).

Cromatografía en columna: CH₂Cl₂:MeOH (70:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.025 g; 16%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -71 (c 0.5);

IR ν_{max} 3649, 2924, 1740, 1645, 1514, 1456, 1103 y 1001 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-d₆, δ ppm, J Hz): δ 8.07-7.30 (m, 19 H, Ar), 6.97 (dd, 1 H, $J_{1,2'} = 3.9$, $J_{2',3'} = 7.2$, H-2'), 6.35 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 5.86 (d, 1 H, H-1'), 5.51 (d, 1 H, $J_{4,\text{OH}} = 5.0$, HO-4), 4.76 (dd, 1 H, $J_{4',5'a} = 4.2$, $J_{5'a,5'b} = 11.7$, H-5'a), 4.69 (dd, 1 H, $J_{4',5'b} = 5.4$, H-5'b), 4.65 (ddd, 1 H, H-4'), 4.54 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 8.3$, H-4), 4.49 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 11.4$, H-9a), 4.11 (m, 1 H, H-3), 3.94 (td, 1 H, $J_{2,3} = 8.0$, $J_{2,\text{CH}_2\text{OH}} = 2.7$, H-2), 4.06 (c, 2 H, ${}^3J_{\text{H,H}} = 7.0$, CH₂CH₃), 3.93 (d, 1 H, H-9b), 3.88 (dd, 1 H, $J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 6.8$ 5.4, CH₂OH), 3.47 (m, 2 H, CH₂OH), 1.36 (t, 3 H, CH₂CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂CO-d₆, δ ppm): δ 180.0 (C-7), 166.6, 165.6, 165.5 (3 CO), 158.5-115.2 (Ar), 98.2 (C-5), 89.3 (C-1'), 82.7 (C-2), 79.1 (C-4), 78.8 (C-4'), 73.6 (C-3), 72.7 (C-2'), 71.4 (C-

3'), 64.8 (C-5'), 64.2 (CH₂CH₃), 60.9 (CH₂OH), 58.1 (C-9),
15.1 (CH₂CH₃).

FABMS *m/z* ([M+H]⁺): 785, ([M+Na]⁺): 807.

HRFABMS *m/z* Calculado para C₄₁H₄₀N₂O₁₂SNa ([M+Na]⁺): 807.2200.

Observado: 807.2155.

Análisis Calculado para C₄₁H₄₀N₂O₁₂S: C, 62.75; H, 5.14; N, 3.57.

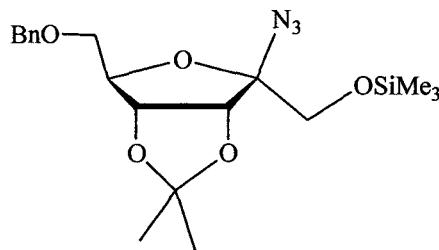
Encontrado: C, 62.67; H, 5.31; N, 3.57.

6.3.2. Espironucleósidos con anillos de 1,3-*N*, *O*-heterocíclicos.

6.3.2.1. Apertura de acetales con TMSN_3 .

A una disolución a 0 °C de **73** (para **17**) o **74** (para **18** y **19**) (100 mg, 0.29mmol) en acetonitrilo recién destilado se añadió, bajo argón y en presencia de tamiz molecular activado 4 Å, TMSN_3 (75 μL , 0.57 mmol). Después de agitar durante 5 min. a 0 °C se añadió TMSOTf (25 μL , 0.15 mmol) y se continuó agitando a la misma temperatura durante otros 5 min. Al cabo de este tiempo se neutralizó la mezcla con Et_3N , se diluyó con Et_2O , se filtró sobre Celita y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

2-Azido-6-*O*-bencil-2-desoxi-3,4-*O*-isopropiliden-1-*O*-trimetilsilil- β -D-psicofuranosa (**17**).



e.d.= 100%.

C.c.f.: Et_2O :Hex. (1:2)

Cromatografía en columna: Et_2O :Hex (1:12)

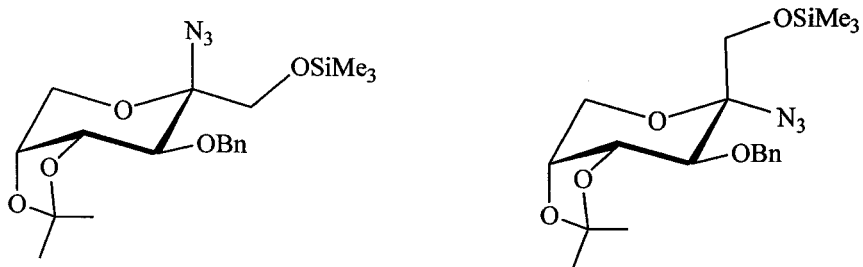
Estado: sirupo

Rend. 0.104 g; 90%.

$[\alpha]_D^{30}$ -87 (c 1.0).

IR	ν_{\max} 3053, 2986, 2118 (N ₃), 1454, 1375, 1249, 1070 y 1022 cm ⁻¹ .
¹ H RMN	(500 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 7.36-7.28 (m, 5 H, Ph), 4.79 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3,4} = 5.9, <i>J</i> _{4,5} = 1.7, H-4), 4.59(s, 2 H, CH ₂ Ph), 4.42 (ddd, 1 H, <i>J</i> _{5,6a} = 5.9, <i>J</i> _{5,6b} = 7.4, H-5), 4.38 (d, 1 H, H-3), 3.95 (m, 2 H, H-1a, H-1b), 3.63 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 1.49, 1.31 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH ₃), 0.17 (s, 9 H, Si(CH ₃) ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 137.8-127.6 (6 C, Ph), 113.2 (CCH ₃), 100.6 (C-2), 85.7 (C-5), 85.2 (C-3), 82.8 (C-4), 73.5 (CH ₂ Ph), 70.2 (C-6), 65.2 (C-1), 26.4, 25.1 (2 CH ₃), -0.7 (Si(CH ₃) ₃).
FABMS	<i>m/z</i> ([M+Na] ⁺): 430.
HRFABMS	<i>m/z</i> Calculado para: C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₅ NaSi: 430.17742. Observado: 430.17769.

2-Azido-3-*O*-bencil-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-1-*O*-trimetilsilil- β -D-fructopiranososa (18). y **2-Azido-3-*O*-bencil-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-1-*O*-trimetilsilil- α -D-fructopiranososa (19).**



Relación de diastereoisómeros (β : α) 9:1

C.c.f: Et₂O:Hex. (1:2)

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex.(1:15).

Datos para **18**

Estado: sirupo

Rend. 0.98 g; 85% puro.

0.11 g; 10% de una mezcla β y α .

$[\alpha]_D^{29}$ -126 (*c* 0.9)

IR ν_{\max} 3032, 2986, 2114 (N₃), 1458, 1384, 1253, 1093 y 1022 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.35-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.89 (d, 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.9, CHHPH), 4.66 (d, 1 H, CHHPH), 4.36 (t, 1 H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 7.1, H-4), 4.27 (ddd, 1 H, *J*_{5,6a} = 1.3, *J*_{5,6b} = 2.8, H-5), 4.12 (dd, 1 H, *J*_{6a,6b} = 13.6 H-6a), 4.07 (dd, 1 H, H-6b), 3.90 (d, 1 H, *J*_{1a,1b} = 10.8, H-1a), 3.78 (d, 1 H, H-1b), 3.60 (d, 1 H, H-3), 1.49, 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH₃), 0.13 (s, 9 H, Si(CH₃)₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 137.9-127.6 (6 C, Ph), 109.1 (CCH₃), 92.4 (C-2), 76.6 (C-4), 75.7 (C-3), 73.3 (CH₂Ph), 73.2 (C-5), 65.2 (C-1), 61.9 (C-6), 27.8, 26.0(2 CH₃), -0.5 (Si(CH₃)₃).

FABMS *m/z* ([M+Na]⁺): 430.

HRFABMS *m/z* Calculado para C₁₉H₂₉N₃O₅NaSi: 430.17742

Observado: 430.17771.

Datos para **19**.

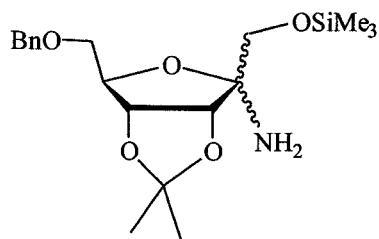
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.35-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.75 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.37-4.35 (m, 2 H, H-4, H-5), 4.10 (m, 2 H, H-6a and H-6b), 3.85 (d, 1 H, $J_{1a,1b} = 10.6$, H-1a), 3.76 (d, 1 H, H-1b), 3.678 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.0$, H-3), 1.49, 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH_3), 0.13 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 136.7-128.1 (6 C, Ph), 109.8 (CCH_3), 92.3 (C-2), 78.6 (C-4), 75.6 (C-3), 73.7 (CH_2Ph), 71.4 (C-5), 63.0 (C-1), 64.2 (C-6), 27.2, 25.2(2 CH_3), -0.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

6.3.2.2. Reducciones de las Azidas

Una disolución de la correspondiente azida (100 mg, 0.25 mmol) (**17** para **20**) ó (**18** para **21**) en MeOH (7 ml) se agitó en presencia de Pd-C 10% (10 mg) a t.a. y bajo la presión de un globo de hidrógeno durante 2h. El catalizador se eliminó por filtración sobre Celita y la disolución se llevó a sequedad. El residuo obtenido se usó, sin más purificaciones en el siguiente paso. Para caracterizar los productos, el crudo se purificó por cromatografía en columna usando Et_2O : Hex. 1:2 como eluyente.

2-Amino-6-O-bencil-2-desoxi-3,4-O-isopropiliden-1-O-trimetilsilil-($\alpha+\beta$)-D-psicofuranosa (20).



Relación de los estereoisómeros (α : β) 3:2

C.c.f.: Et₂O:Hex. (10:1)

Estado : sirupo

Rend. 0.075 g; 80%.

IR ν_{\max} . 3306, 2980, 1458, 1371, 1105 cm⁻¹.

Datos de RMN para el isómero (β) :

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): δ 7.33-7.25 (m, 5 H, Ph), 4.60-4.54 (m, 3 H, H-4, CH₂Ph), 4.46 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.4$, H-3), 4.21 (m, 1 H, H-5), 3.57 (d, 1 H, $J_{1a,1b} = 10.2$, H-1a), 3.54 (d, 2 H, $J_{5,6} = 5.1$, H-6a, H-6b), 3.50 (d, 1 H, H-1b), 2.24 (sa, 2 H, NH₂), 1.57, 1.36 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH₃), 0.08 (s, 9 H, Si(CH₃)₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 138.0-127.6 (6 C, Ph), 113.6 (CCH₃), 94.4 (C-2), 82.4 (C-4), 81.9 (C-3), 81.4 (C-5), 73.6 (CH₂Ph), 71.2 (C-6), 67.4(C-1), 27.0, 25.3 (2 CH₃), -0.7 (Si(CH₃)₃).

Datos de RMN para el isómero (α) :

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): δ 7.33-7.25 (m, 5 H, Ph), 4.83 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 2.0$, H-4), 4.60-4.54 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.50 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.3$, H-3), 4.23 (m, 1 H, H-5), 3.79 (d, 1 H, $J_{1a,1b} = 10.4$, H-1a), 3.69 (d, 1 H, H-1b), 3.67 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 3.3$, $J_{6a,6b} = 10.2$, H-6a), 3.59 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 3.5$, H-6b), 2.24 (sa, 2 H, NH₂), 1.48, 1.30 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH₃), 0.14 (s, 9 H, Si(CH₃)₃).

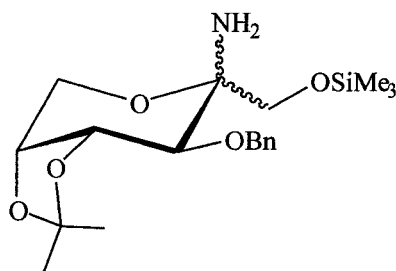
^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 137.4-127.6 (6 C, Ph), 112.4 (CCH_3), 95.7 (C-2), 86.9 (C-3), 83.5 (C-5), 82.8 (C-4), 73.4 (CH_2Ph), 71.8 (C-6), 65.7 (C-1), 26.3, 24.9 (2 CH_3), -0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

CIMS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 382.

HRCIMS m/z Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{Si}$: 382.20498.

Observado: 382.20492.

2-Amino-3-O-bencil-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-1-O-trimetilsilil- β -D-fructopiranososa (21).



Relación de los estereoisómeros (α : β): 1:9.

C.c.f.: Et_2O :Hex. (3:1)

Estado : sirupo

Rend. 0.084 g; 90%.

IR ν_{max} 3286, 3034, 2978, 1449, 1370, 1248, 1069 y 1028 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.34-7.27 (m, 5 H, Ph), 4.90 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$, CHHPH), 4.62 (d, 1 H, CHHPH), 4.35 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 6.8$, H-4), 4.30 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 2.8$, $J_{6a,6b} = 13.3$ H-6a), 4.21 (dd, 1 H, H-5), 3.98 (d, 1 H, H-6b), 3.54 (m, 2 H,

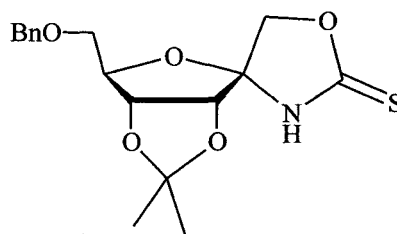
	H-1a, H-1b), 3.46 (d, 1 H, H-3), 1.53, 1.36 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH ₃), 0.11 (s, 9 H, Si(CH ₃) ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 138.3-127.7 (6 C, Ph), 108.5 (CCH ₃), 85.8 (C-2), 77.0 (C-3), 74.0 (C-5), 73.3(C-4), 73.0 (CH ₂ Ph), 67.7(C-1), 59.0 (C-6), 27.9, 26.2 (2 CH ₃), -0.4 (Si(CH ₃) ₃).
CIMS	<i>m/z</i> ([M+H] ⁺): 382.
HRCIMS	<i>m/z</i> Calculado para C ₁₉ H ₃₂ NO ₅ Si: 382.20498. Observado: 382.20428.

6.3.2.3. Formación de los espironucleosidos **22** y **23**.

A una disolución del crudo de la reacción correspondiente de la glicosilamina (**20** para **22**) ó (**21** para **23**) (100 mg, 0.26 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió TBAF·3H₂O en una cantidad catalítica. La mezcla se agitó a t.a. durante 1h, se lavó con una disolución saturada de NaCl y agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a la sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y se agitó a t.a. durante 3h, con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (160 mg, 0.89 mmol). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

[2*R*,3*R*,4*R*,5*S*]-6-Aza-2-benciloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-1,8-dioxaespiro[4.4]nonano-7-tiona (**22**).

En este caso se obtuvo el otro isómero **90**⁷ con 13% de rendimiento desde **17**.



C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1)

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (3:1)

Estado: sirupo

Rend. 0.046 g; 50% desde 17

$[\alpha]_D^{27}$ -128 (c 0.9).

IR ν_{\max} 3283, 3030, 2926, 1464, 1375, 1267, 1219, 1070, y 1041 cm^{-1} .

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): δ 7.43-7.02 (m, 5 H, Ph), 7.20 (s, 1 H, H-6), 4.78 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 0.9$, $J_{3,4} = 5.9$, H-3), 4.58 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 10.8$, H-9a), 4.55 (d, 1 H, H-4), 4.47 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.33 (d, 1 H, H-9b), 4.31 (sa, 1 H, H-2), 3.61 (dd, 1 H, $^2J_{H,H} = 10.3$, $J_{2,H} = 2.0$, CHHOBn), 3.52 (dd, 1 H, $^2J_{H,H} = 10.3$, $J_{2,H} = 2.0$, CHHOBn), 1.53, y 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 188.9 (C-7), 136.7-128.7 (6 C, Ph), 113.3(CCH₃), 99.5 (C-5), 83.7 (C-4), 82.1(C-3), 81.7 (C-2), 81.2 (C-9), 74.0 (CH₂Ph), 71.5(CH₂OBn), 26.3, y 24.2 (2 CH₃).

CIMS m/z ($[M+H]^+$): 352.

HRCIMS m/z Calculado para C₁₇H₂₂NO₅S: 352.12187

Observado: 352.12200.

Análisis Calculado para C₁₇H₂₁NO₅S: C, 58.10; H, 6.02; N, 3.98.

Encontrado: C, 58.26; H, 6.20; N, 3.91.

(5*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*)-1-Aza-10-benciloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-3,6-dioxaespiro[4.5]decano-2-tiona (23).

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1)

Cromatografía en columna: Et₂O: Hex. (1:1).

Estado : sólido

Rend. 0.076 g; 75% desde 18

$[\alpha]_D^{24}$ -78 (*c* 1.0).

IR ν_{\max} 3160, 3034, 2982, 2932, 1462, 1381, 1231, 1021, 1088 y 1005 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.39-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.77, 4.69 (cada uno d, cada uno 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.8, CH₂Ph), 4.47 (s, 2 H, H-4a, 4b), 4.44 (dd, 1 H, *J*_{8,9} = 6.9, *J*_{9,10} = 5.3, H-9), 4.24 (ddd, 1 H, *J*_{7a,8} = 2.1, *J*_{7b,8} = 0.9, H-8), 4.04 (dd, 1 H, *J*_{7a,7b} = 13.3, H-7a), 3.90 (da, 1 H, H-7b), 3.76 (d, 1 H, H-10), 1.48, y 1.34 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 189.7 (C-2), 136.7-128.1 (6 C, Ph), 110.0 (CCH₃), 90.9 (C-5), 80.4 (C-4), 75.8 (C-10), 73.7 (CH₂Ph), 72.7 (C-9), 72.1 (C-8), 63.3 (C-7), 26.6, y 24.9 (2 CH₃).

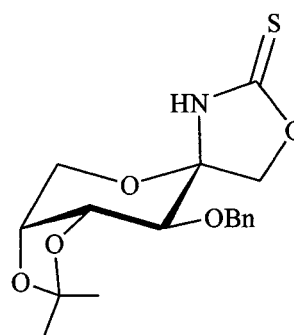
FABMS *m/z* ([M+Na]⁺): 374.

HREIMS *m/z* Calculado para C₁₇H₂₁NO₅S: 351.1140.

Observado: 351.1130

Análisis Calculado para C₁₇H₂₁NO₅S: C, 58.10; H, 6.02; N, 3.98.

Encontrado: C, 58.10; H, 6.03; N, 3.94.



6.3.2.4. Apertura del acetal con TMSCN.**3-*O*-Bencil-2-ciano-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-β-*D*-fructopiranososa(24).**

TMSCN (11 μL, 0.86 mmol) fue añadido a una disolución de **74** (100 mg, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ (2.5 ml) a -20 °C sobre tamiz molecular activado y bajo argón, la mezcla se agitó durante 5 min. y luego se añadió TMSTf (52 μL, 0.29 mmol). La agitación se mantuvo durante 2h, la mezcla se neutralizó con Et₃N, se diluyó con Et₂O, se filtró sobre Celita y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml), y se agitó a t.a. con cantidad catalítica de TBAF.H₂O durante 8h, la mezcla se lavó con agua y una disolución saturada de NaCl, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

Cromatografía en columna: Et₂O: Hex. (1:5).

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1)

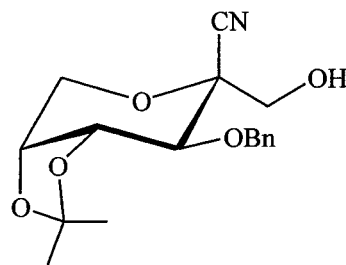
Estado : sirupo

Rend. 0.05 g; 55%.

$[\alpha]_D^{30}$ -88 (*c* 1.5)

IR ν_{\max} 3298, 3033, 2986, 2143, 1451, 1426, 1373, 1217, 1107, 1071, y 1020 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.36-7.70 (m, 5 H, Ph), 4.94 (d, 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.8, CHHPh), 4.70 (d, 1 H, CHHPh), 4.42 (dd, 1 H, *J*_{3,4} = 7.2, *J*_{4,5} = 5.7, H-4), 4.32 (d, 1 H, *J*_{6a,6b} = 14.1, H-6a), 4.30 (dd, 1 H, *J*_{5,6b} = 2.6, H-5), 4.12 (dd, 1 H, H-6b), 3.94 (d, 1 H, *J*_{1a,1b} = 11.9, H-1a), 3.79 (d, 1 H, H-1b), 3.64 (d, 1 H, H-3),

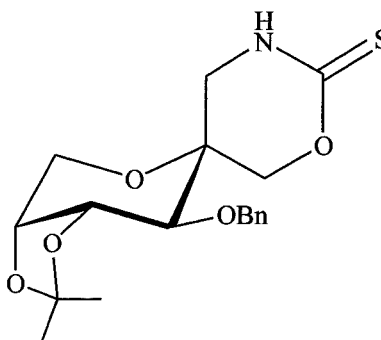


	1.61 (sa, 1 H. HO), 1.48, 1.39 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm) ¹⁷ : δ 137.2-128.0 (6 C, Ph), 115.3 (CN), 109.8 (CCH ₃), 76.9 (C-4), 74.4 (C-3), 72.9 (2 C, C-5, CH ₂ Ph), 64.8 (C-1), 64.2 (C-6), 27.8, 26.0 (2 CH ₃). (125.7 MHz, Me ₂ CO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): δ 139.0-128.5 (6 C, Ph), 116.8 (CN), 110.2 (CCH ₃), 79.2 (C-2), 77.7 (C-4), 76.1 (C-3), 74.0 (CH ₂ Ph), 73.9 (C-5), 65.3 (C-1), 64.9 (C-6), 28.1, 26.3 (2 CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> ([M+Na] ⁺): 342.
HRCIMS	<i>m/z</i> Calculado para C ₁₇ H ₂₂ NO ₅ : 320.1498 Observado: 320.1500.

6.3.2.5. Formación del espiro C-glicosido 25.

A una disolución enfriada a 0 °C del nitrilo **24** (100 mg, 0.31 mmol) en Et₂O (3ml) se añadió LiAlH₄ (24mg, 0.62mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min., 2 h mas a t.a. Pasado este tiempo se trató con K₂CO₃ (1 M, 0.16 ml) y se filtró el precipitado obtenido sobre Celita. La disolución se lavó, sucesivamente, con una disolución saturada de NaCl y con agua, se secó con MgSO₄ y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (3ml) y a la disolución se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (160 mg, 0.89 mmol). Después de 1 h de agitación a t.a. se añadió Et₃N (0.5ml) y se agitó durante 10 h más. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en columna .

(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-10-Aza-5-benciloxi-3,4-dimetilmetilendioxi-1,8-dioxaespiro[5.5]undecano-9-tiona(25).



C.c.f.: Et₂O.

Cromatografía en columna: Et₂O: Hex. (3:1).

Estado : sólido amorfo

Rend. 0.68 mg; 60%.

$[\alpha]_D^{29}$ +29 (*c* 1.4).

IR ν_{\max} 3269, 3034, 2980, 1460, 1373, 1287, 1244, 1070 y 1032 cm⁻¹.

¹HRMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.18 (sa, 1 H, NH), 7.39-7.25 (m, 5 H, Ph), 4.81 (d, 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.7, CHHPh), 4.52 (d, 1 H, CHHPh), 4.30 (dd, 1 H, *J*_{3,4} = 6.5, *J*_{4,5} = 5.3, H-4), 4.27 (ddd, 1 H, *J*_{2a,3} = 1.5, *J*_{2b,3} = 2.6, H-3), 4.24 (sa, H-7a y H-7b), 3.96 (dd, 1 H, *J*_{2a,2b} = 13.8, H-2a), 3.85 (dd, 1 H, H-2b), 3.52 (d, 1 H, H-5), 3.41 (m, 2 H, H-11a y H-11b), 1.53, 1.36 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH₃).

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 186.0 (C-9), 136.6-127.9 (6 C, Ph), 109.6 (CCH_3), 74.6 (C-5), 73.7 (CH_2Ph), 73.4 (C-4), 72.7 (C-3), 72.5 (C-7), 68.8 (C-6), 61.5 (C-2), 41.6 (C-11), 27.1, 25.3 (2 CH_3).
EIMS	m/z ($[\text{M}]^+$): 365.
HREIMS	m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$: 365.12969; Observado: 365.12972,
Análisis	Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$: C, 59.16; H, 6.34; N, 3.83. Encontrado: C, 59.48; H, 6.26; N, 3.64.

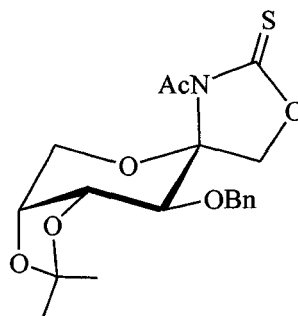
6.3.2.6. Desacetilación.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-1-*N*-Acetil-1-aza-10-benciloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-3,6-dioxaespiro[4.5]decano-2-tiona (26).

Una disolución de 23 (390 mg, 1.11 mmol) en anhídrido acético: piridina (2:1) (20ml) se agitó a t.a. durante 3 días en presencia de cantidad catalítica de DMPA. La mezcla se diluyó con AcOEt (20ml), se lavó con HCl 0.5 M (20 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando Et_2O :Hex. (1:6) como eluyente.

C.c.f.: Et_2O :Hex. (2:1)

Estado : sirupo



Rend.	0.308 g; 75%.
$[\alpha]_D^{24}$	-29 (<i>c</i> 0.5).
IR	ν_{\max} 3034, 2982, 2932, 1667, 1489, 1391, 1248, 1082, 1016, 1005 cm^{-1} .
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 7.35-7.26 (m, 5 H, Ar), 4.83, 4.53 (cada uno d, cada uno 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.8$, CH_2Ph), 4.58 (dd, 1 H, $J_{8,9} = 6.7$, $J_{9,10} = 5.3$, H-9), 4.47 (ddd, 1 H, $J_{7a,8} = 2.7$, $J_{7b,8} = 1.3$, H-8), 4.26 (d, 1 H, $J_{4a4b} = 9.4$, H-4a), 4.22 (dd, 1 H, $J_{7a,7b} = 13.1$, H-7a), 4.13 (d, 1 H, H-4b), 4.05 (ad, 1 H, H-7b), 3.52 (d, 1 H, H-10), 2.70 (s, 3 H, COCH_3), 1.49, 1.39 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH_3).
$^{13}\text{C RMN}$	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 188.2 (C-2), 174.1 (COCH_3), 136.6-128.2 (6 C, Ar), 108.8 (CCH_3), 95.7 (C-5), 77.6 (C-4), 75.8 (C-10), 75.7 (C-9), 73.1 (C-8), 71.5 (CH_2Ph), 64.3 (C-7), 27.6, 25.5 (2 CH_3).
FABMS	<i>m/z</i> ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 394
HRFABMS	<i>m/z</i> Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 394.1324. Observado: 394.1317.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-1-*N*-Acetil-1-aza-10-benciloxi-8,9-dihidroxi-3,6-dioxaespiro[4.5]decano-2-tiona (27).

Una disolución de **26** (90 mg, 0.23 mmol) en dioxano: H_2O :TFA (1:1:1) (4 mL) se agitó a t.a. durante 1.5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando CH_2Cl_2 como eluyente.

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (15:1)

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.065 g; 85%.

$[\alpha]_D^{24}$ -51 (c 0.7).

IR ν_{\max} 3547, 3034, 2982, 2932, 1632, 1483, 1389, 1246, 1089, 1016 y 1005 cm⁻¹.

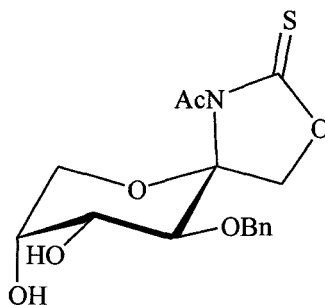
¹H RMN (500 MHz, δ ppm, J Hz): δ 7.39-7.24 (m, 5 H, Ar), 4.91, 4.69 (cada uno d, cada uno 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 11.7$, CH₂Ph), 4.45 (dd, 1 H, $J_{8,9} = 4.1$, $J_{9,10} = 8.4$, H-9), 4.39 (d, 1 H, $J_{4a,4b} = 9.6$, H-4a), 4.37 (dd, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.3$, $J_{7a,8} = 1.2$, H-7a), 4.11 (d, 1 H, H-4b), 4.04 (m, 1 H, H-8), 3.90 (dd, 1 H, $J_{7b,8} = 2.3$, H-7b), 3.69 (d, 1 H, H-10), 2.69 (s, 3 H, COCH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 187.9 (C-2), 174.4 (COCH₃), 137.0-127.7 (6 C, Ph), 97.3 (C-5), 78.1 (C-4), 76.1 (C-10), 75.0 (CH₂Ph), 70.6 (C-9), 68.7 (C-8), 67.1 (C-7), 26.7 (COCH₃).

