



T/1324

Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

**Receptores derivados de carbohidratos para
estudios de interacciones supramoleculares.**

David Rodríguez Lucena
Sevilla, 2006



**Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla**

**Receptores derivados de carbohidratos para
estudios de interacciones supramoleculares.**

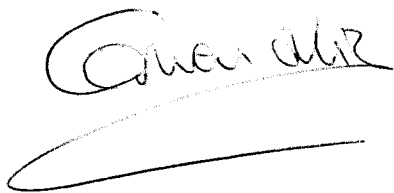
Memoria presentada por el
Licenciado David Rodríguez Lucena
para optar al grado de Doctor en Química

Sevilla, 2006

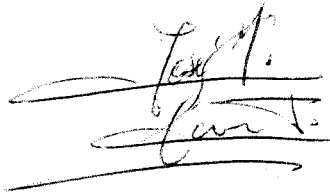
El presente trabajo ha sido realizado por el Lcdo. David Rodríguez Lucena en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección de la Dra. Carmen Ortiz Mellet, Profesora Titular de la Universidad de Sevilla y del Dr. José Manuel García Fernández, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La directora del trabajo

El director del trabajo



Fdo.: Dra. Carmen Ortiz Mellet



Fdo: Dr. José Manuel García Fernández

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 163 número 306 del libro
correspondiente.

Sevilla, 18 de Septiembre de 2006.

El Jefe del Negociado de Tesis



Deseo expresar mi agradecimiento:

A mis directores de tesis, la Dra. Carmen Ortiz Mellet y el Dr. José Manuel García Fernández, por su completa dedicación a esta tesis doctoral, por enseñarme a valorar el trabajo bien hecho y por su amistad y comprensión tanto dentro como fuera del laboratorio. Especialmente a Carmen le agradezco el gran esfuerzo que ha realizado al final de esta tesis por encima de sus circunstancias personales.

Al Dr. Juan Manuel Benito Hernández por la ayuda que me ha prestado durante todos estos años en el laboratorio y en las valoraciones de los compuestos. Por su amistad desinteresada y por animarme a seguir cuando las cosas se han puesto difíciles.

A mis compañeros de grupo a lo largo de estos años, José Luis, Marta, Paula, Puri, Enrique, Patri, Carlos Ortiz, Belén, Mati, Alex Díaz, Fernando, Rocío, Alex Méndez y muy especialmente a Maribel por sus consejos y por ocuparse de organizar todas esas cosas que hacen falta para que un laboratorio funcione. Gracias a todos ellos por su simpatía y la colaboración del día a día.

A los demás compañeros del departamento y los que tuve en Cartuja durante los meses de estancia allí

Al Dr. Carlos Jaime Cardiel de la Universidad Autónoma de Barcelona por la realización de una estancia en su grupo de química orgánica computacional. Así como a mis maestros directos, Javi y Kepa.

Al Dr. Gerhard Wenz de la Universidad de Saarland (Saarbrücken, Alemania) por la realización de una estancia en su grupo de química orgánica macromolecular, para estudiar la síntesis de ciclodextrinas funcionalizadas mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.

A todas las personas que me han tratado tan bien durante la estancia en Saarbrücken y Barcelona por ayudarme a sentirme como en casa.

A los servicios de Microanálisis, Espectrometría de Masas, Resonancia Magnética Nuclear y Difracción de Rayos X del Instituto de Investigaciones Químicas.

A mis padres y hermanas, por todo el apoyo y el ánimo que he recibido de ellos a lo largo de esta tesis.

A mi tía Isabel por alojarme durante mi estancia en Barcelona.

Al Ministerio de Educación y Ciencia por una beca predoctoral FPU y su financiación con el proyecto CTQ2004-05854/BQU.

ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
AC	Adamantano 1-carboxilato
aq.	Acuoso
Ar	Arilo
Az	Azúcar
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
ⁿ Bu	<i>n</i> -Butilo
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
CD(s)	Ciclodextrina(s)
conc.	concentrado
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
CT(s)	Ciclotrehalana(s)
cuant.	Cuantitativo
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM(CI)	Espectrometría de masas (ionización química)
EM(FAB)	Espectrometría de masas (bombardeo átomos rápidos)
EM(ESI)	Espectrometría de masas (ionización por electrospray)
eq	Equivalente
Et	Etilo
GPC	Cromatografía de permeación sobre gel
HETCOR	<i>Heterocorrelated Spectroscopy</i>
HMDS	Hexametildisilazana
ITC	Calorimetría isotérmica

IR	Espectroscopía infrarroja
Me	Metilo
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
NOE	<i>Nuclear Overhauser Enhancement</i>
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ⁱ Pr	Isopropilo
py	Piridina
Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMSd	<i>Root Mean Square Deviation</i>
ROESY	<i>Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
RX	Difracción de rayos X
t.a.	Temperatura ambiente
SAA	Aminoácidos derivados de azúcares
TFA	Ácido trifluoroacético
TMS	Trimetilsililo
TPP	Trifenilfosfina
TOCSY	<i>Totally Correlated Spectroscopy</i>
UV	Ultravioleta

ÍNDICE GENERAL.

1. INTRODUCCIÓN.

2. RECEPTORES DE TIPO PODANDO: DETECCIÓN DE ESTRUCTURAS SECUNDARIAS INDUCIDAS POR CARBOHIDRATOS.

2.1. Antecedentes bibliográficos.

- *Receptores de tipo podando con segmentos de tiourea.*
- *Propiedades conformacionales y de complejación de tioureas que incorporan carbohidratos.*
- *Enlaces de hidrógeno de largo alcance en glicooligómeros y glicopéptidos.*

2.2. Resultados y Discusión.

3. RECEPTORES MACROCÍCLICOS: CICLOTREHALANAS.

3.1. Antecedentes bibliográficos.

3.2. Resultados y Discusión.

3.2.1. Desarrollo de una metodología general de acceso a ciclotrehalanas:

Síntesis de derivados disimétricos de α,α' -trehalosa.

3.2.2. Síntesis de derivados de CT2.

3.2.3. Síntesis de derivados de CT3.

3.2.4. Síntesis de derivados de CT4.

3.2.5. Síntesis de derivados de CT5.

3.2.6. Estudio de las propiedades conformacionales de las ciclotrehalanas mediante cálculos computacionales.

3.2.7. Estudios de la capacidad de inclusión de ciclotrehalanas.

3.2.8. Macrociclos híbridos α,α -trehalosa—xileno.

4. CONCLUSIONES.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

5.1. Métodos Generales.

5.2 Sustancias de partida.

5.3. Nuevos Productos.

- *Receptores modelo monotópicos.*

- *Receptores modelo ditópicos.*

- *Receptores monotópicos y ditópicos derivados de carbohidratos.*

- *Ciclotrehalanas diméricas.*

- *Ciclotrehalanas triméricas.*

- *Ciclotrehalanas tetraméricas.*

- *Ciclotrehalanas pentaméricas.*

- *Macrociclos híbridos trehalosa-p-xilileno.*

- *Macrociclos híbridos trehalosa-m-xilileno.*

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCIÓN.

Los procesos bioquímicos implican inherentemente fenómenos de reconocimiento molecular y complejación. El elevado grado de control y eficacia que exhiben los sistemas naturales está intimamente ligado a la complementariedad tridimensional de las biomoléculas que participan en estos fenómenos, de manera que la adopción de un modo de plegamiento definido por parte de un receptor o ligando resulta crítica para que se produzca con éxito una determinada respuesta biológica. De hecho, la mayoría de las funciones esenciales que desempeñan las biomacromoléculas, tales como el almacenamiento y transmisión de información o la catálisis, implican estructuras estables y compactas en disolución que se aproximan a conformaciones únicas. En último término, las interacciones intramoleculares responsables de la adopción de una estructura secundaria o de mayor orden precisa controlan, en gran medida, las interacciones intermoleculares efectivas en los sistemas biológicos.

Uno de los desafíos importantes en química supramolecular es, precisamente, el diseño de receptores artificiales capaces de emular la relación estrecha entre las propiedades conformacionales y los aspectos funcionales típica de las biomacromoléculas. Dos estrategias generales se han utilizado ampliamente en este sentido: el desarrollo de oligómeros no naturales capaces de adoptar conformaciones bien definidas en disolución y la preparación de receptores conformacionalmente restringidos de estructura macrocíclica. La primera de estas aproximaciones ha originado una nueva área especializada en química supramolecular: los foldámeros.¹ La segunda, por su parte, es heredera de los conocimientos adquiridos con sistemas como los éteres corona, los calixarenos o los ciclopéptidos. Ambas aproximaciones han sido abordadas en esta Tesis con objeto de profundizar en los requerimientos que gobiernan las interacciones que implican hidratos de carbono, tanto en lo que se refiere a la adopción de estructuras tridimensionales definidas (interacciones intramoleculares) como las consecuencias que éstas tienen en fenómenos de reconocimiento molecular (interacciones intermoleculares).

El término “foldámero” fue introducido por Gellman en 1998,² y puede definirse como “cualquier oligómero que adopta un estado conformacional ordenado en disolución, con una estructura tridimensional estabilizada mediante interacciones no covalentes entre unidades monoméricas que no son adyacentes”. Se consideran dos grandes familias de foldámeros: foldámeros de cadena única (peptidomiméticos y sus análogos abióticos) y foldámeros de múltiples cadenas (nucleotidomiméticos y sus análogos abióticos). Estrictamente, el término foldámero hace referencia a elementos de estructura secundaria. Recientemente se ha propuesto el término “tiligómero” (del griego *tyligos*- plegar y *meros*- parte; estructura formada por partes que se pliegan) para referirse a elementos de estructura terciaria o cuaternaria (Figura 1).²

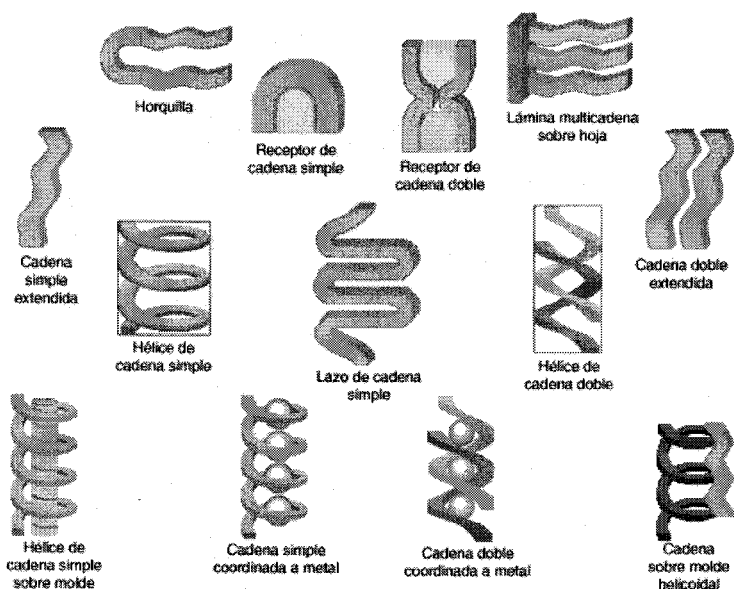


Figura 1. Diferentes tipos de estructuras secundarias de foldámeros descritas en la bibliografía.

La motivación fundamental para idear nuevas moléculas capaces de adoptar conformaciones ordenadas es, por una parte, intentar profundizar en los factores que controlan los fenómenos de plegamiento en biomacromoléculas naturales y, por otra,

identificar nuevos elementos de estructura secundaria que resulten en funciones diferentes, al menos en parte, a las que se encuentran en la naturaleza. Sin duda, los foldámeros que han sido mejor caracterizados y que más información han proporcionado en este sentido son los derivados de aminoácidos proteínogénicos homólogos, en concreto los β - y γ -péptidos.¹⁻³ El estudio de estos compuestos ha permitido poner de manifiesto, por ejemplo, la importancia de los puentes de hidrógeno de largo alcance como elementos capaces de estabilizar estructuras secundarias definidas, incluyendo hélices, giros y láminas.

Los carbohidratos también han sido utilizados como elementos de base para la construcción de foldámeros. En la mayoría de los casos, las unidades sacarídicas en estos glicooligómeros están enlazadas mediante uniones peptídicas (carbopeptoides o sacaropéptidos).⁴ Se han preparado derivados de oxetanos,⁵ furanosas⁶ y piranosas,⁷ identificándose estructuras secundarias de tipo giro- β y helicoidales. Sin embargo, en todos estos ejemplos las interacciones responsables del modo de plegamiento implican grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno localizados sobre las uniones peptídicas. De la revisión bibliográfica efectuada, se desprende que no se han diseñado foldámeros de tipo glicoconjugados que permitan el estudio de interacciones cruzadas entre unidades de carbohidrato y unidades peptídicas, a pesar de la implicación que éstas pueden tener en biología. La glicosilación constituye, de hecho, la modificación postranslacional y costranslacional más frecuente de las proteínas, una de las funciones más importantes que desempeñan los oligosacáridos es la de actuar como moduladores conformacionales de las glicoproteínas, regulando de esta manera su estabilidad y su actividad.⁸

En este contexto, en la primera parte de esta memoria se recogen nuestros resultados relativos al diseño de una nueva familia de receptores de tipo podando derivados de carbohidratos que permiten la detección y caracterización de estructuras secundarias inducidas por enlaces de hidrógeno de largo alcance “cruzados”, esto es, que implican los oxígenos del azúcar como centros aceptores y protones de NH

pseudoamídicos como donadores. Paralelamente, la aproximación desarrollada permite evaluar el impacto de la estructura tridimensional resultante, de tipo helicoidal, en procesos de reconocimiento molecular.

La transformación de un oligómero lineal en un derivado macrocíclico es una estrategia alternativa para seleccionar una conformación rígida que permita el estudio de interacciones con otras moléculas. Los ciclomaltooligosacáridos (ciclodextrinas, CDs) representan un ejemplo paradigmático de derivados de carbohidratos que exhiben una relación estrecha entre su status molecular y sus propiedades supramoleculares. Su capacidad para formar complejos de inclusión con otras moléculas orgánicas depende directamente del tamaño de la cavidad hidrófoba nanométrica que define su estructura troncocónica (Figura 2).

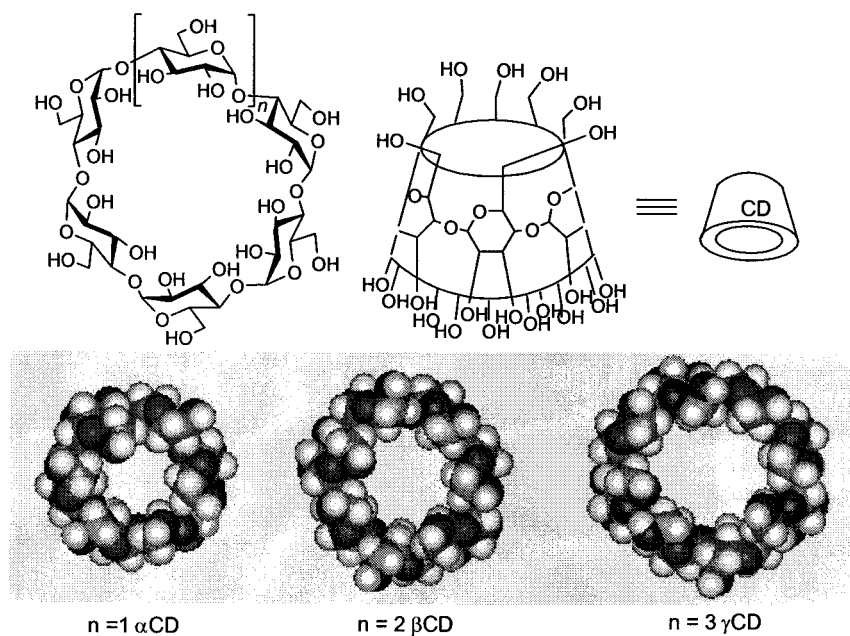


Figura 2. Estructura de los ciclomaltooligosacáridos (ciclodextrinas, CDs).

Las ciclodextrinas pueden considerarse desde este punto de vista como una clase de nanobiomateriales, susceptibles de modificaciones químicas que permiten modificar su topología y propiedades de reconocimiento. Su estructura ha inspirado el diseño y la síntesis de otros ciclooligosacáridos capaces de definir cavidades nanométricas, acuñándose el término “gliconanocavidades” para referirse a este tipo de estructuras como parte del campo más general de las gliconanociencias.⁹

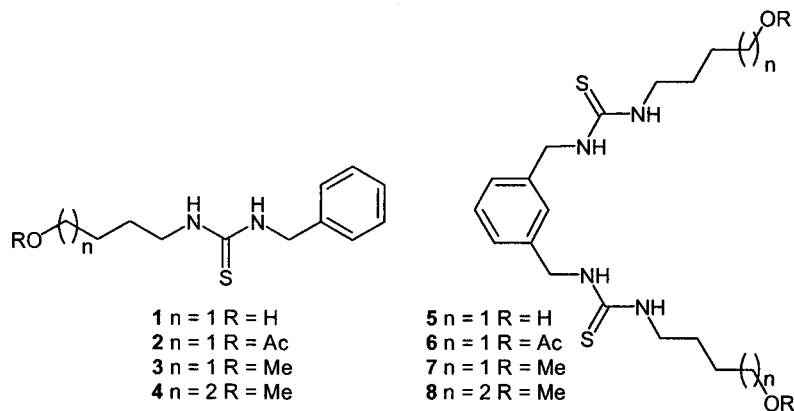
Mientras que el recubrimiento de nanoobjetos preformados (nanosferas,¹⁰ nanopartículas,¹¹ nanotubos,¹² o puntos cuánticos¹³) por carbohidratos es relativamente sencillo mediante metodologías desarrolladas anteriormente para el anclaje de oligosacáridos a otros soportes o superficies, recubrir una cavidad nanométrica con azúcares es mucho menos evidente. Este es el motivo de que las ciclodextrinas sean los únicos representantes de esta familia de nanomateriales accesible en una escala que permite no sólo la realización de estudios fundamentales sino también el desarrollo de aplicaciones comerciales.¹⁴ El hecho de que sólo estén disponibles en tres tamaños (ciclomaltohexaosa, heptaosa y octaosa; α -, β - y γ -CD, respectivamente), supone sin embargo una limitación importante.

En la segunda parte de esta memoria se discutirán los esfuerzos realizados en esta Tesis para desarrollar un nuevo tipo de gliconanocavidades no naturales, conceptualmente diferentes de las CDs, basadas en el disacárido α,α' -trehalosa, para el que se ha propuesto el término genérico de “ciclotrehalanas” (CTs).¹⁵ Estos glicooligómeros cíclicos han sido diseñados para promover interacciones entre la cara β de los azúcares constituyentes y la molécula huésped incluida.

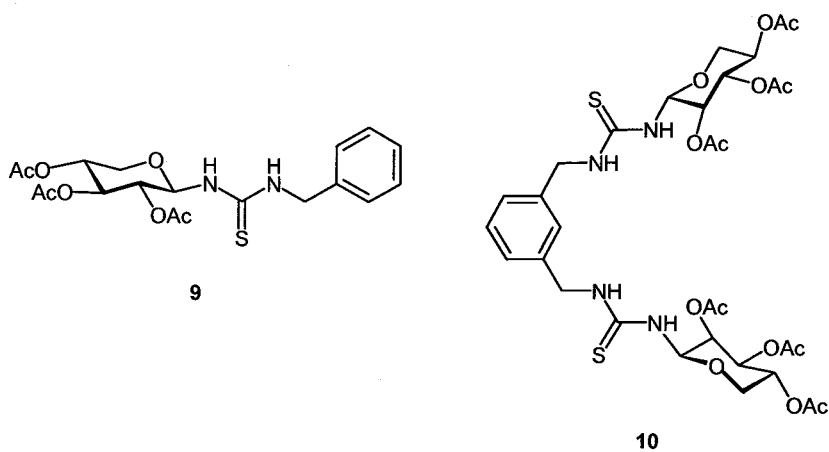
Las estructuras de los nuevos compuestos preparados en el curso de este trabajo y de los correspondientes precursores se detallan a continuación:

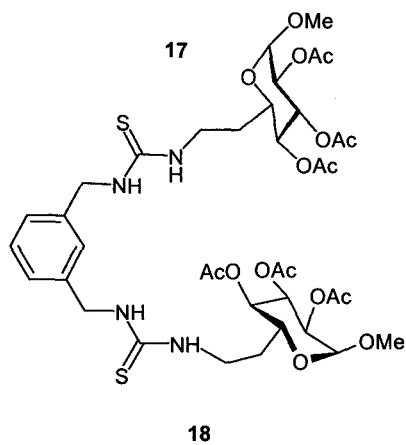
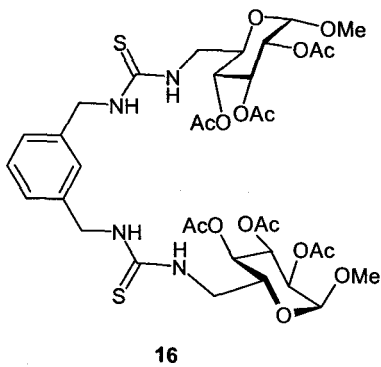
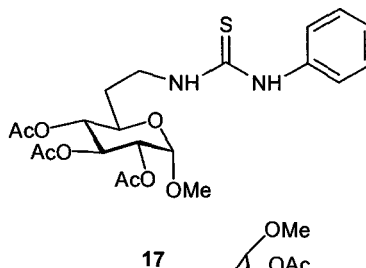
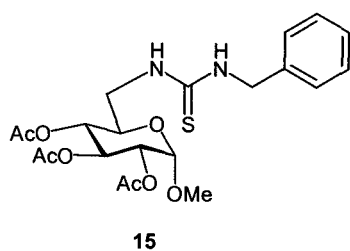
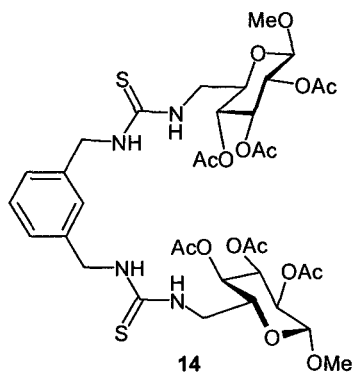
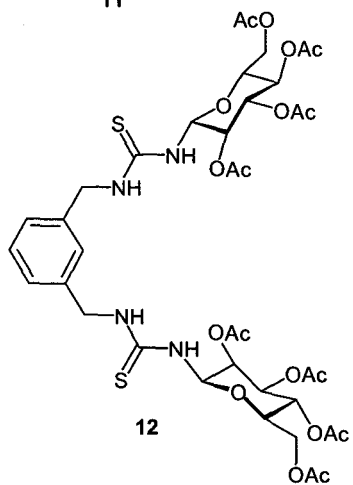
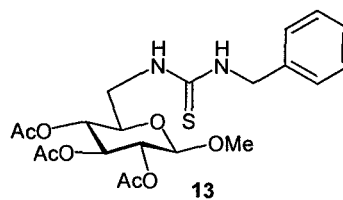
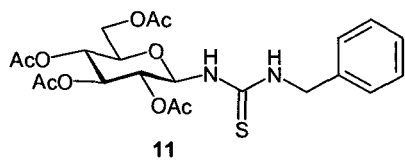
Receptores de tipo podando

Receptores modelo monotípicos y ditípicos

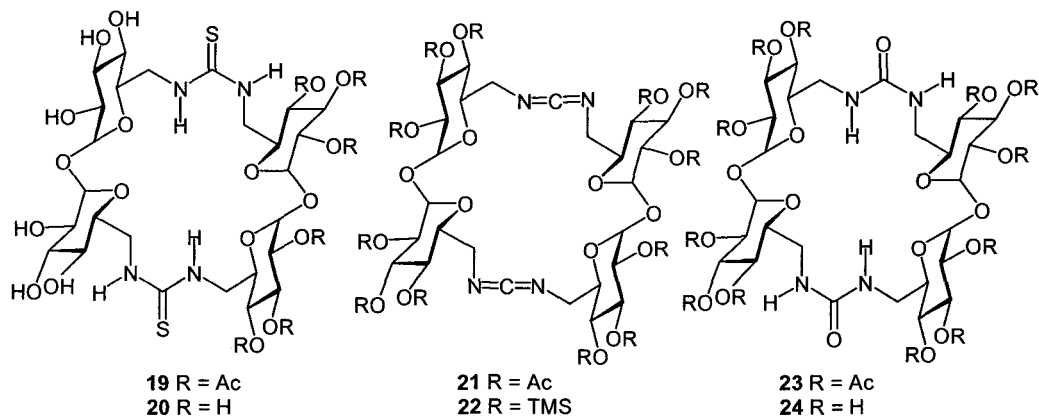


Receptores monotípicos y ditípicos derivados de carbohidratos

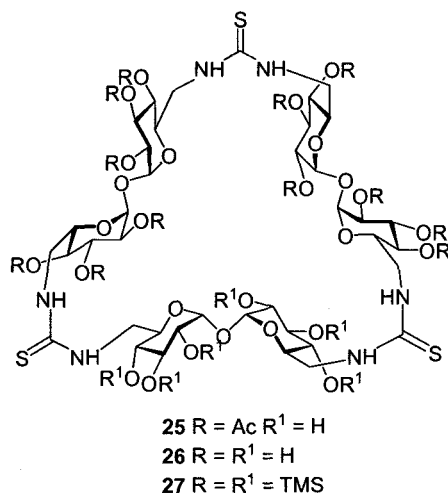


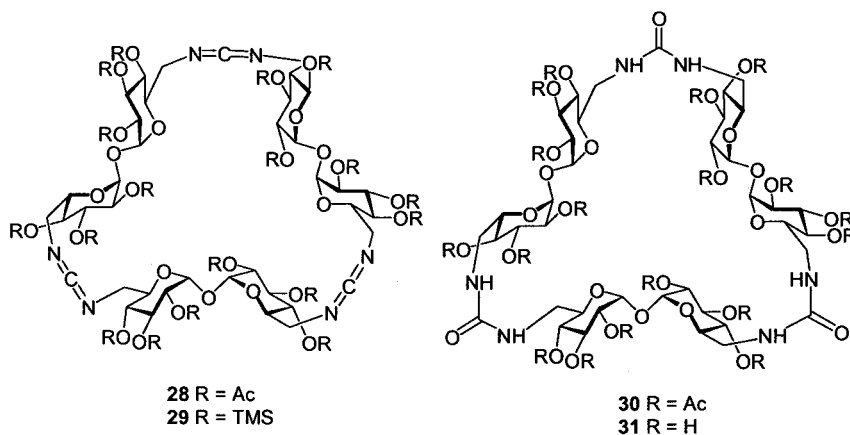


Ciclotrehalanas diméricas



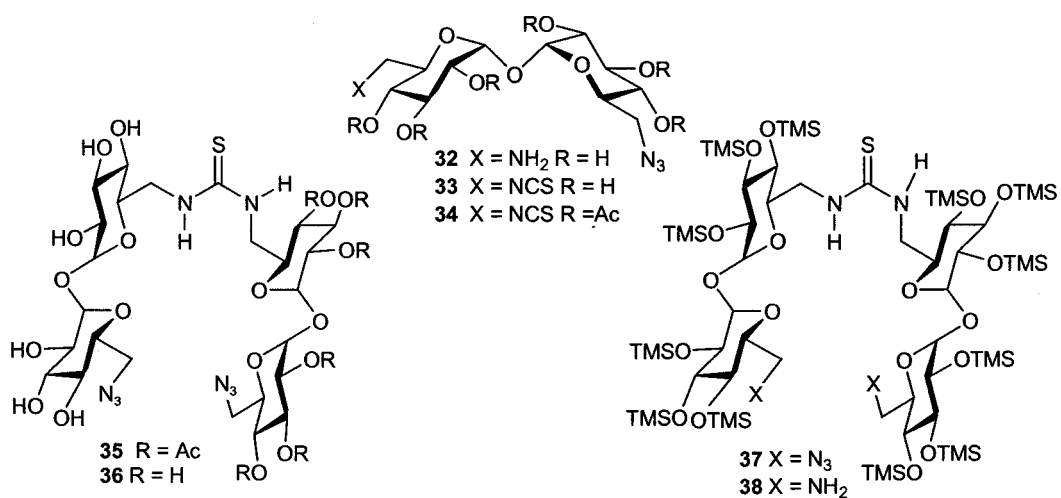
Ciclotrehalanas triméricas

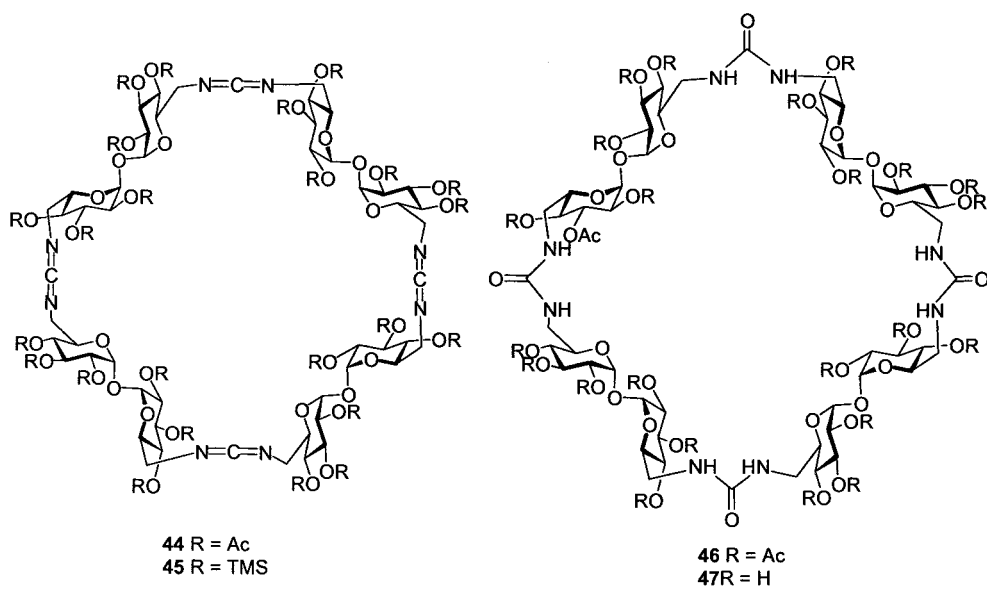
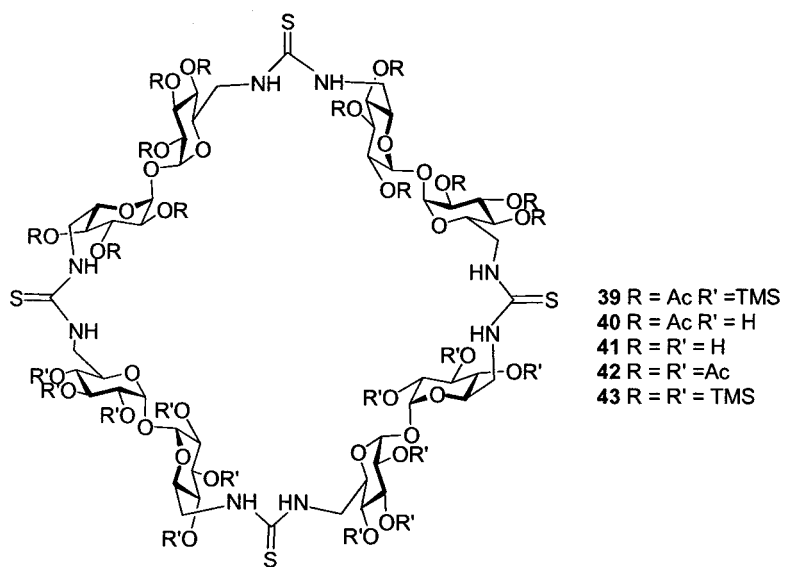




Ciclotrehalanas tetraméricas

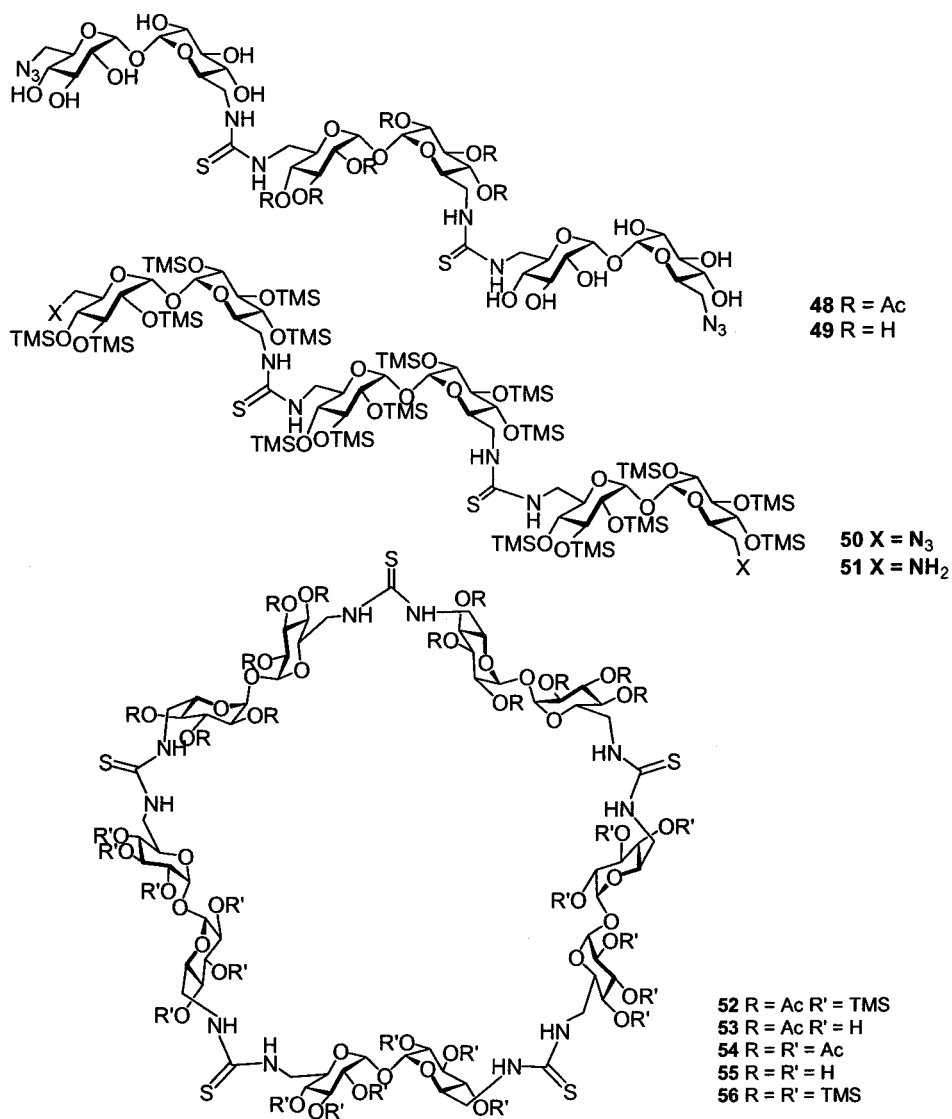
Precursores lineales y macrocilos

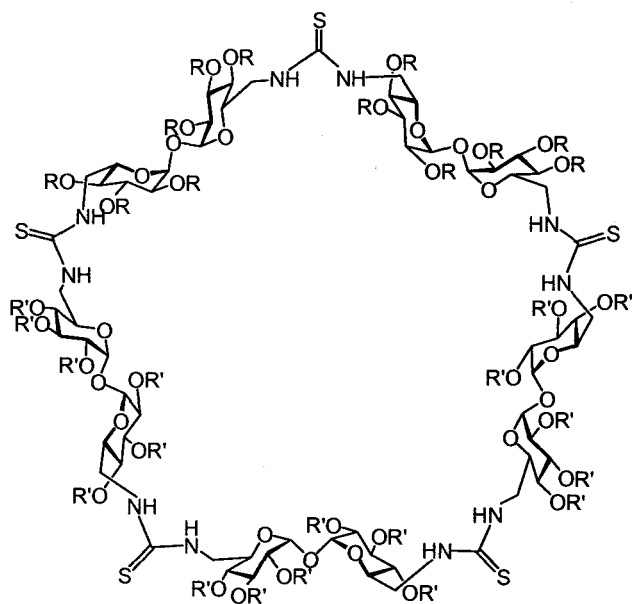
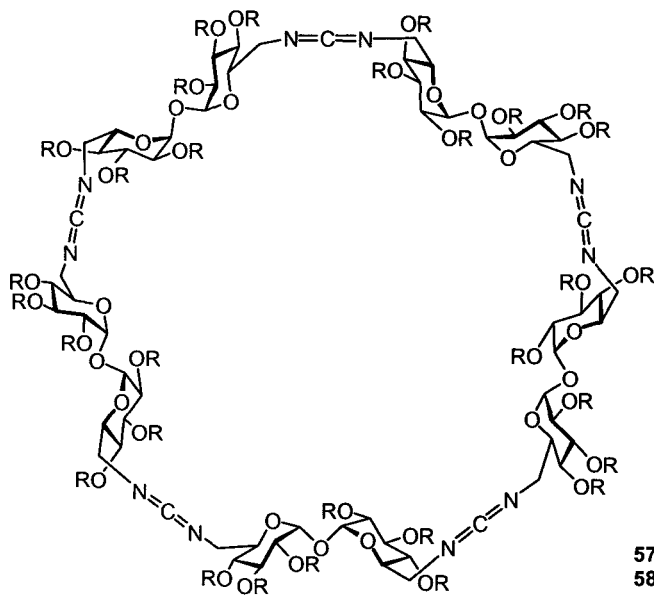




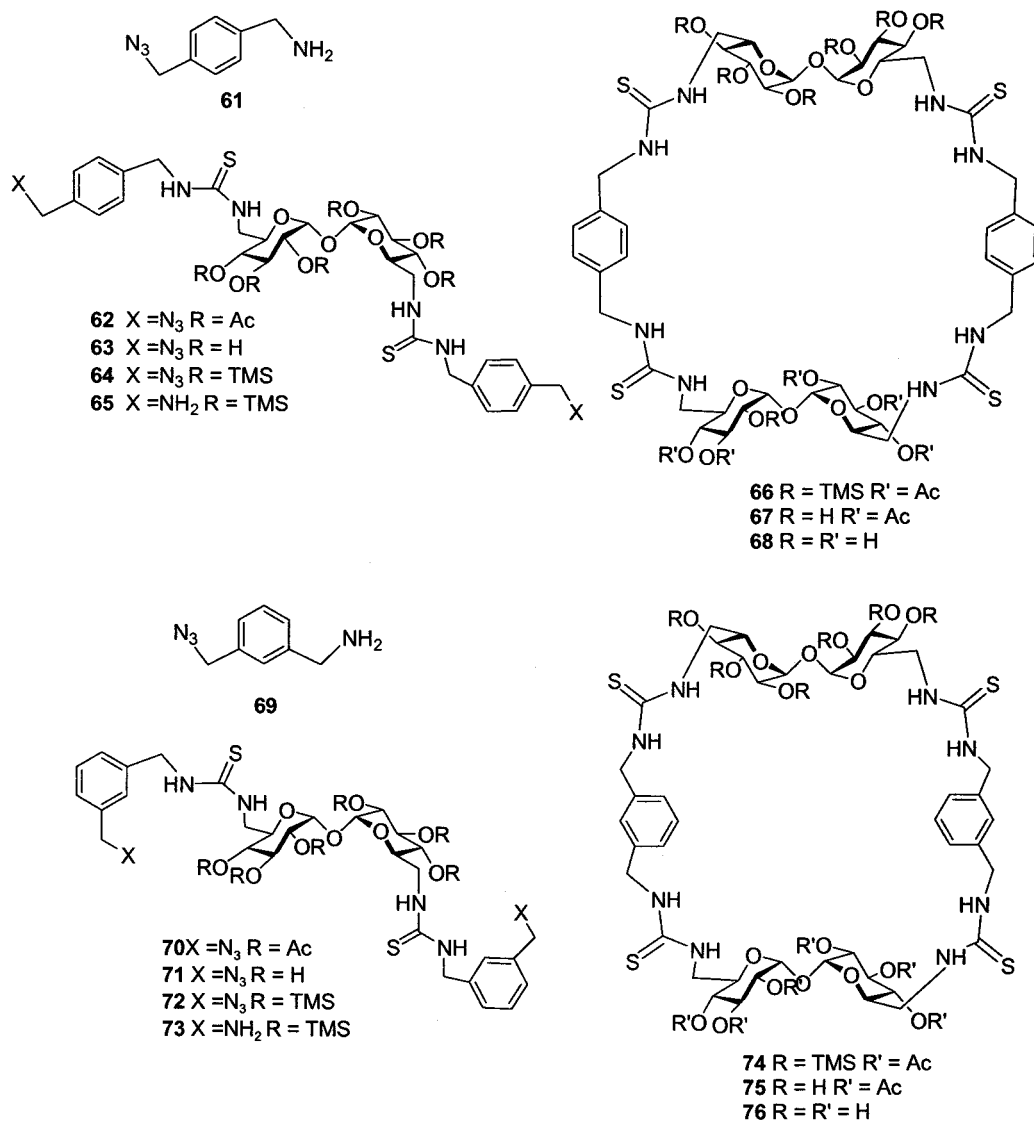
Ciclotrehalanas pentaméricas

Precursores lineales y macrociclos





Macrociclos híbridos trehalosa-xilileno



**2. RECEPTORES DE TIPO PODANDO :
DETECCIÓN DE ESTRUCTURAS
SECUNDARIAS INDUCIDAS POR
CARBOHIDRATOS**

2. RECEPTORES DE TIPO PODANDO: DETECCIÓN DE ESTRUCTURAS SECUNDARIAS INDUCIDAS POR CARBOHIDRATOS.

2.1. Antecedentes bibliográficos.

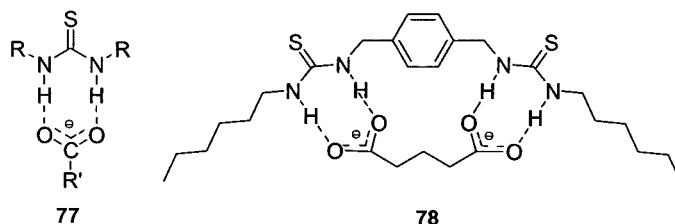
A la hora de diseñar receptores artificiales para el estudio de interacciones entre carbohidratos y otras moléculas caben dos aproximaciones: (a) receptores que incorporan carbohidratos en su estructura (como las CDs) o (b) receptores que reconocen carbohidratos. Todos los receptores preparados en esta Tesis responden al primer tipo. Unos, con estructura de podandos, han sido diseñados para el estudio de interacciones por enlaces de hidrógeno y otros (macrociclos) como una alternativa a las CDs para el estudio de interacciones hidrófobas en agua. Tanto los primeros como los segundos incorporan grupos tiourea en su estructura, lo que proporciona unos excelentes puntos de anclaje para el establecimiento de enlaces de hidrógeno y les dota de una movilidad restringida asociada al carácter parcial de doble enlace de las uniones N-C(=S). Además, la eficacia con que puede generarse este grupo funcional simplifica significativamente la síntesis, especialmente en el caso de estructuras macrocíclicas mixtas carbohidrato-tiourea. En este apartado se comentan los resultados más relevantes recogidos en la literatura sobre la utilización del grupo tiourea en la preparación de receptores para el estudio de interacciones dirigidas por enlaces de hidrógeno.

Uno de los objetivos de esta Tesis ha consistido en explotar la capacidad de los protones de NH de tioureas de actuar como donadores fuertes de enlaces de hidrógeno, unido al carácter débil como receptor del azufre tiocarbonílico, en el diseño de sistemas que permitan identificar estructuras secundarias inducidas por carbohidratos. Las investigaciones llevadas a cabo en este sentido se sustentan en los trabajos recogidos en la bibliografía sobre utilización de grupos tiourea como donadores de enlaces de hidrógeno bidentados en química supramolecular, propiedades conformacionales y de complejación de aniones de tioureas de carbohidratos y posible influencia de enlaces de hidrógeno de

largo alcance de tipo $O\cdots HN$ en la conformación preferida de glicooligómeros y glicopéptidos. Los tres aspectos mencionados se comentan en estos antecedentes. Los ejemplos que se presentan han sido seleccionados para ilustrar los conceptos fundamentales directamente relacionados con las nuevas investigaciones y no pretenden ser una revisión exhaustiva.

Receptores de tipo podando con segmentos de tiourea.

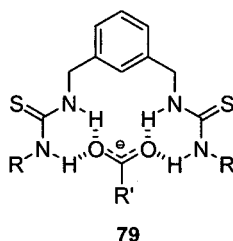
La efectividad del grupo tiourea como donador de enlace de hidrógeno bidentado fue puesta de manifiesto por Hamilton y colaboradores en 1993.¹⁶ En un trabajo pionero, estos autores estudiaron la eficacia de tioureas N,N' -disustituídas como receptores neutros de aniones carboxilatos, proponiendo una estructura con dos enlaces de hidrógeno y cuatro centros para el correspondiente complejo **77**. Asimismo, demostraron que el segmento de tiourea puede incorporarse como elemento de reconocimiento de grupos carboxilato en estructuras más elaboradas, diseñando el receptor **78** para el reconocimiento de dicarboxilatos. El complejo formado entre **78** y el dianión glutarato mostró una estabilidad sin precedentes para receptores neutros, con una constante de asociación K_{as} de $10^4 M^{-1}$ en un disolvente fuertemente competitivo como el dimetilsulfóxido.



Un análisis de la energía libre de activación para el giro alrededor de los enlaces $N-C(=S)$ en tioureas en presencia y en ausencia de anión carboxilato indicó que la

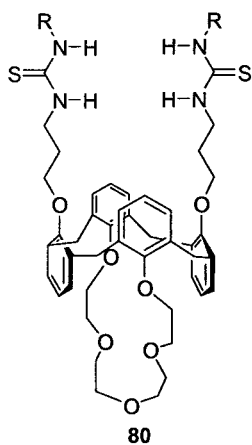
existencia de un equilibrio rápido degenerado entre complejos monodentados es también compatible con los datos experimentales.¹⁷ En cualquier caso, la formación de complejos estables requiere forzosamente la participación del rotámero *Z,Z* del grupo tiourea. La incorporación de subunidades de tiourea en el diseño de receptores de tipo podando para el reconocimiento de grupos aceptores complementarios como carboxilato, sulfonato o nitronato, compatibles con el modelo de enlaces de hidrógeno bidentados de cuatro centros, ha sido desarrollada posteriormente por los grupos de Hamilton¹⁸ y Wilcox,¹⁹ y ha sido también aprovechada en el diseño de sistemas de detección (sensores) mediante la incorporación de grupos tiourea sobre soportes fluoróforos.²⁰

La utilización de un espaciador de *m*-xileno en la preparación de receptores de tipo bis(tiourea), en lugar del *p*-xileno introducido por Hamilton, origina un nuevo modelo de interacción con aniones carboxilato en el que los cuatro pares de electrones no compartidos de los átomos de oxígeno están involucrados (cuatro enlaces de hidrógeno, seis centros). Este diseño, desarrollado por Umezawa y colaboradores,²¹ resulta además particularmente eficaz para la complejación del anión bifosfato. Aunque en algunos casos pueden producirse fenómenos de autoasociación del receptor,²² a concentraciones suficientemente bajas este proceso no compite con la formación del complejo **79**.

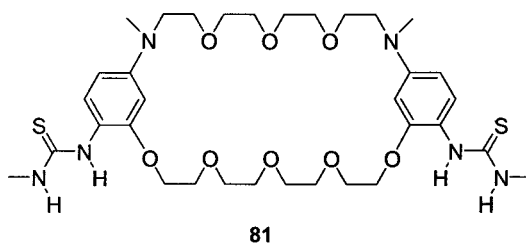


Reinhoudt y colaboradores han desarrollado una serie de receptores politioureidos para la complejación de aniones esféricos (dihidrogenofosfato y halogenuros) mediante enlaces de hidrógeno basados en la funcionalización de cavitandos (calix[4]arenos, resorcinarenos) con grupos tiourea.²³ El mismo grupo ha desarrollado receptores ditópicos que, utilizando un cavitando como plataforma, disponen de un sitio para el

reconocimiento de aniones formado por tioureas y otro para el reconocimiento de cationes consistente en un éter corona (por ejemplo, **80**).²⁴



Recientemente, Kubo y colaboradores²⁵ han publicado la síntesis de un receptor (**81**) que, como en el caso anterior, incorpora un éter corona y grupos tiourea. En este caso, la formación del complejo entre el éter corona y el catión potasio origina un cambio conformacional que dispone los grupos tiourea de manera adecuada para la complejación eficaz del anión $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})^-$.



Propiedades conformacionales y de complejación de tioureas que incorporan carbohidratos.

A pesar de la amplia bibliografía existente sobre tioureas lineales de azúcares,²⁶ no existen muchos antecedentes sobre su aplicación en química supramolecular. En nuestro grupo de investigación nos hemos interesado en el diseño de receptores derivados de carbohidratos que favorezcan los enlaces de hidrógeno y que nos permitan obtener información termodinámica sobre la energía de los procesos de reconocimiento en los que éstos intervienen. Con ese objetivo, en trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación se prepararon receptores artificiales que incorporan la agrupación tiourea, y se han estudiado las posibles interacciones mediante enlaces de hidrógeno con centros aceptores como los átomos de oxígeno presentes en carbohidratos o en otros ligandos. Estos trabajos, que se comentan a continuación, han puesto de manifiesto la influencia decisiva que tienen las interacciones intramoleculares, responsables de la conformación del receptor, en sus propiedades supramoleculares.

Las propiedades conformacionales de una molécula determinan, en principio, su capacidad para formar complejos supramoleculares estables. La existencia de interacciones intramoleculares que compitan con la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares y la naturaleza de los sustituyentes en la vecindad del sitio de unión puede afectar drásticamente las propiedades de complejación. Estudios de RMN a temperatura variable han mostrado que las glicosiltioureas per-*O*-acetiladas adoptan exclusivamente la configuración *Z* en el enlace azúcar—NH—C(=S), con el protón de NH y el protón H-1 en disposición anti, mientras que en los derivados con una función tiourea en un carbono primario están presentes los dos rotámeros, *Z* y *E*.^{26b} De acuerdo con estas consideraciones, para la bis-glicosiltiourea **82** sólo se observa por RMN a baja temperatura un único conformero asignado a la disposición *Z,Z*, mientras que la tiourea unida a través de la posición primaria (**83**) presenta como rotámero mayoritario el *Z,E*, estabilizado por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular de siete vértices

entre el NH-trans y el oxígeno endocíclico, y sólo un 20% del rotámero activo *Z,Z*. Ésto se traduce en una disminución de la constante de asociación en el segundo caso ($K_{as} = 120 \text{ M}^{-1}$ frente a $K_{as} = 210 \text{ M}^{-1}$), ya que establecer una interacción bidentada lleva asociado el coste energético de romper un enlace de hidrógeno preexistente en el receptor (Figura 3).²⁷

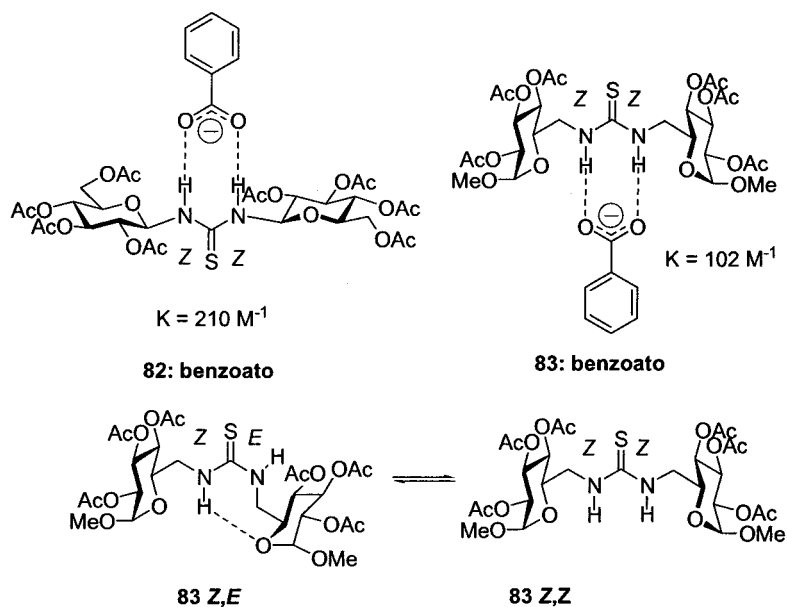


Figura 3. Estructura de los complejos de las tioureas **82** y **83** con el anión benzoato. Equilibrio rotamérico *Z,E* / *Z,Z* para la tiourea **83**.

La identificación de la existencia de estructuras secundarias favorecidas y de interacciones intramoleculares en glicoconjugados es, por tanto, un aspecto importante a la hora de diseñar receptores artificiales basados en carbohidratos. La combinación adecuada de varios motivos de reconocimiento en un mismo receptor permitiría abordar el reconocimiento selectivo de moléculas más complejas. Con objeto de profundizar en el estudio de los procesos de reconocimiento molecular que implican azúcares, nuestro grupo de investigación ha descrito la preparación de receptores multitópicos basados en carbohidratos con uniones de tipo tiourea (**84**, **85**) y ha examinado sus propiedades de

complejación frente al anión glutarato y al octil β -D-glucopiranosido.²⁸ Para promover las interacciones cooperativas y facilitar el análisis por ^1H RMN se escogió el sistema de *p*-xilileno bis(tiourea), de simetría C_2 , incorporando funciones tiourea adicionales y uniones de *m*-xilileno para modificar el tamaño de la cavidad. La determinación de las constantes de asociación puso de manifiesto la importancia de la preorganización de los centros donadores de enlaces de hidrógeno en el caso de interacciones fuertes (tiourea-carboxilato) mientras que en el caso de afinidades débiles (tiourea-grupos hidroxilo) el proceso de reconocimiento se ve favorecido por la máxima superficie de contacto. El receptor tetratópico **84** forma un complejo de estequiometría 1:1 con el anión glutarato tanto en CDCl_3 como en DMSO-d_6 , con valores de $K_{as} > 10^6 \text{ M}^{-1}$, muy superiores a las del ligando diatópico. En contraste, los experimentos de complejación frente al octil glicopiranosido indican que es el receptor ditópico **85** el que da lugar a la interacción más fuerte ($K_{as} = 900 \text{ M}^{-1}$ frente a 314 M^{-1}) (Figura 4).

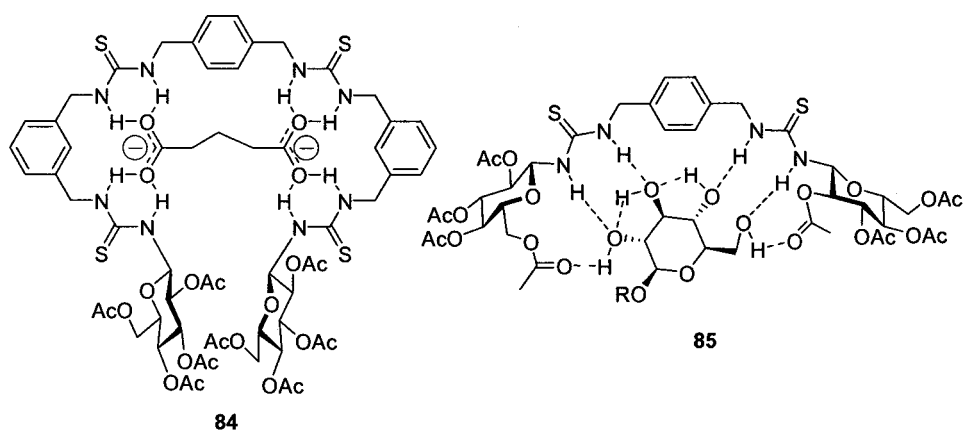


Figura 4. Estructura probable de los complejos 1:1 de los receptores tetratópico (**84**) y ditópico (**85**) frente al anión glutarato y al octil glucopiranosido.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la síntesis de glucooligómeros que alternan unidades de β -D-glucopiranososa y segmentos de tiourea uniendo las posiciones C-1 y C-6 (**86**) o C-1 y C-3 (**87**) de los monosacáridos (Figura 5).

Estos pseudodisacáridos exhiben en disolución un equilibrio conformacional entre los rotámeros (Z,E) y (Z,Z) en cada unión tiourea.²⁹

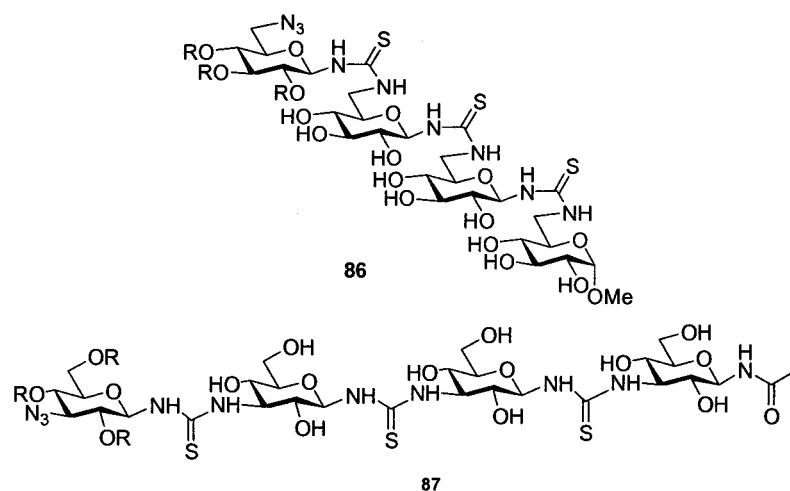


Figura 5. Glicooligómeros lineales β -(1 \rightarrow 6) y β -(1 \rightarrow 3) con uniones de tipo tiourea.

En el caso del glucooligómero disacáridico β -(1 \rightarrow 6) **88**, el espectro registrado en metanol deuterado a 213 K mostró una proporción relativa de rotámeros (Z,E): Z,Z) 1:0.8. Por otro lado, los valores de las constantes de acoplamiento entre los protones metilénicos H-6¹ y H-5¹ en **88** (9.3 y 3.3 Hz) fueron indicativos de una conformación *gauche-trans* alrededor del enlace C-5—C-6, es decir, una disposición *anti* entre el átomo C-4 del anillo y el sustituyente sobre el átomo de carbono metilénico C-6 unido al grupo tiourea. Los espectros de ¹H y ¹³C RMN de los oligómeros acetilados superiores registrados en metanol deuterado a baja temperatura (243-263 K) mostraron una gran complejidad, indicativa de la existencia de un proceso de interconversión entre varias formas rotaméricas. Probablemente, el comportamiento rotacional de cada grupo tiourea es independiente de la presencia de otros grupos en la cadena oligomérica. El equilibrio conformacional en un oligómero puede explicarse como la suma de las (n-1) probabilidades rotacionales individuales (Z,E) y (Z,Z) (Figura 6).

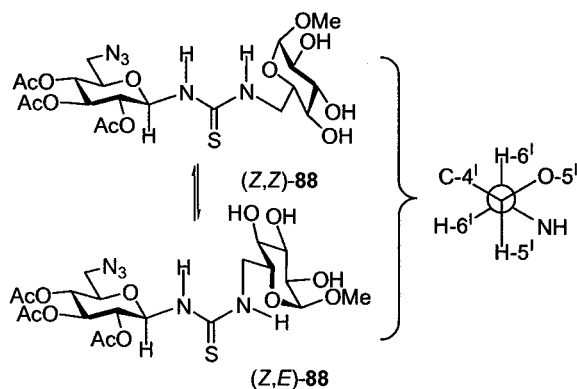


Figura 6. Equilibrio entre los rotámeros *Z,Z* y *Z,E* para el pseudodisacárido **88**. Proyecciones de Newman indicativas de la disposición *gauche-trans* alrededor del enlace C-5—C-6.

En el caso de disoluciones acuosas de los glucooligómeros desprotegidos, cabe esperar una mayor proporción de rotámeros *Z,Z* en los segmentos de tiourea, debido a la formación de enlaces de hidrógeno de tres vértices entre éstos y las moléculas de agua, de acuerdo con los resultados anteriores de nuestro grupo (Figura 7A).

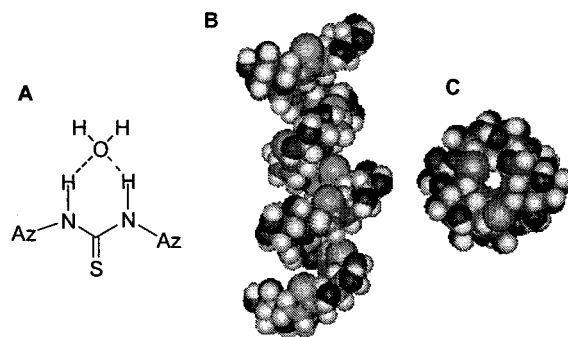


Figura 7. Enlaces de hidrógeno de tres centros entre grupos tiourea en configuración *Z,Z* y moléculas de agua (A) y estructura helicoidal que resultaría para glucooligómeros con uniones β-(1→6) (B, vista de perfil; C, vista superior).

La proyección de la disposición anterior a lo largo de la cadena daría lugar a una conformación de hélice con un sentido de giro a derecha (hélice P) conforme crece la cadena y un paso de hélice de cuatro unidades monosacáridicas (Figuras 7B y 7C).

En el caso del pseudodisacárido **89** con uniones β -(1 \rightarrow 3) se detectaron dos rotámeros en proporción relativa 1:0.65 que se asignaron a los conformeros (Z,E) y (Z,Z), respectivamente. Como en el caso de la serie de glucooligómeros β -(1 \rightarrow 6), los espectros de RMN a baja temperatura de los oligómeros superiores mostraron una gran complejidad debido a la posibilidad de disposiciones (Z,E) y (Z,Z) para todos los grupos tiourea de la cadena (Figura 8).

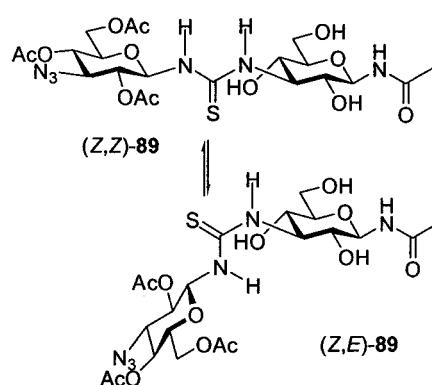


Figura 8. Equilibrio entre los rotámeros Z,Z y Z,E para el pseudodisacárido **89**.

Cabe esperar que, al igual que en la serie con uniones β -(1 \rightarrow 6), la disposición Z,Z en los segmentos de tiourea esté favorecida en los compuestos totalmente desprotegidos. Esta situación, al propagarse por la cadena del glucooligómero daría lugar también a una arquitectura helicoidal que, como en del caso anterior, crecería hacia la derecha con un paso de hélice de cinco unidades (Figura 9).

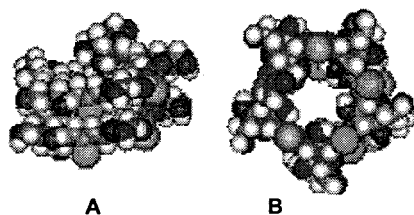


Figura 9. Estructura helicoidal que resultaría para glucooligómeros con uniones β -(1 \rightarrow 3) (A, vista de perfil; B, vista superior).

Los glicooligómeros con uniones intersacarídicas de tipo pseudoamida son elementos de base atractivos para el diseño de receptores abióticos capaces de establecer interacciones específicas con los ácidos nucleicos. Estas funcionalidades actuarían como puntos de anclaje para los grupos fosfato, en tanto que los carbohidratos modularían la interacción mediante dos posibles mecanismos: induciendo conformaciones definidas en grupos pseudoamida adyacentes, y por tanto arquitecturas globales características, y estableciendo interacciones secundarias con la cadena del oligonucleótido. Utilizando pseudodi- (90-92) y pseudotrisacáridos (93-95) con uniones β -(1 \rightarrow 6) nuestro grupo ha mostrado la importancia de la preorganización del sitio de enlace para favorecer enlaces de hidrógeno multitópicos (Figura 10).³⁰

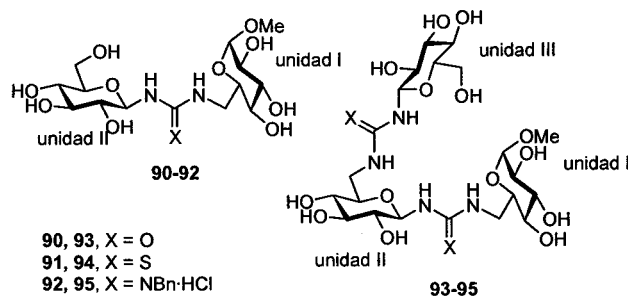


Figura 10. Oligómeros con puentes de tipo pseudoamida utilizados en el estudio.

Los derivados de tipo guanidinio (**92,95**) mostraron valores de constantes de asociación (K_{as}) frente al fosfato de dimetilo y al fosfato de difenilo, como ejemplos de ligandos monaniónicos y polianiónicos, superiores a los derivados neutros de urea (**90, 93**) o tiourea (**91, 94**) (K_{as} 48-60 M^{-1} para complejos 1:1 con el dianión fenilfosfato). Sorprendentemente, los oligómeros de tiourea mostraron constantes de asociación del mismo orden de magnitud (K_{as} 25-40 M^{-1}), mucho más altos que los observados para los análogos de tipo urea (K_{as} 2-3 M^{-1}), lo que se atribuye a la menor acidez del grupo NH de urea y a la menor capacidad de solvatación del grupo tiocarbonilo frente al grupo carbonilo (Figura 11).

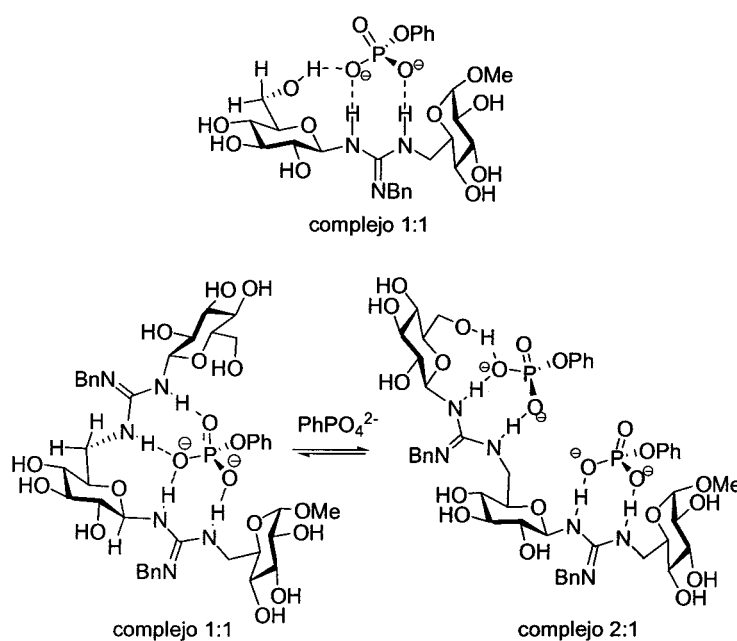


Figura 11. Estructura del complejo 1:1 para el pseudodisacárido **92**. Equilibrio entre los complejos 1:1 y 2:1 para el pseudotrisacárido **93**.

Enlaces de hidrógeno de largo alcance en glicooligómeros y glicopéptidos.

Los ejemplos de estructuras secundarias helicoidales de los glicooligómeros con uniones de tiourea comentadas en el apartado anterior no son, ni mucho menos, un caso aislado. En estos trabajos, la formación de la hélice es el resultado de una propagación, a través de la cadena, de preferencias conformacionales locales. En otros casos, especialmente en glicooligómeros con uniones de amida, se ha observado la existencia de enlaces de hidrógeno de largo alcance que, en función de la configuración del motivo glucídico pueden originar estructuras secundarias bien definidas, comportándose estrictamente como foldámeros.

Por ejemplo, Fleet^{31,32} y col. han preparado carbopeptoides oligoméricos (**96**) a partir de azúcares de estructura furanosídica unidos por puentes de tipo amida que adoptan una estructura secundaria considerablemente estable. Los estudios conformacionales se han llevado a cabo mediante espectroscopia de ¹H RMN y dinámica molecular y han puesto de manifiesto la presencia de una estructura característica de giro-β estabilizada por enlaces de hidrógeno intramoleculares (Figura 12). Los mismos autores³³ han descrito la preparación y el estudio conformacional de un oligómero tetramérico en el que los sustituyentes en C-2 y C-5 del anillo de tetrahydrofurano están en disposición *trans* (**97**) y que no adopta ninguna estructura secundaria, lo que pone de manifiesto que la inversión de un simple estereocentro es capaz de inducir cambios conformacionales significativos. Es interesante destacar que el octámero 2,5-*trans*-disustituido³⁴ **98** puede adoptar una estructura secundaria de hélice-α con giro a la izquierda.

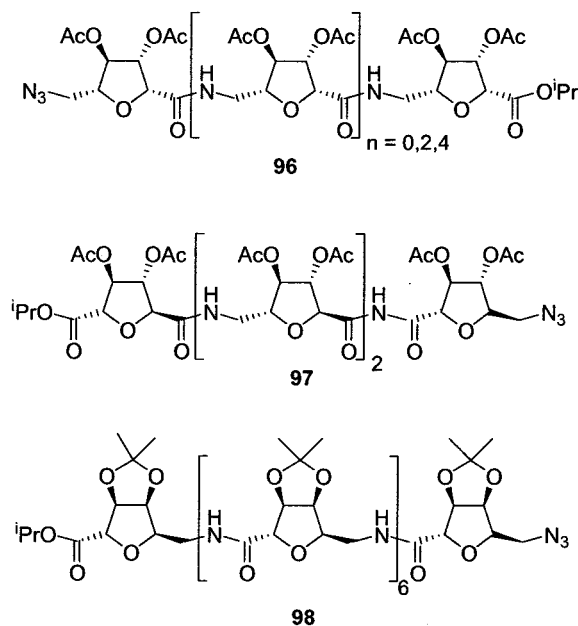


Figura 12. Estructura de carbopeptoides oligoméricos preparados por Fleet.

En sistemas naturales, la presencia de unidades glucídicas tiene frecuentemente un efecto dramático en las propiedades conformacionales y en la actividad biológica de péptidos y proteínas, jugando un papel crítico en una amplia variedad de procesos biológicos que van desde la respuesta inmune hasta el reconocimiento y la adhesión celular. A pesar de ello, en la mayoría de los casos no está claro cómo la porción glucídica interacciona con la cadena polipeptídica para influenciar su conformación.^{8c-f,35} Se han invocado dos posibles mecanismos para explicar el carácter modulador de la conformación que provoca la glicosidación: a) el establecimiento de contactos (hidrofóbicos o mediante enlaces de hidrógeno) cruzados entre centros situados en el péptido y grupos funcionales del carbohidrato y b) la existencia de limitaciones estéricas impuestas por el volumen que ocupa el sustituyente sacarídico en el espacio conformacional accesible para el péptido. El balance entre estos dos factores es, no obstante, difícil de predecir y de caracterizar.

O'Connor e Imperiali^{8a} han preparado una serie de *N*-glicopéptidos (**99-102**) en los que han llevado a cabo modificaciones sistemáticas en el residuo de azúcar, en concreto la presencia y posición de grupos *N*-acetilo, y han puesto de manifiesto que cambios sutiles en la estructura de los carbohidratos tienen un impacto enorme en la conformación del glicopéptido. Sus conclusiones apuntan a que los grupos *N*-acetilo de las unidades de carbohidratos juegan un papel crítico para la adopción de una estructura de giro- β del péptido, debido esencialmente a interacciones estéricas (Figura 13).

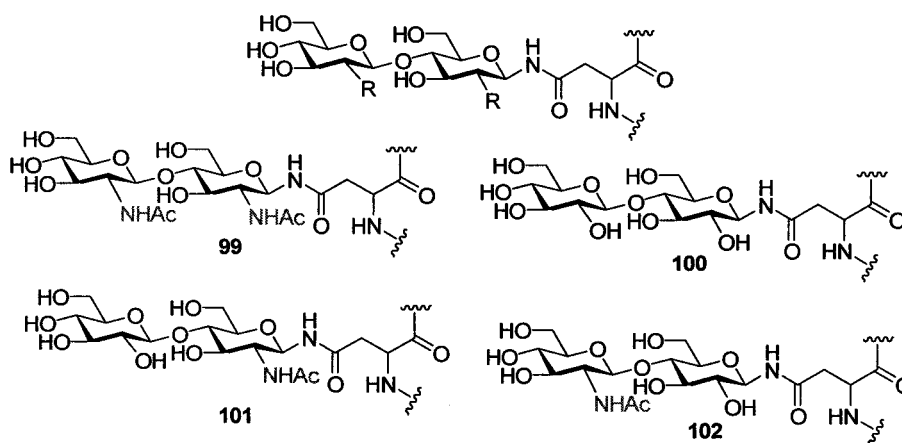


Figura 13. Estructura de *N*-glicopéptidos modificados preparados por O'Connor.

Wong y colaboradores^{8b} han llevado a cabo estudios conformacionales en una serie de O-glicopéptidos sintéticos relacionados con el fragmento de tipo mucina (rico en serina y treonina) de la molécula de adhesión celular de la addressina de mucosa-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1; MadCAM-1). Sobre la base de la información estructural obtenida por RMN, modelización molecular y cálculos de mecánica molecular, los autores proponen que las diferencias en las propiedades conformacionales pueden racionalizarse en términos de un balance entre interacciones hidrófobas (carbohidrato-péptido) e hidrófilas (carbohidrato-carbohidrato y carbohidrato-agua). Estudios más recientes de Mondelli y colaboradores sobre homooligómeros

peptídicos *N*-glicosidados (**103**) apoyan la importancia de las interacciones hidrofílicas carbohidrato-agua en la conformación de los glicopéptidos (Figura 14).³⁶

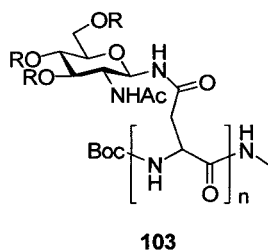


Figura 14. Estructura de los oligómeros peptídicos glicosilados preparados por Mondelli.

A pesar de que tanto los péptidos como los carbohidratos presentan numerosos centros aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno y de que la importancia de éstos en las propiedades conformacionales de oligosacáridos y polipéptidos está bien establecida, las evidencias de posibles enlaces de hidrógeno cruzados en glicopéptidos son muy escasas.

Craik y colaboradores³⁷ han estudiado los efectos de la glicosidación en el glicopéptido antimicrobiano drosocina. El análisis de los desplazamientos químicos de los protones aromáticos en el péptido glicosidado (**104**) y no glicosidado sugiere la existencia de un enlace de hidrógeno de largo alcance que implicaría el NH amídico del residuo de arginina y al disacárido (Figura 15).

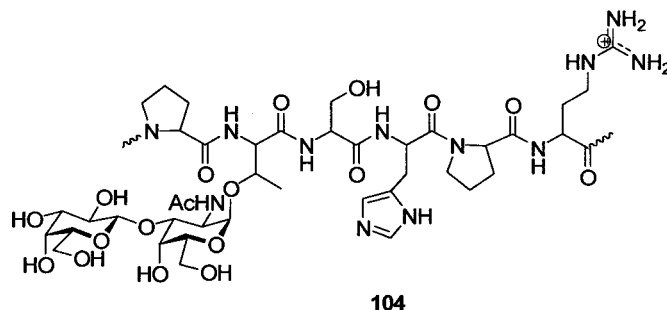


Figura 15. Estructura del péptido glicosidado preparados por Craik.

Davis y col.³⁸ han descrito un ejemplo de implicación de los átomos de oxígeno del anillo de azúcar en enlaces de hidrógeno de largo alcance que estabilizaría la estructura secundaria en un glicopéptido. Empleando técnicas de fluorescencia, dicroísmo circular y RMN, han determinado la influencia de la *N*-glicosilación en la estructura de *N*-glicopéptidos flexibles. La presencia de un sustituyente de naturaleza glucídica altera la conformación del esqueleto perturbando la estructura de la hélice α . Los espectros de RMN del glicopéptido **105** en una mezcla DMSO- CD_2Cl_2 no mostraron cambios en el desplazamiento químico de NH con la concentración, lo que apoyaría la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular de quince miembros entre un átomo de oxígeno del azúcar y uno de los grupos NH del péptido (Figura 16). Este plegamiento estabilizado mediante un enlace de hidrógeno de largo alcance, similar a los encontrados en foldámeros de tipo β - o γ -peptídico, es de gran importancia para la actividad del glicopéptido, de modo que una modificación química que impida la formación de dicho enlace de hidrógeno inhibe su actividad biológica.

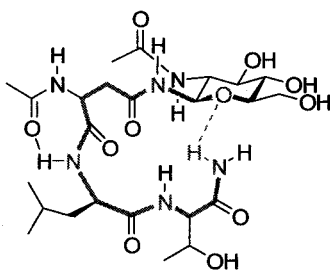
**105**

Figura 16. Estructura secundaria inducida por enlace de hidrógeno intramolecular de quince miembros azúcar-NH.

2.2. Resultados y Discusión.

El trabajo desarrollado en la primera parte de la Tesis tiene como objetivo obtener información sobre el potencial de los carbohidratos para inducir estructuras secundarias mediante su participación en enlaces de hidrógeno de largo alcance en sistemas que los contengan. Dado que los enlaces de hidrógeno intermoleculares juegan un papel importante en fenómenos de reconocimiento específico carbohidrato-proteína, es lógico esperar que éstos se produzcan también intramolecularmente en glicopéptidos y glicoproteínas, y que contribuyan en cierta medida al efecto modulador de la conformación que la porción glucídica tiene en estos glicoconjugados. En concreto, nos planteamos detectar los requerimientos estructurales necesarios para que se establezcan enlaces de hidrógeno de largo alcance entre protones pseudoamídicos de NH y centros receptores oxigenados del carbohidrato. Una preferencia conformacional local inducida por un plegamiento de este tipo podría propagarse y amplificarse en una arquitectura compleja, promoviendo una estructura secundaria definida.

Aunque el estudio de foldámeros conteniendo unidades sacarídicas enlazadas mediante grupos amida ha puesto de manifiesto que éstos pueden adoptar conformaciones de tipo helicoidal estabilizadas mediante enlaces de hidrógeno de largo alcance, en todos los casos tanto los centros donadores como los aceptores se sitúan sobre los grupos amida. Del análisis de la bibliografía se desprende que la probabilidad de que se impliquen en estas interacciones los centros oxigenados del carbohidrato no ha sido investigada, probablemente porque los oxígenos carbonílicos de los grupos amida son, en principio, mejores aceptores de enlaces de hidrógeno. Esta interferencia podría eliminarse en gran medida reemplazando los grupos carbonilo por grupos tiocarbonilo, aceptores mucho más débiles. Partiendo de esta idea e inspirados por el trabajo de Davis y colaboradores³⁸ sobre el papel decisivo de un enlace de hidrógeno de quince vértices en la conformación activa del glicopéptido Ac-Gln(β 1-N-GlcNAc)Leu-Thr-NH₂, hemos diseñado una serie de receptores que permiten identificar y cuantificar este elemento

estructural concreto y su capacidad de inducir estructuras secundarias en un sistema modelo.

Con objeto de estudiar la implicación de los oxígenos de los anillos de azúcar en la formación de estos enlaces de hidrógeno de quince miembros nos hemos propuesto la síntesis de receptores de tipo podando que permitan su formación. Se ha escogido un diseño basado en sistemas de simetría C_2 , que favorezcan interacciones concertadas que conduzcan a la formación de estructuras helicoidales y que faciliten, al mismo tiempo, el análisis por RMN. Para demostrar este concepto, hemos seleccionado como elemento estructural central un fragmento de *m*-xilileno bis(tiourea) al que se unirían los elementos sacarídicos. La unidad de *m*-xilileno es suficientemente flexible y puede actuar como centro de inversión de estructuras helicoidales, permitiendo la formación de hélices tanto a izquierda (*M*) como a derecha (*P*).³⁹ Esto hace posible, en principio, caracterizar la capacidad de un motivo glucídico para inducir un determinado sentido de giro tras participar en enlaces de hidrógeno intramoleculares (Figura 17).

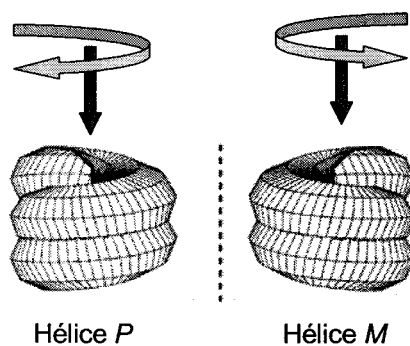


Figura 17. Representación esquemática de las dos posibles orientaciones enantioméricas de una hélice. Las flechas rojas indican el eje de la hélice y las azules el sentido de giro que determina la notación *P* (a derecha) o *M* (a izquierda).

Por otro lado, el equilibrio conformacional *Z,E* en las tioureas es lento en la escala de tiempo de los desplazamientos químicos, lo que debe permitir demostrar,

mediante espectroscopia de RMN dinámica, la existencia de un modo de plegamiento determinado cuando éste se produzca. Además, el grupo tiourea puede constituir enlaces de hidrógeno complementarios con grupos aceptores de modo específico, por lo que este diseño debe facilitar el establecimiento de correlaciones entre la estabilidad de la estructura secundaria inducida en el receptor y su capacidad de complejación (Figura 18).

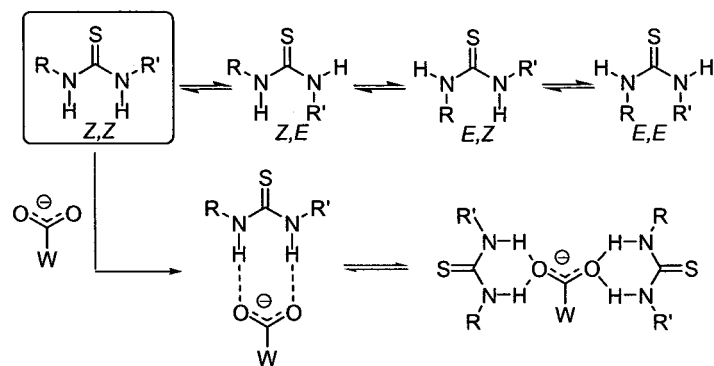


Figura 18. Posibles formas rotaméricas alrededor de los enlaces $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})$ de un grupo tiourea (la forma E,E está generalmente ausente, salvo en tioureas cíclicas, debido al impedimento estérico entre los grupos R y R') y ejemplos de geometrías de complejos supramoleculares con aceptores bidentados de tipo carboxilato.

Con objeto de determinar si los criterios de diseño comentados son efectivamente apropiados para detectar enlaces de hidrógeno de quince vértices de tipo $\text{O}\cdots\text{HN}$, hemos abordado en primer lugar la síntesis de derivados de *m*-xilileno bis(tiourea) que incorporan segmentos de tipo 4- o 5-hidroxibutilo, eventualmente O-sustituidos y el estudio de las propiedades conformacionales en comparación con las correspondientes benciltioureas monotópicas, así como su capacidad para formar complejos con el anión benzoato (Figura 19).

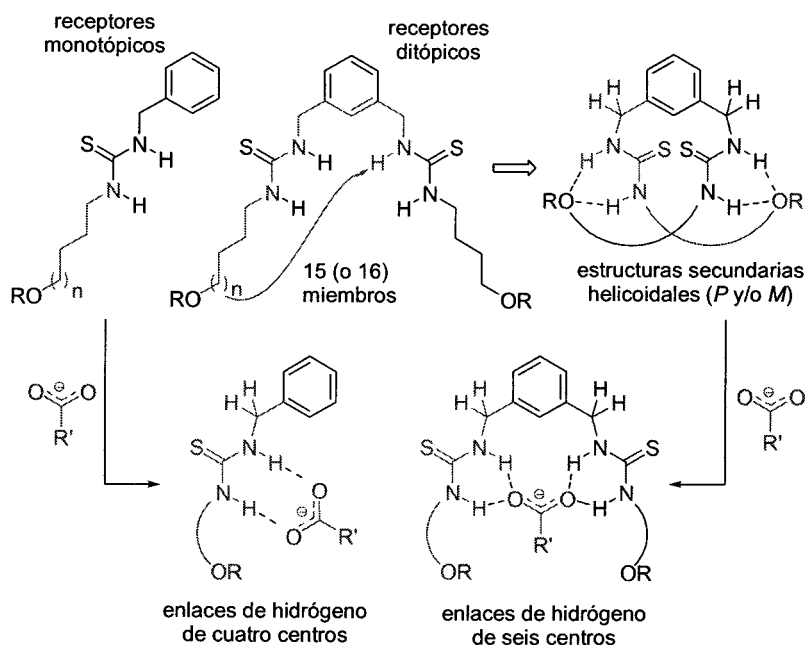
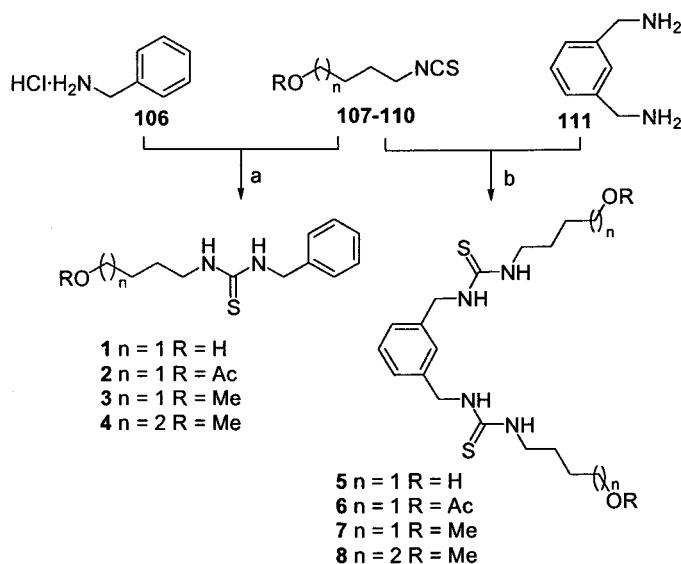


Figura 19. Representación esquemática de los derivados de benciltiourea (monotópicos) y *m*-xilileno bis(tiourea) (ditópicos) objeto de este estudio y posible formación de estructuras secundarias helicoidales (enlaces de hidrógeno intramoleculares) así como de complejos 1:1 con aniones carboxilato.

Los compuestos preparados incorporan segmentos isostéricos con átomos de nitrógeno y oxígeno separados por seis enlaces (1-3) o siete enlaces (4) en el caso de los derivados monotópicos y catorce (5-7) o quince enlaces (8) en el caso de los ditópicos. Los receptores monotópicos 1, 2, 3 y 4 se prepararon por acoplamiento de hidrocloreuro de bencilamina (106) y los correspondientes 4- o 5-hidroxi(acetoxi, metoxi)butil o pentil isotiocianatos⁴⁰⁻⁴² (107-110). De modo análogo, por adición nucleofílica de dos equivalentes de los mismos isotiocianatos al 1,3-bis(aminometil)benceno (111) se aislaron los receptores tetradentados 5, 6, 7 y 8. Todas las reacciones se llevaron a cabo en diclorometano a temperatura ambiente y transcurrieron con buenos rendimientos (Esquema 1). La estructura de los nuevos compuestos preparados se ha confirmado mediante sus datos espectroscópicos y analíticos.



Esquema 1. Síntesis de receptores monotópicos y ditópicos de tipo podando. Reactivos y condiciones: a) CH_2Cl_2 , Et_3N , t.a., 20-30 min, 87-99%; 4 h, 99% para **4**; b) CH_2Cl_2 , t.a., 20-30 min, 43-99%; 4 h, 99% para **8**.

El derivado de 1,3-bis[*N'*-(4-hidroxibutil)tioureidometil]benceno **5** resultó demasiado poco soluble en diclorometano como para permitir su análisis conformacional mediante 1H RMN a baja temperatura, por lo que el par **1** / **5** fue descartado en este estudio. Los espectros de 1H RMN de los restantes pares (**2** / **6**, **3** / **7** y **4** / **8**), registrados en $CDCl_3$ a baja temperatura (223 K), confirmaron la validez de la hipótesis de partida (*Figuras 1-9*). Por ejemplo, en el espectro del receptor **3** (*Figura 2*) se observó la presencia de tres sistemas de spin correspondientes al equilibrio rotamérico entre las formas *Z,Z*, *Z,E* y *E,Z* alrededor de los enlaces $NH-C(=S)$, mientras que en el caso del correspondiente derivado ditópico **7** (*Figura 5*) sólo se observan señales para un conformero helicoidal de configuración *Z,Z/Z,Z*, de acuerdo con los datos del espectro NOE correspondiente. Cuando los espectros de 1H y ^{13}C RMN de **3** y **7** se registraron a

temperatura elevada, el intercambio entre rotámeros se hace más rápido y sólo se observa un único juego de señales en ambos casos.

