

Queda registrada esta obra de acuerdo al  
folio 193 número 12 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 03 ABR. 2001

El Jefe del Negocio

*Alma de Huelo*



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

**SULFOAZÚCARES, SULFOGLICOLÍPIDOS  
Y  
TAURINAS N-SUSTITUIDAS**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Deposición en Departamento de Química Orgánica  
de la Facultad de Química  
de esta Universidad desde el día 5 de abril de 2001  
hasta el día 23 de abril de 2001.

Sevilla 5 de abril de 2001

EL DIRECTOR DE l Dpto

*J. Fuentes*

Fdo.: José Fuentes Mota  
Director del Departamento

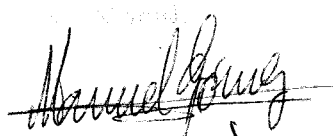
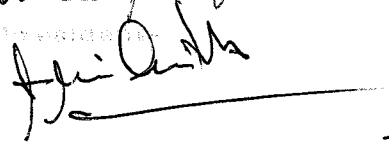
DEPARTAMENTO QUÍMICA ORGÁNICA  
«Prof. García González»  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

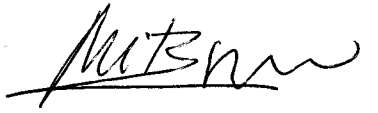
Víctor Manuel Ulgar Ruiz  
Sevilla, Abril de 2001


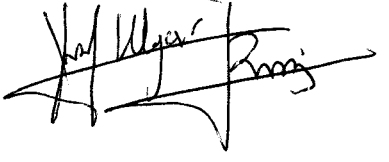
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA  
SECCIÓN DE QUÍMICA DE CARBONO  
CARRERA DE QUÍMICA DE CARBONO  
D. VICTOR MANUEL ULGAR RUIZ  
SULFOAZUCARES, SULFOGLICOLIPIDOS Y  
TAURINAS N-SUSTITUIDAS

CON CALIFICACIÓN SOBRESALIENTE  
CUM LAUDE

Fecha: 5 de Octubre de 2001

El Vocal  
  
El Secretario  


El Vocal  
P. Ornelas  
El Secretario  


El Vocal  
  
El Doctorado  


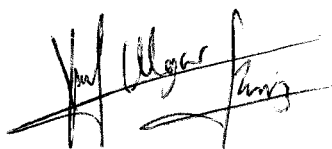
T/817

118609028

600047644

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

**SULFOAZÚCARES, SULFOGLICOLÍPIDOS  
Y  
TAURINAS N-SUSTITUIDAS**

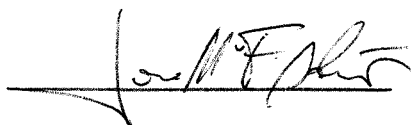


Memoria presentada por el licenciado  
Victor Manuel Ulgar Ruiz para optar  
al grado de Doctor en Química

Sevilla, Abril 2001

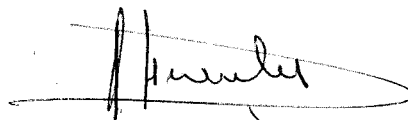
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Vº Bº El Director de la Tesis



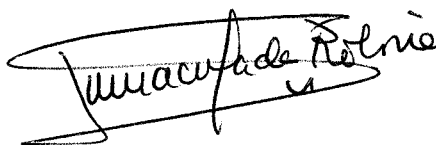
Fdo. Dr. José Mª Fdez.-Bolaños Guzmán,  
Profesor Titular de Química Orgánica de la  
Universidad de Sevilla

Vº Bº El Director de la Tesis



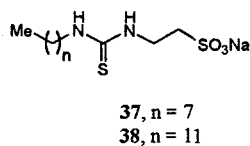
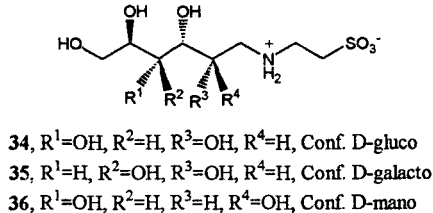
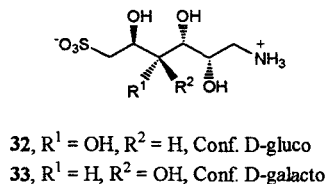
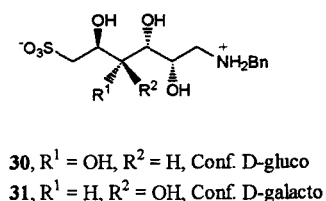
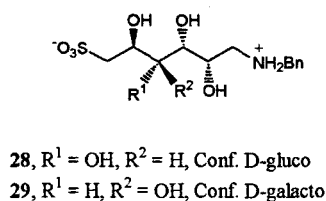
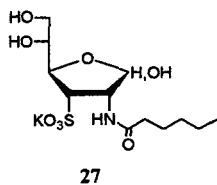
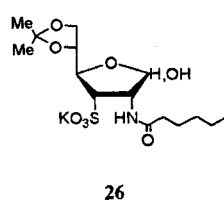
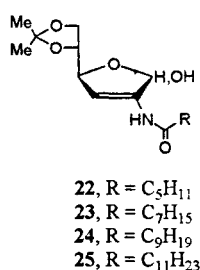
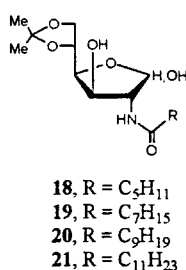
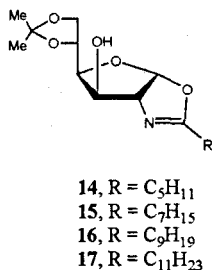
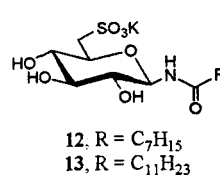
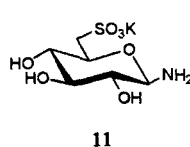
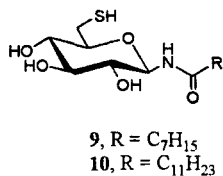
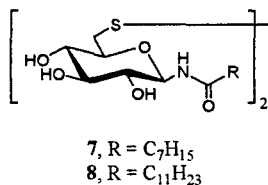
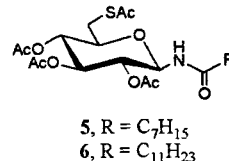
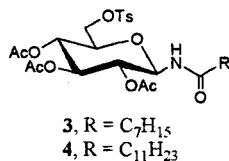
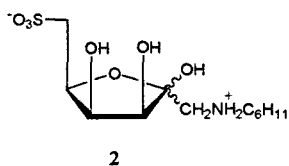
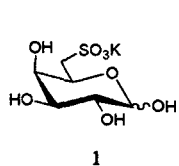
Fdo. Dr. José Fuentes Mota, Catedrático  
de Química Orgánica de la Universidad  
de Sevilla

VºBº La Directora de la Tesis

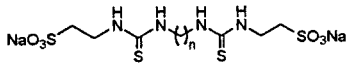


Fdo. Dra. Immaculada Robina Ramírez,  
Profesora Titular de la Química Orgánica  
de la Universidad de Sevilla

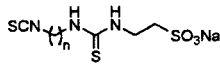
# RELACIÓN DE LOS PRODUCTOS NUEVOS SINTETIZADOS EN ESTA TESIS



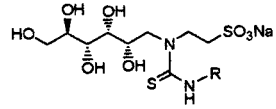
# RELACIÓN DE LOS PRODUCTOS NUEVOS SINTETIZADOS EN ESTA TESIS



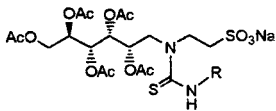
39, n = 6  
40, n = 12



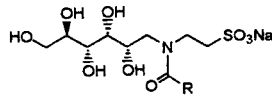
41, n = 6  
42, n = 12



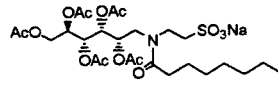
43, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>  
44, R = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>



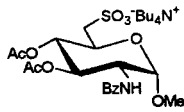
45, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>  
46, R = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>



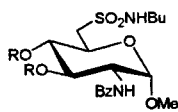
47, R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>  
48, R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>  
49, R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>



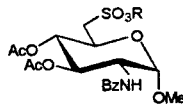
50



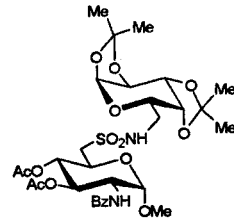
51



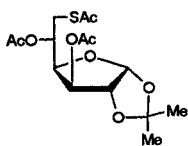
52, R = Ac  
53, R = H



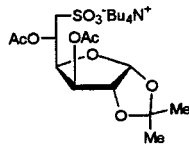
54, R = Mc  
55, R = <sup>i</sup>Pr



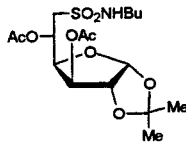
56



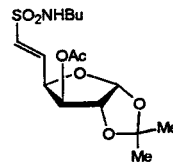
57



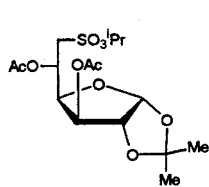
58



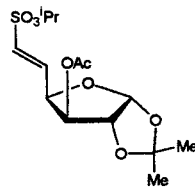
59



60



61



62

## **ÍNDICE**

---

<b>1.- INTRODUCCIÓN GENERAL</b>	<b>7</b>
<b>2.- SÍNTESIS DE C-SULFOAZÚCARES, 6-TIOGLUCOSILAMIDAS Y C-SULFOPOLIOLES</b>	<b>21</b>
2.1 Introducción y Antecedentes	23
2.2 Resultados y discusión	45
2.3 Referencias	79
<b>3.- SÍNTESIS DE TENSIOACTIVOS DERIVADOS DE TAURINA</b>	<b>85</b>
3.1 Introducción y Antecedentes	87
3.2 Resultados y discusión	98
3.3 Referencias	110
<b>4.- SÍNTESIS DE ALQUIL C-SULFONATOS Y C-SULFONAMIDAS DERIVADAS DE AZÚCAR</b>	<b>113</b>
4.1 Introducción y Antecedentes	115
4.2 Resultados y discusión	126
4.3 Referencias	148
<b>5.- DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN MICELAR CRÍTICA (c.c.m) DE 12 Y 13</b>	<b>151</b>
5.1 Introducción y Antecedentes	153
5.2 Resultados y discusión	166
5.3 Referencias	171
<b>6.- ESTUDIOS DE INHIBICIÓN ENZIMÁTICA</b>	<b>173</b>
6.1 Introducción y Antecedentes	175
6.2 Resultados y discusión	178
6.3 Referencias	181
<b>7.- PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>183</b>
7.1 Métodos generales	185
7.2 Productos comerciales	191
7.3 Secado de disolventes	197
7.4 Materias primas	201
7.5 Referencias	217
7.6 Nuevos Productos	219
<b>8.- CONCLUSIONES</b>	<b>293</b>
<b>9.- ESPECTROS DE RMN</b>	<b>299</b>



**Abreviaturas**

Ac	acetilo
ADN	ácido desoxirribonucleico
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
ATP	adenosin trifosfato
b	ancho (delante de s, m en asignaciones de espectros de resonancia magnética nuclear)
Bn	bencilo
Bu	<i>n</i> -butilo
Bz	benzoílo
Cbz	carbobenciloxi (benciloxicarbonil)
c.c.f.	cromatografía de capa fina
c.c.m.	concentración crítica micelar
CIMS	espectrometría de masas de ionización química
cols.	colaboradores
COSY	espectroscopía de correlación (ver métodos generales)
d	doblete
dd	doble doblete
ddd	doblete de doblete de doblete
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	dimetilpropilenurea
DMSO	dimetilsulfóxido
FABMS	espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonil
Gal	Galactopiranososa
Glc	Glucopiranososa
Gly	glicina

HETCOR	espectroscopía de heterocorrelación (ver métodos generales)
HMPA	hexametilfósforamida
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRCIMS	espectrometría de masas de ionización química de alta resolución
HRFABMS	espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos de alta resolución
Hz	hercios
IR	espectroscopia infrarroja
LAC-EDA	complejo acetiluro de litio – etilendiamina
leu	leucina
m	multiplete
Me	metilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
Phe	fenilalanina
ppm	partes por millón
<sup>i</sup> Pr	isopropilo
Py	piridina
q	cuartete
RMN	resonancia magnética nuclear
Rend.	rendimiento
s	singulete
SDS	dodecilsulfato sódico
SFDG	(glucosil-3',6'-disulfato)-6-sulfofucosil diacilgliceroles
SQDG	sulfoquinovisil diacilgliceroles

*Abreviaturas*

---

t	triplete
td	triplete de doblete
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Ts	tosilo
Tyr	tirosina

## **1. INTRODUCCIÓN GENERAL**

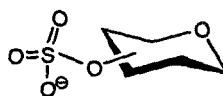
## 1. INTRODUCCIÓN GENERAL

La presente tesis doctoral se encuadra dentro de los proyectos de investigación sobre “Isotiocianato-, tioamino- y sulfoaminoazúcares” y “Azaazúcares, nucleósidos y glicolípidos” en los que viene trabajando nuestro grupo de investigación durante los últimos años. Dichos proyectos forman parte de un estudio más general sobre mono- y oligosacáridos con grupos funcionales que contienen nitrógeno, azufre o ambos simultáneamente.

En esta tesis nos hemos centrado en la preparación de derivados de azúcar que contengan un grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-\text{M}^+$ ) en su molécula. Para diferenciarlos de los sulfatoazúcares, también llamados *O*-sulfoazúcares, se ha introducido la denominación *C*-sulfoazúcar puesto que el átomo de azufre está directamente unido a un átomo de carbono del azúcar. Ello confiere a estos compuestos una mayor estabilidad en comparación con los sulfatos.



*C*-sulfoazúcar



*O*-sulfoazúcar

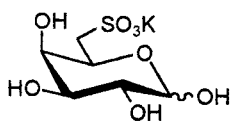
Nos hemos marcado tres objetivos:

- (a) Preparación de *C*-sulfoazúcares, 6-tioazúcares y *C*-sulfopoliolos.
- (b) Preparación de tensioactivos derivados de taurina.

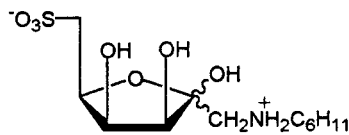
(c) Preparación de alquil *C*-sulfonatos y *C*-sulfonamidas derivadas de azúcar.

En relación con el primer objetivo de esta tesis, se han preparado los siguientes tipos de compuestos:

*C*-Sulfoazúcares: se han sintetizado la 6-*C*-sulfogalactosa **1** y la 6-*C*-sulfotagatosamina **2**.

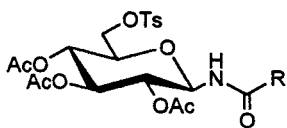


1



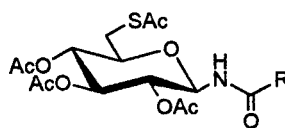
2

6-Tioglucosilamidas: las 6-tioglucosilamidas **5** y **6** han sido preparadas a partir de los 6-*O*-tosil derivados **2** y **3**. A partir de **5** y **6** se han preparado los disulfuros **7** y **8**, y los tioles **9** y **10**.



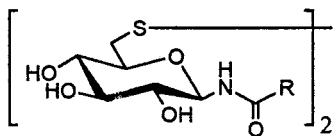
**3**, R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

**4**, R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>



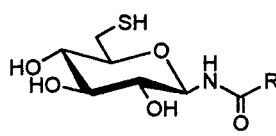
**5**, R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

**6**, R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>



**7**, R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

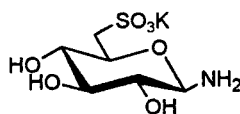
**8**, R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>



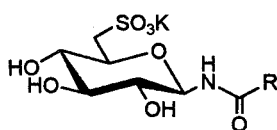
**9**, R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>

**10**, R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>

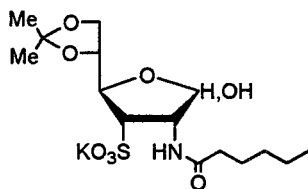
Sulfoglicosilamidas y sulfoamidoazúcares: en la actualidad existe un gran interés en la preparación de tensioactivos de pH neutro y que sean tolerables por la piel, todo ello para la formulación de cosméticos amplio uso. Teniendo en cuenta la gran acidez de los ácidos sulfónicos,<sup>1</sup> los tensioactivos cuya cabeza polar sea un grupo sulfonato no presentarán carácter básico, lo que los hace atractivos para estos fines. En consecuencia, nos hemos abordado la síntesis de nuevos compuestos anfífilicos que presenten un grupo C-sulfo en su molécula. Entre ellos se encuentran los C-sulfoazúcares piranósicos **12**, **13**, y los furanósicos **26** y **27**. Se ha preparado la D-sulfoglucopiranosilamina **11** como precursor de sulfoglucosilamidas.



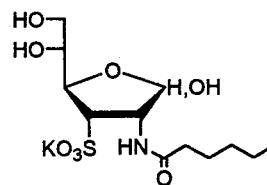
11



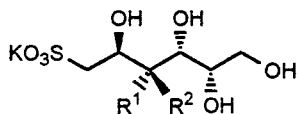
12, R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>  
13, R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>



26

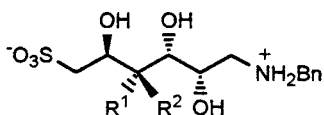


27

C-Sulfopoliolos:

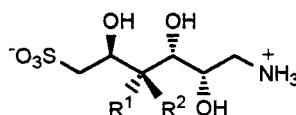
28,  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$ , Conf. D-gluco

29,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{OH}$ , Conf. D-galacto



30,  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$ , Conf. D-gluco

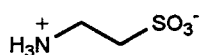
31,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{OH}$ , Conf. D-galacto



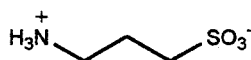
32,  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$ , Conf. D-gluco

33,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{OH}$ , Conf. D-galacto

Los compuestos **30-33** presentan analogía estructural con los aminoácidos naturales taurina y homotaurina.



taurina



homotaurina

La taurina o ácido 2-aminoetanosulfónico<sup>2-4</sup> es el aminoácido libre intracelular más abundante en los mamíferos aunque está casi ausente en el mundo vegetal. Se aisló por primera vez de la bilis del buey, de ahí su nombre. El gato y el hombre son especies en las que este aminoácido es esencial, siendo la dieta su única fuente. Se encuentra en concentraciones relativamente altas en el sistema nervioso central y en el cerebro,<sup>5</sup> siendo el aminoácido más abundante en los linfocitos. La concentración de taurina en los músculos es asimismo alta, especialmente en el corazón.<sup>6</sup> Presenta acción antiarrítmica<sup>7</sup> y

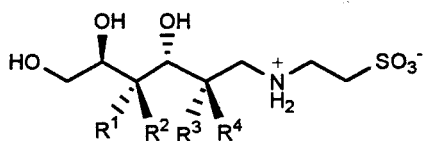


previene el daño miocárdial inducido por isoprotenerol o por adriamicina.<sup>8</sup> Actúa como neurotransmisor en el hipotálamo<sup>5</sup> y en la retina.<sup>9</sup> Dietas pobres en taurina afectan a la visión y causan degeneración de la retina, así como problemas de crecimiento en gatos y monos.<sup>3</sup> Presenta acción cardioprotectora<sup>10</sup> y antinociceptiva<sup>4</sup> (aumenta el umbral del dolor) e induce hipotermia en los mamíferos.<sup>3</sup> Es uno de los aminoácidos<sup>11</sup> involucrados en la Fase II de la transformación metabólica de xenobióticos carboxilados en metabolitos fácilmente excretables. También posee propiedades terapéuticas como antiinflamatorio<sup>12</sup> y antioxidante,<sup>13</sup> presentando capacidad para preservar la fertilidad del esperma *in vitro*.<sup>14</sup>

La homotaurina o ácido 3-aminopropanosulfónico presenta también actividad antinociceptiva,<sup>15</sup> al igual que la taurina incrementa la síntesis de dopamina en el cerebro y es más eficiente que la primera en producir hipotermia.<sup>3</sup> Sin embargo no es eficaz a la hora de conservar la fertilidad del esperma *in vitro*.<sup>16</sup>

#### Ácidos N-(D-Alditol-1-il)-2-aminoetanosulfónicos:

La diversidad de funciones fisiológicas de la taurina y su bajo coste nos ha llevado a utilizarla como producto de partida para la preparación de los nuevos sulfoaminopoliolios **34-36**. Esto se ha llevado a cabo por aminación reductora entre D-aldosas y taurina. La novedad de estos compuestos radica en que el grupo sulfonato no sustituye ningún hidroxilo del azúcar.



**34**, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OH, R<sup>4</sup>=H, Conf. D-gluco

**35**, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OH, R<sup>3</sup>=OH, R<sup>4</sup>=H, Conf. D-galacto

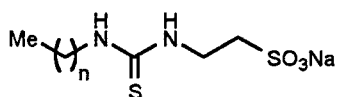
**36**, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=OH, Conf. D-mano

La conjunción de un fragmento de alditol y otro de taurina podría modular la actividad biológica de la propia taurina.

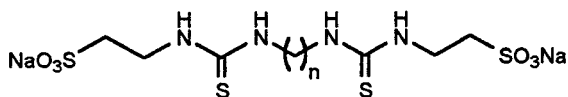
Con relación al segundo objetivo de esta tesis, hemos abordado la síntesis de tensioactivos derivados de la taurina. Su interés radica en que confieren buenas propiedades a las formulaciones para higiene corporal que los contienen: presentan buenas propiedades espumantes y limpiadoras, no irritan la piel o cuero cabelludo,<sup>17-26</sup> muestran una buena estabilidad<sup>17,24</sup> y se eliminan fácilmente durante el enjuagado.<sup>18,26</sup>

En esta tesis hemos preparado derivados anfífilicos de la taurina así como de la *N*-(D-glucitol-1-il)-taurina **34**.

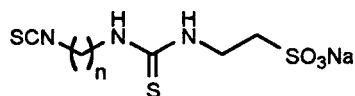
Los tensioactivos derivados de taurina se preparan usualmente por acilación del nitrógeno de la molécula,<sup>26,27</sup>. Nosotros hemos preparado los nuevos derivados **37-42** por reacción entre taurina e iso- o diisotiocianatos grasos.



**37**, n = 7  
**38**, n = 11



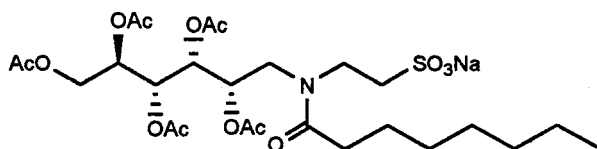
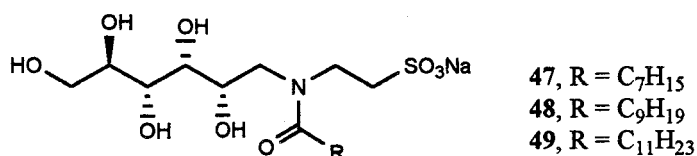
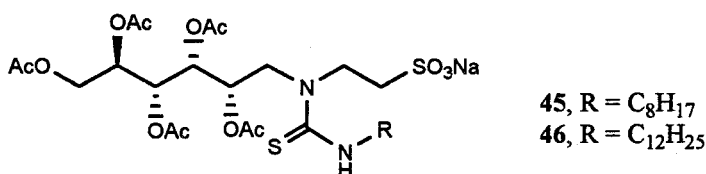
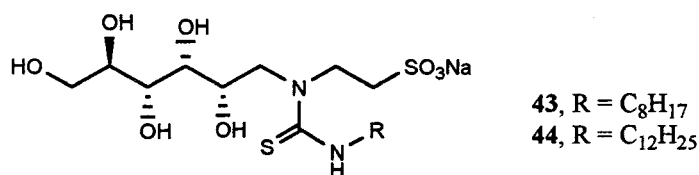
**39**, n = 6  
**40**, n = 12



**41**, n = 6  
**42**, n = 12

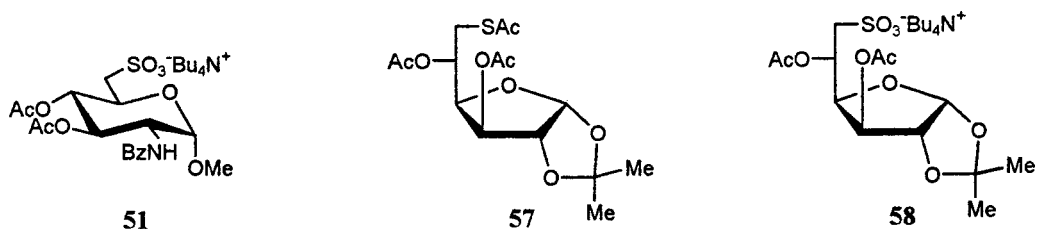
Los compuestos **41** y **42** tienen como principal característica el ser isotiocianatos grasos solubles en agua que podrían reaccionar con grupos amino de proteínas en condiciones fisiológicas.

Como tensioactivos derivados del alditol de configuración D-glucó **34** se han obtenido las tioureas **43-44** por reacción con isotiocianatos grasos. Estos compuestos fueron acetilados para dar **45-46**. Las amidas **47-49** se prepararon por *N*-acilación de **34**. El compuesto **47** fue acetilado para dar **50**.



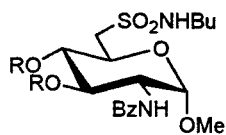
Como último objetivo de esta tesis nos hemos propuesto transformar el grupo sulfónico de un *C*-sulfoazúcar en los correspondientes alquil *C*-sulfonatos y *C*-sulfonamidas. Los sulfonatos pueden ser utilizados como análogos de sulfatos de azúcar, oligonucleótidos y fosfolípidos.<sup>28,29</sup> A su vez las sulfonamidas son útiles en el tratamiento de infecciones de origen bacteriano aunque también pueden ser utilizadas como diuréticos, antihipertensivos, hipoglucémicos y psicóticos, así como edulcorantes y herbicidas.<sup>3</sup>

Se han utilizado como 6-*C*-sulfoazúcares los compuestos **51** y **58**. El compuesto **58** ha sido preparado por oxidación del tioacetato **57**.

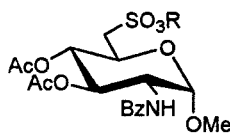


A partir del derivado piranósico **51** se han preparado las sulfonamidas **52** y **53**, los ésteres sulfónicos **54** y **55**, y el pseudo-disacárido **56**.

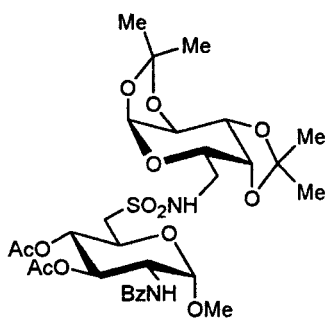
## 1. Introducción general



52, R = Ac  
53, R = H

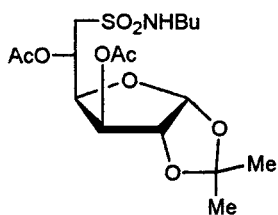


54, R = Me  
55, R = <sup>i</sup>Pr

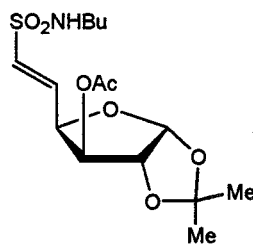


56

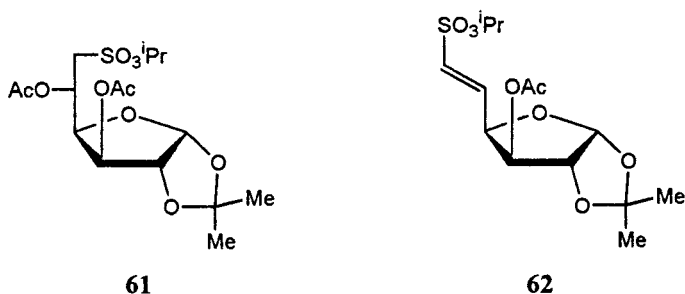
A partir del *C*-sulfonato furanósico 58 se han obtenido la sulfonamida 59 y el sulfonato 61 junto a los productos  $\alpha,\beta$ -insaturados 60 y 62.



59



60



Los productos **60** y **62** podrían experimentar reacciones de adición que conducirían a toda una variedad de nuevos productos.

### Referencias

- [1] J.F. King en *The chemistry of sulfonic acids, esters and their derivatives*, S. Patai y Z. Rappoport (Eds.), John Wiley & Sons, Chichester, 1991, pp. 249-259.
- [2] R.J. Huxtable, F. Franconi y A. Giotti (Eds.), *The Biology of Taurine: Methods and Mechanisms*, Plenum Press, Nueva York, 1987.
- [3] A. Kalir y H.H. Kalir en *The chemistry of sulfonic acids, esters and their derivatives*, S. Patai y Z. Rappoport (Eds.), John Wiley & Sons, Chichester, 1991, pp. 767-787.
- [4] M.R. Guerrero Martínez, *Analgesia Experimental. Estudio de la Actividad Antinociceptiva de la Taurina y Análisis Farmacológico de los Mecanismos Implicados*, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1992.
- [5] R.J. Huxtable, *Prog. Neurobiol.*, **1989** (32) 471-533.
- [6] R.W. Chesney, *Pediatr. Res.*, **1987** (22) 755.
- [7] W.O. Read y J.D. Welty en *Electrolytes and Cardiovascular Diseases*, E. Bajusz (Ed.), S. Karger, Basilea, 1963, p. 70.

- [8] J. Azuma, T. Hamaguchi, H. Ohta, K. Takihara, N. Awata, A. Sawamura, H. Harada, Y. Tanaka y S. Kishimoto, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1987** (217) 167.
- [9] N. Lake y S.E. Cocker, *Neurochem. Res.*, **1983** (8) 1557-1563.
- [10] K. Yamauchi-Takihara, J. Azuma, S. Kishimoto, S.H. Onishi y N. Sperelakis, *Biochem. Pharmacol.*, **1988** (37) 2651-2658.
- [11] J.A. Galbis Pérez, *Panorama Actual de la Química Farmacéutica*, Publicaciones de la Universidad de Sevilla, 2000.
- [12] S.K. Bhattacharya y M.K. Sakar, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1986** (38) 144-145.
- [13] Ch.P.L. Lewis, G. M. Cohen y L.L. Smith, *Biochem. Pharmacol.*, **1990** (39) 431-437.
- [14] R.J. Mrsny y S. Meizel, *Life Sci.*, **1985** (36) 271-275.
- [15] R.M. Ruiz de Valderas, *Estudio de la Acción Antinociceptiva de la Homotaurina; Posible Implicación de Mecanismos Colinérgicos Muscarínicos y Gabaérgicos*, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1990.
- [16] R.B.L. Gwatkin, *Gamete Res.*, **1983** (7) 347-350.
- [17] H. Sasaki y K. Hashimoto, *Pat. Jap.* 2000087093 A2 (2000); *Chem. Abstr.* **2000** (132) 252838.
- [18] K. Abe, R. Miyanojara, T. Nanba, T. Akutsu, T. Fukuda, *Pat. Jap.* 2000109888 A2 (2000); *Chem. Abstr.* **2000** (132) 266828.
- [19] Y. Sugawara, A. Noda, *Pat. Jap.* 11286436 A2 (1999); *Chem. Abstr.* **1999** (131) 291056.
- [20] K. Isobe, K. Kita, S. Yamasuso, *Pat. Jap.* 09165596 A2 (1997); *Chem. Abstr.* **1997** (127) 126336.
- [21] T. Kamashita, M. Wada, T. Nagata, *Pat. Jap.* 09087665 A2 (1997); *Chem. Abstr.* **1997** (127) 23578.
- [22] T. Kamashita, M. Wada, T. Nagata, *Pat. Jap.* 09087689 A2 (1997); *Chem. Abstr.* **1997** (127) 20000.

- [23] K. Tsubone, *Pat. Jap.* 08310936 A2 (1996); *Chem. Abstr.* **1997** (126) 122325.
- [24] T. Horibata, T. Kamashita, M. Wada, T. Nagaka, *Pat. Jap.* 08253791 A2 (1996); *Chem. Abstr.* **1997** (126) 36826.
- [25] K. Tsubone, N. Yamamoto, *Pat. Jap.* 10204481 A2 (1998); *Chem. Abstr.* **1998** (129) 177228.
- [26] Y. Kaneko, O. Tatezawa, K. Sotodani, *Pat. Jap.* 05 97,787 (1993); *Chem. Abstr.* **1993** (119) 124818t.
- [27] T. Horibata, T. Kamashita, M. Wada, K. Fukumura, T. Nagata, *Pat. Jap.* 08208590 A2 (1996); *Chem. Abstr.* **1996** (125) 248479.
- [28] J. Huang y T.S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.*, **1992** (33) 2657-2660.
- [29] E.B. Melroy, R. Bandaru, J. Huang y T.S. Widlanski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994** (4) 1071-1076.



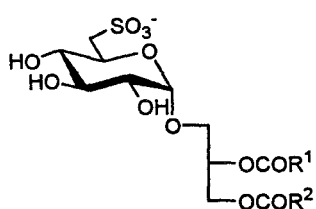
**2. SÍNTESIS DE C-SULFOAZÚCARES,  
6-TIOGLUCOSILAMIDAS  
Y C-SULFOPOLIOLES**

## 2. SÍNTESIS DE C-SULFOAZÚCARES, 6-TIOGLUCOSILAMIDAS Y C-SULFOPOLIOLIOS

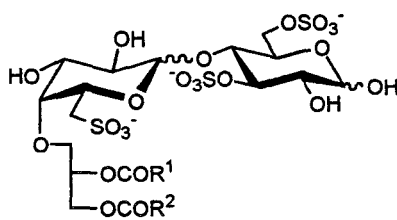
### 2.1. Introducción y antecedentes

#### 2.1.1. C-sulfoazúcares

Los únicos C-sulfoazúcares encontrados en la naturaleza son los C-sulfoquinovosil diacilgliceroles SQDG<sup>1,2</sup> **63** y los (glucosil-3',6'-disulfato)-6-sulfofucosil diacilgliceroles SFDG<sup>2</sup> **64**. Los primeros se encuentran ampliamente extendidos en el reino vegetal, siendo uno de los principales tipos de lípidos presentes en la membrana de los orgánulos involucrados en la fijación de CO<sub>2</sub> (fotosíntesis).<sup>1,3</sup> Los SQDG también están presentes en bacterias fijadoras de CO<sub>2</sub>,<sup>2</sup> pero salvo en las bacterias del género *Rizhobium*,<sup>5</sup> no han sido encontrados en otros organismos no fotosintéticos.<sup>1</sup> Se ha especulado que estos lípidos podrían participar en el metabolismo de los azúcares, actuando como reserva para el organismo de sulfato parcialmente reducido.<sup>6</sup> Los SFDG solo se han aislado de *Phaeophyta*.



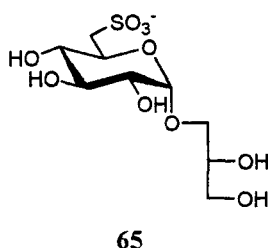
(SQDG)  
**63**



(SFDG)  
**64**

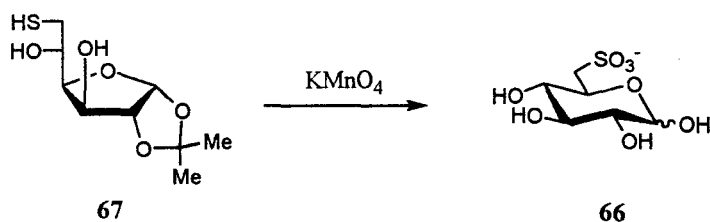
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = alquil, alquenil

Benson<sup>6</sup> aisló por primera vez el glicerol 6-desoxi-6-C-sulfo- $\alpha$ -D-glucopiranosido **65** de los productos de la desacilación de los SQDG presentes en las hojas de alfalfa.



Varios autores han abordado la síntesis de **65** y de su precursor, la 6-desoxi-6-C-sulfo-D-glucopiranososa (C-sulfoquinovosa) **66**, primer C-sulfoazúcar descrito en la literatura.

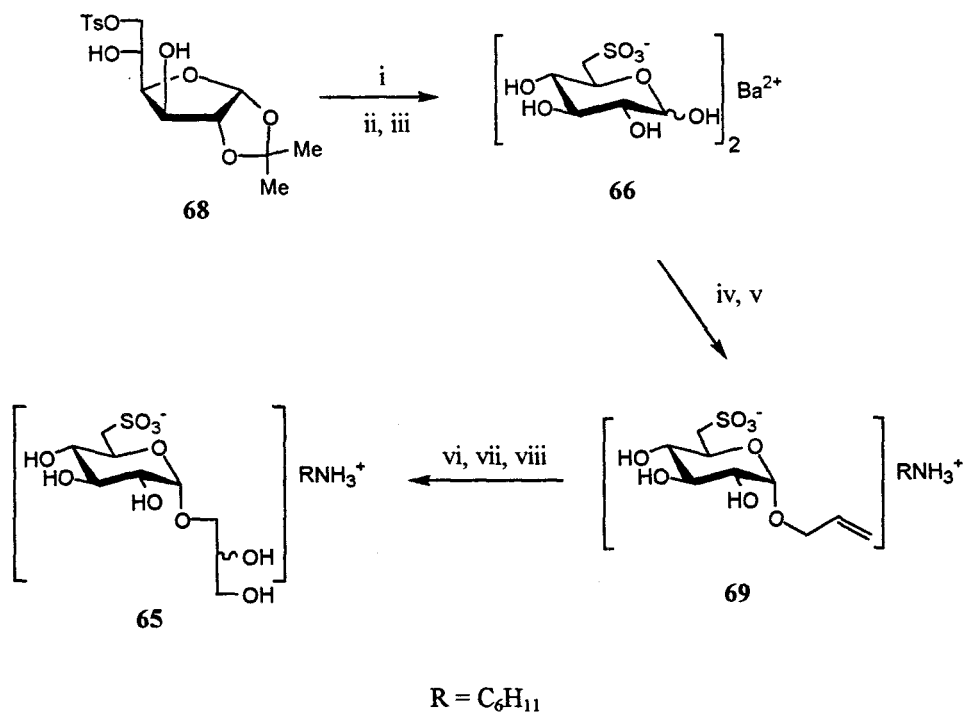
Ohle y Mertens<sup>7</sup> sintetizan por primera vez la C-sulfoquinovosa mediante la oxidación con permanganato potásico en medio alcalino de la 1,2-O-isopropilidén-6-tio- $\alpha$ -D-glucofuranosa **67**.



Benson<sup>3</sup> prepara **66** a partir de 1,2-O-isopropilidén-6-O-tosil- $\alpha$ -D-glucofuranosa (**68**) por desplazamiento del grupo O-tosilo con sulfito sódico seguida de desacetoneación. Se aisló **66** como sal de bario. A.B. Roy y M.J.E.

Hewlins<sup>8</sup> han revisado recientemente el método sintético desarrollado por Benson, obteniendo **66** como sal potásica.<sup>8</sup>

La glicosidación de **66** en forma de ácido libre con alcohol alílico, condujo a **69**, que por hidroxilación con permanganato potásico condujo a **65** como mezcla de estereoisómeros (esquema 1).



i,  $Na_2SO_3 / H_2O / EtOH$ ; ii, Dowex 50( $H^+$ ); iii,  $Ba(OH)_2$ ;

iv, Dowex 50( $H^+$ ) / Alcohol alílico;

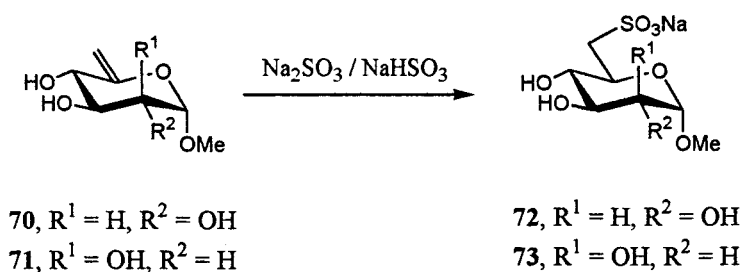
v, Ciclohexilamina; vi, Dowex 50( $H^+$ ); KOH,  $KMnO_4$ ; vii, Ciclohexilamina

### Esquema 1

A.B. Roy y M.J.E. Hewlins<sup>8</sup> han puesto a punto un método para la obtención de **65** basado en el trabajo de Benson.<sup>3</sup> La glicosidación de la sal

potásica de la C-sulfoquinovosa<sup>8</sup> 66 se llevó a cabo usando resina ácida Dowex-50(H<sup>+</sup>) como catalizador, obteniéndose 69 con un rendimiento del 63 % (55 % según Benson). La hidroxilación con permanganato potásico condujo a los D- y L- sulfoquinovósidos como pudo comprobarse por <sup>13</sup>C-RMN. La purificación de los quinovósidos de los productos de sobre-oxidación se llevó a cabo por recristalización de la sal de brucinio. El intercambio del catión brucinio por ciclohexilamonio permitió purificar por recristalización el estereoisómero D- con una pureza del 90%.

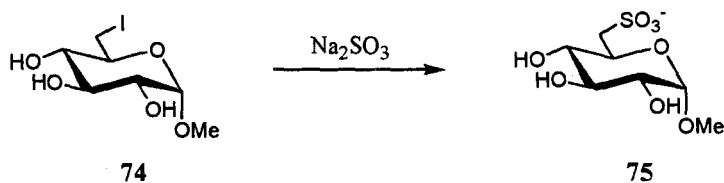
Lehmann y Benson<sup>10</sup> han estudiado la adición de bisulfito a los metil 6-desoxi- $\alpha$ -D-xilo(*lixo*)-hex-5-enopiranosidos 70-71 para dar los  $\alpha$  metil glicósidos de la 6-C-sulfoglucopiranososa 72 y 6-C-sulfomanopiranososa 73 respectivamente (esquema 2). Los autores comprueban que la adición de hidroquinona inhibe la reacción, concluyendo que el mecanismo es de tipo radicalario. Las adiciones tuvieron lugar en condiciones tan suaves que los autores proponen que este tipo de reacciones podrían tener lugar en los cloroplastos, donde se encuentran C-sulfoazúcares y es conocido que se dan procesos radicalarios.



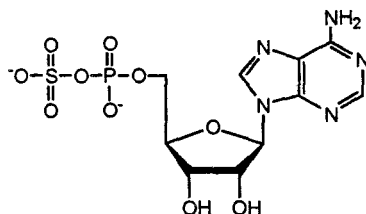
**Esquema 2**

Lehmann y Weckerle<sup>11</sup> han preparado por un método similar al anterior los metil 6-C-sulfo- $\alpha$ -D-glicopiranosidos de configuración *galacto* y *alo*.

Helferich y Ost<sup>12</sup> preparan **75** por reacción de metil 6-desoxi-6-yodo- $\alpha$ -D-glucopiranosido **74** con sulfito sódico.



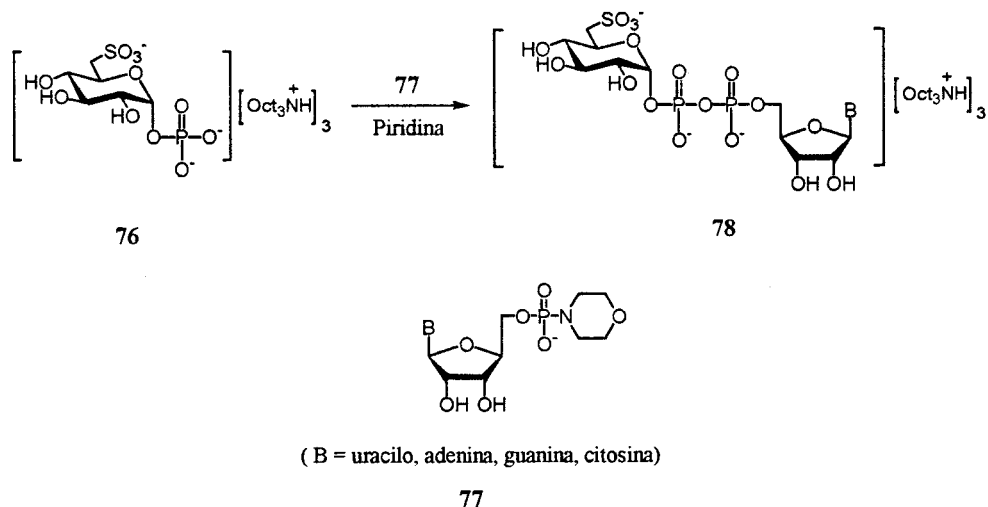
Aún no se ha establecido con exactitud la ruta biosintética de los SQDG. Con relación a la síntesis de la unidad de C-sulfoquinovosa, Benson propone que la fuente del grupo C-sulfo podría ser sulfito, aunque se admite que otros compuestos como la fosfoadenilil sulfato (APS) podrían actuar como donador del grupo C-sulfo durante la biosíntesis de los SQDG.<sup>2</sup>



Fosfoadenilil sulfato  
(APS)

A pesar de los estudios realizados, tampoco se conoce con certeza cual es el mecanismo de la glicosidación de la unidad de C-sulfoquinovosa. Una de las posibilidades que se barajan presupone, por analogía con la biosíntesis de otros glicósidos, que un C-sulfoazúcar unido a un nucleótido podría participar como un donador activado de la unidad de C-sulfoquinovosa en la biosíntesis de los SQDG. Schmidt<sup>13</sup> ha preparado los C-sulfoazúcar-nucleótidos **78** por

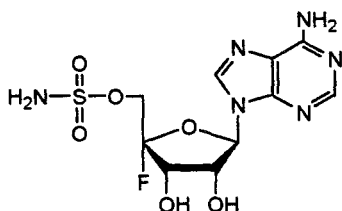
reacción entre 6-C-sulfo- $\alpha$ -D-quinovosil fosfato<sup>14</sup> **76** y nucleótidos 5'-fosfomorfolidatos **77** (esquema 3).



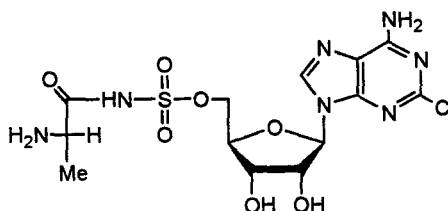
### Esquema 3

Los ensayos llevados a cabo sobre cloroplastos aislados conteniendo diacilglicerol marcado isotópicamente demostraron que la adición de **78** no alteró la proporción de SQDG y que sólo cuando la adición se realizaba tras destruir la membrana de los cloroplastos se producía un aumento de los SQDG. Si por el contrario se emplea C-sulfoquinovosil fosfato no se aprecian cambios tanto si los cloroplastos están intactos como si están destruidos. Estos resultados llevaron a la conclusión de que los nucleótidos **78**, especialmente el derivado de uracilo, son donadores de la unidad de C-sulfoquinovosa, que su síntesis se lleva a cabo en el interior de los cloroplastos y que no pueden ser sustituidos por el C-sulfoquinovosil fosfato **76**.

Se han preparado diferentes C-sulfoazúcares unidos a bases púricas y pirimidínicas por el carbono anomérico, que tienen interés por ser isómeros de nucleótidos naturales o por ser análogos de los antibióticos nucleocidina y ascamicina.

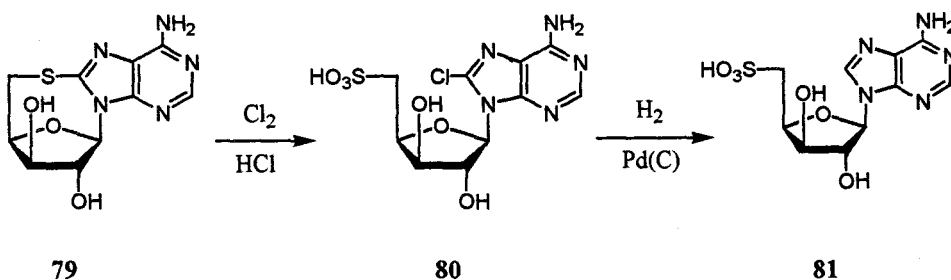


Nucleocidina



Ascamicina

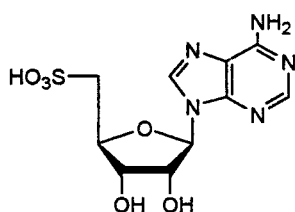
Mizuno<sup>15</sup> ha llevado a cabo la preparación de la 5'-C-sulfo-1-β-D-xilofuranosiladenina **81** como potencial antimetabolito por oxidación con cloro en presencia de ácido clorhídrico de la 5',8-S-anhidro-1-β-D-xilofuranosiladenina **79**, seguido de deshalogenación de **80** (esquema 4).



Esquema 4

Mundill<sup>16</sup> ha preparado el 6'-C-sulfonucleótido **82**, isómero de configuración *ribo* de **81**.

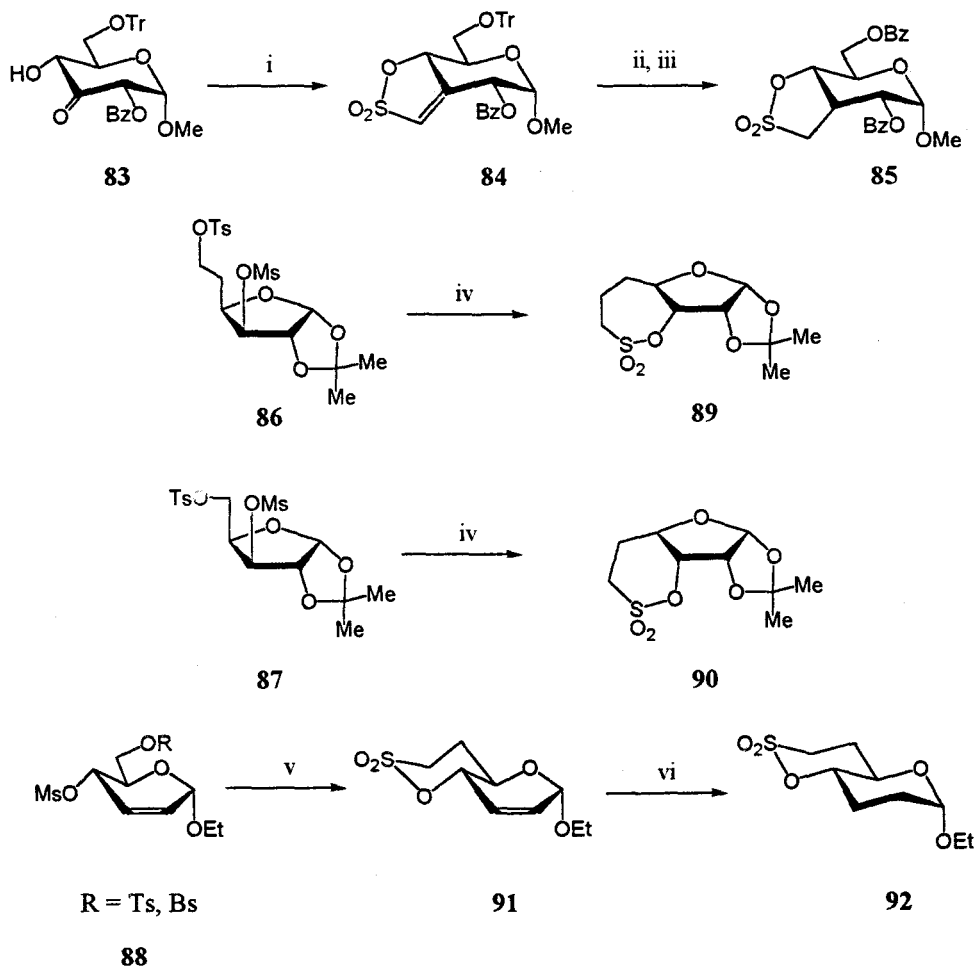




82

Los *C*-sulfonatos cíclicos (sultonas) son intermedios versátiles en síntesis orgánica ya que la apertura del anillo de sultona por acción de diversos nucleófilos, permite el acceso a una gran diversidad de compuestos. Diversos autores han descrito la síntesis de sultonas derivadas de azúcar.

Fraiser-Reid ha sintetizado las sultonas **84** y **85** a partir del  $\alpha$ -cetoalcohol **83**<sup>17</sup> así como las sultonas **89-92** a partir de los disulfonatos mixtos derivados de azúcar **86-88**<sup>18</sup> (esquema 5).



i, MsCl / Et<sub>3</sub>N / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii, HCl, CHCl<sub>3</sub>; iii, H<sub>2</sub> / Pd(C); iv, LAC-EDA;  
 v, dietilacetoacetato dianión<sup>\*</sup>; vi, H<sub>2</sub> / Pd

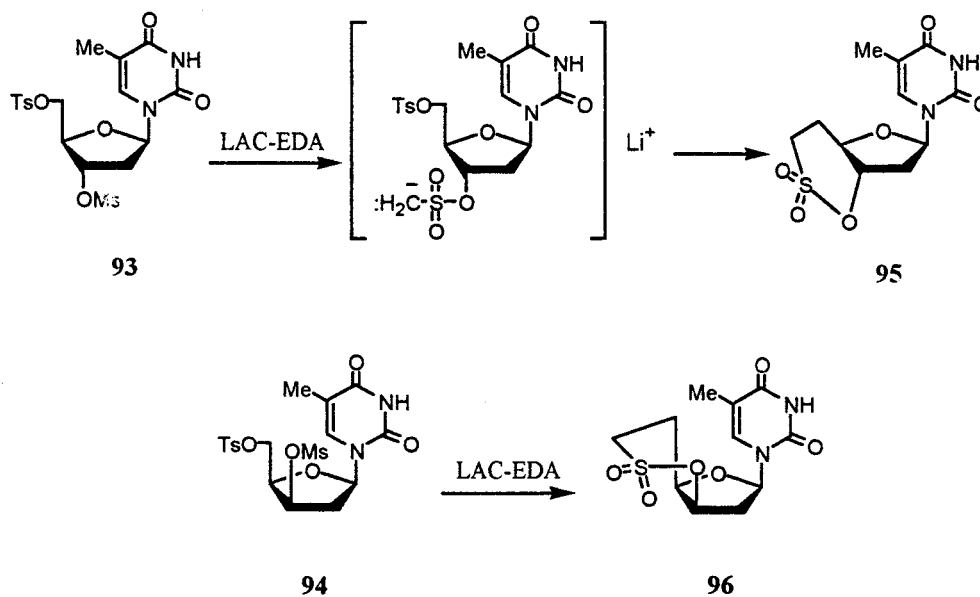
<sup>\*</sup>S.N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974 (96) 1082-1087

LAC-EDA = Acetiluro de litio - etilendiamina

### Esquema 5

Crooks y Reynolds<sup>19</sup> han preparado las sultonas **95** y **96** obtenidas a partir de 1-(2-desoxi-3-O-mesil-β-D-eritro-pentofuranosil)timina **93** y 1-(2-

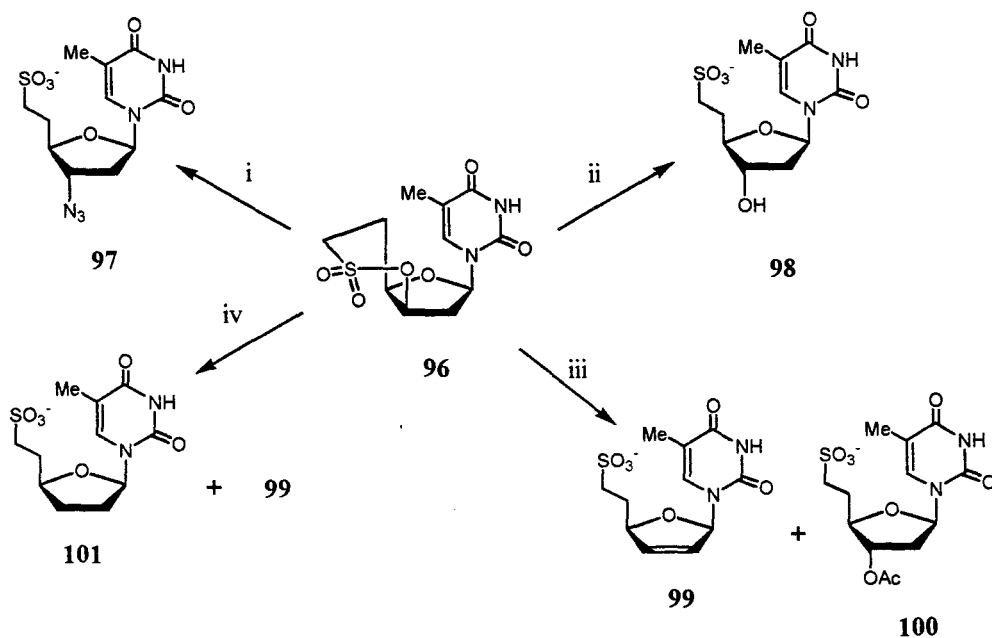
desoxi-3-O-mesil-β-D-*treo*-pentofuranosil)timina **94** respectivamente por tratamiento con el complejo acetiluro de litio-etilendiamina (esquema 6).



LAC-EDA = Acetiluro de litio - etilendiamina

**Esquema 6**

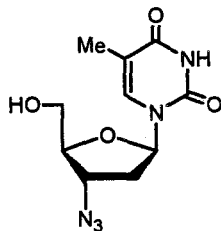
La sultona **96** resultó ser más reactiva que **95**, dando una variedad de 6'-C-sulfonucleótidos por reacción con nucleófilos (esquema 7).



i,  $\text{LiN}_3$  / DMF; ii,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; iii,  $\text{NaAcO}$  / DMF; iv,  $\text{NaBH}_4$

### Esquema 7

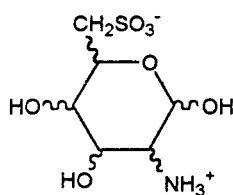
Los compuestos **97-101** son isómeros de nucleótidos 5'-monofosforilados, pudiendo ser sustancias activas. Por ejemplo, **97** es un análogo de la 3'-azidotimidina (AZT).



AZT

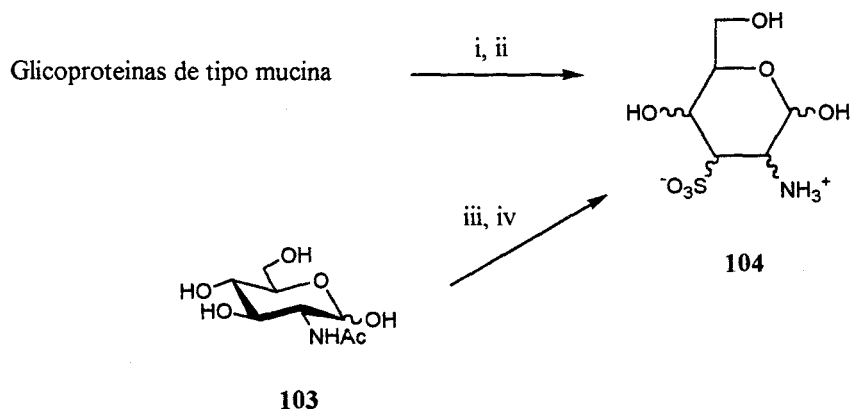
### 2.1.2. C-Sulfoaminoazúcares

Con relación a C-sulfoaminoazúcares, la bibliografía es escasa. El único C-sulfoaminoazúcar encontrado hasta la fecha en la naturaleza es un ácido 2-amino-2,6-didesoxihexosa-6-C-sulfónico **102**, aislado en 1977 de la pared celular de la bacteria halofílica *Halococcus sp.* cepa 24.<sup>20</sup> La configuración exacta de este compuesto aún no ha sido establecida.



**102**

Edge<sup>21</sup> ha identificado la C-sulfohexosamina **104** tras hidrólisis con ácido clorhídrico de los productos resultantes del tratamiento con sulfito sódico en medio alcalino de glicoproteínas del tipo mucina (esquema 8). En estas glicoproteínas se encuentran cadenas laterales de oligosacáridos unidas por una unidad de 2-acetamido-2-desoxi-D-galactosa a los aminoácidos L-serina o L-treonina mediante un enlace O-glicosídico. La C-sulfohexosamina **104** se forma por adición de sulfito a productos insaturados derivados de las unidades de 2-acetamido-2-desoxi-D-galactosa 3-O-sustituidas que participan en la unión a la cadena peptídica.

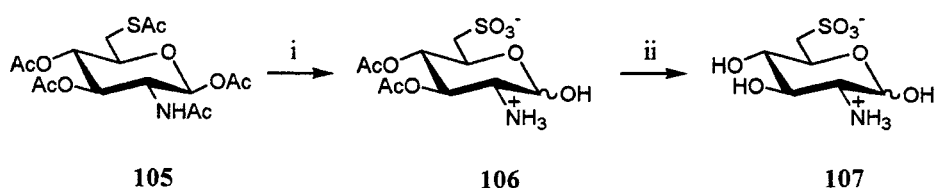


i,  $\text{Na}_2\text{SO}_3 / \text{NaOH}$ ; ii,  $\text{HCl}$ ; iii,  $\text{Dowex 1-X8(OH)} / \text{Dowex 1-X8(SO}_3^{2-})$ ; iv,  $\text{HCl}$

### Esquema 8

El compuesto **104** se comparó con la C-sulfohexosamina obtenida por tratamiento de la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranososa (**103**) con resina Dowex-1 X-8(OH) y Dowex-1 X-8(SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), seguido de hidrólisis con ácido clorhídrico (esquema 8). Las C-sulfohexosaminas obtenidas por ambos métodos presentaban el mismo tiempo de elución en un analizador de aminoácidos, aunque no se estableció ni la configuración de los azúcares ni si el producto aislado era en realidad una mezcla de C-sulfohexosaminas.

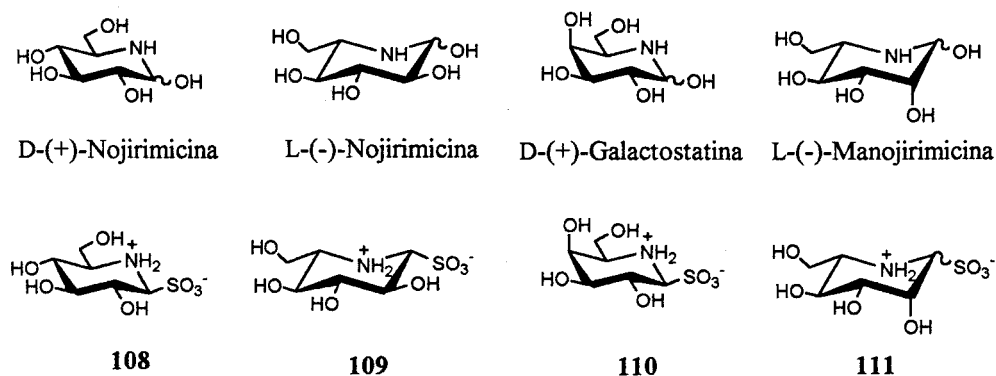
Fdez.-Bolaños y cols.<sup>22</sup> han descrito la síntesis de la 6-C-sulfo-D-glucosamina **107** por oxidación de la 6-tioglucoamilida peracetilada **105**<sup>23</sup> con peróxido de hidrógeno en ácido acético, seguido de desacetilación de **106** (esquema 9).



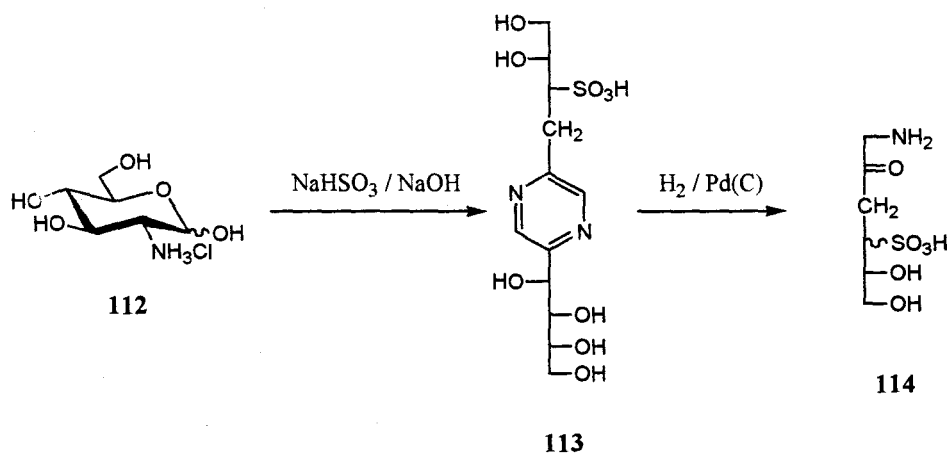
i,  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{AcOH}$ ; ii, Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ )

### Esquema 9

Las 5-amino-5-desoxi-D-glu(mano, galacto)piranosas (nojirimicina, galactostatina y manojirimicina respectivamente) y sus 1-desoxi análogos son antibióticos naturales que presentan actividad como inhibidores de glicosidasas.<sup>24-32</sup> Las 5-amino-1,5-didesoxi-1-C-sulfoaldopiranosas **108-111** han sido utilizadas como intermedios en la preparación de estos antibióticos. La hidrogenación catalítica conduce a los 1-desoxi compuestos mientras que el tratamiento con resina básica lleva a los productos completamente hidroxilados.

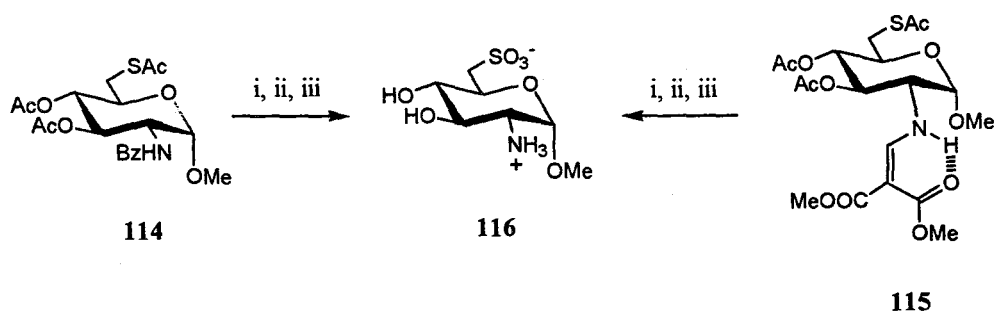


Fujii y Kosaka<sup>33</sup> preparan la pirazina **113** por tratamiento de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**112**) con bisulfito sódico. La hidrogenólisis de **113** condujo a la 1-amino-1,3,4-tridesoxi-4-C-sulfo-2-hexulosa **114** (esquema 10).



Esquema 10

Fdez.-Bolaños y cols.<sup>34</sup> La oxidación del tioamidoazúcar **114** y el tioaminoazúcar **115** con peróxido de hidrógeno en ácido acético en presencia de acetato sódico, seguida de desacetilación con hidróxido sódico y posterior tratamiento con resina ácida condujo al C-sulfoaminoazúcar **116**<sup>34,35</sup> (esquema 11).



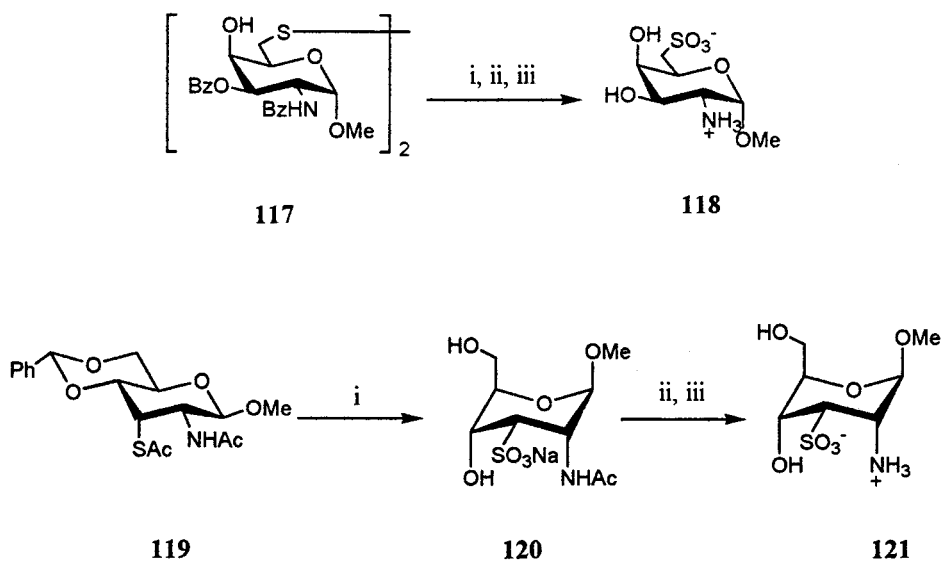
i,  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{AcOH} / \text{NaAcO}$ ; ii,  $\text{NaOH}$ ; iii, Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ )

Esquema 11



Esta estrategia de síntesis ha sido utilizada para la síntesis de otros *C*-sulfoaminoazúcares<sup>35</sup> (esquema 12).

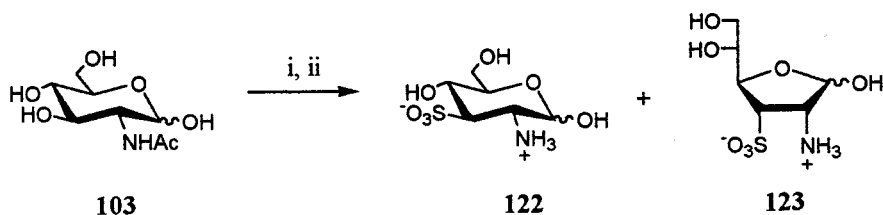
El compuesto **118** se ha obtenido a partir del disulfuro **117**. Análogamente, la oxidación de **119** condujo al *C*-sulfoamidoazúcar **120**. La hidrólisis alcalina del grupo acetamido de **120** rindió el *C*-sulfoaminoazúcar **121**.



i,  $\text{H}_2\text{O}_2$  / AcOH / NaAcO; ii, NaOH; iii, Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ )

**Esquema 12**

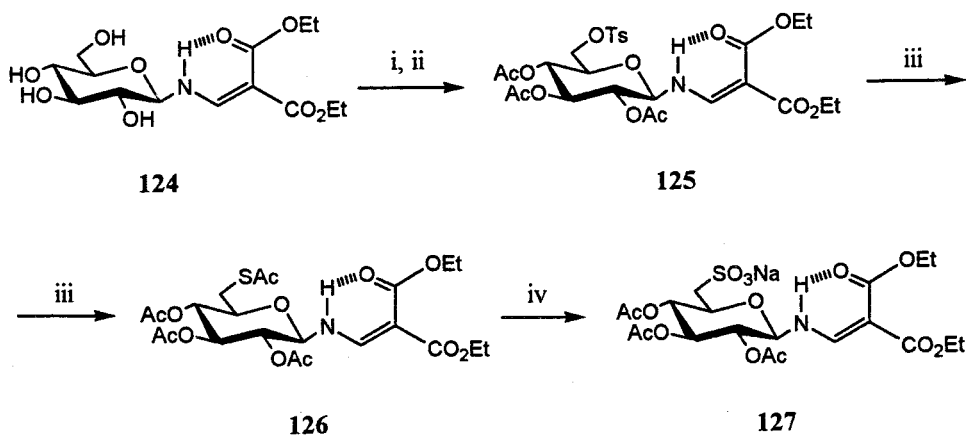
Se han preparado a partir de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosas (**103**) los *C*-sulfoaminoazúcares **122** y **123**<sup>35</sup> (esquema 13).



i, Dowex-1 X-8(OH) / Dowex-1 X-8(SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>); ii, HCl

**Esquema 13**

Finalmente, se ha preparado el C-sulfoaminoazúcar 127<sup>35</sup> a partir de la D-glucosilenamina 124 por tosiliación selectiva seguida de desplazamiento por tioacetato potásico y oxidación con peróxido de hidrógeno (esquema 14).



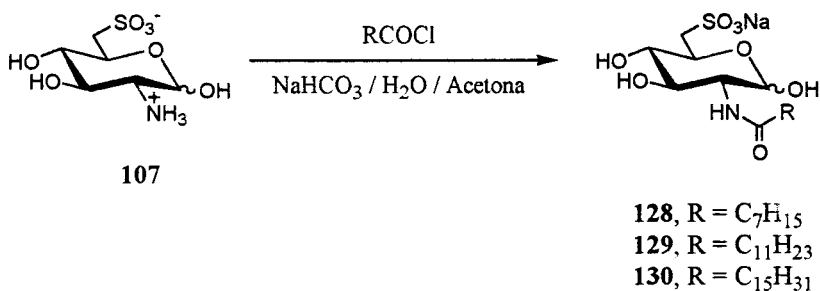
i, TsCl / Py; ii, Ac<sub>2</sub>O; iii, KSAc / Butanona; iv, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / AcOH / NaAcO

**Esquema 14**

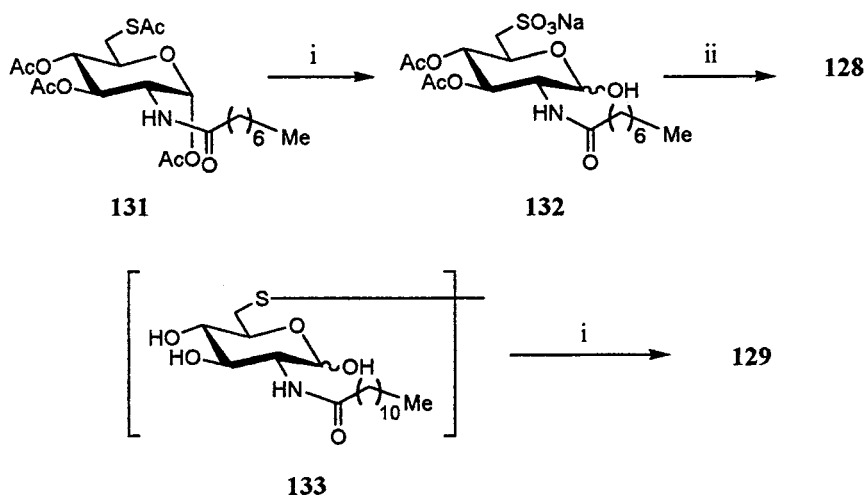
### 2.1.3. C-sulfoamidoazúcares

Los únicos antecedentes encontrados tienen su origen en el trabajo de Fdez.-Bolaños y cols.<sup>35,36</sup>

La *N*-acilación de **107** con cloruros de acilo grasos condujo a las *N*-acil-6-*C*-sulfo-D-glucosaminas **128-131**.<sup>36</sup>



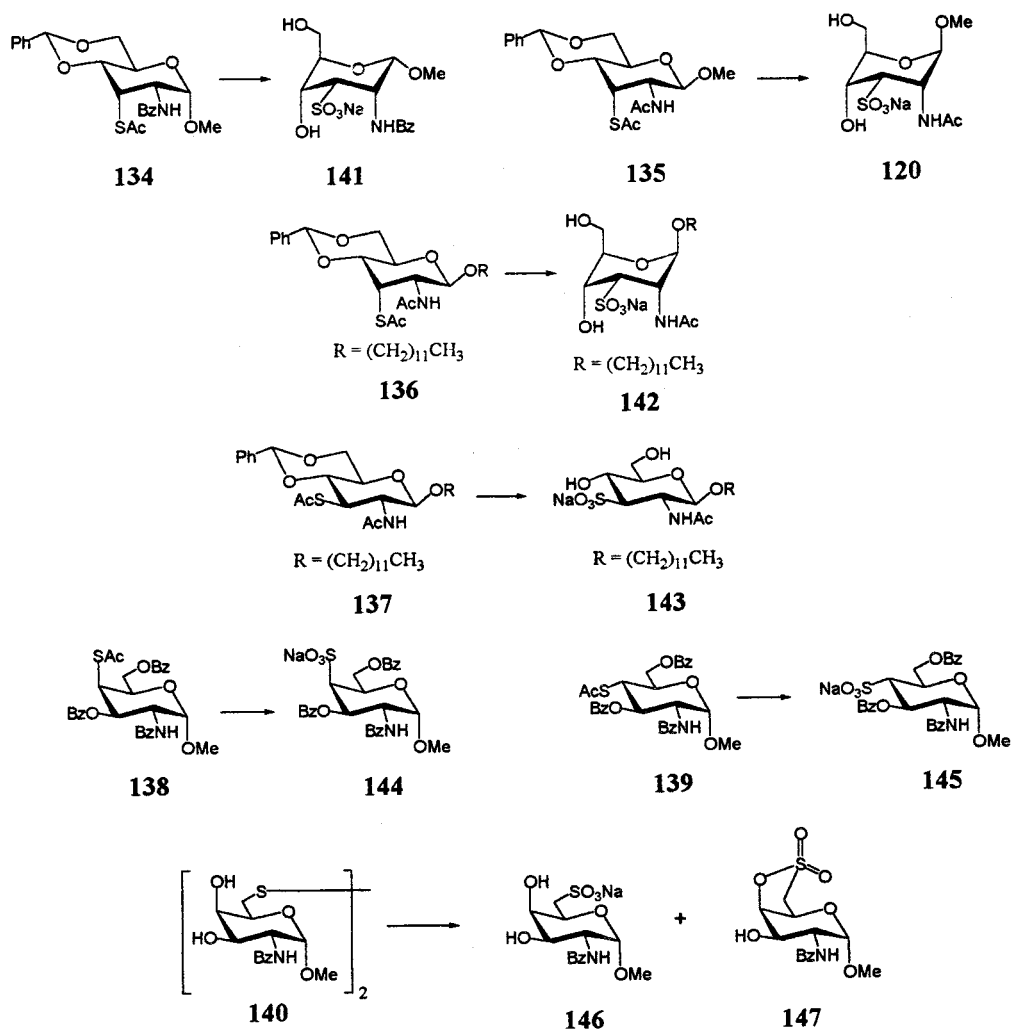
Los compuestos **128** y **129** fueron obtenidos por otras rutas sintéticas (esquema 15). La oxidación del 6-tioazúcar **131** con peróxido de hidrógeno en ácido acético, condujo al *C*-sulfoamidoazúcar parcialmente acetilado **132**, que fue desacetilado para dar **128**. La oxidación del disulfuro **133** con peróxido de hidrógeno en ácido acético rindió **129**.



i, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / AcOH / NaAcO; NaMeO / MeOH

**Esquema 15**

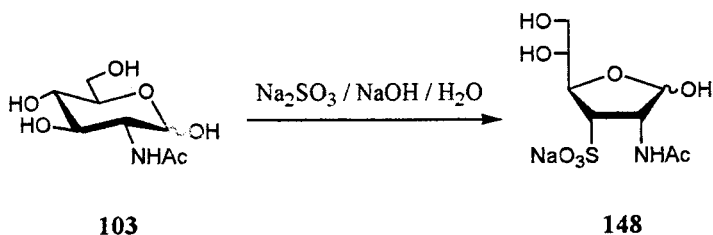
La oxidación de los *N*-acil-tioaminoazúcares **134-140**<sup>35</sup> con peróxido de hidrógeno en ácido acético condujo a los *C*-sulfoamidoazúcares **120** y **141-145**. En el caso del compuesto **140**, la disposición en axial del hidroxilo en 4 condujo al *C*-sulfoamidoazúcar **146** y a la sultona **147** (esquema 16).