FABMS m/z ([M+H]⁺): 354 ([M+Na]⁺): 376.

HRFABMS m/z Calculado para C₁₆H₁₉NO₆SNa ([M+Na]⁺): 376.08308.

Observado: 376.08300.



(5R, 8R, 9R, 10S)-1-Aza-10-benciloxi-8,9-dihidroxi-3,6-dioxaespiro[4.5]decano-2-tiona (28).

A una disolución de **27** (50 mg, 0.16 mmol) en MeOH (5 mL), se le añadió N₂H₄. H₂O (0.011 mL). Después 10min. la mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂: MeOH (70:1) como eluyente.

C.c.f.: CH₂Cl₂:MeOH (15:1)

Estado: sólido amorfo

Rend. 0.33 g; 75%.

$[\alpha]_D^{24}$ -163 (*c* 0.5, MeOH).

IR ν_{\max} 3489, 3034, 2982, 2932, 1489, 1391, 1248, 1082, 1016, 1005 cm⁻¹.

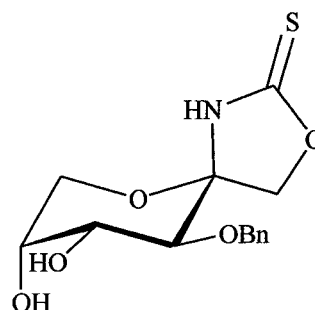
¹HRMN (500 MHz, MeOD, δ ppm, *J* Hz): δ 7.37-7.27 (m, 5 H, Ar), 4.97, 4.71 (cada uno d, cada uno 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.7, CH₂Ph), 4.32 (m, 2 H, H-4a, H-4b), 3.93 (dd, 1 H, *J*_{8,9} = 3.3, *J*_{9,10} = 9.4, H-9), 3.87 (m, 1 H, H-8), 3.75 (d, 1 H, H-10), 3.74 (dd, 1 H, *J*_{7a,7b} = 12.8, *J*_{7a,8} = 2.7, H-7a), 3.70 (da, 1 H, *J*_{7b,8} = 1.8, H-7b).

¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD, δ ppm): δ 190.8 (C-2), 137.9-127.1 (6 C, Ar), 93.2 (C-5), 77.4 (C-4), 75.4 (C-10), 74.2 (CH₂Ph), 70.6 (C-9), 68.7 (C-8), 64.5 (C-7).

CIMS *m/z* ([M+H]⁺): 312.

HRCIMS *m/z* Calculado para C₁₄H₁₈NO₅S([M+H]⁺): 312.09057.

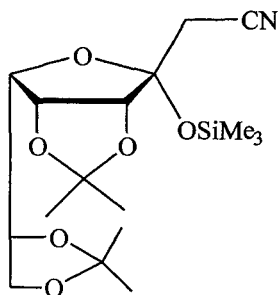
Observado: 312.09027.



6.3.2.7. Adición de TMSCH₂CN a la lactona.

2-Desoxi-4,5;7,8-di-*O*-isopropiliden-3-*O*-trimetilsilil- α -D-guloct-3- ulofuranonitrilo (29).

A una disolución de γ -gulono lactona (150 mg, 0.58 mmol) y trimetilsilacetinitrilo (157 μ L, 1.16 mmol) en THF seco (1 ml) a 0 °C se le añadió, bajo argón otra disolución de TBAF anhidro (obtenido a partir de 100 mg TBAF.3H₂O¹³) en THF seco (0.5 ml) también a 0 °C, la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h, se diluyó con AcOEt (25 mL), se lavó con agua helada y con una disolución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna.



C.c.f.: Et₂O:Hex. (1:2)

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:1)

Rend. 0.129 g; 60%.

$[\alpha]_D^{24}$ -17.3 (c 1.0).

IR ν_{\max} . 2988, 1406, 1381, 1254 y 1099 cm⁻¹.

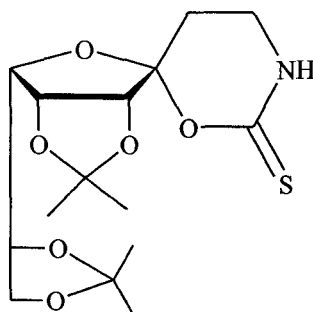
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 4.72 (dd, 1 H, *J*_{4,5} = 5.9, *J*_{5,6} = 4.1, H-5), 4.56 (d, 1 H, H-4), 4.33 (m, 1 H, H-7), 4.21 (dd, 1 H,

	$J_{7,8a} = 6.9$, $J_{8a,8b} = 8.7$, H-8a), 3.96 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 8.4$, H-6), 3.76 (dd, 1 H, $J_{7,8b} = 6.3$, H-8b), 3.02 (d, 1 H, $^2J_{H,H} = 16.7$, H-2a), 2.87 (d, 1 H, H-2b), 1.44, 1.43, 1.37, 1.28 (cada uno s, cada uno 3 H, 4CH ₃), 0.24 (s, 9 H, Si(CH ₃) ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 116.1, 113.3, 109.8, 105.3 (2CCH ₃ , CN, C-3), 86.1 (C-4), 82.7 (C-6), 79.8 (C-5), 75.0 (C-7), 65.8 (C-8), 26.4, 25.7, 24.9, 24.4 (4CH ₃), 25.2 (C-2), 1.3 (Si(CH ₃) ₃).
HRCIMS	<i>m/z</i> Calculado para C ₁₇ H ₃₀ O ₆ N ₁ Si ([M+H] ⁺): 372.1845. Observado: 372.1852.
Análisis	Calculado para C ₁₇ H ₂₉ O ₆ N ₁ Si: C, 54.96; H, 7.87; N, 3.77. Encontrado: C, 54.64; H, 7.59; N, 3.97.

6.3.2.8. Formación de los espiro-C-glicosidos 30, 31.

A una disolución enfriada a 0 °C del correspondiente nitrilo (29 para 30) ó (76 para 31) (116 mg, 0.31 mmol) en Et₂O (3ml) se añadió LiAlH₄ (24mg, 0.62mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30min., 2h mas a t.a. . Pasado este tiempo se trató con K₂CO₃ (1M, 0.16ml) y se filtró el precipitado obtenido sobre Celita. La disolución se lavó, sucesivamente, con una disolución saturada de NaCl y con agua, se secó con MgSO₄ y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (3ml) y a la disolución se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (160mg, 0.89mmol). Después de 1 h de agitación, se le añadió una cantidad catalítica de TBAF.3H₂O y Et₃N (0.5ml) a t.a. y se agitó durante 15 min. más. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en columna .

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,4'*R*)-2-(2',2'-Dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-3,4-dimetilmetilenodioxi-1,6-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-tiona (30).



C.c.f.: Et₂O: Hex. (3:1).

Cromatografía en columna: Et₂O: Hex. (1:1).

Estado : sólido amorfo

Rend. 0.44 g; 41%.

$[\alpha]_D^{22}$ -23 (*c* 1.0).

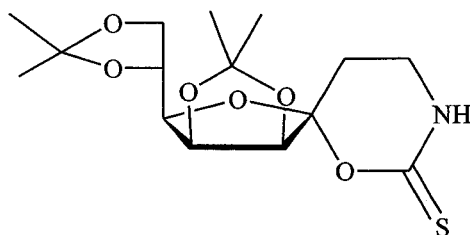
IR ν_{\max} . 3350, 2985, 2938, 1549, 1381, 1213 y 1072cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.84 (sa, 1 H, NH), 4.89(dd, 1 H, *J*_{2,3}= 3.5, H-3), 4.72(d, 1 H, *J*_{3,4}= 5.9, H-4), 4.32(m, 2 H, H-2, H-4'), 4.20(dd, 1 H, *J*_{4',5'a}= 6.0, ²*J*_{H,H}= 8.6, H-5'a), 3.7(dd, 1 H, *J*_{4',5'b}= 6.7, H-5'b), 3.62(td, 1 H, ²*J*_{H,H}= 11.5, H-9a), 3.39(m, 1 H, H-9b), 2.25(dt, 1 H, ²*J*_{H,H}= 14, *J*_{9a,10a}= *J*_{9b,10a}= 4.6, H-10a), 2.14(m, 1 H, H-10b), 1.44, 1.43, 1.39 y 1.29(cada uno s, cada uno 3 H, 4CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 185.3(C-7), 113.7, 110.2, 110.1 (2CCH₃, C-5), 84.9(C-4), 83.5(C-4'), 79.9(C-3), 75.2(C-2), 65.9(C-5'), 38.0(C-9), 26.6, 25.8, 25.5, 24.5 (4CH₃), 23.6(C-10).

CIMS	m/z ($[M+H]^+$): 346.
HRCIMS	m/z Calculado para $C_{15}H_{24}O_6NS$ ($[M+H]^+$): 346.1324. Observado: 346.1320.
Análisis	Calculado para $C_{15}H_{23}O_6NS$: C, 52.16; H, 6.71; N, 4.05. Encontrado: C, 52.29; H, 7.10; N, 3.65.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,4'*R*)-2-(2',2'-Dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-3,4-dimetilmetilenodioxi-1,6-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-7-tiona (31).



C.c.f.: Et₂O: Hex. (10:1).

Cromatografía en columna: Et₂O: Hex. (2:1).

Estado : sólido amorfo

Rend. 0.43 g; 40%.

$[\alpha]_D^{22}$ +51 (*c* 1.0).

IR ν_{\max} . 3279, 2984, 1331, 1211, 1107 y 1068 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.35 (sa, 1 H, NH), 4.95 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ = 3.7, H-3), 4.73 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 5.9, H-4), 4.35 (m, 1 H, H-4'), 4.26 (dd, 1 H, $J_{2,4}$ = 7.85, H-2), 4.06 (dd, 1 H, $J_{4',5'a}$ = 6.3, $^2J_{H,H}$ = 8.7, H-5'a), 3.97 (dd, 1 H, $J_{4',5'b}$ = 4.5, H-5'b), 3.46 (m, 1 H, H-9a), 3.38 (m, 1 H, H-9b), 2.14 (m, 2 H, H-10a, H-10b), 1.46, 1.42, 1.35, 1.33 (cada uno s, cada uno 3 H, 4CH₃).

¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 184.1 (C-7), 112.5, 109.1, 108.5 (C-5, 2CCH ₃), 83.8 (C-4), 80.4 (C-2), 78.8 (C-3), 71.6 (C-4'), 65.7 (C-5'), 36.9 (C-9), 25.8, 24.8, 24.2, 23.4 (4CH ₃), 22.7 (C-10).
HRFABMS	<i>m/z</i> Calculado para C ₁₅ H ₂₄ O ₆ NS ([M+H] ⁺): 346.1324. Observado: 346.1327.
Análisis	Calculado para C ₁₅ H ₂₃ O ₆ NS; C, 52.16; H, 6.71; N, 4.05. Encontrado: C, 52.16; H, 6.46; N, 3.88.

6.3.3. Isotiocianatoulosonatos y preparación de espirotiohidantoinas.

6.3.3.1 Desililación de 17 y 18.

A una disolución de (18 para 32) ó (17 para 97) (100 mg, 0.25mmol) en THF (3 ml), se le añadió una cantidad catalítica de TBAF.3H₂O. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

2-Azido-6-*O*-bencil-2-desoxi-3,4-*O*-isopropiliden-β-D-psicofuranosa (97)

Rend. 0.088 g; 92%

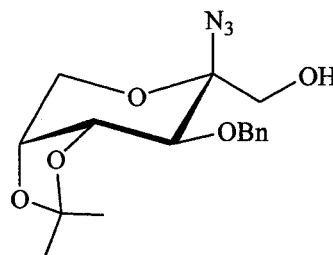
Los datos espectroscópicos eran idénticos del compuesto descrito en la literatura⁸ obtenido por otro procedimiento.

2-Azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4,5-*O*-isopropiliden-β-D-fructopiranososa (32).

C.c.f.: Et₂O: Hex. (1:1).

Cromatografía en columna: Et₂O: Hex (1:5).

Estado: sirupo.



Rend. 0.072g; 88%.

$[\alpha]_D^{27}$ -158 (*c* 1.0).

IR ν_{\max} 3497, 3032, 2986, 2934, 2880, 2118(N₃), 1458, 1375, 1248, 1221, 1115, 1078 y 1022cm⁻¹.

¹H RMN (500MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar), 4.92 (d, 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.7, CHHP), 4.68 (d, 1 H, CHHP), 4.38 (dd, 1 H, *J*_{4,5} = 5.89, *J*_{3,4} = 7.2, H-4), 4.28 (dt, 1 H, *J*_{5,6a} = *J*_{5,6b} = 1.9, H-

	5), 4.14 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 3.88 (dd, 1 H, $J_{1a,1b}$ = 11.7, $J_{1a,OH}$ = 6.3, H-1a), 3.81 (dd, 1 H, $J_{1b,OH}$ = 7.9, H-1b), 3.65 (d, 1 H, H-3), 2.12 (dd, OH), 1.50, 1.39 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 128.6-127.4 (Ar), 109.1 (CCH ₃), 91.7 (C-2), 76.5 (C-4), 76.2 (C-3), 73.2 (C-5), 73.0 (CH ₂ Bn), 64.9 (C-1), 61.6 (C-6), 27.8, 26.0 (2CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> ([M+Na] ⁺): 358.
HREIMS	<i>m/z</i> . Calculado para C ₁₆ H ₂₁ O ₅ N ₃ ([M] ⁺): 335.1481. Observado: 335.1483.

6.3.3.2 Obtención del aldehído 33.

2-Azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-1-dihidro-4,5-*O*-isopropiliden-β-D-fructopiranososa (33).

A una disolución enfriada de Cloruro oxálico (0.1 ml, 1.2 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a -70 °C se añadió, bajo argón y con agitación, una disolución de DMSO (0.17 ml, 2.4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 min. y se añadió gota a gota, durante 5 min., una disolución de **32** (100 mg, 0.3 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 ml). Después de 30 min. se añadió Et₃N (0.42 ml, 3 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 5 min. y luego se dejó aumentar lentamente la temperatura. Una vez t.a., se añadió una disolución saturada de NaHSO₄ (2 ml), se extrajo con AcOEt (3x 4 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex (1:2).

Estado: Sólido amorfo.

Rend. 0.091 g; 92%.

IR ν_{\max} : 2984, 2122(N₃), 1576, 1417, 1117 y 1101 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 9.28 (s, 1 H, H-1), 7.36-7.30 (m, 5 H, Ar), 4.77 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.40 (dd, 1 H, *J*_{4,5} = 6.5, H-4), 4.31 (ddd, 1 H, H-5), 4.24 (dd, 1 H, *J*_{5,6a} = 2.5, *J*_{6a,6b} = 13.1, H-6a), 4.12 (dd, 1 H, *J*_{5,6} = 1.1, H-6b), 3.91 (d, 1 H, *J*_{3,4} = 5.7, H-3), 1.48, 1.35 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 192.5 (C-1), 137.5-127.7 (Ar), 109.9 (CCH₃), 90.9 (C-2), 74.6 (C-3), 73.9 (C-4, CH₂Ph), 72.4 (C-5), 62.4 (C-6), 27.0, 25.3 (2CH₃).

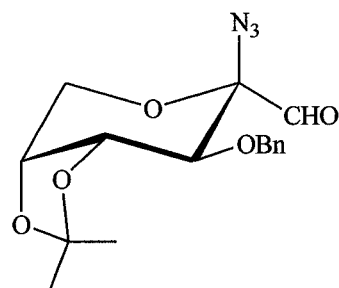
Datos de ¹H RMN de la forma hidrata.

(500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.35-7.30 (m, 5 H, Ar), 5.22 (s, 1 H, H-1), 4.93 (d, 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.5, CHHPH), 4.67 (d, 1 H, CHHPH), 4.40 (dd, 1 H, *J*_{4,5} = 5.8, H-4), 4.30 (m, 1 H, H-5), 4.20 (dd, 1 H, *J*_{5,6a} = 1.5, *J*_{6a,6b} = 13.4, H-6a), 4.13 (dd, 1 H, *J*_{5,6b} = 3.0, H-6b), 3.92 (d, 1 H, *J*_{3,4} = 7.3, H-3), 1.52, 1.38 (2CH₃).

FABMS *m/z* ([M+Na]⁺): 356; ([M+H₂O+Na]⁺): 374.

HRFABMS *m/z* Calculado para C₁₆H₂₁N₃O₆Na ([M+H₂O+Na]⁺): 374.1328.

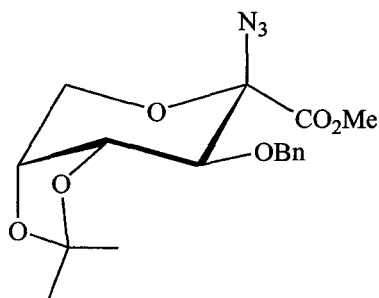
Observado: 374.1331.



6.3.3.3 Oxidación del aldehído con NaClO₂.

2-Azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4,5-*O*-isopropiliden-β-D-fructopiranosonato de metilo (34).

A una disolución de **33** (100 mg, 0.3 mmol) y 2-metilbut-2-eno (0.32 ml, 3 mmol) en *tert*-butanol (2 ml) a 0 °C, se le añadió otra disolución de NaClO₂ (81 mg, 0.9 mmol) y NaH₂PO₄·2H₂O (140 mg, 0.9 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró hasta la mitad de la volumen, se extrajo con Et₂O (3x8 ml) y el conjunto de la fase orgánica se lavó con HCl 2% (20 ml) y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se llevó a sequedad. El residuo se disolvió en Et₂O:MeOH (5 ml) y se agitó a 0 °C con una disolución de CH₂N₂ en Et₂O durante 20 min., se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna.



C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex (1:2).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.089 g; 82%.

$[\alpha]_D^{24}$ -106 (*c* 2.0).

IR ν_{\max} 2988, 2953, 2126(N₃), 1755, 1381, 1244, 1121 y 1074 cm⁻¹.

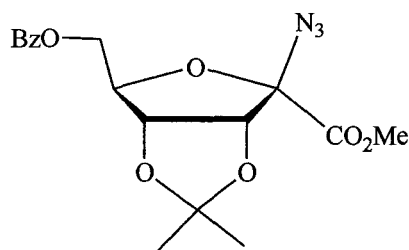
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.33-7.27 (m, 5 H, Ar), 4.84 (d, 1 H, ²J_{H,H} = 11.8, CHHPH), 4.69 (d, 1 H, CHHPH), 4.37 (dd,

	1 H, H-4), 4.30 (ddd, 1 H, $J_{4,5}= 6.0$, $J_{5,6a}= 2.5$, $J_{5,6b}= 1.8$, H-5), 4.16 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 4.01 (d, 1 H, $J_{3,4}= 6.8$, H-3), 3.75 (s, 3 H, OCH ₃), 1.52, 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH ₃).
¹³ C RMN	(75 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 166.7 (C-1), 137.3-127.7 (Ar), 109.4 (CCH ₃), 91.1 (C-2), 76.7 (C-3), 75.8 (C-4), 73.5 (CH ₂ Ph), 72.6 (C-5), 63.0 (C-6), 53.2 (OCH ₃), 27.5, 25.8 (2CH ₃).
HRFABMS	<i>m/z</i> Calculado para C ₁₇ H ₂₁ O ₆ N ₃ Na ([M+Na] ⁺): 386.1328. Observado: 386.1331.
Análisis	Calculado para C ₁₇ H ₂₁ O ₆ N ₃ : C, 56.19; H, 5.83; N, 11.56. Encontrado: C, 56.29; H, 5.88; N, 11.65.

6.3.3.4 Oxidación de 32 y 97 con RuO₄.

A una mezcla agitada de 32 (para 36) ó 97 (para 35) (335 mg, 1.0 mmol), CH₃CN (5.4 ml), CCl₄ (5.4 ml), H₂O (8 ml) y NaIO₄ (1.12 g, 5.2 mmol) se añadió RuCl₃·H₂O (0.12 g, 0.52 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. , se diluyó con buffer AcOH/AcO⁻ (1 M; PH= 4) y se filtró sobre Celita .El filtrado se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml) y la capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3x5 ml). El conjunto de la fase orgánica se secó con MgSO₄ y se llevó a sequedad. El residuo se disolvió en Et₂O:MeOH 1:1 (15 ml) y se agitó a 0 °C con una disolución de CH₂N₂ en Et₂O durante 20 min.. Pasado este tiempo la disolución se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

**2-Azido-2-desoxi-6-O-benzoil-3,4-O-isopropiliden-β-D-ribo-hex-2-
ulofuranosonato de metilo (35).**



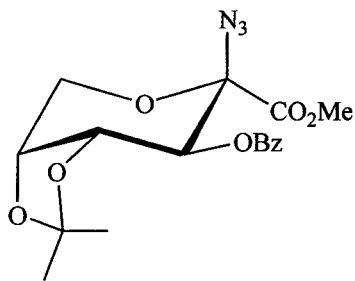
C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:6).

Estado: sirupo.

Rend.	0.170 g; 45%
$[\alpha]_D^{25}$	-104 (<i>c</i> 0.85).
IR	ν_{\max} . 2990, 2116(N ₃), 1763, 1724, 1453, 1375, 1273, 1107 y 1070 cm ⁻¹ .
¹ H RMN	(500 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 8.09-7.43 (m, 5 H, Ar), 4.89 (dd, 1 H, <i>J</i> _{4,5} = 1.5, H-4), 4.82 (dt, 1 H, H-5), 4.70 (d, 1 H, <i>J</i> _{3,4} = 5.8, H-3), 4.55 (dd, 1 H, <i>J</i> _{5,6a} = 6.0, <i>J</i> _{6a,6b} = 11.8, H-6a), 4.48 (dd, 1 H, <i>J</i> _{5,6b} = 6.1, H-6b), 3.89 (s, 3 H, OCH ₃), 1.48, 1.32 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 166.0, 165.4 (C-1, C=O), 133.2-128.1 (Ar), 114.3 (CCH ₃), 100.5 (C-2), 86.9 (C-3), 85.7 (C-5), 81.9 (C-4), 63.9 (C-6), 53.1 (OCH ₃), 26.0, 25.1 (2CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> ([M+Na] ⁺): 400.
HRFABMS	<i>m/z</i> Calculado para C ₁₇ H ₁₉ O ₇ N ₃ Na ([M+Na] ⁺): 400.1121. Observado: 400.1124.
Análisis	Calculado para C ₁₇ H ₁₉ O ₇ N ₃ : C, 54.11; H, 5.08; N, 11.14. Encontrado: C, 54.32; H, 5.09; N, 11.14.

2-Azido-2-desoxi-3-*O*-benzoil-4,5-*O*-isopropiliden-β-D-fructopiranosonato de metilo (36).



C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna:Et₂O:Hex. (1:6).

Estado: sirupo.

Rend. 0.170 g; 45%.

$[\alpha]_D^{25}$ -95 (*c* 0.9).

IR ν_{\max} . 2988, 2948, 2128(N₃), 1755, 1732, 1385, 1223, 1076 y 1101 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.06-7.42 (m, 5 H, Ar), 5.69 (d, 1 H, *J*_{3,4}= 7.3, H-3), 4.44 (dd, 1 H, *J*_{4,5}= 5.6, H-4), 4.35 (m, 2 H, H-5, H-6a), 4.24 (dd, 1 H, *J*_{5,6b}= 2.8, *J*_{6a,6b}= 13.5, H-6b), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 1.61, 1.39 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 165.8, 164.9 (C-1, C=O), 133.5-127.8 (Ar), 110.2 (CCH₃), 90.3 (C-2), 73.5 (C-4), 72.7 (C-5), 70.8 (C-3), 62.9 (C-6), 53.6 (OCH₃), 27.3, 26.0 (2CH₃).

CIMS *m/z* ([M+H]⁺): 378.

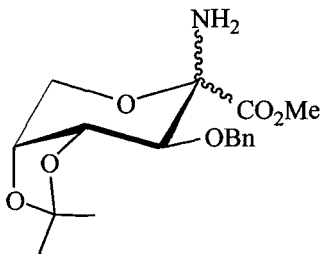
HRCIMS *m/z* Calculado para C₁₇H₂₀O₇N₃ ([M+H]⁺): 378.1301.

Observado: 378.1304.

6.3.3.5 Reducción de las azidas 34-36.

Una disolución de la correspondiente azida **34** (para **37**), **35** (para **38**) ó **36** (para **39**) (x mg, 0.3 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a t.a. en presencia de Pd-C 10% (20 mg) y bajo la presión de un globo de hidrógeno, durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración sobre Celita y la disolución se llevó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna.

2-Amino-2-desoxi-3-O-bencil-4,5-O-isopropiliden- α y β D-fructopiranosonato de metilo (37).



$x = 0.109$ g.

Relación de diastereoisomers en C-2 (α, β): 1:9.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (1:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:6).

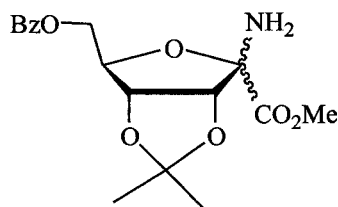
Estado: sirupo.

Rend. 0.10 g; 99%.

IR ν_{\max} 3395, 3335, 2984, 1743, 1433, 1381, 1249, 1167 y 1068 cm⁻¹.

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm J Hz): δ 7.33-7.27 (m, 5 H, Ar), 4.85 (d, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=11.7$, CHHPH), 4.65 (d, 1 H, CHHPH), 4.39 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=2.9$, $J_{6a,6b}=13.1$, H-6a), 4.30 (t, 1 H, H-4), 4.23 (dd, 1 H, $J_{4,5}=6.4$, H-5), 3.98 (d, 1 H, $J_{3,4}=7.1$, H-3), 3.97 (d, 1 H, H-6b), 3.70 (s, 3 H, OCH_3), 2.17 (sa, 2 H, NH_2), 1.54, 1.38 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 171.4 (C-1), 137.8-127.7 (Ar), 108.9 (CCH_3), 86.1 (C-2), 77.2 (C-3), 77.0 (C-4), 73.4 (C-5), 72.9 (CH_2Ph), 59.8 (C-6), 52.8 (OCH_3), 27.9, 26.2 (2CH_3).
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 338, ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 360.
HRFABMS	m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{NNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 360.1423. Observado: 360.1423.

2-Amino-2-desoxi- 6-O- benzoil- 3,4-O- isopropiliden- α y β -D-ribo-hex-2-ulofuranosonato de metilo (38).



$x=0.113$ g.

Relación de diastereoisomers en C-2 (α,β): 6:1.

C.c.f.: Et_2O :Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et_2O :Hex. (1:2).

Estado: sirupo.

Rend. 0.10 g; 95%.

IR ν_{\max} . 3422, 3343, 2988, 1734, 1720, 1655, 1383, 1273 y 1097 cm^{-1} .

Datos de RMN para el isómero (α):

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.05-7.46 (m, 5 H, Ar), 5.02 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 6.1, H-3), 4.85 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ = 3.4, H-4), 4.45 (td, 1 H, $J_{5,6a}$ = $J_{5,6b}$ = 5.7, H-5), 4.34 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 2.56 (sa, 2 H, NH_2), 1.59, 1.38 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.9 (C-1), 166.1 (COPh), 133.1-128.3 (Ar), 113.8 (CCH_3), 93.6 (C-2), 82.4 (C-4), 81.8 (C-5), 81.7 (C-3), 64.2 (C-6), 52.7 (OCH_3), 26.8, 25.2 (2 CH_3).

Datos de RMN para el isómero (β):

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.05-7.42 (m, 5 H, Ar), 4.89 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ = 1.9, H-4), 4.71 (td, 1 H, $J_{5,6a}$ = $J_{5,6b}$ = 6.4, H-5), 4.61 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 6.1, H-3), 4.56 (ddd, 2 H, $J_{6a,6b}$ = 11.4, H-6a, H-6b), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 1.48, 1.32 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 170.9 (C-1), 166.1 (COPh), 133.0-128.0 (Ar), 113.9 (CCH_3), 96.2 (C-2), 88.4 (C-3), 84.7 (C-5), 82.7 (C-4), 65.3 (C-6), 52.6 (OCH_3), 26.2, 25.1 (2 CH_3).

CIMS (α y β) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 352.