La configuración de los enlaces NH—C(=S) en los diferentes rotámeros se confirmó mediante experiencias de NOE a baja temperatura. En los conformeros *Z,Z* se observó una señal de cruce intensa entre los dos protones de NH situados en disposición relativa 1,3-paralela. En el caso de disposiciones *E,Z* o *Z,E*, el protón situado sobre el átomo de nitrógeno implicado en el enlace *Z* mostró una señal de cruce con alguno de los protones metilénicos situados sobre el átomo de carbono del sustituyente en disposición *E* unido al nitrógeno opuesto. En todos los casos, se cumplió la regla empírica de que los protones unidos al carbono directamente enlazado a los nitrógenos de un grupo tiourea resuenan a campo más bajo cuando la configuración en el enlace correspondiente es *Z* que cuando es *E* (Figura 20).⁴⁶

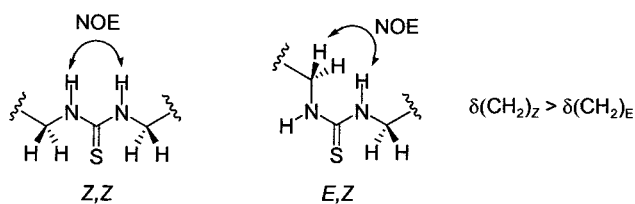


Figura 20. Asignación de la configuración de los enlaces NH—C(=S) en tioureas.

Las diferencias entre los perfiles de los espectros de ^1H RMN de **3** y **7** son especialmente significativas en la región de los protones de NH pseudoamídicos. Estos protones resuenan entre 1.4 y 1.5 ppm a campo más bajo en el caso del derivado ditópico **7**, y su desplazamiento químico es menos sensible a la variación de la temperatura (Tabla 1), sugiriendo su implicación en la formación de enlaces de hidrógeno.

Tabla 1. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los protones NH de tiourea de los compuestos **3** y **7**.

Compuesto	T (°K)	NH	N'H
3	293	6.36	6.23
3(Z,Z)	223	6.87	6.78
3(Z,E)	223	6.99	6.22
3(E,Z)	223	7.25	7.09
7	293	7.50	7.28
7 (Z,Z/Z,Z)	223	7.82	7.64

En los ensayos de complejación con el anión benzoato, el compuesto **3** forma un complejo de estequiometría receptor:huésped 1:1 ($K_{as} = 328 \pm 36 \text{ M}^{-1}$) mientras que la curva de Job y las isotermas de asociación para **7**, obtenidas a partir de datos de RMN (Figura 8), indican un equilibrio entre dos complejos de estequiometría 1:1 y 2:1, el primero de los cuales conserva la geometría helicoidal del receptor (Figuras 21 y 22).

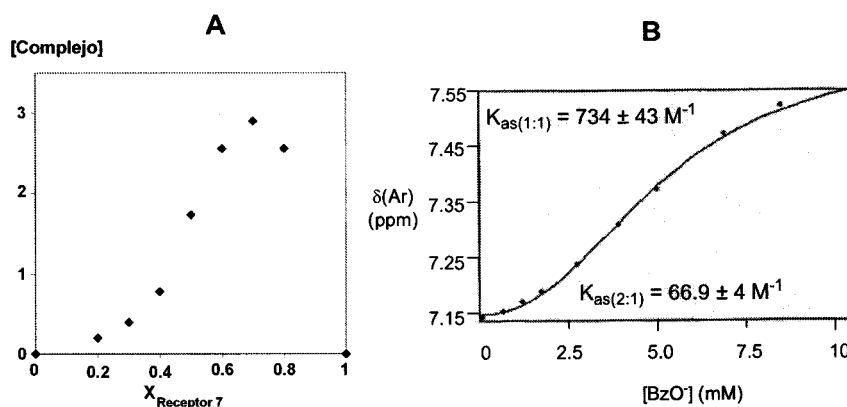


Figura 21. (A) Representación de Job para la complejación de **7** y el anión benzoato en CDCl_3 obtenida a partir de los desplazamientos químicos de uno de los protones de CH_2 bencílico. (B) Isotherma de complejación para **7**: BzO^- en CDCl_3 (^1H RMN, 298 K).

Estos resultados confirman inequívocamente la existencia de interacciones por enlace de hidrógeno de largo alcance entre centros O-aceptores y NH-donadores localizados en brazos diferentes del grupo xilileno. Dado el carácter aquiral de los sustituyentes, las dos posibles orientaciones enantioméricas antiparalelas, esto es, las hélices a derecha (P) y a izquierda (M), deben estar presentes en idéntica proporción originando un racemato (Figura 22).

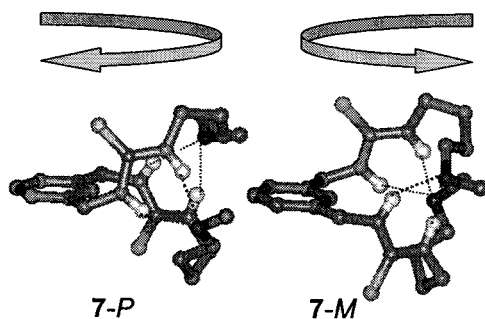


Figura 22. Representación tridimensional de las hélices *P* y *M* para el compuesto 7. En ausencia de un huésped aceptor, los cálculos moleculares (MM2) sugieren que los dos NH de cada segmento de tiourea contribuyen a estabilizar la estructura secundaria mediante enlaces de hidrógeno de tres centros.

Aunque, posiblemente, los dos protones NH de cada segmento de tiourea contribuyen a la estabilidad de la hélice, sólo los localizados a 15 enlaces de los centros O-aceptores, esto es, los NH directamente unidos a los carbonos bencílicos, son estrictamente necesarios, con lo que los otros grupos NH quedan disponibles para interactuar con el anión benzoato en el complejo 2:1. En presencia de un exceso de anión benzoato, tiene lugar la formación del complejo 1:1 de seis centros (Figura 23). Este último proceso implica la pérdida de la estructura helicoidal y se refleja en un incremento mucho menor de la constante de asociación cuando se comparan los valores de K_{as} (Tabla 2) para los receptores monotópico y ditópico 3 ($K_{as(1:1)} = 328 \pm 36 \text{ M}^{-1}$) y 7 ($K_{as(1:1)} = 734 \pm 43 \text{ M}^{-1}$), con los valores correspondientes para derivados análogos

monotópicos y ditópicos en los que no hay centros aceptores para los que se ha descrito un incremento en las K_{as} de al menos un orden de magnitud.⁴⁴

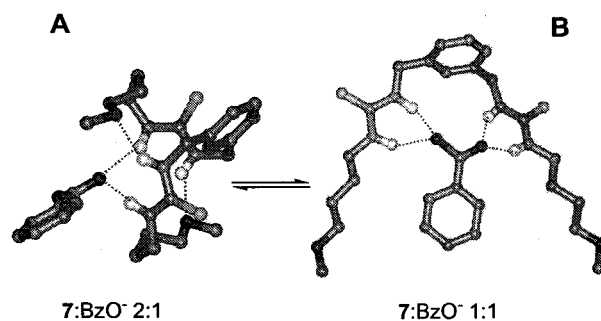


Figura 23. Estructura de los complejos 7:BzO⁻ de estequiometría 2:1 (A; se representa una sola de las dos unidades de receptor 7 en el complejo) y 1:1 (B).

Los pares 2 / 6 y 4 / 8 mostraron tendencias análogas a las comentadas para el par 3 / 7. Los espectros de ¹H RMN de los derivados monotópicos registrados a baja temperatura (*Figuras 1 y 3*) evidenciaron igualmente la existencia de equilibrios rotaméricos complejos, mientras que los derivados ditópicos (*Figuras 4 y 9*) resultaron ser monoconformacionales, adoptando la configuración *Z,Z* en ambos segmentos de tiourea en una arquitectura helicoidal (*Figura 24*).

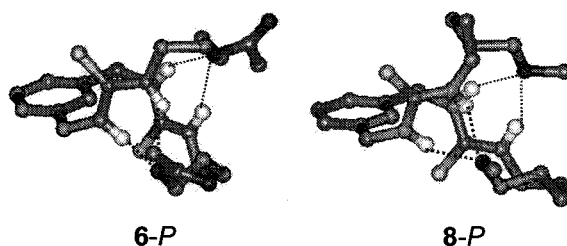


Figura 24. Representación tridimensional de las hélices P para los compuesto 6 y 8.

Las propiedades de complejación frente al anión benzoato en el primer caso fueron consistentes con este escenario, observándose un incremento en la $K_{as(1:1)}$ al pasar de $2:BzO^-$ a $6:BzO^-$ de unas cinco veces (Tabla 2), inferior al esperado para complejos dirigidos por enlaces de hidrógeno de cuatro y seis vértices, respectivamente (por encima de un orden de magnitud). Es interesante señalar que en el caso del derivado de éster **6** (Figura 25) no parece existir participación del oxígeno carbonílico en la formación de los enlaces de hidrógeno intramoleculares. De hecho, este compuesto presenta una constante de asociación con el anión benzoato dos veces mayor que la del derivado de éter **7**, lo que se corresponde con una menor estabilidad de la correspondiente hélice. Este resultado es consistente con el menor carácter aceptor de enlace de hidrógeno del oxígeno de éster respecto al de éter, debido al efecto atractor de electrones del grupo carbonilo vecino en el primero.

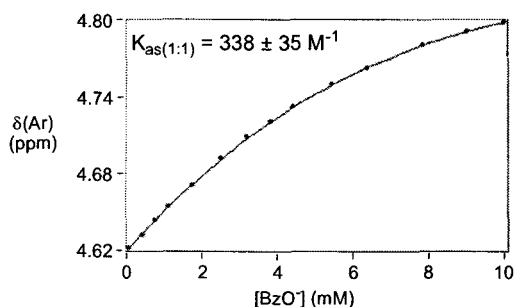


Figura 25A. Isoterma de complejación para $2:BzO^-$ en $CDCl_3$ (1H RMN, 298 K).

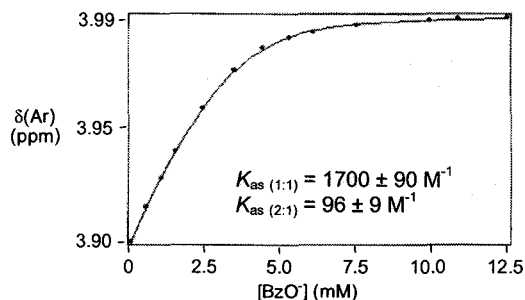


Figura 25B. Isoterma de complejación para $6:BzO^-$ en $CDCl_3$ (1H RMN, 298 K).

En el caso del receptor homólogo **8**, la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares de 16 vértices, en lugar de 15, resulta también compatible con la adopción de un plegamiento helicoidal, al menos en un sistema relativamente flexible como el considerado. No obstante, el análisis de las propiedades de complejación frente al anión benzoato presenta algunas diferencias significativas respecto al receptor **7**. Las representaciones de Job y las curvas de valoración son también compatibles con la existencia de un equilibrio entre complejos **8**:BzO⁻ de estequiometría 2:1 y 1:1. Sin embargo, el valor de la constante $K_{as(1:1)}$ es más de un orden de magnitud mayor que el del correspondiente complejo monotópico **4**:BzO⁻, en el rango de lo que se esperaría para receptores que no adoptan una estructura secundaria estable. Por el contrario, la constante $K_{as(2:1)}$ es mucho menor, lo que indica que la formación del complejo intermolecular es mucho menos compatible con el mantenimiento de la estructura de hélice en comparación con **6**:BzO⁻ o **7**:BzO⁻ (Figura 26).

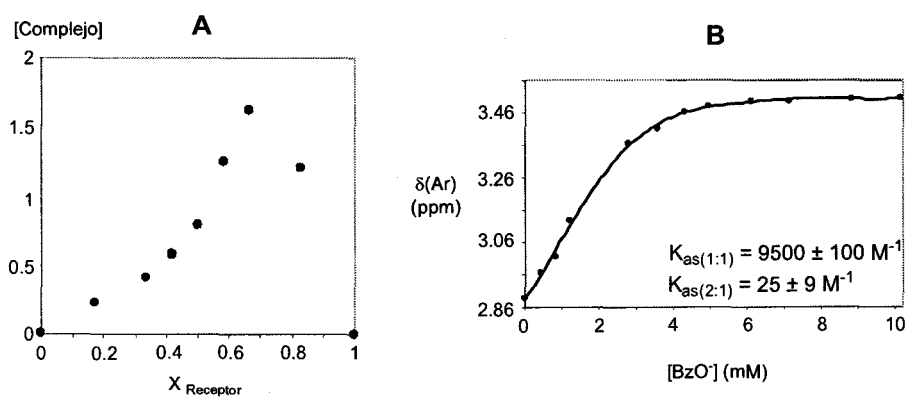


Figura 26. (A) Representación de Job para la complejación de **8** y el anión benzoato en CDCl₃ obtenida a partir de los desplazamientos químicos de uno de los protones de CH₂ bencílico. (B) Isotherma de complejación para **8**:BzO⁻ en CDCl₃ (¹H RMN, 298 K).

Probablemente, los enlaces de hidrógeno de 16 vértices implicando los NH sobre carbonos bencílicos se encuentran reforzados, como en el caso de los de 15 vértices, por

la participación simultánea de los NH unidos a la cadena policarbonada lineal (enlaces de hidrógeno de tres centros). Sin embargo, en este caso, esta participación adicional es mucho más necesaria para conservar la geometría helicoidal, que no es suficientemente estable si intervienen exclusivamente enlaces de hidrógeno de 16 vértices de dos centros. A la menor estabilidad de la hélice se une, probablemente, la mayor estabilidad del complejo con el anión benzoato al aumentar la longitud de las cadenas laterales hidrófobas, lo que favorece la desolvatación del huésped y explicaría en aumento anormalmente elevado de la correspondiente constante de asociación. Este conjunto de resultados apunta a que los enlaces de hidrógeno de largo alcance de 15 vértices de tipo O...HN constituyen elementos estructurales especialmente bien adaptados para provocar la adopción de estructuras secundarias definidas y, consecuentemente, para modular el comportamiento de los sistemas que los contienen.

Tabla 2. Datos termodinámicos para 2-4 y 6-8 y sus complejos con el anión benzoato.

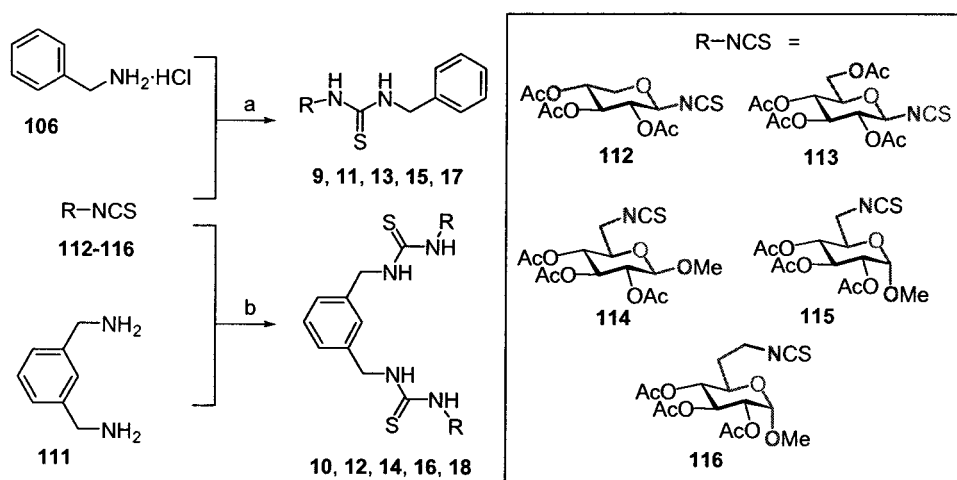
Receptor	Poblaciones rotaméricas ^a	$K_{as(1:1)}^b$ (M ⁻¹)	$K_{as(2:1)}^b$ (M ⁻¹)
2	Z,E / Z,Z / E,Z	338 ± 35	--
	2.6:1.0:2.4		
3	Z,E / Z,Z / E,Z	328 ± 36	--
	1.0:3.0:1.8		
4	Z,E / Z,Z / E,Z	461 ± 73	--
	(Z,Z:Z,Z)		
6	100%	1700 ± 90	96 ± 9
	(Z,Z:Z,Z)		
7	100%	734 ± 43	70 ± 4
	(Z,Z:Z,Z)		
8	100%	9500 ± 100	25 ± 9

^a Obtenidas por integración digital a temperaturas inferiores a la de coalescencia. El primer signo estereoquímico se refiere al enlace N—C(=S) próximo al sustituyente 4-O-butilo. ^b A 298 K. Valores medios obtenidos de experimentos por triplicado.

La incorporación en el sistema de xilileno bis(tiourea) de sustituyentes quirales que contengan fragmentos con grupos NH pseudoamídicos donadores de enlace de

hidrógeno y centros oxigenados aceptores separados por cinco o seis enlaces, isostéricos de los segmentos derivados de 4-aminobutanol o 5-aminopentanol de los receptores **1-8**, podría conducir, en principio, a dos plegamientos helicoidales diastereoisoméricos. En el caso de sustituyentes derivados de carbohidratos, las posibilidades de generar diferentes orientaciones entre un sustituyente NH y los diferentes oxígenos de la molécula son múltiples, dependiendo de factores configuracionales y conformacionales así como del punto de unión del grupo pseudoamídico al monosacárido. Cabe esperar que diferentes disposiciones relativas en una estructura cíclica relativamente rígida, puedan presentar diferentes capacidades de formación de enlaces de hidrógeno de largo alcance y, dependiendo del caso, favorecer un determinado sentido de giro frente al otro. Con objeto de determinar qué centros oxigenados aceptores y qué disposiciones relativas de donador y aceptor son más favorables para promover una estructura secundaria concreta, hemos preparado un conjunto de receptores monotópicos y ditópicos que contienen bien un fragmento de benciltiourea, bien un fragmento de *m*-xilileno bis(tiourea), respectivamente, y uno o dos sustituyentes monosacarídicos (**9-18**; Esquema 2). Sobre estos compuestos se ha llevado a cabo un estudio comparativo de sus propiedades conformacionales y de complejación paralelo al discutido para los compuestos modelo **1-8**.

La síntesis de los diferentes receptores **9-18** es relativamente sencilla e implica el acoplamiento del correspondiente isotiocianato de azúcar (2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-xilopiranosil y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil isotiocianatos, metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- β y α -D-glucopiranosidos y metil 6,7-didesoxi-7-isotiocianato- α -D-*gluco*-heptapiranosido; **112-116**).⁴⁵⁻⁴⁸ En todos los casos, los compuestos finales se caracterizaron por sus propiedades espectroscópicas (espectros de RMN en *Figuras 10-29*) y microanalíticas.



Esquema 2. Estructura y síntesis de los derivados de benciltiourea y *m*-xilileno bis(tiourea) incorporando sustituyentes glucídicos. Reactivos y condiciones: a) CH_2Cl_2 , Et_3N , t.a.; b) CH_2Cl_2 , t.a., 10 min.

En los derivados de β -D-xilopiranososa (**9** y **10**) y β -D-glucopiranososa (**11** y **12**) el oxígeno de acetato O-4 se encuentra situado al mismo número de enlaces covalentes de los grupos NH de tiourea que en los compuestos **2**, **3** y **6**, **7**. En el segundo caso, el oxígeno situado sobre el carbono primario (O-6) se encuentra asimismo a una distancia equivalente. En principio, por tanto, los receptores ditópicos con un núcleo central de *m*-xilileno bis(tiourea) **10** y **12** podrían adoptar estructuras secundarias helicoidales con participación de estos centros oxigenados como aceptores de enlaces de hidrógeno de largo alcance. Sin embargo, el análisis comparativo de los espectros de ^1H RMN, registrados en cloroformo deuterado a 233 K, indicó comportamientos muy diferentes en uno y otro caso.

En ambas series (β -D-xilopiranososa y β -D-glucopiranososa), los espectros a baja temperatura de las benciltioureas correspondiente **9** (*Figura 10*) y **11** (*Figuras 12 y 13*) indicaron la existencia de dos formas rotaméricas, *Z,Z* y *Z,E* que se intercambian rápidamente a 313 K. La correspondiente bis(xilopiranosiltiourea) **10** mostró un equilibrio complejo a 233 K (*Figura 11*), con la presencia de los tres rotámeros

esperables asumiendo un comportamiento independiente de los dos grupos tiourea ($Z,Z:Z,Z$; $Z,Z:Z,E$; $Z,E:Z,E$, Figura 27). Aunque una asignación completa no fue posible debido a un solapamiento extenso de las señales, la integración de señales correspondientes a disposiciones Z y E en los enlaces $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})$ vecinos al fragmento de xilileno es consistente con una distribución próxima a la que resultaría de combinar de manera estadística los rotámeros encontrados para el derivado monotópico **9**, lo que descarta la existencia de un modo de plegamiento definido en este caso.

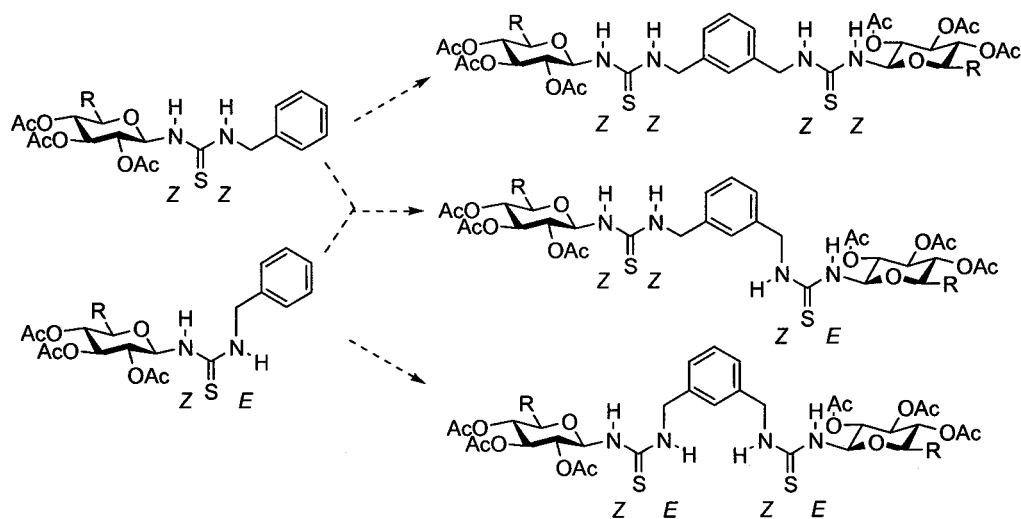


Figura 27. Rotámeros presentes en disoluciones de las glicosiltioureas monotópicas **9** ($\text{R} = \text{H}$) y **11** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OAc}$) en CDCl_3 y conformeros esperables para los correspondientes derivados ditópicos **10** y **12** en ausencia de modos de plegamiento favorecidos.

La configuración de β -D-xilopiranososa impone una disposición extendida en el segmento clave de 1,4-aminoalcohol que, probablemente, impide adoptar una conformación plegada adecuada para el establecimiento de enlaces de hidrógeno de largo alcance en la bis(tiourea) **10**. En el caso del derivado de β -D-glucopiranososa **12**, el sustituyente oxigenado O-6 se encuentra a una distancia equivalente de los NH pseudoamídicos, al tiempo que goza de mayor movilidad al estar situado sobre el carbono

primario exocíclico y estar permitido el giro alrededor del enlace C-5—C-6. Esta situación debe favorecer la adopción de conformaciones compatibles con su participación como aceptor en enlaces de hidrógeno de 15 vértices. De acuerdo con esta hipótesis, los espectros de RMN a baja temperatura de **12** en cloroformo deuterado (*Figuras 14 y 15*) mostraron la existencia de un único conformero de los tres posibles, el rotámero *Z,Z:Z,Z*. Además, los desplazamientos químicos de los protones de NH se encuentran sensiblemente desplazados a campo bajo, sobre todo los vecinos al fragmento de xilileno, y, a diferencia de lo que se observa para el correspondiente derivado monotópico **11**, son muy poco sensibles a la variación de temperatura (Tabla 3) o de la concentración, lo que apoya fuertemente su participación en enlaces de hidrógeno intramoleculares.

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los protones NH de tiourea de los compuestos **11** y **12**.

Compuesto	T (°K)	NH	N'H
11	323	6.35	6.20
11 (Z,Z)	218	6.86	7.05
11 (Z,E)	218	6.70	7.05
12	313	6.85	8.40
12 (Z,Z/Z,Z)	223	6.99	8.47

Los datos anteriores apuntan inequívocamente a la existencia de enlaces de hidrógeno de largo alcance implicando, cuando menos, los oxígenos O-6 y los protones de N'H, con los centros donadores y aceptores situados sobre brazos distintos en el núcleo de *m*-xilileno, lo que forzosamente supone una estructura helicoidal. En estas circunstancias, resulta sorprendente que se detecte exclusivamente un único diastereómero de los dos posibles, las hélices *P* y *M*. En general, para que ambas disposiciones helicoidales antiparalelas sean factibles es necesario que el giro esté permitido en al menos tres enlaces de la cadena, de manera que los centros donadores y aceptores puedan aproximarse e interactuar en una y otra orientación. El hecho de que

una sola de las hélice esté presente en el caso de **12** parece indicar que en alguno de esos enlaces clave la conformación es rígida (Figura 28).

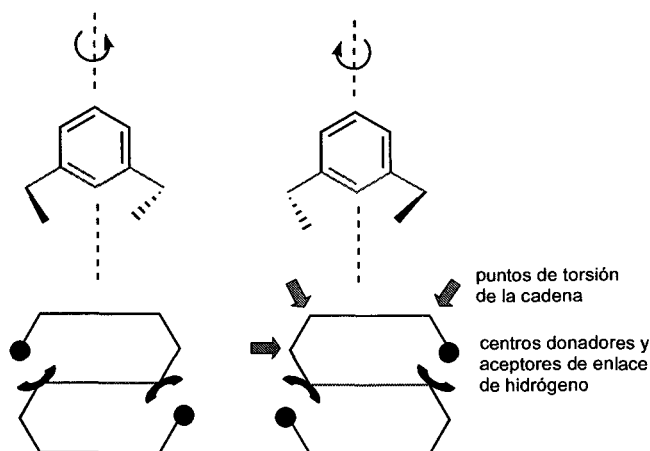


Figura 28. Representación esquemática de los requerimientos mínimos de torsión para que puedan adoptarse disposiciones helicoidales antiparalelas en sistemas de *m*-xilileno con simetría C_2 .

Un análisis comparativo del glicopéptido de Davis,¹⁴ estabilizado por un enlace de hidrógeno de 15 vértices, y el compuesto **12** indica que los puntos de torsión de la cadena se situarían en éste último caso alrededor de los enlaces de tipo bencílico y de la unión glicosídica (Figura 29). Mientras que los enlaces bencílicos pueden girar libremente y serían compatibles con las dos orientaciones posibles *P* y *M*, el segmento carbono anomérico—NH—C(=S) en las glicosiltiureas es rígido, adoptando exclusivamente la disposición *anti-Z*. Cálculos moleculares indicaron que la situación anterior es únicamente compatible con la hélice a derecha *P* (Figura 30). Es interesante destacar que mientras que en el derivado monotópico **11** las constantes de acoplamiento $J_{5,6a}$ y $J_{5,6b}$ (5.0 y 2.3 Hz, respectivamente) indican un equilibrio entre las conformaciones *gauche-gauche* y *gauche-trans* alrededor del enlace C-5—C-6, en **12** este enlace adopta exclusivamente la conformación *gauche-trans* incluso a 313 K, como se deduce de las correspondientes constantes de acoplamiento $J_{5,6a}$ y $J_{5,6b}$ (9.3 y <1.5 Hz, respectivamente).

En esta conformación, el oxígeno O-6 se sitúa en disposición *anti* respecto al carbono C-4 del anillo de piranosa, orientándose hacia el centro donador de enlace de hidrógeno N'H, lo que supone una confirmación experimental de la implicación de O-6 en las interacciones que sustentan la estructura secundaria en hélice.

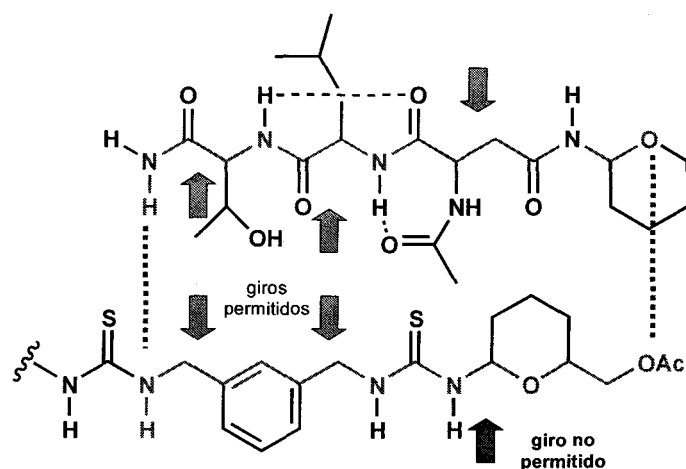


Figura 29. Comparación de los puntos clave de torsión en el glicopéptido de Davis y el compuesto 12 en la conformación estabilizada por un enlace de hidrógeno de 15 vértices.

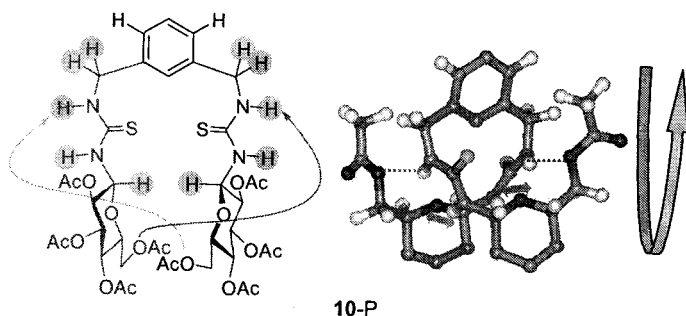


Figura 30. Representación tridimensional (MM2) de la estructura del compuesto 12. Se incluyen únicamente los protones significativos para la confirmación de la estructura (NOEs y constantes de acoplamiento). Las líneas punteadas indican los enlaces de hidrógeno de 15 vértices O-6...HN', y las flechas dobles la interacción adicional O-5...HN' (14 vértices).

La gran estabilidad térmica de la estructura secundaria de **12** en hélice *P*, mucho mayor que la de los modelos lineales **6** y **7** a la vista de los correspondientes espectros a temperatura variable, puede deberse a una menor penalización entrópica en la formación de la hélice, al encontrarse el fragmento derivado de 1,4-aminoalcohol en el monosacárido en una conformación plegada apropiada para la formación de los enlaces de hidrógeno de 15 vértices. La modelización molecular sugiere que, una vez establecida la interacción primaria, ésta se ve probablemente reforzada por la formación de enlaces de hidrógeno de 14 vértices entre los oxígenos endocíclicos O-5 y los protones de los grupos NH situados sobre los carbonos anoméricos. Por sí sola, esta interacción no conduciría a un plegamiento definido, como se deduce del estudio realizado sobre el derivado de β -D-xilopiranososa **10**. Sin embargo, en conjunción con la anterior da lugar a enlaces de hidrógeno de cuatro centros, en lugar de los de 3 centros comentados para los derivados lineales **6** y **7**, una situación energéticamente más favorable.

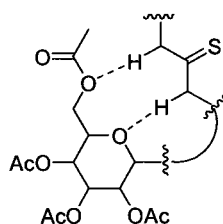


Figura 31. Enlaces de hidrógeno de cuatro centros en **12-P**.

El estudio de las propiedades de complejación por ^1H RMN de los compuestos **9**, **10** y **11**, **12** frente al anión benzoato, llevado a cabo en cloroformo deuterado a 298 K, fue plenamente consistente con el análisis conformacional realizado. Así, los derivados monotópicos proporcionaron curvas de Job e isotermas de asociación indicativas de estequiometrías 1:1, como corresponde a la formación de enlaces de hidrógeno de cuatro centros en la conformación *Z,Z* del grupo tiourea. El derivado ditópico de xilopiranososa **10** igualmente forma un compuesto 1:1 con el anión benzoato (Figura 32), pero con una

constante de asociación ($K_{as} = 18140 \pm 180 \text{ M}^{-1}$) por encima de un orden de magnitud mayor que la de su par monotópico **9** ($K_{as} = 1749 \pm 34 \text{ M}^{-1}$; Tabla 4), de acuerdo con el establecimiento de enlaces de hidrógeno de seis vértices (Figura 33).

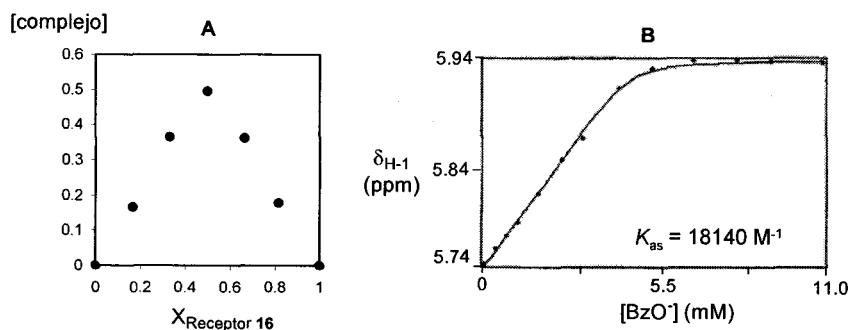


Figura 32. (A) Representaciones de Job para la complejación de **10** y el anión benzoato en CDCl_3 obtenidas a partir de los desplazamientos químicos del protón H-1. (B) Isoterma de complejación para **10**: BzO^- en CDCl_3 (^1H RMN, 298 K).

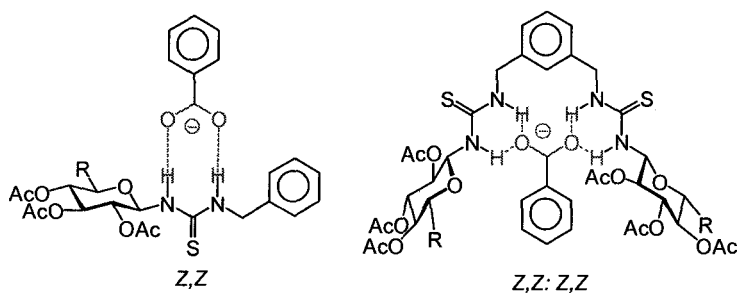


Figura 33. Estructura de los complejos de estequiometría 1:1 entre los receptores **9**, **10** ($\text{R} = \text{H}$) o **11**, **12** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OAc}$) y el anión benzoato.

Por el contrario, los datos relativos al derivado de glucopiranososa **12** (Figura 16) evidenciaron la existencia de un equilibrio entre complejos de estequiometría 2:1 y 1:1, un comportamiento paralelo al ya comentado para los receptores modelo helicoidales **6** y **7** (Figura 34). El complejo 2:1 conservaría la estructura helicoidal gracias a los enlaces de

hidrógeno de 15 vértices O-6···HN', lo que demuestra la solidez de este elemento estructural (Figura 35).

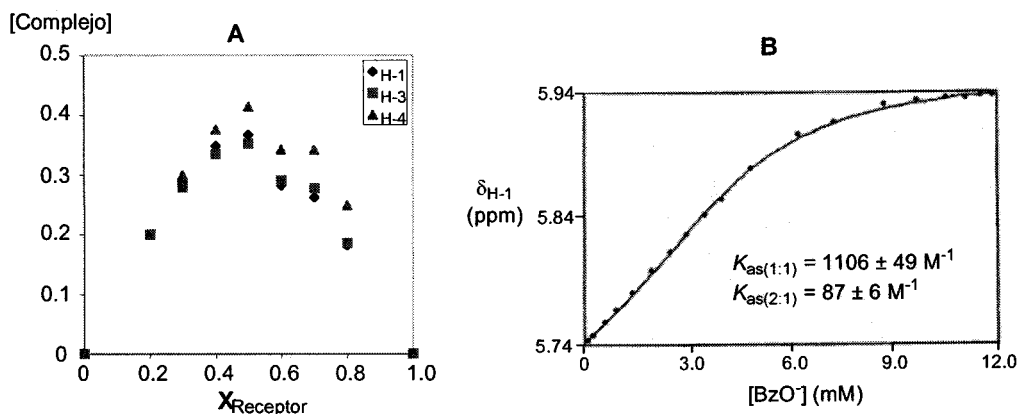


Figura 34. (A) Representaciones de Job para la complejación de **12** y el anión benzoato en CDCl_3 obtenidas a partir de los desplazamientos químicos de los protones H-1, H-2 y H-4. (B) Isotherma de complejación para **12**: BzO^- en CDCl_3 (^1H RMN, 298 K).

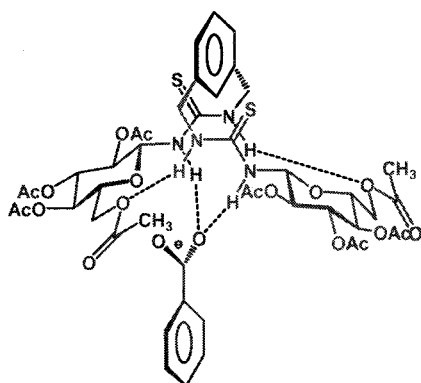


Figura 35. Estructura del complejo de estequiometría 2:1 entre el compuesto **12** y el anión benzoato. Se representa una sola de las dos moléculas de receptor en el complejo.

De hecho, el valor de la constante de asociación $K_{\text{as}(1:1)}$ para el complejo **12**: BzO^- ($K_{\text{as}} = 1106 \pm 49 \text{ M}^{-1}$) es apenas mayor que el encontrado para el complejo **11**: BzO^- ($K_{\text{as}} =$

$929 \pm 8 \text{ M}^{-1}$), lo que indica que el coste energético para deshacer la hélice prácticamente cancela la diferencia de energía libre existente entre una situación de enlaces de hidrógeno intermoleculares de cuatro y seis vértices (Tabla 4). Asumiendo que ésta última está reflejada en la diferencia de los valores de $K_{\text{as}(1:1)}$ para **9**:BzO⁻ y **10**:BzO⁻, es posible estimar la energía libre asociada a la estabilización de la estructura secundaria en **12**, a partir de la ecuación de Eyring, en 60 J mol^{-1} .

Tabla 4. Datos termodinámicos para **9**, **10**, **11** y **12**, y sus complejos con el anión benzoato.

Receptor	Poblaciones rotaméricas ^a	$K_{\text{as}(1:1)}^b$ (M ⁻¹)	$K_{\text{as}(2:1)}^b$
	Z,E / Z,Z		
9	1.0:2.5	1749 ± 34	--
10	n.d. ^c	18140 ± 180	--
	Z,E / Z,Z		
11	1.0:3.6	929 ± 8	--
	(Z,Z:Z,Z) 100%		
12		1106 ± 49	87 ± 6

^a Obtenidas por integración digital a temperaturas inferiores a la de coalescencia. El primer signo estereoquímico se refiere al enlace N—C(=S) próximo al sustituyente de azúcar. ^b A 298 K. Valores medios obtenidos de experimentos por triplicado. ^c No determinado debido al solapamiento de señales, fundamentalmente (Z,Z:Z,Z), (Z,E:Z,Z) y (Z,E:Z,E). La proporción relativa de conformeros Z y E en enlaces C(=S)—NHCH₂Ph es acorde con una distribución estadística cuando se compara con **9**.

En los derivados de 6-amino-6-desoxi-D-glucopiranososa **13-16** la posición relativa de los centros oxigenado y nitrogenado esenciales para el establecimiento de estructuras secundarias estables se encuentra invertida en comparación con los derivados de D-glucopiranosilo **11** y **12**. Puesto que el número de enlaces covalentes entre estos centros no varía, en principio los receptores C₂ simétricos **14** y **16** son susceptibles de adoptar modos de plegamiento definidos, estabilizados por enlaces de hidrógeno de 15 vértices, análogos al encontrado para **12**. Sin embargo, esta modificación posicional sutil puede tener consecuencias estructurales importantes. Si realizamos ahora el análisis comparativo de **14** y **16** con el péptido de Davis, los puntos de plegamiento de la cadena para que el establecimiento de estos enlaces de hidrógeno de largo alcance tengan lugar

implican en este caso, además de las uniones benéficas, el enlace C-6—NH. A diferencia de lo que ocurría con la unión carbono anomérico—NH, este enlace permite el giro a su alrededor, por lo que podría adoptar conformaciones compatibles con ambas disposiciones helicoidales *P* y *M* (Figura 36).

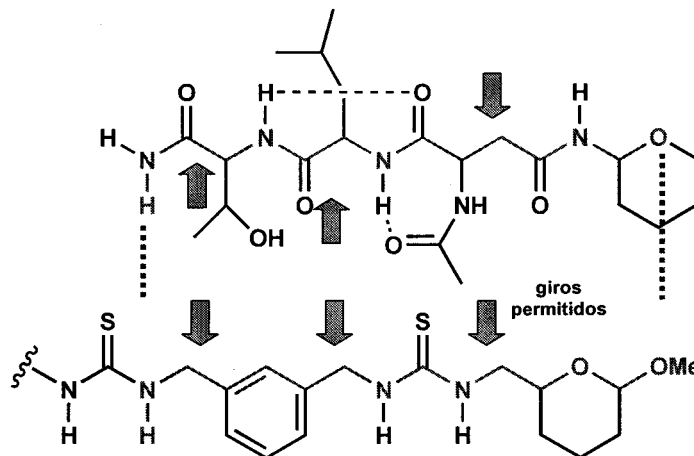


Figura 36. Comparación de los puntos clave de torsión en el glicopéptido de Davis, en la conformación estabilizada por un enlace de hidrógeno de 15 vértices, y los compuestos **14** y **16**.

El estudio de las propiedades conformacionales y de complejación de los derivados de metil β -D-glucopiranosido **13** y **14** confirmó esta posibilidad. Así, mientras que el espectro de ^1H NMR a baja temperatura del receptor monotópico **13** evidenció la existencia de un equilibrio entre las tres formas rotaméricas *Z,Z*, *Z,E* y *E,Z*, su par ditópico **14** mostró únicamente dos sistemas de espín, ambos correspondientes a rotámeros *Z,Z:Z,Z* de acuerdo con los datos de NOE, en proporción relativa próxima a 1:1. Tanto en el caso de **13** como en el de **14** las señales para los diferentes conformeros coalescieron a temperaturas por encima de 313 K (Figuras 18-21).

A la vista de los datos para el compuesto monotópico **13**, un comportamiento independiente de los dos segmentos de tiourea en el derivado ditópico **14** conduciría a un equilibrio entre seis rotámeros distintos (Figura 37).

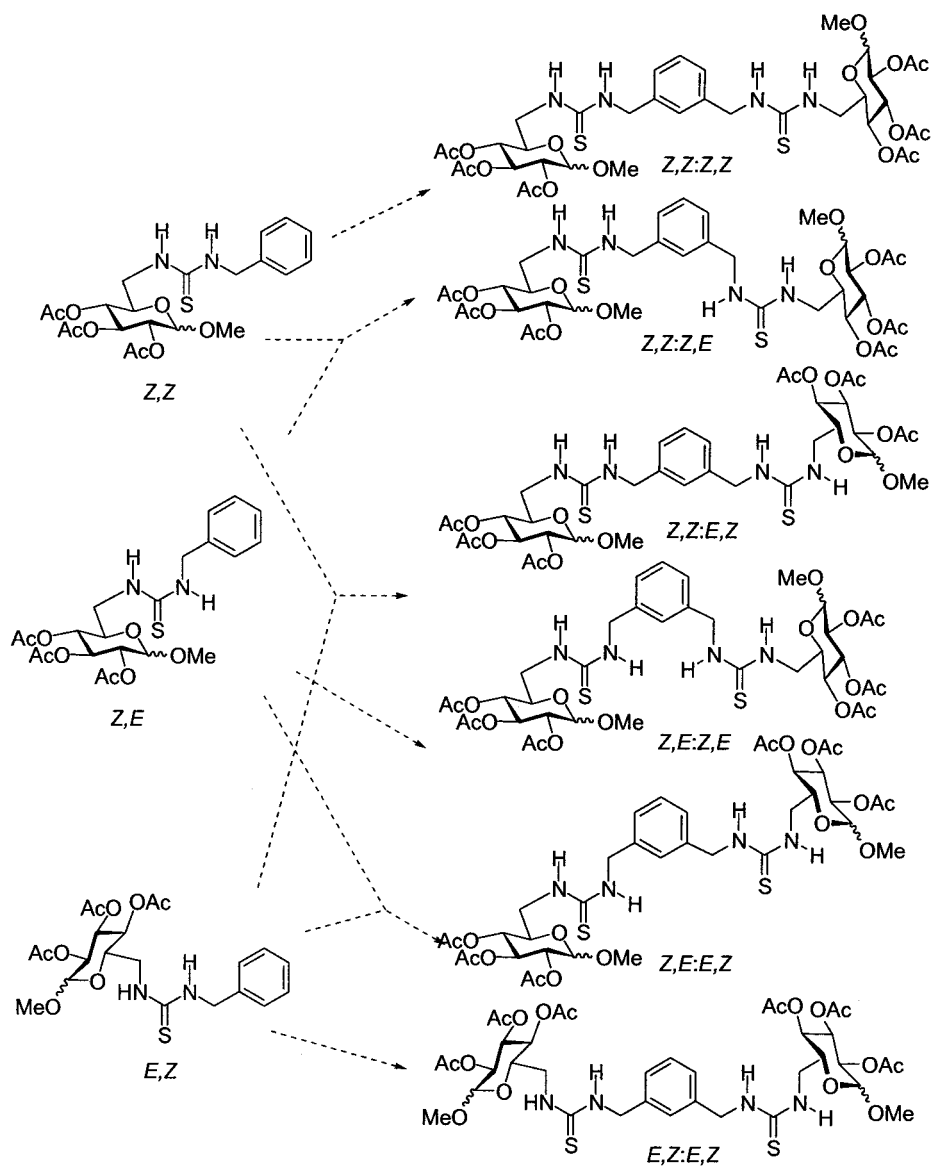


Figura 37. Rotámeros presentes en disoluciones de las glicosiltiureas monotópicas **13** (configuración anomérica β) y **15** (configuración anomérica α) en CDCl_3 y conforméromos esperables para los correspondientes derivados ditópicos **14** y **16** en ausencia de modos de plegamiento favorecidos.

El hecho de que se observen tan solo dos conformeros para **14** que, además, presentan la misma configuración en las uniones NH—C(=S), apunta inequívocamente a la existencia de estructuras secundarias definidas. Por otra parte, el equilibrio conformacional fue independiente de la concentración de **14**, sugiriendo que tales estructuras secundarias deben de ser el resultado de interacciones intramoleculares.

El análisis comparativo de la región de los protones pseudoamídicos en los espectros de ^1H RMN de **13** y **14** indica un desplazamiento significativo a campo bajo para las correspondientes resonancias en el segundo, lo que está de acuerdo con su participación en enlaces de hidrógeno de largo alcance que darían lugar a arquitecturas helicoidales. El estudio de los correspondientes complejos con el anión benzoato apoyó esta hipótesis. Mientras que **13** forma un complejo de estequiometría 1:1, los datos de valoración para **14** indicaron la existencia de un equilibrio entre los complejos **14**:BzO⁻ de estequiometrías 2:1 y 1:1, como se había observado previamente en los compuestos modelo de tipo *m*-xilileno bis(tiourea) derivados del 4-aminobutanol **6** y **7** o en el correspondiente derivado de β -D-glucopiranosilo **12**. Además, el incremento en la constante de asociación $K_{\text{as}(1:1)}$ al pasar de **13**:BzO⁻ ($625 \pm 14 \text{ M}^{-1}$) a **14**:BzO⁻ ($K_{\text{as}} = 1930 \pm 80 \text{ M}^{-1}$) es de aproximadamente 3 veces (Tabla 5), en lugar de las más de diez veces esperable en ausencia de interacciones intramoleculares.

La representación tridimensional (MM2) de ambas hélices *P* y *M* para **14** permite apreciar diferencias significativas en la arquitectura global que explican las diferentes propiedades espectroscópicas que se observan (Figura 38). Así, en el diastereoisómero *P* los dos ciclos de piranosa se colocan quasi-perpendiculares al anillo bencénico, alejándose entre sí. En el diastereómero *M*, en cambio, los sustituyentes piranosídicos se sitúan quasi-paralelos al anillo aromático, aproximando sus caras β . En ningún caso aparecen interacciones favorables o desfavorables que hagan prevalecer una orientación frente a otra, resultando en proporciones idénticas de ambas hélices. El intercambio entre las dos orientaciones es relativamente lento incluso a 323 K, a la vista de la anchura de las señales en el correspondiente espectro de ^1H RMN.

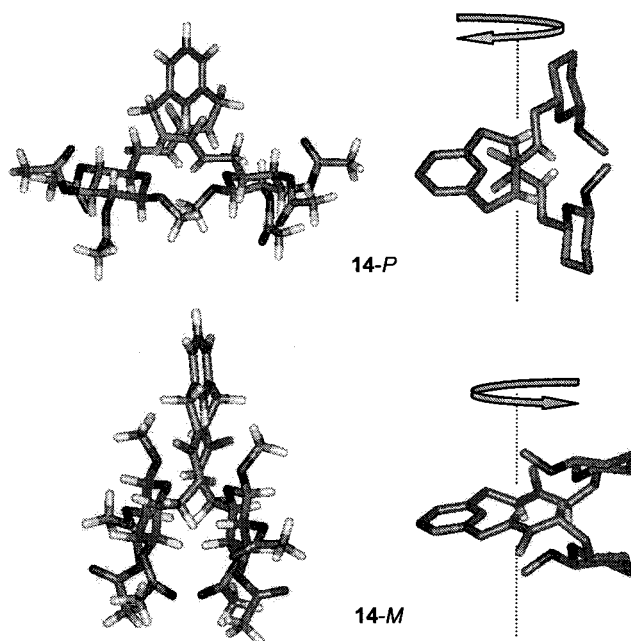


Figura 38. Modelos tridimensionales (MM2) de las hélices a derecha (P) y a izquierda (M) para el compuesto 14. En la representación de la derecha se han suprimido los sustituyentes sobre los anillos de piranosa y los protones del sistema de *m*-xilileno.

Los espectros de 1D TOCSY para el sistema de espín del anillo de azúcar en una y otra hélice mostraron desplazamientos significativos a campo alto para H-2, H-4 y los protones metilénicos H-6 en uno de los dos diastereómeros. Probablemente, la cara β del monosacárido se ve afectada por el efecto anisotrópico del núcleo aromático en uno de ellos. El examen de los modelos moleculares sugiere, de hecho, que la influencia de este efecto debe de ser mucho más pronunciada en la hélice *P*. Hay que señalar que el ciclo bencénico puede girar alrededor de los enlaces $\text{CH}_2\text{—C}_{\text{Ar}}$, efectuando un movimiento de aleteo, sin que se afecte la estructura helicoidal. En el diastereómero *P*, este movimiento sitúa los protones orientados hacia la cara β del anillo de piranosa en la región apantallante del huso electrónico generado por el sistema π , permitiendo la asignación de señales en el espectro de ^1H RMN (Figura 39).

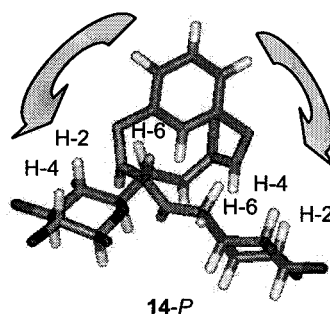


Figura 39. Hélice a derecha (P) par el compuesto **14** con indicación de los protones situados en la cara β de los anillos de piranosa y de su posición relativa al núcleo benzénico en su movimiento de aleteo.

Los resultados obtenidos con el par **13** / **14** contrastan con lo observado en el caso del par **15** / **16**, en el que la única diferencia es la diferente configuración del carbono anomérico, que pasa de β a α . El cambio configuracional va acompañado de un cambio de orientación de ecuatorial a axial. Esto no afecta a las propiedades conformacionales del derivado monotópico **15**, cuyo espectro a baja temperatura muestra la presencia de los tres rotámeros esperados *Z,Z*, *Z,E* y *E,Z*, que coalescen a temperaturas por encima de la ambiente, proporcionando un espectro con señales finas a 323 K (*Figura 22*). Sin embargo, en el caso del derivado ditópico **16** esta modificación estructural aleja el oxígeno anomérico, que actuaría como centro aceptor en los posibles enlaces de hidrógeno de 15 vértices, de los protones de NH (*Figura 40*). La consecuencia inmediata es la desestabilización de la estructura helicoidal. Así, el espectro a 223 K de **16** en cloroformo-*d* mostró la existencia de un equilibrio conformacional complejo, especialmente visible en la región de los protones de NH (*Figura 23*). En lugar de las cuatro señales esperables en el caso de un equilibrio entre dos hélices diastereoméricas, se observó un conjunto de al menos doce señales comprendidas entre 8.1 y 6.8 ppm. Esta situación es compatible con un equilibrio rotamérico estadístico como el indicado en la *Figura 38*. No obstante, el hecho de que algunos de los protones pseudoamídicos resuenen a campo sensiblemente más bajo que los correspondientes protones para el

derivado monotópico **13**, unido al mayor ensanchamiento de las señales a temperatura elevada (323 K) podría indicar que exista una cierta población de estructuras helicoidales, estabilizadas por enlaces de hidrógeno de quince vértices, en el equilibrio.

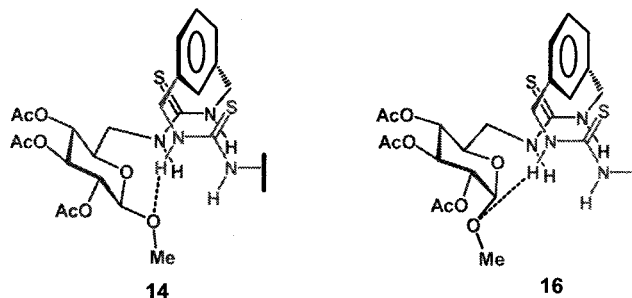


Figura 40. Representación esquemática de los posibles enlaces de hidrógeno de quince vértices en **14** y **16**. El modo de plegamiento indicado correspondería al de la hélice *P*.

Los datos relativos a las propiedades de complejación con el anión benzoato de los receptores **15** y **16** son acordes con el análisis conformacional anterior. En ambos casos se detecta exclusivamente el complejo de estequiometría 1:1. La comparación de los valores de las constantes de asociación respectivas (Tabla 5) indican un aumento de 7 veces al pasar de **15**:BzO⁻ ($K_{as} = 290 \pm 11 \text{ M}^{-1}$) a **16**:BzO⁻ ($K_{as} = 2042 \pm 16 \text{ M}^{-1}$). Este aumento es inferior al esperado para un cambio de una interacción mediante enlaces de hidrógeno de cuatro centros a una de seis centros (>10 veces), pero sensiblemente superior al encontrado previamente en el caso de que ese cambio suponga la ruptura de los enlaces de hidrógeno de largo alcance que sustentan la estructura helicoidal en sistemas de *m*-xilileno. Es posible, por tanto, que exista una pequeña proporción de formas helicoidales, sin que la estabilidad de los enlaces de hidrógeno de largo alcance sea, en este caso, suficiente como para impedir que esta estructura secundaria coexista con conformaciones “desordenadas”. Por otra parte, la comparación de los resultados obtenidos con **14** y **16** confirma, de manera inequívoca, que el oxígeno anomérico en **14**

actúa efectivamente como centro aceptor de enlace de hidrógeno y que esta interacción es esencial para promover un modo de plegamiento definido.

Los resultados anteriores ponen de manifiesto la gran capacidad moduladora de la conformación que ofrecen los carbohidratos. A partir de un elemento estructural concreto, el enlace de hidrógeno de quince vértices de tipo $O_{(\text{carbohidrato})} \cdots \text{HN}_{(\text{tiourea})}$, modificaciones relativamente pequeñas sobre el monosacárido pueden tener consecuencias dramáticas en la adopción o no de un modo de plegamiento definido. En el caso de los enlaces de hidrógeno homólogos de 16 vértices, como los presentes en el compuesto modelo **8**, la inserción de un grupo metileno adicional debe resultar en una mayor flexibilidad a la hora de adaptar un motivo glucídico a una arquitectura helicoidal precisa. Con objeto de explorar esta hipótesis, hemos incluido en nuestro estudio el par **17 / 18**, que resultaría de la homologación, en el par **15 / 16**, de las unidades de glucosa en la posición C-6.

Los espectros a temperatura variable de **17** (*Figuras 24-25*) mostraron un comportamiento conformacional análogo al ya comentado para **15**. Sin embargo, el espectro a baja temperatura de derivado ditópico de heptosa **18** (*Figuras 27-29*) evidenció un escenario completamente distinto al observado para la correspondiente bis(tiourea) de hexosa **16**. Mientras que en esta última la orientación α del sustituyente anomérico daba lugar a un equilibrio conformacional complejo, en el caso de **18** se detectaron solo dos conformeros, ambos con simetría C_2 y con la configuración $Z,Z:Z,Z$ en los grupos tiourea, atribuibles a las dos posibles hélices antiparalelas *P* y *M*.

La construcción de los modelos tridimensionales para una y otra hélice confirmó que, efectivamente, la inserción del grupo metileno adicional permite orientar el ciclo de piranosa de manera que puedan establecerse enlaces de hidrógeno entre el oxígeno anomérico (α) y los protones pseudoamídicos. Los modelos sugieren que en la hélice *P* los anillos de piranosa adoptan una disposición quasi-paralela al núcleo aromático, mientras que en la hélice *M* sería más probable una disposición quasi-perpendicular, una situación que es la inversa de la encontrada para el compuesto de anomería β **14**. No

obstante, la elongación de la cadena hace que en ambos casos los sustituyentes piranosídicos queden alejados del ciclo bencénico, a pesar del movimiento de aleteo de éste. Además, la mayor flexibilidad que proporciona la presencia del enlace C—C adicional hace que estas hélices sean menos rígidas. Esto explica que las diferencias en los desplazamientos químicos sean muy parecidas en ambos diastereómeros, lo que impidió de hecho la asignación inequívoca de las señales.

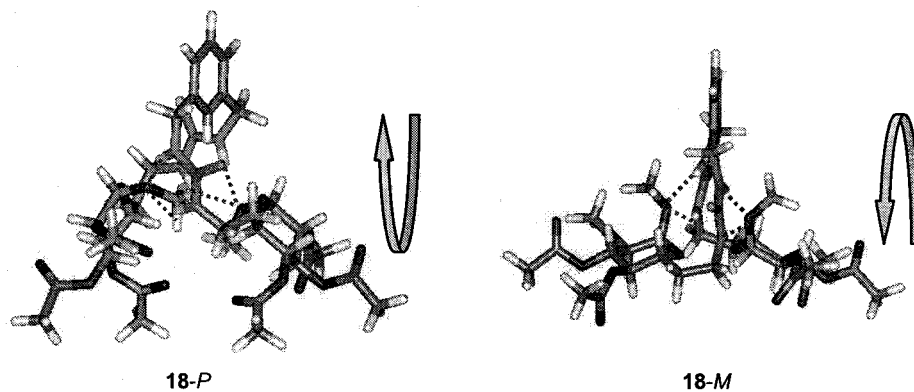


Figura 41. Representación tridimensional de las hélices *P* y *M* para el compuesto **18**.

Los ensayos de complejación con el anión benzoato para **17** y **18** mostraron una tendencia similar a la observada para el par modelo **4** / **8**. Tanto **17** como **18** formaron complejos de estequiometría 1:1, y el aumento en el valor de la constante de asociación al pasar de **17**:BzO⁻ ($K_{as} = 482 \pm 11 \text{ M}^{-1}$) a **18**:BzO⁻ ($K_{as} = 4550 \pm 55 \text{ M}^{-1}$) se aproxima a un orden de magnitud, similar al encontrado en ausencia de interacciones intramoleculares (Figura 42 y Tabla 5).

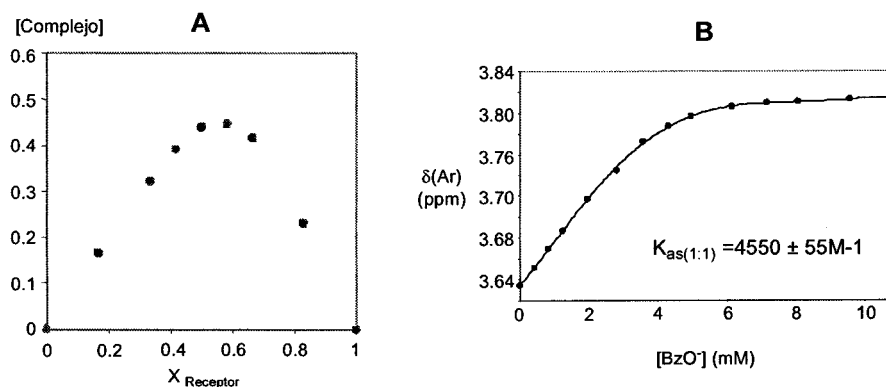


Figura 42. (A) Representación de Job para la complejación de **18** y el anión benzoato en CDCl_3 obtenida a partir de los desplazamientos químicos de H-5. (B) Isotherma de complejación para X:BzO⁻ en CDCl_3 (^1H RMN, 298 K).

El hecho de que no se detecte la formación del complejo 2:1 en el caso de **18** apunta a una menor estabilidad del enlace de hidrógeno de 16 vértices en relación con el de 15, necesitando la participación cooperativa de los cuatro protones de NH (interacciones de tres centros) para estabilizar la estructura en hélice. El incremento anormalmente alto en la constante de asociación con benzoato resulta más difícil de explicar. En principio, esto se correspondería con una estabilización asociada a los enlaces de hidrógeno intramoleculares muy baja, que no parece compatible con el hecho de que en el equilibrio conformacional únicamente se detecten las hélices *P* y *M*. Probablemente, lo que se produzca en este caso sea un aumento significativo en la estabilidad del complejo **18**:BzO⁻ en comparación con los correspondientes complejos 1:1 derivados de los restantes sustituyentes glucídicos considerados en este estudio. La presencia de grupo metileno adicional en la vecindad de de los grupos tiourea debe facilitar la desolvatación del anión benzoato, proporcionando un hueco hidrófobo que favorece el establecimiento de los enlaces de hidrógeno intramoleculares (Figura 43). Trabajos anteriores de nuestro grupo sobre las propiedades de complejación de tioureas simétricas derivadas de carbohidratos ya habían puesto de manifiesto este efecto en el caso de desoxiheptosas unidas por la posición C-7.²⁷

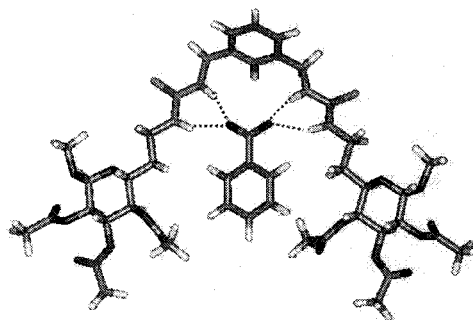


Figura 43. Representación tridimensional del complejo **18**:BzO⁻. Las líneas de color púrpura indican los enlaces de hidrógeno intermoleculares de seis centros.

Tabla 5. Datos termodinámicos para **13-18**, y sus complejos con el anión benzoato.

Receptor	Poblaciones rotaméricas ^a	$K_{as(1:1)}$ ^b (M ⁻¹)	$K_{as(2:1)}$ ^b
13	Z,E / Z,Z / E,Z	625 ± 14	--
	1.6:1.2:1.0 (Z,Z:Z,Z)		
14	100%	1930 ± 80	30 ± 5
15	Z,E / Z,Z / E,Z	290 ± 11	--
	2.3:1.0:1.6		
16	nd	2042 ± 16	--
17	Z,E / Z,Z / E,Z	482 ± 11	--
	2.0:1.0:1.0 (Z,Z:Z,Z)		
18	100%	4550 ± 55	--

^a Obtenidas por integración digital a temperaturas inferiores a la de coalescencia. El primer signo estereoquímico se refiere al enlace N—C(=S) próximo al sustituyente de azúcar. ^b A 298 K. Valores medios obtenidos de experimentos por triplicado. ^c No determinado debido al solapamiento de señales.

El conjunto de resultados presentados demuestra de manera convincente cómo los carbohidratos son capaces de inducir modos de plegamiento concretos y favorecer unas estructuras secundarias frente a otras actuando como aceptores de enlaces de hidrógeno intramoleculares de largo alcance. Es evidente que el hecho de que los estudios se hayan efectuado con derivados *O*-protegidos en un disolvente orgánico impide

cualquier extrapolación a sistemas biológicos. No obstante, sí indican que estos enlaces de hidrógeno son geoméricamente posibles e, incluso, que existe una dependencia clara de la distancia entre el centro donador y aceptor en la fuerza de esos enlaces que reproduce los datos publicados para un glicopéptido natural, en los que de hecho se inspiró el diseño. Independientemente de estas consideraciones, los resultados proporcionan una herramienta valiosa para el diseño de foldámeros glicooligoméricos de estructura secundaria predecible.

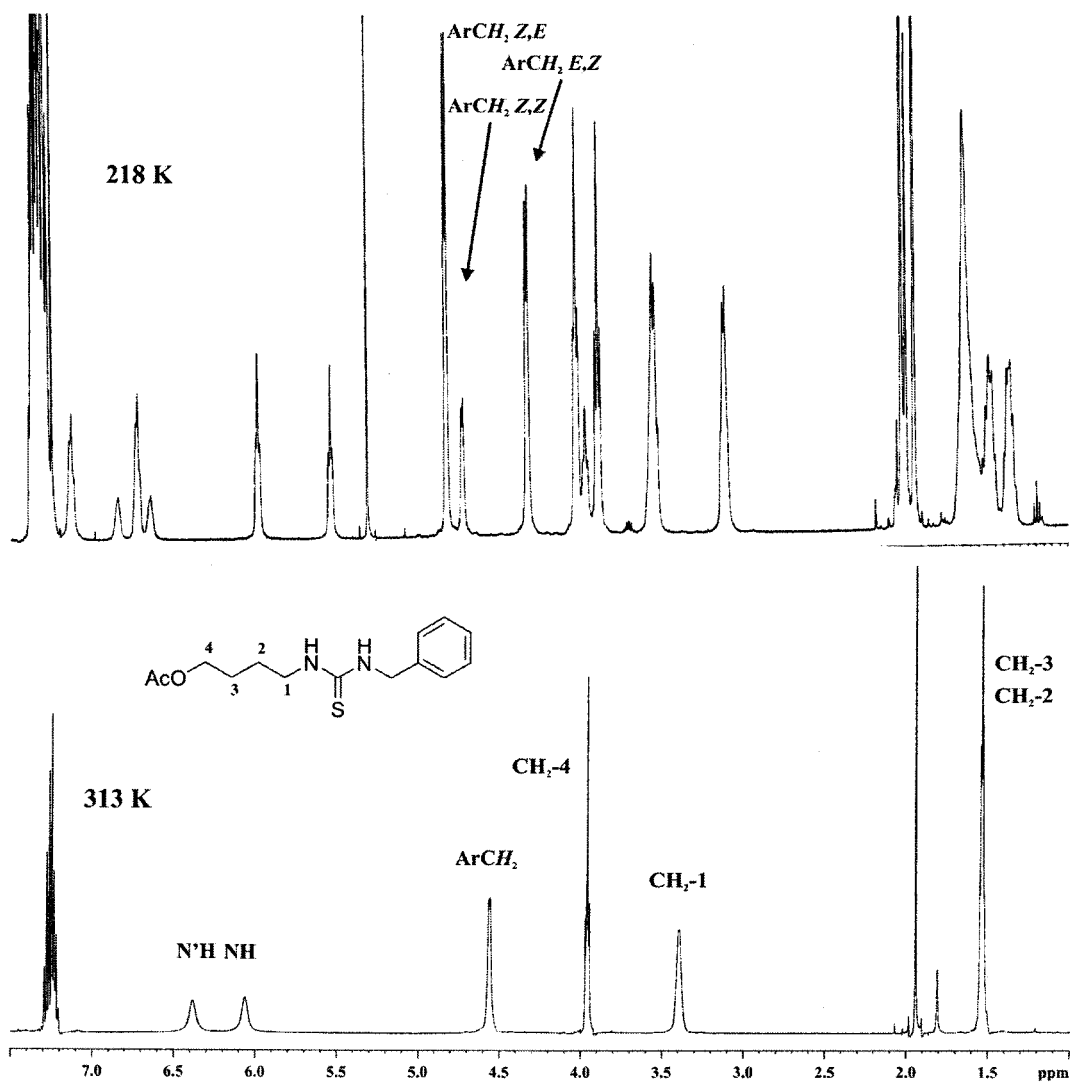


Figura 1. Espectros de ¹H RMN a temperatura variable para 2 (500 MHz, CDCl₃).

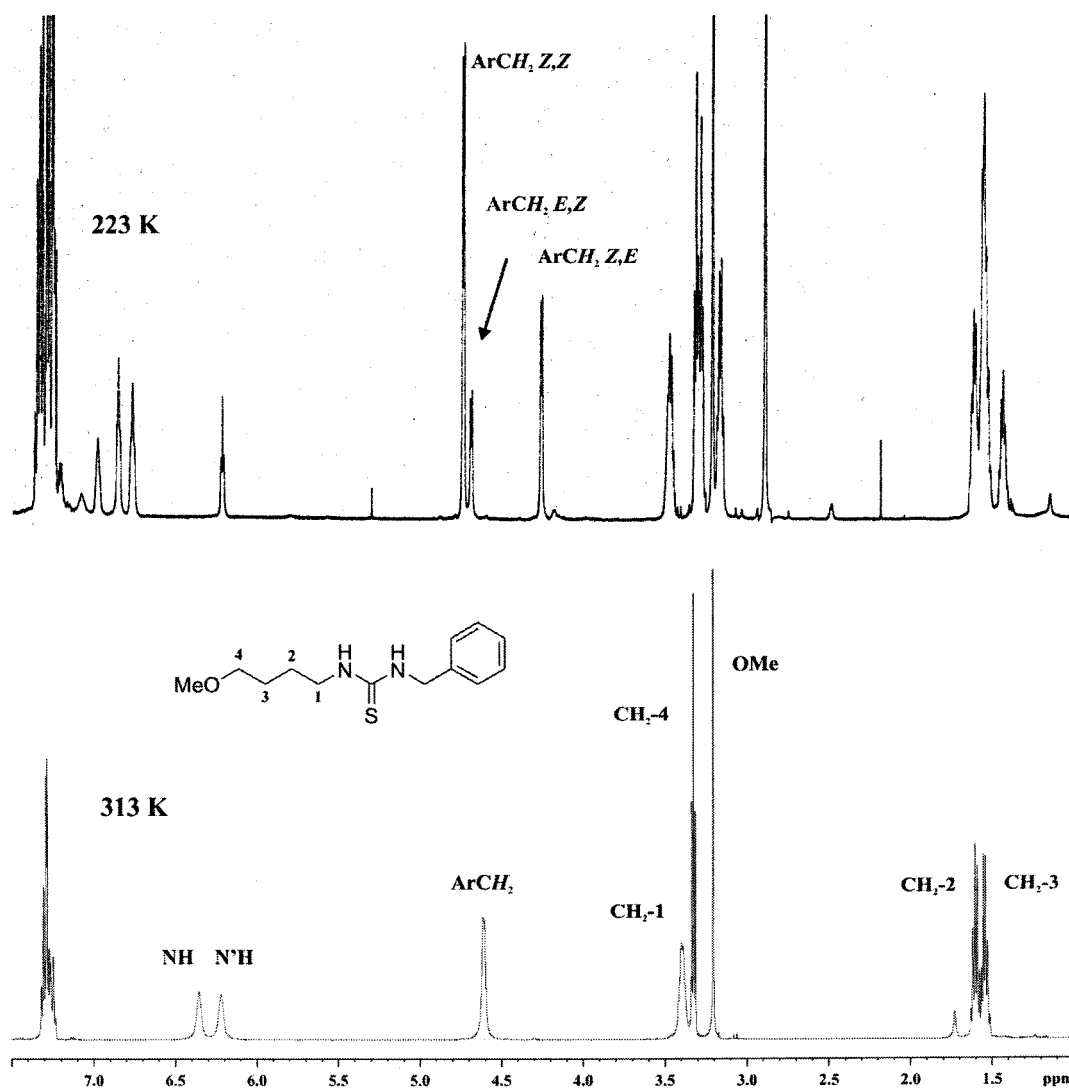


Figura 2. Espectros de ¹H RMN a temperatura variable para 3 (500 MHz, CDCl₃).

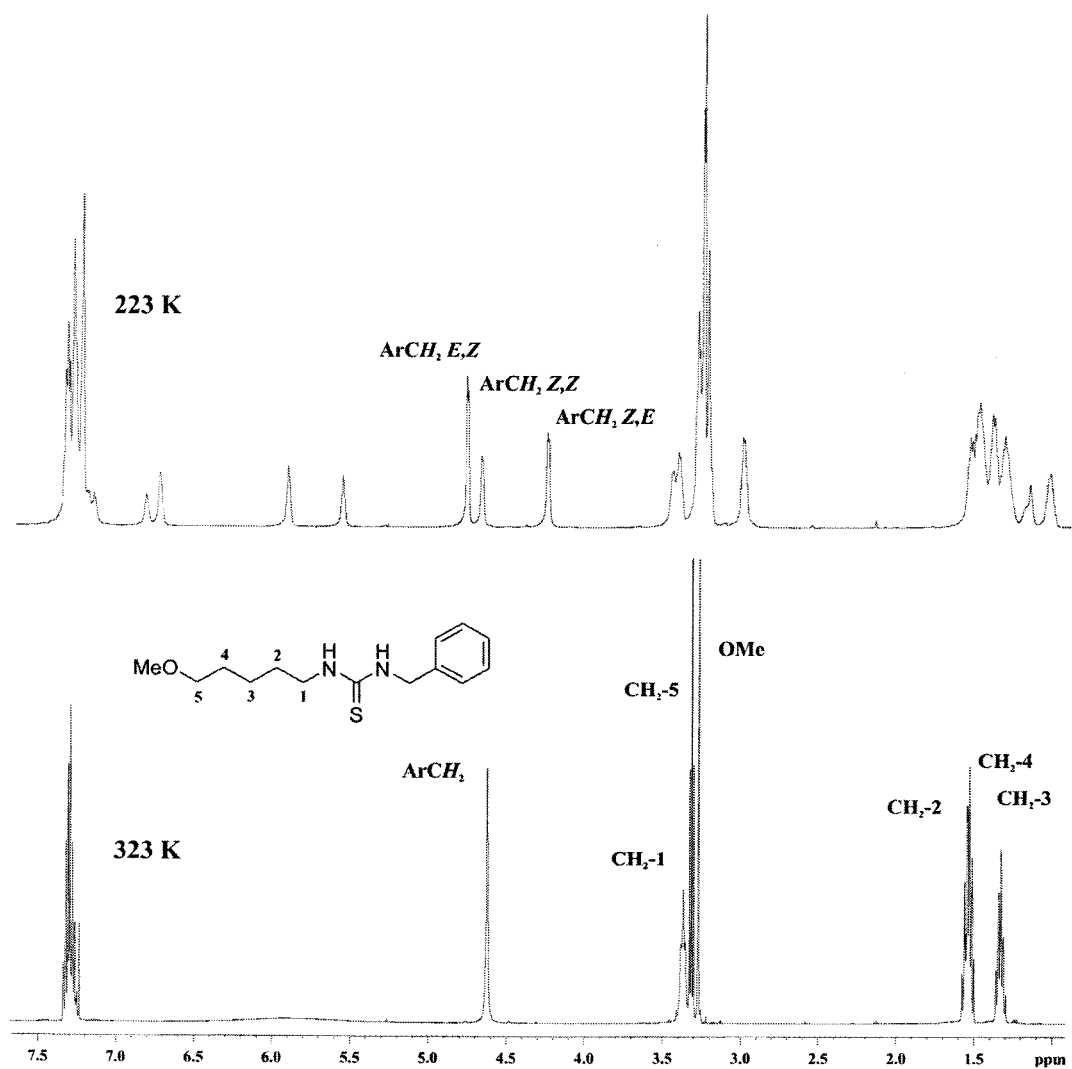


Figura 3. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para 4 (500 MHz, CDCl_3).

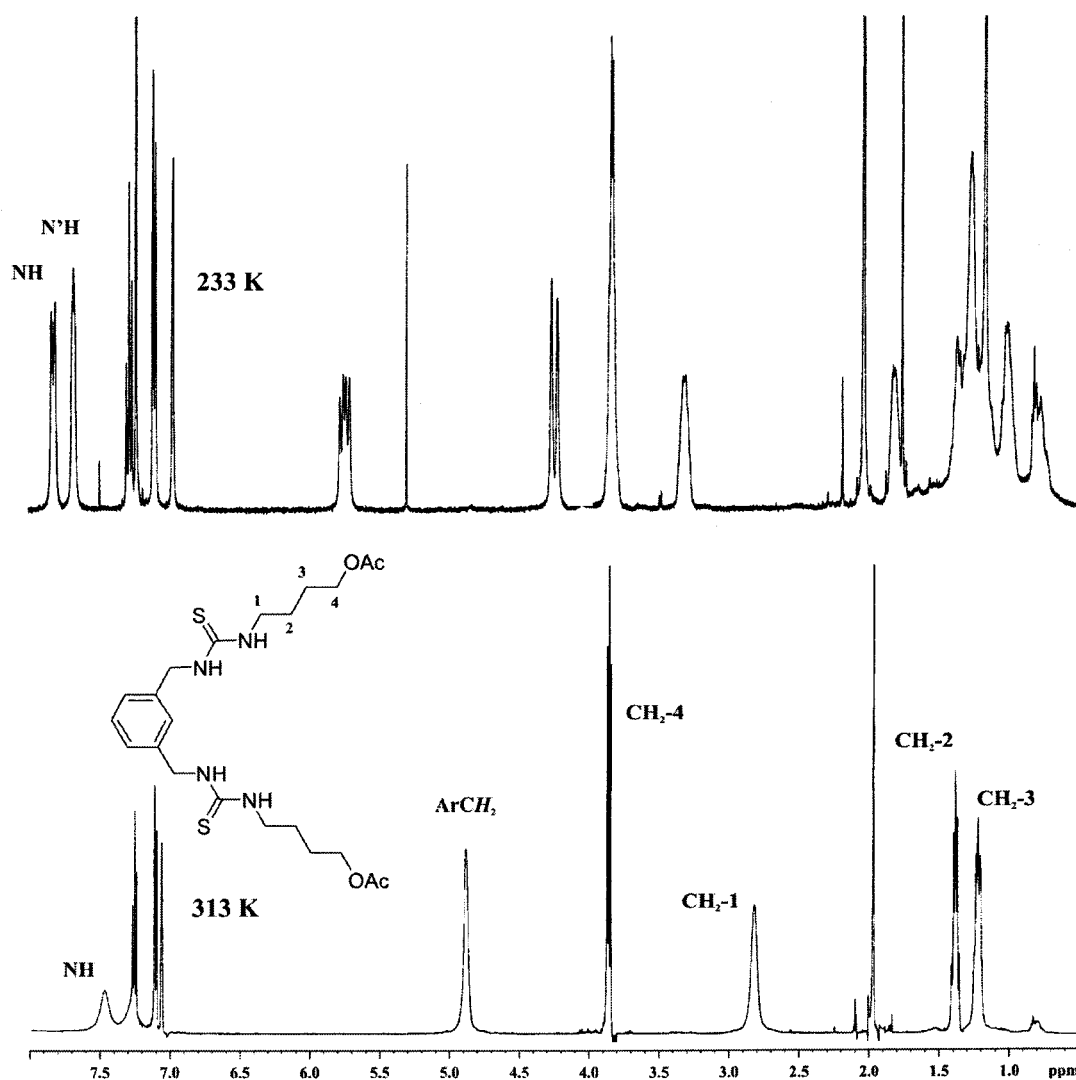


Figura 4. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para **6** (500 MHz, CDCl_3).

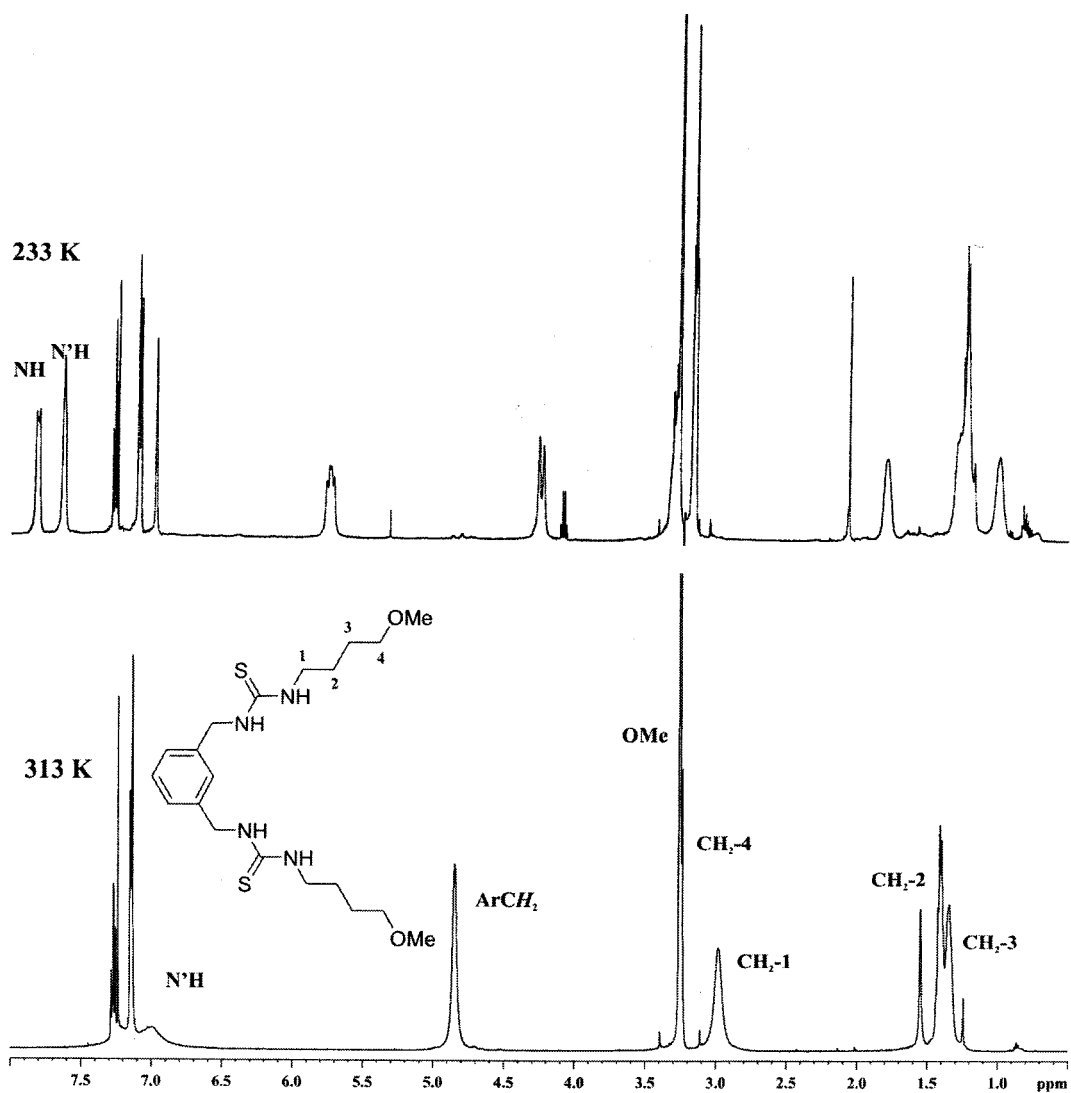


Figura 5. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para 7 (500 MHz, CDCl_3).

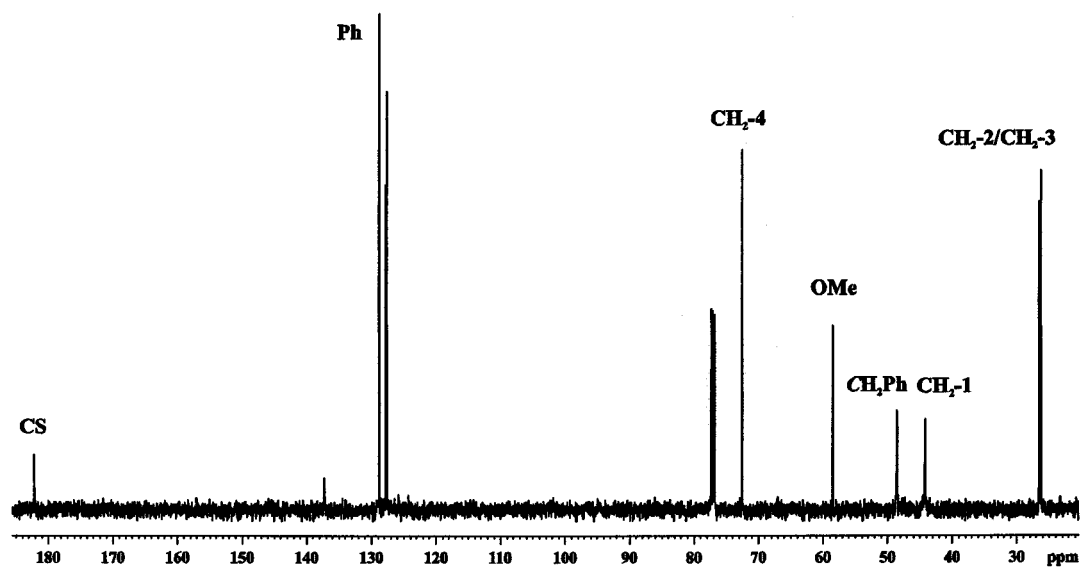


Figura 6. Espectros de ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K) del compuesto 3.

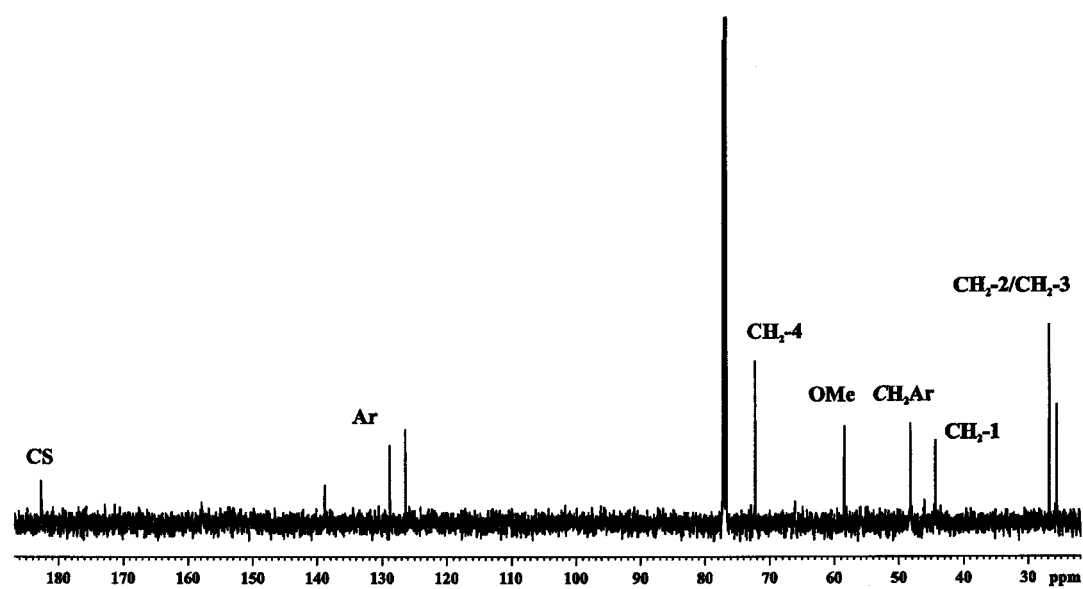


Figura 7. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K) del compuesto 7.

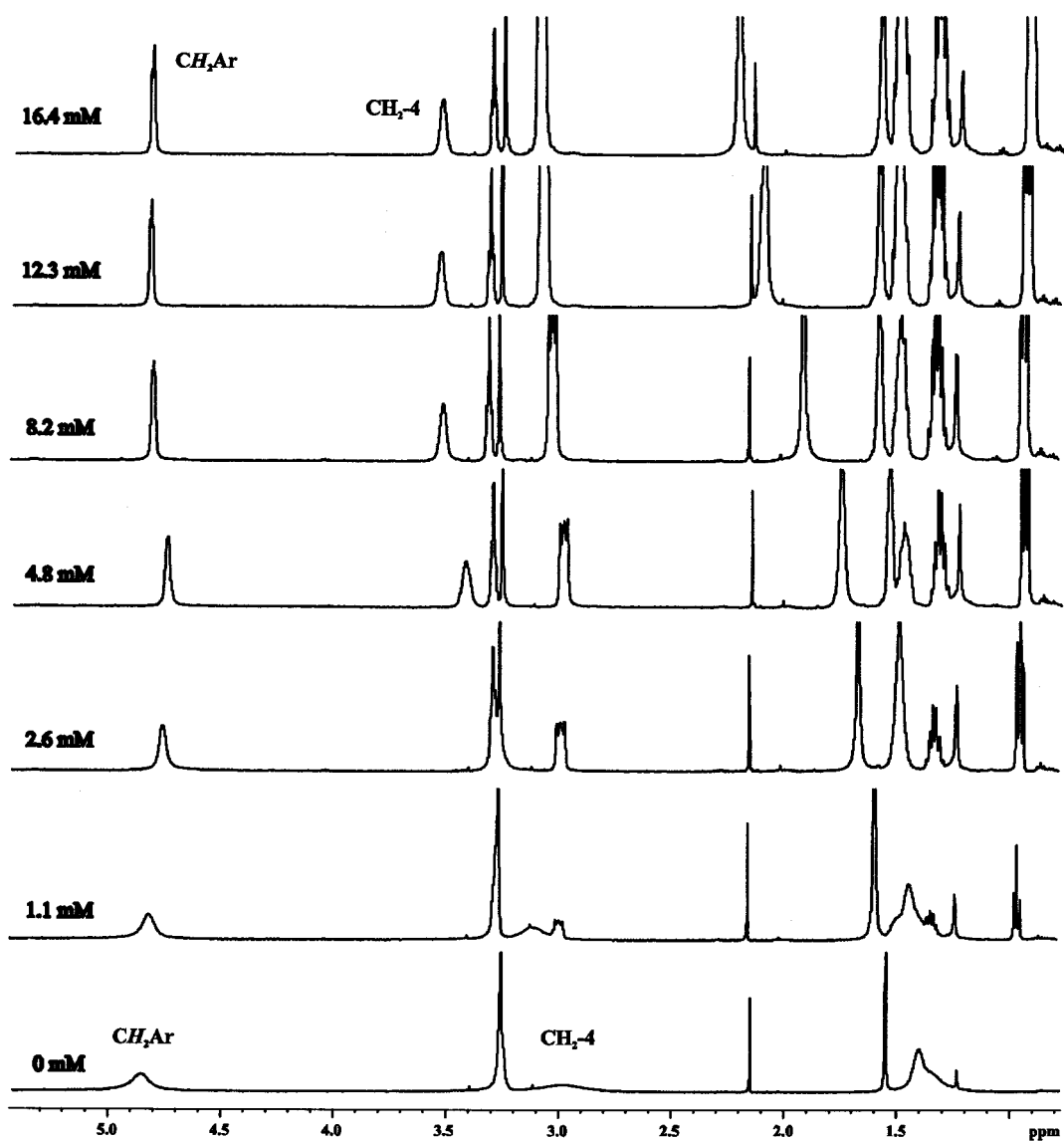


Figura 8. Espectros de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) del compuesto 7 (4.8 mM) frente a concentraciones variables de Bu_4NBzO .