Todas las reacciones:  $\text{H}_2\text{O}_2$  /  $\text{AcOH}$  /  $\text{NaAcO}$

Esquema 16

Finalmente, el tratamiento de la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranososa (**103**) con sulfito sódico e hidróxido potásico condujo al C-sulfoamidoazúcar **148**.



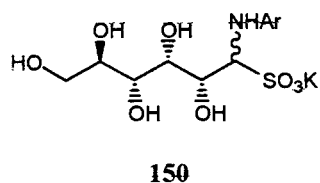
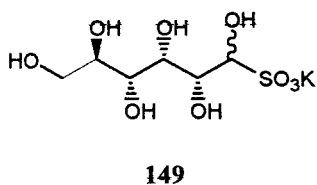
#### 2.1.4. 6-Tioglucosilamidas

No hemos encontrado antecedentes bibliográficos sobre 6-tioglucosilamidas.

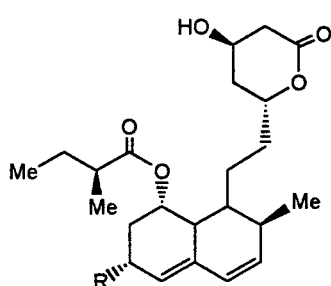
#### 2.1.5. C-Sulfopoliolos

Los antecedentes disponibles sobre síntesis de C-sulfopoliolos son reducidos.

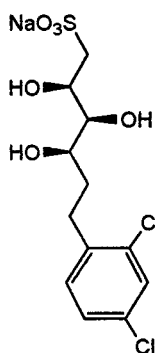
Ingles<sup>37-40</sup> ha estudiado los productos de la adición bisulfítica a aldosas. El autor prepara el C-sulfopoliol **149** por tratamiento de la D-glucosa con bisulfito potásico. Compuestos similares fueron preparados a partir de D-galactosa, D-manosa, L-ramnosa y L-arabinosa. El 1-amino-1-C-sulfopoliol **150** se preparó calentando **149** con aminas aromáticas.



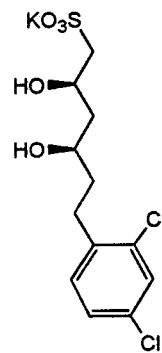
Kuzmann y cols. describen la síntesis de los C-sulfopoliolos **151**<sup>41</sup> y **152**,<sup>42</sup> análogos de los metabolitos compactina y mevinolina, potentes inhibidores de la enzima HMG-CoA-reductasa. Los compuestos **151** y **152** mostraron escasa actividad.



Compactina, R = H  
Mevinolina, R = Me

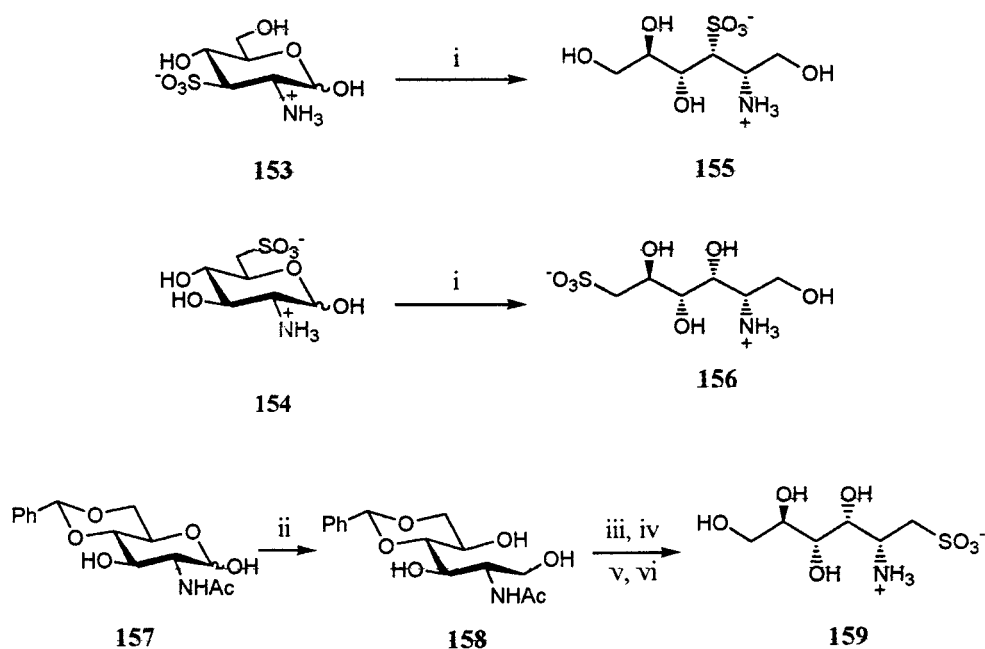


151



152

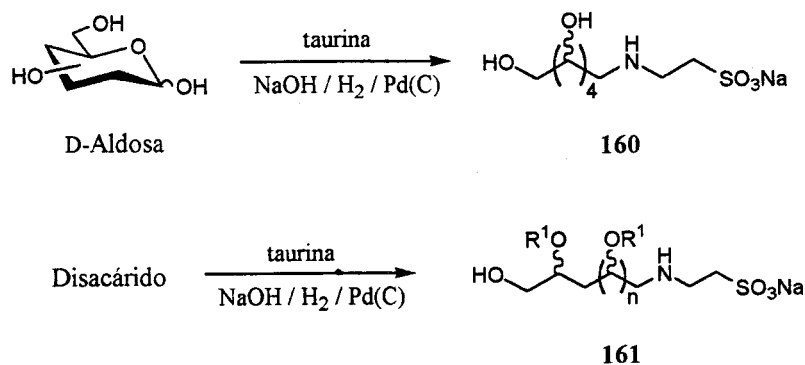
J. Fernández-Bolaños y cols.<sup>43</sup> describen la síntesis de los C-sulfoaminopoliolos **155** y **156** por reducción con borohidruro sódico de los C-sulfoaminoazúcares **153** y **154** respectivamente. El C-sulfoaminopoliol **159**<sup>35</sup> se preparó según una ruta diferente, consistente en la reducción de **157** para dar el amidopoliol **158**, en el que se introdujo un grupo C-sulfo en el carbono 1 del fragmento de poliol por tosilación selectiva seguida de desplazamiento por tioacetato potásico, oxidación e hidrólisis de la amida (esquema 17).



i,  $\text{NaBH}_4 / \text{H}_2\text{O} / \text{t. amb.}$ ; Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ ); ii,  $\text{NaBH}_4 / \text{MeOH} / \text{t. amb.}$ ;  
 Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ ); iii,  $\text{TsCl} / \text{piridina}$ ; iv,  $\text{KSAc} / \text{butanona}$ ;  
 v,  $\text{AcOH} / \text{H}_2\text{O}_2 / 90^\circ\text{C}$ ; Amberlite IR-120( $\text{H}^+$ ) /  $\text{H}_2\text{O} / \text{reflujo}$

### Esquema 17

Takahashi y cols.<sup>44</sup> describen en una patente la síntesis de los C-sulfoaminopolioles **160** y **161**, obtenidos por aminación reductora de D-aldosas y disacáridos con taurina (esquema 17). La novedad de esta aproximación radica en que el grupo C-sulfo es introducido directamente por la amina empleada para la reacción. Los C-sulfoaminopolioles así obtenidos no fueron aislados del crudo de reacción.

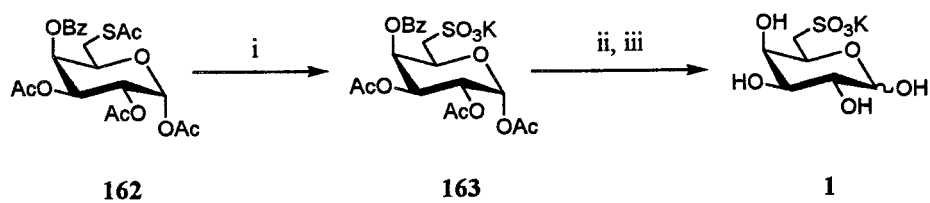


Esquema 17

## 2.2. Resultados y discusión

### 2.2.1. Síntesis de la 6-C-sulfo-D-galactosa y de la 6-C-sulfo-D-tagatosamina.

No existen antecedentes bibliográficos sobre la síntesis de 6-C-sulfoazúcares distintos a la 6-C-sulfo-D-glucosa 66. Nosotros hemos llevado a cabo la preparación de la 6-C-sulfo-D-galactosa **1** por oxidación del 6-tioazúcar **162**<sup>45</sup> según el procedimiento descrito por J. G. Fernández-Bolaños<sup>46</sup> (esquema 18)



i, KAcO, AcOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; ii, MeONa / MeOH; iii, KOH

Esquema 18

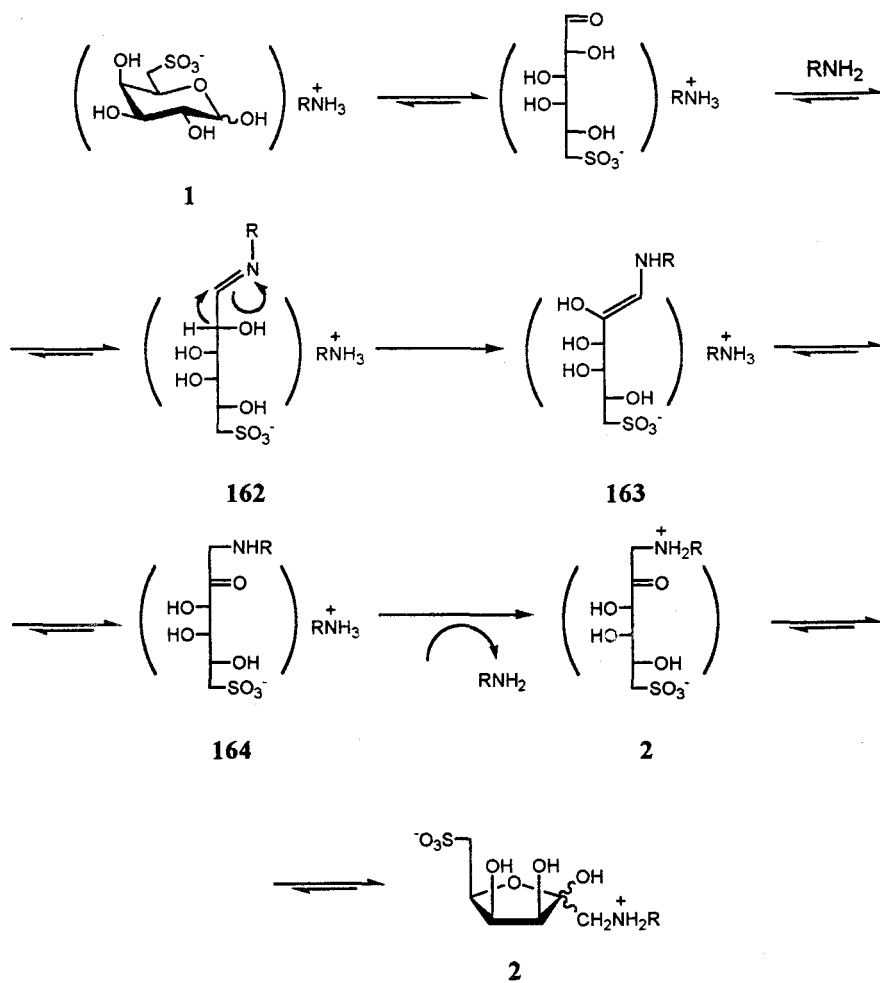


Por oxidación de **162** se obtuvo la 6-C-sulfogalactosa protegida **163** cuya desacetilación con metóxido sódico en metanol seco, seguida de tratamiento con resina ácida Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) y neutralización con hidróxido potásico, condujo al 6-C-sulfoazúcar **1**. La purificación de este compuesto se llevó a cabo mediante cromatografía de permeación sobre Biogel P2, seguida de su transformación en la sal de ciclohexilamonio.<sup>9</sup>

El tratamiento de **1** con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) y ciclohexilamina condujo a la formación de un compuesto cristalino cuyos espectros de RMN no eran acordes con la estructura esperada. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN presenta las señales correspondientes a un anillo de ciclohexilo. En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se observan resonancias a 100.15 y 103.17 ppm, que indican la presencia de carbonos cuaternarios en el azúcar, característicos de una cetosa. El espectro de FABMS presenta como pico base el de *m/z* 326, lo cual indica que este nuevo compuesto se forma a partir de la sal de ciclohexilamonio de la 6-C-sulfo-D-galactosa, que tras experimentar una transposición de Amadori<sup>47</sup> pierde una molécula de agua para dar la 6-C-sulfo-D-tagatosamina **2** cristalina.

El impedimento estérico introducido en el azúcar por la disposición axial del hidroxilo en 4 y por la presencia de un sustituyente voluminoso en el carbono 6 de **1**, hace que la proporción de forma aldehídica libre del azúcar sea mayor que en el caso de azúcares de configuración *gluco*, donde todos los sustituyentes están dispuestos ecuatorialmente. La mayor concentración de forma aldehídica en el medio de reacción favorece la transposición de Amadori (esquema 19), de manera que la forma acíclica de la sal de ciclohexilamonio de **1** reacciona con ciclohexilamina formando la imina **164**, que experimenta una transposición de hidrógeno para dar el enol **165**, que tautomeriza finalmente a la forma *ceto* **166**. El grupo amino de **166** se protona para dar la 6-C-sulfo-D-

tagatosamina **2** en su forma zwitteriónica, que cristaliza en el medio de reacción desplazando el equilibrio (rend. 94%).



R = Ciclohexilo

### Esquema 19

Esta reacción no se ha observado en el 6-C-sulfoazúcar **65**, que si ha podido ser aislado y caracterizado como sal de ciclohexilamonio.<sup>9</sup>

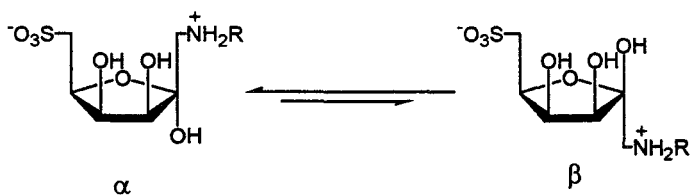
La purificación por recristalización de la 6-C-sulfo-D-galactosa se llevó a cabo mediante su transformación en la sal de brucinio,<sup>8</sup> por tratamiento de **1** con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) seguido de neutralización con una disolución de brucina en etanol.

Las estructuras de los compuestos **1** y **2** han sido confirmadas por sus datos espectroscópicos y sus análisis elementales.

El espectro IR de **1** muestra las bandas de tensión características<sup>47</sup> del grupo SO<sub>2</sub> a 1187 y 1048 cm<sup>-1</sup>. La presencia del grupo C-sulfo en la posición 6 del azúcar se traduce en el apantallamiento de los protones H-6a y H-6b y del carbono C-6. Ello es debido a mayor densidad electrónica del azufre en comparación con el oxígeno. Los protones H-6a y H-6b se desplazan a 3.17 y 3.05 ppm para el anómero α y a 3.17 y 3.09 ppm para el anómero β, claramente por debajo de los protones H-6a y H-6b de la D-galactosa, que resuenan a 3.70 y 3.62 ppm respectivamente para ambos anómeros.<sup>49</sup> El efecto de la presencia de un átomo de azufre también se refleja en la constante de acoplamiento geminal  $J_{6a,6b}$ , que pasa de tener un valor de en torno a 12 Hz para compuestos con oxígeno en 6 a 14 Hz cuando se ha introducido un átomo de azufre. Los valores de la constante de acoplamiento geminal  $J_{6a,6b}$  para los anómeros α y β son 14.7 y 14.6 Hz respectivamente. El espectro de <sup>13</sup>C-RMN muestra que los carbonos C-6 aparecen a 52.19 y 52.04 ppm para los anómeros α y β respectivamente (62.2 y 62.0 ppm para los C-6 de la D-galactosa<sup>49</sup>). Estos se encuentran en consonancia con los de otros C-sulfoazúcares preparados con anterioridad.<sup>35-36</sup> La proporción de los anómeros α y β es (1:2), como se determinó por el espectro <sup>1</sup>H-RMN. El espectro FABMS presenta el pico base a *m/z* 305, correspondiente a [M+Na]<sup>+</sup>, que confirma la estructura de **1**.

El espectro de IR del compuesto **2** presenta bandas a 3468, 3333 y 3079  $\text{cm}^{-1}$  para las vibraciones de tensión de los grupos NH y OH, y bandas a 1164 y 1053 para el grupo  $\text{SO}_2$ . El espectro FABMS presenta el pico base a  $m/z$  326, correspondiente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

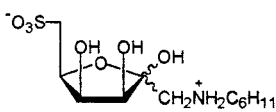
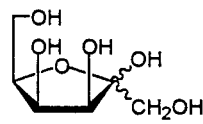
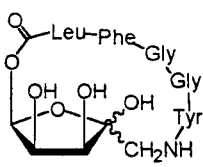
A pesar de que para **2** sólo son posibles conformaciones furánicas debido al grupo C-sulfo en 6, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN resultó ser complejo y su asignación se ha realizado en base al espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN haciendo uso de la correlación heteronuclear 2D- $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HETCOR. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN es mucho más simple y pudo ser asignado por comparación con los datos recogidos para la D-tagatosa **165**<sup>50</sup> y la D-tagatosamina **166**<sup>51</sup> (tabla 1). En este espectro se observa que la introducción de un grupo C-sulfo apantalla claramente a C-6 e igual efecto se produce C-1 al sustituir un hidroxilo por un grupo amino. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN indica que el anómero mayoritario de **2** es el  $\alpha$ , siendo la proporción anomérica aproximadamente 9:5. La mayor proporción del anómero  $\alpha$  en **2** puede explicarse por la estabilización que supone la proximidad de las cargas de la molécula. Esta estabilización electrostática compensaría las interacciones estéricas desfavorables presentes en este anómero, donde todos los sustituyentes del anillo, salvo el hidroxilo anomérico, se encuentran del mismo lado de la molécula (esquema 20).



R = Ciclohexilo

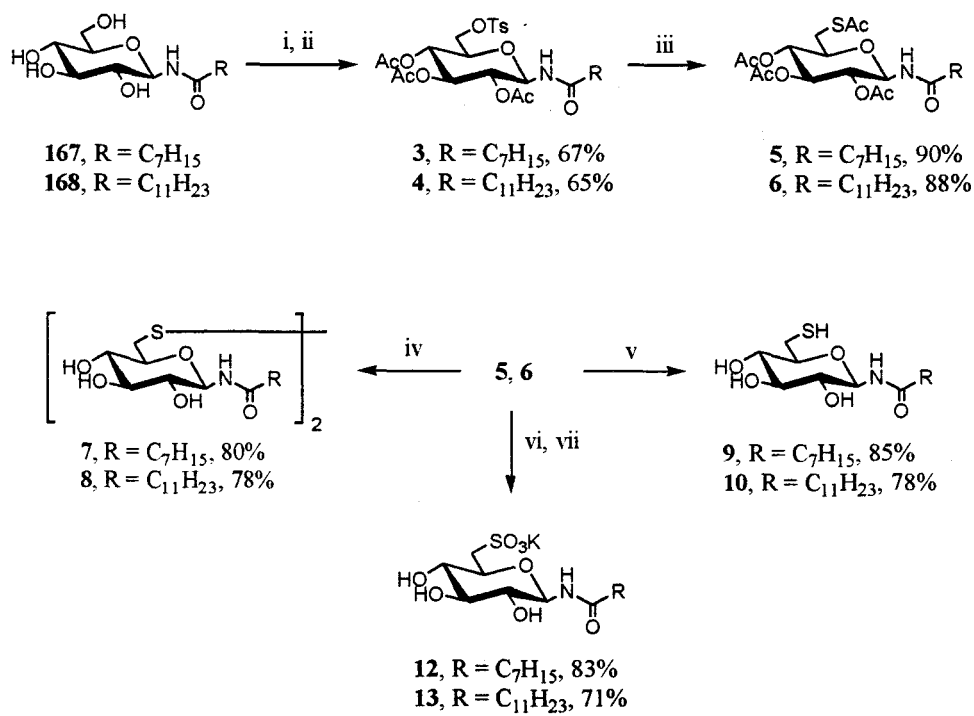
**Esquema 20**

**Tabla 1:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **2**, **154**, **155**.

		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
 <b>2</b>	$\alpha$	58.07	103.17	78.56	72.25	75.56	50.71
	$\beta$	58.16	100.15	73.18	71.92	75.86	51.76
 <b>165</b>	$\alpha$	---	105.7	77.6	71.9	80.0	---
	$\beta$	63.5	103.3	71.7	71.8	80.9	61.9
 <b>166</b>	$\alpha$	51.5	104.8	78.6	72.0	78.6	64.7
	$\beta$	50.1	101.6	73.5	71.9	78.0	64.9

### 2.2.2. Síntesis de 6-tioglucoamilidas y 6-C-sulfoglucoamilidas

En este apartado se describe la síntesis de las 6-tioglucoamilidas **7-10** y las 6-C-sulfo-glucoamilidas **12** y **13**., compuestos tensioactivos con cadenas grasas hidrófobas que, debido a la presencia de un grupo polar en la molécula, son muy solubles en agua. La introducción del grupo tio o C-sulfo en la posición 6 del azúcar se ha realizado según la secuencia de reacciones que se indica en el esquema 21.



i, TsCl / Py; ii, Ac<sub>2</sub>O; iii, KSAc / Butanona; iv, MeONa / MeOH, 24 h; v, MeONa / MeOH, 1 h; vi, KAcO / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / AcOH; vii, NH<sub>3</sub> / MeOH

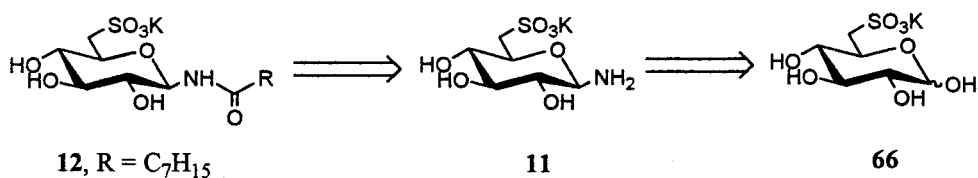
### Esquema 21

La *N*-acilación de la D-glucosilamina (ver Materias Primas) condujo a las D-glucosilamidas **167** y **168**, que fueron tosiladas con cloruro de tosilato en piridina, y acetiladas con anhídrido acético a 5 °C para dar **3** y **4**, que fueron purificados por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La reacción de **3** y **4** con tioacetato potásico en butanona a reflujo condujo a los tioacetatos **5** y **6**, que también se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La desacetilación de **5** y **6** con un exceso de metóxido sódico durante una noche, conduce mayoritariamente a los disulfuros **7** (80%) y **8** (78%), tras eliminar el exceso de metóxido sódico con resina ácida Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>). Si la desacetilación de **5** y **6** lleva a cabo con metóxido sódico en cantidades

equimoleculares y en ausencia de oxígeno (atmósfera de argón), se obtienen los tioles **9** (85%) y **10** (73%) tras tratamiento con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) del crudo de reacción.

La oxidación de **5** y **6** con peróxido de hidrógeno, en presencia de acetato potásico, conduce a los correspondientes 6-C-sulfonatos<sup>40</sup> protegidos, que fueron desacetilados saturando de amoníaco una disolución de estos compuestos en metanol. Las 6-C-sulfoglucosilamidas **12** y **13** así obtenidas se purificaron mediante cromatografía de exclusión molecular sobre biogel P2 (rend. 80% y 71% respectivamente).

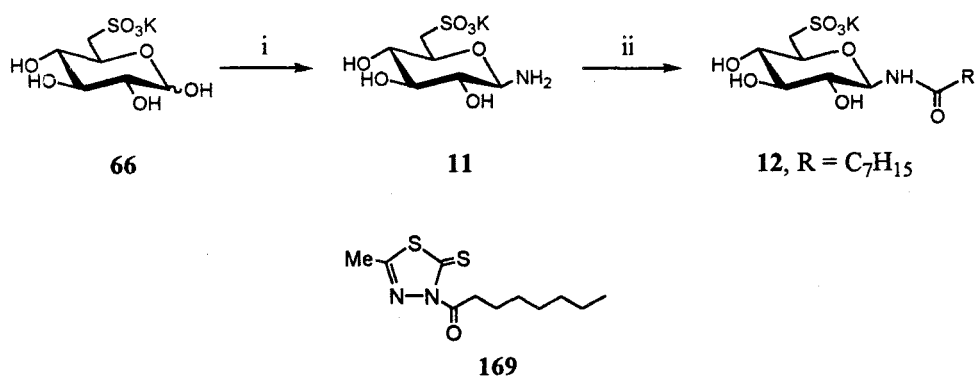
La síntesis de **12** también se ha llevado a cabo tomando como producto de partida la 6-C-sulfoglucosa **66** (esquema 22), que fue convertida en la 6-C-sulfoglucosilamina **11** según el método descrito por Lubineau y cols.<sup>52</sup> A una disolución de **66** en hidróxido amónico se añade bicarbonato amónico en cantidad equimolecular, se calienta a 42 °C durante 38 h y se liofiliza. El análisis del espectro <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción muestra que se forma mayoritariamente la 6-C-sulfo-β-D-glucosilamina ( $J_{1,2}$  8.9 Hz). El anómero α no se detecta en cantidad apreciable debido al menor efecto anomérico de un átomo de oxígeno en comparación con uno de oxígeno.<sup>53,54</sup>



**Esquema 22**

La N-acilación de **11** se ha llevado a cabo por tratamiento con cloruro de octanoílo en mezclas agua-etanol y en presencia de diferentes bases. En estas

condiciones la reacción no conduce a la formación del derivado *N*-acilado con buen rendimiento, debido a que las glicosilaminas son compuestos sensibles al pH ácido o neutro,<sup>52,55-56</sup> descomponiendo fácilmente. Plusquellec y cols.<sup>57</sup> describen un método alternativo que permite la *N*-acilación de glicosilaminas en condiciones suaves con rendimientos aceptables, por reacción con 3-acil-2,3-dihidro-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tionas (ver Materias Primas). Este reactivo libera un heterociclo neutro durante la *N*-acilación, evitándose así el uso de una base en el medio de reacción. El tratamiento de **11** con 2,3-dihidro-5-metil-3-octanoil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona (**169**) en dioxano-agua (1:1) a temperatura ambiente durante 1 h permite obtener el derivado *N*-acilado **12**, que fue purificado por c.c.f. preparativa y obtenido con un 34% de rendimiento (esquema 23).



i,  $\text{NH}_4(\text{HCO}_3) / \text{NH}_4\text{OH}$ ; ii, **169**,  $\text{H}_2\text{O}$ -Dioxano, t. amb.

### Esquema 23

Esta ruta sintética permite obtener **12** en un menor número de etapas, pero el rendimiento es algo menor que el conseguido cuando se emplea la secuencia de reacciones discutida en el esquema 21 (50 % partiendo de **167**).



Las estructuras de los compuestos **3-13** fueron confirmadas por sus datos analíticos y espectroscópicos (ver Parte Experimental).

La presencia del grupo *O*-tosilo en los compuestos **3** y **4** fue confirmada por el espectro de IR, que presenta bandas características para el grupo SO<sub>2</sub> a 1371 y 1180 cm<sup>-1</sup> para **3** y 1365 y 1182 cm<sup>-1</sup> para **5**. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN presenta señales para el anillo aromático y el metilo del grupo tosilo (2.45 ppm) para **3** y **4**. La acetilación de ambos compuestos demostró ser completa por la presencia de señales a 2.02, 2.01 y 1.97 ppm para **3** y 1.97, 1.95 y 1.91 ppm para **4**, que se corresponden con los metilos de los grupos acetilos. Los espectros FABMS confirman las estructuras de **3** y **4**, por los picos base 608 ([M+Na]<sup>+</sup> para **3** y 664 ([M+Na]<sup>+</sup> para **4**).

La presencia del grupo *S*-acetilo en los compuestos **5** y **6** fue confirmada por los espectros FABMS, con picos base a 512 y 568, correspondientes a [M+Na]<sup>+</sup> para **5** y **6** respectivamente. Estos picos muestran además el patrón isotópico característico de compuestos que presentan un átomo de azufre en su molécula. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN ponen también de manifiesto la presencia del grupo *S*-acetilo. Los metilos del grupo *S*-acetilo aparecen a 2.33 y 2.30 ppm para **5** y **6** respectivamente, mientras los carbonilos lo hacen a 194.47 y 196.13 ppm. El desapantallamiento de estas señales con respecto a las observadas para los grupos *O*-acetilo ya ha sido observado anteriormente.<sup>35</sup> Los protones H-6a y H-6b así como los carbonos 6 de **5** y **6** aparecen claramente apantallados (tablas 2 y 3) en consonancia con la presencia de un átomo de azufre en la posición 6 del azúcar, destacando el valor de la constante de acoplamiento  $J_{6a,6b}$ , que presenta un valor elevado (14.4 y 14.6 para **5** y **6** respectivamente).

La formación de los disulfuros **7** y **8** se confirmó por el espectro FABMS que muestra en ambos casos picos base asignables a  $[M+Na]^+$ . La desacetilación fue completa como se comprobó por los espectros de  $^1H$ -RMN, que no muestran las señales de los metilos de los grupos acetilo. Análogamente, la estructura de los tioles **9** y **10** quedó confirmada por sus espectros FABMS y RMN.

En el espectro de  $^{13}C$ -RMN de los 6-C-sulfo compuestos **12-13**, los carbonos 6 aparecen a mayor desplazamiento químico que para los tioderivados **5-10** como consecuencia del aumento del estado de oxidación del átomo de azufre.<sup>35</sup>

**Tabla 2:** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **3-13**.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
<b><sup>a</sup>3</b>	5.20 t	4.85 t	5.25 t	5.03 t	3.80 dt	4.15 dd	4.10 dd
<b><sup>b</sup>4</b>	5.26 d	4.95 t	5.26 t	4.99 t	3.92 ddd	4.10 dd	4.06 dd
<b><sup>a</sup>5</b>	5.22 t	4.88 t	5.27 t	4.96 t	3.82 m	3.21 m	3.17 m
<b><sup>a</sup>6</b>	5.26 d	4.94 t	5.26 t	4.95 t	3.90 m	3.20 m	
<b><sup>a</sup>7</b>	4.91 d	3.24 t	3.40 t	3.23 t	3.54 ddd	3.26 dd	2.81 dd
<b><sup>a</sup>8</b>	4.91 d	3.24 t	3.40 t	3.23 t	3.54 ddd	3.26 dd	2.82 dd
<b><sup>a</sup>9</b>	4.91 d	3.23 t	3.38 t	3.34 t	3.36 t	2.89 dd	2.65 dd
<b><sup>a</sup>10</b>	4.91 d	3.23 t	3.38 t	3.34 t	3.36 ddd	2.89 dd	2.65 dd
<b><sup>c</sup>11</b>	4.12 d	3.21 t	3.51 t	3.29 t	3.78 t	3.42 dd	3.08 dd
<b><sup>d</sup>12</b>	4.90 d	3.28 t	3.43 t	3.16 t	3.82 ddd	3.35 dd	2.96 dd
<b><sup>d</sup>13</b>	4.91 d	3.27 t	3.43 t	3.17 t	3.82 ddd	3.35 dd	2.97 dd
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b><sup>a</sup>3</b>	9.6	9.6	9.4	10.1	2.8	3.8	11.0
<b><sup>b</sup>4</b>	9.3	9.5	9.5	10.0	2.6	3.7	11.1
<b><sup>a</sup>5</b>	9.6	9.6	9.4	9.8	5.5	3.1	14.4
<b><sup>a</sup>6</b>	9.3	9.4	9.4	9.8	---	---	14.6
<b><sup>a</sup>7</b>	9.1	9.1	9.0	9.5	2.3	7.8	14.0
<b><sup>a</sup>8</b>	9.2	9.1	9.0	9.3	2.3	7.8	14.0
<b><sup>a</sup>9</b>	9.2	9.0	9.0	9.1	2.1	5.7	14.0
<b><sup>a</sup>10</b>	9.2	9.0	8.9	9.1	2.1	5.7	14.0
<b><sup>c</sup>11</b>	8.9	8.9	9.2	9.6	~0	9.4	14.7
<b><sup>d</sup>12</b>	9.1	9.1	8.9	9.6	2.5	7.9	14.5
<b><sup>d</sup>13</b>	9.0	9.1	8.9	9.6	2.7	7.7	14.5

<sup>a</sup>CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, <sup>b</sup>CD<sub>3</sub>OD a 300 MHz, <sup>c</sup>D<sub>2</sub>O a 500 MHz, <sup>d</sup>D<sub>2</sub>O a 300 MHz.

**Tabla 3:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **3-13**

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<sup>a</sup> <b>3</b>	77.92	70.18	72.44	68.09	72.64	66.64
<sup>b</sup> <b>4</b>	78.83	71.87	73.96	69.29	74.79	68.66
<sup>a</sup> <b>5</b>	77.84	70.48	72.54	69.86	74.12	29.55
<sup>a</sup> <b>6</b>	78.76	72.08	74.89	71.29	75.48	30.30
<sup>a</sup> <b>7</b>	80.90	74.23*	78.66	74.00*	77.89	43.56
<sup>a</sup> <b>8</b>	80.94	74.27*	78.71	74.04*	77.91	43.62
<sup>a</sup> <b>9</b>	81.01	74.09	79.06*	73.14	78.87*	26.80
<sup>a</sup> <b>10</b>	81.00	74.08	79.06*	73.13	78.86*	26.81
<sup>c</sup> <b>11</b>	84.56	73.66	75.69	71.93	72.54	51.75
<sup>d</sup> <b>12</b>	81.26	73.84	78.71	74.49	75.32	54.50
<sup>d</sup> <b>13</b>	81.21	73.90	78.66	74.54	75.33	54.58

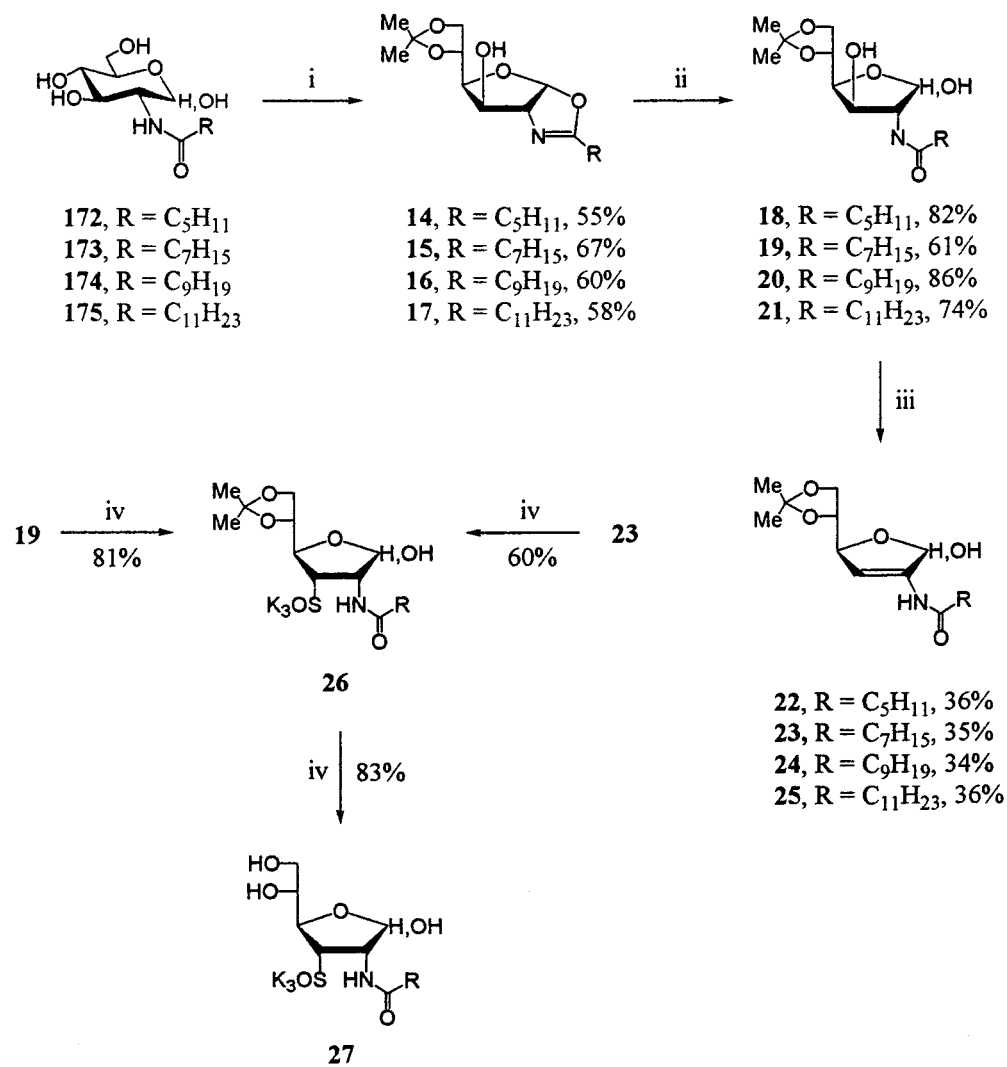
<sup>a</sup>CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, <sup>b</sup>CD<sub>3</sub>OD a 300 MHz, <sup>c</sup>D<sub>2</sub>O a 500 MHz, <sup>d</sup>D<sub>2</sub>O a 300 MHz.

\* La asignación puede ser intercambiada

### 2.2.3. Síntesis de 3-C-sulfoamidoazúcares

En este apartado se describe la síntesis de las hex-2-enofuranos grasas **22-25**, sustratos apropiados para la síntesis de 3-C-sulfoamidoazúcares. Los compuestos **22-25** se han preparado por deshidratación en presencia de la resina básica IRA-400 (OH) de las 2-acilamino-2-desoxi-5,6-O-isopropilidén-D-glucofuranosas **18-21**, procedentes de la hidrólisis selectiva de las oxazolinas

14-17, obtenidas de las N-acil-D-glucosaminas 172-175 (esquema 24), fácilmente preparables a partir de clorhidrato de D-glucosamina (ver Materias Primas).



i, FeCl<sub>3</sub> / Acetona; ii, AcOH / H<sub>2</sub>O / MeOH; iii, IRA-400(OH) / MeOH; iv, K<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> / KOH / H<sub>2</sub>O; v, AcOH / H<sub>2</sub>O

Esquema 24

El tratamiento de las 2-acilamino-2-desoxi-D-glucopiranosas **172-175** con cloruro férrico anhidro en acetona seca a reflujo condujo con rendimientos moderados a las 2-alkilglucofurano[2,1-*d*]2-oxazolinas **14-17**. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (tabla 4) presentan un doblete característico a 4.47 ppm para H-2, con una constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  de 5.1 Hz. La constante  $J_{2,3}$  es aproximadamente  $\sim 0.0$  Hz, en consonancia con los valores observados para sistemas bicíclicos de cinco miembros *cis*-fusionados<sup>58-60</sup>. La presencia del grupo isopropilideno quedó demostrada por los singuletes a 1.42 y 1.36 ppm, correspondientes a los metilos del acetal. Las estructuras de los compuestos **14-17** han quedado confirmadas por los espectros de FABMS, que presentan como picos base los correspondientes a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ver Parte Experimental).

La hidrólisis selectiva del anillo de oxazolina de los compuestos **14-17** con ácido acético en agua-metanol condujo con rendimientos moderados a las 2-acilamino-D-glucofuranosas **18-21**. La integración de las señales de los protones H-1 de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de estos compuestos mostró que la relación  $\alpha/\beta$  es 1.6:1 en metanol. Los datos de  $^1\text{H}$ -RMN de **18-21** (tabla 6) se encuentran en consonancia con los datos recogidos para compuestos análogos<sup>58</sup>. No hemos encontrado datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN para 2-acilaminofuranosas, pero los desplazamientos químicos para el carbono 2 (61.7 ppm para los anómeros  $\alpha$  y 64.7 ppm para los anómeros  $\beta$ , tabla 7) son similares a los encontrados para 2-acilaminotiofuranosas<sup>61</sup>. Las estructuras de **18-21** fueron confirmadas por sus espectros FABMS (ver Parte Experimental).

**Tabla 4:** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **14-17** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

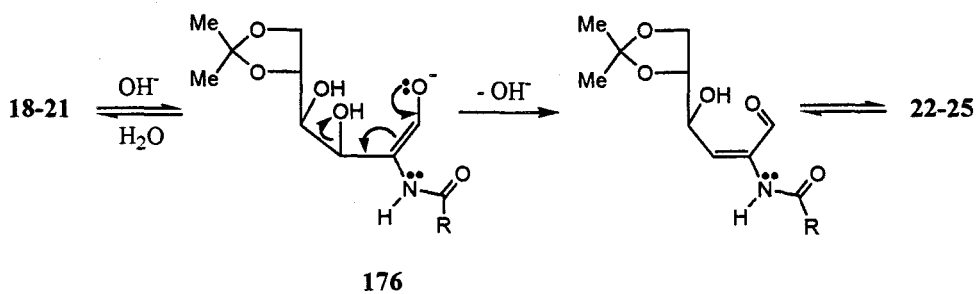
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
<b>14</b>	6.16 d	4.47 d	4.42 t	3.72 dd	4.32 ddd	4.16 dd	4.00 dd
<b>15</b>	6.16 d	4.46 d	4.39 d	3.72 dd	4.32 ddd	4.14 dd	4.00 dd
<b>16</b>	6.16 d	4.46 d	4.41 d	3.72 dd	4.33 ddd	4.15 dd	4.00 dd
<b>17</b>	6.16 d	4.47 d	4.42 d	3.72 dd	4.32 ddd	4.15 dd	3.99 dd
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b>14</b>	5.1	0.0	2.8	7.8	6.1	4.8	8.7
<b>15</b>	5.1	0.0	2.8	7.8	6.2	4.9	8.7
<b>16</b>	5.1	0.0	2.8	7.8	6.1	4.9	8.7
<b>17</b>	5.1	0.0	2.8	7.8	6.1	4.9	8.7

**Tabla 5:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **14-17** en  $\text{CDCl}_3$  a 75.5 MHz.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>14</b>	106.73	77.83	74.71	81.65	72.85	67.32
<b>15</b>	106.69	77.87	74.85	81.68	72.94	67.39
<b>16</b>	106.72	77.89	74.74	81.69	72.89	67.36
<b>17</b>	106.69	77.86	75.00	81.70	73.03	67.46

El tratamiento de **18-21** con resina básica Amberlite IRA-400(OH)<sup>62</sup> durante 48 h condujo con rendimiento moderado a las hex-2-enofuranosas cristalinas **22-25** tras purificación del crudo de reacción por c.c.f. preparativa. Estos compuestos son análogos grasos del cromógeno I de Kuhn.<sup>63,64</sup> Los datos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN (tablas 8 y 9) de **22-25** en metanol indican que los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  se encuentran en la proporción 1.3:1 para los cuatro compuestos. La presencia del doble enlace en **22-25** se encuentra avalada por los desplazamientos químicos de H-3 (~6.25 ppm), C-2 (~136.5 ppm) y C-3 (~110.4 ppm). La constante de acoplamiento homoalílica  $J_{1,4}$  es grande (~4.1 Hz) en los anómeros  $\alpha$  en consonancia<sup>65</sup> con protones en disposición *trans*, y pequeña (~1.0 Hz) en los anómeros  $\beta$  en los que la relación espacial es de tipo *cis*. Los espectros FABMS de **22-25** confirman sus estructuras.

La  $\beta$ -eliminación de agua en los compuestos **18-21** probablemente tiene lugar a través del enolato **176** (esquema 25), estabilizado por el grupo acilamino.<sup>62</sup>



Esquema 25



**Tabla 6:** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **18-21** en  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 500 MHz.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
<b>18<math>\alpha</math></b>	5.42 d	---	4.25 dd	4.17 dd	4.30 q	---	3.92 dd
<b>18<math>\beta</math></b>	5.13 d	---	---	---	4.41 q	---	---
<b>19<math>\alpha</math></b>	5.42 d	---	4.25 dd	4.17 dd	4.30 q	---	3.92 dd
<b>19<math>\beta</math></b>	5.13 d	---	---	---	4.41 q	---	---
<b>20<math>\alpha</math></b>	5.42 d	---	4.25 dd	4.17 dd	4.29 q	---	3.92 dd
<b>20<math>\beta</math></b>	5.13 d	---	---	---	4.42 q	---	---
<b>21<math>\alpha</math></b>	5.42 d	---	4.25 dd	4.18 dd	4.29 q	---	3.92 dd
<b>21<math>\beta</math></b>	5.13 d	---	---	---	4.42 q	---	---
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b>18<math>\alpha</math></b>	4.9	4.4	5.3	6.3	6.3	6.3	8.4
<b>18<math>\beta</math></b>	1.1	---	---	6.3	6.3	6.3	---
<b>19<math>\alpha</math></b>	4.9	4.4	5.3	6.3	6.3	6.3	8.4
<b>19<math>\beta</math></b>	1.0	---	---	6.3	6.3	6.3	---
<b>20<math>\alpha</math></b>	4.9	4.4	5.3	6.3	6.3	6.3	8.3
<b>20<math>\beta</math></b>	1.2	---	---	6.3	6.3	6.3	---
<b>21<math>\alpha</math></b>	4.9	4.4	5.3	6.3	6.3	6.3	8.3
<b>21<math>\beta</math></b>	1.1	---	---	6.3	6.3	6.3	---

**Tabla 7:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **18-21** en  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 125.5 MHz.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>18<math>\alpha</math></b>	96.22	61.75	76.05	80.01	75.31	67.46
<b>18<math>\beta</math></b>	102.85	64.79	75.66	83.80	75.38	67.93
<b>19<math>\alpha</math></b>	96.15	61.66	75.96	79.93	75.30	67.38
<b>19<math>\beta</math></b>	102.77	64.71	75.57	83.75	75.24	67.86
<b>20<math>\alpha</math></b>	96.21	61.72	76.02	79.99	75.30	67.44
<b>20<math>\beta</math></b>	102.83	64.77	75.63	83.81	75.37	67.92
<b>21<math>\alpha</math></b>	96.20	61.70	75.99	79.96	75.30	67.43
<b>21<math>\beta</math></b>	102.82	64.75	75.59	83.81	75.36	67.91

**Tabla 8:** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **22-25**.

	H-1	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	
<sup>a</sup> 22 $\alpha$	5.68 dd	6.29 dd	4.80 ddd	3.94 ddd	4.04 dd	3.84 dd	
<sup>a</sup> 22 $\beta$	5.56 t	6.25 dd	4.67 m	3.98 m	4.04 m	3.96 m	
<sup>b</sup> 23 $\alpha$	5.85 dd	6.23 dd	4.82 ddd	3.92 ddd	4.03 dd	3.83 dd	
<sup>b</sup> 23 $\beta$	5.82 t	6.25 dd	4.59 ddd	4.00 ddd	4.04 dd	3.95 dd	
<sup>a</sup> 24 $\alpha$	5.85 dd	6.23 dd	4.82 ddd	3.92 ddd	4.03 dd	3.83 dd	
<sup>a</sup> 24 $\beta$	5.82 t	6.25 dd	4.59 ddd	4.00 ddd	4.04 dd	3.95 dd	
<sup>b</sup> 25 $\alpha$	5.85 dd	6.23 dd	4.82 ddd	3.92 ddd	4.03 dd	3.83 dd	
<sup>b</sup> 25 $\beta$	5.82 t	6.25 dd	4.59 m	3.99 ddd	4.04 m	3.96 m	
	$J_{1,3}$	$J_{1,4}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<sup>a</sup> 22 $\alpha$	1.0	4.1	1.5	6.1	6.3	5.0	8.1
<sup>a</sup> 22 $\beta$	1.0	1.0	1.8	---	---	---	---
<sup>b</sup> 23 $\alpha$	0.9	4.1	1.5	6.2	6.3	5.2	8.4
<sup>b</sup> 23 $\beta$	0.9	1.1	1.7	6.6	6.0	5.0	7.7
<sup>a</sup> 24 $\alpha$	0.9	4.0	1.6	6.3	6.4	5.2	8.4
<sup>a</sup> 24 $\beta$	0.9	1.1	1.7	6.5	6.0	5.0	7.6
<sup>b</sup> 25 $\alpha$	0.9	4.0	1.6	6.2	6.3	5.1	8.1
<sup>b</sup> 25 $\beta$	0.9	1.1	1.7	---	---	---	---

<sup>a</sup>CD<sub>3</sub>OD a 300 MHz, <sup>b</sup>CD<sub>3</sub>OD a 500 MHz.

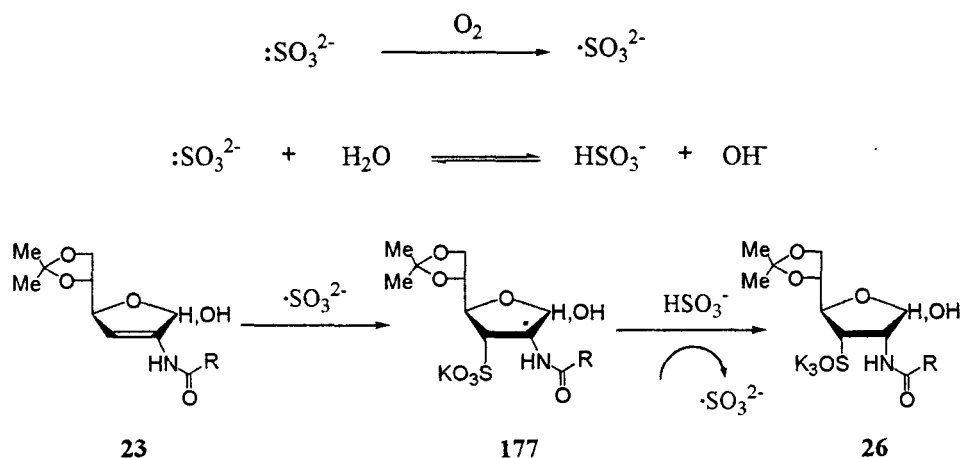
**Tabla 9:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **22-25**.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<sup>a</sup> <b>22<math>\alpha</math></b>	101.63	136.64	110.36	85.77	79.94	67.31
<sup>a</sup> <b>22<math>\beta</math></b>	101.49	136.41	110.53	85.91	80.14	67.67
<sup>b</sup> <b>23<math>\alpha</math></b>	101.62	136.63	110.36	85.77	79.93	67.30
<sup>b</sup> <b>23<math>\beta</math></b>	101.48	136.41	110.53	85.90	80.13	67.66
<sup>a</sup> <b>24<math>\alpha</math></b>	101.62	136.62	110.36	85.77	79.93	67.30
<sup>a</sup> <b>24<math>\beta</math></b>	101.48	136.40	110.52	85.90	80.12	67.66
<sup>b</sup> <b>25<math>\alpha</math></b>	101.63	136.64	110.39	85.78	79.95	67.31
<sup>b</sup> <b>25<math>\beta</math></b>	101.49	136.42	110.53	85.91	80.14	67.68

<sup>a</sup>CD<sub>3</sub>OD a 75.5 MHz, <sup>b</sup>CD<sub>3</sub>OD a 125.5 MHz.

La síntesis del 3-C-sulfoamidoazúcar graso **26** se ha llevado a cabo por tratamiento con sulfito potásico en medio básico del amidoazúcar **19** y su derivado insaturado **23** (esquema 24). La adición de sulfito potásico al doble enlace de una hex-enofuranosa ha sido descrita como un proceso radicalario<sup>10,66-68</sup> (esquema 26). El anión sulfito se transforma en el radical  $\cdot\text{SO}_3^{2-}$  por acción del oxígeno atmosférico. Este radical se adiciona al doble enlace por la cara menos impedida estéricamente, es decir, por la cara opuesta a la del grupo isopropilideno. El radical resultante **177**, se encuentra estabilizado por el grupo acilamino de la posición 2 del azúcar y reacciona con el anión hidrógenosulfito dando **26** y  $\cdot\text{SO}_3^{2-}$ . El radical H $\cdot$  puede entrar por ambas caras del azúcar, pero la presencia del grupo C-sulfo, muy voluminoso, orienta el ataque por la cara del

grupo isopropilideno. Por tanto, la formación de **26** es una adición radicalaria del anión bisulfito anti-Markovnikov y con estereoquímica *anti*.



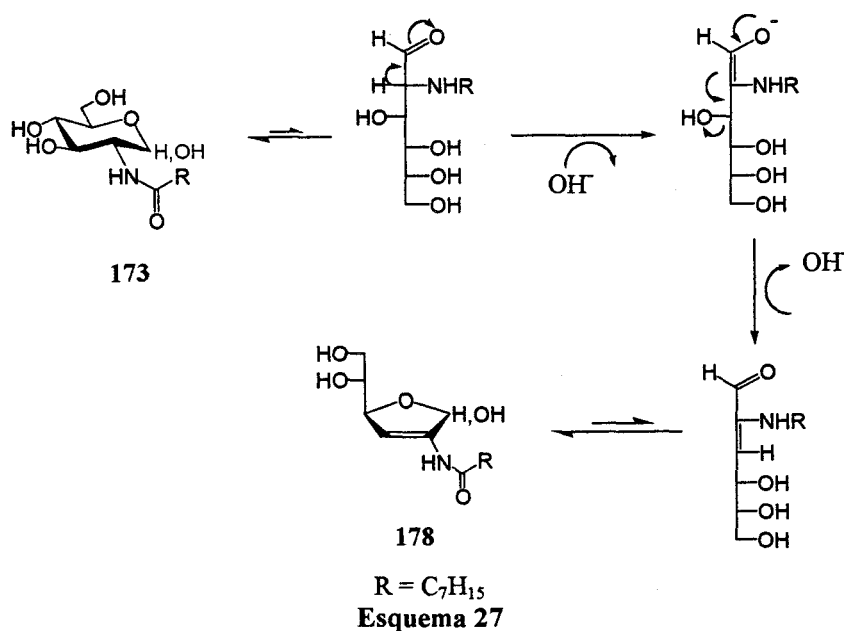
Esquema 26

La obtención de **26** a partir del amidoazúcar **19** se explica teniendo en cuenta que el hidróxido potásico presente en el medio de reacción produce la eliminación de una molécula de agua, para dar el derivado insaturado **23**, que adiciona sulfito potásico.

La desacetona convencional de **26** condujo al 3-C-sulfoamidoazúcar libre **27**.

La síntesis de **27** también se ha realizado partiendo de la *N*-octanoil-D-glucosamina **173**, ya que este compuesto forma en medio básico la 2-acilamido-2,3-didesoxi-D-eritro-hex-2-enofuranosa **178** (esquema 27), análogo al cromógeno I de Kuhn,<sup>62-64</sup> debido al carácter ácido del hidrógeno en  $\alpha$  al carbonilo del azúcar. Esta hex-2-enofuranosa puede adicionar sulfito según el mecanismo indicado anteriormente, para dar **27**. Esta ruta permitiría el acceso

en una sola etapa a este tensioactivo, a partir de un producto de partida barato, dos condiciones que hacen interesante la preparación de un tensioactivo a escala industrial. El tratamiento de **173** con sulfito potásico e hidróxido potásico en agua-metanol a 50 °C, condujo a un producto con la misma movilidad cromatográfica que **27**. El producto se purificó por Biogel P2 (73%) y se registró su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , que indicó que el producto formado una mezcla. El espectro FABMS de esta mezcla indicó que todos los componentes son isómeros ya que sólo se observó un pico base en la zona del ión pseudo-molecular  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Este resultado es consecuencia de la epimerización en medio básico de **27**, que puede tener lugar en las posiciones 2 y 3 del azúcar debido al carácter ácido de los protones en  $\alpha$  al grupo C-sulfo y carbonilo. Los intentos de separar los dos epímeros mayoritarios por Biogel P2 fueron infructuosos por lo que se concluye que esta ruta no es la adecuada para la preparación de **27**, pero que podría tener interés como método preparativo de este tipo de tensioactivos a escala industrial ya que los componentes de la mezcla son tensioactivos y el rendimiento es alto.



Las estructuras de los compuestos **26** y **27** fueron confirmadas espectroscópicamente (ver tablas 10 y 11, y Parte Experimental).

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  indican que la relación de anómeros  $\alpha:\beta$  es 5:3 para **26** y 2:1 para **27**. La presencia del grupo C-sulfo en la posición 3 del anillo se refleja en el apantallamiento que experimentan los protones H-3, como puede observarse al comparar los desplazamientos químicos de este protón en la furanosa **19** (tabla 6) con los de **26** y **27** (tabla 10). Los carbonos C-3 también se apantallan en torno a aproximadamente 12 ppm por efecto del grupo C-sulfo, (tabla 10). Los espectros de IR muestran las bandas características para la tensión del grupo  $\text{SO}_2$  a 1220 y 1053  $\text{cm}^{-1}$  para **26** y 1228 y 1053  $\text{cm}^{-1}$  para **27**. Los espectros FABMS confirman las estructuras por los picos base correspondientes a  $[\text{M-K}+2\text{Na}]^+$ .

## 2. Síntesis de C-sulfoazúcares, 6-tioglucoamilidas y C-sulfopolióles

**Tabla 10:** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **26** y **27** en  $\text{D}_2\text{O}$  a 300 MHz.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
<b>26<math>\alpha</math></b>	5.44 d	4.64 dd	3.36 dd	4.34 dd	4.49 ddd	4.16 dd	4.11 dd
<b>26<math>\beta</math></b>	5.21 d	4.56 dd	3.35 dd	4.62 dd	4.54 ddd	4.17 dd	4.01 dd
<b>27<math>\alpha</math></b>	5.37 d	4.58 dd	3.51 dd	4.28 dd	3.86 ddd	3.71 dd	3.56 dd
<b>27<math>\beta</math></b>	5.17 d	4.48 dd	3.48 dd	4.45 dd	3.91 ddd	3.68 dd	3.54 dd
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b>26<math>\alpha</math></b>	4.7	8.1	6.4	5.0	6.6	5.8	8.8
<b>26<math>\beta</math></b>	2.0	3.9	5.8	3.0	6.6	6.2	8.8
<b>27<math>\alpha</math></b>	4.7	8.6	6.0	5.2	3.8	6.8	12.0
<b>27<math>\beta</math></b>	2.8	8.0	6.1	3.6	4.2	7.1	12.0

**Tabla 11:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **26-27** en  $\text{D}_2\text{O}$  a 75.5 MHz.

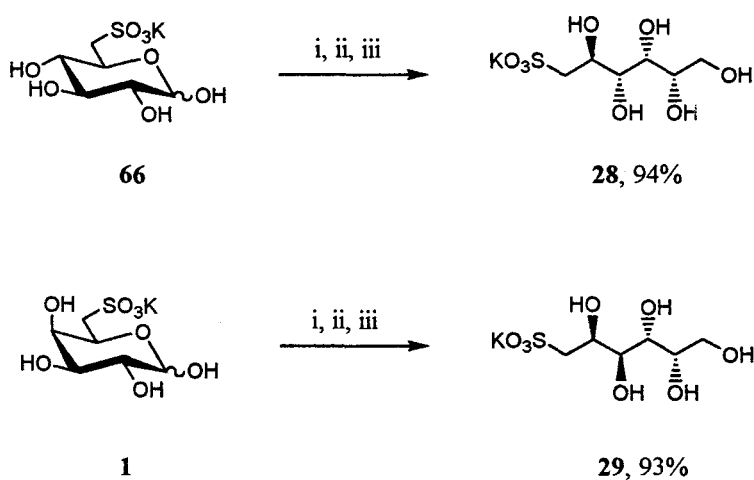
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>26<math>\alpha</math></b>	96.80	56.27	64.91	79.78	78.19	66.24
<b>26<math>\beta</math></b>	103.14	60.13	63.66	80.61	77.30	65.76
<b>27<math>\alpha</math></b>	95.21	55.25	61.63	79.84	73.49	62.27
<b>27<math>\beta</math></b>	101.52	58.98	63.14	80.01	72.42	62.06



#### 2.2.4. Síntesis de C-sulfopoliolos y C-sulfoaminopoliolos

Hemos llevado a cabo la síntesis de C-sulfopoliolos por reducción de 6-C-sulfo-D-aldosas y de C-sulfoaminopoliolos por aminación reductora de 6-C-sulfo-D-aldosas con bencilamina y de D-aldosas con taurina. Los C-sulfoaminopoliolos han sido aislados como zwitteriones cristalinos, que son análogos de la taurina y homotaurina.

Se han preparado los 6-C-sulfopoliolos **28** y **29** por reducción de los 6-C-sulfoazúcares **66** y **1** respectivamente (esquema 28) con borohidruro sódico en agua a 5 °C. Después de una noche, se elimina el exceso de borhidruro acidificando el medio con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>), y se coevapora repetidas veces con metanol para eliminar, como borato de metilo volátil, el ácido bórico formado. Los compuestos **28** y **29** se obtienen con rendimientos cuantitativos.

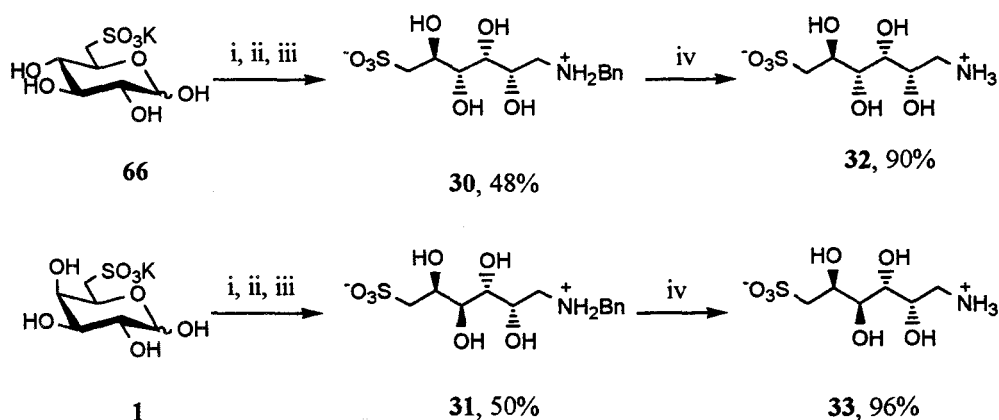


i, NaBH<sub>4</sub>; ii, Amberlite IR-120(H<sup>+</sup>); iii, KOH

**Esquema 28**

Se han preparado los 6-C-sulfoaminopoliolos **30** y **31** por aminación reductora de **78** y **1** con bencilamina, usando borohidruro sódico como agente reductor (esquema 29). La reacción consta de dos etapas. En primer lugar se calienta a 60 °C durante 4 h una disolución acuosa del 6-C-sulfoazúcar y la bencilamina en exceso. Transcurrido ese tiempo, se enfría el medio de reacción a 0 °C y se añade borohidruro sódico, dejando estar la reacción a 5 °C durante una noche. Finalmente se acidifica con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) y se coevapora varias veces con metanol. El residuo resultante se lava con metanol caliente y el residuo sólido se recristaliza de agua-metanol para dar **30** y **31** con rendimientos moderados.

Los C-sulfoaminopoliolos **32** y **33** se obtuvieron por hidrogenólisis del grupo *N*-bencilo de **30** y **31** (esquema 29) con hidrógeno a presión atmosférica en presencia de catalizador de paladio disperso al 10% en carbón activo. Por recristalización de agua-metanol del crudo de reacción se aislaron los compuestos **32** y **33** con rendimientos prácticamente cuantitativos.



**Esquema 29**

Las estructuras de los compuestos **28-33** han sido confirmadas por sus datos espectroscópicos (ver tablas 12 y 13, y Parte Experimental) y sus análisis elementales.

**Tabla 12:** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **28** y **33** en  $\text{D}_2\text{O}$  a 500 MHz.

	H-1a	H-1b	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	
<b>28</b>	3.71 dd	3.60 dd	3.80 m	3.84 dd	3.59 dd	4.15 ddd	3.33 dd	3.00 dd	
<b>29</b>		3.66 m	3.94 bt		3.66 m	4.38 bt		3.16 d	
<b>30</b>	3.21 dd	3.15 dd	4.06 ddd	3.76 dd	3.56 dd	4.12 ddd	3.28 ddd	2.97 dd	
<b>31</b>	3.32 dd	3.25 dd	4.28 ddd	3.64 dd	3.73 dd	4.41 ddd	3.22 dd	3.19 dd	
<b>32</b>	3.20 dd	3.08 dd	4.01 ddd	3.82 dd	3.62 dd	4.15 ddd	3.31 dd	3.01 dd	
<b>33</b>		3.17 m	4.17 dd	3.64 dd	3.70 dd	4.38 ddd		3.17 m	
	$J_{1a,2}$	$J_{1b,2}$	$J_{1a,1b}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b>28</b>	3.5	5.8	11.8	5.7	2.4	7.5	1.9	9.4	14.6
<b>29</b>	---	---	---	---	---	---	6.2	6.2	0.0
<b>30</b>	3.4	9.6	12.9	4.8	2.9	7.2	2.1	9.2	14.6
<b>31</b>	9.8	3.1	13.0	1.5	9.5	1.3	5.1	7.2	14.4
<b>32</b>	3.3	9.4	13.1	4.8	2.9	7.2	2.1	9.1	14.6
<b>33</b>	7.7*	5.0*	---	1.6	9.5	1.4	5.1	7.2	---

\*La asignación puede ser intercambiada

**Tabla 13:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **28-33** en  $\text{D}_2\text{O}$  a 125.5 MHz.

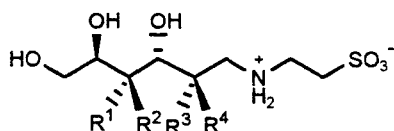
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>28</b>	62.56	72.94	69.57	73.12	67.87	53.97
<b>29</b>	63.37	70.31	69.50	71.70	66.45	54.70
<b>30</b>	50.13	69.13	71.64	73.81	69.03	54.92
<b>31</b>	55.63	66.94	71.66	72.63	67.36	51.13
<b>32</b>	43.03	69.96	71.68	74.04	69.04	54.91
<b>33</b>	44.01	67.72	71.79	72.71	67.41	55.67

La presencia del grupo amonio en la posición 1 de los sulfopolioles **32** y **33** produce un apantallamiento de las señales de los protones H-1a y H-1b (de 3.71 y 3.60 ppm para **28** a 3.20 y 3.08 ppm para **32**, de 3.66 ppm. para **29** a 3.17 para **33**) así como de C-1 (aproximadamente 19.5) a pesar de la carga positiva. Este hecho también ha sido observado en otros C-sulfoaminopolioles preparados con anterioridad.<sup>35</sup> La presencia de un grupo N-bencilamonio en los C-sulfoaminopolioles **30** y **31** también produce un apantallamiento sobre H-1a, H-1b y C-1, aunque se ha observado que este efecto es menor que en el caso del grupo amonio.

#### 2.2.5. Síntesis de ácidos N-(D-alditol-1-il)-2-aminoetanosulfónicos

La aminación reductora de D-aldosas con aminas que contengan un grupo C-sulfo es un método que permite obtener C-sulfoaminopolioles de estructura similar a los descritos en el apartado 1.2.4, con la diferencia de que en este caso el grupo C-sulfo no sustituye a ninguno de los hidroxilos de la

cadena poliólica. Hemos preparado por este método los ácidos *N*-(D-alditol-1-il)-2-aminoetanosulfónicos **34-36**, es cogiendo como amina el ácido 2-aminoetanosulfónico (taurina) por su gran importancia biológica (ver Introducción General).



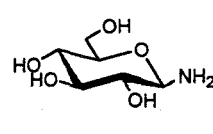
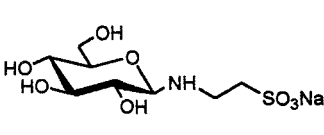
- 34**, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=OH, R<sup>4</sup>=H, Conf. D-glucó  
**35**, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OH, R<sup>3</sup>=OH, R<sup>4</sup>=H, Conf. D-galacto  
**36**, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=OH, Conf. D-mano

La aminación reductora se ha llevado a cabo siguiendo dos procedimientos experimentales diferentes:

- (a) Por tratamiento de una disolución acuosa de D-glucosa y bicarbonato sódico con taurina durante 4 h. a 60 °C, y posterior adición de borohidruro sódico a 0 °C seguida de acidificación con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>), se obtiene, después de coevaporar repetidas veces con metanol para eliminar restos de ácido bórico, un residuo del que se recristaliza **34** de agua-metanol con un rendimiento del 34%. Este bajo rendimiento se explica por la formación de complejos de boro difíciles de eliminar en crudos de reacción poco solubles en metanol.
- (b) Por tratamiento de una disolución acuosa de D-glucosa, bicarbonato sódico y taurina con hidrógeno (65 kg/cm<sup>2</sup>, 60 °C), en presencia de catalizador de paladio disperso al 10% en carbón activo, durante 10 h, seguido de acidificación con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>), se

obtiene **34**, que se purifica por recristalización de agua-metanol (rend. 60%).

El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de la mezcla de reacción antes de proceder a la reducción con borohidruro sódico, mostró como producto mayoritario un compuesto de configuración anomérica  $\beta$  cuyo espectro es muy similar al de la  $\beta$ -D-glucopiranosilamina **179** y que se ha interpretado como la *N*-(2-C-sulfoetil)- $\beta$ -D-glucopiranosilamina **180** (figura 1). Este compuesto se intentó purificar por cromatografía de permeación sobre Biogel P2, pero solo se aislaron los productos de su hidrólisis, es decir, D-glucosa y taurina. De hecho, pudo comprobarse por  $^1\text{H-RMN}$  que **180** descomponía lentamente a temperatura ambiente en disolución.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	
<b>179</b>	4.02 d	3.09 t	3.41 t	3.31 t	3.34 m	3.82 dd	3.63 dd	 <p style="text-align: center;"><b>179</b></p>
<b>180</b>	3.98 d	3.33 t	3.44 t	3.35 m	3.86 dd	3.68 dd	 <p style="text-align: center;"><b>180</b></p>	
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$		$J_{6a,6b}$
<b>179</b>	8.8	9.0	9.0	---	1.9	5.3	12.3	
<b>180</b>	8.8	9.0	9.0	9.0	2.0	5.5	12.2	

Datos registrados en  $\text{D}_2\text{O}$  a 300 MHz

**Figura 1**

La síntesis de los compuestos **35** y **36** se han llevado a cabo de la misma manera a partir de D-galactosa y D-manosa respectivamente, obteniéndose tras

purificación por recristalización de agua-metanol con un 76% y 70% de rendimiento respectivamente.

Las estructuras de **34-36** han sido confirmadas por sus datos analíticos y espectroscópicos. Los datos de RMN se recogen en las tablas 14 y 15.

**Tabla 14:** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **34** y **36** en  $\text{D}_2\text{O}$  a 500 MHz.

	H-1a	H-1b	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	
<b>34</b>	3.36 dd	3.29 dd	4.15 ddd	3.86 dd	3.68 dd	3.78 ddd	3.84 dd	3.67 dd	
<b>35</b>	3.34 dd	3.29 dd	4.25 ddd	3.63 m		3.94 td	3.66 d		
<b>36</b>	3.55 dd	3.28 dd	4.05 td	3.86 d		3.78 m	3.89 dd	3.71 dd	
	$J_{1a,2}$	$J_{1b,2}$	$J_{1a,1b}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b>34</b>	3.6	9.2	12.8	4.6	2.5	8.5	3.0	6.0	11.8
<b>35</b>	3.6	9.3	12.9	1.2	---	1.1	6.5	6.5	---
<b>36</b>	3.5	9.1	12.9	8.4	0.0	---	2.3	5.0	12.0

**Tabla 15:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **34-36** en  $\text{D}_2\text{O}$  a 125.5 MHz.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	$\text{CH}_2\text{SO}_3$	$\text{CH}_2\text{NH}_2$
<b>34</b>	52.14	70.30	73.12 <sup>a</sup>	73.03 <sup>a</sup>	72.93 <sup>a</sup>	64.96	48.70	45.61
<b>35</b>	52.08	66.57	71.64 <sup>b</sup>	70.36 <sup>b</sup>	71.00 <sup>b</sup>	64.29	47.50	44.55
<b>36</b>	51.89	67.41	72.21 <sup>c</sup>	71.10 <sup>c</sup>	71.76 <sup>c</sup>	64.22	47.54	44.56

<sup>a</sup>Las asignaciones de estos carbonos se ha realizado por comparación con D-arabinitol.

<sup>b</sup>Ídem con galactitol.<sup>50</sup>

<sup>c</sup>Ídem con D-manitol.<sup>50</sup>

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **34-36** se caracteriza por estar compuesto de dos grupos de señales, que se corresponden con la cadena poliólica y el fragmento de taurina.

La asignación de las señales de la cadena poliólica se realizó por comparación con los datos obtenidos para D-alditales, ya que los carbonos 6 de abos tipos de compuestos tienen un entorno electrónico muy similar. El espectro de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HETCOR nos indicó que los dos metilenos del fragmento poliólico aparecen aproximadamente a 52 y 64 ppm para las *N*-alditoliltaurinas, siendo la señal a 64 ppm la que se asigna al carbono 6 de la cadena poliólica (64.2, 64.5 y 64.6 ppm para D-glucitol, galactitol y D-manitol respectivamente<sup>50</sup>). Por el mismo espectro de correlación heteronuclear se identificaron los protones H-6a y H-6b y por el espectro 2D- $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY, se asignó el resto de los protones de la cadena poliólica.

