

614975476

600030768



+ / 808

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TIOAMINOAZÚCARES Y DERIVADOS.
EL GRUPO TIOCARBAMATO COMO ISOTIOCIANATO LATENTE

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al
folio 298 número 5 del libro
correspondiente. **10 OCT. 2000**
Sevilla,

El Jefe del Negociado.

Encarnación Zafra Rodríguez

Encarnación Zafra Rodríguez
Sevilla, Octubre de 2000

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

**TIOAMINOAZÚCARES Y DERIVADOS.
EL GRUPO TIOCARBAMATO COMO ISOTIOCIANATO LATENTE**

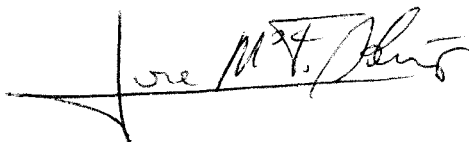
Memoria presentada por la licenciada
Encarnación Zafra Rodríguez para
optar al grado de Doctor en Química

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Sevilla, Septiembre de 2000

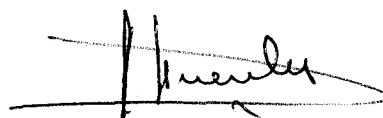
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

VºBº El Director de la Tesis



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

VºBº El Director de la Tesis



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

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN GENERAL	5
2. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 4-TIOGALACTOSAMINA	17
2.1. Introducción y antecedentes	19
2.2. Resultados y discusión	24
2.3. Bibliografía	34
3. SÍNTESIS DE ISOTIOCIANATOS Y TIOCARBAMATOS DERIVADOS DE D-GLUCOSAMINA	39
3.1. Introducción y antecedentes	41
3.2. Resultados y discusión	41
3.3. Bibliografía	61
4. SÍNTESIS DE TIOUREAS	63
4.1. Introducción y antecedentes	65
4.2. Resultados y discusión	66
4.2.1. Tioureas mono y pseudodisacáridicas	66
4.2.2. Acetilación de tioureas	75
4.2.3. Tioureas pseudotetrasacáridicas	80
4.3. Bibliografía	84
5. SÍNTESIS DE C- y N-PSEUDONUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOLINA-2-TIONAS	87
5.1. Introducción y antecedentes	89
5.2. Resultados y discusión	93
5.3. Bibliografía	106
6. ESTUDIO DE INHIBICIÓN ENZIMÁTICA	109
6.1. Introducción y antecedentes	111
6.2. Resultados y discusión	113
6.3. Bibliografía	117
7. PARTE EXPERIMENTAL	119
7.1. Métodos generales	121
7.2. Materias primas	127
7.2.1. Síntesis de productos descritos	129
7.2.2. Bibliografía	137
7.3. Nuevos productos	139
8. CONCLUSIONES	193
9. ESPECTROS REPRESENTATIVOS	197

Abreviaturas

a	ancho
Ac	acetilo
Bu	<i>n</i> -butilo
Bs	<i>p</i> -bromotoluenosulfonilo (brosilo)
Bz	benzoilo
c	cuartete
col.	colaboradores
CCF	cromatografía de capa fina
COSY	espectroscopía de correlación (ver métodos generales)
d	doblete
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EIMS	espectrometría de masas de impacto electrónico
FABMS	espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos
<i>Gal</i> f	galactofuranosa
Glc	glucosa
GlcNAc	2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa
(GIPL)	glicosilinositol fosfolípidos
HETCOR	espectroscopía de heterocorrelación
HR-CIMS	espectrometría de masas con ionización química de alta resolución
HR-FABMS	espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos de alta resolución
Hz	hercios
IR	espectroscopía infrarroja
m	multiplete
Me	metilo
NOE	efecto nuclear Overhauser

Ms	mesilo
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Py	piridina
s	singulete
RMN	resonancia magnética nuclear
Rend.	rendimiento
t	triplete
Tf	trifluorometanosulfonilo (triflilo)
Ts	tosilo

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

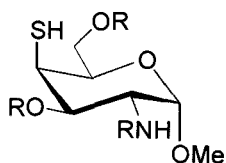
Dentro de un contexto general sobre síntesis de derivados de carbohidratos, mono-, di- y oligosacáridos funcionalizados con grupos que contienen nitrógeno y/o azufre, en el que viene trabajando nuestro grupo durante la última década, esta tesis se inició como parte de un proyecto de investigación que sobre "isotiocianato, tioamino y sulfoaminoazúcares" se realizó entre los años 1995 y 1998. Los resultados obtenidos al comienzo de la tesis, junto con los de otros miembros del grupo de investigación, permitieron el planteamiento de un nuevo proyecto que sobre "azaazúcares, nucleósidos, glicolípidos y precursores químicos" llevamos a cabo en la actualidad y dentro del cual se ha completado esta tesis.

El objetivo general de estos proyectos es la síntesis de productos con posible actividad biológica, usando el potencial estereoquímico de los carbohidratos. Estos compuestos constituyen la fuente de quiralidad más abundante, versátil y barata existente en la naturaleza. Sin embargo, debido a la complejidad estructural y a las posibilidades estereoisoméricas de las moléculas de carbohidratos, su uso en síntesis no se desarrolló de una manera amplia hasta los últimos 25 años, cuando comenzaron a usarse como moldes e inductores quirales de productos que no siempre tienen estructura de hidrato de carbono.¹⁻³ Por otra parte, el descubrimiento de muchas moléculas biológicamente activas que, en todo o en parte, tienen estructura de carbohidratos, y el hecho de que una parte de carbohidrato mejora la solubilidad en el medio biológico de estructuras de interés farmacológico, ha estimulado la preparación de derivados de carbohidratos funcionalizados con grupos reactivos que permitan la síntesis de glicoconjugados.