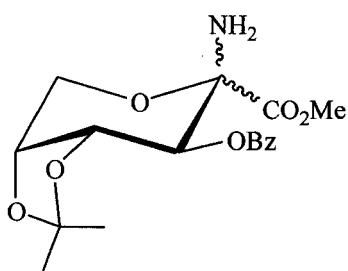
HRCIMS m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 352.1396.

Observado: 352.1398.

Análisis Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}$: C, 58.11; H, 6.02; N, 3.99.

Encontrado C, 57.94; H, 6.06; N, 3.82.

2-Amino-2-desoxi-3-O-benzoil-4,5-O-isopropiliden- α y β -D-fructopiranosonato de metilo (39).



$x = 0.113$ g.

Relación de diastereoisómeros en C-2 5:2.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (2:3).

Estado: sirupo.

Rend. 0.074 g; 70%.

IR ν_{\max} . 3412, 3309, 2986, 1743, 1734, 1437, 1249, 1119 y 1099 cm^{-1} .

Datos de RMN para el isómero mayoritario:

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): δ 8.03-7.41 (m, 5 H, Ar), 5.66 (d, 1 H, $J_{3,4} = 7.7$, H-3), 4.42 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 2.9$, H-6a), 4.39 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 5.5$, H-4), 4.30 (dd, 1 H, H-5), 4.13 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.2$, H-6b), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 2.11 (sa, 2 H, NH₂), 1.65, 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 170.9 (C-1), 164.7 (COPh), 133.3-128.3 (Ar), 109.6 (CCH₃), 85.4 (C-2), 74.3 (C-4), 73.3 (C-5), 72.2 (C-3), 59.9 (C-6), 53.26 (OCH₃), 27.6, 26.2 (2CH₃).

Datos de RMN para el minoritario:

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.03-7.40(m, 5 H, Ar), 5.37 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 7.1, H-3), 4.84 (t, 1 H, $J_{4,5}$ = 6.1, H-4), 4.33 (dd, 1 H, H-5), 4.20 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ = 2.0, $J_{6a,6b}$ = 13.7, H-6a), 3.88 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ = 3.1, H-6b), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 2.38 (sa, 2 H, NH_2), 1.62, 1.57 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 167.6 (C-1), 165.2 (COPh), 133.3-128.3 (Ar), 109.3 (CCH_3), 87.6 (C-2), 74.7 (C-4), 73.5 (C-3), 72.8 (C-5), 63.1 (C-6), 52.4 (OCH_3), 27.7, 26.0 (2CH_3).

CIMS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 352.

HRCIMS m/z Calculado para ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 352.1396
Observado: 352.1399.

6.3.3.6 Reacciones de los aminoésteres 37, 38, 39 y 78 con los isotiocianatos.

Método A. Por este método se preparan los compuestos 40 y 41.

Una disolución de 37 (100 mg, 0.3 mmol) en DMF se agitó con fenilisotiocianato (53 μl , 0.45 mmol) a 85 °C durante 23 h. Al cabo de este tiempo el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

Método B. Por este método se preparan los compuestos 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49.

Una disolución del amino ester 38 (para 46 y 47) ó 39 (para 42, 43, 44 y 45) ó 78¹⁶ (para 48 y 49) (0.3 mmol) en THF (2 ml) se agitó, a 40 °C, con fenilisotiocianato

(para 42), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosilisitocianato (para 43, 44, 47 y 49) ó 2,3,5-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosilisitocianato (para 45, 46 y 48) (0.33mmol). Después *t* días el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benciloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-3-fenil-2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (40).

Método A.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:4).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.086 g; 65%.

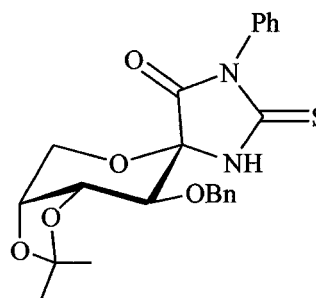
$[\alpha]_D^{22}$ -84 (*c* 0.5).

IR ν_{\max} 2986, 2916, 1765, 1726, 1402, 1159 y 1030cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.47-7.22 (m, 10 H, Ar), 7.06(sa, 1 H, NH), 4.91 (d, 1 H, ²*J*_{H,H} = 11.8, CHHPh), 4.73 (d, 1 H, CHHPh), 4.72 (t, 1 H, H-9), 4.59 (dd, 1 H, *J*_{7a,8} = 3.2, *J*_{7a,7b} = 13.5, H-7a), 4.39 (ddd, 1 H, *J*_{8,9} = 5.6, H-8), 4.16 (dd, 1 H, *J*_{7b,8} = 2.2, H-7b), 3.70 (d, 1 H, *J*_{9,10} = 7.1, H-10), 1.54, 1.41 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 183.6 (C-2), 169.4 (C-4), 136.9-128.2 (Ar), 109.7 (CCH₃), 86.6 (C-5), 77.7 (C-10), 76.8 (C-9), 73.3 (CH₂Ph), 72.9 (C-8), 63.0 (C-7), 27.9, 25.9 (2CH₃).

FABMS *m/z* ([M+H]⁺): 441, ([M+Na]⁺): 463.



HRFABMS m/z Calculado para $C_{23}H_{24}O_5N_2SNa$ ($[M+Na]^+$): 463.1304.
Observado: 463.1293

(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benciloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-3-fenil-2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (41).

Método A.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:4).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.041 g; 31%.

$[\alpha]_D^{26}$ -110 (*c* 1.1).

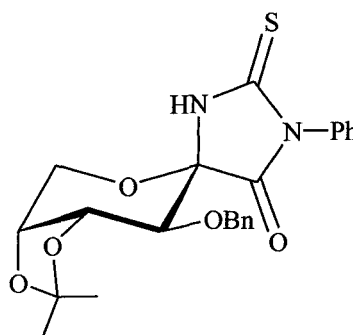
IR ν_{max} . 2986, 1768, 1591, 1406, 1107 y 1022 cm^{-1} .

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 9.09 (sa, 1 H, NH), 7.47-7.15 (m, 10 H, Ar), 4.93 (d, 1 H, CHHP), 4.60 (d, 1H, ²*J*_{H,H}=10.0, CHHP), 4.43 (dd, 1 H, *J*_{9,10}= 7.9, *J*_{8,9}= 5.5, H-9), 4.30 (dd, 1 H, *J*_{7a,8}= 1.6, H-7a), 4.28 (m, 1 H, H-8), 4.13 (dd, 1 H, *J*_{7a,7b}= 10.9, *J*_{7b,8}= 3.2, H-7b), 4.10 (d, 1 H, *J*_{9,10}= 7.9, H-10), 1.54, 1.38 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

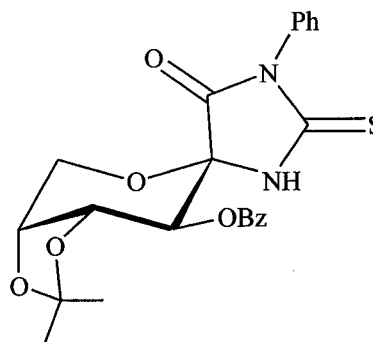
¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 184.9 (C-2), 169.5 (C-4), 137.1-127.6 (Ar), 109.9 (CCH₃), 87.1 (C-5), 77.0 (C-10), 76.0 (C-9), 73.5 (CH₂Ph), 72.5 (C-8), 63.2 (C-7), 27.8, 25.9 (2CH₃).

FABMS m/z ($[M+H]^+$): 441, ($[M+Na]^+$): 463.

HRFABMS m/z Calculado para $C_{23}H_{24}O_5N_2SNa$ ($[M+Na]^+$): 463.1304.
Observado 463.1292.



(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benzoiloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-3-fenil-2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (42).



Método B.

$t=3$ días

C.c.f.: Et₂O:Hex. (1:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:5).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.095 g; 70%.

$[\alpha]_D^{20}$ -77 (c 1.1).

IR ν_{\max} 3291, 2986, 1755, 1732, 1593, 1491, 1252 y 1103 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): δ 8.04-7.18 (m, 11 H, Ar, NH), 5.67 (d, 1 H, $J_{9,10}=7.4$, H-10), 4.88 (dd, 1 H, $J_{8,9}=5.9$, H-9), 4.65 (dd, 1 H, $J_{7a,8}=2.9$, H-7a), 4.50 (m, 1 H, H-8), 4.34 (d, 1 H, $J_{7a,7b}=13.6$, H-7b), 1.67, 1.42 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

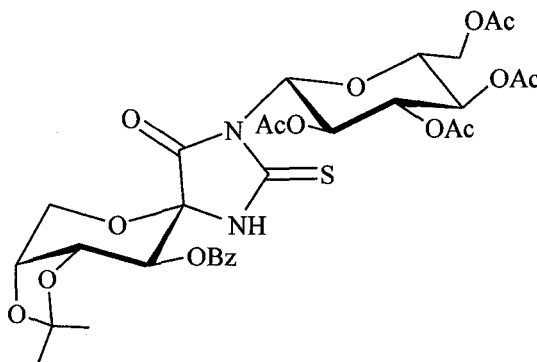
¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 182.8 (C-2), 168.7 (C-4), 165.5 (C=O), 133.8-128.1 (Ar), 110.3 (CCH₃), 85.6 (C-5), 73.7 (C-9), 72.9 (C-8), 71.2 (C-10), 63.4 (C-7), 27.6, 25.9 (2CH₃).

CIMS m/z ([M+H]⁺): 455.

HRCIMS m/z Calculado para C₂₃H₂₂O₆N₂S ([M+H]⁺): 455.1277.

Observado: 455.1264.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benzoiloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosil)-2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (43).



Método B.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (3:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.161 g; 76%.

$[\alpha]_D^{24}$ -46 (*c* 0.9).

IR ν_{\max} 2986, 2942, 1957, 1953, 1499, 1375, 1223 y 1099 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.97-7.37 (m, 5 H, Ar), 7.65 (sa, 1 H, NH), 5.97 (t, 1 H, *J*_{2,3} = 9.4, H-2'), 5.77 (d, 1 H, *J*_{1,2} = 9.6, H-1'), 5.52 (d, 1 H, *J*_{9,10} = 7.8, H-10), 5.33 (t, 1 H, *J*_{3,4} = 9.3, H-3'), 5.24 (t, 1 H, *J*_{4,5} = 9.6, H-4'), 4.88 (dd, 1 H, *J*_{8,9} = 5.5, H-9), 4.56 (dd, 1 H, *J*_{7a,8} = 2.9, H-7a), 4.42 (m, 1 H, H-8), 4.31 (d, 1 H, *J*_{7a,7b} = 13.7, H-7b), 4.20 (m, 2 H, H-6'a, H-6'b), 3.76 (dt, 1 H, *J*_{5,6a} = *J*_{5,6b} = 3.3, H-5'), 2.04, 2.03, 2.02, 1.97, 1.61, 1.38 (cada uno s, cada uno 3 H, 6CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 182.1 (C-2), 170.5, 169.9, 169.4, 169.3, 165.6 (5C=O), 167.1 (C-4), 133.7-128.4 (Ar),

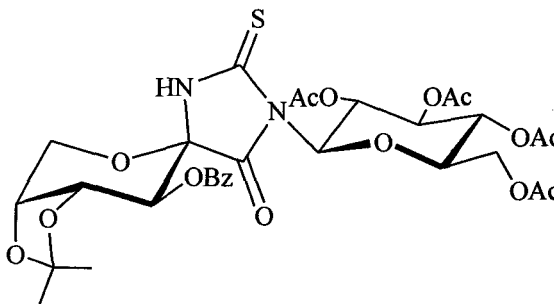
110.1 (CCH₃), 84.4 (C-5), 81.0 (C-1'), 74.4 (C-5'), 74.1 (C-9),
73.2 (C8, C3'), 71.1 (C-10), 68.0 (C-4'), 67.1 (C-2'), 63.0 (C-7),
61.7 (C-6'), 27.8, 26.0, 20.5, 20.4, 20.3 (6CH₃).

CIMS m/z ([M+H]⁺): 709.

HRCIMS m/z Calculado para C₃₁H₃₇O₁₅N₂S ([M+H]⁺): 709.1915.
Observado: 709.1916.

Análisis Calculado para C₃₁H₃₆O₁₅N₂S C, 52.54; H, 5.12; N, 3.95.
Encontrado: C, 52.62; H, 5.23; N, 4.00.

(5*S*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benzoiloxi-8,9-dimetilmetilenodioxo-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosil)-2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (44).



Método B.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (3:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:1).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.019 g; 9%.

$[\alpha]_D^{22}$ -83 (*c* 0.6).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.24 (sa, 1 H, NH), 8.05-7.40 (m, 5 H, Ar), 5.94 (t, 1 H, H-2'), 5.80 (d, 1 H, *J*_{2,3}=9.3, H-1'), 5.79 (d, 1 H, *J*_{9,10}=6.9, H-10), 5.23 (t, 1 H, *J*_{2,3}=9.3, H-3'),

5.16 (t, 1 H, $J_{3,4}=9.8$, H-4'), 4.39 (m, 2 H, H-8,H-9), 4.33 (dd, 1 H, $J_{7a,8}=2.1$, $J_{7a,7b}=13.8$, H-7a), 4.21 (d, 1 H, $J_{6a,6b}=12.3$, H-6'a), 4.16 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=3.0$, H-6'b), 4.07 (dd, 1 H, $J_{7b,8}=3.2$, H-7b), 3.77 (m, 1 H, H-5'), 2.08, 2.01, 1.95, 1.67, 1.38 y 1.27 (cada uno s, cada uno 3 H, 6CH₃).

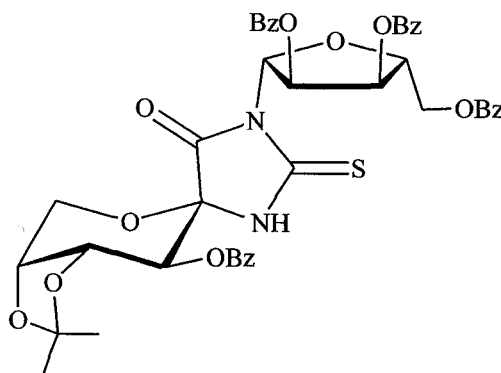
¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 183.5 (C-2), 170.8, 170.1, 169.2, 168.9, 166.7, 164.0 (6C=O), 133.4-128.4 (Ar), 111.1 (CCH₃), 84.5 (C-5), 81.2 (C-1'), 74.4*, 74.2* (C-9, C5'), 73.4 (C-3'), 71.9 (C-8), 68.4 (C-10), 67.7 (C-4'), 67.4 (C-2'), 62.9 (C-7), 61.5 (C-6'), 27.2, 25.9, 20.7, 20.5 (2C), 19.2 (6CH₃).

CIMS m/z ([M+H]⁺): 709.

HRCIMS m/z Calculado para C₃₁H₃₇O₁₅N₂S ([M+H]⁺): 709.1915.

Observado: 709.1910.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benzoiloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-2-tioxo-3-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-D-ribofuranosil)- 6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (45).



Método B.

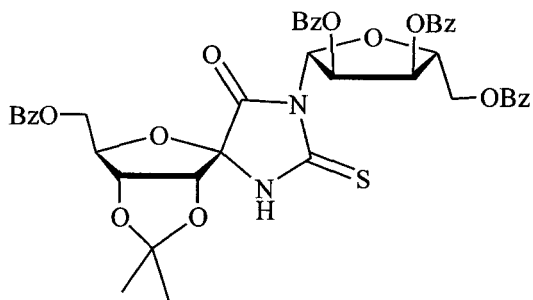
C.c.f.: Et₂O:Hex. (3:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:3).

Estado: sólido amorfo.

Rend.	0.20 g; 81%.
$[\alpha]_D^{27}$	-31 (c 0.9).
IR	ν_{\max} . 2991, 1730, 1599, 1489, 1379, 1265, 1105 cm^{-1} .
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.13-7.26 (m, 21 H, Ar, NH), 6.41 (d, 1 H, $J_{1,2}=2.4$, H-1'), 6.26 (dd, 1 H, $J_{2,3}=6.3$, H-2'), 6.22 (t, 1 H, $J_{3,4}=6.6$, H-3'), 5.52 (d, 1 H, $J_{9,10}=7.8$, H-10), 4.88 (dd, 1 H, $J_{4',5'a}=3.0$, $J_{5'a,5'b}=11.8$, H-5'a), 4.64 (dd, 1 H, H-4'), 4.63 (dd, 1 H, $J_{7b,8}=2.7$, H-7b), 4.61 (dd, 1 H, $J_{4',5'b}=3.8$, H-5'b), 4.60 (dd, 1 H, $J_{8,9}=5.8$, H-9), 4.38 (m, 1 H, H-8), 4.31 (d, 1 H, $J_{7a,7b}=13.6$, H-7a), 1.62, 1.40 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH_3).
$^{13}\text{C RMN}$	(75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 181.2 (C-2), 168.2, 166.1, 165.6, 165.1, 165.0 (5C=O), 133.6-128.0 (Ar), 110.1 (CCH_3), 86.2 (C-1'), 84.8 (C-5), 78.9 (C-4'), 73.7 (C-9), 72.9 (C-8), 72.5 (C-2'), 71.2 (C-10), 70.3 (C-3'), 63.2 (C-7), 62.6 (C-5'), 27.6, 25.9 (2 CH_3).
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 845.
Análisis	Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$: C, 62.77; H, 4.65; N, 3.40. Encontrado: C, 62.74; H, 4.82; N, 3.21.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-7-tioxo-8-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil- β -D-ribofuranosil)-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (46).



Método B.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:3).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.205 g; 83%.

$[\alpha]_D^{27}$ -47 (*c* 1.0).

IR ν_{\max} 2996, 1773, 1724, 1601, 1269 y 1099cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.13-7.34 (m, 21 H, Ar, NH), 6.48 (d, 1 H, $J_{1,2'}=3.0$, H-1'), 6.28 (dd, 1 H, $J_{2,3'}=6.2$, H-2'), 6.20 (t, 1 H, $J_{3,4'}=6.5$, H-3'), 4.89 (dd, 1 H, $J_{4,5'a}=3.6$, $J_{5'a,5'b}=12.2$, H-5'a), 4.75 (dd, 1 H, $J_{2,3}=2.4$, H-3), 4.65 (ddd, 1 H, $J_{4,5'b}=4.7$, H-4'), 4.63 (d, 1 H, $J_{3,4}=6.0$, H-4), 4.57 (td, 1 H, $J_{2,CH_2}=6.0$, H-2), 4.53 (dd, 1 H, H-5'b), 4.53 (m, 2 H, CH₂OBz), 1.58, 1.33 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 181.2 (C-7), 169.9 (C-9), 166.1, 166.0, 165.0 (4C=O), 133.5-128.3 (Ar), 114.6 (CCH₃), 92.1 (C-5), 86.4 (C-1'), 83.1 (C-2), 82.2 (C-3), 80.6 (C-4), 79.6 (C-4'), 72.6 (C-2'), 70.6 (C-3'), 64.1 (CH₂OBz), 62.9 (C-5'), 26.6, 24.8 (2CH₃).

CIMS *m/z* ([M+H]⁺): 823.

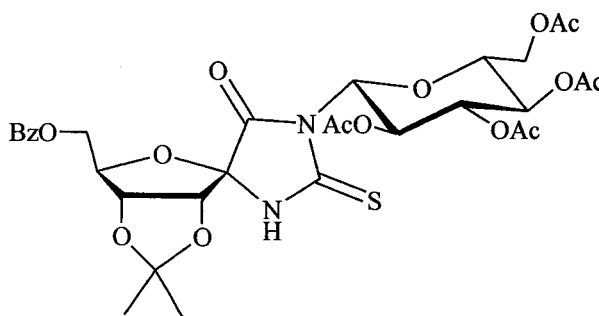
HRCIMS *m/z* Calculado para C₄₃H₃₉O₁₃N₂S ([M+H]⁺): 823.2173

Observado: 823.2173.

Análisis Calculado para $C_{43}H_{38}O_{13}N_2S$: C, 62.77; H, 4.65; N, 3.40.

Encontrado: C, 62.52; H, 4.64; N, 3.94.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-8-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosil)-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (47).



Método B.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (3:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (2:3).

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.168 g; 79%.

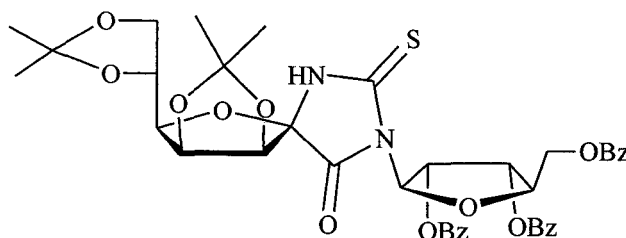
$[\alpha]_D^{25}$ -36 (*c* 1.2).

IR ν_{\max} . 2988, 2936, 1755, 1491, 1273, 1215 y 1097 cm^{-1} .

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.09-7.42 (m, 5 H, Ar), 7.38 (sa, 1 H, NH), 5.92 (t, 1 H, $J_{2,3}=9.5$, H-2'), 5.82 (d, 1 H, $J_{1,2}=9.5$, H-1'), 5.30 (t, 1 H, H-3'), 5.19 (t, 1 H, $J_{3,4}=9.8$, H-4'), 4.94 (dd, 1 H, $J_{2,3}=1.6$, H-3), 4.88 (d, 1 H, $J_{3,4}=6.0$, H-4), 4.56 (m, 2 H, H-2, CHHOBz), 4.48 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.3$, $J_{2,\text{H}}=8.6$, CHHOBz), 4.19 (m, 2 H, H-6'a, H-6'b), 3.83 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}=$

	2.8, $J_{5',6'} = 4.4$, H-5'), 2.09, 2.04, 2.01, 1.90, 1.60, 1.40 (cada uno s, cada uno 3 H, 6CH ₃).
¹³ C RMN	(75 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 181.6 (C-7), 170.5, 170.0, 169.2, 169.1, 168.7, 165.9 (6C=O), 133.1-128.3 (Ar), 114.5 (CCH ₃), 91.5 (C-5), 82.8 (C-2), 82.6 (C-3), 80.9 (C-1'), 80.2 (C-4), 74.6 (C-5'), 73.2 (C-3'), 67.7 (C-4'), 66.9 (C-2'), 64.1 (CH ₂ OBz), 61.5 (C-6'), 26.5, 24.7, 20.6, 20.4(para 2C), 20.1 (6CH ₃).
CIMS	m/z ([M+H] ⁺): 709.
Análisis	Calculado para C ₃₁ H ₃₆ O ₁₅ N ₂ S C, 52.54; H, 5.12; N, 3.95. Encontrado: C, 52.38; H, 5.44; N, 3.99.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,4''*R*)-2-(2'',2''-Dimetil-1'',3''-dioxolan-4''-il)-3,4-dimetilmetilenodioxi-7-tioxi-8-(2',3',5'-tri-*O*-benzoil-β-*D*-ribofuranosil)-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (48).



Método B.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (1:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:3).

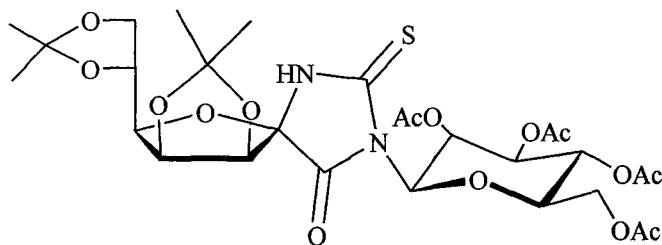
Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.177 g; 75%.

$[\alpha]_D^{26}$ +18 (*c* 1.1).

IR	ν_{\max} 2988, 2930, 1730, 1719, 1489, 1269, 1099 y 1068 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.08-7.31 (m, 15 H, Ar), 7.31 (s, 1 H, NH), 6.43 (d, 1 H, $J_{1,2}=4.0$, H-1'), 6.32 (dd, 1 H, $J_{2,3}=6.3$, H-2'), 6.02 (t, 1 H, $J_{3,4}=6.3$, H-3'), 5.02 (dd, 1 H, $J_{2,3}=3.3$, $J_{3,4}=5.9$, H-3), 4.89 (d, 1 H, H-4), 4.76 (dd, 1 H, $J_{4,5a}=3.8$, $J_{5a,5b}=11.3$, H-5'a), 4.67 (ddd, 1 H, H-4'), 4.64 (dd, 1 H, $J_{4,5b}=5.4$, H-5'b), 4.34 (m, 2 H, H-2, H-4''), 4.08 (m, 1 H, H-5''a), 3.96 (m, 1 H, H-5''b), 1.56, 1.46, 1.40, 1.38 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 181.4 (C-7), 170.6 (C-9), 166.1, 165.2, 165.1 (3C=O), 133.5-128.3 (Ar), 114.1, 109.5 (2 CCH_3), 90.2 (C-5), 86.2 (C-1'), 80.1 (C-3+C-4), 79.4 (C-2), 79.2 (C-4'), 72.7 (C-4''), 71.8 (C-2'), 71.2 (C-3'), 66.9 (C-5''), 63.4 (C-5'), 26.8, 25.8, 25.1, 24.2 (4 CH_3).
CIMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 789.
HRCIMS	m/z Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{O}_{13}\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 789.2329. Observado: 789.2329 .
Análisis	Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{O}_{13}\text{N}_2\text{S}$: C, 60.90; H, 5.11; N, 3.55. Encontrado: C, 60.84; H, 4.98; N, 3.47.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,4''*R*)-2-(2'',2''-Dimetil-1'',3''-dioxolan-4''-il)-3,4-dimetilmetilenodioxo-8-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-7-tioxo-1-oxa-6,8-dizaespiro[4.4]nonano-9-ona (49).



Método B.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:6).

Estado: sólido amorfo.

$[\alpha]_D^{25}$ +31 (*c* 1.0)

Rend. 0.190 g; 94%.

IR ν_{\max} . 2985, 2942, 1757, 1753, 1491, 1377, 1227, 1223, 1098 y 1068 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 5.82 (d, 1 H, *J*_{1',2'} = 9.2, H-1'), 5.71 (t, 1 H, *J*_{2',3'} = 9.2, H-2'), 5.34 (t, 1 H, *J*_{3',4'} = 9.4, H-3'), 5.16 (t, 1 H, *J*_{4',5'} = 9.8, H-4'), 4.99 (m, 1 H, H-3), 4.84 (d, 1 H, *J*_{3,4} = 5.9, H-4), 4.33 (m, 2 H, H-2, H-4''), 4.22 (m, 2 H, H-6'a, H-6'b), 4.05 (m, 2 H, H-5'a, H-5'b), 3.82 (dt, 1 H, *J*_{5',6'a} = *J*_{5',6'b} = 3.6, H-5'), 2.10, 2.04, 2.02, 1.97, 1.54, 1.44, 1.39, 1.36 (cada uno s, cada uno 3 H, 8CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 181.6 (C-7), 170.5, 170.1, 169.8, 169.5, 169.3 (5C=O), 113.9, 109.5 (2CCH₃), 89.7 (C-5), 81.2 (C-1'), 80.0 (C-3+C-4), 79.0 (C-2), 74.6 (C-5'), 72.7*, 72.6* (C-3', C-4''), 68.1 (C-2'), 67.8 (C-4'), 66.6 (C-5''), 61.6 (C-6'), 26.8, 25.8, 25.0, 24.3, 20.6, 20.5, 20.4 (8CH₃).

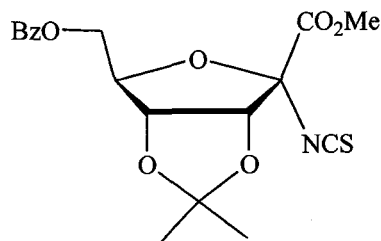
CIMS *m/z* ([M+H]⁺): 675.

Análisis Calculado para $C_{28}H_{38}O_{15}N_2S_1$: C, 49.85; H, 5.68; N, 4.15.
 Encontrado: C, 49.28; H, 5.63; N, 4.18.

6.3.3.7 Obtención de los isotiocianatoulosonatos 50, 51 y 52.

A una mezcla del amino ester 38 (para 50 y 51) ó 39 (para 52) (150 mg, 0.43 mmol), en $CHCl_3$ (3 ml) y $CaCO_3$ (300 mg, 3.0 mmol) en H_2O (0.75 ml), se le añadió $CSCl_2$ (120 μ l , 1.5 mmol) .La mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 3 días, se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml), se lavó sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl, se secó con $MgSO_4$ y se llevó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

2-Isotiocianato-2-desoxi-6-O-benzoil-3,4-O-isopropiliden- α -D-ribo-hex-2-ulofuranosonato de metilo (50).



C.c.f.: Et_2O :Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et_2O :Hex. (1:9).