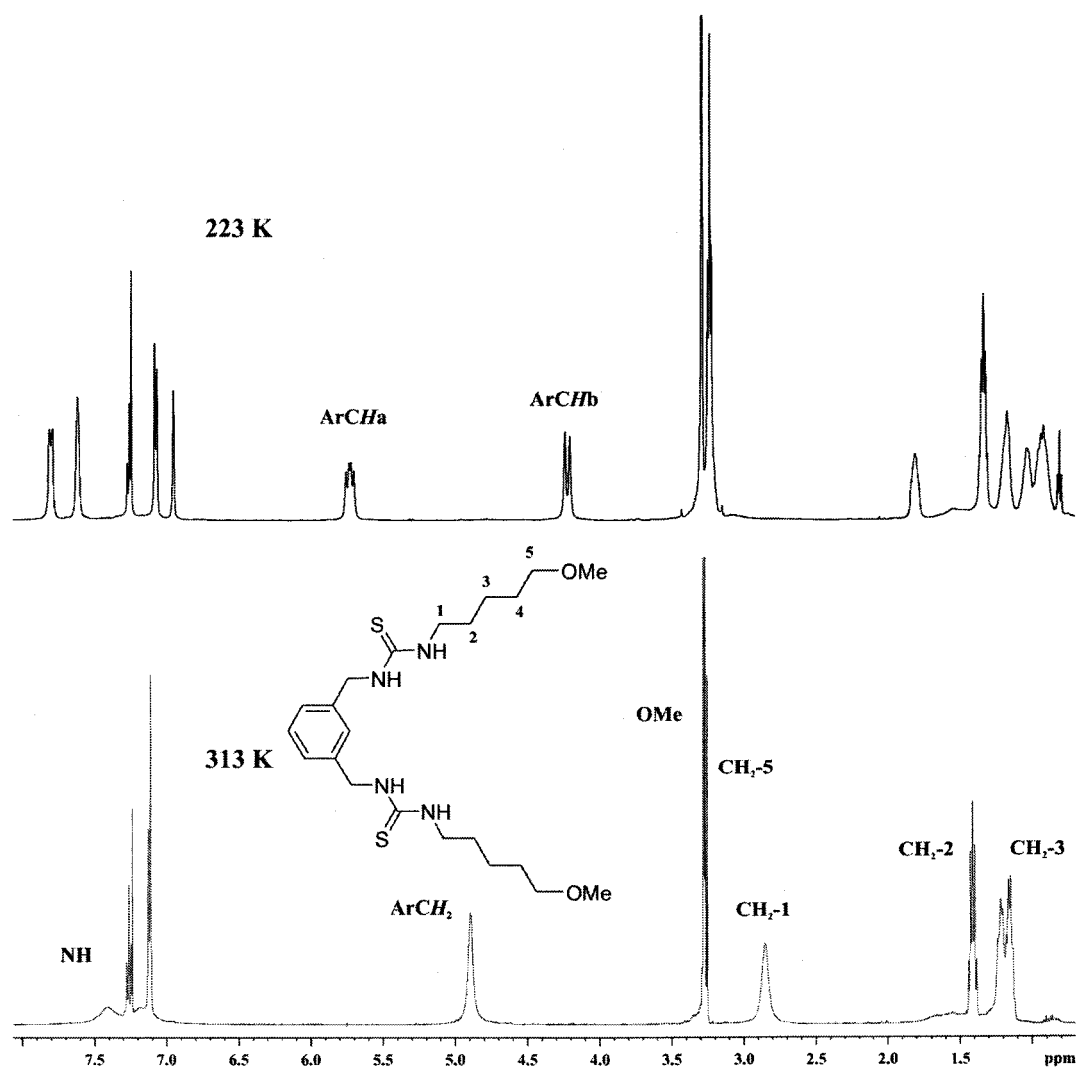


Figura 9. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para **8** (500 MHz, CDCl_3).

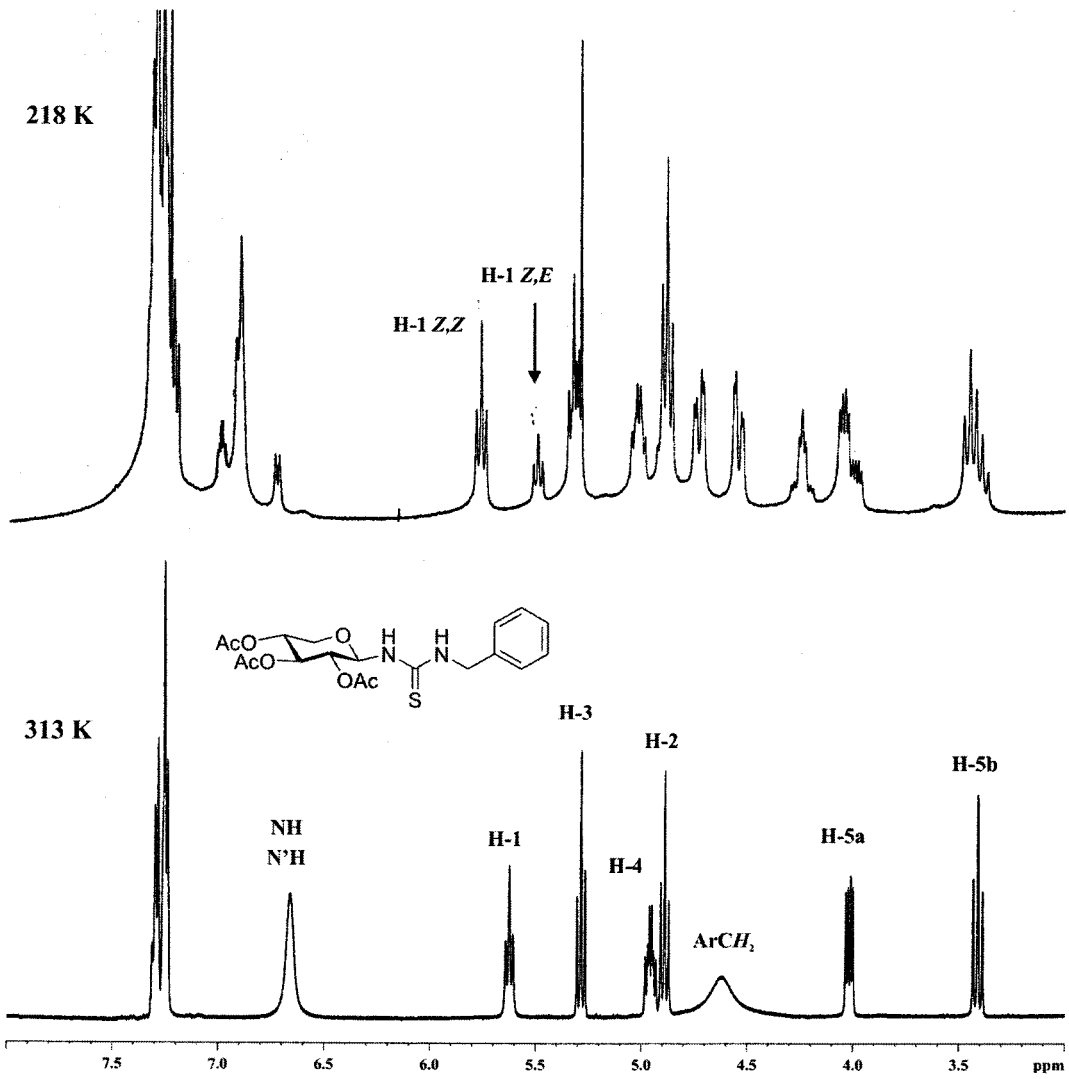


Figura 10. Espectros de ¹H RMN a temperatura variable para 9 (500 MHz, CDCl₃).

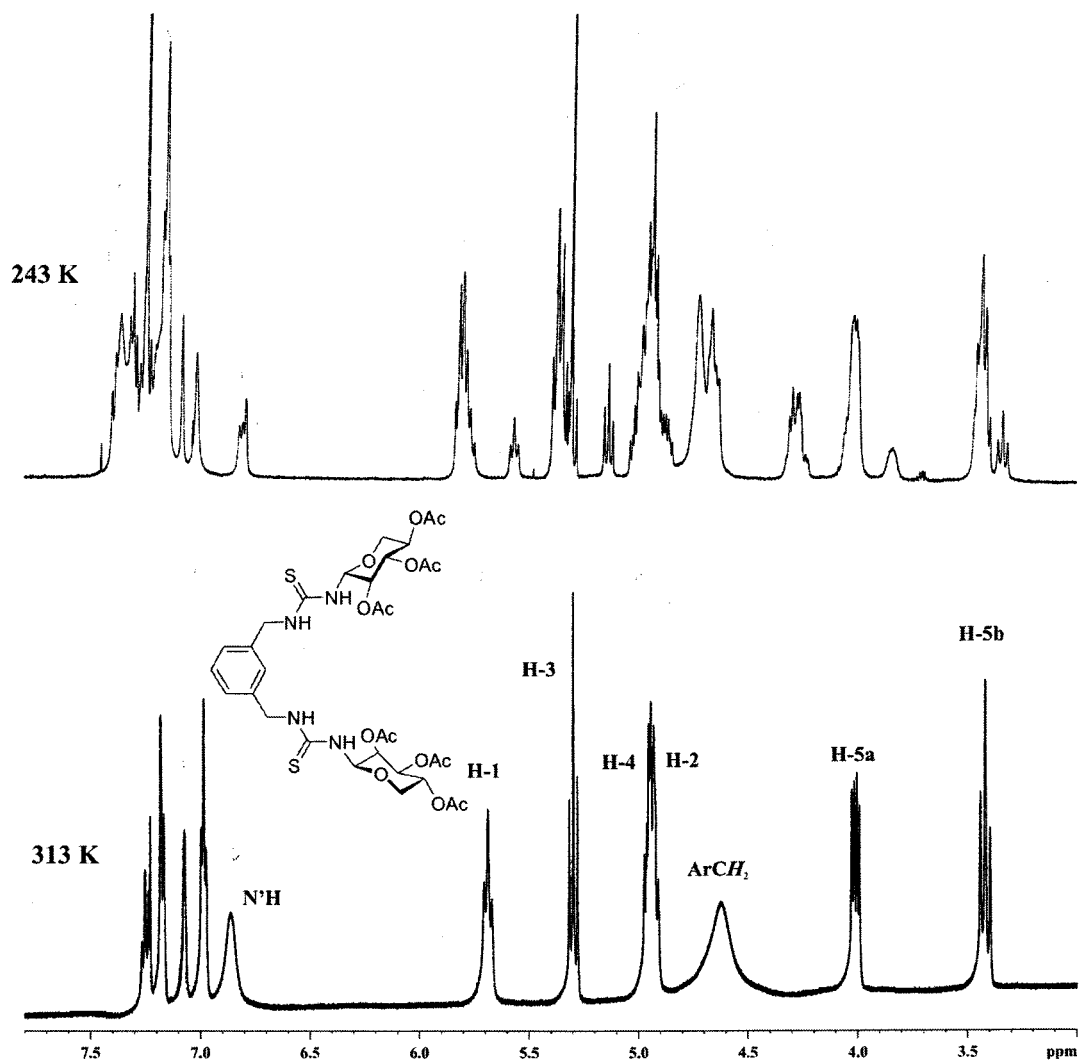


Figura 11. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para **10** (500 MHz, CDCl_3).

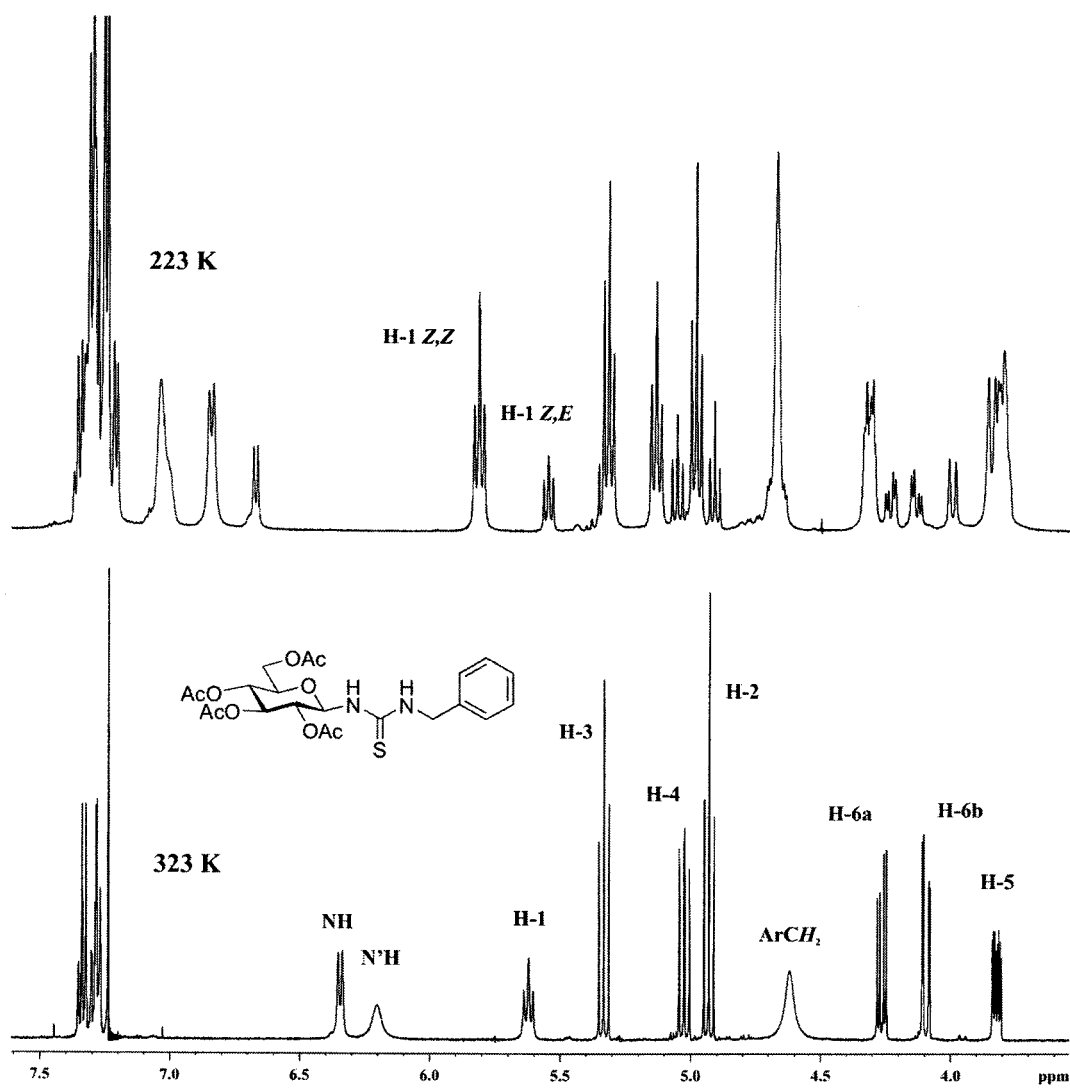


Figura 12. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para **11** (500 MHz, CDCl_3).

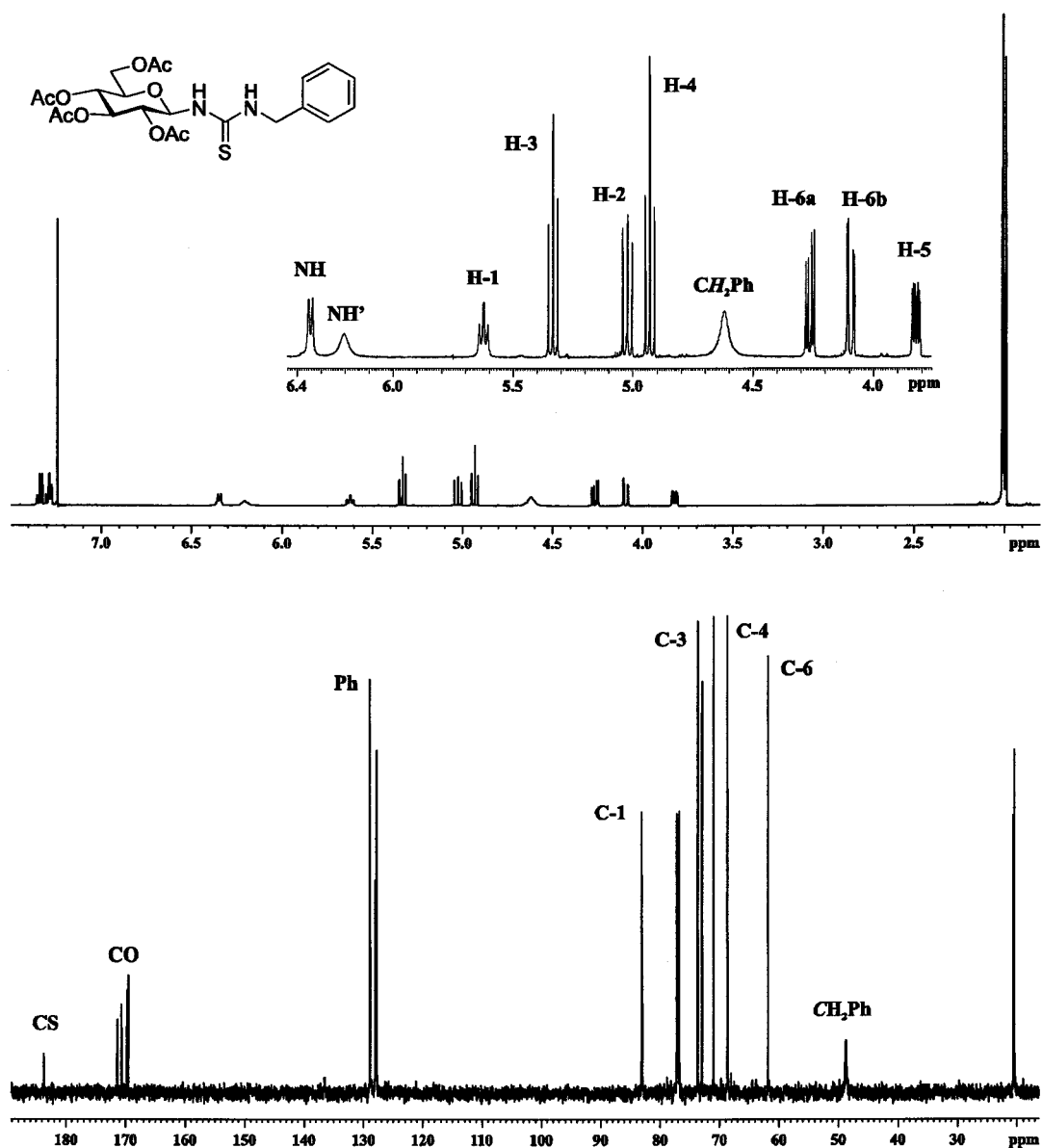


Figura 13. Asignación de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 323 K) del compuesto 11.

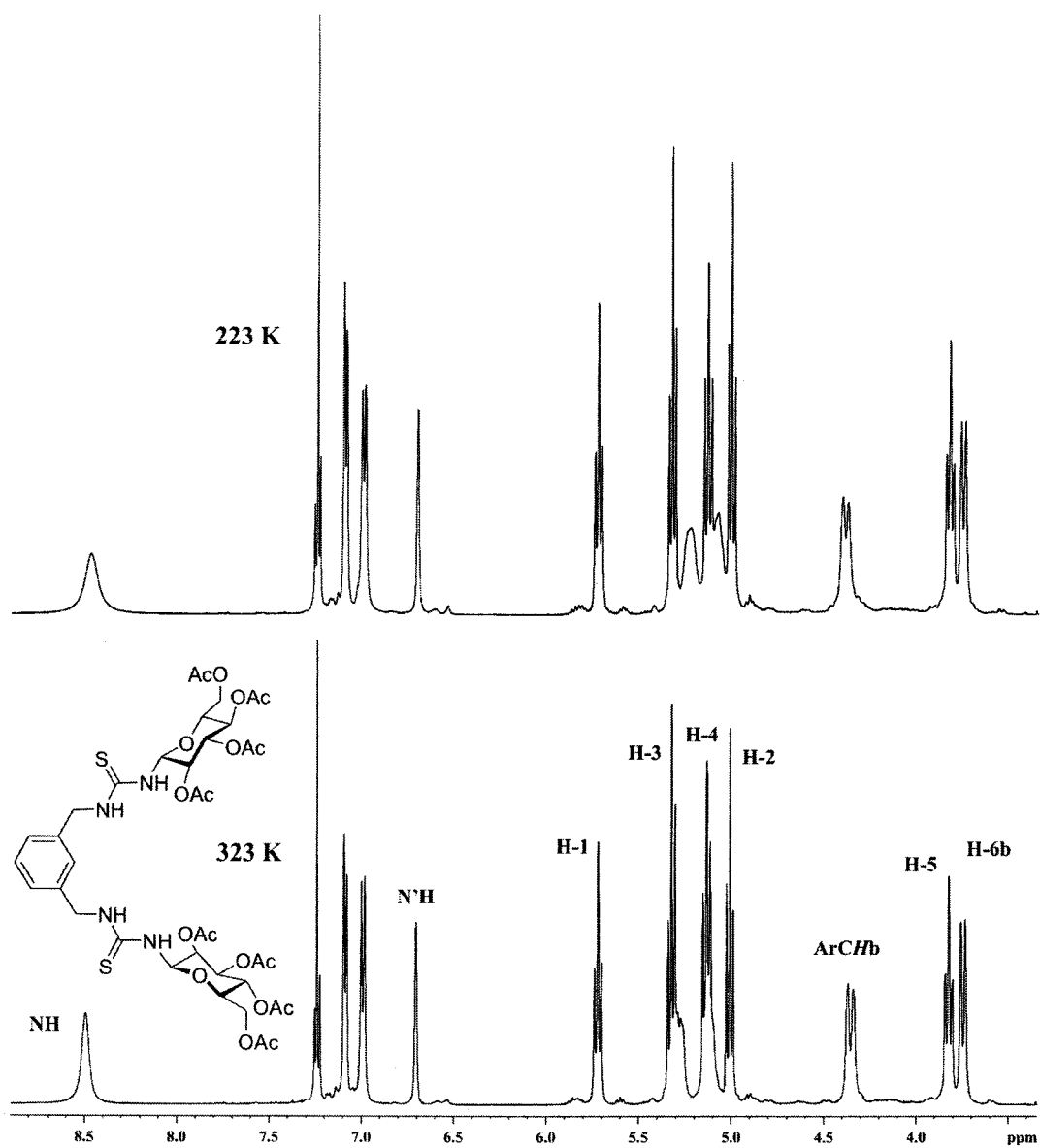


Figura 14. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para **12** (500 MHz, CDCl_3).

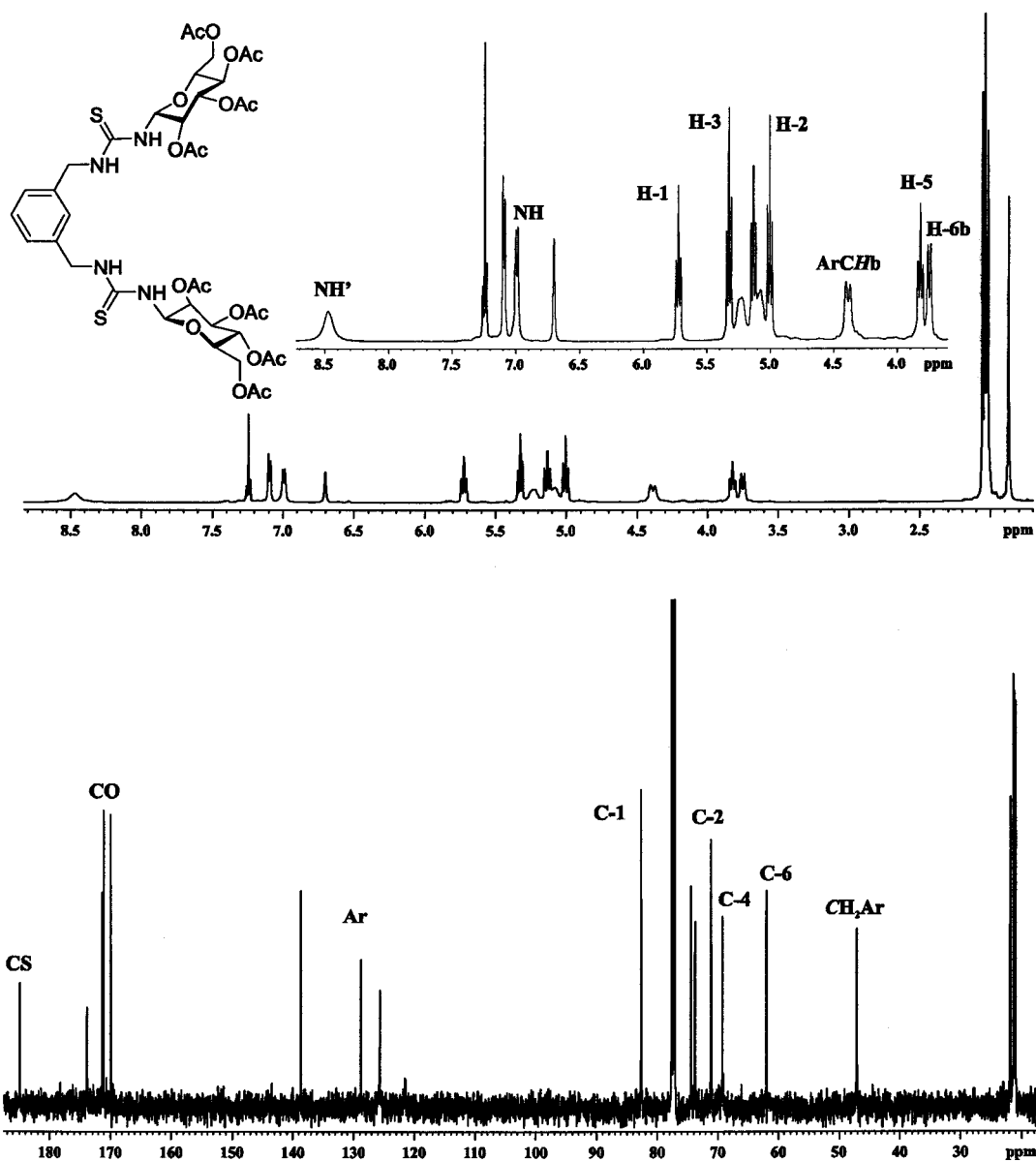


Figura 15. Asignación de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 223 K) del compuesto 12.

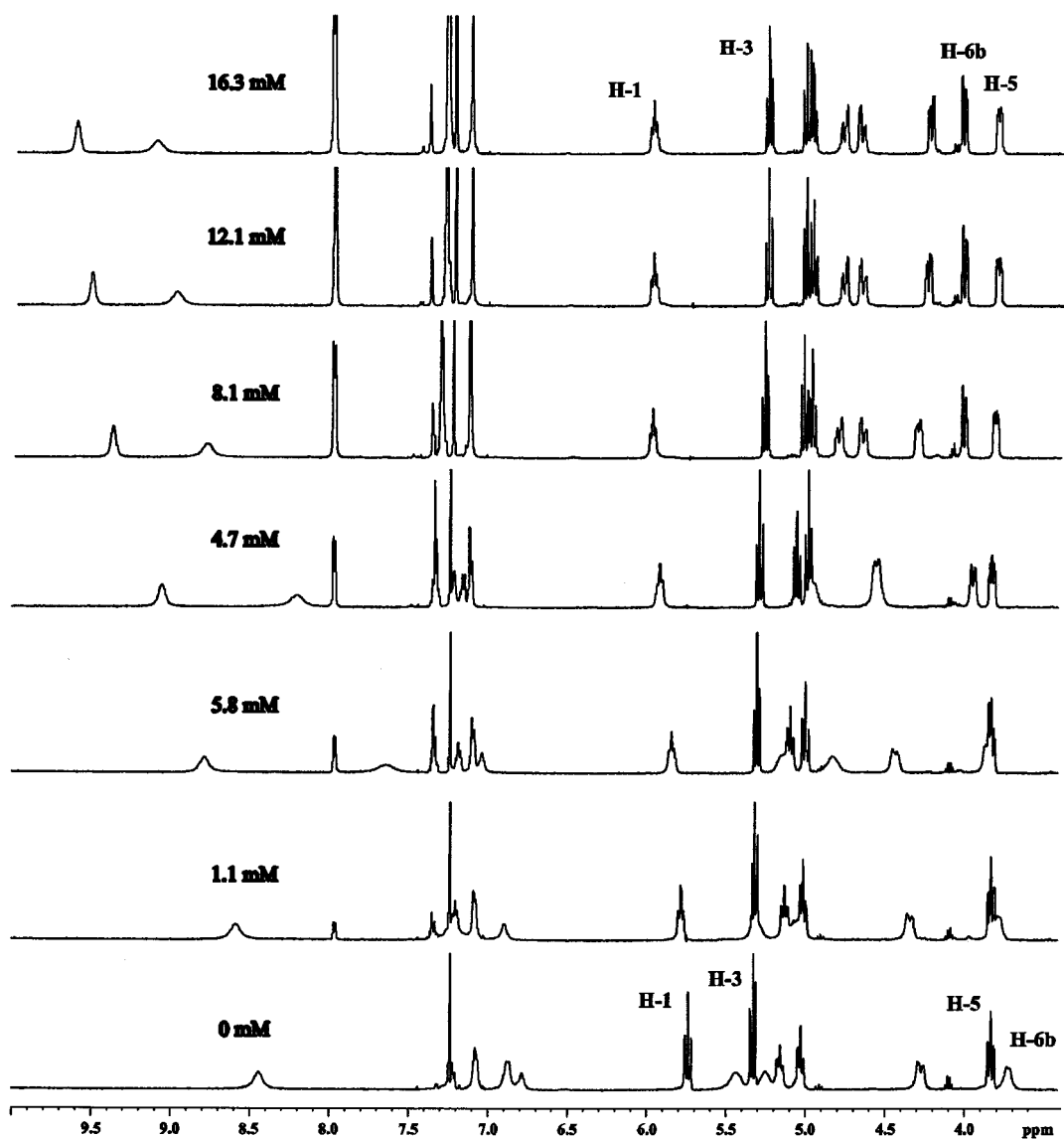


Figura 16. Espectros de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) del compuesto 12 (5.1 mM) frente a concentraciones variables de Bu_4NBzO .

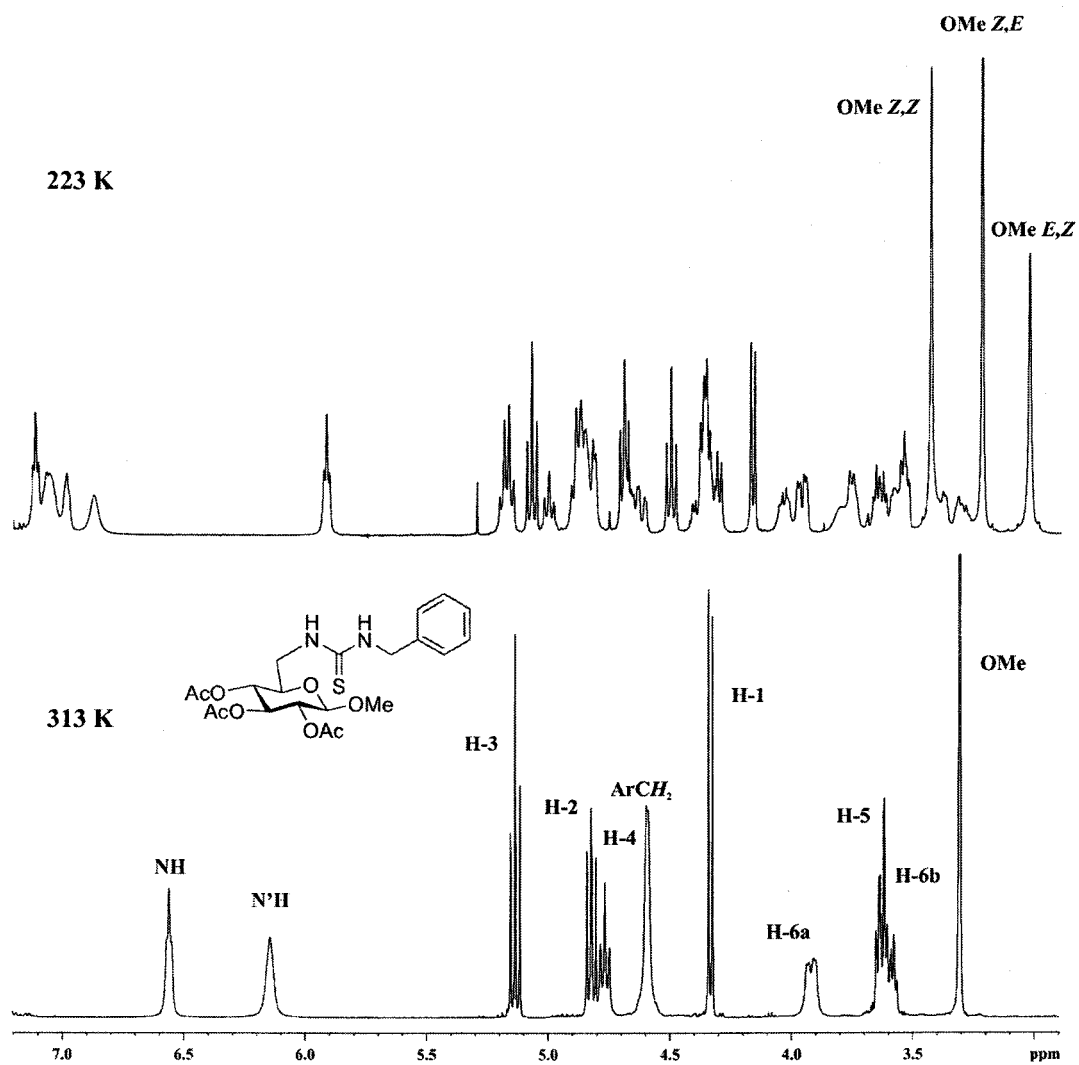


Figura 17. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para 13 (500 MHz, CDCl_3).

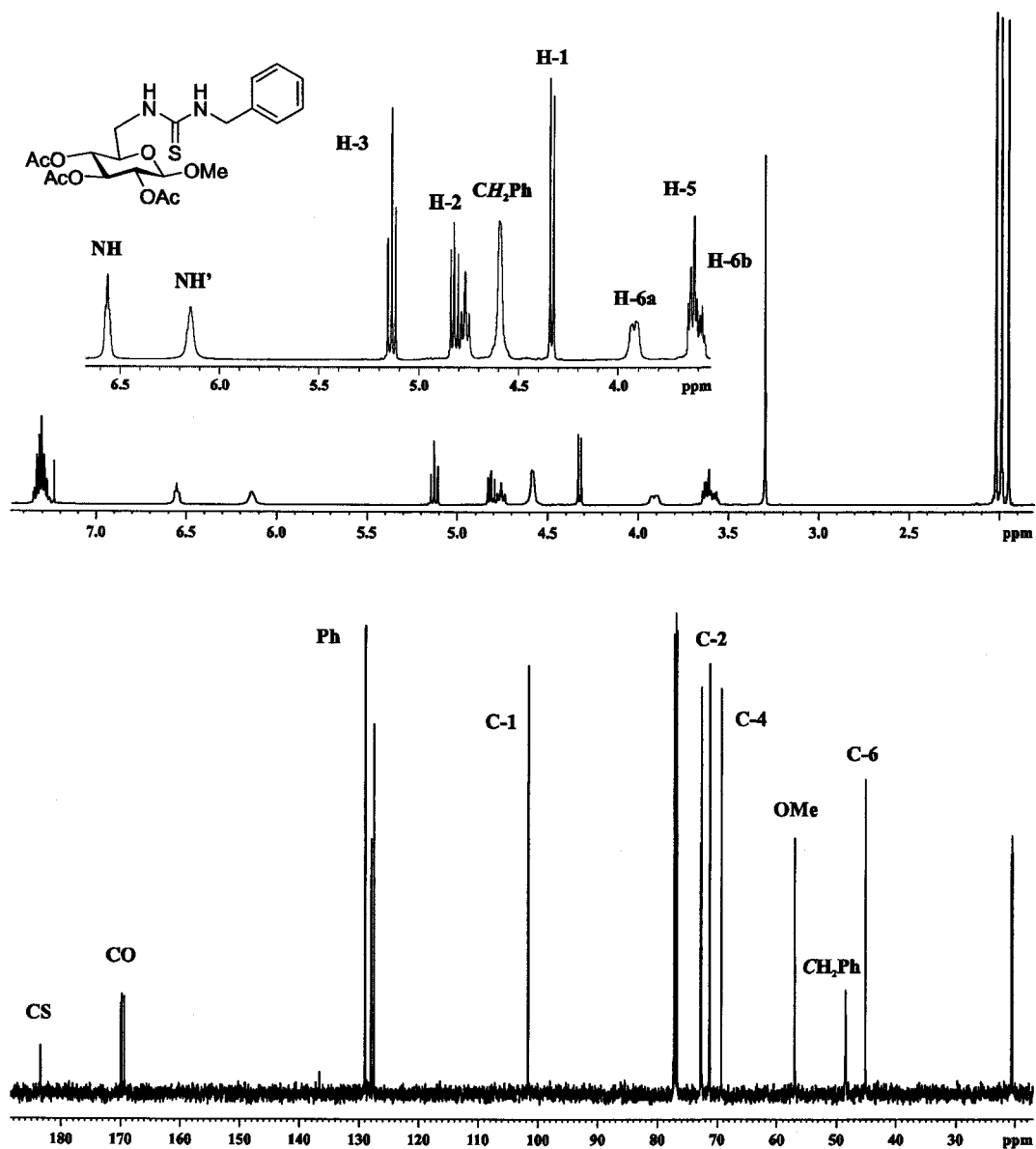


Figura 18. Asignación de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K) del compuesto 13.

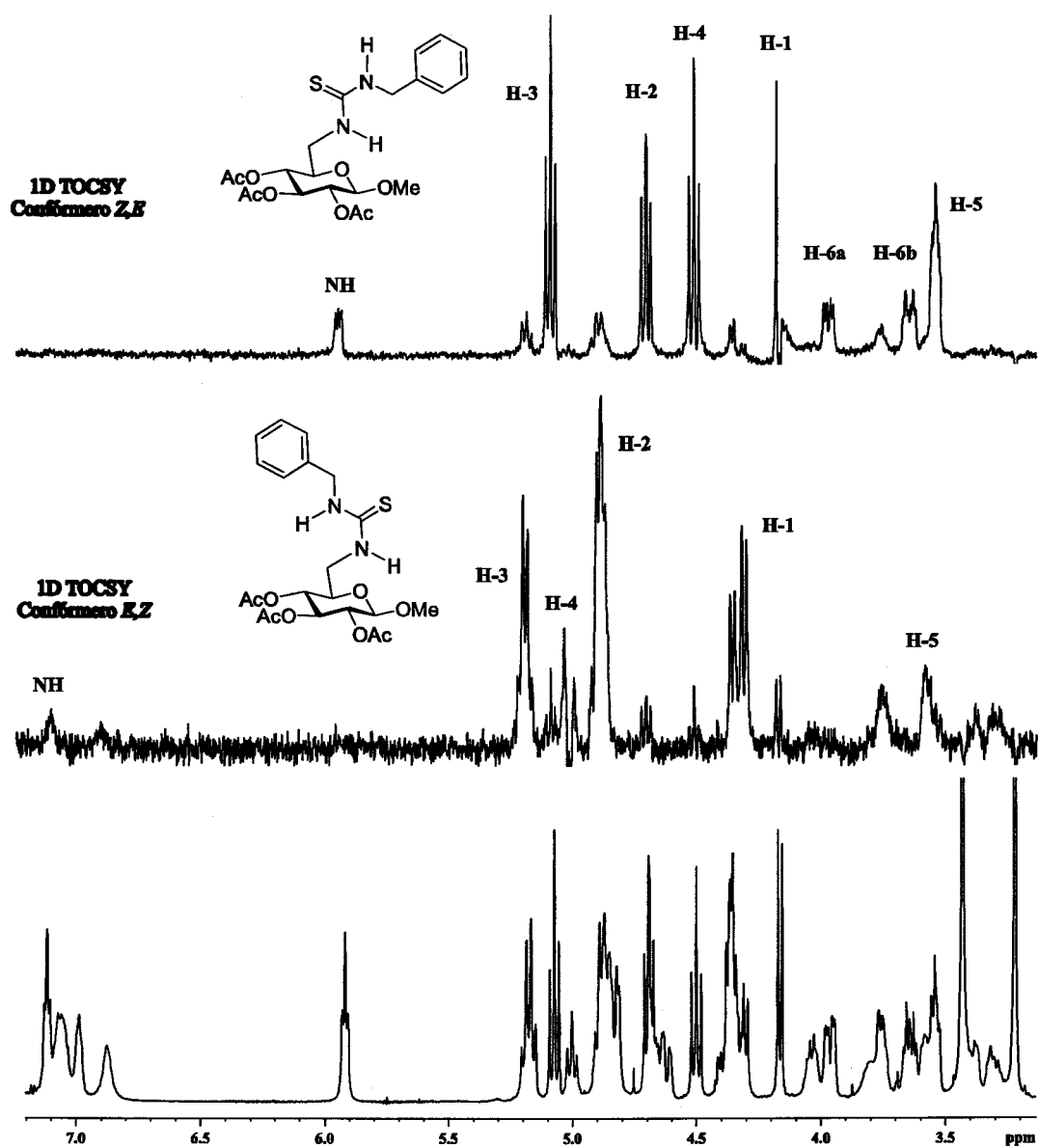


Figura 19. Espectros de ^1H RMN y 1D TOCSY (500 MHz, CDCl_3 , 223 K) del compuesto 13.

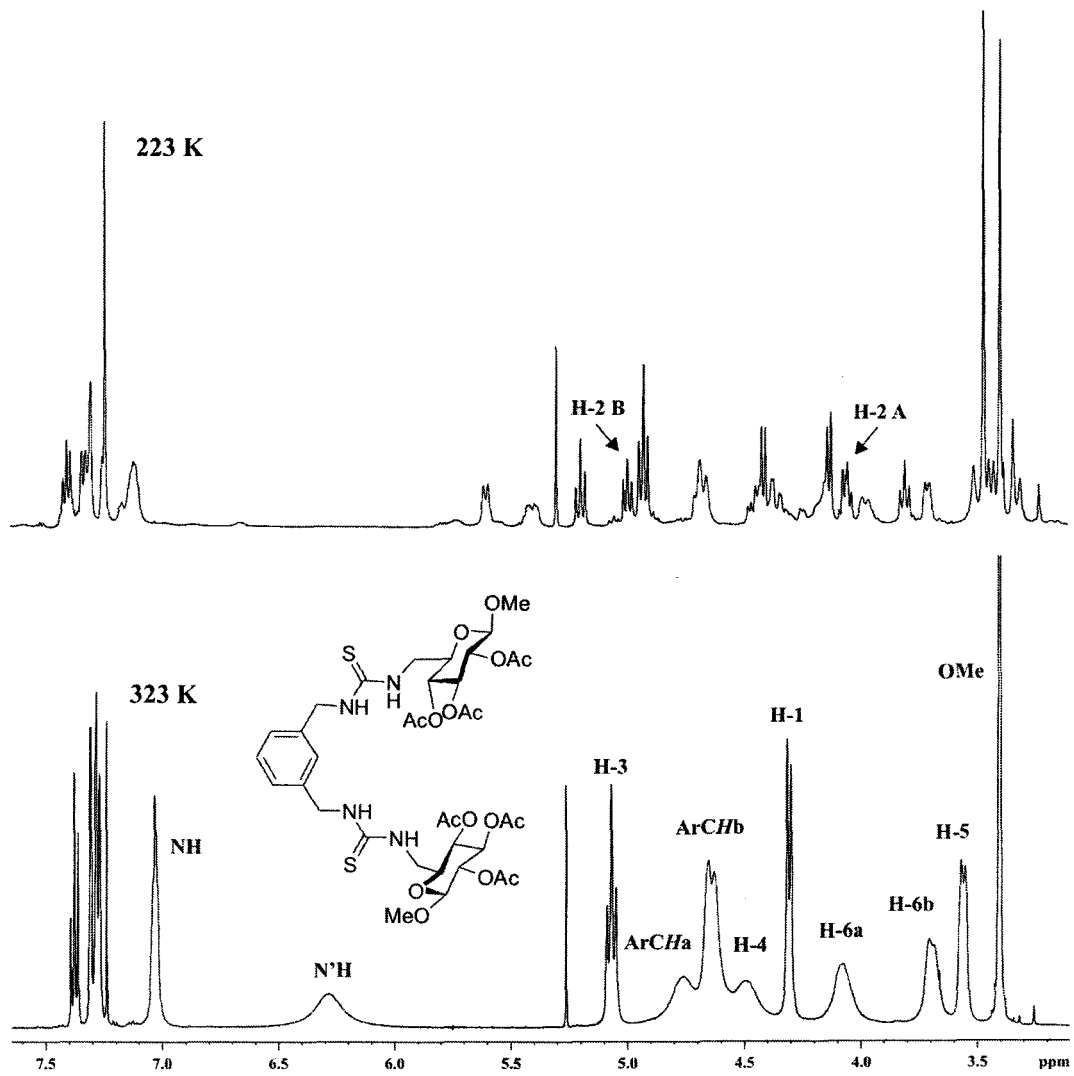


Figura 20. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para 14 (500 MHz, CDCl_3).

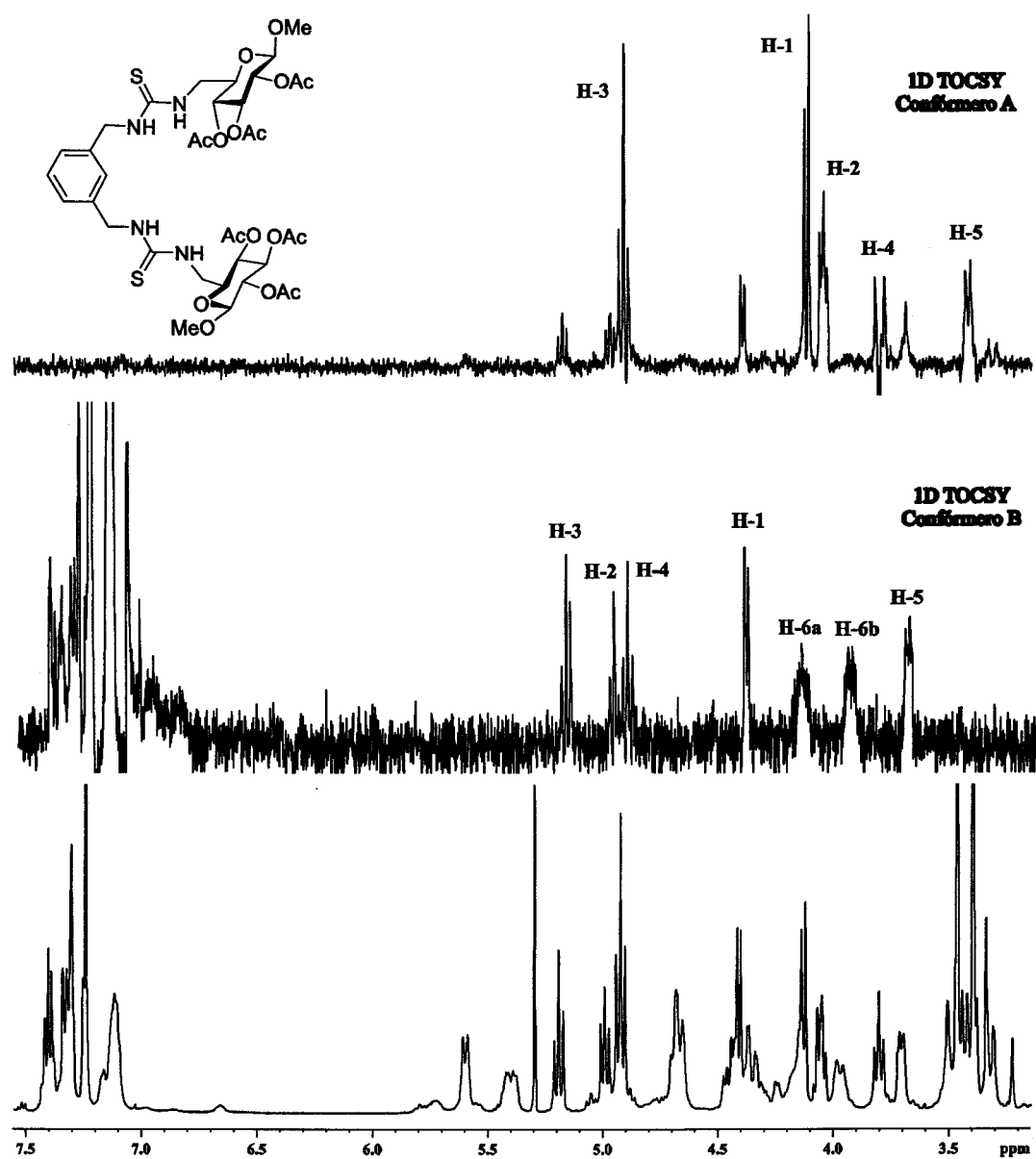


Figura 21. Espectros de ¹H RMN y 1D TOCSY (500 MHz, CDCl₃, 223 K) del compuesto 14.

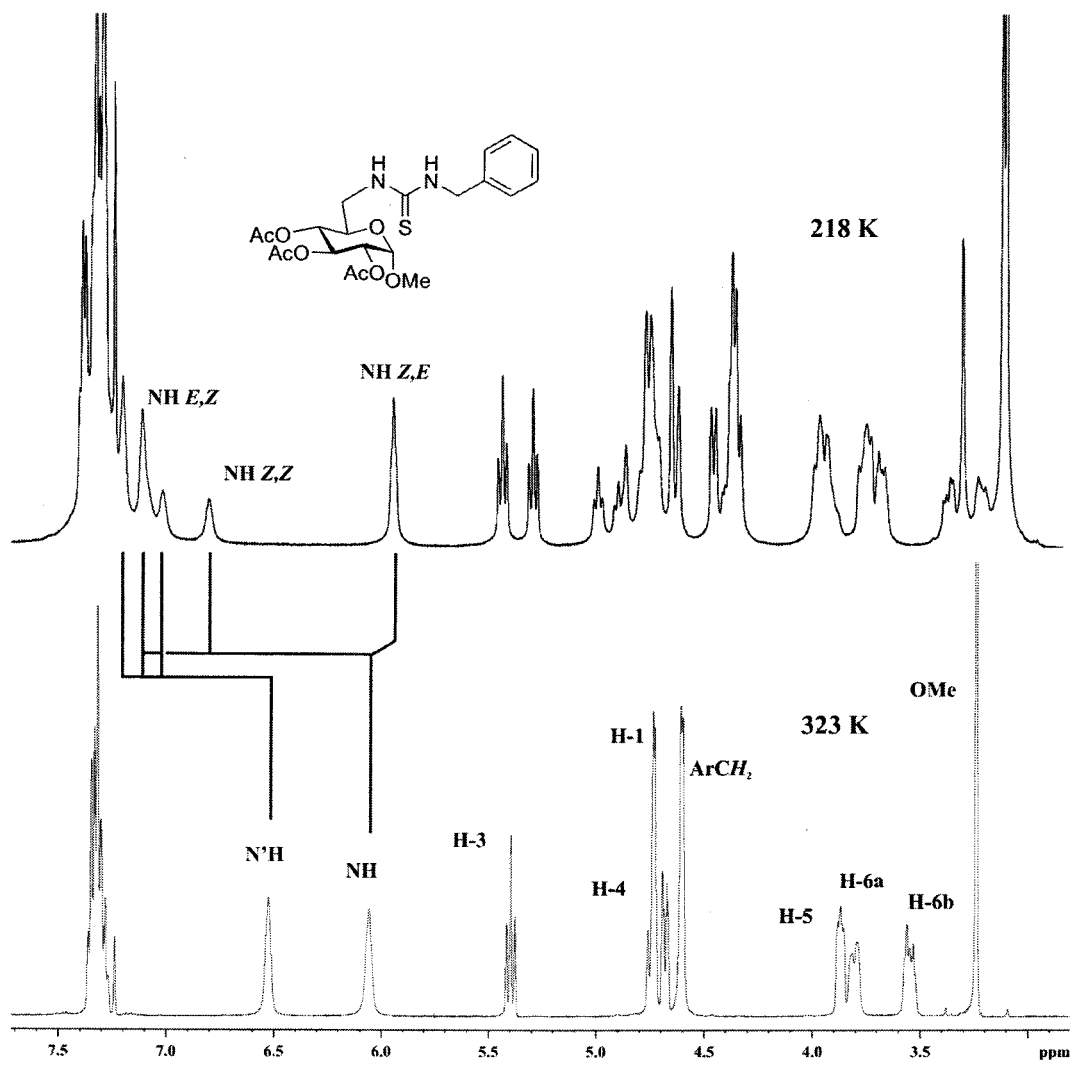


Figura 22. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para **15** (500 MHz, CDCl_3).

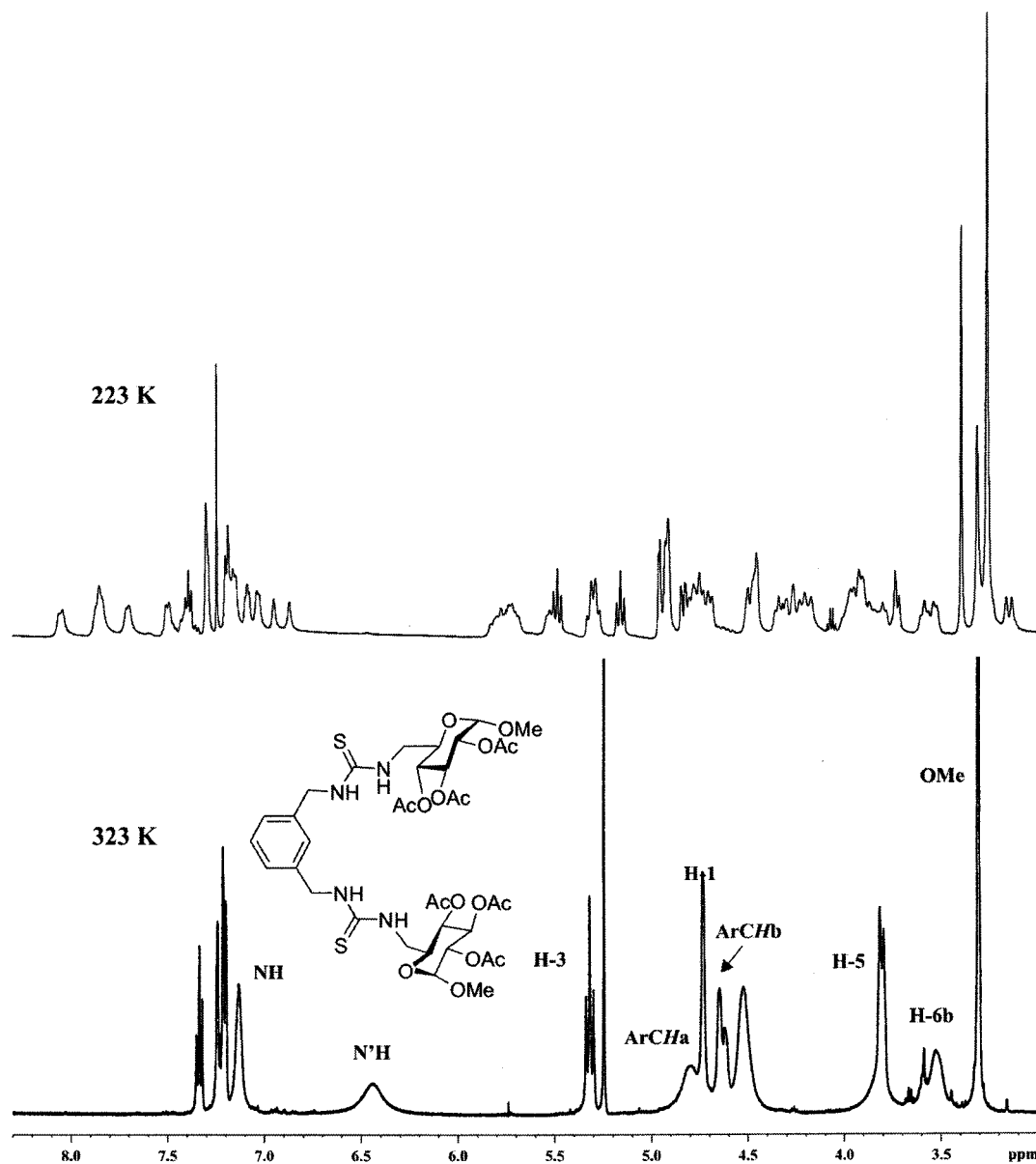


Figura 23. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para **16** (500 MHz, CDCl_3).

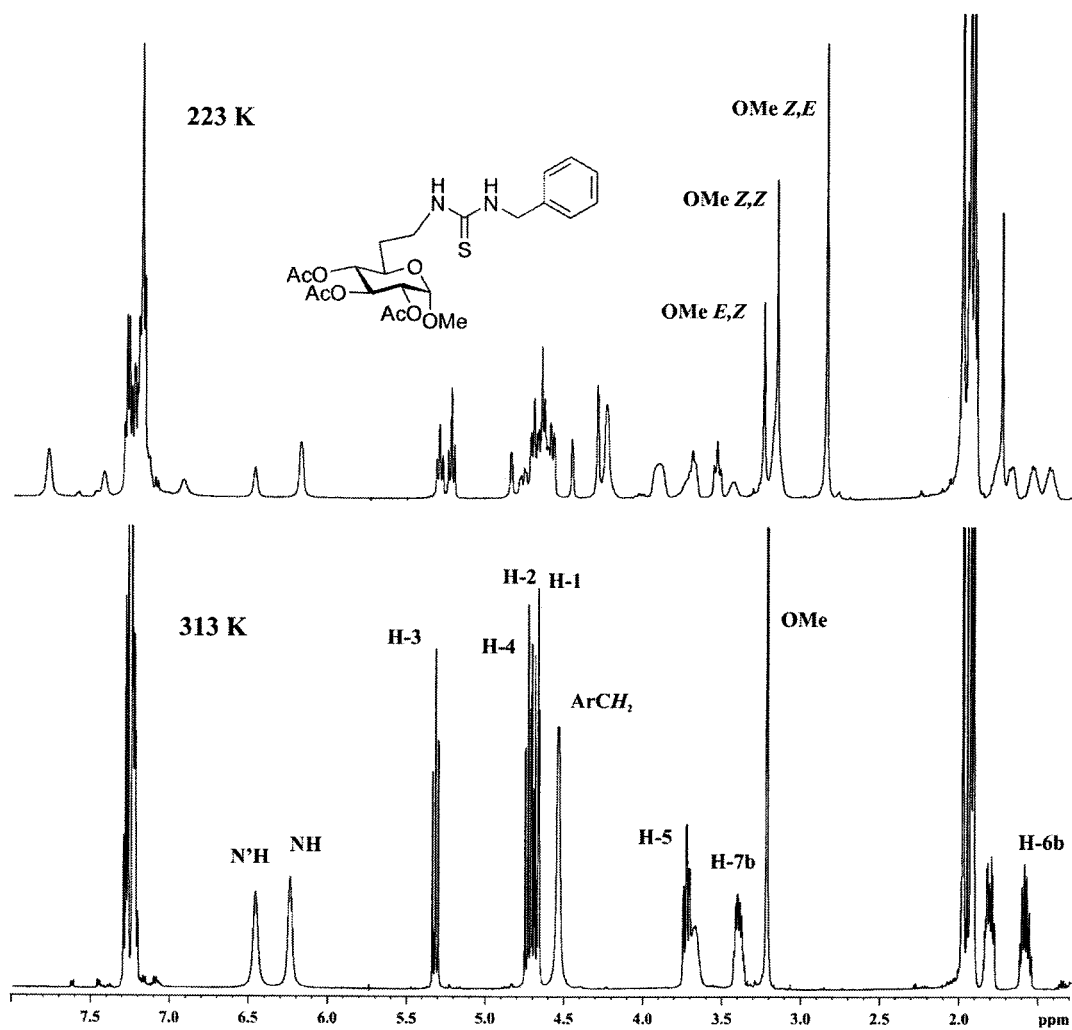


Figura 24. Espectros de ^1H RMN a temperatura variable para 17 (500 MHz, CDCl_3).

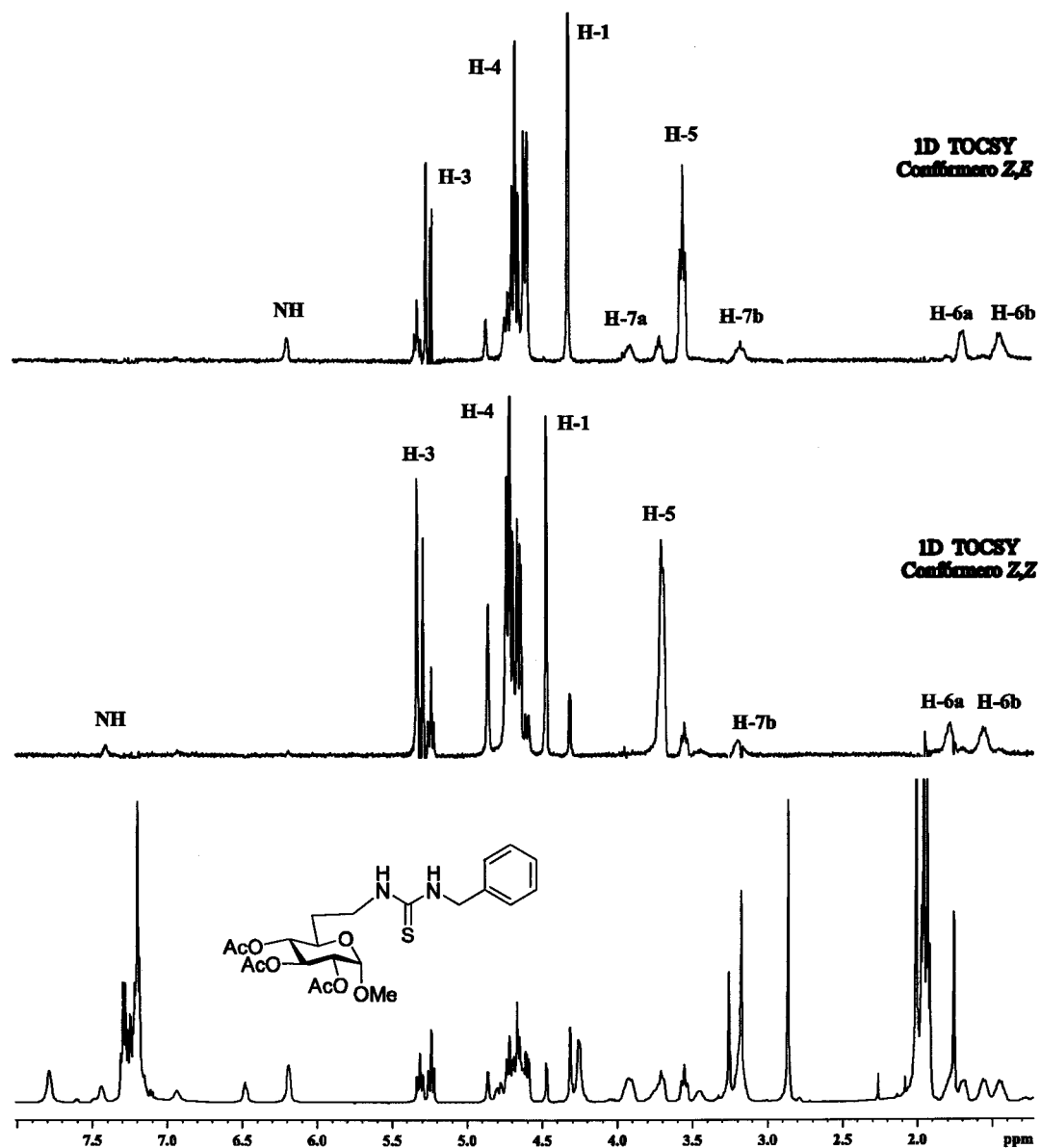


Figura 25. Espectros de ^1H RMN y 1D TOCSY (500 MHz, CDCl_3 , 223 K) del compuesto 17.

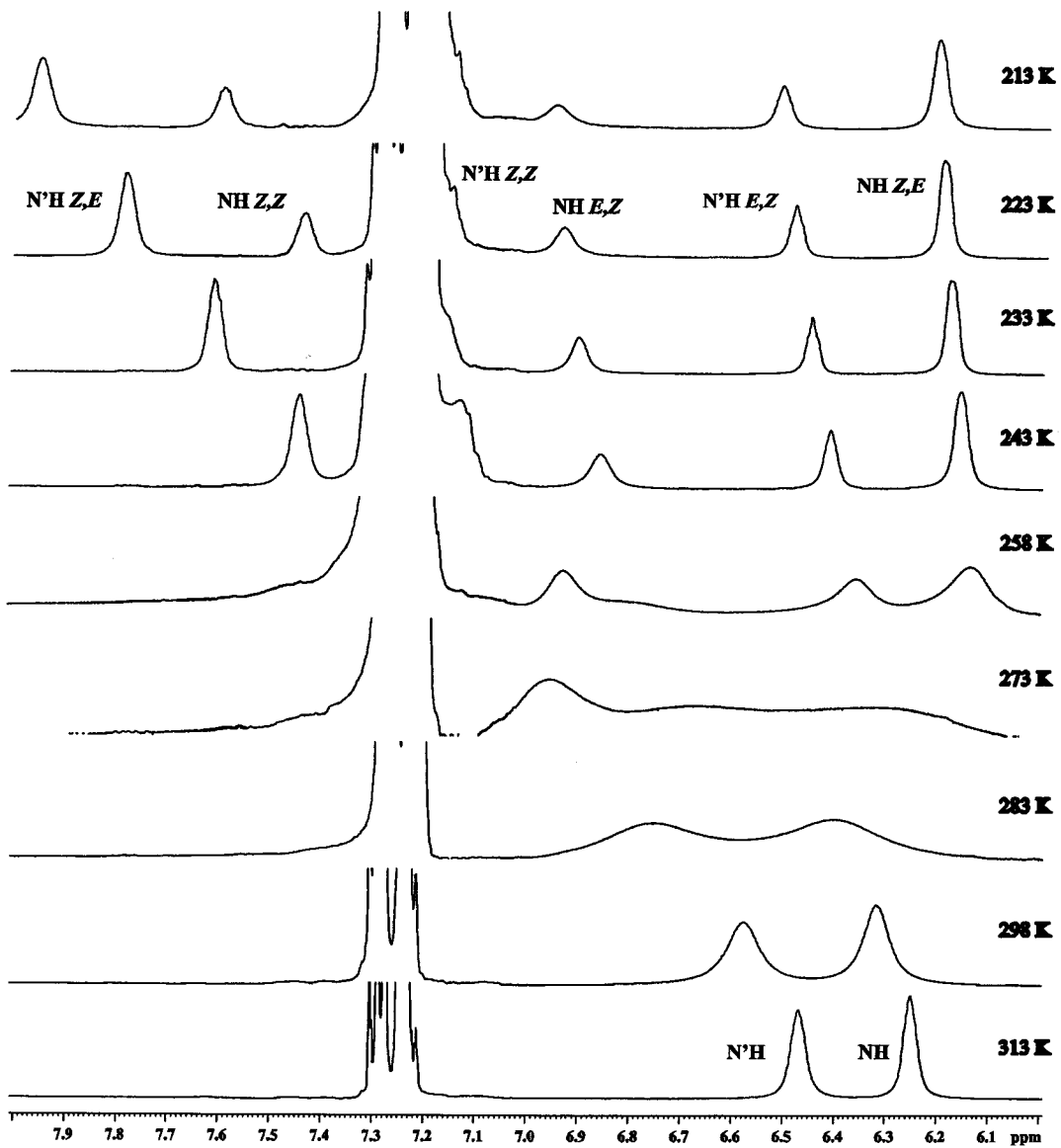


Figura 26. Cambio en el desplazamiento de los protones de NH en espectros de ^1H RMN a temperatura variable (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 17.

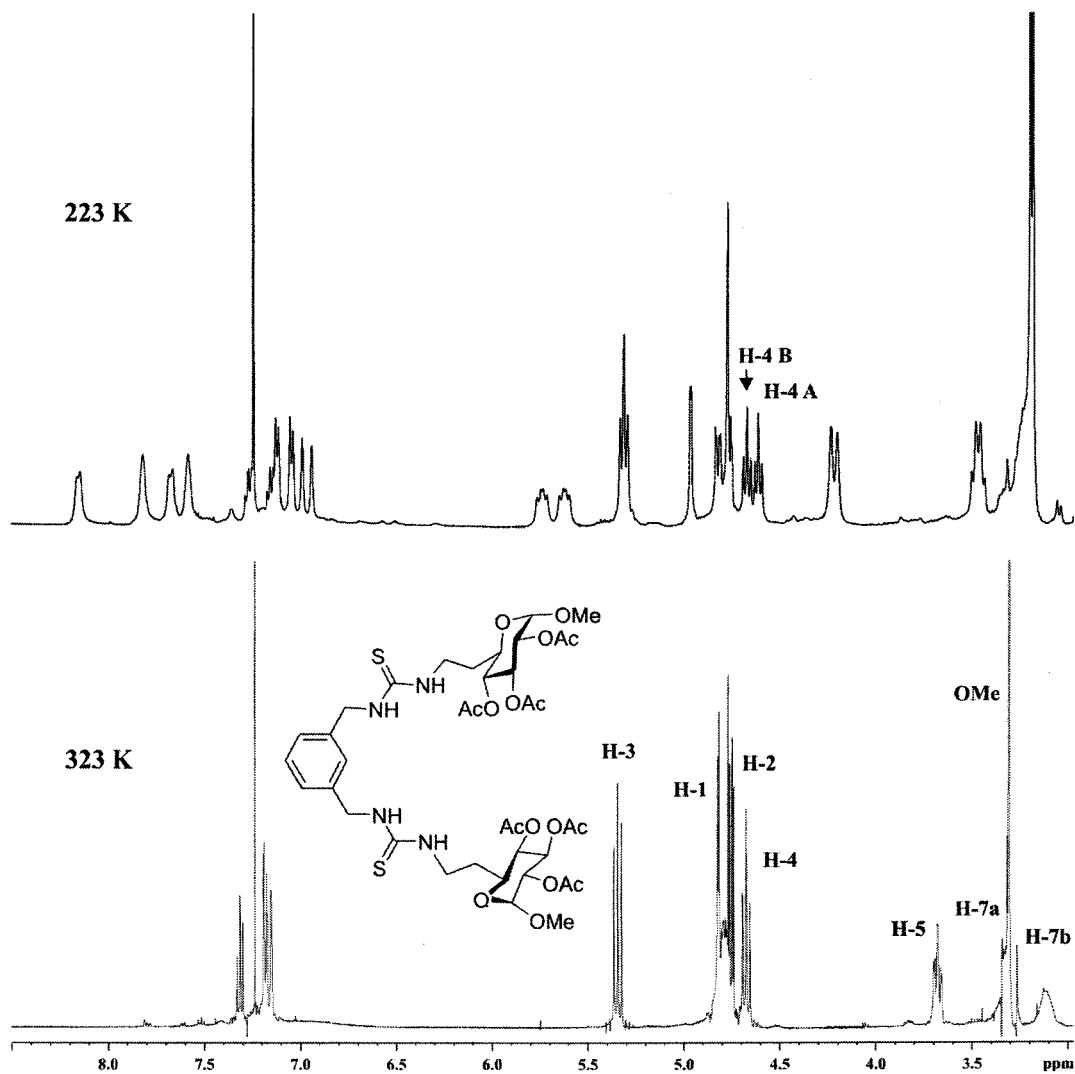


Figura 27. Espectros de ¹H RMN a temperatura variable para **18** (500 MHz, CDCl₃).

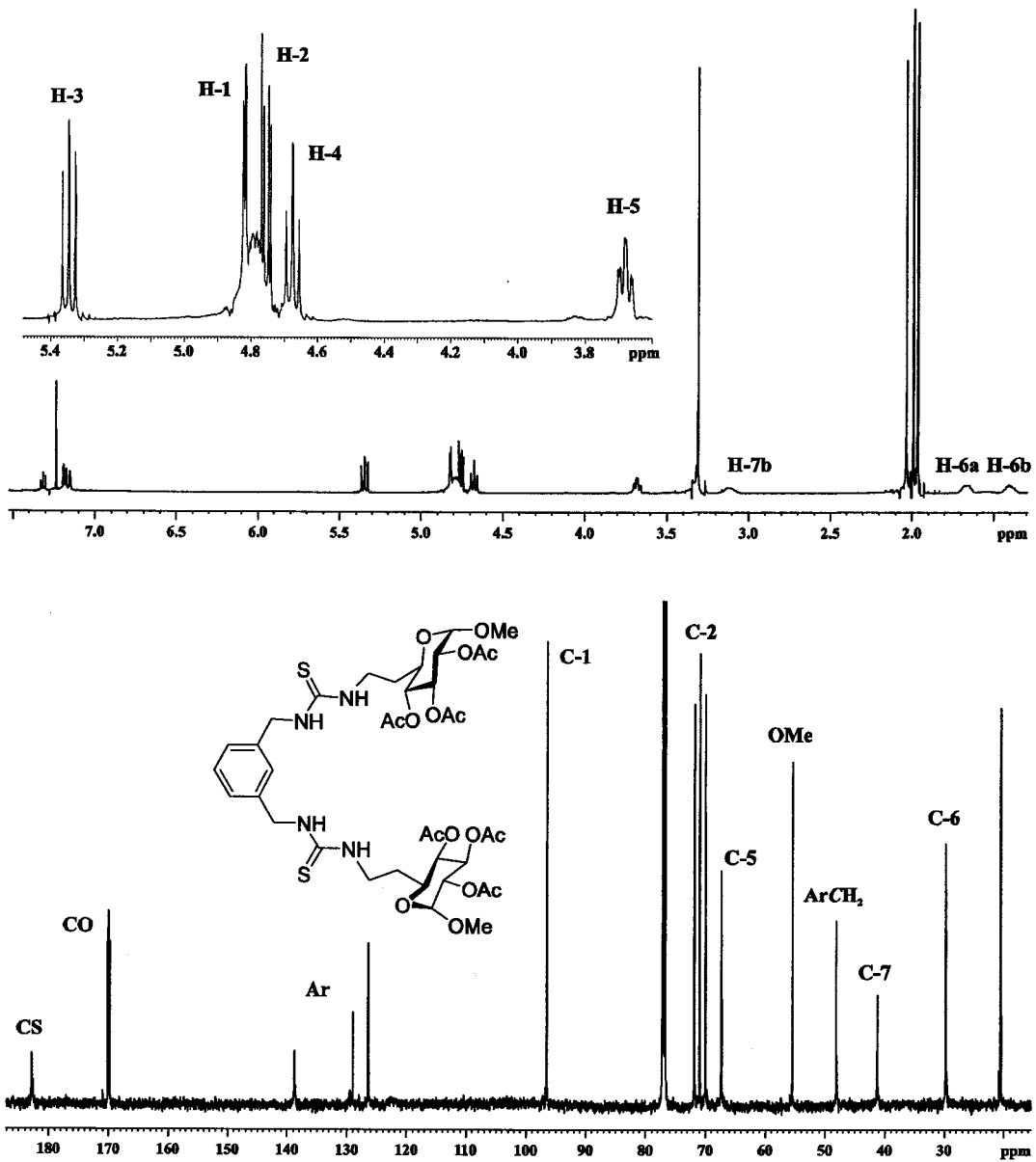


Figura 28. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 323 K, 313 K) del compuesto 18.

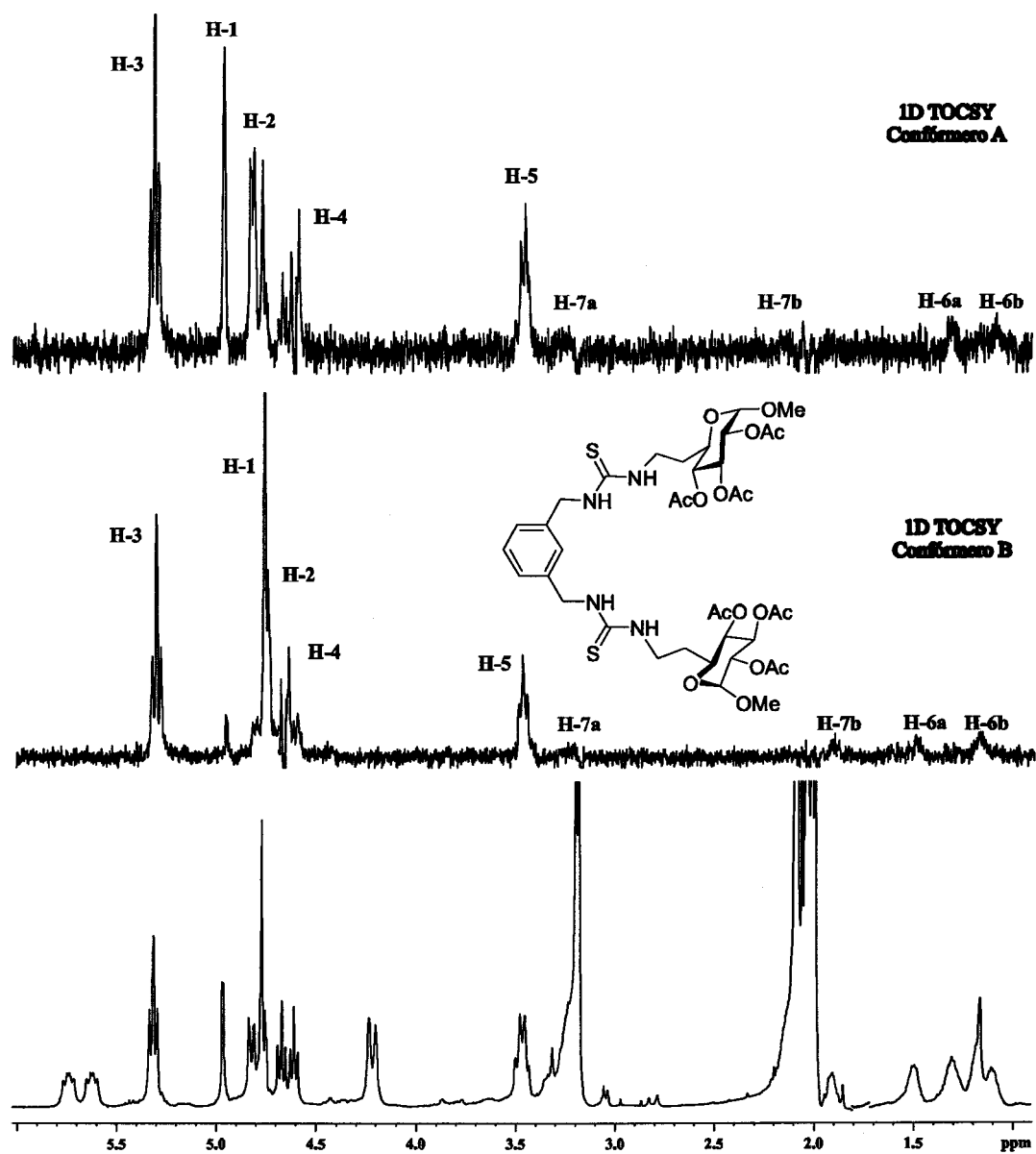


Figura 29. Espectros de ^1H RMN y 1D TOCSY (500 MHz, CDCl_3 , 223 K) del compuesto 18.

3. RECEPTORES MACROCÍCLICOS: CICLOTREHALANAS

3. RECEPTORES MACROCÍCLICOS: CICLOTREHALANAS

3.1. Antecedentes bibliográficos.

Los sitios activos de los enzimas presentan superficies cóncavas y convexas que los llamados “contenedores moleculares” sintéticos tratan de imitar.⁴⁹ El interés de los químicos orgánicos en el diseño y la preparación de receptores moleculares se inició a partir de los trabajos de Cramer⁵⁰ sobre complejos de inclusión de las ciclodextrinas, receptores ciclooligosacarídicos naturales con una cavidad capaz de acomodar huéspedes más pequeños. Desde entonces, especialmente en la última década, el control sobre el tamaño y la forma de la cavidad ha permitido la preparación de una serie de receptores sintéticos con propiedades diferentes entre los que se encuentran los calixarenos, los cavitandos, los carcerandos o los ciclofanos.

Aunque esta área de investigación es relativamente reciente, sus aplicaciones son numerosas, incluyendo aspectos como la catálisis y la reactividad química, los sensores, las separaciones, la estabilización y liberación controlada de principios activos o los nuevos materiales. En contraste con estructuras como los liposomas o los dendrímeros, fundamentalmente empleadas en química biológica, las propiedades y el comportamiento de los “contenedores moleculares” y sus complejos de encapsulación pueden modificarse a nivel molecular usando aproximaciones y técnicas de química orgánica convencionales.

Independientemente de las aplicaciones prácticas mencionadas, el estudio de los complejos de encapsulación y de las interacciones supramoleculares implicadas en su formación ha permitido avanzar decisivamente en el conocimiento de los fenómenos de reconocimiento molecular y establecer paralelismos con sistemas biológicos. Así, el estudio de los complejos de inclusión de las ciclodextrinas ha puesto de manifiesto el carácter ambifílico, y no simplemente hidrófilo, de los azúcares (Figura 44) y ha proporcionado información valiosa sobre la implicación de interacciones hidrófobas en los procesos de reconocimiento molecular en los que intervienen los carbohidratos. No

obstante, el reducido número de ciclodextrinas naturales disponibles supone una limitación seria para avanzar en este campo: sólo las α -, β - y γ -CDs son comercialmente asequibles, lo que impide realizar variaciones sistemáticas de las dimensiones y características del sitio de reconocimiento (la cavidad hidrófoba en el caso de las CDs).

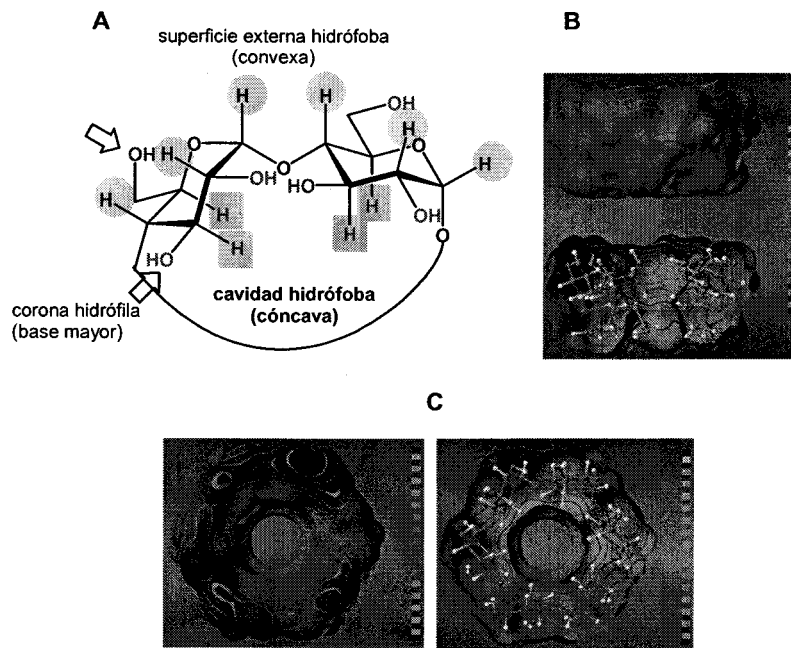


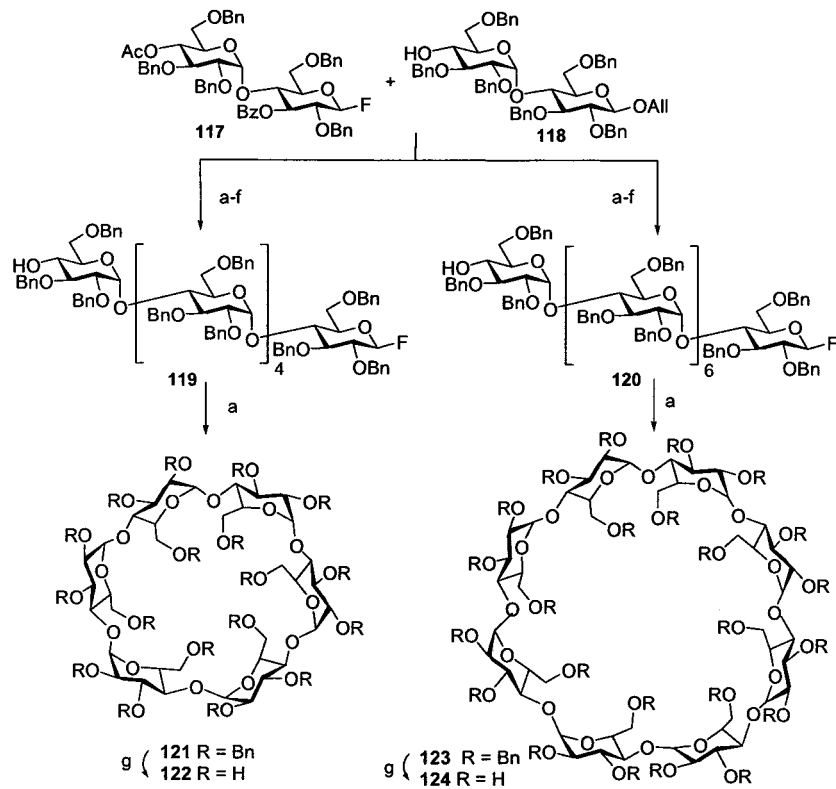
Figura 44. A, Representación esquemática de una ciclodextrina mostrando una unidad del disacárido base (maltosa) y la distribución de zonas hidrófobas e hidrófilas de su estructura. B y C, superficies de hidrofobicidad (modelos cerrados y abiertos; © Dr. S. Immel) para la α CD vista de perfil (hidroxilos secundarios hacia arriba) y desde la base mayor, respectivamente. La escala de color va del marrón (mayor hidrofobicidad) a azul (mayor hidrofilia).

Con objeto de subsanar este problema, en los últimos años se ha desarrollado un esfuerzo importante dirigido a la preparación de nuevos ciclooligosacáridos y al estudio de sus propiedades supramoleculares. Stoddart y col⁵¹ han llevado a cabo una amplia revisión de la síntesis y caracterización estructural de oligosacáridos cíclicos, incluyendo

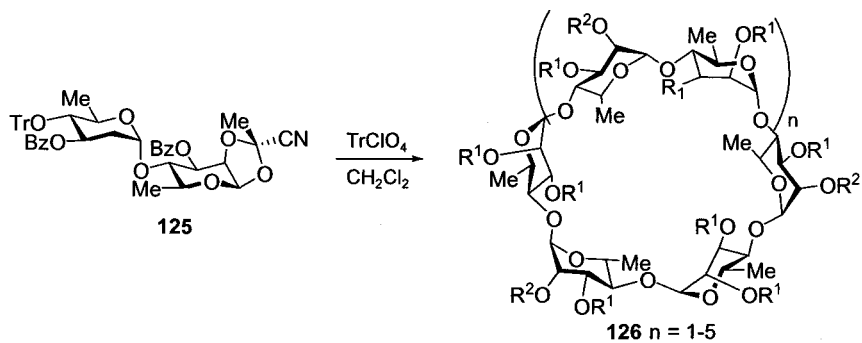
la preparación de oligopiranosas con uniones α -(1 \rightarrow 4), β -(1 \rightarrow 3) y (1 \rightarrow 6) por métodos químicos, enzimáticos y quimioenzimáticos. Los ejemplos recogidos en esta revisión pueden clasificarse en cuatro tipos de aproximaciones sintéticas:

(a) Preparación de un oligosacárido lineal de cadena larga, convenientemente funcionalizado en los extremos reductor y no-reductor, seguida de reacción de cicloglicosilación. Este método requiere generalmente secuencias de preparación con numerosas etapas de protección-desprotección para la síntesis del precursor lineal. Los primeros ejemplos de síntesis química de oligosacáridos cíclicos fueron descritos por Ogawa y col.⁵² que prepararon, en procesos sintéticos que implican 21 pasos, la α -CD (**122**) y la γ -CD (**124**) a partir de maltosa. La etapa clave de la secuencia sintética implica la cicloglicosidación de un precursor de fluoruro de glucohexapiranosilo (**119**) o glucooctapiranosilo (**120**), que se preparó por adición iterativa de unidades de manosa empleando el método de glicosilación de Mukaiyama. Las α -CD y γ -CD se obtuvieron como derivados perbencilados, **121** y **123**, con un 21% y 8.4% de rendimiento, respectivamente (Esquema 3).