Los protones de los metilenos del fragmento de taurina de **34-36** forman un sistema AA'BB' complejo. El espectro de correlación homonuclear  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY permite identificar los protones metilénicos que aparecen. El espectro de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HETCOR permite identificar los



correspondientes carbonos (48.70 y 45.61 ppm para **34**). La comparación de estos valores con los desplazamientos químicos de los carbonos de la taurina (47.5 y 35.4 ppm) indicó que la presencia de la cadena poliólica produce un acercamiento de las dos señales. Este efecto debe ser mayor para el carbono metilénico unido al grupo amonio, por tanto, la señal que aparece a 45.61 ppm se asigna al carbono unido al grupo amonio. El espectro de correlación homonuclear permitió identificar los protones de dicho metileno.

### 2.3. Referencias

- [1] J. Wang, R.I. Hollingsworth, *Carbohydr. Res.*, **1998** (307) 347-350.
- [2] K.F. Kleppinger-Sparace, S.A. Sparace, J.B. Mudd en *Sulfur nutrition and sulfur assimilation in higher plants*, H. Rennenberg, C. Brunold, L.J. de Kok, I. Stulen (Eds.), SPB Academic Publishing, The Hague, The Netherlands, 1990, pp. 77-88.
- [3] M. Miyano, A.A. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962** (84) 59-62.
- [4] J.L. Harwood en *The Biochemistry of Plants*, P.K. Stumpf, E.E. Conn (Eds.), Vol. 4, Academic Press, New York, 1980, pp. 1-55.
- [5] R.A. Cedergren, R.I. Hollingsworth, *J. Lipid. Res.*, **1994** (35) 1452-1461.
- [6] M. Lepage, H. Daniel, A.A. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961** (83) 157-159.
- [7] H. Ohle, W. Mertens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1963** (68B) 2176-2187.
- [8] A.B. Roy, M.J.E. Hewlins, *Carbohydr. Res.*, **1997** (302) 113-117.
- [9] A.B. Roy, M.J.E. Hewlins, *Carbohydr. Res.*, **1998** (310) 173-176.
- [10] J. Lehmann, A.A. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964** (86) 4469-4472.
- [11] J. Lehmann, W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, **1975** (42) 275-295.
- [12] B. Helferich, W. Ost, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **1963** (331) 114-117.
- [13] E. Heinz, H. Schmidt, M. Hoch, K.-H. Jung, H. Binder, R.R. Schmidt, *Eur. J. Biochem.*, **1989** (184) 445-453.
- [14] M. Hoch, E. Heinz, R.R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **1989** (191) 21-28.
- [15] Y. Mizuno, Ch. Kaneko, Y. Oikawa, *J. Org. Chem.*, **1974** (39) 1440-1444.
- [16] P.H.C. Mundill, R.W. Fries, C. Woenckhaus, B.B. Plapp, *J. Med. Chem.*, **1981** (24) 474-477.
- [17] M.B. Yunker, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978** 325-326.
- [18] B. Fraser-Reid, K. Mo Sun, R.Y.-K. Tsang, P. Sinay, M. Pietraszkiewicz, *Can. J. Chem.*, **1981** (59) 260-263.

- [19] P.A. Crooks, R.C. Reynolds, J.A. Maddry, A. Rathore, M. Shamim Akhtar, J.A. Montgomery, J.A. Secrist III, *J. Org. Chem.*, **1992** (57) 2830-2835.
- [20] R. Reistad, *Carbohydr. Res.*, **1977** (54) 308-310.
- [21] A.S.B. Edge, *Carbohydr. Res.*, **1984** (126) 279-285.
- [22] J. Fernández-Bolaños, I. Maya Castilla, J. Fernández-Bolaños Guzmán, *Carbohydr. Res.*, **1986** (147) 325-329.
- [23] W. Meyer zu Reckendorf, W.A. Bonner, *J. Org. Chem.*, **1961** (26) 5241-5242.
- [24] H. Iida, N. Yamazaki, Ch. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **1987** (52) 3337-3342.
- [25] N. Chida, Y. Furuno, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989** 1230-1231.
- [26] N. Chida, Y. Furuno, H. Ikemoto, S. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **1992** () 185-194.
- [27] S. Moutel, M. Shipman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999** (11) 1403-1406.
- [28] G. Legler, S. Pohl, *Carbohydr. Res.*, **1986** (155) 119-129.
- [29] S. Aoyagi, S. Fujimaki, N. Yamazaki, Ch. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **1991** (56) 815-819.
- [30] N. Chida, T. Tanikawa, T. Tobe, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994** 1247-1248.
- [31] A. Dondoni, D. Perrone, *J. Org. Chem.*, **1995** (60) 4749-4754.
- [32] A. Dondoni, P. Merino, D. Perrone, *Tetrahedron*, **1993** (49) 2939-2956.
- [33] Sh. Fujii, Y. Kosaka, *J. Org. Chem.*, **1982** (47) 4772-4774.
- [34] J.G. Fernández-Bolaños, J. Morales, S. García, M.J. Diánez, M. Dolores Estrada, A. López-Castro, S. Pérez, *Carbohydr. Res.*, **1993** (248) 1-14.
- [35] M.S. García Rodríguez, *Síntesis de Tioaminoazúcares y Sulfoaminoazúcares*, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla (1994).

- [36] I. Maya Castilla, *Síntesis de Tensioactivos. Acido 2-Amino-2,6-Didesoxi-D-Glucopiranososa-6-Sulfónico y N-Acil Derivados Grasos*, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, (1984).
- [37] D.L. Ingles, *Aust. J. Chem.*, **1959** (12) 97-101.
- [38] D.L. Ingles, *Aust. J. Chem.*, **1959** (12) 275-279.
- [39] D.L. Ingles, *Chem. Ind. (London)*, **1969** 50-51.
- [40] D.L. Ingles, *Aust. J. Chem.*, **1969** (22) 1789-1791.
- [41] J. Kuzsmann, B. Podányi, *Carbohydr. Res.*, **1992** (225) 247-267.
- [42] G. Hodosi, G. Galambos, B. Podányi, J. Kuzsmann, *Carbohydr. Res.* **1992** (225) 269-278.
- [43] J.G. Fernández-Bolaños, S. García, J. Fernández-Bolaños, M.J. Diánez, M. Dolores Estrada, A. López-Castro, S. Pérez, *Carbohydr. Res.*, **1996** (282) 137-147.
- [44] M. Takahashi, A. Yamamuro, Y. Yokota, *Pat. Japonesa* JP 06184089 (1994); *Chem. Abs.* **1995** (122) 12547j.
- [45] D.A. Yeagley, A.J. Benesi, M. Miljković, *Carbohydr. Res.*, **1996** (289) 189-191.
- [46] J. Fernández-Bolaños, I. Maya, J. Fernández-Bolaños Guzmán, *Carbohydr. Res.*, **1986** (147) 325-329.
- [47] J.E. Hodge, B.E. Fisher, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*, R.L. Whistler, M.L. Wolfrom (Eds.), Vol II, Academic Press, New York, pp. 99-107.
- [48] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, Alhambra, 1980.
- [49] K. Bock, H. Thøgersen, *Ann. Reports NMR Spec.*, **1982** (13) 1-87.
- [50] K. Bock, C. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1983** (41) 27-66
- [51] Š. Horvat, M. Roščić, L. Varga-Defterdarović, J. Horvat, *J. Org. Chem. Perkin Trans. 1*, **1998** (5) 909-914.

- [52] A. Lubineau, J. Augé, B. Drouillat, *Carbohydr. Res.*, **1995** (266) 211-219.
- [53] R.U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.*, **1971** (25) 527.
- [54] H. Paulsen, Z. Gyorgydeak, M. Friedman, *Chem. Ber.*, **1974** (107) 1590.
- [55] H.S. Isbell, H.L. Frusch, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*, R.L. Whistler, J.N. BeMiller (Eds.), Vol. VIII, Academic Press, New York, pp. 255-259.
- [56] H. Paulsen, K.W. Pflughaupt, en *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*, W. Pigman, D. Horton, J.D. Wander (Eds.), Vol. 1B, 2ª. Ed., Academic Press, New York, 1980, pp. 881-927.
- [57] D. Plusquellec, C. Brenner-Hénaff, P. Léon-Rnaud, S. Duquenoy, M. Lefeuvre, H. Wróblewski, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994** (13) 737-751.
- [58] H. Mack, J. Villalba Basabe, R. Brossmer, *Carbohydr. Res.*, **1978** (63) 91-98.
- [59] J. Fuentes, J.I. Fernández García-Hierro, P. Areces Bravo, F. Rebolledo Vicente, J.A. Galbis Pérez, *Nucleosides Nucleotides*, **1988** (7) 457-477.
- [60] M. Avalos González, P. Cintas Moreno, I.M. Gómez Monterrey, J.L. Jiménez Requejo, J.C. Palacios Albarrán, F. Rebolledo Vicente, J. Fuentes, *Carbohydr. Res.*, **1989** (187) 1-14.
- [61] J.G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, S. García, J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes, *Carbohydr. Res.*, **1998** (305) 33-41.
- [62] H. Okumura, M. Kiso, A. Hasegawa, *Agric. Biol. Chem.*, **1983** (47) 839-846.
- [63] J.-M. Beau, P. Rollin, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.*, **1977** (53) 187-195.
- [64] R. Jun, G. Kruger, *Chem. Ber.*, **1956** (89) 1473-1486.
- [65] G. Kotowycz, R.U. Lemieux, *Chem. Rev.*, **1973** (73) 669-698.
- [66] J. Hoyle, en *The Chemistry of Sulfonic Acids, Esters and Their Derivatives*, S. Patai y Z. Rappoport (Eds.), John Wiley & Sons, Chichester, **1991**, pp. 1557-1559.

- [67] S.G. Traynor, B.J. Kane, M.F. Betkouski, L.H. Hirschy, *J. Org. Chem.*, **1979** (44) 1557-1559.
- [68] J. Lehmann, W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, **1972** (22) 23-35.

### **3. SÍNTESIS DE TENSIOACTIVOS DERIVADOS DE TAURINA**

### 3. SÍNTESIS DE TENSIOACTIVOS DERIVADOS DE TAURINA

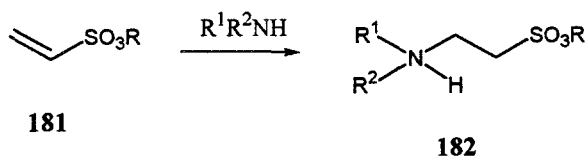
#### 3.1. Introducción y antecedentes

Los derivados anfílicos de la taurina se preparan comúnmente por *N*-acilación del aminoácido, aunque también se han descrito *N*-alquil, *N*-ureido, *N*-tioureido y *N*-(alquiltio)tiocarbonil derivados, compuestos que por lo general presentan actividad biológica.

##### 3.1.1. *N*-Alquil derivados de la taurina

La obtención de *N*-alquil derivados de la taurina se ha llevado a cabo por reacción de taurina con haluros o sulfatos de alquilo en medio alcalino.

La reacción de adición de aminas alifáticas primarias o secundarias a diferentes etenosulfonatos de alquilo<sup>1,2</sup> **181** conduce a los correspondientes 2-(di)alquilaminoetanosulfonatos de alquilo **182**. El interés de estos productos radica en que diversos derivados del ácido etanosulfónico han sido utilizados como fungicidas o emulsionantes, así como en la industria textil.<sup>3</sup>



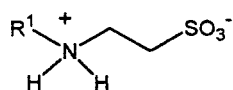
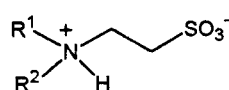
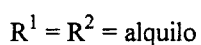
$\text{R} = \text{R}^1 = \text{alquilo}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{alquilo}$

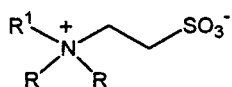
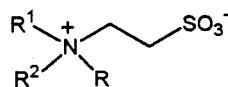
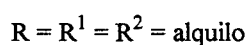
Los sulfonatos **182** son por lo general poco estables y pueden descomponerse según dos rutas diferentes:



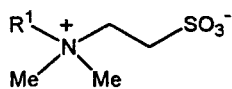
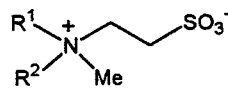
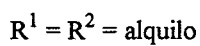
(a) Hidrólisis o aminólisis, para dar *N*-alquiltaurinas **183** o *N,N*-dialquiltaurinas **184**.

**183****184**

(b) Alquilación intra o intermolecular para dar las betaínas **185** o **186** según se emplee una amina primaria o secundaria en la reacción con **181**.

**185****186**

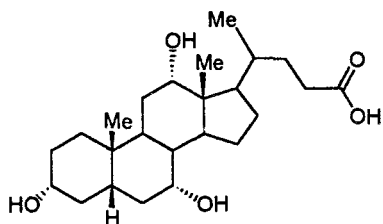
En el caso de **181** (R=Me), se producen directamente las betaínas **187** o **188**.

**187****188**

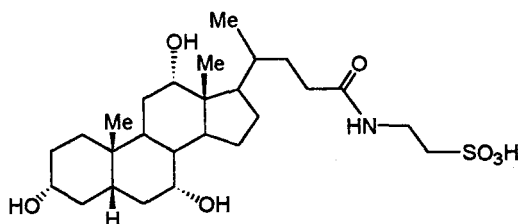
### 3.1.2. *N*-Acil y *N*-tioacil derivados de la taurina.

Las *N*-aciltaurinas son compuestos que se encuentran distribuidos ampliamente en los seres vivos donde desempeñan diferentes funciones.

Una de las funciones principales del hígado es la secreción de la bilis. El hígado transforma el colesterol en ácidos biliares y posteriormente promueve el acoplamiento de estos ácidos con diferentes aminoácidos formando las correspondientes amidas, entre las que se encuentra el ácido taurocólico, obtenido por reacción entre el ácido cólico y taurina. Las sales sódicas de estas amidas se denominan sales biliares, que son compuestos clave para la absorción de lípidos durante la digestión.

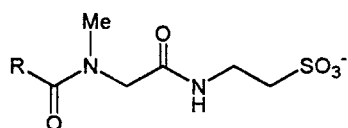


Ácido Cólico



Ácido Taurocólico

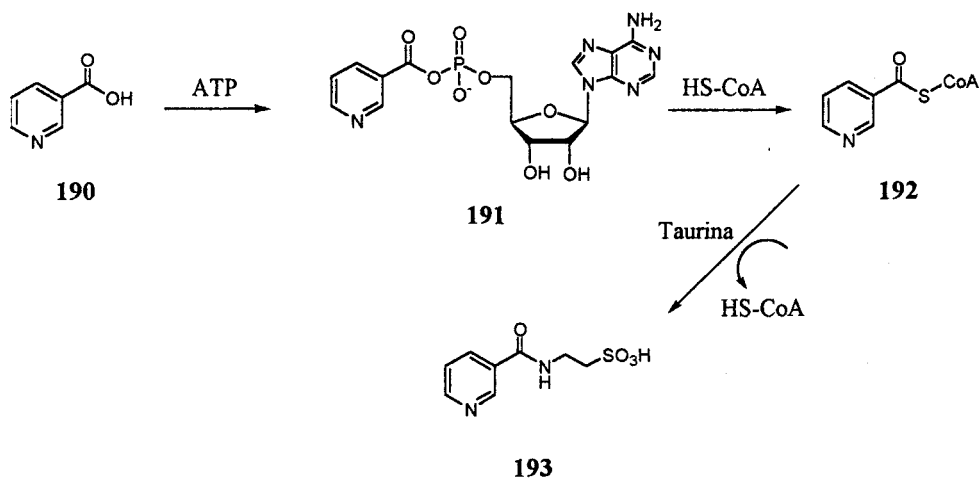
Diferentes *N*-acilsarcosiltaurinas **189** han sido aisladas de los jugos gástricos del cangrejo *Cancer Pagurus L.*<sup>4</sup> donde desarrolla funciones similares a la de los ácidos biliares en los seres humanos.



R = 4-undecenil, nonil, tridecil

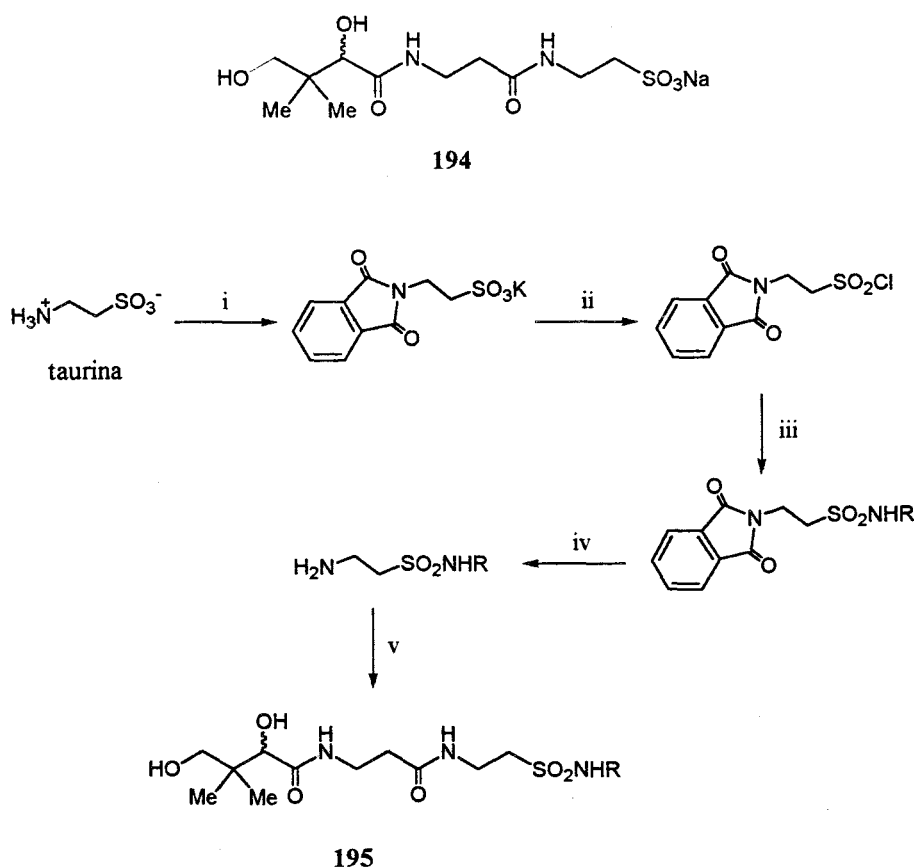
189

Dentro de lo que se conoce como Fase II de la transformación metabólica de fármacos en metabolitos fácilmente excretables se encuentra la conjugación de aminoácidos con xenobióticos que portan grupos carboxilo.<sup>5</sup> En la especie humana y en el chimpancé el aminoácido más empleado es la glutamina, aunque la taurina también se ve involucrada comúnmente en este proceso. Así, la conjugación del xenobiótico **190** (ácido nicotínico) con taurina transcurre según se describe en el esquema 30: en primer lugar se produce su activación por reacción con ATP para dar el aciladenilato **191**, que es transformado en el tioéster **192**. La reacción de **192** con taurina conduce finalmente al conjugado **193**.



Esquema 30

La *N*-pantoiltaurina **194**, antagonista del ácido pantoténico, es un agente bacteriostático en ratas frente a una cepa letal de streptococcus.<sup>6</sup> Si bien este compuesto mostró ser ineficaz en el tratamiento de la malaria avícola en canarios infectados por *Plasmodium Relictum*, se ha propuesto que el ácido pantoténico podría ser un factor de crecimiento para estos microorganismos. Winterbottom y cols.<sup>7</sup> han preparado diversas amidas de la *N*-pantoiltaurina **195** (esquema 31) con objeto de estudiar su uso en la quimioterapia de la malaria y otras infecciones bacterianas.



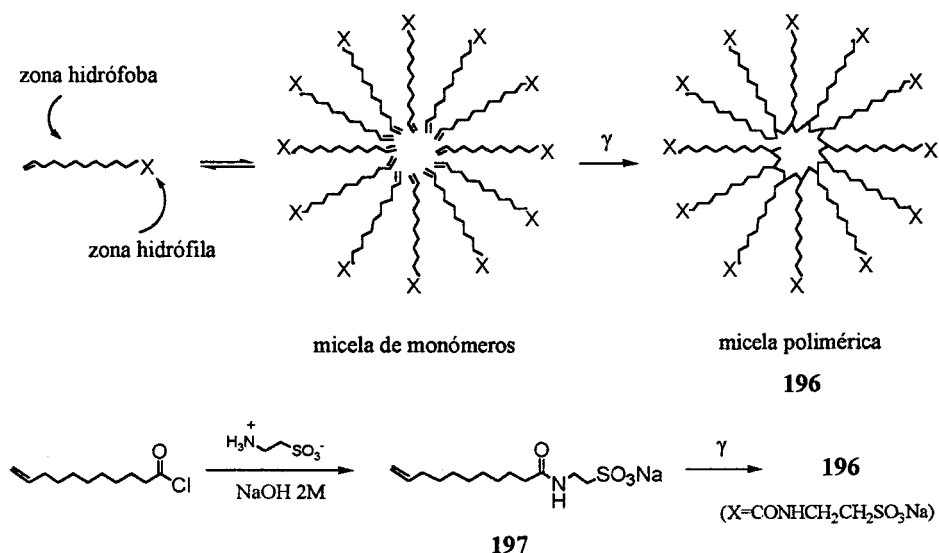
i, KOAc / AcOH / Anh. Ftálico; ii, PCl<sub>5</sub> / Benceno; iii, RNH<sub>2</sub> / Py; iv, NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O / EtOH; v, KOEt / EtOH / Pantonolactona

**Esquema 31**

Los compuestos polianiónicos presentan efecto inhibitor sobre la replicación de diversos virus entre los que se encuentra el virus del herpes HSV. Se ha propuesto que estos compuestos podrían ser también efectivos en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA).<sup>8</sup> Se ha descrito que la heparina,<sup>9,10</sup> el dextran sulfato<sup>9-12</sup> y la pentosana polisulfato<sup>13</sup> son potentes inhibidores *in vitro* de la replicación del virus del SIDA.

Baba y cols.<sup>14</sup> han descrito un potente efecto inhibitor *in vitro* sobre el virus del SIDA para el alcohol polivinílico polisulfatado y para diversos copolímeros polisulfatados del ácido acrílico y alcohol vinílico.

Leydet y cols.<sup>15</sup> han preparado los polianiones **196** por polimerización inducida por radiación  $\gamma$  de tensioactivos aniónicos insaturados formadores de micelas. Entre los polioaniones preparados se encuentra el polímero **196** ( $X=\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ) obtenido a partir de la *N*-(undec-10-enil)taurina **197** (esquema 32).



Esquema 32

Los polianiones **196** resultaron ser inocuos para las células huésped CEM-4 a concentraciones inferiores a 50-100  $\mu\text{g/mL}$ . En la tabla 16 se recogen los resultados obtenidos para los polianiones en los que la cabeza polar se une mediante un puente de amida a la cadena hidrófoba. La sustitución del grupo carboxilato por un grupo *C*-sulfo o un grupo *O*-sulfo disminuye la actividad del polianión y la sustitución por un grupo monohidrógenofosfato la anula. El aumento de la distancia entre el grupo carboxilato y el puente de amida incrementa notablemente la actividad de estos derivados.

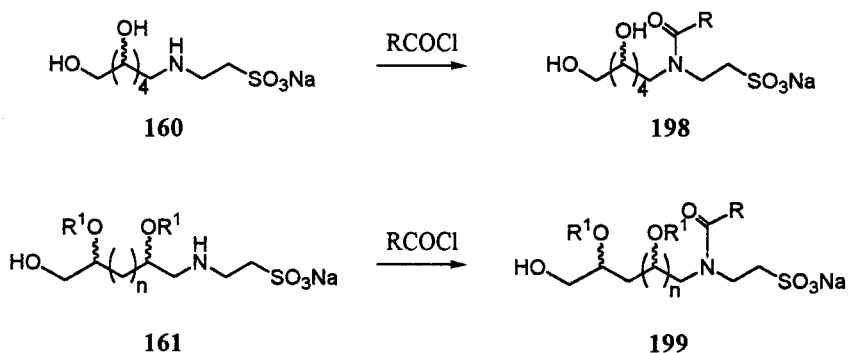
**Tabla 16:** Actividad de algunos polímeros **196** seleccionados contra el virus HIV-1 en células huésped CEM-4.

X	CG <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>b</sup>	
		MTT	RT
CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	>100	0.8	0.8
CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COO <sup>-</sup>	770	0.1	0.4
CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	>100	0.8	2
CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	>100	11	8
CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	>100	---	>100
CON(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	>50	0.37	0.1
CON(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COO <sup>-</sup>	>50	0.15	0.1

<sup>a</sup>Concentración de compuesto necesaria para reducir al 50% la viabilidad de las células infectadas tras 5 días de incubación.

<sup>b</sup>Concentración de compuesto necesaria para reducir al 50% la citopaticidad inducida por el virus HIV-1 [basada en el ensayo MTT o en la actividad de la transcriptasa reversa (RT)].

Takahashi y cols.<sup>16</sup> llevan a cabo la *N*-acilación de diversas *N*-(polihidroxilalquil)taurinas derivadas de D-aldosas y disacáridos (ver Capítulo 1) para obtener los tensioactivos **198** y **199** (esquema 33), que se caracterizan por su baja irritabilidad hacia la piel y ojos.

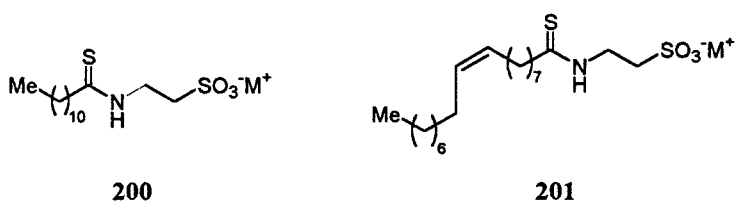


R = cadena grasa; R<sup>1</sup> = H, D-aldosa; n = 4, 5

### Esquema 33

Las amidas fueron caracterizadas sólo por sus espectros de IR y <sup>1</sup>H-RMN tras obtener muestras analíticas por HPLC.

Los antecedentes encontrados sobre tioamidas derivadas de la taurina se reducen a una patente<sup>17</sup> que describe la síntesis de la *N*-tiododecanoil-taurina **200** y la *N*-tiooleil-taurina **201**.

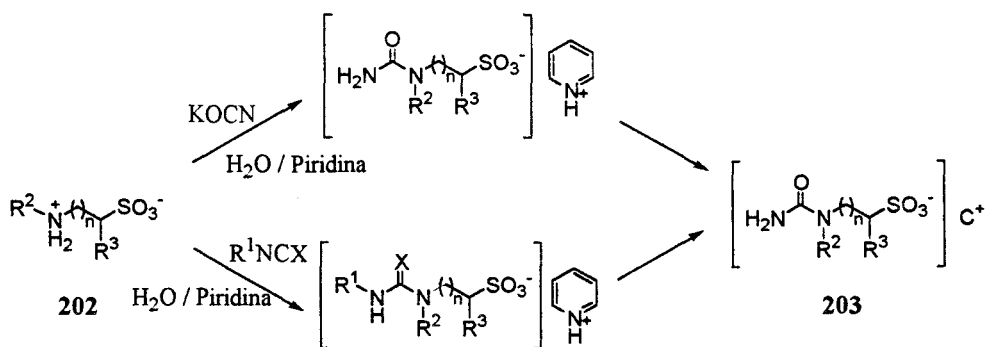


### 3.1.3. *N*-alquilereido y *N*-alquiltioureido derivados de la taurina

Garrigues y Mulliez<sup>18</sup> han preparado los *N*-ureido- y *N*-tioureido-  $\alpha$  y  $\beta$ -sulfoaminoácidos *N'*-sustituidos **203**, por reacción de isocianatos, isotiocianatos o cianato potásico con ácidos aminosulfónicos **202**. Los autores sugieren que la

halogenación del grupo C-sulfo y acoplamiento con otra unidad de sulfoaminoácido podría constituir un proceso iterativo para la síntesis en fase sólida de sulfonopéptidos,<sup>19,21</sup> que podrían ser utilizados para mimetizar péptidos naturales activos.<sup>22,23</sup>

Las ureas y tioureas obtenidas fueron aisladas como sales de potasio o dicitohexilamonio por tratamiento de la sal de piridinio obtenida con bicarbonato potásico o dicitohexilamina respectivamente (esquema 34).



$\text{R}^1 = \text{H, Ph, Me, Ciclohexilo, Benzoilo}$

$\text{R}^2 = \text{H, Ph, Benzoilo}$

$\text{R}^3 = \text{H, Me}$

$n = 0, 1$

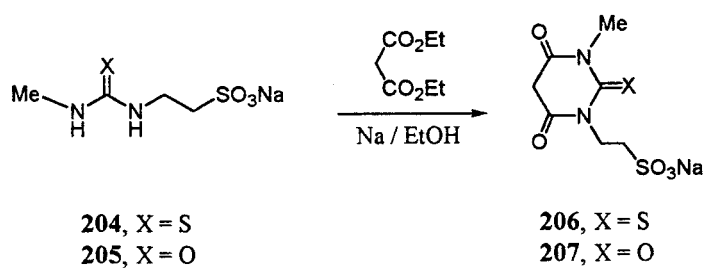
$\text{X} = \text{O, S}$

$\text{C} = \text{K, dicitohexilamonio}$

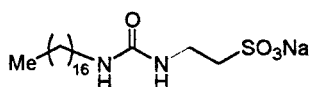
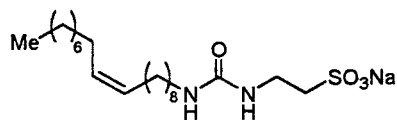
### Esquema 34

Langhals y col.<sup>24</sup> han descrito la preparación de la *N*-(*N'*-metiltiocarbamoil)taurina **204** y de la *N*-(*N'*-metilcarbamoil)taurina **205** como intermedios en la síntesis del ácido *N*-metil-*N'*-(2-*C*-sulfoetil) tiobarbitúrico **206** y barbitúrico **207** respectivamente.

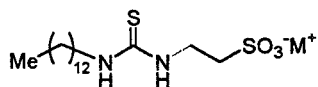
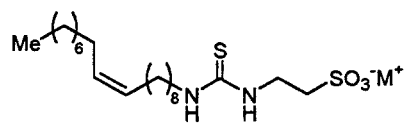




Se ha descrito la síntesis de la sal sódica de la *N*-(*N'*-heptadecilcarbamoil)taurina **208**<sup>25</sup> y de la *N*-[*N'*-(octadec-9-enil)carbamoil]taurina **209**.<sup>26</sup>

**208****209**

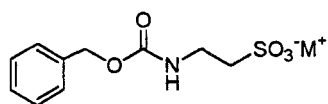
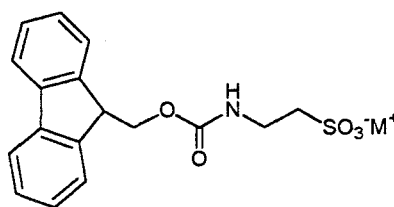
Una patente norteamericana<sup>27</sup> describe la síntesis de las tioureas grasas **210** y **211** derivadas de la taurina.

**210****211**

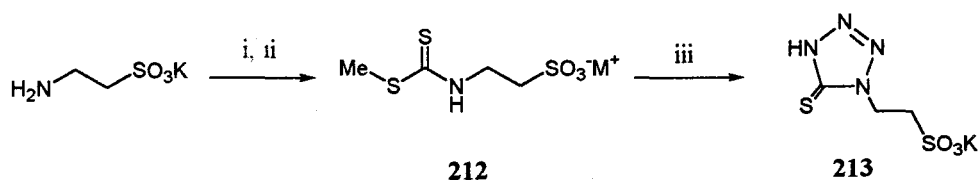
### 3.1.4. Carbamatos y tiocarbamatos derivados de la taurina

Se ha descrito la preparación de carbamatos derivados de la taurina por reacción con cloroformiato de bencilo (CbzCl) o de 9-fluorenilmetilo

(FmocCl).<sup>28,29</sup> Estos derivados *N*-protegidos han sido utilizados en la síntesis de sulfonopéptidos en fase sólida por transformación en los correspondientes cloruros de sulfonilo seguida de reacción con aminas. Este procedimiento resulta más adecuado que el basado en la reacción de un cloruro de 2-aminoetanosulfonilo con una amina y posterior oxidación,<sup>20,30-34</sup> cuyo principal inconveniente era el bajo rendimiento de la oxidación, lo que limitaba su aplicación a síntesis en fase sólida.

*N*-Cbz-Taurina*N*-Fmoc-Taurina

No hemos encontrado antecedentes bibliográficos sobre tiocarbamatos derivados de la taurina. Sí se ha descrito la síntesis del ditiocarbamato **212**,<sup>35</sup> como intermedio en la síntesis de la dihidrotetrazol-5-tiona 1-sustituida **213** (esquema 35).



i, CS<sub>2</sub>; ii, MeI; iii, NaN<sub>3</sub>

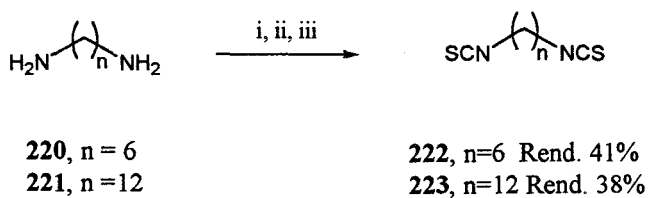
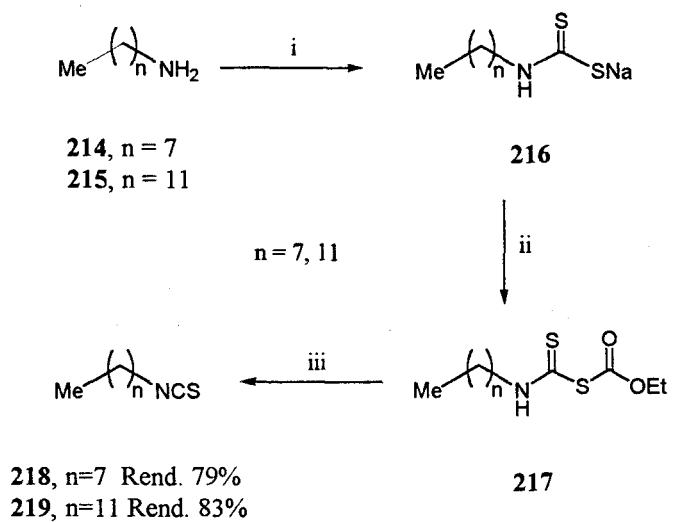
Esquema 35

## **3.2. Resultados y discusión**

### **3.2.1. Síntesis de iso- y diisotiocianatos grasos**

Se han preparado el octil y dodecilisotiocianato y los 1,6-hexano- y 1,12-dodecanodiisotiocinato, que no son comercialmente disponibles. El método empleado es una modificación del método descrito por Tournaire-Arellano y cols.<sup>36</sup> (ver Materias Primas).

La reacción de las aminas **214-215** con disulfuro de carbono a 40 °C y posterior tratamiento de los xantatos **216** así obtenidos con cloroformiato de etilo a temperatura ambiente condujo a los etoxicarbonilditiocarbamatos **217**. El tratamiento de una disolución en diclorometano de **217** (n=7) con ácido clorhídrico condujo tras varias horas de agitación a temperatura ambiente al isotiocianato **218**<sup>36</sup> con rendimiento del 63%. Nosotros hemos obtenido el isotiocianato **218** con rendimiento superior (80%) realizando el tratamiento ácido de **217** (n=7) mediante adsorción sobre gel de sílice Merck 60 durante 12 h y posterior desorción. El isotiocianato **219** y los  $\alpha,\omega$ -diisotiocianatos **222-223** (esquema 36) fueron preparados de esta forma. En el caso de los diisotiocianatos se empleó una proporción diamina-CS<sub>2</sub>(ClCOOEt) de 1:2 para que los dos grupos amino reaccionen.



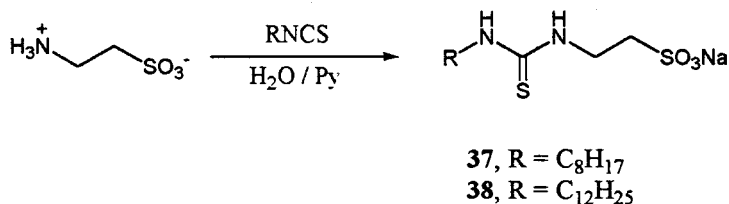
i,  $\text{CS}_2/\text{NaOH}$ ; ii,  $\text{ClCOOEt}$ ; iii, Gel de Sílice Merck 60

### Esquema 36

Las estructuras de los diferentes iso y diisotiocianatos preparados han sido confirmadas por sus espectros de CIMS, que presentan en todos los casos picos correspondientes a  $[\text{M}+\text{H}]^+$  en la zona del ión pseudo-molecular. Los espectros de IR de estos compuestos presentan las bandas características del grupo isotiocianato en torno a  $2100\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.2.2. Síntesis de tioureas grasas derivadas de la taurina

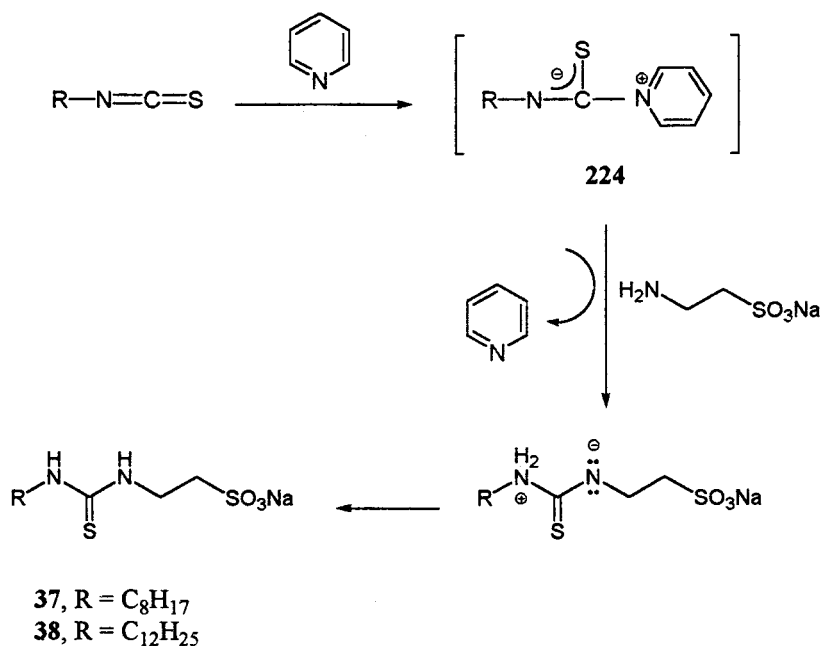
La reacción entre taurina y octilisotiocianato **218** se llevó a cabo a 50 °C añadiendo a una disolución de taurina sódica en agua-dioxano (1:1) una disolución del isotiocianato (20% exceso) en dioxano. La reacción se mantuvo durante 12 h. La purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice permitió aislar la octil tiourea **37** con rendimiento del 51%. La estructura se confirmó mediante sus espectros de FABMS, IR y <sup>13</sup>C-RMN. La tiourea **37** fue obtenida con un 94% de rendimiento cuando la reacción se llevó a cabo empleando piridina en lugar de dioxano. La dodeciltiourea **38** fue obtenida según este procedimiento con un rendimiento del 86%.



Los compuestos **37** y **38** pudieron ser aislados y purificados por recristalización del crudo de reacción de agua-metanol.

Podemos justificar el marcado aumento observado en el rendimiento de las reacciones al sustituir dioxano por piridina considerando que ésta última actúa como catalizador (esquema 37). La piridina se adiciona al isotiocianato para dar el intermedio **224**, incrementando el carácter electrófilo del carbono del heterocumuleno. Esto se traduce en un aumento de la reactividad del isotiocianato. De hecho, la disolución del isotiocianato en piridina empleada

para la síntesis de las tioureas **37** y **38** puede considerarse formada por el derivado reactivo **224**.



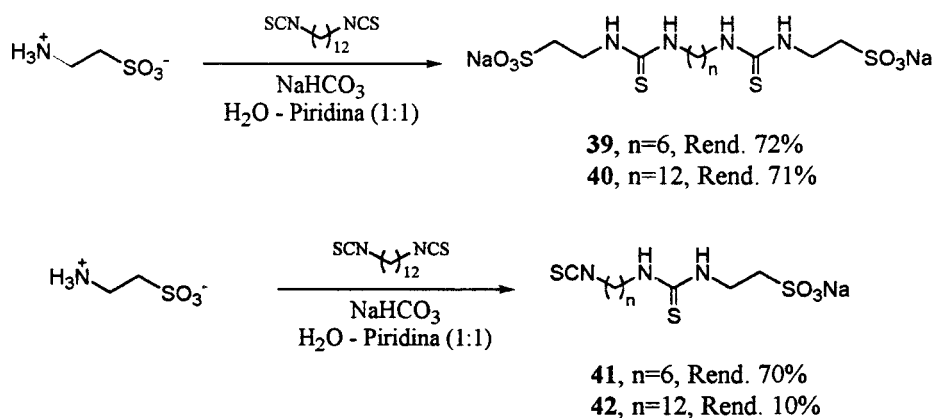
### Esquema 37

La reacción entre taurina y  $\alpha,\omega$ -diisotiocianatos grasos conduce a la formación de ditioureas, compuestos de carácter anfifílico pertenecientes a la familia de los bolaanfílicos (tensioactivos que presentan dos cabezas polares unidas por una cadena grasa),<sup>37-39</sup> o de monotioureas-monoisotiocianatos grasos solubles en agua, propiedad que los hace interesantes para el estudio de su actividad biológica.

La reacción de 1,6-hexanodiisotiocianato **222** y taurina en las proporciones (1:2) y (2:1) a 50 °C en agua-piridina (1:1) condujo a la formación de la ditiourea **39** (72%) y del monoisotiocianato **41** (70%) respectivamente

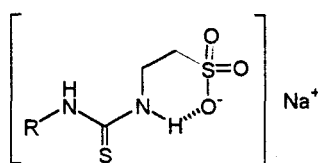
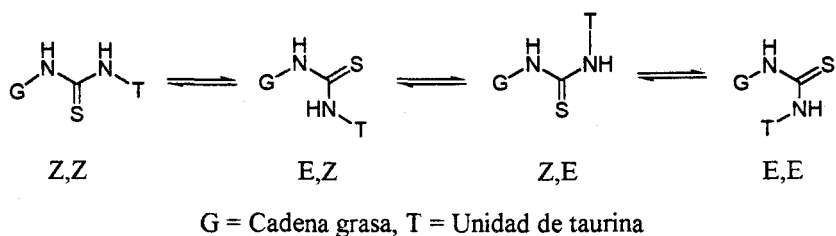
(esquema 38). El compuesto **39** fue purificado por recristalización del crudo de reacción de agua-metanol, y el compuesto **41** fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (ver Parte Experimental).

Cuando la reacción se llevó a cabo usando 1,12-dodecanoditiocianato **223** y taurina en las proporciones (1:2) y (2:1) se obtuvo siempre como producto mayoritario el bolaanfífilo **40**, aunque fue posible aislar el monoisotiocianato **42** como producto minoritario (10%) del crudo de reacción obtenido al llevar a cabo la reacción en la proporción (2:1).



### Esquema 38

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de estos compuestos en diferentes disolventes a temperatura ambiente presentan señales muy ensanchadas por los equilibrios conformacionales en torno a los enlaces C-N del grupo tioureido<sup>40</sup> y la existencia de un puente de hidrógeno entre el grupo C-sulfo y el amino en  $\beta$  a este grupo (esquema 39). Por tanto, para la interpretación de los espectros se ha calentado a 60 °C una muestra disuelta en DMSO- $d_6$ . Este disolvente permite observar las señales correspondientes a los grupos NH.



Puente de hidrógeno en la unidad de taurina

### Esquema 39

Las estructuras de **37** y **38** han sido confirmadas por sus espectros FABMS, que muestran picos-base a  $m/z$  341 y 397 correspondientes en ambos casos a  $[M+H]^+$ , así como por sus análisis elementales. Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN presentan resonancias a 181.61 y 181.29 ppm respectivamente, características del grupo tiocarbonilo de tioureas. La presencia del grupo tiocarbonilo queda además confirmada por los espectros de IR, que presentan bandas a 1567 y 1561  $\text{cm}^{-1}$  para **37** y **38** respectivamente. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de ambos compuestos muestran resonancias para dos grupos NH a 7.50 y 7.36 ppm para **37** y a 7.51 y 7.38 ppm para **38**.

De la misma manera se han confirmado las estructuras de los bolaanfífilos **39** y **40** (ver Parte Experimental).

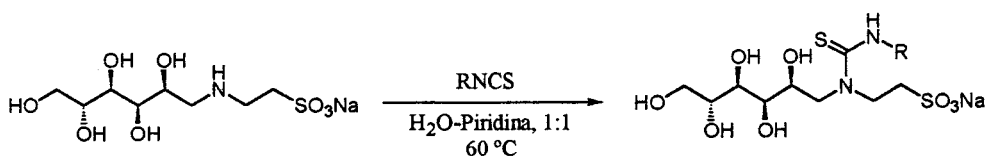
Las estructuras de los monoisotiocianatos **41** y **42** han sido confirmadas por los espectros de FABMS, con picos-base a  $m/z$  370 y 454 respectivamente,



correspondientes a  $[M+Na]^+$ . Los espectros de  $^{13}C$ -RMN confirman la presencia de los grupos tiocarbonilo e isotiocianato, que aparecen a 181.69 y 128.52 ppm respectivamente para **41**, y a 181.59 y 128.36 ppm para **42**. La presencia de estos grupos funcionales queda reflejada en los espectros de IR, que presentan bandas a 2101 y 1541  $cm^{-1}$  para los grupos NCS y CS de **41**, y a 2106 y 1541  $cm^{-1}$  para **42**. La presencia en los espectros de  $^1H$ -RMN de señales a 7.54 y 7.37 ppm para **41** y a 7.55 y 7.40 ppm para **42**, correspondientes a los NH del grupo tioureido concuerdan con sus estructuras. Los espectros HRFABMS confirman las fórmulas moleculares propuestas para **41** y **42**.

### 3.2.3. Síntesis de tioureas grasas derivadas del ácido *N*-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico (**34**)

La reacción de la sal sódica del ácido *N*-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico con isotiocyanatos grasos se ha llevado a cabo en agua-piridina 1:1 a 50 °C. Las tioureas así obtenidas no resultaron ser cristalinas como sus análogos de la taurina, y fueron purificadas por cromatografía sobre gel de sílice (ver Parte Experimental) para dar **43** y **44** como sólidos amarillentos e higroscópicos con un 76% de rendimiento en ambos casos.



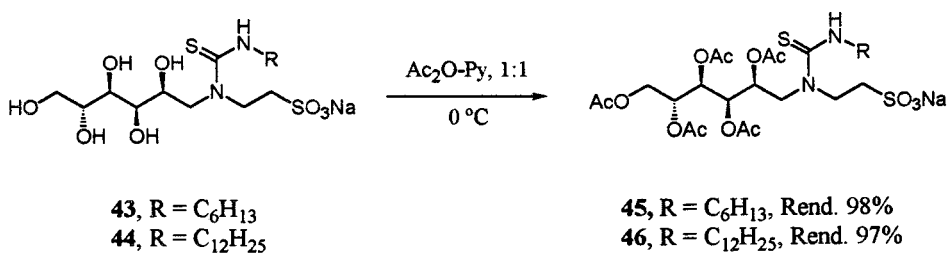
**43**, R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, Rend. 76%

**44**, R = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, Rend. 76%

Las estructuras de **43** y **44** han sido confirmadas por los espectros de IR, que presentan las bandas características del grupo tioureido a 1529 y 1543  $cm^{-1}$

para **43** y **44** respectivamente, por sus espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN que presentan señales a 181.75 y 181.97 ppm para **43** y **44** respectivamente, correspondientes al grupo tiocarbonilo, y por sus análisis elementales. Los espectros FABMS de **43** y **44** muestran como picos base los correspondientes a  $[\text{M}-\text{NaSO}_3]^+$  ( $m/z$  379 y 435 para **43** y **44**). Esta fragmentación no ha sido observada para el ácido *N*-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico.

La libertad conformacional de la cadena poliólica junto con los equilibrios conformacionales del grupo tioureido hicieron imposible la asignación completa de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de **43** y **44**, incluso tras ser registrados a 90 °C en DMSO- $d_6$  a 500 MHz. No obstante, la presencia de la cadena grasa quedó confirmada por el patrón de señales característico en la zona 2.3-1.0 ppm del espectro. Teniendo en cuenta que la acetilación de compuestos libres suele traducirse espectroscópicamente en un fuerte desapantallamiento y un aumento de la resolución del espectro, los compuestos **43** y **44** fueron acetilados con mezcla anhídrido acético-piridina 1:1 a 5 °C. El crudo de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ver Parte Experimental) para dar **45** y **46** como aceites espesos amarillentos con rendimientos cuantitativos.

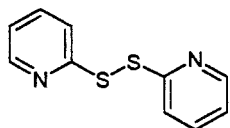


Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN registrados a 90 °C en DMSO- $d_6$  de **45** y **46** presentan cinco señales correspondientes a cinco grupos acetilo y no muestran señales en la zona 2.3-2.4 ppm lo que indica que el grupo amino de la tiourea no

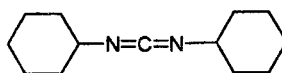
se ha acetilado. Las señales de los hidrógenos de la cadena del poliol de los compuestos **45** y **46** aparecen en el intervalo 5.49-3.87 ppm (3.94-3.42 para **43** y **44**). Esta mejora en la resolución de los espectros hizo posible la asignación completa de todas las señales. La presencia de una banda a  $3412\text{ cm}^{-1}$  en los espectros de IR, característica para la vibración de tensión del grupo NH, confirmando que el grupo amino no ha sido acilado. Los espectros FABMS de **45** y **46** presentan picos base a  $m/z$  589 y 645 respectivamente, que se corresponden nuevamente a  $[M-\text{NaSO}_3]^+$ . Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN y los análisis elementales están de acuerdo con las estructuras propuestas (ver Parte Experimental).

#### **3.2.4. Síntesis de *N*-acil derivados derivadas del ácido *N*-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico (**34**)**

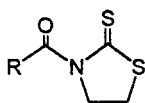
La *N*-acilación de compuestos polihidroxiados nitrogenados constituye un método clásico para la preparación de tensioactivos. Si bien el uso de cloruros de acilo en disolución hidro-alcohólica es un método tradicional para la preparación de amidas, actualmente se emplean otras dos aproximaciones, consistentes en el acoplamiento con un ácido carboxílico en presencia de un agente activante (ej. 2,2'-dipiridildisulfuro<sup>41</sup> **225**, dicitclohexilcarbodiimida<sup>42</sup> **226**), o en el uso de reactivos acilantes derivados de heterociclos (ej. comps. **227-232**).<sup>43-44</sup>



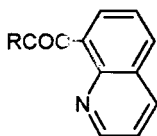
225



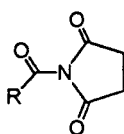
226



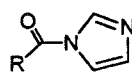
227



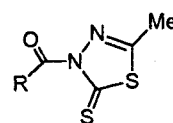
228



229



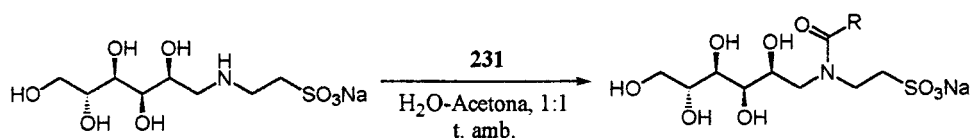
230



231

Inicialmente hemos abordado la preparación de amidas grasas derivadas de la *N*-(*D*-glucitol-1il)taurina por reacción con cloruro de octanoílo. Cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C usando agua-acetona (1:1) como disolvente y bicarbonato sódico-hidróxido sódico como base, se observó la formación de la octilamida 47, que fue purificada por cromatografía sobre gel de sílice (ver Parte Experimental) y obtenida con un rendimiento del 50%. El pico base del espectro FABMS de este compuesto aparece a  $m/z$  492, asignable a  $[M-Na+2K]^+$ . El análisis del espectro HRFABMS para el pico correspondiente a  $[M+Na]^+$  nos permitió confirmar la fórmula molecular del producto. El espectro IR indica la presencia de un grupo carbonilo por la banda a  $1617\text{ cm}^{-1}$ .

Cuando la reacción se llevó a cabo en agua-acetona (1:1) a temperatura ambiente utilizando como reactivo acilante un 50% de exceso del heterociclo 231 ( $R=C_7H_{15}$ ) se obtuvo la octilamida 47 con un rendimiento del 77% tras purificación del crudo de reacción en columna sobre gel de sílice (ver Parte Experimental). La decilamida 48 y dodecilamida 49 fueron preparadas de esta manera, obteniéndose con altos rendimientos.

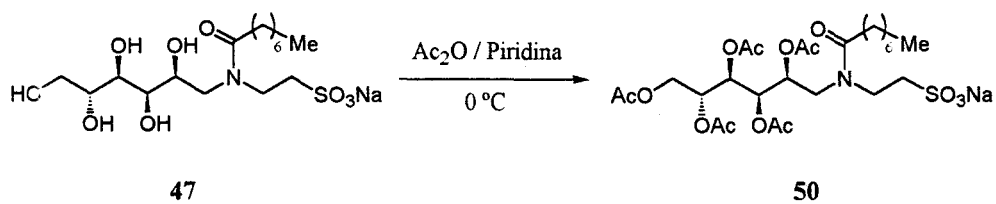


- 47, R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, Rend. 77%  
 48, R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, Rend. 80%  
 49, R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, Rend. 86%

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de 47-49 son muy complejos. En los espectros de <sup>13</sup>C-RMN pueden observarse dos familias de señales, cuyas intensidades relativas varían con la temperatura a la que se registra el espectro. Este hecho indica la existencia en disolución de dos confórmeros en torno al grupo amido que se equilibran lentamente. En estos espectros aparecen señales en el intervalo 190-177 ppm, que se han asignado a los grupos carbonilo de amida, y en torno a 34-13 ppm, correspondientes a los carbonos de las cadenas grasas. La presencia de las cadenas grasas también quedó reflejada en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, que presentan multipletes característicos en el intervalo 2.8-1.2 ppm. Finalmente, los espectros de IR presentan bandas a 1617 cm<sup>-1</sup> correspondientes a la vibración de tensión del grupo carbonilo. Los espectros HRFABMS confirman las fórmulas moleculares propuestas para 47-49.

Con el fin de completar la caracterización espectroscópica de las amidas grasas 47-49 se procedió, como en el caso de las tioureas grasas 43-44, a la acetilación de 47 con mezcla piridina-anhídrido acético (1:1) a 0 °C (ver Parte Experimental). La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en capa fina preparativa, condujo a la amida acetilada 50, que fue obtenida con rendimiento del 90%. El análisis del espectro de <sup>1</sup>H-RMN registrado en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 90 °C, muestra nuevamente que el intervalo en el que aparecen las señales del poliol es apreciablemente mayor (5.33-3.50 ppm) que en el caso de las amidas de partida 47-49 (4.40-3.81).

## 3. Síntesis de tensioactivos derivados de taurina



La penta-*O*-acetilación de 47 ha quedado confirmada por el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, que muestra singuletes en la zona 2.1-1.9 ppm correspondientes a los metilos de los grupos acetilo. La presencia de los grupos acetilo se reflejó también en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, que muestra señales a 170-168 ppm correspondientes a los grupos CO y a 19.9-19.7 ppm para los metilos de los acetilos.

### 3.3. Referencias

- [1] A. Le Berre, A. Étienne, B. Dumaitre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970** 946-953.
- [2] A. Le Berre, A. Étienne, A. Delacroix, A. Proust, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975** 2531-2537.
- [3] H. Distler, *Angew. Chem*, **1965** (77) 291-302.
- [4] A. van der Oord, H. Danielsson, R. Ryhage, *J. Biol. Chem.*, **1965** (240) 2242-2247.
- [5] J. A. Galbis Pérez, *Panorama Actual de la Química Farmacéutica*, Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla, **2000**.
- [6] H. McIlwain, F. Hawking, *Lancet*, **1943** (244) 449. *Chem. Abs.* 1943 (37) 6037<sup>8</sup>.
- [7] R. Winterbottom, J.W. Clapp, W.H. Miller, J.P. English, R.O. Roblin Jr., **1947** (69) 1393-1401.
- [8] E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **1986** (29) 1561-1569.
- [9] M. Ito, M. Baba, R. Pauwels, E. De Clercq, S. Shigeta, *Antiviral Res.*, **1987** (7) 361-367.
- [10] M. Baba, R. Pauwels, J. Balzarini, J. Arnout, J. Desmyter, E. De Clercq, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1988** (85) 6132-6136.
- [11] H. Mitsuya, D.G. Looney, S. Kuno, R. Ueno, F. Wong-Staal, S. Broder, *Science*, **1988** (240) 646-649.
- [12] R. Ueno, S. Kuno, *Lancet*, **1987** (1) 1379.
- [13] M. Baba, M. Nakajima, D. Schols, R. Pauwels, J. Balzarini, E. De Clercq, *Antiviral Res.*, **1988** (9), 335-343.
- [14] M. Baba, D. Schols, E. De Clercq, R. Pauwels, M. Nagy, J. Györgyi-Edelényi, M. Löw, S. Görög, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990** (34) 134-138.
- [15] A. Leydet, Ph. Barthelemy, B. Boyer, G. Lamaty, J.P. Roque, *J. Med. Chem.*, **1995** (38) 2433-2440.

- [16] M. Takahashi, A. Yamamuro, Y. Yokota, *Pat. Japonesa* JP 06184089 (1994); *Chem. Abstr.* **1995** (122) 12547j.
- [17] du Pont de Nemours & Co., *Patente Am.* 2201171 (1938). *Chem. Abstr.* **1940** (34) 6301<sup>6</sup>.
- [18] B. Garrigues, M. Mulliez, *Synthesis*, **1988** (10) 810-813.
- [19] N. Choy, H. Choi, H.J. Won, C.R. Kim, H. Yoon, S.C. Kim, T.G. Lee, J.S. Koh, *Korean J. Med. Chem.*, **1997** (7) 2635.
- [20] W.J. Moree, G.A. van der Marel, R.M.J. Liskamp, *J. Org. Chem.*, **1995** (60) 5157-5169.
- [21] S. Paik, E.H. White, *Tetrahedron*, **1996**, 5303-5318.
- [22] J. Gante, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993** (33) 1699-1720.
- [23] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993** (32) 1244-1267.
- [24] E. Langhals, H. Balli, *Helv. Chim. Acta*, **1985** (68) 1782-1797.
- [25] I.G. Farbenind., *Patente Alemana* 566603 (1931).
- [26] I.G. Farbenind., *Patente Alemana* 671352 (1931).
- [27] Du Pont de Nemours & Co., *Patente Am.* 2139697 (1937). *Chem. Abstr.* **1939** (33) 2252<sup>7</sup>.
- [28] A.J. Brouwer, M.C.F. Monnee, R.M.J. Liskamp, *Synthesis*, **2000** (11) 1579-1584.
- [29] J. van Ameijde, R.M.J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **2000** (41) 1103-1106.
- [30] W.J. Moree, G.A. van der Marel, R.M.J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **1991** (32) 409-412.
- [31] W.J. Moree, G.A. van der Marel, R.M.J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **1992** (33) 6389-6392.
- [32] W.J. Moree, G.A. van der Marel, R.M.J. Liskamp, *Tetrahedron*, **1993** (49) 1133-1150.
- [33] W.J. Moree, A. Schouten, J. Kroon, R.M.J. Liskamp, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1995** (45) 501-507.



- [34] D.B.A. de Bont, W.J. Moree, R.M.J. Liskamp, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996** (4) 667-672.
- [35] D.A. Berges, G.W. Chan, T.J. Polansky, J.J. Taggart, G.L. Dunn, *J. Heterocycl. Chem.*, **1978** (15) 981-985.
- [36] C. Tournaire-Arellano, S. Younes-El Hage, P. Valès, R. Caujolle, A. Sanon, C. Bories, P.M. Loiseau, *Carbohydr. Res.*, **1998** (314) 47-63.
- [37] D. Lafont, P. Boullanger, Y. Chevalier, *J. Carbohydr. Res.*, **1995** (14) 553-550.
- [38] J.-H. Fuhrhop, D. Fritsch, *Acc. Chem. Res.*, **1986** (19) 130-137.
- [39] C. Prata, N. Mora, A. Polidori, J.-M Lacombe, B. Pucci, *Carbohydr. Res.*, **1999** (312) 15-23.
- [40] E. Zafra Rodríguez, *Tioaminoazúcares y Derivados. El Grupo Tiocarbamato como Isotiocianato Latente*, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, **2000**.
- [41] T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1970** (22) 1901-1904.
- [42] Y.S. Klausner, M. Bodansky, *Synthesis*, **1972** 453-463.
- [43] K. Baczko, D. Plusquellec, *Tetrahedron*, **1991** (47) 3817-3828.
- [44] D. Plusquellec, C. Brenner-Hénaff, P. Léon-Ruau, S. Duquenoy, M. Lefeuvre, H. Wróblewski, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994** (13) 737-751.

**4. SÍNTESIS DE ALQUIL C-SULFONATOS Y  
C-SULFONAMIDAS DERIVADAS  
DE AZÚCAR**

## 4. SÍNTESIS DE C-SULFONATOS Y C-SULFONAMIDAS DERIVADAS DE AZÚCAR

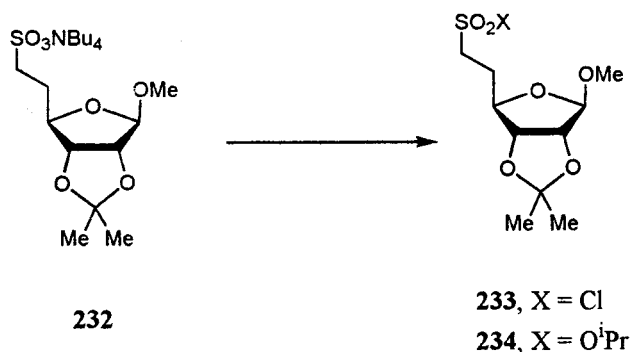
### 4.1. Introducción y antecedentes

El objetivo de este capítulo ha sido la preparación de alquil C-sulfonatos y C-sulfonamidas derivados de azúcar. El interés de estos compuestos radica en la variedad de aplicaciones que pueden encontrar. Los alquil C-sulfonatos de azúcar pueden ser utilizados como análogos de sulfatos de azúcar, esteroides sulfatados, oligonucleótidos y fosfolípidos.<sup>1,2</sup> Por otro lado, las N-alquil C-sulfonamidas encuentran aplicación en el tratamiento de infecciones de origen bacteriano<sup>3,4</sup> aunque también pueden ser utilizadas como diuréticos, antihipertensivos, hipoglucémicos y psicóticos así como edulcorantes y herbicidas.<sup>5</sup>

El paso clave para la preparación de estos compuestos consiste en la activación del grupo C-sulfo mediante su transformación en el correspondiente haluro de sulfonilo. Este intermedio reactivo es el que a continuación se acopla con un nucleófilo para dar diversos tipos de compuestos: sulfonamidas, sulfonatos, tiosulfonatos, etc.

El uso de los reactivos halogenantes más frecuentes ( $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) conlleva varios inconvenientes. La mayoría de las reacciones en las que se usan estos agentes son exotérmicas a lo que se añade la acidez que se puede generar en el medio de reacción, lo que hace que generalmente sean incompatibles con muchos de los grupos protectores usados en la química de carbohidratos, nucleósidos y fosfolípidos.<sup>5</sup>

No obstante, se ha comprobado que la halogenación de alcoholes con  $\text{PPh}_3$  y un donador de halógeno (NCS,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CBr}_4$ , etc.) para dar los correspondientes haluros de alquilo es compatible con un amplio rango de grupos protectores. Esto llevó a Widlanski a aplicar el método a la síntesis de cloruros de sulfonilo derivados de azúcares.<sup>1</sup> Según este autor, la halogenación de **232** (esquema 40) con  $\text{PPh}_3$  y diferentes agentes halogenantes como NCS, NBS,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CBr}_4$  o  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  condujo al cloruro de sulfonilo **233** o al éster isopropílico **234** (por reacción con propan-2-ol /  $\text{Et}_3\text{N}$  *in situ*) con rendimientos de buenos a excelentes dependiendo del reactivo empleado.

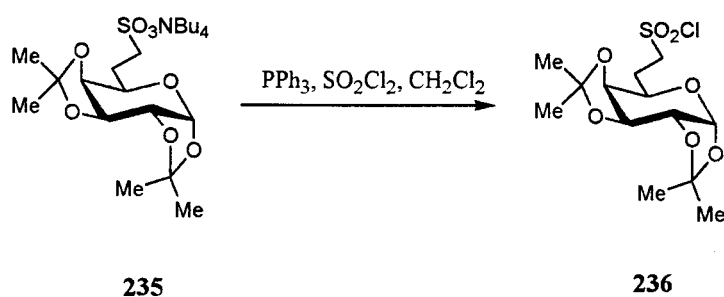


X	Disolvente	Agente Halogenante	Rend.
Cl	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{SO}_2\text{Cl}_2$	43%
Cl	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{PCl}_5$	31%
Cl	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{SOCl}_2$	17%
Cl	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{PPh}_3 / \text{SO}_2\text{Cl}_2$	87%
O <sup>i</sup> Pr	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{PPh}_3 / \text{SO}_2\text{Cl}_2$	81%
O <sup>i</sup> Pr	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{PPh}_3 / \text{NCS}$	62%
O <sup>i</sup> Pr	$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{PPh}_3 / \text{NCS}$	57%

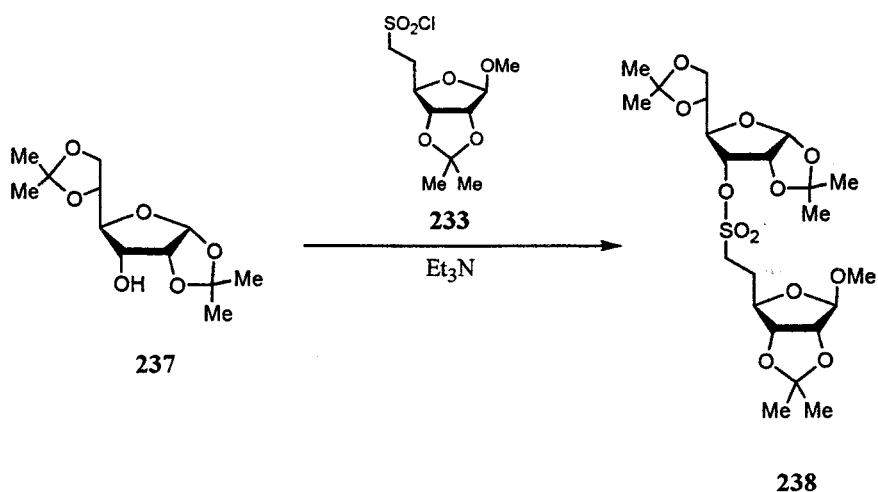
Esquema 40

Los mejores resultados fueron obtenidos usando la combinación  $\text{PPh}_3$  /  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , que resultó ser compatible tanto con grupos protectores sensibles a ácidos como a bases.

La cloración también tuvo lugar con buen rendimiento sobre azúcares de estructura piranósica. El tratamiento de la 6,7-didesoxiheptosa **235** con  $\text{PPh}_3$  y  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  condujo al cloruro **236**.



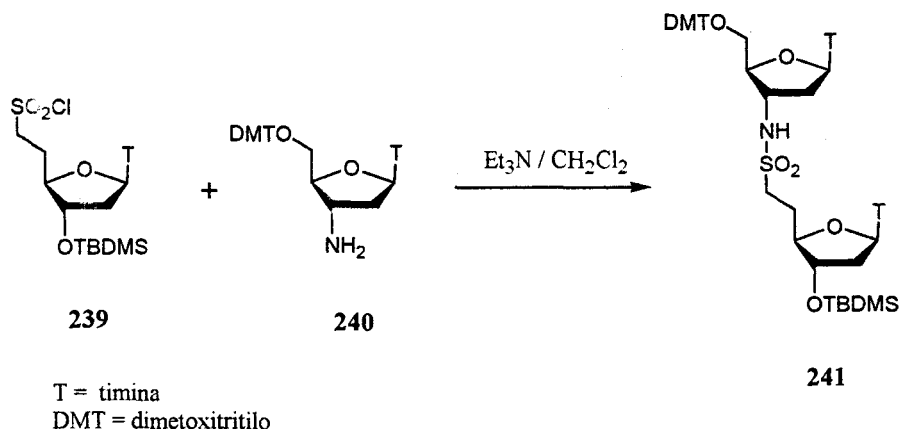
Este procedimiento también ha sido usado para la síntesis del pseudo-disacárido **238**<sup>1</sup> por esterificación de la diacetonalfuranosa **237** con el cloruro de sulfonilo **233**.



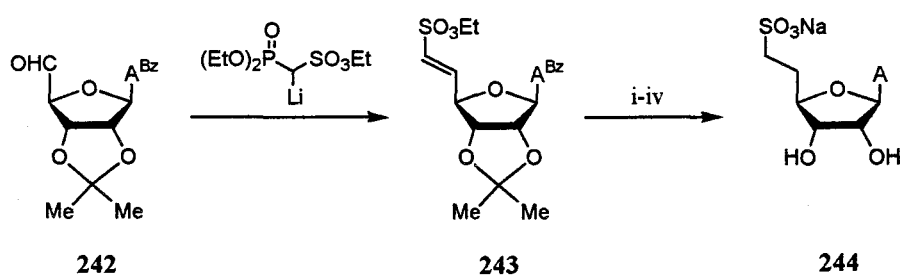
En la actualidad existe un interés creciente en el desarrollo de inhibidores de la expresión genética.<sup>6-8</sup> Estos inhibidores suelen ser oligonucleótidos de bajo peso molecular que actúan según dos mecanismos: o bien desencadenan la degradación de la secuencia de un ARN mensajero específico con el que se han asociado previamente, o bien bloquean la interacción de este ARNm con los ribosomas. El problema de estos oligonucleótidos es que pueden ser degradados por nucleasas antes de alcanzar su objetivo, y su transporte a través de la membrana celular es lento debido a la carga del puente fosfato. Para mejorar la resistencia frente a nucleasas así como su permeabilidad a través de la membrana celular, se han desarrollado pseudo-oligonucleótidos neutros. Una de las aproximaciones más frecuente es la sustitución del puente fosfato por un puente de metil fosfonato. Sin embargo, la quiralidad del átomo de fósforo en estos derivados hace que su síntesis conduzca generalmente a mezclas diastereoisoméricas complejas. Por otro lado, el grupo metilo introduce un impedimento estérico que disminuye la capacidad mimética de estos derivados. Para evitar estos problemas, se han preparado pseudo-oligonucleótidos en los que el puente fosfato ha sido sustituido por un grupo conteniendo azufre (sulfona, sulfonato, sulfamato, etc.). Estos puentes son aquirales, neutros y presentan un gran parecido estructural con el puente fosfato.

Widlanski y cols.<sup>2</sup> han descrito la síntesis del pseudo-oligonucleótido con puente de sulfonamida **241** por reacción entre el cloruro de sulfonilo **239**, preparado según el método descrito por Huang y Widlanski,<sup>1</sup> y el 3-amino-2,3-didesoxi-ribonucleósido **240**.

## 4. Síntesis de alquil C-sulfonatos y C-sulfonamidas derivadas de azúcar



Widlanski y Musicki<sup>9</sup> han desarrollado un método para la síntesis de C-sulfonatos derivados de azúcar que no implica la transformación previa de un C-sulfoazúcar en el correspondiente cloruro de sulfonilo. La reacción entre un aldehídoazúcar protegido y un reactivo de Horner-Emmons estabilizado por un grupo C-sulfo<sup>10</sup> conduce a C-sulfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados, que pueden ser reducidos con  $\text{NaBH}_4$  hasta el C-sulfoazúcar saturado. Por esta ruta se ha preparado el análogo de la adenosina **244** a partir del adenosinaldehído **242**<sup>12</sup> (esquema 41).

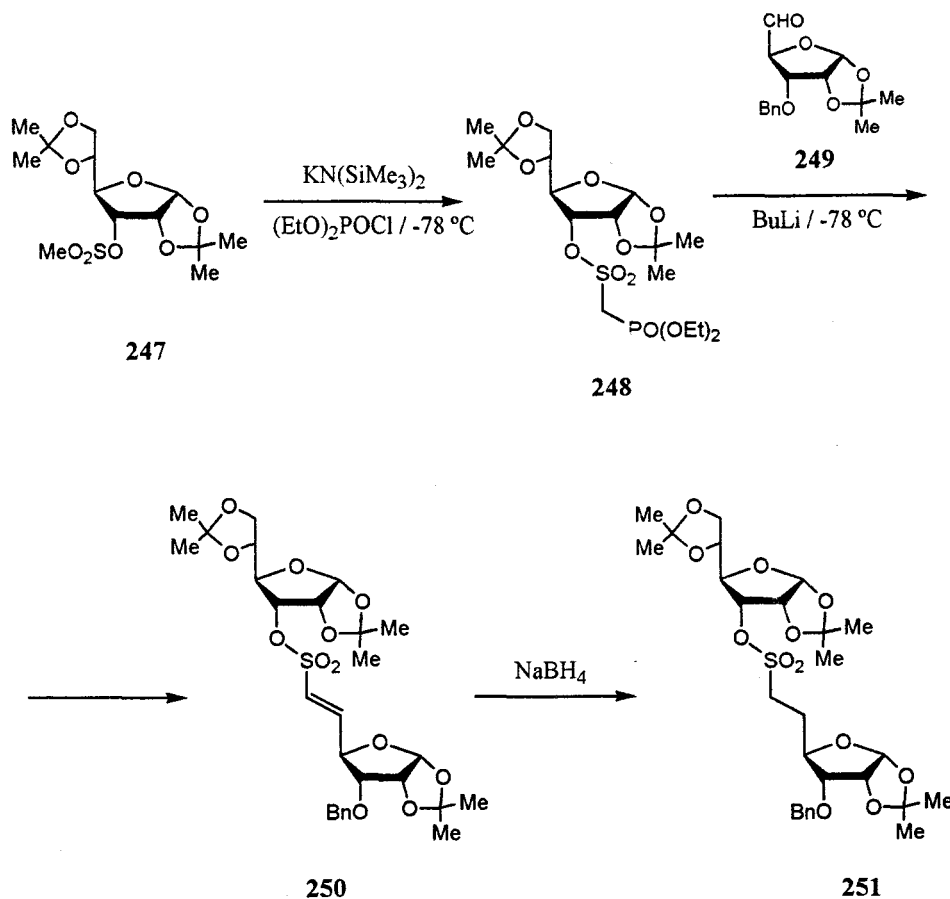


A = adenina  
 i,  $\text{NaBH}_4$ ; ii,  $\text{TFA} / \text{H}_2\text{O}$ ; iii,  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ ; iv, resina iónica  $\text{Na}^+$

**Esquema 41**



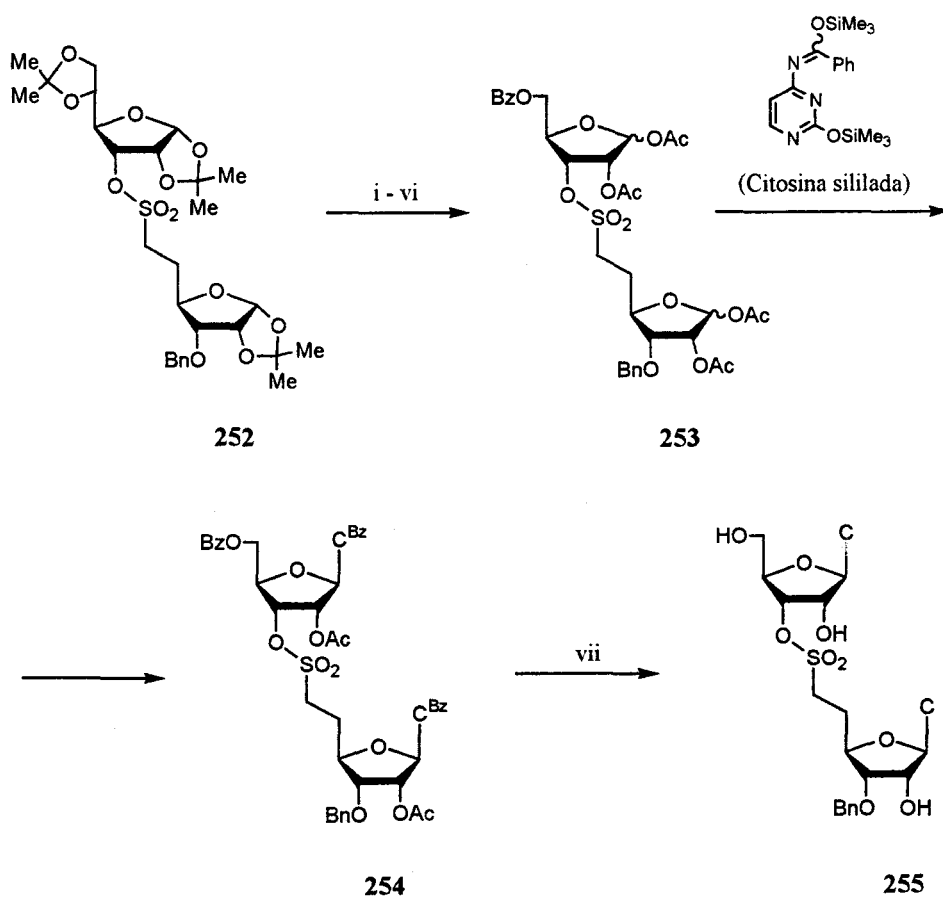




Esquema 42

El pseudo-disacárido **252** fue transformado en el pseudo-oligonucleótido **255** mediante una secuencia sintética que implica la hidrólisis selectiva del grupo 5,6-*O*-isopropilideno seguida de oxidación con peryodato, reducción del aldehído con borhidruro sódico y *O*-benzoilación del hidroxilo primario. La hidrólisis de los restantes grupos *O*-isopropilidenos seguida de acetilación condujo a **253**, que fue utilizado como sustrato para una glicosidación de Hilbert-Johnson con *N*-benzoil citosina sililada para dar el

pseudo-oligonucleótido protegido **254**. La desacilación de **254** por tratamiento con una disolución al 10% de amoníaco en metanol condujo finalmente a **255** sin que se observara amonólisis del puente de C-sulfonato (esquema 43). Según los autores no se observó la formación del correspondiente 3'-ciclounucleósido.