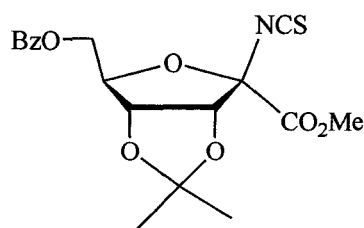
Estado: sirupo.

Rend. 0.110 g; 65%.

$[\alpha]_D^{28}$ -62 (c 0.86).

IR	ν_{\max} . 2986, 2018(NCS), 1757, 1724, 1601, 1271 y 1099 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.05-7.45 (m, 5 H, Ar), 5.07 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 6.8, H-3), 4.84 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ = 3.1, H-4), 4.68 (dd, 1 H, H-5), 4.58 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ = 3.8, $J_{6a,6b}$ = 12.2, H-6a), 4.49 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ = 4.2, H-6b), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 1.71, 1.40 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 166.0 (C-1), 165.9 (C=O), 144.9 (NCS), 133.5-128.1 (Ar), 117.3 (CCH_3), 95.1 (C-2), 84.4 (C-3), 82.6 (C-5), 80.9 (C-4), 63.5 (C-6), 53.8 (OCH_3), 26.1, 25.3 (2CH_3).
HRCIMS	m/z . Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{NS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 394.0961. Observado: 394.0959.
Análisis	Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{NS}$: C, 54.95; H, 4.87; N, 3.56. Encontrado: C, 55.10; H, 4.76; N, 3.60.

**2-Isotiocianato-2-desoxi-6-O-benzoil-3,4-O-isopropiliden- β -D-ribo-hex-2-
ulofuranosonato de metilo (51).**



C.c.f.: Et_2O :Hex. (2:1).

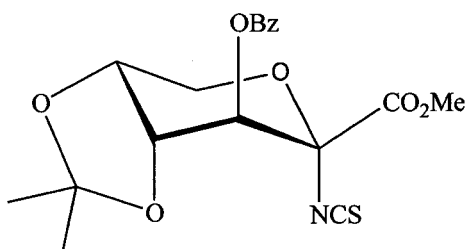
Cromatografía en columna: Et_2O :Hex. (1:9).

Estado: sirupo.

Rend. 0.034 g; 20%.

$[\alpha]_D^{25}$	-115 (c 0.5).
IR	ν_{\max} . 2950, 2016(NCS), 1719, 1271 y 1101 cm^{-1} .
$^1\text{H RMN}$	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.09-7.45 (m, 5 H, Ar), 4.98 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 5.8, H-3), 4.94 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ = 1.3, H-4), 4.81 (td, 1 H, H-5), 4.55 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ = 6.1, H-6a), 4.50 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ = 5.6, $J_{6a,6b}$ = 12.0, H-6b), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), 1.47, 1.33 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).
$^{13}\text{C RMN}$	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 165.9 (C=O), 164.9 (C-1), 145.1 (NCS), 133.2-128.4 (Ar), 114.6 (CCH_3), 97.7 (C-2), 88.8 (C-3), 85.8 (C-5), 81.8 (C-4), 63.5 (C-6), 53.4 (OCH_3), 25.8, 25.0 (2CH_3).
CIMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 394.
HRCIMS	m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{NS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 394.0961. Observado: 394.0971.

2-Isotiocianato-2-desoxi-3-O-benzoil-4,5-O-isopropiliden- α -D-fructopiranosonato de metilo (52).



C.c.f.: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$. (2:1).

Cromatografía en columna: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$. (1:6).

Estado: sirupo.

Rend.	0.135 g; 80%.
$[\alpha]_D^{26}$	+79 (<i>c</i> 1.0).
IR	ν_{\max} . 2986, 2002(NCS), 1740, 1736, 1314, 1261, 1103 y 1070 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 7.98-7.43 (m, 5 H, Ar), 5.70 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 4.4, H-3), 4.50 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ = 6.1, H-4), 4.43 (dd, 1 H, H-5), 4.15 (d, 1 H, $J_{5,6a}$ = 5.4, H-6a), 4.04 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ = 12.6, $J_{5,6b}$ = 6.9, H-6b), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 1.61, 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 165.0 (C-1), 164 (C=O), 145.1 (NCS), 133.8-127.6 (Ar), 110.7 (CCH_3), 87.7 (C-2), 72.9 (C-4), 71.3 (C-3), 69.3 (C-5), 63.6 (C-6), 53.6 (OCH_3), 27.3, 25.6 (2 CH_3).
FABMS	<i>m/z</i> ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 416.
HRFABMS	<i>m/z</i> Calculado para ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 416.0780. Observado: 416.0772.
Análisis	Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{NS}$: C, 54.95; H, 4.87; N, 3.56. Encontrado: C, 54.91; H, 4.89; N, 3.59.

6.3.3.8 Reacciones de los isotiocianatoulosonatos 50, 51 y 52 con aminas.

Método A: para aminas libres. Por este método se preparan los compuestos **53**, **54**, **57**, **58**, **59**, **60**, **61**.

Una mezcla 6.5: 2 de los isotiocianatoulosonatos **50** y **51** (para **53**, **54**, **57**, **58**, **59** y **60**) ó **52** (para **61**) (90 mg, 0.23 mmol) en THF (3 ml) se agitó con (*x* mmol) de NH_3 (para

53 y 54), dodecilamina (para **57 y 58**) ó anilina (para **59 y 60**) a $T^{\circ}\text{C}$ durante t min. Al cabo de este tiempo el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

Método B: para aminas en forma de sal de amonio. Por este método se preparan los compuestos **55, 56**.

A una disolución en THF (1 ml) de los isotiocianatoulosonatos **50 y 51** (90 mg, 0.23 mmol) como mezcla de bruto (proporción 6.5:2), se añadió una disolución de $\text{CH}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (17 mg, 0.25 mmol) y NaHCO_3 (21 mg, 0.25 mmol) en H_2O (0.2 ml). Después diez minutos de agitación, la mezcla se concentró hasta la mitad de la volumen, se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml), se lavó con una disolución saturada de NaCl , se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

(2R,3R,4R,5R)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (53).

Método A.

$x = 5$ min. burbujeando NH_3 .

$T = \text{t.a.}$

$t = 15$ min.

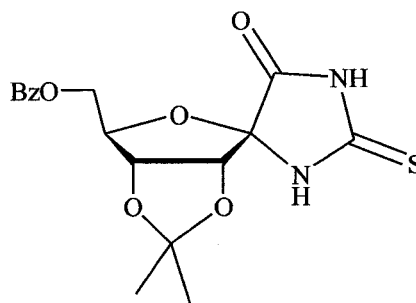
C.c.f.: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex.}$ (2:1).

Cromatografía en columna: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex.}$ (1:2).

Estado: sólido.

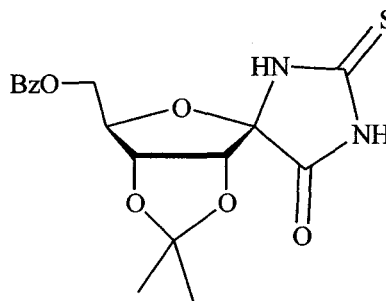
Rend. 0.064 g; 74%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -68 (c 1.2).



IR	ν_{\max} . 3288, 2992, 2944, 1771, 1717, 1507, 1385, 1275 y 1099 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.76 (sa, 1 H, NH), 8.09-7.43 (m, 6 H, Ar+NH), 4.92 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ = 2.5, H-3), 4.88 (d, 1 H, $J_{3,4}$ = 6.1, H-4), 4.60 (td, 1 H, H-2), 4.55 (dd, 1 H, $J_{2,\text{CH}_2\text{a}}$ = 5.6, CH_2a), 4.50 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}$ = 11.7, $J_{2,\text{CH}_2\text{b}}$ = 6.5, CH_2b), 1.61, 1.38 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 181.2 (C-7), 171.2 (C-9), 166.1 (C=O), 133.4-127.6 (Ar), 114.9 (CCH_3), 94.7 (C-5), 82.8 (C-2), 82.2 (C-3), 80.7 (C-4), 64.3 (CH_2OBz), 26.6, 24.8 (2CH_3).
CIMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 379.
Análisis	Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 53.96; H, 4.79; N, 7.40. Encontrado: C, 53.67; H, 5.19; N, 7.01.

(2R,3R,4R,5S)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (54).



Método A.

x = 5 min. burbujeando NH_3 .

T = t.a.

t = 15 min.

C.c.f.: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$. (2:1).

Cromatografía en columna: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex}$. (1:2).

Estado: sólido.

Rend.	0.017 g; 20%.
$[\alpha]_D^{25}$	-160 (c 0.6).
IR	ν_{\max} . 3229, 2928, 1777, 1717, 1593, 1379, 1265, 1103 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.42 (sa, 1 H, NH), 8.03-7.49 (m, 5 H, Ar), 7.48 (sa, 1 H, NH), 4.93 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.4$, H-4), 4.90 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 2.0$, H-3), 4.88 (m, 1 H, H-2), 4.63 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 12.4$, $J_{2,\text{CH}_2\text{a}} = 4.3$, CH_2a), 4.47 (dd, 1 H, $J_{2,\text{CH}_2\text{b}} = 3.3$, CH_2b), 1.62, 1.35 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 180.8 (C-7), 168.1 (C-9), 166.0 (C=O), 133.8-128.4 (Ar), 116.5 (CCH_3), 95.8 (C-5), 86.2 (C-4), 83.4 (C-2), 81.3 (C-3), 64.7 (CH_2OBz), 25.0, 24.9 (2CH_3).
EIMS	m/z ($[\text{M}]^+$): 378.
HREIMS	m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}]^+$): 378.0886. Observado: 378.0889.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-8-metil-7-tioxo-1-oxa-6,8-diaza espiro[4.4]nonano-9-ona (55).

Método B.

C.c.f.: Et_2O :Hex. (2:1).

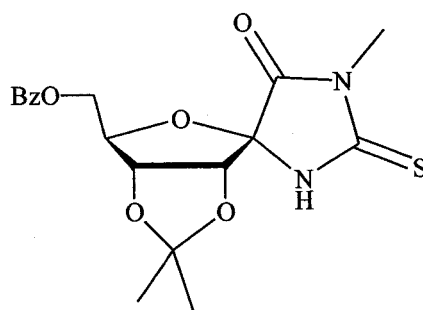
Cromatografía en columna: Et_2O :Hex. (1:9).

Estado: sólido.

Rend. 0.057 g; 64%.

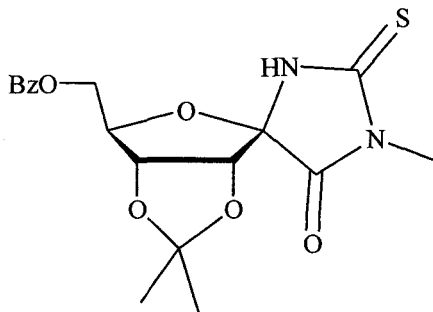
$[\alpha]_D^{26}$ -82 (c 1.1).

IR ν_{\max} . 2988, 2942, 1757, 1717, 1489, 1375, 1275 y 1099 cm^{-1} .



^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.09-7.43 (m, 5 H, Ar), 7.41 (sa, 1 H, NH), 4.92 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 1.8$, H-3), 4.83 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.0$, H-4), 4.60-4.48 (m, 3 H, H-2, CH_2OBz), 3.23 (s, 3 H, NCH_3), 1.68, 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 183.5 (C-7), 170.9 (C-9), 166.0 (C=O), 133.1-128.3 (Ar), 114.7 (CCH_3), 92.8 (C-5), 82.5 (C-2), 82.2 (C-3), 80.7 (C-4), 64.3 (CH_2OBz), 27.3, 26.5, 24.7 (3CH_3).
CIMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.
HRCIMS	m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.1120. Observado: 393.1114.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-8-metil-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (56).



Método B.

C.c.f.: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex.}$ (2:1).

Cromatografía en columna: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex.}$ (1:9).

Estado: sólido amorfo.

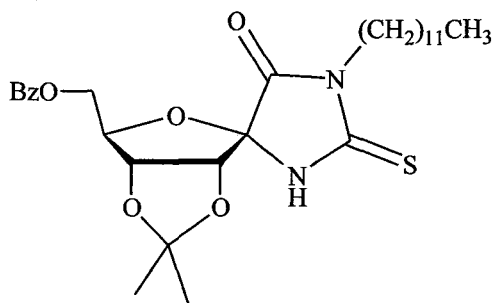
Rend. 0.019 g; 21%.

$[\alpha]_D^{24}$ -132 (c 1.1).

IR ν_{max} . 3308, 2982, 2941, 1763, 1724, 1489, 1275 y 1097 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.05-7.49 (m, 5 H, Ar), 7.43 (sa, 1 H, NH), 4.92-4.87 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.63 (dd, 1 H, $J_{2,\text{H}} = 4.3$, CHHOBz), 4.46 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 12.4$, $J_{2,\text{H}} = 3.2$, CHHOBz), 3.23 (s, 3 H, NCH_3), 1.64, 1.34 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 183.3 (C-7), 168.0 (C-9), 165.9 (C=O), 133.7-128.3 (Ar), 116.4 (CCH_3), 93.8 (C-5), 86.1 (C-4), 83.1*, 81.3* (C-2, C-3), 64.7 (CH_2OBz), 27.4, 25.1, 24.9 (3CH_3).
CIMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.
HRCIMS	m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 393.1120. Observado: 393.1122.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-8-dodecil-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (57).



Método A.

$x = 0.047$ mg; 0.25 mmol.

$T = \text{t.a.}$

$t = 30$ min.

C.c.f.: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex.}$ (2:1).

Cromatografía en columna: $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hex.}$ (1:9) gradiente (1:5).

Estado: sirupo.

Rend. 0.075 g; 60%.

$[\alpha]_D^{25}$ -64 (*c* 0.9).

IR ν_{\max} . 2924, 2853, 1751, 1724, 1474, 1273 y 1101 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): δ 8.09-7.42 (m, 5 H, Ar), 7.27 (sa, 1 H, NH), 4.92 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 2.0$, H-3), 4.82 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.0$, H-4), 4.60-4.48 (m, 3 H, H-2, CH_2OBz), 3.76 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$, NCH_2), 1.65-1.25 (m, 26 H, $(\text{CH}_2)_{10}$, 2 CH_3), 0.87 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$, CH_3).

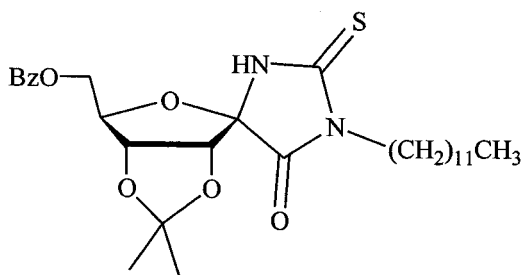
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 183.2 (C-7), 171.0 (C-9), 165.9 (C=O), 133.1-128.3 (Ar), 114.6 (CCH_3), 92.4 (C-5), 82.4 (C-2), 82.3 (C-3), 80.6 (C-4), 64.2 (CH_2OBz), 41.2 (NCH_2), 31.7, 29.4 (para 2C), 29.3, 29.23, 29.1, 28.9, 27.4, 26.5 (para 2C), 24.7, 22.5 ($(\text{CH}_2)_{10}$, 2 CH_3), 13.9 (CH_3).

EIMS m/z ($[\text{M}]^+$): 546.

Análisis Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$: C, 63.71; H, 7.74; N, 5.12.

Encontrado C, 63.68; H, 7.84; N, 5.14.

(2R,3R,4R,5S)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-8-dodecil-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (58).



Método A.

$x = 0.047$ mg; 0.25 mmol.

$T = \text{t.a.}$

$t = 30$ min.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:9) gradiente (1:5).

Estado: sirupo.

Rend. 0.021 g; 17%.

$[\alpha]_D^{26}$ -102 (c 1.0).

IR ν_{max} 3295, 2926, 2855, 1763, 1723, 1599, 1489, 1273 y 1101 cm^{-1} .

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz): δ 8.07-7.48 (m, 5 H, Ar), 7.32 (sa, 1 H, NH), 4.92-4.85 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.62 (dd, 1 H, $J_{2,H} = 3.9$, CHHOBz), 4.48 (dd, 1 H, $J_{2,H} = 3.1$, $^2J_{H,H} = 12.3$, CHHOBz), 3.77 (m, 2 H, NCH₂), 1.63-0.85 (m, 26 H, (CH₂)₁₀, 2CH₃), 0.88 (t, 3 H, $^3J_{H,H} = 6.5$, CH₃).

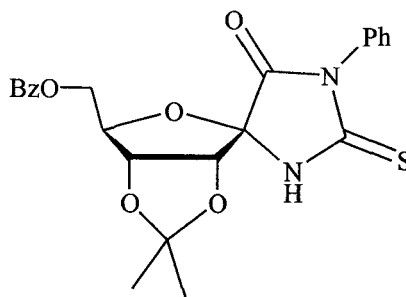
¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 183.1 (C-7), 168.2 (C-9), 165.9 (C=O), 133.7-128.3 (Ar), 116.5 (CCH₃), 93.6 (C-5), 86.1 (C-4), 83.0*, 81.3* (C-2, C-3), 64.7 (CH₂OBz), 41.3 (NCH₂), 31.8, 29.5 (para 2 C), 29.4, 29.37, 29.2, 29.1, 27.5, 26.5, 25.1, 24.9, 22.6 ((CH₂)₁₀, 2CH₃), 14.0 (t, 3 H, CH₃).

CIMS m/z ([M+H]⁺): 547.

HRCIMS m/z Calculado para C₂₉H₄₃N₂O₆S ([M+H]⁺): 547.2842.

Observado: 547.2835.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-8-fenil-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (59).



Método A.

$x = (23 \mu\text{l}, 0.25 \text{ mmol})$.

$T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.

$t = 3 \text{ h}$.

C.c.f.: Tolueno: AcOEt (10:1).

Cromatografía en columna: Tolueno: AcOEt (gradiente de 100:1 a 50:1).

Estado: sólido.

Rend. 0.076 g; 73%.

$[\alpha]_D^{24} -73$ (c 1.0).

IR ν_{max} 2987, 1763, 1719, 1497, 1452, 1230 y 1071 cm^{-1} .

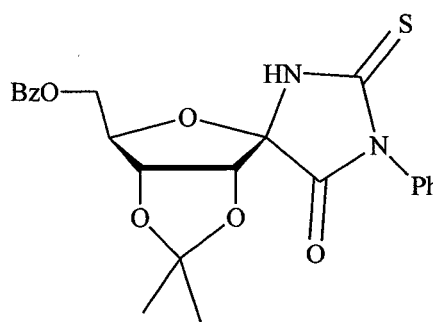
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.09-7.31 (m, 11 H, Ar, NH), 4.99 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.1$, H-4), 4.97 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 2.3$, H-3), 4.65 (td, 1 H, H-2), 4.58 (dd, 1 H, $J_{2,H} = 5.7$, CHHOBz), 4.54 (dd, 1 H, $J_{2,H} = 6.5$, $^2J_{H,H} = 11.8$, CHHOBz), 1.65, 1.42 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

$^{13}\text{C RMN}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 182.8 (C-7), 170.4 (C-9), 166.0 (C=O), 133.2-127.9 (Ar), 114.9 (CCH₃), 93.0 (C-5), 82.8 (C-2), 82.4 (C-3), 80.9 (C-4), 64.3 (CH₂OBz), 26.6, 24.8 (2CH₃).

CIMS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 455.

Análisis Calculado para $C_{23}H_{22}O_6N_2S$: C, 60.78; H, 4.88; N, 6.16.
 Encontrado: C, 60.85; H, 5.01; N, 6.11.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dimetilmetilenodioxi-8-fenil-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (60).



Método A.

$x = (23 \mu\text{l}, 0.25 \text{ mmol})$.

$T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$.

$t = 3 \text{ h}$.

C.c.f.: Tolueno: AcOEt (10:1).

Cromatografía en columna: Tolueno: AcOEt (gradiente de 100:1 a 50:1).

Estado: sólido.

Rend. 0.022 g; 21%

$[\alpha]_D^{24}$ -138 (c 0.9).

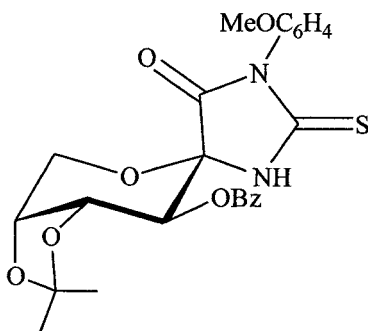
IR ν_{max} 3291, 2936, 1775, 1593, 1489, 1271 y 1103 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.06-7.30 (m, 10 H, Ar), 7.76 (sa, 1 H, NH), 5.00 (d, 1 H, $J_{3,4} = 6.1$, H-4), 4.93 (m, 2 H, H-2, H-3), 4.66 (dd, 1 H, $J_{2,H} = 3.9$, $^2J_{H,H} = 12.3$, CHHOBz), 4.51 (dd, 1 H, $J_{2,H} = 2.9$, CHHOBz), 1.61, 1.36 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH₃).

$^{13}\text{C RMN}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 182.7 (C-7), 167.5 (C-9), 166.0 (C=O), 133.7-128.2 (Ar), 116.7 (CCH₃), 94.1 (C-5), 86.3 (C-4), 83.1*, 81.2* (C-2, C-3), 64.6 (CH₂OBz), 25.1, 25.0 (2CH₃).

CIMS	m/z ($[M+H]^+$): 455.
HRCIMS	m/z Calculado para $C_{23}H_{23}O_6N_2S$ ($[M+H]^+$): 455.1277. Observado: 455.1272.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benzoiloxi-8,9-dimetilmetilenodioxi-3-*p*-metoxifenil-2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (61).



Método A.

$x = 31$ mg, 0.25 mmol.

$T = 40$ °C.

$t = 2$ h.

C.c.f.: Et₂O:Hex. (2:1).

Cromatografía en columna: Et₂O:Hex. (1:4).

Estado: sólido amorfo.

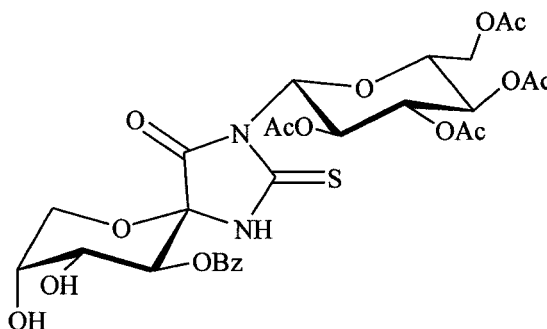
$[\alpha]_D^{22}$	-88 (c 1.3).
IR	ν_{\max} 3291, 2984, 1755, 1732, 1599, 1489, 1379, 1252 y 1105 cm^{-1} .
Rend.	0.08 g; 72%.
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): δ 8.04-6.93 (m, 9 H, Ar), 7.52 (sa, 1 H, NH), 5.65 (d, 1 H, $J_{9,10} = 7.4$, H-10), 4.88 (dd, 1 H,

	$J_{8,9} = 5.8$, H-9), 4.65 (dd, 1 H, $J_{7a,7b} = 13.6$, $J_{7a,8} = 2.9$, H-7a), 4.49(m, 1 H, H-8), 4.33 (dd, 1 H, $J_{7b,8} < 1$, H-7b), 3.82(s, 3 H, OCH ₃), 1.66, 1.42 (cada uno s, cada uno 3 H, 2CH ₃).
¹³ C RMN	(75 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 183.2 (C-2), 168.9 (C-4), 165.4 (C=O), 160.0-114.3 (Ar), 110.3 (CCH ₃), 85.5 (C-5), 73.7 (C-9), 72.8 (C-8), 71.1 (C-10), 63.3 (C-7), 55.3 (OCH ₃), 27.5, 25.8 (2CH ₃).
CIMS	m/z ([M+H] ⁺): 485.
HRCIMS	m/z Calculado para C ₂₄ H ₂₄ O ₇ N ₂ S ([M+H] ⁺): 485.1383. Observado: 485.1377.

6.3.3.9 Desprotección del acetal con DDQ y con TFA.

(5*R*,8*R*,9*R*,10*S*)-10-Benzoiloxi-8,9-dihidroxi-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosil) -2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (62).

A una disolución de **43** (100 mg, 0.14 mmol) en CH₃CN: H₂O 9:1 (3 ml), se le añadió DDQ (7.5 mg, 0.033 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 36 h. La disolución se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna.



C.c.f.: Et₂O.

Cromatografía en columna: Et₂O.

Estado: sólido amorfo.

Rend. 0.078 g; 83%.

$[\alpha]_D^{25}$ -29 (*c* 0.1).

IR ν_{\max} . 2945, 1755, 1732, 1599, 1489, 1377, 1240 y 1103 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.72 (sa, 1 H, NH), 7.89-7.32 (m, 5 H, Ar), 5.98 (t, 1 H, $J_{2,3}$ = 9.3, H-2'), 5.80 (d, 1 H, $J_{1,2}$ = 9.5, H-1'), 5.75 (d, 1 H, $J_{9,10}$ = 9.7, H-10), 5.31 (t, 1 H, $J_{3,4}$ = 9.5, H-3'), 5.26 (t, 1 H, H-4'), 4.71 (dd, 1 H, $J_{8,9}$ = 2.9, H-9), 4.54 (d, 1 H, $J_{7a,7b}$ = 12.7, H-7a), 4.35 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ = 4.2, H-6'a), 4.24 (m, 1 H, H-8), 4.18 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ = 2.3, $J_{6a,6b}$ = 12.5, H-6'b), 4.14 (d, 1 H, H-7b), 3.78 (dt, 1 H, $J_{4,5}$ = 9.6, H-5'), 2.05, 2.04, 2.03, 1.94 (cada uno s, cada uno 3 H, 4CH₃), 1.68 (sa, 2 H, 2OH).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 182.1 (C-2), 170.6, 169.9, 169.4, 169.3, 167.4, 166.7 (6C=O), 134.0-127.8 (Ar), 84.5 (C-5), 80.9 (C-1'), 74.3 (C-5'), 73.0 (C-3'), 71.5 (C-10), 68.9*, 68.8* (C-8, C-9), 67.8 (C-4'), 67.2 (C-2'), 65.8 (C-7), 61.7 (C-6'), 20.5, 20.4 (parta 2C), 20.1 (4CH₃).

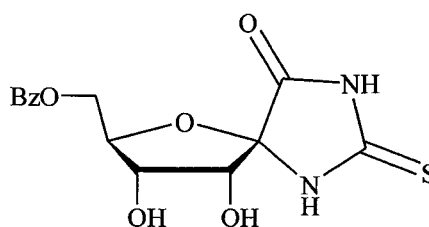
CIMS *m/z* ([M+H]⁺): 669.

HRCIMS *m/z* Calculado para C₂₈H₃₃O₁₅N₂S ([M+H]⁺): 669.1602

Observado: 669.1594.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-Benzoiloximetil-3,4-dihidroxi-7-tioxo-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (63).

Una disolución de **53** (55 mg, 0.145 mmol) en TFA:H₂O 2:3 (5 mL) se agitó a t.a. durante 1 h. La disolución se concentró y el resto del ácido se eliminó mediante evaporaciones repetidas con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna.



C.c.f.: EtOAc:Hex. (3:1)

Cromatografía en columna: EtOAc:Hex. (1:2).

Rend. 0.045 g; 91%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -14 (*c* 1.0, MeOH).

IR ν_{max} . 3237, 2926, 1765, 1717, 1599, 1505, 1379, 1279 y 1103 cm^{-1} .

¹H RMN (500 MHz, MeOD, δ ppm, *J* Hz): δ 8.11-7.45 (m, 5 H, Ar), 4.49 (dd, 1 H, ²*J*_{H,H} = 13.4, *J*_{2,H} = 5.0, CHHOBz), 4.40 (m, 2 H, H-2, CHHOBz), 4.34 (dd, 1 H, *J*_{2,3} = 3.8, H-3), 4.32 (d, 1 H, *J*_{3,4} = 4.8, H-4).

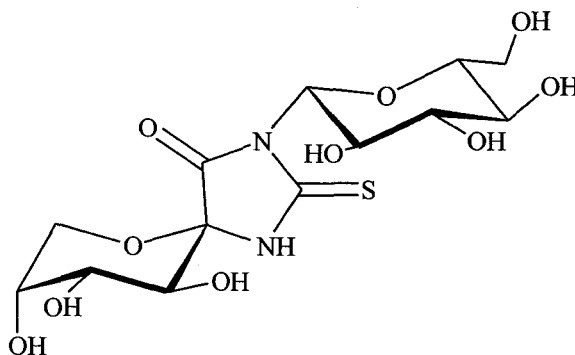
¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD, δ ppm): δ 185.0 (C-7), 174.9, 167.8 (2C=O), 134.4-129.6 (Ar), 95.5 (C-5), 83.7 (C-2), 74.6*, 73.2* (C-3, C-4), 65.4 (CH₂OBz).