(b) Reacción de ciclooligomerización a partir de un disacárido o trisacárido monómero. Esta metodología ha sido empleada por Stoddart y col.⁵³ para la preparación de ciclooligosacáridos que alternan unidades piranosídicas de D y L-ramnosa. Para la reacción de ciclooligomerización, se empleó el método de glicosilación de Kochetkov⁵⁴ que requiere la incorporación de los grupos 1,2-*O*-cianoetilideno y tritilo en las posiciones C-1 y C-4', respectivamente, en el disacárido precursor (**125**). La reacción condujo a una serie de oligosacáridos cíclicos homólogos (**126**), conteniendo desde seis hasta catorce monosacáridos, que fueron desprotegidos obteniéndose los correspondientes D/L-ramnooligosacáridos libres (Esquema 4).⁵⁵

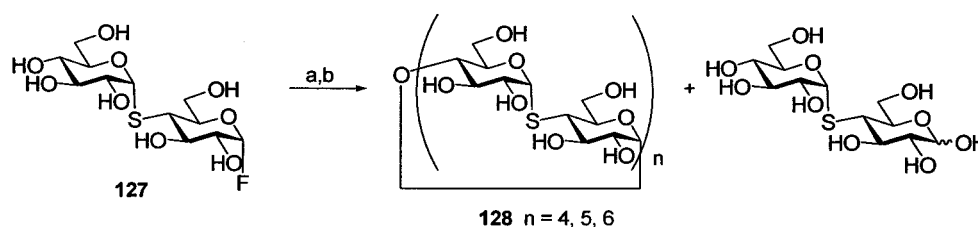


Esquema 3. Preparación de α -CD y γ -CD a partir de maltosa. Reactivos y condiciones: a) SnCl_2 / AgOTf ; b) NaOMe / MeOH / THF ; c) $(\text{ClCH}_2\text{CO})_2\text{O}$ / DCE / py ; d) PdCl_2 / AcOH ; e) SO_2Cl_2 / DMF ; f) AgF / MeCN ; g) H_2 / Pd-C / $\text{THF} - \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$.



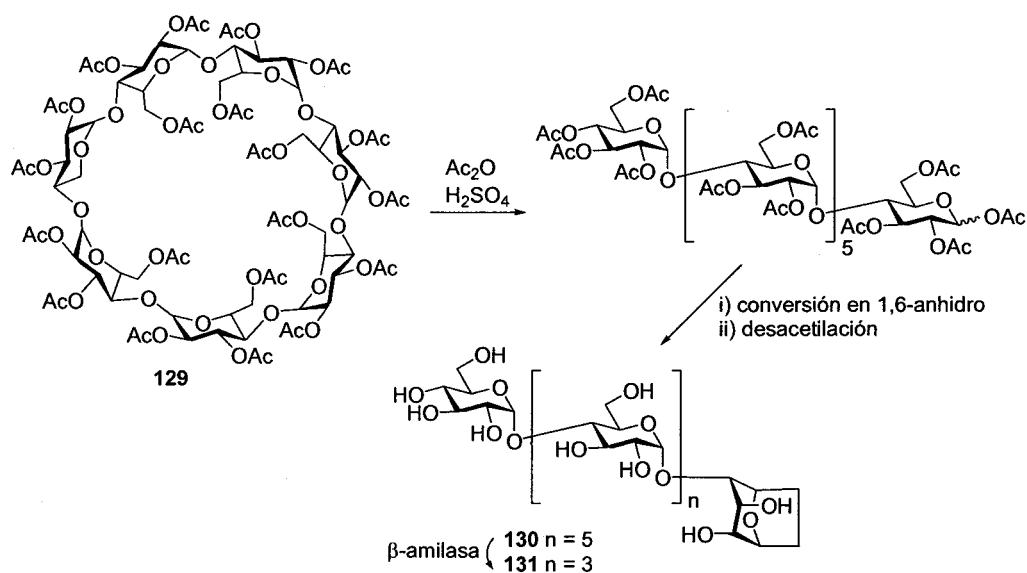
Esquema 4. Síntesis de ciclo[4- α -D-Rhap-(1 \rightarrow 4)- α -L-Rhap (1 \rightarrow)] $_n$.

(c) El empleo de enzimas para la preparación de oligosacáridos complejos presenta en ocasiones ventajas de carácter práctico frente a la síntesis química. Un ejemplo de esta aproximación la constituye la síntesis, por métodos enzimáticos, de análogos de ciclodextrinas en los que algunos átomos de oxígeno interglucosídico han sido reemplazados por átomos de azufre. El tratamiento de fluoruro de 4-tiomaltosilo (**127**) con ciclodextrina glicosiltransferasa (CGTasa, E.C. 2.4.1.19), seguido de hidrólisis de los oligómeros lineales con β -amilasa permitió aislar, con un 37% de rendimiento, las correspondientes ciclotionaltinas (**128**) conteniendo ocho, diez y doce residuos de glucosa (Esquema 5).⁵⁶



Esquema 5. Síntesis enzimática de tiociclodextrinas. Reactivos y condiciones: a) CGTasa, tampón fosfato pH = 6.5. b) β -amilasa.

(d) La apertura de la β -CD, que es un material de partida asequible, seguida de transformación de una de las unidades monosacarídicas y posterior cicloglicosilación. Un ejemplo lo constituye la acetólisis de la β -CD peracetilada **129**, que se transforma en el correspondiente derivado 1,6-anhidro **131**, precursor de la ciclomaltopentaosa preparada por el grupo de Nakagawa y col, tras conversión en el correspondiente anhidro, seguido de desacetilación y tratamiento con β -amilasa (Esquema 6).⁵⁷



Esquema 6. Síntesis del precursor de un homólogo de CD con cinco unidades de α -D-glucopiranosilo.

La síntesis química permite además la construcción de ciclooligosacáridos que incorporan no sólo diferentes uniones intersacarídicas, sino también residuos monosacarídicos distintos a los α -1,4-glucopiranosidos presentes en las CDs nativas. Un ejemplo de este tipo de oligosacáridos cíclicos con uniones de tipo β -1,6 y conteniendo dos, tres y cuatro residuos de D-glucopiranosido (**135-137**) ha sido descrito por Hindsgaul y col.⁵⁸ El intermedio clave en estas síntesis es un tioligosacárido lineal sustituido en el carbono C-6 del extremo no reductor con un átomo de yodo y con un grupo tioacetilo en el extremo reductor (**134**). Durante la construcción del tioligosacárido lineal, el extremo reductor se protege en el carbono anomérico con un grupo trimetilsililetilo (SE) que es estable bajo las condiciones de oligomerización. La etapa de macrociclación supone una tioglicosilación intramolecular de tipo S_N2 y transcurre con excelentes rendimientos y una β -selectividad completa cuando se lleva a cabo a 0 °C (Figura 45).

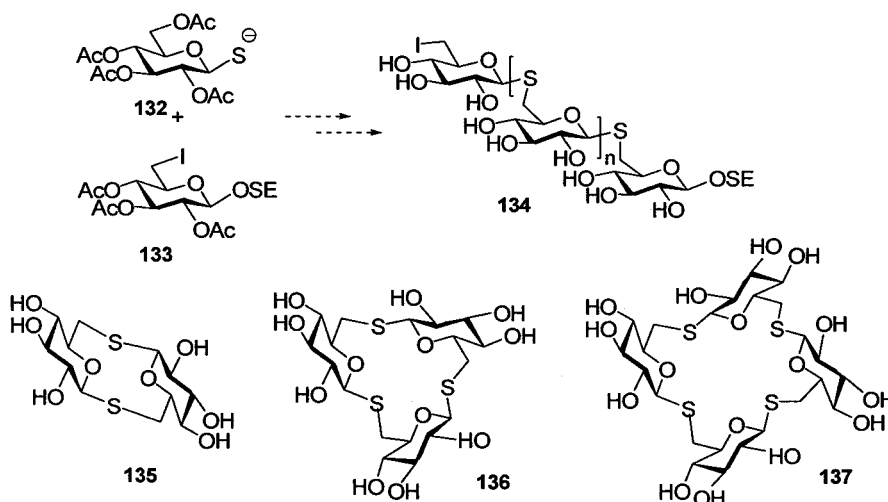
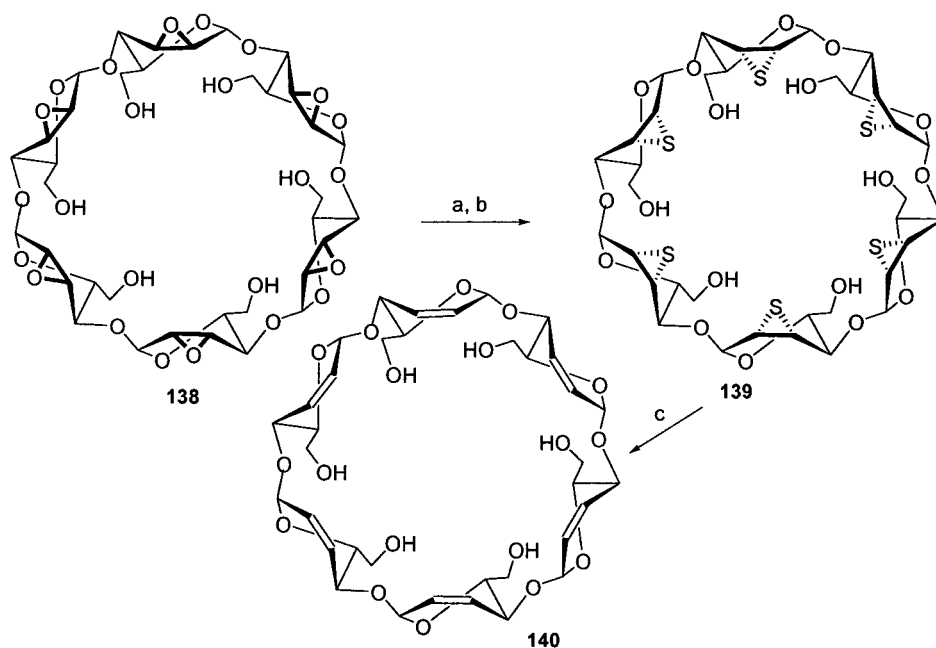


Figura 45 . Ejemplos de tioligosacáridos cíclicos con uniones β -(1 \rightarrow 6).

Una estrategia para acceder a nuevos ciclooligosacáridos que evita la etapa de cicloglicosidación consiste en modificar químicamente las CDs naturales. De esta manera, mediante la inversión de la estereoquímica en las posiciones C-2 y C-3, se han preparado ciclomananas, cicloaltranas, etc. Recientemente Fujita y col.⁵⁹ han preparado un nuevo tipo de β -cicloalana (**139**) a partir de una β -ciclomanana (**138**) mediante un proceso sencillo que implica el calentamiento, a 90 °C durante 30 minutos, en medio ácido y en presencia de tiourea seguido de agitación bajo condiciones básicas (Esquema 7). El mecanismo implica la conversión completa de los siete puentes de epóxido en episulfuros de modo estereoespecífico, con inversión de la configuración, por apertura nucleofílica de los epóxidos con la tiourea, transferencia del grupo $(\text{NH}_2)_2\text{C}^+$ desde el átomo de azufre en C-3 al átomo de oxígeno en C-2 y sustitución nucleofílica intramolecular (Figura 46). La correspondiente epitio- β -cicloalana (**139**) es un intermedio importante para la funcionalización de ciclodextrinas y un ejemplo lo constituye su transformación en alqueno (**140**) por calentamiento en medio básico y en presencia de trifenilfosfina (Esquema 7).



Esquema 7. Preparación de la olefina a partir del derivado. Reactivos y condiciones: a) HCl, $(\text{NH}_2)_2\text{CS}$. b) Na_2CO_3 . c) Ph_3P , dioxano- H_2O .

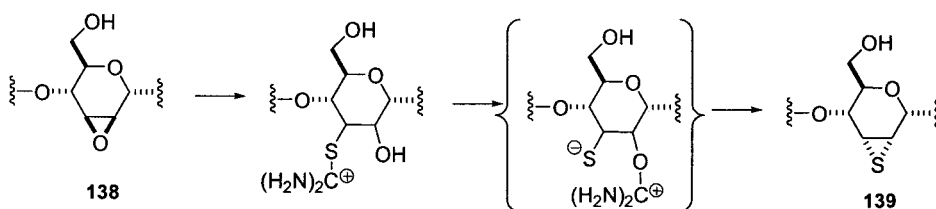
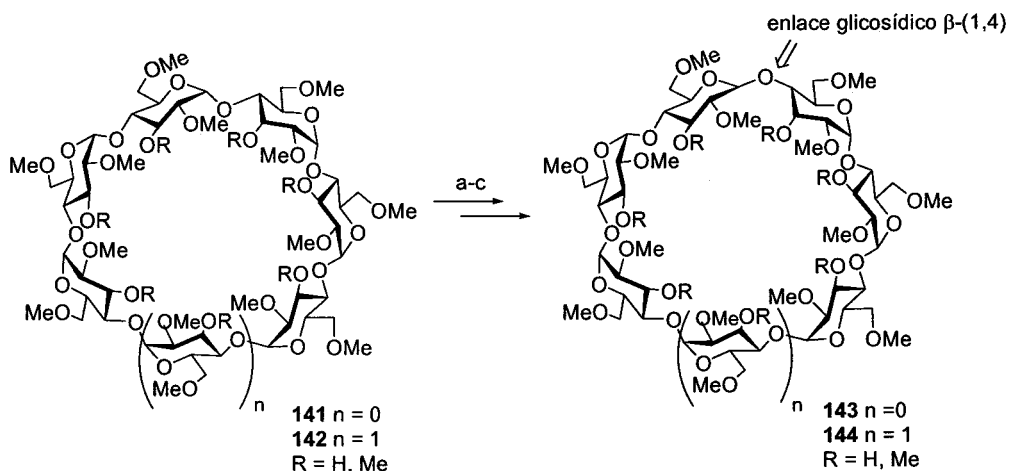


Figura 46. Posible mecanismo de reacción para la transformación de derivados de epóxido en epitio derivados.

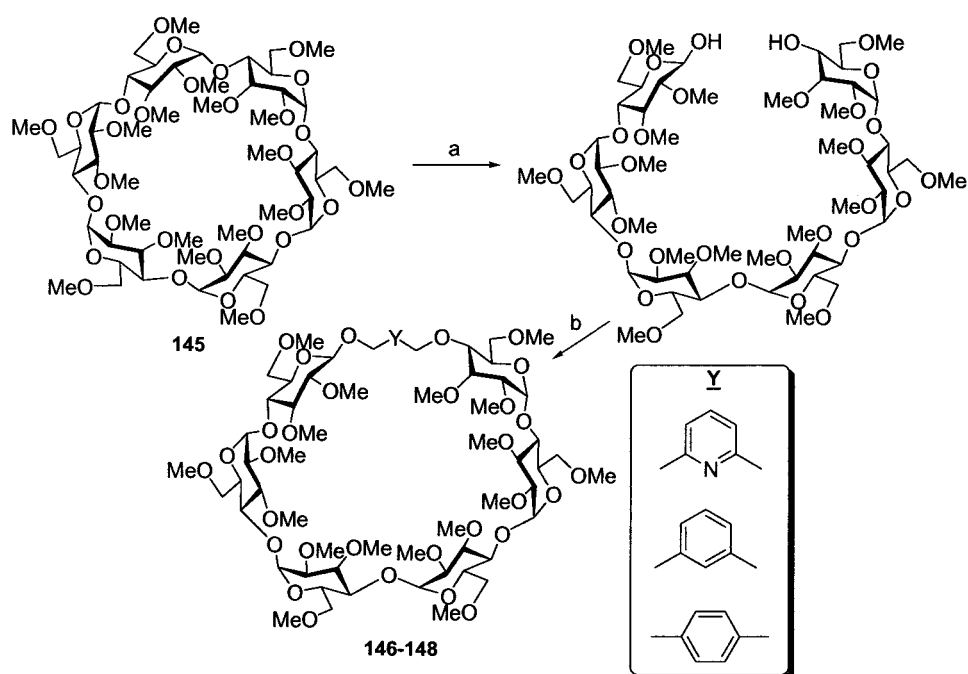
Akashi y col.⁶⁰ han descrito la preparación de derivados de ciclodextrina en los que se ha sustituido un enlace glicosídico α -(1,4) por otro de tipo β -(1,4) a partir de las α - y β -CDs permetiladas (**141** y **142**), y han estudiado sus propiedades de inclusión frente a los aniones *m*- y *p*-nitrobenzoato. Es interesante destacar que las CDs modificadas en el esqueleto presentaron, a diferencia de las CDs permetiladas de partida, una selectividad en las propiedades de inclusión del anión *m*-nitrobenzoato respecto al *p*-nitrobenzoato.

Así, el derivado de β -CD permetilado con un enlace de tipo β -(1,4) (**144**) mostró mayor capacidad de inclusión frente al *m*-nitrobenzoato que la β -CD permetilada (**142**), mientras que el correspondiente derivado de α -CD permetilado con un enlace de tipo β -(1,4) (**143**) presenta una menor capacidad de inclusión frente a ambos aniones (Esquema 8).



Esquema 8. Preparación de derivados de ciclodextrina permetilados con un enlace glicosídico β -(1 \rightarrow 4). Reactivos y condiciones: a) 30% $HClO_4$. b) CCl_3CN , Cs_2CO_3 , CH_2Cl_2 . c) $BF_3 \cdot Et_2O$, MS 4A, CH_2Cl_2 .

Los mismos autores⁶¹ han preparado, a partir de la α -CD permetilada **145**, nuevos derivados de ciclodextrina que incorporan en su esqueleto tres tipos de espaciadores aromáticos (**146-148**) y han estudiado sus propiedades de inclusión frente a los aniones 3 y 4-nitrobenzenosulfonatos (3- y 4-NBS) y 2,4-dinitrobenzenosulfonato (DNBS) en mezclas $D_2O:CD_3OD$ 4:1. Empleando la espectroscopia de 1H RMN como técnica de valoración pudo determinarse una estequiometría 1:1 para los complejos de los nuevos receptores encontrándose además una notable influencia del tipo de espaciador en la capacidad de inclusión. El derivado que presenta un anillo de *p*-xilileno (**148**) muestra una capacidad de inclusión frente al DNBS superior a la de las α -, β - y γ -CDs permetiladas (Esquema 9).



Esquema 9. Preparación de ciclodextrinas con espaciadores insertados. Reactivos y condiciones: a) 30% HClO_4 . b) $\text{ICH}_2\text{YCH}_2\text{I}$, TBAI, NaH, THF.

Los métodos químicos que permiten la inserción de espaciadores en el anillo de CD requieren numerosas etapas de síntesis, por lo que los ejemplos de este tipo de aproximación son escasos. Con objeto de estudiar las interacciones entre moléculas de carbohidrato en medio acuoso, Penadés y col.⁶² han preparado un nuevo tipo de receptores llamados glicofanos. Estos receptores están compuestos de disacáridos y residuos aromáticos y pueden considerarse híbridos entre ciclodextrinas y ciclofanos.⁶³ Los primeros ejemplos de este tipo de receptores fueron preparados a partir de α,α' -trehalosa y 2,7-dihidroxinaftaleno (**149**) o 4,4'-isopropilidendifenol (**150**, **151**) y mostraron interacciones estereoespecíficas en agua frente a *p*-nitrofenilglicósidos de configuración *D*-gluco, *D*-galacto, *D*-mano, *D*-xilo, *L*-arabino y *L*-fuco.⁶² Los valores de las constantes de asociación, determinados por espectroscopia de ^1H RMN, indicaron una

estabilización de los complejos que puede atribuirse a interacciones de tipo lipofílico entre los residuos de carbohidrato así como α/β selectividad en la interacción con los ligandos. Los mismos autores⁶² han descrito la preparación de receptores cíclicos formados por dos unidades de maltosa unidas a través de las posiciones 4' o 6' por espaciadores aromáticos de ácido 4-hidroximetilbenzoico (**152**, **153**) (Figura 47).

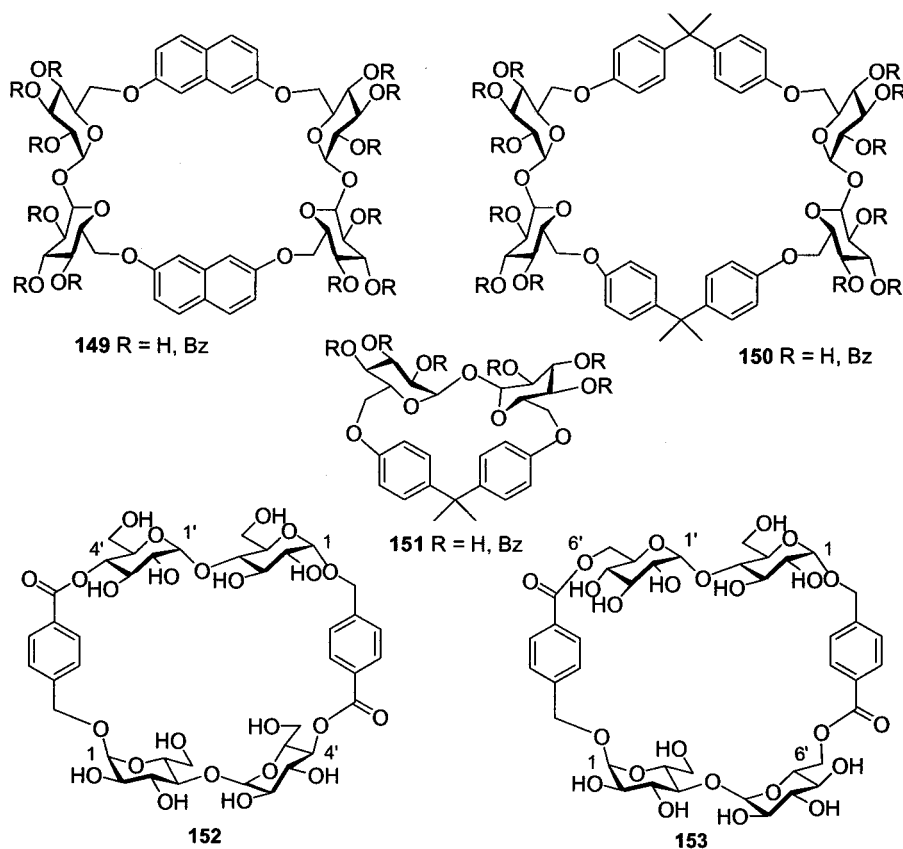


Figura 47. Ejemplos de ciclofanos quirales neutros derivados de α,α' -trehalosa y de maltosa.

Savage y col⁶⁴ describieron en 1997 la preparación de glicofanos constituidos por dos unidades de glucopiranosas unidas por las posiciones 1,1' y 3,3' o 3,3' y 6,6' por grupos hexilo o *p*-xilileno (**154**) (Figura 48).

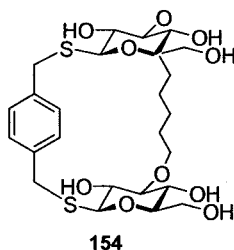


Figura 48. Ejemplos de ciclofanos preparados por Savage.

Gin y col.⁶⁵ han descrito recientemente la preparación de un análogo de CD (155), empleando la denominada “click chemistry”, por reacción de cicloadición [3 + 2] de un trisacárido sustituido con un grupo azido en posición anomérica y un éter propargílico en el extremo opuesto (156). La reacción de cicloadición, catalizada por sales de Cu (I) de Huisgen, y posterior desprotección, permitió obtener un ciclódmero capaz de complejar el sulfonato de 8-anilino-1-naftaleno con una K_{as} similar a la de la β -CD. Con objeto de modular el tamaño de la cavidad, los mismos autores⁶⁶ han preparado macrociclos de simetría C_3 (157) y C_2 (158) empleando la misma estrategia (Figura 49).

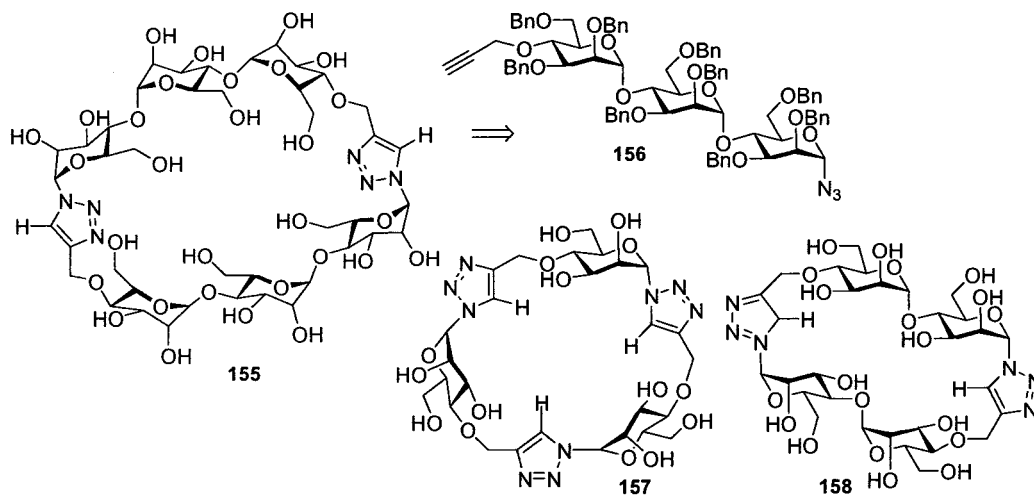
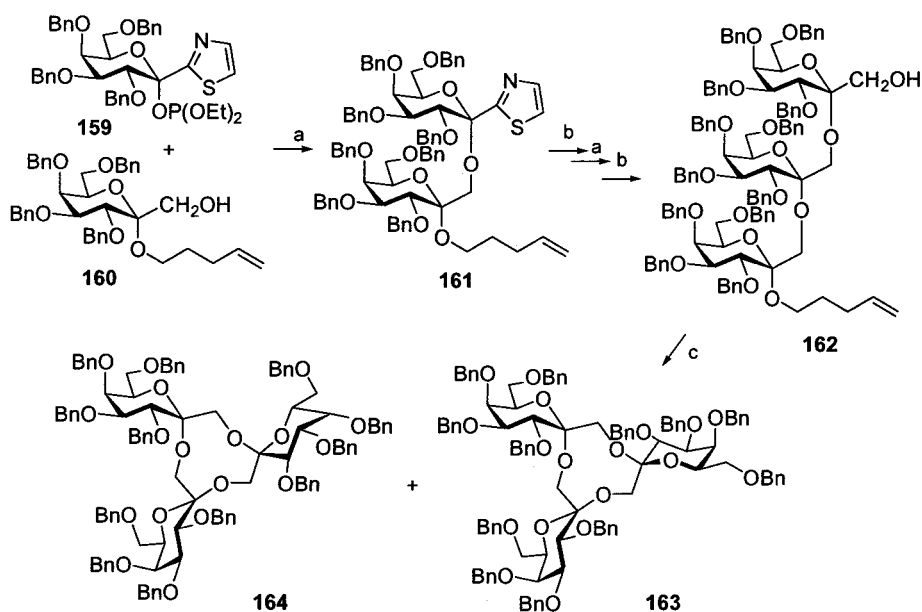


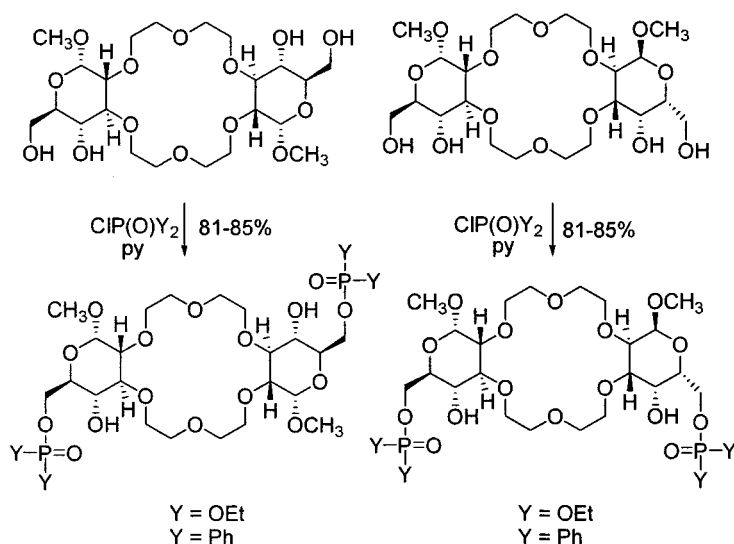
Figura 49. Macrociclos oligosacarídicos con simetría C_2 y C_3 preparados por reacción de cicloadición [3 + 2] entre grupos azida y propinilo.

Los carbohidratos se han incluido en estructuras de poliéteres macrocíclicos capaces de complejar cationes metálicos dando lugar a nueva clase de éteres corona quirales. Utilizando una estrategia sintética basada en la glicosidación iterativa de cetosas (**159** + **160** → **161** → **162**), Dondoni, Marra y col.⁶⁷ han preparado glicooligómeros cíclicos con estructura de éter [9]-corona-3 que incorporan tres unidades de galactopiranososa con enlaces de tipo espiránico (**163**, **164**) (Esquema 10). Los compuestos preparados resultaron comportarse como receptores potentes, aunque poco selectivos, de cationes derivados de metales alcalinos. El estudio de los complejos formados con sales como LiClO_4 , NaClO_4 , KI , $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ y $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ se ha llevado a cabo empleando la espectroscopía de ^1H RMN.



Esquema 10. Macrociclos incorporando unidades de galactosa preparados por Dondoni. Reactivos y condiciones: a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , 0 °C, 40 min. b) i. MeOTf , 4 Å MS, MeCN, t.a., 15 min. ii) NaBH_4 , t.a., $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$. c) NIS, TMSOTf, 4 Å MS, CH_2Cl_2 .

La capacidad de complejación de complejos de los macrociclos puede modificarse mediante la incorporación de cadenas laterales al ciclo. Keglevich y col.⁶⁸ han llevado a cabo modificaciones en éteres [18]-corona-6 incorporando dos unidades de glucosa unidas de modo cabeza-cola (**165**) y cabeza-cabeza (**166**) con objeto de evaluar su capacidad de extracción del ión amonio y de iones alcalinos (Li^+ , Na^+ , K^+). Por acilación de los hidroxilos primarios de las unidades de azúcar con cloruro de dietilfosforilo y difenilfosfinilo han preparado los correspondientes éteres 18-corona-6 modificados (**167**, **168**), con rendimientos del 81-85%, que mostraron un notable incremento en la capacidad de extracción iónica respecto a los precursores aunque sin aumento de selectividad (Esquema 11).



Esquema 11. Éteres corona modificados por fosforilación y fosfinilación en los hidroxilos primarios de las unidades de glucosa.

Los mismos autores han preparado,⁶⁹ a partir de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-D-manitol, éteres corona derivados de manosa que incorporan un átomo de nitrógeno sustituido (**169**) y han evaluado la influencia de la naturaleza del sustituyente en la capacidad de extracción iónica. Los éteres corona preparados han resultado además

eficaces como catalizadores de transferencia de fase quirales en la adición de tipo Michael de 2-nitropropano (**171**) a la chalcona (**170**), que se lleva a cabo en tolueno a temperatura ambiente y empleando *tert*-butóxido sódico sólido como base. La inducción asimétrica se determinó por ^1H RMN y los resultados indicaron una moderada capacidad (67% e.e.) (Figura 50).

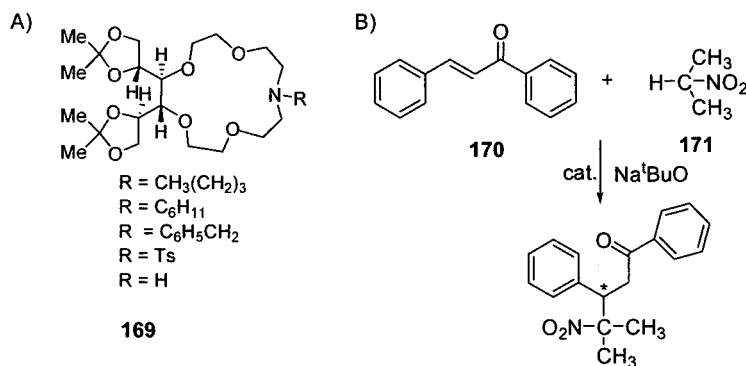


Figura 50. A) Ejemplos de éteres corona quirales preparados a partir de diisopropilidén-D-manitol. B) Adición de Michael de 2-nitropropano a la chalcona.

Vasella y col. han desarrollado el concepto de acetilenoazúcares como análogos de polisacáridos para el estudio de interacciones intra- e intermoleculares, empleando como espaciador un grupo de estructura rígida de butadiinilo.⁷⁰ Este mismo concepto se ha aplicado a la preparación de acetileno-glicooligómeros cíclicos, como el ciclótremero de simetría C_3 **172** que presenta exclusivamente uniones (1 \rightarrow 4)⁷¹ (Figura 51).⁷² Los mismos autores han preparado ciclooligómeros con cuatro, seis y ocho unidades monosacáridicas y han determinado, mediante espectroscopía de ^1H RMN, la constante de asociación y la energía libre de disociación del complejo entre el derivado **173** y la adenosina en disolución acuosa.^{72,73}

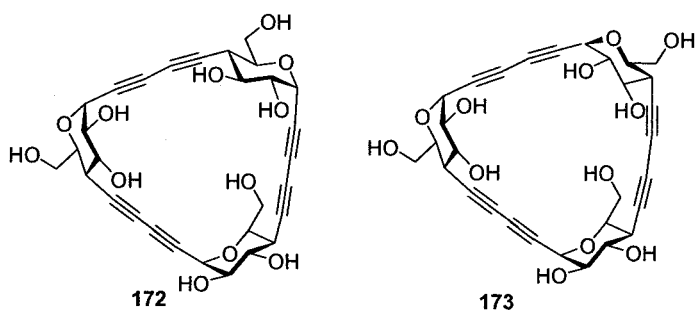


Figura 51. Acetilenoazúcares cíclicos preparados por Vasella y col.

Los compuestos oligocatiónicos como las poliaminas o las guanidinas juegan un papel clave en diversos procesos biológicos debido a su capacidad para unirse específicamente a polinucleótidos. En este sentido, los aminodesoxiazúcares presentes en los antibióticos antraciclínicos como la daunomicina o los aminoglicósidos como la neomicina B (174), constituyen subestructuras prometedoras para el estudio de interacciones con el ARN. Kirschning y col⁷⁴ han empleado una estrategia sintética basada en la metátesis de olefinas (Figura 52) para la preparación de aminoglicósidos macrocíclicos unidos mediante puentes de 1,4-butanodiol capaces de interactuar con subestructuras de ARN. La unión mediante un espaciador de 1,4-butanodiol entre dos desoxiazúcares se llevó a cabo de un modo muy eficaz a partir de glicósidos alilados usando el catalizador de Grubbs. Dependiendo de la posición a la que se encuentre unido el grupo alilo en el monosacárido de partida se obtienen dímeros con uniones cabeza-cabeza o cabeza-cola, que pueden ser modificados o bien oligomerizados posteriormente. Con objeto de permitir el estudio de las interacciones con ARN empleando la espectroscopia de ¹⁵N RMN, los mismos autores⁷⁵ realizaron una modificación de la estrategia sintética original que permite obtener el macrociclo con los cuatro grupos amino marcados con ¹⁵N (175) y que supone la incorporación de una etapa de aminación reductiva con ¹⁵NH₄OAc (Figura 53).

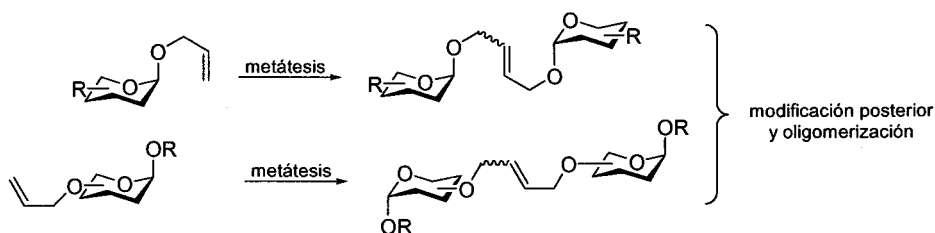


Figura 52. Homodimerización de piranosas empleando la metátesis de olefinas.

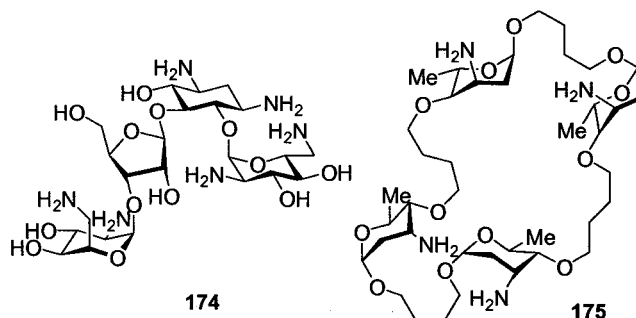


Figura 53. Estructura de la neomicina B (174) y un ejemplo de oligómero cíclico constituido por desoxiazúcares y puentes de 1,4-butanodiol (175).

La reacción de metátesis de cierre de anillo se ha empleado también en la preparación de macrociclos solubles en agua que incorporan dos unidades de carbohidrato y un puente de 1,4-fenilendiamina (177) a partir de carbohidratos divalentes preorganizados (176). La topología de los macrociclos preparados depende del tipo de amida empleada en los monosacáridos de partida, ya que las amidas secundarias prefieren adoptar una configuración *Z* mientras que las amidas terciarias adoptan configuración *E*. El estudio configuracional previo indicó que las unidades de base más convenientes para la preparación de los macrociclos son las que incorporan amidas terciarias. La estructura de los compuestos preparados se determinó mediante espectroscopia de RMN, dicroísmo circular y métodos computacionales (Figura 54).^{76,77}

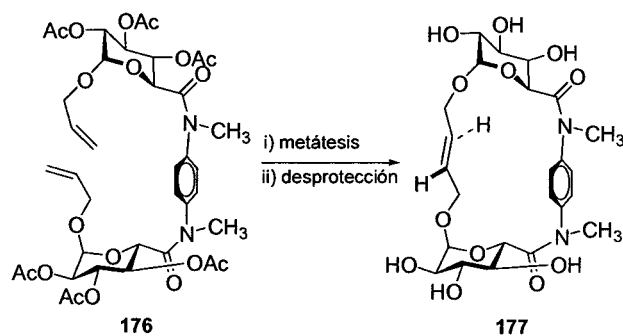


Figura 54. Síntesis de macrociclo derivado de carbohidrato obtenido mediante reacción de metátesis.

Los primeros ejemplos de oligómeros cíclicos a partir de aminoácidos derivados de azúcares con estructura de piranosa fueron descritos por Kessler y col.⁷⁸ que mostraron, además, su capacidad para formar complejos de inclusión con *p*-nitrofenol y con ácido benzoico. Recientemente, Xie y col.⁷⁹ han descrito la preparación de homooligómeros cíclicos con puentes de tipo amida (**178**) y amina (**179**) a partir de aminoácidos derivados de piranosas de configuración α ortogonalmente protegidos. El análisis conformacional de los derivados preparados muestra que tanto en las estructuras triméricas como en las tetraméricas los anillos de azúcar adoptan preferentemente una conformación de tipo silla 4C_1 con los átomos de oxígeno dirigidos hacia el interior de la cavidad y los grupos hidroxilos secundarios, hacia fuera. Los tamaños estimados para la cavidad interna de los macrociclos con puentes de amida son 4.5 Å y 6.9 Å para el trímero y el tetramero, respectivamente. Los correspondientes macrociclos unidos mediante grupos amina muestran un comportamiento conformacional análogo y tamaños de cavidad ligeramente inferiores (Figura 55).

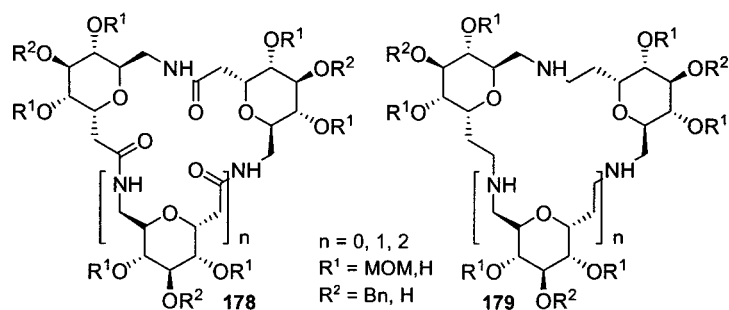


Figura 55. Oligómeros cíclicos con puentes de tipo amida y amina preparados por Xie.

En resumen, con objeto de modificar el tamaño y la estructura de la cavidad de las CDs se han considerado diversas transformaciones químicas como la epimerización de algunos grupos hidroxilos, la incorporación de diversos grupos funcionales o la inversión de la conformación de silla de las subunidades de glucosa. Sin embargo, la síntesis total de nuevas gliconocavidades supone aún un reto importante.

En general, los ciclooligosacáridos comentados en los ejemplos anteriores, tanto los obtenidos por modificaciones químicas de CDs como los preparados por síntesis ciclooligosacáridica, presentan una cavidad cóncava que sigue el modelo de la comentada en la Figura 44 para los ciclomaltoligosacáridos. En consecuencia, tras la formación de un complejo supramolecular es posible obtener información de la interacción entre la molécula huésped y los protones de la cara α pero la cara β , en contacto con el disolvente, permanece inaccesible. Sin embargo, la cara β , que en el caso de la D-glucopiranososa expone los protones metínicos H-1, H-2 y H-4, también tiene carácter hidrofóbico por lo que debe ser posible la preparación de gliconocavidades hidrofóbicas con esta cara dirigida hacia el interior de una cavidad convexa (“ciclodextrinas invertidas”).

Con objeto de confirmar esta hipótesis en un trabajo anterior de nuestro grupo de investigación se exploró una estrategia basada en la utilización como unidad de base de la α,α -trehalosa, un disacárido de simetría C_2 con una estructura muy rígida debido a los

efectos anomérico y exoanomérico. Si se conectan las unidades de α,α' -trehalosa a través de sus posiciones primarias es posible generar gliconocavidades (ciclotrehalanas, CTs) con la cara β de las subunidades de α -D-glucopiranosilo dirigidas hacia el interior (Figura 56). Como uniones intersacarídicas se escogió el grupo tiourea que proporciona, en principio, la suficiente rigidez como para mantener la cavidad convexa y además permite acceder a macrociclos con elevada simetría, lo que facilita tanto la síntesis como los posteriores estudios de complejación.

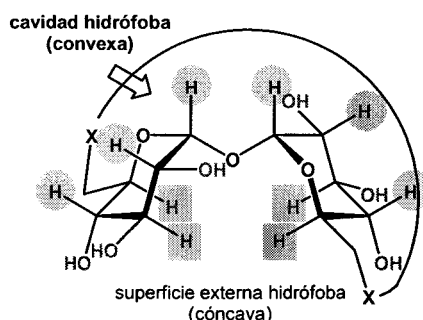


Figura 56. Representación esquemática de los receptores de la familia de las ciclotrehalanas (CTs).

El primer receptor de este tipo que se preparó fue un pseudociclotetrasacárido constituido por dos subunidades de trehalosa unidas a través de las posiciones primarias por puentes de tiourea (**20**). El análisis retrosintético es bastante simple e implica la reacción de acoplamiento entre un diisotiocianato **181** y una diamina **182** que se obtienen a partir de los correspondientes (C-6)-diyodo y (C-6)-diazido derivados de la α,α' -trehalosa.⁸⁰ Aunque el diisotiocianato desprotegido **180** es estable en ausencia de base, en presencia de una amina sufre ciclación intramolecular para dar un bis(carbamato) por lo que fue necesario la protección de los grupos hidroxilos (\rightarrow **181**) para obtener la ciclotrehalana dimérica objetivo **20** (CT2) (Figura 57).⁸¹

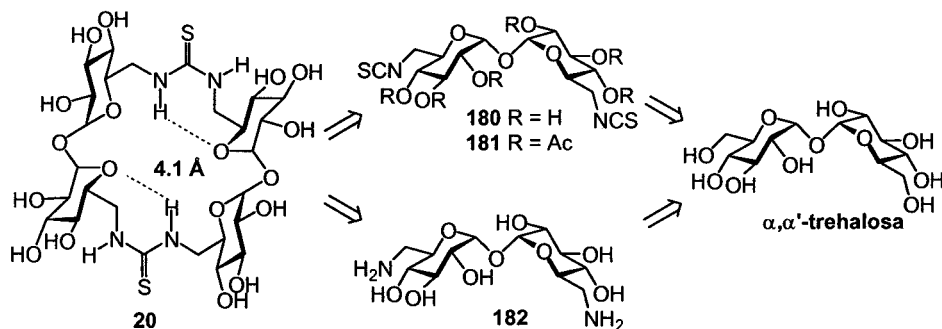


Figura 57. Esquema retrosintético para la ciclotrehalana CT2.

La cavidad de la CT2 (4.1 Å) es demasiado pequeña para permitir la formación de complejos de inclusión con otras moléculas orgánicas. De hecho, la cavidad está colapsada por la existencia de dos enlaces de hidrógeno intramoleculares que implican dos grupos NH de dos unidades de tiourea alternadas.²⁷ De acuerdo con esto, la CT2 per-*O*-acetilada (183) forma complejos con aniones carboxilato en disolventes apolares usando los protones NH dirigidos hacia el exterior. La constante de asociación (K_{as}) frente al anión benzoato, determinada por ¹H RMN, muestra un valor muy bajo, $K_{as} = 13 \text{ M}^{-1}$, que corresponde a una energía de interacción de 1 Kcal por mol (Figura 58).

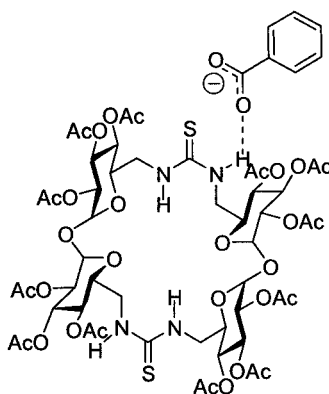
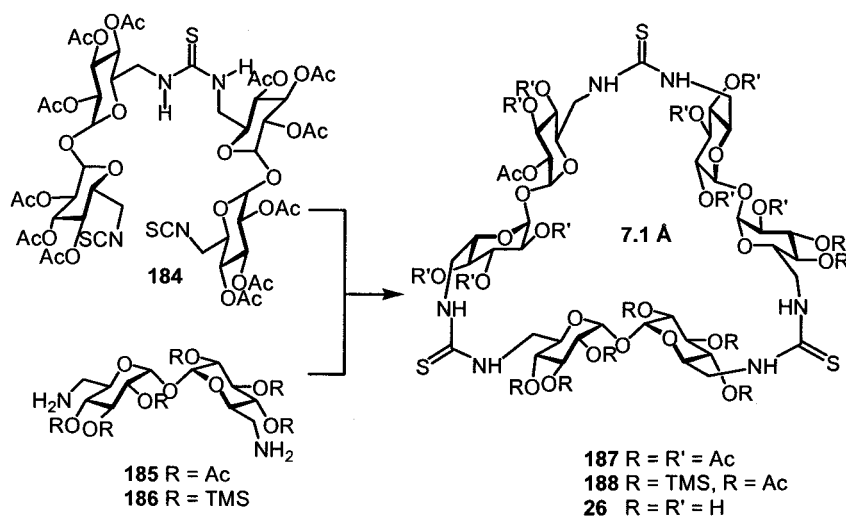


Figura 58. Estructura del complejo 1:1 de la ciclotrehalana CT2 per-*O*-acetilada 183 y el anión benzoato.

La síntesis de la ciclotrehalana homóloga trimérica requeriría la desimetrización previa de la molécula de trehalosa, permitiendo la incorporación de un grupo amino en una posición primaria y un grupo isotiocianato potencial en la otra. Los intentos preliminares, implicando la protección estadística de un grupo amino en la (C-6)-diamina **182** como carbamato, requirieron varios pasos y transcurrieron con rendimientos bajos. El empleo de la reacción de autocondensación de isotiocianatos para dar tioureas simétricas⁸² evitó este problema. Partiendo del (C-6)-diisotiocianato peracetilado **181** pudo aislarse, con un 43% de rendimiento, el tetrasacárido lineal **184**, en el que las subunidades de α,α' -trehalosa están desimetrizadas, que es el precursor necesario para la síntesis de homólogos superiores. El acoplamiento del diisotiocianato **187** con la (C-6)-diamina per-O-acetilada **185** condujo al ciclohexasacárido **196**, de simetría D_3 . El rendimiento bajo de la reacción de macrociclización, 25%, se debe a la migración O \rightarrow N de los grupos acetilo. La ciclotrehalana **187** presenta un eje de simetría C_3 perpendicular al plano fundamental de la nanocavidad y 3 ejes C_2 en dicho plano, por lo que las seis unidades de glucosa son equivalentes y los espectros de RMN muestran un solo sistema de spin. Cuando se emplea una diamina con grupos trimetilsililo (**186**) el macrociclo resultante **188**, obtenido con un 70% de rendimiento, pasa a tener simetría C_2 . Los espectros de RMN mostraron tres sistemas de spin diferentes y la presencia de una gliconanocavidad convexa fue confirmada mediante experimentos NOE. Tras la desprotección completa (\rightarrow **26**) las seis subunidades monosacáridicas fueron de nuevo equivalentes (Esquema 12).⁸³



Esquema 12. Síntesis de la ciclotrehalana trimérica (CT₃).

Experimentos de complejación con el ácido benzoico han puesto de manifiesto la formación de un complejo 1:1 con una constante de asociación, K_{as} 8-9 M⁻¹, que es del mismo orden que las descritas para α y β CDs (K_{as} 10-11 M⁻¹). Los espectros ROESY mostraron señales de cruce intermoleculares entre los protones aromáticos y los protones H-1, H-2 y H-4 de las subunidades de trehalosa que confirmaron la naturaleza convexa de la cavidad (Figura 59).

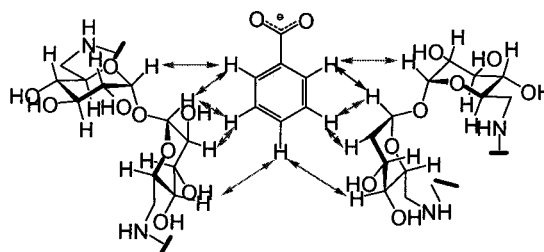


Figura 59. Contactos ROESY entre CT₃ (**26**) y el anión benzoato en D₂O.

El objetivo central recogido en la segunda parte de esta memoria es la extensión del concepto de “ciclodextrina inversa” a la preparación y estudio estructural de otros miembros de la familia de las ciclotrehalanas. Por una parte, nos planteamos la síntesis de homólogos superiores constituidos por fragmentos de α,α' -trehalosa y tiourea alternados. Por otra, hemos abordado la preparación de ciclotrehalanas con segmentos de carbodiimida, dado que este grupo funcional es susceptible de transformarse en otros grupos pseudoamida incluyendo tiourea, urea o guanidina. Si bien existen algunos antecedentes de glicooligómeros lineales con uniones de carbodiimida, no hemos encontrado antecedentes de ciclooligosacáridos que incorporen este grupo

Las carbodiimidias constituyen uno de los heterocumulenos más estudiados por técnicas espectroscópicas. Para su incorporación en sistemas cíclicos pueden seguirse dos aproximaciones: (a) la formación del grupo NCN en un anillo preformado o (b) una expansión de anillo que implique a un átomo de nitrógeno exocíclico. Molina y col⁸⁴ han descrito la preparación de carbodiimidias cíclicas de diferente tamaño de anillo y complejidad a partir de *C,C*-bis(ariliminofosforanos), en los que ambos grupos iminofosforano se encuentran unidos a anillos aromáticos, por reacción con anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo (Boc_2O) y dimetilaminopiridina (DMAP). Por ejemplo, la reacción del bis-iminofosforano **189** con el sistema Boc_2O /DMAP condujo a la bis(carbodiimida) cíclica como producto mayoritario (**190**, 43%) y al compuesto tricíclico **191** como producto minoritario (10%). El sistema permite la preparación de estructuras cíclicas superiores como **192** (Figura 60).⁸⁵

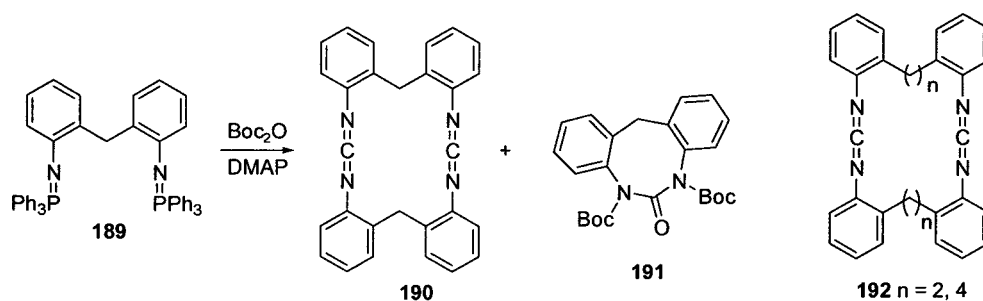


Figura 60. Carbodiimidas cíclicas preparadas por P. Molina a partir de bis(iminofosforanos).

Los mismos autores,⁸⁶ han descrito la preparación de bis(guanidinas) macrocíclicas **194** por reacción de bis(carbodiimidas) **193** con amoníaco, aminas primarias, secundarias y α,ω -diaminas. La metodología empleada permite modificar el tamaño y la forma de la cavidad central del receptor así como la complejidad y la naturaleza de los espaciadores entre los anillos aromáticos y los sustituyentes de los grupos amino (Figura 61).

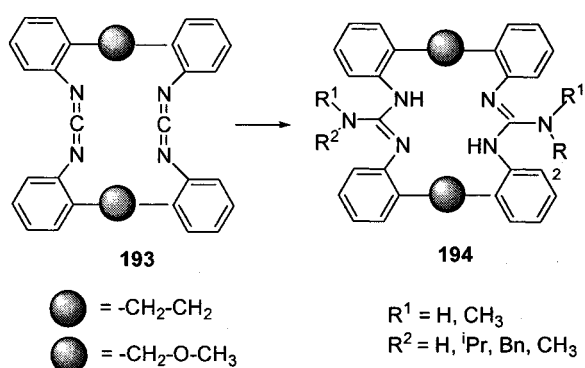


Figura 61. Bis(guanidinas) cíclicas preparadas por reacción de de bis(carbodiimidas) y aminas.

3.2. Resultados y Discusión.

Los antecedentes de síntesis de ciclotrehalanas (CTs) comentados en la sección anterior se limitan a los dos primeros miembros de la serie, la CT2 y la CT3, en los que las unidades disacarídicas están enlazadas mediante grupos tiourea. Las aproximaciones empleadas responden a una estrategia convergente en la que la etapa clave es la reacción de macrociclación intramolecular entre una (C-6)-diamina y un (C-6)-diisotiocianato. Si bien esta estrategia se ha mostrado muy eficaz, tiene el inconveniente importante de su falta de generalidad: no es aplicable directamente a la preparación de otros miembros de la serie utilizando las mismas unidades de base disacarídicas. De hecho, la reacción de autocondensación del diisotiocianato C_2 -simétrico **181** para dar el dímero lineal **184** sólo resuelve el problema de la síntesis convergente de derivados de CT3. Para otros miembros superiores de la serie sería necesario diseñar otros trehalooligómeros lineales selectivamente funcionalizados. El hecho de que los ejemplos de CTs descritos se circunscriban a derivados con uniones de tiourea constituye también una limitación. Otros grupos funcionales aquirales, en particular otros grupos de tipo pseudoamida, podrían aportar nuevas propiedades estructurales y supramoleculares, conservando las características de elevada simetría y geometría convexa de la gliconocavidad.

En el marco de esta Tesis nos hemos planteado ampliar el campo de las ciclotrehalanas introduciendo diversidad molecular en los dos aspectos señalados: el tamaño de la cavidad y la naturaleza de los segmentos intersacarídicos. En concreto, las nuevas investigaciones han estado encaminadas a alcanzar los siguientes objetivos:

- 1.- Diseñar una síntesis general de ciclotrehalanas, aplicable a miembros superiores de la serie, y comparar la eficacia de estrategias convergentes (macrociclación bimolecular) y divergentes (macrociclación intramolecular) para su preparación (Figura 62).

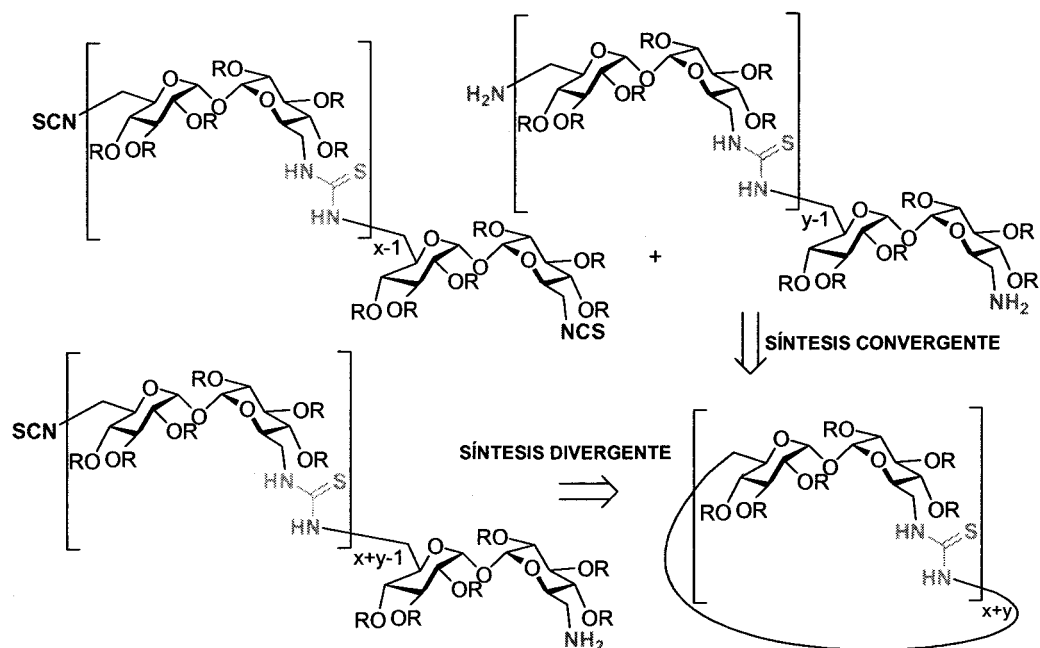


Figura 62. Esquema general de síntesis de ciclotrehalanas usando estrategias convergentes y divergentes.

2.- Puesta a punto de un método para acceder a estructuras ciclooligosacarídicas que incorporen segmentos de carbodiimida. Estos derivados serían intermediarios muy apropiados para generar diferentes grupos pseudoamida por adición de nucleófilos al carbono heterocumulénico (Figura 63).

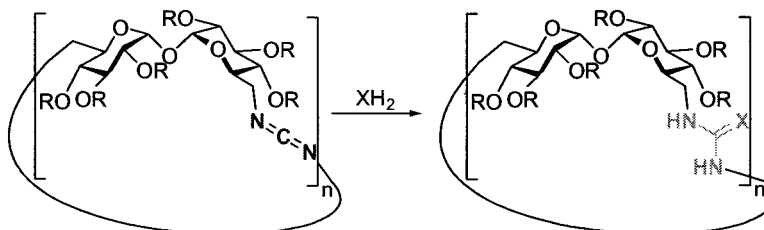


Figura 63. Estructura general de las ciclotrehalanas con segmentos de carbodiimida y su reactividad.

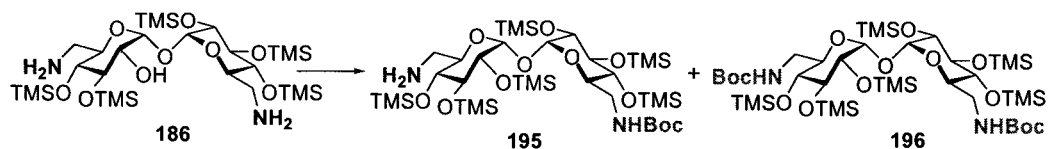
3.- Estudiar las propiedades estructurales de las ciclotrehalanas por métodos físicoquímicos y computacionales y examinar su capacidad de inclusión.

4.- Explorar la posibilidad de extender las metodologías de síntesis desarrolladas a la preparación de sistemas híbridos que incorporen unidades de base trehalosídicas y no trehalosídicas.

Los resultados alcanzados se discuten en los siguientes apartados.

3.2.1. Desarrollo de una metodología general de acceso a ciclotrehalanas: Síntesis de derivados disimétricos de α,α' -trehalosa.

Con objeto de desarrollar un precursor universal que permita la síntesis de ciclotrehalanas de cualquier tamaño, en esta Tesis hemos explorado diversas aproximaciones que, básicamente, se basan en acceder a derivados disacarídicos disimétricos portando funcionalidades nitrogenadas ortogonales en las posiciones primarias C-6 y C-6'. Un precursor de este tipo permitiría generar oligómeros lineales funcionalizados en los extremos primarios por grupos amino o isotiocianato, según se requiera. En una primera aproximación, ensayamos la monoprotección de **182** como el correspondiente derivado *N-terc*-butoxicarbonilado, considerando que la hidrólisis ácida de los correspondientes *terc*-butil carbamatos es compatible con la presencia de grupos tiocarbonilo en la molécula.²⁹ Sin embargo, la reacción de **182** con carbonato de di-*terc*-butilo, utilizando diferentes proporciones de reactivo, condujo a mezclas de reacción de las que no fue posible separar el producto de monoprotección, demasiado polar. Cuando la reacción se llevó a cabo sobre el derivado hexa-*O*-trimetilsililado **186** (cuatro etapas a partir de la α,α' -trehalosa comercial, 48% de rendimiento), utilizando 0.25 equivalentes de carbonato de di-*terc*-butilo, se aisló el correspondiente monocarbamato **195** con un 38% de rendimiento, acompañado de del di-*terc*-butil carbamato **196** (10%) y recuperándose un 50% de la diamina de partida. Esto supone un rendimiento global para la desimetrización del 18% en cinco etapas (Esquema 13).

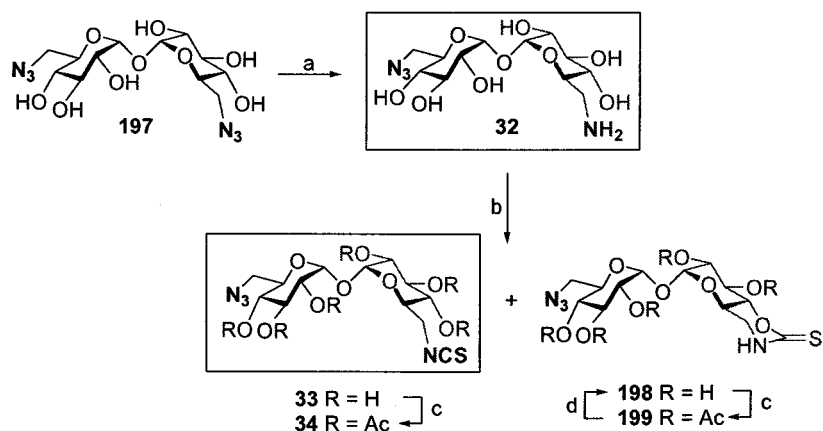


Esquema 13. Estrategia de desimetrización de la α,α' -trehalosa basada en la *N*-monoprotección de la diamina **185**. Reactivos y condiciones: a) Boc_2O , dioxano, t.a., 16 h, 38% **195**, 10% **196**.

Alternativamente, exploramos la reducción selectiva de la diazida **197** como estrategia de desimetrización. Intentos de llevar a cabo esta reacción de manera estadística mediante hidrogenación catalítica (paladio sobre carbono o hidróxido de paladio), controlando la proporción de catalizador y el tiempo de reacción, resultaron, sin embargo, infructuosos, favoreciéndose la direducción frente a la monoreducción. Resultados parecidos se obtuvieron cuando se intentó la reducción estadística con trifenílfosfina,^{87a} con ditioeritritol^{87b} o con el sistema 1,3-propanoditiol-trietilamina.^{87c} En todos estos casos, las mezclas de reacción contienen la diamina **182** y el compuesto de partida **197**, con proporciones menores del compuesto deseado **32**. La situación cambió radicalmente cuando se utilizó el sistema 1,3-propanoditiol-borohidruro sódico.^{87d} En estas condiciones, la reducción de los grupos azida progresa lentamente. Al cabo de cinco horas, la mezcla de reacción contiene prácticamente sólo compuesto sin reaccionar (**197**) y producto de monoreducción (**32**), aislándose este último con un 41% de rendimiento tras purificación por cromatografía en columna. Considerando el producto de partida recuperado, que puede utilizarse en un nuevo ciclo, el rendimiento en azida-amina **32** referido a diazida **197** transformada alcanza el 85% (Esquema 14).

El método de desimetrización basado en la monoreducción selectiva de la diazida **197** con 1,3-propanoditiol-borohidruro sódico demostró ser reproducible y aplicable a la escala de gramos de producto de partida (rendimiento global de desimetrización del 30% en tres etapas). La obtención del correspondiente derivado azida-isotiocianato **33** por isotiocianación del grupo amino con tiofosgeno compite, sin embargo, con la formación in situ del 5,6-(tiocarbamato) cíclico **198**. Efectuando la reacción a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se minimiza la

formación del segundo. La purificación de los productos libres es, no obstante, complicada, aislándose el compuesto deseado **33** con un 51% de rendimiento junto con una segunda fracción (10%) conteniendo mayoritariamente el producto secundario **198**. Resulta más conveniente en este caso efectuar la acetilación del crudo de reacción. De esta manera, tras purificación cromatográfica se obtuvo el derivado azida-isotiocianato hexa-*O*-acetilado **34** con un 63%, fácilmente separable del tiocarbamato acetilado **199** (15%) (Esquema 14).



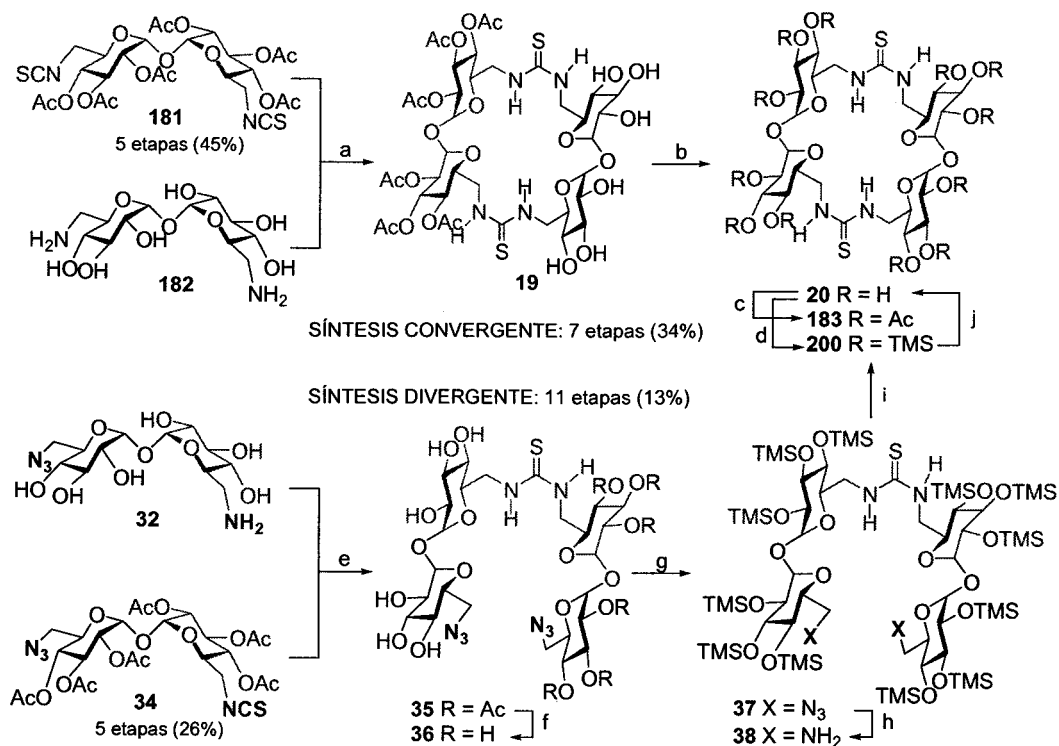
Esquema 14. Síntesis de derivados disimétricos de α,α' -trehalosa. Reactivos y condiciones: $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, NaBH_4 , ${}^1\text{PrOH-DMF}$, t.a., 5 h, 41%; b) CSCl_2 , CaCO_3 , acetona- H_2O , 1 h, $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 51% **33**, 10% **198** (impuro); c) $\text{Ac}_2\text{O-py}$, 99%; b) + c) 63% **33**, 15% **198**; d) NaMeO , MeOH , t.a., 1 h, 100%.

La estructura de los derivados disimétricos **32-34** se confirmó mediante sus datos espectroscópicos y analíticos. En todos los casos se observaron dos juegos de señales en los espectros de ${}^1\text{H}$ y ${}^{13}\text{C}$ NMR (Figuras 34 y 35). La presencia de los grupos funcionales azida, amina e isotiocianato resulta evidente a la vista de las correspondientes señales de diagnóstico en los espectros de IR ($\nu_{\text{azida}} = 2142\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{NCS}} = 2103\text{ cm}^{-1}$) y ${}^{13}\text{C}$ RMN ($\delta_{\text{C-azida}} = 51.3\text{-}52.6\text{ ppm}$; $\delta_{\text{C-amina}} = 40.6\text{ ppm}$; $\delta_{\text{C-NCS}} = 46.4\text{ ppm}$; $\delta_{\text{NCS}} = 134\text{-}137\text{ ppm}$).

Los compuestos **32** y **34** constituyen unidades de base claves para el desarrollo de una síntesis general de ciclotrehalanas. Junto con los derivados C_2 simétricos **181** y **182**, permiten acceder a trehalooligómeros lineales selectivamente funcionalizados diseñados “a medida” para estrategias convergentes o divergentes de macrociclos homólogos. Además, los grupos tiourea intersacarídicos son susceptibles de posteriores transformaciones, en particular mediante desulfuración para generar carbodiimidas, introduciendo de esta manera diversidad molecular. En los siguientes apartados se presenta la aplicación de estos conceptos a la preparación de derivados de CT2, CT3, CT4 y CT5.

3.2.2. Síntesis de derivados de CT2.

Las síntesis convergentes descritas de la CT2 **20** se basan en el acoplamiento de derivados de α,α' -trehalosa *O*-protegidos. Dado que la reacción de adición nucleofílica de aminas a isotiocianatos transcurre, en general, de manera quimioselectiva en presencia de grupos hidroxilo, hemos ensayado el acoplamiento del diisotiocianato peracetilado **181** con la diamina libre **182**. La reacción transcurre en piridina a temperatura ambiente para dar el aducto hemiacetilado C_2 simétrico **19** (*Figura 30*) con excelente rendimiento (92%). La desacetilación subsiguiente proporciona la ciclotrehalana dimérica (CT2) **20** de manera prácticamente cuantitativa, siendo esta secuencia más eficaz que las descritas previamente para acceder a este compuesto. Eventualmente, **20** puede transformarse en los correspondientes derivados per-*O*-protegidos **183** y **200** mediante transformaciones estándar, idénticos a los obtenidos por acoplamiento de unidades disacarídicas homogéneamente protegidas (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis convergente y divergente de la CT2. Reactivos y condiciones: a) py, t.a., 16 h, 92%; b) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻), 30 min, 81%; c) Ac₂O- py, 0 °C, 5 h, 100%. d) TMSCl, HMDS, py, t.a. 16 h, 99%; e) py, t.a., 16 h, 78%; f) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻), 30 min, 99%; g) TMSCl, HMDS, py, t.a., 16 h, 74%; h) 1) TPP, dioxano-MeOH, t.a., 16 h, 99%; 2) NH₄OH, t.a., 16 h, 99%; i) 1) CSCI₂ (0.5 equivalentes), CaCO₃, CH₂Cl₂-H₂O, 2) NaHCO₃, pH 8, 85%; j) H₂O/AcOH, 60 °C, 15 h, 99%. Se representan del mismo color las subunidades de α-D-glucopiranosilo magnéticamente equivalentes.

Una estrategia divergente para **20** requiere la preparación previa de un precursor pseudotetrasacárido. El acoplamiento de **32** y **34** proporciona el dímero lineal hemiacetilado **35**, que incorpora dos grupos azida en las posiciones primarias terminales. La desacetilación de **35** y al tratamiento del pseudotetrasacárido libre resultante **36** con el sistema cloruro de trimetilsililo-hexametildisilazana condujo al derivado per-*O*-trimetilsililado **37**. La reducción final de los grupos azida con trifenilfosfina, seguida de hidrólisis básica del bis(trifeniliminofosforano) intermedio, permite acceder a la

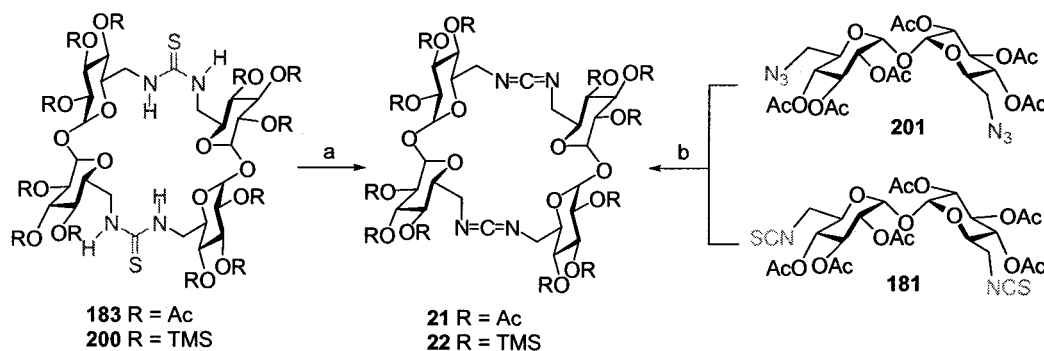
correspondiente diamina dimérica **38**. El compuesto **38** es ya un precursor directo de CT2. La presencia de grupos trimetilsililo en lugar de acetatos previene migraciones de tipo O→N y facilita la purificación. La macrociclación intramolecular se llevó a cabo por tratamiento con 0.5 equivalentes de tiofosgeno, lo que provoca la isotiocianación de uno de los grupos amino en tanto que el otro queda protonado en el medio de reacción. La adición posterior de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción libera el grupo amino y provoca la reacción de macrociclación para dar el derivado hexa-*O*-trimetilsililado **200** (85%), que por hidrólisis ácida de los grupos silil éter origina el derivado desprotegido **20** (Esquema 15).

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de **35-38** fueron acordes con la simetría C_2 del esqueleto pseudotetrasacarídico, mostrando los dos juegos de señales esperados. La presencia del grupo tiourea provoca un ensanchamiento de señales a temperatura ambiente debido a la existencia de giros lentos en la escala de tiempos de los desplazamientos químicos. No obstante, los espectros registrados a temperaturas ≥ 313 K exhibieron una resolución suficiente para permitir la asignación de todas las señales. El éxito de la macrociclación final es fácilmente visible por la simplificación que se produce en los correspondientes espectros, al pasar a un compuesto de simetría D_2 , con un único sistema de spin.

El número de etapas de síntesis (11 desde la α,α' -trehalosa comercial) y el rendimiento global de la estrategia divergente (13%) son menos favorables que los de la aproximación convergente (7 etapas, 34%). En cualquier caso, la posibilidad de combinar ambas garantiza el carácter general de la metodología y le dota de una gran flexibilidad. Incluso en la óptica de una síntesis convergente optimizada para cada miembro de la familia de las ciclotrehalanas, es necesario disponer de un método que permita preparar precursores lineales disimétricos de longitud variable.

La desulfuración de los grupos tiourea de los derivados *O*-protegidos **183** y **200** con óxido de mercurio condujo a las correspondientes carbodiimidias macrocíclicas **21** y **22**. Alternativamente, se ensayó la reacción tandem Staudinger—aza-Wittig de la

2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-diazido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa⁸⁰ (**201**) y el diisotiocianato **181** con trifetilfosfina. Esta reacción transcurre a través de un iminofosforano intermedio (fosfinimina, λ^5 -fosfazeno; R-N=PPh₃), resultante de la reacción entre los grupos azida de **201** y la trifetilfosfina (reacción de Staudinger), que posteriormente se condensa con el isotiocianato **181** en una reacción de macrociclación bimolecular tipo aza-Wittig para dar lugar a la carbodiimida objetivo **21** y tioxido de trifetilfosfina. La reacción transcurre con una conversión alta, a la vista de los espectros de RMN de los crudos de reacción. Sin embargo, la separación de **21** del tioxido de trifetilfosfina resultó complicada, obteniéndose un rendimiento en producto puro de sólo el 37%. A pesar de que esta segunda ruta genera el producto macrocíclico deseado directamente a partir de precursores disacarídicos, la síntesis vía tiourea resulta por tanto más conveniente (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de carbodiimidas macrocíclicas diméricas. Reactivos y condiciones: a) HgO, CH₂Cl₂-H₂O, t.a., 6 h, 90% (R = Ac) y 88% (R = TMS); b) TPP, tolueno, 80 °C, 24 h, 37%.

La estructura de las dicarbodiimidas **21** y **22** se confirmó por sus datos espectroscópicos, espectrometría de masas y análisis elemental. Los espectros de ¹H y ¹³C RMN mostraron señales para un único sistema de spin, de acuerdo con su simetría *D*₂ (Figura 31). Los espectros de ¹³C RMN presentan una señal a 136.2-141.5 ppm y los de IR una banda a 2134-2146 cm⁻¹, características del grupo funcional carbodiimido.

Resulta sorprendente la elevada tendencia de los derivados de la α,α' -trehalosa funcionalizados en las posiciones primarias a originar compuestos macrocíclicos en las reacciones comentadas. De hecho, intentos de detener la reacción en el aducto lineal resultante de efectuar una única reacción de Staudinger—aza-Wittig entre la diazida **201** y el diisotiocianato **181**, utilizando un equivalente de trifenilfosfina, resultaron infructuosos, aislándose siempre el derivado macrocíclico **21**. Para obtener información estructural que permitiese explicar estos resultados, se efectuaron intentos de obtención de monocristales de los diferentes derivados de CT2 preparados. Tan sólo la dicarbodiimida sililada **22** permitió la obtención de cristales con calidad suficiente como para permitir la resolución de su estructura mediante difracción de rayos X (Figura 46).

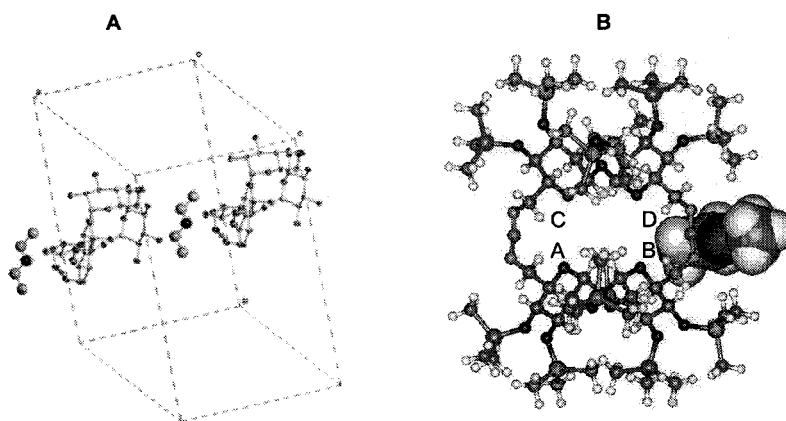


Figura 64. A) Celda unidad para **22**. B) Estructura cristalina de **22** mostrando la posición de la molécula de éter de cristalización.

La celda unidad de **22** contiene dos mitades cristalográficamente diferentes del macrociclo, que muestran ligeras diferencias en sus ángulos de torsión, y una molécula de dietil éter, el disolvente de cristalización (Figura 64A). Dos de los residuos de glucosa (B y D) de fragmentos disacáridicos diferentes y el correspondiente puente de carbodiimida quedan más próximos a la molécula de éter que la mitad opuesta (A, C), con

lo que cada subunidad de disacárido se encuentra así desimetrizada en el cristal (Figura 64B).

Es interesante señalar que, debido a la quiralidad de los grupos heterocumulenos, cada segmento de carbodiimida puede existir, en principio, en dos configuraciones diferentes, *R* y *S*. En una dicarbodiimida macrocíclica con simetría D_2 , habría por tanto tres posibles diastereoisómeros *R,R*, *S,S* y *S,R* (equivalente a *R,S*). Las barreras rotacionales para las carbodiimida son, no obstante, muy bajas, del orden de 7 Kcal mol⁻¹ en el caso de carbodiimidas lineales,⁸⁸ lo que impide el aislamiento de los diferentes isómeros individuales (Figura 65).

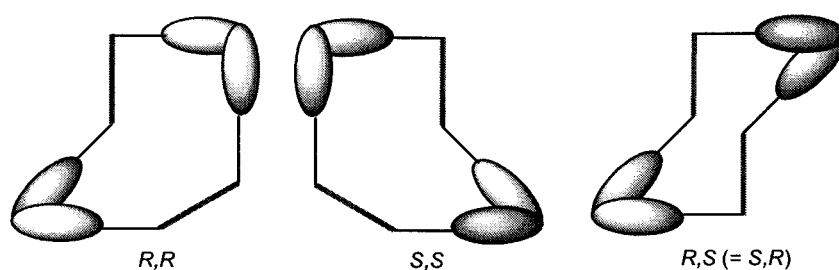


Figura 65. Representación esquemática de los tres posibles isómeros en dicarbodiimidas macrocíclicas. Los lóbulos azules representan los puentes entre los grupos carbodiimidas. El trazo rojo representa el grupo NCN.

En el caso de dicarbodiimidas macrocíclicas aquirales, el isómero *R,S* es una forma *meso*. Las dos estructuras cristalinas de este tipo de derivados descritas, presentan esta configuración. El compuesto **22** representa el primer ejemplo de dicarbodiimida macrocíclica quiral del que se obtiene su estructura cristalina. En este caso, la quiralidad de los fragmentos disacáridicos, unido a la rigidez de la estructura macrocíclica, induce la configuración *S,S* en el cristal.

En los segmentos de carbodiimida, la distancia media de los enlaces N=C es de 1.219 Å (A, C) y 1.215 Å (B, D). Los ángulos de valencia para los carbonos de carbodiimida C(16) y C(17) son 170.7(2)° y 171.3(2)° para el más alejado y más cercano a la molécula de éter, respectivamente. Los ángulos de torsión alrededor de los enlaces

N(1A)—C(16), N(1B)—C(16), N(1C)—C(17) y N(1D)—C(17) son $143.6(13)^\circ$, $139.3(13)^\circ$, $148.1(14)$ y $130.7(14)^\circ$ (Figura 66).

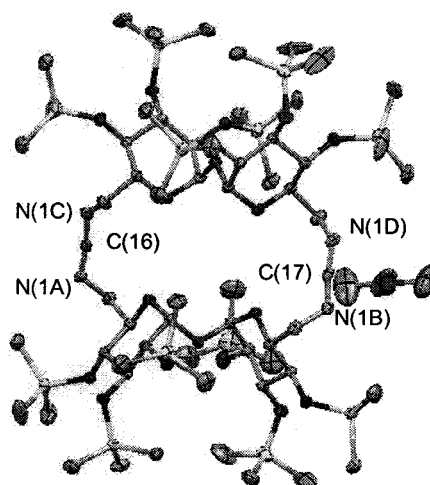


Figura 66. Vista ORTEP de la ciclotrehalana dimérica **22**.

Los valores anteriores son, en general, próximos a los encontrados previamente para carbodiimidas lineales (rango 112 - 142°) y están en cualquier caso en el rango de los descritos para los dos ejemplos de estructuras cristalinas de carbodiimidas cíclicas (**I** y **II**; Figura 67) descritos hasta la fecha (134 y 156°).⁸⁵

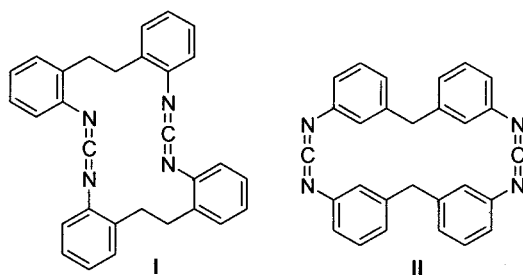


Figura 67. Estructura de las dicarbodiimidas macrocíclicas para las que se ha publicado su estructura cristalina obtenida mediante difracción de rayos X.

La geometría de los segmentos N=C=N se corresponde bastante bien con la calculada teóricamente para HN=C=NH: $d(\text{N}=\text{C}) = 1.21\text{-}1.23 \text{ \AA}$, ángulo (NCN) = 168-170°. ⁸⁹ En la Tabla 6 se recogen algunos datos geométricos característicos del compuesto **22** en comparación con los datos de rayos X publicados para las dicarbodiimidas macrocíclicas **I** y **II** y para carbodiimidas lineales.

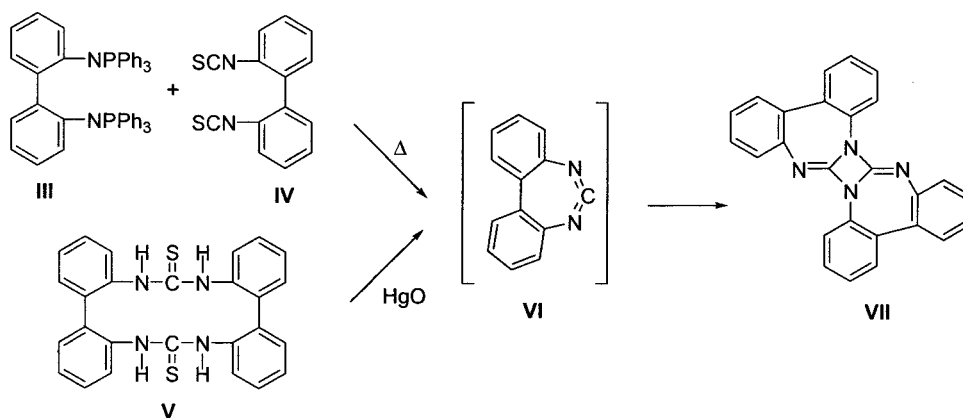
Tabla 6. Datos de rayos X para carbodiimidas.

Compuesto	Ángulo (°)		
	Diedro θ^a	C-N-C	C-N-N
22	102.9 (A, C)	123.7 (A)	170.7 (A, C)
	98.8 (B, D)	122.1 (B)	171.3 (B, D)
		124.1 (C)	
		123.7 (D)	
I ^b	98	135	166.8
II ^b	57	136	168.2
		130	
		131	
Rango para carbodiimidas lineales ^c	88-114	125-130	168-170

^aÁngulo pseudodiedro C—N···N—C. ^bReferencia 85. ^cReferencia 90.

De manera general, de los valores recogidos en la Tabla 6 se desprende que, a diferencia de lo observado en las dicarbodiimidas macrocíclicas **I** y **II**, los grupos carbodiimido en **22** no sufren deformación angular apreciable respecto a lo encontrado en carbodiimidas acíclicas. Esto explica la relativamente alta estabilidad de **22**, en contra de lo descrito para carbodiimidas cíclicas en las que existe tensión angular. Por otra parte, la separación entre los dos grupos carbodiimido que impone el segmento rígido de α, α' -trehalosa en el macrociclo impide que estos puedan aproximarse y sufrir reacciones de cicloadición [2 + 2], para dar 1,3-diazetidina-1,3-diiminas (por ejemplo **VII**), como sí sucede en dicarbodiimidas acíclicas. Tampoco se identificó la formación de estos derivados durante la reacción de obtención de **22** a partir de la diazida **201** y el diisotiocianato **181** ni por desulfuración de la ditiourea **199**, algo que sí se ha descrito

durante la obtención de dicarbodiimidas macrocíclicas por estos procedimientos (por ejemplo, a partir de **III** y **IV** o de **V**; Esquema 17). En estos casos, el mecanismo propuesto implica una monocarbodiimida cíclica como intermedio (por ejemplo **VI**).⁸⁵ En nuestro caso, las posiciones primarias del disacárido están, demasiado alejadas para que este intermedio pueda generarse, lo que está de acuerdo con las elevadas conversiones observadas.