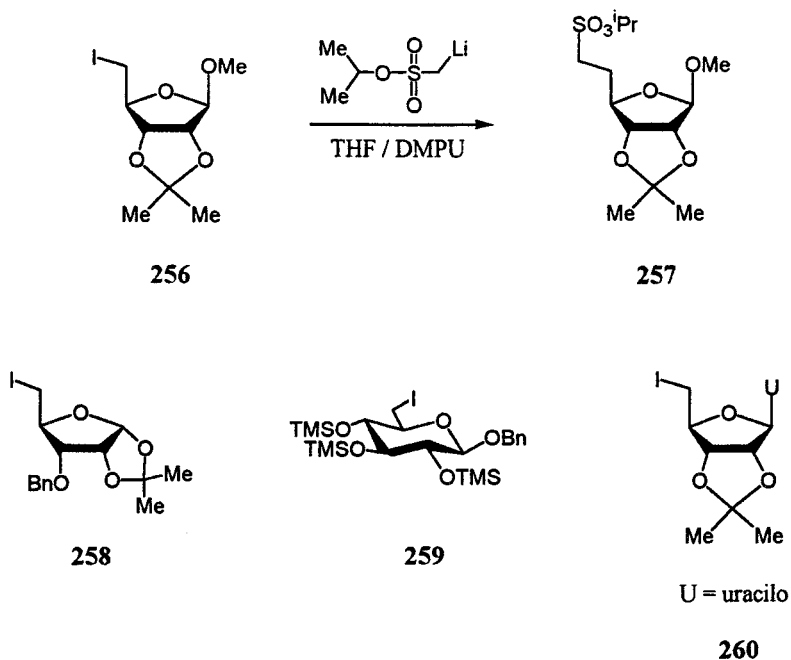
C = citosina

i, THF / MeOH / HCl; ii, NaIO<sub>4</sub>; iii, NaBH<sub>4</sub>; iv, BzCl; v, TFA / H<sub>2</sub>O;

vi, Ac<sub>2</sub>O / Py; vii, NH<sub>3</sub> / MeOH

**Esquema 43**

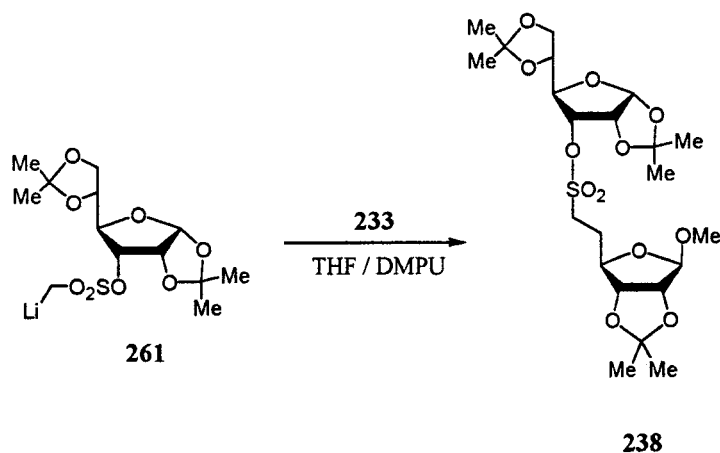
Otra aproximación a C-sulfonatos de alquilo derivados de azúcar consiste en la reacción de un  $\alpha$ -litiometanosulfonato de isopropilo con un yoduro primario derivado de azúcar<sup>13</sup> en presencia de dimetilpropilenurea (DMPU). En estas condiciones el metil 2,3-O-isopropilidén-5-yodo- $\beta$ -D-ribopiranosido **256** fue convertido con buen rendimiento en el C-sulfonato **257**, a pesar de la conocida baja reactividad de los yodoazúcares, especialmente los derivados de ribosa. Otros yodoazúcares que fueron alquilados según este procedimiento son el derivado de la D-ribosa **258**, el derivado de D-glucosa **259** y la yodouridina **260**.



Los autores indican que los ésteres isopropílicos constituyen un grupo protector estable y versátil para ácidos sulfónicos, no viéndose afectados por una amplia variedad de medios ácidos y básicos empleados generalmente para la protección-desprotección de otros grupos funcionales. Así, este grupo es

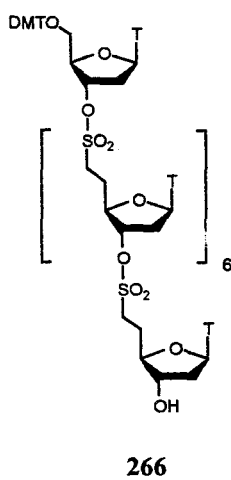
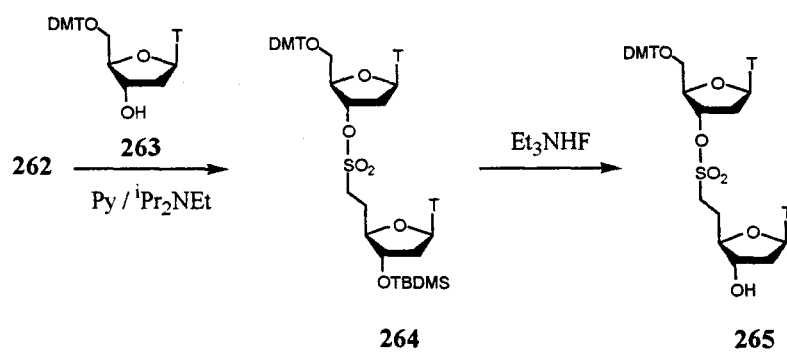
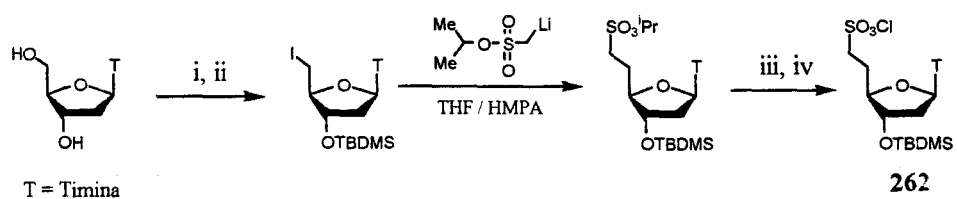
resistente a la hidrólisis de acetales, glicósidos y al tratamiento con  $\text{Et}_3\text{N}$  a ebullición, pero no al tratamiento con amoníaco en metanol a ebullición.

El grupo *C*-sulfo del organolítico puede estar protegido con alcoholes más complejos. La reacción del anión derivado de la 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-*O*-mesil- $\alpha$ -D-alofuranosa **261** reaccionó con **233** para dar el pseudo-disacárido **238**.



Widlanski y cols.<sup>14</sup> han descrito un procedimiento iterativo para la preparación de fragmentos de ADN constituidos por análogos de timidina unidos por puentes *C*-sulfonato. La secuencia sintética consiste en el acoplamiento entre el cloruro de sulfonilo **262**, obtenido a partir de timidina (esquema 44), con 6-*O*-dimetoxitritil-timidina **263**. La desprotección del grupo hidroxilo del pseudo-dinucleótido obtenido **264** por tratamiento con fluoruro de trietilamonio conduce a **265**, que puede actuar nuevamente en el acoplamiento con otra unidad de monómero **262**. Por este procedimiento se preparó el octámero **266**.

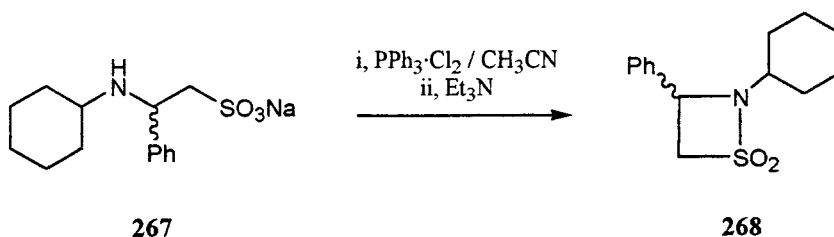
## 4. Síntesis de alquil C-sulfonatos y C-sulfonamidas derivadas de azúcar



i,  $\text{PPh}_3 / \text{I}_2$ ; ii,  $\text{TBDMSCl}$ ; iii,  $\text{Bu}_4\text{NI}$ ; iv,  $\text{PH}_3\text{P} / \text{SO}_2\text{Cl}_2$

**Esquema 44**

Kataoka y cols.<sup>5</sup> han descrito la halogenación de alquil y aril C-sulfonatos mediante el empleo de  $\text{PPh}_3 \cdot \text{X}_2$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ). Estos reactivos han sido utilizados ampliamente para la rotura de enlaces C-O en alcoholes, fenoles<sup>15-17</sup> y éteres<sup>18</sup> y formación de enlaces C-Cl y C-Br debido a la alta afinidad hacia el oxígeno mostrada por el fósforo. Estos reactivos permiten la halogenación en condiciones muy suaves, obteniéndose en general buenos rendimientos. Los autores describen la transformación del derivado de taurina **267** en la sultama **268**.



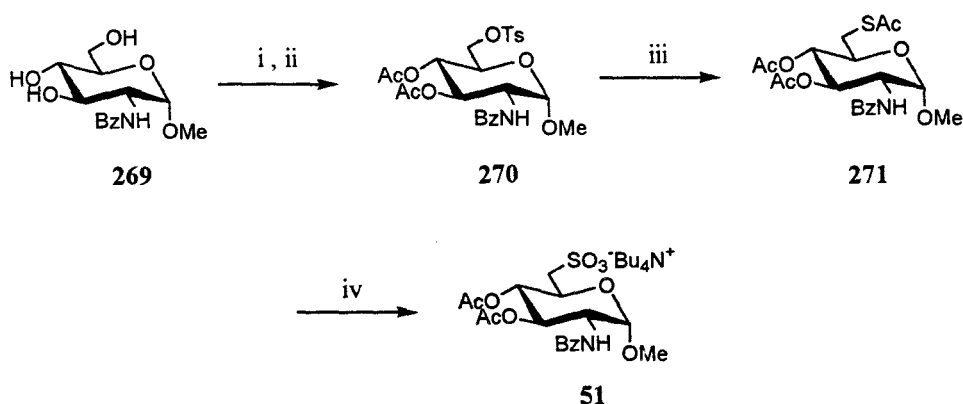
## 4.2. Resultados y discusión

### 4.2.1. Síntesis de 6-C-sulfoazúcares

Los procedimientos descritos en la bibliografía para la cloración de un grupo C-sulfo<sup>3,19</sup> conllevan el uso de disolventes orgánicos, usualmente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En nuestro caso la elevada polaridad del grupo sulfonato potásico o sódico constituye un inconveniente, ya que incluso en el caso de C-sulfoazúcares totalmente protegidos hemos encontrado que son solo solubles en agua o metanol, disolventes inapropiados para estas reacciones. Buscando aumentar la solubilidad de estos compuestos en disolventes orgánicos como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se han preparado las sales de tetrabutilamonio.

Por otro lado ha sido necesaria la utilización de C-sulfoazúcares que sean fáciles de obtener a gran escala. Así se han escogido como productos de partida el 6-C-sulfoglucopiranosido **51** y la 6-C-sulfoglucofuranosa **58** con objeto de estudiar la influencia del tipo de anillo de azúcar sobre el curso de la reacción.

La síntesis de **51** se llevó a cabo según el procedimiento descrito en el esquema 45.



i, TsCl / Py; ii, Ac<sub>2</sub>O; iii, KSAc / Butanona; iv, Bu<sub>4</sub>NOAc, AcOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

#### Esquema 45

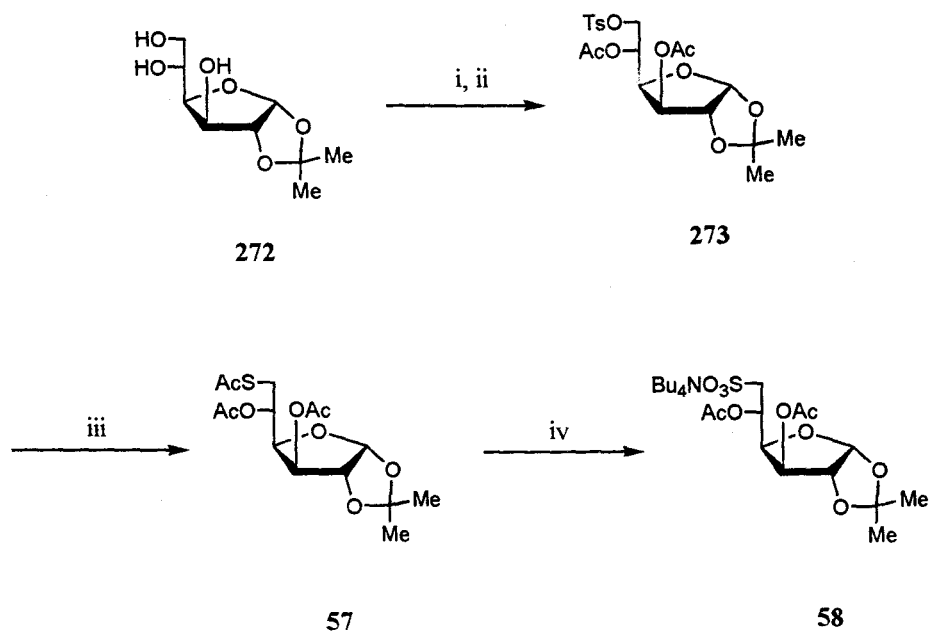
El hidroxilo primario del metil 2-benzamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido **269** se tosiló convencionalmente con cloruro de tosiló en piridina a baja temperatura, seguida de acetilación *in situ* a 0 °C con anhídrido acético. El tosilato **270** obtenido fue tratado sin purificar con tioacetato potásico en butanona a reflujo para dar el tioacetato **271**,<sup>20</sup> que se purificó por recristalización de metanol (70%). La oxidación de **271** en ácido acético con agua oxigenada al 33% en presencia de 1 eq. de acetato de tetrabutilamonio, llevó al C-sulfoazúcar **51** que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con rendimiento del 85 %.

La presencia del grupo *C*-sulfónico en el compuesto **51** quedó demostrada por su espectro de IR que presenta bandas características<sup>21</sup> a 1239 y 1049  $\text{cm}^{-1}$  (tensión  $\text{SO}_2$ ), su espectro de FABMS, cuyo pico base se encuentra a  $m/z$  490 correspondiente a  $[\text{M-Bu}_4\text{N}+2\text{Na}]^+$ , así como por el efecto de la presencia de azufre en la posición 6 del azúcar en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, que se traduce en el apantallamiento de los protones H-6a y H-6b que resuenan ambos a 3.00 ppm (tabla 17). Este apantallamiento también es observado en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, que presenta una señal a 53.84 ppm, correspondiente al carbono 6 del azúcar y que se encuentra en buena consonancia con la de otros *C*-sulfoazúcares descritos.<sup>22</sup>

Los datos espectroscópicos de RMN del compuesto **51** se encuentran recogidos en las tablas 17 y 18.

El *C*-sulfoazúcar **58** se preparó a por oxidación del tioacetato **57**, descrito previamente por Ohle y Mertens<sup>23</sup> y que nosotros hemos preparado mediante una ruta diferente a partir de la 1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofuranosa **272** (esquema 46).





i, TsCl / Py; ii, Ac<sub>2</sub>O; iii, KSAc / Butanona; iv, Bu<sub>4</sub>NOAc, AcOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

#### Esquema 46

Nuevamente se tosiló selectivamente el hidroxilo primario de **272** con cloruro de tosilo en piridina a 0 °C. La acetilación a 0 °C con anhídrido acético condujo al tosil derivado **273**, que se purificó en columna de gel de sílice con rendimiento del 56% (partiendo de **272**). El desplazamiento del grupo tosilo con tioacetato potásico en butanona a reflujo dio lugar al tioacetato **57** (68%) que se purificó por recristalización de agua-metanol. La oxidación de **57** en las mismas condiciones que se oxidó el tioglucopiranosido **271**, condujo a la C-sulfoglucopiranosida **58**, que se purificó en columna de gel de sílice con rendimiento del 90%.

La presencia del grupo tio en **57** se constató en el espectro de FABMS por un pico base a  $m/z$  385 correspondiente a  $[M+Na]^+$ , en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN por una señal a 2.33 ppm para el metilo de grupo S-acetilo, y en <sup>13</sup>C-

RMN por señales a 194.32 ppm y 30.27 ppm para el carbonilo y metilo del grupo *S*-acetilo. La presencia del grupo tioacetato en la posición 6 del anillo de **57** se reflejó en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN donde las señales de los protones H-6a y H-6b aparecen a 3.58 y 3.03 ppm respectivamente con una constante de acoplamiento geminal  $J_{6a,6b}$  de 14.5 Hz. El apantallamiento también afectó al carbono 6 del azúcar que presenta una señal en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN a 30.81 ppm.

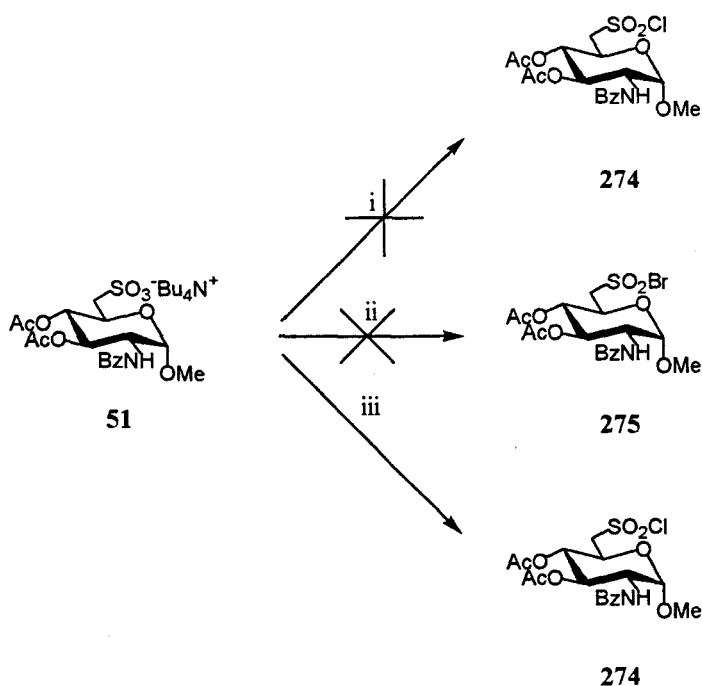
El *C*-sulfoazúcar **58** mostró en el IR las bandas características a 1244 y 1034 cm<sup>-1</sup> para el grupo *C*-sulfo. La presencia del grupo *C*-sulfo se reflejó en los espectros de RMN: los protones H-6a y H-6b resuenan a 3.22 ppm y 3.06 ppm respectivamente con una constante de acoplamiento  $J_{6a,6b}$  de 14.6 Hz. La señal del carbono 6 (53.13 ppm) aparece desapantallada con respecto al tioacetato **57** (30.81 ppm), lo cual ya ha sido observado anteriormente en compuestos relacionados al aumentar el estado de oxidación del átomo de azufre.<sup>22</sup> El espectro FABMS presenta el pico base a  $m/z$  851, correspondiente a  $[M+Bu_4N]^+$ . El espectro HRFABMS confirma la fórmula molecular de **58** (ver Parte Experimental).

Los datos espectroscópicos de RMN del compuesto **58** se encuentran recogidos en las tablas 21 y 22.

#### 4.2.2. Síntesis de haluros de sulfonilo derivados de azúcar.

Se han ensayado varios procedimientos para llevar a cabo la halogenación del grupo sulfo del compuesto **51** (esquema 47) En primer lugar se probó el uso de agentes halogenantes suaves, concretamente los aductos  $Ph_3P \cdot X_2$  ( $X = Cl, Br$ ), según el método descrito por Kataoka y cols.<sup>5</sup> El tratamiento con  $Ph_3P \cdot Cl_2$  de una suspensión de **51** en acetonitrilo seco a

temperatura ambiente no condujo a la formación del cloruro de sulfonilo **274**, debido probablemente a la baja reactividad del agente clorante. Diversos ensayos en los que se modificó la proporción producto de partida-reactivo y/o la temperatura resultaron negativos. Tampoco se observó reacción en acetonitrilo a reflujo. Un reactivo más energético, el  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ , preparado por tratamiento de una disolución de  $\text{Ph}_3\text{P}$  en acetonitrilo a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  con  $\text{Br}_2$  en cantidad equimolecular, tampoco condujo al bromo derivado **275**.



i,  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Cl}_2$ ; ii,  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$ ; iii,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ó  $\text{SO}_2\text{Cl}_2\cdot\text{Ph}_3\text{P}$

**Esquema 47**

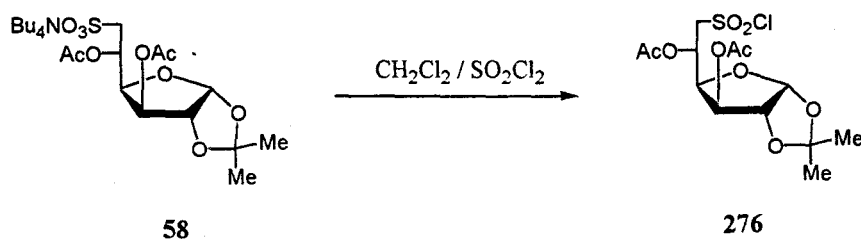
Los resultados anteriores indican que los reactivos del tipo  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{X}_2$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ) no son efectivos para la halogenación del grupo C-sulfo de **51**. En consecuencia, ensayamos el método desarrollado por Widlanski y cols.<sup>1</sup> basado en el empleo de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  en presencia de  $\text{Ph}_3\text{P}$  en proporción equimolecular.

El producto **51** disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se añade a una disolución de  $\text{Ph}_3\text{P}$  y  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de argón y en presencia de tamiz molecular de  $4\text{ \AA}$ . Después de una hora a temperatura ambiente y usando un exceso de  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (10 eq.), se comprobó por c.c.f. analítica la desaparición completa del producto de partida y la aparición de un nuevo producto. A pesar de que Widlanski describe el aislamiento del cloruro de sulfonilo **233** (ver antecedentes), en nuestro caso los intentos de aislar este producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice fueron infructuosos y llevaron a la descomposición del compuesto, probablemente catalizada por el gel de sílice. Por tanto, la preparación de C-sulfonatos y C-sulfonamidas se ha realizado *in situ*. Esto presenta un inconveniente desde el punto de vista preparativo ya que la purificación cromatográfica de los productos objeto de síntesis se dificulta por la presencia de cantidades importantes de óxido de trifenilfosfina formado durante la reacción y que presenta una movilidad cromatográfica parecida a la de los productos buscados.

Esta circunstancia nos llevó a estudiar la formación del haloderivado **274** utilizando  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  en ausencia de  $\text{Ph}_3\text{P}$ . El tratamiento de una disolución de **51** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco con 10 eq. de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  recién destilado, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de argón, en presencia de tamiz molecular de  $4\text{ \AA}$  condujo a la desaparición completa del producto de partida y a la aparición de un nuevo producto con la misma movilidad cromatográfica que el obtenido en el ensayo antes descrito con  $\text{PPh}_3 / \text{SO}_2\text{Cl}_2$  1:1. Por tanto hemos concluido que la reacción en ausencia de  $\text{PPh}_3$  es el método más apropiado para la cloración del C-sulfoazúcar **51**.

Finalmente estudiamos la influencia de la estructura del anillo del azúcar en el curso de la reacción. Para ello aplicamos al compuesto **58** el método de cloración puesto a punto para **51**. La mayor libertad conformacional

de los azúcares furanósicos podría aliviar los requerimientos estéricos en torno al grupo sulfonato en **51**, lo cual podría traducirse en un aumento de su nucleofilia y por tanto del rendimiento de la reacción. Sin embargo, el cambio en la estructura del azúcar se tradujo en peores resultados. Así, se observó por c.c.f. analítica que la cloración no fue completa. Ni aumentos en el número de equivalentes de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ni tiempos de reacción más largos sirvieron para conseguir la conversión completa de **58** en el cloruro de sulfonilo **276**.



#### 4.2.3. Síntesis de alquil C-sulfonatos y C-sulfonamidas derivadas de azúcar.

Como se ha indicado en el apartado anterior, las dificultades en el aislamiento del cloruro de sulfonilo **274** formado durante el tratamiento de **51** nos llevó a la preparación de los productos objetivo de este capítulo por reacción *in situ* entre **274** y un nucleófilo.

En primer lugar seguimos el método desarrollado por Widlanski y cols.<sup>1</sup> Tras la cloración de **51** con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2 / \text{Ph}_3\text{P}$  se añadió al medio de reacción un exceso de butilamina a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  con objeto de formar la sulfonamida **52**, consumir el exceso de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  y neutralizar el ácido clorhídrico y el sulfúrico que se pudieran haber formado. Esto condujo a una mezcla compleja en la que se pudo detectar **51** y otros dos productos mayoritarios. La purificación de la

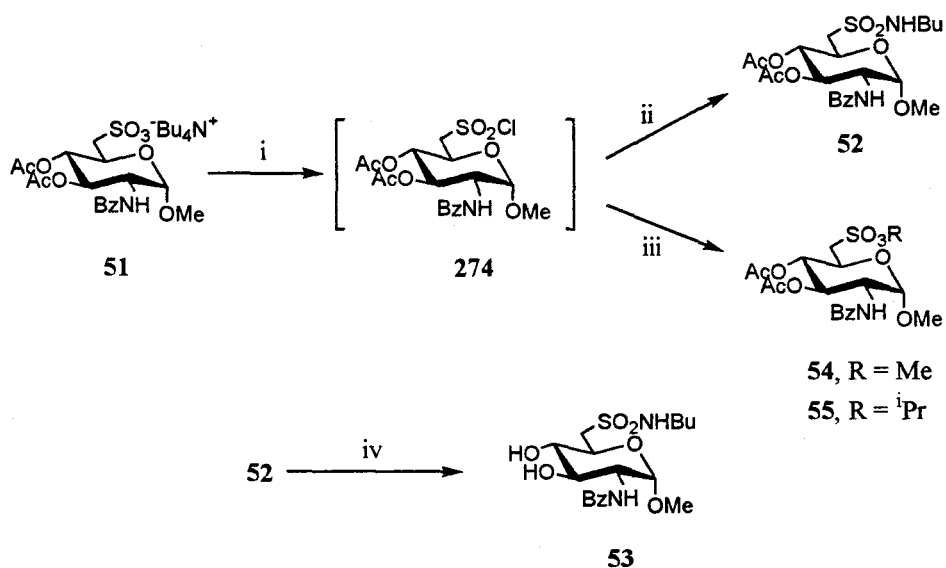
mezcla por c.c.f. preparativa permitió aislar estos dos nuevos compuestos cuyos espectros de  $^1\text{H-RMN}$  correspondían a la butil sulfonamida protegida **52** (16%) y la butil sulfonamida des-*O*-acetilada **53** (41%). La sulfonamida **52** se des-*O*-acetila lentamente en disolución y se pudo comprobar por c.c.f. que los productos monoacetilados coinciden en  $R_F$  con el  $\text{Ph}_3\text{PO}$ , por lo que no se pueden recuperar del crudo de reacción. La desacetilación de **52** puede ser debida al elevado pH que alcanza el medio tras la adición de la butilamina. Para reducir el número de productos formados en la reacción, se ensayó reacetilar el crudo antes de la purificación añadiendo a éste una mezcla  $\text{Ac}_2\text{O-Py}$ , (1:1) a 0 °C. Sin embargo se observó la formación de una mezcla intratable de compuestos. Este método de cloración y formación *in situ* de la sulfonamida fue descartado debido a la facilidad con la que se producen las reacciones de desacetilación y a la dificultad que implica eliminar el óxido de trifenilfosfina formado.

Los inconvenientes que conlleva el uso de  $\text{PPh}_3$  así como la importancia que presenta el control del pH nos llevó a efectuar la cloración exclusivamente con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ . Tras dar por finalizada la cloración se procedió a añadir butilamina, seca y recién destilada, en pequeñas porciones hasta pH 6 a 0 °C. El análisis por c.c.f. analítica del crudo de reacción mostró que estaba compuesto mayoritariamente por una mezcla de la sulfonamida **52** y el producto de partida **51**. La purificación del crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio lugar a **52** (70%). Si el pH se eleva hasta 8 se observan productos correspondientes a la desacetilación parcial y total de **52**, confirmando así la importancia del control del pH.

La desacetilación catalítica de **52** con metóxido sódico en metanol seco condujo a la sulfonamida **53**.

Para la obtención de los ésteres sulfónicos **54** y **55** se trató el cloro derivado **274** con una mezcla 1:1 ROH-Et<sub>3</sub>N (R = Me, <sup>i</sup>Pr).

La preparación de los compuestos **52-55** se describe en el esquema 48.



i, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii, BuNH<sub>2</sub>; iii, ROH / Et<sub>3</sub>N; iv, MeONa / MeOH

#### Esquema 48

La menor nucleofilia de los alcoholes en relación con la butilamina explicaría que los rendimientos de los C-sulfonatos **54** y **55** sean inferiores a los de la butil C-sulfonamida **52** (tabla 19). En el caso especial del éster metílico **54**, al tratarse de un sulfonato poco impedido estéricamente, es más sensible a la hidrólisis durante el proceso de aislamiento y purificación, lo que justifica el rendimiento especialmente bajo con el que se obtiene.

La estructura de **52-55** se confirma mediante los datos espectroscópicos de RMN (tablas 17, 18), IR y de masas (ver Parte Experimental).

La presencia de un grupo sulfamoilo en el compuesto **52** se evidencia en el IR, donde aparecen la bandas de tensión del grupo NH ( $3304\text{ cm}^{-1}$ ) y las bandas de tensión características del grupo  $\text{SO}_2$  ( $1244$  y  $1040\text{ cm}^{-1}$ ). El espectro de FABMS tiene como pico base la señal a  $m/z$  523 correspondiente a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . La presencia del grupo sulfamoilo también se evidencia en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, donde se observa un multiplete a 4.20 ppm que se corresponde con la resonancia del NH del grupo sulfamoilo, como demostró el experimento de correlación homonuclear 2D. Este valor se encuentra en consonancia con los encontrados en la bibliografía para otras *C*-sulfonamidas alifáticas.<sup>5</sup> Los desplazamientos químicos de los protones H-6a y H-6b y la constante de acoplamiento geminal  $J_{6a,6b}$  (tabla 17), así como el desplazamiento químico del carbono 6 también apoyan la presencia del grupo sulfamoilo en **52**.

La desacetilación de **52** para dar **53** se confirmó en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, donde no aparecen las señales características de los grupos metilo de los acetilos en torno a 2.00 ppm y 20.50 ppm respectivamente. El espectro FABMS muestra el pico base a  $m/z$  439 correspondiente a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Al igual que en el compuesto **52**, la presencia del grupo sulfamoilo se confirma mediante la interpretación de sus datos de IR y RMN.



Tabla 17: Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) para los compuestos **51-55**

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	
<b><sup>b</sup>51</b>	4.80 d	4.48 dd	5.41 dd	4.90 dd	4.41 dt	3.00 d		
<b><sup>a</sup>52</b>	4.87 d	4.49 ddd	4.88 dd	5.00 t	4.39 td	3.31 dd	3.14 dd	
<b><sup>b</sup>53</b>	4.80 d	4.14 dd	3.84 dd	3.25 dd	4.09 td	3.57 dd	3.26 dd	
<b><sup>a</sup>54</b>	4.86 d	4.51 ddd	5.38 dd	4.99 t	4.38 td	3.42 dd	3.25 dd	
<b><sup>a</sup>55</b>	4.84 d	4.50 ddd	4.98 t	5.36 dd	4.38 td	3.35 dd	3.21 dd	
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{2,\text{NH}}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b><sup>b</sup>51</b>	---	10.8	---	9.2	10.1	5.4		0
<b><sup>a</sup>52</b>	3.5	10.9	9.2	9.5	10.0	10.2	2.5	14.8
<b><sup>b</sup>53</b>	3.6	10.8	---	8.9	9.8	1.8	9.7	14.7
<b><sup>a</sup>54</b>	3.6	10.8	9.2	9.4	9.5	9.3	2.1	15.0
<b><sup>a</sup>55</b>	3.6	10.8	9.4	10.8	9.4	9.2	2.1	14.8

<sup>a</sup>CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, <sup>b</sup>CD<sub>3</sub>OD a 300 MHz.

**Tabla 18:** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) para los compuestos **51-55**

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b><sup>b</sup>51</b>	99.27	53.84	72.72	73.12	67.45	53.84
<b><sup>a</sup>52</b>	98.20	52.45	70.42*	70.35*	65.69	51.74
<b><sup>b</sup>53</b>	99.82	55.94	72.31	75.02	69.06	54.23
<b><sup>a</sup>54</b>	98.01	52.29	70.54	70.37	64.99	50.80
<b><sup>a</sup>55</b>	97.91	52.51*	70.63	70.43	65.05	52.30*

<sup>a</sup>CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz, <sup>b</sup>CD<sub>3</sub>OD a 300 MHz.

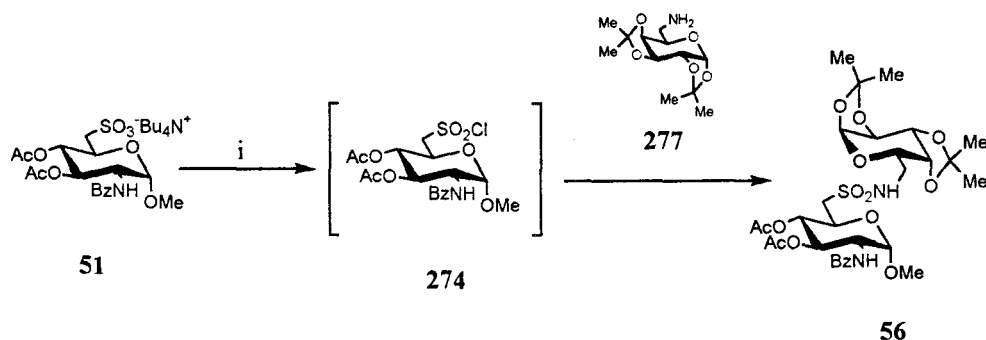
\*La asignación puede ser intercambiada.

El C-sulfonato de metilo **54** presenta en su espectro de FABMS el pico base a  $m/z$  482 correspondiente a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muestra la señal a 3.93 ppm, que se corresponde con el grupo metilo del sulfonato, apreciablemente desapantallado con respecto al metilo del aglicón por efecto del grupo sulfonato (0.45 ppm). Este desapantallamiento es menos pronunciado en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN, donde los grupos OMe del C-sulfonato y de la posición anomérica resuenan a 55.94 ppm y 55.79 ppm respectivamente.

El C-sulfonato de isopropilo **55** presenta un heptete a 4.94 ppm ( $J$  6.2 Hz) que se corresponde al metino del grupo isopropilo, y un doblete a 1.41 ppm, que corresponde a los dos metilos de dicho grupo. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN el metino aparece a 77.55 ppm mientras los metilos lo hacen a 22.99 y 22.82 ppm. El desapantallamiento del metino respecto a los metilos del grupo isopropilo de **55** se explica por el mayor grado de sustitución de este carbono y por la cercanía al oxígeno del sulfonato.

## 4.2.4. Síntesis del pseudo-disacárido 56.

Se ha estudiado el acoplamiento entre el cloro derivado 274 obtenido a partir de 51 y el aminoazúcar 6-amino-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-galactopiranososa 277 (esquema 49), que se obtiene a partir de D-galactosa (ver Materias Primas).



Esquema 49

La adición del aminoazúcar 277 (1.5 eq) al crudo de reacción conteniendo el cloruro de sulfonilo 274 originó una mezcla compleja de productos probablemente debido a que el medio fuertemente ácido descompone el aminoderivado. Por tanto abordamos la síntesis de 56 por otro método. Una vez finalizada la cloración de 51, el crudo de reacción se añade lentamente a 0 °C sobre la mezcla agitada de una disolución del aminoazúcar en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico conteniendo un agente de transferencia de fase (Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>), y la agitación se continua durante 12 h a temperatura ambiente. El análisis por c.c.f. analítica mostró que la fase orgánica contenía 51 y un nuevo producto de R<sub>F</sub> superior que fue purificado por c.c.f. preparativa. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN de esta fracción corresponde al pseudo-disacárido 56. El NH del grupo sulfamilo aparece como un multiplete a 4.90

ppm (4.20 ppm para **52**) debido al acoplamiento con los protones H-6a y H-6b de la unidad de galactosa. Los protones H-6a y H-6b de la unidad de *N*-benzoil-D-glucosamina presentan las características propias de otras 6-C-sulfoaldosas. Sus desplazamientos químicos son 3.50 y 3.21 ppm respectivamente, con una constante geminal  $J_{6a,6b}$  de 14.6 Hz. El carbono 6 de esta unidad resuena a 53.76 ppm (53.84 para **51**). El espectro de IR muestra las bandas características a 3297, 1244 y 1074  $\text{cm}^{-1}$ . Finalmente, el espectro CIMS presenta como pico base el  $m/z$  687 correspondiente a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

La novedad de este método radica en que el acoplamiento entre el cloruro de sulfonilo intermedio y el nucleófilo se realiza en presencia de agua. A la vista de este resultado y con la esperanza de que no fueran necesarias condiciones de extrema sequedad durante la cloración, se ensayó la cloración de **51** en diclorometano destilado, pero no especialmente anhidro. Sin embargo, la reacción no tuvo lugar, de lo que concluimos que la reacción de cloración es muy sensible al agua y requiere medios anhidros, pero que el cloruro de sulfonilo, una vez que se ha formado, puede reaccionar con el nucleófilo, ya sea en condiciones anhidras (métodos A y B) o en presencia de agua en condiciones de transferencia de fase (método C).

La síntesis por transferencia de fase se ha aplicado también a alcoholes y aminas sencillas. En este caso se disuelve la amina o alcohol a utilizar en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La reacción también tuvo lugar, pero los rendimientos son sensiblemente inferiores a los obtenidos en condiciones anhidras (métodos A y B) (tabla 19). Como era de esperar el *C*-sulfonato de isopropilo **55** volvió a obtenerse con peor rendimiento que la butil *C*-sulfonamida **52**. El sulfonato de metilo **54** no se preparó por transferencia de fase.

Compuesto	Método A	Método B	Método C
<b>52</b>	70%	---	51%
<b>54</b>	---	31%	---
<b>55</b>	---	54%	20%
<b>56</b>	---	---	40%

**Método A:** adición de BuNH<sub>2</sub> a **274** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta pH 6.

**Método B:** adición de ROH-Et<sub>3</sub>N (1:1) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a **274** hasta pH 7.

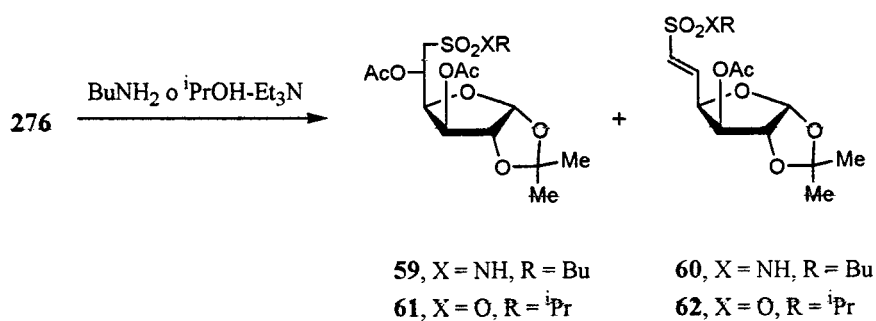
**Método C:** adición de **274** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (1:1) conteniendo Bu<sub>4</sub>NOAc, NaHCO<sub>3</sub> y ROH, RNH<sub>2</sub> ó **277**.

**Tabla 19:** Rendimientos de alquil sulfonatos y sulfonamidas derivadas de azúcar

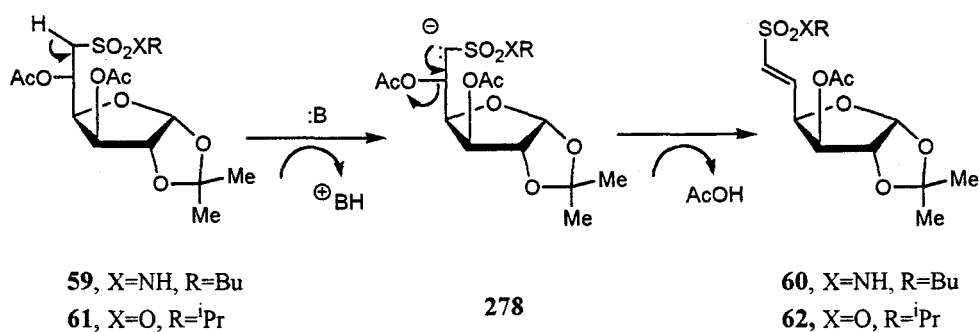
#### 4.2.5. Síntesis de alquil C-sulfonatos y C-sulfonamidas derivadas de **58**

El cloruro de sulfonilo **276** se hizo reaccionar *in situ* con butilamina. El análisis por c.c.f. analítica mostró la desaparición del cloruro de sulfonilo y la presencia del producto de partida **58** más un nuevo compuesto de R<sub>F</sub> superior. La purificación de este producto por c.c.f. preparativa y su análisis por <sup>1</sup>H-RMN indicó que se trataba de una mezcla 2:1 (37%) de la C-sulfonamida buscada **59** y la sulfonamida α,β-insaturada **60**. Cuando esta reacción se llevó a cabo en condiciones de transferencia de fase también se obtuvo una mezcla de las sulfonamidas **59** y **60**, con un rendimiento algo menor (28%) y mayor proporción del producto de eliminación (2:7). Esta diferencia puede achacarse a que en el procedimiento por transferencia de fase, los tiempos de reacción son

más prolongados, lo cual se traduce en una mayor extensión del proceso de eliminación de ácido acético. En la reacción entre **276** y la mezcla  ${}^i\text{PrOH-Et}_3\text{N}$  (1:1) se obtuvo una mezcla 1:1 (25%) del C-sulfonato esperado **61** junto con el C-sulfonato insaturado **62**. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 20.



La acidez de los hidrógenos en  $\alpha$  al grupo C-sulfo nos permite explicar la formación del derivado  $\alpha,\beta$ -insaturado como resultado de la eliminación, catalizada por base, de ácido acético (esquema 50). En los derivados de estructura piranósica esta eliminación está dificultada ya que el O-5 es peor grupo saliente que el anión acetato, e implicaría la apertura del anillo piranósico.



Esquema 50

De los dos alquenos, solo se detecta el *trans*, como indica el espectro de <sup>1</sup>H-RMN, que para el compuesto **62** muestra valores de  $J_{5,6}$  en torno a 15 Hz (ver tabla 23), muy alta para la configuración *cis*.

Nucleófilo	Método	Rendimiento	Proporción sat. / insat.
BuNH <sub>2</sub>	A	37 %	2:1
	C	28 %	7:2
<sup>i</sup> PrOH	A	25 %	1:1

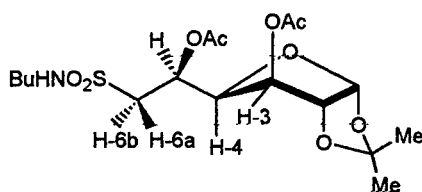
**Método A:** adición de BuNH<sub>2</sub> a **276** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta pH 6.

**Método C:** adición de **276** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (1:1) conteniendo Bu<sub>4</sub>NOAc, NaHCO<sub>3</sub> y BuNH<sub>2</sub>.

Tabla 20: Resultados de la cloración de C-sulfoazúcares furanósicos

Los datos espectroscópicos de los compuestos **58-62** se recogen en las tablas 21-24 y parte experimental.

La presencia de un grupo sulfamoilo en **59** se constata por su espectro FABMS que presenta el pico  $m/z$  446 correspondiente a  $[M+Na]^+$ , y por el espectro de  $^1H$ -RMN. El grupo NH aparece como triplete a 4.63 ppm (a 4.20 ppm en **52**) mientras que los protones H-6a y H-6b experimentan claramente la presencia del grupo sulfamoilo (tabla 21). Las constantes de acoplamiento vecinales corresponden a la conformación  $E_4$ , estando la cadena lateral en disposición zig-zag plana incluyendo los átomos C-2, C-3 y el azufre (figura 2). El espectro de  $^{13}C$ -RMN indica que el carbono 6 resuena a 52.89 ppm (tabla 22), valor comparable al de otros C-sulfoazúcares preparados. La fórmula molecular de **59** ha sido confirmada por el espectro HRFABMS del ión pseudo-molecular  $[M+Na]^+$ . El espectro FABMS del compuesto **60** presenta un pico a  $m/z$  386 correspondiente a  $[M+Na]^+$  mientras que en el espectro de  $^1H$ -RMN, los protones H-5 y H-6 aparecen claramente en la zona de olefinas (6.60 ppm) pero están solapados formando un multiplete. La similitud estructural de los compuestos **60** y **62** nos permite suponer que **60** también presenta geometría *trans* en torno al doble enlace. El espectro de  $^{13}C$ -RMN de **60** presenta señales a 136.19 y 130.72 para los carbonos 5 y 6, lo cual confirma la insaturación presente en este compuesto.

**Figura 2**



**Tabla 21.** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) de los protones de azúcar de **58-59** y **61**.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
<b><sup>a</sup>58</b>	5.90 d	4.52 d	5.22 d	4.36 dd	5.55 td	3.24 dd	3.06 dd
<b><sup>b</sup>59</b>	5.91 d	4.49 d	5.35 d	4.35 dd	5.47 td	3.54 dd	3.28 dd
<b><sup>b</sup>61</b>	5.91 d	4.49 d	5.33 d	4.40 dd	5.57 td	3.65 dd	3.38 dd
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b><sup>a</sup>58</b>	3.7	~ 0	3.0	8.1	2.3	8.9	14.6
<b><sup>b</sup>59</b>	3.7	~ 0	3.0	9.1	2.1	9.6	14.9
<b><sup>b</sup>61</b>	3.6	~ 0	3.0	8.5	2.3	8.8	15.0

<sup>a</sup>CD<sub>3</sub>OD a 300 MHz, <sup>b</sup>CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz

El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de **61** indica la presencia de un grupo sulfonato de isopropilo en su molécula ya que presenta un heptete a 4.97 ppm y un doblete a 4.78 ppm característicos del grupo isopropilo además de los esperados desplazamientos químicos para H-6a y H-6b y C-6 (tablas 21 y 22). Para **62** los protones H-5 y H-6 aparecen en la zona olefínica (tabla 23) y su constante de acoplamiento  $J_{5,6}$  de 15.1 Hz demuestra una relación espacial *trans* entre estos dos protones. Además se observa una constante de acoplamiento alílico entre H-4 y H-6, que no llega a apreciarse en el protón H-4 de **60** debido a la deformación de éste por la coincidencia de desplazamientos químicos de H-5 y H-6. El espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  de **62** presenta en la zona olefínica señales a 138.81 y 128.31 para los carbonos 5 y 6 respectivamente (tabla 24).

**Tabla 22.** Datos  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los carbonos de azúcar de **58-59** y **61**.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b><sup>a</sup>58</b>	106.40	84.65	75.90	80.51	67.73	53.13
<b><sup>b</sup>59</b>	104.90	83.19	74.07	78.71	64.63	52.89
<b><sup>b</sup>61</b>	104.81	83.24	74.13	78.47	64.24	52.17

<sup>a</sup>CD<sub>3</sub>OD a 75.5 MHz, <sup>b</sup>CDCl<sub>3</sub> a 75.5 MHz.**Tabla 23.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) de los protones de azúcar de **60** y **62** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
<b>60</b>	5.98 d	4.61 d	5.30 d	4.97 t	6.60 m	
<b>62</b>	5.99 d	4.62 d	5.32 d	4.99 td	6.76 dd	6.62 dd
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{4,6}$	$J_{5,6}$
<b>60</b>	3.7	~ 0	3.1	2.8	---	---
<b>62</b>	3.7	~ 0	3.3	3.5	1.8	15.1

**Tabla 24.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los carbonos de azúcar de **60** y **62** en  $\text{CDCl}_3$  a 75.5 MHz.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>60</b>	104.48	83.19	76.85	77.35	136.19, 130.72	
<b>62</b>	104.50	83.14	77.27	77.27	138.81	128.31

### 4.3. Referencias

- [1] J. Huang, T.S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.*, **1992** (33) 2657-2660.
- [2] E.B. McElroy, R. Bandaru, J. Huang, T.S. Widlanski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994** (4) 1071-1076.
- [3] A. Kalir y H.H. Kalir, en *The Chemistry of Sulfonic acids, Esters and their Derivatives*, S. Patai y Z. Rappoport (Eds.), John Wiley & Sons, Chichester, **1991**, pp. 767-787.
- [4] K.A. Parikh, P.S. Oza, A.R. Parikh, *J. Inst. Chem. (India)*, **1999** (71) 35-37.
- [5] T. Kataoka, T. Iwama, T. Setta, A. Takagi, *Synthesis*, **1998** (4) 423-426.
- [6] *Antisense RNA and DNA*, J.A.H. Murray (Ed.), Wiley-Liss Inc., New York, **1992**.
- [7] E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990** (90) 543-584.
- [8] *Oligodeoxynucleotides, Antisense Inhibitors of Gene Expressions*, J.S. Cohen (Ed.), CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, **1989**.
- [9] B. Musicki, T.S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.*, **1991** (32) 1267-1270.
- [10] J.C. Carretero, M. Demillequand, L. Ghosez, *Tetrahedron*, **1987** (43) 5125-5134.
- [11] J. Kresse, J. Grossl, *J. Adv. in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, **1990** (60) 217.
- [12] R. Ranganathan, G.H. Jones, J.G. Moffat, *J. Org. Chem.*, **1974** (39) 290-298.
- [13] B. Musicki, T.S. Widlanski, *J. Org. Chem.*, **1990** (55) 4231-4233.
- [14] J. Huang, E.B. McElroy, T.S. Widlanski, *J. Org. Chem.*, **1994** (59) 3520-3521.
- [15] L. Horner, H. Oediger, H. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1959** (626) 26-34.
- [16] G.A. Wiley, R.L. Hershkowitz, B.M. Rein, B.C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964** (86) 964-965.

- [17] G.A. Wiley, B.M. Rein, R.L. Hershkowitz, *Tetrahedron Lett.*, **1964** 2509-2513.
- [18] A.G. Anderson, F.J. Freenor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964** (86) 5037-5038.
- [19] K.K. Andersson, en *Comprehensive Organic Chemistry*, volumen. 3, D.N. Jones (Ed.), Pergamon, Oxford, 1<sup>o</sup> **79**, pp. 345-349.
- [20] J.G. Fernández-Bolaños, J. Morales, S. García, M.J. Diánez, M.D. Estrada, A. López-Castro, S. Pérez, *Carbohydr. Res.*, **1993** (248) 1-14.
- [21] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, Alhambra, **1980**.
- [22] M.S. García Rodríguez, *Síntesis de Tioaminoazúcares y Sulfoaminoazúcares*, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla (**1994**).
- [23] H. Ohle, W. Mertens, *Ber.*, **1935** (68) 2176-2187.

**5. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN  
CRÍTICA MICELAR (c.c.m.) DE 12 Y 13**

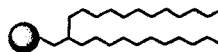
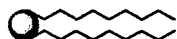
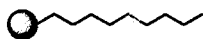
## 5. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN CRÍTICA MICELAR (C.C.M.) DE 12 Y 13

### 5.1. Introducción

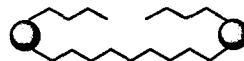
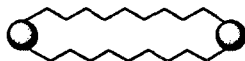
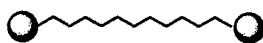
Los tensioactivos son compuestos químicos que presentan en su molécula simultáneamente una parte polar, denominada cabeza, y una parte hidrófoba, llamada cola. En disolución acuosa, la cabeza polar del tensioactivo se solvata bien mientras que la cola hidrófoba es incompatible con el disolvente. En consecuencia, para minimizar la energía libre del sistema, las moléculas tienden a asociarse de modo que las cabezas queden expuestas al disolvente y las colas eviten la interacción con el mismo. Estos agregados se denominan micelas.

Podemos hacer una primera clasificación de los tensioactivos en función a como se unan la cabeza y cola:

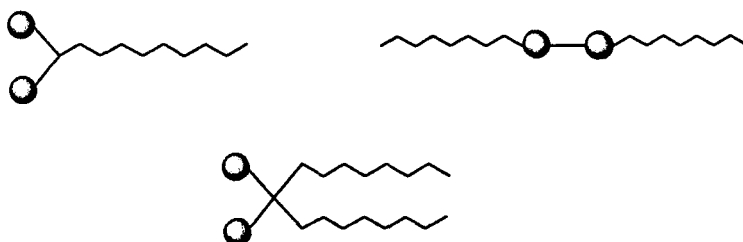
(a) Tensioactivos clásicos, en los que a una sola cabeza se une una o varias colas, ya sean lineales o ramificadas.



(b) Bolaanfifilos,<sup>1-7</sup> caracterizados por presentar dos cabezas unidas por cadenas grasas.

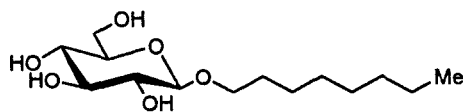


(c) Tensioactivos geminales,<sup>7</sup> en los que las cabezas se unen entre sí mediante un espaciador.



Podemos hacer una segunda clasificación atendiendo a la naturaleza de la cabeza polar:

(a) Tensioactivos no-iónicos, en los que la cabeza polar no presenta carga. En este grupo se encuentra por ejemplo el octil  $\beta$ -D-glucopiranosido **279**.<sup>8</sup>

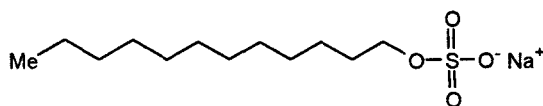


279

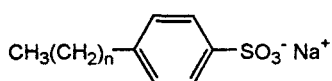
(b) Tensioactivos aniónicos, en los que la cabeza polar es una anión. Son con diferencia los que encuentran mayor aplicación a escala industrial. Ejemplos son el dodecilsulfato sódico (SDS) **280**, los alquilbencenosulfonatos de sodio **281** y los carboxilatos sódicos (jabones) **282**.



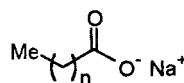
## 5. Determinación de la concentración crítica micelar (c.c.m.) de 12 y 13



280

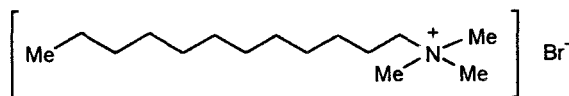


281

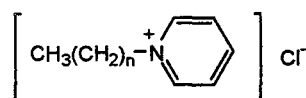


282

(c) Tensioactivos catiónicos, en los que la cabeza polar es un catión, como por ejemplo el bromuro de dodeciltrimetilamonio **283** o los cloruros de *N*-alquilpiridinio **284**.

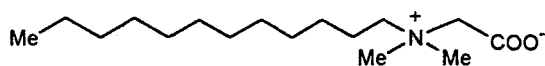


283

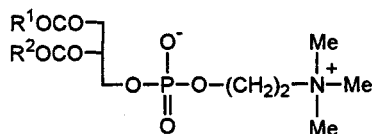


284

(d) Tensioactivos zwitteriónicos, en los que la cabeza polar presenta simultáneamente carga positiva y negativa. Como ejemplos podemos citar la dodecilbetaína **285** y las lecitinas **286**.



285



$R^1, R^2 =$  cadenas grasas

286

Las propiedades de los tensioactivos hace que estos tengan numerosas aplicaciones. Así, estos compuestos se adsorben en interfases agua-disolvente orgánico, lo cual se traduce en una disminución de la tensión interfacial y en consecuencia en una disminución de la energía libre de sistemas que presentan áreas interfaciales extensas, como es el caso de sistemas coloidales, estabilizándolos. Por tanto encuentran aplicación en la formulación de emulsiones, estabilización de dispersiones de partículas y espumas. La mayoría de los tensioactivos forman en disolución acuosa agregados de diversa índole (micelas, vesículas, fases laminares, etc.) cuyos interiores pueden considerarse como dominios hidrófobos en medio acuoso. Esta propiedad permite llevar a cabo la solubilización de sustancias insolubles en agua.<sup>9-12</sup> Análogamente, tensioactivos con la capacidad de formar micelas inversas en disolventes apolares, permiten solubilizar sustancias polares en medios orgánicos.<sup>13,14</sup> Por otro lado, la adición de tensioactivos disminuye la tensión superficial de disoluciones acuosas, aumentando su poder de mojado.<sup>15-17</sup> Esta propiedad ha encontrado aplicación en el campo de los plaguicidas.

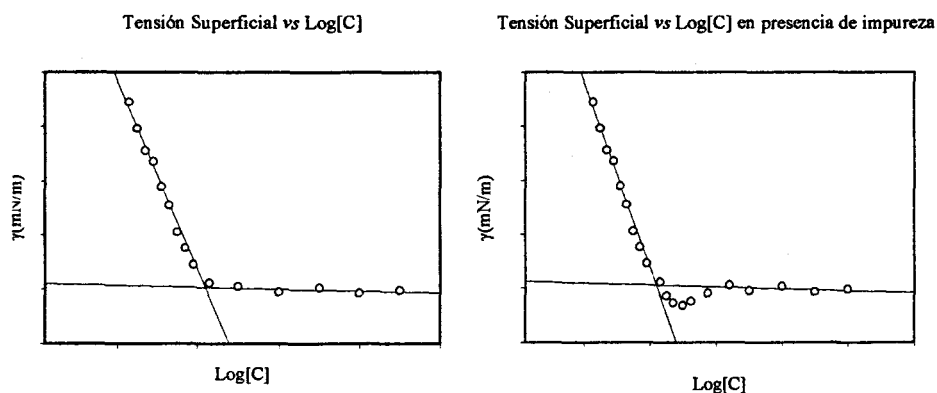
Algunos tensioactivos no-iónicos, como el octil  $\beta$ -D-glucopiranosido **279** son utilizados para la extracción selectiva de proteínas de la membrana celular manteniendo intactas sus propiedades nativas.<sup>8,18-22</sup> Por otro lado, los tensioactivos catiónicos suelen presentar actividad bactericida<sup>23-26</sup> y son utilizados como desinfectantes de ámbito clínico.

Puede afirmarse que la utilización de tensioactivos va aumentando debido a la necesidad de sustituir los disolventes orgánicos por agua en formulaciones industriales.

Cuando disolvemos un tensioactivo en agua, las moléculas tienden inicialmente a adsorberse sobre la interfase disolución-aire, existiendo un equilibrio entre las moléculas libres en disolución y las moléculas adsorbidas. Aumentando la concentración iremos aumentando la cantidad de tensioactivo adsorbido en la interfase hasta llegar a un punto en el que la superficie se encuentra saturada. En ese momento toda cantidad extra de tensioactivo añadida se solubiliza en forma de micelas, denominándose concentración crítica micelar (c.c.m.) la concentración a la cual comienza este fenómeno.

Las propiedades químico-físicas de una disolución de tensioactivo varían apreciablemente una vez superada la c.c.m.<sup>27</sup> por lo que la determinación de esta magnitud suele ser fácil existiendo numerosos métodos para ello. Los más comunes consisten en el estudio de la variación de la tensión superficial ( $\gamma$ ) o la conductividad eléctrica de la disolución ( $\kappa$ ) con la concentración del tensioactivo, aunque también existen métodos en los que se añade un aditivo para la determinación. Este es el caso del método basado en la solubilización de colorantes insolubles en agua.

El método de la tensión superficial parte del hecho de que antes de producirse la micelización, la concentración superficial del tensioactivo aumenta según lo hace la concentración, de modo que  $\gamma$  disminuye progresivamente desde 72 mN/m para el agua pura a 25 °C. Alcanzada la c.c.m. la concentración superficial permanece constante y en consecuencia  $\gamma$ . Por tanto, idealmente, la representación gráfica de  $\gamma$  frente al logaritmo de la concentración consta de dos tramos rectos que se cortan a una concentración igual a la c.c.m. En la práctica la formación de micelas no ocurre puntualmente sino en un intervalo de concentraciones por lo que el punto de corte ha de hacerse por extrapolación (figura 3, izda.). Además este método resulta muy sensible a pequeñas cantidades de impurezas, de modo que cantidades inferiores al 1% de un contaminante, conduce a un mínimo en la zona de micelización (figura 3, dcha.).



**Figura 3**

Una vez obtenidos los datos experimentales podemos deducir, gracias a la isoterma de Gibbs (ecuación 1), el exceso superficial  $\Gamma$  del tensioactivo conociendo la pendiente de la representación gráfica  $\gamma$  frente a  $\ln[C]$  antes de alcanzar la c.c.m.

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \left( \frac{\delta\gamma}{\delta \ln C} \right)_{P,T} \quad (\text{mmol/m}^2)$$

### Ecuación 1

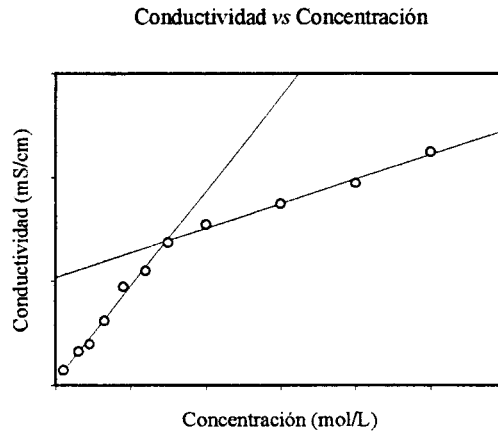
Conocido  $\Gamma$  es fácil calcular el área por molécula de tensioactivo en la interfase agua-aire (ecuación 2)

$$a_o = \frac{10^{-20}}{N_A \Gamma} \quad (\text{\AA}^2/\text{molec.})$$

( $N_A$  = Número de Avogadro)

### Ecuación 2

En el método de conductividad se sigue la variación de la conductividad eléctrica ( $\kappa$ ) de la disolución según aumenta la concentración de tensioactivo. Observamos asimismo dos zonas bien diferenciadas a partir de las cuales es posible determinar la c.c.m. (figura 4). Como la conductividad eléctrica de una disolución es poco sensible a las interacciones entre las moléculas del soluto, los datos suelen ajustarse bien a líneas rectas pero por esa misma razón las pendientes son similares, lo que puede dificultar la extrapolación de los datos.

**Figura 4**

En el método de solubilización se aprovecha la capacidad solubilizadora de los tensioactivos para la determinación de la c.c.m. En este método suele emplearse un colorante o una sustancia fluorescente. Antes de alcanzar la micelización, no existirá cantidad apreciable de colorante en el medio y la absorbancia a una determinada longitud de onda característica del colorante será baja. No obstante, una vez que comienza la formación de micelas el tensioactivo irá solubilizando cantidades crecientes de colorante por lo que la absorbancia irá aumentando. La representación gráfica de la absorbancia frente a la concentración de tensioactivo tendrá por tanto dos tramos rectos bien definidos a partir de los cuales es posible determinar la c.c.m. (figura 5).

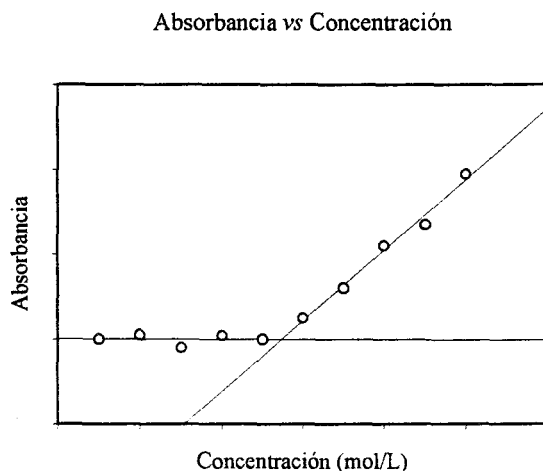


Figura 5

La c.c.m. suministra valiosa información acerca del tensioactivo en cuestión. Si definimos la energía libre de micelización  $\Delta G_{mic}^{\circ}$  como la asociada al paso de una molécula de tensioactivo del estado monomérico al estado micelar, encontramos que esta magnitud se relaciona con la c.c.m. según la ecuación 3.<sup>28</sup>

$$\Delta G_{mic}^{\circ} = RT \ln(c.c.m./55.5) \text{ (J/mol)}$$

### Ecuación 3

De esta relación podemos concluir que el valor de la c.c.m. es una medida de la polaridad del tensioactivo. Cuanto menor sea la c.c.m. de un compuesto mayor será  $\Delta G_{mic}^{\circ}$  y tanto más favorecida estará la micelización. Este es el caso de tensioactivos muy hidrófobos. Valores elevados de la c.c.m.

por el contrario indican escasa tendencia a la formación de micelas y se corresponden generalmente con tensioactivos muy polares (hidrófilos).

Puede afirmarse que en una serie homóloga de tensioactivos, la tendencia es que la c.c.m. vaya disminuyendo progresivamente según aumenta la longitud de la cadena grasa. De la misma forma, si comparamos tensioactivos que presenten una cola similar, suele cumplirse la siguiente relación:

c.c.m. (tens. iónico) > c.c.m. (tens. zwitteriónico) > c.c.m. (tens. no-iónico)

De manera que por ejemplo, para compuestos con una cadena grasa de 12 átomos de carbono suele ocurrir que el valor de la c.c.m. está en torno a 10mM para tensioactivos iónicos, 1mM para tensioactivos zwitteriónicos y 0.1 mM para no-iónicos.

Por otro lado los tensioactivos iónicos presentan fuertes repulsiones electrostáticas entre las cabezas, haciendo que tiendan a separarse. Esto provoca una gran curvatura de la superficie de la micela por lo que el número de moléculas presentes en la micela tiende a ser pequeño. Por tanto podemos afirmar que tensioactivos que presenten altos valores de c.c.m. forman micelas de pequeño tamaño. Por el contrario, los tensioactivos no-iónicos, caracterizados por una c.c.m. baja, forman micelas voluminosas con un radio de curvatura grande.

Podemos también afirmar que para tensioactivos homólogos, aumentando la longitud de la cadena grasa va aumentando el tamaño de las micelas formadas.



Los tensioactivos que presentan un valor de c.c.m. elevado, forman micelas solo a elevadas concentraciones. En consecuencia se pueden eliminar cómodamente por diálisis cuando se emplean en la extracción selectiva de proteínas de la membrana celular, como en el caso de los tensioactivos no iónicos (octil  $\beta$ -D-glucopiranosido 279).

Si para un tensioactivo dado definimos  $l_c$  como la longitud máxima de la cola apolar,  $a_o$  como el área interfacial ocupada por molécula y  $v$  como el volumen de la cola hidrófoba), la relación  $a_o l_c / v$ , denominada criterio de empaquetamiento, nos suministra un parámetro útil a la hora de evaluar el tipo de micela que forma el tensioactivo (tabla 25).

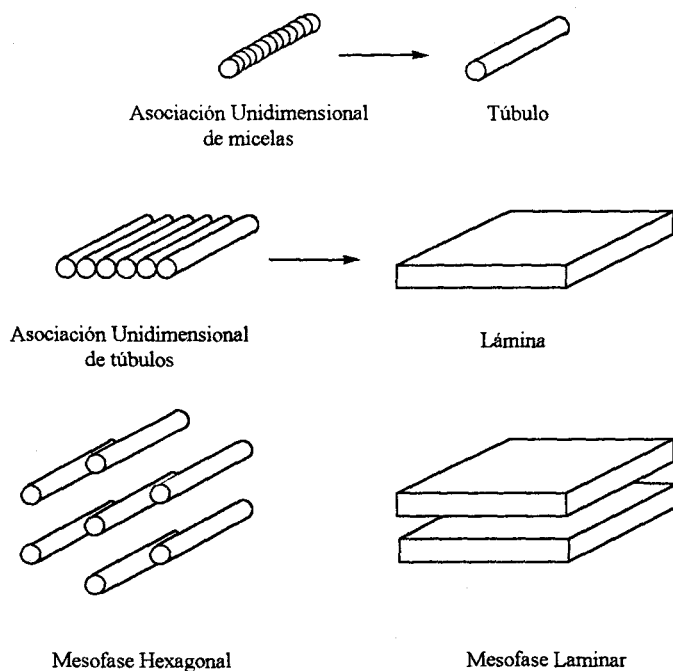
$a_o l_c / v$	Tipo de Micela	Tipo de Tensioactivo
$\geq 3$	Esférica	Iónicos
		Zwitteriónicos
		No-iónicos de cabeza grande
[2,3]	Cilíndricas	Iónicos en presencia de sal
		No-iónicos de cabeza pequeña
		Dos colas pequeñas
[1,2]	Laminares	Dos colas largas
<1	Inversas	Dos colas largas en disolvente apolar

**Tabla 25**

Para concentraciones elevadas de tensioactivo (30 ó 50% en adelante) las micelas se asocian mutuamente formando las denominadas mesofases o cristales líquidos liotrópicos.<sup>28</sup> Los diagramas de difracción de rayos X de estas disoluciones presentan picos de Bragg como un cristal, suelen ser disoluciones viscosas y son birrefringentes, por lo que estas estructuras son fácilmente

detectables. Las estructuras más comunes son las denominadas fases laminares y hexagonales aunque también son posibles las fases cúbicas, rectangulares y nemáticas.

Las fases hexagonales se caracterizan por ser un conjunto de micelas infinitas unidimensionales (túbulos) dispuestas paralelamente según un retículo bidimensional hexagonal. Las fase laminares están constituidas por micelas infinitas bidimensionales dispuestas en una red monodimensional (figura 6).



**Figura 6**

Los compuestos que forman micelas esféricas suelen formar mesofases cúbicas que pasan a hexagonales aumentando la concentración. Los compuestos que forman micelas cilíndricas dan directamente fases hexagonales. A

concentraciones muy elevadas las fases hexagonales se transforman finalmente en fases laminares.

La formación de mesofases en disolución acuosa limita bastante la aplicabilidad de los tensioactivos como agentes para la solubilización de sustancias apolares en medio acuoso, ya que como se ha indicado anteriormente suelen conllevar un aumento apreciable de la viscosidad del medio, haciendo que el equilibrio de reparto se alcance muy lentamente. Por tanto la elección del tensioactivo deberá tener en cuenta la posibilidad de formación de mesofases a concentraciones elevadas del compuesto.

A medida que una micela disuelve un compuesto en su interior va disminuyendo su curvatura. Cuando esta se aleja mucho de la curvatura original, la micela deja de solubilizar más compuesto. Por tanto, para estos fines interesa escoger tensioactivos que formen micelas cilíndricas, es decir, que tengan un valor de  $a_0 l_0 / v$  comprendido entre 2 y 3, caracterizadas por un radio de curvatura grande. En el caso de los tensioactivos iónicos esto puede conseguirse añadiendo un electrolito. Los contraiones de la cabeza polar suministrados por electrolito tienden a intercalarse entre las cabezas disminuyendo así las repulsiones electrostáticas, lo que se traduce en una disminución de la curvatura de la micela, que si es lo suficientemente grande, pasa de esférica a cilíndrica.

Finalmente los tensioactivos que presentan dos cadenas grasas, como por ejemplo los fosfolípidos, suelen formar vesículas, que son bicapas cerradas sobre sí mismas y que a diferencia de las micelas ocuyen agua en su interior.<sup>28</sup> En algunos casos se forman las denominadas vesículas multilaminares, que son sistemas formados por varias micelas concéntricas. La formación de vesículas no es espontánea y requiere de sonicación u otros medios que suministren la

energía necesaria para la formación de estos microagregados. Las vesículas pueden considerarse como células artificiales y encuentran aplicación en estudios de biofísica fundamental así como en reacciones químicas en fase microheterogénea.

## 5.2. Resultados y discusión

Se han estudiado las propiedades fisico-químicas de los compuestos **12** y **13**, tensioactivos aniónicos, en colaboración con el profesor P. Boullanger de la Universidad Lyon-1 (Francia). Los disulfuros **7** y **8**, modelos de tensioactivos geminales, resultaron ser insolubles en agua en el rango de temperaturas considerado idóneo para las medidas. Esta misma situación se repitió con los tioles **10** y **11**.

Para la determinación de las c.c.m. se han empleado los métodos de tensión superficial y de conductividad. No obstante en el método de tensión superficial las curvas presentan mínimos apreciables en la zona de micelización (figura 7) que han impedido llevar a cabo la determinación de la c.c.m. de **12** y **13** por este método. No obstante se han podido determinar  $\Gamma$  y  $a_0$  de la pendiente de la zona previa a la micelización.

Las tensiones superficiales fueron medidas a 25 °C por el método del anillo de Lecomte du Nouÿ y la c.c.m. fue determinada a partir de la intersección de las dos partes lineales de la curva  $\gamma = f(\log[C])$ . La forma de estas curvas (figura 8) es muy similar a la de compuestos que forman micelas. Conocida la pendiente  $dy/d(\log[C])$  en la zona lineal previa a la micelización, pudo determinarse el exceso superficial ( $\Gamma$ ) según la isoterma de Gibbs (ecuación 1). A partir  $\Gamma$  se determinó el área ocupada en la interfase agua-aire por molécula de tensioactivo ( $a_0$ ) según la ecuación 2.

5. Determinación de la concentración crítica micelar (c.c.m.) de 12 y 13

Las medidas de conductividad fueron llevadas a cabo a 25 °C conductímetro CDM 83 usando electrodos de platino. La representación gráfica de la conductividad ( $\kappa$ ) frente a la concentración de tensioactivo da una curva característica a partir de la cual es posible estimar la c.c.m. por extrapolación de las dos zonas lineales (figura 8).

Los resultados obtenidos por ambos métodos se muestran en la tabla 26.

	c.c.m. ( $\kappa$ ) (mM) <sup>b</sup>	$\Gamma$ (mmol/m <sup>2</sup> )	$a_o$ (Å <sup>2</sup> )	$a_o l_c / v$ <sup>d</sup>
12	111±12	3.9±0.2	43±2	10
13	16.5±0.6	5.6±0.3	30±1	8

<sup>a</sup> Determinada por medidas de tensión superficial

<sup>b</sup> Ídem. por medidas de conductividad

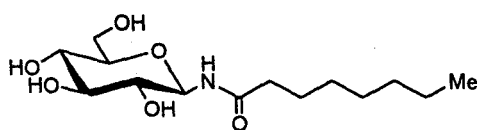
<sup>c</sup> Tensión superficial a concentración igual a la c.c.m.