FABMS	m/z ($[M+H]^+$): 339, ($[M+Na]^+$): 361.
HRFABMS	m/z Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O_6SNa$ ($[M+Na]^+$): 361.0470 Observado: 361.0478.

6.3.3.10 Desprotección del Benzoilo con Metoxido sodio.

A una disolución de **62** (para **64**) ó **63** (para **65**) (x mg, 0.15 mmol) en MeOH (1 mL), se le añadió otra disolución de MeONa 1 M en MeOH (1 mL). Después de 1 h de agitación a t.a., la disolución se neutralizó con Dowex[®], se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó como se indica en cada caso.

(5R,8R,9R,10S)-8,9,10-trihidroxi-3-(β -D-glucopiranosil)-2-tioxo-6-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]decano-4-ona (64).



$x=(100$ mg)

Se purificó por HPLC preparativa en columna de fase reversa aplicando MeOH: H₂O 70: 1 como eluyente.

Rend. 0.037 g; 85%.

$[\alpha]_D^{22}$ -32 (c 0.5, MeOH).

IR ν_{max} . 3308, 2893, 1763, 1491, 1379, 1103, 1071 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, D_2O , δ ppm, J Hz): δ 5.66 (d, 1H, $J_{1,2}=9.6$, H-1'), 4.39 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}}=13.0$, $J_{7a,8}<1$, H-7a), 4.34 (t, 1H, $J_{2,3}=9.4$, H-2'), 4.28 (dd, 1 H, $J_{8,9}=3.3$, H-9), 4.05 (m, 1 H, H-8), 3.95 (d, 1 H, $J_{9,10}=10.1$, H-10), 3.87 (dd, 1 H, $J_{7b,8}=2.0$, H-7b), 3.83 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=1.7$, H-6a), 3.69 (dd, $^2J_{\text{H,H}}=12.5$, $J_{5,6b}=4.4$, H-6'b), 3.49 (m, 3 H, H-3', H-4', H-5').
^{13}C RMN	(125.7 MHz, D_2O , δ ppm): δ 185.6 (C-7), 172.0 (C-9), 88.0 (C-5), 84.2 (C-1'), 79.8, 77.8, 70.5, 70.3 (C-3', C-4', C-5', C-10), 69.3, 69.2 (C-8, C-2'), 67.7 (C-7), 61.6 (C-6').
HRFABMS	Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: 397.0917. Observado: 397.0891.

(2*R*,3*R*,4*R*,5(*R* y *S*))-2-Hidroximetil-3,4-dihidroxi-7-tioxi-1-oxa-6,8-diazaespiro[4.4]nonano-9-ona (65).

$x=(50$ mg).

Rend. 29 mg; 87%.

Se purificó por cromatografía en placas preparativas usando AcOEt : MeOH 10:1 como eluyente .

Relación de diastereoisómeros en C-5 (*R*:*S*, 6:1)

NOTAS Y REFERENCIAS.

- ¹ H₃[P(Mo₃O₁₀)₄].
- ² Marino, C.; Varela, O.; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, 304, 257-260.
- ³ Vogel, A. I. *Practical Organic Chemistry*, Longmans, Londres, **1957**, 455.
- ⁴ Druey, J.; Huber, G. *Helv. Chim. Acta*, **1957**, 40, 342-349.
- ⁵ Huber, G.; Schier, O.; Druey, J. *Helv. Chim. Acta*, **1960**, 43, 713-717.
- ⁶ Weygand, F. W. *Ber.* **1940**, 73, 1259.
- ⁷ Molina, J. L. Tesis doctoral, Universidad de Sevilla, **1998**.
- ⁸ Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2133-2144.
- ⁹ Prisbe, E. J.; Smejkal, J.; Verheyden, J. P. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1836-846.
- ¹⁰ Soler, T.; Bachki, A.; Faloello, L. R.; Fonbelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 493-517.
- ¹¹ Fleet, G. W. J.; Son, J. C. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 2637-2647.
- ¹² Horton, D.; Jewell, J. S. *Carbohydr. Res.*, **1966**, 251-260.
- ¹³ Csuk, R.; Glanzer, B. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9, 809-822.
- ¹⁴ De Kamp, F. P.; Micheel, F. *Ber.*, **1956**, 89, 133.
- ¹⁵ Dondoni, A.; Scherrmann, M.C. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6404-6412.
- ¹⁶ Dondoni, A.; Scherrmann, M.C.; Marra, A.; Delépine, J. L. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7517-7520.
- ¹⁷ La señal del carbono anomérico esta de bajo de las señales del cloroformo; para ver la resonancia de este carbono, véase los datos del espectro en acetona.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

7.1. Se generaliza la utilización del método diseñado en nuestro laboratorio para la preparación estereoselectiva de 5-hidroxiimidazolidina-2-tionas a través de la reacción entre furanosilisotiocianatos y derivados de D-fructosamina. La formación del heterocíclico quiral tiene lugar con doble inducción asimétrica. El grado de estereoselectividad es un poco mejor en los casos en los que el isotiocianato es derivado de D-ribofuranosa que aquellos otros en los que es derivado de D-xilofuranosa.

7.2. Se estudia exhaustivamente la deshidratación en medio ácido de las imidazolidinas obtenidas anteriormente, lo que ha dado lugar a un método general para la preparación estereocontrolada de espiroimidazolidinas con un sustituyente de *N*-glicosilo y a imidazolidinas-2-tionas. La formación de ambos productos es competitiva. Todos los compuestos obtenidos tienen estructura de *N*-nucleósido además de espiro o de aciclo-*C*-nucleósido.

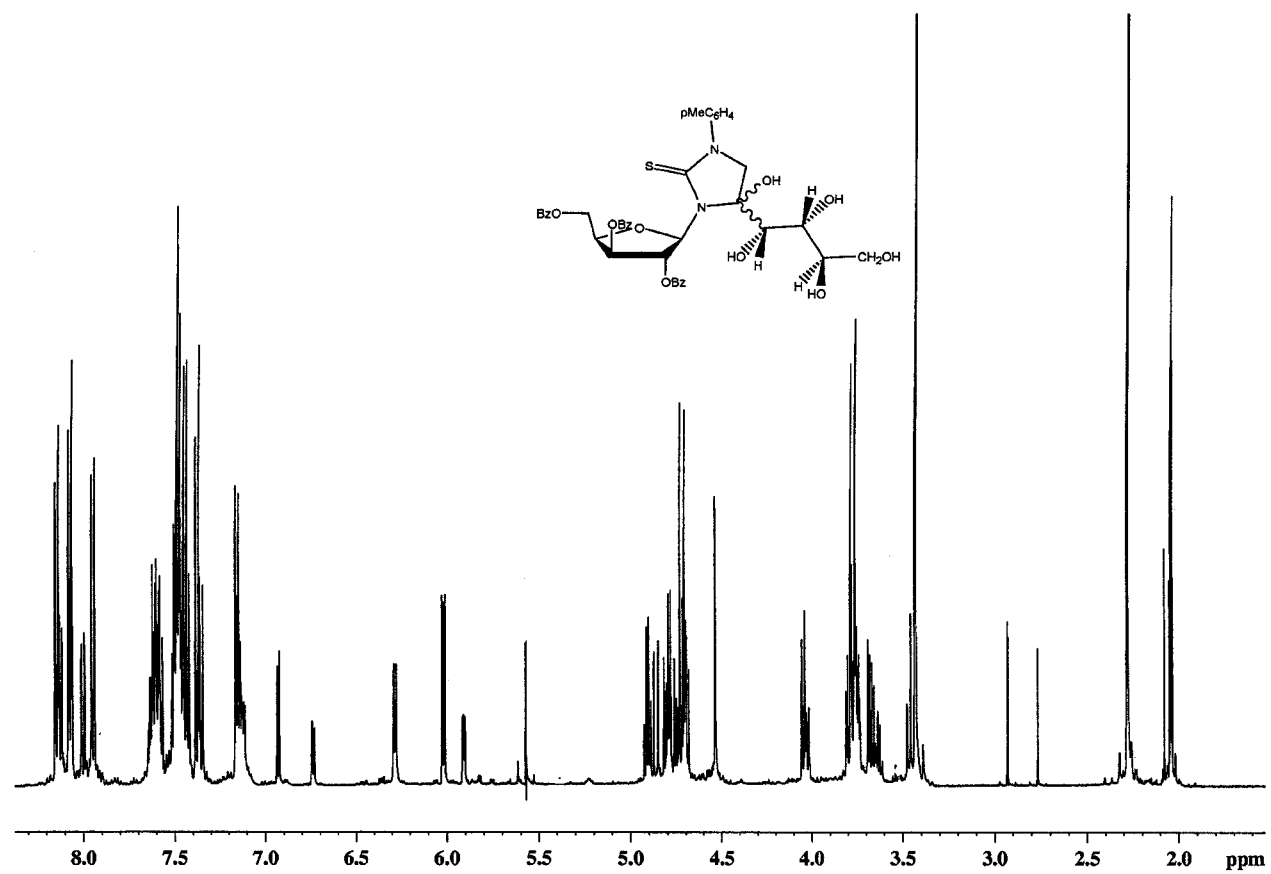
7.3. Las reacciones de espirocetales de la fructopiranososa o de la piscofuranosa con derivados de trimetilsililo abren un camino para la formación estereoselectiva de enlaces de tipo C-C o C-N al carbono anomérico. Los compuestos obtenidos se han transformado en espiro-nucleósidos o en espiro-*C*-glicósidos de 1,3-*O*, *N*-heterocíclo a través de intermedios con estructura de isotiocianato.

7.4. La reacción de aldonolactonas con *C*-nucleófilos que contienen grupos trimetilsililo es un buen método para la preparación estereoselectiva de espiroglicósidos de oxazinas a través de un isotiocianato intermedio transitorio.

7.5. La reacción de glicosilaminoésteres con isotiocianatos de arilo y de glicosilo, da lugar a glicosilespirotiohidantoinas con sustituyentes de *N*-arilo y *N*-glicosilo, a través de un intermedio no aislado con estructura de tíourea. Algunos de los compuestos obtenidos pueden considerarse *N*-nucleósidos además de ser espiro-nucleósidos.

7.6. Se diseña un método para la preparación estereocontrolada de espirotiohidantoinas con sustituyentes de *N*-alquilo o arilo a través de isotiocianatoulosonatos, los cuales constituyen un nuevo tipo de glicosil isotiocianato.

8. ESPECTROS REPRESENTATIVOS.

Figura 1 . Espectro ^1H RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$) de 6.

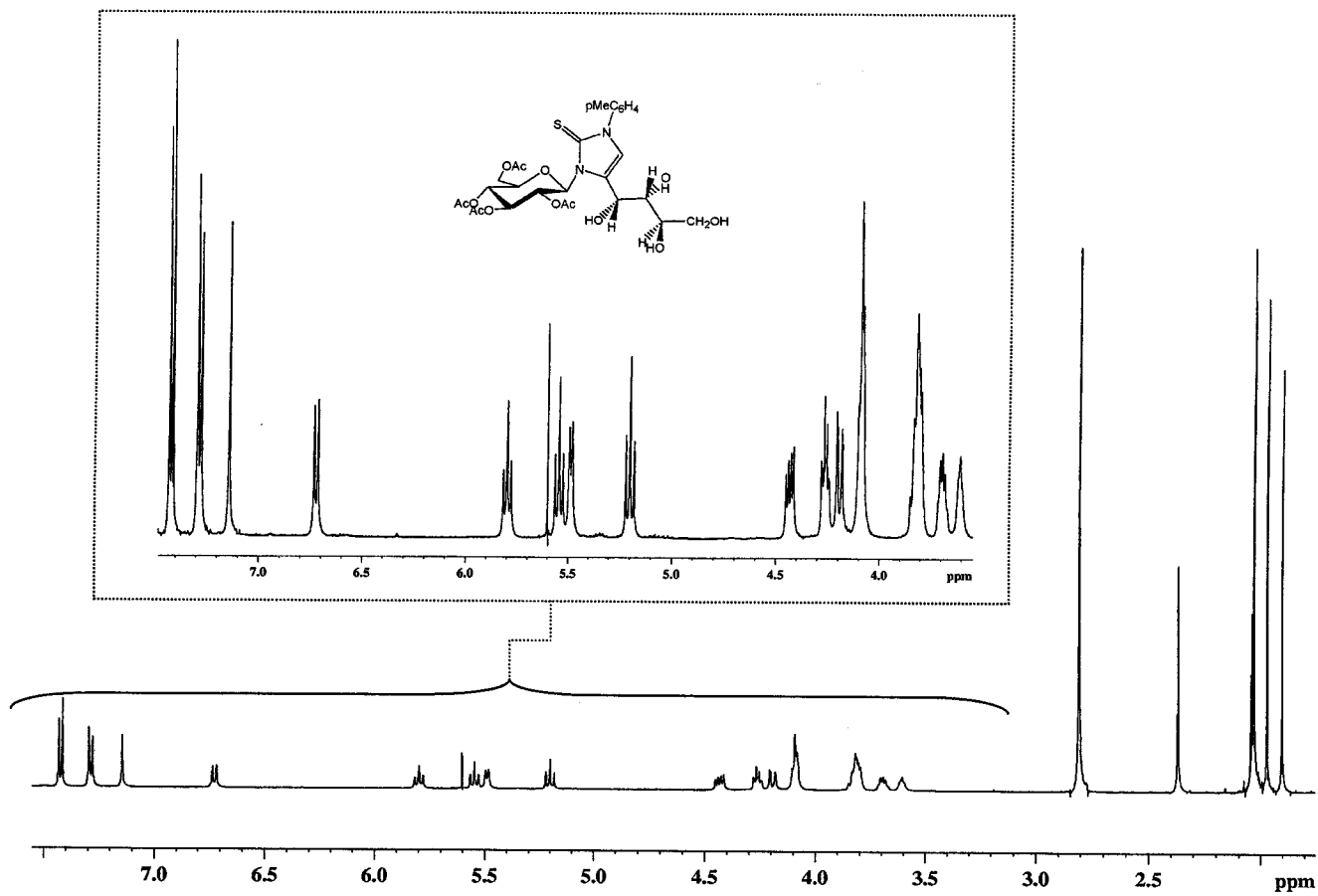
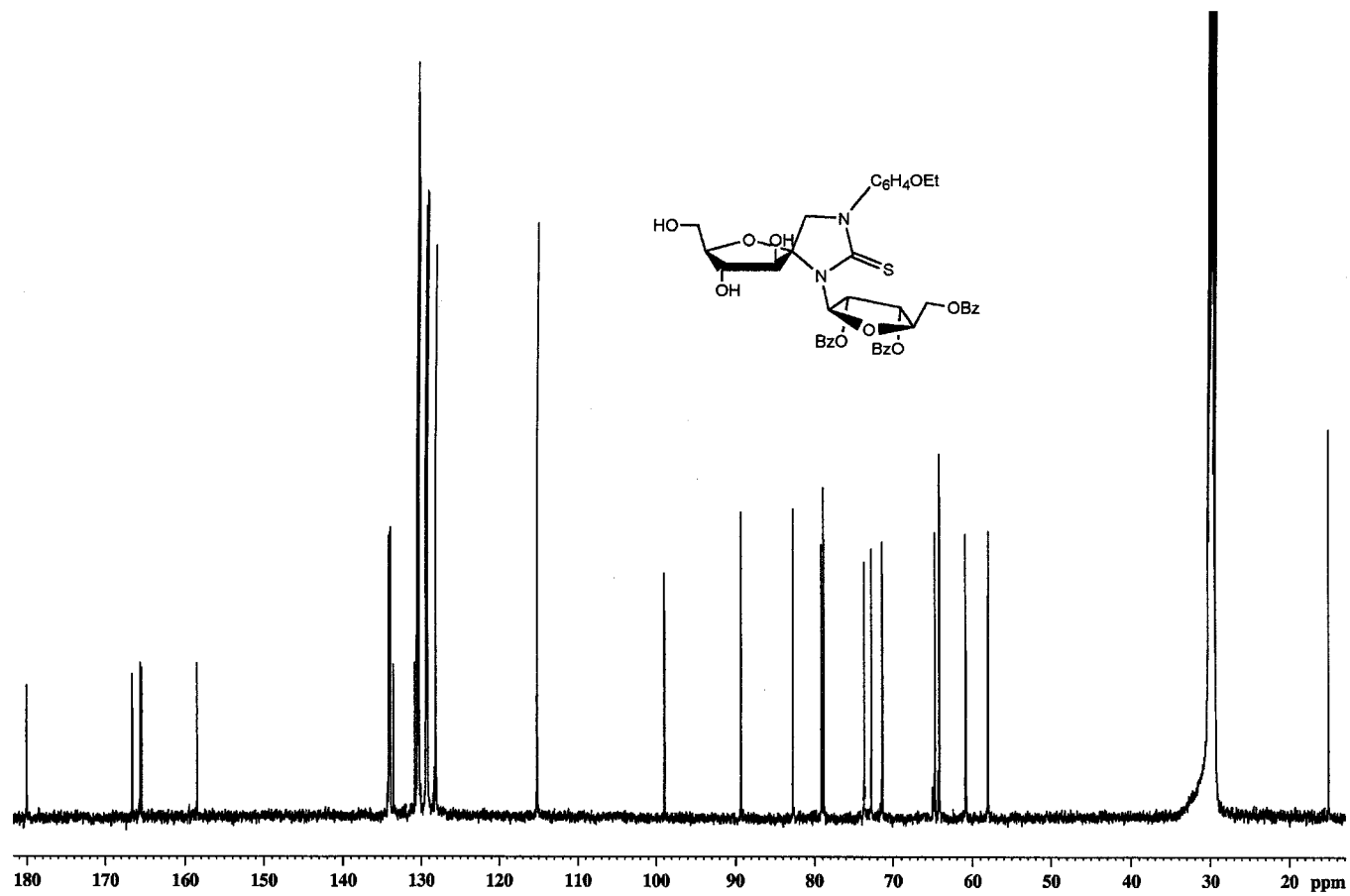


Figura 2. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$) de 10.

Figura 3. Espectro ^{13}C RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$) de 16.

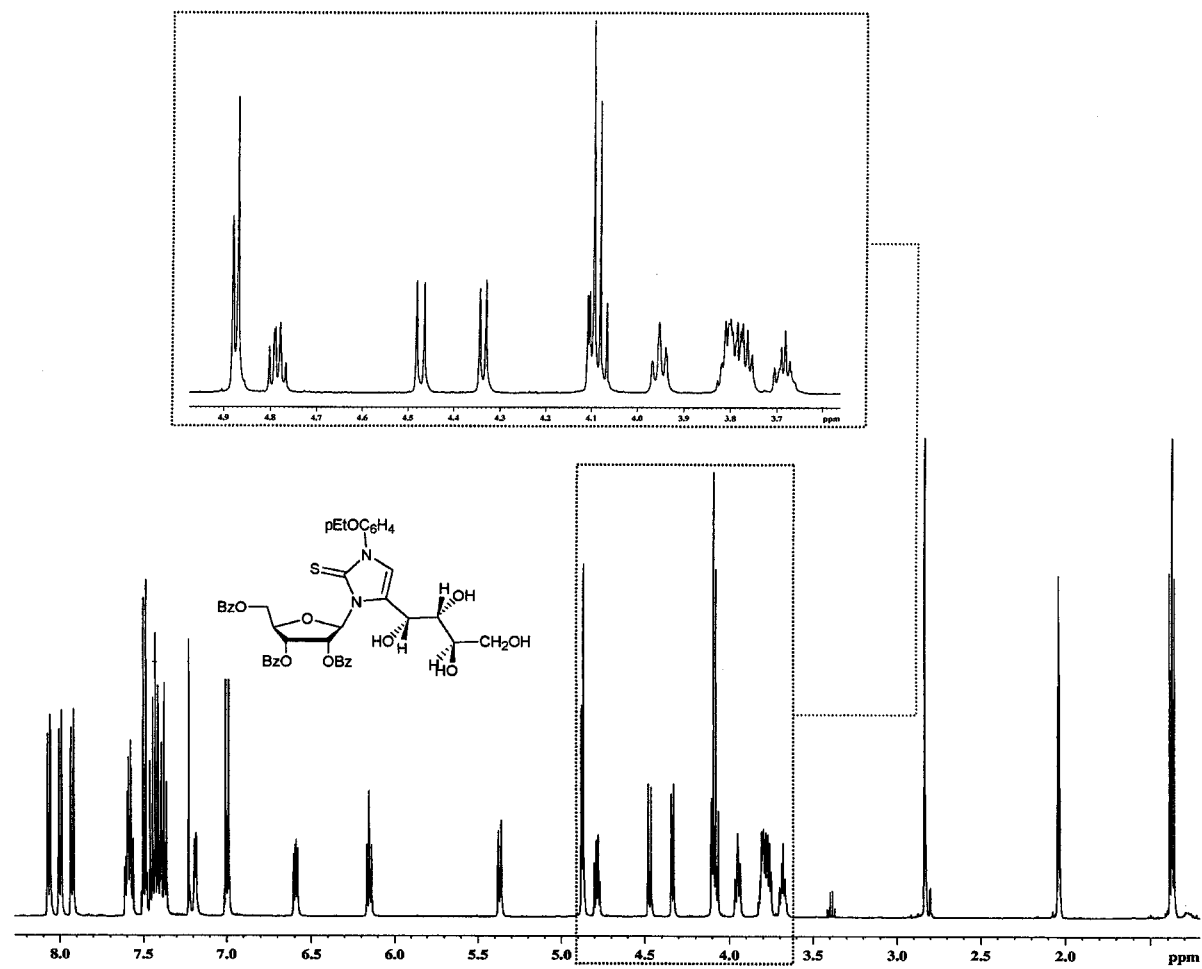
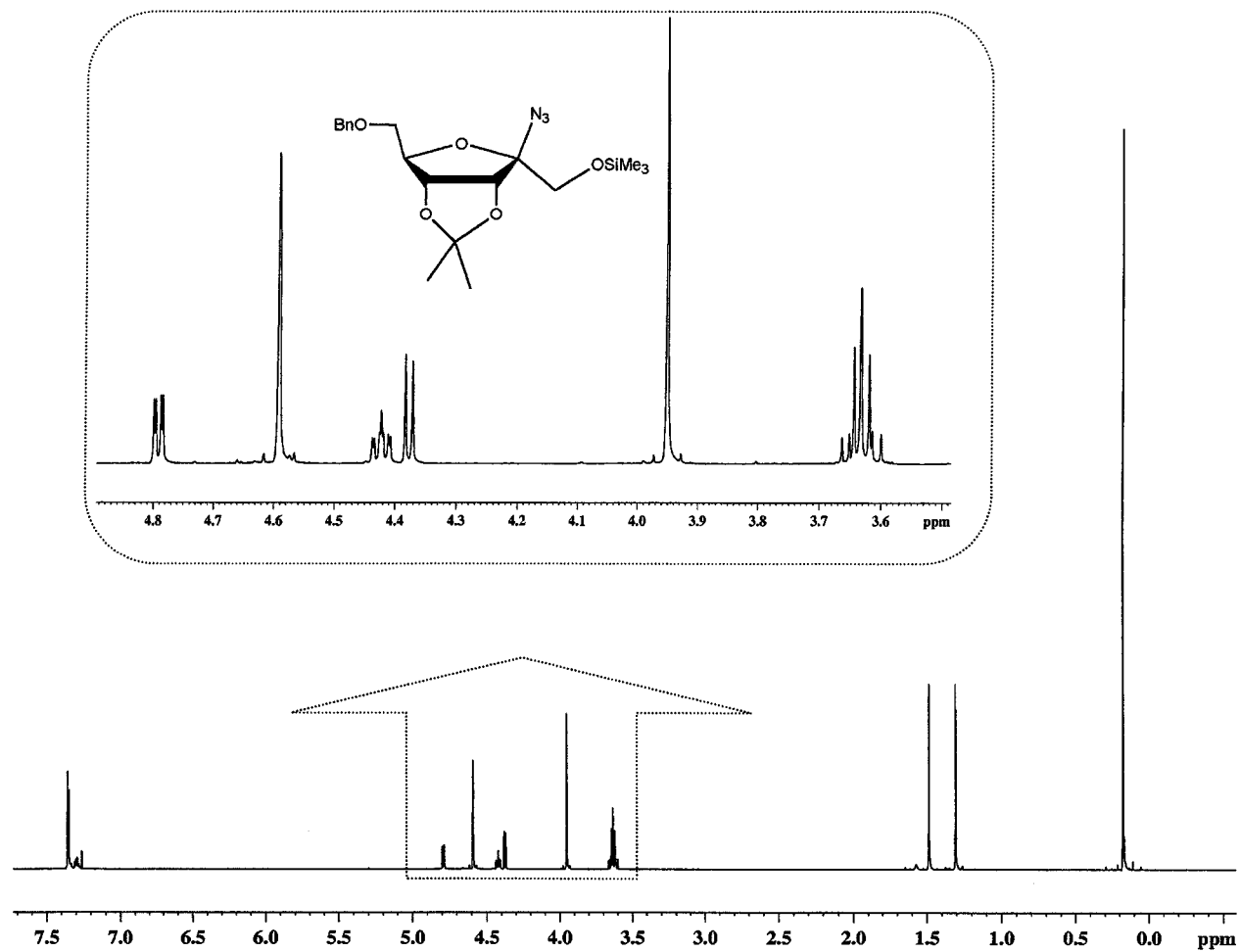


Figura 4. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$) de 8.

Figura 5. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 17.