Esquema 17. Formación de 1,3-diazetidina-1,3-diiminas durante la preparación de dicarbodiimidas macrocíclicas.

En lo que se refiere a los fragmentos disacáridicos, las unidades de α, α' -trehalosa conservan en el derivado macrocíclico **22** la conformación dictada por el efecto exoanomérico, esto es, los carbonos C-2 y C-1', así como C-2' y C-1, se sitúan en disposición quasi-antiperiplanar (161-174°; Figura 68A). El que esto sea así incluso en los derivados más pequeños de la familia de las ciclotrehalinas (CT2), y por lo tanto con mayor tensión angular y de torsión, es importante, ya que garantiza que la cara α de las subunidades de D-glucopiranososa estará orientada hacia el interior de la cavidad convexa en los macrociclos. Por lo que se refiere a los enlaces C-5—C-6, estos adoptan todos la conformación *gauche-gauche*, con el sustituyente carbodiimido y el protón H-5 en disposición antiperiplanar (173-180°; Figura 68B). Teniendo en cuenta que en los

derivados de D-glucopiranososa el comportamiento conformacional alrededor de este enlace implica, en general, un equilibrio entre los conformeros *gauche-gauche* y *gauche-trans* (sustituyente sobre C-6 y carbono C-4 en disposición relativa *anti*), con poblaciones próximas a 1:1 para ambos rotámeros,⁹¹ esto quiere decir que la arquitectura macrocíclica no introduce tensión torsional en estos enlaces. Si consideramos la formación secuencial de las uniones de carbodiimida o de tiourea en la preparación de los macrociclos **21** y **19**, respectivamente, el hecho de que tras la primera reacción de acoplamiento el enlace C-5—C-6 correspondiente oscile entre las disposiciones indicadas tiene como consecuencia la aproximación de los extremos reactivos restantes, favoreciendo cinéticamente la reacción de macrociclación frente a la oligomerización, de acuerdo con lo observado experimentalmente.

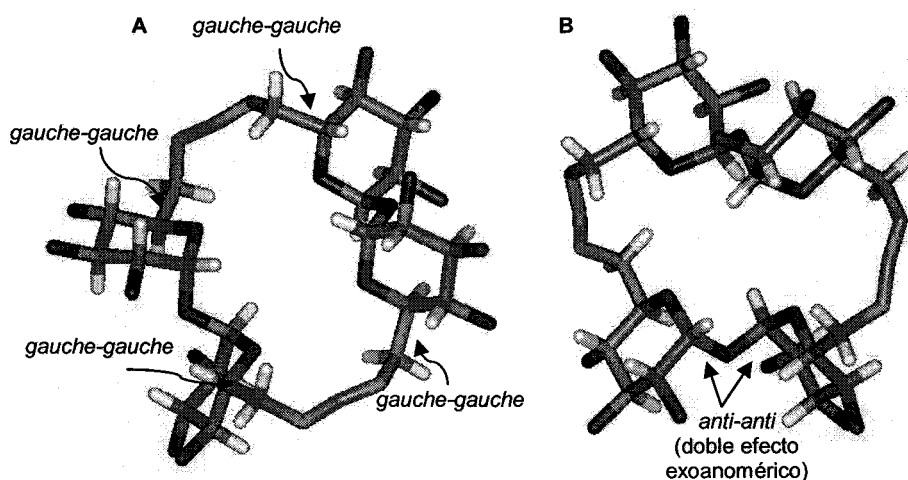
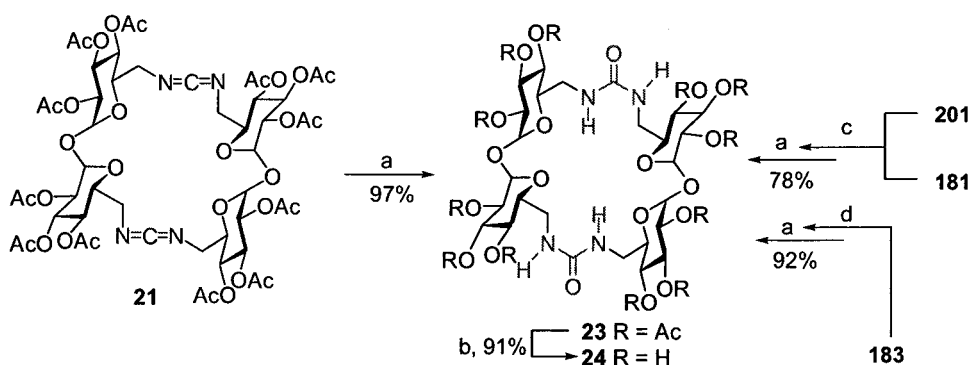


Figura 68. Detalles de la estructura de **22** mostrando la conformación alrededor de los enlaces C-5—C-6 (A) y los enlaces anoméricos (B). Los grupos trimetilsililo se han suprimido para mayor claridad.

La dicarbodiimida **21** es un compuesto estable en estado sólido y en disolución en disolventes orgánicos, incluso húmedos, en ausencia de un catalizador ácido. En presencia de ácido, sin embargo, adiciona fácilmente agua en acetona para dar la

correspondiente diurea **23**, con rendimiento prácticamente cuantitativo. La desprotección de los acetatos requiere la adición de agua para evitar la precipitación de la diurea libre en metanol, obteniéndose **24** con un 91% de rendimiento (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de CT2 diureas. Reactivos y condiciones: a) TFA, acetona-H₂O, t.a., 7 h. b) NaOMe, MeOH, H₂O, 5 min, Amberlite IR-120 (H⁺), Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻). c) TPP, tolueno, 80 °C, 24 h. d) TFA, acetona-H₂O, t.a., 7 h.

Alternativamente, puede obtenerse la diurea dimérica per-*O*-acetilada **23** en un proceso “one-pot” a partir bien de la diazida **201** y el diisotiocianato **181** (reacción tándem Staudinger—aza-Wittig) o de la ditiourea **183** (desulfuración con óxido de mercurio) mediante adición de agua-acetona-ácido trifluoroacético a la mezclas de reacción correspondientes conteniendo la carbodiimida intermedia **21** (Esquema 18). Es interesante destacar que en el primer caso se aísla la diurea **23** con un 78% de rendimiento, lo que confirma la elevada conversión de la reacción previa de formación de la carbodiimida acetilada **21**, a pesar de las dificultades de purificación comentadas con anterioridad.

Los espectros de ¹³C RMN de las diureas **23** y **24** mostraron la señal característica del carbonilo de urea a 162.3 y 161.7 ppm, respectivamente. En los espectros de ¹H RMN de **23**, registrados en metanol-*d*₄ o mezclas de CDCl₃-metanol-*d*₄ 9:1 a temperaturas por debajo de 0 °C, se observa un ensanchamiento de señales característico de la existencia de un fenómeno de intercambio químico relacionado con el giro alrededor de los enlaces

NH—C(=O). Sin embargo, por debajo de 233 K se produce la agregación del compuesto, lo que impidió alcanzar la temperatura de coalescencia. Es conocido que las ureas presentan en general barreras rotacionales más bajas que las tioureas.⁹² Es probable que, como se observó con anterioridad para la ditiourea acetilada análoga **198**, la estructura macrocíclica dimérica, relativamente rígida, desestabilice conformaciones en las que alguno de los puentes de tiourea adopte conformaciones extendidas *Z,Z*. El ensanchamiento de señales observado se debería al equilibrio degenerado entre la conformaciones “cruzadas” *E,Z:Z,E* y *Z,E:E,Z*, posiblemente estabilizadas por enlaces de hidrógeno intramoleculares de siete vértices (Figura 69).

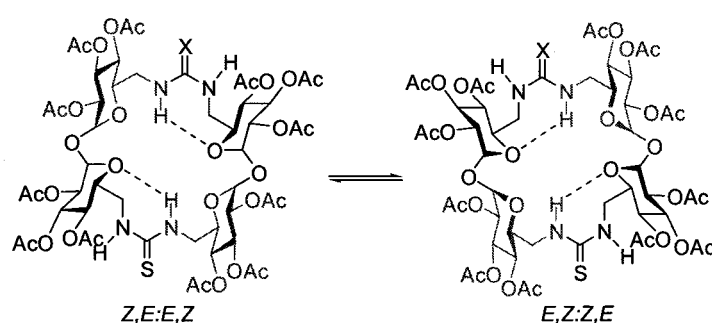
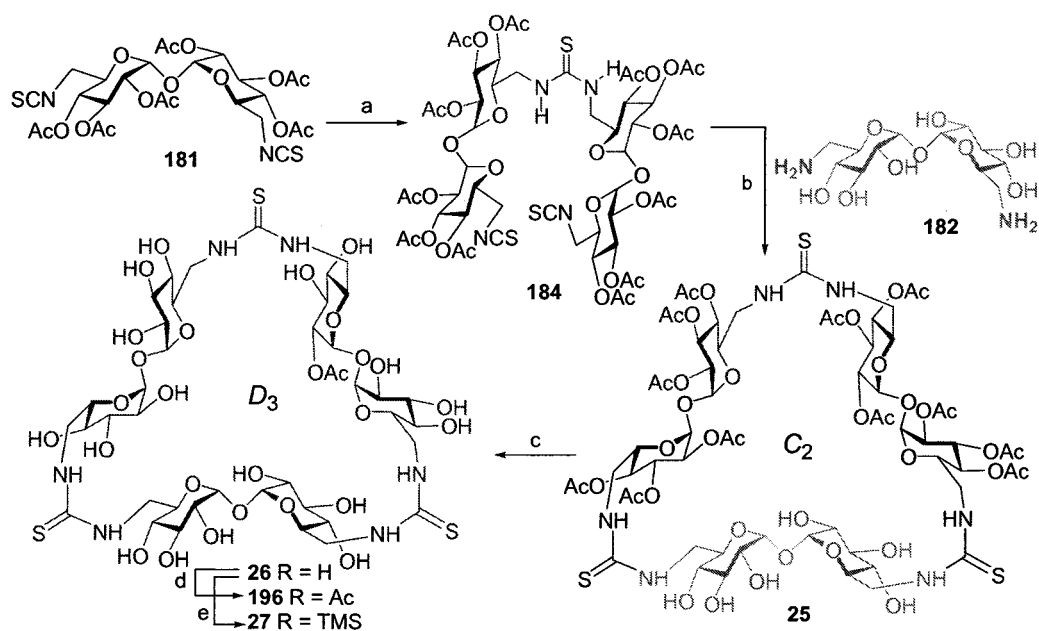


Figura 69. Equilibrio degenerado entre conformaciones “cruzadas” en derivados pseudoamídicos de CT2. Se representan del mismo color las subunidades de α -D-glucopiranosilo magnéticamente equivalentes.

3.2.3. Síntesis de derivados de CT3.

Para simplificar la síntesis convergente de la ciclotrehalina trimérica CT3, hemos utilizado la diamina libre **182**, en lugar de un derivado per-*O*-protegido, como dinucleófilo en la reacción de macrociclación. El acoplamiento con el pseudotetrasacárido lineal **184**, obtenido por autocondensación de **181**, transcurre con total quimiospecificidad para dar el correspondiente derivado hemiacetilado con simetría C_2 **25**. La reacción de desacetilación subsiguiente proporciona la CT3 tritiourea **26** con rendimiento

prácticamente cuantitativo (Esquema 19). Esta transformación se refleja claramente en los correspondientes espectros de ^1H y ^{13}C RMN, que pasan de presentar tres sistemas de spin en **25** (simetría C_2) a un único juego de señales en **26** (simetría D_3). Eventualmente, se prepararon también los correspondientes derivados per-*O*-protegidos **27** y **28** mediante transformaciones estándar.



Esquema 19. Síntesis convergente de CT3. Reactivos y condiciones: a) py-H₂O, 40 °C, 6 h, 43%; b) py, t.a. 16 h, 76%; c) NaOMe, MeOH, H₂O, t.a., Amberlite IR-120 (H⁺), Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻), 96%. d) Ac₂O- py, 99%. e) TMSCl, HMDS, py, t.a., 16 h, 99%. Se representan del mismo color las subunidades de α -D-glucopiranosilo magnéticamente equivalentes.

La estrategia convergente comentada es muy eficaz para acceder a la CT3, sobre todo porque las unidades de base simétricas **182** y **184** son asequibles en pocas etapas y con buenos rendimientos a partir de la α,α' -trehalosa comercial. No obstante, hemos querido validar también en este caso la metodología divergente. El esquema retrosintético correspondiente (Figura 70) implica un precursor pseudoheptasacárido lineal (**I**). Dada la

simetría C_2 de la diamina necesaria, nos planteamos una aproximación bidireccional, en la que la cadena crece simultáneamente en los dos sentidos a partir de un núcleo disacarídico simétrico (II), por acoplamiento con dos unidades disimétricas idénticas (III). Este esquema es compatible con el uso de la diamina **182** como elemento central y el derivado azida-isotiocianato **34** como elemento terminal o, alternativamente, con el acoplamiento del diisotiocianato peracetilado **181** con dos equivalentes de la azida-amina **32**. Esta segunda ruta presenta la ventaja de que el reactivo que se usa en exceso (**32**) es accesible en menos etapas que en el caso de la primera (**34**), y es la que hemos examinado en esta Tesis.

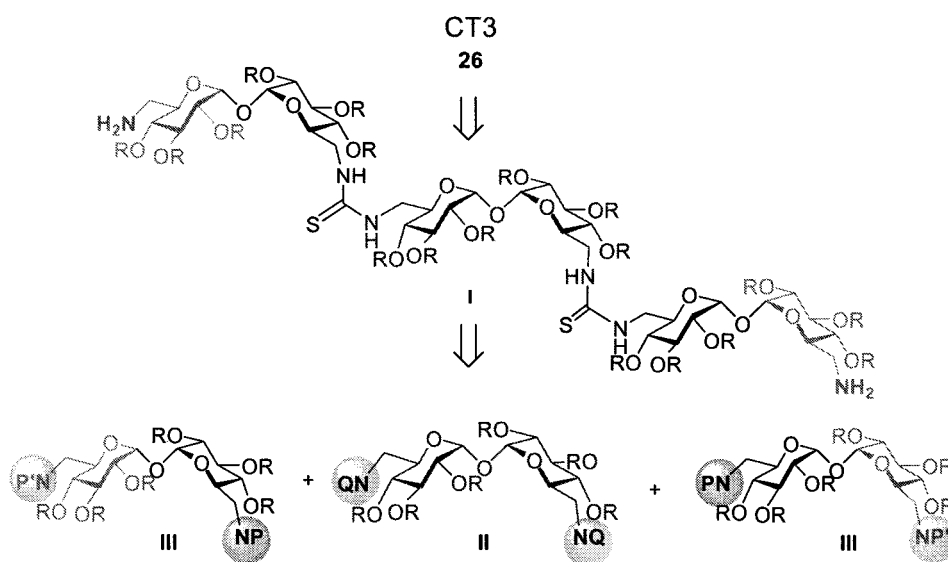
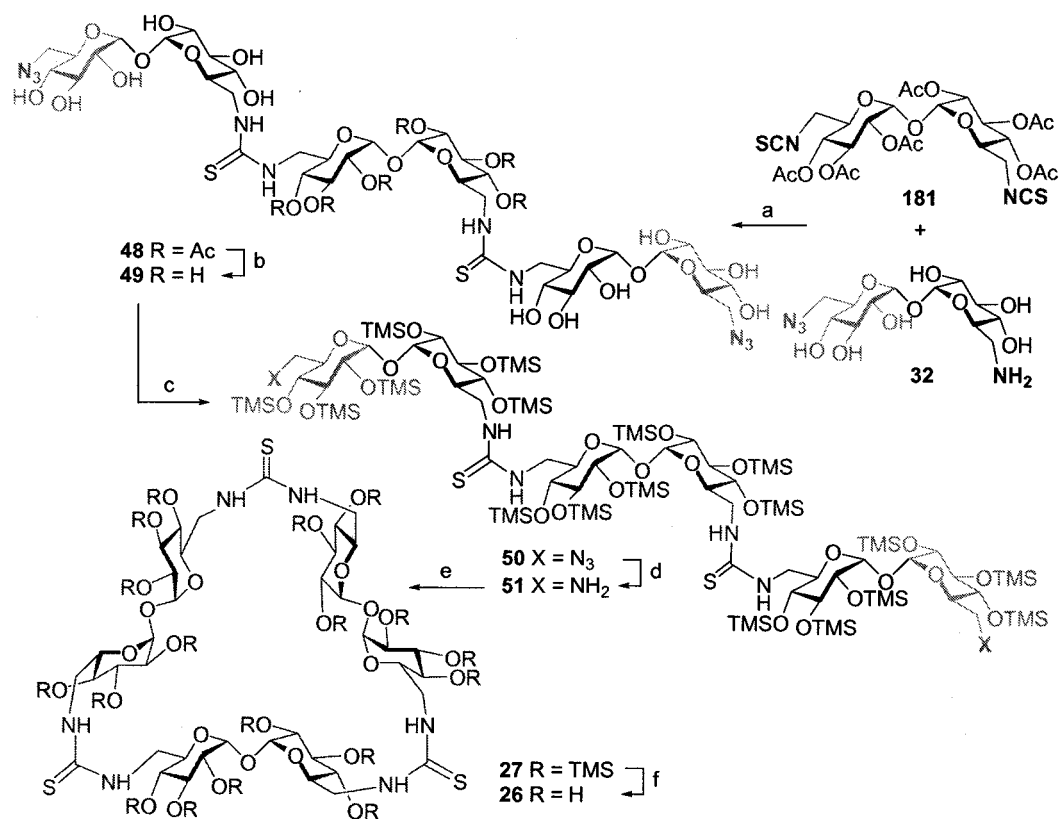


Figura 70. Esquema retrosintético de un pseudohexasacárido lineal precursor de la CT3. NP y NP' representan funciones nitrogenadas ortogonales. NQ y NP son grupos funcionales nitrogenados complementarios capaces de generar un puente de tiourea.

La reacción de **181** con el derivado disimétrico **32** en piridina a temperatura ambiente condujo a la correspondiente ditiourea-diazida pseudohexasacarídica hemiacetilada **48** con un 75% de rendimiento. Antes de proceder a la reducción de los grupos azida terminales, se eliminaron los grupos acetatos de la unidad disacarídica

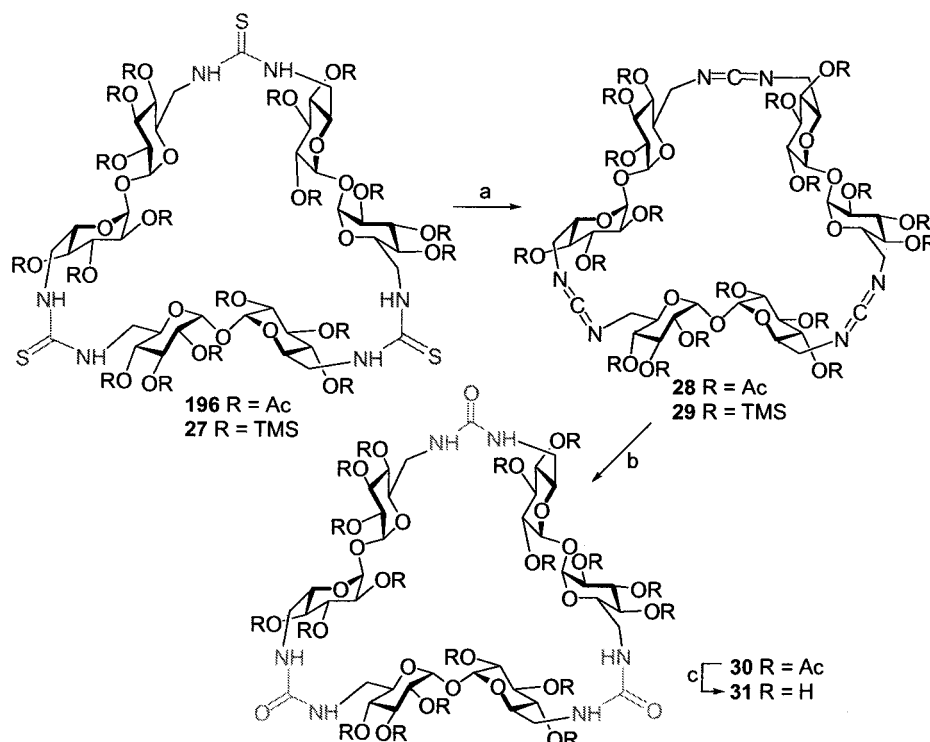
central (\rightarrow 49) y se protegieron todos los hidroxilos como trimetilsilil éteres (\rightarrow 50), previniendo de esta manera posibles migraciones de acilo O \rightarrow N. La reducción de los grupos azida con trifenilfosfina en dioxano-metanol, seguida de hidrólisis básica del diiminofosforano intermedio, proporcionó la diamina 51 con un 83% de rendimiento. La macrociclación posterior con tiofosgeno, utilizando 0.5 equivalentes, conduce al derivado per-*O*-trimetilsililado de la CT3 27 (76% de rendimiento) que puede transformarse en el compuesto final desprotegido 26 de manera cuantitativa (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis divergente de CT3. Reactivos y condiciones: a) py, t.a., 16 h, 75%; b) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Amberlite MB-9L, 99%; c) TMSCl, HMDS, py, t.a., 16 h, 80%; d) i. TPP, dioxano-MeOH; ii. NH₄OH, t.a., 16 h, 83%; e) 1) CSCI₂ (0.5 equivalentes), CaCO₃, CH₂Cl₂-H₂O, 2) NaHCO₃, pH 8, 76%; f) H₂O/AcOH, 60 °C, 15 h, 99%.

Los espectros de RMN de los derivados triméricos de trehalosa, tanto lineales como macrocíclicos, fueron acordes con las estructuras propuestas, exhibiendo bien tres o bien un solo juego de señales según que la simetría sea C_2 o D_3 . En todos los casos los espectros registrados a temperatura ambiente mostraron un ensanchamiento significativo de las señales, que se afinaron al aumentar la temperatura. Los experimentos de RMN dinámica a baja temperatura confirmaron la ausencia de formas rotaméricas ancladas. Probablemente, las dos configuraciones Z,Z y E,Z en cada puente de tiourea son posibles, así como todas las posibles combinaciones de las mismas.

Los macrociclos **28** (espectros de ^1H y ^{13}C RMN en *Figura 32*) y **29**, que conectan tres unidades de trehalosa mediante puentes de carbodiimida, se obtuvieron con buenos rendimientos (84% y 73%, respectivamente) por desulfuración de las tioureas **196** y **27** empleando óxido de mercurio (Esquema 21). Los compuestos **28** y **29** constituyen, de hecho, los primeros ejemplos de estructuras macrocíclicas incorporando más de dos grupos funcionales carbodiimida. Su estabilidad y reactividad resultó similar a la observada previamente para los derivados diméricos de CT2 **21** y **22**, si bien en este caso no se consiguieron cristales apropiados para la difracción de rayos X. El compuesto **28** se transformó en la correspondiente triurea **30**, con un 91% de rendimiento, por adición nucleofílica de agua catalizada por TFA. Tras la subsiguiente etapa de desacetilación pudo aislarse la CT3 triurea **31** (espectros de ^1H y ^{13}C RMN en *Figura 33*) con rendimiento prácticamente cuantitativo. En todos los casos los espectros de RMN fueron acordes con la simetría D_3 esperada, sin que se observase ensanchamiento significativo de las señales, de acuerdo con la existencia de barreras rotacionales bajas entre las posibles configuraciones de los grupos carbodiimido y tioureido.

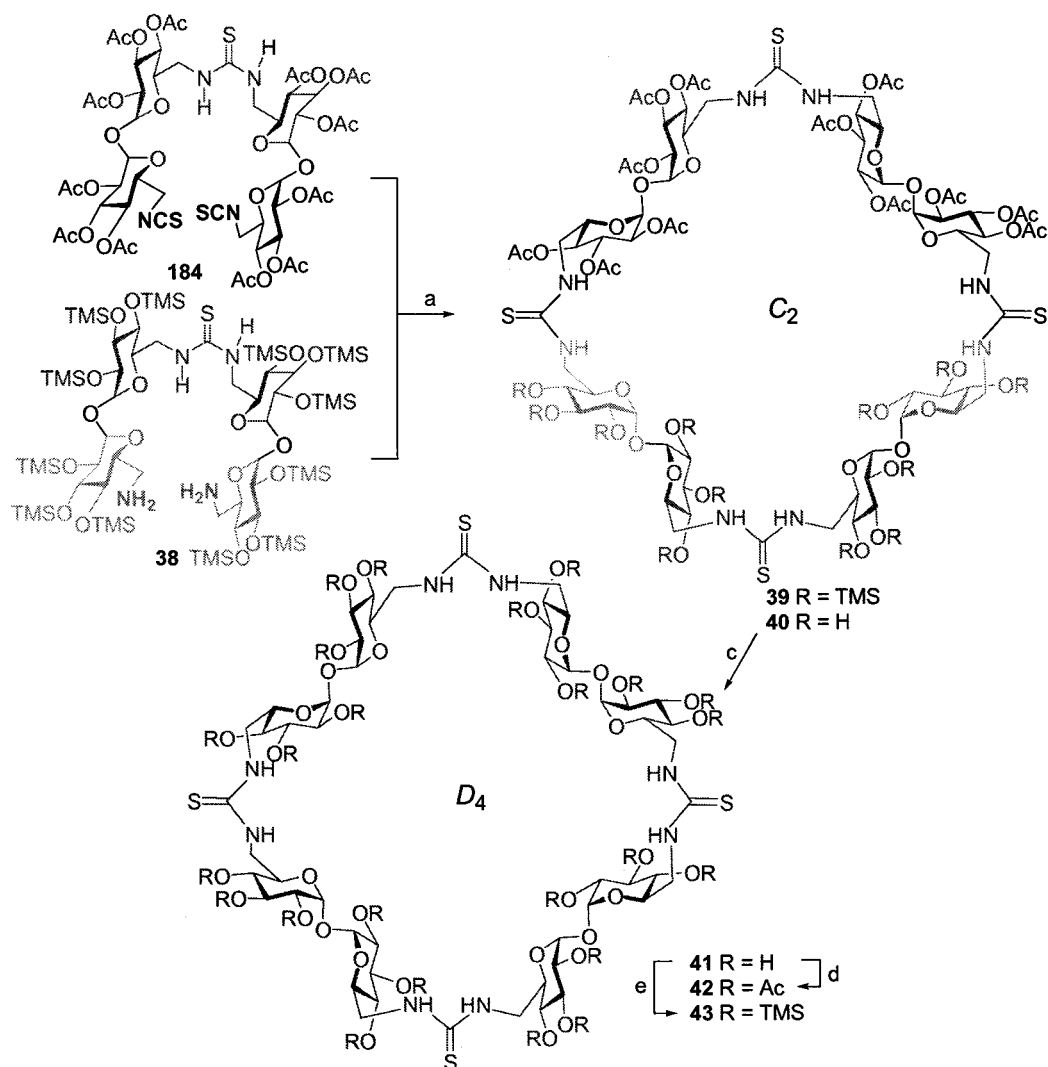


Esquema 21. Síntesis de CT3 tricarboxiimida y triurea. Reactivos y condiciones: a) HgO, CH₂Cl₂-H₂O, t.a. (R = Ac, 4 h, 84%; R = TMS, 24 h, 73%); b) TFA, acetona-H₂O, t.a., 16 h, 91%; c) NaOMe, MeOH, H₂O, 5 min, Amberlite IR-120 (H⁺), Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻), 99%.

3.2.4. Síntesis de derivados de CT4.

No se había descrito ninguna síntesis previa de derivados de CT4. Cualquier esquema retrosintético involucra en este caso unidades de base disacáridicas disimétricas como 32 o 34. La experiencia previa demuestra que un esquema de síntesis convergente es preferible, en términos de número de etapas y rendimiento global, a una aproximación divergente que implica la construcción de un trehalooligómero lineal que ya incorpore todas las unidades disacáridicas. De las dos posibles rutas convergentes para acceder a tetrámeros macrocíclicos, esto es, el acoplamiento de un trímero y un monómero o el

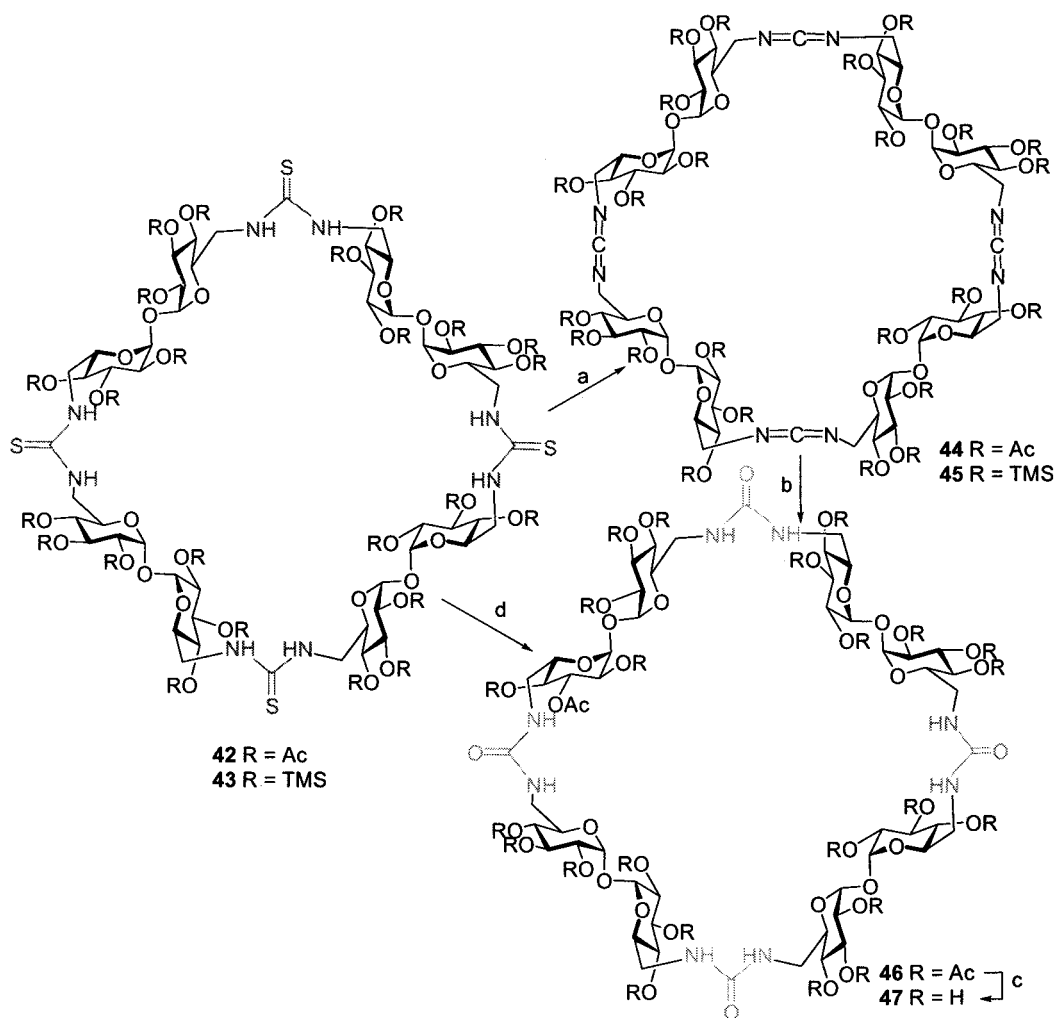
acoplamiento de dos dímeros lineales, la segunda presenta ventajas de economía sintética y es la que hemos examinado en esta Tesis (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis convergente de la CT4 tetratiourea. Reactivos y condiciones: a) CH₂Cl₂, t.a., 14 h, 70%; b) CH₂Cl₂-MeOH-H₂O 4:3:1, AcOH 10%, 60 °C, 4 h, 91%; c) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Amberlite MB-9L, 73%; d) Ac₂O-py, 0 °C, 89%; e) TMSCl, HMDS, py, t.a., 16 h, 63%.

La reacción de acoplamiento entre el diisotiocianato peracetilado dimérico **184** y la diamina per-*O*-sililada dimérica **38**, obtenida a partir de los derivados de la α,α' -trehalosa desimetrizados (C-6)-azida-amina y (C-6)-azida-isotiocianato como se describe en el Esquema 15, condujo al correspondiente derivado de CT4 **39** con un 70% de rendimiento, lo que es notable para una reacción de macrociclación bimolecular. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de **39** (*Figura 36*) exhibieron cuatro juegos de señales, de acuerdo con la simetría C_2 esperada. La hidrólisis ácida de los grupos silil éter conduce al derivado hemiacetilado **40**, con idéntica simetría (*Figura 37*), que por desacetilación proporciona la ciclotrehalana tetratiourea libre **41**. Tanto **41** (espectros de ^1H y ^{13}C RMN en *Figura 38*) como los correspondiente derivados per-*O*-acetilado **42** y per-*O*-trimetilsililado **43** tienen simetría D_4 , con un eje C_4 perpendicular al plano del papel y cuatro ejes C_2 perpendiculares al primero que hacen equivalentes todas las subunidades de α -D-glucopiranosilo (Esquema 22).

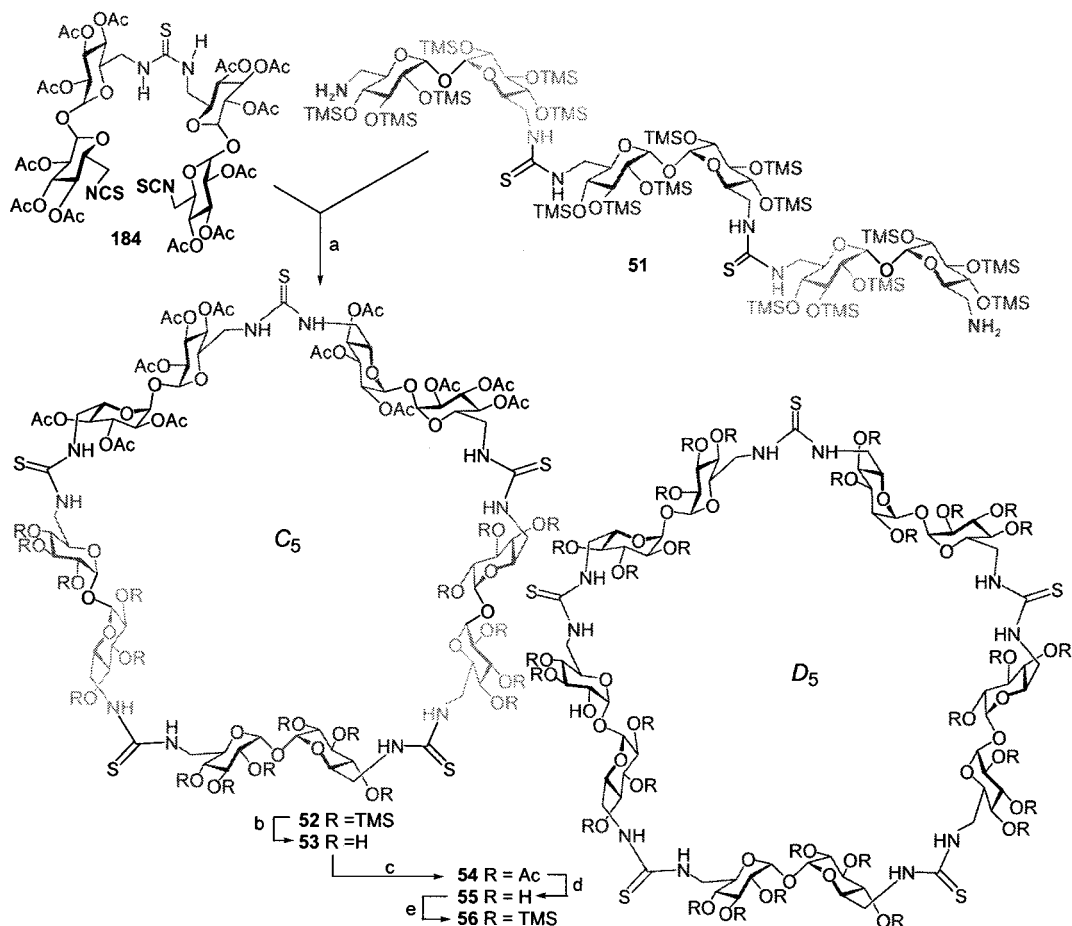
La desulfuración de las tetratioureas per-*O*-protegidas **42** y **43** suministra las tetracarbodiimidias **44** y **45** (espectros de ^1H y ^{13}C RMN en *Figura 39*) con rendimientos modestos (Esquema 23). El aumento en el número de grupos reactivos y las dificultades asociadas al aumento del tamaño molecular son probablemente las causas de la caída de los rendimientos en comparación con los miembros inferiores de la serie. La adición de agua catalizada por ácido al derivado peracetilado **44** conduce a la correspondiente tetraurea **42** que, tras desacetilación, proporciona el derivado de CT4 desprotegido **47**. Es posible diseñar también una síntesis one-pot de **46** a partir de la tiourea análoga **44**, sin aislar la carbodiimida **44**, evitando de esta manera las pérdidas durante la purificación de este intermedio. Así, cuando la mezcla de reacción procedente de la desulfuración de **42** se trató con agua-acetona-ácido trifluoroacético, se aisló directamente la urea **46** con un 63% de rendimiento (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de CT4 tricarbodiimida y triurea. Reactivos y condiciones: a) HgO, CH₂Cl₂-H₂O, t.a., (R = Ac, 16 h, 48%; R = TMS, 10 h, 29%); b) TFA, acetona-H₂O, t.a., 16 h, 49%; c) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Amberlite MB-9L, 84%; d) 1) HgO, CH₂Cl₂-H₂O, t.a., 16 h, 2) TFA, acetona-H₂O, t.a., 16 h, 63%.

3.2.5. Síntesis de derivados de CT5.

El análisis retrosintético para los derivados de ciclotrehalanas pentaméricas (CT5) sugiere el acoplamiento bimolecular entre un trehalooligómero trimérico y otro dimérico como la ruta más conveniente (Esquema 24).



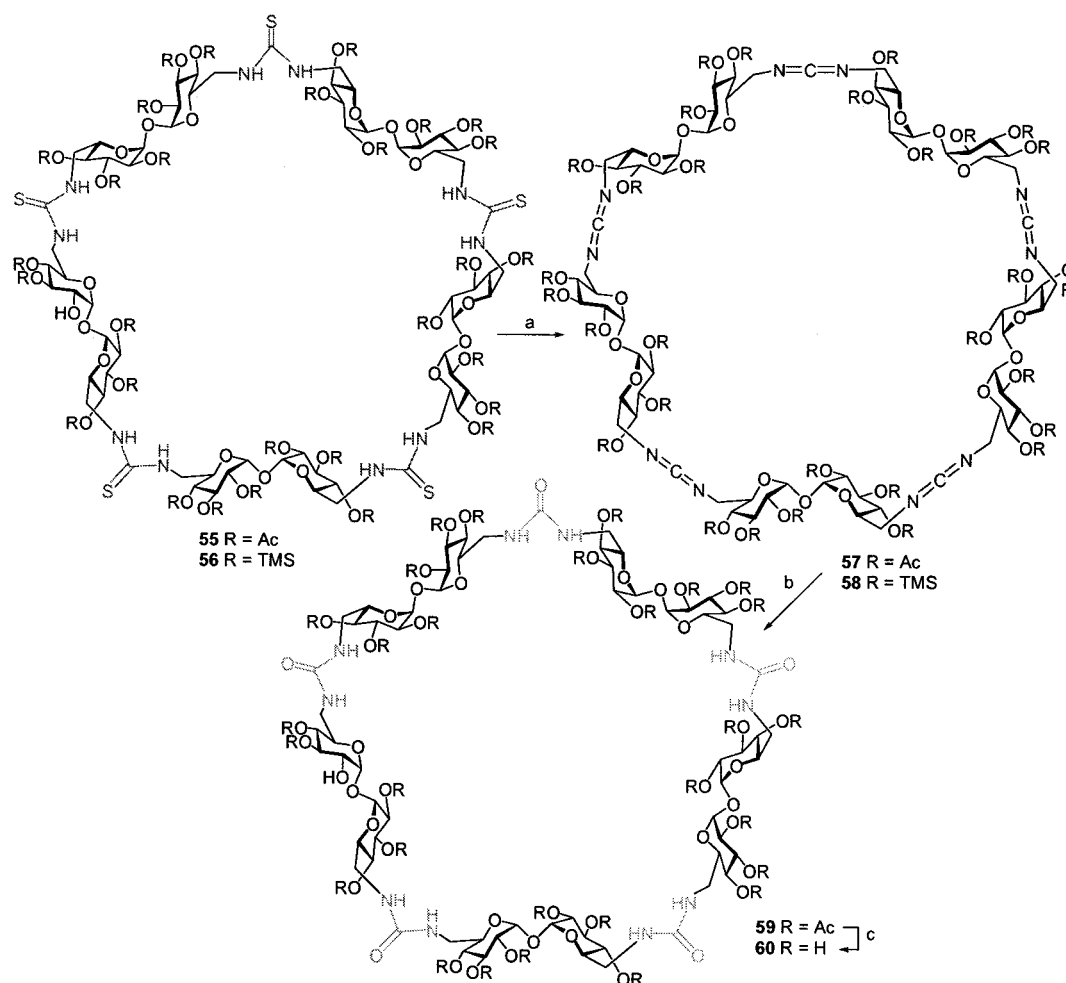
Esquema 24. Síntesis convergente de la CT5 pentatiourea. Reactivos y condiciones: a) py, t.a., 16 h, 55%; b) CH₂Cl₂-MeOH-H₂O 4:3:1, AcOH 10%, 60 °C, 16 h, 99%; c) Ac₂O-py, 0 °C, 71%; d) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Amberlite MB-9L, 90%; d) TMSCl, HMDS, py, t.a., 16 h, 70%.

El acoplamiento de la diamina sililada pseudoheptasacáridica **51**, obtenida a partir del (C-6)-diisotiocianato **190** y de la azida-amina **32** como se indicó en el Esquema, con el diisotiocianato acetilado pseudotetrasacáridico **193** en piridina condujo al correspondiente macrociclo **52** (Figura 40) con un 55% de rendimiento (Esquema 24). La hidrólisis ácida de los grupos silil éter proporcionó el derivado hemiacetilado **53** (Figura 41), que se transformó en el correspondiente per-*O*-acetato **54** por acetilación a

0 °C. La posterior transacilación-saponificación de los grupos éster rindió la CT5 pentatiourea libre **55** (espectros de ^1H y ^{13}C RMN en *Figura 42*). Esta última transformación provoca un cambio en la simetría molecular que pasa de C_5 , con cinco sistemas de spin, a D_5 , con un único juego de señales. Igualmente se caracterizó el correspondiente derivado per-*O*-trimetilsililo **56** (Esquema 24).

La desulfuración de las tioureas *O*-protegidas **55** y **56**, siguiendo la metodología puesta a punto en los miembros inferiores de la serie, proporciona las pentacarodiimidias cíclicas **57** (espectros de ^1H y ^{13}C RMN en *Figura 43*) y **58**, respectivamente. El derivado acetilado se transformó en la correspondiente pentaurea **46** por adición de agua a los cinco grupos heterocumuleno. La eliminación final de los grupos acetato condujo a la CT5 pentaurea **59** (Esquema 25).

La CT5 pentatiourea y pentaurea **54** y **60**, ambos pseudociclododecasacáridos, son los miembros mayores de la familia de las ciclotrehalanas sintetizados hasta la fecha y están entre los mayores receptores macrocíclicos construidos a partir de elementos de base glucídicos por síntesis química. Se han aislado con anterioridad arquitecturas hasta ciclododecasacarídicas de mezclas de reacción complejas que contienen, además, ciclooligosacáridos inferiores. También se han preparado ciclooligosacáridos mucho mayores por métodos enzimáticos.⁵¹ Sin embargo, la única síntesis selectiva de un ciclodecasacárido recogida en la literatura corresponde a la ciclolactopentaosa, conteniendo cinco unidades del disacárido lactosa unidas mediante enlaces glicosídicos α -(1→4).⁹³ A diferencia de este ejemplo, que contiene dos subunidades monosacáridicas diferentes (α -glucopiranosilo y β -galactopiranosilo), el compuesto **54** y **60** contienen diez unidades de α -glucopiranosilo equivalentes entre sí, como en la ciclomaltodecaosa (ϵ -ciclodextrina).



Esquema 25. Síntesis de CT5 pentacarbodiimida y pentaurea. Reactivos y condiciones: a) (R = Ac) HgO, CH₂Cl₂-H₂O, t.a., (R = Ac, 16 h, 41%; R = TMS, 16 h, 84%); b) TFA, acetona-H₂O, t.a., 16 h, 45%; c) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Amberlite MB-9L, 99%.

Los resultados presentados demuestran la eficacia de la metodología puesta a punto para preparar ciclotrehalanas de diferente talla. A partir de un número reducido de elementos de base disacáridicos, es posible construir trehalooligómeros lineales de longitud variable selectivamente funcionalidades en la posiciones primarias de los extremos terminales con grupos amina o isotiocianato. Esto permite diseñar síntesis altamente convergentes, con un número reducido de etapas y con buenos rendimientos

globales. Los segmentos de tiourea se generan con elevados rendimientos y pueden transformarse posteriormente en otros grupos funcionales, como urea, via carbodiimida. Los compuestos libres finales son perfectamente solubles en agua y muestran una elevada simetría en disolución (D_n), similar a la de las ciclodextrinas. Esta característica, que facilita enormemente la realización de estudios de complejación supramolecular, impide sin embargo obtener información estructural sobre la geometría de la cavidad mediante técnicas espectroscópicas, al no poder determinarse relaciones espaciales entre los diferentes residuos monosacáridicos magnéticamente equivalentes. Los derivados diferentemente protegidos, de simetría C_n , muestran en todos los casos contactos NOE que demuestran que las unidades disacáridicas conservan la conformación dictada por el doble efecto exoanomérico típico de la α,α' -trehalosa en disolventes orgánicos, y cabe esperar que esta conformación rígida se mantenga para los compuestos libres en disolución acuosa. Esto garantiza que en las CTs los monosacáridos orientan la cara β hacia el interior de la cavidad, al contrario que en las CDs, pero no proporciona información sobre la forma, rigidez y topología de la misma, ni permite predecir si estará abierta o colapsada.

Con objeto de profundizar en el conocimiento estructural de esta familia de receptores, se ha realizado, en el marco de esta Tesis, una estancia en el grupo del Profesor Carlos Jaime (Universidad Autónoma de Barcelona), con el que se ha iniciado una colaboración para la realización de cálculos de mecánica y dinámica molecular. En los próximos apartados se recogen algunos conceptos básicos relativos a los métodos utilizados y los resultados obtenidos durante esta estancia.

3.2.6. Estudio de las propiedades conformacionales de las ciclotrehalanas mediante cálculos computacionales.

Los distintos métodos de química computacional pueden clasificarse en dos grandes grupos: los basados en mecánica cuántica y los basados en mecánica molecular.⁹⁴

Los métodos basados en **mecánica cuántica** son aquellos en los que se consideran todos los electrones del sistema. Por tanto, estos métodos nos permiten estudiar propiedades que dependen de la distribución electrónica. El principal problema que presentan es el elevado tiempo de cálculo que requieren, por lo que son poco apropiados para estudiar macromoléculas. A pesar de eso, en el presente trabajo se ha hecho uso de los métodos *ab initio*, englobados en este grupo, puesto que la metodología utilizada precisa el cálculo previo del potencial electrostático de cada átomo del sistema, como se verá más adelante.

Los métodos basados en **mecánica molecular**, por su parte, se basan en la mecánica clásica newtoniana. Cada átomo se representa como una esfera de volumen, masa y carga determinados y los enlaces entre átomos se representan como muelles con una cierta constante elástica, grado de armonicidad y de longitud igual a la distancia de enlace en equilibrio. Todos estos parámetros y ecuaciones se recogen en lo que en mecánica molecular se denomina un **campo de fuerzas**. Los métodos de mecánica molecular son idóneos para realizar estudios estructurales y de optimización geométrica, así como de interacciones inter o intramoleculares. Además son particularmente útiles en sistemas con un elevado número de átomos, puesto que la resolución de las ecuaciones tiene un menor coste computacional. Por el contrario, estos métodos no dan información sobre las distribuciones electrónicas y no dan valores absolutos de energía, que se calculan en función de las posiciones atómicas. Además, la fiabilidad de los resultados depende mucho de la calidad del ajuste de los parámetros.

El objetivo principal de los cálculos realizados para esta Tesis era el estudio del comportamiento conformacional de moléculas de la familia de las ciclotrehalanas, con un número relativamente elevado de átomos, por lo que resultaba apropiado el uso de la mecánica molecular como metodología de cálculo.

Como se ha comentado, los parámetros con los que se definen los átomos y los enlaces en mecánica molecular constituyen el campo de fuerzas. Estos parámetros se obtienen de manera experimental o por ajuste de los resultados de cálculos *ab initio*. La energía total de la molécula en el campo de fuerza es la suma de todas las contribuciones

energéticas que hacen referencia a las interacciones entre átomos enlazados y otras contribuciones de interacciones entre átomos no enlazados. Existen varios tipos de campos de fuerza, debido a que resulta muy difícil obtener un conjunto de parámetros que nos sirva para cualquier tipo de sistema. Por tanto, los campos de fuerza suelen estar especializados en predecir el comportamiento y propiedades de un grupo de moléculas en concreto.

Para los cálculos que hemos realizado en esta tesis hemos utilizado el paquete de modelización, **AMBER 7**.⁹⁵ Este paquete de programas se presenta como una potente herramienta por la optimización del gasto computacional durante el cálculo y de las posibilidades de análisis de los datos obtenidos. Además, contempla la posibilidad de utilizar disolvente explícito durante los cálculos, lo que nos será muy útil para el estudio de nuestros compuestos. Aunque el campo de fuerzas AMBER fue diseñado para proteínas y ácidos nucleicos, este programa incluye el campo de fuerzas *gaff*⁹⁶ (general amber force field), que es un campo de fuerzas de carácter general para moléculas orgánicas. Este fue el campo de fuerzas que utilizamos en todos los cálculos.

Para construir las estructuras iniciales y para optimizaciones preliminares se ha hecho uso del programa Macromodel 5.0, utilizando el campo de fuerzas AMBER*, que el programa incorpora. Para el montaje se utilizó la estructura de la trehalosa obtenida por RX del compuesto **21**. Los ángulos de torsión glicosídicos, cercanos a la posición *exo-anomérica*, concuerdan además con los descritos en la bibliografía de este campo científico.⁹⁷ Los enlaces C-5—C-6 de las subunidades de α -D-glucopiranosilo se dispusieron en conformación *gauche-trans*, y los grupos tiourea en la configuración *Z,Z*, excepto para el compuesto **20** (CT2), para el que se partió de una conformación *E,Z* de acuerdo con los datos obtenidos por RMN para derivados *O*-protegidos. Se realizaron simulaciones de dinámica molecular en modelos acuosos de disolvente continuo a 298 K, con una duración de 500 ps, muestreando la geometría cada ps. Por este método se obtuvieron 500 estructuras de todos los compuestos estudiados, de las que se extrajeron las que tenían los ángulos con mayor frecuencia de aparición.

Las estructuras de mínima energía generadas de esta manera para las diferentes ciclotrehalanas presentan una cavidad hacia la que se dirige la cara β de los monosacáridos, esto es, los protones H-1, H-2 y H-4. Los protones H-3 y H-5 estarían orientados hacia el exterior de la cavidad, contrariamente a lo que ocurre en las ciclodextrinas (CDs), mientras que los grupos hidroxilos limitarían los bordes superior e inferior de la estructura. En lo que se refiere a las dimensiones de la cavidad, el derivado de CT2 20 presenta una cavidad muy pequeña (4.1 Å de diámetro interno máximo), inferior a la de la α CD, que está además aparentemente colapsada por la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Los derivados de CT3 y CT4 tendrían tamaños de cavidades intermedios entre la α y la β CD y entre la β y la γ CD, respectivamente, en tanto que la CT5 pentatiourea superaría 1 nm de diámetro interno (Figura 71).

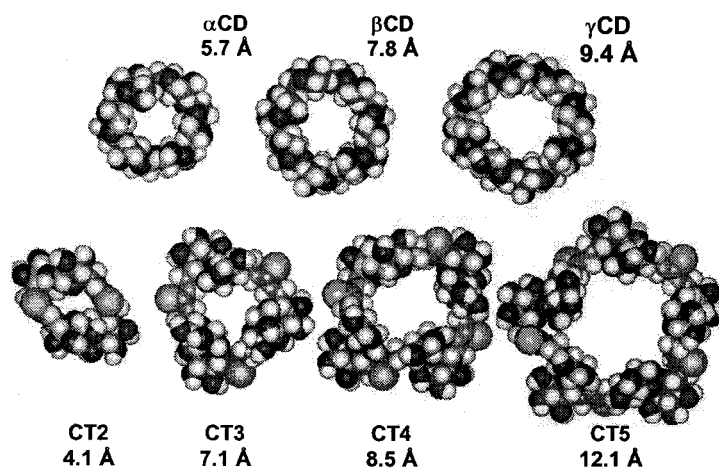


Figura 71. Vista (CPK) de las conformaciones “abiertas” de mínima energía calculadas para las diferentes ciclotrehalanas (CTs), con indicación de los correspondientes tamaños de cavidades en comparación con las ciclodextrinas (CDs).

Los mínimos calculados de esta manera corresponden a conformaciones “abiertas”. La técnica de minimización seguida consiste básicamente en hacer pequeños cambios en las coordenadas del sistema, de forma que baje su energía, hasta el momento

en el que la variación de energía asociada a una modificación de la geometría sea menor que un valor previamente especificado, al que llamamos criterio de convergencia. La limitación más importante de esta técnica es que la estructura así obtenida corresponde al mínimo de energía más cercano a la estructura de partida (Figura 72). Puede ocurrir, por tanto, que se trate de un mínimo de energía relativo. Al mínimo más bajo de energía de toda la la hipersuperficie de potencial se le llama mínimo absoluto.

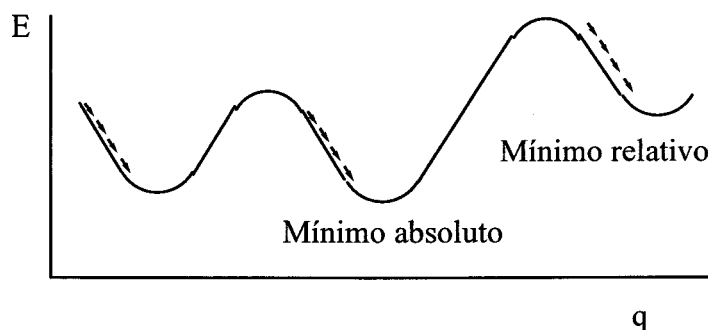


Figura 72. Representación de diferentes optimizaciones de energía del sistema frente a la coordenada q .

Para resolver este problema y explorar la superficie en busca de todos los mínimos existen varias metodologías, de las que las más populares hoy en día son la dinámica molecular⁹⁸ y los métodos de Monte Carlo. Nosotros hemos aplicado la primera de ellas a nuestros sistemas de ciclotrehalanas, dado que los métodos de Monte Carlo se complican cuando interviene estructuras cíclicas. El método consiste en simular el movimiento que tiene una molécula a una temperatura determinada. El calentamiento de la molécula aporta la energía que se distribuye uniformemente por todos los átomos del sistema asignándoles una velocidad aleatoria que permite superar algunas barreras energéticas, y así, poder explorar una mayor región de la hipersuperficie de potencial a la búsqueda de nuevos mínimos.

Como resultado de los estudios de dinámica molecular, se obtienen una serie de conformaciones que ha ido adoptando la molécula a lo largo del experimento con sus

respectivas energías, lo que se conoce como una trayectoria. El mayor inconveniente de esta técnica es que hace falta una gran cantidad de pasos para tener seguridad de que se ha hecho un buen muestreo de toda la hipersuperficie de potencial que la energía suministrada permite. En nuestro caso, las simulaciones de dinámica molecular de las CTs fueron llevadas a cabo a 298 K, tanto en vacío como en disolución acuosa. Para simular el medio acuoso se usó un modelo de disolvente explícito. Las dimensiones de las cajas de solvatación fueron de 15 Å medidos desde la pared de la caja hasta el átomo de soluto más cercano. La duración de las dinámicas fue de 1000 ps en los estudios en vacío, y variable entre 1000 ps y 5000 ps para los estudios con el disolvente explícito, dependiendo del tamaño de la molécula.

Para confirmar que los tiempos de simulación utilizados garantizan una exploración de la superficie de potencial suficiente se hace uso de un factor estadístico llamado RMSd, que no tiene sentido físico, pero que da cuenta del promedio de las posiciones de los átomos del sistema. Si hay algún cambio de conformación significativo se produce un cambio en el valor de este parámetro. La Figura 73 recoge la representación del valor de RMSd para todas dinámicas en agua de las CTs estudiadas.

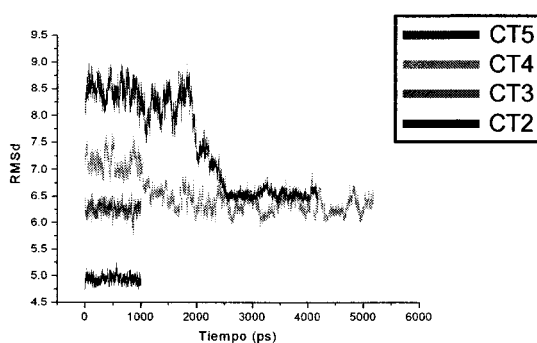


Figura 73. Representación del valor de RMSd de las trayectorias de las dinámicas estudiadas en agua frente al tiempo de simulación.

En el caso de la ciclotrehalana dimérica **20**, la propia rigidez de la molécula, impone una conformación *Z,E* en los dos grupos tiourea. La dinámicas efectuadas en

vacío y en agua (Figura 46) no mostraron diferencias significativas, indicando en ambos casos la existencia de dos puentes de hidrógeno intramoleculares que implican los protones de NH de los enlaces Z como donadores y los oxígenos endocíclicos O-5 situados a seis enlaces covalentes (enlaces de hidrógeno de siete vértices) como aceptores. Estos datos están de acuerdo con lo observado previamente para derivados O-protegidos de CT2 en disolventes orgánicos mediante RMN dinámica.⁸¹ El RMSd presentó un comportamiento lineal de acuerdo con la rigidez de la estructura (Figura 73). Este comportamiento era previsible por los estudios llevados a cabo para esta molécula. Se puede observar que la distancia entre el protón en Z de los puentes de tiourea, y uno de los oxígenos endocíclicos corresponde a la del puente de hidrógeno que se ha mencionado (Figura 74).

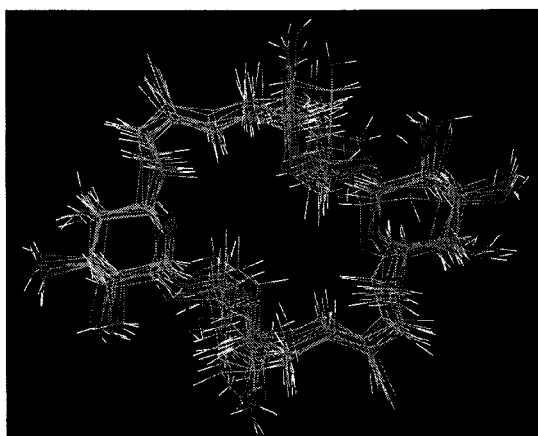


Figura 74. Superposición de 10 estructuras de la dinámica molecular 1-1000 ps en agua de la ciclotrehalana **20**.

Durante la simulación en vacío de la CT3 tritiourea **26** se observó que la conformación abierta evolucionó, a lo largo de la dinámica, a una conformación plegada (Figura 75) estabilizada por enlaces de hidrógeno intramoleculares que se mantuvo estable durante el resto del experimento.

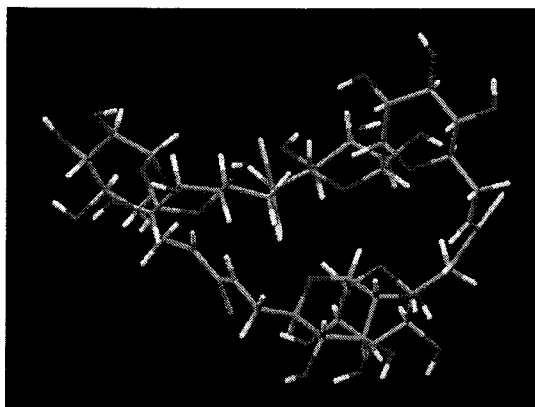


Figura 75. Conformación plegada calculada para la ciclotrehalana 26 durante la dinámica en vacío.

Estos enlaces de hidrógeno intramoleculares no se establecen durante la dinámica llevada a cabo en agua, conservando la molécula su rigidez y por tanto su cavidad (Figura 76). Esta rigidez conformacional se refleja en el valor de RMSd (Figura 73), que permanece estable en todo el tiempo de simulación.

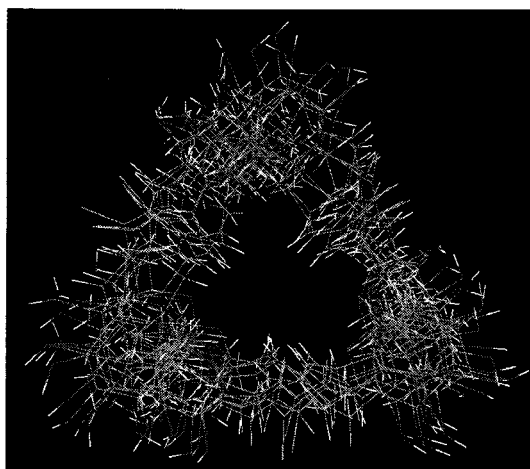


Figura 76. Superposición de 10 estructuras de la dinámica molecular 1-1000 ps en agua de la ciclotrehalana CT3.

La ciclotrehalana tetramérica **41** presenta una mayor flexibilidad conformacional, permitiendo a la molécula adoptar un rango más amplio de conformaciones. En la dinámica realizada en vacío, la aparición de interacciones intramoleculares por enlaces de hidrógeno provocó el plegamiento de la estructura y el colapso de la cavidad. Dichas interacciones no aparecieron tan marcadas durante la simulación en agua con tiempos de 1-1000 ps, favoreciendo una conformación de semisilla que ya se había encontrado durante el estudio previo para la obtención de estructuras iniciales (Figura 77).

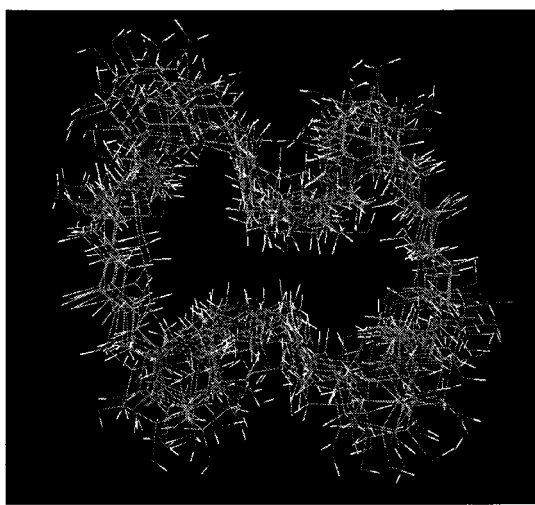


Figura 77. Superposición de 10 estructuras de la dinámica molecular 1-1000 ps en agua de la ciclotrehalana CT4.

En la gráfica de variación del valor de RMSd de **41** (Figura 73) se puede apreciar el principio de un cambio al final de los 1000 ps establecidos inicialmente. Esto parece indicar el inicio de un cambio conformacional, por lo que se realizó una experiencia más larga, hasta los 5000 ps. Efectivamente, se observó un ligero descenso del valor de RMSd a partir de 1000 ps, estabilizándose a 2000 ps y permaneciendo invariable hasta el final de la experiencia. La estructura que corresponde a esa nueva conformación se representa en la Figura 78. Se trata de una conformación plegada en la que se pierde por completo la cavidad como consecuencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Hay que

considerar, no obstante, que el campo de fuerzas utilizado, Amber 7, está diseñado especialmente para proteínas y que probablemente sobreestime estos enlaces de hidrógeno, favoreciendo las estructuras plegadas. No parece probable que en el caso de los carbohidratos este tipo de estructuras, que implicarían a los oxígenos alcohólicos o acetálicos como donadores y que forzarían conformaciones de tipo *trans-gauche* en los enlaces C-5—C-6, tengan un peso tan grande. Es probable que el conjunto de estructuras de la Figura 49, resultante de la dinámica hasta 1000 ps, sea de hecho más representativo del comportamiento conformacional de **41** (Figura 78).

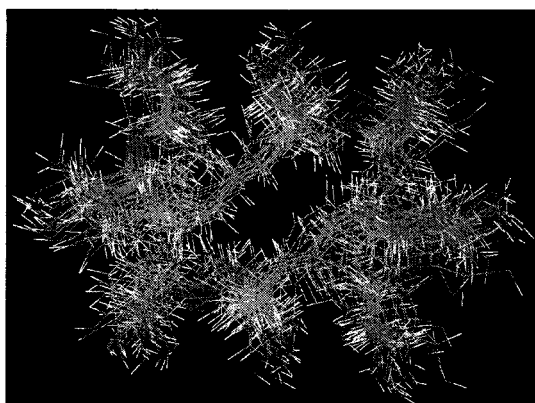


Figura 78. Superposición de 21 estructuras de la dinámica molecular 2000-5000 ps en agua de la ciclitolrehalana CT4.

La simulación de dinámica molecular en vacío para la CT5 pentatiourea **54** condujo, como cabía esperar, a una estructura plegada estabilizada por una red de puentes de hidrógeno intramoleculares la energía aplicada durante la simulación no es capaz de vencer. El RMSd de la simulación de esta molécula en disolución acuosa no presentó cambios significativos en el periodo 1-1000 ps. No obstante, teniendo en cuenta el comportamiento observado para la tetratiourea análoga **41**, se prolongó el tiempo de la dinámica hasta los 5000 ps. De hecho, el mayor tamaño de la molécula hace que los pasos durante la dinámica sean más pequeños, puesto que la energía aplicada mediante la temperatura ha de repartirse entre más átomos, que por tanto, podrán alcanzar una menor velocidad. Las conformaciones abiertas, que conservan la cavidad permanecieron estables

durante los primeros 2000 ps (Figura 79). A partir de ese punto se observó un cambio en el valor de RMSd, que se estabilizó desde la estructura a 2500 ps hasta el final de la dinámica y que se corresponde con una conformación plegada en la que la cavidad colapsa completamente (Figura 80).

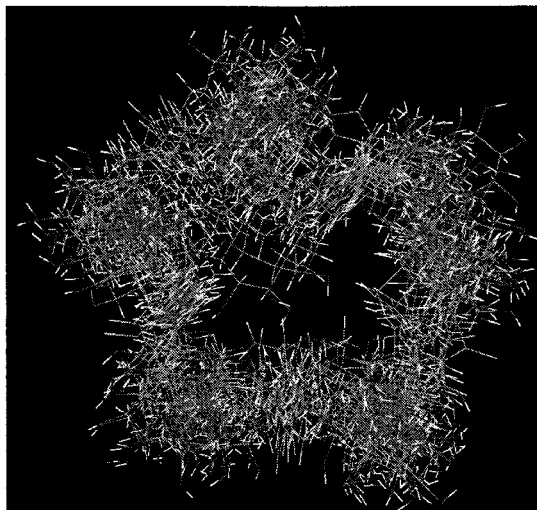


Figura 79. Superposición de 20 estructuras de la dinámica molecular 1-2000 ps en agua de la ciclotrehalana CT5.

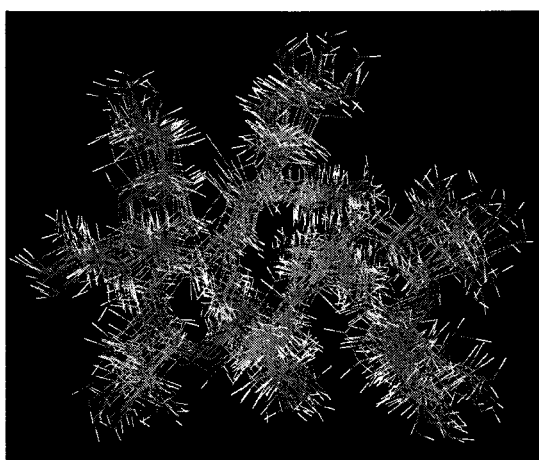


Figura 80. Superposición de 15 estructuras de la dinámica molecular 2600-4000 ps en agua de la ciclotrehalana CT5.

Es importante destacar que el campo de fuerzas utilizado, Amber 7, está diseñado especialmente para proteínas y que probablemente sobreestime los enlaces de hidrógeno intramoleculares, favoreciendo las estructuras plegadas. No parece probable que en el caso de los carbohidratos este tipo de estructuras, que implicarían a los oxígenos alcohólicos o acetálicos como donadores y que forzarían conformaciones de tipo *trans-gauche* en los enlaces C-5—C-6, tengan un peso tan grande. Es probable que los conjuntos de estructuras abiertas o semiabiertas de las Figuras 77 y 79, resultantes de dinámicas más cortas, sean de hecho más representativo del comportamiento conformacional de **41** y **52** en agua.

En cualquier caso, los cálculos realizados ponen de manifiesto que la única ciclotrehalana con una gliconocavidad relativamente rígida, análoga a la de las α , β o γ CD, es la CT3. La CT2 es demasiado pequeña en tanto que la CT4 y CT5 presentan un grado de flexibilidad elevado. Aunque esta flexibilidad es compatible con la existencia de conformaciones abiertas, el tamaño efectivo de la cavidad es probablemente menor que el estimado a partir de los mínimos representados en la Figura 71, como sucede por ejemplo con la ciclodextrinas de mayor tamaño. Por otra parte, la inclusión de un posible huésped debe ir acompañada, en estos casos, de una penalización entrópica debida a la pérdida de grados de libertad del sistema, lo que podría redundar en una menor tendencia a la formación de complejos estables en comparación con la CT3. Si bien el estudio exhaustivo de las propiedades de inclusión de las CTs cae fuera de los límites de esta Tesis, consideramos conveniente realizar alguna experiencia preliminar que apoyase o descartase la existencia de una cavidad abierta en las ciclotrehalanas superiores.

3.2.7. Estudios de la capacidad de inclusión de ciclotrehalanas.

Nos hemos limitado a examinar la aptitud de la CT4 tetratiourea **41** a formar un complejo de inclusión con el adamantano 1-carboxilato (AC). Resultados anteriores

habían puesto de manifiesto que la CT3 tritiourea **20** forma un complejo de estequiometría 1:1 muy estable con el AC en D₂O, con una constante de asociación (K_{as}), determinada por ¹H RMN, de $4.6 \pm 0.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, mayor incluso que la descrita para el correspondiente complejo β CD:AC ($K_{as} = 3.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). La gran estabilidad de este complejo se atribuye al hecho de que el adamantano se adapta perfectamente al tamaño de la cavidad de la CT3 **20** y a la complementariedad entre las moléculas del receptor y del huésped, ambas con simetría ternaria.

La CT4 **41** también forma un complejo de inclusión con el adamantano 1-carboxilato. La correspondiente isoterma de asociación es indicativa de una estequiometría 1:1, con una K_{as} de $1.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, del mismo orden de magnitud que la encontrada para la CT3 **20** (Figura 81). Este dato apoya fuertemente la predominancia de conformaciones abiertas frente a conformaciones plegadas en el equilibrio conformacional de **41**. De hecho, el valor de K_{as} es anormalmente elevado atendiendo sólo a la complementariedad de tamaños entre cavidad del receptor y huésped en la forma completamente abierta de la ciclotrehalana. Si consideramos que la diferencia de tamaño entre la CT3 y la CT4 es del orden de la existente entre la β CD y la γ CD, cabría esperar una disminución de la eficacia de la inclusión de un orden de magnitud (para el complejo γ CD:AC, $K_{as} = 3.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$),⁹⁹ independientemente del coste entrópico.

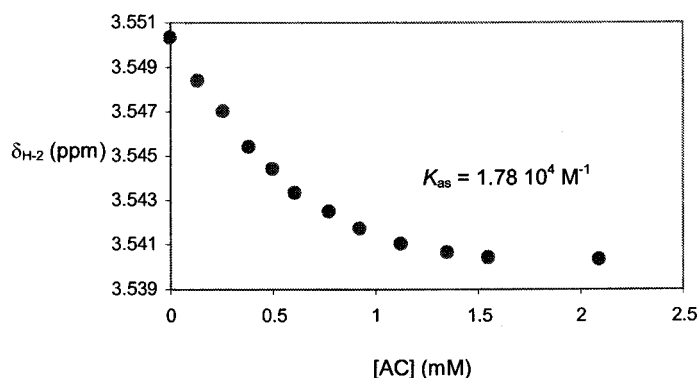


Figura 81. Isoterma de asociación (¹H RMN, D₂O, 298 K; H-2) para el complejo **41**:AC.

Experimentos de “docking” partiendo de la conformación completamente abierta de **41** y el huésped AC indican que, efectivamente, los contactos con la superficie interna de la cavidad hidrófoba no son óptimos, existiendo huecos en el complejo. Sin embargo, el mismo experimento partiendo de la conformación de semisilla de **41**, obtenida de los experimentos de dinámica molecular en los primeros 1000 ps, muestra un efecto de adaptación del receptor inducida por el huésped (“induced fit”, Figura 82) tendente a optimizar estos contactos. Es probable que esta capacidad de adaptación conformacional resulte en entalpías más favorables que lleguen a compensar el término entrópico desfavorable, lo que explicaría la elevada estabilidad del compuesto. En cualquier caso, los datos obtenidos demuestran la capacidad de las ciclotrehalanas para formar complejos de inclusión. La fuerza motriz para su formación sería, como en las CDs, las interacciones hidrófobas entre la cavidad y el huésped. No obstante, es posible que estas interacciones hidrófobas puedan reforzarse mediante otro tipo de interacciones, en particular enlaces de hidrógeno, una vez que el huésped se encuentra situado dentro en la cavidad del receptor.

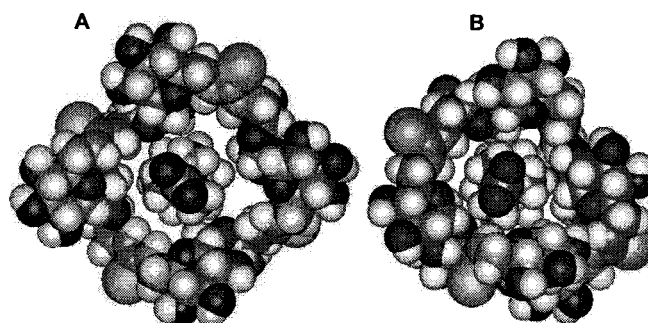


Figura 82. Representación tridimensional del complejo entre la CT4 tetratiourea **41** y el adamantano 1-carboxilato obtenida mediante “docking” partiendo de la conformación completamente abierta (A) o de la conformación de semisilla (B).

3.2.8. Macrociclos híbridos α,α' -trehalosa—xileno.

Los resultados discutidos en los apartados anteriores ilustran la eficacia de la estrategia modular desarrollada para la síntesis de macrociclos trehalosídicos mediante formación de puentes de tiourea. La transformación de estos grupos tiourea en otros grupos funcionales, vía carbodiimida, permite además introducir variabilidad molecular en estos segmentos. En la parte final de esta Tesis hemos explorado la posibilidad de extender esta estrategia a la construcción de macrociclos en los que, además de unidades de trehalosa, se inserten otras unidades de base no glucídicas, ampliando de esta manera el rango de estructuras accesibles. Receptores híbridos de este tipo podrían combinar diferentes modos de interacción con posibles huéspedes permitiendo, por ejemplo, el diseño de sensores selectivos para una molécula determinada.

En principio, cabe esperar que la elevada tendencia a proporcionar derivados macrocíclicos observada en la síntesis de ciclotrehalanas mediante rutas convergentes, consecuencia de la geometría del disacárido, se conserve, al menos en parte, cuando se combinen precursores que alternen otros elementos no glucídicos. Para validar esta hipótesis, hemos focalizado en elementos no glucídicos que, al igual que la α,α' -trehalosa, presenten simetría C_2 , lo que facilita enormemente el esquema de síntesis y los estudios espectroscópicos. En concreto, hemos seleccionado unidades de base derivadas del *p*- y *m*-xileno, con lo que los macrociclos resultantes podrían unir a las propiedades de las ciclotrehalanas (quiralidad, neutralidad, cavidad hidrófoba, solubilidad en agua) la capacidad de establecer interacciones de tipo apilamiento π debido a la presencia de los anillos aromáticos (Figura 83). Además, nuestros resultados anteriores confirmaban que los grupos tiourea instalados sobre núcleos de xileno están especialmente bien adaptados para establecer enlaces de hidrógeno multidentados con huéspedes que incorporen aceptores complementarios.

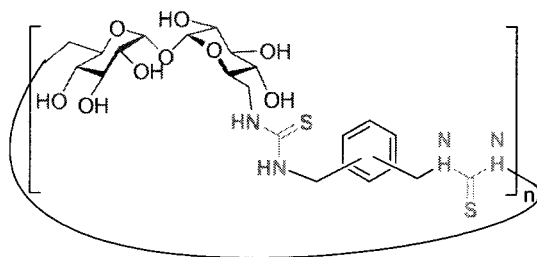
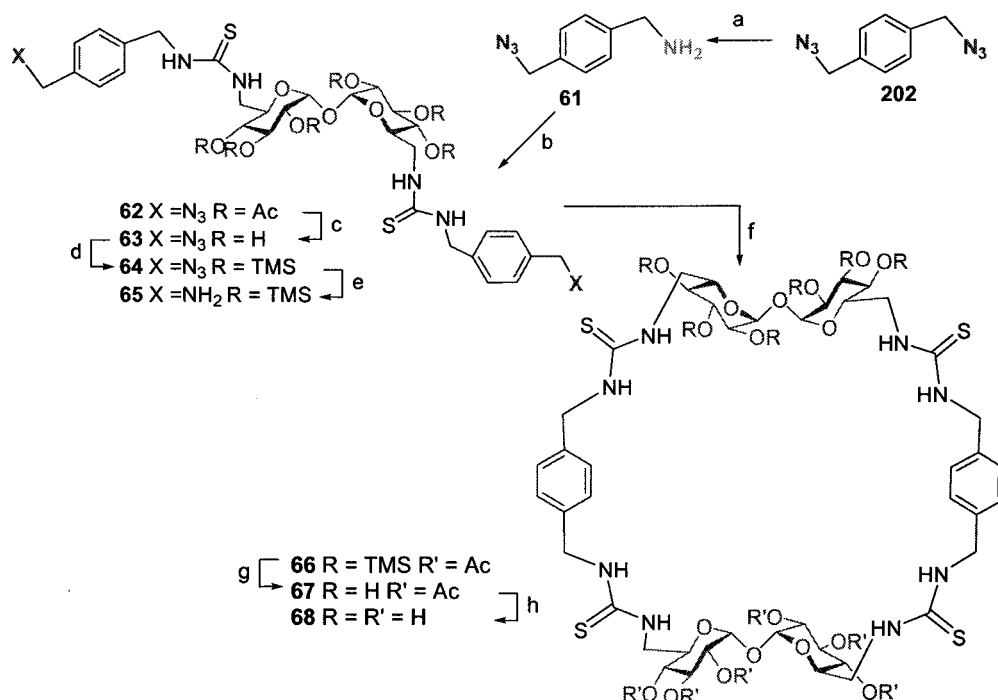


Figura 83. Estructura general de los macrociclos híbridos α,α' -trehalosa—xileno preparados en esta Tesis.

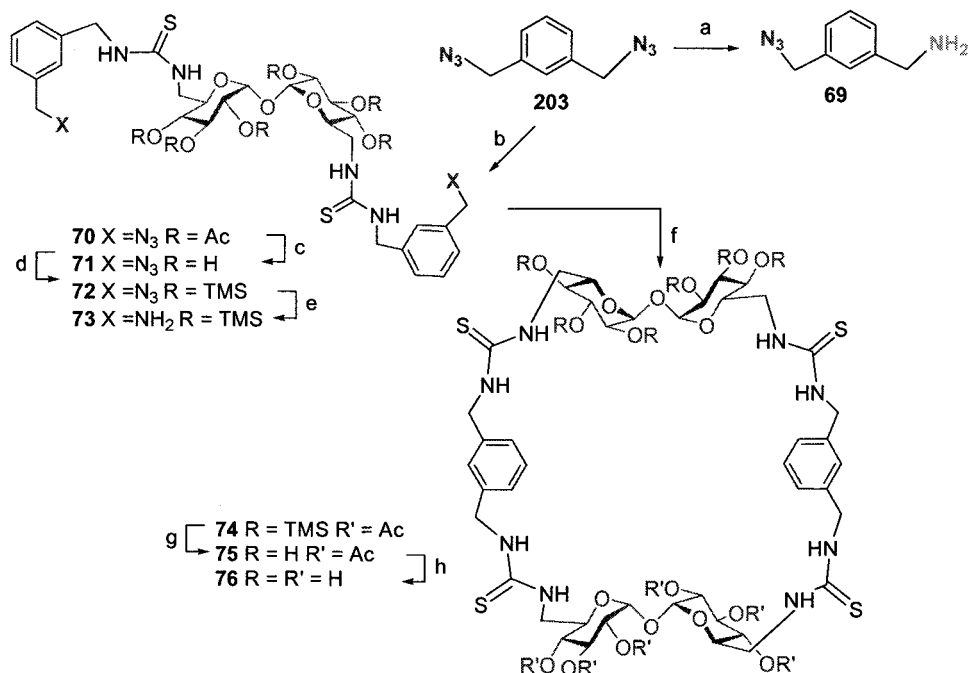
Nuestro primer macrociclo híbrido objetivo ha sido el compuesto **68**, constituido por dos unidades de trehalosa y dos de *p*-xileno alternadas y unidas entre sí mediante puentes de tiourea que van de la posición C-6 de una subunidad de α -D-glucopiranosilo a uno de los carbonos bencílicos de la unidad de xileno adyacente. El acoplamiento del diisotiocianato peracetilado **181** con α -amino- α -azido-*p*-xileno (**61**), preparado por reducción parcial del α,α' -diazido-*p*-xileno¹⁰⁰ (**202**) con 1,3-propanoditiol y borohidruro sódico, proporcionó la ditiourea **62** con un 63% de rendimiento. La desacetilación convencional (\rightarrow **63**), seguida de protección de los grupos hidroxilos como trimetilsilil éteres (\rightarrow **64**) y reducción bajo las condiciones de Staudinger condujo a la diamina sililada **65** con un rendimiento excelente. El acoplamiento de **65** con una segunda molécula del diisotiocianato **181** se llevó a cabo en diclorometano a temperatura ambiente aislándose el macrociclo híbrido trehalosa-*p*-xileno **66** con un 58% de rendimiento. La hidrólisis ácida de los grupos silil éteres (\rightarrow **67**) seguida de desacetilación permitió obtener el macrociclo desprotegido **68** (Esquema 26).

A pesar de incorporar dos unidades disacáridicas, el compuesto **68** mostró una baja solubilidad en agua, lo que impidió obtener sus datos espectroscópicos en D₂O. Los espectros de RMN registrados en dimetilsulfóxido-*d*₆ a 353 K (Figura 44) fueron consistentes con la simetría *D*₂ esperada, mostrando un único juego de señales para todas la subunidades de α -D-glucopiranosilo.



Esquema 26. Síntesis de macrociclos híbridos trehalosa-*p*-xileno. Reactivos y condiciones: a) HS(CH₂)₃SH, NaBH₄, ⁱPrOH, t.a., 4 h, 36%; b) **181**, py, 40 °C, 4 h, 63%; c) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), 96%; d) TMSCl, HMDS, py, t.a., 16 h, 90%; e) TPP, dioxano-MeOH, NH₄OH, t.a., 16 h, 89%; f) **181**, CH₂Cl₂, t.a., 14 h, 58%; g) AcOH 10%, CH₂Cl₂-MeOH-H₂O, 60 °C, 16 h, 64%; h) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Amberlite MB-9L, 55%.

Una secuencia de reacciones análogas, partiendo del α,α'-diazido-*m*-xileno⁹⁵ (**203**), permitió acceder al macrociclo híbrido α,α'-trehalosa-*m*-xileno **76** (Esquema 27). El acoplamiento de la diamina sililada **73**, obtenida por acoplamiento de la azida-amina **69** con **181** (→**70**) y sustitución de los grupos acetato (→**71**; espectros de ¹H y ¹³C RMN en *Figura 45*) por grupos trimetilsililo (→**72**), con el diisotiocianato acetilado **181** proporcionó, con un 47% de rendimiento, al derivado asimétricamente protegido **74**. La desililación de **74** en medio ácido (→**75**) seguida de desacetilación, condujo al derivado completamente desprotegido **76** (espectros de ¹H y ¹³C RMN en *Figura 46*).



Esquema 27. Síntesis de macrociclos híbridos trehalosa-*m*-xilileno. Reactivos y condiciones: a) HS(CH₂)₃SH, NaBH₄, ⁱPrOH, t.a., 4 h, 27%; b) **181**, py, 40 °C, 6 h, 67%; c) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), 94%; d) TMSCl, HMDS, py, t.a., 16 h, 92%; e) TPP, dioxano-MeOH, NH₄OH, t.a., 16 h, 99%; f) **181**, CH₂Cl₂, t.a., 22 h, 47%; g) AcOH 10%, CH₂Cl₂-MeOH-H₂O, 60 °C, 8 h, 87%; h) NaOMe, MeOH, H₂O, Amberlite IR-120 (H⁺), Amberlite MB-9L, 57%.

El examen de la estructura tridimensional de los macrociclos híbridos **68** y **76** indica que, de hecho, la distancia que proporciona el elemento de *p*- o *m*-xileno es próxima a la que suministra la α,α' -trehalosa en la geometría dictada por la existencia de un doble efecto exoanomérico. Admitiendo la prevalencia de estructuras abiertas, las dimensiones de la cavidad serían, por tanto, análogas a las de la CT4 tetratiourea **41**. La

cavidad expondría hacia el interior, además de las caras β de las unidades sacarídicas, dos paredes aromáticas situadas en posiciones opuestas (Figura 83).

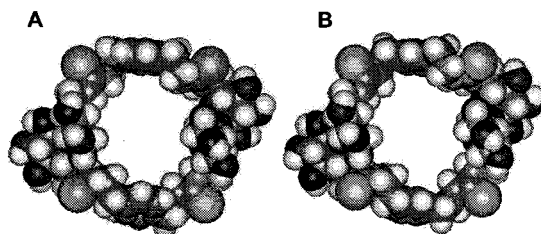


Figura 83. Representación tridimensional (MM2) de las conformaciones abiertas de los macrociclos híbridos **68** (A) y **76** (B).

Los resultados ilustran las posibilidades de la metodología para generar diversidad molecular en el esqueleto macrocíclico. La aplicación de la misma a la preparación de librerías de receptores y al diseño de receptores “a medida” será objeto de futuros trabajos en nuestro grupo de investigación.

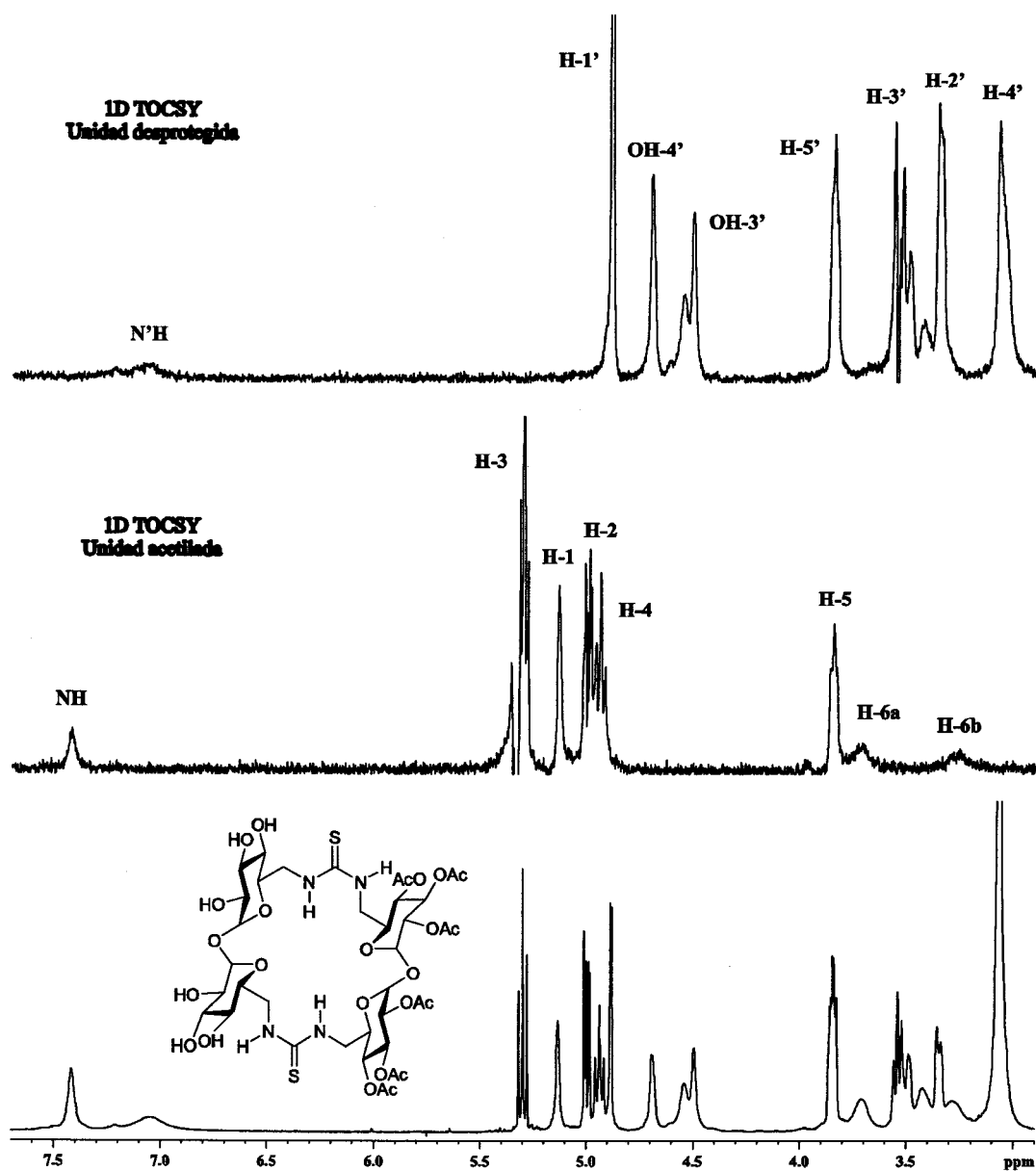


Figura 30. Espectros de ^1H RMN y 1D TOCSY (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 343 K) del compuesto 19.