<sup>d</sup>  $l_c$  estimación longitud máxima de la cadena grasa  
v estimación del volumen cadena grasa

**Tabla 26**

Como cabría esperar de la mayor longitud de la cadena grasa de 13, que hace más hidrófobo al tensioactivo, se observa una marcada disminución en la c.c.m. de este compuesto. Esta mayor hidrofobicidad se traduce también en un mayor exceso superficial, ya que las moléculas de 13 tienen más tendencia a adsorberse en la interfase agua-aire, de lo que se deriva una menor área interfacial por molécula que para 12. La estimación de  $a_o l_c / v$  da un valor superior a 3 para ambos compuestos, de donde podemos deducir que los dos forman micelas esféricas en disolución, siendo de mayor tamaño las formadas por 13.

Como equivalentes no-iónicos de los compuestos **12** y **13** podemos considerar las *N*-acil- $\beta$ -D-glucopiranosilaminas grasas. Solo se disponen de datos para el derivado *N*-octanoilado **287**, ya que el derivado *N*-dodecanoilado es insoluble en agua. Según Plusquellec y col.<sup>20</sup> la c.c.m. es de 70 mM a 25 °C. El valor es claramente inferior al de **12** en consonancia con el hecho de que los tensioactivos iónicos presentan c.c.m. superiores a la de tensioactivos no-iónicos cuando las cadenas grasas son similares.

**287**

## 5. Determinación de la concentración crítica micelar (c.c.m.) de 12 y 13

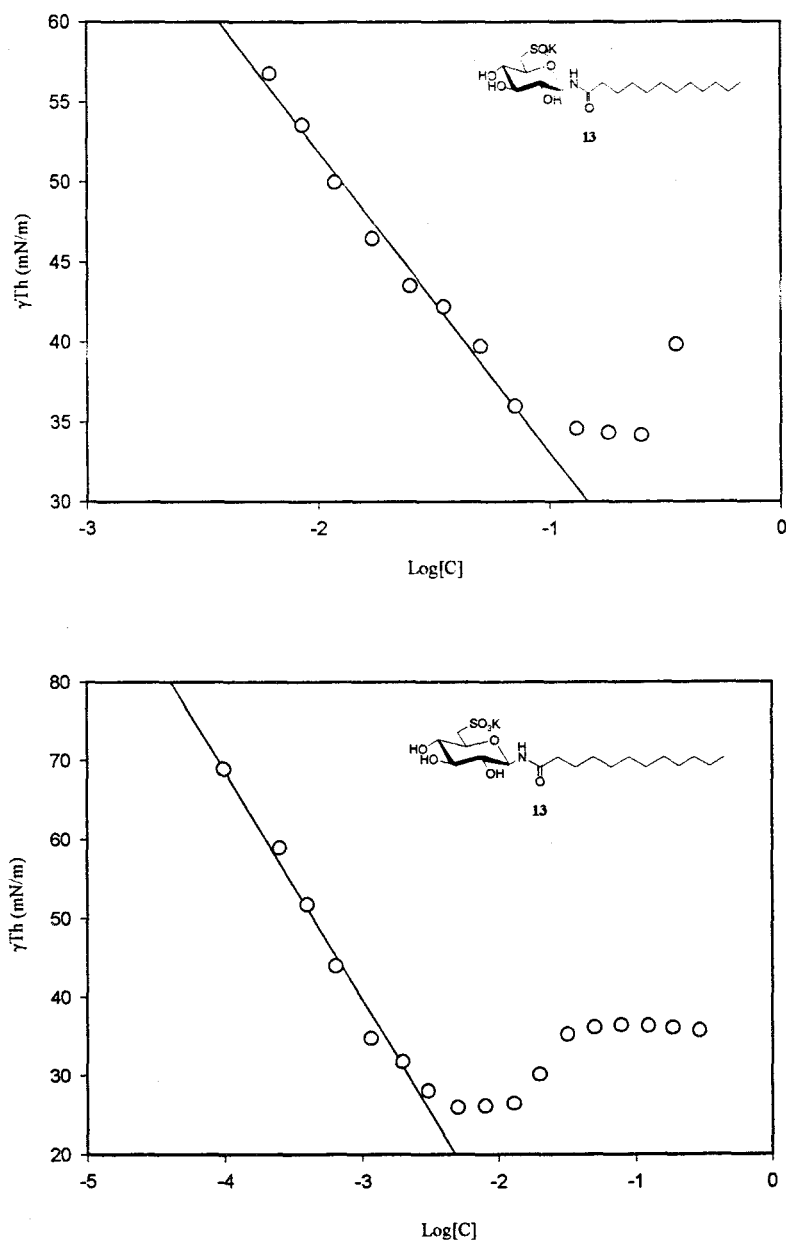
Tensión Superficial ( $\gamma$ ) vs  $\text{Log}[C]$  para 12 y 13

Figura 7

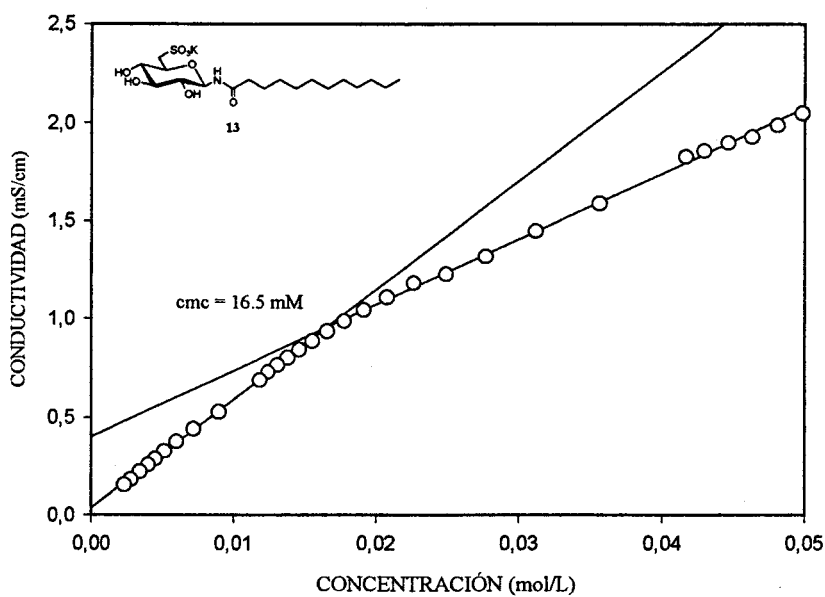
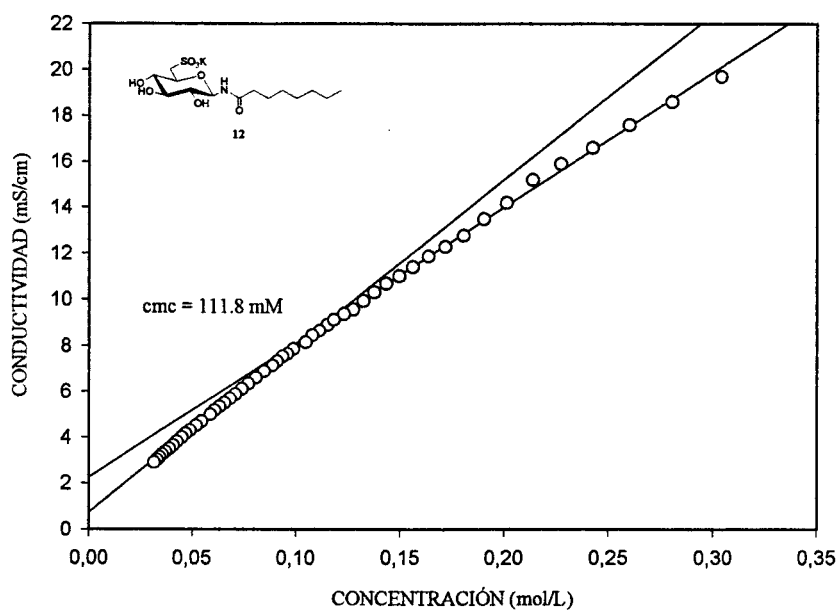
Conductividad  $\kappa$  vs Concentración para 12 y 13

Figura 8



### 5.3. Referencias

- [1] J.-H. Fuhrhop, D. Fritsch, *Acc. Chem. Res.*, **1986** (19) 130-137.
- [2] G.H. Escamilla, G.R. Newkome, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994** (33) 1937-1940.
- [3] D. Lafont, P. Boullanger, Y. Chevalier, *J. Carbohydr. Chem.*, **1995** (14) 533-550.
- [4] M. Masuda, T. Shimizu, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998** (17) 405-416.
- [5] C. Prata, N. Mora, A. Polidori, J.-M. Lacombe, B. Pucci, *Carbohydr. Res.*, **1999** (321) 15-23.
- [6] M. Masuda, T. Shimizu, *Carbohydr. Res.*, **2000** (326) 56-66.
- [7] H.A. van Doren, E. Smits, J.M. Pestman, J.B.F.N. Engberts, R.M. Kellogg, *Chem. Soc. Rev.*, **2000** (29) 183-199.
- [8] K. Kameyama, T. Takagi, *J. Colloid and Interface Science*, **1990** (137) 1-10.
- [9] S. Tolle, T. Zuberi, S. Zuberi, W. Warisonoichaoen, M.J. Lawrence, *J. Pharm. Sci.*, **2000** (89) 798-806.
- [10] X. Xu, Y. Wang, A.I. Constantinou, M. Stacewicz-Sapuntzakis, P.E. Bowen, R.B. van Breemen, *Lipids*, **1999** (34) 1031-1036.
- [11] O. López, M. Cocera, J.L. Parra, A. de la Maza, *Colloids Surf., A*, **2000** (162) 131-140; *Chem. Abstr.* **2000** (132) 204619.
- [12] T.-S. Choi, Y. Shimizu, H. Shirai, K. Hamada, *Dyes Pigm.*, **2000** (45) 145-152; *Chem. Abstr.* **2000** (133) 90720.
- [13] D. Liu, J. Ma, H. Cheng, Z. Zao, *Colloids Surf., A*, **1998** (43) 59-68; *Chem. Abstr.* **1999** (130) 144490.
- [14] O.A. el Seoud, L.P. Novaki, *Prog. Colloid Polym. Sci.*, **1998** (109) 42-48; *Chem. Abstr.* **1998** (129) 127485.
- [15] C.V. Stevens, K. Booten, I. M.-A. Laquiere, L. Daenekindt, *Patente Europea* EP 964054 A1 (Dic. 1999); *Chem. Abstr.* **2000** (132) 37278.

- [16] K.A. Wilk, R. Pozniak, A. Sokolowski, *J. Surfactants Deterg.*, **2000** (3) 207-211; *Chem. Abstr.* **2000** (133) 32079.
- [17] O. Rhode, H.-C. Raths, *Patente Alemana DE* 19645189 A1 7 (Mayo 98); *Chem. Abstr.* **1998** (128) 323164.
- [18] J. Augé, N. Lubin-Germain, *J. Carbohydr. Chem.*, **2000** (19) 379-392.
- [19] C. Prata, N. Mora, J.-M. Lacombe, J.-C. Maurizis, B. Pucci, *Carbohydr. Res.*, **1999** (321) 4-14.
- [20] D. Plusquellec, C. Brenner-Hénaff, P. Léon-Ruaud, S. Duquenoy, M. Lefeuvre, H. Wróblewski, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994** (13) 737-751.
- [21] S.A. Galema, J.F.B.N. Engberts, H.A. van Doren, *Carbohydr. Res.*, **1997** (303) 423-434.
- [22] H.W.C. Raaijmakers, B. Zwanenburg, G.J.F. Chittenden, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1994** (113) 79-87.
- [23] K. Shinoda, *Patente Japonesa JP* 2000191409 A2 11 (Jul. 2000); *Chem. Abstr.* **2000** (133) 85588.
- [24] H. Touma, H. Sakurai, *Patente Japonesa JP* 2000178475 A2 27 (Jun. 2000); *Chem. Abstr.* **2000** (133) 60161.
- [25] T. Saito, K. Hayashi, *Patente Japonesa JP* 2000256155 A2 19 (Sep. 2000); *Chem. Abstr.* **2000** (133) 242469.
- [26] V.G. Yadav, J.R. Vyas, *Spec. Chem.*, **1999** (19) 244-248; *Chem. Abstr.* **2000** (132) 182345.
- [27] A. Lubineau, J. Augé, B. Drouillat, *Carbohydr. Res.*, **1995** (266) 211-219.
- [28] M. Chevalier en "Physicochimie des Surfaces et Interfaces", École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lyon, Université Lyon-1, Lyon, Francia, **1996**.

## **6. ESTUDIOS DE INHIBICIÓN ENZIMÁTICA**

## 6. ESTUDIOS DE INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

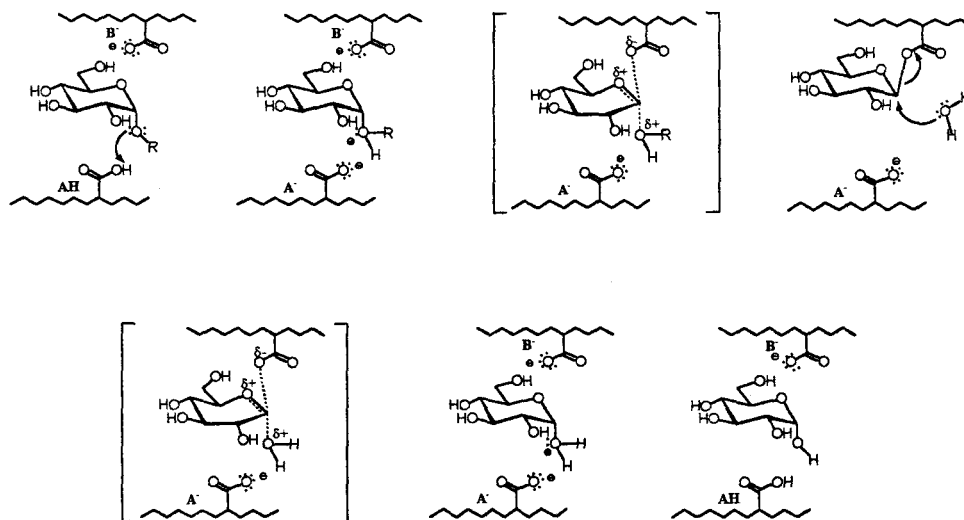
### 6.1. Introducción y antecedentes

Las glicosidasas son una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace glicosídico de carbohidratos. Se encuentran involucradas en numerosos procesos biológicos como por ejemplo la digestión, donde enzimas como la amilasa, la maltasa y la lactasa son responsables de la degradación de polisacáridos y oligosacáridos a monosacáridos que pueden ser absorbidos por la sangre. Además, la deficiencia de estas enzimas da lugar a ciertas enfermedades:<sup>1,2</sup> genéticas (esfingolipidasas), enfermedad de Gaucher ( $\beta$ -glicosidasas) y enfermedad de Tay-Sachs ( $\beta$ -*N*-acetilhexosaminidasa). Las glicosidasas y glicosil transferasas son enzimas clave en la biosíntesis y procesado de glicoproteínas, que son moléculas involucradas en procesos de reconocimiento (interacciones célula-célula, huésped-patógeno) y en el control de mecanismos biológicos. En consecuencia, toda sustancia que inhiba su acción puede ser agente antibacteriano, antiviral, antitumoral, antidiabético, antihiperglicémico o antiinflamatorio potencial.<sup>2-4</sup> También son importantes en otro gran número de aplicaciones,<sup>5</sup> particularmente biotecnológicas, como la degradación enzimática de celulosa o el uso de xilanasas en los procesos de blanqueo de la madera.

Las glicosidasas se clasifican como *exoglicosidasas* o *endoglicosidasas* según actúen sobre el extremo no reductor de un oligo o polisacárido o en otro lugar de la molécula, aunque atendiendo a la configuración anomérica del enlace glicosídico, pueden ser clasificadas como *enzimas de inversión* o de *retención*, según ocurra la inversión o retención neta de la configuración, en este último caso, generalmente tras una doble inversión.

Los mecanismos de hidrólisis enzimática han sido estudiados en detalle a lo largo de las últimas décadas con el fin de comprender el papel catalítico de las glicosidasas y de diseñar inhibidores selectivos y altamente eficaces. Dicho estudio puede ofrecer información sobre el sitio activo de la enzima así como ayuda en el diseño y búsqueda de nuevos fármacos.

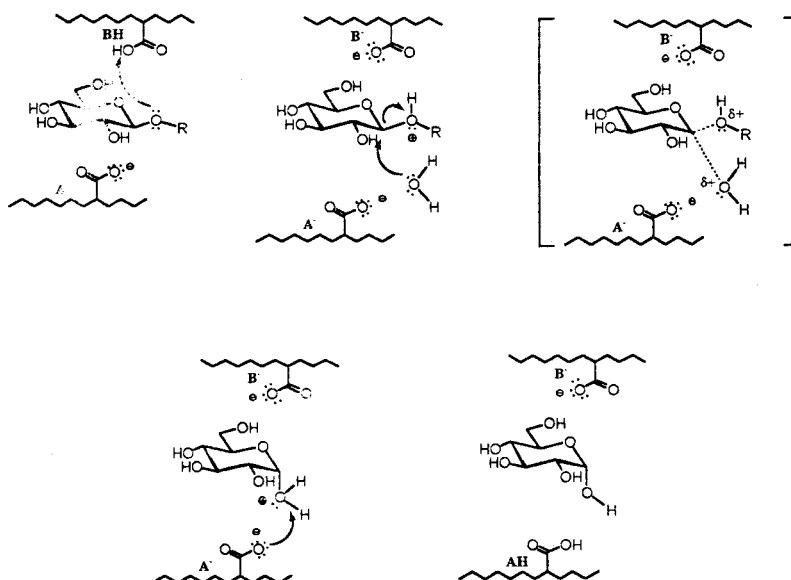
El mecanismo de hidrólisis de enlaces glicosídicos catalizado por enzimas fue propuesto por primera vez por Koshland<sup>6</sup> (1953). En el esquema 51 se muestra un mecanismo aceptado actualmente para las enzimas de retención.



Mecanismo de hidrólisis de enzimas de retención

### Esquema 51

En el caso de las enzimas de inversión se cree que tiene lugar un solo proceso de inversión, en el que una molécula de agua efectúa el desplazamiento directo sobre el centro anomérico (esquema 52).



Mecanismo de hidrólisis de enzimas de inversión

**Esquema 52**

En ambos mecanismos intervienen un par de grupos carboxilo de los aminoácidos glutámico y/o aspártico. En el caso de enzimas de inversión, uno de los grupos actúa como ácido y el otro como base, mientras que en el caso de enzimas de retención, uno actúa primero como ácido y luego como base, y el otro inicialmente como nucleófilo y luego como grupo saliente. En ambas clases de enzimas la hidrólisis transcurre a través de un estado de transición con un marcado carácter de ión oxocarbenio, mostrándose la máxima actividad enzimática en una región de pH en donde un grupo carboxilo está protonado y el otro está ionizado.<sup>7</sup>

Al diseñar inhibidores de glicosidasas se buscan moléculas que presenten analogía con productos naturales<sup>8,9</sup> que hayan mostrado actividad como inhibidores de glicosidasas y/o semejanza con el ión oxocarbenio que se

desarrolla en el estado de transición. Así, son inhibidores de glicosidasas los compuestos con estructura plana<sup>10</sup> con forma de semisilla o sobre, como por ejemplo lactonas, amidinas y pirrolidinas, que imitan al ión oxocarbenio.

Los compuestos no planos,<sup>11</sup> con átomos tetraédricos, pueden ser inhibidores si poseen átomos susceptibles de ser protonados, como la nojirimicina o la castanospermina, debiéndose la inhibición a las interacciones carga-carga con la enzima.

El carácter de inhibidor enzimático de un determinado compuesto depende de la forma y la carga del inhibidor y la presencia de otros grupos que puedan favorecer las interacciones electrostáticas o de tipo Van der Waals con la enzima, ya que el inhibidor debe unirse a la enzima con preferencia a que ésta se una al sustrato.

## 6.2. Discusión de los Resultados

Se ha realizado un estudio de la capacidad inhibitoria de los *C*-sulfoaminopolióles **30**, **31** y **34** y del *C*-sulfoglucosilamida **12**.

Las 25 enzimas comerciales empleadas en el estudio (Oxford Glycosystem, Sigma Chemical Co., Boehringer Mannheim) fueron  $\alpha$ -L-fucosidasas (de epididimo de buey y placenta humana),  $\alpha$ -galactosidasas (de granos de café, hígado de buey, *Aspergillus Niger*, *Aspergillus Orizae* y "jack beans"),  $\alpha$ -glucosidasas (maltasa de levadura, maltasa de arroz e isomaltasa de levadura de pan), amiloglucosidasas (*Aspergillus Niger* y *Rhizopus mold*),  $\beta$ -glucosidasas (de almendra y *Caldocellum saccharolyticum*),  $\alpha$ -manosidasas (de "jack beans" y almendra),  $\beta$ -manosidasas (de *Helix Pomatia*),  $\beta$ -xilosidasa (de

*Aspergillus Niger*),  $\alpha$ -N-acetilgalactosaminidasa (de hígado de pollo) y  $\beta$ -N-acetilglucosaminidasas (de "jacks beans" y epididimo de buey A).

Todos los ensayos se han realizado en colaboración con el profesor Pierre Vogel del Instituto de Química Orgánica de la Universidad de Lausana (Suiza).

Las enzimas fueron tratadas siguiendo el método descrito por Saul y col.<sup>12</sup> con el *p*-nitrofenilglicósido apropiado (Sigma). El ensayo típico enzimático (volumen final 0.1 mL) contiene entre 0.01 y 0.05 U/mL (1U = unidad de enzima que libera 1  $\mu$ mol de glicósido por minuto del *p*-nitrofenilglicósido) y una disolución acuosa 5mM del *p*-nitrofenilglicósido apropiado tamponado al pH óptimo de la enzima.

La enzima y el inhibidor fueron preincubados durante 5 minutos a temperatura ambiente y la reacción empezó tras la adición del sustrato. Después de 20 minutos de incubación a 37 °C (45 °C para las aminoglucosidasas), la reacción se detuvo por adición de 0.25 mL de disolución tampón 0.2 M de borato a pH 9.8. El *p*-nitrofenolato formado fue medido por espectroscopía de absorción visible a 410 nm. Bajo estas condiciones, el *p*-nitrofenolato liberado conduce a valores de densidad óptica que varían linealmente con el tiempo de reacción y la concentración de la enzima.

De los cuatro compuestos ensayados, los *C*-sulfoaminopoliolés **30**, **31** y **34** no han mostrado actividad inhibitora frente a ninguna de las enzimas estudiadas, mientras que la *C*-sulfoglucosilamida **12** presenta una marcada actividad inhibitora frente a las  $\beta$ -galactosidasas de hígado de buey (70%) y "jack beans" (62%), y pequeña frente a la  $\beta$ -glucosidasa de *Caldocellum*



*saccharolyticum* (38%) y la  $\beta$ -N-acetilglucosaminidasa de epididimo de buey A (46%) (tabla 27).

**Tabla 27:** Actividad inhibitoria de varios compuestos sintetizados en esta tesis a concentración 1 mM frente a las enzimas que se indican.

	30	31	34	12
$\beta$ -galactosidasa de hígado de buey	0	0	0	70% IC <sub>50</sub> : 400 $\mu$ M
$\beta$ -galactosidasa de "jack beans"	0	0	0	70% IC <sub>50</sub> : 400 $\mu$ M
$\beta$ -glucosidasa de <i>Caldocellum saccharolyticum</i>	0	0	0	38%
$\beta$ -N-acetilglucosaminidasa de epididimo de buey	0	0	0	46%

### 6.3. Referencias

- [1] R.A. Dwek, *Chem. Rev.*, **1996** (96) 683-720.
- [2] T. Kolter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997** (18) 1955-1959.
- [3] a) A. Varki, *Glycobiology*, **1997** (3) 97-130; b) P.P. Croker, T. Feizi, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1996** (6) 697-691; c) K.W. Moremen, R.B. Trimble, A. Herscovics, *Glycobiology*, **1994** (4) 1113-1125; d) A. Lal, P. Panng, S. Kalelkar, P.A. Romero, K.W. Moremen, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **1998** (8) 981-995 y referencias contenidas.
- [4] a) M. Hendrix, C.-H. Wong, *Pure Appl. Chem.*, **1996** (68) 2081-2087; b) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, **1996** (29) 340-347; c) F. Lapierre, K. Holme, C. Lam, R.J. Tressler, N. Storm, J. Wee, R.J. Stack, J. Castellot, D.J. Tyrell, *Glycobiology*, **1996** (6) 355-366; d) M. Bols, *Acc. Chem. Res.*, **1998** (31) 1-8; e) M. Izumi, Y. Shuhara, Y. Ichikawa, *J. Org. Chem.*, **1998** (63) 4811-4816 y referencias contenidas.
- [5] Ullmanns, *Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH **1987** vol. A9, pp. 341-350.
- [6] D.E. Koshland, *Biol. Rev.*, **1953** (28) 416-430.
- [7] S.G. Withers, *Pure Appl. Chem.*, **1995** (67) 1673-1682.
- [8] T.D. Heightman, A.T. Vasella, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999** (38) 750-770 y referencias contenidas.
- [9] A. Brandi, S. Cicchi, F.M. Cordero, B. Frignoli, A. Goti, S. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.*, **1995** (60) 6806-6812.
- [10] a) B. Ganem, G. Papandreou, *J. Am. Soc.*, **1991** (113) 8984-8985; b) G. Papandreou, M.K. Tong, B. Ganem, *J. Am. Soc.*, **1993** (115) 11682-11690; c) M.K. Tong, G. Papandreou, B. Ganem, *J. Am. Soc.*, **1990** (112) 6137-6139; d) R. Hoos, A.B. Naughton, W. Thiel, A. Vasella, W. Weber, K. Rupitz, S.G. Withers, *Helv. Chim. Acta*, **1993** (76) 2666-2686; e) A.K. Gorver, D.D. MacMurchie, R.J. Cushley, *Biochim. Biophys. Acta*, **1977**

- (482) 98-108; g) J.J. Distler, G.W. Jourdian, *Biochim. Biophys. Acta*, **1977** (178) 631-643.
- [11] a) G. Legler, E. Bieberich, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1988** (260) 437-442; b) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1990** (48) 333-335; c) Y. Ichikawa, Y. Igarashi, M. Ichikawa, Y. Suhara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998** (120) 3007-3018; d) G. Legler, S. Pohl, *Carbohydr. Res.*, **1986** (155) 119-129; e) Y. Ichikawa, Y. Igarashi, *Tetrahedron Lett.*, **1995** (36) 4585-4586; f) N. Asano, A. Kato, H. Kizu, K.M. Atsui, R.C. Griffiths, M.G. Jones, A.A. Watson, R.J. Nash, *Carbohydr. Res.*, **1997** (304) 173-178.
- [12] R. Saul, J.P. Chambers, R.J. Molyneux, A.D. Albein, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1983** (221) 593-597.

## **7. PARTE EXPERIMENTAL**

## **7.1. MÉTODOS GENERALES**

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1. MÉTODOS GENERALES

Los *puntos de fusión* se han medido en un aparato Gallenkamp MFB-595 o en un Electrothermal y están sin corregir.

La *rotación óptica* se ha medido en un espectropolarímetro Perkin-Elmer modelo 241 MC, empleando la línea D de emisión del sodio ( $\lambda$  598 nm) en celdas de 1 cm o 1 dm a una temperatura entre 20 y 30 °C y utilizando como disolventes los que se indican en cada caso.

Los *análisis elementales* se han realizado en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona), el Instituto de Investigaciones Químicas de la Cartuja (Sevilla) y en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla.

La *cromatografía de capa fina* (c.c.f.) se ha utilizado como método cualitativo analítico para controlar las reacciones durante su desarrollo y comprobar la pureza de los productos obtenidos. Se han empleado láminas de aluminio comerciales recubiertas de gel de sílice (Merck 60 F<sub>254</sub>) de 0.2 mm de espesor. Con fines preparativos se han utilizado placas de vidrio de 20 x 20 cm recubiertas de gel de sílice (Merck HF<sub>254</sub>) de 0.5 mm de grosor. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.

Los reveladores han sido: luz ultravioleta de 254 nm, vapores de yodo (introduciendo las placas en tanques que contenían yodo sublimado), ácido sulfúrico al 10% en etanol, revelador de ninhidrina (ninhidrina al 0.1% en

etanol de 96°) y revelador de Mostain (5 g de molibdato amónico tetrahidratado y 0.1 g de sulfato cérico-amónico en 100 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%).

Para  *cromatografía en columna* se ha empleado como fase estacionaria gel de sílice 60 (Merck) (tamaño de partícula 0.040-0.063 mm) y como eluyentes los que se indican en cada caso.

Para la  *cromatografía de filtración sobre gel* se ha utilizado Biogel P-2 (Biorad) (rango de fraccionamiento: 100 a 1800 Daltons). Se ha usado con fines preparativos una columna de 47 x 3.5 cm. Como eluyente se ha usado una mezcla de agua-metanol 1:1 desgasificada previamente a vacío de trompa de agua. El flujo fue de 12-14 mL/h y estuvo controlado por una bomba peristáltica (Pharmacia LKB P-1). Las muestras se han disuelto en el mismo eluyente y recogido en fracciones de 5.5 mL en un colector automático Büchi 684. El seguimiento de las fracciones se realizó por c.c.f. analítica.

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN se han registrado en espectrómetros Bruker AMX 300 y Bruker AMX 500. Se han empleado como disolventes CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, MeOH-*d*<sub>4</sub> y D<sub>2</sub>O. Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el tetrametilsilano (δ=0) o calibrando respecto a las señales del disolvente. Los valores de constante de acoplamiento (*J*) se dan en Hz.

La asignación de las señales de <sup>1</sup>H RMN se ha facilitado mediante experiencias de intercambio isotópico con óxido de deuterio y por experimentos de correlación homonuclear 2D COSY (Correlated Spectroscopy). La asignación de señales de <sup>13</sup>C RMN se completó mediante el empleo de técnicas de correlación 2D HETCOR (Heteronuclear Correlated Spectroscopy). En

algunos casos ha sido de gran ayuda el registro de espectros a alta temperatura (60 y 90 °C).

El aspecto y la multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), h (heptete), m (multiplete), dd (doblete de doblete), ddd (doble doblete de doblete), td (triplete de doblete), etc. Se ha utilizado la abreviatura b para indicar señales anchas. Así, bd significa doblete ancho.

Los *espectros de infrarrojo* (IR) se han registrado en un espectrofotómetro FT-IR BOMEM MB-120. Se ha utilizado la técnica de pastilla de bromuro potásico seco, conteniendo aproximadamente el 1% de la muestra.

Los *espectros de masas* se han realizado en espectrómetros Kratos MS 80 RFA y Micromass AutoSpeQ. Las diferentes experiencias realizadas en cada uno de estos aparatos fueron:

*Equipo Kratos MS 80 RFA*

- Ionización por bombardeo con átomos rápidos (FAB, "Fast Atom Bombardment", modo positivo). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón de gas. El voltaje acelerador en la fuente fue de 4 kV, la corriente de ionización de 1 mA y la presión de  $2 \cdot 10^{-4}$  mBar. Se utiliza yoduro sódico como iniciador de iones y glicerol, tioglicerol o alcohol nitrobenílico como matriz. La resolución fue de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) para velocidades de barrido de 3 o 10 s/dec. respectivamente. Las muestras se introducen disueltas en agua, dimetilsulfóxido, metanol o en cloroformo según su solubilidad. En FAB de alta resolución (HR-FAB) se han empleado CsI y RbI como iniciadores de iones.



- Ionización química (CI, "Chemical Ionization") a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a un presión de 0.8 bar, corriente de 500  $\mu$ A, voltaje de acelerador de 4 u 8 kV, resolución 1000 (definición del 10% valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

*Equipo Micromass AutoSpeQ:*

- Ionización química (CI, "Chemical Ionization") a 150 eV, usando como gas reactivo metano e isobutano a un presión de 0.8 bar, corriente de 500  $\mu$ A, voltaje de acelerador de 8 kV, resolución 10000 (definición del 5% valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

## **7.2. PRODUCTOS COMERCIALES**

**Productos Comerciales**

Acetato potásico (FLUKA)  
Acetato sódico (PANREAC)  
Acetato de tetrabutilamonio (SIGMA-ALDRICH)  
Acetona (PROLABO)  
Ácido acético (PANREAC y MERCK)  
Ácido clorhídrico 35% (PANREAC)  
Anhídrido acético (PANREAC)  
Bencilamina (FLUKA)  
Benzaldehído (MERCK)  
*N*-Bromosuccinimida (MERCK)  
Butanona (PROLABO y PANREAC)  
Butilamina (MERCK)  
Carbonato sódico (PANREAC)  
Catalizador de Pd disperso al 10% en carbón activo (SIGMA-ALDRICH)  
Cloroformiato de etilo (MERCK)  
Cloruro de benzoilo (MERCK)  
Cloruro de decanoilo (MERCK)  
Cloruro de dodecanoilo (MERCK)  
Cloruro de hexanoilo (MERCK)  
Cloruro de hierro (III) anhidro (MERCK)  
Cloruro de octanoilo (MERCK)  
Cloruro de sulfurilo (MERCK)  
Cloruro de tosilo (MERCK)  
Cloruro de zinc (II) (PANREAC)  
Decilamina (MERCK)

Diclorometano (PROLABO)  
Dietilamina (FLUKA)  
Dimetilformamida (PANREAC)  
Dimetilsulfóxido (FLUKA)  
Disulfuro de carbono (MERCK)  
Dodecilamina (MERCK)  
Etanol 96° (PANREAC)  
Etanol absoluto (PANREAC)  
D-Galactosa (FLUKA)  
D-Glucosa (MERCK)  
D-Glucosamina hidrocloreto (FLUKA)  
Hidrógenocarbonato sódico (PANREAC)  
Hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (MERCK)  
Hidróxido de bario (PANREAC)  
Hidróxido potásico (FLUKA)  
Hidróxido sódico (PANREAC)  
Hidróxido de tetrabutilamonio (FLUKA)  
Isopropanol (PANREAC y PROLABO)  
1,2-*O*-Isopropilideno- $\alpha$ -D-glucofuranosa (SIGMA-ALDRICH)  
D-Manosa (CARLO ERBA)  
Metanol (PROLABO)  
Octilamina (MERCK)  
Peróxido de hidrógeno 33%(p/v) (PANREAC)  
Piridina (PANREAC)  
Resina Amberlite IR-120(H<sup>+</sup>) (FLUKA)  
Resina Amberlite IRA-400(Cl<sup>-</sup>) (BDH)  
Sulfato magnésico (PANREAC)  
Sulfito potásico (FLUKA)  
Sulfito sódico (MERCK)

Taurina (MERCK y FLUKA)

Tetracloruro de carbono (PANREAC)

Tioacetato sódico (FLUKA)

Tolueno (PANREAC)

Trietilamina (FLUKA)

### **7.3. SECADO DE DISOLVENTES Y REACTIVOS**

### 7.3. SECADO DE DISOLVENTES Y REACTIVOS

#### *Acetona*

Se añade permanganato potásico y se calienta a reflujo hasta que el color violeta se mantiene. La acetona así tratada se filtra y seca sobre carbonato potásico anhidro. Se vuelve a destilar bajo atmósfera de argón, recogiendo la acetona sobre tamiz molecular de 4 Å recién activado.

#### *Diclorometano*

Se seca el disolvente comercial sobre cloruro cálcico escariforme y a continuación se destila sobre hidruro de calcio bajo atmósfera de argón, recogiendo el diclorometano sobre tamiz molecular de 4 Å recién activado.

#### *Piridina*

Se calienta a reflujo sobre hidróxido de potasio durante 1 h y a continuación se destila con columna de fraccionamiento.

#### *Cloruro de zinc*

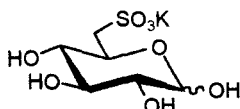
El producto se funde en un crisol y se mortura una vez solidificado para su uso inmediato.

#### **7.4. MATERIAS PRIMAS**



## 7.4. MATERIAS PRIMAS

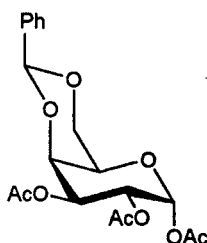
### 7.4.1. 6-Desoxi-6-C-sulfo-D-glucopiranososa, sal potásica (66)



Se prepara según un método similar al descrito por A.B. Roy y M. Hewlins:<sup>1</sup> A una disolución de 1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofuranosa (2.0 g, 9.09 mmol) en 10 mL de piridina enfriada en un baño de hielo-sal, se añade agitando cloruro de tosilo (1.73 g, 9.09 mmol). La reacción se deja estar una noche a esa temperatura. Se vierte sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato sódico saturado y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El bruto se disuelve en 40 mL de alcohol etílico y se le añade una disolución de sulfito sódico (2.08 g, 16.5 mmol) en 40 mL de agua destilada. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. La disolución se concentra hasta aproximadamente un tercio del volumen original y el sólido precipitado se elimina por filtración. El filtrado se pasa por una columna de resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) (40 mL) recogiendo la fracción de pH ácido. La disolución se concentra a sequedad y el aceite espeso resultante se disuelve en agua destilada y se concentra repetidas veces para eliminar el SO<sub>2</sub>. El crudo se disuelve en agua y se lleva a pH neutro con hidróxido de bario. Después de dejar reposar una noche se filtra el sólido precipitado y se lava repetidas veces con agua. El filtrado y lavados se concentran a sequedad. El sólido se pulveriza y trata con etanol a reflujo (2 x 75 mL). El residuo sólido se vuelve a disolver en agua y se pasa de nuevo por una columna de resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>). La fracción de pH ácido se neutraliza con una disolución de hidróxido potásico 0.1M. La

disolución se concentra hasta aproximadamente unos 25 mL y se añade goteando y con agitación a 450 mL de etanol enfriado a 0 °C. Tras dejar estar una noche en el frigorífico se decanta el líquido y el sólido precipitado se lava con etanol (2 x 30 mL). Se disuelve en agua el sólido y se liofiliza, para dar **66** como espuma de color pardo. Rendimiento: 1.58 g, 50%.

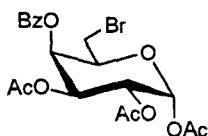
#### 7.4.2. *1,2,3-tri-O-Acetil-4,6-O-bencilidén- $\alpha$ -D-galactopiranososa (288)*



Se prepara según el método descrito por E.G. Gros y V. Deulofeu.<sup>2</sup> A una mezcla de D-galactosa (6.5 g) y 15 mL de benzaldehído se añade 5 g de cloruro de zinc recién fundido. La suspensión resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente y tras unas horas se añaden 20 mL extra de benzaldehído, y la agitación se mantiene hasta completar 24 h. Pasado este tiempo se extrae con cloruro sódico saturado (4 x 15 mL). La fase acuosa se alcaliniza con una disolución de carbonato sódico al 10%. El precipitado resultante se filtra y las aguas madres se extraen con hexano (2 x 100 mL). La fase acuosa se concentra a sequedad y el sólido resultante se extrae con acetato de etilo a reflujo (4 x 125 mL). La fase orgánica se seca y concentra a sequedad y el crudo se disuelve en 20 mL de piridina a la que se añaden 10 mL de Ac<sub>2</sub>O tras enfriar a 0 °C. Se deja una noche en el frigorífico agitando ocasionalmente. Se vierte sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato sódico saturado y agua, se seca

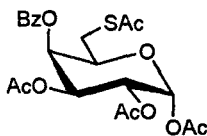
sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El producto se recristaliza de metanol. Rendimiento: 2.3 g, 16%.

**7.4.3. 1,2,3-tri-O-Acetil-4-O-benzoil-6-bromo-6-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa (289)**



Se prepara según el método descrito por A. Yeagley, A.J. Benesi y M. Miljkovic:<sup>3</sup> A una disolución de 1,2,3-tri-O-acetil-4,6-di-O-bencilidén- $\alpha$ -D-galactopiranososa **288** (1.77 g, 12.68 mmol) en 35 mL de CCl<sub>4</sub> seco, se añade carbonato bórico (1.77 g) y *N*-bromosuccinimida (0.88 g, 4.96 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. Tras dejar enfriar, se filtran los sólidos en suspensión y se lavan con diclorometano. La fase orgánica se concentra a sequedad para dar **270** como aceite espeso que se usa sin purificar. Rendimiento: 2.08 g, 98%.

**7.4.4. 1,2,3-tri-O-Acetil-6-S-acetil-4-O-benzoil-6-tio- $\alpha$ -D-galactopiranososa (162)**

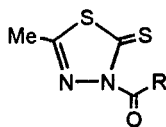


Se prepara según el método descrito por A. Yeagley, A.J. Benesi y M. Miljkovic:<sup>3</sup> A una disolución de 1,2,3-tri-O-acetil-4-O-benzoil-6-bromo-6-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa **289** (1.0 g, 2.11 mmol) en 5 mL de DMSO seco se

añade tioacetato potásico (1.0 g, 8.76 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo se añaden 150 mL de salmuera y se extrae con diclorometano (2 x 100 mL). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-Hexano, 1:4 a 1:2) para dar **149** como aceite espeso amarillo. Rendimiento: 0.69 g, 70%.

#### 7.4.5. *3-Acil-2,3-dihidro-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tionas* (169 - 171).

*Método general:*



Se prepara según el método descrito por K. Baczko y D. Plusquellec:<sup>4</sup> A una suspensión agitada de 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol (2.37 g, 18 mmol) en 40 mL de diclorometano enfriado a 0 °C, se añade trietilamina (2.8 mL, 20 mmol). Una vez que todo el sólido se ha disuelto se añade lentamente una disolución del cloruro de ácido (20 mmol) en 10 mL de diclorometano. Se agita a 0 °C durante 6 h y a continuación la reacción se lava con ácido clorhídrico 1M (2 x 10 mL), bicarbonato sódico saturado (3 x 20 mL) y agua destilada (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. Los productos se usan sin purificar. Se han preparado los siguientes compuestos:

##### 7.4.5.1. *2,3-Dihidro-5-metil-3-octanoil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona* (169)

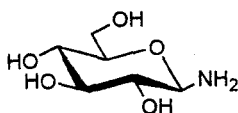
Rendimiento: 4.41 g, 95%.

**7.4.5.2. 3-Decanoil-2,3-dihidro-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona (170)**

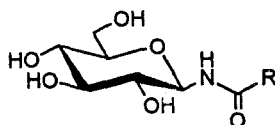
Rendimiento: 4.36 g, 85%.

**7.4.5.3. 2,3-Dihidro-3-dodecanoil-5-metil-3-1,3,4-tiadiazol-2-tiona (171)**

Rendimiento: 4.40 g, 78%.

**7.4.6.  $\beta$ -D-glucopiranosilamina (290)**

Se prepara según el método descrito por Ling y Nanji.<sup>5</sup> A una suspensión de D-glucosa (50.0 g, 277.8 mmol) en metanol superseco (100 mL) enfriada a 0 °C, se burbujea con amoníaco hasta total disolución. La mezcla de reacción se deja estar a 0 °C durante un mes, apareciendo un sólido blanco que se filtra y lava con etanol. Rendimiento: 60.0 g, 60%.

**7.4.7. N-Acil- $\beta$ -D-glucopiranosilaminas (167 – 168). Método general:**

Se prepara según el método descrito por D. Plusquellec y cols.<sup>6</sup> A una disolución de  $\beta$ -D-glucopiranosilamina 271 (1.00 g, 5.59 mmol) en 5 mL de agua destilada se añade lentamente y con vigorosa agitación una disolución de 3-ácil-2,3-dihidro-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona (6.71 mmol) en 10 mL de

acetona y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El procesado de la reacción depende de la longitud de la cadena y se describe en cada caso.

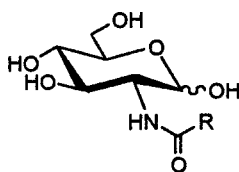
#### 7.4.7.1. *N-Octanoil-β-D-glucopiranosilamina* (167)

Terminada la reacción, se lleva a sequedad la disolución y el bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 5:1 a 1:1). El producto se lava con acetona. Rendimiento: 0.80 g, 47%.

#### 7.4.7.2. *N-Dodecanoil-β-D-glucopiranosilamina* (168)

Terminada la reacción, se añaden 5 mL de acetato de etilo. Se agita vigorosamente y se dejan separar las dos fases. El sólido que queda en la interfase se filtra y las aguas madres se dejan estar en el frigorífico para dar una nueva cosecha de la amida. Se unen ambos sólidos y se lavan con acetato de etilo, éter etílico y acetona. Rendimiento: 1.70 g, 60%.

#### 7.4.8. *N-Acil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosas* (172 – 175). *Método general:*



Se han preparado según el método descrito por Onodera y cols.<sup>7</sup> A una disolución de hidrócloruro de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (5.0 g, 23.19 mmol) en hidróxido sódico 1M (25 mL) enfriada en baño de hielo-sal, se añade cloruro de acilo (30 mmol) e hidróxido sódico 1M (25 mL), en porciones y de manera

alternada, agitando vigorosamente y añadiendo agua destilada cuando el medio se hace muy espeso. Terminada la adición se agita durante una hora más y finalmente se deja estar en el frigorífico durante una noche. El sólido precipitado se filtra y lava con agua hasta que el filtrado no de positiva la reacción de cloruros. El ácido graso se elimina lavando repetidas veces con etanol y éter. Los productos se recristalizan de etanol.

**7.4.8.1. 2-Desoxi-2-hexanamido-D-glucopiranososa (172)**

Rendimiento: 1.93 g, 30%.

**7.4.8.2. 2-Desoxi-2-octanamido-D-glucopiranososa (173)**

Rendimiento: 3.54 g, 50%.

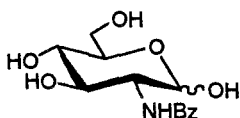
**7.4.8.3. 2-Decanamido-2-desoxi-D-glucopiranososa (174)**

Rendimiento: 4.10 g, 53%.

**7.4.8.4. 2-Desoxi-2-dodecanamido-D-glucopiranososa (175)**

Rendimiento: 4.86 g, 58%.

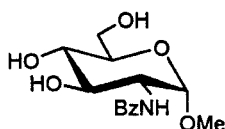
**7.4.9. 2-Benzamido-2-desoxi-D-glucopiranososa (291)**



Se prepara según un método similar al descrito por Onodera y cols.:<sup>7</sup> A una disolución de hidrócloruro de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (5 g, 22.5 mmol) y bicarbonato sódico (4.2 g, 50 mmol), se añade lentamente y agitando cloruro de benzoílo (3 mL, 25 mmol) a temperatura ambiente. Terminada la adición se

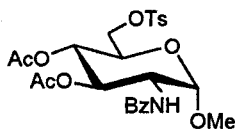
sigue agitando durante una hora y se deja estar la reacción una noche en el frigorífico. El sólido precipitado se filtra y lava con agua destilada fría, etanol y éter. El producto se recrystaliza de etanol. Rendimiento: 4.14 g, 80%.

#### 7.4.10. Metil 2-benzamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (269)



Se prepara según el método descrito por Gibbs y cols.:<sup>8</sup> Una mezcla de 2-benzamido-2-desoxi-D-glucosa **291** (5 g, 17.65 mmol) y resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) (10 g) en 70 mL de metanol se calienta a reflujo durante 24 h. Se filtra y lava la resina con metanol caliente. El filtrado y los lavados se unen y concentran a vacío hasta un tercio del volumen original y se filtra el glicósido cristalizado. Las aguas madres vuelven a tratarse con la resina otras 24 h para obtener una nueva cosecha del glicósido por el mismo procedimiento. Rendimiento: 3.4 g, 65%.

#### 7.4.11. Metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-O-tosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (270)

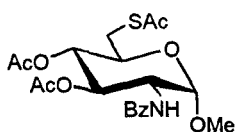


Se prepara según el procedimiento descrito por R. Khan y L. Hough:<sup>9</sup> A una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido **269** (1.5 g, 5.05 mmol) en 20 mL de piridina enfriada en un baño de hielo-sal se añade

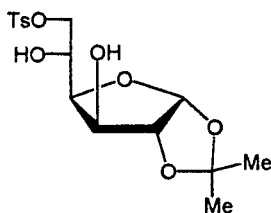


lentamente y con agitación una disolución de cloruro de tosilo (1.16 g, 6.06 mmol) en 10 mL de piridina. Tras una noche a esta temperatura se añaden 40 mL de anhídrido acético y la reacción se deja estar una noche a 0 °C. El crudo se vierte sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato sódico saturado y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. Rendimiento: 2.4 g, 90%.

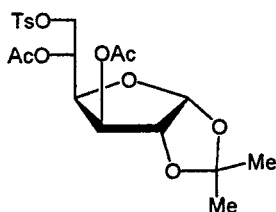
**7.4.12. Metil 3,4-di-O-acetil-6-S-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido (271)**



Se prepara según el método descrito por J.G. Fernández-Bolaños y cols.<sup>10</sup> A una disolución de metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-O-p-tosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido **270** (2 g, 3.73 mmol) en 40 mL de butanona se añade tioacetato potásico (0.59 g, 5.22 mmol) y se calienta a reflujo durante 4 h. Se filtran las sales y se lavan con acetona. El filtrado y los lavados se llevan a sequedad y el aceite espeso resultante se disuelve en diclorometano y se lava con agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El producto se recrystaliza de etanol. Rendimiento: 1.15 g, 70%.

7.4.13. 1,2-O-Isopropilidén-6-O-tosil- $\alpha$ -D-glucofuranosa (68)

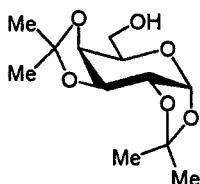
Se prepara según un procedimiento similar al descrito por J.M. García Fernández y cols.:<sup>11</sup> A una disolución de 1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofuranosa (1 g, 4.54 mmol) en 5 mL de piridina seca se añade a 0 °C cloruro de tosilo (866 mg, 4.54 mmol). La reacción se deja estar a -10 °C durante una noche, tras lo cual el crudo de reacción se vierte sobre agua-hielo. Se extrae con diclorometano (3x50 mL) y la fase orgánica se lava con HCl 1M, bicarbonato sódico saturado y finalmente con agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad la disolución. El derivado tosilado se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 60:1). Rendimiento: 811 mg, 48%.

7.4.14. 3,5-di-*O*-Acetil-1,2-*O*-isopropilidén-6-*O*-tosil- $\alpha$ -D-glucofuranosa (273)

A una disolución de **68** (634 mg, mmol) en 3 mL de piridina enfriada a 0 °C se añade 3 mL de anhídrido acético. Tras una noche de reacción a 5 °C se

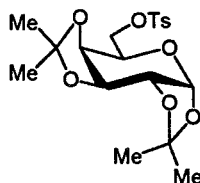
procesa como se ha descrito para **248**, dando **251** que se usa sin purificar. Rendimiento: 738 mg, 95%.

**7.4.15. 1,2:3,4-di-O-Isopropilidén- $\alpha$ -D-galactopiranososa (292)**



Se prepara según un procedimiento similar al descrito por D. Horton y cols.<sup>12</sup> A una suspensión agitada de D-galactosa anhidra (2.25 g, 12.5 mmol) en 50 mL de acetona seca, se añade sulfato de cobre (II) (5 g) y ácido sulfúrico concentrado (0.25 mL). Después de 24 h a temperatura ambiente se filtra sobre celita la mezcla de reacción y el filtrado se lleva a sequedad. El crudo se disuelve en metanol y se añade agitando y en porciones hidróxido de calcio hasta pH 7. Se filtran sobre celita las sales insolubles y se concentra a sequedad para dar **292** como aceite espeso, que se usa sin purificar. Rendimiento: 1.8 g, 55%.

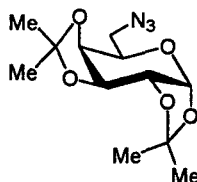
**7.4.16. 1,2:3,4-di-O-Isopropilidén-6-O-tosil- $\alpha$ -D-galactopiranososa (293)**



Se prepara según un procedimiento similar al descrito por W.A. Szarek y J.K.N. Jones:<sup>13</sup> A una disolución agitada de **292** (500 mg, 1.92 mmol) en 8

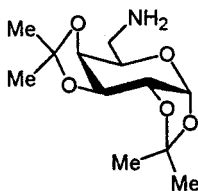
mL de piridina enfriada a 0 °C, se añade cloruro de tosilo (476 mg, 2.50 mmol). Terminada la adición se deja estar a temperatura ambiente durante 4 h. Se vierte sobre agua-hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato sódico saturado y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-Hexano, 1:5 a 1:3) para dar **293** como aceite espeso. Rendimiento: 602 mg, 76%.

7.4.17. *6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-galactopiranososa*  
(**294**)



Se prepara según un procedimiento similar al descrito por J.M. García Fernández y cols.:<sup>14</sup> A una disolución de **293** (500 mg, 1.20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añade azida sódica (157 mg, 2.41 mmol) y se calienta a 130 °C con agitación durante 8 horas. La disolución se concentra a sequedad y el bruto se disuelve en diclorometano (50 mL). Se extrae con salmuera (3 x 40 mL) y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a sequedad. El bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et<sub>2</sub>O-Hexano, 1:10) para dar **294** como sólido blanco. Rendimiento: 265 mg, 77%.

**7.4.18. 6-Amino-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-galactopiranososa (277)**



Se prepara según un procedimiento similar al descrito por W.A. Szarek y J.K.N. Jones:<sup>13</sup> A una disolución de **294** (400 mg, 1.40 mmol) en metanol (8 mL) se añade catalizador de paladio disperso al 10 % en carbón activo (100 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad para dar **277** como aceite espeso. Rendimiento: 327 mg, 90%.

**7.4.19. Alquil isotiocianatos grasos (218 - 219). Método General:**

Se prepara según un procedimiento similar al descrito por C. Tournaire-Arellano y cols.:<sup>15</sup> A una suspensión de la amina (20 mmol) en 25 mL de hidróxido sódico al 4% a 40 °C se añade CS<sub>2</sub> (1.3 mL, 24 mmol) gota a gota y con agitación. Después de 4 h se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se adiciona cloroformiato de etilo (1.9 mL, 20 mmol) lentamente y con agitación. Tras una hora se lleva a sequedad el bruto y se siembra en gel de sílice utilizando hexano. Después de 24 h se eluye el isotiocianato con hexano.

**7.4.19.1. Octilisotiocianato (218).** Rendimiento: 2.74 g, 80%.

**7.4.19.2. Dodecilisotiocianato (219).** Rendimiento: 3.76 g, 83%.

**7.4.20. Alquil  $\alpha,\omega$ -diisotiocianatos grasos (222 - 223). Método general:**

Se prepara según un procedimiento similar al descrito por C. Tournaire-Arellano y cols.:<sup>15</sup> A una suspensión de la diamina (20 mmol) en 45 mL de hidróxido sódico al 4% a 40 °C se añade CS<sub>2</sub> (2.66 mL, 44 mmol) gota a gota y con agitación. Después de 4 h se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se adiciona cloroformiato de etilo (3.8 mL, 40 mmol) lentamente y con agitación. Tras una hora se lleva a sequedad el bruto y se siembra en gel de sílice utilizando hexano. Después de 24 h se eluye el isotiocianato con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hexano, (1:3).

**7.2.20.1. 1,6-Diisotiocianatohexano (222)**

Rendimiento: 1.64 g, 41%.

**7.4.20.2. 1,12-Diisotiocianatododecano (223)**

Rendimiento: 2.16 g, 38%.

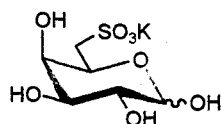
### 7.5. Referencias

- [1] A.B. Roy, M.J.E. Hewlins, *Carbohydr. Res.*, **1997** (302) 113-117.
- [2] E.G. Gros, V. Deulofeu, *J. Org. Chem.*, **1964** (29) 3647-3654.
- [3] D.A. Yeagley, A.J. Benesi, M. Miljković, *Carbohydr. Res.*, **1996** (289) 189-191.
- [4] K. Baczko, D. Plusquellec, *Tetrahedron*, **1991** (47) 3817-3828.
- [5] A.R. Ling, D.R. Nanji, *J. Chem. Soc.*, **1922** (121) 1682.
- [6] D. Plusquellec, C. Brenner-Hénaff, P. Léon-Rnaud, S. Duquenoy, M. Lefeuvre, H. Wróblewski, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994** (13) 737-751.
- [7] Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka, S. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956** (78) 4722-4724.
- [8] C.F. Gibbs, L. Hough, A.C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, **1965** (1) 290-296.
- [9] R. Khan, J. Hough, *Carbohydr. Res.*, **1972** (24) 141-146.
- [10] J.G. Fernández-Bolaños, J. Morales, S. García, M.J. Diáñez, M.D. Estrada, A. López-Castro, S. Pérez, *Carbohydr. Res.*, **1993** (248) 1-14.
- [11] J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, S. Maciejewski, J. Defaye, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996** (24) 2741-2742.
- [12] D. Horton, M. Nakadate, J. M. J. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, **1968** (7) 56-65.
- [13] W.A. Szarek, J.K.N. Jones, *Can. J. Chem.*, **1965** (43) 2345-2356.
- [14] J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J. Fuentes, *J. Org. Chem.*, **1993** (58) 5192-5199.
- [15] C. Tournaire-Arellano, S.Y. Hage, P. Vales, R. Caujolle, A. Sanon, C. Bories, P.M. Loiseau, *Carbohydr. Res.*, **1998** (314) 47-63.

## **7.6. NUEVOS PRODUCTOS**



## 7.6.1. 6-Desoxi-D-galactopiranososa-6-C-sulfonato, sal potásica (1)



A una disolución de 1,2,3-tri-*O*-acetil-6-*S*-acetil-4-*O*-benzoil-6-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa **149** (1.38 g, 2.96 mmol) en 15 mL de ácido acético glacial se añade acetato potásico (0.29 g, 2.96 mmol) y agua oxigenada al 34 % (2.81 mL, 35.58 mmol) y se calienta a 40 °C durante 16 h. La disolución se lleva sequedad coevaporando repetidas veces con etanol y el residuo se seca en la línea de vacío para eliminar trazas de ácido acético. El bruto se disuelve en 20 mL de metanol superseco y se añade metóxido sódico 0.1 M hasta pH 9-10. La reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente durante 24 h, añadiéndose a continuación agua hasta que todo el sólido precipitado se disuelva. El medio se acidifica hasta pH 0-1 utilizando resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>). Se filtra y lava la resina y la disolución se neutraliza con hidróxido potásico 0.1 M. Se concentra a sequedad y el sirupo se liofiliza para dar **1** como espuma amarillenta. Se obtuvo una muestra analítica purificando por cromatografía de permeación en columna de Biogel P2 (47x3.5 cm), utilizando como eluyente MeOH-H<sub>2</sub>O (1:1).

Rend. 757 mg, 90%;  $R_F$  0.30 (iPrOH-MeOH-H<sub>2</sub>O, 3:1:1);  $[\alpha]_D^{298}$  +42.8° (c 1.1, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en D<sub>2</sub>O)  $\delta$  5.15 (d, 1H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1 $\alpha$ ), 4.52 (d, 1H,  $J_{1,2}$  7.9 Hz, H-1 $\beta$ ), 4.39 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  1.0 Hz,  $J_{5,6a}$  7.3 Hz, H-5 $\alpha$ ), 3.97 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  0.9 Hz,  $J_{5,6a}$  4.9 Hz,  $J_{5,6b}$  6.8 Hz, H-5 $\beta$ ), 3.89 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  3.3 Hz, H-4 $\alpha$ ), 3.86 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  3.4 Hz,  $J_{4,5}$  0.9 Hz, H-4 $\beta$ ), 3.81 (dd, 1H,

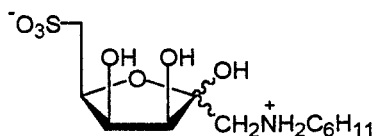
$J_{2,3}$  10.3 Hz, H-3 $\alpha$ ), 3.69 (dd, 1H, H-2 $\alpha$ ), 3.60 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-3 $\beta$ ), 3.38 (dd, 1H, H-2 $\beta$ ), 3.17 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}$  14.6 Hz, H-6a $\beta$ ), 3.09 (dd, 1H, H-6b $\beta$ ), 3.05 (dd, 1H, H-6b $\alpha$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  96.53 (C-1 $\beta$ ), 92.40 (C-1 $\alpha$ ), 72.75 (C-3 $\beta$ ), 71.60 (C-2 $\beta$ ), 71.18 (C-5 $\beta$ ), 71.12 (C-4 $\alpha$ ), 70.50 (C-4 $\beta$ ), 69.20 (C-3 $\alpha$ ), 68.12 (C-2 $\alpha$ ), 66.66 (C-5 $\alpha$ ), 52.19 (C-6 $\alpha$ ), 52.04 (C-6 $\beta$ ).

FABMS:  $m/z$  305 [100%, (M+Na) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3370 (OH), 1187 y 1048  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

**7.6.2. Ácido 1-ciclohexilamonio-1,6-didesoxi-D-tagato-6-C-sulfónico, sal interna (2)**



A una disolución de **1** (262 mg, 0.93 mmol) en 5 mL de agua destilada se añade resina Amberlita IR-120( $\text{H}^+$ ) hasta pH 0-1. Se filtra y lava la resina con agua, uniéndose filtrado y lavados. A continuación se añade ciclohexilamina lentamente y en porciones hasta pH 6 (total: 0.11 mL) y se concentra a sequedad coevaporando repetidas veces con etanol del 96%. El sólido resultante se recristaliza de agua-etanol 1:1 (aprox. 8 mL) para dar una primera cosecha de **2**. Las aguas madres se concentran a sequedad y se recristalizan de agua-etanol 1:3 (aprox. 4 mL) para dar una nueva cosecha de **2**.

Rend. 300 mg, 94%; p.f. 224-226 $^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{298}$  +31.3 $^\circ$  (c 0.6,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.59-4.54 (m, 1H, H-5 $\alpha$ ), 4.40-4.33 (m, 3H, H-4 $\alpha$ , H-3 $\alpha$ , H-5 $\beta$ ), 4.25 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  4.6 Hz,  $J_{4,5}$  3.6 Hz, H-4 $\beta$ ), 4.12 (d, 1H, H-3 $\beta$ ), 3.31-3.10 (m, 8H, (H-1a) $\alpha$ , (H-1a) $\beta$ , (H-1b) $\alpha$ , (H-1b) $\beta$ , (H-6a) $\alpha$ , (H-6a) $\beta$ , (H-6b) $\alpha$ , (H-6b) $\beta$ ), 2.04-1.11 (m, 22H, ciclohexilo).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  103.17 (C-2 $\alpha$ ), 100.15 (C-2 $\beta$ ), 78.56 (C-3 $\alpha$ ), 75.86 (C-5 $\beta$ ), 75.56 (C-5 $\alpha$ ), 73.18 (C-3 $\beta$ ), 72.25 (C-4 $\alpha$ ), 71.92 (C-4 $\beta$ ), 58.16 (C-1 $\beta$ ), 58.07 (C-1 $\alpha$ ), 51.76 (C-6 $\beta$ ), 50.71 (C-6 $\alpha$ ), 28.84, 28.73, 28.68, 24.58, 24.17, 23.97 (ciclohexilo).

FABMS:  $m/z$  326 [100%, (M+H) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3468, 3333, 3079 (NH, OH), 1164 y 1053  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$ ; C, 44.30; H, 7.12; N, 4.30.

Encontrado C, 44.27; H, 6.82; N, 4.62.

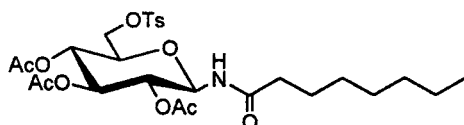
### 7.6.3. 2,3,4-tri-O-Acetil-N-acil-6-O-tosil- $\beta$ -D-glucopiranosilaminas (3-4).

#### *Método general:*

A una suspensión enfriada a  $-10$  °C de *N*-acil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina (3.27 mmol) en 10 mL de piridina seca se añade lentamente en porciones una disolución de cloruro de tosilo (3.93 mmol) en 5 mL de piridina. La mezcla se agita hasta que toda la amida se disuelve, y se deja una noche a 0 °C. La disolución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 mL). La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 2 M, bicarbonato sódico saturado y agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se lleva a sequedad. El tosionato resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 40:1 a 5:1). El tosionato puro se acetila a 0 °C con 6 mL de  $\text{Ac}_2\text{O}$ -Py, (1:1) durante 6

horas y se procesa de igual modo que el tosilato para dar **3-4**, que se recristalizan de EtOH.

### 7.6.3.1. 2,3,4-tri-O-Acetil-N-octanoil-6-O-tosil-β-D-glucopiranosilamina (3)



Rend. 1.28 g, 67%;  $R_F$  0.41 (Eter-Hexano, 5:1); p.f. 106-107°;  $[\alpha]_D^{298}$  +14° (c 1, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 2 y  $\delta$  7.78-7.73 (m, 4H, aromáticos), 6.20 (d, 1H,  $J_{1,\text{NH}}$  9.4 Hz, NH), 2.45 (s, 3H, PhMe), 2.15 (bm, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 2.02, 2.01, 1.97 (OCOMe), 1.57 (bm, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.27 (bm, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.87 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 3 y  $\delta$  173.30 (NHCO), 170.77, 169.83, 169.19 (COMe), 144.94, 132.28, 129.71, 128.02 (aromáticos), 36.48 (C-1'), 31.47 (C-5'), 28.89 (C-4'), 28.78 (C-3'), 25.03 (C-2'), 22.43 (C-6'), 21.52 (PhMe), 20.43, 20.33 (MeCOO), 13.90 (C-7').

FABMS:  $m/z$  608 [100%, (M+Na) $^+$ ].

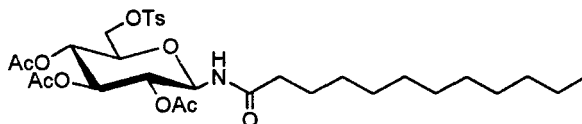
IR:  $\nu_{\text{max}}$  3376 (NH), 1749 (C=O), 1371 y 1180  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_{11}\text{S}$ ; C, 55.37; H, 6.71; N, 2.39; S, 5.47.

Encontrado C, 55.24; H, 6.60; N, 2.44; S, 5.18.

## 7.6.3.2 2,3,4-tri-O-Acetil-N-dodecanoil-6-O-tosil-β-D-glucopiranosilamina

(4)



Rend. 1.36 g, 65%;  $R_F$  0.45 (Eter-Hexano, 5:1); p.f. 78-80°;  $[\alpha]_D^{298}$  +15° (c 1, piridina).

$^1H$  RMN: (300 MHz en  $CD_3OD$ ) Tabla 2 y  $\delta$  7.77-7.72 (m, 4H, aromáticos), 2.45 (s, 3H, PhMe), 2.18 (bm, 2H,  $CH_2$  cadena grasa), 1.97, 1.95, 1.91 (OCOMe), 1.57 (bm, 2H,  $CH_2$  cadena grasa), 1.28 (bm, 2H,  $CH_2$  cadena grasa), 0.89 (t, 3H,  $J$  7.3 Hz, Me cadena grasa).

$^{13}C$  RMN: (75.5 MHz en  $CD_3OD$ ) Tabla 3 y  $\delta$  176.81 (NHCO), 171.54, 171.06, 171.01 (COMe), 146.71, 133.78, 131.09, 129.21 (aromáticos), 37.07 (C-1'), 33.07 (C-9'), 30.74, 30.61, 30.45, 30.17 (C-3' a C-8'), 26.67 (C-2'), 23.73 (C-10'), 21.62 (PhMe), 20.55 (MeCOO), 14.95 (C-11').

FABMS:  $m/z$  664 [100%, (M+Na) $^+$ ].

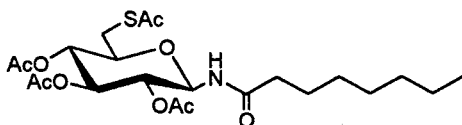
IR:  $\nu_{max}$  3324 (NH), 1743 (C=O), 1365 y 1182  $cm^{-1}$  ( $SO_2$ ).

Análisis. Calculado para  $C_{31}H_{47}NO_{11}S$ ; C, 58.02; H, 7.38; N, 2.18; S, 5.00.

Encontrado C, 58.03; H, 7.37; N, 2.22; S, 5.24.

7.6.4. 2,3,4-tri-O-Acetil-6-S-acetil-N-acil- $\beta$ -D-glucopiranosilaminas (5-6).*Método general:*

A una disolución de 2,3,4-tri-O-acetil-N-acil-6-O-tosil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina 3-4 (1.74 mmol) en 10 mL de butanona se añade tioacetato potásico (2.27 mmol) y se calienta a reflujo durante 7 horas bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se filtran y lavan las sales con acetona. La disolución y lavados se unen y se llevan a sequedad, y el crudo de reacción se disuelve en 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se extrae con agua (2x50 mL), se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$ , se concentra a sequedad y los sirupos se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{Et}_2\text{O}$ -Hexano, 2:1) para dar 5-6 como sólidos amarillentos que se recrystalizan de metanol.

7.6.4.1. 2,3,4-tri-O-Acetil-6-S-acetil-N-octanoil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina (5)

Rend. 0.77 g, 90%;  $R_F$  0.62 (Eter-Hexano, 5:1); p.f. 104-106°;  $[\alpha]_D^{298} - 22^\circ$  (c 1, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 2 y  $\delta$  6.20 (d, 1H,  $J_{1,\text{NH}}$  9.2 Hz, NH), 2.33 (s, 3H, SCOME), 2.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 2.08, 2.04, 2.01 (OCOME), 1.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.88 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 3 y  $\delta$  194.47 (SCOME), 173.29 (NHCO), 170.89, 169.74 (COME), 36.52 (C-1'), 31.48 (C-5'), 30.25

(SCOMe), 28.87 (C-4'), 28.78 (C-3'), 25.04 (C-2'), 22.43 (C-6'), 20.56, 20.51, 20.46 (MeCOO), 13.92 (C-7').

FABMS:  $m/z$  512 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].

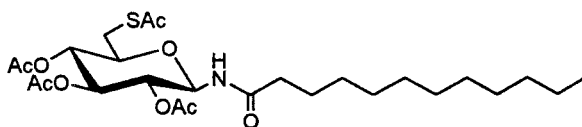
IR:  $\nu_{\max}$  3335 (NH), 1749 (C=O), 1701  $\text{cm}^{-1}$  (SCOMe).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_9\text{S}$ ; C, 53.97; H, 7.20; N, 2.86; S, 6.55.

Encontrado C, 53.65; H, 7.24; N, 2.86; S, 6.69.

#### 7.6.4.2. 2,3,4-tri-O-Acetil-6-S-acetil-N-dodecanoil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina

(6)



Rend. 0.67 g, 88%;  $R_F$  0.64 (Eter-Hexano, 5:1); p.f. 97-99°;  $[\alpha]_D^{298}$  -20° (c 1, piridina).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en CD<sub>3</sub>OD) Tablas 10 y 11 y  $\delta$  2.30 (s, 3H, SCOMe), 2.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.04, 1.97, 1.95 (OCOMe), 1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.89 (t, 3H, J 7.2 Hz, Me cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en CD<sub>3</sub>OD) Tabla 12 y  $\delta$  196.13 (SCOMe), 176.83 (NHCO), 171.48 (COMe), 37.05 (C-1'), 33.07 (C-9'), 30.74, 30.63, 30.46, 30.43, 30.12 (C-3' a C-8'), 26.60 (C-2'), 23.73 (C-10'), 20.74, 20.57 (MeCOO), 14.45 (C-11').

FABMS:  $m/z$  568 [100%, (M+Na)<sup>-</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3335 (NH), 1748 (C=O), 1686  $\text{cm}^{-1}$  (SCOMe).

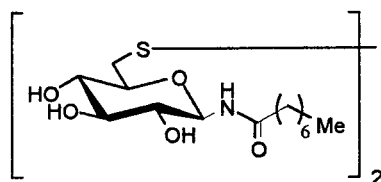
*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_9\text{S}$ ; C, 57.23; H, 7.94; N, 2.57; S, 5.88.

Encontrado C, 57.13; H, 7.93; N, 2.63; S, 6.22.

**7.6.5. 6,6'-Ditiobis-(N-acil- $\beta$ -D-glucopiranosilaminas) (7-8). Método general:**

Se disuelve 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-*S*-acetil-*N*-octanoil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina **5-6** (1.33 mmol) en 4.5 mL de metóxido sódico 0.5 M y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Se neutraliza con resina Amberlita IR-120 ( $\text{H}^+$ ), se filtra y lava la resina, y el filtrado y lavados se unen y se llevan a sequedad. Los productos se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Acetona, 2:1 a 1:5) para dar (**5-6**) como sólidos amarillentos que se recristalizan de metanol.

**7.6.5.1. 6,6'-Ditiobis-(*N*-octanoil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina) (7)**



Rend. 0.68 g, 80%;  $R_f$  0.23 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 5:1); p.f. 96-98° (MeOH);  $[\alpha]_D^{298} +26^\circ$  (c 1, piridina).



$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 2 y  $\delta$  2.24 (t, 2H,  $J$  7.1 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (m, 3H, Me cadena grasa).

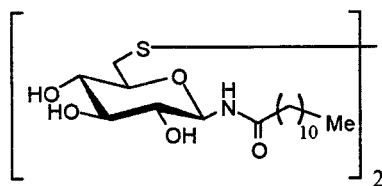
$^{13}\text{C}$  PMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 3 y  $\delta$  178.03 (CO), 37.18 (C-1'), 32.91 (C-5'), 30.24 (C-4'), 30.20 (C-3'), 26.66 (C-2'), 23.68 (C-6'), 14.45 (C-7').

FABMS:  $m/z$  663 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3320 (NH, OH), 1669  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ; C, 51.04; H, 8.26; N, 4.25; S, 9.73  
Encontrado C, 50.77; H, 8.26; N, 4.06; S, 10.26.

#### 7.6.5.2. 6,6'-Ditiobis-(N-dodecanoilamino- $\beta$ -D-glucopiranosilamina) (8)



Rend. 0.78 g, 78%;  $R_F$  0.41 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 5:1); p.f. 170-172° (MeOH);  $[\alpha]_D^{298} +23^\circ$  (c 1, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 2 y  $\delta$  2.24 (t, 2H,  $J$  7.2 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 3 y  $\delta$  177.17 (CO), 37.20 (C-1'), 33.07 (C-9'), 30.75, 30.66, 30.52, 30.46, 30.29 (C-3') a (C-8'), 26.66 (C-2'), 23.73 (C-10'), 14.43 (C-11').

FABMS:  $m/z$  775 [100%, (M+Na) $^+$ ].

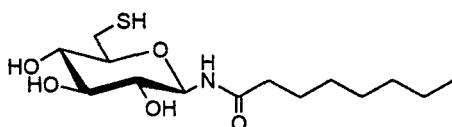
IR:  $\nu_{\text{max}}$  3312 (NH, OH), 1661  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$ ; C, 57.42; H, 9.10; N, 3.72; S, 8.51.  
Encontrado C, 57.36; H, 9.37; N, 3.90; S, 8.67.

#### 7.6.6. N-Acil-6-tio- $\beta$ -D-glucopiranosilaminas (9-10). Método general:

A una disolución de 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-acil-6-*S*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina 5-6 (0.44 mmol) en 2 mL de metanol superseco se añaden 1.5 mL de metóxido sódico 0.3 M y se mantiene bajo atmósfera de argón durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se neutraliza la disolución con resina Amberlita IR-120( $\text{H}^+$ ), se filtra y lava la resina y filtrado y lavados se unen y se concentran a sequedad para dar 9-10 como sirupos, que fueron purificados por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 20:1 a 10:1). Los productos se recristalizan de metanol.