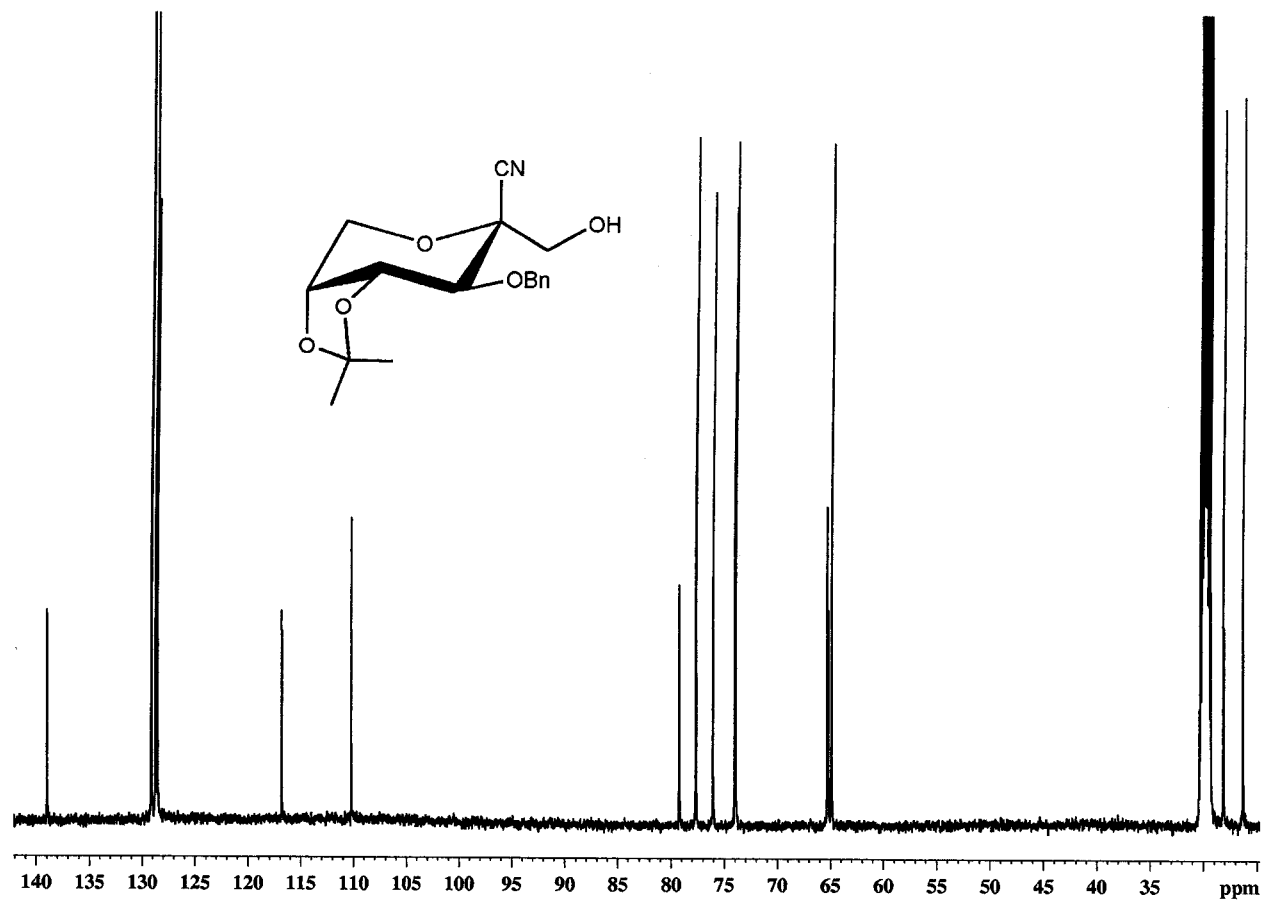
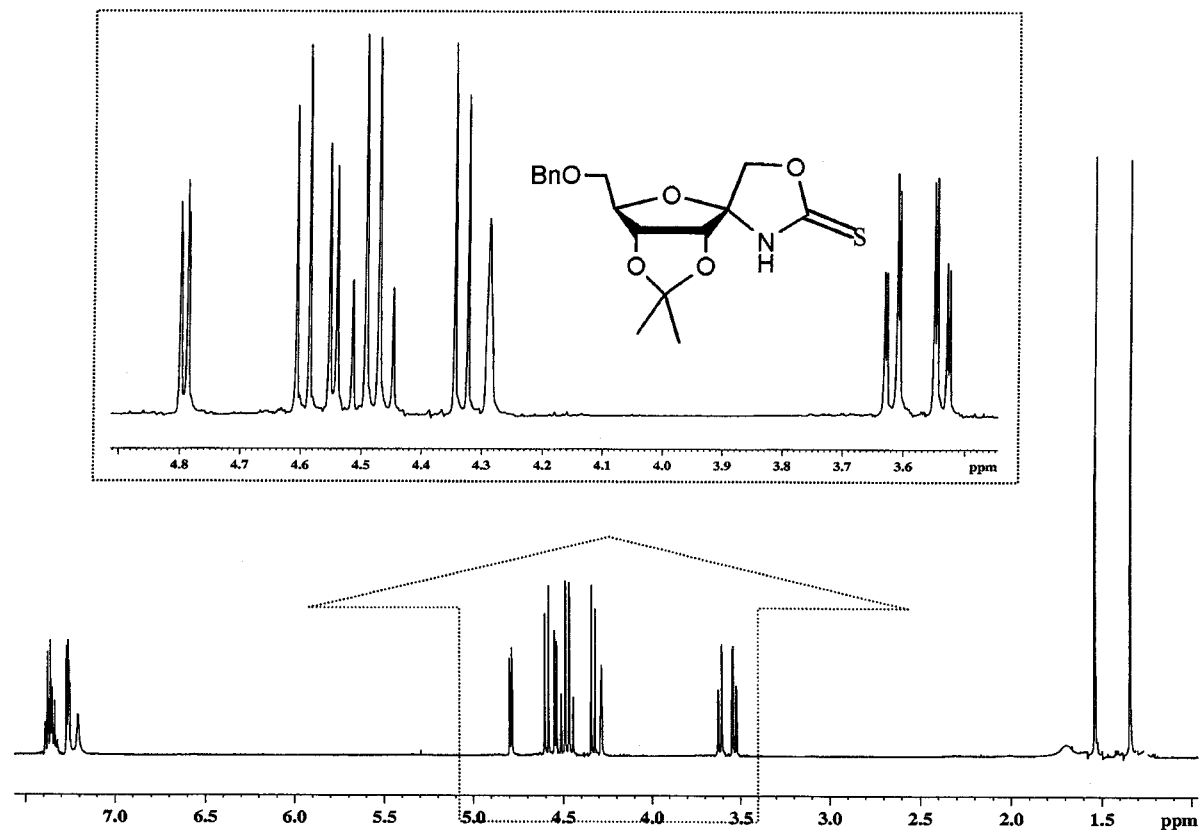


Figura 6. Espectro de ¹H RMN (500 MHz, Me₂CO-*d*₆) de 24.

Figura 7. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 22.

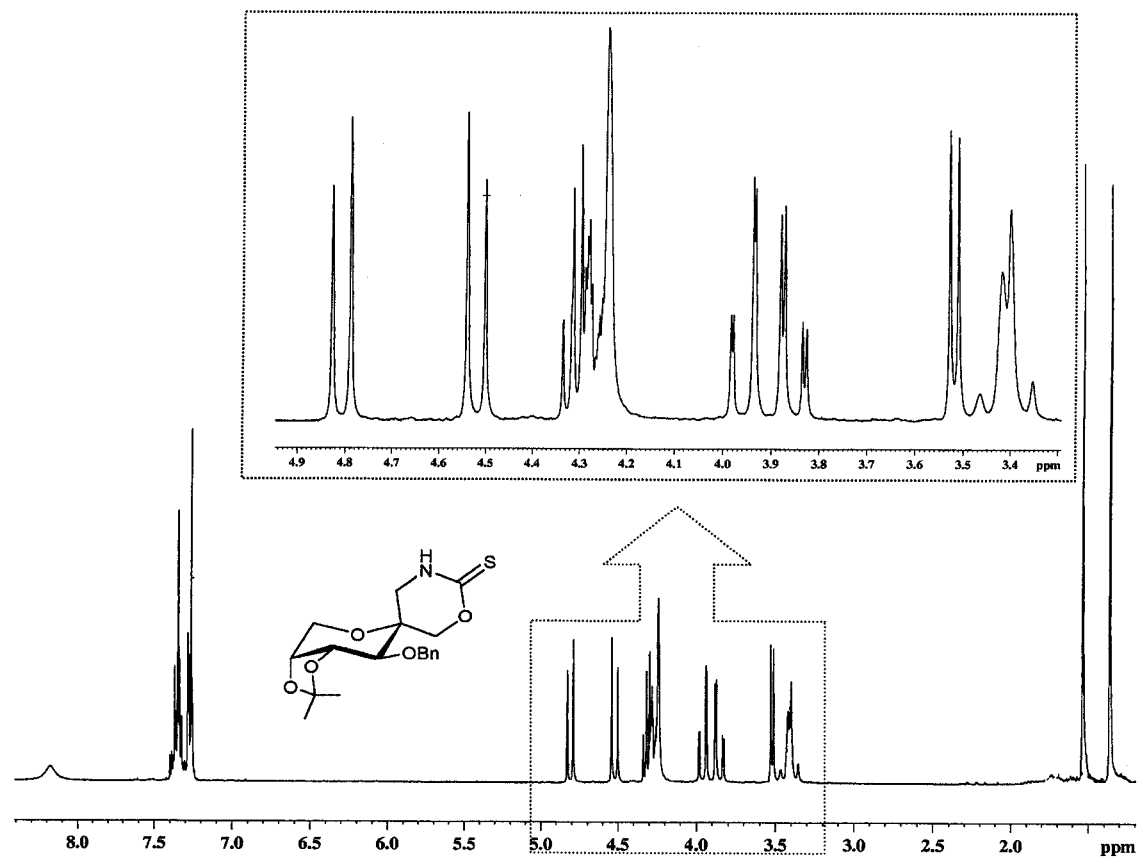
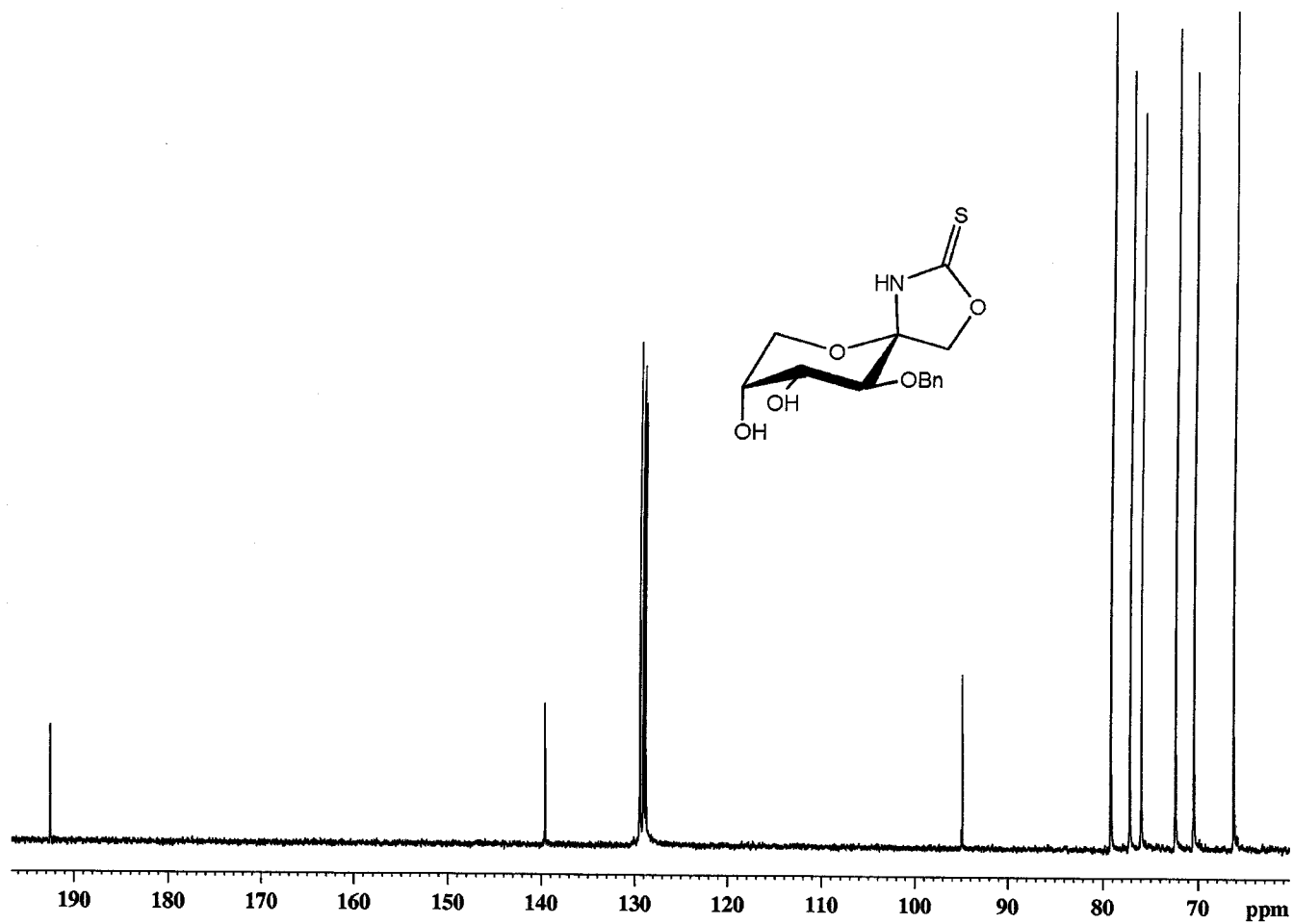


Figura 8. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 26.

Figura 9. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, MeOD) de 28.

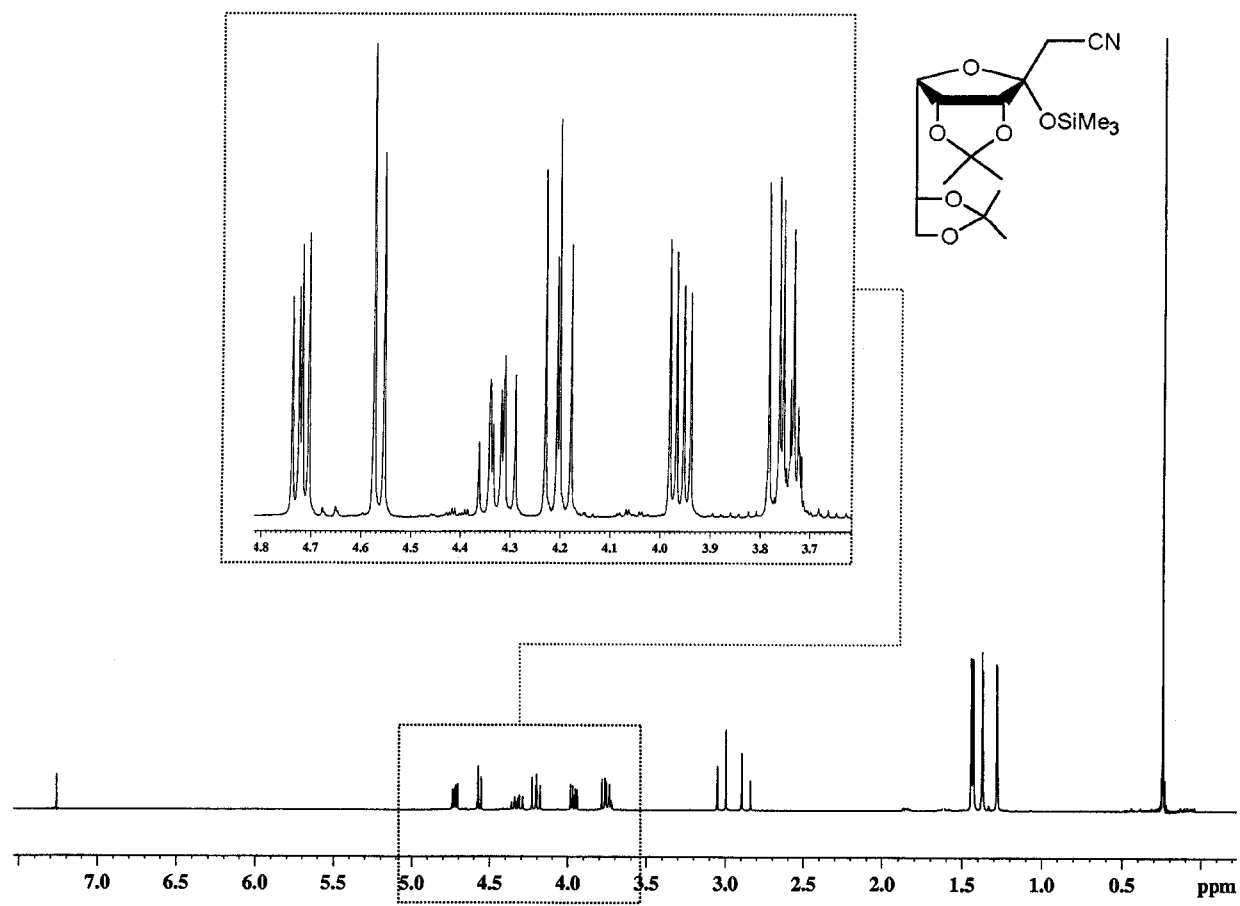
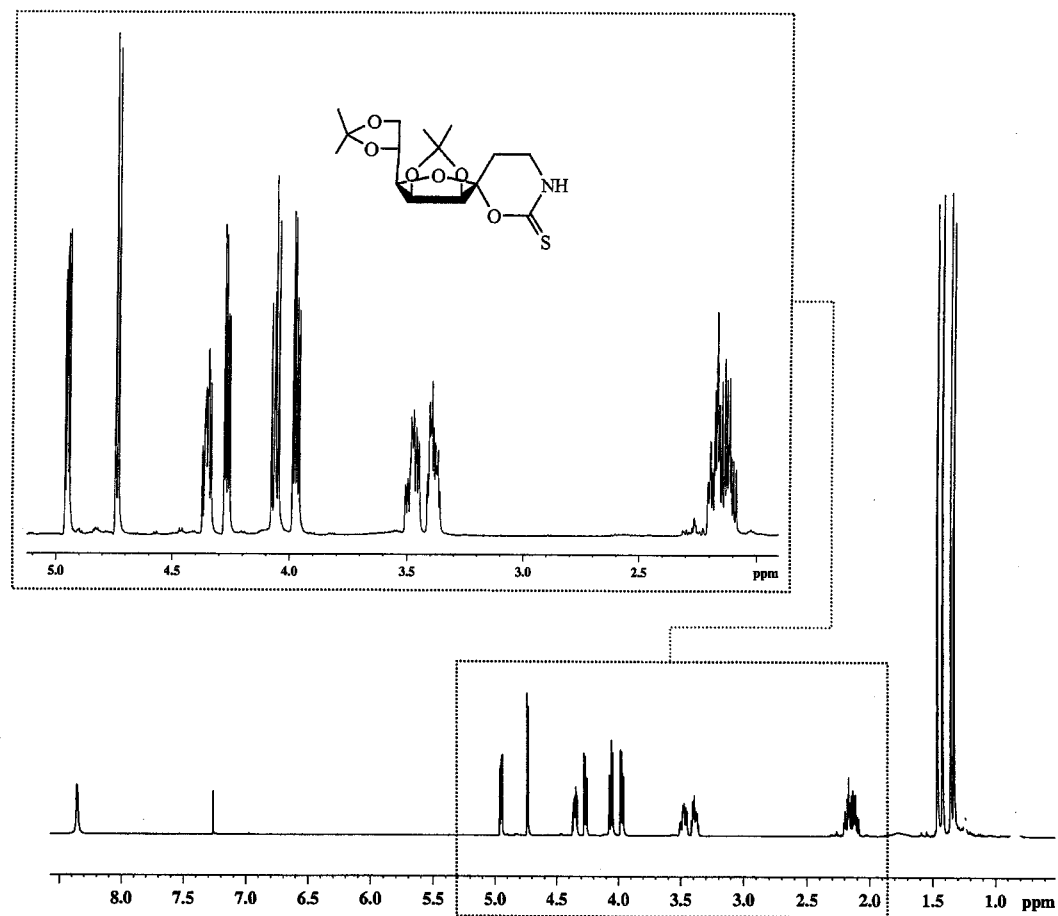


Figura 10. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 29.

Figura 11. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 31.

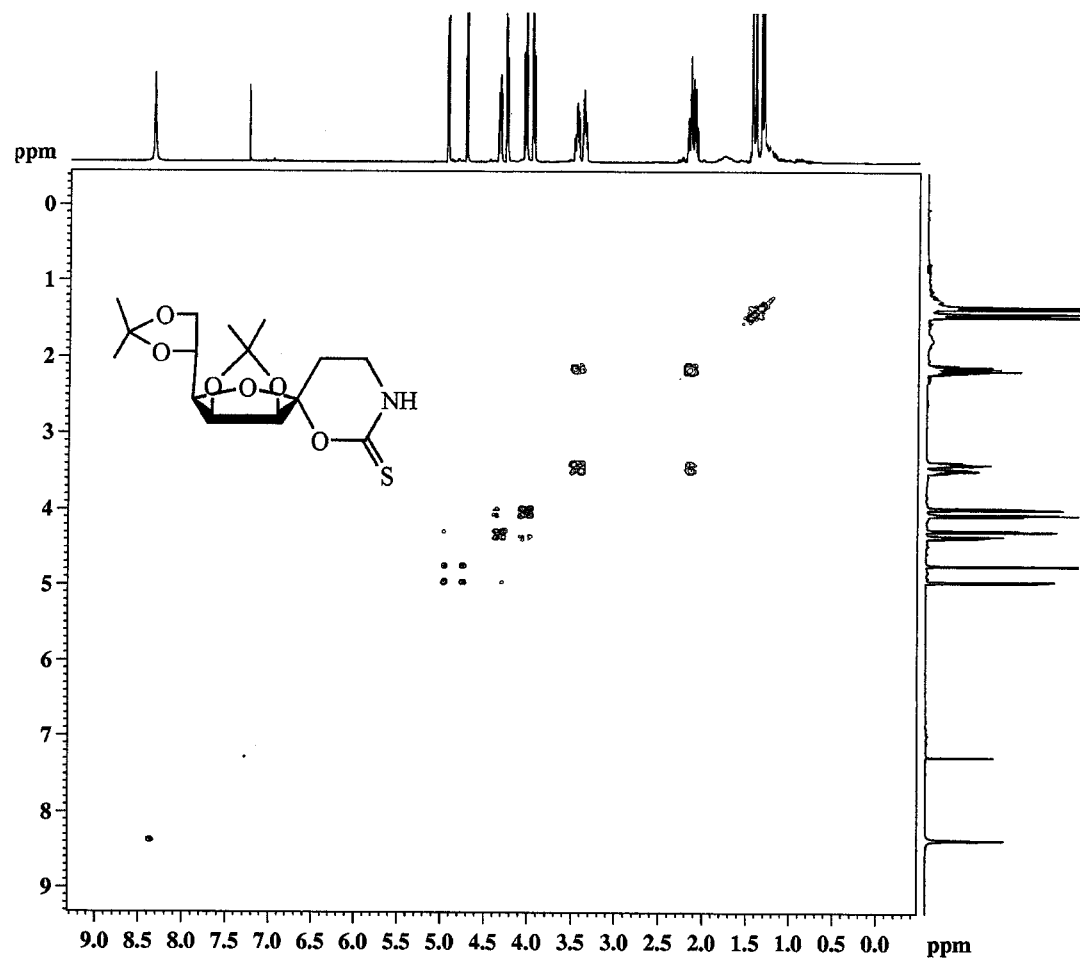
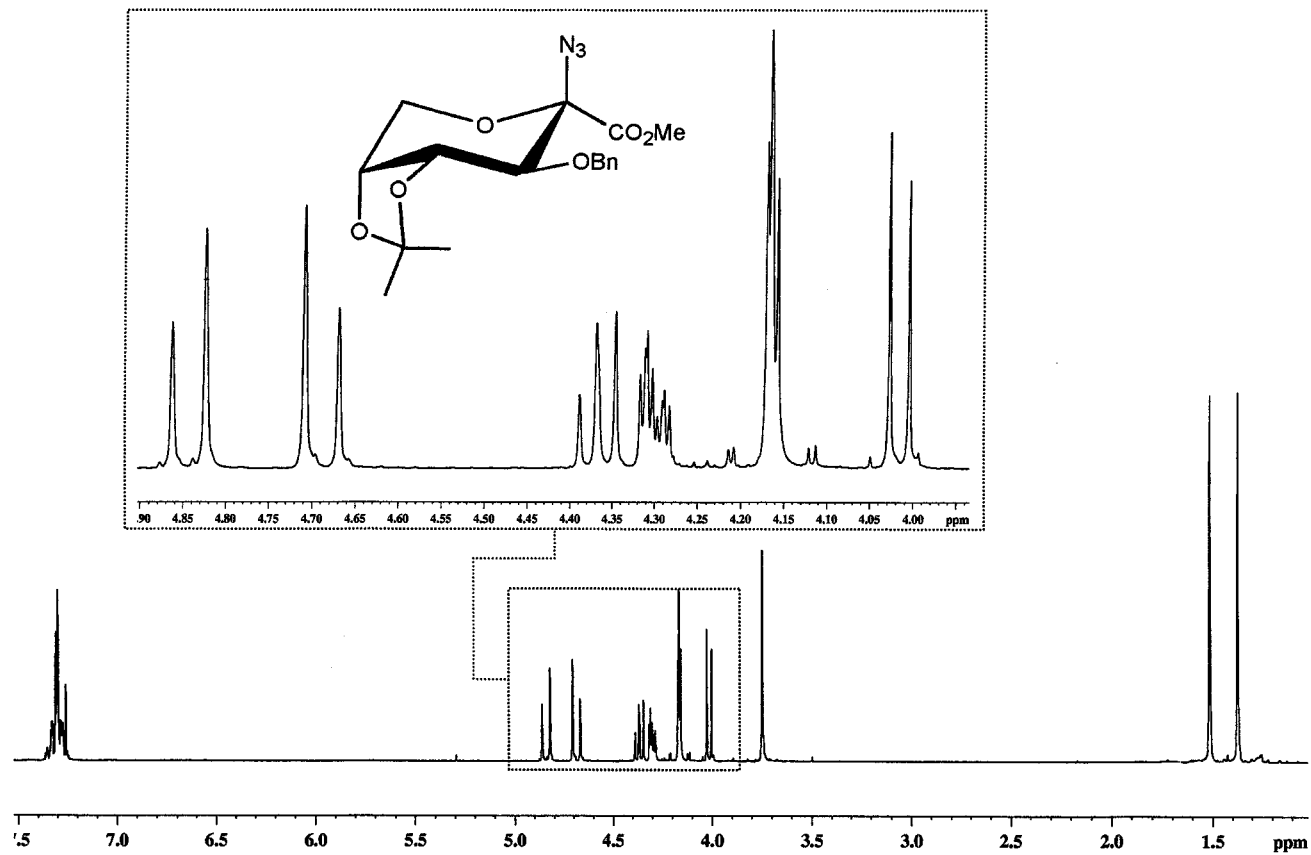


Figura 12. Espectro de HÉTCOR (125.7 MHz, CDCl_3) de 31.

Figura 13. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de 34.

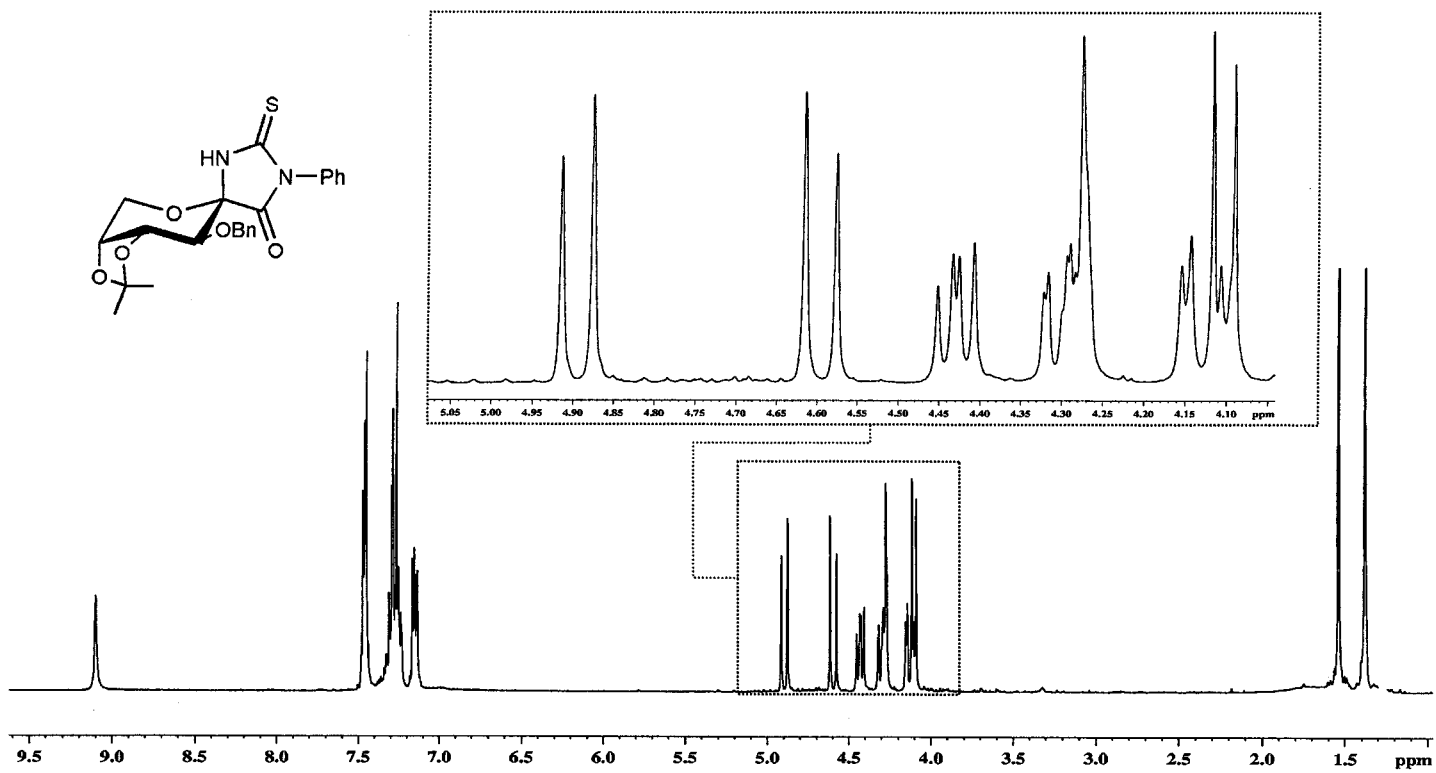
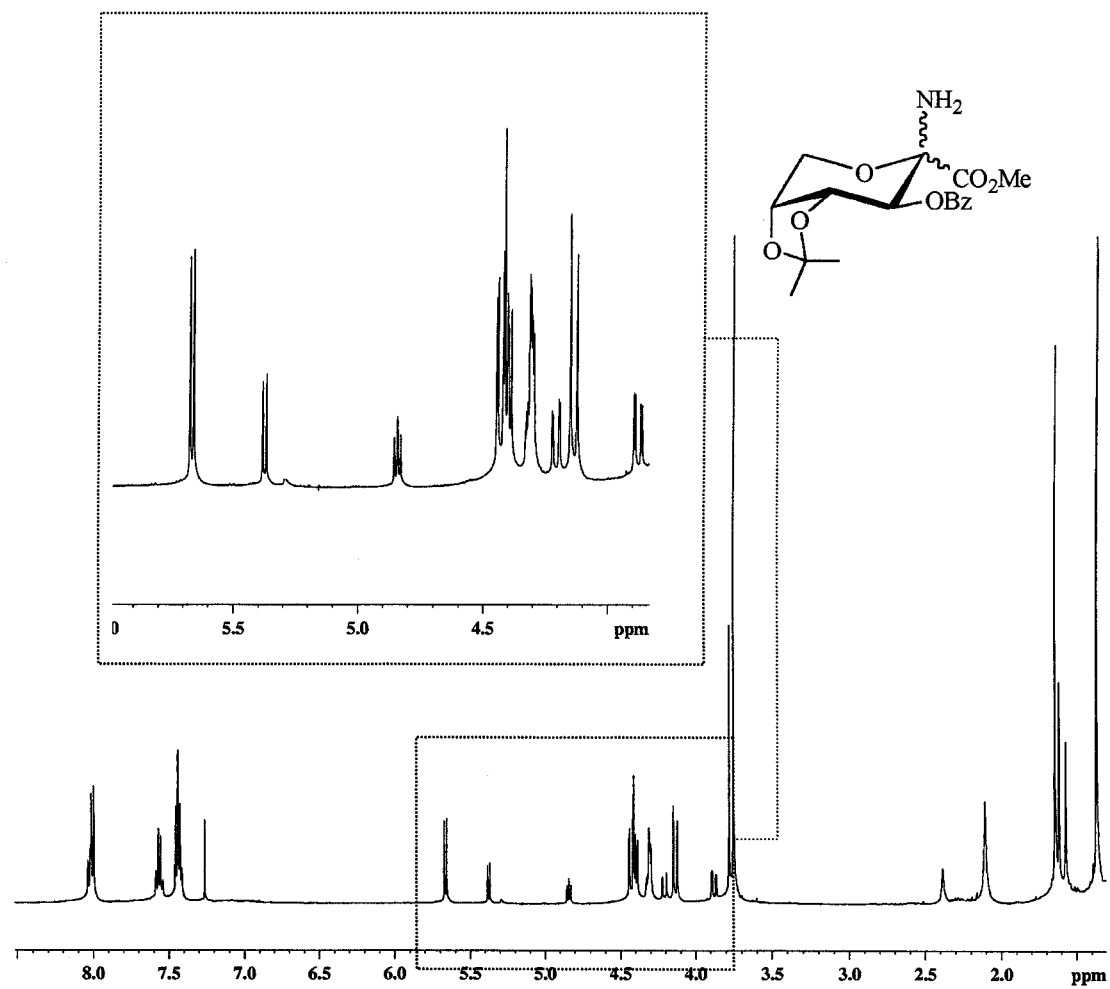


Figura 14. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 41.