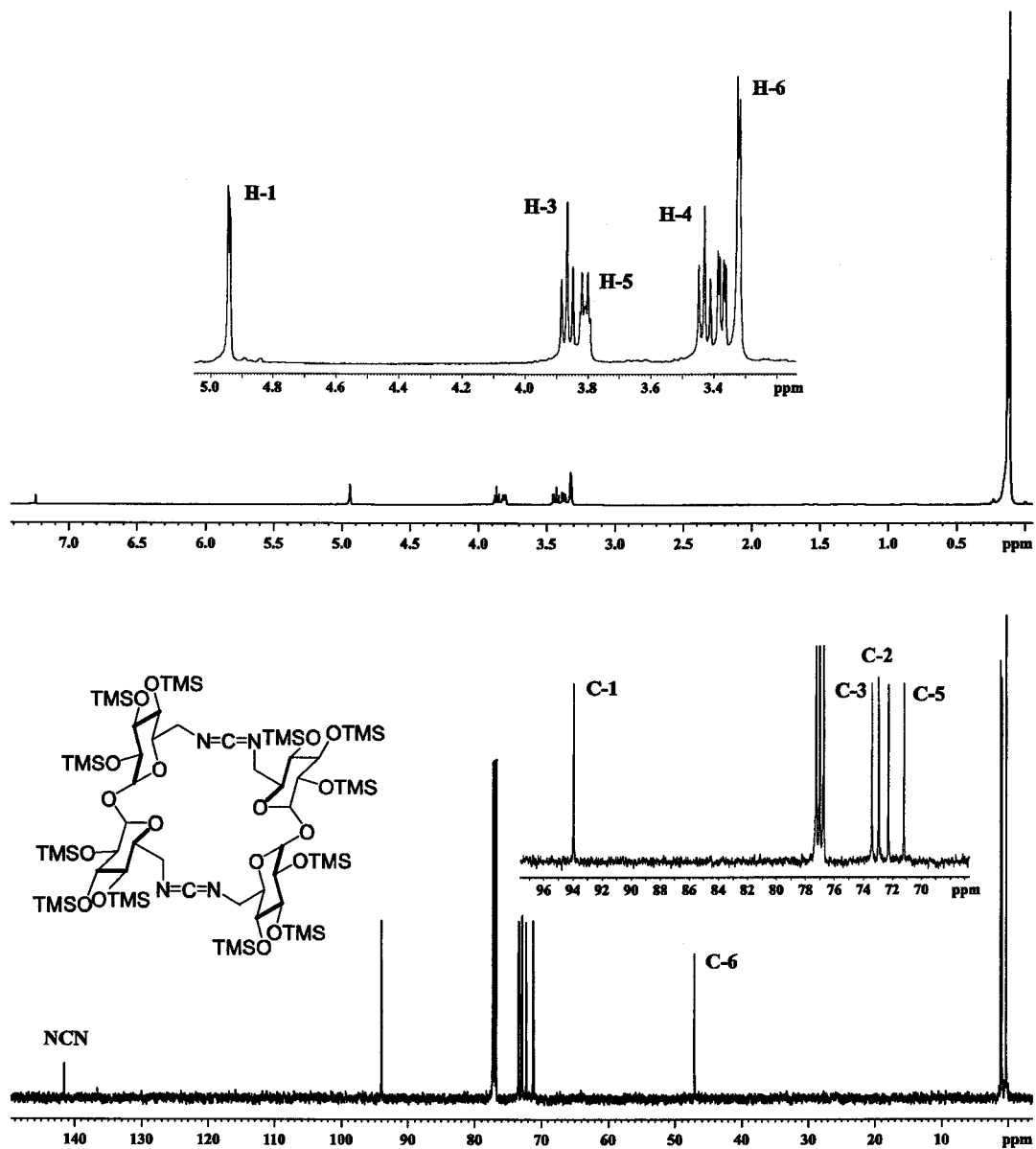


Figura 31. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 298 K) del compuesto 22.

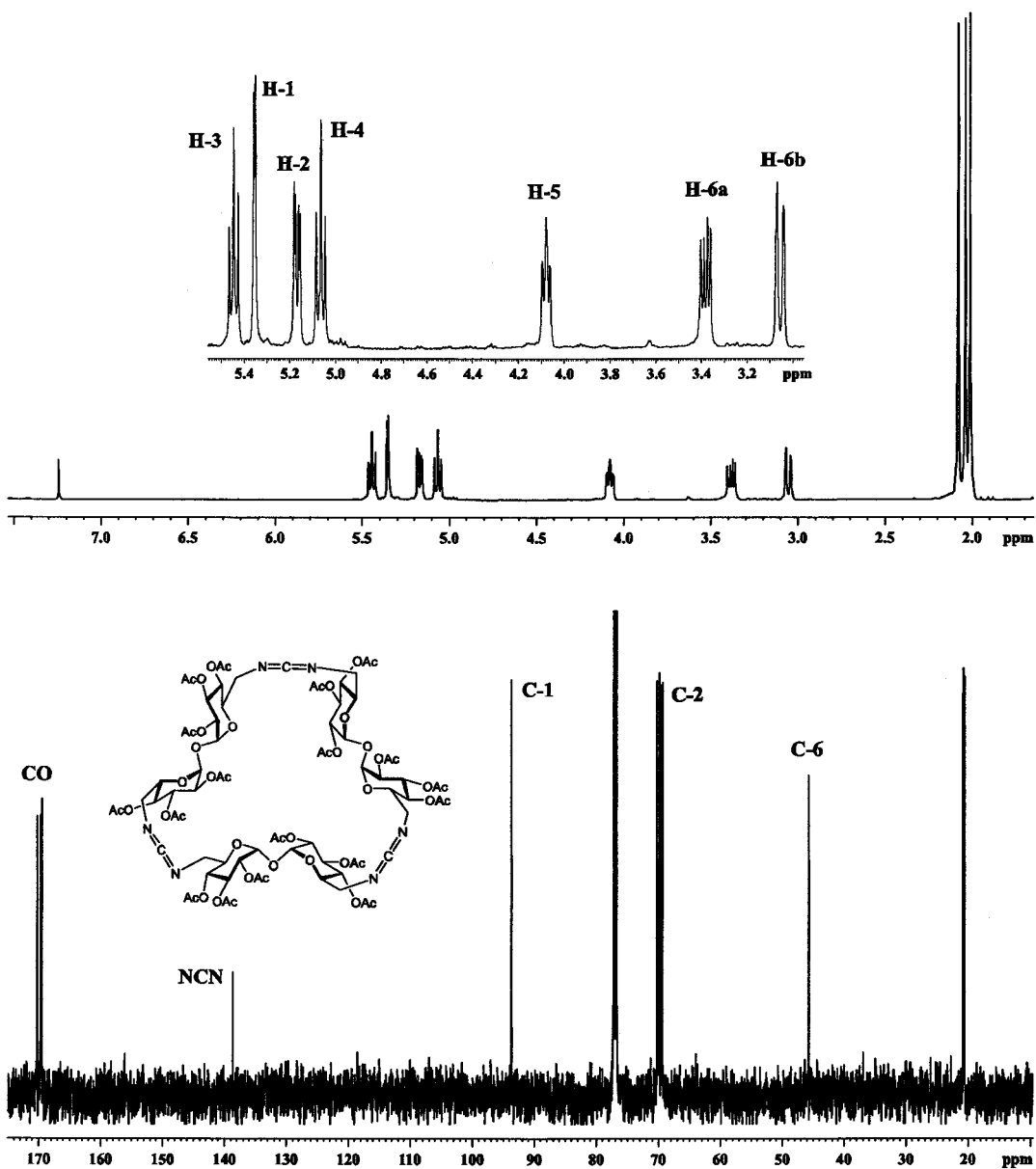


Figura 32. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, CDCl_3 , 298 K) del compuesto **28**.

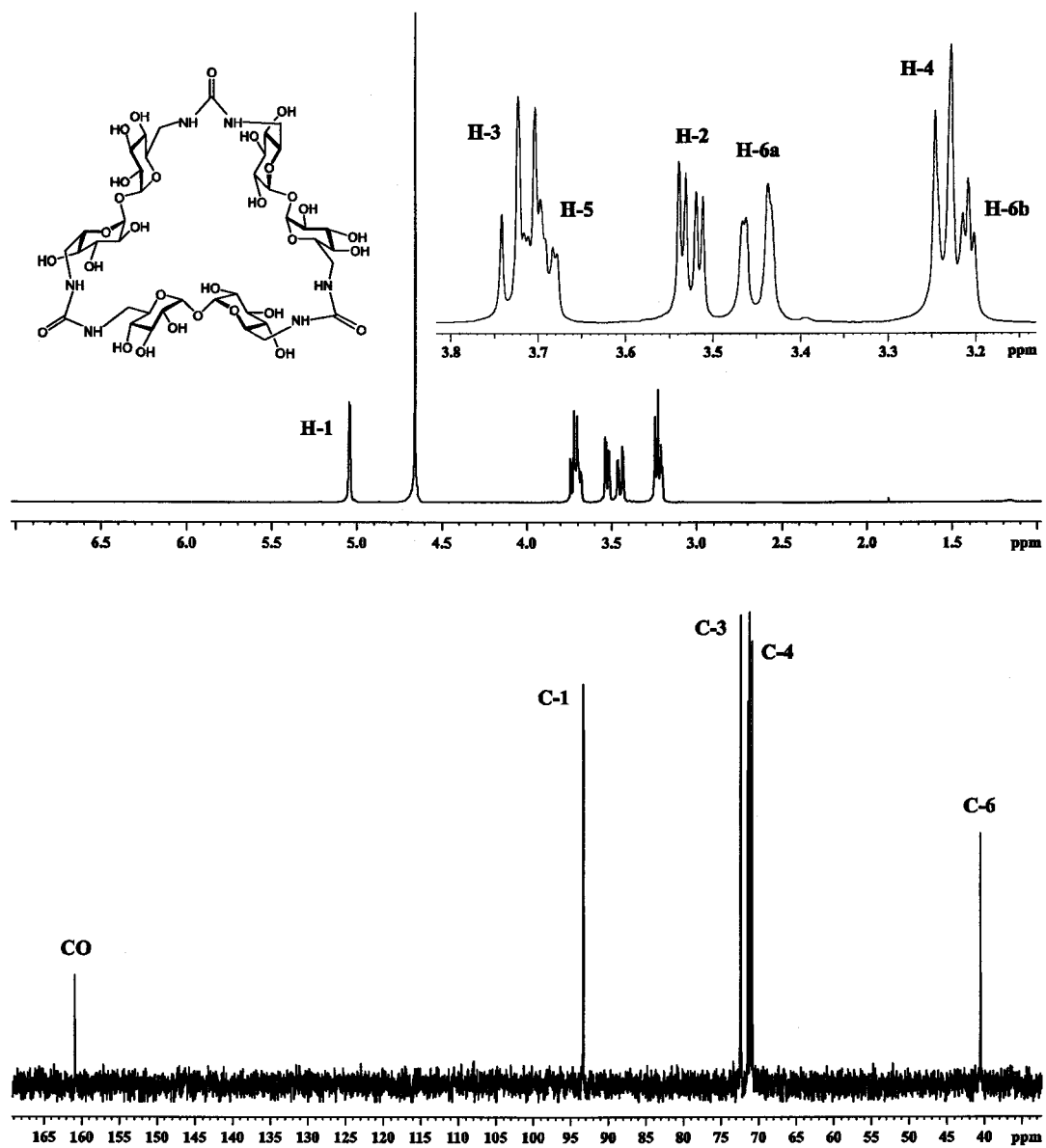


Figura 33. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, D_2O , 298 K) del compuesto 31.

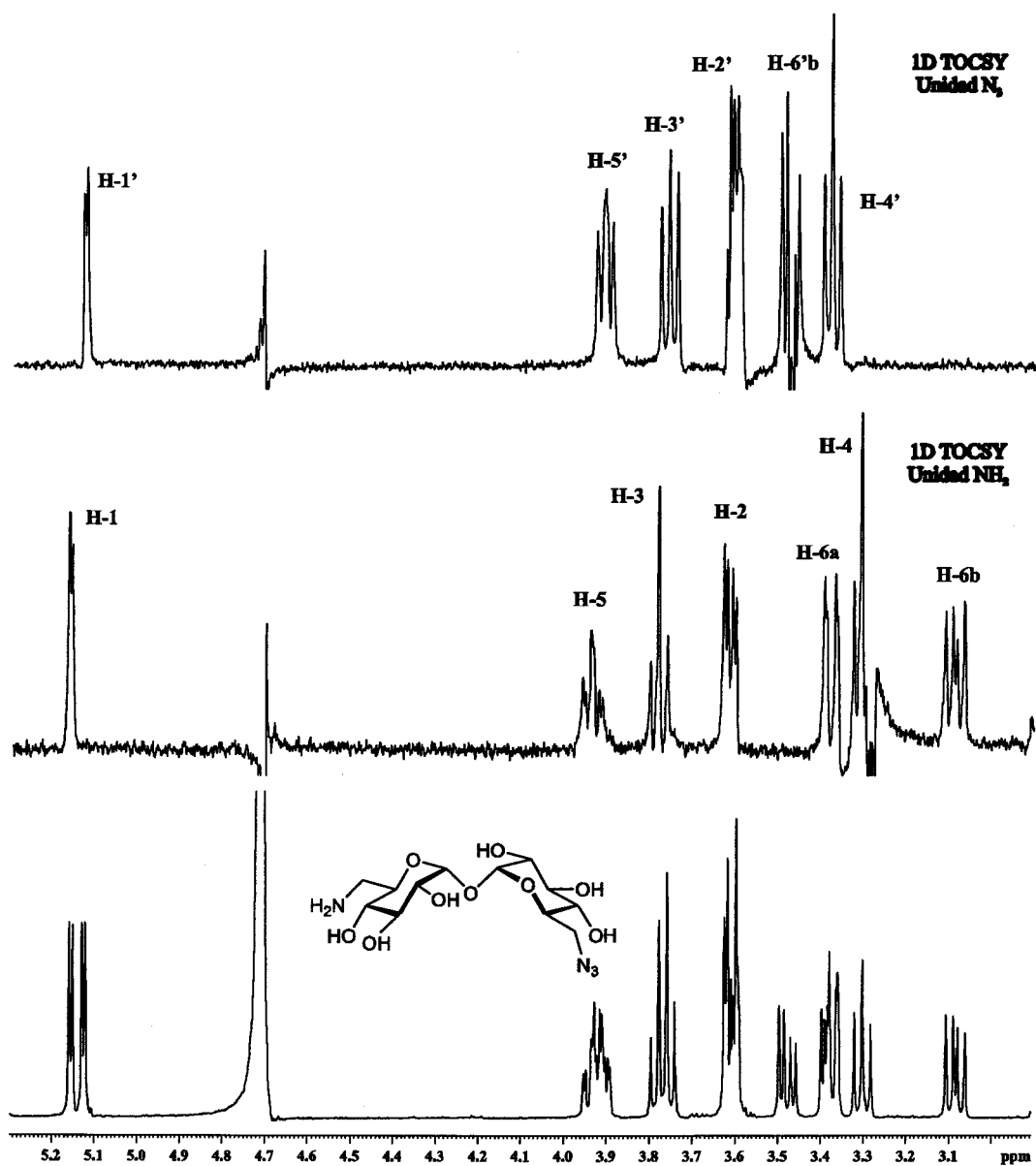


Figura 34. Espectros de ^1H RMN y 1D TOCSY (500 MHz, D_2O) del compuesto 32.

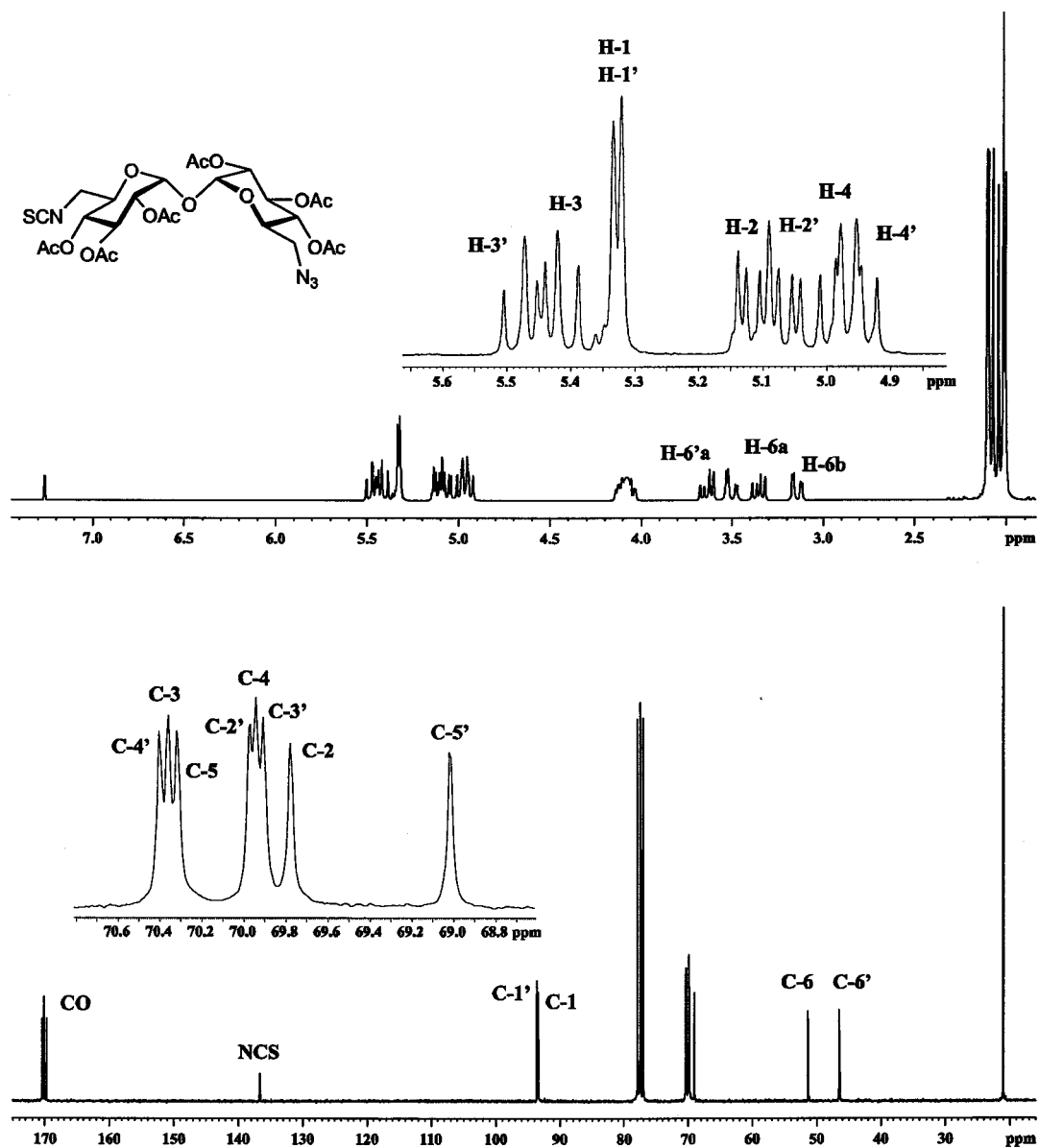


Figura 35. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (300 MHz, 75.5 MHz, CDCl_3) del compuesto 34.

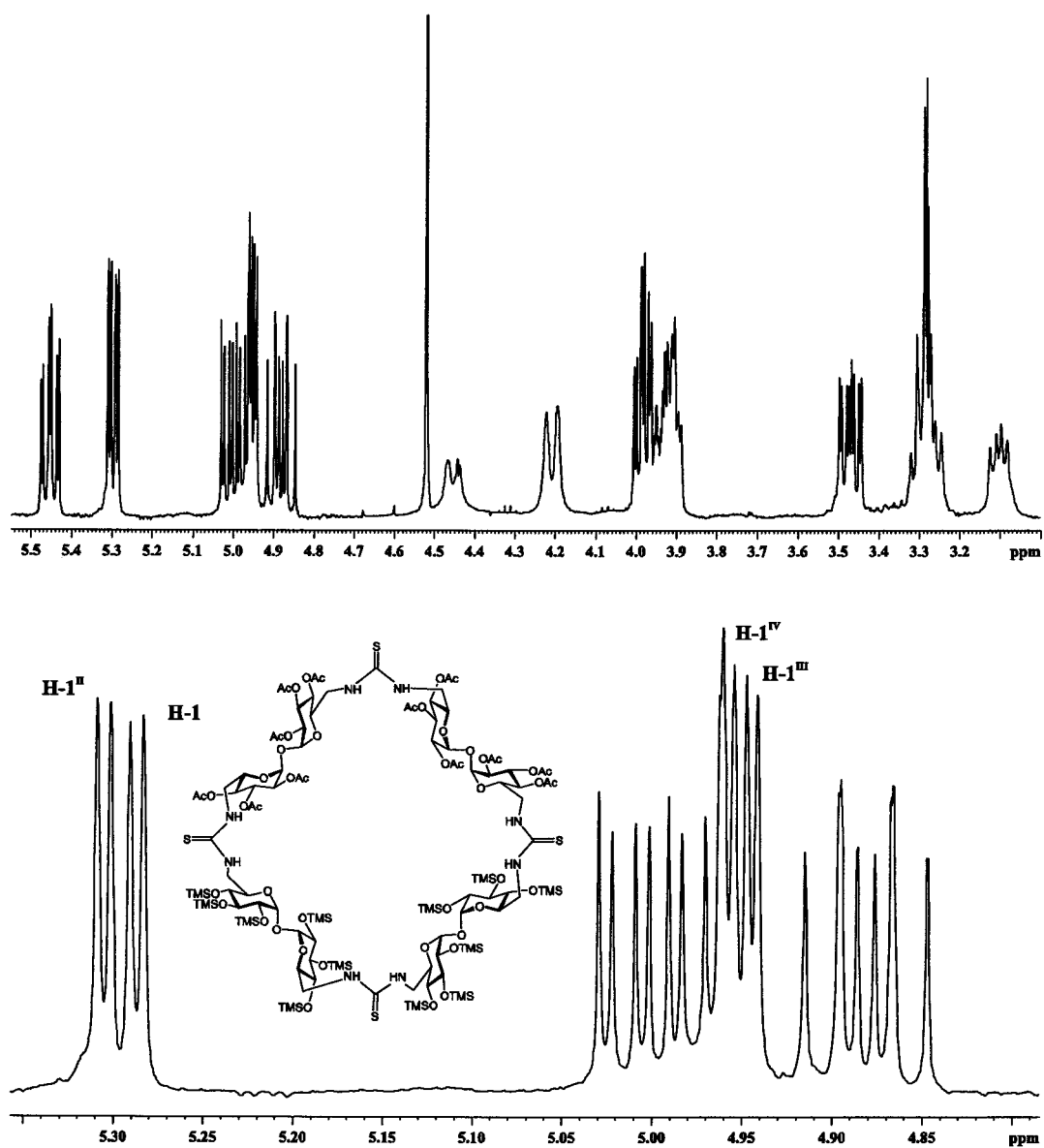


Figura 36. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K) del compuesto 39.

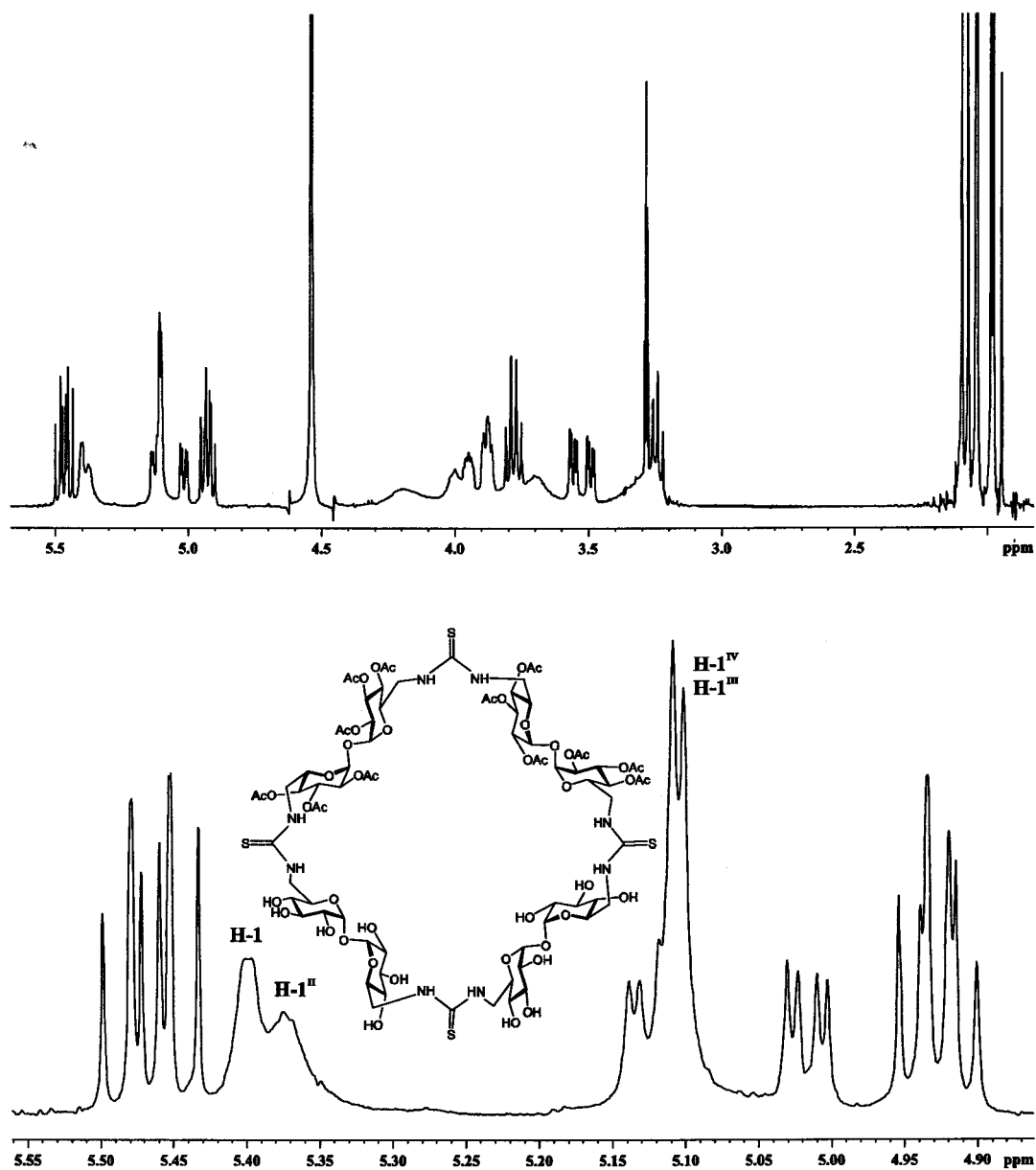


Figura 37. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K) del compuesto 40.

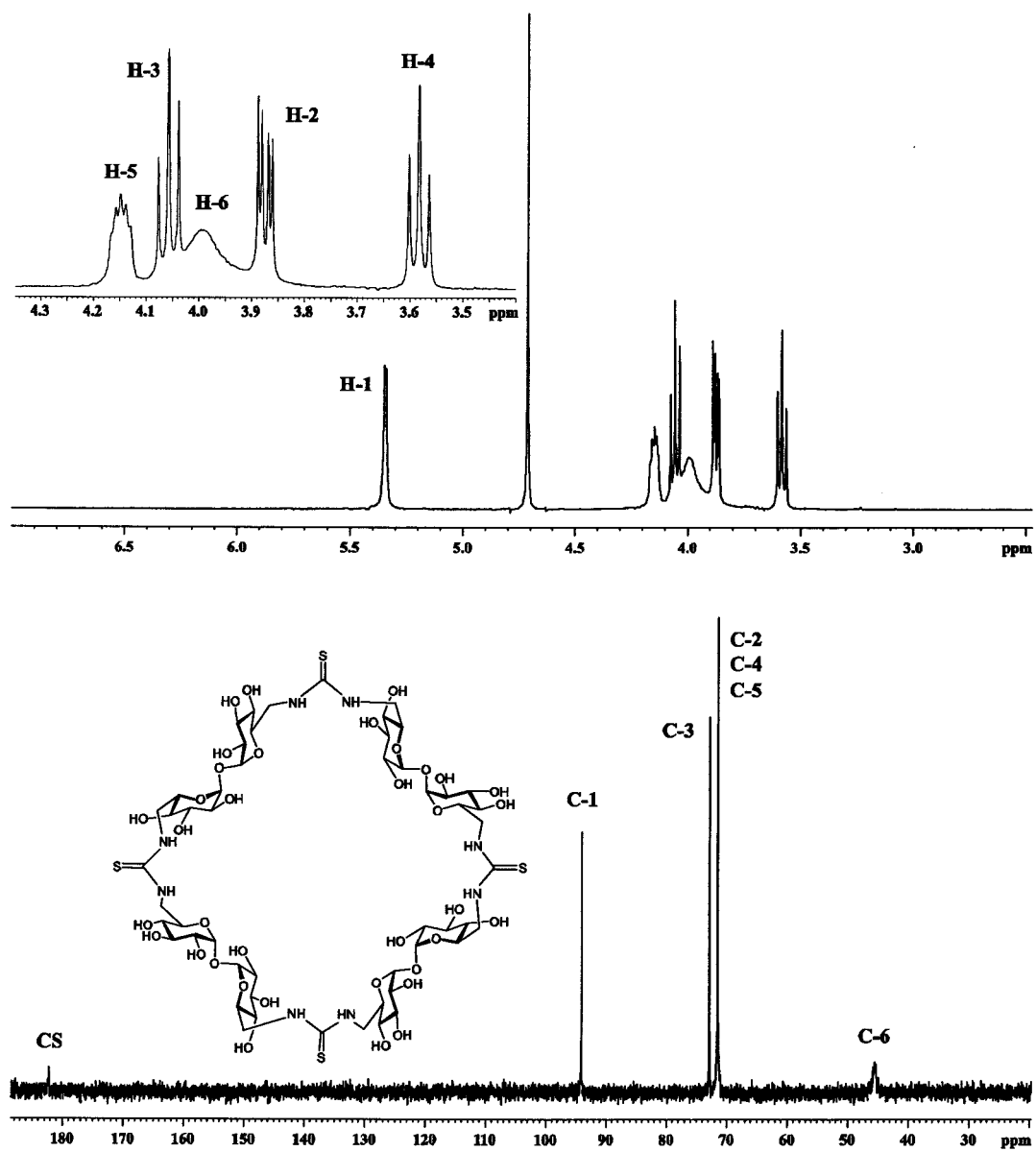


Figura 38. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, D_2O , 323 K) del compuesto 41.

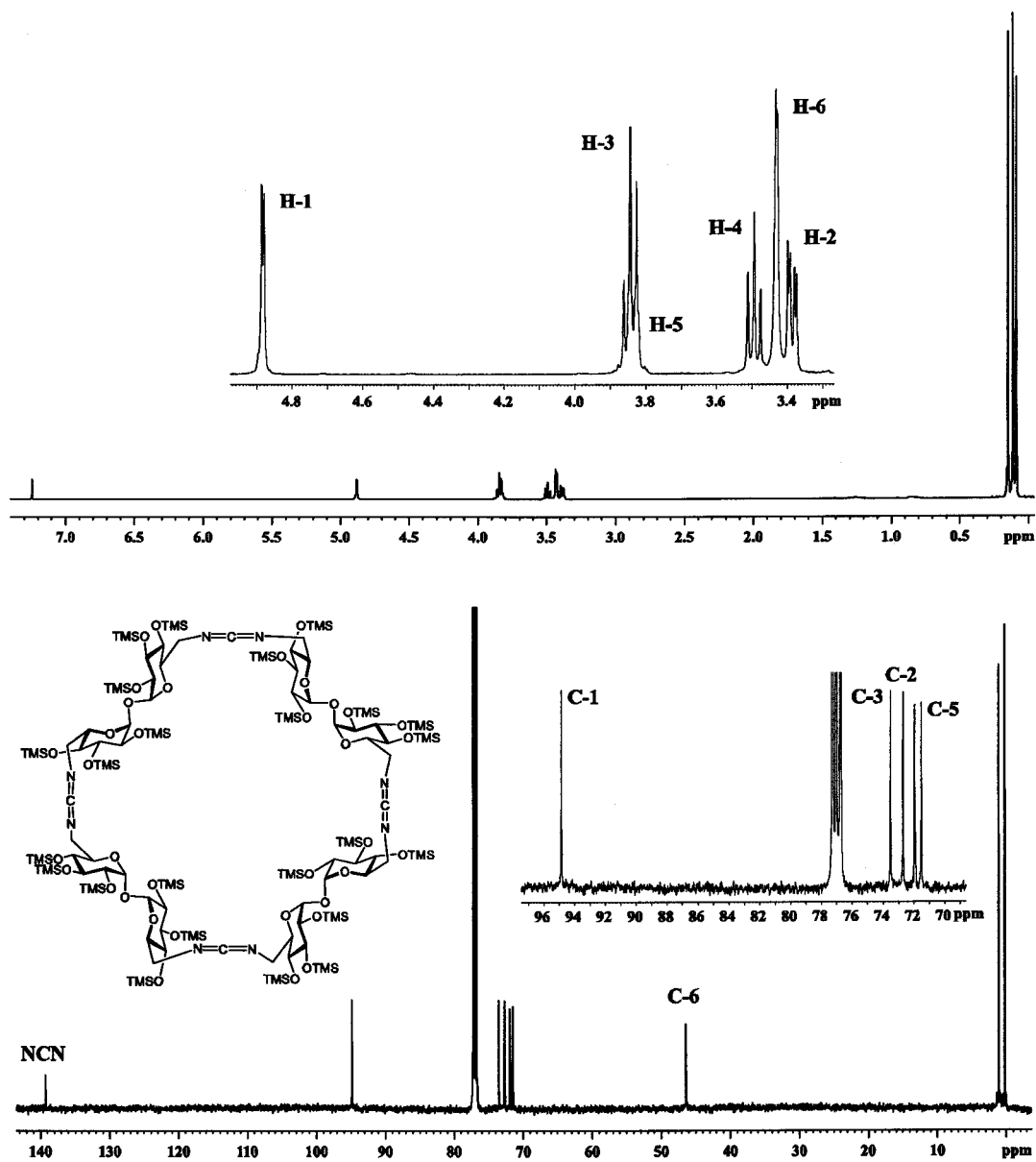


Figura 39. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, D_2O , 298 K) del compuesto 45.

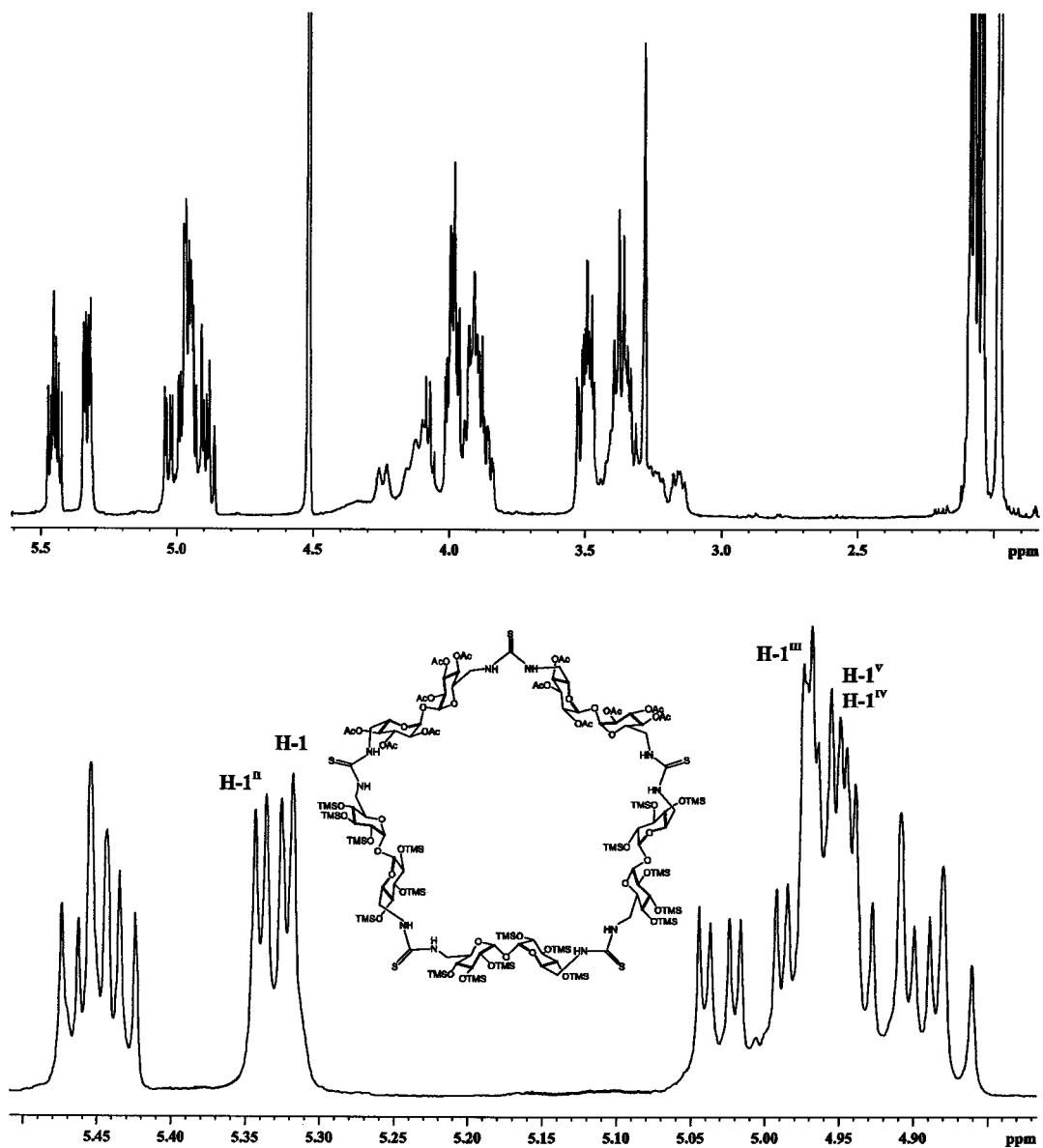


Figura 40. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K) del compuesto 52.

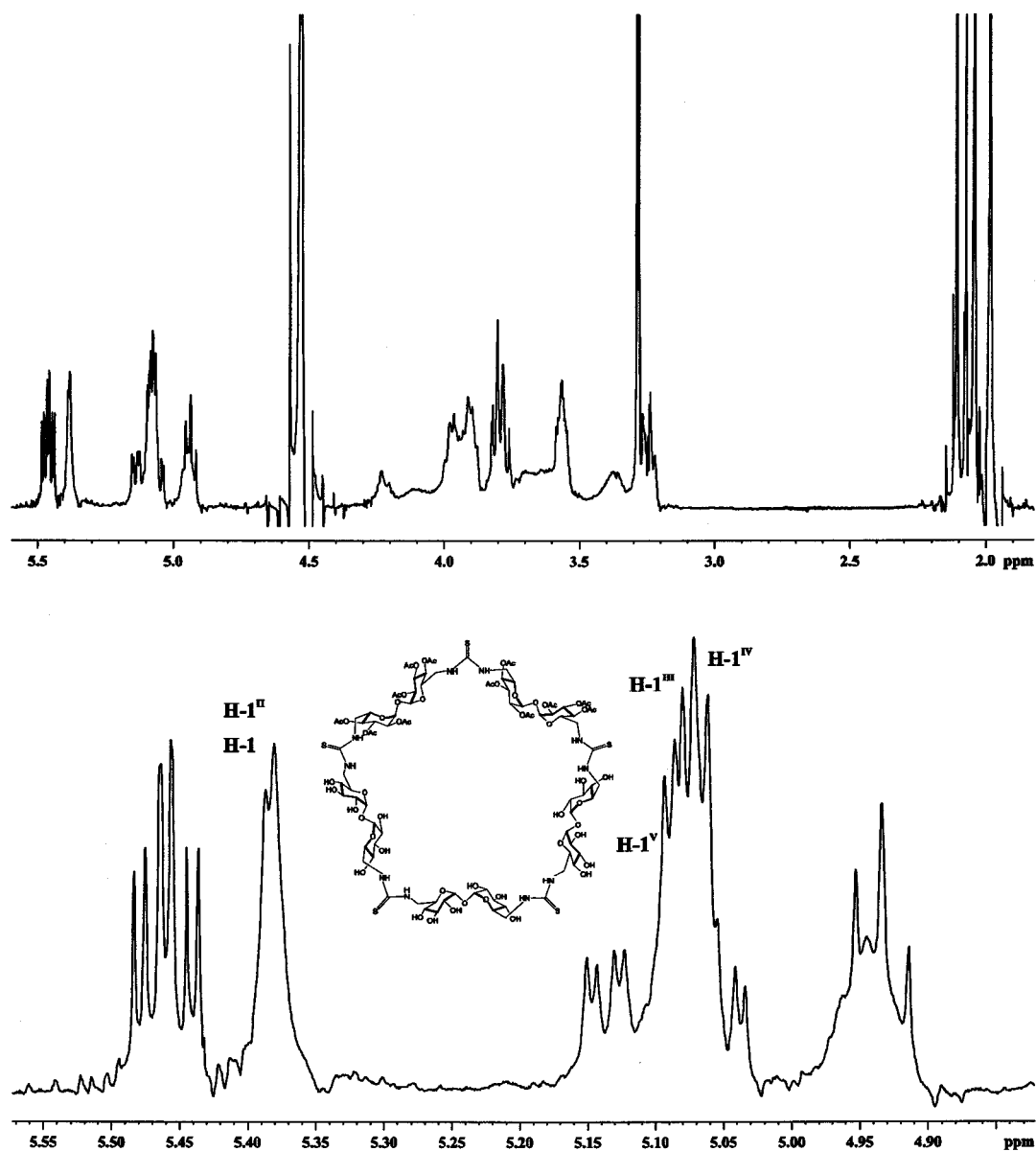


Figura 41. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K) del compuesto 53.

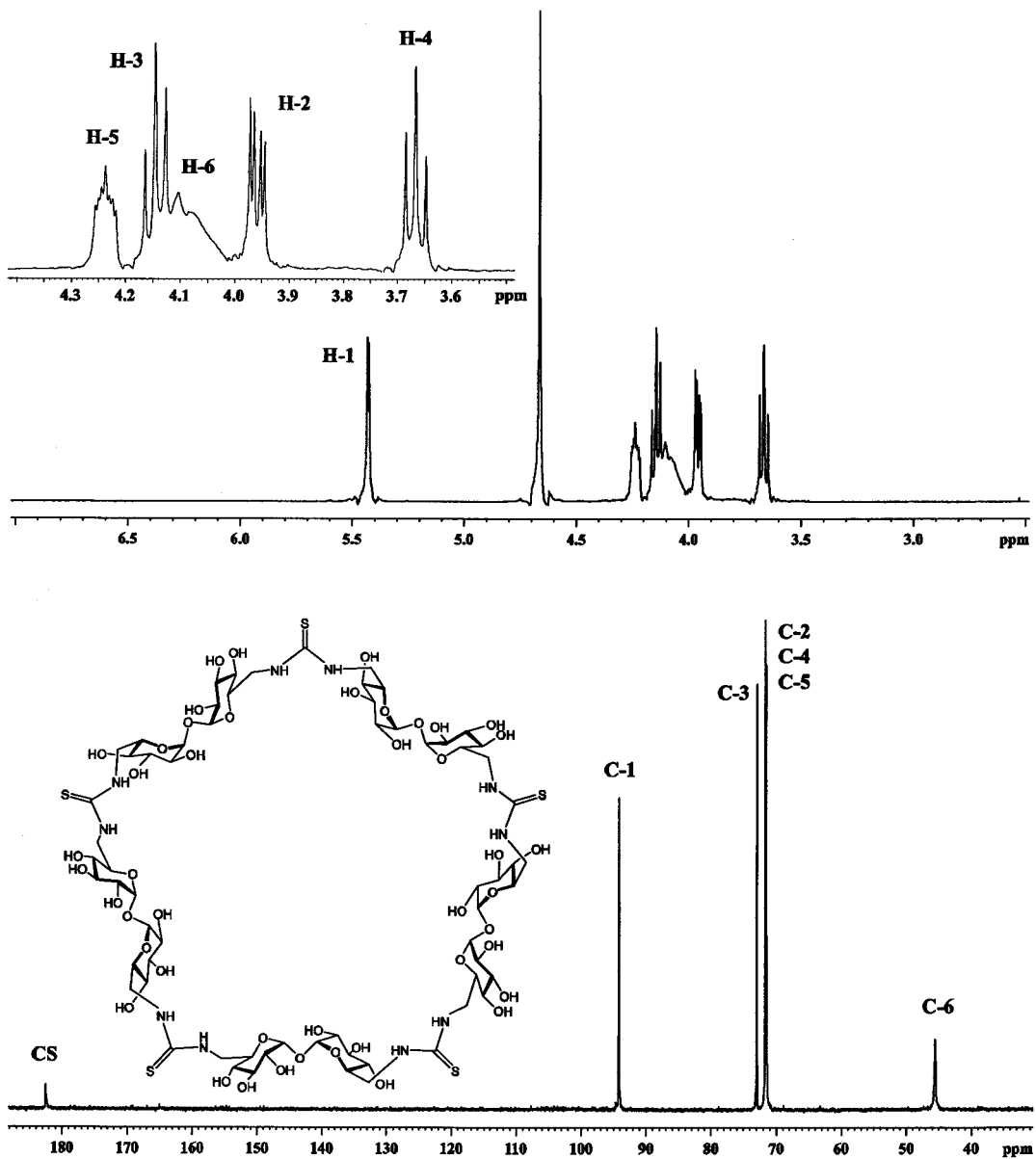


Figura 42. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, D_2O , 333 K) del compuesto 55.

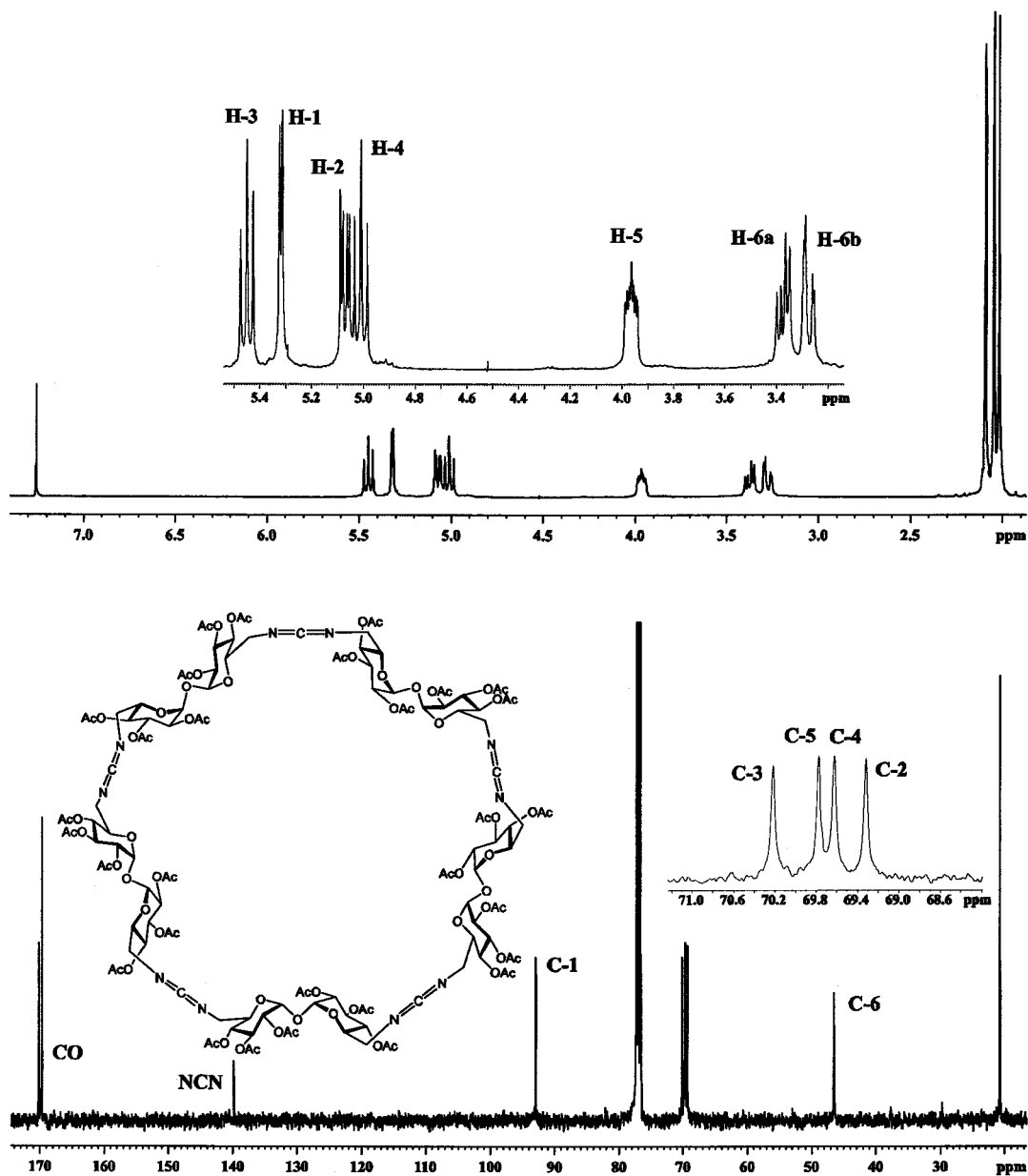


Figura 43. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (400 MHz, 100.6 MHz, CDCl_3) del compuesto 57.

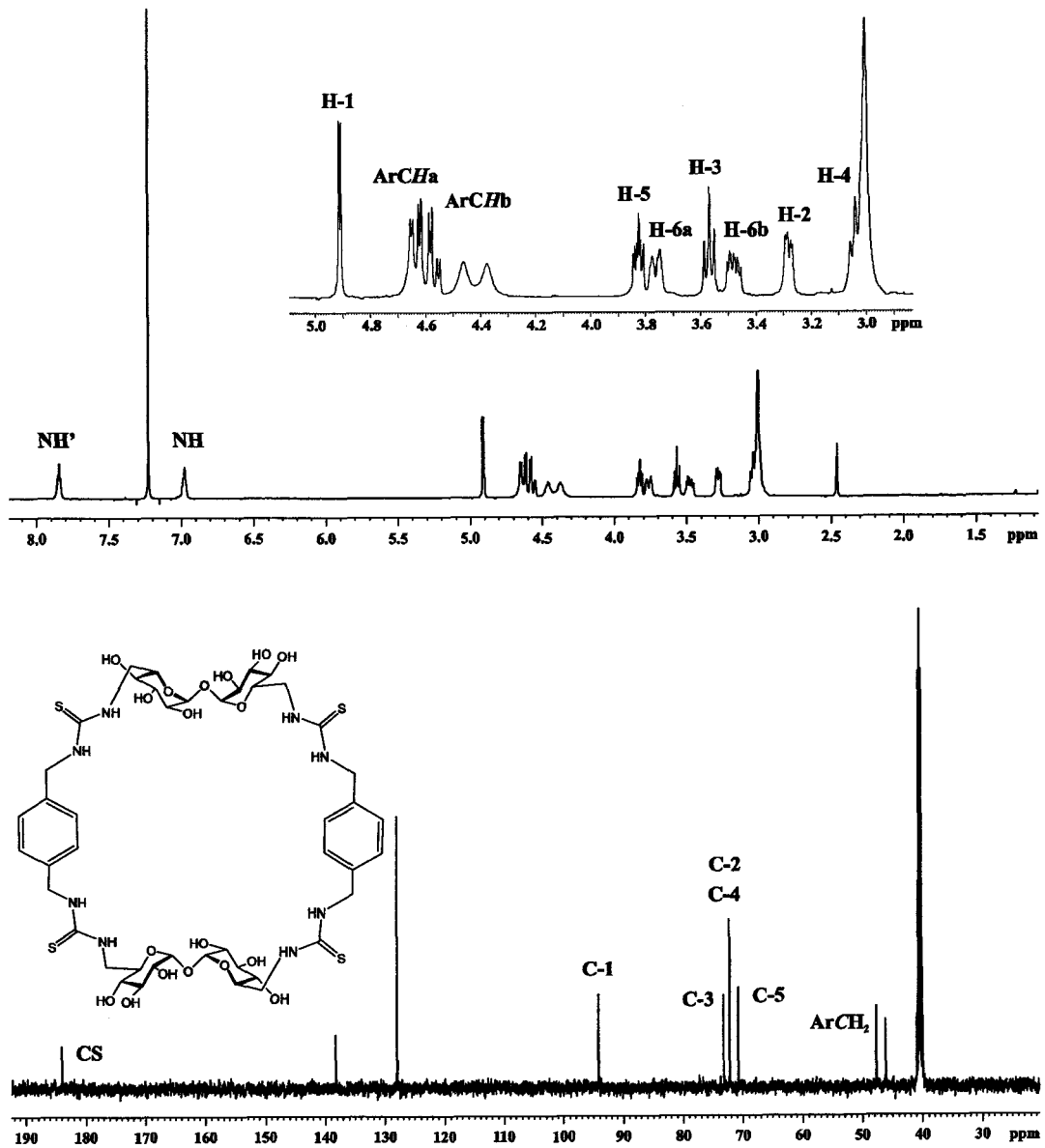


Figura 44. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, DMSO- d_6 , 353 K) del compuesto 68.

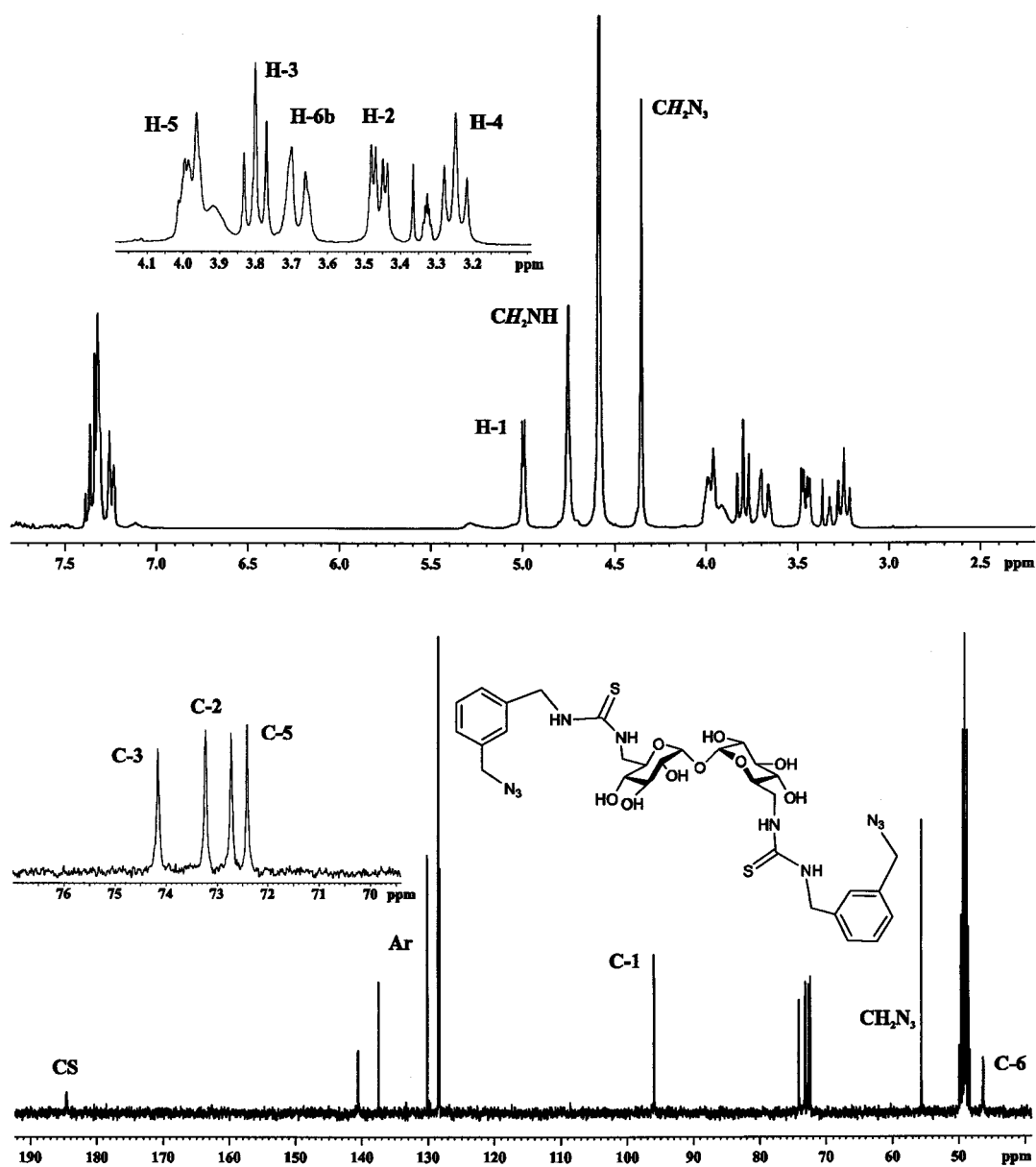


Figura 45. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (300 MHz, 75.5 MHz, CD_3OD , 323 K) del compuesto 71.

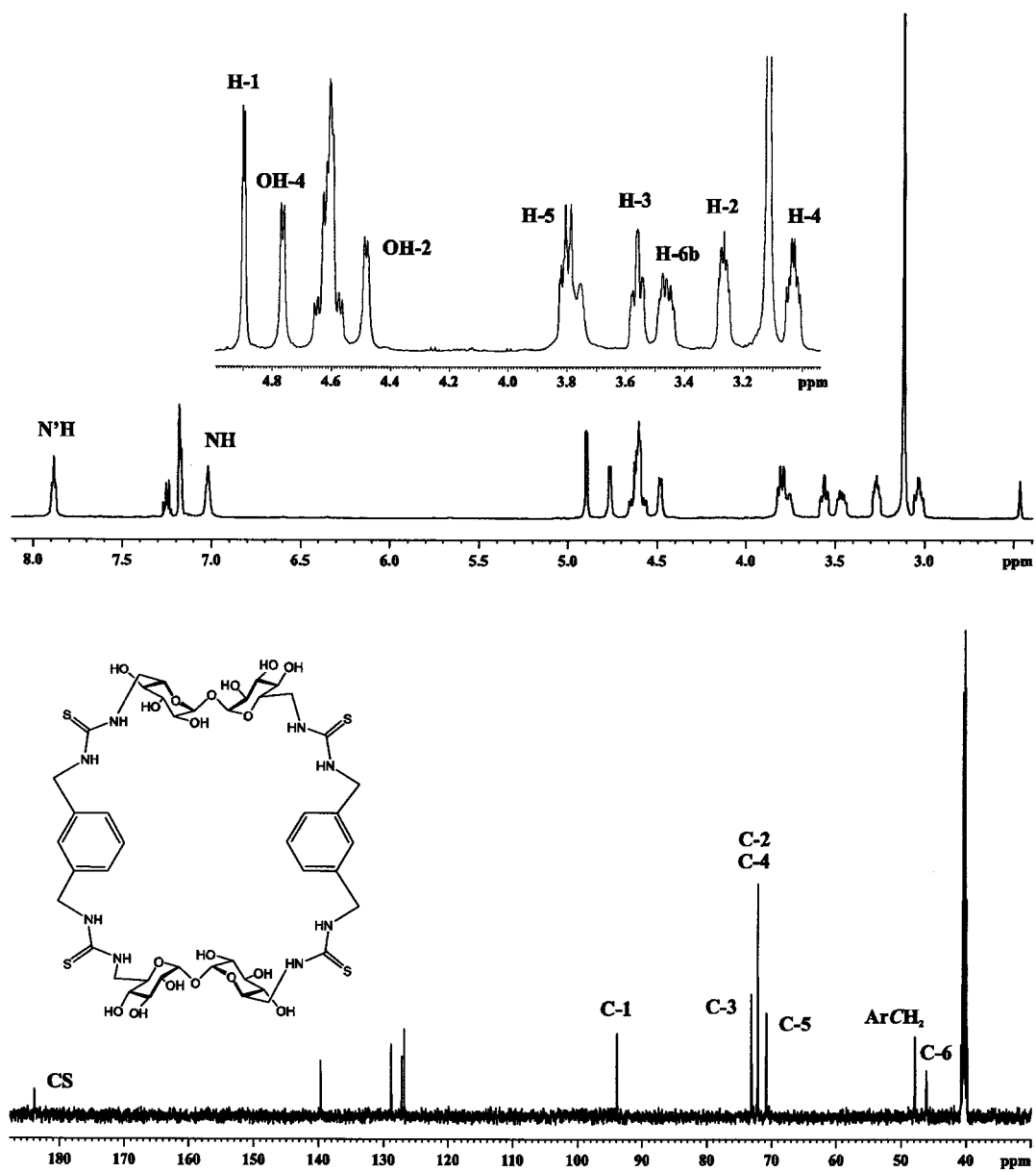


Figura 46. Espectros de ^1H y ^{13}C RMN (500 MHz, 125.7 MHz, DMSO- d_6 , 333 K) del compuesto 76.

4. CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos permiten extraer las siguientes conclusiones:

1.- Los grupos oxigenados de los carbohidratos pueden actuar como centros aceptores en enlaces de hidrógeno de largo alcance frente a donadores pseudoamídicos e inducir modos de plegamiento definidos en cadenas que los contengan. La intensidad de estas interacciones y su capacidad para promover una estructura secundaria concreta depende fuertemente de la distancia entre los centros aceptores y donadores y de la geometría impuesta por la estructura del carbohidrato.

2.- Utilizando un sistema basado en un núcleo central de *m*-xilileno bis(tiourea), al que se incorporan las unidades sacarídicas, es posible evaluar la capacidad de un determinado sustituyente glucídico para establecer enlaces de hidrógeno de largo alcance. Este diseño conduce a estructuras secundarias helicoidales detectables mediante RMN dinámica. Además, permite evaluar la energía libre asociada a estas interacciones a partir de los datos termodinámicos de complejos intermoleculares cuya formación requiere la destrucción de la hélice.

3.- Los datos apuntan a que los enlaces de hidrógeno O \cdots HN de quince vértices están especialmente favorecidos y juegan un papel importante como moduladores de la conformación en nuestro sistema de estudio. A pesar de que las medidas se han efectuado en un disolvente orgánico utilizando azúcares protegidos, este resultado presenta un paralelismo significativo con los datos publicados previamente para glicopéptidos naturales, sugiriendo que la preferencia por este tipo de plegamiento podría tener un carácter más general.

4.- En lo que se refiere al diseño de nuevos receptores ciclooligosacáridicos, hemos demostrado que la utilización de unidades de base trehalosídicas desimetrizadas, diseñadas para su incorporación en un esquema de síntesis modular en el que las etapas de acoplamiento implican la formación de grupos tiourea, permite acceder a ciclotrehalanas de tamaño variable de manera eficiente. Además, es posible transformar estos grupos tiourea en otros grupos funcionales, por ejemplo urea, via desulfuración a la correspondiente polycarbodiimida.

5.- Las unidades de α,α' -trehalosa en los macrociclos conservan la conformación determinada por el doble efecto exoanomérico en la unión interglicosídica, lo que confirma que estos ciclopseudooligosacáridos se comportan como ciclodextrinas "inversas", esto es, exponen la cara β de los monosacáridos constituyentes hacia el interior de una cavidad convexa.

6.- Los estudios de mecánica y dinámica molecular indican que la flexibilidad de las ciclotrehalanas aumenta rápidamente con el tamaño molecular. No obstante, en disolución acuosa conservan una cavidad susceptible de incluir otras molecular de tamaño apropiado, como lo demuestran los resultados preliminares de complejación con el adamantano 1-carboxilato.

7.- La estrategia de síntesis desarrollada puede extenderse a la preparación de receptores híbridos que incorporen unidades de base de diferente naturaleza, glucídicas o no. La síntesis de macrociclos constituidos por fragmentos de trehalosa y de xilileno alternados ilustra este concepto.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL.

5.1. Métodos Generales.

La **cromatografía analítica** en capa fina (c.c.f.) se ha realizado empleando cromatoplasmas de Aluminio prefabricadas *Sílica Gel 60 F₂₅₄ Merck* de 0.25 mm de espesor. La detección de los compuestos en las placas se ha realizado por exposición de las mismas a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm) y mediante revelado por inmersión en disoluciones de ácido sulfúrico al 10% en etanol, ninhidrina al 0.1% en etanol, ácido fosfomolibdico al 5% en etanol o revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico (VI) tetrahidratado, 0.4 g de sulfato de cerio hidratado y 10% de ácido sulfúrico en 400 mL de H₂O) y calentamiento a 100 °C.

Con **finés preparativos** se ha utilizado la cromatografía en columna empleando como relleno *Sílica Gel Merck 60* (tamaño de partícula 0.20-0.06 mm / 70-230 mesh y 0.06-0.04 mm / 230-400 mesh), eluyendo por gravedad o sometiendo a ligera presión. La cromatografía de **filtración sobre gel (GPC)** se ha llevado a cabo en una columna *Pharmacia* (2.6 x 40 cm) rellena con *Sephadex G-10 (Amersham Pharmacia)* empleando eluyentes desgasificados (agua-etanol 1:1), detección por absorción en el UV ($\lambda = 254$ nm) y como impulsor una bomba peristáltica *Pharmacia Biotech Pump P-1*.

Los **poderes rotatorios** se han medido a 20 ± 2 °C en un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 241 MC* empleando la línea D del sodio ($\lambda = 589$ nm), concentraciones del 0.5-1% y celdas de 1 cm y 1 dm indistintamente.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Centro de Investigaciones Científicas "Isla de la Cartuja" (CSIC-Universidad de Sevilla).

Los **espectros de absorción en el IR** se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bomem MB-120*, y se han procesado mediante el programa *Spectra Calc. Collect Arithmetic C2.12, Galactic Industries Corp. (1988)*. Se han registrado a partir de muestras preparadas en pastilla de bromuro potásico o dispuestas en película entre dos celdas de cloruro sódico, presentándose los datos indicando los números de onda correspondientes a los máximos de absorción.

Los **espectros de absorción en el UV** se han registrado en un espectrofotómetro *Philips PU 8710*, siendo el camino óptico de 1 cm. Las concentraciones empleadas están comprendidas entre 10^{-4} y 10^{-5} M.

Los **espectros de ^1H RMN** se han registrado en espectrómetros *Bruker AMX 300*, *Bruker AV 300* (300 MHz), *Bruker AMX 500*, *Bruker AV 500* y *Bruker DRX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 , CD_3OD , D_2O y $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. La asignación de las señales se ha completado con la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D COSY (*Correlated Spectroscopy*), 1D y 2D TOCSY (*Totally Correlated Spectroscopy*). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente (en el caso de D_2O y CD_3OD) o tetrametilsilano (TMS) para el CDCl_3 . Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se miden en Hz. Las abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete) y m (multiplete).

Los **espectros de ^{13}C RMN** se han registrado a 75.5 y 125.7 MHz en los espectrómetros indicados para espectros de ^1H RMN. Para la interpretación de algunos espectros se han empleado técnicas de correlación heteronuclear 2D ^1H - ^{13}C (HSQC, *^1H -detection mode Hetero Single-Quantum Correlation*).

Los **espectros de masas** se han realizado en espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada entre 30 y 280 °C. Las experiencias realizadas fueron de:

- Ionización por bombardeo con átomos acelerados (FAB), para lo cual se emplearon Argon y/o Xenon. Velocidad de barrido 3s/dec, resolución de 1000 o 10.000 (definición del 10% de valle) y voltaje acelerador de 4 KV en la fuente. Voltaje acelerador de 7 KV en el cañón de Argon y/o Xenon: 1 mA, 2×10^{-4} mbar. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobenílico. Como agente cationizante se usó NaI. Los datos se presentan indicando los valores de la relación masa/carga (*m/z*) de los picos más representativos.

-Ionización Química (CI), a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μ A, voltaje acelerador de 4 u 8 kV, resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

-ESI (Electrospray Ionization), se emplearon disoluciones conteniendo como disolvente H₂O-MeOH-AcOH 25:25:1 de concentración en el rango μ M. La muestra se introdujo mediante inyección directa usando una jeringa *Cole-Parmer* a un flujo de 120 μ L h⁻¹.

Los datos de **difracción de rayos X** de monocristal se han realizado en el servicio de Difracción de Rayos X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas por el Dr. Eleuterio Álvarez usando un difractor Brucker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD (MoK α , radiación, $\lambda = 0.71073$ Å).

Las **reacciones de acetilación** se llevaron a cabo disolviendo el compuesto en una mezcla de Ac₂O-piridina (1:1, 10 mL por 1 g de compuesto) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entre 8 y 16 h a temperatura ambiente, se vertió sobre agua/hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂SO₄ 2 N y disolución saturada de NaHCO₃ en agua, se secó (MgSO₄ o Na₂SO₄) y se concentró.

Para las **reacciones de desacetilación** se siguió el método de Zemplén, usando NaOMe (0.1 equiv por mol de acetatos) en metanol a temperatura ambiente; y posterior neutralización con la resina de intercambio iónico Amberlite IRA 120 (H⁺) o con CO₂ sólido. Los derivados desprotegidos se obtuvieron con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

La medida de las constantes de asociación de complejos se llevó a cabo mediante experimentos de valoración por ¹³C RMN en D₂O. Las constantes de asociación (K_{as}, M⁻¹) a 298 K se determinaron experimentalmente midiendo los cambios en el desplazamiento químico (Δδ, ppm) de las señales de ¹³C RMN empleando disoluciones 50 mM de los receptores frente a concentraciones crecientes del ligando correspondiente (dimetilfosfato o fenilfosfato sódico). En un experimento de valoración típico, se preparó una disolución 50 mM del receptor en D₂O, se trasvasó una alícuota de 500 μL al tubo de RMN y se registró el espectro inicial. Se preparó una disolución del ligando (0.5-0.75 M) a partir de la disolución inicial del receptor. La nueva disolución conteniendo ligando-receptor se fue añadiendo en alícuotas de 10 μL al tubo de RMN de modo que la concentración de receptor se mantuviera constante. Las cantidades añadidas de ligando se fueron incrementando hasta la complejación total del receptor, registrándose los espectros de ¹³C RMN después de cada adición. El tratamiento matemático de las curvas de las variaciones de desplazamiento químico de las señales de los carbonos de azúcar (Δδ) frente a los valores crecientes de concentración de ligando empleando un procedimiento de ajuste iterativo de mínimos cuadrados permitió determinar los valores de K_{as}.

Para determinar la **estequiometría de los complejos** se ha empleado el método de variaciones continuas (representaciones de Job). Se prepararon dos disoluciones de concentración 5 mM de receptor y ligando, respectivamente, a partir de las cuales se tomaron alícuotas para preparar disoluciones conteniendo las siguientes relaciones receptor-ligando: 6:0, 5:1, 4:2, 3:3, 2.5:3.5, 2:4, 1.5:4.5, 1:5. Se registraron los espectros de ^{13}C RMN de cada una de ellas determinándose la concentración de complejo de cada disolución a partir de la expresión:

$$[\text{C}]_{\text{eq}} = [\text{H}]_0(\delta_{\text{obs}} - \delta_0) / (\delta_{\text{max}} - \delta_0)$$

donde $[\text{H}]_0$ es la concentración inicial del receptor, δ_{obs} es el desplazamiento químico observado, δ_0 es el desplazamiento químico del receptor libre y δ_{max} es el desplazamiento químico del complejo. La estequiometría del complejo se obtuvo a partir de la representación convencional de $[\text{C}]_{\text{eq}}$ frente a $[\text{H}]_0 / [\text{H}]_0 + [\text{G}]_0$, donde $[\text{G}]_0$ es la concentración inicial de ligando.

Cálculos computacionales.

Todos los cálculos se llevaron a cabo usando el programa AMBER 7, en el que se hizo uso de los módulos siguientes: ANTECHAMBER, RESP y LEAP, para la preparación de los datos iniciales; SANDER para la minimización y las dinámicas moleculares; PTRAJ, para el análisis de las trayectorias obtenidas.

El campo de fuerzas usado fue *gaff*, al que se tuvieron que incorporar parámetros adicionales, para la parametrización de las tioureas, provenientes de este mismo campo de fuerzas, en la versión más completa que incorpora el programa AMBER 8.

El programa Macromodel 5 fue utilizado para construir las estructuras iniciales y para optimizaciones preliminares a su tratamiento con AMBER. Para ello se utilizó el campo de fuerzas AMBER*, que el programa incorpora. Para el montaje se utilizó la estructura de la trehalosa obtenida por RX del compuesto **21**. Los ángulos de torsión glicosídicos, cercanos a la posición *exo*-anomérica, concuerdan además con los descritos

en la bibliografía de este campo científico.⁹¹ Los enlaces C-5—C-6 se dispusieron en conformación *gauche-trans*, y los grupos tiourea en la configuración *Z,Z*, excepto para el compuesto **20** (CT2), para el que se partió de una conformación *E,Z* de acuerdo con los datos obtenidos por RMN para derivados *O*-protegidos. Se realizaron simulaciones de dinámica molecular, en modelos acuosos de disolvente continuo, a 298 K, con una duración de 500 ps, muestreando la geometría cada ps. Por este método se obtuvieron 500 estructuras de todos los compuestos estudiados, de las que se extrajeron las que tenían los ángulos con mayor frecuencia de aparición.

La parametrización de AMBER precisa poseer las cargas atómicas. Para obtenerlas, existe un módulo en el programa (RESP) que se basa en el potencial electrostático molecular para extraer las cargas atómicas independientes de la conformación. El cálculo previo de potenciales electrostáticos para las estructuras iniciales a optimizar en AMBER 7 se realizaron por cálculos *ab initio*, con el programa Gaussian 98, usando el método cuántico Hartree-Fock con una base de orbitales atómicos 6-31G*, y un análisis poblacional Merz-Singh-Kollman (MK). Todas estas condiciones son necesarias para la compatibilidad y concordancia de estos datos con su posterior uso en AMBER 7. Para minimizar el tiempo de cálculo se hicieron fragmentos representativos de la molécula que luego se montaron en el módulo LEAP.

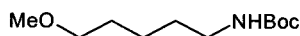
Las simulaciones de dinámica molecular de las moléculas estudiadas fueron llevadas a cabo a 298 K tanto en vacío, como en disolución acuosa. Para simular el medio acuoso se usó un modelo de disolvente explícito: una caja de solvatación con el modelo TIP3P⁷ de moléculas de agua. Las dimensiones de estas cajas fueron de 15 Å, desde la pared de la caja hasta el átomo de soluto más cercano. La duración de las dinámicas fue de 1000 ps en los estudios en vacío, y variable entre 1000 ps y 5000 ps para los estudios con el disolvente explícito, dependiendo del tamaño de la molécula.

5.2 Sustancias de partida.

Los siguientes compuestos se han preparado de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura:

- 4-Hidroxibutil isotiocianato (**107**).⁴⁰
- 4-Acetoxibutil isotiocianato (**108**).⁴¹
- 4-Metoxibutil isotiocianato (**109**).⁴²
- 2,3,4-Tri-*O*-acetil- β -D-xilopiranosil isotiocianato (**112**).⁴⁴
- 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil isotiocianato (**113**).⁴⁵
- Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- β -D-glucopiranosido (**114**).^{26b,46}
- Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-glucopiranosido (**115**).^{26b,47}
- Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6,7-didesoxi-7-isotiocianato- α -D-*gluco*-heptopiranosido (**116**).⁴⁸
- 2,3,4,2',3',4'-Hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (**181**).⁸³
- 6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (**182**).⁸³
- *N,N'*-bis-(6'-isotiocianato-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil- α,α' -trehalos-6-il)tiourea (**184**).⁸⁵
- 2,3,4,2',3',4'-Hexa-*O*-acetil-6,6'-diazido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (**201**).⁸⁰
- 6,6'-Diazido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (**197**).⁸⁰
- α,α' -Diazido-*p*-xileno (**202**).¹⁰⁰
- α,α' -Diazido-*m*-xileno (**203**).¹⁰¹

***N*-terc-Butoxicarbonil-5-metoxipentil amina (204).**



A una disolución de *N-terc*-Butoxicarbonil-5-hidroxi-*n*-pentilamina (931 mg, 4.58 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió NaH (220 mg NaH 60% en aceite mineral, 5.50 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 10 min. se adicionó MeI (0.43 ml, 6.87 mmol, 1.5 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua. La fase orgánica resultante, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 797 mg (80%); $R_f = 0.57$ (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

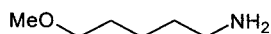
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.56 (sa, 1 H, NH), 3.36 (t, 2 H, ³ $J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH₂-5), 3.31 (s, 3 H, OMe), 3.10 (t, 2 H, ³ $J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH₂-1), 1.57 (q, 2 H, ³ $J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH₂-2), 1.49 (q, 2 H, ³ $J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH₂-4), 1.43 (s, 9 H, CMe₃), 1.36 (q, 2 H, ³ $J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH₂-3).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (CO), 79.0 (CMe₃), 72.6 (CH₂-5), 58.5 (OMe), 40.7 (CH₂-1), 29.9 (CH₂-2), 29.2 (CH₂-4), 28.4 (CMe₃), 23.4 (CH₂-3).

EM (FAB): m/z 240 ([M + Na]⁺), 218 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₁₁H₂₃NO₃: C, 60.80; H, 10.67; N, 6.45. Encontrado: C, 60.81; H, 10.72; N, 6.39.

5-Metoxipentil amina (205).



El compuesto **204** (740 mg, 3.40 mmol) se trató con una mezcla de TFA-H₂O (9:1, 10 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y las trazas de ácido se eliminaron por coevaporación con agua.

Rend.: 398 mg (99%); $R_f = 0.23$ (45:5:3 AcOEt-EtOH-H₂O).

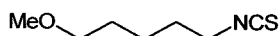
^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 3.40 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-5}$), 3.30 (s, 3 H, OMe), 2.89 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$), 1.65 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-2}$), 1.59 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$), 1.42 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-3}$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD): δ 73.3 ($\text{CH}_2\text{-5}$), 58.8 (OMe), 40.6 ($\text{CH}_2\text{-1}$), 30.0 ($\text{CH}_2\text{-2}$), 28.3 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 24.1 ($\text{CH}_2\text{-3}$).

EM (FAB): m/z 140 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 118 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 61.49; H, 12.90; N, 11.95. Encontrado: C, 61.15; H, 13.10; N, 11.75.

5-Metoxipentil isotiocianato (110).



A una suspensión de **205** (398 mg, 3.40 mmol) y CaCO_3 (1.12 g, 11.22 mmol, 3.3 eq) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (1:1, 40 mL), se añadió CSCl_2 (0.44 mL, 5.61 mmol, 1.65 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (20ml x 2). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 351 mg (65%); $R_f = 0.62$ (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 242 nm (ϵ_{mM} 1.0).

IR (KBr): ν_{max} 2940, 2866, 2185, 2099 cm^{-1} .

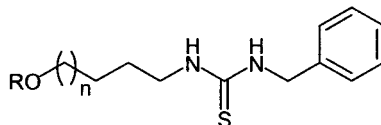
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.49 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-1}$), 3.35 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-5}$), 3.30 (s, 3 H, OMe), 1.70 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$), 1.57 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-2}$), 1.45 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-3}$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 129.7 (NCS), 72.3 ($\text{CH}_2\text{-5}$), 58.6 (OMe), 45.0 ($\text{CH}_2\text{-1}$), 29.8 ($\text{CH}_2\text{-2}$), 28.9 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 23.4 ($\text{CH}_2\text{-3}$).

Análisis. Calculado para $C_7H_{13}NOS$: C, 52.79; H, 8.23; N, 8.80. Encontrado: C, 52.48; H, 8.10; N, 8.71.

5.3. Nuevos Productos.

Receptores modelo monotópicos



- 1 $n = 1$ $R = H$
 2 $n = 1$ $R = Ac$
 3 $n = 1$ $R = Me$
 4 $n = 2$ $R = Me$

N-Bencil-*N'*-(4-hidroxitil) tiourea (1).

A una disolución de 4-hidroxitil isotiocianato (**107**, 88 mg, 0.67 mmol, 1.1 eq) y Et_3N (84 μL , 0.60 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió hidrocloreto de bencilamina (**106**, 86.1 mg, 0.60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:1).

Rend.: 131 mg (92%); $R_f = 0.42$ (AcOEt-éter de petróleo 4:1).

UV (MeOH): λ_{max} 242 nm (ϵ_{mM} 14.7).

1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 7.30-7.21 (m, 5 H, Ar), 4.69 (s, 2 H, $ArCH_2$), 3.56 (t, 2 H, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, CH_2-4), 3.49 (m, 2 H, CH_2-1), 1.63 (q, 2 H, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, CH_2-2), 1.54 (q, 2 H, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, CH_2-3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 183.8 (CS), 139.9-128.2 (Ar), 62.6 (CH_2-4), 48.7 ($ArCH_2$), 45.1 (CH_2-1), 30.8 (CH_2-3), 26.8 (CH_2-2).

EM (FAB): m/z 261 ($[M + Na]^+$), 239 ($[M + H]^+$).

Análisis. Calculado para $C_{12}H_{18}N_2OS$: C, 60.17; H, 7.61; N, 11.75. Encontrado: C, 60.36; H, 7.59; N, 11.87.

***N*-(4-Acetoibutil)-*N'*-bencil tiourea (2).**

A una disolución de 4-acetoibutil isotiocianato (**108**, 88 mg, 0.51 mmol, 1.1 eq) y Et₃N (64 µL, 0.46 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió **106** (66 mg, 0.46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 112 mg (87%); *R_f* 0.46 (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} 253 nm (ε_{mM} 12.4).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.30-7.23 (m, 5 H, Ar), 6.40 (sa, 1 H, N'H), 6.08 (sa, 1 H, NH), 4.59 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 4.3 Hz, ArCH₂), 3.98 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, CH₂-4), 3.41 (sa, 2 H, CH₂-1), 1.96 (s, 3 H, MeCO), 1.54 (m, 4 H, CH₂-2, CH₂-3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 218 K, rotámero *Z,E*): δ 7.38-7.24 (m, 5 H, Ar), 6.71 (m, 1 H, NH), 5.97 (t, 1 H, ³J_{H,H} = 5.1 Hz, N'H), 4.82 (d, 2 H, ArCH₂), 4.02 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, CH₂-4), 3.11 (m, 2 H, CH₂-1), 2.02-1.94 (s, 3 H, MeCO), 1.54-1.51 (m, 4 H, CH₂-2, CH₂-3); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 218 K, rotámero *E,Z*): δ 7.38-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.12 (m, 1 H, N'H), 5.53 (t, 1 H, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, NH), 4.32 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 5.3 Hz, ArCH₂), 3.88 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, CH₂-4), 3.52 (m, 2 H, CH₂-1), 2.02-1.94 (s, 3 H, MeCO), 1.48 (m, 2 H, CH₂-2), 1.37 (m, 2 H, CH₂-3); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 218 K, rotámero *Z,Z*): δ 7.38-7.24 (m, 5 H, Ar), 6.84 (m, 1 H, N'H), 6.63 (m, 1 H, NH), 4.72 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 4.6 Hz, ArCH₂), 3.96 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, CH₂-4), 3.52 (m, 2 H, CH₂-1), 2.02-1.94 (s, 3 H, MeCO), 1.54-1.51 (m, 4 H, CH₂-2, CH₂-3).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 182.2 (CS), 171.2 (CO), 137.2-127.5 (Ar), 63.8 (CH₂-4), 48.4 (ArCH₂), 44.0 (CH₂-1), 25.9, 25.6 (CH₂-2, CH₂-3), 20.9 (MeCO).

EM (FAB): *m/z* 303 ([M + Na]⁺), 281 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₁₄H₂₀N₂O₂S: C, 59.97; H, 7.19; N, 9.99. Encontrado: C, 59.70; H, 7.07; N, 10.13.

***N*-Bencil-*N'*-(4-metoxibutil)tiourea (3).**

A una disolución de 4-metoxibutil isotiocianato (**109**, 30 mg, 0.21 mmol) y Et₃N (27 µL, 0.19 mmol, 0.9 eq) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió **106** (27.3 mg, 0.19 mmol, 0.9 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

Rend.: 53 mg (99%); *R_f* = 0.56 (AcOEt-éter de petróleo 2:1).

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} 251 nm (ε_{mM} 20.7).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.33-7.25 (m, 5 H, Ar), 6.36 (sa, 1 H, NH), 6.23 (sa, 1 H, N'H), 4.62 (sa, 2 H, ArCH₂), 3.39 (sa, 2 H, CH₂-1), 3.33 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, CH₂-4), 3.20 (s, 3 H, OMe), 1.62, 1.56 (2q, 4 H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, CH₂-2, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero *Z,Z*): δ 7.36-7.24 (m, 5 H, Ar), 6.87 (m, 1 H, NH), 6.78 (m, 1 H, N'H), 4.74 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 4.8 Hz, ArCH₂), 3.32 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₂-4), 3.22-2.90 (s, 3 H, OMe), 3.17 (m, 2 H, CH₂-1), 1.62-1.40 (m, 4 H, CH₂-2, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero *Z,E*): δ 7.36-7.24 (m, 5 H, Ar), 6.99 (sa, 1 H, NH), 6.22 (m, 1 H, N'H), 4.27 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 5.3 Hz, ArCH₂), 3.47 (m, 2 H, CH₂-1), 3.28 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₂-4), 3.22-2.90 (s, 3 H, OMe), 1.62-1.40 (m, 4 H, CH₂-2, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero *E,Z*): δ 7.36-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.25 (sa, 1 H, NH), 7.09 (t, 1 H, N'H), 4.69 (d, 2 H, ³J_{H,H} = 5.1 Hz, ArCH₂), 3.47 (m, 2 H, CH₂-1), 3.28 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₂-4), 3.22-2.90 (s, 3 H, OMe), 1.62-1.40 (m, 4 H, CH₂-2, CH₂-3).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 181.8 (CS), 137.5-127.4 (Ar), 72.5 (CH₂-4), 58.6 (OMe), 48.6 (ArCH₂), 44.1 (CH₂-1), 26.5, 26.3 (CH₂-2, CH₂-3).

EM (FAB): *m/z* 275 ([M + Na]⁺), 253 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₁₃H₂₀N₂OS: C, 61.87; H, 7.99; N, 11.10. Encontrado: C, 61.69; H, 7.98; N, 11.08.

***N*-Bencil-*N'*-(5-metoxipentil)tiourea (4).**

A una disolución de 5-metoxipentil isotiocianato (**110**, 100 mg, 0.63 mmol, 1.1 eq) y trietilamina (0.08 ml, 0.57 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se añadió **106** (82 mg, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 150 mg (99%); *R_f* = 0.61 (AcOEt-éter de petróleo 2:1).

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} 251 nm (ε_{MM} 11.9).