## 7.6.6.1. N-octanoil-6-tio-β-D-glucopiranosilamina (9)



Rend. 0.12 g, 85%;  $R_F$  0.55 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 5:1); p.f. 160-162°;  $[\alpha]_D^{298}$  -20° (c 1, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 2 y  $\delta$  2.24 (t, 2H,  $J$  7.5 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.32 (bm, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (m, 3H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 3 y  $\delta$  177.20 (CO), 37.16 (C-1'), 32.84 (C-5'), 30.19 (C-4'), 30.08 (C-3'), 26.59 (C-2'), 23.59 (C-6'), 14.34 (C-7').

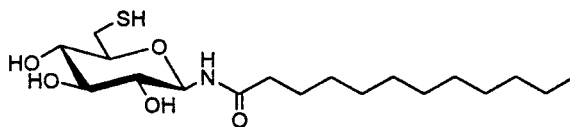
FABMS:  $m/z$  344 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ]; 366 [15%,  $(\text{M}-\text{H}+2\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3331 (NH), 3200 (OH), 1672  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$ ; C, 52.31; H, 8.46; N, 4.36; S, 9.97.

Encontrado C, 52.43; H, 8.50; N, 4.55; S, 9.74.

## 7.6.6.2. 6-Desoxi-N-dodecanoil-6-tio-β-D-glucopiranosilamina (10)



Rend. 0.13 g, 78%;  $R_F$  0.65 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 5:1); p.f. 158-160°;  $[\alpha]_D^{298}$  -13° (c 1, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tablas 10 y 11 y  $\delta$  2.24 (t, 2H,  $J$  7.5 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (t, 3H,  $J$  7.3 Hz, Me cadena grasa).

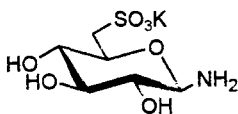
$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 12 y  $\delta$  177.22 (CO), 37.16 (C-1'), 33.03 (C-9'), 30.70, 30.61, 30.45, 30.42, 30.25 (C-3') a (C-8'), 26.62 (C-2'), 23.69 (C-10'), 14.39 (C-11').

FABMS:  $m/z$  400 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ]; 422 [11%,  $(\text{M}-\text{H}+2\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3329 (NH), 3192 (OH), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{S}$ ; C, 57.26; H, 9.34; N, 3.71; S, 8.49.

Encontrado C, 57.22; H, 9.24; N, 3.96; S, 8.79.

7.6.7. 6-Desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosilamina-6-C-sulfonato potásico (11)

A una disolución de 6-desoxi-D-glucopiranososa-6-C-sulfonato potásico (200 mg, 0.71 mmol) en 4 mL de hidróxido amónico comercial se añade bicarbonato amónico (57 mg, 0.72 mmol) y se calienta a 42 °C durante 38 h. Se filtra el sólido en suspensión y se somete la disolución a vacío a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se congela y liofiliza para dar **11** como espuma marrón.

Rend. 192 mg, 96 %;  $[\alpha]_D^{298} +20.8^\circ$  (*c* 1, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (500 MHz en D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.12 (d, 1H,  $J_{1,2}$  8.9 Hz, H-1), 3.78 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9.6 Hz,  $J_{5,6b}$  9.4 Hz, H-5), 3.51 (t, 1H,  $J_{2,3}$  8.9 Hz,  $J_{3,4}$  9.2 Hz, H-3), 3.42 (d, 1H,  $J_{6a,6b}$  14.7 Hz, H-6a), 3.29 (t, 1H, H-4), 3.21 (t, 1H, H-2), 3.08 (dd, 1H, H-6b).

<sup>13</sup>C RMN: (125.5 MHz en D<sub>2</sub>O)  $\delta$  84.55 (C-1), 75.69 (C-3), 73.66 (C-2), 72.54 (C-5), 71.93 (C-4), 51.75 (C-6).

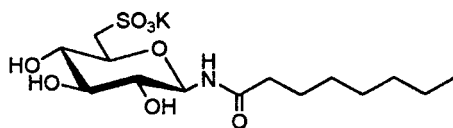
FABMS: *m/z* 320 [100%, (M+K)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3408 (NH, OH), 1194, 1042 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

HRFABMS: Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>KNO<sub>7</sub>S+Na 303.986926. Encontrado 303.987557.

7.6.8. *N-Acil-6-desoxi-β-D-glucopiranosil-6-C-sulfonatos potásicos (12-13).**Método general:*

A una disolución de 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-*S*-acetil-*N*-acil-β-D-glucopiranosilamina 5-6 (1.68 mmol) en 3 mL de ácido acético se añade acetato potásico (2.18 mmol) y agua oxigenada al 33 % (20.16 mmol) y se agita a 40 °C durante 12 h. La disolución se lleva a sequedad coevaporando repetidas veces con metanol. El bruto resultante se disuelve en 80 mL de metanol superseco y se satura con amoníaco a 0 °C. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente se lleva a sequedad para dar 12-13 como sirupos, que fueron purificados por cromatografía de permeación en columna de Biogel P2 (47x3.5 cm), MeOH-H<sub>2</sub>O (1:1) como eluyente.

7.6.8.1. *6-Desoxi-N-octanoil-β-D-glucopiranosilamina-6-C-sulfonato potásico (12)*

Rend. 0.55 g, 83%;  $R_F$  0.27 (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1); p.f. 172° (EtOH);  $[\alpha]_D^{298}$  -3° (c 1, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en CD<sub>3</sub>OD) Tabla 2 y δ 2.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.89 (m, 3H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 3 y  $\delta$  177.90 (CO), 37.21 (C-1'), 32.91 (C-5'), 30.38 (C-4'), 30.19 (C-3'), 26.64 (C-2'), 23.69 (C-6'), 14.42 (C-7').

FABMS:  $m/z$  414 [100%, (M+Na) $^+$ ].

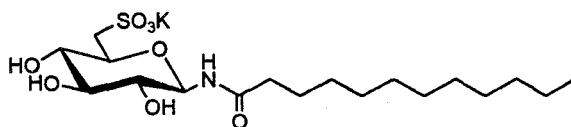
IR:  $\nu_{\text{max}}$  3352 (NH, OH), 1748 (C=O), 1217 y 1051  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{KNO}_8\text{S}+\text{Na}$  430.091392. Encontrado 430.090363.

Partiendo de **11**. – A una disolución de *N*-octanoil-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona (63 mg, 0.20 mmol) en 2 mL de dioxano se añade 6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosilamina-6-*C*-sulfonato potásico **11** (25 mg, 0.09 mmol) y agua hasta disolución total (0.8 mL). La mezcla se deja estar una hora a temperatura ambiente y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x6 mL). La fase acuosa se concentra a sequedad y el producto se purifica por cromatografía en capa fina preparativa (AcOEt-EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 6:2:1 como eluyente).

Rend. 14 mg, 34 %.

#### 7.6.8.2. 6-Desoxi-*N*-dodecanoil- $\beta$ -D-glucopiranosilamina-6-*C*-sulfonato potásico (**13**)



Rend. 0.55 g, 71%;  $R_F$  0.30 (AcOEt-EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 6:2:1); p.f. 187° (MeOH);  $[\alpha]_D^{298}$   $-2^\circ$  ( $c$  1,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 2 y  $\delta$  2.26 (t, 2H,  $J$  7.5 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 12 y  $\delta$  177.74 (CO), 37.23 (C-1'), 33.08 (C-9'), 30.77, 30.69, 30.54, 30.49 (C-3') a (C-8'), 26.65 (C-2'), 23.74 (C-10'), 14.45 (C-11').

FABMS:  $m/z$  470 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3366 (NH, OH), 1748 (C=O), 1217 y 1051  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{KNO}_8\text{S}+\text{Na}$  486.153992. Encontrado 486.154667.

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{KNO}_8\text{S}$ ; C, 46.66; H, 7.40; N, 3.02.

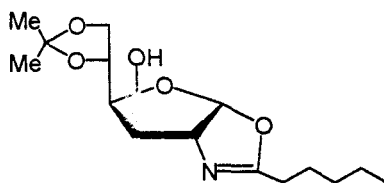
Encontrado C, 46.50; H, 7.52; N, 3.01.

#### **7.6.9. 2-Alquil-(2-desoxi-5,6-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]-2-oxazolinas (14-17). Método general:**

A una suspensión de 2-acilamino-2-desoxi-D-glucopiranosa (1.22 mmol) en 7 mL de acetona seca se añade  $\text{FeCl}_3$  anhidro (2.50 mmol). La mezcla se agita a reflujo durante 20 minutos y se enfría a continuación a 0 °C. Se añaden 1.2 mL de dietilamina y 4.5 mL de acetona, neutralizándose el medio añadiendo gota a gota 4.5 mL de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1.5 M. La mezcla de reacción se lleva a sequedad y el residuo se disuelve en agua y se extrae con éter etílico (7x20 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora a sequedad dando las oxazolinas 14-17 como sirupos marrones. Se obtuvieron muestras analíticas mediante purificación por TLC preparativa (20:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH).



7.6.9.1. 2-Pentil-(2-desoxi-5,6-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]-2-oxazolina (14)



Rend. 202 mg, 55%;  $R_F$  0.44 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH);  $[\alpha]_D^{298} -20^\circ$  ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 4 y  $\delta$  2.31 ppm (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.42 y 1.36 (s, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.27 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.90 (t, 3H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 5 y  $\delta$  170.07 (C=N), 109.37 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 31.14 (C-3'), 27.99 (C-1'), 26.67, 25.02 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 25.19 (C-2'), 22.10 (C-4'), 13.77 (C-5').

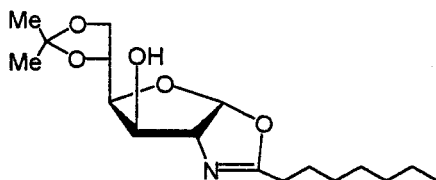
FABMS:  $m/z$  322 [54%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ], 300 [100%,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 284 [9%,  $(\text{M}-\text{Me})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3185 (OH), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=N).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ ; C, 60.18; H, 8.42; N, 4.68.

Encontrado C, 60.49; H, 8.60; N, 4.64.

7.6.9.2. 2-Heptil-(2-desoxi-5,6-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]-2-oxazolina (15)



Rend. 268 mg, 67%;  $R_F$  0.36 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH);  $[\alpha]_D^{298} -19^\circ$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 4 y  $\delta$  2.31 ppm (t, 2H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.42 y 1.36 (s, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.27 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (t, 3H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 5 y  $\delta$  169.94 (C=N), 109.41 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 31.50 (C-5'), 28.94, 28.70 (C-3' y C-4'), 28.04 (C-1'), 26.67, 25.02 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 25.52 (C-2'), 22.44 (C-6'), 13.91 (C-7').

FABMS:  $m/z$  350 [8%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ], 328 [100%,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 312 [6%,  $(\text{M}-\text{Me})^+$ ].

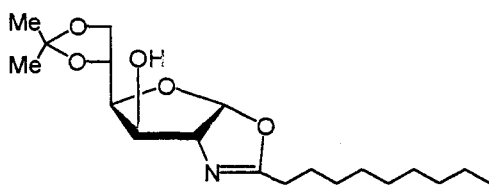
IR:  $\nu_{\text{max}}$  3157 (OH), 1664  $\text{cm}^{-1}$  (C=N).

HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5+\text{H}$  328.2124. Encontrado 328.2139.

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ ; C, 62.36; H, 8.93; N, 4.28.

Encontrado C, 62.08; H, 8.50; N, 4.28.

**7.6.9.3. 2-Nonil-(2-desoxi-5,6-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]-2-oxazolina (16)**



Rend. 260 mg, 60%;  $R_F$  0.48 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH);  $[\alpha]_D^{298} -20^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 4 y  $\delta$  2.31 ppm (t, 2H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.42 y 1.36 (s, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.27 (m, 12H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.88 (t, 3H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 5 y  $\delta$  170.04 (C=N), 109.38 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 31.71 (C-7'), 29.28, 29.11, 29.06, 29.01 (C-3' a C-6'), 28.05 (C-1'), 26.68, 25.04 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 25.52 (C-2'), 22.52 (C-8'), 13.96 (C-9').

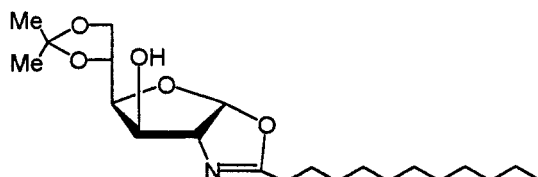
FABMS:  $m/z$  378 [32%, (M+Na) $^+$ ], 356 [100%, (M+H) $^+$ ], 340 [6%, (M-Me) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3179 (OH), 1658  $\text{cm}^{-1}$  (C=N).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ ; C, 64.19; H, 9.36; N, 3.94.

Encontrado C, 64.13; H, 9.36; N, 3.85.

**7.6.9.4. 2-Undecil-(2-desoxi-5,6-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]-2-oxazolina (17)**



Rend. 272 mg, 58%;  $R_F$  0.39 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH);  $[\alpha]_D^{298} -20^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 4 y  $\delta$  2.31 ppm (t, 2H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.42 y 1.36 (s, 6H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.28 (m, 12H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.88 (t, 3H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) Tabla 5 y  $\delta$  169.89 (C=N), 109.47 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 31.79 (C-9'), 29.48(2C), 29.35, 29.21, 29.08, 29.04 (C-3' a C-8'), 28.07 (C-1'), 26.70, 25.03 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 25.56 (C-2'), 22.56 (C-10'), 14.00 (C-11').

FABMS:  $m/z$  406 [64%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ], 384 [100%,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ], 368 [10%,  $(\text{M}-\text{Me})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3244 (OH), 1657  $\text{cm}^{-1}$  (C=N).

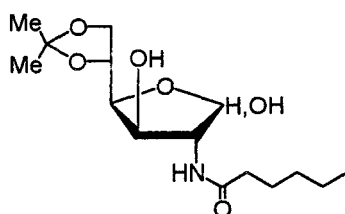
*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ ; C, 65.76; H, 9.72; N, 3.65.

Encontrado C, 65.90; H, 9.88; N, 3.60.

7.6.10. 2-Alquilamido-2-desoxi-5,6-O-isopropilidén-D-glucofuranosas (18-21). *Método general:*

A una disolución de 2-alquil-(2-desoxi-5,6-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]-2-oxazolina **14-17** (0.76 mmol) en 14 mL de metanol se añaden 7 mL de ácido acético al 2%. y se calienta a 40 °C durante un día. La disolución se lleva a sequedad y el sólido resultante se lava con 20 mL de acetona. El sólido se filtra y a continuación se extrae con acetato de etilo (2x10 mL). Los extractos se concentran a sequedad para dar **18-21** como sólidos blancos.

7.6.10.1. 2-Desoxi-2-hexanamido-5,6-O-isopropilidén-D-glucofuranosa (18)



Rend. 199 mg, 82%;  $R_F$  0.39 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH); p.f. 132-134°;  $[\alpha]_D^{298} +38^\circ$  (c 1.0, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 6 y  $\delta$  2.24 (t, 4H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\alpha$ ), 2.19 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\beta$ ), 1.61 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.32 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.38, 1.33 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 0.91 (m, 6H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.7 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 7 y  $\delta$  176.67 ( $\text{CO}\alpha$ ), 176.32 ( $\text{CO}\beta$ ), 110.03 ( $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 109.99 ( $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 36.88 ( $\text{C-1}'\alpha$ ), 36.76 ( $\text{C-1}'\beta$ ), 32.48 ( $\text{C-3}'$ ), 26.98, 26.86, 26.67, 25.57 ( $\text{C-2}'$  y  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 23.44 ( $\text{C-4}'$ ), 14.26 ( $\text{C-5}'$ ).

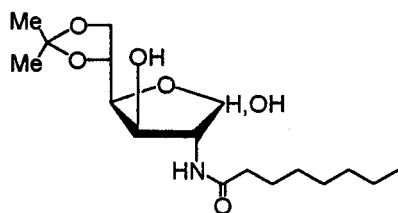
FABMS:  $m/z$  340 [100%, ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3388 (OH y NH), 1628  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ ; C, 56.76; H, 8.57; N, 4.41.

Encontrado C, 56.43; H, 8.57; N, 4.39.

**7.6.10.2. 2-Desoxi-5,6-O-isopropilidén-2-octanamido-D-glucofuranosa (19)**



Rend. 160 mg, 61%;  $R_F$  0.41 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH); p.f. 130-132°;  $[\alpha]_D^{298} +39^\circ$  ( $c$  1.0, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 6 y  $\delta$  2.24 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\alpha$ ), 2.19 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\beta$ ), 1.61 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.31 (m, 16H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.38, 1.33 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 0.89 (m, 6H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.7 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 7 y  $\delta$  176.61( $\text{CO}\alpha$ ), 176.26 ( $\text{CO}\beta$ ), 109.95 ( $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 109.91 ( $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 36.84 (C-1' $\alpha$ ), 36.71 (C-1' $\beta$ ), 32.84 (C-3'), 30.17, 30.13, 30.09, 30.04, (C-4' y C-5'), 26.92, 26.79, 25.49 (C-2' y  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 23.60 (C-6'), 14.33 (C-7').

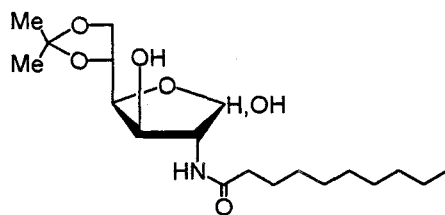
FABMS:  $m/z$  368 [100%, ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$ : 3343 (NH), 3279 (OH), 1636  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

*Análisis*. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ ; C, 59.11; H, 9.05; N, 4.06.

Encontrado C, 58.87; H, 9.06; N, 3.99.

**7.6.10.3. 2-Desoxi-2-decanamido-5,6-O-isopropilidén-D-glucofuranosa (20)**



Rend. 244 mg, 86%;  $R_F$  0.40 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH); p.f. 132-134°;  $[\alpha]_D^{298} +27^\circ$  ( $c$  0.9, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 6 y  $\delta$  2.24 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\alpha$ ), 2.19 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\beta$ ), 1.60 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.29 (m, 24H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.38, 1.33 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 0.89 (m, 6H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.7 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 7 y  $\delta$  176.69 ( $\text{CO}\alpha$ ), 176.34 ( $\text{CO}\beta$ ), 109.98 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 36.91 ( $\text{C-1}'\alpha$ ), 36.78 ( $\text{C-1}'\beta$ ), 33.04, 30.60, 30.49, 30.42, 30.28, 30.23 ( $\text{C-3}'$  a  $\text{C-7}'$ ), 26.99, 26.86, 25.56 ( $\text{C-2}'$ ,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 23.71 ( $\text{C-8}'$ ), 14.43 ( $\text{C-9}'$ ).

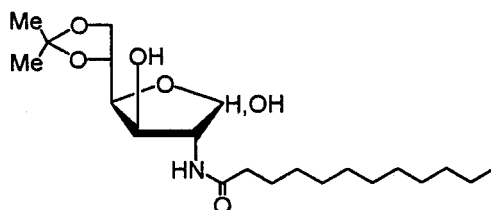
FABMS:  $m/z$  396 [100%, ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3350 (NH), 3129 (OH), 1614  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ ; C, 61.10; H, 9.45; N, 3.75.

Encontrado C, 61.18; H, 9.25; N, 3.65.

**7.6.10.4. 2-Desoxi-2-dodecanamido-5,6-O-isopropilidén-D-glucofuranosa (21)**



Rend. 226 mg, 74%;  $R_F$  0.36 (20:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH); p.f. 109-111 $^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{298} +37^\circ$  (c 1.0, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 6 y  $\delta$  2.24 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\alpha$ ), 2.19 (t, 4H,  $J$  7.4 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa, anómero  $\beta$ ), 1.59 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.28 (m, 32H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.38, 1.33 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 0.89 (m, 6H, Me cadena grasa).



$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 7 y  $\delta$  176.67 ( $\text{CO}\alpha$ ), 176.30 ( $\text{CO}\beta$ ), 110.02 ( $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 109.59 ( $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 36.90 (C-1' $\alpha$ ), 36.75 (C-1' $\beta$ ), 33.07, 30.74, 30.64, 30.47, 30.24, (C-3' a C-9'), 26.99, 26.87, 25.56 (C-2',  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 23.74 (C-10'), 14.45 (C-11').

FABMS:  $m/z$  424 [100%, ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3420 (NH), 3294 (OH), 1648  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

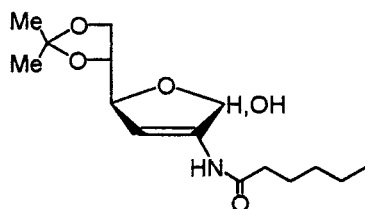
*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ ; C, 62.82; H, 9.79; N, 3.49.

Encontrado C, 63.00; H, 9.59; N, 3.45.

**7.6.11. 2-Alquilamido-2,3-didesoxi-5,6-O-isopropilidén-D-eritro-hex-2-enofuranosas (22-25). Método general:**

A una disolución de 2-acilamino-2-desoxi-5,6-O-isopropilidén-D-glucofuranosa **18-21** (0.6 mmol) en 11 mL de metanol se añaden 9.5 mL de resina Amberlita IRA-400(OH). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtra y lava repetidas veces con metanol caliente la resina. Se unen filtrado y lavados y se concentran a sequedad. El crudo de reacción se purifica por TLC preparativa (20:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH), dando **22-25** como sólidos blancos que se recrystalizaron de etanol.

7.6.11.1. *2,3-Didesoxi-2-hexanamido-5,6-O-isopropilidén-D-eritro-hex-2-enofuranosa (22)*



Rend. 65 mg, 36%;  $R_F$  0.57 (2:1 AcOEt-Hexano); p.f. 109-110°;  $[\alpha]_D^{298}$  -29° (c 1.0, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 8 y  $\delta$  2.29 (t, 4H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.38, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.30 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.91 (m, 6H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 9 y  $\delta$  175.27 (CO), 110.72 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 37.23 (C-1'), 32.50 (C-3'), 26.46 (C-2'), 26.94, 25.52, ( $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 26.84, 25.45 ( $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 23.46 (C-4'), 14.28 (C-5').

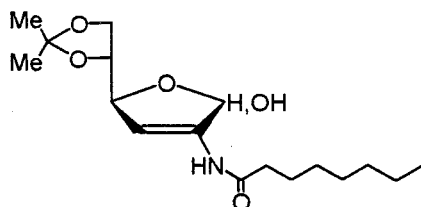
FABMS:  $m/z$  322 [100%, (M+Na) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3213 (NH), 3163 (OH), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=C y C=O).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ ; C, 60.18; H, 8.42; N, 4.68.

Encontrado C, 60.29; H, 8.45; N, 4.65.

7.6.11.2. *2,3-Didesoxi-5,6-O-isopropilidén-2-octanamido-D-eritro-hex-2-enofuranosa (23)*



Rend. 69 mg, 35%;  $R_F$  0.54 (2:1 AcOEt-Hexano); p.f. 116-118°;  $[\alpha]_D^{298}$  -28° (c 1.0, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tablas 8 y  $\delta$  2.30 (t, 4H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.38, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.30 (m, 16H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.92 (m, 6H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 9 y  $\delta$  175.28 (CO), 110.72 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 37.26 (C-1'), 32.88 (C-5'), 30.25, 30.15 (C-3' y C-4'), 26.77 (C-2'), 26.94, 25.51 ( $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 26.83, 25.44 ( $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 23.67 (C-6'), 14.41 (C-7').

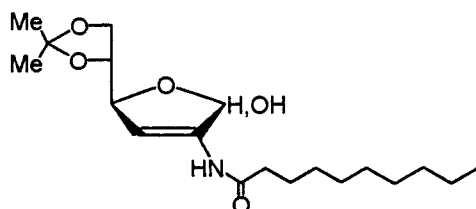
FABMS:  $m/z$  350 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3252 (NH), 3171 (OH), 1657  $\text{cm}^{-1}$  (C=C y C=O).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ ; C, 62.36; H, 8.93; N, 4.28.

Encontrado C, 60.30; H, 8.94; N, 4.20.

7.6.11.3. 2-Decanamido-2,3-didesoxi-5,6-O-isopropilidén-D-eritro-hex-2-enofuranosa (24)



Rend. 72 mg, 34%;  $R_F$  0.58 (2:1 AcOEt-Hexano); p.f. 118-120°;  $[\alpha]_D^{298}$  -25° (c 1.0, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tablas 8 y  $\delta$  2.30 (t, 4H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.38, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.30 (m, 24H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (m, 6H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 9 y  $\delta$  175.28 (CO), 110.72 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 37.26 (C-1'), 33.04 (C-7'), 30.59, 30.48, 30.41, 30.28 (C-3' a C-6'), 26.76 (C-2), 26.94, 25.52 ( $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 26.84, 25.54 ( $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 23.73 (C-8'), 14.44 (C-9').

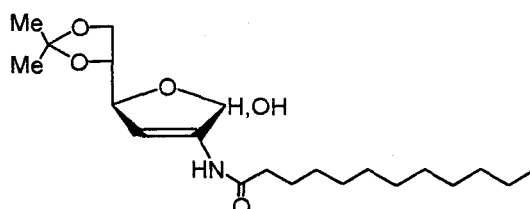
FABMS:  $m/z$  378 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^-$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3247 (NH), 3162 (OH), 1643  $\text{cm}^{-1}$  (C=C y C=O).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ ; C, 64.19; H, 9.36; N, 3.94.

Encontrado C, 64.16; H, 9.33; N, 3.78.

**7.6.11.4. 2,3-Didesoxi-2-dodecanamido-5,6-O-isopropilidén-D-eritrohex-2-enofuranosa (25)**



Rend. 83 mg, 36%;  $R_F$  0.78 (2:1 AcOEt-Hexano); p.f. 116-118°;  $[\alpha]_D^{298}$  -21° ( $c$  1.0, piridina).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 8 y  $\delta$  2.30 (t, 4H,  $J$  7.6 Hz,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.62 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.32 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.38, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 1.37, 1.32 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 1.30 (m, 32H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.89 (m, 6H, Me cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) Tabla 9 y  $\delta$  175.28 (CO), 110.72 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 37.27 (C-1'), 33.07 (C-9'), 30.74, 30.62, 30.47, 30.28 (C-3' a C-8'), 26.76 (C-2'), 26.95, 25.52 ( $\text{Me}_2\text{C}\beta$ ), 26.84, 25.54 ( $\text{Me}_2\text{C}\alpha$ ), 23.74 (C-10'), 14.44 (C-11').

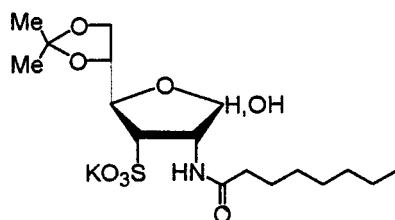
FABMS:  $m/z$  406 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3252 (NH), 3171 (OH), 1657  $\text{cm}^{-1}$  (C=C y C=O).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ ; C, 65.76; H, 9.72; N, 3.65.

Encontrado C, 65.73; H, 9.75; N, 3.84.

7.6.12. *2,3-Didesoxi-5,6-O-isopropilidén-2-octanamido-D-alofuranosa-3-C-sulfonato potásico (26)*



Partiendo de **23**. – A una disolución de **23** (100 mg, 0.31 mmol) en 10 mL de H<sub>2</sub>O-MeOH (1:2), se añade hidróxido potásico (17.1 mg, 0.31 mmol) y sulfito potásico (96.7 mg, 0.61 mmol). La mezcla se calienta a 40 °C durante 48 h. Se filtran las sales y la disolución se concentra a sequedad. El sólido obtenido se trata con 15 mL de etanol caliente y las sales insolubles se eliminan por filtración. Se concentra el extracto etanólico y el producto se purifica mediante cromatografía de permeación en columna de Biogel P2 (47x3.5 cm), utilizando como eluyente MeOH-H<sub>2</sub>O (1:1).

Rend. 111 mg, 81%;  $R_F$  0.59 (6:2:1 AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O);  $[\alpha]_D^{298}$  -17° (c 1.1, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 10 y  $\delta$  1.45, 1.37 (s, 6H, Me<sub>2</sub>C $\alpha$ ), 1.48, 1.38 (s, 6H, Me<sub>2</sub>C $\beta$ ), 2.23 (m, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.56 (m, 4 H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.26 (m, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.83 (t, 6H, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en CD<sub>3</sub>OD) tabla 11 y  $\delta$  177.98 (CO $\alpha$ ), 177.30 CO $\beta$ ), 111.58 (Me<sub>2</sub>C $\alpha$ ), 111.53 (Me<sub>2</sub>C $\beta$ ), 37.19 (C-1' $\beta$ ), 37.05 (C-1' $\alpha$ ), 32.40,

32.24 (C-5'), 29.65, 29.59, 29.47 (C-3', C-4'), 26.72, 26.66, 26.54 (2C),  
25.43, 25.22 (C-2',  $Me_2C\alpha$ ,  $Me_2C\beta$ ), 23.35, 23.20 (C-6'), 14.74 (C-7').

FABMS:  $m/z$  454 [100%, (M-K+2Na)<sup>+</sup>].

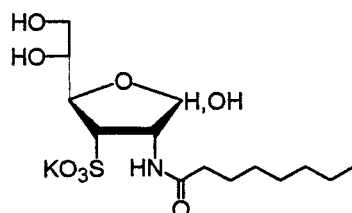
IR:  $\nu_{max}$  3746 (NH), 3150 (OH), 1657 (C=O), 1220 (SO<sub>2</sub> y Me<sub>2</sub>C) y 1053 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>KNO<sub>8</sub>S; C, 45.62; H, 6.76; N, 3.13; S, 7.16.  
Encontrado C, 45.54; H, 6.69; N, 3.31; S, 7.31.

Partiendo de **19**. – A una disolución de **19** (100 mg, 0.29 mmol) en 10 ml de metanol se añade una disolución de hidróxido potásico (8.1 mg, 0.29 mmol) en 5 mL de agua y sulfito potásico (96.6 mg, 0.58 mmol). Se agita a 50 °C durante dos días, se filtran las sales y se concentra a sequedad la disolución. El producto se purificó mediante cromatografía de permeación en columna de Biogel P2 (47x3.5 cm), utilizando como eluyente MeOH-H<sub>2</sub>O (1:1).

Rend. 78 mg, 60%.

7.6.13. 2,3-Didesoxi-2-octanamido-D-alofuranosa-3-C-sulfonato potásico  
(27)



A una disolución de **26** (50 mg, 0.11 mmol) en 6 mL de ácido acético al 25 % se calienta a 40 °C durante 3 horas. La disolución se concentra a sequedad y el producto se purifica por cromatografía de permeación en columna de Biogel P2 (47x3.5 cm), MeOH-H<sub>2</sub>O (1:1) como eluyente.

Rend. 33 mg, 83%;  $R_F$  0.41 (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1);  $[\alpha]_D^{298} -21^\circ$  (c 1.6, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 10 y  $\delta$  2.21 (m, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.50 (m, 4 H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.20 (m, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.78 (t, 6H, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 11 y  $\delta$  177.21 (CO $\alpha$ ), 176.948 (CO $\beta$ ), 35.81 (C-1' $\beta$ ), 35.68 (C-1' $\alpha$ ), 25,37 (C-2' $\alpha$ ), 25.26 (C-2' $\beta$ ), 31.05, 28.18, 22.06 (C-3') a (C-6'), 13.47 (C-7').

FABMS:  $m/z$  414 [100%, (M - K + 2Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{max}$  3746 (NH), 3301 (OH), 1649 (CO), 1228 y 1053 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

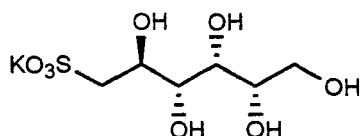


HRFABMS: Calculado para  $C_{14}H_{26}KNO_8S+Na$  430.091392. Encontrado 430.090363.

**7.6.14. 6-Desoxi-D-alditol-6-C-sulfonato potásico (28-29). Método general:**

A una disolución de 6-C-sulfo-D-aldosa (0.1 g, 0.35 mmol) en 1 mL de agua se añade a 0 °C una disolución de borohidruro sódico (14.8 mg, 0.39 mmol) en 0.5 mL de agua. Tras 12 horas de reacción a 5 °C se acidula hasta pH 0-1 usando resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>). Se filtra y lava la resina y la disolución se neutraliza con hidróxido potásico 0.1 M. Se concentra a sequedad y el sirupo resultante se disuelve y concentra 3 veces en 15 mL de metanol caliente para dar 28-29 como sirupos amarillentos.

**7.6.14.1. 6-Desoxi-D-glucitol-6-C-sulfonato potásico (28)\***



Rend. 93.5 mg, 94%;  $R_F$  0.39 (iPrOH-MeOH-H<sub>2</sub>O, 3:1:1);  $[\alpha]_D^{298}$  +5.5° (c 1, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 12.

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 13.

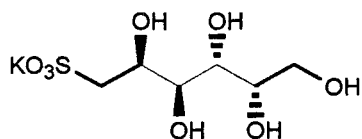
FABMS:  $m/z$  269 [64%, (M-K+Na+H)<sup>+</sup>], 291 [100%, (M-K+2Na)<sup>+</sup>], 307 [20%, (M+Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3317 (OH), 1204 y 1045  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{KO}_8\text{S}+\text{Na}$  306.986592. Encontrado 306.986535.

*\*Nota:* este compuesto podría ser también nombrado como *1-desoxi-L-gulo-1-C-sulfonato potásico*. Hemos mantenido la anterior nomenclatura para indicar que es un producto que procede de un azúcar de configuración *gluco*.

#### 7.6.14.2. 6-Desoxi-D-galactitol-6-C-sulfonato potásico (29)



Rend. 92.5 mg, 93%;  $R_F$  0.48 (PrOH-MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 3:1:1);  $[\alpha]_D^{298} - 2.7^\circ$  ( $c$  1.1,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) tabla 12

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) tabla 13.

FABMS:  $m/z$  269 [100%,  $(\text{M}-\text{K}+\text{Na}+\text{H})^+$ ], 291 [50%,  $(\text{M}-\text{K}+2\text{Na})^+$ ], 307 [54%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\max}$  3355 (OH), 1219 y 1050  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

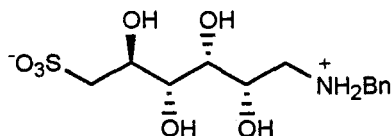
HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{KO}_8\text{S}+\text{Na}$  306.986592. Encontrado 306.986733.

### 7.6.15. Ácidos 1-bencilamino-1,6-didesoxi-D-alditol-6-C-sulfónicos (30-31).

#### Método general:

A una disolución de 6-C-sulfo-D-aldopiranososa (300 mg, 1.06 mmol) en 3 mL de agua se añade bencilamina (0.58 mL, 5.31 mmol) y se agita a 60 °C durante 4 horas. Se enfría hasta 0 °C, se añade borohidruro sódico (80.4 mg, 2.12 mmol) y se deja reaccionar durante 12 h. Se acidula hasta pH 0-1 con resina Amberlita IR-120( $\text{H}^+$ ) y la resina se filtra y lava repetidas veces con agua caliente. La disolución y lavados se unen y se llevan a sequedad, coevaporando repetidas veces con metanol caliente. El sólido se lava con 3 mL de metanol caliente para dar 30-31 como sólidos amarillentos que se recrystalizan de agua-metanol.

#### 7.6.15.1. Ácido 1-bencilamino-1,6-didesoxi-D-glucitol-6-C-sulfónico, sal interna (30)



Rend. 172 mg, 48%;  $R_F$  0.64 (PrOH-MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 2:1:1); p.f. 266-268° (agua-metanol, 2:1);  $[\alpha]_D^{298} -10.3^\circ$  ( $c$  1.2,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) Tabla 12 y  $\delta$  7.46 (s, 5H, aromáticos), 4.26 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) Tabla 13 y  $\delta$  131.74, 131.14, 130.98, 130.55 (aromáticos), 52.34 ( $\text{CH}_2$ ).

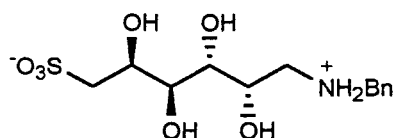
FABMS:  $m/z$  670 [16%,  $(2\text{M}+\text{H})^+$ ], 336 [100%,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3477 y 3403 (NH), 3011 (OH), 1171 y 1048  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$ ; C, 46.55; H, 6.31; N, 4.18; S, 9.56.

Encontrado C, 46.42; H, 6.12; N, 4.19; S, 9.45.

**7.6.15.2.** *Ácido 1-bencilamino-1,6-didesoxi-D-galactitol-6-C-sulfónico, sal interna (31).*



Rend. 179 mg, 50%;  $R_F$  0.63 ( $^i\text{PrOH-MeOH-H}_2\text{O}$ , 2:1:1); p.f. 216-218° (agua-metanol, 2:1);  $[\alpha]_D^{298} -19^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) Tabla 12 y  $\delta$  7.54 (s, 5H, aromáticos), 4.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) Tabla 13 y  $\delta$  131.81, 131.12, 130.95, 130.53 (aromáticos), 52.37 ( $\text{CH}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  336 [100%, (M+H)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3406 (NH), 3270 (OH), 1201 y 1050  $\text{cm}^{-1}$  (SO<sub>2</sub>).

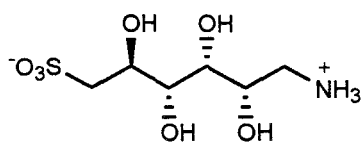
*Análisis.* Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S; C, 46.55; H, 6.31; N, 4.18; S, 9.56.

Encontrado C, 46.28; H, 6.35; N, 4.28; S, 9.99.

**7.6.16. Ácidos 1-amino-1,6-didesoxi-D-alditol-6-C-sulfónicos (32-33). Método general:**

A una disolución de ácido 1,6-didesoxi-1-bencilamino-D-alditol-6-C-sulfónico **30-31** (100 mg, 0.29 mmol) en 3 mL de agua se añaden 18 mg de catalizador de paladio disperso al 10 % en carbón activo y se agita a temperatura ambiente durante 12 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra sobre celita el catalizador y la disolución se concentra a sequedad para dar **32-33** como sólidos que se recristalizan de agua-metanol.

**7.6.16.1. Ácido 1-amino-1,6-didesoxi-D-glucitol-6-C-sulfónico, sal interna (32)**



Rend. 64 mg, 90%;  $R_F$  0.13 (iPrOH-MeOH-H<sub>2</sub>O, 2:1:1); p.f. 216-218° (agua-metanol, 1:1);  $[\alpha]_D^{298}$  -5° (c 1.0, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (500 MHz en D<sub>2</sub>O) Tabla 12.

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) Tabla 13.

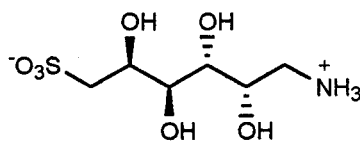
FABMS:  $m/z$  491 [12%,  $(2\text{M}+\text{H})^+$ ], 246 [100%,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3475, 3390 (NH), 3281 (OH), 1172 y 1041  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{S}$ ; C, 29.38; H, 6.16; N, 5.71; S, 13.07.

Encontrado C, 29.13; H, 6.11; N, 5.52; S, 13.34.

**7.6.16.2. Ácido 1-amino-1,6-didesoxi-D-galactitol-6-C-sulfónico, sal interna (33)**



Rend. 68 mg, 96%;  $R_F$  0.13 ( $\text{iPrOH-MeOH-H}_2\text{O}$ , 2:1:1); p.f. 245-247° (agua-metanol, 1:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{298} -13^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) Tabla 12.

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) Tabla 13.

FABMS:  $m/z$  246 [100%,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3428 (NH), 3102 (OH), 1172 y 1037  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

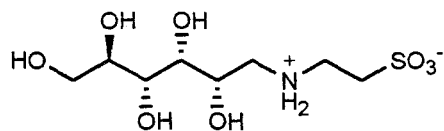
*Análisis.* Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ; C, 27.38; H, 6.51; N, 5.32; S, 12.18.

Encontrado C, 27.80; H, 6.61; N, 5.19; S, 12.73.

**7.6.17. Ácidos *N*-(D-alditol-1-il)-2-aminoetanosulfónicos (34-36). Método general:**

A una disolución de hidróxido sodico (0.64 g, 0.016 mmol) en 20 mL de agua se añade D-aldosa (3 g, 0.016 mmol) y taurina (2 g, 0.016 mmol). La disolución se diluye con 10 mL de agua y se le añade 0.15 g de catalizador de paladio disperso al 10 % en carbón activo. La mezcla se hace reaccionar en un hidrogenador a 65 kg/cm<sup>2</sup> y 60 °C durante 12 h. Concluida la hidrogenación se añaden 30 mL de metanol y se filtra el catalizador sobre celita. La disolución se trata con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>) hasta pH 3-4. Se filtra y lava la resina repetidas veces con agua. Disolución y lavados se unen y se concentran a sequedad y el crudo se disuelve en 9 mL de agua a la que se añade lentamente 9 mL de metanol. Se deja cristalizar en frío para dar 34-36 como sólidos blancos.

**7.6.17.1. Ácido *N*-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico, sal interna (34)**



Rend. 2.69 g, 58%;  $R_F$  0.42 (PrOH-MeOH-H<sub>2</sub>O, 2:1:1); p.f. 166-168°;  $[\alpha]_D^{298} -18^\circ$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (500 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 14 y  $\delta$  3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 15.

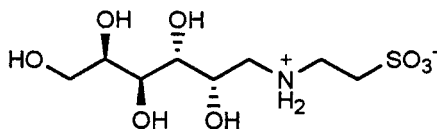
FABMS:  $m/z$  334 [30%, (M+2Na-H)<sup>+</sup>], 312 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>], 290 [60%, (M+H)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3472, 3401 (NH), 3304 (OH), 1184 y 1034  $\text{cm}^{-1}$  (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>S·H<sub>2</sub>O; C, 31.27; H, 6.89; N, 4.56.

Encontrado C, 31.31; H, 6.77; N, 4.86.

7.6.17.2. *Ácido N-(D-galactitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico, sal interna*  
(35)



Rend. 3.5g, 76%;  $R_F$  0.25 (iPrOH-MeOH-H<sub>2</sub>O, 2:1:1); p.f. 164-166°;  $[\alpha]_D^{294} -11.8^\circ$  (c 1.1, H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H RMN: (500 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 14 y  $\delta$  3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN: (125.5 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 15.

FABMS:  $m/z$  312 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>], 290 [52%, (M+H)<sup>+</sup>].

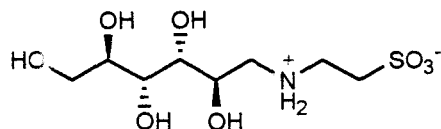
IR:  $\nu_{\max}$  3484, 3396 (NH), 3261 (OH), 1203 y 1047  $\text{cm}^{-1}$  (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>S; C, 33.21; H, 6.62; N, 4.84.

Encontrado C, 33.19; H, 6.41; N, 4.83.



**7.6.17.3. Ácido N-(D-manitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico, sal interna (36)**



Rend. 3.25g, 70%;  $R_F$  0.30 ( $^i$ PrOH-MeOH-H<sub>2</sub>O, 2:1:1); p.f. 209-211°;  $[\alpha]_D^{295} +6.7^\circ$  (c 1.1, H<sub>2</sub>O).

$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 14 y  $\delta$  3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en D<sub>2</sub>O) tabla 15.

FABMS:  $m/z$  312 [5%, (M+Na)<sup>-</sup>], 290 [100%, (M+H)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3452, 3357 (NH), 3229 (OH), 1188 y 1037 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>S; C, 33.21; H, 6.62; N, 4.84.

Encontrado C, 33.15; H, 6.34; N, 5.16.

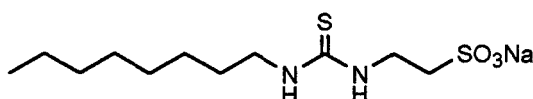
**7.6.18. N-(N'-alquiltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonatos sódicos (37-38).**

**Método general:**

A una disolución de taurina (100 mg, 0.80 mmol) y bicarbonato sódico (67.1 mg, 0.80 mmol) en 1 mL de H<sub>2</sub>O a 50 °C se añade gota a gota una disolución del alquilisotiocianato (0.96 mmol) en 1 mL de piridina. Tras 12

horas de calentamiento se concentra a sequedad y se recristaliza el crudo de H<sub>2</sub>O-EtOH, (1:3) para dar **44-45** como sólidos blancos.

**7.6.18.1. N-(N'-octiltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonato sódico (37)**



Rend. 239 mg, 94%;  $R_F$  0.53 (AcEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1); p.f. 244° (desc.).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 7.50 (bs, 1H, NH'), 7.36 (bs, 1H, NH), 3.63 (bq, 2H,  $J$  12.1 Hz,  $J$  5.7 Hz, RNHCH<sub>2</sub>), 3.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.63 (t, 2H,  $J$  6.4 Hz, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 1.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.26 (bs, 10 H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.86 (t, 3H,  $J$  6.8 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 181.61 (CS), 49.94 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 43.27 (C-1'), 40.36 (RNHCH<sub>2</sub>), 30.91 (C-6'), 28.42, 28.38, 28.29 (C-2'), (C-4') y (C-5'), 26.13 (C-3'), 21.71 (C-7'), 13.53 (C-8').

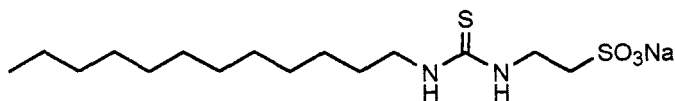
FABMS:  $m/z$  341 [100%, (M+H)<sup>+</sup>]; 659 [15%, (2M+H)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3278 (NH), 1567 (CS), 1217 y 1071 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Andlisis*. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>; C, 41.49; H, 7.28; N, 8.80; S, 20.14.

Encontrado C, 41.41; H, 7.45; N, 8.73; S, 20.59.

7.6.18.2. N-(N'-dodeciltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonato sódico  
(38)



Rend. 238 mg, 86%;  $R_f$  0.56 (AcEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1); p.f. 282° (desc.).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 7.51 (bs, 1H, NH'), 7.38 (bs, 1H, NH), 3.63 (bq, 2H, *J* 12.4 Hz, *J* 5.3 Hz, RNHCH<sub>2</sub>-), 3.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.61 (t, 2H, *J* 6.3 Hz, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.25 (bs, 10 H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.86 (t, 3H, *J* 6.8 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 181.29 (CS), 49.35 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 42.63 (C-1'), 39.74 (RNHCH<sub>2</sub>), 30.18 (C-10'), 27.92, 27.89, 27.70, 27.54, (C-2') y (C-4') a (C-9'), 25.40 (C-3'), 20.90 (C-11'), 12.65 (C-12').

FABMS: *m/z* 397 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>]; 771 [9%, (2M+Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3269 (NH), 1561 (CS), 1204 y 1069 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

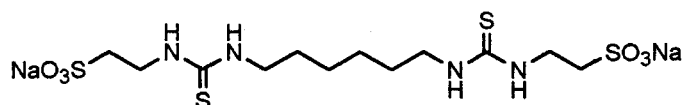
*Análisis*. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>; C, 48.10; H, 8.34; N, 7.48; S, 17.12.

Encontrado C, 48.07; H, 8.02; N, 7.28; S, 17.58.

**7.6.19.  $\alpha,\omega$ -di-(2-C-sulfoetiltioureido)-alcanos, sales sódicas (39-40). Método general:**

A una disolución de taurina (100 mg, 0.80 mmol) y bicarbonato sódico (67.1 mg, 0.80 mmol) en 1 mL de H<sub>2</sub>O a 50 °C se añade gota a gota una disolución de alquilditiisotiocianato (0.40 mmol) en 1 mL de piridina. Tras 12 horas de calentamiento se concentra a sequedad y el crudo se recristaliza de H<sub>2</sub>O-EtOH, (1:3) para dar **46-47** como sólidos blancos.

**7.6.19.1. 1,6-di-(2-C-sulfo)etiltioureido hexano, sal sódica (39)**



Rend. 142 mg, 72%;  $R_f$  0.12 (AcEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1); p.f. 266° (desc.).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C)  $\delta$  7.50 (bt, 1H, *J* 5.1 Hz, NH cadena grasa), 7.34 (bt, 1H, *J* 4.9 Hz, NH taurina), 3.64 (bq, 2H, *J* 11.9 Hz, *J* 6.1 Hz, RNHCH<sub>2</sub>-), 3.28 (q, 4H, *J* 6.6 Hz, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.66 (t, 2H, *J* 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 1.45 (bm, 4H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.26 (bm, 4 H, CH<sub>2</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C)  $\delta$  186.93 (CS), 55.26 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 48.54 (C-1'), 45.61 (RNHCH<sub>2</sub>), 33.65 (C-2'), 31.21 (C-3').

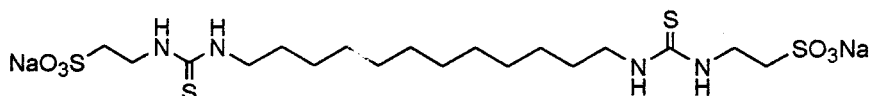
FABMS: *m/z* 495 [51%, (M+H)<sup>+</sup>]; 517 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3508, 3429 (NH), 1577, 1522 (CS), 1228 y 1045 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para  $C_{12}H_{24}N_4Na_2O_6S_4$ ; C, 29.14; H, 4.89; N, 11.33; S, 25.93.

Encontrado C, 28.98; H, 4.95; N, 11.09; S, 25.77.

**7.6.19.2. 1,12-di-(2-C-sulfo)etiltioureido dodecano, sal sódica (40)**



Rend. 164 mg, 71%;  $R_f$  0.30 (AcEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1); p.f. 260° (desc.).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 7.49 (bt, 1H, *J* 5.2 Hz, NH cadena grasa), 7.34 (bt, 1H, *J* 4.8 Hz, NH taurina), 3.63 (bq, 2H, *J* 12.0 Hz, *J* 6.1 Hz, RNHCH<sub>2</sub>-), 3.27 (q, 4H, *J* 12.7 Hz, *J* 6.6 Hz, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.64 (t, 2H, *J* 6.2 Hz, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 1.45 (bm, 4H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.26 (bm, 16 H, CH<sub>2</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 181.62 (CS), 49.98 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 43.31 (C-1'), 40.35 (RNHCH<sub>2</sub>), 28.71, 28.50, 28.41, 26.17 (C-2') a (C-6').

FABMS: *m/z* 601 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{max}$  3429, 3262 (NH), 1547 (CS), 1228 y 1045 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

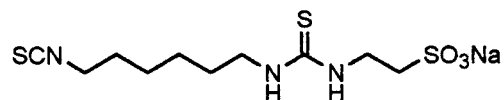
*Análisis.* Calculado para  $C_{18}H_{36}N_4Na_2O_6S_4$ ; C, 37.36; H, 6.27; N, 9.68; S, 22.16.

Encontrado C, 37.40; H, 6.63; N, 9.62; S, 21.74.

**7.6.20. 1-Isotiocianato-6-(2-C-sulfo)etiltioureido alcanos, sales sódicas (41-42). Método general:**

A una disolución de taurina (200 mg, 1.6 mmol) y bicarbonato sódico (134.2 mg, 1.6 mmol) en 2 mL de H<sub>2</sub>O a 50 °C se añade gota a gota una disolución del alquildisotiocianato (3.2 mmol) en 1 mL de piridina. Tras 12 horas de calentamiento se concentra a sequedad y se purifica el crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 6:1 a 4:1) para dar 41-42 como sirupos amarillentos.

**7.6.20.1. 1-Isotiocianato-6-(2-C-sulfo)etiltioureido hexano, sal sódica (41)**



Rend. 389 mg, 70%;  $R_F$  0.56 (AcEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 7.54 (bs, 1H, NH cadena grasa), 7.37 (bs, 1H, NH taurina), 3.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCS), 3.63 (t, 2H, *J* 6.5 Hz, RNHCH<sub>2</sub>-), 3.30 (q, 2H, *J* 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>NHCSNH), 2.65 (t, 2H, *J* 6.5 Hz, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 1.64 (bm, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCS), 1.48 (bm, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCSNH), 1.36 (bm, 4H, CH<sub>2</sub> cadena grasa).

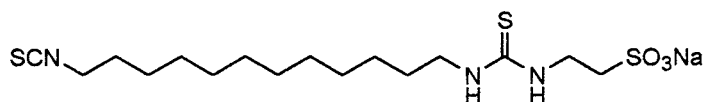
<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 181.69 (CS), 128.52 (NCS), 49.95 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 44.51 (C-6'), 43.13 (C-1'), 40.32 (RNHCH<sub>2</sub>), 28.95 (C-5'), 28.17 (C-2'), 25.41, 25.27 (C-3', C-4').

FABMS: *m/z* 348 [55%, (M+Na)<sup>+</sup>], 370 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>]

IR:  $\nu_{\max}$  3335 (NH), 2101 (NCS), 1541 (CS), 1217 y 1080  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}_3+\text{K}$  386.004510. Encontrado 386.004551.

**7.6.20.2. 1-Isotiocianato-12-(2-C-sulfo)etiltioureido dodecano, sal sódica (42)**



Rend. 48 mg, 7%;  $R_f$  0.69 (AcEt-EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 6:2:1).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  a 60 °C)  $\delta$  7.55 (m, 1H, NH cadena grasa), 7.40 (m, 1H, NH taurina), 3.62 (bt, 2H,  $J$  6.6 Hz,  $\text{RNHCH}_2$ -), 3.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 3.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHCS}$  taurina), 2.61 (t, 2H,  $J$  6.3 Hz,  $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ), 1.63 (bm, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCS}$ ), 1.46 (bm, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCS}$  taurina), 1.26 (bs, 16 H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  a 60 °C)  $\delta$  181.59 (CS), 128.36 (NCS), 49.93 ( $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ), 44.56 (C-12'), 43.27 (C-1'), 40.34 ( $\text{RNHCH}_2$ ), 28.99 (C-11'), 28.66, 28.61, 28.55, 28.49, 28.46, 28.39, 27.82, 26.13, 25.65 (C-2') a (C-10').

FABMS:  $m/z$  454 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ], 370 [6%,  $(2\text{M}+\text{Na})^+$ ].

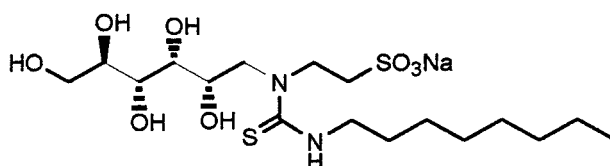
IR:  $\nu_{\max}$  3293 (NH), 2106 (NCS), 1541 (CS), 1196 y 1059  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $C_{16}H_{30}N_3NaO_3S_3+Na$  454.124472. Encontrado 454.124449.

**7.6.21. N-(D-Glucitol-1-il)-N'-(alquiltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonatos sódicos (43-44). Método general:**

A una disolución de ácido N-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico (34) (100 mg, 0.35 mol) y bicarbonato sódico (29 mg, 0.35 mmol) en 1 mL de agua calentada a 50 °C se añade alquilisotiocianato (0.42 mmol) disuelto en 1 mL de piridina. Se agita durante 12 h y a continuación se lleva a sequedad. Los productos se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $CH_2Cl_2$ -MeOH, 20:1 a 10:1) para dar 43-44 como sirupos amarillentos.

**7.6.21.1. N-(D-Glucitol-1-il)-N'-(octiltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonato sódico (43)**



Rend. 128 mg, 76%;  $R_F$  0.44 (AcEt-EtOH- $H_2O$ , 6:2:1);  $[\alpha]_D^{299} +24.2^\circ$  ( $c$  1,  $H_2O$ );  $[\alpha]_D^{297} +28.2^\circ$  ( $c$  0.9, DMSO).

$^1H$  RMN: (300 MHz en DMSO- $d_6$  a 60 °C)  $\delta$  7.66 (bt, 1H,  $J$  4.8 Hz, NH), 5.00 (bd, 1H,  $J$  4.5 Hz, OH), 4.30 (bm, 3H, OH), 4.15 (bm, 1H, OH), 3.94-3.75 (bm, 4H, H-1a, H-2, RNHCH $_2$ ), 3.58-3.42 (bm, 8H, H-1b, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, CH $_2$  cadena grasa), 2.80 (m, 2H, CH $_2$ SO $_3$ Na), 1.50



(bm, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.26 (bs, 10H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.86 (t, 3H, *J* 6.7 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 181.84 (CS), 72.07, 71.60, 71.36, 69.59, 48.01 (C-2), (C-3), (C-4), (C-5) y (RNHCH<sub>2</sub>), 63.14 (C-6), 54.35 (C-1), 49.00 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 45.24 (C-1'), 30.91, 28.45, 28.26, 26.14, 21.69 (C-2') a (C-7'), 13.52 (C-8').

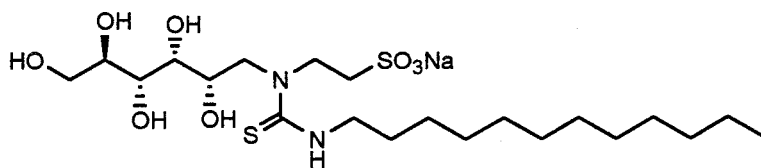
FABMS: *m/z* 379 [100%, (M-Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], 505 [33%, (M+Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3317 (NH, OH), 1529 (CS), 1196 y 1045 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>; C, 42.31; H, 7.31; N, 5.80; S, 13.29.

Encontrado C, 42.27; H, 7.48; N, 5.54; S, 12.91.

**7.6.21.2. N-(D-Glucitol-1-il)-N'-(dodeciltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonato sódico (44)**



Rend. 143 mg, 76%; *R<sub>F</sub>* 0.38 (AcEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1); [α]<sub>D</sub><sup>299</sup> +32.9° (*c* 1, H<sub>2</sub>O); [α]<sub>D</sub><sup>297</sup> +26.9° (*c* 0.9, DMSO).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 7.52 (bt, 1H, *J* 4.7 Hz, NH), 5.07 (bs, 1H, OH), 4.39 (bm, 3H, OH), 4.28 (bm, 1H, OH), 3.94-3.72 (bm, 4H, H-1a, H-2, RNHCH<sub>2</sub>), 3.63-3.37 (bm, 8H, H-1b, H-3, H-4, H-5, H-

6a, H-6b, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 1.48 (bm, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.23 (bs, 18H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.84 (t, 3H, J 4.3 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 60 °C) δ 181.97 (CS), 72.08, 71.76, 71.58, 69.96, 48.24 (C-2), (C-3), (C-4), (C-5) y (RNHCH<sub>2</sub>), 63.29 (C-6), 54.31 (C-1), 49.01 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 45.49 (C-1'), 31.29, 28.99, 28.81, 28.66, 28.59, 26.46, 22.06 (C-2') a (C-11'), 13.88 (C-8').

FABMS: *m/z* 435 [100%, (M-Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

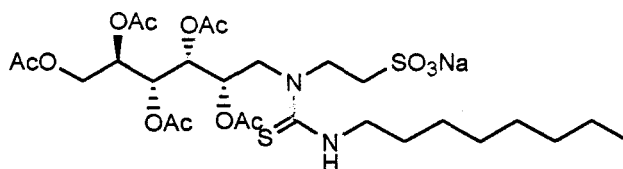
IR:  $\nu_{\max}$  3326 (NH, OH), 1543 (CS), 1185 y 1050 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>; C, 46.82; H, 8.05; N, 5.20; S, 11.90.  
Encontrado C, 46.94; H, 8.25; N, 5.26; S, 12.37.

**7.6.22. *N*-(2,3,4,5,6-penta-O-Acetil-D-Glucitol-1-il)-*N'*-(alquiltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonatos sódicos (45-46). Método general:**

A una disolución de *N*-(D-glucitol-1-il)-*N'*-(alquiltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonato sódico **43-44** (0.28 mmol) en 2 mL de piridina, se añade a 0 °C 2 mL de anhídrido acético y se deja reaccionar a 5 °C durante una noche. Se concentra a sequedad coevaporando repetidas veces con tolueno y se purifica el bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 20:1 a 10:1) para dar **45-46** como sirupos amarillentos.

7.6.22.1. *N*-(2,3,4,5,6-penta-*O*-Acetil-D-Glucitol-1-il)-*N'*-(octiltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonato sódico (45)



Rend. 191 mg, 98%;  $R_F$  0.37 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 5:1);  $[\alpha]_D^{293} +12.3^\circ$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  a  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.60 (t, 1H,  $J$  4.9 Hz, NH), 5.49 (ddd, 1H,  $J_{1a,2}$  3.1 Hz,  $J_{1b,2}$  8.9 Hz,  $J_{2,3}$  4.9 Hz, H-2), 5.31 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  4.7 Hz,  $J_{4,5}$  5.6 Hz, H-4), 5.29 (t, 1H, H-3), 5.05 (ddd, 1H,  $J_{5,6a}$  3.8 Hz,  $J_{5,6b}$  6.3 Hz, H-5), 4.26 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}$  12.2 Hz, H-6a), 4.09 (dd, 1H, H-6b), 4.08 (dd, 1H,  $J_{1a,1b}$  14.7 Hz, H-1a), 3.87 (dd, 1H, H-1b), 3.66 (td, 2H,  $J$  2.4 Hz,  $J$  6.6 Hz,  $\text{RNHCH}_2$ ), 3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 2.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ), 2.07, 2.04, 2.00, 1.98 (OCOMe), 1.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.28 (bs, 10 H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.87 (bt, 3H,  $J$  6.8,  $\text{CH}_3$  cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  a  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  181.75 (CS), 169.19, 168.74, 168.70 (CO), 69.63 (C-2), 68.81 (C-3), (C-5), 68.52 (C-4), 60.91 (C-6), 51.90 (C-1), 48.93 ( $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ), 46.63 ( $\text{RNHCH}_2$ ), 45.31 (C-1'), 30.64 (C-2'), 28.20 (C-6'), 27.98, 27.92 (C-4'), (C-5'), 25.86 (C-3'), 21.37 (C-7'), 19.99, 19.87, 19.81, 19.72 (MeCOO), 13.11 (C-8').

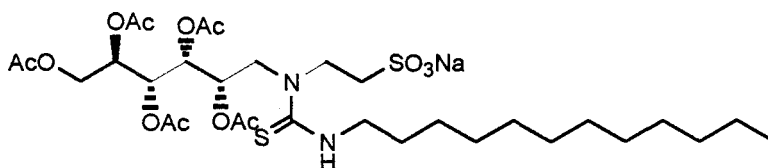
FABMS:  $m/z$  526 [100%,  $(\text{M}-\text{NaSO}_3)^+$ ], 715 [16%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\max}$  3412 (NH), 1752 (CO), 1537 (CS), 1228 y 1053  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{NaO}_{13}\text{S}_2$ ; C, 46.81; H, 6.55; N, 4.04; S, 9.26.

Encontrado C, 46.51; H, 6.90; N, 4.08; S, 9.37.

**7.6.22.2. N-(2,3,4,5,6-penta-O-Acetil-D-Glucitol-1-il)-N'-(dodeciltiocarbamoil)-2-aminoetanosulfonato sódico (46)**



Rend. 203 mg, 97%;  $R_F$  0.43 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 5:1);  $[\alpha]_D^{294} +11.3^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  a  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  5.49 (ddd, 1H,  $J_{1a,2}$  3.1 Hz,  $J_{1b,2}$  8.9 Hz,  $J_{2,3}$  4.9 Hz, H-2), 5.31 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  4.7 Hz,  $J_{4,5}$  5.6 Hz, H-4), 5.29 (t, 1H, H-3), 5.05 (ddd, 1H,  $J_{5,6a}$  3.8 Hz,  $J_{5,6b}$  6.3 Hz, H-5), 4.26 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}$  12.2 Hz, H-6a), 4.09 (dd, 1H, H-6b), 4.08 (dd, 1H,  $J_{1a,1b}$  14.7 Hz, H-1a), 3.87 (dd, 1H, H-1b), 3.66 (td, 2H,  $J$  2.4 Hz,  $J$  6.6 Hz,  $\text{RNHCH}_2$ ), 3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 2.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ), 2.07, 2.04, 2.00, 1.98 (OCOMe), 1.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.28 (bs, 18 H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 0.87 (bt, 3H,  $J$  6.8,  $\text{CH}_3$  cadena grasa).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  a  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  181.67 (CS), 169.22, 168.78, 168.74 (CO), 69.58 (C-2), 68.83, 68.75 (C-3), (C-5), 68.49 (C-4), 60.89 (C-6), 51.80 (C-1), 48.90 ( $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ), 46.61 ( $\text{RNHCH}_2$ ), 45.30 (C-1'),

30.68 (C-2'), 28.39, 28.26, 28.04, 27.94 (C-4') a (C-10'), 25.87 (C-3'),  
21.40 (C-11'), 20.02, 19.90, 19.84, 19.75 (MeCOO), 13.14 (C-12').

FABMS:  $m/z$  526 [100%, (M-NaSO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>].

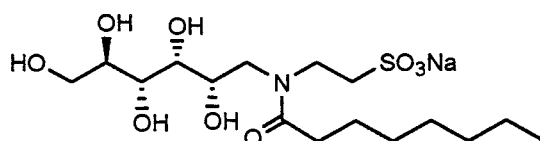
IR:  $\nu_{\max}$  3412 (NH), 1752 (CO), 1537 (CS), 1228 y 1053 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>13</sub>S<sub>2</sub>; C, 49.72; H, 7.13; N, 3.74; S, 8.56.  
Encontrado C, 49.66; H, 7.54; N, 3.71; S, 8.32.

**7.6.23. N-Acil-N-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfonatos sódicos (47-49).**  
*Método general:*

A una disolución de ácido *N*-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico (34) (100 mg, 0.35 mmol) y bicarbonato sódico (29 mg, 0.35 mmol) en 1 mL de agua se añade gota a gota a temperatura ambiente una disolución de 3-ácil-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona (0.52 mmol) en 1.5 mL de acetona. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se concentra a sequedad. El bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 12:2:1 a 6:2:1) para dar 47-49 como sirupos amarillentos.

**7.6.23.1. N-Octanoil-N-(D-Glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfonato sódico (47)**



Rend. 118 mg, 77%;  $R_F$  0.32 (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1);  $[\alpha]_D^{293}$  -8.5° (c 1.0, H<sub>2</sub>O),  $[\alpha]_D^{295}$  -9.8° (c 1.1, DMSO).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en D<sub>2</sub>O a 60 °C) δ 4.40 (m, 2H, H-2), 4.26-3.91 (m, 8H, H-1a, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, RNHCH<sub>2</sub>), 3.81 (dd, 1H,  $J_{1b,2}$  8.5 Hz,  $J_{1a,1b}$  14.2 Hz, H-1b), 3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2.84 (q, 2H,  $J$  7.5 Hz, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.66 (bm, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.23 (t, 3H,  $J$  6.0 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en D<sub>2</sub>O a 60 °C) δ 178.15 y 178.00 (CO)s, 72.65, 72.40, 72.03, 71.36, 71.15, 70.97, 63.42, 52.05, 49.70, 48.93, 45.73, 43.49 (C-1)s a (C-6)s, (RNHCH<sub>2</sub>)s y (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)s, 33.38 (C-1')s, 31.46 (C-5')s, 28.95, 28.62 (C-3')s y (C-4')s, 25.59, 25.43 (C-2')s, 22.41 (C-6')s, 13.86 (C-7')s.

FABMS:  $m/z$  460 [9%, (M+Na)<sup>+</sup>], 476 [37%, (M+K)<sup>+</sup>], 492 [100%, (M+Na+2K)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{max}$  3372 (OH), 1625 (CO), 1196 y 1053 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

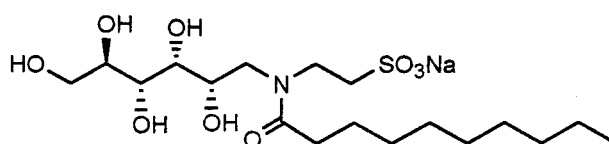
HRFABMS: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NNaO<sub>9</sub>S+K 476.133256. Encontrado 476.133665.

*Usando cloruro de octanoilo:* A una disolución de ácido N-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico **34** (100 mg, 0.35 mmol) e hidróxido sódico (13.8 mg, 0.35 mmol) en 1 mL de agua se añade bicarbonato sódico (145 mg, 1.75 mmol) y gota a gota a 0 °C una disolución de cloruro de octanoilo (298 μL, 1.75 mmol) en 2 mL de acetona. La reacción se deja evolucionar a 5 °C durante

una noche y a continuación se concentra a sequedad. El crudo de reacción se purifica en columna sobre gel de sílice (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 12:2:1 a 6:2:1).

Rend. 76 mg, 50%.

7.6.23.2. *N-Decanoil-N-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfonato sódico*  
(48)



Rend. 130 mg, 80%;  $R_F$  0.35 (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1);  $[\alpha]_D^{296} -10.9^\circ$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O),  $[\alpha]_D^{296} -9.2^\circ$  (c 1.1, DMSO).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en D<sub>2</sub>O a 60 °C)  $\delta$  4.36 (m, 2H, H-2), 4.21-3.88 (m, 8H, H-1a, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, RNHCH<sub>2</sub>), 3.78 (dd, 1H,  $J_{1b,2}$  8.5 Hz,  $J_{1a,1b}$  14.2 Hz, H-1b), 3.51 (q, 2H,  $J$  7.5 Hz, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2.79 (q, 2H,  $J$  7.9 Hz, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.61 (bs, 12H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.20 (t, 3H,  $J$  6.6 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

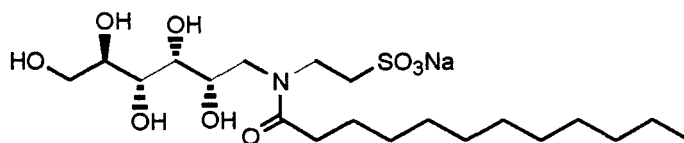
<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en D<sub>2</sub>O a 60 °C)  $\delta$  179.92 y 179.71 (CO)s, 74.89, 74.68, 74.22, 73.56, 73.47, 73.09, 73.05, 65.69, 65.61, 54.17, 52.00, 51.13, 47.90, 45.67 (C-1)s a (C-6)s, (RNHCH<sub>2</sub>)s y (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)s, 35.69, 35.59 (C-1')s, 34.07, 34.03 (C-7')s, 31.58, 31.48, 31.45, 31.42, 31.38, 31.31 (C-3')s y (C-6')s, 27.83, 27.73 (C-2')s, 24.87, 24.83 (C-8')s, 16.26 (C-9')s.

FABMS:  $m/z$  488 [9%, (M+Na)<sup>+</sup>], 504 [32%, (M+K)<sup>+</sup>], 520 [100%, (M-Na+2K)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3301 (OH), 1617 (CO), 1196 y 1045  $\text{cm}^{-1}$  (SO<sub>2</sub>).

HRFABMS: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>NNaO<sub>9</sub>S+Na 488.190618. Encontrado 488.191330.

**7.6.23.3. N-Dodecanoil-N-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfonato sódico (49)**



Rend. 148 mg, 86%;  $R_F$  0.34 (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O, 6:2:1);  $[\alpha]_D^{296} -9.9^\circ$  ( $c$  1.0, H<sub>2</sub>O),  $[\alpha]_D^{296} -9.9^\circ$  ( $c$  1.1, DMSO).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en D<sub>2</sub>O a 60 °C)  $\delta$  4.36 (m, 2H, H-2), 4.23-3.86 (m, 8H, H-1a, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, RNHCH<sub>2</sub>), 3.78 (dd, 1H,  $J_{1b,2}$  8.8 Hz,  $J_{1a,1b}$  14.3 Hz, H-1b), 3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.62 (bs, 16H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.21 (t, 3H,  $J$  6.4 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en D<sub>2</sub>O a 60 °C)  $\delta$  177.15 y 176.97 (CO)s, 72.74, 72.58, 72.10, 72.05, 71.43, 71.35, 70.88, 63.60, 63.50, 51.87, 50.03, 49.88, 48.98, 45.72, 43.44 (C-1)s a (C-6)s, (RNHCH<sub>2</sub>)s y (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)s, 33.57, 33.43 (C-1')s, 32.15, 32.10 (C-9')s, 29.87, 29.82, 29.62, 29.55, 29.49, (C-3')s y (C-8')s, 25.63 (C-2')s, 22.87 (C-10')s, 14.20 (C-11')s.

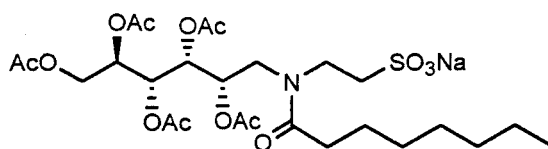


FABMS:  $m/z$  516 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>], 532 [31%, (M+K)<sup>+</sup>], 548 [100%, (M-Na+2K)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3380 (OH), 1617 (CO), 1196 y 1045  $\text{cm}^{-1}$  (SO<sub>2</sub>).

HRFABMS: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>NNaO<sub>9</sub>S+K 532.195857. Encontrado 532.196778.

**7.6.24. N-Octanoil-N-(2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-Glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfonato sódico (50)**



A una disolución de **47** (100 mg, 0.23 mmol) en 1 mL de piridina enfriada a 0 °C, se añade 1 mL de anhídrido acético y se deja estar a 5 °C durante una noche. La disolución se concentra a sequedad coevaporando repetidas veces con tolueno y el crudo de reacción se purifica por TLC preparativa (10:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH), dando **50** como sirupo amarillento.

Rend. 133 mg, 90%;  $R_F$  0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 10:1);  $[\alpha]_D^{296}$  -2.1° (c 3.2, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 90 °C)  $\delta$  5.33 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  4.1 Hz,  $J_{4,5}$  6.1 Hz, H-4), 5.25 (M, 1H,  $J_{1a,2}$  3.8 Hz,  $J_{1b,2}$  9.5 Hz,  $J_{2,3}$  5.8 Hz, H-2), 5.21 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  5.8 Hz, H-3), 5.03 (td, 1H,  $J_{5,6a}$  3.8 Hz,  $J_{5,6b}$  6.2 Hz, H-5), 4.25 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}$  12.2 Hz, H-6a), 4.06 (dd, 1H, H-6b), 3.50 (m, 4H, RNHCH<sub>2</sub>, H-1a, H-1b), 2.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2.24 (t, 2H,  $J$  7.3 Hz,

CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.08, 2.03, 2.00, 1.97 (OCOMe), 1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.27 (bs, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 0.87 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, CH<sub>3</sub> cadena grasa).

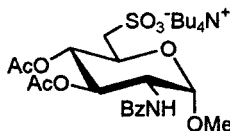
<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 90 °C) δ 169.31, 168.92, 168.81 (CO), 69.17 (C-2), 68.82 (C-3), 68.66 (C-5), 68.47 (C-4), 60.94 (C-6), 49.61 (CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 45.10 (C-1, RNHCH<sub>2</sub>), 31.81 (C-1'), 30.58 (C-5'), 28.20 (C-4'), 27.91 (C-3'), 24.31 (C-2'), 21.37 (C-6'), 19.85, 19.81, 19.78, 19.71, 19.68 (OCOMe), 13.14 (C-7').

FABMS: *m/z* 460 [9%, (M+Na)<sup>+</sup>], 476 [37%, (M+K)<sup>+</sup>], 492 [100%, (M-Na+2K)<sup>+</sup>].

IR: *v*<sub>max</sub> 1752 (N-CO), 1649 (CO), 1220 y 1053 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

HRFABMS: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NNaO<sub>9</sub>S+K 476.133256. Encontrado 476.133665.

**7.6.25. Metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi-α-D-glucopiranosido-6-C-sulfonato de tetrabutilamonio (51)**



A una disolución de 3,4-di-O-acetil-6-S-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi-α-D-glucopiranosido (500 mg, 0.73 mmol) en 6 mL de ácido acético glacial se añade acetato de tetrabutilamonio (220 mg, 0.73 mmol) y 2.3 mL de peróxido de hidrógeno al 33% (14.6 mmol). La disolución se agita a 40 °C

durante una noche y a continuación se concentra a sequedad coevaporando repetidas veces con agua. El crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 10:1) para dar **51** como sirupo amarillento.