Figura 15. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 39.

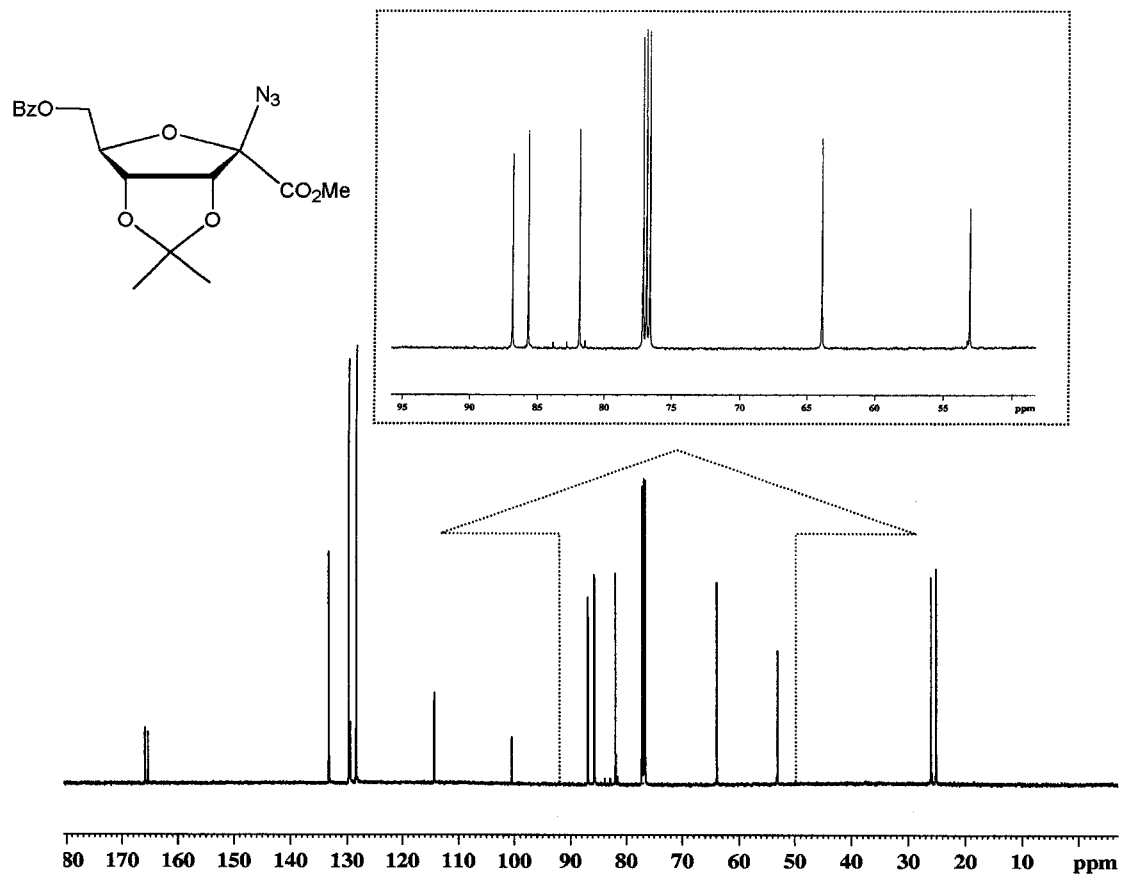
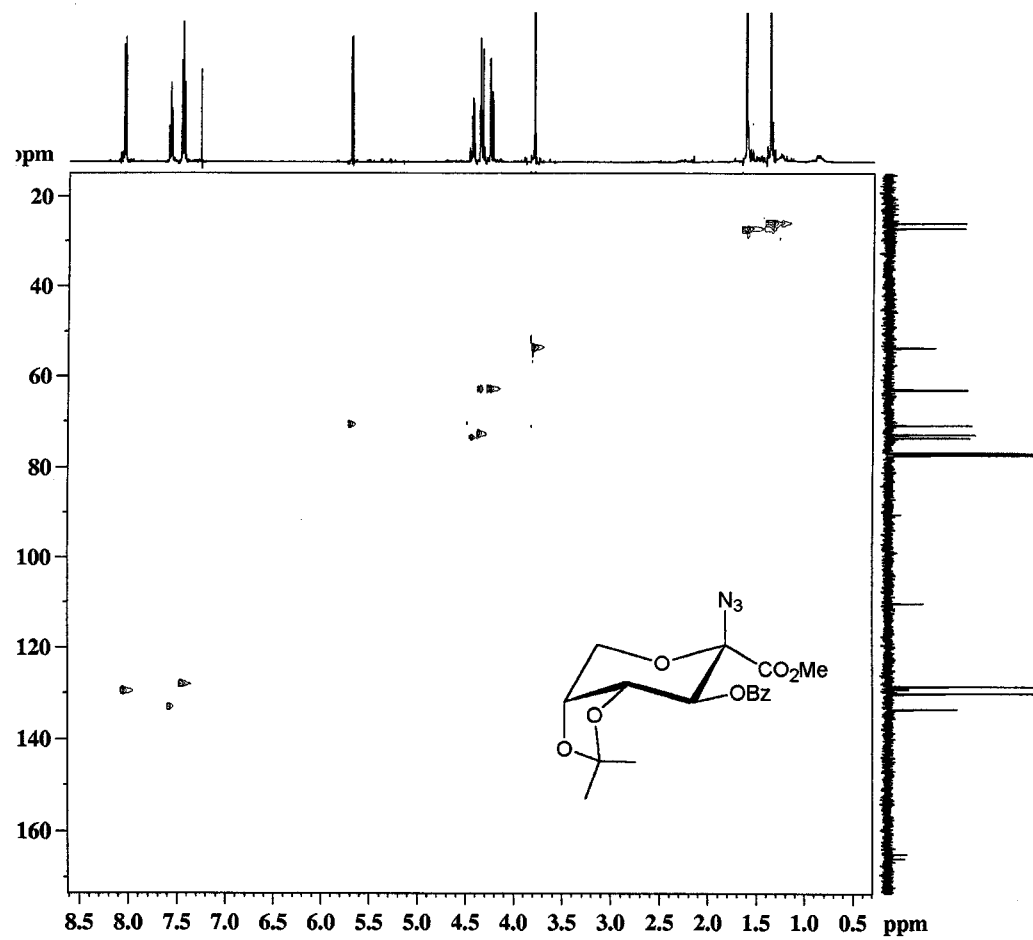


Figura 16. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) de 35.

Figura 17. Espectro de HÉTCOR (125.7 MHz, CDCl_3) de 36.

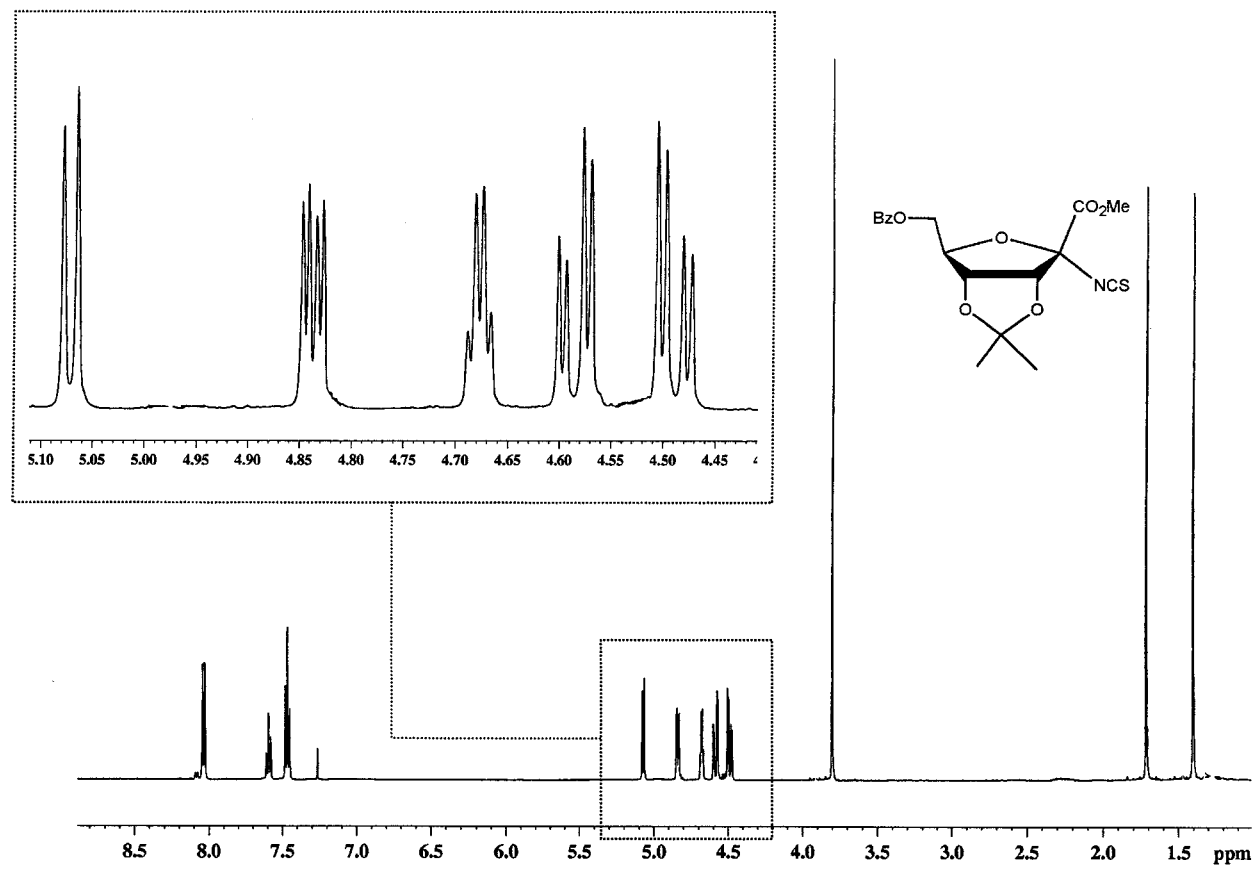
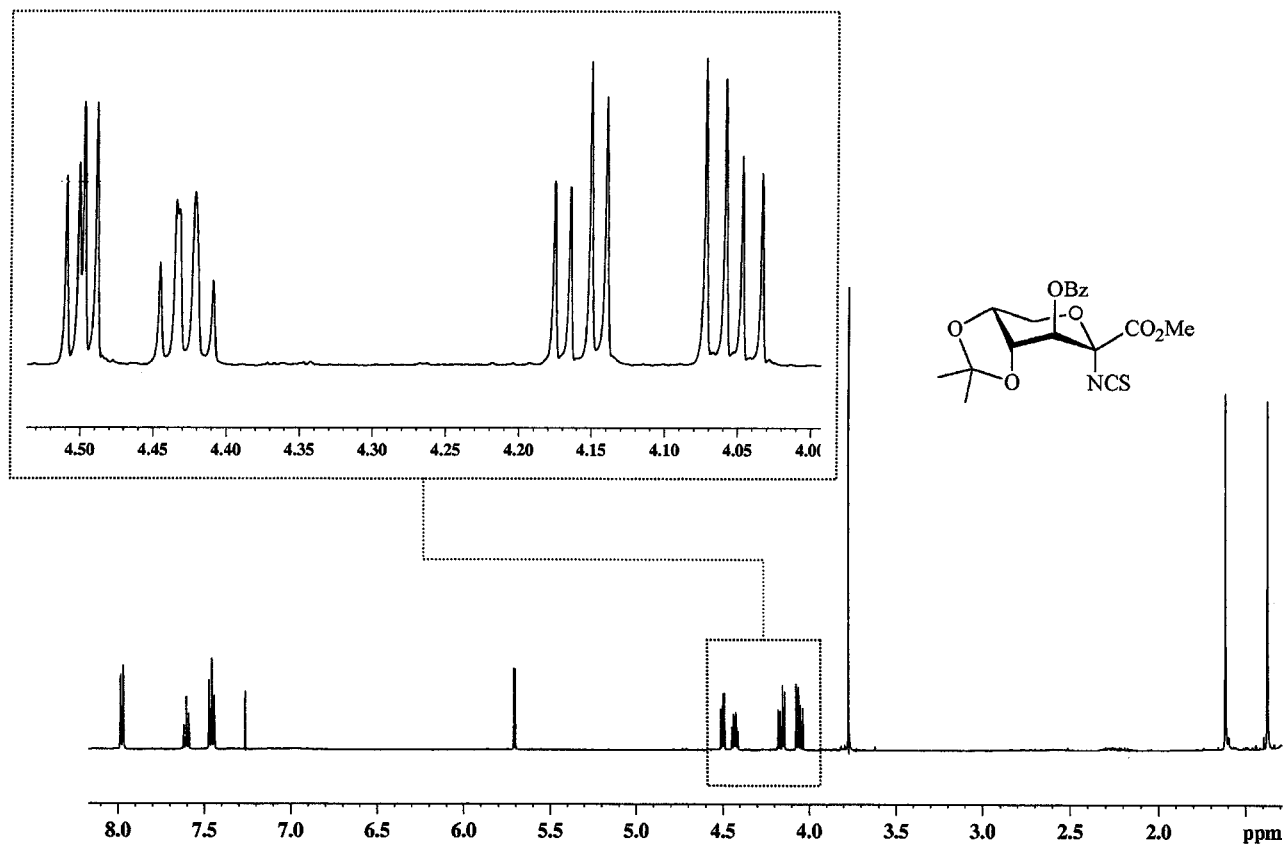


Figura 18. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de **50**.

Figura 19. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de **52**.

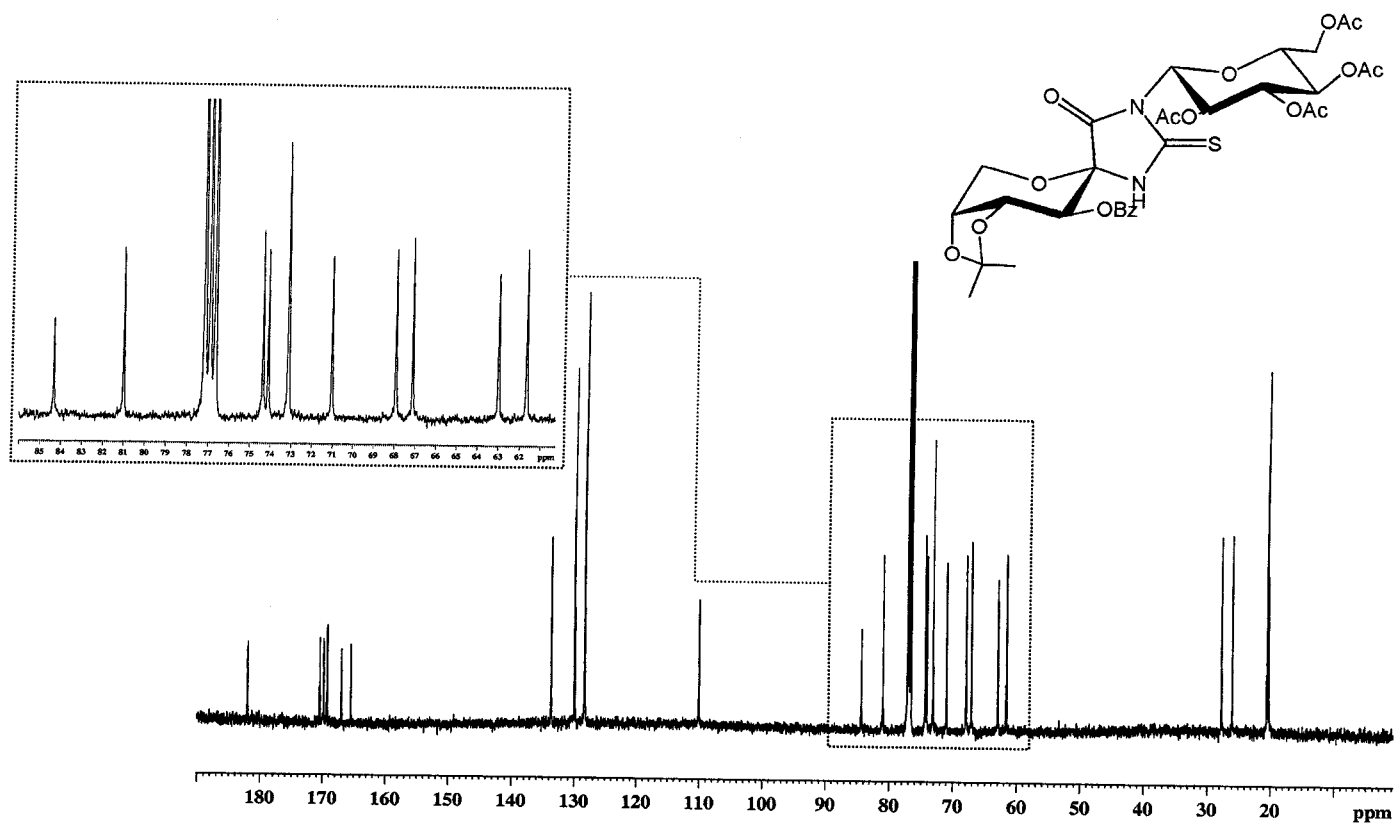
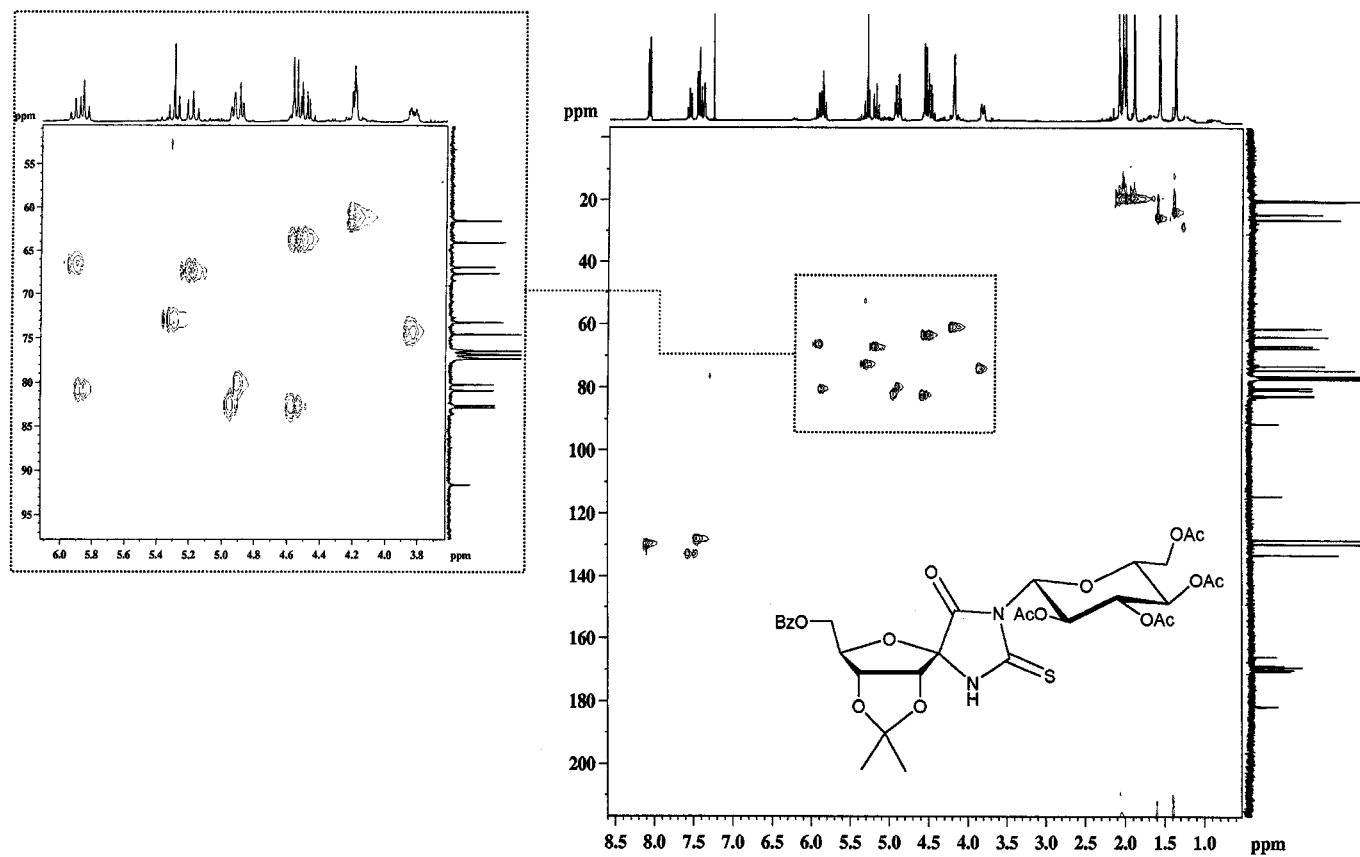


Figura 20. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) de 43.

Figura 21. Espectro de HETCOR (125.7 MHz, CDCl_3) de 47.

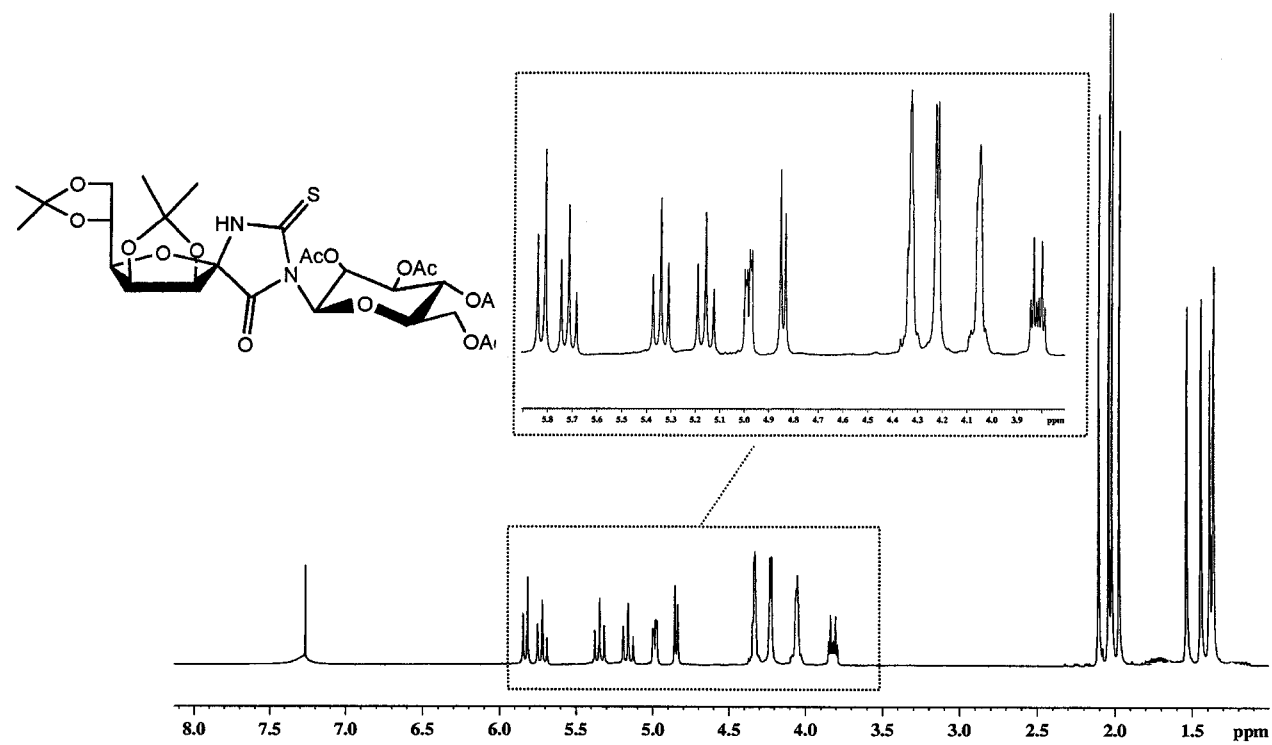
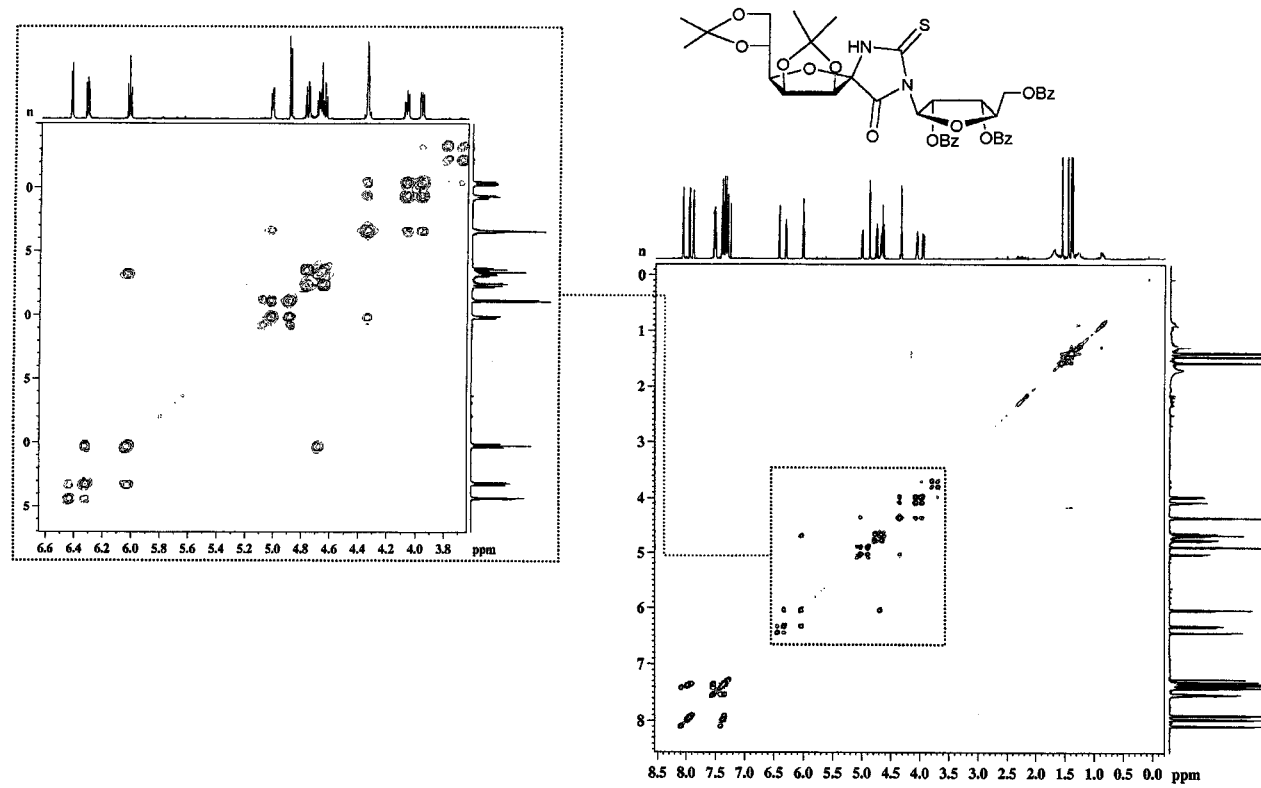


Figura 22. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 48.