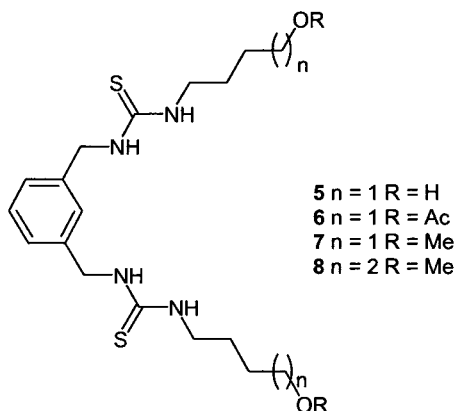
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.34-7.25 (m, 5 H, Ar), 6.10-5.40 (m, 2 H, NH, *N'*H), 4.62 (s, 2 H, ArCH₂), 3.37 (m, 2 H, CH₂-1), 3.31 (t, 2 H, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, CH₂-5), 3.27 (s, 3 H, OMe), 1.55 (q, 2 H, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, CH₂-2), 1.53 (q, 2 H, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, CH₂-4), 1.33 (q, 2 H, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero *E,Z*): δ 6.75 (m, 1 H, *N'*H), 5.93 (m, 1 H, NH), 4.78 (d, 2 H, *J*_{H,H} = 4.4 Hz, ArCH₂), 3.30 (m, 2 H, CH₂-5), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.01 (m, 2 H, CH₂-1), 1.57 (m, 2 H, CH₂-4), 1.55 (m, 2 H, CH₂-2), 1.33 (m, 2 H, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero *Z,E*): δ 7.21 (m, 1 H, NH), 5.58 (m, 1 H, *N'*H), 4.26 (d, 2 H, *J*_{H,H} = 4.5 Hz, ArCH₂), 3.42 (m, 2 H, CH₂-1), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.22 (m, 2 H, CH₂-5), 1.40 (m, 2 H, CH₂-4), 1.38 (m, 2 H, CH₂-2), 1.04 (m, 2 H, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero *Z,Z*): δ 7.17 (m, 1 H, NH), 6.84 (m, 1 H, *N'*H), 4.69 (d, 2 H, *J*_{H,H} = 3.8 Hz, ArCH₂), 3.46 (m, 2 H, CH₂-1), 3.29 (m, 2 H, CH₂-5), 3.24 (s, 3 H, OMe), 1.49 (m, 2 H, CH₂-4), 1.47 (m, 2 H, CH₂-2), 1.32 (m, 2 H, CH₂-3).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 182.2 (CS), 137.1-127.6 (Ar), 72.5 (CH₂-5), 58.5 (OMe), 48.6 (ArCH₂), 44.4 (CH₂-1), 29.1 (CH₂-2), 28.6 (CH₂-4), 23.6 (CH₂-3).

EM (FAB): *m/z* 289 ([M + Na]⁺), 267 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₁₄H₂₂N₂OS: C, 63.12; H, 8.32; N, 10.52. Encontrado: C, 63.06; H, 8.47; N, 10.44.

Receptores modelo ditópicos.

**1,3-Bis-[N⁷-(4-hidroxibutil)tioureidometil]benceno (5).**

A una disolución de **107** (176 mg, 1.34 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió 1,3-bis(aminometil)benceno (**111**, 83 mg, 79 μL , 0.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1).

Rend.: 109 mg (43%); $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1).

UV (MeOH): λ_{max} 242 nm (ϵ_{mM} 22.3).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 7.29-7.19 (m, 4 H, Ar), 4.68 (s, 4 H, ArCH_2), 3.56 (t, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_2 -4), 3.48 (ta, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_2 -1), 1.63 (q, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_2 -2), 1.54 (q, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_2 -3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 183.7 (CS), 140.3-127.4 (Ar), 62.6 (CH_2 -4), 48.8 (ArCH_2), 45.2 (CH_2 -1), 30.8 (CH_2 -3), 26.8 (CH_2 -2).

EM (FAB): m/z 421 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$: C, 54.24; H, 7.59; N, 14.06. Encontrado: C, 54.35; H, 7.81; N, 13.93.

1,3-Bis-[N^o-(4-acetoxibutil)tioureidometil]benceno (6).

A una disolución de **108** (110 mg, 0.63 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se añadió **111** (39.3 mg, 37.4 μL, 0.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1 → 3:1).

Rend.: 105 mg (75%); *R_f* = 0.23 (AcOEt-éter de petróleo 2:1).

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} 253 nm (ε_{mM} 6.8).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.46 (sa, 2 H, NH), 7.27 (sa, 2 H, N'H), 7.26 (t, 1 H, ³*J*_{H,H} = 7.7 Hz, Ar), 7.10 (d, 2 H, ³*J*_{H,H} = 7.7 Hz, Ar), 7.05 (s, 1 H, Ar), 4.88 (sa, 4 H, ArCH₂), 3.86 (t, 2 H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CH₂-4), 2.82 (sa, 4 H, CH₂-1), 1.96 (s, 6 H, MeCO), 1.40, 1.21 (2q, 8 H, ³*J*_{H,H} = 6.6 Hz, CH₂-2, CH₂-3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero Z,Z/Z,Z): δ 7.83 (d, 2 H, *J*_{NH,ArCHa} = 10.0 Hz, NH), 7.69 (m, 2 H, N'H), 7.31-6.98 (m, 4 H, Ar), 5.74 (dd, 2 H, ²*J*_{H,H} = 16.2 Hz, ArCHa), 4.25 (d, 2 H, ArCHb), 3.85 (m, 4 H, CH₂-4), 3.31 (m, 2 H, CH-1a), 2.05 (s, 6 H, MeCO), 1.82 (m, 2 H, CH-1b), 1.37-0.77 (m, 8 H, CH₂-2, CH₂-3).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 182.8 (CS), 170.9 (CO), 138.9-121.4 (Ar), 63.7 (CH₂-4), 48.1 (ArCH₂), 44.1 (CH₂-1), 25.9, 25.2 (CH₂-2, CH₂-3), 20.9 (MeCO).

EM (FAB): *m/z* 505 ([M + Na]⁺), 483 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₂₂H₃₄N₄O₄S₂: C, 54.74; H, 7.10; N, 11.61. Encontrado: C, 54.91; H, 7.22; N, 11.71.

1,3-Bis-[N^o-(4-metoxibutil)tioureidometil]benceno (7).

A una disolución de **109** (128 mg, 0.88 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió **111** (59.9 mg, 57 μL, 0.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2 → 2:1).

Rend.: 136 mg (72%); *R_f* = 0.17 (AcOEt-éter de petróleo 2:1).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 251 nm (ϵ_{mM} 25.3).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.50 (sa, 2 H, NH), 7.33-7.10 (m, 4 H, Ar), 7.28 (sa, 2 H, N'H), 4.88 (m, 4 H, ArCH₂), 3.25 (s, 6 H, OMe), 3.22 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, CH₂-4), 2.87 (m, 4 H, CH₂-1), 1.64-1.22 (m, 8 H, CH₂-2, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 233 K, rotámero Z,Z/Z,Z): δ 7.82 (sa, 2 H, NH), 7.64 (sa, 2 H, N'H), 7.28-6.97 (m, 4 H, Ar), 5.74 (dd, 2 H, ²J_{H,H} = 16.0 Hz, J_{ArCHa,NH} = 10.5 Hz, ArCHa), 4.24 (d, 2 H, ArCHb), 3.28 (m, 2 H, CH-1a), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.16 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 5.9 Hz, CH₂-4), 1.79 (m, 2 H, CH-1b), 1.28-0.99 (m, 8 H, CH₂-2, CH₂-3).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 182.5 (CS), 138.8-126.3 (Ar), 72.2 (CH₂-4), 58.5 (OMe), 48.1 (ArCH₂), 44.4 (CH₂-1), 26.7, 25.5 (CH₂-2, CH₂-3).

EM (FAB): *m/z* 449 ([M + Na]⁺), 427 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₂₀H₃₄N₄O₂S₂: C, 56.30; H, 8.03; N, 13.13. Encontrado: C, 56.50; H, 7.89; N, 13.32.

1,3-Bis-[N^o-(4-metoxipentil)tioureidometil]benceno (8).

A una disolución de **110** (100 mg, 0.63 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió **111** (42.8 mg, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2 → 2:1).

Rend.: 140 mg (99%); *R_f* = 0.59 (AcOEt).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 251 nm (ϵ_{mM} 28.2).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.40 (m, 2 H, NH), 7.28-7.11 (m, 4 H, Ar), 7.17 (m, 2 H, N'H), 4.89 (m, 4 H, ArCH₂), 3.28 (s, 6 H, OMe), 3.27 (t, 4 H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, CH₂-5), 2.85 (m, 4 H, CH₂-1), 1.41 (q, 4 H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, CH₂-2), 1.22 (q, 4 H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, CH₂-4), 1.15 (q, 4 H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, CH₂-3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 223 K, rotámero Z,Z/Z,Z): δ 7.80 (d, 2 H, J_{NH,ArCHa} = 10.0 Hz, NH), 7.61 (m, 2 H, N'H), 7.27-6.95 (m, 4 H, Ar), 5.72 (dd, 2 H, ²J_{H,H} = 16.3 Hz, ArCHa), 4.22 (d, 2 H, ArCHb), 3.29 (s,

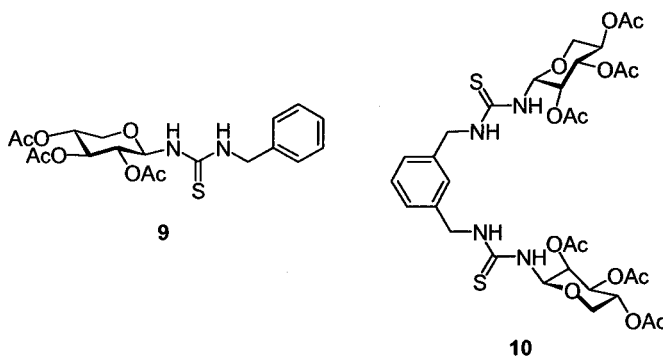
6 H, OMe), 3.24 (t, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH₂-5), 3.23 (m, 2 H, CH₂-1a), 1.81 (m, 2 H, CH₂-1b), 1.34 (m, 4 H, CH₂-4), 1.17 (m, 2 H, CH₂-2a), 1.03 (m, 2 H, CH₂-3a), 0.93 (m, 2 H, CH₂-3b), 0.92 (m, 2 H, CH₂-2b).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 182.7 (CS), 138.9-121.6 (Ar), 72.5 (CH₂-5), 58.4 (OMe), 48.2 (ArCH₂), 44.6 (CH₂-1), 29.1 (CH₂-2), 28.4 (CH₂-4), 23.4 (CH₂-3).

EM (FAB): m/z 477 ([M + Na]⁺), 455 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₂₂H₃₈N₄O₂S₂: C, 58.11; H, 8.42; N, 12.32. Encontrado: C, 57.83; H, 8.07; N, 12.17.

Receptores monotópicos y ditópicos derivados de carbohidratos.



N^o-Bencil-2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosiltiourea (9).

A una disolución de 2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosil isotiocianato (**112**, 100 mg, 0.3 mmol, 1.1 eq) y Et₃N (38.0 μ L, 0.27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió **106** (38.8 mg, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:3 \rightarrow 2:3).

Rend.: 111 mg (97%); $R_f = 0.61$ (AcOEt-éter de petróleo 1:1); $[\alpha]_D = +1.2$ (c 0.8, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 256 nm (ϵ_{mM} 13.3).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.31-7.24 (m, 5 H, Ar), 6.66 (sa, 2 H, NH, N'H), 5.63 (t, 1 H, $J_{1,2} = J_{1,\text{NH}} = 9.3$ Hz, H-1), 5.29 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 4.95 (td, 1 H, $J_{4,5a} = 5.7$ Hz, $J_{4,5b} = 9.3$ Hz, H-4), 4.89 (t, 1 H, H-2), 4.62 (sa, 2 H, ArCH₂), 4.02 (dd, 1 H, $J_{5a,5b} = 11.0$ Hz, H-5a), 3.41 (dd, 1 H, H-5b), 1.99, 1.96 (2 s, 9 H, 3 MeCO); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 218 K, rotámero Z,Z): δ 7.33-7.17 (m, 5 H, Ar), 6.93 (m, 2 H, NH, N'H), 5.78 (t, 1 H, $J_{1,2} = J_{1,\text{NH}} = 9.2$ Hz, H-1), 5.34 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3), 5.04 (ddd, 1 H, $J_{4,5b} = 10.9$ Hz, $J_{4,5a} = 5.8$ Hz, H-4), 4.90 (t, 1 H, H-2), 4.75 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $J_{\text{ArCHa,N'H}} = 4.1$ Hz, ArCHa), 4.56 (dd, 1 H, $J_{\text{ArCHb,N'H}} = 3.7$ Hz, ArCHb), 4.05 (dd, 1 H, $J_{5a,5b} = 10.9$ Hz, H-5a), 3.46 (t, 1 H, H-5b), 2.18-1.84 (m, 9 H, 3 MeCO); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 218 K, rotámero Z,E): δ 7.33-7.17 (m, 5 H, Ar), 6.99 (t, 1 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz, NH), 6.74 (d, 1 H, $J_{\text{NH,1}} = 8.7$ Hz, NH), 4.90 (t, 1 H, H-2), 5.51 (t, 1 H, $J_{1,2} = 8.7$ Hz, H-1), 5.33 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.7$ Hz, H-3), 5.02 (ddd, 1 H, $J_{4,5b} = 11.0$ Hz, $J_{4,5a} = 5.8$ Hz, H-4), 4.26 (m, 2 H, ArCHa, ArCHb), 3.97 (dd, 1 H, $J_{5a,5b} = 11.0$ Hz, H-5a), 3.40 (t, 1 H, H-5b), 2.18-1.84 (m, 9 H, 3 MeCO).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 182.5 (CS), 171.4-169.7 (CO), 128.9-127.7 (Ar), 83.3 (C-1), 72.2 (C-3), 70.9 (C-2), 69.1 (C-4), 64.1 (C-5), 48.7 (ArCH₂), 20.6 (MeCO);

MS (CI): m/z 425 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₁₉H₂₄N₂O₇S: C, 53.76; H, 5.70; N, 6.60. Encontrado: C, 54.07; H, 5.50; N, 6.67.

1,3-Bis-[N'-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-xilopiranosil)tioureidometil]benceno (10).

A una disolución de **112** (220 mg, 0.63 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió **111** (40.9 mg, 38.9 μ L, 0.30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1 \rightarrow 2:1).

Rend.: 130 mg (56%); $R_f = 0.47$ (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = -23.0$ (c 0.8, CH_2Cl_2).

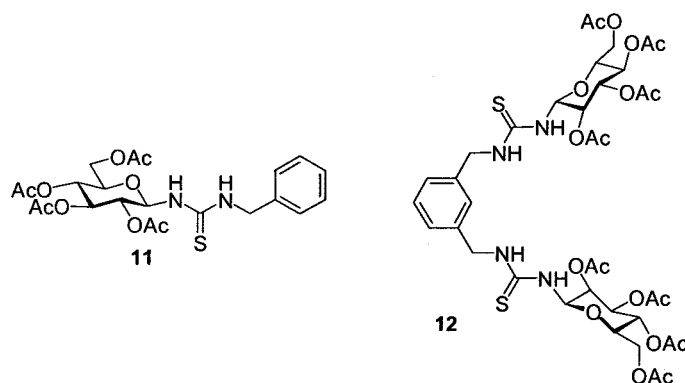
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 255 nm (ϵ_{mM} 31.5).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7.26-6.99 (m, 4 H, Ar), 7.09 (sa, 2 H, NH), 6.88 (sa, 2 H, N'H), 5.70 (t, 2 H, $J_{1,2} = J_{1,\text{N}'\text{H}} = 9.4$ Hz, H-1), 5.31 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$ Hz, H-3), 4.96 (ddd, 2 H, $J_{4,5b} = 11.0$ Hz, $J_{4,5a} = 5.7$ Hz, H-4), 4.94 (t, 2 H, H-2), 4.62 (sa, 4 H, ArCH₂), 4.01 (dd, 2 H, $J_{5a,5b} = 11.0$ Hz, H-5a), 3.42 (t, 2 H, H-5b), 2.02-1.96 (3 s, 18 H, 6 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 243 K, rotámero A): δ 7.36-7.14 (m, 4 H, Ar), 7.17 (m, 2 H, N'H), 7.16 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, NH), 5.80 (t, 2 H, $J_{1,2} = J_{1,\text{NH}} = 8.7$ Hz, H-1), 5.37 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3), 4.99 (m, 2 H, H-4), 4.93 (m, 2 H, H-2), 4.68 (m, 2 H, ArCHa), 4.27 (m, 2 H, ArCHb), 4.05 (m, 2 H, H-5a), 3.44 (t, 2 H, $J_{5a,5b} = J_{4,5b} = 10.6$ Hz, H-5b), 2.18-1.84 (m, 18 H, 6 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 243 K, rotámero B): δ 7.39 (m, 2 H, N'H), 7.36 (m, 2 H, NH), 7.36-7.14 (m, 4 H, Ar), 5.82 (t, 2 H, $J_{1,2} = J_{1,\text{N}'\text{H}} = 8.8$ Hz, H-1), 5.35 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.13 (m, 2 H, H-2), 4.95 (m, 2 H, H-4), 4.68 (m, 2 H, ArCHa), 4.27 (m, 2 H, ArCHb), 4.05 (m, 2 H, H-5a), 3.42 (t, 2 H, $J_{5a,5b} = J_{4,5b} = 11.0$ Hz, H-5b), 2.18-1.84 (m, 18 H, 6 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 243 K, rotámero C): δ 7.36-7.14 (m, 4 H, Ar), 7.31 (m, 2 H, NH), 6.80 (m, 2 H, N'H), 5.57 (t, 2 H, $J_{1,2} = J_{1,\text{N}'\text{H}} = 8.8$ Hz, H-1), 5.30 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3), 4.92 (m, 2 H, H-2), 4.87 (m, 2 H, H-4), 4.68 (m, 2 H, ArCHa), 4.27 (m, 2 H, ArCHb), 3.84 (m, 2 H, H-5a), 3.34 (t, 2 H, $J_{5a,5b} = J_{4,5b} = 11.3$ Hz, H-5b), 2.18-1.84 (m, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 183.6 (CS), 171.7-169.7 (CO), 129.2-126.2 (Ar), 83.3 (C-1), 72.3 (C-3), 71.4 (C-2), 69.0 (C-4), 64.2 (C-5), 48.2 (ArCH₂), 20.6 (MeCO);

EM (CI): m/z 771 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$: C, 49.82; H, 5.49; N, 7.27. Encontrado: C, 50.14; H, 5.29; N, 7.31.



***N'*-Bencil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosiltiourea (11).**

A una suspensión de hidrocloreuro de bencilamina (**106**, 27 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió DIPEA (25 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil isotiocianato (**113**, 66 mg, 0.17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1). Rend.: 73 mg (77%); $R_f = 0.36$ (AcOEt-éter de petróleo 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +3.9$ (c 1.0, CHCl_3).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 256 nm (ϵ_{mM} 13.7);

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 7.34-7.26 (m, 5 H, Ar), 6.35 (d, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 7.9$ Hz, NH), 6.20 (sa, 1 H, N'H), 5.62 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.4$ Hz, H-1), 5.33 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$ Hz, H-3), 5.03 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H-4), 4.93 (t, 1 H, H-2), 4.62 (sa, 2 H, ArCH₂), 4.26 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 12.4$ Hz, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, H-6a), 4.09 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 2.3$ Hz, H-6b), 3.83 (ddd, 1 H, H-5), 2.02-1.99 (3 s, 12 H, 4 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 215 K, rotámero *Z,Z*): δ 7.38-7.19 (m, 5 H, Ar), 7.05 (sa, 1 H, N'H), 6.86 (d, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.3$ Hz, NH), 5.81 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1), 5.32 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 5.14 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H-4), 4.98 (t, 1 H, H-2), 4.68 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 14.8$ Hz, $J_{\text{ArCH}_a,\text{NH}} = 4.4$ Hz, ArCH_a), 4.64 (m, 1 H, ArCH_b), 4.30 (m, 1 H, H-6a), 3.83 (m, 1 H, H-5), 3.82 (da, 1 H, $J_{6a,6b} = 12.7$ Hz, H-6b), 2.05-1.92 (m, 12 H, 4 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 218

K, rotámero *Z,E*): δ 7.38-7.19 (m, 5 H, Ar), 7.05 (sa, 1 H, N³H), 6.70 (d, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.5$ Hz, NH), 5.54 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, H-1), 5.34 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.06 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.91 (t, 1 H, H-2), 4.30 (m, 1 H, H-6a), 4.23 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Hz, $J_{\text{ArCHa,NH}} = 5.1$ Hz, ArCHa), 4.13 (dd, 1 H, $J_{\text{ArCHb,NH}} = 5.2$ Hz, ArCHb), 3.99 (da, 1 H, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, H-6b), 3.81 (m, 1 H, H-5), 2.05-1.92 (m, 12 H, 4 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 183.7 (CS), 171.3-169.5 (CO), 137.0-127.8 (Ar), 83.1 (C-1), 73.7 (C-3), 72.9 (C-5), 71.0 (C-2), 68.7 (C-4), 61.9 (C-6), 48.7 (ArCH₂), 20.6-20.4 (MeCO);

EM (CI): m/z 497 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: C, 53.22; H, 5.68; N, 5.64. Encontrado: C, 53.31; H, 5.38; N, 5.57.

1,3-Bis-[N³-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)tioureidometil]benceno (12).

A una disolución de **113** (145 mg, 0.37 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió 1,3-bis(aminometil)benceno (**111**, 25 mg, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1). Rend.: 89 mg (54%); $R_f = 0.35$ (AcOEt-éter de petróleo 1:1); $[\alpha]_D = +2.2$ (c 1.1, CH_2Cl_2). UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 254 nm (ϵ_{mM} 35.3).

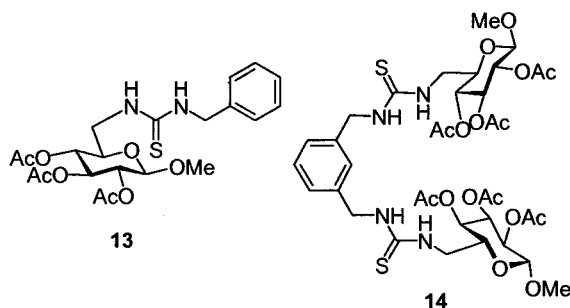
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 8.40 (sa, 2 H, NH), 7.26 (t, 1 H, $J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, Ar), 7.13 (d, 2 H, $J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, Ar), 6.90 (s, 1 H, Ar), 6.85 (d, 2 H, $J_{\text{N}^3\text{H},1} = 9.0$ Hz, N³H), 5.78 (t, 2 H, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, H-1), 5.36 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 5.35 (m, 2 H, ArCHa), 5.17 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4), 5.10 (m, 2 H, H-6a), 5.06 (t, 1 H, H-2), 4.35 (d, 2 H, $^2J_{\text{H,H}} = 15.6$ Hz, ArCHb), 3.87 (ddd, 1 H, $J_{5,6a} = 8.6$ Hz, $J_{5,6b} = 2.3$ Hz, H-5), 3.81 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$ Hz, H-6b), 2.06-2.01 (4 s, 24 H, 8 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero *Z,Z/Z,Z*): δ 8.47 (sa, 2 H, NH), 7.24-6.70 (m, 4 H, Ar), 6.99 (d, 2 H, $J_{\text{N}^3\text{H},1} =$

9.3 Hz, N'H), 5.72 (t, 2 H, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H-1), 5.33 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 5.23 (m, 2 H, ArCHa), 5.13 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H-4), 5.08 (m, 2 H, H-6a), 5.00 (t, 1 H, H-2), 4.39 (da, 2 H, $^2J_{H,H} = 14.4$ Hz, ArCHb), 3.82 (ta, 1 H, $J_{5,6a} = 9.3$ Hz, H-5), 3.75 (da, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.6$ Hz, H-6b), 2.18-1.87 (4 s, 24 H, 8 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 185.1 (CS), 170.4-168.9 (CO), 138.5-125.5 (Ar), 82.7 (C-1), 74.6 (C-5), 73.9 (C-3), 71.1 (C-2), 69.4 (C-4), 62.0 (C-6), 47.1 (ArCH₂), 21.0-20.2 (MeCO).

EM (FAB): m/z 937 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{S}_2$: C, 49.88; H, 5.51; N, 6.12. Encontrado: C, 49.61; H, 5.30; N, 6.03.



Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-(N'-benciltioureido)- β -D-glucopiranosido (13).

A una suspensión de **106** (22 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió DIPEA (19.8 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- β -D-glucopiranosido (**114**, 50 mg, 0.14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Rend.: 64.1 mg (99%); $R_f = 0.60$ (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = +13.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 252 nm (ϵ_{mM} 12.4).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7.32-7.26 (m, 5 H, Ar), 6.56 (t, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.0$ Hz, NH), 6.14 (sa, 1 H, N'H), 5.14 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.6$ Hz, H-3), 4.82 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, H-2), 4.77 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.59 (sa, 2 H, ArCH_2), 4.33 (d, 1 H, H-1), 3.92 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.4$ Hz, $J_{5,6a} = 4.7$ Hz, H-6a), 3.63 (ddd, 1 H, $J_{5,6b} = 6.1$ Hz, H-5), 3.60 (dd, 1 H, H-6b), 3.31 (s, 3 H, OMe), 2.03-1.96 (3 s, 9 H, 3 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero *Z,E*): δ 7.42-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.10 (sa, 1 H, N'H), 5.92 (sa, 1 H, NH), 5.07 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.70 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, H-2), 4.50 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.36 (m, 2 H, ArCH_2), 4.16 (d, 1 H, H-1), 3.96 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, $J_{5,6a} = 5.5$ Hz, H-6a), 3.64 (dt, 1 H, $J_{5,6b} = J_{6b,\text{NH}} = 6.0$ Hz, H-6b), 3.54 (ddd, 1 H, H-5), 3.22 (s, 3 H, OMe), 2.06-1.95 (m, 9 H, 3 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero *E,Z*): δ 7.42-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.07 (sa, 1 H, NH), 6.99 (sa, 1 H, N'H), 5.19 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.00 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.87 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, H-2), 4.83 (m, 1 H, ArCHa), 4.62 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 14.5$ Hz, $J_{\text{ArCHb,N'H}} = 3.5$ Hz, ArCHb), 4.30 (d, 1 H, H-1), 3.58 (m, 1 H, H-5), 3.39 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.4$ Hz, $J_{5,6a} = 4.7$ Hz, H-6a), 3.30 (dd, 1 H, H-6b), 3.03 (s, 3 H, OMe), 2.06-1.95 (m, 9 H, 3 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero *Z,Z*): δ 7.42-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.06 (sa, 1 H, N'H), 6.87 (sa, 1 H, NH), 5.17 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.89 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.87 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, H-2), 4.83 (m, 1 H, ArCHa), 4.67 (m, 1 H, ArCHb), 4.34 (d, 1 H, H-1), 4.04 (da, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.4$ Hz, H-6a), 3.80 (m, 1 H, H-5), 3.76 (da, 1 H, H-6b), 3.43 (s, 3 H, OMe), 2.06-1.95 (m, 9 H, 3 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 183.3 (CS), 170.0-169.4 (CO), 136.7-127.4 (Ar), 101.7 (C-1), 72.7 (C-5), 72.6 (C-3), 71.2 (C-2), 69.3 (C-4), 57.0 (OMe), 48.4 (ArCH_2), 45.1 (C-6), 20.7-20.5 (MeCO).

EM (FAB): m/z 491 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 469 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_8S$: C, 53.83; H, 6.02; N, 5.98. Encontrado: C, 53.69; H, 5.94; N, 5.79.

1,3-Bis-[N^o-(metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-β-D-glucopiranosid-6-il)tioureidometil]benceno (14).

A una disolución de **114** (81.6 mg, 0.23 mmol, 1.2 eq) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió **111** (12.8 mg, 94 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1 → AcOEt).

Rend.: 71.6 mg (89%); $R_f = 0.45$ (AcOEt-éter de petróleo 4:1); $[\alpha]_D = +0.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

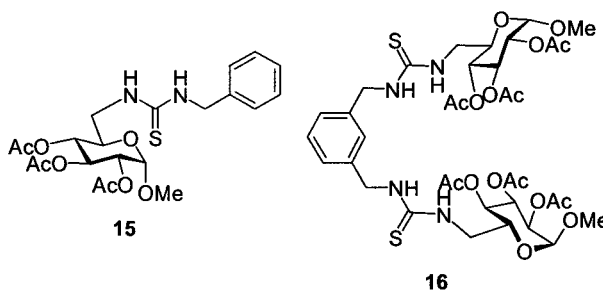
UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 251 nm (ϵ_{mM} 20.6).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 323 K): δ 7.38-7.28 (m, 4 H, Ar), 7.03 (sa, 2 H, NH), 6.28 (sa, 2 H, N'H), 5.07 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.76 (m, 2 H, ArCHa), 4.62 (m, 4 H, H-2, ArCHb), 4.50 (m, 2 H, H-4), 4.31 (d, 2 H, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, H-1), 4.09 (m, 2 H, H-6a), 3.68 (m, 2 H, H-6b), 3.56 (m, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-5), 3.40 (s, 6 H, OMe), 2.04-1.95 (3 s, 18 H, 6 MeCO); 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 223 K, hélice A): δ 7.45-7.24 (m, 4 H, Ar), 7.33 (sa, 2 H, NH), 7.12 (m, 2 H, N'H), 5.41 (dd, 2 H, $^2J_{H,H} = 15.5$ Hz, $J_{ArCHa,NH} = 5.0$ Hz, ArCHa), 4.93 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 4.68 (m, 2 H, ArCHb), 4.46 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 17.0$ Hz, $J_{5,6a} = 7.0$ Hz, H-6a), 4.36 (dd, 2 H, $J_{5,6b} = 3.5$ Hz, H-6b), 4.13 (d, 2 H, $J_{1,2} = 10.0$ Hz, H-1), 4.05 (t, 2 H, H-2), 3.81 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 3.47 (ddd, 2 H, H-5), 3.47-3.40 (s, 6 H, OMe), 2.09-1.98 (3 s, 18 H, 6 MeCO); 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 223 K, hélice B): δ 7.45-7.24 (m, 4 H, Ar), 7.12 (m, 2 H, N'H), 5.60 (sa, 2 H, NH), 5.19 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.00 (t, 2 H, $J_{2,1} = 10.0$ Hz, H-2), 4.93 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.66 (m, 2 H, ArCHa), 4.17 (m, 2 H, H-6a), 4.41 (d, 2 H, H-1), 3.97 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6b), 3.72 (m, 2 H, H-5), 3.47-3.40 (s, 6 H, OMe), 3.33 (d, 2 H, $^2J_{H,H} = 15.5$ Hz, ArCHb), 2.09-1.98 (3 s, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 183.6 (CS), 170.1-169.6 (CO), 138.2-124.4 (Ar), 101.8 (C-1), 72.8 (C-3), 72.6 (C-5), 71.4 (C-2), 68.6 (C-4), 57.2 (OMe), 47.6 (ArCH₂), 44.4 (C-6), 20.9-20.4 (MeCO).

EM (FAB): m/z 881 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 859 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}_2$: C, 50.34; H, 5.87; N, 6.52. Encontrado: C, 50.13; H, 5.66; N, 6.43.



Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-(*N'*-benciltioureido)- α -D-glucopiranósido (15).

A una suspensión de **106** (22 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió DIPEA (19.8 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-glucopiranósido (**115**, 50 mg, 0.14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Rend.: 62.1 mg (96%); R_f = 0.60 (AcOEt-éter de petróleo 1:1); $[\alpha]_D = +117.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 253 nm (ϵ_{mM} 13.6).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 7.36-7.23 (m, 5 H, Ar), 6.57 (sa, 1 H, N'H), 6.09 (sa, 1 H, NH), 5.39 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.73 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.71 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, H-1), 4.67 (dd, 1 H, H-2), 4.60 (sa, 2 H, ArCH₂), 3.85 (ddd, 1 H,

$J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5), 3.70 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6a), 3.55 (dd, 1 H, H-6b), 3.23 (s, 3 H, OMe), 2.02, 1.96 (2 s, 9 H, 3 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 218 K, rotámero *Z,E*): δ 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.20 (sa, 1 H, N'H), 5.95 (sa, 1 H, NH), 5.30 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 4.65 (sa, 1 H, H-1), 4.46 (da, 1 H, H-2), 4.39 (m, 2 H, ArCH_2), 4.36 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 3.96 (m, 1 H, H-6a), 3.74 (m, 1 H, H-5), 3.55 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.6$ Hz, $J_{5,6b} = 5.6$ Hz, H-6b), 3.11 (s, 3 H, OMe), 2.02-1.96 (m, 9 H, 3 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 218 K, rotámero *E,Z*): δ 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.11 (sa, 1 H, NH), 7.02 (sa, 1 H, N'H), 5.44 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.00 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.77 (m, 1 H, H-2), 4.76 (m, 2 H, ArCH_2), 4.62 (sa, 1 H, H-1), 3.77 (m, 1 H, H-5), 3.37 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.6$ Hz, $J_{5,6a} = 4.8$ Hz, H-6a), 3.31 (s, 3 H, OMe), 3.30 (m, 1 H, H-6b), 2.02-1.96 (m, 9 H, 3 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 218 K, rotámero *Z,Z*): δ 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.11 (sa, 1 H, N'H), 6.81 (sa, 1 H, NH), 5.44 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.2$ Hz, H-3), 4.90 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4), 4.87 (sa, 1 H, H-1), 4.76 (m, 2 H, ArCH_2), 4.71 (da, 1 H, H-2), 3.99 (m, 1 H, H-5), 3.97 (m, 1 H, H-6a), 3.94 (m, 1 H, H-6b), 3.12 (s, 3 H, OMe), 2.02-1.96 (m, 9 H, 3 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 183.4 (CS), 170.0, 169.9 (CO), 136.0-127.6 (Ar), 96.7 (C-1), 70.8 (C-2), 69.7 (C-3), 69.5 (C-4), 68.2 (C-5), 55.5 (OMe), 48.5 (ArCH_2), 44.8 (C-6), 21.6-20.6 (MeCO).

EM (FAB): m/z 491 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 469 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: C, 53.83; H, 6.02; N, 5.98. Encontrado: C, 53.71; H, 5.95; N, 5.73.

1,3-Bis-[N'-(metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- α -D-glucopiranosid-6-il)tioureidometil]benceno (16).

Una mezcla de **115** (139 mg, 0.39 mmol) y **111** (25 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida

y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1).

Rend.: 142 mg (90%); $R_f = 0.28$ (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = +111.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 251 nm (ϵ_{mM} 31.5).

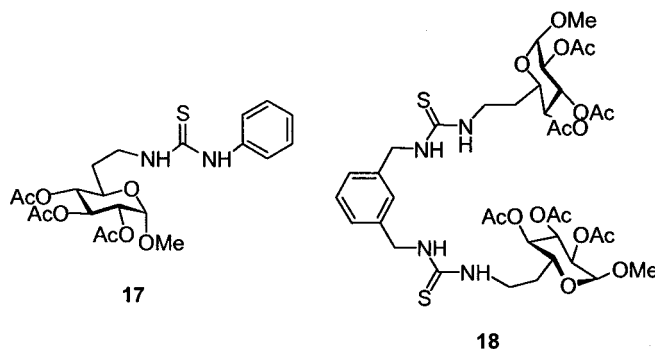
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 328 K): δ 7.37-7.24 (m, 4 H, Ar), 7.29 (s, 2 H, NH), 6.33 (sa, 2 H, N'H), 5.34 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.8$ Hz, H-3), 4.81 (m, 2 H, ArCHa), 4.74 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, H-1), 4.62 (dd, 2 H, $^2J_{\text{H,H}} = 16.2$ Hz, $J_{\text{ArCHb,NH}} = 5.3$ Hz, ArCHb), 4.52 (m, 4 H, H-2, H-4), 3.59 (m, 2 H, H-6a), 3.84 (m, 2 H, H-5), 3.51 (m, 2 H, H-6b), 3.33 (s, 6 H, OMe), 2.02-1.94 (3 s, 18 H, 6 MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero A): δ 7.50 (m, 2 H, NH), 7.41-7.18 (m, 4 H, Ar), 7.18 (m, 2 H, N'H), 5.75 (m, 2 H, ArCHa), 5.31 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 4.91 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.83 (m, 2 H, H-6a), 4.70 (dd, 2 H, H-2), 4.47 (m, 2 H, ArCHb), 4.34 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 3.88 (m, 2 H, H-6b), 3.58 (m, 2 H, H-5), 3.39-3.26 (s, 6 H, OMe), 2.18-1.92 (m, 18 H, MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero B): δ 7.41-7.18 (m, 4 H, Ar), 7.30 (m, 2 H, NH), 7.20 (m, 2 H, N'H), 5.74 (m, 2 H, ArCHa), 5.29 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 4.95 (m, 2 H, H-6a), 4.93 (sa, 2 H, H-1), 4.79 (bd, 2 H, H-2), 4.75 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.47 (m, 2 H, ArCHb), 4.20 (m, 2 H, H-6b), 3.53 (m, 2 H, H-5), 3.39-3.26 (s, 6 H, OMe), 2.18-1.92 (m, 18 H, MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero C): δ 7.85 (m, 2 H, N'H), 7.41-7.18 (m, 4 H, Ar), 7.16 (m, 2 H, NH), 5.16 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.46 (m, 2 H, ArCHa), 4.45 (m, 4 H, H-1, H-6a), 4.29 (m, 2 H, ArCHb), 4.27 (m, 2 H, H-6b), 3.95 (da, 2 H, H-2), 3.80 (m, 2 H, H-4), 3.73 (m, 2 H, H-5), 3.39-3.26 (s, 6 H, OMe), 2.18-1.92 (m, 18 H, MeCO); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero D): δ 8.04 (m, 2 H, NH), 7.71 (m, 2 H, N'H), 7.41-7.18 (m, 4 H, Ar), 5.80 (m, 2 H, ArCHa), 5.40 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.96 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.92 (m, 2 H, H-4), 4.83 (da, 2 H, H-2), 4.75 (m, 2 H, H-6a), 4.21 (m, 2 H, ArCHb), 3.91

(m, 2 H, H-5), 3.39-3.26 (s, 6 H, OMe), 3.14 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, H-6b), 2.18-1.92 (m, 18 H, MeCO).

^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3 , 328 K): δ 183.5 (CS), 170.2-169.7 (CO), 138.5-124.0 (Ar), 96.7 (C-1), 71.0 (C-2), 70.1 (C-3), 69.3 (C-4), 67.8 (C-5), 55.6 (OMe), 47.8 (ArCH₂), 44.4 (C-6), 20.8-20.4 (MeCO).

EM (FAB): m/z 881 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}_2$: C, 50.34; H, 5.87; N, 6.52. Encontrado: C, 50.10; H, 5.87; N, 6.35.



Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6,7-didesoxi-7-(*N'*-benciltioureido)- α -D-*gluco*-heptopiranosido (17).

A una suspensión de **106** (46 mg, 0.32 mmol, 1.1 eq) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió Et_3N (44 μL , 0.32 mmol, 1.1 eq) y metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6,7-didesoxi-7-isotiocianato- α -D-*gluco*-heptopiranosido (**116**, 107.3 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1).

Rend.: 133.6 mg (95%); $R_f = 0.50$ (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = +81.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 253 nm (ϵ_{mM} 6.2).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7.27-7.21 (m, 5 H, Ar), 6.47 (sa, 1 H, N'H), 6.25 (sa, 1 H, NH), 5.33 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 4.74 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.71 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-2), 4.68 (d, 1 H, H-1), 4.55 (sa, 2 H, ArCH_2), 3.74 (td, 1 H, $J_{5,6b} = 10.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5), 3.69 (m, 1 H, H-7a), 3.40 (m, 1 H, H-7b), 3.23 (s, 3 H, OMe), 1.98-1.91 (3 s, 9 H, 3 MeCO), 1.82 (m, 1 H, H-6a), 1.59 (m, 1 H, H-6b); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero *Z,E*): δ 7.78 (sa, 1 H, N'H), 7.29-7.14 (m, 5 H, Ar), 6.19 (sa, 1 H, NH), 5.24 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.67 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.60 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-2), 4.31 (d, 1 H, H-1), 4.26 (m, 2 H, ArCH_2), 3.94 (m, 1 H, H-7a), 3.55 (ta, 1 H, $J_{5,6b} = 9.5$ Hz, H-5), 3.17 (m, 1 H, H-7b), 2.86 (s, 3 H, OMe), 2.00-1.91 (3 s, 9 H, 3 MeCO), 1.68 (m, 1 H, H-6a), 1.44 (m, 1 H, H-6b); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero *Z,Z*): δ 7.44 (sa, 1 H, NH), 7.29-7.14 (m, 5 H, Ar), 7.18 (sa, 1 H, N'H), 5.31 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 4.72 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.70 (m, 1 H, ArCHa), 4.65 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-2), 4.59 (m, 1 H, ArCHb), 4.47 (d, 1 H, H-1), 3.70 (m, 2 H, H-7a, H-5), 3.19 (m, 1 H, H-7b), 3.17 (s, 3 H, OMe), 2.00-1.91 (3 s, 9 H, 3 MeCO), 1.75 (m, 1 H, H-6a), 1.56 (m, 1 H, H-6b); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero *E,Z*): δ 7.29-7.14 (m, 5 H, Ar), 6.94 (sa, 1 H, NH), 6.48 (sa, 1 H, N'H), 5.31 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 4.86 (d, 1 H, $J_{1,2} = 2.5$ Hz, H-1), 4.79 (dd, 1 H, $^2J_{\text{H,H}} = 14.5$ Hz, $J_{\text{ArCHa,N'H}} = 4.5$ Hz, ArCHa), 4.72 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.64 (m, 1 H, ArCHb), 4.61 (dd, 1 H, H-2), 3.70 (m, 1 H, H-5), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.17 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 2.00-1.91 (3 s, 9 H, 3 MeCO), 1.72 (m, 2 H, H-6a, H-6b).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 182.2 (CS), 170.0-169.8 (CO), 137.1-127.4 (Ar), 96.6 (C-1), 71.8 (C-4), 70.9 (C-2), 69.9 (C-3), 67.7 (C-5), 55.5 (OMe), 48.2 (ArCH_2), 41.4 (C-7), 30.0 (C-6), 20.6-20.5 (MeCO); ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 223 K, rotámero A): δ 95.7 (C-1), 71.5 (C-4), 70.6 (C-2), 69.3 (C-3), 68.8 (C-5), 55.0 (OMe), 46.4 (CH_2), 43.5 (C-7), 29.6 (C-6).

EM (ESI): m/z 521.1 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 505.1 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 483.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_8S$: C, 54.76; H, 6.27; N, 5.81. Encontrado: C, 54.63; H, 6.20; N, 5.58.

1,3-Bis-[N'-(metil 2,3,4-tri-O-acetil-6,7-didesoxi- α -D-gluco-piranosid-7-il)tioureidometil]benceno (18).

A una disolución de **116** (177 mg, 0.47 mmol, 1.1 eq) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió **111** (26.6 mg, 0.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1 \rightarrow AcOEt).

Rend.: 144 mg (83%); $R_f = 0.14$ (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = +92.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 251 nm (ϵ_{mM} 26.1).

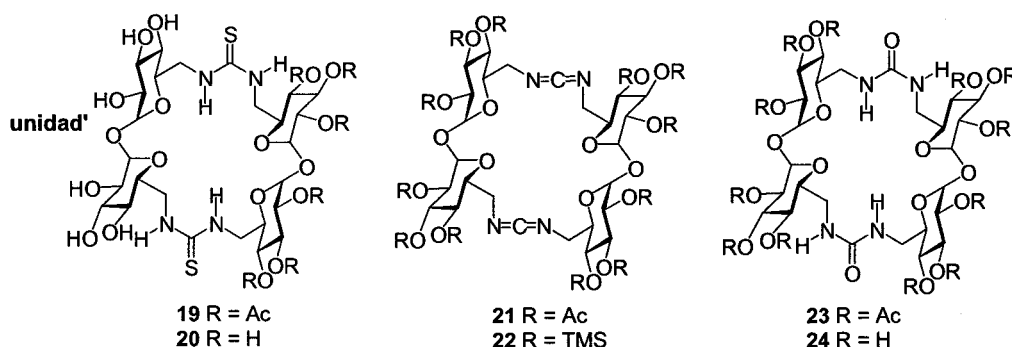
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 323 K): δ 7.33-7.15 (m, 4 H, Ar), 5.35 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.82 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.78 (m, 4 H, ArCH₂), 4.75 (dd, 2 H, H-2), 4.68 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 3.68 (td, 2 H, $J_{5,6b} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-5), 3.32 (m, 2 H, H-7a), 3.31 (s, 6 H, OMe), 3.12 (m, 2 H, H-7b), 2.03-1.95 (3 s, 18 H, 6 MeCO), 1.66 (m, 2 H, H-6a), 1.40 (m, 2 H, H-6b); 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 223 K, hélice A): δ 8.15 (m, 2 H, NH), 7.58 (m, 2 H, N'H), 7.28-6.94 (m, 4 H, Ar), 5.62 (dd, 2 H, $^2J_{H,H} = 16.0$ Hz, $J_{ArCHa,NH} = 9.7$ Hz, ArCHa), 5.31 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.9$ Hz, H-3), 4.96 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.82 (t, 2 H, H-2), 4.61 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4), 4.22 (da, 2 H, ArCHb), 3.45 (m, 2 H, H-5), 3.23 (m, 2 H, H-7a), 3.19 (s, 6 H, OMe), 2.13 (m, 2 H, H-7b), 2.12-1.94 (3 s, 18 H, 6 MeCO), 1.30 (m, 2 H, H-6a), 1.10 (m, 2 H, H-6b); 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 223 K, hélice B): δ 7.82 (m, 2 H, N'H), 7.67 (m, 2 H, NH), 7.28-6.94 (m, 4 H, Ar), 5.74 (dd, 2 H, $^2J_{H,H} = 16.0$ Hz, $J_{ArCHa,NH} = 9.9$ Hz, ArCHa), 5.31 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.9$ Hz, H-3), 4.77 (m, 2 H, H-1), 4.76 (m, 2 H, H-2), 4.67 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4), 4.22 (da, 2 H, ArCHb), 3.48 (m, 2 H, H-5), 3.22 (m, 2 H, H-7a), 3.18 (s, 6 H, OMe), 1.90 (m, 2 H, H-7b), 2.12-1.94 (3 s, 18 H, 6 MeCO), 1.30 (m, 2 H, H-6a), 1.16 (m, 2 H, H-6b);

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 182.7 (CS), 170.1-169.8 (CO), 138.8-126.4 (Ar), 96.6 (C-1), 71.8 (C-4), 71.0 (C-2), 70.0 (C-3), 67.4 (C-5), 55.5 (OMe), 48.1 (ArCH₂), 41.3 (C-7), 29.8 (C-6), 20.7-20.6 (MeCO).

EM (ESI): m/z 925.1 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 909.2 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 887.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{S}_2$: C, 51.46; H, 6.14; N, 6.32. Encontrado: C, 51.33; H, 6.08; N, 6.23.

Ciclotrehalanas diméricas.



Ciclotrehalana dimérica hemiacetilada (19).

A una disolución de 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (**182**, 200 mg, 0.59 mmol) en piridina (20 mL) se añadió 2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (**181**, 400 mg, 0.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN \rightarrow MeCN-H₂O 4:1). Rend.: 546 mg (92%); $R_f = 0.6$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:1:1); $[\alpha]_D = +159.0$ (c 1.0, MeOH).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 343 K): δ 7.42 (m, 2 H, NH), 7.04 (m, 2 H, N'H), 5.30 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.13 (m, 2 H, H-1), 5.00 (dd, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-2),

4.94 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.89 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1'), 4.69 (m, 2 H, OH-4'), 4.54 (m, 2 H, OH-2'), 4.50 (m, 2 H, OH-3'), 3.84 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.5$ Hz, H-5), 3.83 (m, 2 H, H-5'), 3.71 (m, 2 H, H-6a), 3.54 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3'), 3.50 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 16.5$ Hz, H-6'a), 3.42 (m, 2 H, H-6'b), 3.35 (bd, 2 H, H-2'), 3.29 (m, 2 H, H-6b), 3.06 (m, 2 H, H-4'), 2.05-1.92 (3 s, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, DMSO- d_6 , 343 K): δ 184.6 (CS), 169.9-169.5 (CO), 94.3 (C-1'), 90.4 (C-1), 72.9 (C-3'), 71.8 (C-2', C-4'), 71.3 (C-5'), 70.6 (C-3), 69.6 (C-2), 69.5 (C-4), 69.3 (C-5), 46.0 (C-6'), 44.7 (C-6), 21.0-20.7 (MeCO).

EM (FAB): m/z 1038 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{24}\text{S}_2$: C, 44.88; H, 5.55; N, 5.51; S, 6.31. Encontrado: C, 44.91; H, 5.36; N, 5.51; S, 6.16.

Bis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (20, CT2).

A una disolución de **19** (64 mg, 63 μmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.06 mL) hasta pH 9. Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H^+) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Duolite MB-6113 (H^+ , OH). La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido.

Rend.: 39 mg (81%); $R_f = 0.31$ (MeCN- H_2O - NH_4OH 6:3:1); $[\alpha]_D = +135.0$ (c 0.6, H_2O).

^1H RMN (500 MHz, D_2O , 363 K): δ 5.61 (d, 4 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 4.50 (ddd, 4 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 5.4$ Hz, $J_{5,6a} = 4.4$ Hz, H-5), 4.36 (t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 4.25 (m, 8 H, H-6a, H-6b), 4.17 (dd, 4 H, H-2), 3.92 (t, 4 H, H-4).

^{13}C RMN (75.5 MHz, D_2O , 358 K): δ 185.4 (CS), 96.3 (C-1), 75.7 (C-3), 74.2 (C-2), 73.9 (C-4), 73.8 (C-5), 47.9 (C-6).

UV (MeOH): λ_{max} 238 nm (ϵ_{mM} 33.1).

Análisis. Calculado para $C_{26}H_{44}N_4O_{18}S_2$: C, 40.83; H, 5.80; N, 7.33. Encontrado: C, 40.44; H, 5.51; N, 7.11.

Bis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (21).

El compuesto **20** (56 mg, 73 μ mol) se sometió a acetilación convencional a 0 °C y a una disolución del derivado per-*O*-acetilado resultante (**183**) en $H_2O-CH_2Cl_2$ (1:1, 6 mL) se añadió HgO (95 mg, 0.439 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró sobre celita y se concentró.

Rend.: 79 mg (90%).

Alternativamente, la carbodiimida **21** se obtuvo siguiendo el procedimiento siguiente: una disolución de 2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-diazido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (**201**, 289 mg, 0.45 mmol) en tolueno (15 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A continuación, se añadió **181** (304 mg, 0.45 mmol) y una disolución de TPP (267 mg, 1.02 mmol, 1.1 eq) en tolueno (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1 \rightarrow 3:1).

Rend.: 202 mg (37%); $R_f = 0.44$ (AcOEt-éter de petróleo 3:1); $[\alpha]_D = +173.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (KBr): ν_{max} 2146, 1755 cm^{-1} .

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.50 (t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.3$ Hz, H-3), 5.46 (d, 4 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 5.16 (dd, 4 H, H-2), 5.00 (t, 4 H, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, H-4), 3.94 (ddd, 4 H, $J_{5,6a} = 7.4$ Hz, $J_{5,6b} = 1.7$ Hz, H-5), 3.49 (dd, 4 H, $J_{6a,6b} = 13.7$ Hz, H-6a), 3.07 (dd, 4 H, H-6b), 2.13, 2.05, 2.04 (3s, 36 H, 12 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 170.0, 169.6, 169.5 (CO), 136.2 (NCN), 91.7 (C-1), 70.2 (C-5), 70.0 (C-3), 69.9 (C-4), 69.3 (C-2), 46.0 (C-6), 21.0, 20.7, 20.6 (MeCO).

EM (FAB): m/z 1223 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{30}$: C, 50.00; H, 5.37; N, 4.66. Encontrado: C, 49.80; H, 5.13; N, 4.56.

Bis-[N,N' -bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (22).

Una disolución de **20** (122 mg, 0.16 mmol) en piridina (20 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 6 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró. A una disolución del derivado per-*O*-trimetilsililado (**200**) en $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 10 mL) se añadió HgO (203 mg, 0.96 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró sobre celita y se concentró.

Rend.: 221 mg (88%); $R_f = 0.83$ (AcOEt-éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +105.6$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): ν_{max} 2134 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.94 (d, 4 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 3.87 (t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.81 (dt, 4 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, H-5), 3.43 (t, 4 H, H-4), 3.38 (dd, 4 H, H-2), 3.32 (d, 8 H, H-6), 0.16-0.11 (3s, 108 H, 12 Me_3Si).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 141.5 (NCN), 94.0 (C-1), 73.4 (C-3), 72.9 (C-2), 72.3 (C-4), 71.2 (C-5), 47.1 (C-6), 1.1-0.3 (Me_3Si).

EM (ESI): m/z 1601.3 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 1584.4 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{62}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{Si}_{12}$: C, 47.65; H, 8.77; N, 3.59. Encontrado: C, 47.80; H, 8.54; N, 3.41.

Bis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (23).

A una disolución de **21** (100 mg, 0.08 mmol) en acetona-agua 1:1 (5 mL), se añadió TFA (0.05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt→ AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3).

Rend.: 101 mg (97%); $R_f = 0.47$ (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3); $[\alpha]_D = +159.8$ (*c* 1.0, MeOH).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 333 K): δ 5.48 (t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3), 5.30 (m, 4 H, H-1), 5.17 (m, 4 H, H-2), 5.01 (m, 4 H, H-4), 3.84 (m, 4 H, H-5), 3.36 (da, 4 H, $J_{6a,6b} = 14.0$ Hz, H-6a), 3.06 (m, 4 H, H-6b), 2.11, 2.02, 2.00 (3s, 36 H, 12 MeCO).

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 333 K): δ 170.4, 170.3 (CO éster), 162.3 (CO urea), 90.5 (C-1), 70.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 40.4 (C-6), 19.4, 19.3, 19.2 (MeCO).

EM (FAB): m/z 1259 ($[M + Na]^+$).

Análisis. Calculado para C₅₀H₆₈N₄O₃₂: C, 48.54; H, 5.54; N, 4.53. Encontrado: C, 48.43; H, 5.38; N, 4.45.

Bis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (24).

A una disolución de **23** (81 mg, 0.065 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH hasta pH 9. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, apareció un precipitado blanco, se añadió agua (0.1 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 5 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻). Se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida.

Rend.: 41 mg (91%); $R_f = 0.47$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 5:3:5); $[\alpha]_D = +135.0$ (*c* 1.0, H₂O).

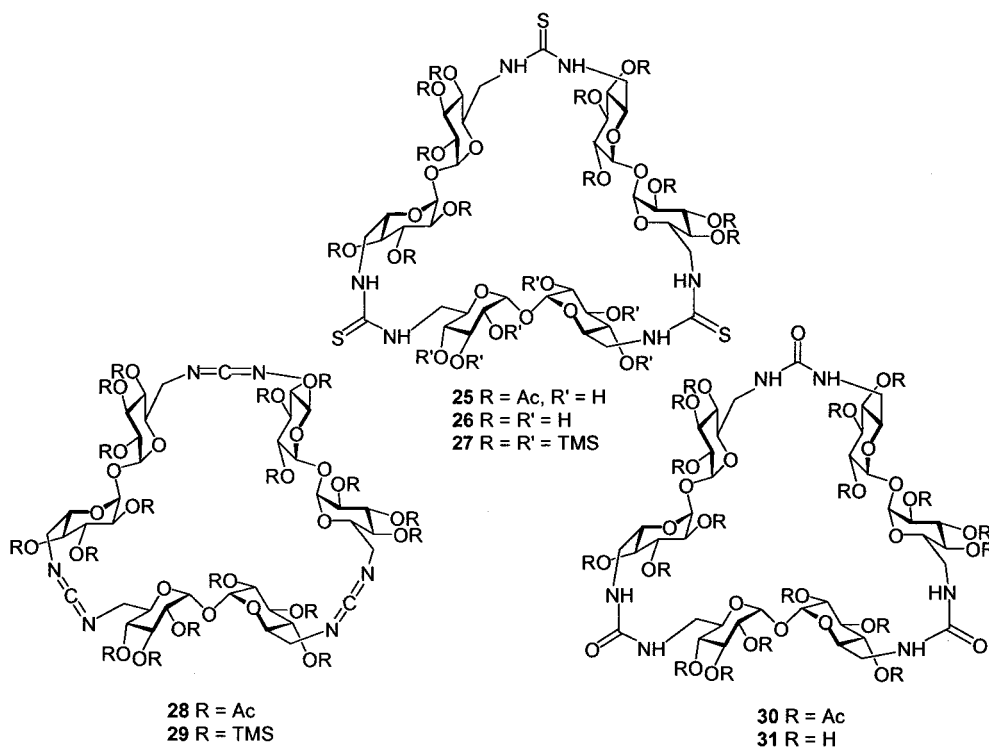
^1H RMN (500 MHz, D_2O): δ 5.06 (d, 4 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1), 3.84 (m, 4 H, H-5), 3.78 (t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 3.60 (dd, 4 H, H-2), 3.46 (dd, 4 H, $J_{6a,6b} = 14.7$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-6a), 3.30 (t, 4 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 3.27 (dd, 4 H, $J_{5,6b} = 8.0$ Hz, H-6b).

^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O): δ 161.7 (CO), 92.9 (C-1), 72.6 (C-3), 71.3 (C-2, C-4), 70.7 (C-5), 41.2 (C-6).

EM (FAB): m/z 755 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{20}$: C, 42.62; H, 6.05; N, 7.65. Encontrado: C, 42.45; H, 6.06; N, 7.46.

Ciclotrehalanas triméricas.



Ciclotrehalana trimérica hemiacetilada (25).

A una disolución de 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (**182**, 105 mg, 0.30 mmol) en piridina (10 mL) se añadió *N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalos-6-il)tiourea (**184**, 203 mg, 0.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3).

Rend.: 188 mg (76%). Las constantes físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en la literatura.⁸⁷

Tris-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (26, CT3).

A una disolución de **25** (188 mg, 0.11 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.13 mL) hasta pH 9. Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (3 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻). La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido.

Rend.: 126 mg (96%). Las constantes físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en la literatura.⁸⁷

Tris-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (27).

Una disolución de **26** (126.2 mg, 0.11 mmol) en piridina (8.6 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 3 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró obteniéndose el derivado trimetilsililado con rendimiento prácticamente cuantitativo.

Rend.: 267 mg (99%); $R_f = 0.35$ (AcOEt-éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +82.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 249.0 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 61.9$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 5.72 (m, 6 H, NH), 4.80 (d, 6 H, $J_{1,2} = 2.5$ Hz, H-1), 4.43 (m, 6 H, H-6a), 3.94 (t, 6 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.89 (ta, 6 H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 9.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.5$ Hz, H-5), 3.40 (dd, 6 H, H-2), 3.26 (t, 6 H, H-4), 3.05 (m, 6 H, H-6b), 0.20-0.13 (3 s, 162 H, 18 SiMe_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 183.2 (CS), 93.7 (C-1), 74.0 (C-4), 72.9 (C-3), 72.7 (C-2), 71.5 (C-5), 46.6 (C-6), 1.1-0.0 (SiMe_3).

EM (ESI): m/z 2415.0 ($[\text{M} - \text{TMS} + \text{K}]^+$), 2342.0 ($[\text{M} - 2 \text{TMS} + \text{K}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{93}\text{H}_{210}\text{N}_6\text{O}_{27}\text{S}_3\text{Si}_{18}$: C, 45.66; H, 8.65; N, 3.44. Encontrado: C, 45.69; H, 8.48; N, 3.41.

Tris-[*N,N*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (28).

El compuesto **26** (78 mg, 68 μmol) se sometió a acetilación convencional a 0 °C y a una disolución del macrociclo per-*O*-acetilado resultante (**196**) en $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 6 mL) se añadió HgO (129 mg, 0.612 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró sobre celita y se concentró.

Rend.: 103 mg (84%); $R_f = 0.78$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D = +105.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (KBr): ν_{max} 2143, 1753 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5.44 (t, 6 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.35 (d, 6 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1), 5.17 (dd, 6 H, H-2), 5.07 (t, 6 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.08 (m, 6 H, H-5), 3.38 (dd, 6 H, $J_{6a,6a} = 14.5$ Hz, $J_{5,6a} = 7.5$ Hz, H-6a), 3.06 (d, 6 H, H-6b), 2.08-2.01 (3s, 54 H, 18 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 170.2-169.5 (CO), 138.7 (NCN), 93.7 (C-1), 70.2 (C-3), 69.9 (C-5), 69.6 (C-4), 69.4 (C-2), 45.8 (C-6), 20.8-20.6 (MeCO).

EM (ESI): m/z 1839.5 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 1823.6 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 1801.6 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{75}\text{H}_{96}\text{N}_6\text{O}_{45}$: C, 50.00; H, 5.37; N, 4.66. Encontrado: C, 49.95; H, 5.47; N, 4.57.

Tris-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (29).

A una disolución de 27 (115 mg, 47 μmol) en $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 4 mL) se añadió HgO (89 mg, 0.42 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró sobre celita y se concentró.

Rend.: 80.4 mg (73%); $R_f = 0.61$ (AcOEt-éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +127.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (KBr): ν_{max} 2139 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.91 (d, 6 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 3.88 (t, 6 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.83 (m, 6 H, H-5), 3.51 (t, 6 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4), 3.42 (m, 12 H, H-6a, H-6b), 3.41 (dd, 6 H, H-2), 0.17-0.10 (3s, 162 H, 18 Me_3Si).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 139.6 (NCN), 94.2 (C-1), 73.5 (C-3), 72.7 (C-2), 71.9 (C-4), 71.5 (C-5), 46.3 (C-6), 1.1-0.2 (Me_3Si).

EM (ESI): m/z 2345.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{93}\text{H}_{204}\text{N}_6\text{O}_{27}\text{Si}_{18}$: C, 47.65; H, 8.77; N, 3.59. Encontrado: C, 47.62; H, 8.28; N, 3.44.

Tris-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (30).

A una disolución de **28** (50.5 mg, 0.028 mmol) en acetona-agua 1:1 (3 mL), se añadió TFA (0.05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt \rightarrow AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3).

Rend.: 47.3 mg (91%); $R_f = 0.50$ (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3); $[\alpha]_D = +136.6$ (*c* 1.0, MeOH).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 5.51 (t, 6 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.46 (d, 6 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 5.04 (dd, 6 H, H-2), 4.97 (t, 6 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 3.90 (ddd, 6 H, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5), 3.34 (dd, 6 H, $J_{6a,6b} = 14.0$ Hz, H-6a), 3.28 (dd, 6 H, H-6b), 2.14-2.01 (3s, 54 H, 18 MeCO).

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD): δ 171.9-171.2 (CO éster), 160.0 (CO urea), 92.6 (C-1), 71.5 (C-2), 71.4 (C-3), 70.9 (C-5), 70.7 (C-4), 40.6 (C-6), 20.8-20.6 (MeCO).

ESIMS: m/z 1877.6 ($[M + Na]^+$).

Análisis. Calculado para C₇₅H₁₀₂N₆O₄₈: C, 48.54; H, 5.54; N, 4.53. Encontrado: C, 48.41; H, 5.63; N, 4.53.

Tris-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (31).

A una disolución de **30** (39 mg, 21 μ mol) en MeOH (1 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH hasta pH 9. Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (1 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻). La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido con rendimiento cuantitativo.

Rend.: 23 mg (99%); $R_f = 0.48$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 5:3:5); $[\alpha]_D = +136.4$ (*c* 1.0, H₂O).

^1H RMN (500 MHz, D_2O): δ 5.04 (d, 6 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 3.72 (t, 6 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 3.70 (ddd, 6 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 6.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5), 3.53 (dd, 6 H, H-2), 3.45 (dd, 6 H, $J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, H-6a), 3.23 (t, 6 H, H-4), 3.22 (dd, 6 H, H-6b).

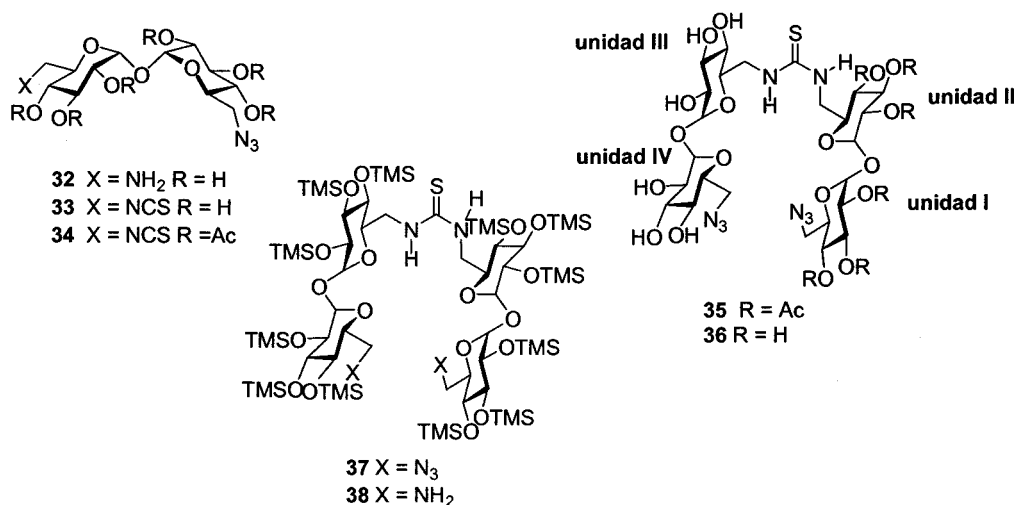
^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O): δ 160.8 (CO), 93.4 (C-1), 72.4 (C-3), 71.4 (C-5), 71.2 (C-2), 70.8 (C-4), 40.5 (C-6).

EM (ESI): m/z 1137.1 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 1121.2 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 569.1 ($[\text{M} + \text{K} + \text{H}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_{30}$: C, 42.62; H, 6.05; N, 7.65. Found: C, 42.44; H, 5.84; N, 7.52.

Ciclotrehalanas tetraméricas.

Precursores lineales.



6-Amino-6'-azido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (32).

A una mezcla de 6,6'-diazido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (197, 1.62 g, 4.12 mmol), Et_3N (1.15 mL, 2 eq) y 1,3-propanoditiol (0.04 mL, 0.1 eq) en isopropanol-DMF (2:1, 39 mL), se añadió NaBH_4 (171 mg, 1.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h, se añadió H_2O (5 mL) y se concentró a presión

reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:1:1 → 6:3:1).

Rend.: 613 mg (41%); $R_f = 0.41$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:3:1); $[\alpha]_D = +93.8$ (*c* 0.8, H₂O).

IR (KBr): $\nu_{\max} 2142 \text{ cm}^{-1}$.

¹H RMN (500 MHz, D₂O): δ 5.16 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4 \text{ Hz}$, H-1), 5.13 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5 \text{ Hz}$, H-1'), 3.94 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 8.8 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 3.5 \text{ Hz}$, H-5), 3.91 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 5.8 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 2.6 \text{ Hz}$, H-5'), 3.78 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$, H-3), 3.76 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$, H-3'), 3.61 (dd, 2 H, H-2, H-2'), 3.60 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.5 \text{ Hz}$, H-6'a), 3.48 (dd, 1 H, H-6'b), 3.38 (t, 1 H, H-4'), 3.37 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.1 \text{ Hz}$, H-6a), 3.31 (t, 1 H, H-4), 3.09 (dd, 1 H, H-6b).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O): δ 93.9 (C-1, C-1'), 72.4 (C-3'), 72.1 (C-3), 71.5 (C-4), 71.1 (C-5'), 71.0 (C-2'), 70.8 (C-2), 70.5 (C-4'), 68.3 (C-5), 51.0 (C-6'), 40.6 (C-6).

EM (FAB): m/z 387 ($[M + Na]^+$).

Análisis. Calculado para C₁₂H₂₂N₄O₉: C, 39.34; H, 6.05; N, 15.29. Encontrado: C, 39.26; H, 5.91; N, 14.79.

6-Azido-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalosa (33).

A una suspensión de **32** (250 mg, 0.68 mmol) y CaCO₃ (205 mg, 2.04 mmol, 3.0 eq) en agua-acetona 1:1 (5 mL), se añadió CCl₄ (0.08 mL, 1.02 mmol, 1.5 eq) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -10 °C, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3).

Rend.: 142 mg (51%); $R_f = 0.48$ (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3); $[\alpha]_D = +104.0$ (*c* 1.0, MeOH).

IR (KBr): $\nu_{\max} 2108 \text{ cm}^{-1}$.

¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ 5.13 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.0 \text{ Hz}$, H-1), 5.12 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.0 \text{ Hz}$, H-1'), 4.02 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6b} = 4.5 \text{ Hz}$, $J_{5,6a} = 3.0 \text{ Hz}$, H-5'), 4.01 (ddd, 1

H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 5.5$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-5), 3.78 (m, 2 H, H-6'a, H-6'b), 3.77 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3'), 3.74 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 3.51 (dd, 1 H, H-2'), 3.50 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6a), 3.49 (dd, 1 H, H-2), 3.40 (dd, 1 H, H-6b), 3.30 (t, 1 H, H-4), 3.29 (t, 1 H, H-4).

^{13}C RMN (125.7 MHz, MeOD): δ 134.0 (NCS), 95.8 (C-1'), 95.6 (C-1), 74.4 (C-3), 74.3 (C-3'), 73.1 (C-2, C-2'), 72.6 (C-4, C-4'), 71.9 (C-5, C-5'), 52.6 (C-6), 47.1 (C-6').

EM (ESI): m/z 430.9 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 409.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: C, 38.23; H, 4.94; N, 13.72. Encontrado: C, 38.35; H, 4.94; N, 13.61.

2,3,4,2',3',4'-Hexa-O-acetil-6-azido-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalosa (34).

Se obtuvo por acetilación convencional de 33 (139 mg, 0.34 mmol) a 0 °C seguida de purificación por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2 \rightarrow 2:1).

Rend.: 222 mg (99%); $R_f = 0.30$ (AcOEt-éter de petróleo 1:1); $[\alpha]_D = +144.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (KBr): ν_{max} 2103 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5.47 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.9$ Hz, H-3'), 5.42 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.9$ Hz, H-3), 5.33 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1, H-1'), 5.11 (dd, 1 H, H-2), 5.07 (dd, 1 H, H-2'), 4.98 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4), 4.95 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4'), 4.12 (ddd, 1 H, $J_{5,6a} = 6.7$ Hz, $J_{5,6b} = 3.3$ Hz, H-5'), 4.07 (ddd, 1 H, $J_{5,6a} = 7.4$ Hz, $J_{5,6b} = 2.3$ Hz, H-5), 3.64 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.8$ Hz, H-6'a), 3.50 (dd, 1 H, H-6'b), 3.35 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.3$ Hz, H-6a), 3.14 (dd, 1 H, H-6b), 2.10-2.00 (6 s, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 170.3-169.7 (CO), 136.6 (NCS), 93.6 (C-1'), 93.4 (C-1), 70.4 (C-3, C-4'), 70.3 (C-5), 70.0 (C-2'), 69.9 (C-3', C-4), 69.8 (C-2), 69.0 (C-5'), 51.3 (C-6), 46.4 (C-6'), 21.0 (MeCO).

EM (FAB): m/z 683 ($[M + Na]^+$).

Análisis. Calculado para $C_{25}H_{32}N_4O_{15}S$: C, 45.45; H, 4.88; N, 8.48. Encontrado: C, 45.21; H, 4.51; N, 8.44.

***N*-(6'-azido-6'-desoxi- α,α' -trehalos-6-il)-*N'*-(2,3,4,2',3',4'-tetra-*O*-acetil-6'-azido-6'-desoxi- α,α' -trehalos-6-il)tiourea (35).**

A una disolución de **32** (107 mg, 0.29 mmol) en piridina (10 mL), se añadió **34** (193 mg, 0.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN-H₂O MeCN \rightarrow 10:1).

Rend.: 232 mg (78%); $R_f = 0.34$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1); $[\alpha]_D = +134.3$ (c 1.0, MeOH).

IR (KBr): ν_{\max} 3443, 2106, 1750 cm^{-1} .

UV (MeOH): λ_{\max} 270.0 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 9.1$).

¹H RMN (500 MHz, MeOD): δ 5.47 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3^{II}), 5.43 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.38 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 5.35 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1^{II}), 5.10 (m, 1 H, H-1^{IV}), 5.09 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1^{III}), 5.07 (dd, 2 H, H-2, H-2^{II}), 5.02 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.94 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4^{II}), 4.08 (m, 1 H, H-6^{III}a), 4.05 (ddd, 1 H, $J_{5,6a} = 7.0$ Hz, $J_{5,6b} = 2.5$ Hz, H-5), 3.99 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 6.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5^{IV}), 3.98 (ddd, 1 H, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, $J_{5,6b} = 2.0$ Hz, H-5^{II}), 3.91 (dt, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 4.0$ Hz, H-5^{III}), 3.79 (m, 1 H, H-6^{III}b), 3.77 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{III}), 3.75 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{IV}), 3.53 (dd, 1 H, H-2^{III}), 3.51 (dd, 1 H, H-2^{IV}), 3.49 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6^{IV}a), 3.45 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6a), 3.44 (m, 1 H, H-6^{II}a), 3.40 (dd, 1 H, H-6^{IV}b), 3.31 (m, 1 H, H-6^{II}b), 3.30 (dd, 1 H, H-6b), 3.29 (t, 1 H, H-4^{IV}), 3.25 (t, 1 H, H-4^{III}), 2.09-1.99 (5 s, 18 H, 6 MeCO).

¹³C RMN (125.7 MHz, MeOD): δ 185.1 (CS), 171.8-171.3 (CO), 95.5 (C-1^{IV}), 95.4 (C-1^{III}), 93.2 (C-1^{II}), 93.1 (C-1), 74.3 (C-3^{III}, C-3^{IV}), 73.0 (C-2^{III}, C-2^{IV}, C-5^{IV}), 72.6 (C-4^{III},

C-4^{IV}), 71.4 (C-3), 71.3 (C-2, C-2^{II}, C-3^{II}, C-5), 71.1 (C-5^{II}, C-5^{III}), 70.9 (C-4^{II}), 70.8 (C-4), 52.6 (C-6^{IV}), 51.9 (C-6), 45.9, 46.5 (C-6^{II}, C-6^{III}), 20.9-20.6 (MeCO).

EM (ESI): m/z 1049.3 ([M + Na]⁺).

Análisis. Calculado para C₃₇H₅₄N₈O₂₄S: C, 43.27; H, 5.30; N, 10.91. Encontrado: C, 43.04; H, 5.29; N, 10.82.

***N,N'*-Bis-(6'-azido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6-il)tiourea (36).**

A una disolución de **35** (169 mg, 0.16 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.1 mL) hasta pH 9. Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (1 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Duolite MB-6113 (H⁺, OH⁻). La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido.

Rend.: 127 mg (99%); R_f = 0.63 (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:3:1); $[\alpha]_D$ = +220.2 (*c* 0.8, H₂O).

UV (H₂O): λ_{\max} 238 nm (ϵ_{mM} = 12.1).

¹H RMN (500 MHz, D₂O, 313 K): δ 5.28 (d, 2 H, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, H-1), 5.23 (m, 2 H, H-1'), 4.07 (ddd, 2 H, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, $J_{5,6b}$ = 6.5 Hz, $J_{5,6a}$ = 2.5 Hz, H-5'), 4.04 (m, 2 H, H-5), 3.99 (m, 2 H, H-6a), 3.94 (t, 2 H, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, H-3), 3.93 (t, 2 H, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 9.5 Hz, H-3'), 3.78 (dd, 2 H, H-2), 3.77 (dd, 2 H, $J_{1,2}$ = 3.0 Hz, H-2'), 3.76 (m, 2 H, H-6'a), 3.75 (m, 2 H, H-6b), 3.66 (dd, 2 H, $J_{6a,6b}$ = 13.5 Hz, H-6'b), 3.55 (t, 2 H, H-4'), 3.45 (t, 2 H, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, H-4).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O, 313 K): δ 182.7 (CS), 93.9 (C-1), 93.8 (C-1'), 72.7 (C-3, C-3'), 71.4 (C-5'), 71.3 (C-4, C-5), 71.2 (C-2, C-2'), 70.9 (C-4'), 51.3 (C-6'), 45.2 (C-6).

EM (ESI): m/z 797 ([M + Na]⁺), 775 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₂₅H₄₂N₈O₁₈S: C, 38.76; H, 5.46; N, 14.46. Encontrado: C, 38.75; H, 5.15; N, 14.14.

***N,N'*-Bis-(6'-azido-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6-il)tiourea (37).**

Una disolución de **36** (258 mg, 0.33 mmol) en piridina (10.5 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 6 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Et₂O-éter de petróleo 1:15 → 1:9).

Rend.: 400 mg (74%); $R_f = 0.41$ (Et₂O-éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +105.7$ (*c* 0.9, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 250 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 13.8$).

IR (KBr): ν_{\max} 3417, 2101 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.01 (m, 2 H, NH), 4.89 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.85 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1'), 3.93 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5'), 3.91 (m, 2 H, H-5), 3.88 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.86 (m, 2 H, H-6a), 3.83 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3'), 3.41 (dd, 2 H, H-2), 3.40 (dd, 2 H, H-2'), 3.38 (t, 2 H, H-4'), 3.37 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6'a), 3.33 (dd, 2 H, H-6'b), 3.29 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4), 3.28 (m, 2 H, H-6b), 0.15-0.12 (6 s, 108 H, 12 SiMe₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): δ 183.6 (CS), 94.4 (C-1'), 94.3 (C-1), 73.4 (C-4), 73.2 (C-3'), 73.0 (C-3), 72.7 (C-2'), 72.6 (C-4'), 72.5 (C-2), 72.4 (C-5'), 71.3 (C-5), 51.6 (C-6'), 46.0 (C-6), 1.3-0.1 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 1678.4 ([M + K]⁺), 1663.4 ([M + Na]⁺).

Análisis. Calculado para C₆₁H₁₃₈N₈O₁₈SSi₁₂: C, 44.65; H, 8.48; N, 6.83. Encontrado: C, 44.57; H, 8.22; N, 6.74.

***N,N'*-Bis-(6'-amino-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6-il)tiourea (38).**

A una disolución de la azida 37 (390 mg, 0.24 mmol) en una mezcla de dioxano-MeOH (5:1, 6 mL) se añadió TPP (375 mg, 1.43 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación, se añadió hidróxido amónico concentrado (30%, 0.5 mL) y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 16 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 50:1 → 20:1).

Rend.: 374 mg (99%); $R_f = 0.40$ (CH₂Cl₂-MeOH 9:1); $[\alpha]_D = +91.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 250 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 15.6$).

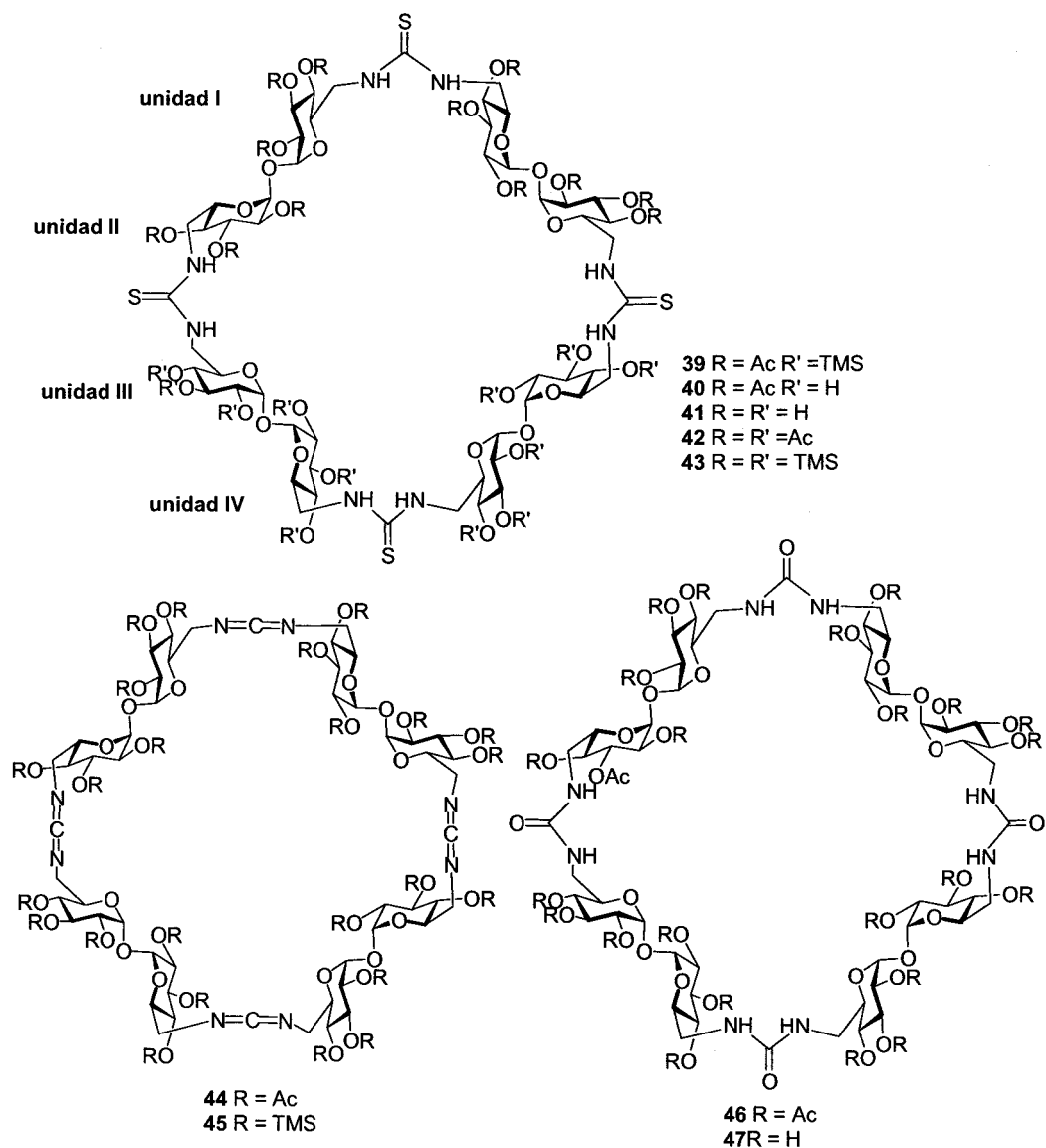
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 6.10 (m, 2 H, NH), 4.88 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.83 (d, 2 H, $J_{1,2} = 2.5$ Hz, H-1'), 3.91 (m, 2 H, H-5), 3.90 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.88 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3'), 3.82 (m, 2 H, H-6a), 3.70 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5',6'b} = 5.0$ Hz, $J_{5',6a} = 3.0$ Hz, H-5'), 3.40 (dd, 2 H, H-2), 3.39 (dd, 2 H, H-2'), 3.37 (t, 2 H, H-4'), 3.30 (m, 2 H, H-6b), 3.29 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4), 2.90 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6'a), 2.74 (dd, 2 H, H-6'b), 1.26 (m, 4 H, NH₂), 0.16-0.10 (6 s, 108 H, 12 SiMe₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 184.0 (CS), 94.2 (C-1'), 93.9 (C-1), 73.9 (C-5'), 73.5 (C-4), 73.3 (C-3'), 73.2 (C-3), 72.9 (C-2'), 72.8 (C-2), 72.5 (C-4'), 71.3 (C-5), 46.1 (C-6), 42.5 (C-6'), 1.1-0.2 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 1611.6 ([M + Na]⁺), 1589.6 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₆₁H₁₄₂N₄O₁₈SSi₁₂: C, 46.11; H, 9.01; N, 3.53. Encontrado: C, 46.10; H, 8.63; N, 3.54.

Ciclotrehalanas tetraméricas.



Ciclotrehalana tetramérica (39).

La ciclotrehalana **39** se obtuvo mediante reacción de acoplamiento de **38** (286 mg, 0.18 mmol) y *N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato-

α,α' -trehalos-6-il)tiourea (**184**, 237 mg, 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (24 mL) a temperatura ambiente durante 14 h seguida de purificación por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1 \rightarrow 3:1, conteniendo 0.5% de Et_3N).

Rend.: 364 mg (70%); $R_f = 0.57$ (CH_2Cl_2 -MeOH 20:1); $[\alpha]_D = +125.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 250 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 60.0$).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 5.46 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.45 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3^{II}), 5.31 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{II}), 5.29 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 5.02 (dd, 2 H, H-2^{II}), 4.98 (dd, 2 H, H-2), 4.96 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1^{IV}), 4.94 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1^{III}), 4.90 (dd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4^{II}), 4.87 (dd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.45 (da, 4 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6^{III}a, H-6^{IV}a), 4.21 (da, 4 H, $J_{6a,6b} = 14.0$ Hz, H-6a, H-6^{II}a), 3.99 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3^{III}), 3.98 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3^{IV}), 3.95 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 8.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.5$ Hz, H-5), 3.92 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 8.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.5$ Hz, H-5^{II}), 3.91 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 7.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{III}), 3.90 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 7.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{IV}), 3.49 (dd, 2 H, H-2^{IV}), 3.46 (dd, 2 H, H-2^{III}), 3.30 (t, 2 H, H-4^{IV}), 3.29 (t, 2 H, H-4^{III}), 3.27 (dd, 4 H, H-6b, H-6^{II}b), 3.11 (dd, 2 H, H-6^{III}b), 3.10 (dd, 2 H, H-6^{IV}b), 2.10-1.96 (6 s, 36 H, 12 MeCO), 0.19-0.14 (5 s, 108 H, 12 SiMe₃).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 185.7, 185.4 (CS), 171.8-171.5 (CO), 95.1 (C-1^{III}, C-1^{IV}), 92.4 (C-1, C-1^{II}), 75.4 (C-4^{III}, C-4^{IV}), 74.5 (C-3^{III}, C-3^{IV}), 74.2 (C-2^{III}), 74.1 (C-2^{IV}), 73.7 (C-5^{IV}), 73.3 (C-5^{III}), 71.5 (C-3^{II}), 71.4 (C-3), 71.3 (C-2, C-2^{II}, C-4, C-4^{II}), 71.2 (C-5), 71.1 (C-5^{II}), 48.8, 48.2 (C-6^{III}, C-6^{IV}), 46.1, 45.9 (C-6, C-6^{II}), 21.2-20.6 (MeCO), 1.6-0.5 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 2938.7 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 2921.7 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{112}\text{H}_{208}\text{N}_8\text{O}_{48}\text{S}_4\text{Si}_{12}$: C, 46.38; H, 7.23; N, 3.86. Encontrado: C, 46.41; H, 7.34; N, 3.88.

Ciclotrehalana tetramérica (40).

El compuesto **39** (200 mg, 0.069 mmol) se trató con AcOH acuoso al 10% (0.17 mL) en CH₂Cl₂-MeOH-H₂O (4:3:1, 8 mL) a 60 °C durante 4 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y las trazas de AcOH se eliminaron por coevaporación con agua.

Rend.: 128 mg (91%); $R_f = 0.35$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:1:1); $[\alpha]_D = +82.2$ (*c* 0.6, MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} 241 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 93.9$).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 5.48 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.45 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{II}), 5.40 (da, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 5.38 (m, 2 H, H-1^{II}), 5.12 (dd, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-2^{II}), 5.11 (d, 4 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{III}, H-1^{IV}), 5.02 (dd, 2 H, H-2), 4.93 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4^{II}), 4.92 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 4.20 (m, 4 H, H-6a, H-6^{II}a), 4.00 (m, 2 H, H-5), 3.95 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, $J_{5,6a} = 4.0$ Hz, H-5^{IV}), 3.93 (m, 2 H, H-6^{IV}a), 3.88 (m, 4 H, H-5^{II}, H-5^{III}), 3.87 (m, 2 H, H-6^{III}a), 3.79 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{III}), 3.78 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{IV}), 3.75 (m, 2 H, H-6^{II}b), 3.70 (m, 2 H, H-6^{IV}b), 3.56 (dd, 2 H, H-2^{III}), 3.49 (dd, 2 H, H-2^{IV}), 3.29 (m, 4 H, H-6b, H-6^{II}b), 3.24 (t, 4 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4^{III}, H-4^{IV}), 2.07-1.98 (6 s, 36 H, 12 MeCO).

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 184.0 (CS), 170.7-170.6 (CO), 93.9 (C-1^{III}, C-1^{IV}), 90.9 (C-1, C-1^{II}), 72.9 (C-3^{IV}), 72.6 (C-3^{III}), 71.9 (C-2^{IV}), 71.6 (C-2^{III}), 71.5 (C-5, C-5^{II}), 71.2 (C-4^{III}, C-4^{IV}), 70.2 (C-2, C-3^{II}, C-4, C-5^{III}, C-5^{IV}), 70.0 (C-3), 69.9 (C-2^{II}), 69.8 (C-4^{II}), 44.7 (C-6, C-6^{II}, C-6^{III}, C-6^{IV}), 19.8-19.2 (MeCO).

EM (ESI): m/z 2072.5 ([M + K]⁺), 2055.5 ([M + Na]⁺), 2033.5 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₇₆H₁₁₂N₈O₄₈S₄: C, 44.88; H, 5.55; N, 5.51. Encontrado: C, 44.71; H, 5.40; N, 5.47.

Tetraquis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (41, CT4).

A una disolución de **40** (104 mg, 0.05 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.06 mL) hasta pH 9. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (3 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 80 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Amberlite MB-9L. La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido.

Rend.: 57 mg (73%); $R_f = 0.43$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 5:3:5); $[\alpha]_D = +123.4$ (*c* 1.0, H₂O).

UV (H₂O): λ_{\max} 238 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 47.6$).

¹H RMN (500 MHz, D₂O, 323 K): δ 5.35 (d, 8 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.15 (m, 8 H, H-5), 4.06 (t, 8 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.12-3.81 (m, 16 H, H-6a, H-6b), 3.88 (dd, 8 H, H-2), 3.58 (t, 8 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O, 323 K): δ 182.1 (CS), 94.0 (C-1) 72.8 (C-3), 71.5 (C-2, C-4, C-5), 45.5 (C-6).