Rend. 781 mg, 85%;  $R_F$  0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 10:1);  $[\alpha]_D^{296} +55.7^\circ$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en CD<sub>3</sub>OD) tabla 17 y  $\delta$  7.76-7.42 (m, 5H, aromáticos), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.24 (m, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 2.04, 1.92 (s, 6H, acetilos), 1.66 (m, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.41 (m, 8H, CH<sub>2</sub> cadena grasa), 1.02 (t, 12H,  $J$  7.3 Hz, CH<sub>2</sub> cadena grasa).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en CD<sub>3</sub>OD) tabla 18 y  $\delta$  172.18, 171.73, 170.37 (OCOMe, NHCObz), 135.22, 132.92, 129.56, 128.47 (aromáticos), 59.50 (C-1'), 56.31 (OMe), 24.78 (C-2'), 20.70 (C-3' y OCOMe), 13.94 (C-4').

FABMS:  $m/z$  490 [100%, (M-Bu<sub>4</sub>N+2Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3452 (NH), 1752 (CO), 1239 y 1049 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

*Análisis.* Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S; C, 57.93; H, 8.58; N, 3.97.

Encontrado C, 57.74; H, 8.28; N, 3.95.

**Preparación de alquil C-sulfonatos y C-sulfonamidas derivadas de azúcar. Métodos generales:**

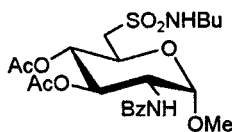
A una disolución del 6-C-sulfoazúcar **51** o **58** (0.17 mmol) en 2 mL de diclorometano seco se añade lentamente a 0 °C cloruro de sulfurilo (136  $\mu$ L,

1.70 mmol), bajo atmósfera de argón y en presencia de tamiz molecular de 4 Å. La reacción se deja a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación pueden seguirse dos métodos:

Método (a): la reacción se introduce en un baño de hielo-sal, y se añade butil amina o una mezcla alcohol-Et<sub>3</sub>N (1:1) lentamente y en porciones hasta que el pH del medio se mantenga en 6-7. La reacción se concentra a sequedad y los productos se purifican como en cada caso se indica.

Método (b): la disolución resultante se inyecta lentamente sobre una mezcla enfriada a 0 °C compuesta por 10 mL de bicarbonato acuoso saturado en el que se ha disuelto bisulfato de tetrabutilamonio (25 mg), y una disolución del alcohol o la amina (1.70 mmol) en 4 mL de diclorometano. Terminada la adición se agita a temperatura ambiente 12 h. La fase orgánica se decanta y seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se concentra a sequedad y los productos se purifican como en cada caso se indica.

**7.6.26. Metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi-6-butilsulfamoil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (52)**



Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 40:1).

Método (a): Rend. 59 mg, 70%.

Método (b): Rend. 43 mg, 51%.

$R_F$  0.72 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 10:1);  $[\alpha]_D^{297} +80.3^\circ$  ( $c$  1.7, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en CDCl<sub>3</sub>) tabla 17 y  $\delta$  7.74-7.43 (m, 5H, aromáticos), 6.43 (d, 1H,  $J_{2,NH}$  9.2 Hz, NH), 4.20 (m, 1H,  $J$  5.0 Hz,  $J$  7.2 Hz, SO<sub>2</sub>NH), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub> butilo), 2.09, 1.99 (s, 6H, OCOMe), 1.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub> butilo), 1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub> butilo), 0.95 (t, 3H,  $J$  7.3 Hz, CH<sub>3</sub> butilo).

<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en CDCl<sub>3</sub>) tabla 18 y  $\delta$  171.35, 169.60, 167.04 (OCOMe y NHCObz), 55.99 (OMe), 43.18 (C-1'), 31.83 (C-2'), 19.59 (C-3'), 13.42 (C-4').

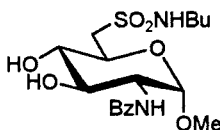
FABMS:  $m/z$  523 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{max}$  3304 (NH), 1745 y 1657 (CO), 1244 y 1040 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

HRFABMS: Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S+Na 523.172326. Encontrado 523.173645.

Análisis. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S; C, 52.79; H, 6.44; N, 5.60.  
Encontrado C, 52.82; H, 6.31; N, 5.82.

**7.6.27. Metil 2-benzamido-2,6-didesoxi-6-butilsulfamoil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (53)**



A una disolución de metil 3,4-di-*O*-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi-6-butilsulfamoil- $\alpha$ -D-glucopiranosido **52** (45 mg, 0.09 mmol) en 2 mL de metanol superseco se añade metóxido sódico 0.5 M hasta pH 9-10. Después de 6 h a temperatura ambiente se neutraliza el medio con resina Amberlita IR-120(H<sup>+</sup>). La resina se filtra y se lava con metanol. El filtrado y lavados se unen y concentran a sequedad y el producto crudo se purifica por TLC preparativa (10:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH), para dar **53** como sirupo amarillento.

Rend. 35 mg, 95%; *R<sub>F</sub>* 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 10:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>297</sup> +52.0 (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en CD<sub>3</sub>OD) tabla 17 y  $\delta$  7.86-7.43 (m, 5H, aromáticos), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.07 (t, 2H, *J* 7.0 Hz, CH<sub>2</sub> butilo), 1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub> butilo), 1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub> butilo), 0.94 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, CH<sub>3</sub> butilo).

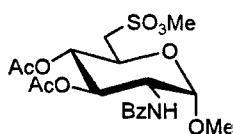
<sup>13</sup>C RMN: (75.5 MHz en CD<sub>3</sub>OD) tabla 18 y  $\delta$  170.72 (NHCOBz), 56.27 (OMe), 43.84 (C-1'), 33.33 (C-2'), 20.85 (C-3'), 14.01 (C-4').

FABMS: *m/z* 417 [9%, (M+H)<sup>+</sup>], 439 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].

IR:  $\nu_{\max}$  3309 (NH, OH), 1649 (CO), 1156 y 1045 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

HRFABMS: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S+Na 439.151493. Encontrado 439.150956.

**7.6.28. Metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi-6-metoxisulfonil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (54)**



Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-Hexano, 1:1).

Método (a): Rend. 25 mg, 31%.

$R_F$  0.10 (AcOEt-Hexano, 1:2);  $[\alpha]_D^{297} +79.8$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) tabla 17 y  $\delta$  7.74-7.42 (m, 5H, aromáticos), 6.39 (d, 1H,  $J_{2,\text{NH}}$  9.2 Hz, NH), 3.93 (s, 3H,  $\text{SO}_3\text{Me}$ ), 3.48 (s, 3H, OMe), 2.09, 1.98 (s, 6H, OCOMe).

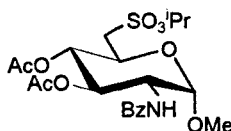
$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) tabla 18 y  $\delta$  171.25, 169.72, 166.99 (OCOMe y  $\text{NHCObz}$ ), 55.94 ( $\text{SO}_3\text{Me}$ ), 55.79 (OMe).

FABMS:  $m/z$  482 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3333 (NH), 1752 y 1664 (CO), 1243 y 1045  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_{10}\text{S}+\text{Na}$  482.109688. Encontrado 482.110273.

7.6.29. Metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi-6-isopropoxisulfonil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (55).



Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-Hexano, 1:1).

Método (a): Rend. 46 mg, 54%.

Método (b): Rend. 17 mg, 20%.

$R_F$  0.21 (AcOEt-Hexano, 1:2);  $[\alpha]_D^{298} +95.6$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) tabla 17 y  $\delta$  7.73-7.40 (m, 5H, aromáticos), 6.40 (d, 1H,  $J_{2,\text{NH}}$  9.4 Hz, NH), 4.94 (h, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ), 3.47 (s, 3H, OMe), 2.08, 1.97 (s, 6H,  $\text{OCOMe}$ ), 1.41 (d, 6H,  $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) tabla 18 y  $\delta$  171.23, 169.71, 166.99 ( $\text{OCOMe}$  y  $\text{NHCObz}$ ), 55.76 (OMe), 52.51, 52.30 (C-2) y (C-5), 77.55 ( $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ), 22.99, 22.82 ( $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ).

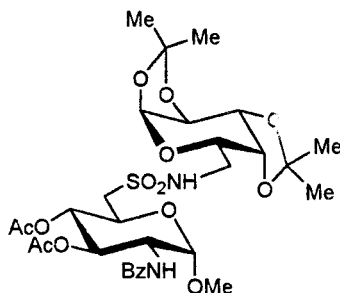
CIMS:  $m/z$  456 [41%, (M-OMe) $^+$ ], 488 [100%, (M+H) $^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3340 (NH), 1748 y 1658 (CO), 1238 y 1046  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRCIMS: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_{10}\text{S}+\text{H}$  488.159043. Encontrado 488.158038.



**7.6.30. Metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi-6-[N-(1,2:3,4-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-galactopiranos-6-il)]-aminosulfonil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (56)**



A una disolución de metil 3,4-di-O-acetil-2-benzamido-2,6-didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido-6-C-sulfonato de tetrabutilamonio **51** (72 mg, 0.11 mmol) en 3 mL de diclorometano seco se añade lentamente a 0 °C cloruro de sulfuro (43  $\mu$ L, 0.53 mmol), bajo atmósfera de argón y en presencia de tamiz molecular de 4 Å. La reacción se deja a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se añade a 0 °C a una mezcla de 6-amino-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-galactopiranososa (134 mg, 0.52 mmol) en 4 mL de diclorometano y bisulfato de tetrabutilamonio (15 mg) disuelto en 4 mL de bicarbonato sódico saturado. Se agita durante media hora y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con más diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se unen, secan y se concentran a sequedad. El sirupo resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-Hexano, 1:2 a 1:1) para dar **56** como sirupo amarillento.

Rend. 29 mg, 40%;  $R_F$  0.26 (AcOEt-MeOH, 10:1);  $[\alpha]_D^{301} +32.6^\circ$  ( $c$  1.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

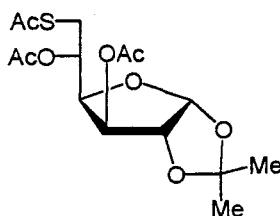
$^1\text{H}$  RMN: (500 MHz en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73-7.43 (m, 5H, aromáticos), 6.40 (d, 1H,  $J_{2,\text{NH}}$  9.3 Hz, NH benzamida), 5.56 (d, 1H,  $J_{1,2}$  5.1 Hz, H-1Gal), 5.36 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  10.8 Hz,  $J_{3,4}$  9.4 Hz, H-3Glc), 5.03 (t, 1H,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  10.2 Hz, H-4Glc), 4.90 (m, 1H, NH sulfonamida), 4.88 (d, 1H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1Glc), 4.61 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  2.4 Hz,  $J_{3,4}$  7.9 Hz, H-3Gal), 4.51 (ddd, 1H, H-2Glc), 4.38 (td,  $J_{5,6a}$  10.2 Hz,  $J_{5,6b}$  2.3 Hz, H-5Glc), 4.34 (dd, 1H, H-2Gal), 4.21 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  1.9 Hz, H-4Gal), 3.96 (ddd, 1H,  $J$  5.2 Hz,  $J$  8.1 Hz, H-5Gal), 3.50 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}$  14.6 Hz, H-6aGlc), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.37 (bm, 2H, H-6aGal, H-6bGal), 3.21 (dd, 1H, H-6bGlc), 2.07, 1.97 (s, 6H, -OCOMe), 1.54, 1.46, 1.35, 1.33 (s, 12H,  $\text{Me}_2\text{C}$  Gal).

$^{13}\text{C}$  RMN: (125.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.33, 169.51, 167.02 (CO), 133.55, 131.81, 128.61, 127.14, 126.93 (aromáticos), 109.48, 108.85 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 98.21 (C-1Glc), 96.29 (C-1Gal), 71.21 (C-4Gal), 70.80 (C-3Gal), 70.73 (C-3Glc), 70.52 (C-4Glc), 70.26 (C-2Gal), 65.83 (C-5Glc y C-5Gal), 56.01 (OMe), 53.76 (C-6Glc), 52.41 (C-2Glc), 43.48 (C-6Gal), 25.90, 25.78, 24.74, 24.29 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 20.54 (OCOMe).

CIMS:  $m/z$  629 [50%,  $(\text{M}+\text{H}-\text{Me}_2\text{CO})^+$ ], 655 [39%,  $(\text{M}+\text{H}-\text{MeOH})^+$ ], 687 [100%,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3297 (NH), 1752 (CO), 1244 y 1074  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRCIMS: Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}+\text{H}$  687.243501. Encontrado 687.243359.

7.6.31. 3,5-di-O-Acetil-6-S-acetil-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa (57)

A una disolución de 3,4-di-O-acetil-1,2-O-isopropiliden-6-O-tosil- $\alpha$ -D-glucofuranosa (809 mg, 1.76 mmol) en 15 mL de butanona se añade tioacetato potásico (402 mg, 3.52 mmol) y se agita calentando a reflujo durante 8 h. Se filtran las sales insolubles y se concentra a sequedad la disolución. El sirupo resultante se disuelve en 50 mL de diclorometano y se extrae con agua (3x30 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se lleva a sequedad. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt-Hexano, 1:5 a 1:2) para dar **57** sirupo amarillento que se recristaliza de agua-etanol.

Rend. 436 mg, 68%;  $R_F$  0.52 (AcOEt-Hexano, 1:2); p.f. 81-83°;  $[\alpha]_D^{297}$  +47.8° (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz en CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.91 (d, 1H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.30 (d, 1H,  $J_{2,3}$  ~ 0 Hz,  $J_{3,4}$  2.9 Hz, H-3), 5.19 (ddd, 1H,  $J_{4,5}$  9.1 Hz,  $J_{5,6a}$  3.2 Hz,  $J_{5,6b}$  6.5 Hz, H-5), 4.46 (d, 1H, H-2), 4.33 (dd, 1H, H-4), 3.58 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}$  14.5 Hz, H-6a), 3.03 (dd, 1H, H-6b), 2.33 (s, 3H, SCOMe), 2.05, 1.96 (s, 3H, OCOMe), 1.52, 1.30 (s, 3H, Me<sub>2</sub>C).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.32 (SCOMe), 169.48 (OCOMe), 112.33 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 104.89 (C-1), 83.20 (C-2), 78.61 (C-4), 74.52 (C-3), 67.34 (C-5), 30.81 (C-6), 30.27 (SCOMe), 26.62, 26.10 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 20.54 (OCOMe).

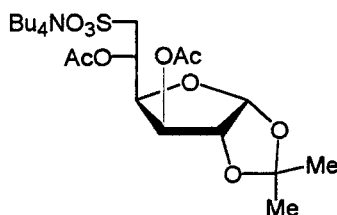
FABMS:  $m/z$  363 [7%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ], 385 [100%,  $(\text{M}+\text{Na})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  1752 (OCO), 1696 (SCO), 1243  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{Me}_2\text{C}$ ).

Análisis. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$ ; C, 49.92; H, 6.00.

Encontrado C, 49.71; H, 6.11.

**7.6.32. 3,5-di-O-Acetil-6-desoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa-6-C-sulfonato de tetrabutilamonio (58)**



A una disolución de 3,5-di-O-acetil-6-S-acetil-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa **57** (684 mg, 1.89 mmol) en 8 mL de ácido acético glacial se añade acetato de tetrabutilamonio (569 mg, 1.89 mmol) y 2.3 mL de peróxido de hidrógeno al 33% (v/v) (22.6 mmol). La disolución se agita a 40 °C durante una noche y a continuación se concentra a sequedad coevaporando repetidas veces con agua. El crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 20:1 a 5:1) para dar **58** como sirupo amarillento.

Rend. 1.04 g, 90%;  $R_F$  0.31 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 10:1);  $[\alpha]_D^{296} +4.6^\circ$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) tabla 21 y 3.24 (m, 9H, H-6a,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 2.05, 1.98 (s, 3H,  $\text{OCOMe}$ ), 1.66 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.47, 1.29 (s, 3H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.41 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  cadena grasa), 1.02 (m, 12H,  $J$  7.3 Hz, Me cadena grasa).

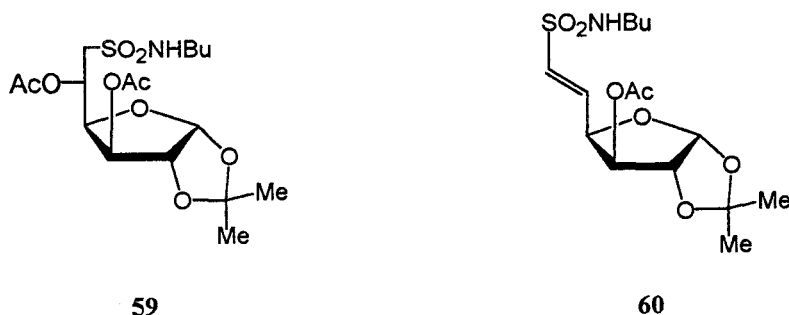
$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) tabla 22 y  $\delta$  171.48, 171.24 (CO), 113.44 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 106.40 (C-1), 84.65 (C-2), 80.51 (C-4), 75.90 (C-3), 67.73 (C-5), 59.50 (C-1'), 53.13 (C-6), 26.97, 26.40 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 24.78 (C-2'), 21.07, 20.90 ( $\text{OCOMe}$ ), 20.69 (C-3'), 13.93 (C-4').

FABMS:  $m/z$  851 [100%,  $(\text{M}+\text{Bu}_4\text{N})^+$ ].

IR:  $\nu_{\text{max}}$  1752 (CO), 1244 y 1034  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{NO}_{10}\text{S}+\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{N}$  851.639445. Encontrado 851.639806.

**7.6.33. 3,5-di-O-Acetil-6-desoxi-1,2-O-isopropiliden-6-butilsulfamoil- $\alpha$ -D-glucofuranosa (59) y (E)-3-O-acetil-6-butilsulfamoil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilo-hex-5-enofuranosa (60)**



Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:2,  $\text{AcOEt}$ -Hexano).

Método (a): 24 mg, 37%. Proporción **59/60** (1:2).

Método (b): 18 mg, 28%. Proporción **59/60** (2:7).

$R_F$  0.28 (AcOEt-Hexano, 1:2).

$^1H$  RMN: (300 MHz en  $CDCl_3$ ) tablas 21, 23 y  $\delta$  4.63 (t, 1H,  $J$  6.5 Hz, NH **59**), 4.28 (t, 1H,  $J$  6.5 Hz, NH **60**), 3.12 (q, 2H,  $J$  6.8 Hz,  $CH_2$  butilo **59**), 3.00 (q, 2H,  $J$  6.8 Hz,  $CH_2$  butilo **60**), 1.53 (m, 4H,  $CH_2$  butilo), 1.38 (m, 4H,  $CH_2$  butilo), 0.94 (t, 2H,  $J$  7.1 Hz,  $CH_2$  butilo **59**), 0.92 (t, 3H,  $J$  7.2 Hz, Me butilo **60**).

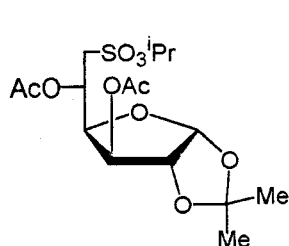
$^{13}C$  RMN: (75.5 MHz en  $CDCl_3$ ) tablas 22, 24 y  $\delta$  170.53, 169.38 (OCOMe), 112.56 ( $Me_2C$  **59**), 112.44 ( $Me_2C$  **60**), 42.81 (C-1' **59**), 42.62 (C-1' **60**), 31.81 (C-2'), 29.52, 26.00 ( $Me_2C$  **59**), 26.57, 26.00 ( $Me_2C$  **60**), 20.69, 20.54, 20.42 (OCOMe), 19.58 (C-3'), 13.41 (C-4').

FABMS:  $m/z$  386 [97%, (**60**+Na) $^+$ ], 446 [100%, (**59**+Na) $^+$ ].

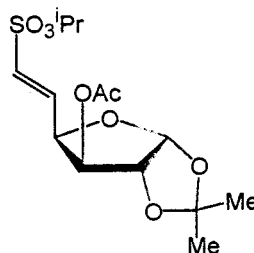
IR:  $\nu_{max}$  3301 (NH), 1752 (CO, C=C), 1236 y 1029  $cm^{-1}$  ( $SO_2$ ).

HRFABMS: Calculado para  $C_{17}H_{29}NO_9S+Na$  [**59**+Na] $^+$  446.146073.  
Encontrado 446.145643.

7.6.34. 3,5-di-O-acetil-6-desoxi-1,2-O-isopropiliden-6-isopropoxisulfonil- $\alpha$ -D-glucofuranosa (61) y (E)3-O-acetil-6-butilsulfamoil-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilo-hex-5-enofuranosa (62)



61



62

Purificación: cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:2, AcOEt-Hexano).

Método (a): 16 mg, 25%. Proporción 61/62 (1:1).

$R_f$  0.28 (AcOEt-Hexano, 1:2).

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) tablas 21, 23 y  $\delta$  4.97 (h, 1H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ), 4.78 (h, 1H,  $J$  6.2 Hz,  $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ), 2.09, 2.05 (OCOMe), 1.53, 1.52 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 1.42 (d, 1H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ), 1.41 (d, 1H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ), 1.34, 1.31, 1.25 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN: (75.5 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) tablas 22, 24 y  $\delta$  169.45, 169.06 (OCOMe), 112.55 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 29.52, 26.54, 25.99 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 23.03, 22.81 ( $\text{SO}_3\text{CHMe}_2$ ), 20.58, 20.35 (OCOMe).

IR:  $\nu_{\text{max}}$  1728 (CO, C=C), 1108 y 1045  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

## **8. CONCLUSIONES**



## 8. CONCLUSIONES

### PRIMERA

Se ha demostrado que la sal de ciclohexilamonio del ácido 6-desoxi-D-galactopiranososa-6-C-sulfónico **1** experimenta fácilmente la transposición de Amadori por calentamiento en disolución acuosa, permitiendo la síntesis en un solo paso de la 6-C-sulfo-D-tagatosamina **2**.

### SEGUNDA

Se han preparado los *N*-acil derivados grasos de 6-C-sulfoaminoazúcares **12** y **13** y de 3-C-sulfoaminoazúcares grasos **26** y **27**, tensioactivos aniónicos de interés por su analogía estructural con la taurina.

### TERCERA

Se ha llevado a cabo la preparación de los 6-C-sulfopolioles **28** y **29** con rendimientos cuantitativos por reducción de los correspondientes C-sulfoazúcares de configuración *D-gluco* **66** y *D-galacto* **1**.

### CUARTA

Por aminación-reducción de D-aldosas con taurina e H<sub>2</sub>/Pd(C), o de 6-C-sulfo-D-aldosas con bencilamina y borohidruro sódico, se han preparado los C-sulfoaminopolioles **28-36** con buenos rendimientos.

### QUINTA

La reacción entre taurina e isotiocianatos grasos permite el acceso a los nuevos tensioactivos **37** y **38** caracterizados por la presencia de un puente de tioureido entre la cadena alifática y la cabeza polar de etanosulfonato sódico. Por reacción de taurina con  $\alpha,\omega$ -diisotiocianatos grasos se obtienen los bolaanfílicos **39** y **40**, compuestos de los que no se han encontrado antecedentes hasta la fecha, o los isotiocianatos grasos solubles en agua **41** y **42**, que han demostrado ser estables en disolución acuosa. Los compuestos **41** y **42** son interesantes para el estudio de su reactividad frente a grupos amino de proteínas en condiciones fisiológicas.

### SEXTA

El ácido *N*-(D-glucitol-1-il)-2-aminoetanosulfónico **34** ha demostrado ser reactivo frente a isotiocianatos grasos, al cloruro de octanoílo y los heterociclos acilantes 3-acil-2,3-dihidro-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tionas (**169-171**). Se han obtenido así las tioureas grasas **43-46** y las amidas grasas **47-50**, tensioactivos que han sido completamente caracterizados.

### SÉPTIMA

La reacción de la sal de tetrabutilamonio del 6-*C*-sulfoazúcar **51** con cloruro de sulfurilo da lugar al correspondiente cloruro de sulfonilo, intermedio reactivo que permite la preparación de la sulfonamida derivada de azúcar **52** y de los sulfonatos **54**, **55** por reacción con aminas y alcoholes respectivamente. La reacción es compatible con la presencia de diversos grupos protectores usados en química de azúcares. Por este método también se ha preparado el pseudo-disacárido **56**. Esta reacción llevada a cabo sobre el 3,5-di-*O*-acetil-6-

desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa-6-*C*-sulfonato de tetrabutilamonio (**58**), conduce a los productos esperados **59** y **61** junto con los productos de la eliminación de ácido acético **60** y **62**. El interés de la sulfonamida  $\alpha,\beta$ -insaturada **60** y del sulfonato  $\alpha,\beta$ -insaturado **62** radica en que pueden experimentar adiciones conjugadas de nucleófilos.

### OCTAVA

Se ha determinado la concentración crítica micelar (c.c.m.) de los tensioactivos **12** y **13**. Las gráficas conductividad vs concentración indican que se tratan de compuestos formadores de micelas. Los altos valores de sus c.c.m. son acordes con la elevada hidrofilia de estos compuestos.

### NOVENA

Se ha estudiado la actividad inhibidora de glicosidasas de los compuestos **12**, **30**, **31** y **34**. El compuesto **12** ha mostrado ser activo frente a las  $\beta$ -galactosidasas de hígado de buey, y de "jack beans". Los compuestos **30**, **31** y **34** no mostraron actividad inhibidora frente a las 25 glicosidasas estudiadas.

## **9. ESPECTROS REPRESENTATIVOS**

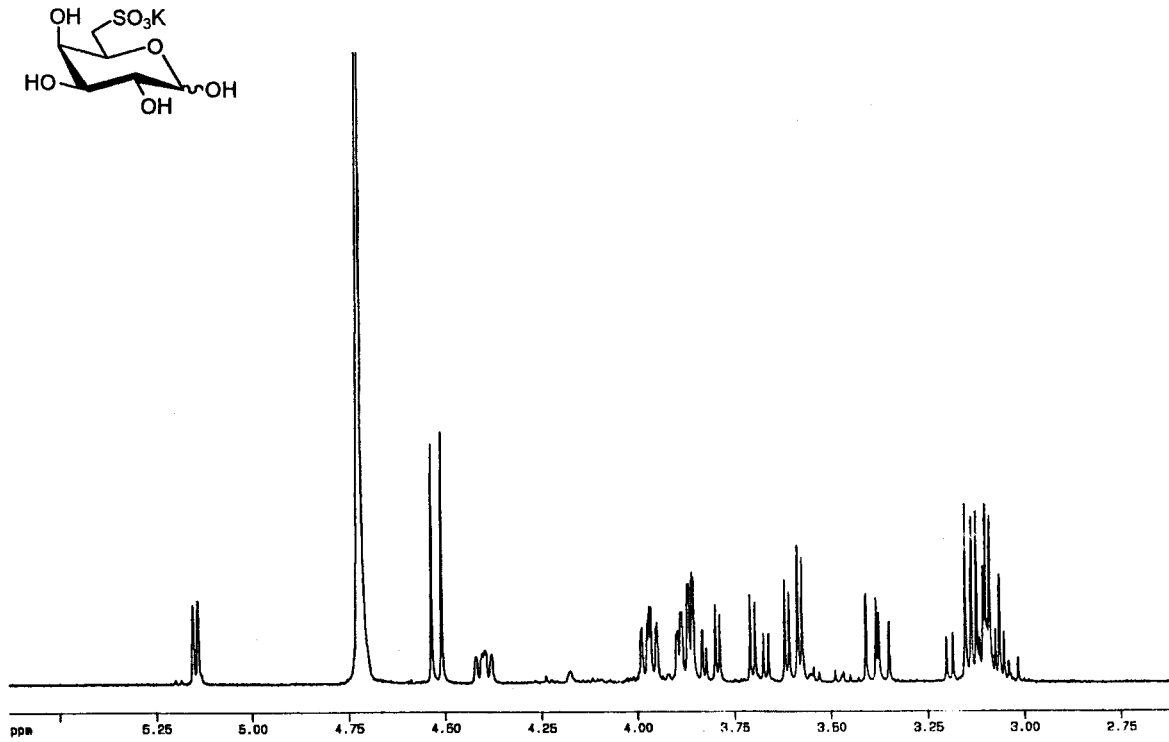
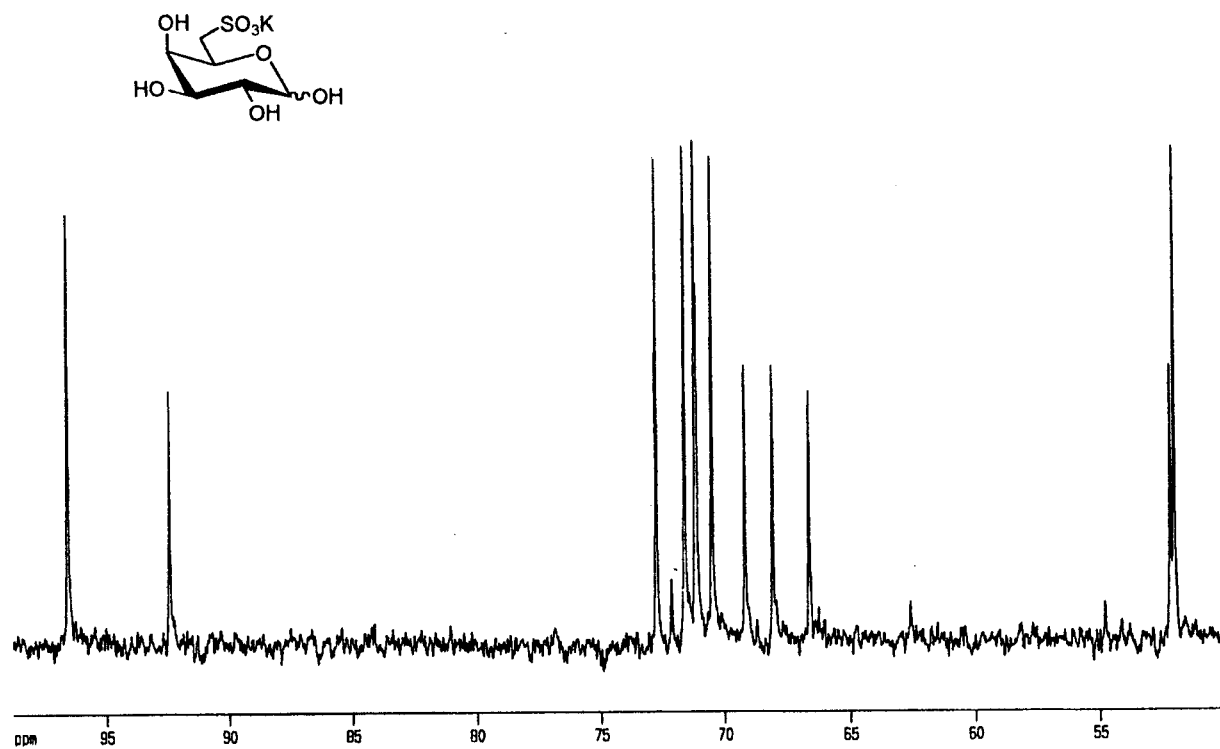


Figura 9: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 1 (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)

Figura 10: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 1 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75.5 MHz)

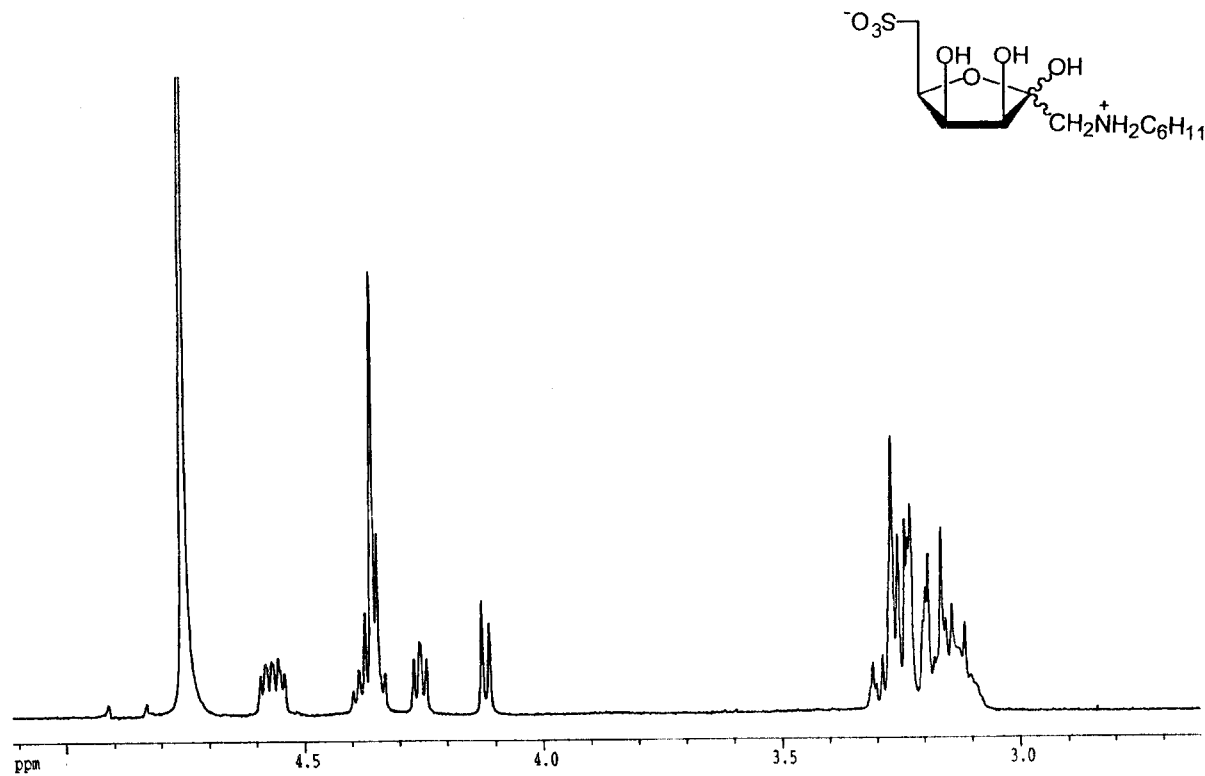
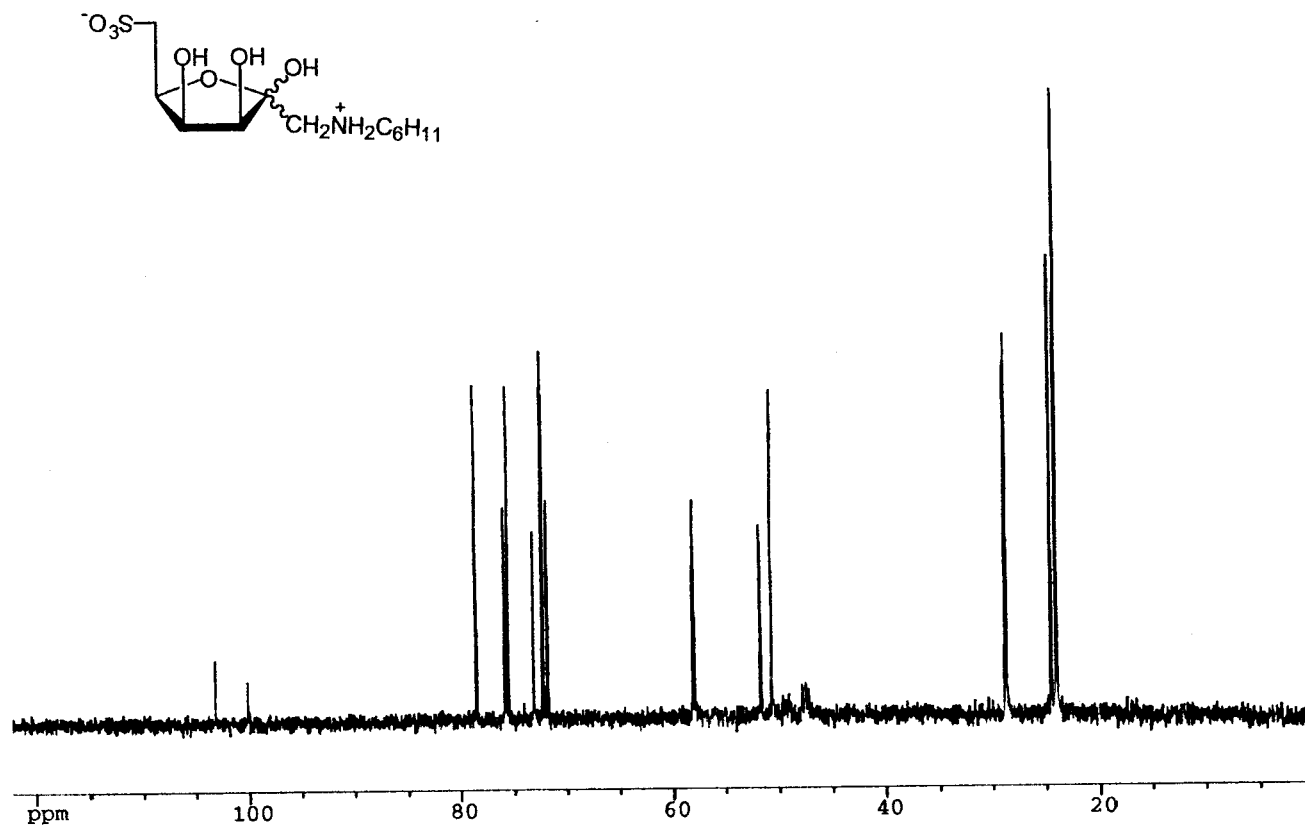


Figura 11: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN 2 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz)

Figura 12: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 2 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75.5 MHz)



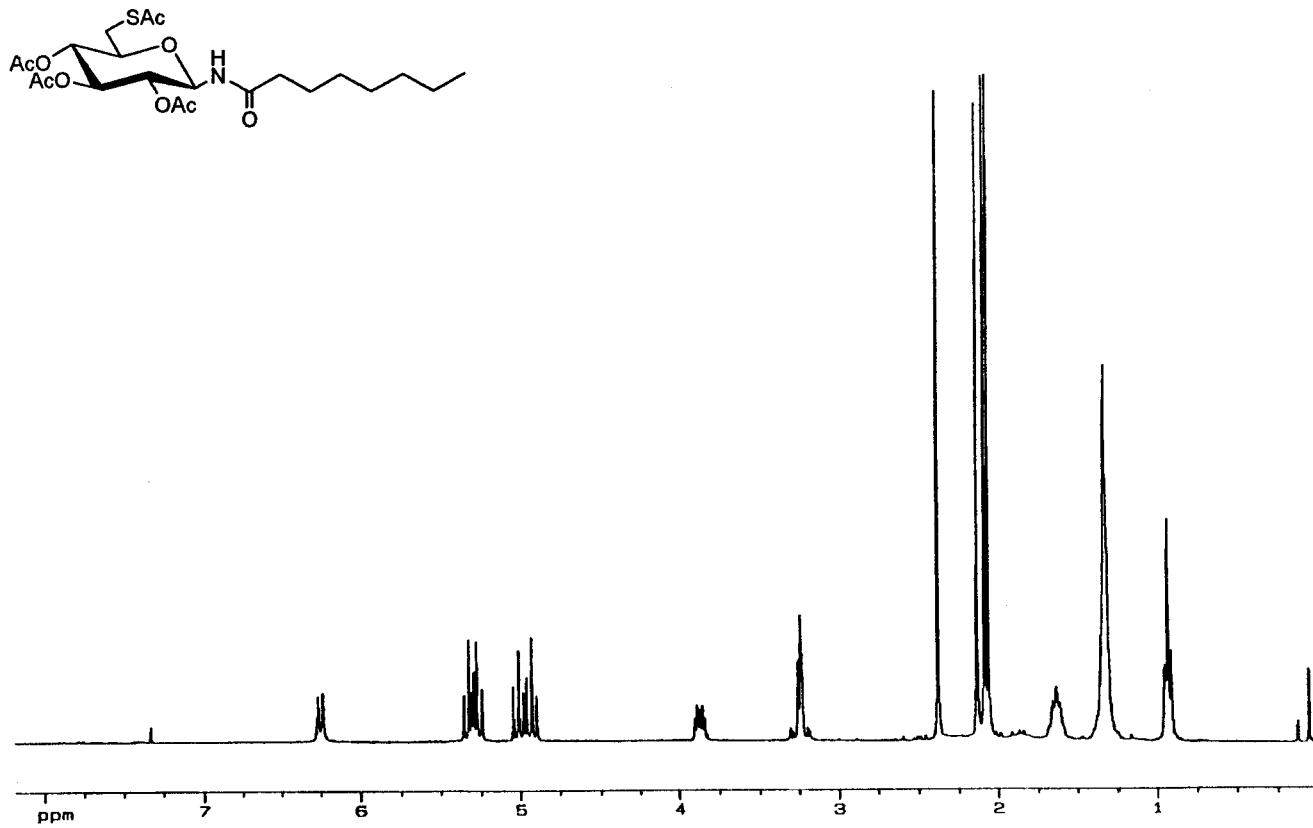
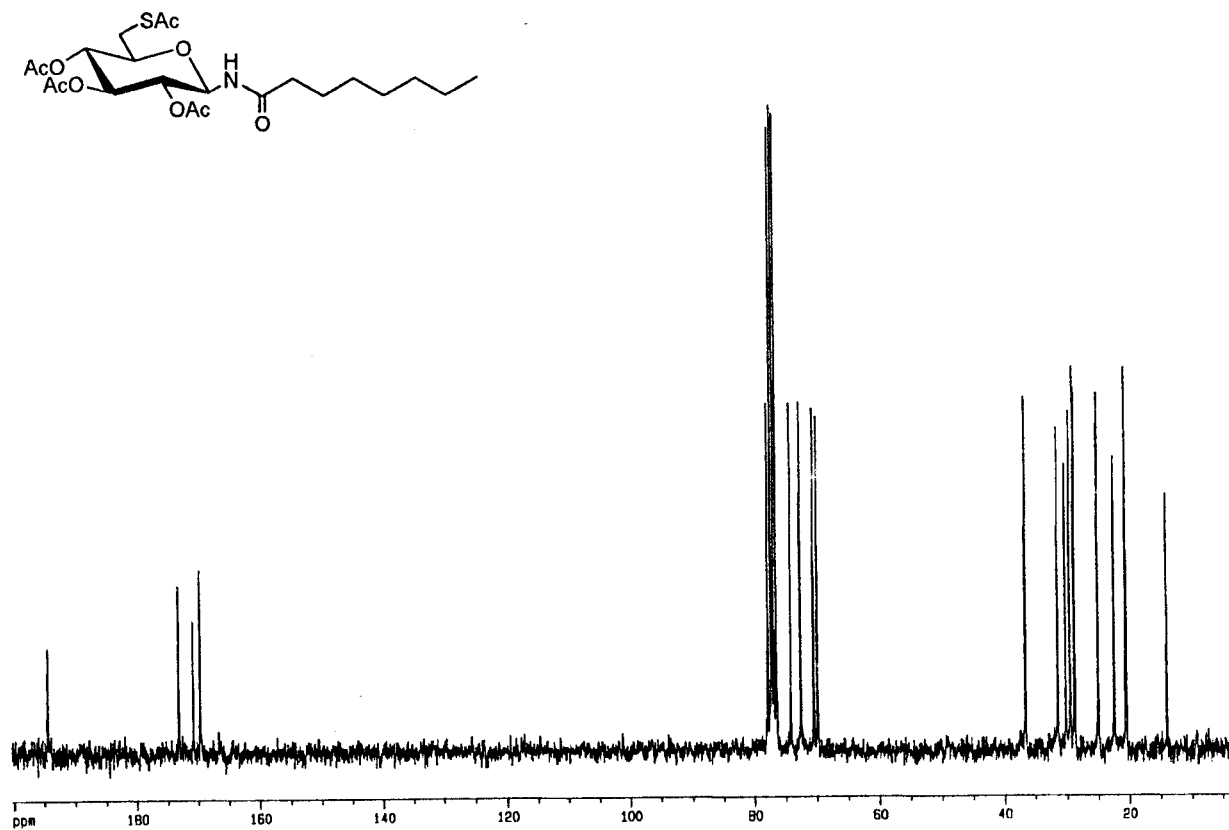


Figura 13: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 5 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

Figura 14: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 5 (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz,)

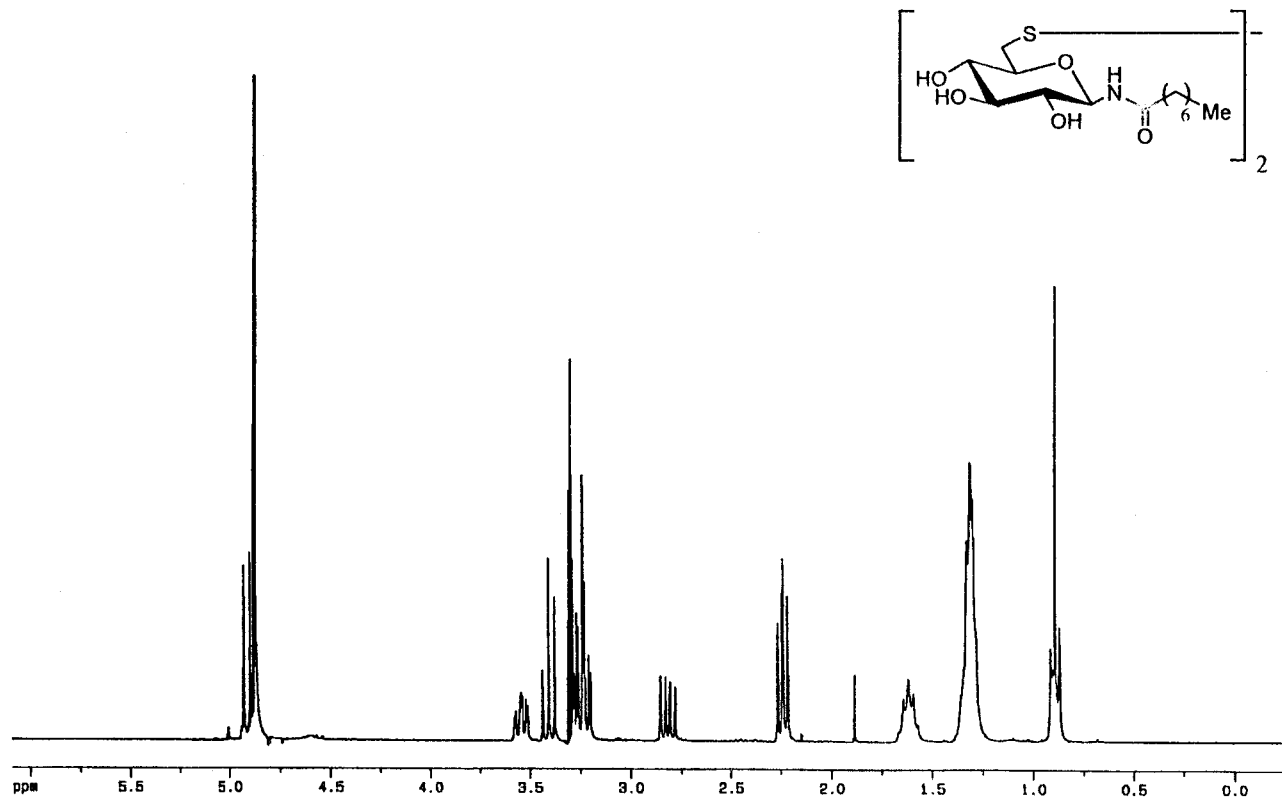
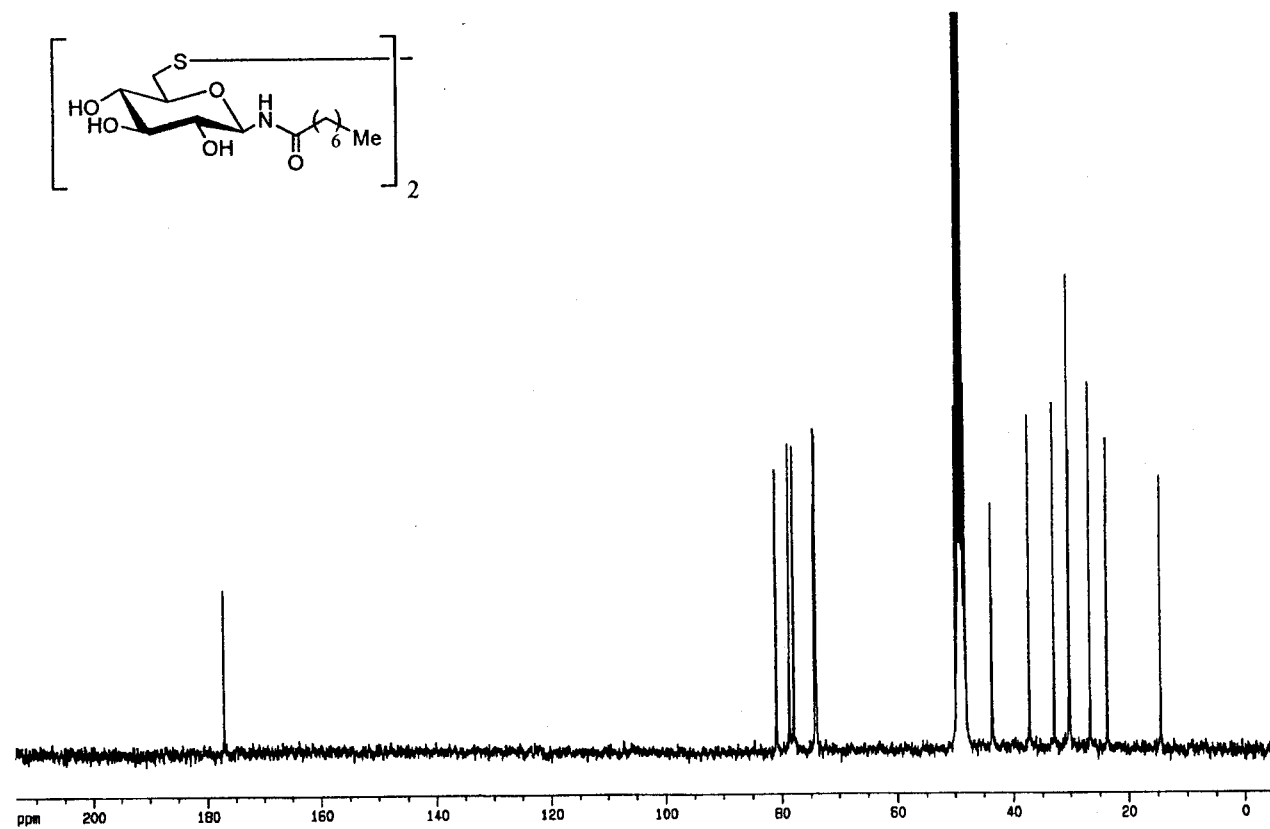


Figura 15: Espectro  $^1\text{H-RMN}$  7 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz)

Figura 16: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 7 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125.5 MHz,)

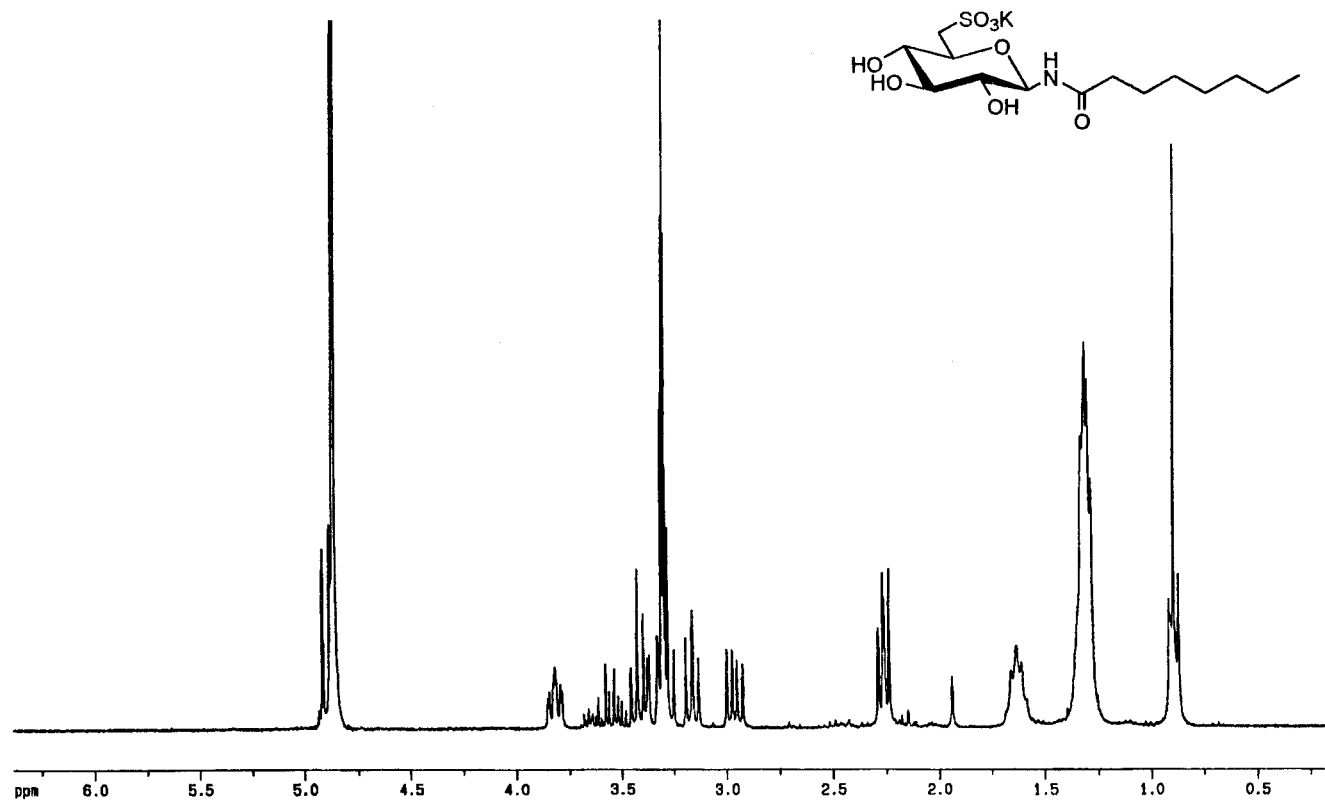


Figura 17: Espectro  $^1\text{H-RMN}$  12 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)

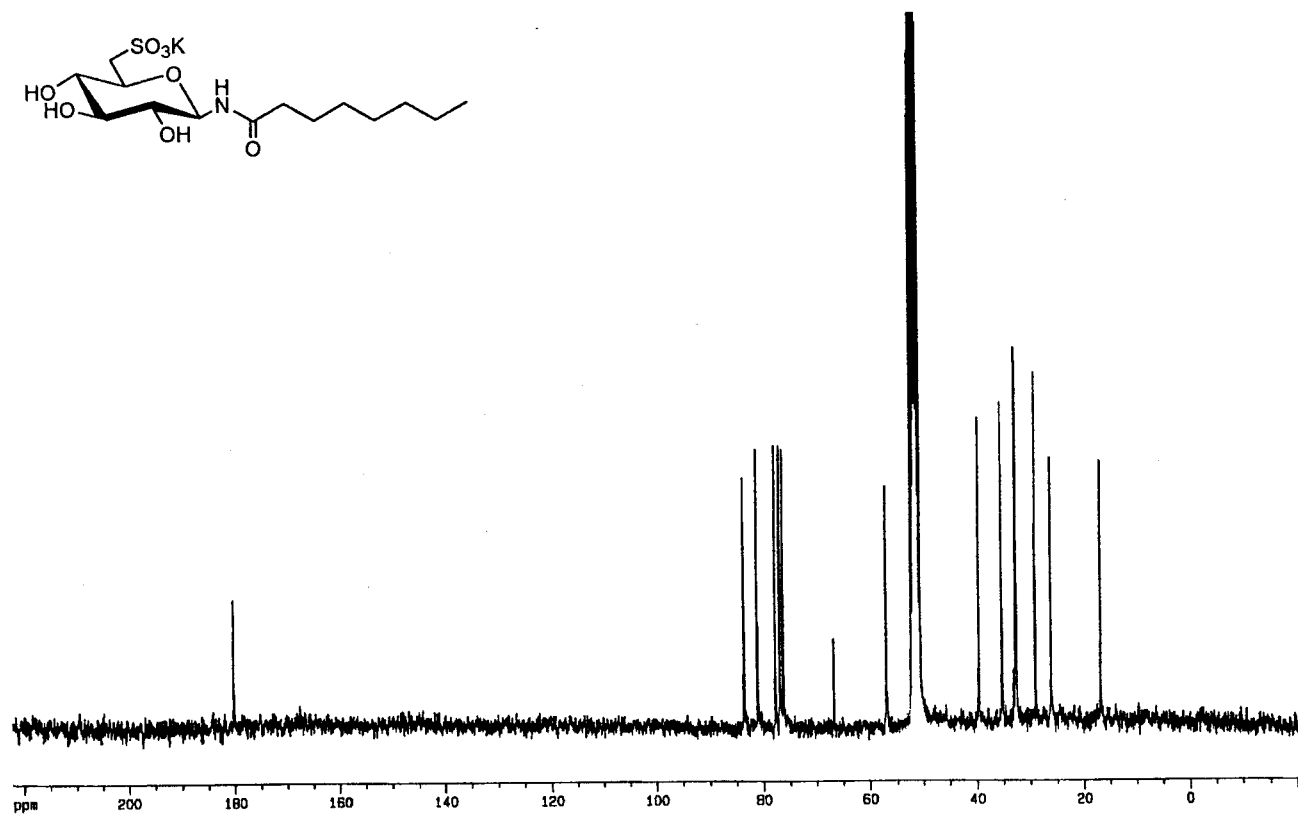


Figura 18: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 12 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)

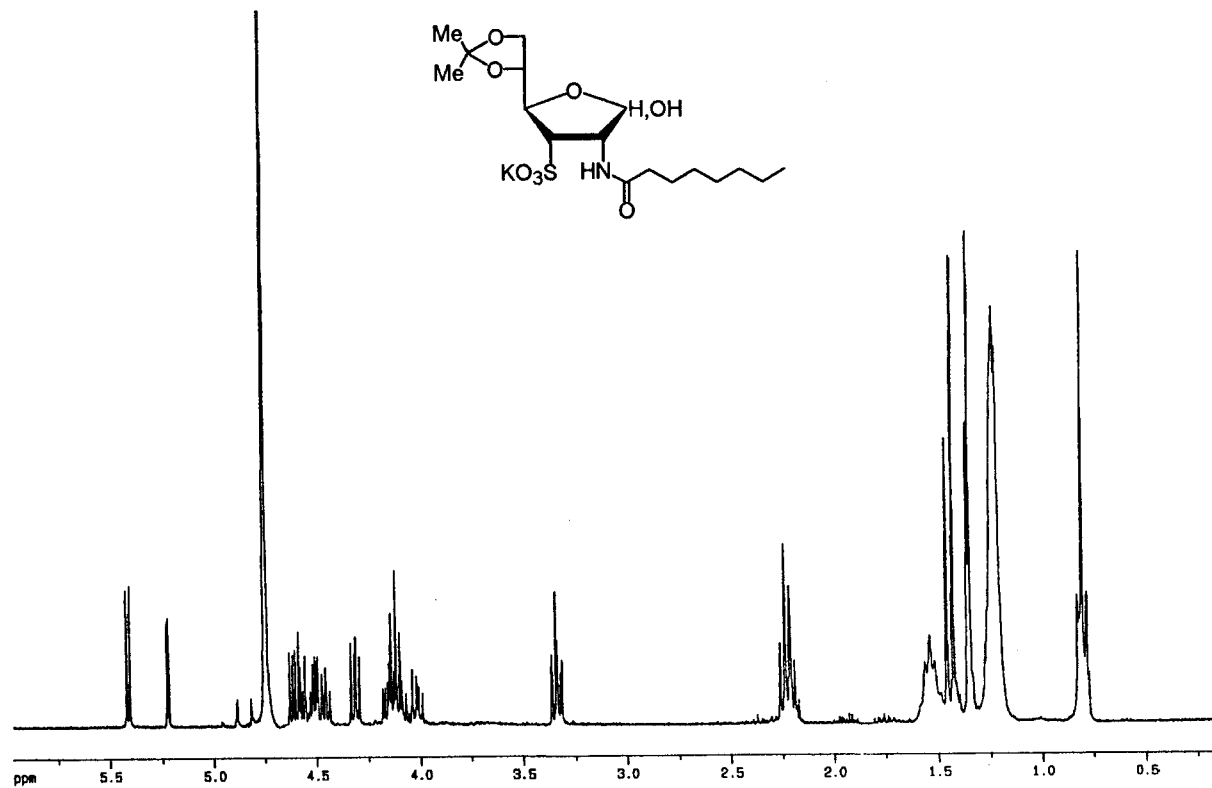
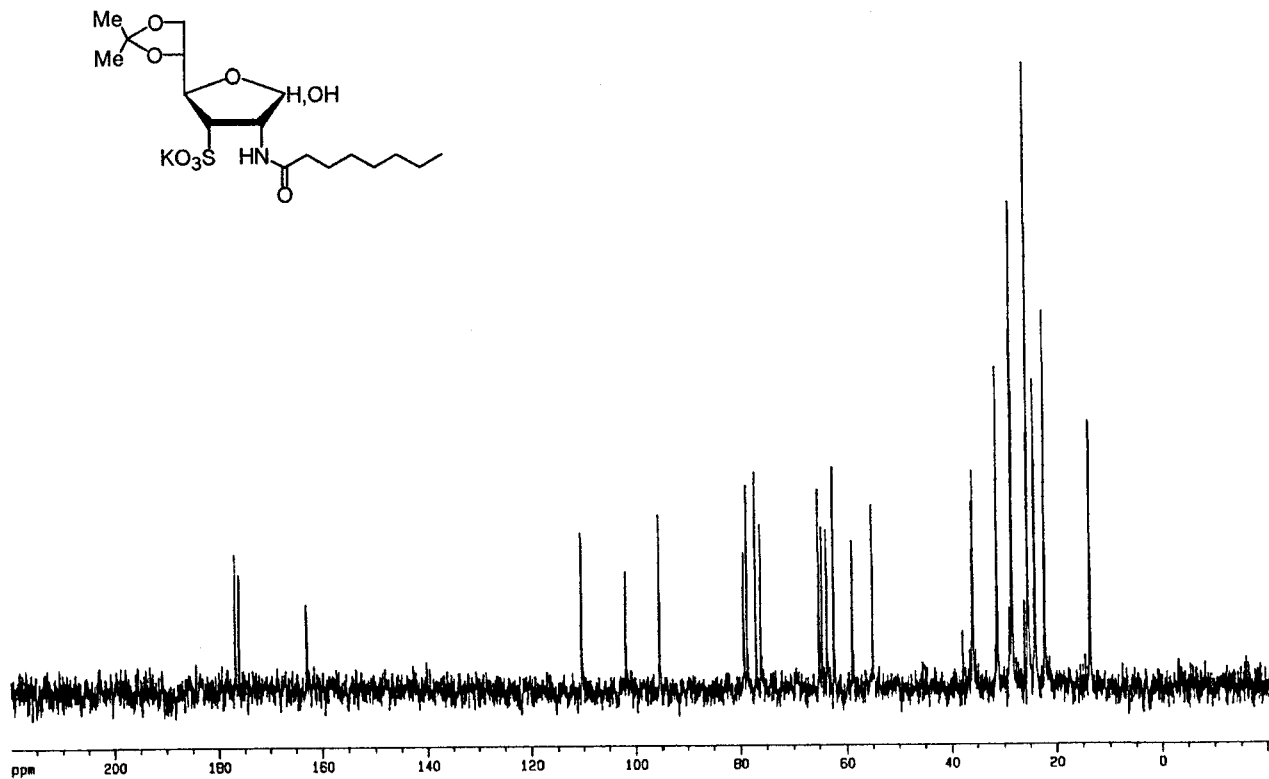


Figura 19: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN 26 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz)

Figura 20: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 26 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75.5 MHz)



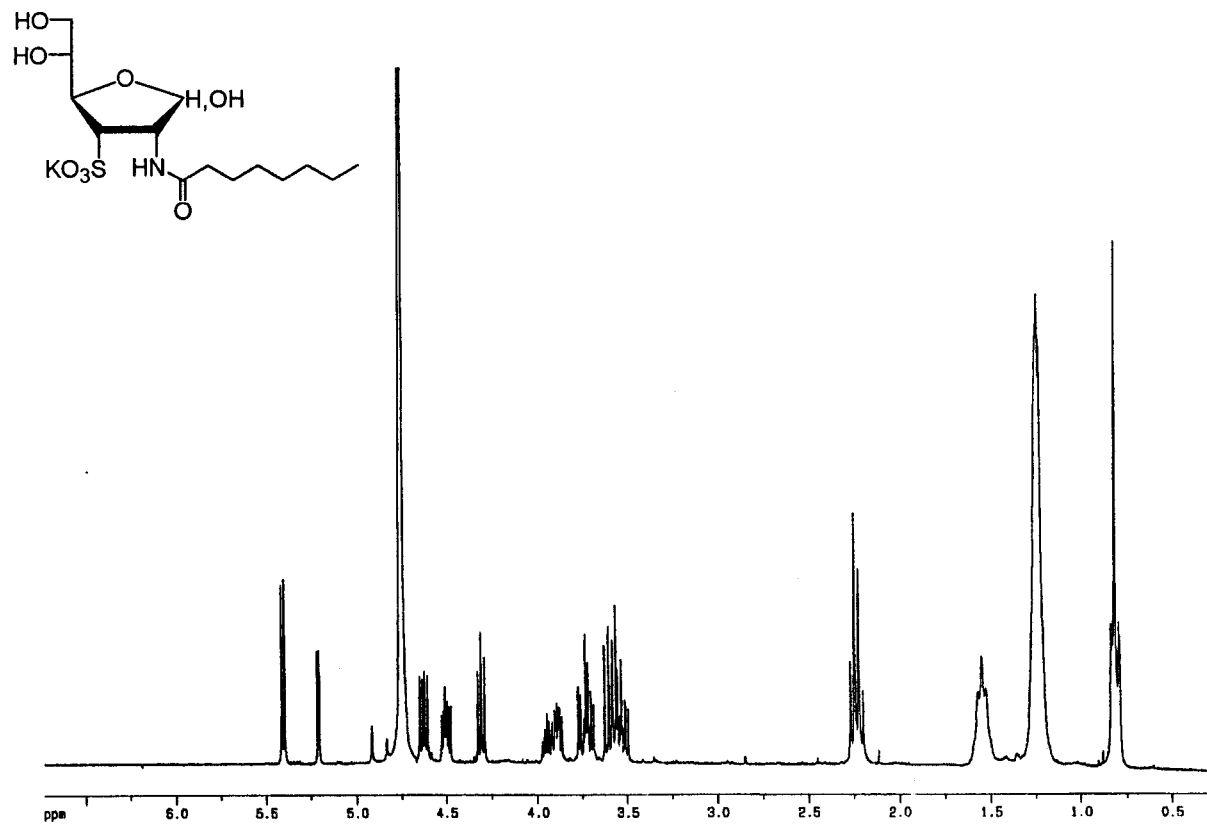
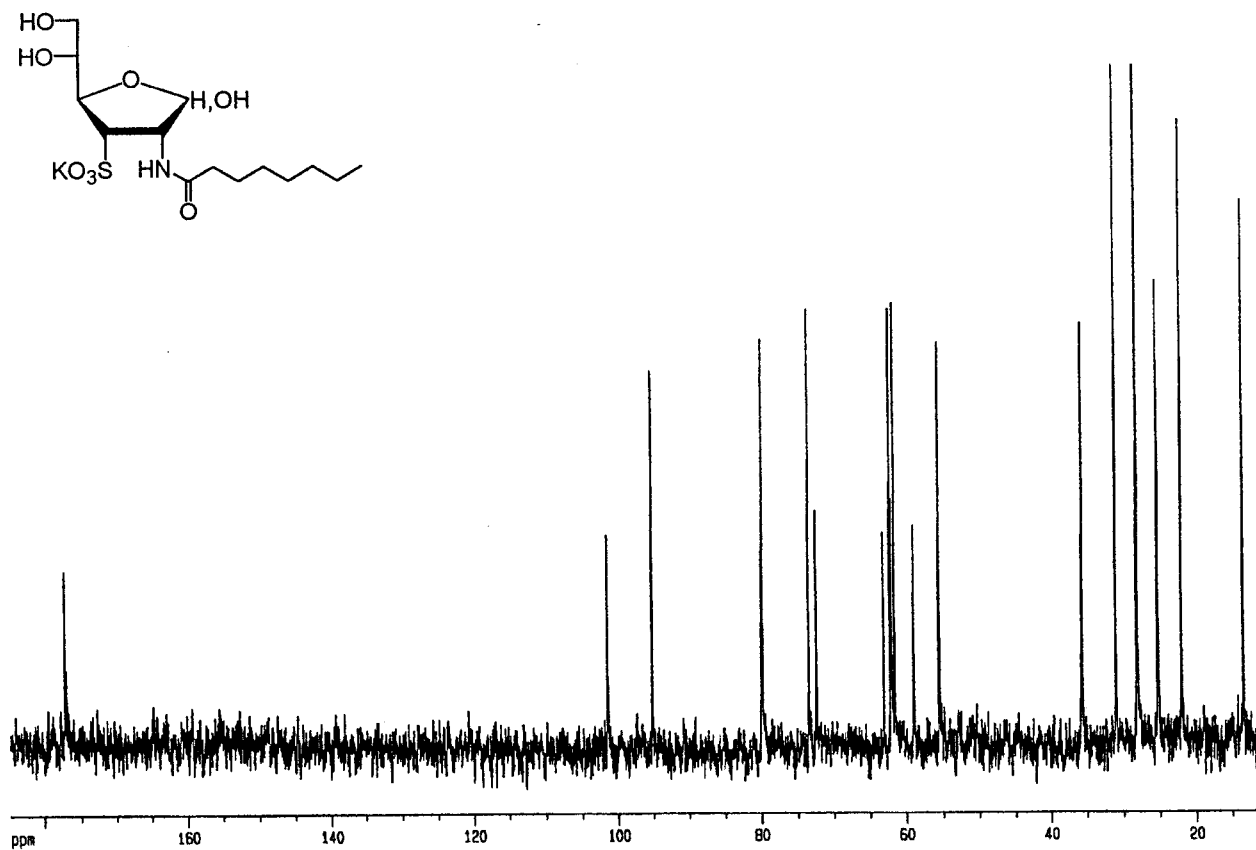


Figura 21: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 27 (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)

Figura 22: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 27 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75.5 MHz)

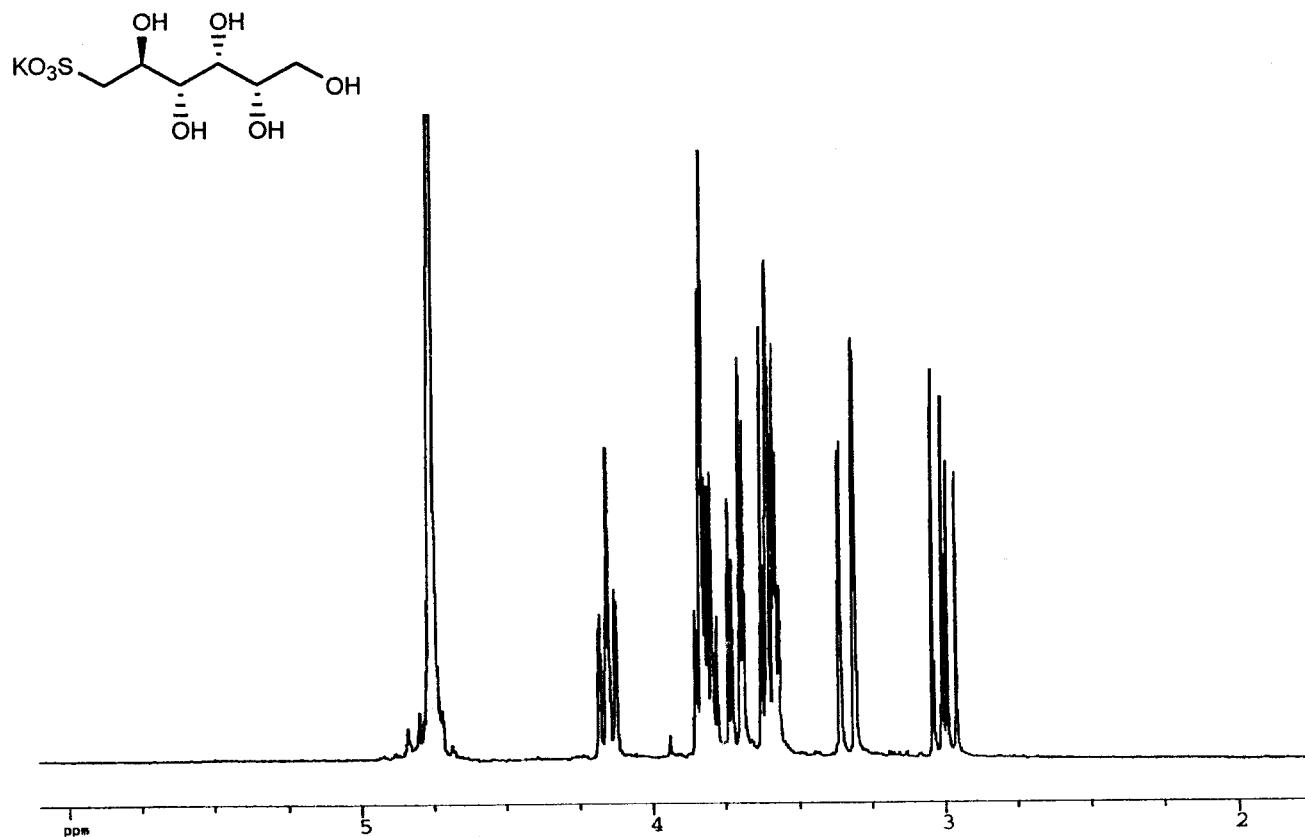
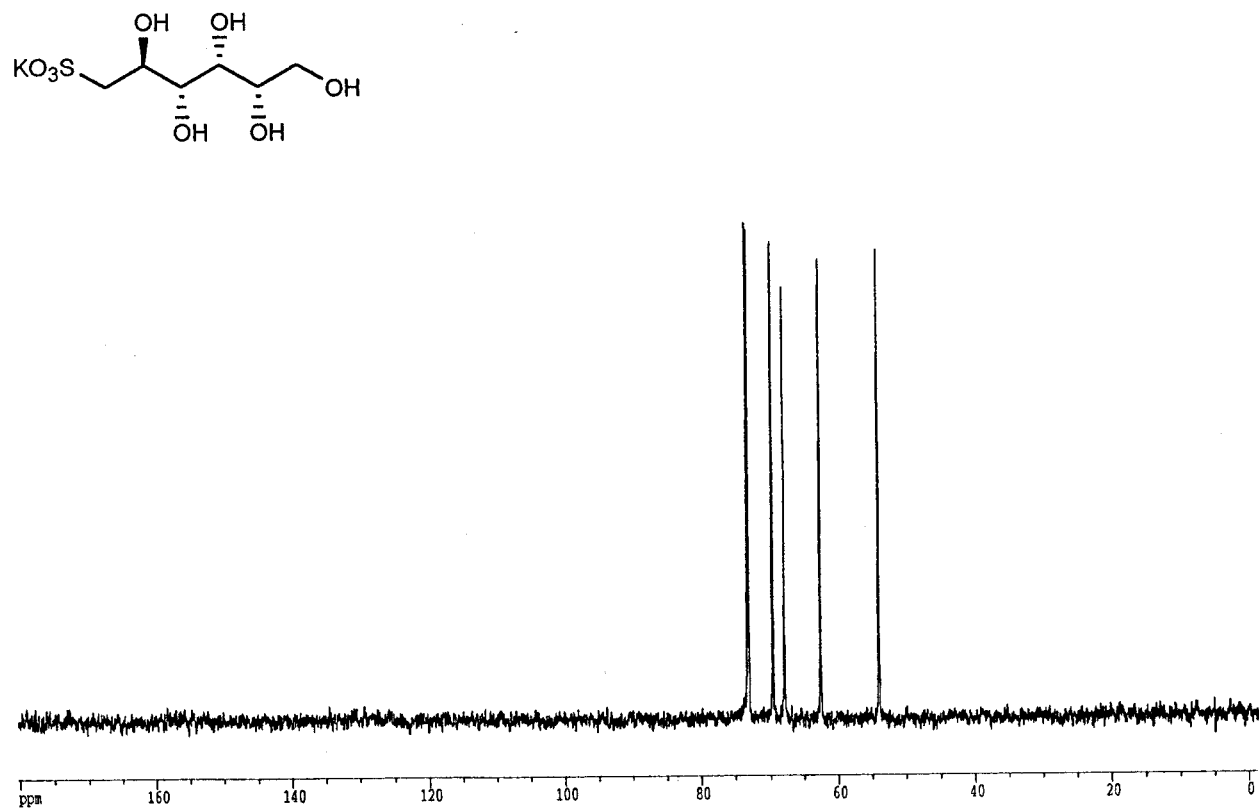