Figura 23. Espectro COSY (500 MHz, CDCl₃) de 48.

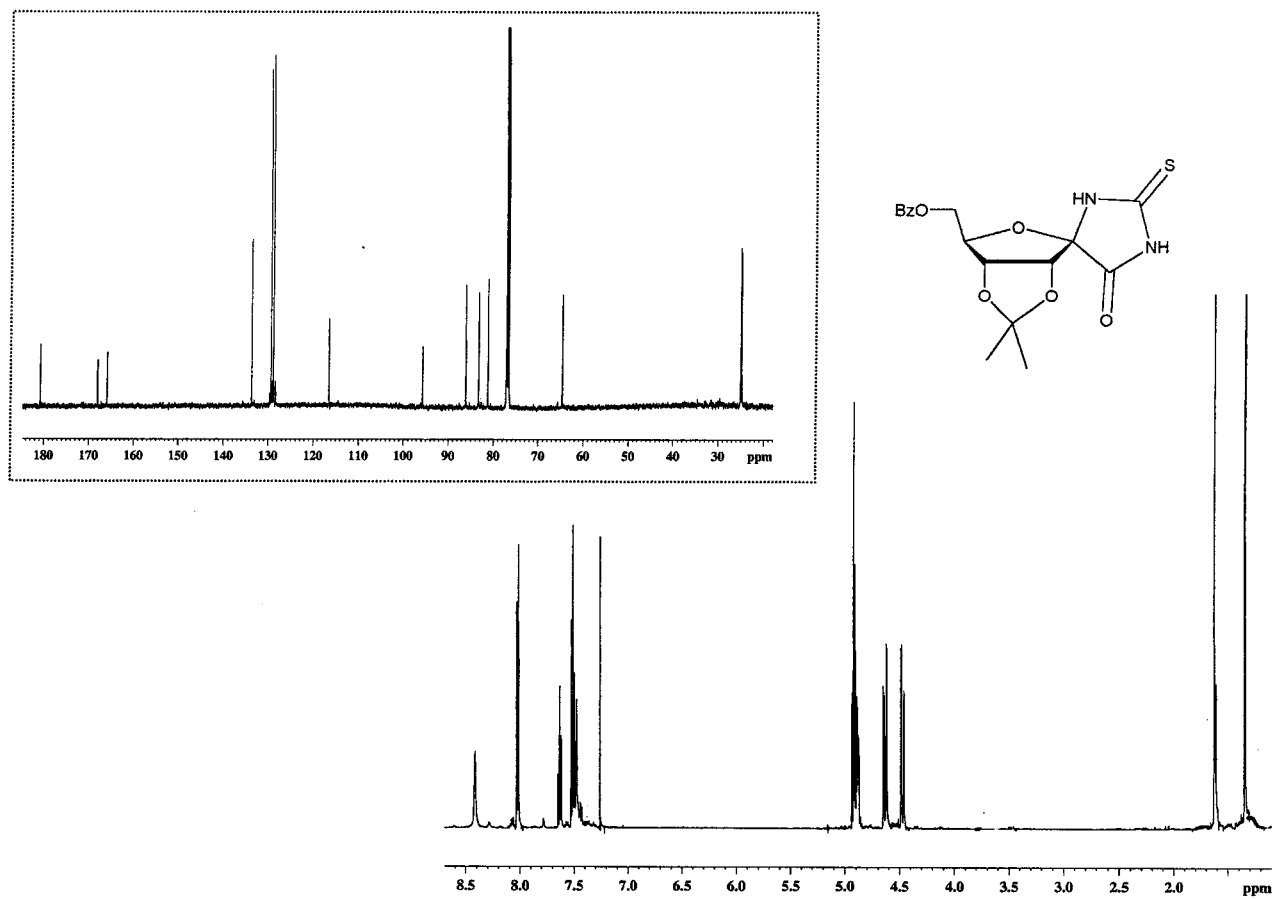
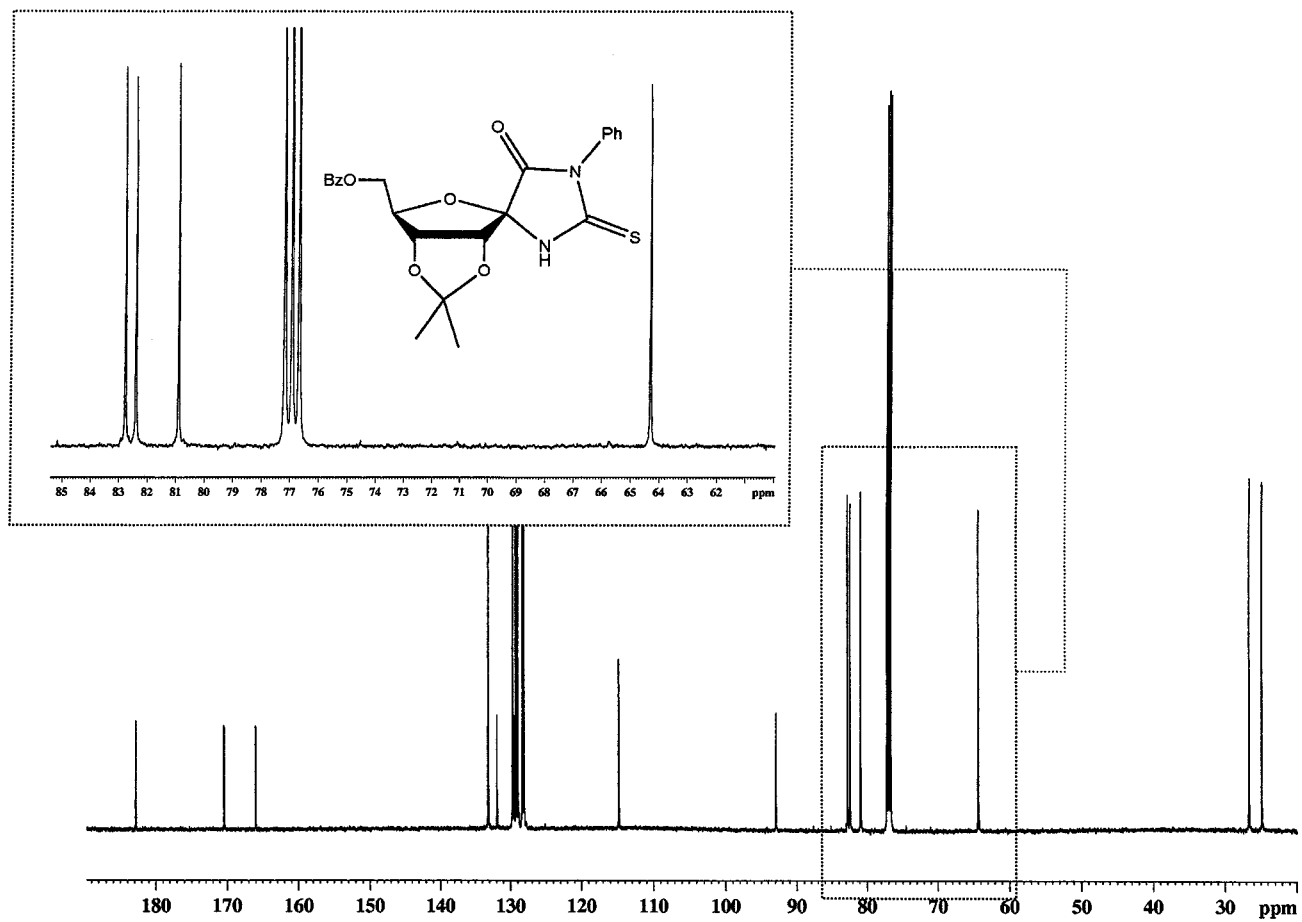


Figura 24. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) y ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) de 54.

Figura 25. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) de **59**.

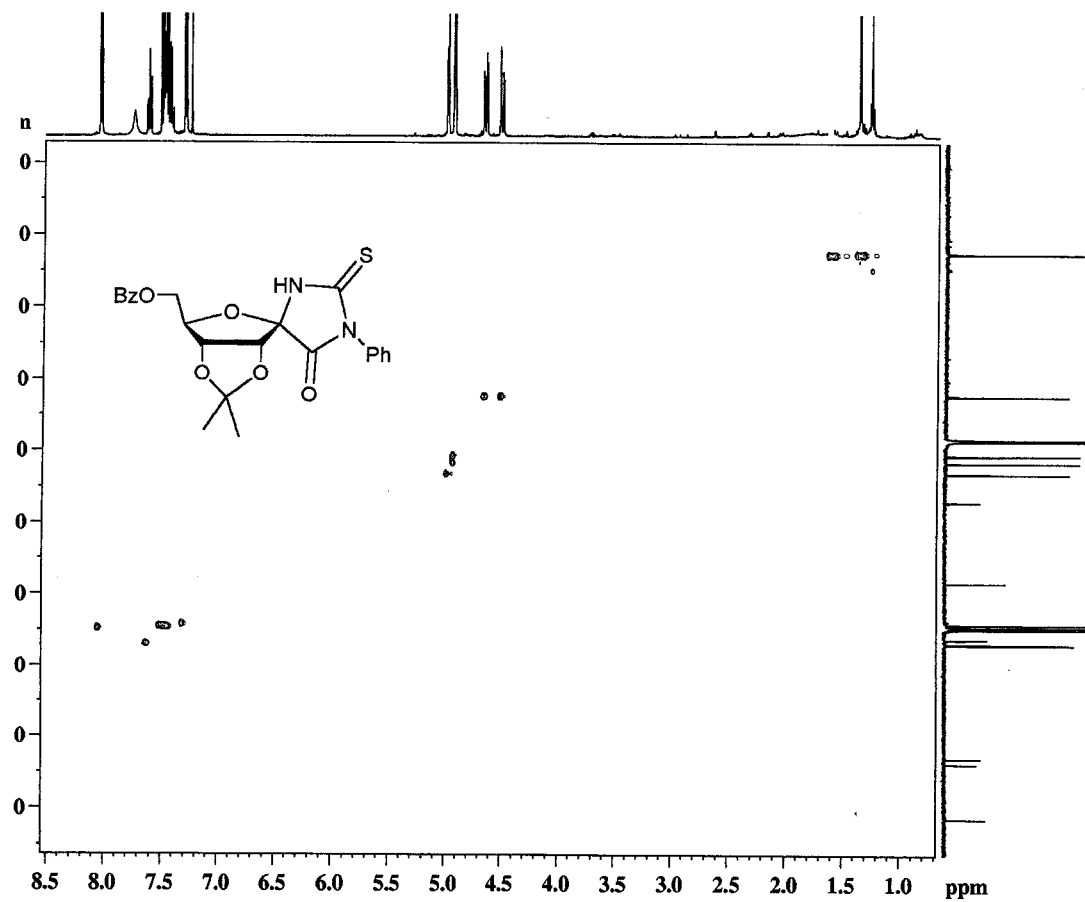
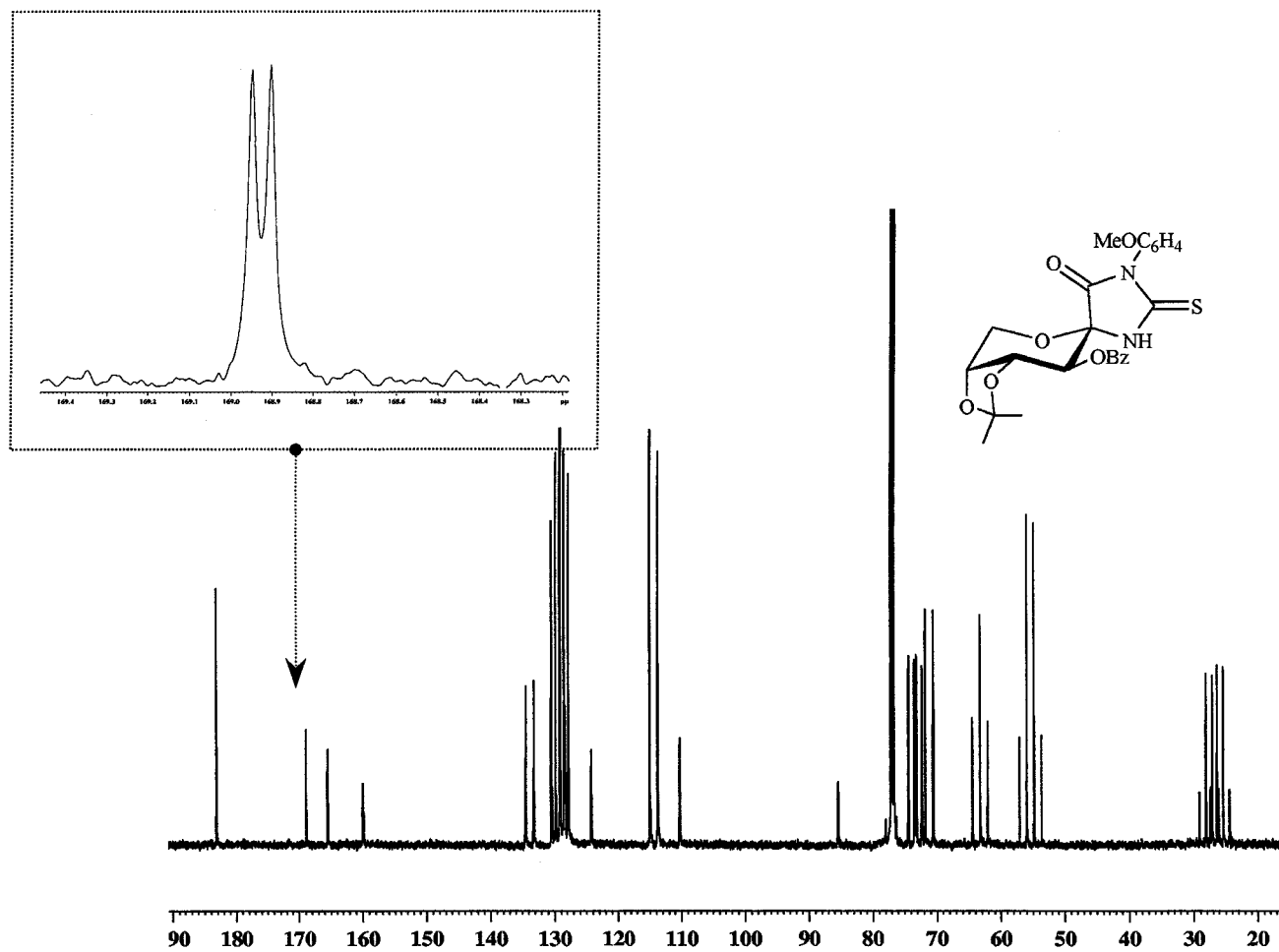


Figura 26. Espectro de HECTOR (125.7 MHz, CDCl_3) de **60**.

Figura 27. Espectro de ^{13}C RMN acoplado (125.7MHz, CDCl_3) de **61**.

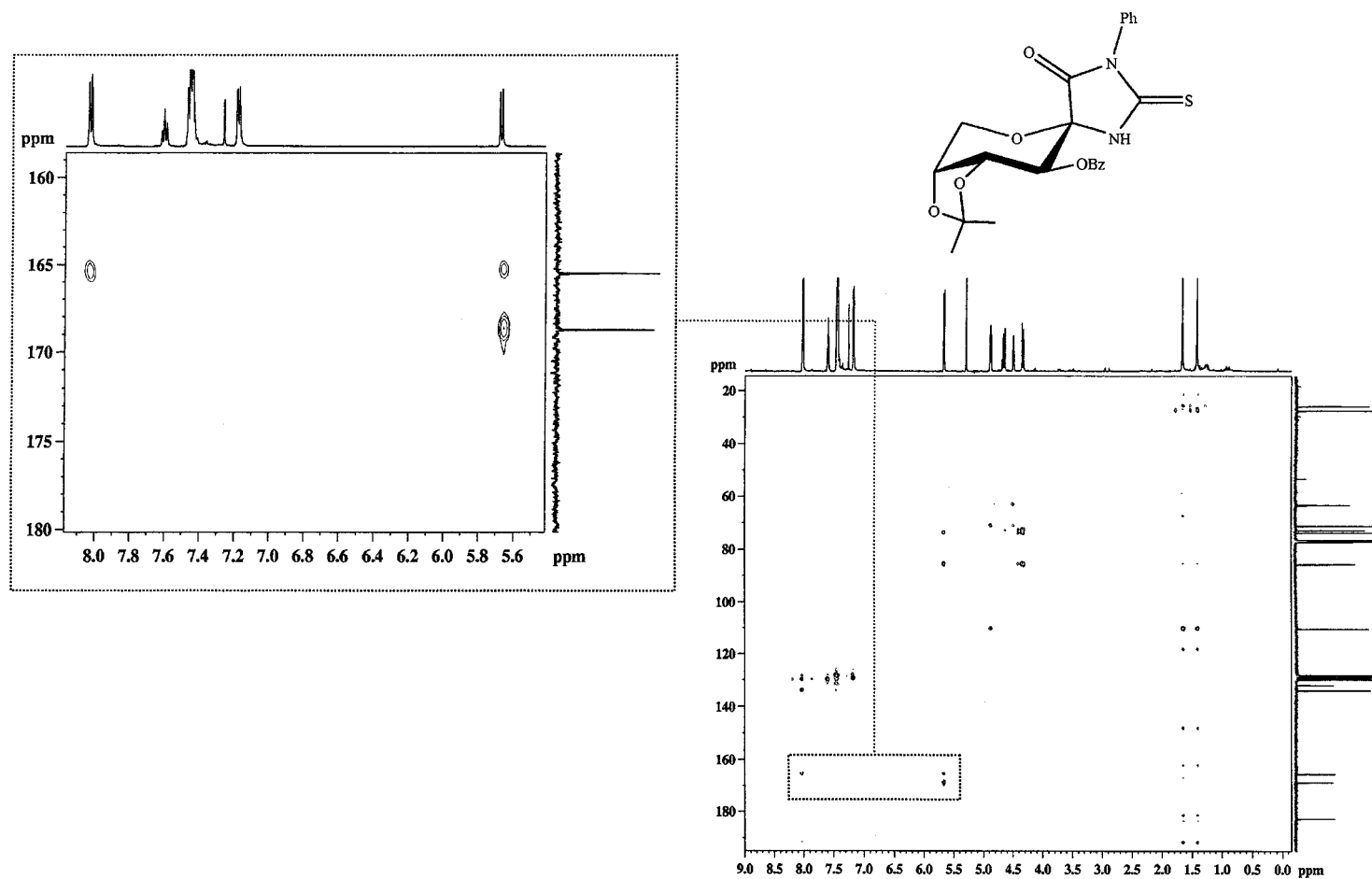
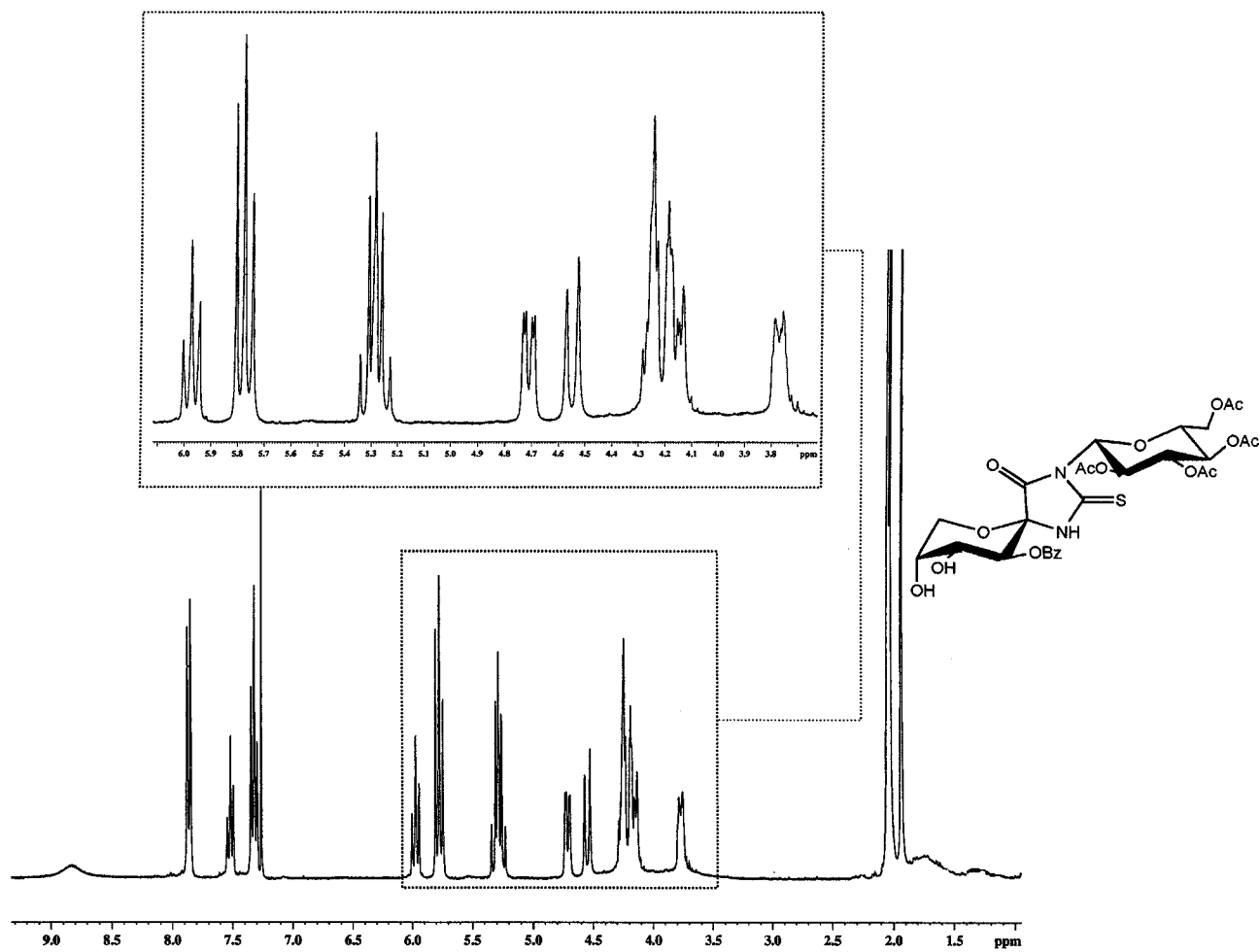


Figura 28. Espectro de HMBC (125.7 MHz, CDCl₃+D₂O) de **42**.

Figura 29. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 62.

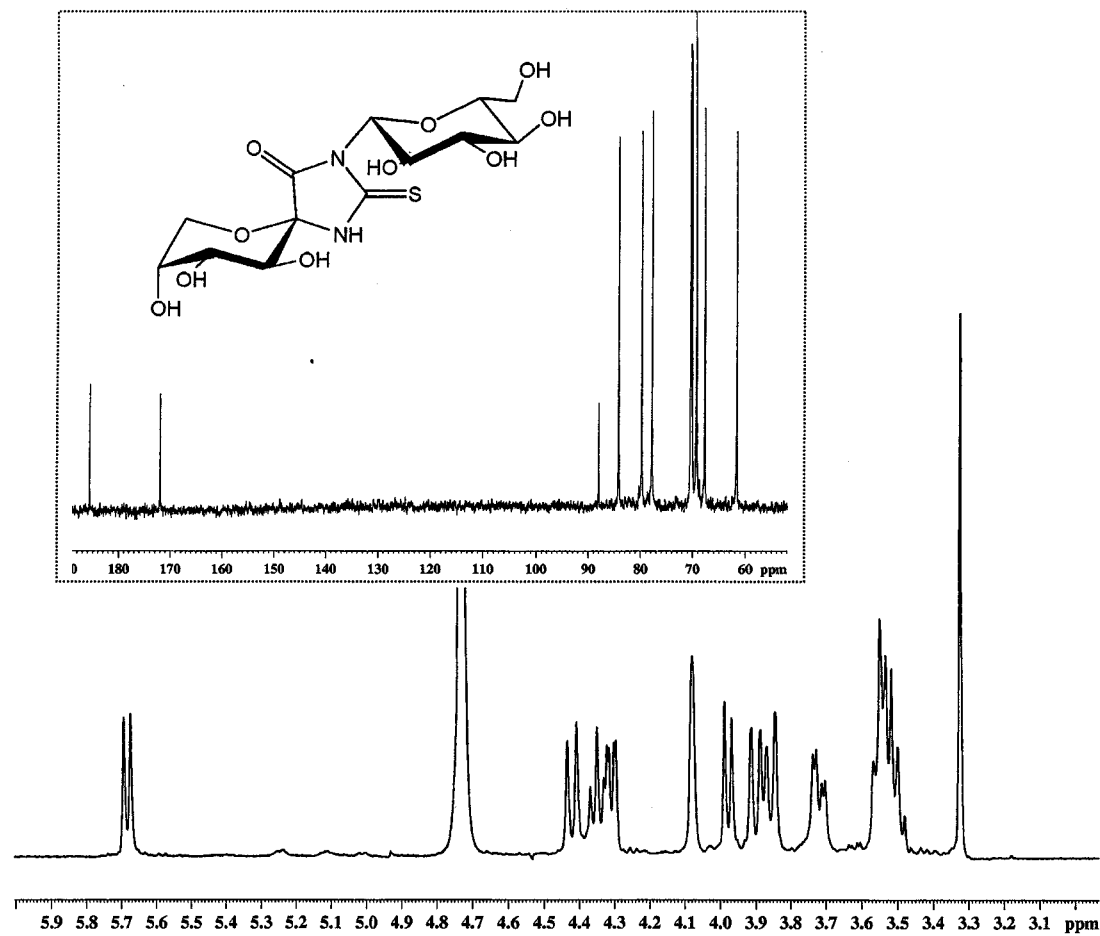


Figura 30. Espectro de ^1H RMN (500MHz, D_2O) y ^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O) de 64.

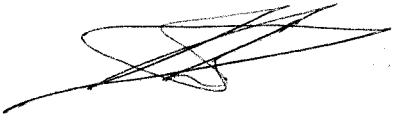
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Bader Abd al raheem Bader Salameh
titulada Isotiocianatos azúcares en la síntesis estereose-
lectada de N-, C- y epímeros de azúcares

acordó otorgarle la calificación de Sobresaliente "cum laude"
por unanimidad

Seville, 5 de Julio 2002

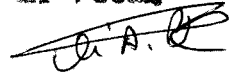
El Vocal.



El Vocal.

Maria Talmela

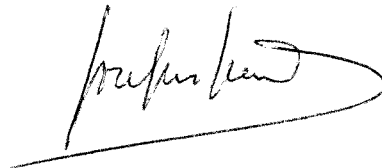
El Vocal.



El Presidente.



El Secretario.



El Doctorado.