EM (ESI): m/z 1551.0 ([M + Na]⁺).

Análisis. Calculado para C₅₂H₈₈N₈O₃₆S₄: C, 40.83; H, 5.80; N, 7.33. Encontrado: C, 40.73; H, 5.61; N, 7.12.

Tetraquis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (42).

Se obtuvo por acetilación convencional de **40** (281 mg, 138 μ mol) a 0 °C seguida de purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 50:1 → 20:1).

Rend.: 313 mg (89%); $R_f = 0.67$ (CH₂Cl₂-MeOH 9:1); $[\alpha]_D = +156.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 250 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 50.1$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 6.46 (m, 8 H, NH), 5.46 (t, 8 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3), 5.39 (m, 8 H, H-1), 5.00 (m, 8 H, H-2), 4.97 (t, 8 H, $J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-4), 3.90 (m, 8 H, H-6a), 3.89 (m, 8 H, H-5), 3.41 (m, 8 H, H-6b), 2.09-2.01 (3 s, 72 H, 24 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 184.8 (CS), 170.5-169.7 (CO), 92.1 (C-1), 70.3 (C-2), 69.7 (C-3), 69.4 (C-4, C-5), 44.7 (C-6), 20.8-20.6 (MeCO).

EM (ESI): m/z 2576.1 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 1288.1 ($[\text{M} + \text{K} + \text{H}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{100}\text{H}_{136}\text{N}_8\text{O}_{60}\text{S}_4$: C, 47.32; H, 5.40; N, 4.41. Encontrado: C, 47.20; H, 5.41; N, 4.34.

Tetraquis-[N,N' -bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (43).

Una disolución de **41** (114 mg, 74 μmol) en piridina (15 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 5.2 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:8 \rightarrow 1:5).

Rend.: 151 mg (63%); $R_f = 0.51$ (AcOEt-éter de petróleo 1:5); $[\alpha]_D = +103.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 250 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 116.4$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 5.94 (m, 8 H, NH), 4.84 (d, 8 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 3.96 (td, 8 H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 9.0$ Hz, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, H-5), 3.90 (t, 8 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.74 (m, 8 H, H-6a), 3.46 (m, 8 H, H-6b), 3.38 (dd, 8 H, H-2), 3.34 (t, 8 H, H-4), 0.18-0.13 (3 s, 216 H, 24 SiMe_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 184.1 (CS), 94.7 (C-1) 73.4 (C-4), 73.2 (C-3), 72.8 (C-2), 71.4 (C-5), 45.8 (C-6), 1.2-0.3 (SiMe_3).

EM (ESI): m/z 3282.7 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $C_{124}H_{280}N_8O_{36}S_4Si_{24}$: C, 45.66; H, 8.65; N, 3.44. Encontrado: C, 45.56; H, 8.55; N, 3.40.

Tetraquis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (44).

A una disolución de **42** (289 mg, 114 μ mol) en $H_2O-CH_2Cl_2$ (1:1, 14 mL) se añadió HgO (289 mg, 1.33 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró sobre celita y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 100:1, conteniendo 0.5% de Et_3N).

Rend.: 130.4 mg (48%); $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2 -MeOH 20:1); $[\alpha]_D = +131.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR: ν_{max} 2142, 1755 cm^{-1} .

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.46 (t, 8 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.29 (d, 8 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 5.03 (dd, 8 H, H-2), 4.90 (t, 8 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4), 3.83 (ddd, 8 H, $J_{5,6a} = 7.9$ Hz, $J_{5,6b} = 3.2$ Hz, H-5), 3.42 (dd, 8 H, $J_{6a,6b} = 13.4$ Hz, H-6a), 3.15 (dd, 8 H, H-6b), 2.09-2.01 (3 s, 72 H, 24 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ 169.9-169.7 (CO), 138.7 (NCN), 91.5 (C-1) 70.6 (C-3), 69.9 (C-5), 69.8 (C-4), 69.4 (C-2), 47.1 (C-6), 20.8-20.7 (MeCO).

EM (ESI): m/z 2440.6 ($[M + K]^+$), 2423.6 ($[M + Na]^+$), 1239.9 ($[M + 2K]^{2+}$), 1231.4 ($[M + Na + K]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $C_{100}H_{128}N_8O_{60}$: C, 50.00; H, 5.37; N, 4.66. Encontrado: C, 49.85; H, 5.23; N, 4.55.

Tetraquis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (45).

A una disolución de **43** (135 mg, 41 μmol) en $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 5 mL) se añadió HgO (104 mg, 0.49 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró sobre celita y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt -éter de petróleo 1:15 \rightarrow 1:9). Rend.: 36.8 mg (29%); $R_f = 0.73$ (AcOEt -éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +138.9$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

IR (KBr): ν_{max} 2139 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.90 (d, 8 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 3.87 (t, 8 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.85 (m, 8 H, H-5), 3.51 (t, 8 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4), 3.45 (d, 16 H, $J_{5,6} = 2.5$ Hz, H-6a, H-6b), 3.41 (dd, 8 H, H-2), 0.17-0.11 (3 s, 216 H, 24 SiMe_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 139.3 (NCN), 94.9 (C-1) 73.5 (C-3), 72.7 (C-2), 71.9 (C-4), 71.5 (C-5), 46.4 (C-6), 1.1-0.2 (SiMe_3).

EM (ESI): m/z 3162.4 ($[\text{M} + \text{K}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{124}\text{H}_{272}\text{N}_8\text{O}_{36}\text{Si}_{24}$: C, 47.65; H, 8.77; N, 3.59. Encontrado: C, 47.70; H, 8.63; N, 3.45.

Tetraquis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (46).

A una disolución de **44** (45 mg, 19 μmol) en acetona-agua 2:1 (6.0 mL), se añadió TFA (0.05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ($\text{AcOEt} \rightarrow \text{AcOEt}-\text{EtOH}$ 20:1).

Rend.: 22.7 mg (49%); $R_f = 0.56$ ($\text{AcOEt}-\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ 45:5:3); $[\alpha]_D = +144.4$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.44 (t, 8 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.9$ Hz, H-3), 5.31 (d, 8 H, $J_{1,2} = 2.8$ Hz, H-1), 4.93 (m, 8 H, H-2), 4.92 (t, 8 H, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H-4), 3.78 (m, 8 H, H-5), 3.49 (da, 8 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6a), 3.06 (dd, 8 H, $J_{5,6b} = 6.6$ Hz, H-6b), 2.04-2.00 (2 s, 72 H, 24 MeCO).

^{13}C RMN (100.6 MHz, CDCl_3): δ 172.8-172.2 (CO éster), 160.3 (CO urea), 93.9 (C-1), 72.4 (C-2), 72.0 (C-3), 71.9 (C-5), 71.8 (C-4), 42.4 (C-6), 23.0 (MeCO).

ESIMS: m/z 2495.7 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 1259.4 ($[\text{M} + 2\text{Na}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{100}\text{H}_{136}\text{N}_8\text{O}_{64}$: C, 48.54; H, 5.54; N, 4.53. Encontrado: C, 48.47; H, 5.71; N, 4.37.

Tetraquis-[N,N' -bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (47).

A una disolución de 46 (22.7 mg, 9.2 μmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.06 mL) hasta pH 9. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (3 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 80 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H^+) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Amberlite MB-9L. La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido.

Rend.: 11.3 mg (84%); $R_f = 0.41$ (iPrOH-AcOH- H_2O 2:1:1); $[\alpha]_D = +108.0$ (c 1.0, H_2O).

^1H RMN (500 MHz, D_2O , 313 K): δ 5.18 (d, 8 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 3.88 (t, 8 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.6$ Hz, H-3), 3.87 (m, 8 H, H-5), 3.68 (dd, 8 H, H-2), 3.58 (dd, 8 H, $J_{6a,6b} = 14.6$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-6a), 3.40 (dd, 8 H, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, H-6b), 3.39 (t, 8 H, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-4).

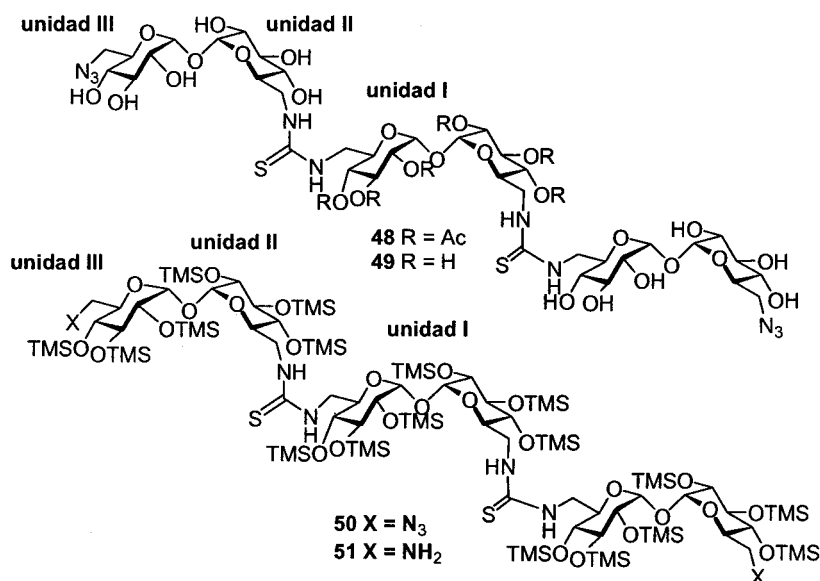
^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O , 313 K): δ 161.1 (CO), 93.5 (C-1) 72.7 (C-3), 71.4 (C-2, C-5), 71.3 (C-4), 40.9 (C-6).

EM (ESI): m/z 752.2 ($[\text{M} + \text{K} + \text{H}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $C_{52}H_{88}N_8O_{40}$: C, 42.62; H, 6.05; N, 7.65. Encontrado: C, 42.34; H, 6.03; N, 7.53.

Ciclotrehalanas pentaméricas.

Precursores lineales.



Precursor lineal (48).

A una disolución de 2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (**181**, 200 mg, 0.30 mmol) en piridina (15 mL) se añadió **32** (238 mg, 0.65 mmol, 1.1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN \rightarrow MeCN-H₂O 10:1).

Rend.: 317 mg (75%); $R_f = 0.35$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:1:1); $[\alpha]_D = +111.0$ (c 1.0, MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} 242 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 28.6$).

IR (KBr) ν_{\max} 2108, 1749 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 5.46 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.33 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1), 5.09 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{II}), 5.08 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{III}), 5.06 (dd, 2 H, H-2), 4.93 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.00 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5^{III}), 3.99 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 7.5$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5), 3.98 (m, 2 H, H-6a), 3.94 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{II}), 3.79 (m, 2 H, H-6^{II}a), 3.78 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{II}), 3.76 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{III}), 3.69 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6^{II}b), 3.54 (dd, 2 H, H-2^{II}), 3.53 (m, 2 H, H-6b), 3.52 (dd, 2 H, H-2^{III}), 3.51 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6^{III}a), 3.41 (dd, 2 H, H-6^{III}b), 3.30 (t, 2 H, H-4^{III}), 3.25 (t, 2 H, H-4^{II}), 2.10-1.98 (3 s, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 184.0 (CS), 170.4-170.1 (CO éster), 94.5 (C-1^{III}), 94.3 (C-1^{II}), 90.9 (C-1), 73.1 (C-3^{III}), 72.9 (C-3^{II}), 71.8 (C-2^{III}), 71.7 (C-2^{II}), 71.6 (C-5^{III}), 71.4 (C-4^{II}), 71.3 (C-4^{III}), 71.2 (C-5^{II}), 70.3 (C-3), 70.0 (C-2), 69.8 (C-4), 69.4 (C-5), 51.5 (C-6^{III}), 45.0 (C-6^{II}), 44.6 (C-6), 19.5-19.2 (MeCO).

EM (ESI): m/z 727.0 ($[\text{M} + 2 \text{Na}]^{2+}$), 704.0 ($[\text{M} + 2 \text{H}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{76}\text{N}_{10}\text{O}_{33}\text{S}_2$: C, 42.61; H, 5.44; N, 9.94. Encontrado: C, 42.38; H, 5.33; N, 9.81.

Precursor lineal (49).

A una disolución de **48** (316.6 mg, 0.22 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.13 mL) hasta pH 9. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (3 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H^+) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Amberlite MB-9L. La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido con rendimiento cuantitativo.

Rend.: 260 mg (99%); $R_f = 0.34$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:3:1); $[\alpha]_D = +97.5$ (c 0.8, H₂O).

UV (H₂O): λ_{\max} 238 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 22.6$).

¹H RMN (500 MHz, D₂O, 323 K): δ 5.41 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{II}), 5.37 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{III}), 5.34 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.20 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{5,6b} = 7.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{III}), 4.18 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, $J_{5,6b} = 7.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{II}), 4.17 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 6.0$ Hz, $J_{5,6a} = 4.0$ Hz, H-5), 4.08 (m, 2 H, H-6^{IIa}), 4.07 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{II}), 4.06 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.05 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3^{III}), 4.01 (m, 2 H, H-6a), 3.90 (m, 4 H, H-2^{II}, H-2^{III}), 3.88 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6^{IIIa}), 3.87 (dd, 2 H, H-2), 3.86 (m, 4 H, H-6b, H-6^{IIb}), 3.78 (dd, 2 H, H-6^{IIIb}), 3.68 (t, 2 H, H-4^{III}), 3.59 (t, 2 H, H-4^{II}), 3.58 (t, 2 H, H-4).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O, 323 K): δ 182.0 (CS), 94.2 (C-1^{II}), 94.1 (C-1^{III}), 94.0 (C-1), 72.9 (C-3^{III}), 72.8 (C-3, C-3^{II}), 71.6 (C-5, C-5^{II}, C-5^{III}), 71.5 (C-2, C-2^{II}, C-2^{III}), 71.4 (C-4, C-4^{II}), 71.1 (C-4^{III}), 51.5 (C-6^{III}), 45.4 (C-6, C-6^{II}).

EM (ESI): m/z 1195.2 ([M + K]⁺), 1179.3 ([M + Na]⁺), 1157.3 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₃₈H₆₄N₁₀O₂₇S₂: C, 39.44; H, 5.58; N, 12.11. Encontrado: C, 39.06; H, 5.26; N, 11.89.

Precursor lineal (50).

Una disolución de **49** (235 mg, 0.20 mmol) en piridina (10 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 6 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Et₂O-éter de petróleo 1:9).

Rend.: 400 mg (80%); $R_f = 0.39$ (Et₂O-éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +99.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 250 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 22.7$).

IR (KBr): ν_{\max} 3416, 2101 cm⁻¹.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 5.91 (m, 2 H, NH), 5.88 (m, 2 H, $\text{N}^{\text{II}}\text{H}$), 4.91 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1^{II}), 4.87 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1^{III}), 4.85 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 3.96 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 5.5$ Hz, $J_{5,6a} = 4.0$ Hz, H-5), 3.95 (m, 2 H, H-6^{IIa}), 3.94 (m, 2 H, H-5^{II}), 3.93 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{III}), 3.91 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3^{II}), 3.88 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.86 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3^{III}), 3.70 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 12.5$ Hz, H-6a), 3.42 (dd, 2 H, H-2^{III}), 3.41 (dd, 2 H, H-2^{II}), 3.40 (dd, 2 H, H-2), 3.38 (t, 2 H, H-4^{III}), 3.37 (m, 2 H, H-6^{IIIa}), 3.35 (dd, 2 H, H-6b), 3.34 (m, 2 H, H-6^{IIb}), 3.32 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6^{IIIb}), 3.31 (t, 2 H, H-4), 3.30 (t, 2 H, H-4^{II}), 0.17-0.11 (6 s, 162 H, 18 Me_3Si).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 183.7 (CS), 94.8 (C-1), 94.3 (C-1^{II}), 94.2 (C-1^{III}), 73.8 (C-4^{II}), 73.4 (C-4), 73.2 (C-3^{III}), 73.1 (C-3), 73.0 (C-3^{II}), 72.8 (C-4^{III}), 72.7 (C-2^{II}, C-2^{III}), 72.6 (C-5^{II}), 72.5 (C-2), 71.2 (C-5^{III}), 71.1 (C-5), 51.7 (C-6^{III}), 46.4 (C-6^{II}), 45.5 (C-6), 1.2-0.1 (Me_3Si).

EM (ESI): m/z 2454.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{92}\text{H}_{208}\text{N}_{10}\text{O}_{27}\text{S}_2\text{Si}_{18}$: C, 44.98; H, 8.54; N, 5.70. Encontrado: C, 44.75; H, 8.30; N, 5.65.

Precursor lineal (51).

A una disolución de la azida **50** (939 mg, 0.38 mmol) en una mezcla de dioxano-MeOH (5:1, 12 mL) se añadió TPP (299 mg, 1.14 mmol, 1.5 eq) a temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación, se añadió hidróxido amónico concentrado (30%, 0.76 mL) y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 16 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 50:1 \rightarrow 20:1).

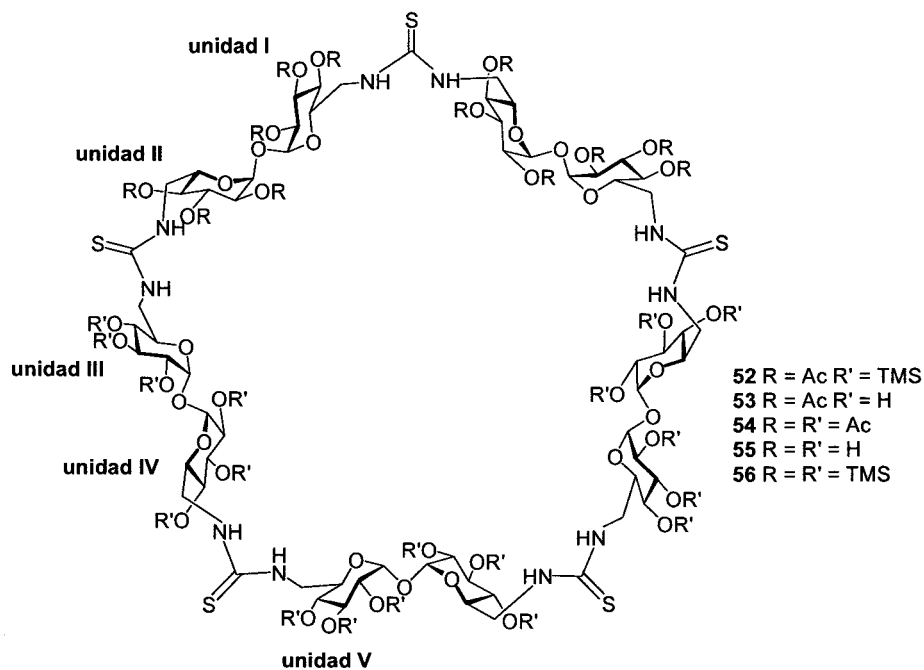
Rend.: 761 mg (83%); $R_f = 0.62$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1).

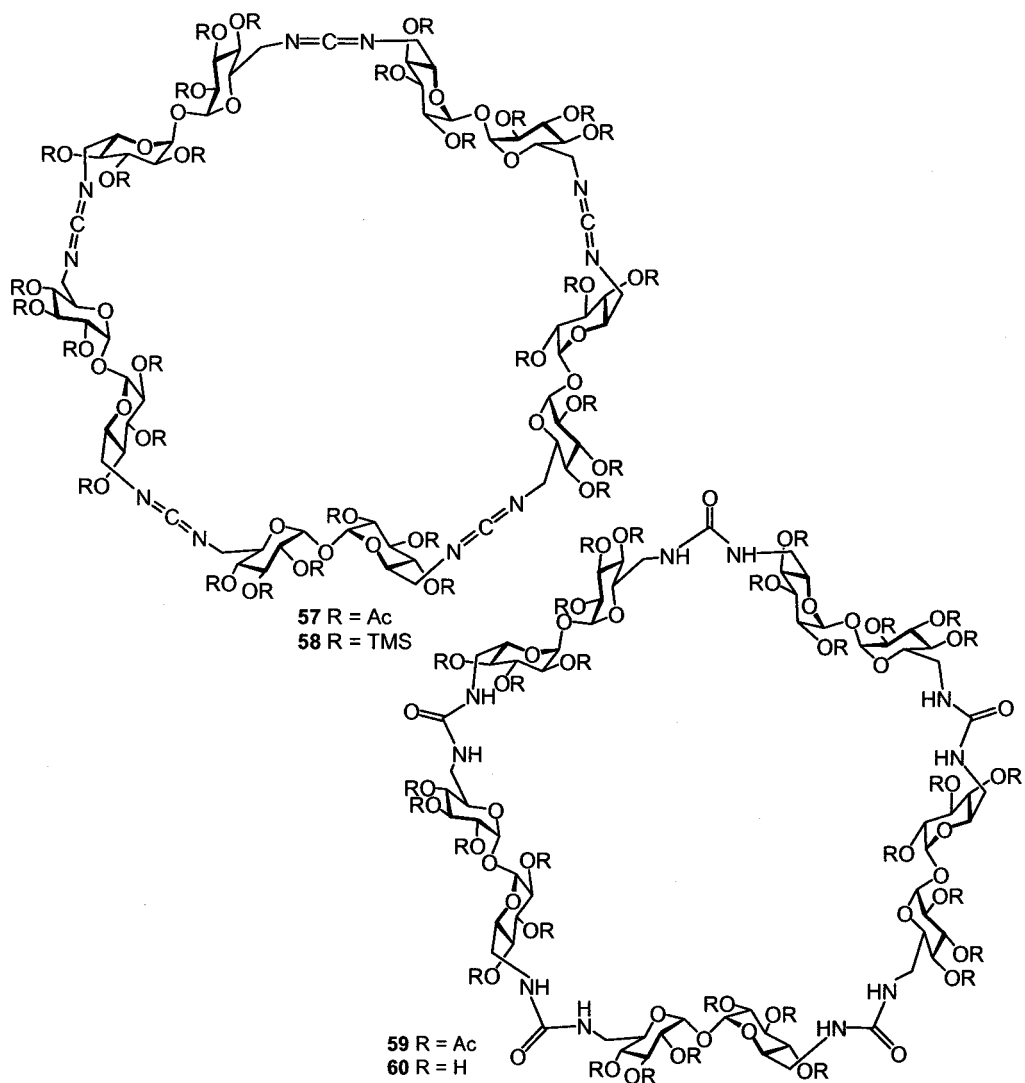
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 6.05 (m, 4 H, NH, $\text{N}^{\text{II}}\text{H}$), 4.90 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1^{II}), 4.86 (d, 4 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1, H-1^{III}), 3.96 (m, 2 H, H-5), 3.94 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.1$ Hz, H-3^{II}), 3.93 (m, 2 H, H-5^{III}), 3.90 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3^{III}), 3.89 (t,

2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.9$ Hz, H-3), 3.82 (m, 2 H, H-6^{IIa}), 3.71 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, $J_{5,6b} = 5.6$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{III}), 3.67 (m, 2 H, H-6a), 3.47 (m, 2 H, H-6b), 3.42 (dd, 2 H, H-2^{II}), 3.41 (dd, 2 H, H-2^{III}), 3.40 (dd, 2 H, H-2), 3.36 (t, 2 H, H-4^{III}), 3.32 (t, 2 H, $J_{4,5} = 8.8$ Hz, H-4), 3.31 (m, 2 H, H-6^{IIb}), 3.30 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4^{II}), 2.91 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.3$ Hz, H-6^{IIIa}), 2.72 (dd, 2 H, H-6^{IIIb}), 1.58 (m, 4 H, NH₂), 0.18-0.12 (5 s, 162 H, 18 SiMe₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 184.1 (CS), 94.9 (C-1), 94.2 (C-1^{III}), 93.9 (C-1^{II}), 74.0 (C-5^{III}), 73.7 (C-4^{II}), 73.3 (C-3^{III}), 73.2 (C-3, C-4), 73.1 (C-3^{II}), 72.9 (C-2^{III}), 72.8 (C-2, C-2^{II}), 72.7 (C-4^{III}), 71.4 (C-5^{II}), 71.2 (C-5), 46.3 (C-6^{II}), 45.5 (C-6), 42.6 (C-6^{III}), 1.2-0.2 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 2403.9 ($[M + H]^+$); 1202.9 ($[M + 2H]^{2+}$).

Ciclotrehalanas pentaméricas.





Ciclotrehalana pentamérica (52).

A una disolución de **51** (95 mg, 39 μmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió *N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalos-6-il)tiourea (**184**, 51 mg, 39 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

16 h. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1, conteniendo 0.5% de Et₃N).

Rend.: 80 mg (55%); $R_f = 0.71$ (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = +118.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 5.45 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3^{II}), 5.44 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.34 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1^{II}), 5.32 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 5.03 (dd, 2 H, H-2), 4.98 (dd, 2 H, H-2^{II}), 4.97 (d, 2 H, $J_{1,2} = 2.5$ Hz, H-1^{III}), 4.95, 4.94 (2 d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1^{IV}, H-1^V), 4.91 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.88 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4^{II}), 4.24 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 14.0$ Hz, H-6^{II}a), 4.10 (m, 2 H, H-6a), 4.00, 3.99 (2 t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3^{IV}, H-3^V), 3.98 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3^{III}), 3.94 (m, 4 H, H-6^{IV}a, H-6^Va), 3.93 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 8.0$ Hz, $J_{5,6a} = 1.5$ Hz, H-5^{II}), 3.91 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 8.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5), 3.90 (m, 4 H, H-5^{IV}, H-5^V), 3.87 (m, 2 H, H-6^{III}a), 3.86 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 8.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5^{III}), 3.49, 3.48 (2 dd, 4 H, H-2^{IV}, H-2^V), 3.52 (dd, 2 H, H-2^{III}), 3.39 (m, 6 H, H-6b, H-6^{IV}b, H-6^Vb), 3.38 (t, 4 H, H-4^{IV}, H-4^V), 3.24 (dd, 2 H, H-6^{II}b), 3.33 (t, 2 H, H-4^{III}), 3.16 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6^{III}b), 2.09-1.98 (6 s, 36 H, 12 MeCO), 0.19-0.15 (7 s, 162 H, 18 SiMe₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 184.3-184.1 (CS), 170.5-170.2 (CO), 93.5 (C-1^{IV}, C-1^V), 93.4 (C-1^{III}), 91.3 (C-1), 91.2 (C-1^{II}), 73.9 (C-4^{III}), 73.6 (C-4^{IV}, C-4^V), 73.5 (C-3^{III}), 73.4, 73.2 (C-3^{IV}, C-3^V), 72.7 (C-2^{III}, C-2^{IV}, C-2^V), 72.2 (C-5^{III}), 71.6 (C-5^{IV}, C-5^V), 70.2 (C-5), 70.1 (C-5^{II}, C-3), 70.0 (C-2^{II}, C-3^{II}), 69.9 (C-2), 69.8 (C-4^{II}), 69.7 (C-4), 46.0 (C-6^{III}, C-6^{IV}, C-6^V), 45.0 (C-6), 44.7 (C-6^{II}), 19.8-19.4 (MeCO), 0.3-0.0 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 1888.3 ([M + Na + K]²⁺), 1880.3 ([M + 2 Na]²⁺).

Análisis. Calculado para C₁₄₃H₂₇₈N₁₀O₅₇S₅Si₁₈: C, 46.22; H, 7.54; N, 3.77. Encontrado: C, 46.11; H, 7.52; N, 3.62.

Ciclotrehalana pentamérica (53).

A una disolución de **52** (56 mg, 15 μmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ (4:3:1, 2 mL) se añadió AcOH acuoso al 10% (40 μL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y las trazas de ácido se eliminaron por coevaporación con agua.

Rend.: 38 mg (99%); R_f 0.64 ($\text{MeCN-H}_2\text{O-NH}_4\text{OH}$ 6:3:1); $[\alpha]_D = +94.7$ (c 1.0, piridina).

UV (MeOH): λ_{max} 242 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 55.8$).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 5.46 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3^{II}), 5.45 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.39 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1^{II}), 5.38 (m, 2 H, H-1), 5.14 (dd, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-2), 5.10 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^V), 5.09 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{III}), 5.08 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1^{IV}), 5.05 (dd, 2 H, H-2^{II}), 4.95 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4^{II}), 4.93 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.22 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, H-6a), 4.11 (m, 2 H, H-6^{II}a), 3.98 (dda, 2 H, $J_{5,6b} = 7.5$ Hz, H-5^{II}), 3.97 (m, 2 H, H-5^{IV}), 3.94 (m, 2 H, H-6^{III}a), 3.93 (m, 2 H, H-6^{IV}a), 3.91 (m, 2 H, H-5^V), 3.90 (m, 2 H, H-5^{III}), 3.89 (dda, 2 H, $J_{5,6b} = 8.0$ Hz, H-5), 3.81 (m, 2 H, H-6^Va), 3.80 (t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{III}, H-3^V), 3.78 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3^{IV}), 3.72 (m, 2 H, H-6^{III}b), 3.65 (m, 2 H, H-6^Vb), 3.57 (m, 2 H, H-6^{IV}b), 3.58 (dd, 2 H, H-2^{III}), 3.56 (dd, 2 H, H-2^V), 3.54 (dd, 2 H, H-2^{IV}), 3.38 (m, 2 H, H-6^{II}b), 3.35 (m, 2 H, H-6b), 3.27 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4^{III}), 3.24 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4^V), 3.23 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H-4^{IV}), 2.11-1.98 (4 s, 36 H, 12 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 313 K): δ 185.2-184.8 (CS), 172.1-171.6 (CO), 95.6 (C-1^{III}, C-1^V), 95.2 (C-1^{IV}), 92.2 (C-1, C-1^{II}), 74.2, 73.9 (C-3^{III}, C-3^{IV}, C-3^V), 73.1 (C-2^{III}, C-2^{IV}, C-2^V), 73.0-71.5 (C-5, C-5^{II}, C-5^{III}, C-5^{IV}, C-5^V), 72.4 (C-4^{III}, C-4^{IV}, C-4^V), 71.6 (C-3, C-3^{II}), 71.4 (C-2^{II}), 71.2 (C-2), 70.8 (C-4, C-4^{II}), 46.0 (C-6, C-6^{II}, C-6^{III}, C-6^{IV}, C-6^V), 21.1-20.6 (MeCO).

EM (ESI): m/z 2453.5 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 2437.6 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{89}\text{H}_{134}\text{N}_{10}\text{O}_{57}\text{S}_5$: C, 44.24; H, 5.59; N, 5.80. Encontrado: C, 44.20; H, 5.45; N, 5.65.

Pentaquis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (54).

Se obtuvo por acetilación convencional de **53** (222 mg, 92 μmol) a 0 °C seguida de purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 20:1).

Rend.: 207 mg (71%); $R_f = 0.31$ (CH_2Cl_2 -MeOH 20:1); $[\alpha]_D = +151.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 249.6 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 70.0$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 6.59 (m, 10 H, NH), 5.46 (t, 10 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3), 5.36 (m, 10 H, H-1), 5.01 (m, 10 H, H-2), 4.97 (m, 10 H, H-4), 3.96 (m, 10 H, H-6a), 3.87 (m, 10 H, H-5), 3.45 (m, 10 H, H-6b), 2.10-2.00 (3 s, 90 H, 30 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 323 K): δ 187.6 (CS), 170.7-169.6 (CO), 91.9 (C-1), 70.3 (C-2), 69.9 (C-3, C-4), 69.5 (C-5), 44.6 (C-6), 20.7-20.5 (MeCO).

EM (ESI): m/z 1616.4 ($[\text{M} + \text{Na} + \text{K}]^{2+}$), 1597.9 ($[\text{M} + \text{Na} + \text{H}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{125}\text{H}_{170}\text{N}_{10}\text{O}_{75}\text{S}_5$: C, 47.32; H, 5.40; N, 4.41. Encontrado: C, 47.24; H, 5.30; N, 4.23.

Pentaquis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (55).

A una disolución de **53** (30.8 mg, 13 μmol) en MeOH (1 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.06 mL) hasta pH 9. Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (1 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H^+) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Duolite MB-6113 (H^+ , OH^-). La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido.

Rend.: 22.4 mg (90%); $R_f = 0.53$ (MeCN- H_2O - NH_4OH 5:3:5); $[\alpha]_D = +101.0$ (c 1.0, H_2O).

UV (H_2O): λ_{max} 238 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 92.6$).

^1H RMN (500 MHz, D_2O , 333K): δ 5.43 (d, 10 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-1), 4.24 (ddd, 10 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 6.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5), 4.15 (t, 10 H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.10 (m, 20 H, H-6a, H-6b), 3.96 (dd, 10 H, H-2), 3.67 (t, 10 H, H-4).

^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O , 333K): δ 182.4 (CS), 94.1 (C-1), 73.0 (C-3), 71.7 (C-2, C-5), 71.5 (C-4), 45.6 (C-6).

ESIMS: m/z 1933.1 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 975.1 ($[\text{M} + \text{K} + \text{H}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{65}\text{H}_{110}\text{N}_{10}\text{O}_{45}\text{S}_5$: C, 40.83; H, 5.80; N, 7.33. Encontrado: C, 40.70; H, 5.64; N, 7.21.

Pentaquis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]tiourea (56).

Una disolución de **55** (250 mg, 0.13 mmol) en piridina (30 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 9 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:9, conteniendo 0.5% de Et_3N).

Rend.: 373 mg (70%); $R_f = 0.43$ (AcOEt-éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +52.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 250 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 72.7$).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 5.85 (m, 10 H, NH), 4.86 (d, 10 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 3.94 (td, 10 H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 9.0$ Hz, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, H-5), 3.90 (t, 10 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.82 (m, 10 H, H-6a), 3.41 (dd, 10 H, H-2), 3.38 (m, 10 H, H-6b), 3.31 (t, 10 H, H-4), 0.17-0.13 (3 s, 270 H, 30 SiMe_3).

^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 183.9 (CS), 94.5 (C-1) 73.8 (C-4), 73.1 (C-3), 72.8 (C-2), 71.2 (C-5), 46.0 (C-6), 1.2-0.3 (SiMe_3);

EM (ESI): m/z 2060.7 ($[\text{M} + 2\text{Na}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $C_{155}H_{350}N_{10}O_{45}S_5Si_{30}$: C, 45.66; H, 8.65; N, 3.44. Encontrado: C, 45.58; H, 8.52; N, 3.34.

Pentaquis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (57).

A una disolución de **54** (102 mg, 32 μ mol) en $H_2O-CH_2Cl_2$ (1:1, 5 mL) se añadió HgO (104 mg, 0.48 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró sobre celita y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2-MeOH 100:1, conteniendo 0.5% de Et_3N).

Rend.: 39.4 mg (41%); $R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2-MeOH 20:1); $[\alpha]_D = +170.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR (KBr): ν_{max} 2142, 1754 cm^{-1} .

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.45 (t, 10 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.9$ Hz, H-3), 5.32 (d, 10 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 5.07 (dd, 10 H, H-2), 5.01 (t, 10 H, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, H-4), 3.96 (ddd, 10 H, $J_{5,6a} = 6.2$ Hz, $J_{5,6b} = 2.8$ Hz, H-5), 3.38 (dd, 10 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6a), 3.28 (dd, 10 H, H-6b), 2.09-2.02 (3 s, 90 H, 30 MeCO).

^{13}C RMN (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1-169.7 (CO), 139.8 (NCN), 93.0 (C-1) 70.2 (C-3), 69.8 (C-5), 69.6 (C-4), 69.3 (C-2), 46.5 (C-6), 20.8 (MeCO).

ESIMS: m/z 3039.0 ($[M + K]^+$), 1520.8 ($[M + K + H]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $C_{125}H_{160}N_{10}O_{75}$: C, 50.00; H, 5.37; N, 4.66. Encontrado: C, 50.11; H, 5.37; N, 4.53.

Pentaquis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]carbodiimida (58).

A una disolución de **56** (373 mg, 91 μ mol) en $H_2O-CH_2Cl_2$ (1:1, 30 mL) se añadió HgO (298 mg, 1.36 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a

temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró sobre celita y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:9, conteniendo 0.5% de Et₃N).

Rend.: 297 mg (84%); $R_f = 0.39$ (Et₂O-éter de petróleo 1:9); $[\alpha]_D = +135.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR (KBr): ν_{\max} 2143 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4.88 (d, 10 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 3.84 (m, 10 H, H-5), 3.83 (t, 10 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.1$ Hz, H-3), 3.51 (t, 10 H, $J_{4,5} = 9.1$ Hz, H-4), 3.47 (m, 10 H, H-6a), 3.44 (m, 10 H, H-6b), 3.40 (dd, 10 H, H-2), 0.15-0.09 (3 s, 270 H, 30 SiMe₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): δ 139.5 (NCN), 95.2 (C-1) 73.5 (C-3), 72.7 (C-2), 71.9 (C-4), 71.5 (C-5), 46.4 (C-6), 1.1-0.2 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 1965.2 ([M + Na + K]²⁺).

Análisis. Calculado para C₁₅₅H₃₄₀N₁₀O₄₅Si₃₀: C, 47.65; H, 8.77; N, 3.59. Encontrado: C, 47.39; H, 8.68; N, 3.53.

Pentaquis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (59).

A una disolución de **57** (26 mg, 8.7 μ mol) en acetona-agua 2:1 (1.5 mL), se añadió TFA (0.05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt → AcOEt-EtOH 20:1).

Rend.: 12 mg (45%); R_f 0.53 (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3); $[\alpha]_D = +112.6$ (c 1.0, MeOH).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 5.45 (t, 10 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3), 5.33 (d, 10 H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1), 5.07 (dd, 10 H, H-2), 4.95 (t, 10 H, $J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-4), 3.48 (m, 10 H, H-5), 3.52 (da, 10 H, $J_{6a,6b} = 13.2$ Hz, H-6a), 3.01 (dd, 10 H, $J_{5,6b} = 7.5$ Hz, H-6b), 2.07-2.01 (3 s, 90 H, 30 MeCO).

^{13}C RMN (100.6 MHz, CD_3OD): δ 171.8-171.5 (CO éster), 159.9 (CO urea), 92.4 (C-1), 71.5 (C-2), 71.2 (C-3), 71.1 (C-5), 71.0 (C-4), 41.3 (C-6), 20.7 (MeCO).

ESI-MS: m/z 1576.2 ($[\text{M} + \text{K} + \text{Na}]^{2+}$), 1566.4 ($[\text{M} + 2\text{Na}]^{2+}$), 1557.1 ($[\text{M} + \text{Na} + \text{H}]^{2+}$), 1545.0 ($[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{125}\text{H}_{170}\text{N}_{10}\text{O}_{80}$: C, 48.54; H, 5.54; N, 4.53. Encontrado: C, 48.55; H, 5.42; N, 4.43.

Pentaquis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)]urea (60).

A una disolución de **59** (8.5 mg, 2.8 μmol) en MeOH (1 ml) se añadió NaOMe 1 M en MeOH (0.05 mL) hasta pH 9. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 60 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H^+) y se desmineralizó con resina de intercambio mixta Amberlite MB-9L. La resina se filtró y la disolución se concentró obteniéndose el derivado desprotegido.

Rend.: 5.0 mg (99%); $R_f = 0.38$ (iPrOH-AcOH- H_2O 2:1:1); $[\alpha]_D = +102.4$ (c 1.0, H_2O).

^1H RMN (500 MHz, D_2O): δ 5.15 (d, 10 H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 4.87 (t, 10 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$ Hz, H-3), 3.84 (m, 10 H, H-5), 3.66 (dd, 10 H, H-2), 3.54 (dd, 10 H, $J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-6a), 3.40 (dd, 10 H, $J_{5,6b} = 6.6$ Hz, H-6b), 3.36 (t, 10 H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H-4).

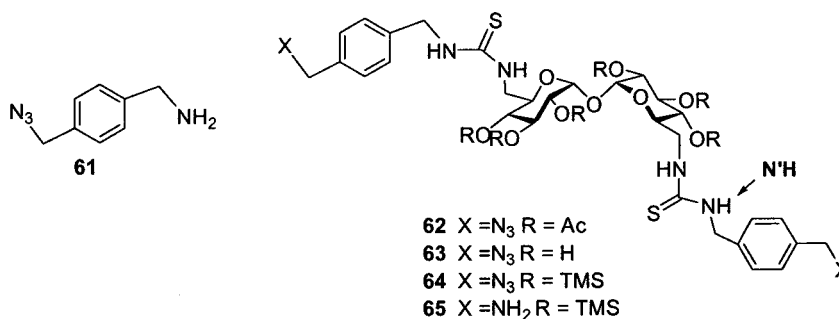
^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O): δ 160.9 (CO), 93.2 (C-1), 72.4 (C-3), 71.3 (C-5), 71.2 (C-2), 71.0 (C-4), 40.5 (C-6).

EM (ESI): m/z 971.2 ($[\text{M} + \text{Cl} + \text{Br}]^{2-}$), 963.3 ($[\text{M} + \text{SO}_4]^{2-}$), 932.3 ($[\text{M} - \text{H} + \text{Cl}]^{2-}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{65}\text{H}_{110}\text{N}_{10}\text{O}_{50}$: C, 42.62; H, 6.05; N, 7.65. Encontrado: C, 42.66; H, 5.93; N, 7.58.

Macrociclos híbridos trehalosa-xilileno.

Precusores lineales.

 α -Amino- α' -azido-*p*-xileno (61).

A una disolución de α,α' -diazido-*p*-xileno (**202**, 1 g, 5.31 mmol), 1,3-propanoditiol (50 μ L, 0.53 mmol) y Et₃N (1.48 mL, 10.62 mmol) en isopropanol (50 mL) se añadió NaBH₄ (201 mg, 5.31 mmol) en porciones bajo vigorosa agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (15 mL), se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN-H₂O 3:1 \rightarrow MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1).

Rend.: 307 mg (36%); $R_f = 0.54$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:1:1).

IR (KBr): ν_{\max} 3361, 3018, 2099 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.48, 7.42 (2 d, 4 H, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, Ar), 4.39 (s, 2 H, N₃CH₂), 4.03 (s, 2 H, NH₂CH₂).

¹³C RMN (75.5 MHz, CD₃OD): δ 137.3-129.9 (Ar), 55.1 (N₃CH₂), 44.8 (NH₂CH₂).

EM (ESI): m/z 163.0 ([M + H]⁺), 146.0 ([M - NH₂]⁺), 91.2 [(C₇H₇)⁺].

2,3,4,2',3',4'-Hexa-*O*-acetil-6,6'-di-[3-(*p*-azidometilbencil)tioureido]-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (62).

A una disolución de **61** (158 mg, 0.98 mmol) en piridina (10 mL) se añadió **181** (300 mg, 0.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-péter de petróleo 1:1 \rightarrow 2:1).

Rend.: 278 mg (63%); R_f 0.41 (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = +92.5$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} 251 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 33.1$).

IR (KBr): ν_{\max} 3374, 2099, 1755 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 7.32, 7.26 (2 d, 8 H, ³ $J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, Ar), 6.65 (t, 2 H, ³ $J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, N'H), 6.17 (m, 2 H, NH), 5.39 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.19 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.76 (dd, 2 H, H-2), 4.75 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.65 (dd, 2 H, ² $J_{\text{H,H}} = 15.0$ Hz, N'HCHa), 4.56 (2 dd, 4 H, N'HCHb), 4.28 (s, 4 H, N₃CH₂), 4.04 (dda, 2 H, $J_{6a,6b} = 14.0$ Hz, $J_{6a,\text{NH}} = 6.0$ Hz, H-6a), 3.80 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 7.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-5), 3.45 (ddd, 2 H, $J_{6b,\text{NH}} = 5.0$ Hz, H-6b), 2.04-1.97 (3 s, 18 H, 6 MeCO).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 183.3 (CS), 170.7-169.6 (MeCO), 137.4-128.1 (Ar), 91.7 (C-1), 70.2 (C-3), 69.6 (C-2), 69.5 (C-5), 69.4 (C-4), 54.4 (N₃CH₂), 47.9 (N'H CH₂), 44.8 (C-6), 20.7-20.5 (MeCO).

EM (ESI): m/z 1023.1 ([M + Na]⁺), 1001.2 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₄₂H₅₂N₁₀O₁₅S₂: C, 50.39; H, 5.24; N, 13.99. Encontrado: C, 50.11; H, 5.28; N, 13.84.

6,6'-Di-[3-(*p*-azidometilbencil)tioureido]-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (63).

Se obtuvo por desacetilación convencional de **62** (278 mg, 0.28 mmol).

Rend.: (200 mg, 96%); $R_f = 0.28$ (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3); $[\alpha]_D = +32.0$ (c 0.8, MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} 241 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 30.0$).

IR (KBr): ν_{\max} 3333, 2098 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 7.32, 7.28 (2 d, 8 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, Ar), 4.94 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.71 (m, 4 H, $\text{N}^{\text{H}}\text{HCH}_2$), 4.31 (s, 4 H, N_3CH_2), 3.93 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, $J_{5,6b} = 2.0$ Hz, H-5), 3.87 (m, 2 H, H-6a), 3.72 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 3.68 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, H-6b), 3.39 (dd, 2 H, H-2), 3.18 (t, 2 H, H-4).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 184.5 (CS), 140.0-129.0 (Ar), 96.0 (C-1), 74.2 (C-3), 73.3 (C-2) 72.8 (C-4), 72.4 (C-5), 55.4 (N_3CH_2), 49.0 ($\text{N}^{\text{H}}\text{HCH}_2$), 46.3 (C-6).

EM (ESI): m/z 787.0 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 771.0 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 749.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{O}_9\text{S}_2$: C, 48.12; H, 5.38; N, 18.70. Encontrado: C, 47.90; H, 5.28; N, 18.46.

6,6'-Di-[3-(*p*-azidometilbencil)tioureido]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalosa (64).

Una disolución de 63 (71.8 mg, 96 μmol) en piridina (3 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 1.5 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 102.5 mg (90%); $R_f = 0.43$ (AcOEt-éter de petróleo 1:2); $[\alpha]_{\text{D}} = +66.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{\max} 252 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 25.4$).

IR (KBr): ν_{\max} 3297, 2098 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7.31, 7.26 (2 d, 8 H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, Ar), 6.57 (m, 2 H, $\text{N}^{\text{H}}\text{H}$), 6.05 (m, 2 H, NH), 4.68 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.67 (m, 4 H, $\text{N}^{\text{H}}\text{HCH}_2$), 4.29 (s, 4 H, N_3CH_2), 3.88 (m, 2 H, H-5), 3.85 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.68 (da,

2 H, $J_{6a,6b} = 13.2$ Hz, H-6a), 3.39 (dd, 2 H, $J_{5,6b} = 5.1$ Hz, H-6b), 3.35 (dd, 2 H, H-2), 3.25 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H-4), 0.15-0.11 (3 s, 54 H, 6 SiMe₃).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 183.7 (CS), 138.0-128.6 (Ar), 94.3 (C-1), 73.3 (C-3), 73.2 (C-4), 72.7 (C-2), 72.3 (C-5), 54.7 (N₃CH₂), 49.0 (N³HCH₂), 46.0 (C-6), 1.5-0.6 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 1219.2 ([M + K]⁺), 1203.3 ([M + Na]⁺), 1181.3 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para C₄₈H₈₈N₁₀O₉S₂Si₆: C, 48.78; H, 7.50; N, 11.85. Encontrado: C, 48.69; H, 7.48; N, 11.66.

6,6'-Di-[3-(*p*-aminometilbencil)tioureido]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalosa (65).

A una disolución de **64** (274 mg, 0.23 mmol) en una mezcla de dioxano-MeOH (5:1, 6 mL) se añadió gradualmente TPP (365 mg, 1.39 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente y bajo agitación. Después de 2 h de agitación, se añadió NH₄OH (30%, 0.5 mL) y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 16 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN \rightarrow MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1).

Rend.: 232 mg (89%); $R_f = 0.45$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1); $[\alpha]_D = +57.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

UV (MeOH): λ_{max} 241 nm ($\epsilon_{mM} = 31.9$).

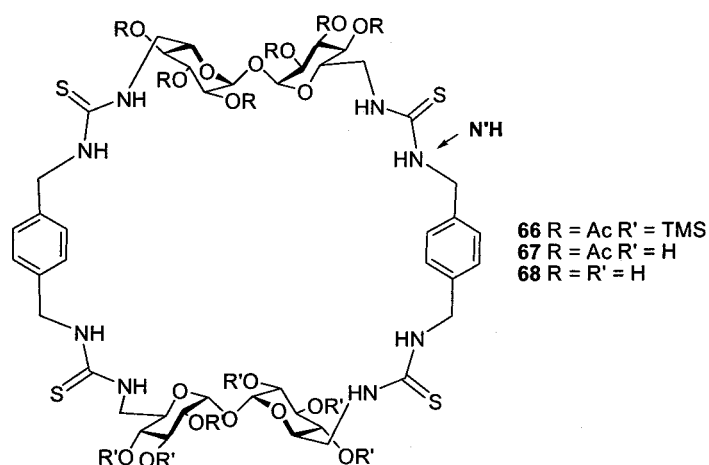
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 7.29 (m, 8 H, Ar), 4.95 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.70 (m, 4 H, N³HCH₂), 4.00 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.99 (m, 2 H, H-6a), 3.96 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, $J_{5,6a} = 3.6$ Hz, H-5), 3.78 (s, 4 H, NH₂CH₂), 3.52 (dd, 2 H, H-2), 3.41 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6b), 3.40 (t, 2 H, H-4), 0.20-0.17 (2 s, 54 H, 6 SiMe₃).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 184.9 (CS), 142.7-128.6 (Ar), 95.1 (C-1), 74.7 (C-3), 74.6 (C-4), 74.0 (C-2), 72.9 (C-5), 49.0 ($\text{N}^{\text{H}}\text{CH}_2$), 47.0 (C-6), 46.4 (NH_2CH_2), 1.7-0.5 (SiMe_3).

EM (ESI): m/z 1169.2 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 1151.3 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 1129.3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}_6$: C, 51.02; H, 8.21; N, 7.44. Encontrado: C, 50.96; H, 8.19; N, 7.35.

Macrociclos híbridos trehalosa-*p*-xilileno



Macrociclo híbrido trehalosa-*p*-xilileno (66).

A una disolución de **65** (203 mg, 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió **181** (121 mg, 0.18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1 \rightarrow 3:1, conteniendo 0.5% de Et_3N).

Rend.: 190 mg (58%); $R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D = +93.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 252 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 57.7$).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 7.28 (m, 8 H, Ar), 5.40 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.13 (m, 2 H, H-1), 4.89 (da, 2 H, H-2), 4.82 (m, 2 H, H-1'), 4.78 (m, 2 H, H-4), 4.76-4.54 (m, 8 H, ArCH_2), 4.04 (m, 2 H, H-6a), 3.95 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3'), 3.91 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 7.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-5), 3.88 (m, 2 H, H-6'a), 3.86 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 6.0$ Hz, $J_{5,6a} = 3.5$ Hz, H-5'), 3.47 (dd, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-2'), 3.45 (m, 2 H, H-6b), 3.38 (m, 2 H, H-6'b), 3.37 (t, 2 H, H-4'), 2.08-1.99 (3 s, 18 H, 6 MeCO), 0.17-0.13 (3 s, 54 H, 6 SiMe_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 183.5 (CS), 170.3-170.1 (CO), 137.6-127.6 (Ar), 93.2 (C-1'), 91.3 (C-1), 73.3 (C-3'), 73.1 (C-4'), 72.6 (C-2'), 71.8 (C-5'), 70.1 (C-3), 69.9 (C-2), 69.6 (C-4), 69.4 (C-5), 47.8 (ArCH_2), 45.6 (C-6'), 44.4 (C-6), 19.6-19.2 (MeCO), 0.4-0.0 (SiMe_3).

EM (ESI): m/z 1829.7 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{74}\text{H}_{124}\text{N}_8\text{O}_{24}\text{S}_4\text{Si}_6$: C, 49.20; H, 6.92; N, 6.20. Encontrado: C, 48.98; H, 6.74; N, 6.07.

Macrociclo híbrido trehalosa-*p*-xilileno (67).

A una disolución de **66** (193 mg, 0.11 mmol) en CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O (4:3:1, 12 mL), se añadió AcOH acuoso al 10% (0.13 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN- H_2O 5:1).

Rend.: 96 mg (64%); $R_f = 0.55$ (MeCN- H_2O - NH_4OH 6:1:1); $[\alpha]_D = +81.2$ (c 1.0, MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} 245 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 57.3$).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 7.31 (m, 8 H, Ar), 5.37 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 4.89 (m, 4 H, H-1, H-1'), 4.87 (m, 2 H, H-2), 4.82 (ta, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.78-4.54 (m, 8 H, ArCH_2), 4.09 (m, 2 H, H-6a), 3.90 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 7.5$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5), 3.89 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 5.5$ Hz, $J_{5,6a} = 4.0$ Hz, H-5'), 3.88 (m, 2 H, H-6'a), 3.69 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3'), 3.66 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6'b), 3.47

(dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 14.0$ Hz, H-6b), 3.31 (da, 2 H, H-2'), 3.14 (ta, 2 H, H-4'), 2.10-1.97 (3 s, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 182.9 (CS), 170.3-170.2 (CO), 137.6-127.4 (Ar), 94.2 (C-1'), 91.2 (C-1), 72.9 (C-3'), 71.8 (C-2'), 71.5 (C-4'), 71.1 (C-5'), 70.3 (C-3), 69.8 (C-2), 69.6 (C-4), 69.5 (C-5), 47.7 (ArCH₂), 44.7 (C-6, C-6'), 19.7-19.2 (MeCO).

EM (ESI): m/z 1395.1 ([M + Na]⁺), 1373.1 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{76}\text{N}_8\text{O}_{24}\text{S}_4$: C, 48.97; H, 5.58; N, 8.16. Encontrado: C, 48.72; H, 5.47; N, 8.15.

Macrociclo híbrido trehalosa-*p*-xilileno (68).

A una disolución de **67** (81 mg, 0.059 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió NaOMe 1 M (0.04 mL). Después de 5 min. de agitación apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min, se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺), se desmineralizó con resina mixta Amberlite MB-9L, se filtró y se concentró.

Rend.: 36.5 mg (55%); $R_f = 0.64$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:3:1); $[\alpha]_D = +54.0$ (c 1.0, piridina).

UV (H₂O): λ_{max} 240 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 44.1$).

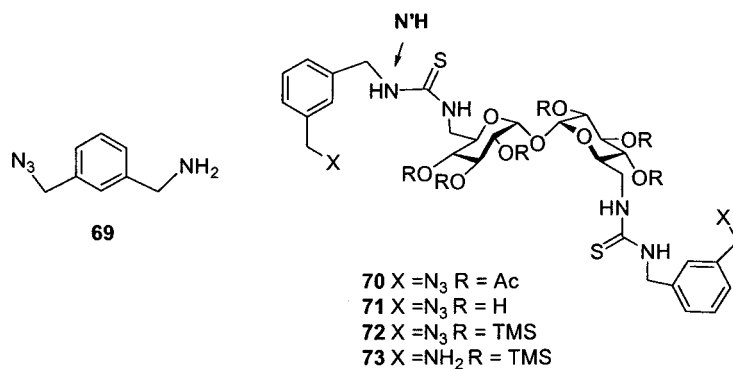
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 353 K): δ 7.84 (ta, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, N'H), 7.23 (s, 8 H, Ar), 6.98 (ta, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, NH), 4.91 (d, 4 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.65, 4.61, 4.38 (3 sa, 12 H, OH), 4.64 (dd, 4 H, $^2J_{\text{H,H}} = 15.0$ Hz, ArCHa), 4.57 (dd, 4 H, ArCHb), 3.83 (ddd, 4 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5), 3.76 (da, 4 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6a), 3.57 (t, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.48 (ddd, 4 H, H-6b), 3.28 (dd, 4 H, H-2), 3.04 (t, 4 H, H-4).

^{13}C RMN (125.7 MHz, DMSO- d_6 , 353 K): δ 184.0 (CS), 138.3-128.0 (Ar), 94.2 (C-1), 73.2 (C-3), 72.2 (C-2, C-4), 70.8 (C-5), 47.7 (ArCH₂), 46.2 (C-6).

EM (ESI): m/z 1140.5 ([M + Na]⁺); 1121.1 ([M + H]⁺).

Análisis. Calculado para $C_{44}H_{64}N_8O_{18}S_4$: C, 47.13; H, 5.75; N, 9.99. Encontrado: C, 46.95; H, 5.58; N, 9.86.

Precursores lineales



α -Amino- α' -azido-*m*-xilileno (69).

A una disolución de α,α' -diazido-*m*-xilileno (203, 1.99 g, 10.58 mmol), 1,3-propanoditioil (98 μ L, 1.06 mmol) y Et₃N (2.93 mL, 21.02 mmol) en isopropanol (100 mL) se añadió NaBH₄ (398 mg, 10.58 mmol) en porciones bajo vigorosa agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (30 mL), se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN-H₂O-NH₄OH 100:10:1).

Rend.: 459 mg (27%). R_f = 0.51 (MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1).

IR (KBr): ν_{\max} 3369, 3028, 2101 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.36-7.24 (m, 4 H, Ar), 4.36 (s, 2 H, N₃CH₂), 3.82 (s, 2 H, NH₂CH₂).

¹³C RMN (75.5 MHz, CD₃OD): δ 144.1-128.1 (Ar), 55.5 (N₃CH₂), 46.4 (NH₂CH₂).

EM (ESI): m/z 163.0 ([M + H]⁺), 146.0 ([M - NH₂]⁺), 120.1 ([M - N₃]⁺), 91.2 [(C₇H₇)⁺].

2,3,4,2',3',4'-Hexa-*O*-acetil-6,6'-di-[3-(*m*-azidometilbencil)tioureido]-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (70).

A una disolución de **69** (158 mg, 0.98 mmol) en piridina (10 mL), se añadió **181** (300 mg, 0.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 6 h. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1 → 2:1).

Rend.: 297 mg (67%); $R_f = 0.42$ (AcOEt-éter de petróleo 2:1); $[\alpha]_D = +96.5$ (c 0.8, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 251 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 41.8$).

IR (KBr): ν_{max} 3373, 2099, 1753 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7.29-7.14 (m, 8 H, Ar), 6.80 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, N'H), 6.27 (m, 2 H, NH), 5.33 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.14 (d, 2 H, $J_{1,2} = 2.5$ Hz, H-1), 4.73 (da, 2 H, H-2), 4.69 (ta, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.63 (dd, 2 H, $^2J_{\text{H,H}} = 15.0$ Hz, N'HCHa), 4.50 (dd, 2 H, N'HCHb), 4.26 (s, 4 H, N_3CH_2), 3.94 (dda, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6a), 3.77 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 7.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-5), 3.48 (m, 2 H, H-6b), 1.97-1.90 (3 s, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 183.0 (CS), 170.9-169.4 (MeCO), 137.9-127.2 (Ar), 91.6 (C-1), 69.9 (C-3), 69.5 (C-2), 69.3 (C-5), 69.1 (C-4), 54.4 (N_3CH_2), 47.8 (N'HCH $_2$), 44.5 (C-6), 20.5-20.3 (MeCO).

EM (ESI): m/z 1039.3 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 1023.3 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 1001.3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_{15}\text{S}_2$: C, 50.39; H, 5.24; N, 13.99. Encontrado: C, 50.36; H, 5.44; N, 13.67.

6,6'-Di-[3-(*m*-azidometilbencil)tioureido]-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (71).

Se obtuvo por desacetilación convencional de **70** (282 mg, 0.28 mmol).

Rend.: 198 mg (94%); $R_f = 0.28$ (AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3); $[\alpha]_D = +40.9$ (c 1.0, MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} 241 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 28.2$).

IR (KBr): ν_{\max} 3321, 2100 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 7.39-7.23 (m, 8 H, Ar), 5.00 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 4.75 (m, 4 H, $\text{N}'\text{HCH}_2$), 4.36 (s, 4 H, N_3CH_2), 3.99 (m, 2 H, H-5), 3.94 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 14.1$ Hz, H-6a), 3.80 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$ Hz, H-3), 3.68 (da, 2 H, H-6b), 3.46 (dd, 2 H, H-2), 3.25 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H-4).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 184.5 (CS), 140.5-128.3 (Ar), 96.0 (C-1), 74.2 (C-3), 73.2 (C-2), 72.7 (C-4), 72.4 (C-5), 55.6 (N_3CH_2), 49.1 ($\text{N}'\text{HCH}_2$), 46.3 (C-6).

EM (ESI): m/z 771.3 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{O}_9\text{S}_2$: C, 48.12; H, 5.38; N, 18.70. Encontrado: C, 47.91; H, 5.14; N, 18.51.

6,6'-Di-[3-(*m*-azidometilbencil)-tioureido]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalosa (72).

Una disolución de **71** (366 mg, 0.49 mmol) en piridina (14 mL) se trató con una mezcla de cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazana (1:2, 8 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente, se extrajo el residuo con hexano y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 531 mg (92%); $R_f = 0.61$ (AcOEt-éter de petróleo 1:2); $[\alpha]_D = +62.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{\max} 252 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 25.4$).

IR (KBr): ν_{\max} 3303, 2099 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): δ 7.36-7.21 (m, 8 H, Ar), 6.52 (m, 2 H, NH), 6.05 (m, 2 H, $\text{N}'\text{H}$), 4.70 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.69 (m, 4 H, $\text{N}'\text{HCH}_2$), 4.30 (s, 4 H, N_3CH_2), 3.87 (m, 2 H, H-5), 3.86 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.73 (da, 2 H, $J_{6a,6b} =$

12.3 Hz, H-6a), 3.36 (dd, 2 H, H-2), 3.34 (m, 2 H, H-6b), 3.27 (t, 2 H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H-4), 0.15-0.11 (3 s, 54 H, 6 SiMe₃).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃, 313 K): δ 183.6 (CS), 138.2-127.4 (Ar), 94.1 (C-1), 73.1 (C-4), 72.9 (C-3), 72.5 (C-2), 71.9 (C-5), 54.6 (N₃CH₂), 48.7 (N'HCH₂), 45.8 (C-6), 1.0-0.1 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 1219.5 ([M + K]⁺), 1203.5 ([M + Na]⁺).

Análisis. Calculado para C₄₈H₈₈N₁₀O₉S₂Si₆: C, 48.78; H, 7.50; N, 11.85. Encontrado: C, 48.70; H, 7.49; N, 11.75.

6,6'-Di-[3-(*m*-aminometilbencil)-tioureido]-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalosa (73).

A una disolución de 72 (183 mg, 0.15 mmol) en una mezcla de dioxano-MeOH (5:1, 4.2 mL) se añadió gradualmente TPP (243 mg, 0.93 mmol, 3 eq) bajo agitación. Después de 2 h, se añadió NH₄OH concentrado (30%, 0.3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeCN → MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1).

Rend.: 173 mg (99%); $R_f = 0.49$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 10:1:1); $[\alpha]_D = +50.4$ (c 1.0, MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} 242 nm ($\epsilon_{mM} = 28.6$).

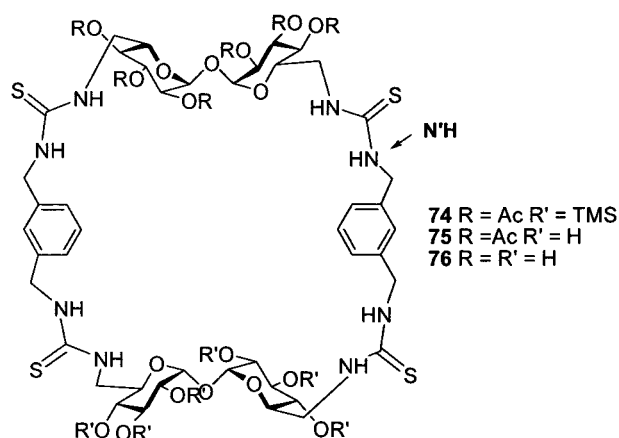
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 7.33-7.22 (m, 8 H, Ar), 4.96 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-1), 4.77 (d, 2 H, $^2J_{H,H} = 15.0$ Hz, N'HCHa), 4.69 (d, 2 H, N'HCHb), 4.04 (m, 2 H, H-6a), 4.01 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.97 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, $J_{5,6a} = 3.3$ Hz, H-5), 3.80 (s, 4 H, NH₂CH₂), 3.53 (dd, 2 H, H-2), 3.42 (t, 2 H, H-4), 3.41 (dd, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6b), 0.21-0.17 (2 s, 54 H, 6 SiMe₃).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 184.9 (CS), 143.3-126.0 (Ar), 95.1 (C-1), 74.7 (C-4), 74.6 (C-3), 74.0 (C-2), 72.8 (C-5), 49.3 ($\text{N}^{\text{H}}\text{CH}_2$), 47.1 (C-6), 46.5 (NH_2CH_2), 1.7-0.9 (SiMe_3).

EM (ESI): 1129.6 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}_6$: C, 51.02; H, 8.21; N, 7.44. Encontrado: C, 49.93; H, 8.07; N, 7.33.

Macrociclos híbridos trehalosa-*m*-xilileno.



Macrociclo híbrido trehalosa-*m*-xilileno (74).

A una disolución de **73** (172 mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (17 mL), se añadió **181** (103 mg, 0.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 2:1 \rightarrow 3:1, conteniendo 0.5% de Et_3N)

Rend.: 128 mg (47%); $R_f = 0.51$ (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH); $[\alpha]_D = +88.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} 252 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 28.7$).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 7.30-7.22 (m, 8 H, Ar), 5.40 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.17 (m, 2 H, H-1), 4.90 (dd, 2 H, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, H-2), 4.83 (m, 2 H, H-1'),

4.82 (t, 2 H, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H-4), 4.83-4.56 (m, 8 H, ArCH₂), 3.98 (m, 2 H, H-6a), 3.96 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3'), 3.92 (m, 2 H, H-6'a), 3.91 (ddd, 2 H, $J_{5,6b} = 7.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-5), 3.86 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.5$ Hz, H-5'), 3.51 (m, 2 H, H-6b), 3.50 (dd, 2 H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, H-2'), 3.38 (t, 2 H, H-4'), 3.34 (m, 2 H, H-6'b), 2.08-1.99 (3 s, 18 H, 6 MeCO), 0.17-0.13 (3 s, 54 H, 6 SiMe₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 183.3 (CS), 170.3-170.2 (CO), 138.9-126.3 (Ar), 93.2 (C-1'), 91.1 (C-1), 73.3 (C-3'), 73.2 (C-4'), 72.6 (C-2'), 71.6 (C-5'), 70.2 (C-3), 69.9 (C-2), 69.6 (C-4), 69.4 (C-5), 47.5 (ArCH₂), 45.5 (C-6'), 44.3 (C-6), 19.6-19.2 (MeCO), 0.2-0.0 (SiMe₃).

EM (ESI): m/z 1844.1 ([M + K]⁺), 1827.1 ([M + Na]⁺).

Análisis. Calculado para C₇₄H₁₂₄N₈O₂₄S₄Si₆: C, 49.20; H, 6.92; N, 6.20. Encontrado: C, 49.06; H, 6.81; N, 6.10.

Macrocielo híbrido trehalosa-*m*-xilileno hemiacetilado (75).

A una disolución de 74 (63 mg, 35 μmol) en CH₂Cl₂-MeOH-H₂O (4:3:1, 4 mL) se añadió AcOH acuoso al 10% (40 μL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 8 h. Se eliminaron los disolventes a presión reducida coevaporando varias veces con agua para eliminar las trazas de ácido.

Rend.: 41.5 mg (87%); $R_f = 0.58$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:1:1); $[\alpha]_D = +69.8$ (c 1.0, MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} 244 nm ($\epsilon_{mM} = 49.4$).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 323 K): δ 7.32-7.22 (m, 8 H, Ar), 5.41 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 5.19 (m, 2 H, H-1), 4.94 (da, 2 H, H-2), 4.82 (m, 2 H, H-4), 4.81 (m, 2 H, H-1'), 4.77-4.58 (m, 8 H, ArCH₂), 4.05 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6a), 3.94 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 7.0$ Hz, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, H-5), 3.89 (ddd, 2 H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6b} = 5.5$ Hz, $J_{5,6a} = 3.0$ Hz, H-5'), 3.81 (m, 2 H, H-6'a), 3.69 (t, 2 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3'),

3.65 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6'b), 3.49 (da, 2 H, $J_{6a,6b} = 13.5$ Hz, H-6b), 3.31 (da, 2 H, H-2'), 3.13 (ta, 2 H, H-4'), 2.07-1.98 (3 s, 18 H, 6 MeCO).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 323 K): δ 183.3 (CS), 170.4-170.2 (CO), 138.6-126.1 (Ar), 94.5 (C-1'), 91.2 (C-1), 72.9 (C-3'), 71.7 (C-2'), 71.6 (C-4'), 71.0 (C-5'), 70.3 (C-3), 69.9 (C-2), 69.6 (C-4), 69.4 (C-5), 47.4 (ArCH₂), 45.0 (C-6'), 44.5 (C-6), 19.6-19.3 (MeCO).

EM (ESI): m/z 1411.0 ($[\text{M} + \text{K}]^+$), 1395.1 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 1373.1 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{76}\text{N}_8\text{O}_{24}\text{S}_4$: C, 48.97; H, 5.58; N, 8.16. Encontrado: C, 48.84; H, 5.38; N, 8.01.

Macrociclo híbrido trehalosa-*m*-xilileno (76).

A una disolución de **75** (29 mg, 0.021 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió NaOMe 1 M (0.02 mL) hasta pH 9. A los 5 min se observó la aparición de un precipitado blanco, se añadió H₂O (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutralizó con resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺), se desmineralizó con resina de intercambio iónico mixta Amberlite MB-9L, se filtró y se concentró.

Rend.: 13 mg (57%); $R_f = 0.67$ (MeCN-H₂O-NH₄OH 6:3:1); $[\alpha]_D = +66.0$ (c 1.0, H₂O).

UV (H₂O): λ_{max} 238 nm ($\epsilon_{\text{mM}} = 60.6$).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 333 K): δ 7.88 (t, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, N'H), 7.27-7.17 (m, 8 H, Ar), 7.02 (m, 4 H, NH), 4.90 (d, 4 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.76 (d, 4 H, $J_{\text{OH},4} = 4.5$ Hz, OH-4), 4.64 (dd, 4 H, $^2J_{\text{H,H}} = 15.0$ Hz, ArCHa), 4.60 (d, 4 H, $J_{\text{OH},3} = 3.0$ Hz, OH-3), 4.58 (dd, 4 H, ArCHb), 4.48 (d, 4 H, $J_{\text{OH},2} = 5.5$ Hz, OH-2), 3.81 (ddd, 4 H, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,6a} = 2.5$ Hz, H-5), 3.77 (da, 4 H, $J_{6a,6b} = 13.0$ Hz, H-6a), 3.56 (td, 4 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 3.46 (dt, 4 H, H-6b), 3.27 (m, 4 H, H-2), 3.03 (td, 4 H, H-4).

^{13}C RMN (125.7 MHz, DMSO- d_6 , 333 K): δ 183.8 (CS), 139.7-126.8 (Ar), 93.9 (C-1), 73.1 (C-3), 72.1 (C-2, C-4), 70.7 (C-5), 47.9 (ArCH₂), 46.1 (C-6).

EM (ESI): m/z 1140.7 ($[M + Na]^+$).

Análisis. Calculado para $C_{44}H_{64}N_8O_{18}S_4$: C, 47.13; H, 5.75; N, 9.99. Encontrado: C, 47.49; H, 5.75; N, 9.89.

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011.
- [2] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.
- [3] D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, D. J., *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 1111-1239.
- [4] H. P. Wessel. Saccharide-Peptide Hybrids. En *GlycoScience: Chemistry and Chemical Biology*, Part II; B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem, Eds.; Springer: Heidelberg, Germany, **2001**, pp. 2725-2752.
- [5] (a) T. D. W. Claridge, J. M. Goodman, A. Moreno, D. Angus, S. F. Barker, C. Taillefumier, M. P. Watterson, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4251-4255. (b) S. F. Barker, D. Angus, C. Taillefumier, M. R. Probert, D. J. Watkin, M. P. Watterson, T. D. W. Claridge, N. L. Hungerford, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4247-4250. (c) T. D. W. Claridge, D. D. Long, C. M. Baker, B. Odell, G. H. Grant, A. A. Edwards, G. E. Tranter, G. W. J. Fleet, M. D. Smith, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2082-2090.
- [6] (a) T. K. Chakraborty, S. Jayaprakash, P. Srinivasu, M. G. Chary, P. V. Diwan, R. Nagaraj, A. R. Sankar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8167-8171. (b) M. D. Smith, T. D. W. Claridge, M. S. P. Sansom, G. W. J. Fleet, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3647-3655. (c) N. L. Hungerford, T. D. W.; Claridge, M. P. Watterson, R. T. Aplin, A. Moreno, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3666-3679.

[7] (a) T. Q. Gregar, J. Gervay-Hague, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1001-1009. (b) Y. Suhara, Y. Yamaguchi, B. Collins, R. L. Schnaar, M. Yanagishita, J. E. K. Hildreth, I. Shimada, Y. Ichikawa, *Bioorg. Med.Chem.* **2002**, *10*, 1999-2013. (c) Y. Suhara, J. E. K. Hildreth, Y. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1575-1578. (d) L. Szabo, B. L. Smith, K. D. McReynolds, A. L. Parrill, E. R. Morris, E. R.; Gervay, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1074-.

[8] (a) S. E. O'Connor, B. Imperiali, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 427-437. (b) W. Wu, L. Pasternack, D.-H. Huang, K. M. Koeller, C. -C. Lin, O. Seitz, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2409-2417. (c) O. Seitz, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 214-246. (d) M. Tagashira, H. Lijima, K. Toma, *Glycoconjugate J.* **2002**, *19*, 43-52. (e) H. Li., H. Song, L. Breydo, I. V. Baskakov, L.-X. Wang, L.-X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9990-9996. (f) F.-C. Liang, R. P.-Y. Chen, C.-C. Lin, K.-T. Huang, S. I. Chan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *342*, 482-488.

[9] J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, and J. Defaye, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **2006**, DOI 10.1007/s 10847-006-9076-3.

[10] B.-S. Kim, W.-Y. Yang, J.-H. Ryu, Y.-S. Yoo, M. Lee. *Chem. Commun.* **2005**, 2035-2037.

[11] (a) K. Niikura, R. Kamitani, M. Kurogochi, R. Uematsu, Y. Shinohara, H. Nakagawa, K. Deguchi, K. Monde, H. Kondo, S.-I. Nishimura, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3825-3834. (b) A.C. de Souza, K. M. Halkes, J. D. Meeldijk, A. J. Verkleij, J. F. G. Vliegthart, J. P. Kamerling, *ChemBioChem*, **2005**, *6*, 828-831. (c) Y.-J. Chen, S.-H. Chen, Y.-Y. Chien, Y.-W. Chang, H.-K. Liao, C.-Y. Chang, M.-D. Jan, K.-T. Wang, C.-C. Lin, *ChemBioChem*, **2005**, *6*, 1169-1173. (d) A. C. de Souza, K. M. Halkes, J. D.

Meeldijk, A. J. Verkleij, J. F. G. Vliegthart, J. P. Kamerling, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 6, 4323-4339. (e) A. G. Barrientos, J. M. de la Fuente, T. C. Rojas, A. Fernández, S. Penadés, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 1909-1921. (f) C. -C. Lin, Y. -C. Yeh, C. -Y. Yang, C. -L. Chen, G. -F. Chen, C. -C. Chen, Y.-C Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3508-3509. (g) H. Otsuka, Y. Akiyama, Y. Kagasaki, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8226-8230. (h) C.-S. Cho, A. Kobayashi, R. Takei, T. Ishihara, A. Maruyama, Y. Akaike, *Biomaterials*, **2001**, 22, 45-51. (i) J. M. de la Fuente, A.G. Barrientos, T. C. Rojas, J. Rojo, J. Cañada, A. Fernández, S. Penadés, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2257-2261.

[12] (a) L. Gu, T. Elkin, H. Lin, Y. Lin, L. Qu, T.-R.J. Tzeng, R. Joseph, Y.-P. Sun, *Chem. Commun.*, **2005**, 874-876. (b) X. Chen, G. S. Lee, A. Zettl, C. R Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6111-6116.

[13] (a) I. F. Chen, T. H. Ji, Z. Rosenzweig, *Nano Lett.*, **2003**, 3, 581-584. (b) X. -L. Sun, W. Cui, C. Haller, E. L. Chaikof, *ChemBioChem.*, **2004**, 5, 1593-1596. (c) J. M. de la Fuente, S. Penadés, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 387-391.

[14] (a) M. E. Davis, M. E. Brewster, *Nature Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, 1023-1035. (b) M. Singh, R. Sharma, U. C. Banerjee, *Biotechnol. Rev.*, **2002**, 20, 341-359.

[15] De acuerdo con las recomendaciones IUPAC-IUMB para la nomenclatura de carbohidratos empleamos el término "ciclotrehalanas" (CTs) para nombrar los ciclooligosacáridos de α,α' -trehalosa. A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68, 1919-2008.

[16] E. Fan, S. A. Van Arman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 369-370.

- [17] J. A. Haushalter, J. Lau, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8891-8896.
- [18] (a) M. S. Goodman, V. Jubian, B. Linton, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11610-11611. (b) B. R. Linton, M. S. Goodman, A. D. Hamilton, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2449-2455.
- [19] C. S. Wilcox, E. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran, *Tetrahedron.* **1995**, *51*, 621-634.
- [20] (a) S. Ameniya, P. Bühlmann, Y. Umezawa, *Chem. Commun.* **1997**, 1027-1028. (b) S. Nishizawa, H. Kaneda, T. Uchida, N. Teramae, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1998**, 2325-2327. (c) F. M. Pfeffer, M. Seter, N. Lewcenko, N. W. Barnett, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5241-5245. (d) L. Nie, Z. Li, J. Han, X. Zhang, R. Yang, W.-X. Liu, F.-Y. Wu, J.-W. Xie, Y.-F. Zhao, Y.-B; Jiang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6449-6454. (e) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, P. Jensen, J. Tierney, H. D. P. Ali, G. M. Hussey, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10875-10878. (e) D. A. Jose, D. K. Kumar, B. Ganguly, A. Das, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3445-3448. (f) A. M. Costero, M. Colera, P. Gavina, S. Gil, *Chem. Commun.* **2006**, 761-763. (g) T. Gunnlaugsson, A. P. Davis, J. E. O'Brien, M. Glynn, *Org. Biol. Chem.* **2005**, *3*, 48-56.
- [21] S. Nishizawa, P. Bühlmann, M. Iwao, Y. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6483-6486.
- [22] (a) Y. Tobe, S. Sasaki, M. Mizuno, K. Hirose, K. Noemura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7481-7489. (b) Y. Tobe, S. Sasaki, K. Hirose, K. Noemura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4791-4794.

- [23] (a) J. Scheerder, M. Fochi, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7815-7820. (b) J. Scheerder, R. V. Vreekamp, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, J. P. M. Van Duynhoven, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3476-3481. (c) J. W. M. Nissink, H. Boerrigter, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, J. H. Van der Maas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1998**, 1671-1675. (d) J. W. M. Nissink, H. Boerrigter, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, J. H. Van der Maas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1998**, 2623-2630. (e) H. Boerrigter, L. Grave, J. W. M. Nissink, L. A. J. Chrisstoffels, J. H. Van der Maas, W. Verboom, F. De Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4174-4180. (f) M. M. G. Antonisse, J. F. J. Engbersen, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem* **2000**, 165-170.
- [24] L. A. J. Chrisstoffels, F. De Jong, D. N. Reinhoudt, S. Sivelli, L. Gazzola, A. Cainati, R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10142-10151.
- [25] (a) T. Tozawa, Y. Misawa, S. Tokita, Y. Kubo, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5219-5223. (b) T. Tozawa, S. Tokita, Y. Kubo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 3455-3457.
- [26] (a) J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, *Sulfur Reports* **1996**, *19*, 61-169. (b) J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2000**, *55*, 35-135.
- [27] J. L. Jiménez Blanco, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1217-1220.
- [28] J. M. Benito, M. Gómez-García, J. L. Jiménez Blanco, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1366-1372.

- [29] J. L. Jiménez Blanco, P. Bootello, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 183-196.
- [30] J. L. Jiménez Blanco, P. Bootello, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5136-5143.
- [31] M. D. Smith, D. D. Long, D. G. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1998**, 2039-2040.
- [32] M. D. Smith, T. D. W. Claridge, G. E. Tranter, M. S. P. Sansom, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1998**, 2041-2042.
- [33] M. D. Smith, D. D. Long, A. Martín, D. G. Marquess, T. D. W. Claridge, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2191-2194.
- [34] T. D. W. Claridge, D. D. Long, N. L. Hungerford, R. T. Aplin, M. D. Smith, D. G. Marquess, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2199-2202.
- [35] (a) A. Hamilton, D. Kahre, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3352-3353. (b) A. Helenius, M. Aebi, *Science* **2001**, *291*, 2364-2369. (c) D. F. Wyss, J. S. Choi, J. Li, M. H. Knoppers, K. J. Willis, A. R. N. Arulanandam, A. Smolyar, E. L. Reinherz, G. Wagner, *Science*, **1995**, *269*, 1273-1278.
- [36] S. Manzini, L. Scaglioni, R. Mondelli, R. Rocchi, L. Biondi, M. Gobbo, *J. Peptide Sci.*, **2005**, *11*, 452-462.

- [37] A. M. McManus, L. Jr. Otvos, R. Hoffaman, D. J. Craik, *Biochemistry* **1999**, *38*, 705-714.
- [38] K.-C. Lee, M. L. Falcone, J. T. Davis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4198-4199.
- [39] C. Dolain, J.-M. Léger, N. Delsuc, H. Gornitzka, I. Huc, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16146-16151.
- [40] H. Tajima, G. Li, *Synlett*, **1997**, 773-774.
- [41] K. Hara, H. Tajima, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 141-146.
- [42] N. Watanabe, S. Uemura, M. Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 3205-3209.
- [43] P. Bühlmann, S. Nishizawa, K. P. Xiao, Y. Umezawa, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1647-1654.
- [44] Z. J. Witczak, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 155-158.
- [45] (a) M. J. Camarasa, P. Fernández-Resa, M. T. García-López, F. G. de las Heras, P. P. Méndez-Castrillón, A. San Félix, *Synthesis*, **1984**, 509-510. (b) T. K. Lindhorst, C. Kieburg, *Synthesis*, **1995**, 1228-1230.
- [46] M. Avalos, R. Babiano, C. J. Durán, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 2205-2215.

- [47] (a) C. Ortiz Mellet, J. L. Jiménez Blanco, J. M. García Fernández, J. Fuentes, *J. Carbohydr. Chem.*, **1995**, *14*, 1133-1152. (b) J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J. Fuentes, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5192-5199.
- [48] J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.*, **2000**, *323*, 218-225.
- [49] D. M. Rudkevich. En *Molecular Containers in Action. Functional Synthetic Receptors*; T. Schrader, A. D. Hamilton (Eds.), Wiley-VCH, **2005**, Alemania, pp. 257-295.
- [50] F. D. Cramer, *Rev. Pure Appl. Chem.* **1955**, *5*, 143-164.
- [51] G. Gattuso, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1919-1958.
- [52] (a) T. Ogawa, Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.*, **1985**, *138*, C5-C9. (b) T. Ogawa, Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.*, **1987**, *164*, 277-296. (c) T. Ogawa, Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.*, **1987**, *169*, 127-149.
- [53] P. R. Ashton, C. L. Brown, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 580-591.
- [54] N. K. Kochetkov, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2389-2436.
- [55] P. R. Ashton, S. J. Cantrill, G. Gattuso, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, A. N. Shipway, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1299-1314.

- [56] L. Bornaghi, J. -P. Utille, D. Penninga, A. K. Schmidt, L. Dijkhuizen, G. E. Schulz, H. Driguez, *Chem. Commun.* **1996**, 2541-2542.
- [57] T. Nakagawa, U. Koji, M. Kashiwa, J. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1921-1924.
- [58] L. Fan, O. Hindsgaul, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4503-4506.
- [59] M. Fukudome, T. Shiratani, S. Immel, Y. Nogami, D. -Q. Yuan, K. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4201-4204.
- [60] A. Kikuzawa, T. Kida, Y. Nakatsuji, M. Akashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1253-1261.
- [61] T. Kida, A. Kikuzawa, H. Higashimoto, Y. Nakatsuji, M. Akashi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5763-5768.
- [62] (a) J. C. Morales, D. Zurita, S. Penadés, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9212-9222. (b) J. C. Morales, S. Penadés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 654-657.
- [63] (a) J. M. Coterón, C. Vicent, C. Bosso, S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10066-10076. (b) J. Jiménez-Barbero, E. Junquera, M. Martín-Pastor, S. Sharma, C. Vicent, S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11198-11204.
- [64] P. B. Savage, W. D. Thomas, K. Dalley, *J. Incl. Phenom. Mol. Rec.* **1997**, *29*, 335-346.
- [65] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638-1639.

- [66] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4479-4482.
- [67] A. Dondoni, A. Marra, M. -C. Scherrmann, V. Bertolasi, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1371-1382.
- [68] T. Novák, P. Bakó, A. Dobó, K. Ludányi, L. Toke, G. Keglevich, *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 267-270.
- [69] P. Bakó, T. Bakó, K. Bisztray, A. Szöllosy, K. Nagy, L. Toke, *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, *39*, 247-251.
- [70] J. Alzeer, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 177-193.
- [71] R. Bürli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1027-1052.
- [72] R. Bürli, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2215-2237.
- [73] R. Bürli, A. Vasella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1852-1853.
- [74] A. Kirschning, G.-W. Chen, J. Jaunzems, M. Jesberger, M. Kalesse, M. Lindner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3505-3521.
- [75] J. Jaunzems, B. Oelze, A. Kirschning, *Org. Biol. Chem.* **2004**, *2*, 3448-3456.
- [76] T. Velasco-Torrijos, P. V. Murphy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 261-272.

- [77] T. Velasco-Torrijos, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3961-3964.
- [78] E. Locardi, M. Stöckle, S. Gruner, H. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8189-8196.
- [79] M. Ménand, J.-C. Blais, L. Hamon, J.-M. Valéry, J. Xie, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4423-4430.
- [80] J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J. L. Jiménez Blanco, J. Fuentes Mota, A. Gadelle, A. Coste-Sarguet, J. Defaye, *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, 57-71.
- [81] J. M. García Fernández, J. L. Jiménez Blanco, C. Ortiz Mellet, J. Fuentes Mota, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 57-58.
- [82] J. L. Jiménez Blanco, C. Saitz Barría, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. Fuentes, F. Santoyo-González, J. M. García Fernández, *Synthesis*, **1999**, 1907-1914.
- [83] J. M. Benito, J. L. Jiménez Blanco, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3674-3676.
- [84] P. Molina, M. Alajarín, P. Sánchez-Andrada, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7306-7315.
- [85] P. Molina, M. Alajarín, P. Sánchez-Andrada, J. Server Carrió, M. Martínez-Ripoll, J. E. Anderson, M. L. Jimeno, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4289-4299.
- [86] P. Molina, M. Alajarín, P. Sánchez-Andrada, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9405-9408.

- [87] (a) (b) (c). (d) J. Katajisto, T. Karskela, P. Heinonen, H. Lönnberg, *J. Org.Chem.* **2002**, *67*, 7995-8001.
- [88] F. A. L. Anet, J. C. Jochims, C. H. Bradley, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2557-.
- [89] J. Bertrán, A. Oliva, J. Jose, M. Duran, P. Molina, M. Alajarín, C. López-Leonardo, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, *258*, 139-.
- [90] F. H. Allen, J. E. Davies, J. J. Galloy, O. Johnson, O. Kennard, C. F. Macrae, E. M. Mitchell, J. M. Smith, D. G. Watson, *J. Chem. Info. Comput. Sci.* **1992**, *31*, 187-.
- [91] (a) K. N. Kirschner, R. J. Woods, *PNAS* **2001**, *98*, 10541-10545. (b) K. Bock, J. Duus, *J. Carbohydr. Chem* **1994**, *13*, 513-543.
- [92] M. T. Molina, M. Yáñez, O. Mó, R. Notario, J.-L. M. Abboud. The thiocarbonyl group, in *Supplement A3: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*. Part 2, S. Patai (Ed.), Wiley, Chichester, **1997**, 1355-1496.
- [93] (a) H. Kuyama, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, C1-C6. (b) T. Ogawa, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 397-407.
- [94] A. R. Leach, *Molecular Modelling: Principles and applications*; Pearson: Harlow, **2002**.
- [95] Página web de AMBER <http://amber.scripps.edu/>

- [96] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *J. Comp. Chem.* **2004**, *25*(9), 1157.
- [97] M. K. Dowd, P. J. Reilly, A. D. French, *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 102-114.
- [98] W. F. Van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *29*, 992-1023.
- [99] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1917.
- [100] A. H. Sommers, J. D. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3491-3492.
- [101] A. B. Theocaris, N. E. Alexandrou, A. Terzis, *J. Heterocyclic. Chem. Soc.*, **1990**, *27*, 1741-.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el tribunal en el día de la fecha, integrado por los abajo firmantes, para evaluar la tesis doctoral de D. David Rodríguez Lucena

titulada : Receptores derivados de carbohidratos para estudios de interacciones supramoleculares

acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE "CUM LAUDE" POR UNANIMIDAD

Sevilla, a 4 de Diciembre de 2006.

El Presidente
Vocal,

Vocal,

Vocal,

Vocal,

Secretario,

Doctorando,