Figura 23: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 28 (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)

Figura 24: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 28 (D<sub>2</sub>O, 75.5 MHz)

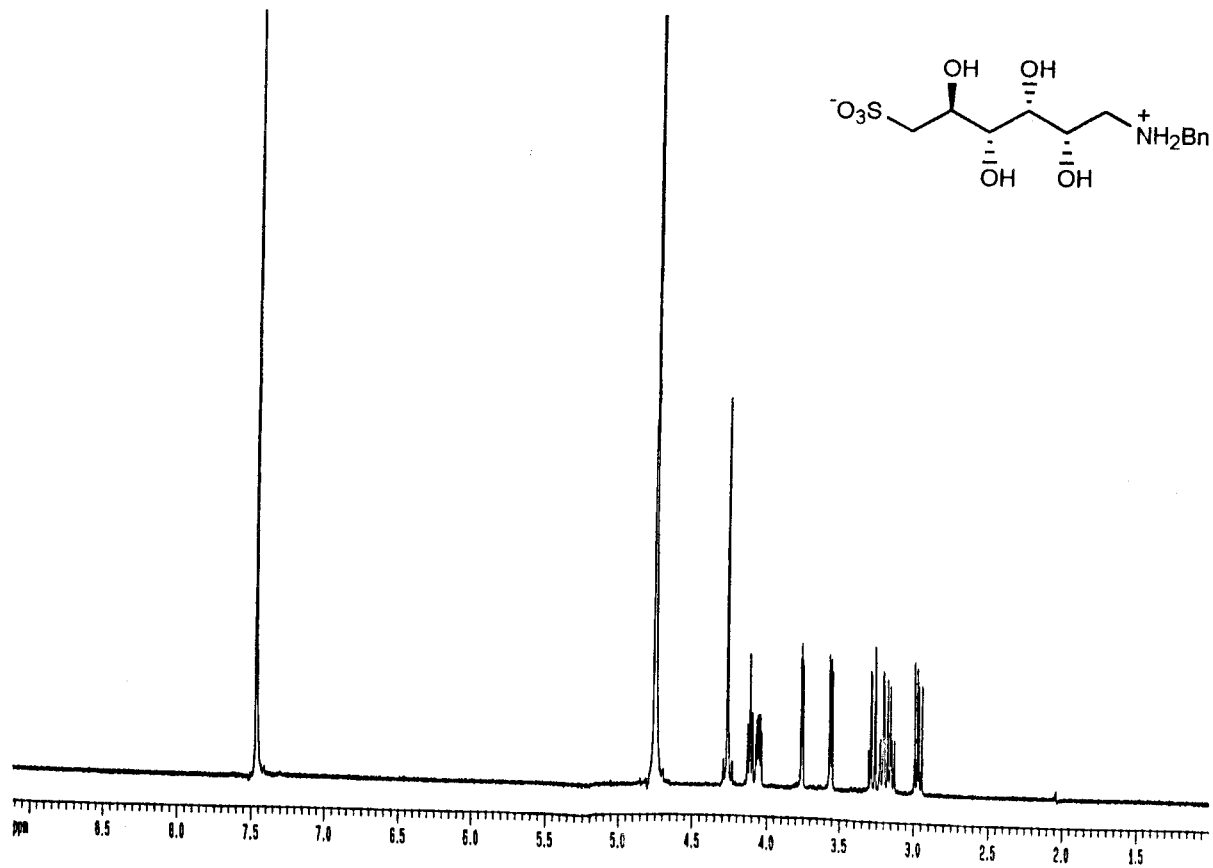


Figura 25: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 30 (D<sub>2</sub>O, 500 MHz<sub>s</sub>)

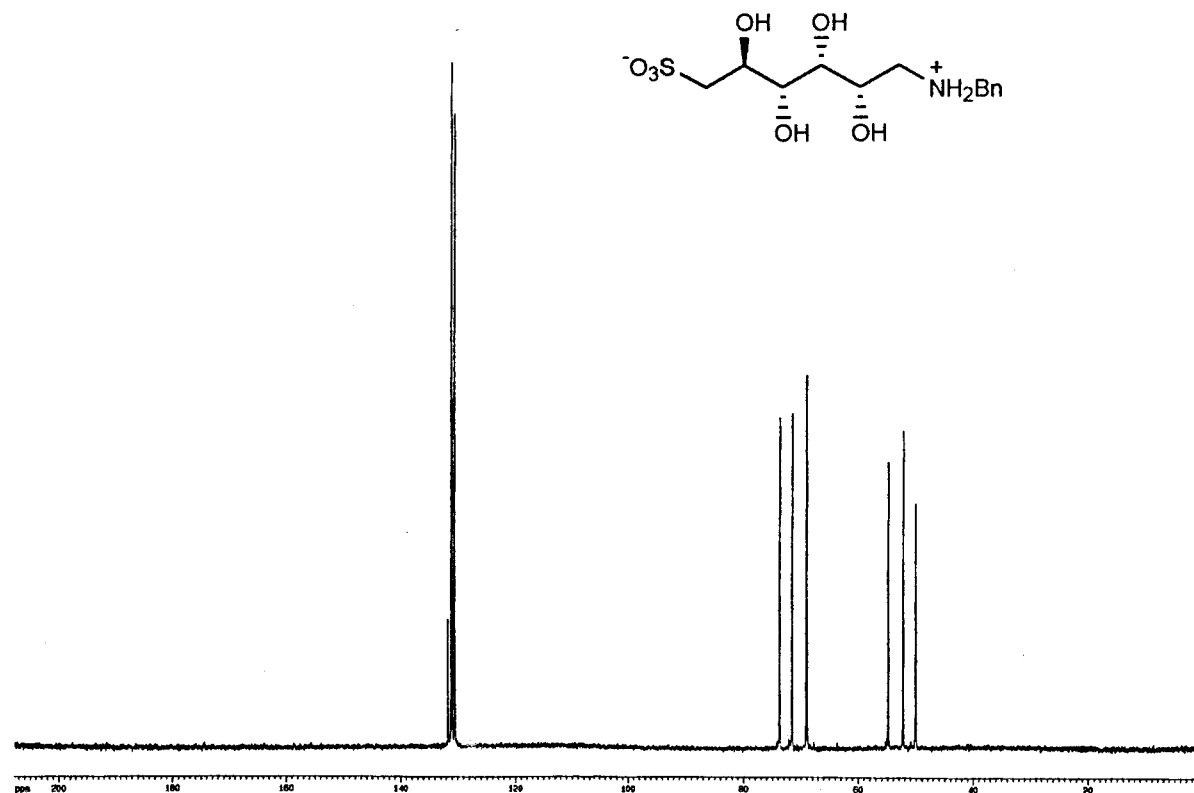
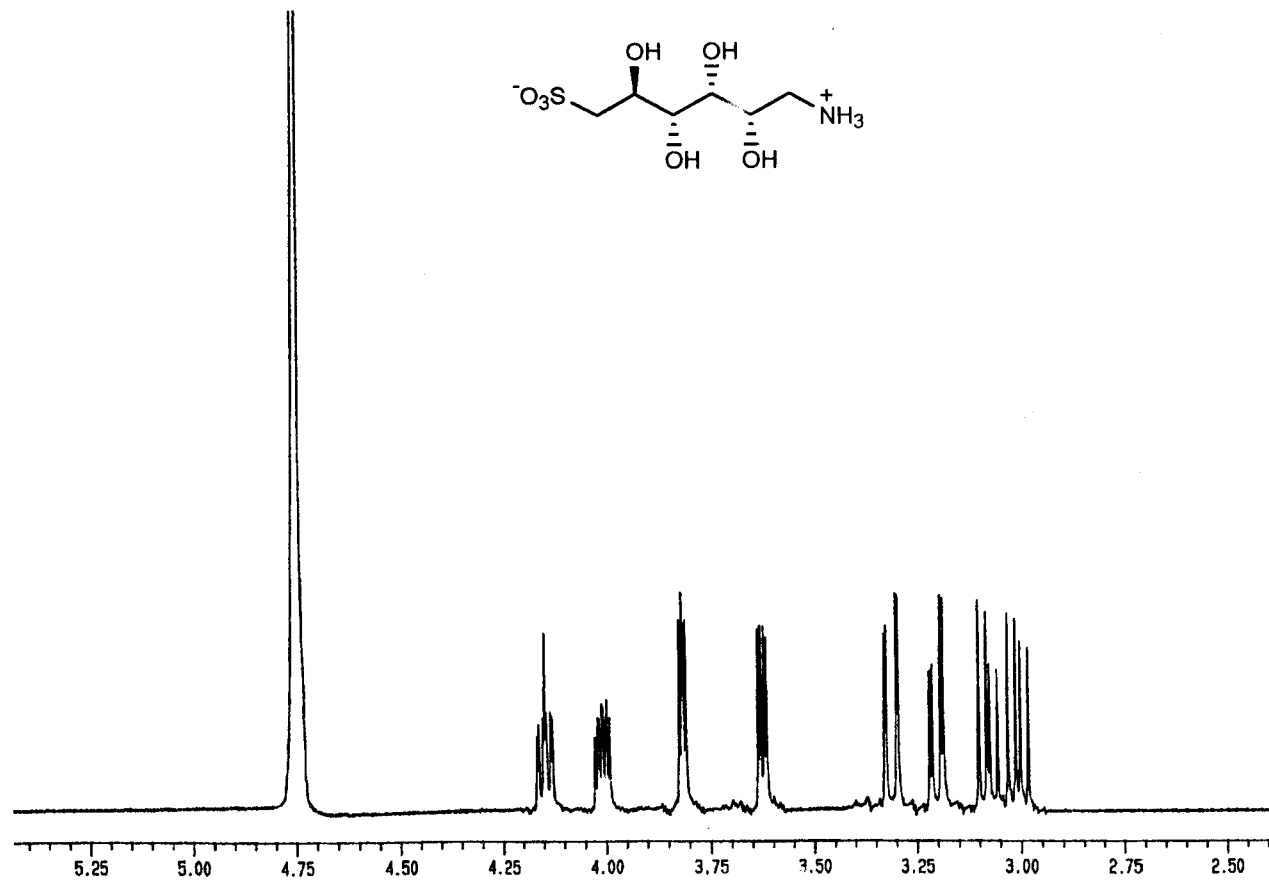
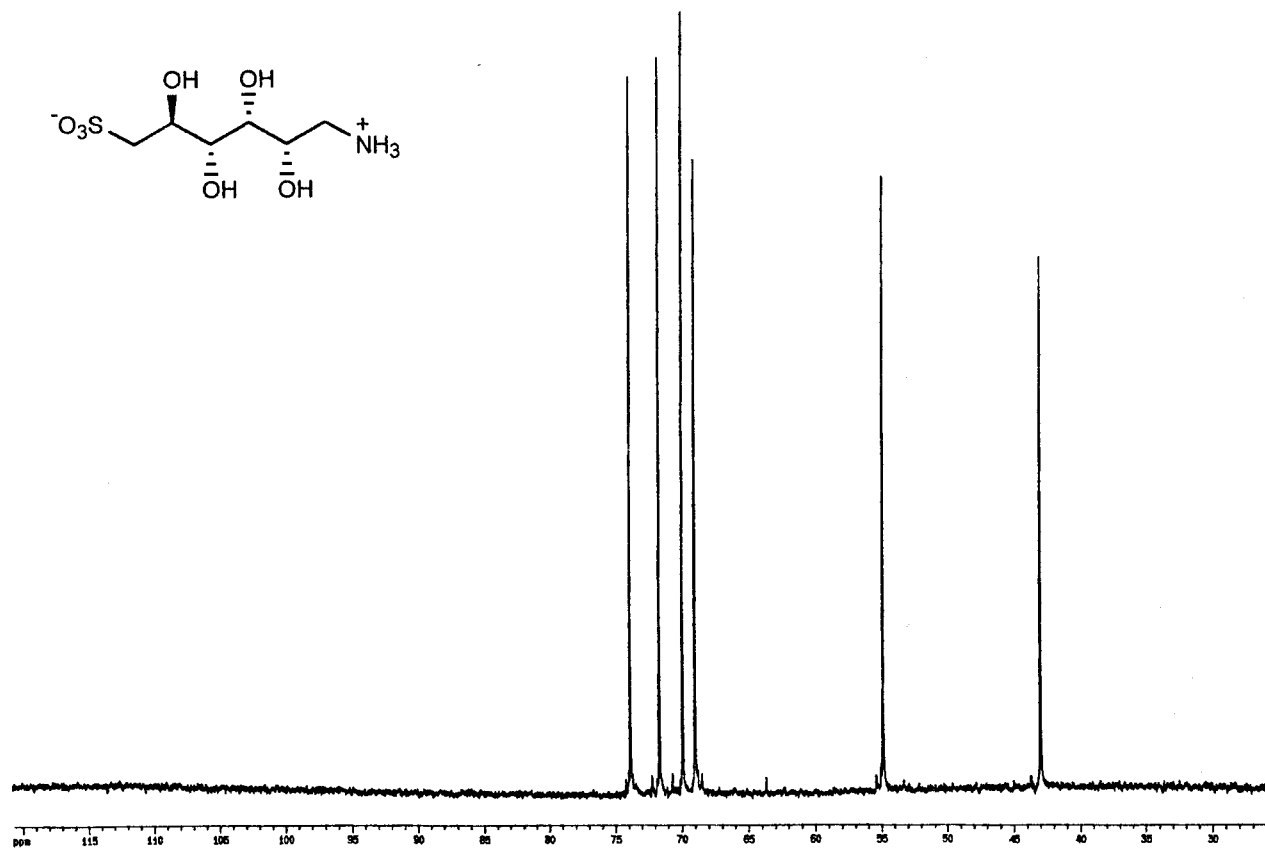


Figura 26: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 30 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125.5 MHz)

Figura 27: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN 32 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz,)

Figura 28: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 32 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125.5 MHz)



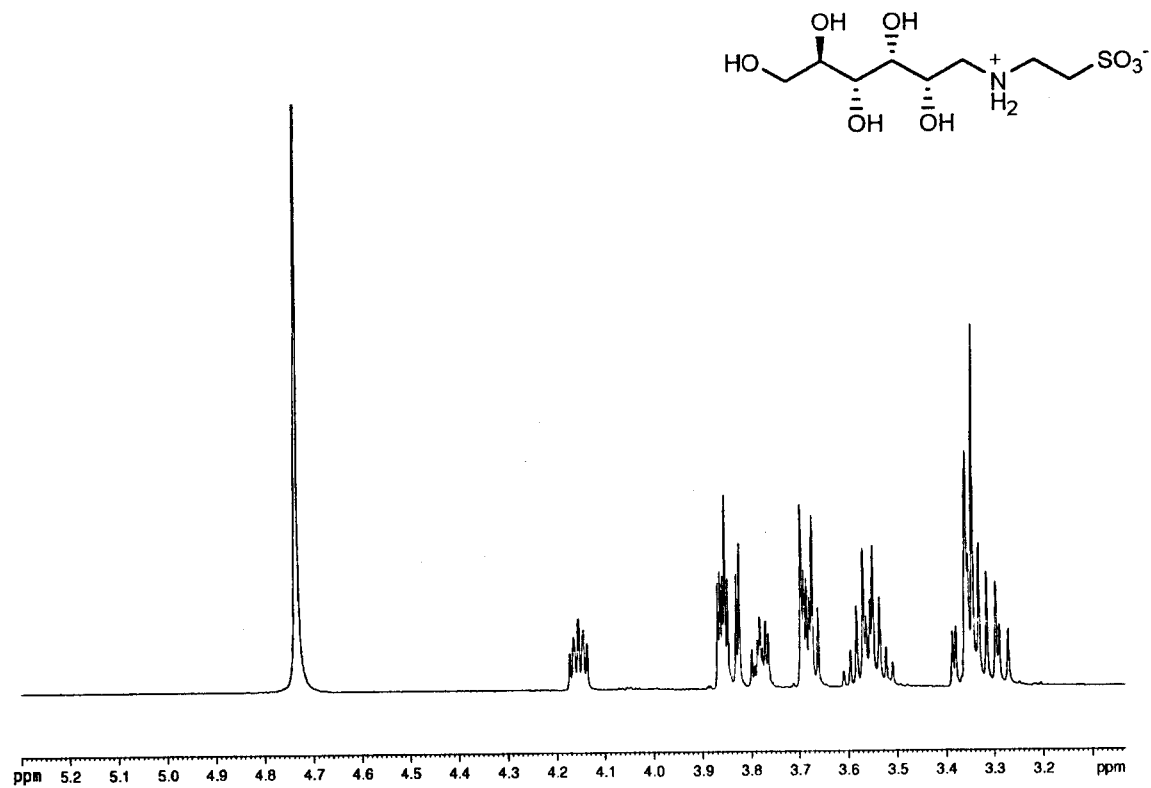
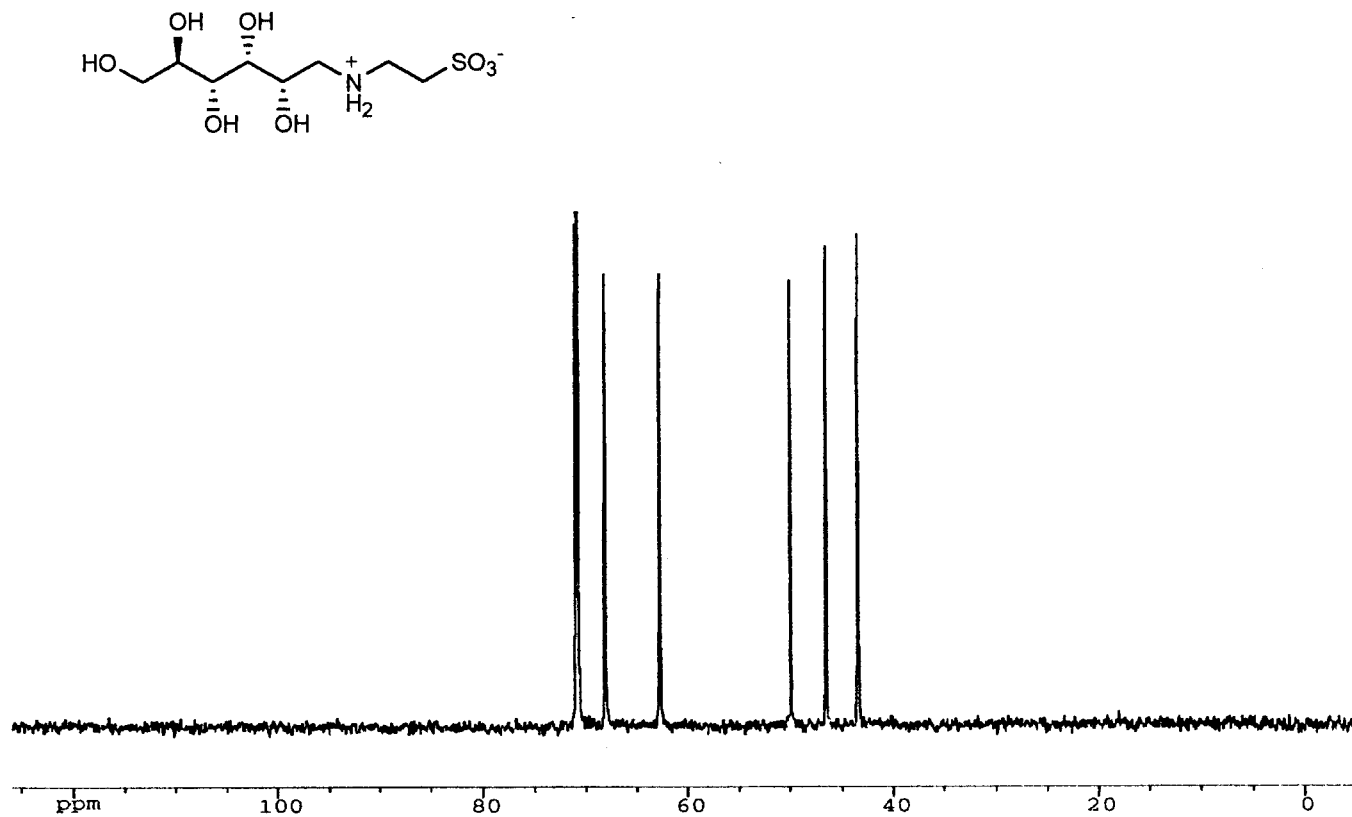


Figura 29: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN 34 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz)

Figura 30: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 34 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125.5 MHz)

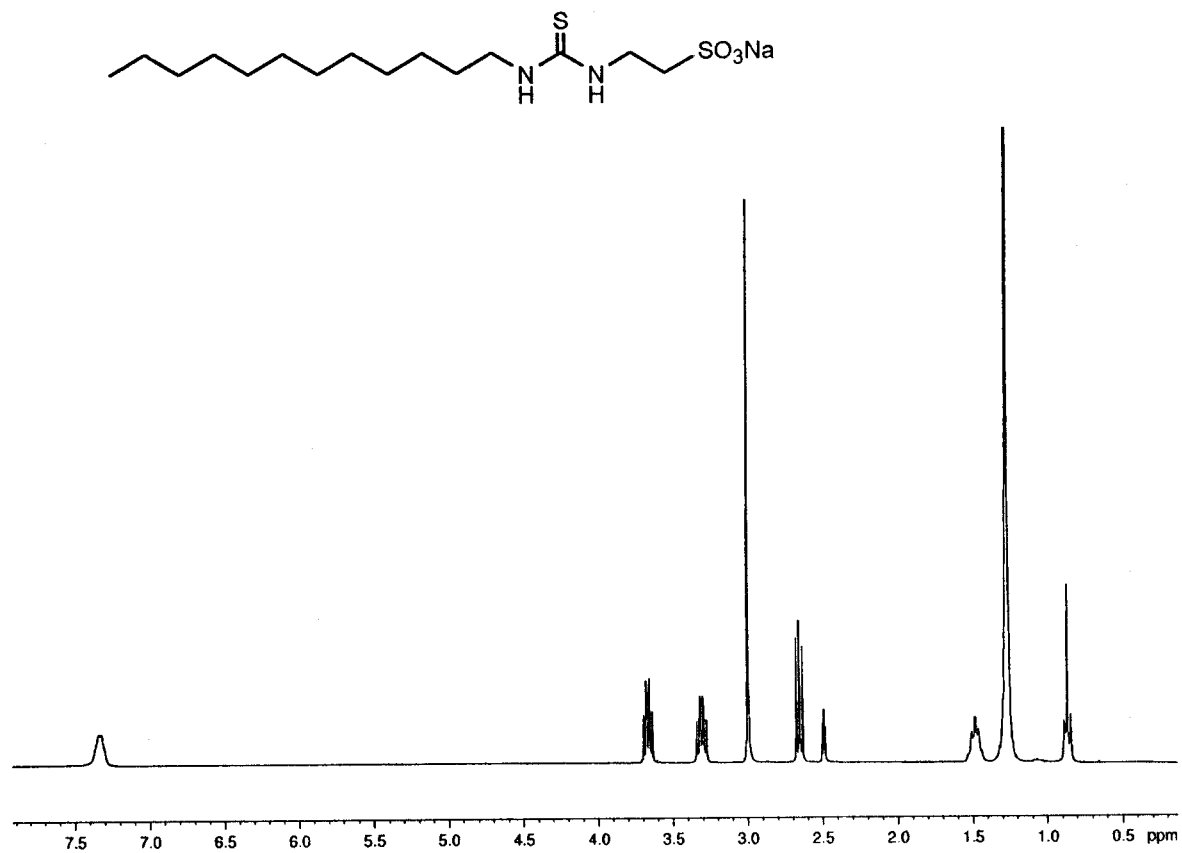


Figura 31: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 38 (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, 60 °C)

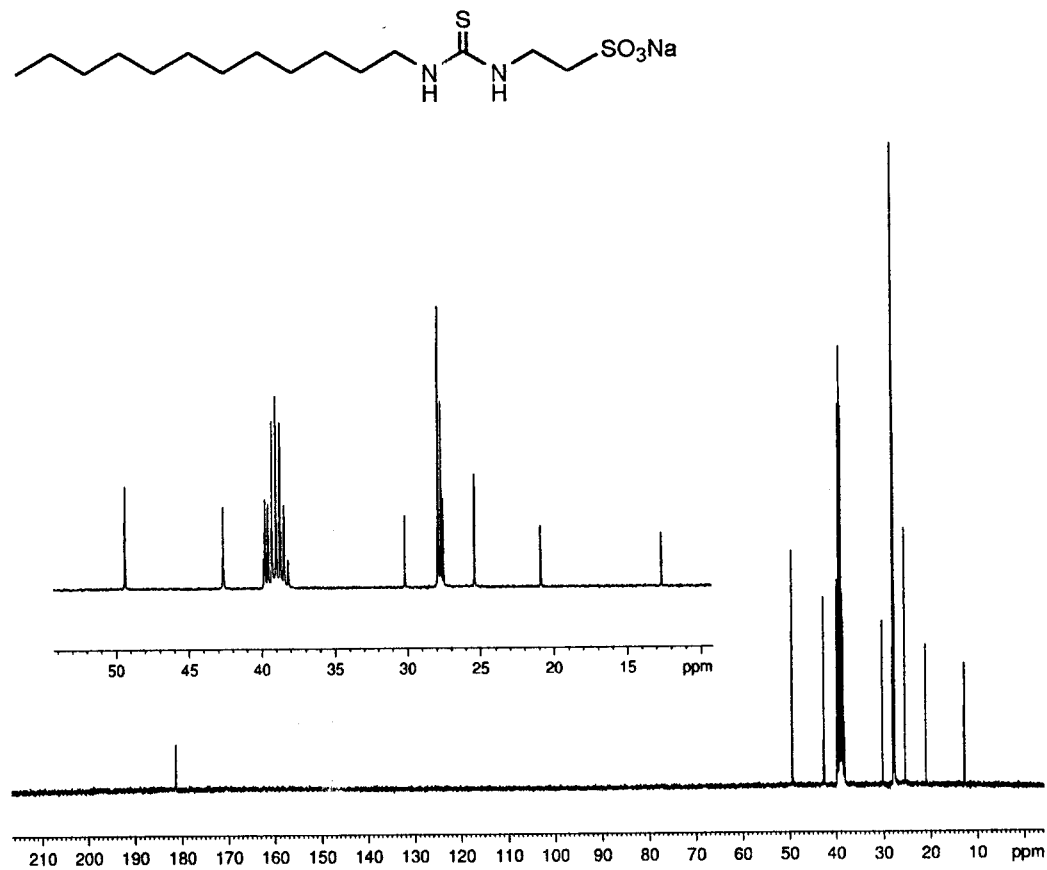


Figura 32: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 38 (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz, 60 °C)

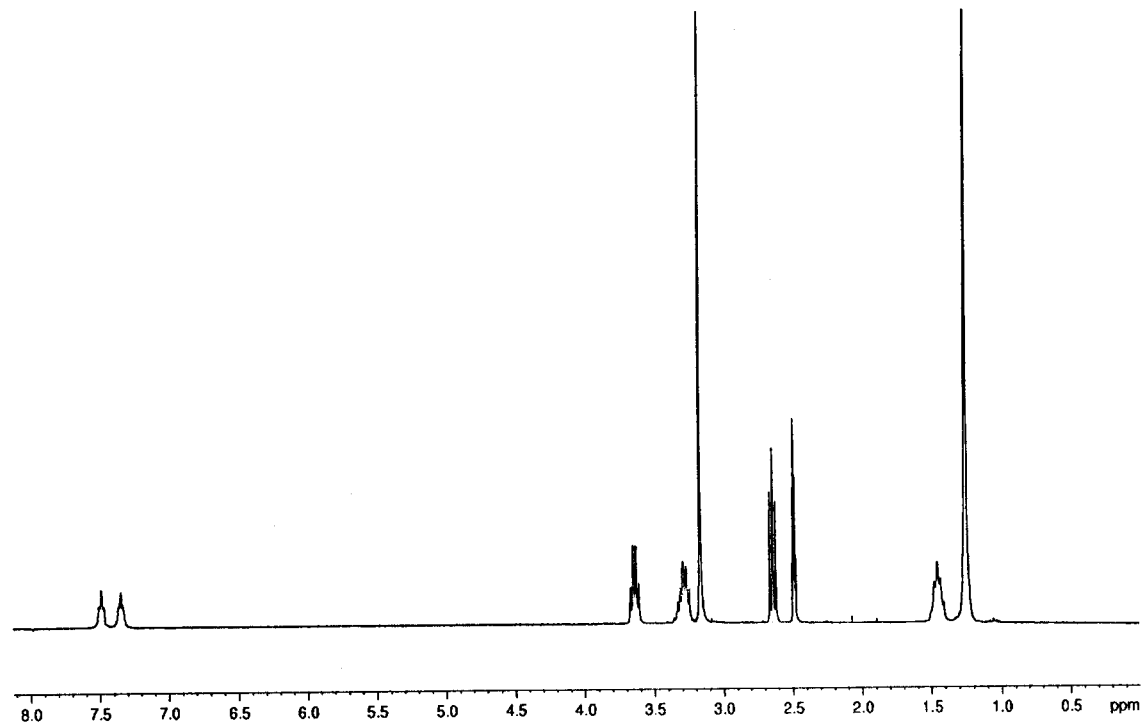
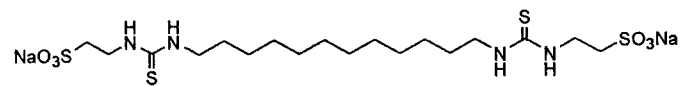


Figura 33: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN **40** (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 60 °C)

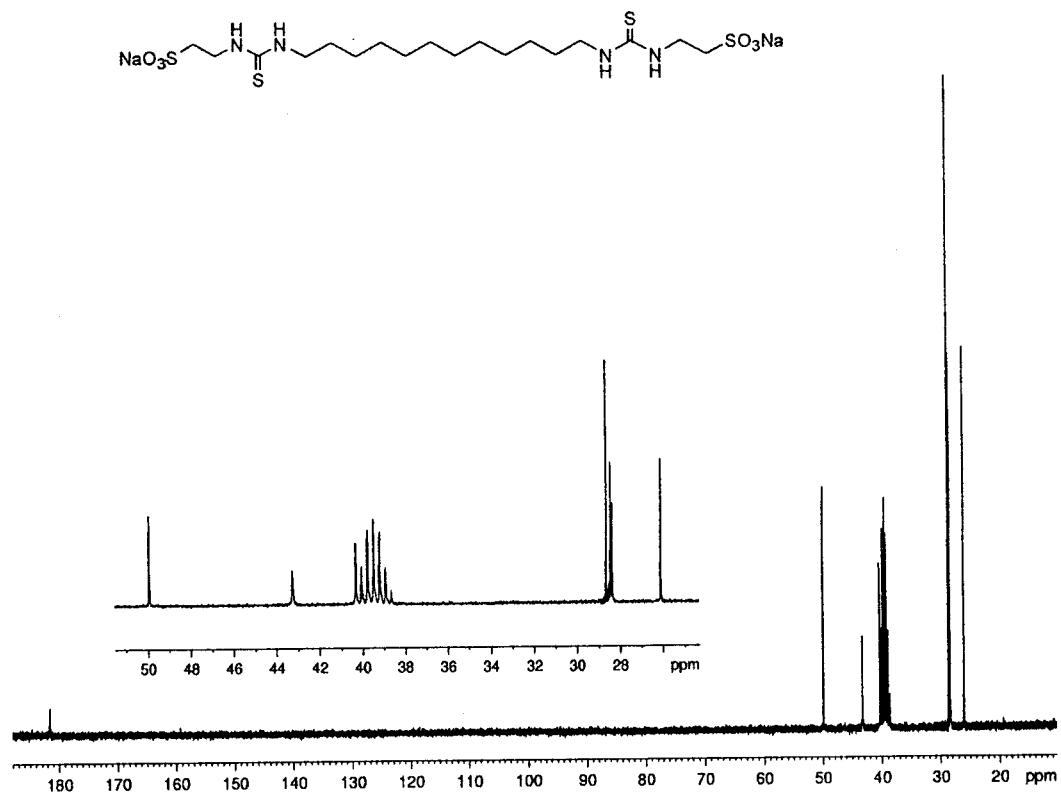
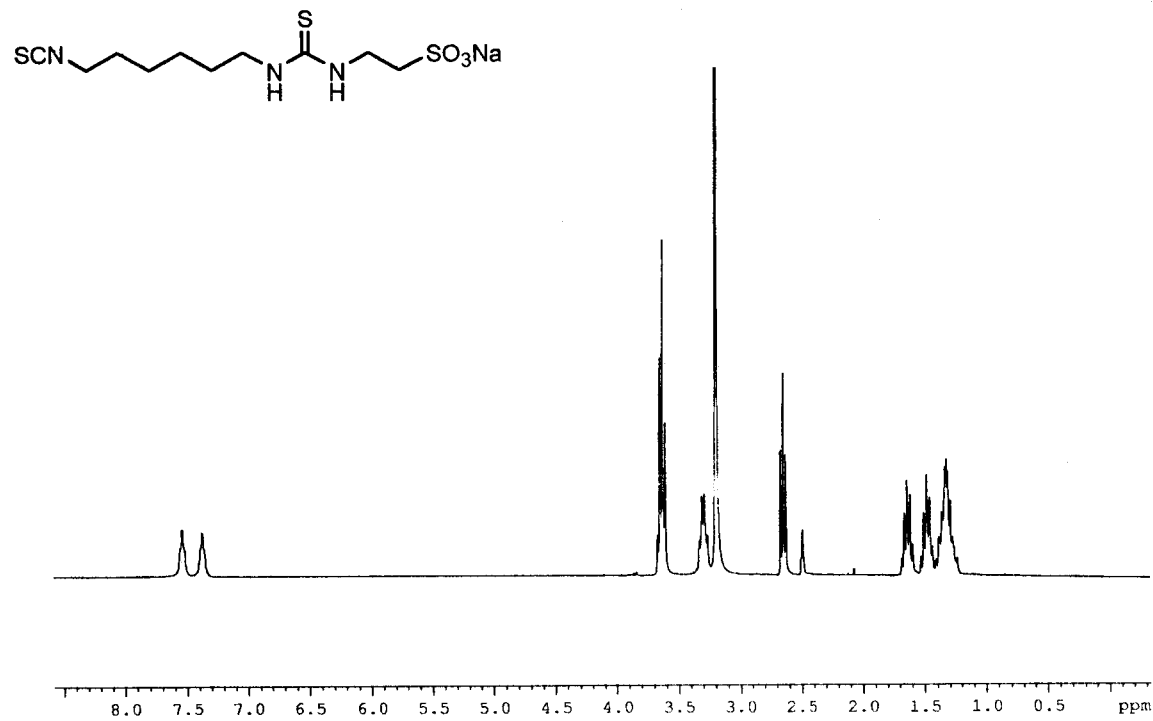


Figura 34: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 40 (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz, 60 °C)

Figura 35: Espectro  $^1\text{H-RMN}$  41 (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 60 °C)

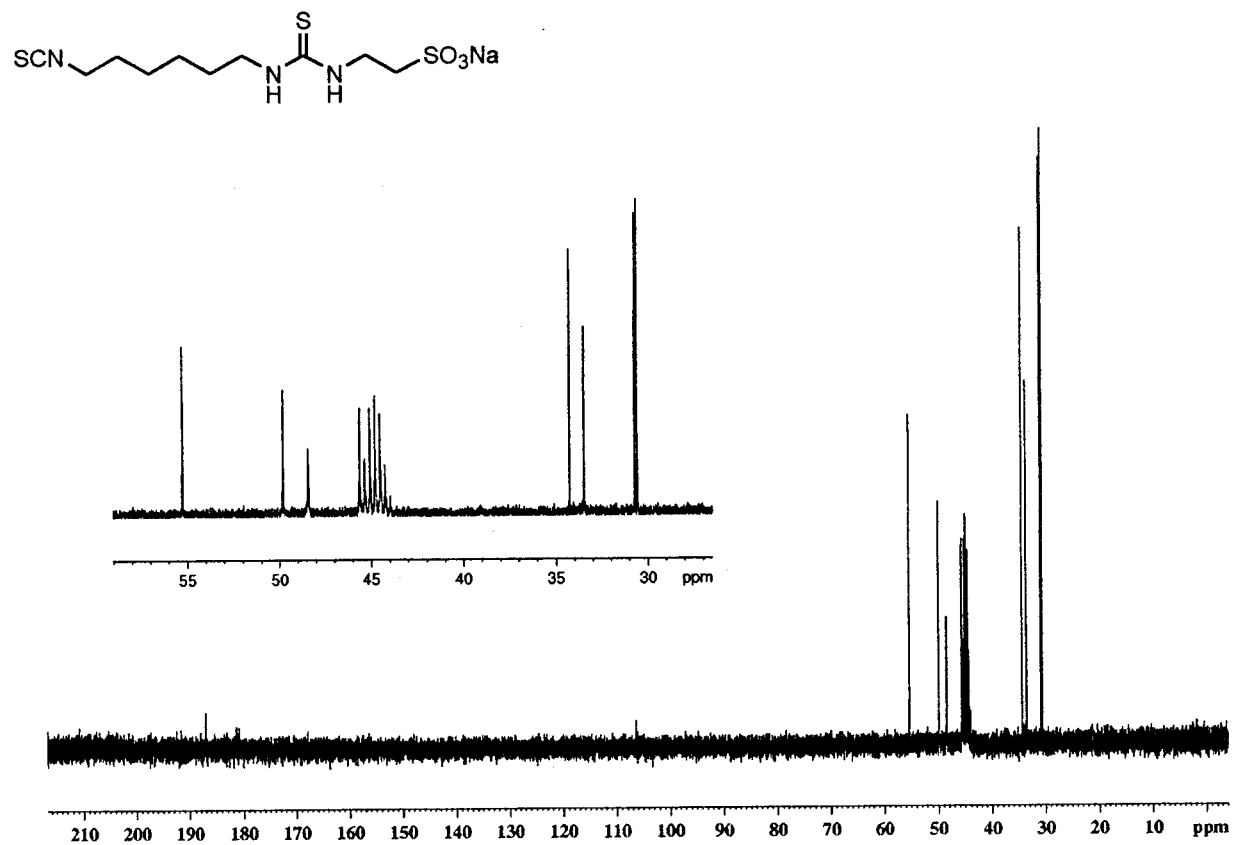


Figura 36: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 41 (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz, 60 °C)



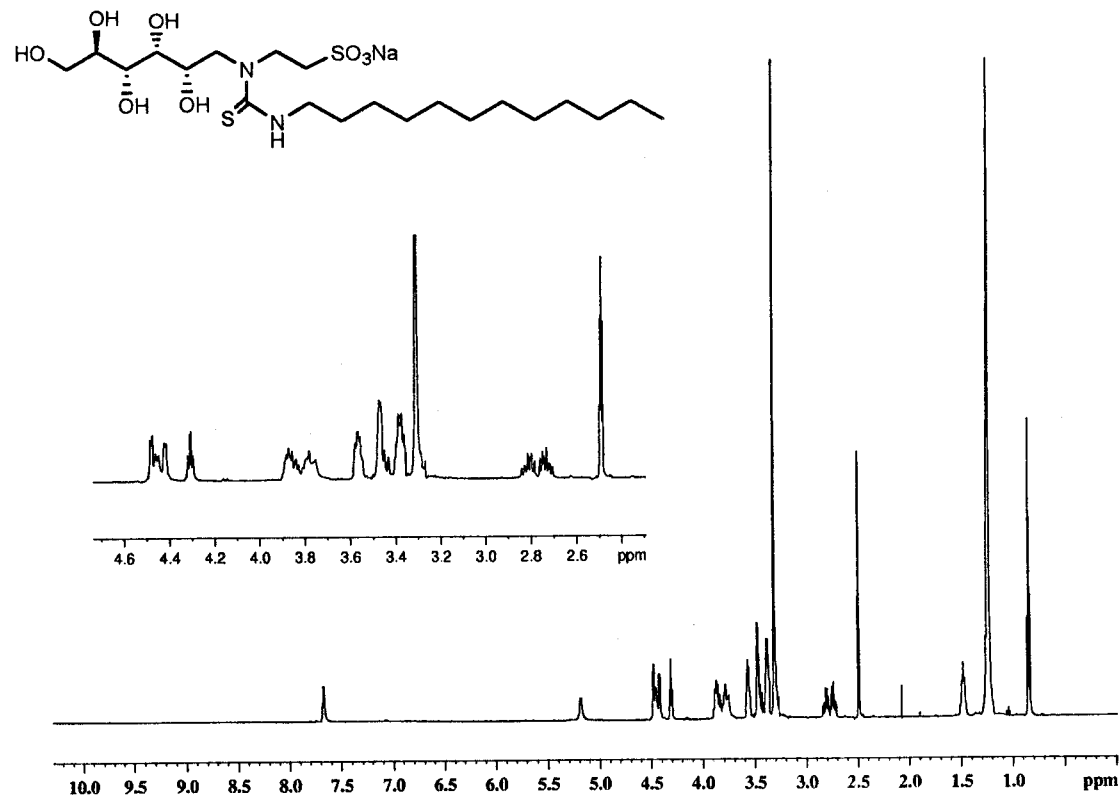


Figura 37: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN 44 (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 60 °C)

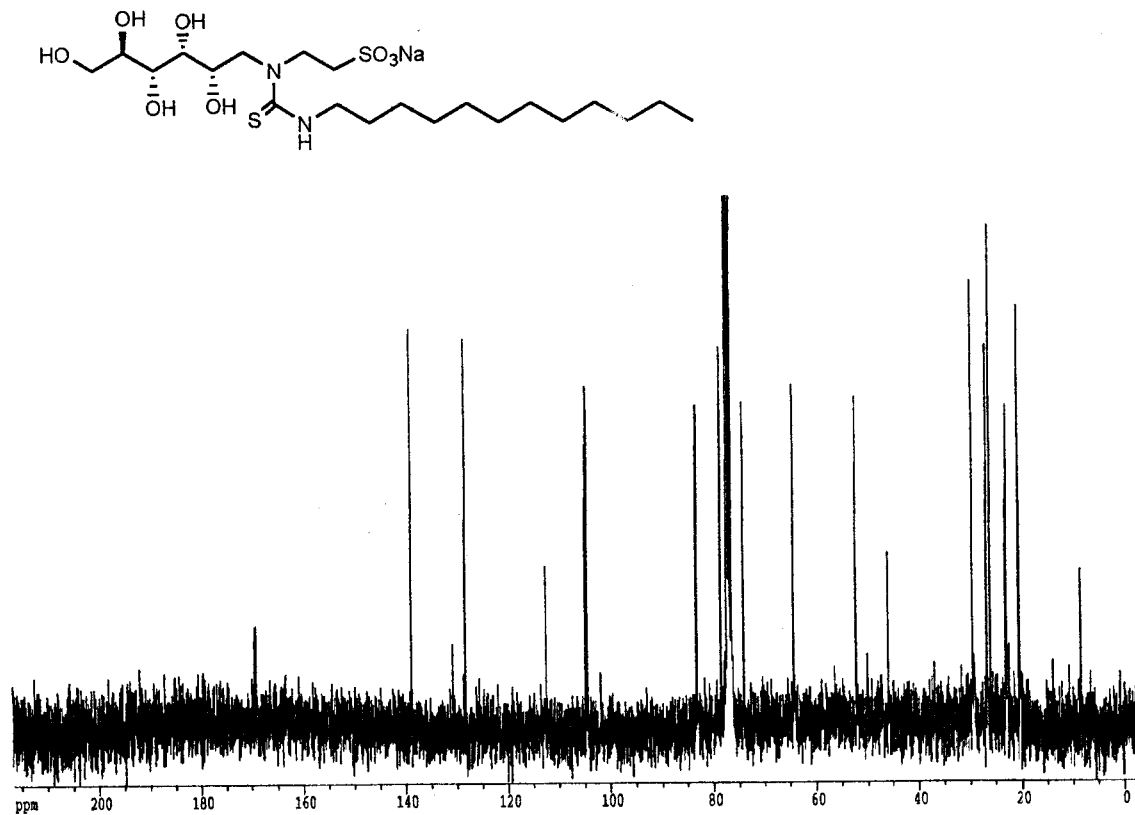


Figura 38: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 44 (DMSO- $d_6$ , 75.5 MHz, 60 °C)

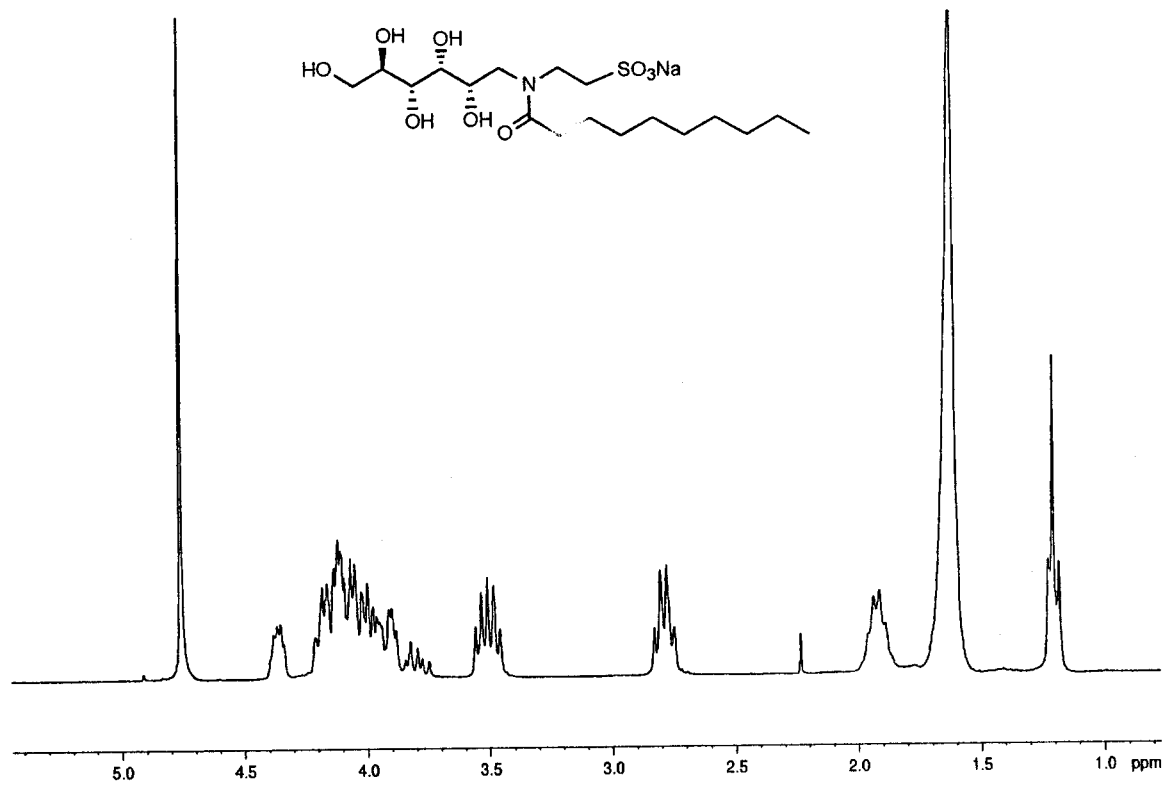
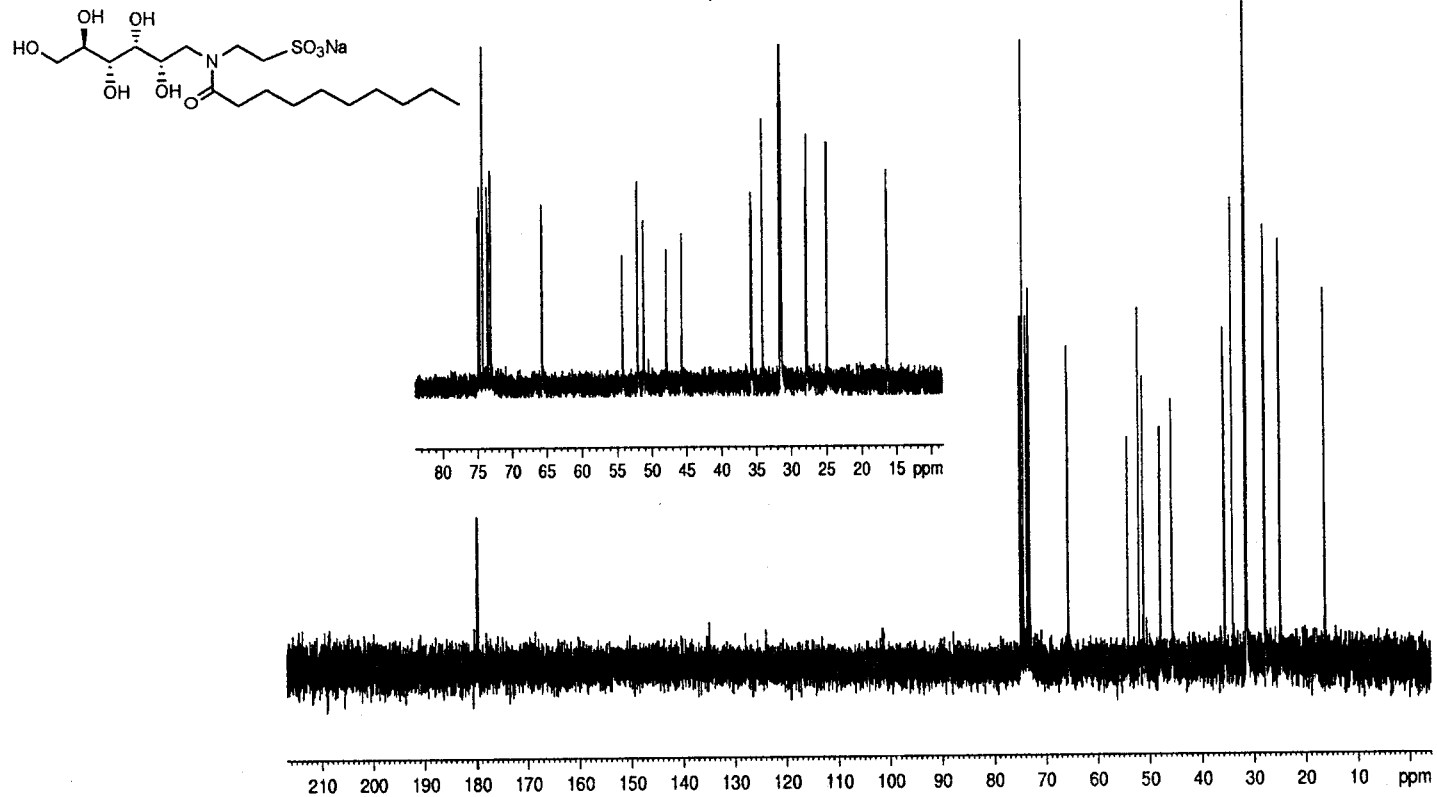


Figura 39: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 48 (D<sub>2</sub>O, 300 MHz, 60 °C)

Figura 40: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 48 ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75.5 MHz, 60 °C)

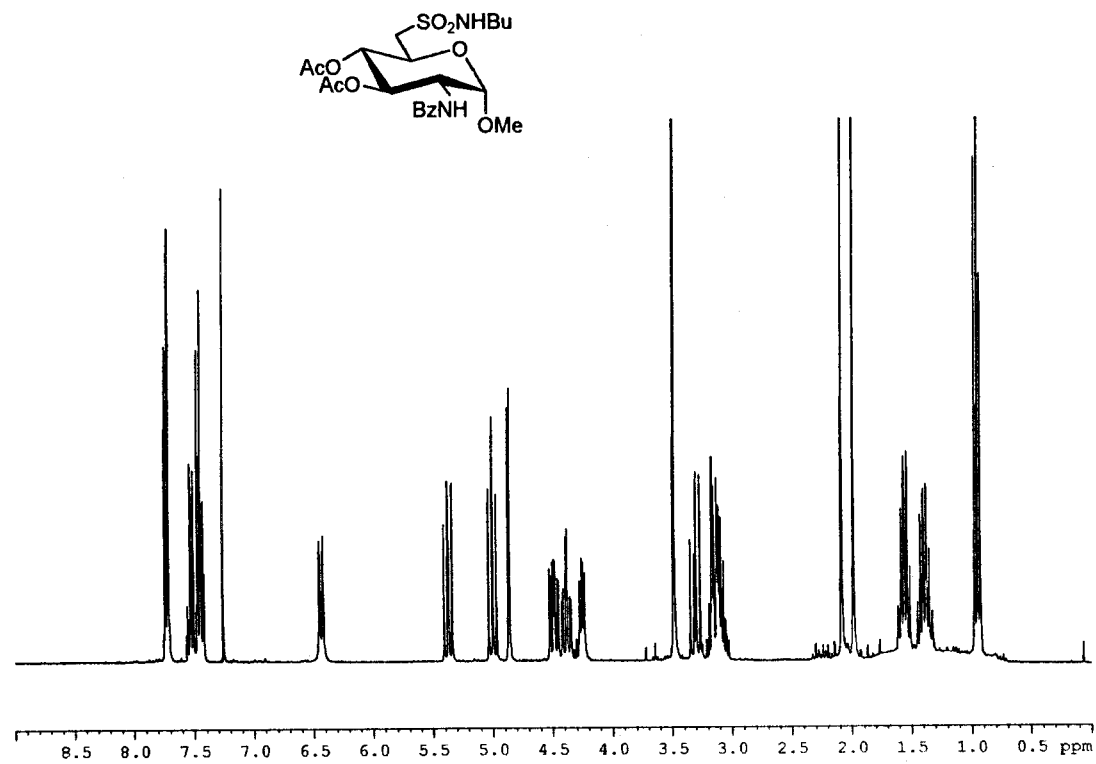
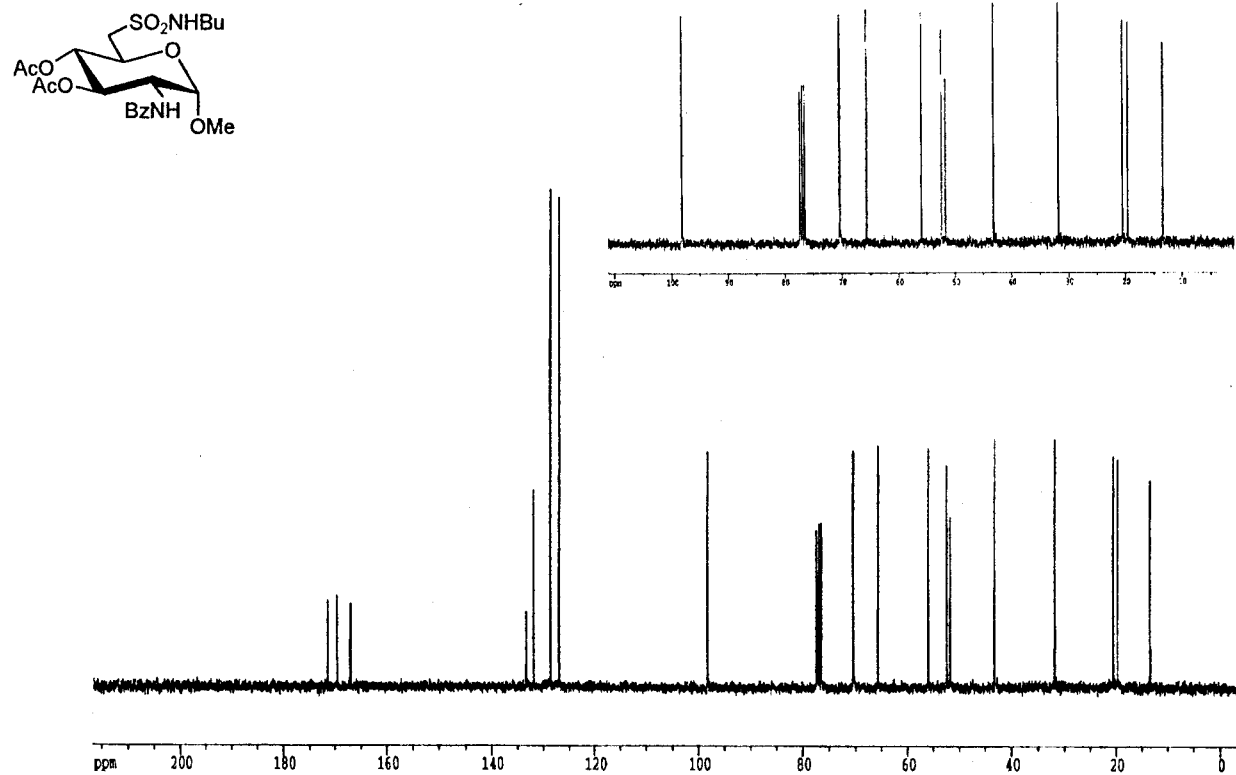


Figura 41: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 52 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

Figura 42: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 52 ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)

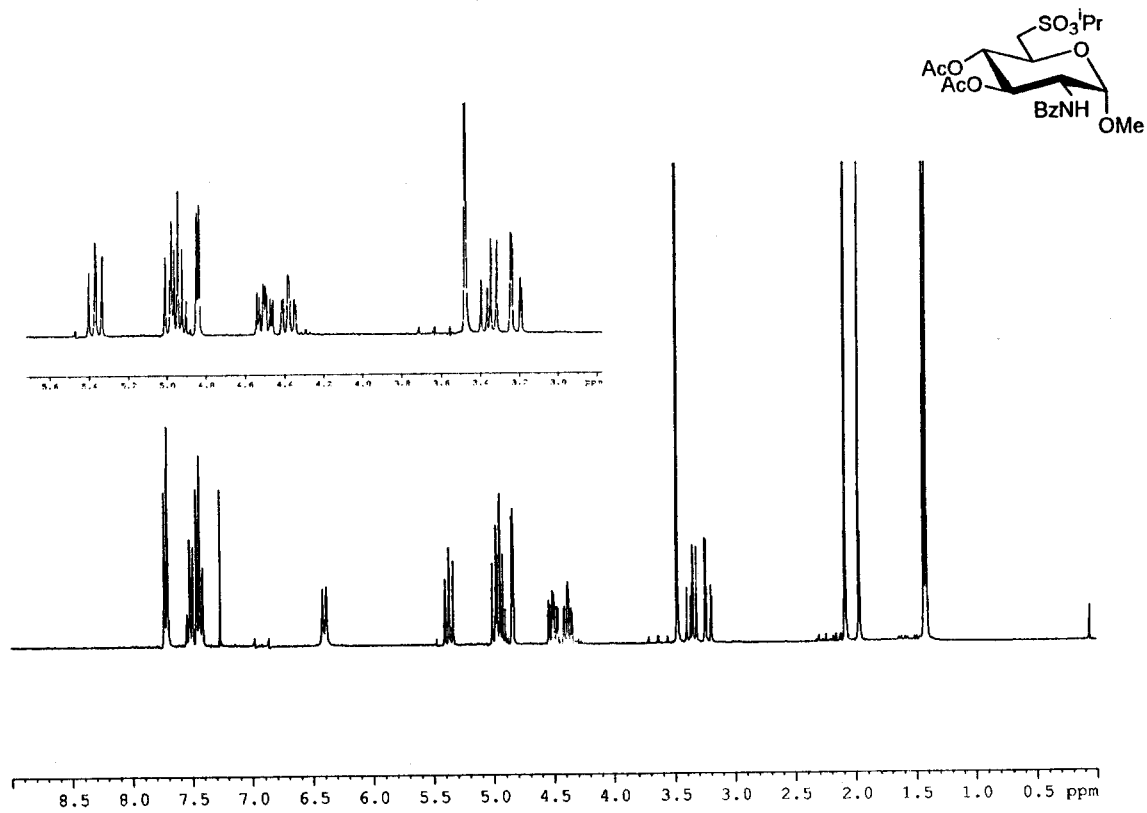
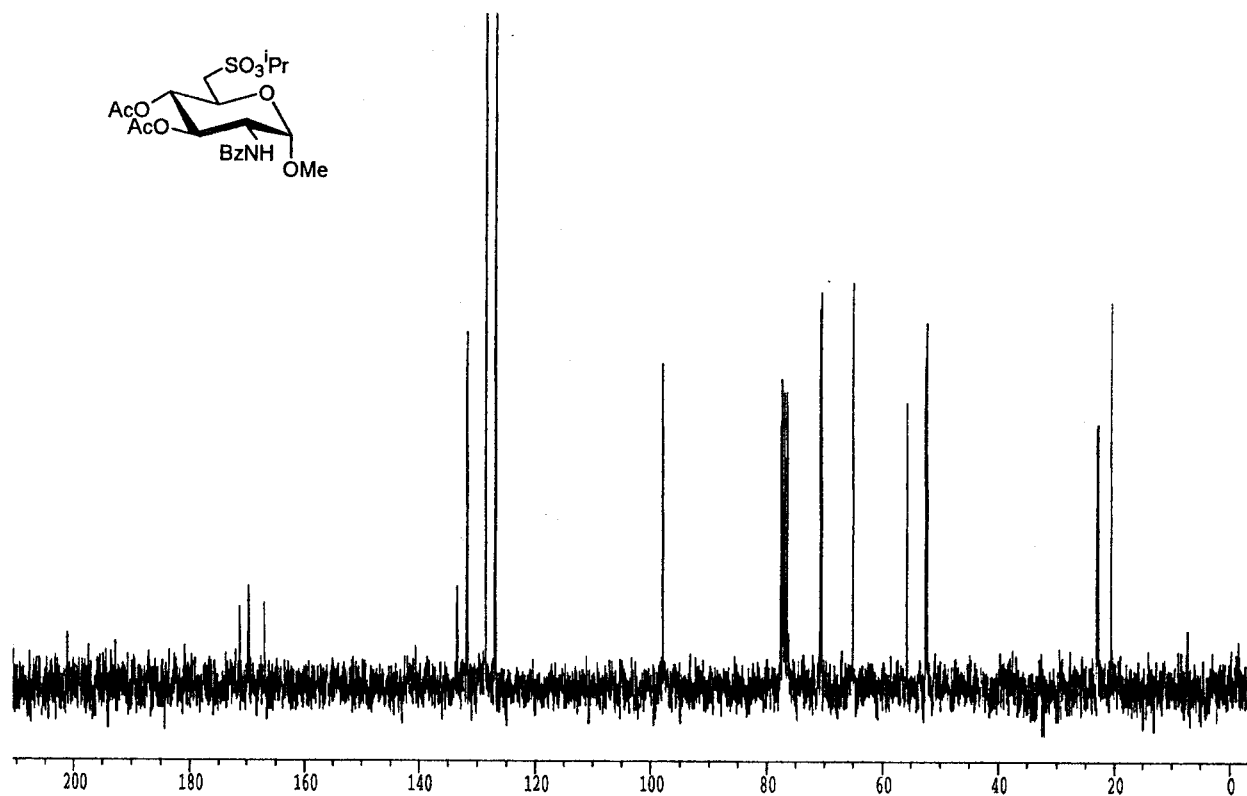


Figura 43: Espectro  $^1\text{H-RMN}$  55 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

Figura 44: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 55 ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)



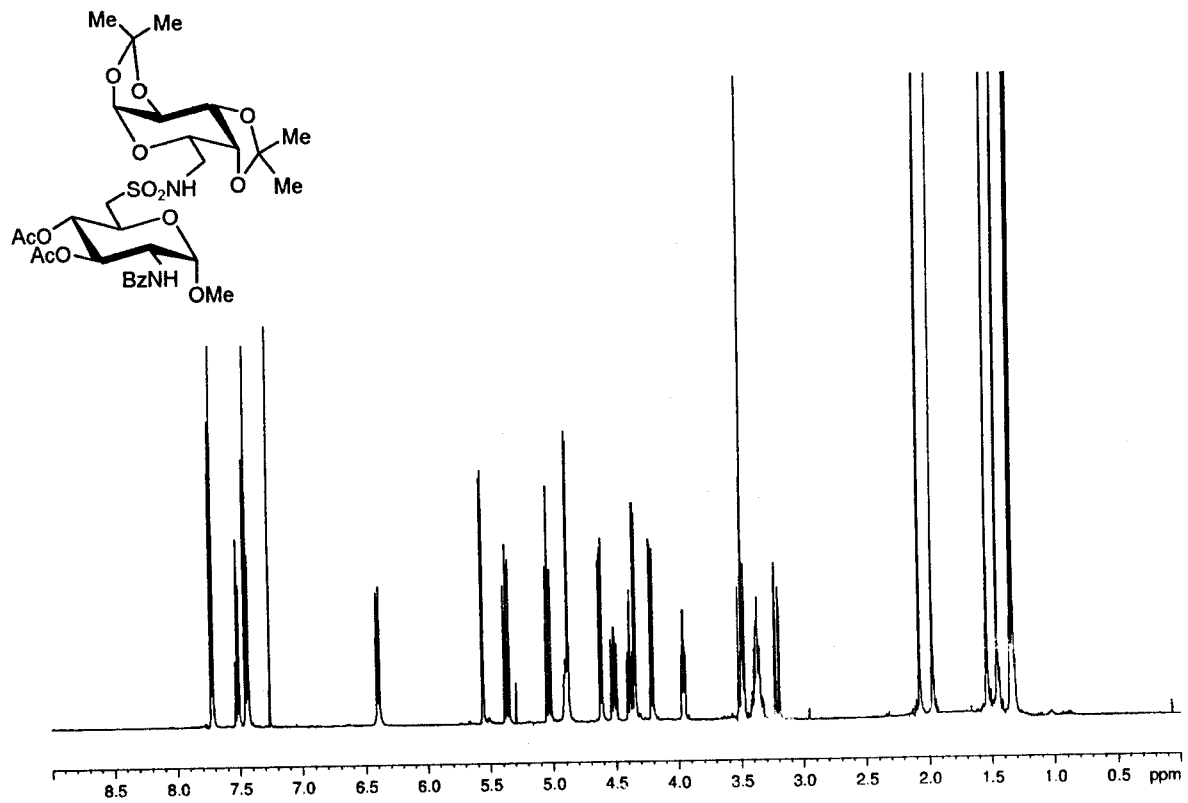
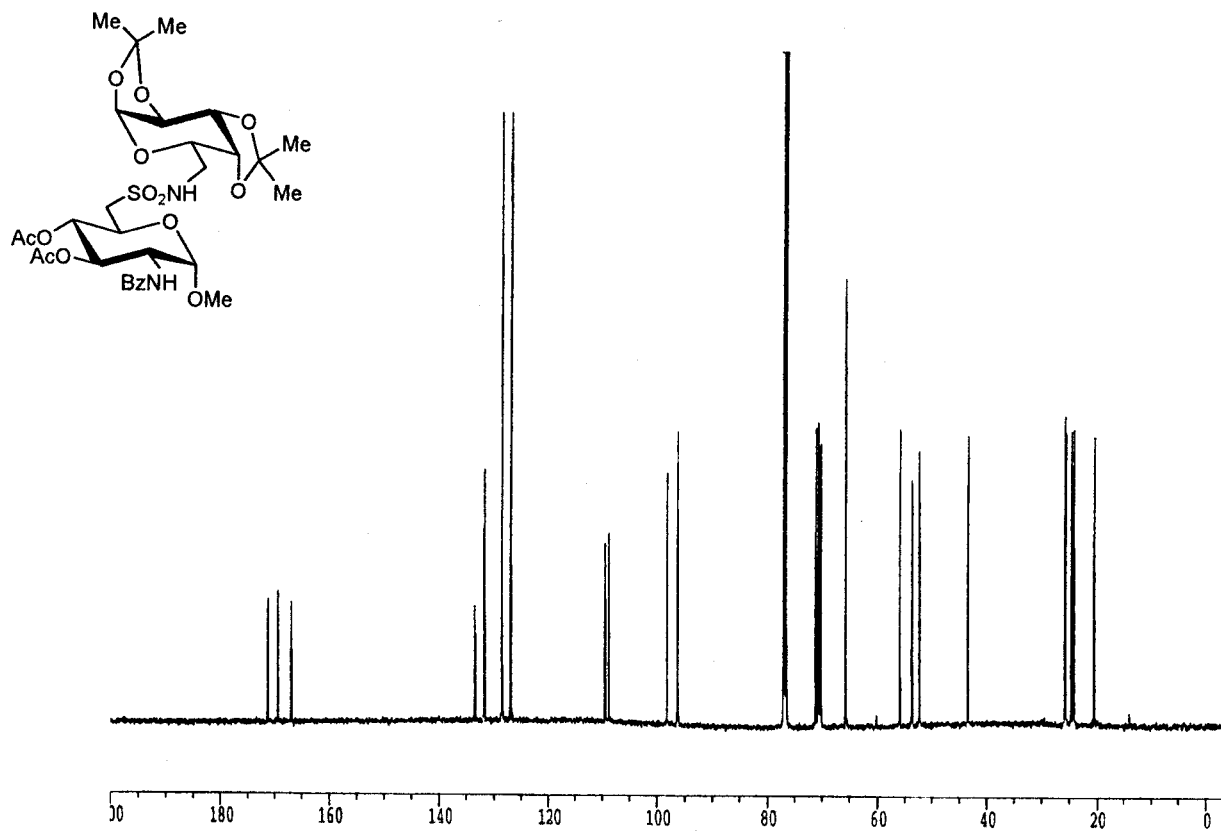


Figura 45: Espectro <sup>1</sup>H-RMN 56 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

Figura 46: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 56 ( $\text{CDCl}_3$ , 125.5 MHz)

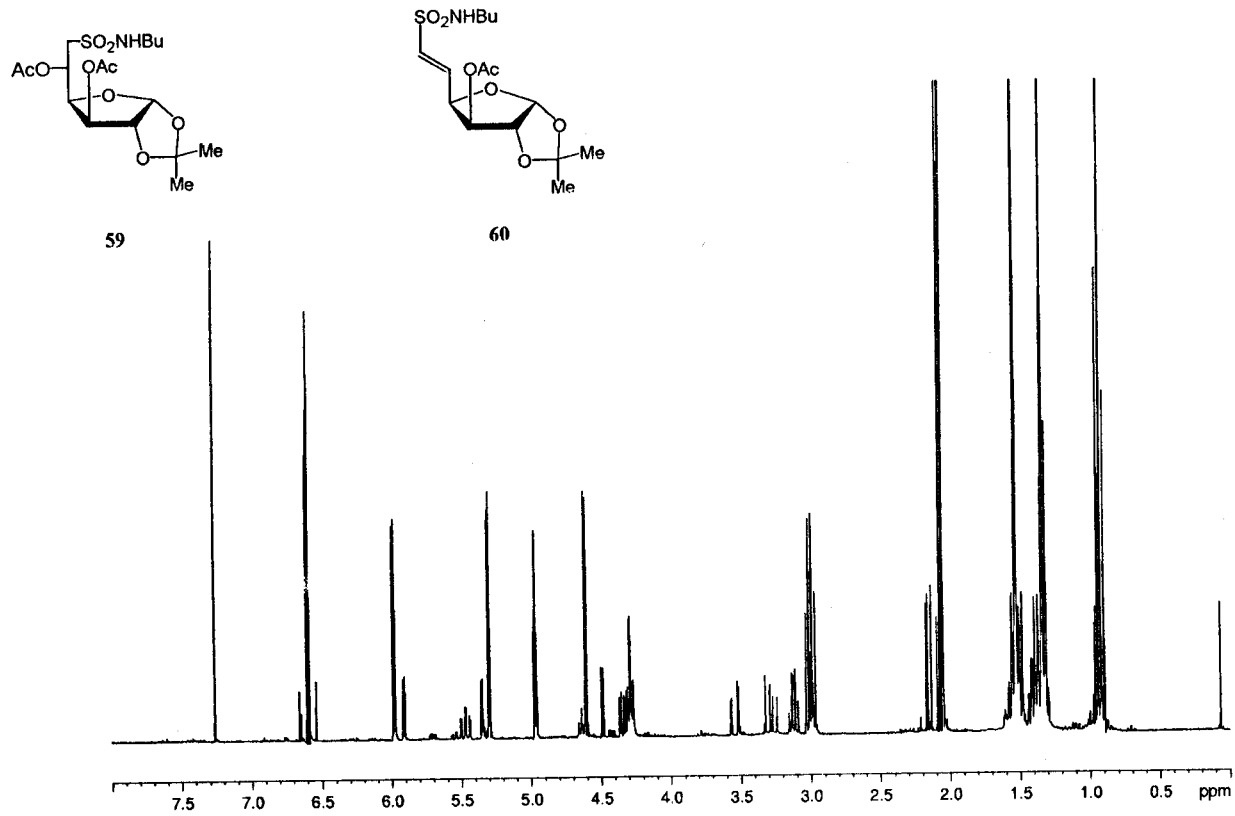
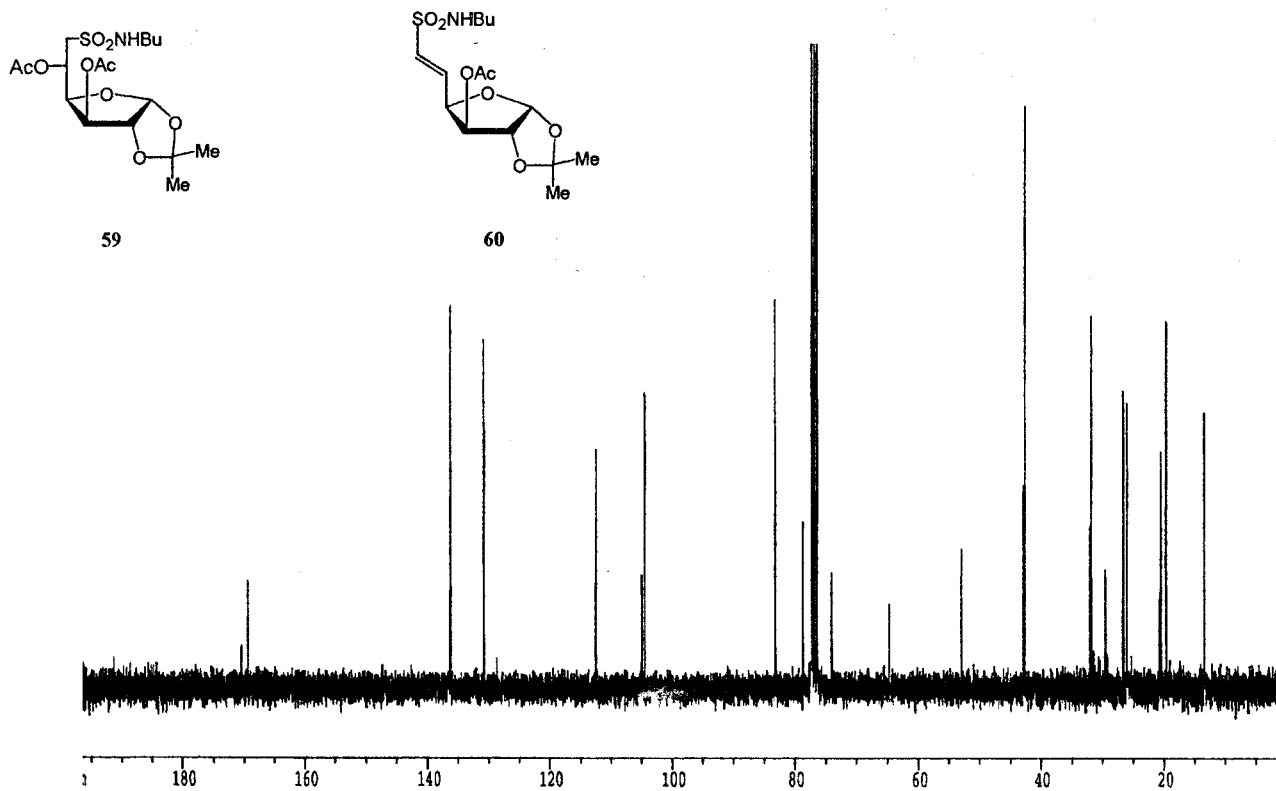


Figura 47: Espectro  $^1\text{H-RMN}$  59 y 60 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

Figura 48: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN 59 y 60 ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz)

600047644

UNIVERSIDAD DE SEVILLA