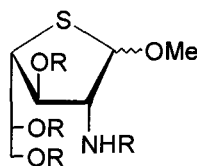
La molécula básica sobre la que se ha desarrollado esta tesis es la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (D-glucosamina), que es una sustancia comercialmente asequible y barata, que se obtiene mediante hidrólisis ácida de la quitina, polisacárido natural que forma parte de los caparazones de los crustáceos.

El primer objetivo de la tesis es la preparación de 2-amino-4-tioazúcares, compuestos de posible interés biológico (ver capítulo 1) de los que no hemos encontrado antecedentes.

Como ejemplo se han escogido metilglicósidos piránicos y furánicos de configuración D-galacto.



Metil 2-amino-4-tio-D-galactopiranosido

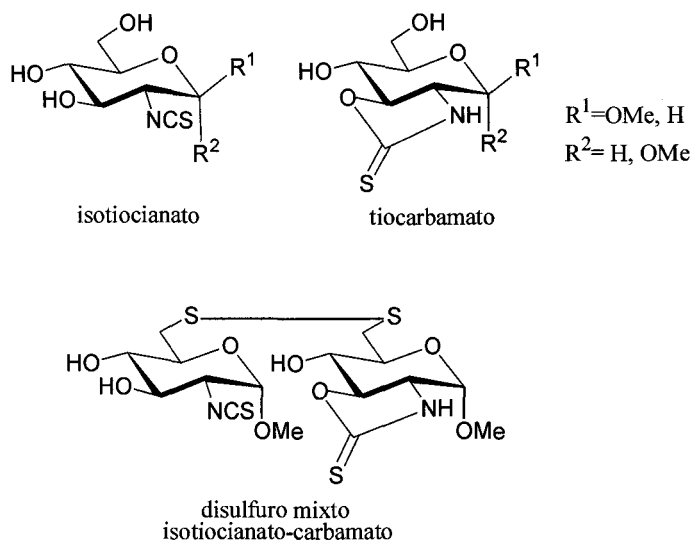


Metil 2-amino-4-tio-D-galactofuranosido

El objetivo del segundo capítulo de esta tesis ha sido la preparación de 2-desoxi-2-isotiocianato glicósidos derivados de mono y pseudo-disacáridos. El grupo NCS es un grupo reactivo, con fuerte carácter electrófilo, con facilidad para participar en reacciones de cicloadición y fácilmente manejable, que puede sufrir muchas transformaciones útiles en síntesis, tanto en el campo de productos acíclicos como heterocíclicos.^{4,5} Los isotiocianatoazúcares son compuestos muy versátiles en la preparación de diversas clases de glicoconjugados^{6,7} (nucleósidos, pseudonucleósidos, glicosiltioamidas, tioureidoazúcares, glicosilaminoheterociclos, macrociclos, etc.). Los datos sobre síntesis y reacciones de glicosilisotiocianatos son abundantes,⁶ mientras que en el caso de isotiocianatoazúcares en posiciones no glicosídicas son mucho más limitados.^{6,8} Los métodos de síntesis requieren, en general, la protección previa de los grupos hidroxilos (ver capítulo 2); por otro lado en los casos en los que se ha podido disponer de isotiocianatoazúcares con grupos hidroxilos libres, una adición intramolecular de un hidroxilo situado en β o en γ al grupo NCS, da lugar a la formación de un tiocarbamato estable, del que no es posible recuperar la función NCS.⁶ En la bibliografía está descrito que los glicosilisotiocianatos no protegidos en los hidroxilos son inestables,⁹ y los datos sobre isotiocianatoazúcares parcialmente *O*-protegidos son escasos.⁶

En esta tesis se describe la preparación de metil 2-desoxi-2-isotiocianato glucósidos no protegidos, que cristalizan como 2,3-tiocarbamatos, pero que en solución existen como un

equilibrio isotiocianato-tiocarbamato que conserva la reactividad del grupo NCS. En consecuencia, los tiocarbamatos preparados actúan como isotiocianatos latentes.



El tercer capítulo de la tesis se dedica a estudiar las reacciones de los 2-desoxi-2-isotiocianato glucósidos con amoníaco, aminas sencillas, aminoácidos (glicina y taurina) y metil 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosido. Todo ello da lugar a diversos tipos de glucotioureas y glucotiohidantoínas *O*-no protegidas, potencialmente útiles para ensayos biológicos. Es de notar, que aunque recientemente se han descrito métodos de *O*-desacilación de tioamidoazúcares,^{10,11} la *O*-desprotección de tioureidoazúcares no es un problema trivial.^{6,12}

Los nucleósidos son una clase de glicoconjugados que tienen muchos usos farmacéuticos, entre los cuales está el tratamiento contra el SIDA^{13,14} y su uso como antibióticos.^{13,15} En nuestro departamento ha sido ampliamente estudiada la reacción de aminoazúcares con isotiocianatos como un método de acceso a *C*-¹⁶ y *N*-nucleósidos^{17,18} derivados del imidazol.

En el capítulo cuarto de esta tesis se estudia la síntesis de compuestos que tienen simultáneamente estructura de *N*-nucleósido y de *C*-isonucleósido de imidazoles (Fig.1) a partir del α -tiocarbamato-isotiocianato glucósido antes mencionado.

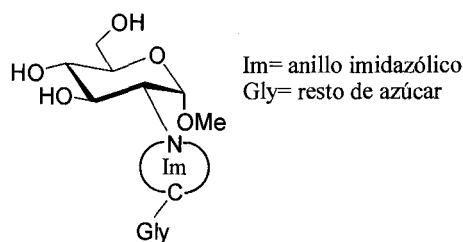
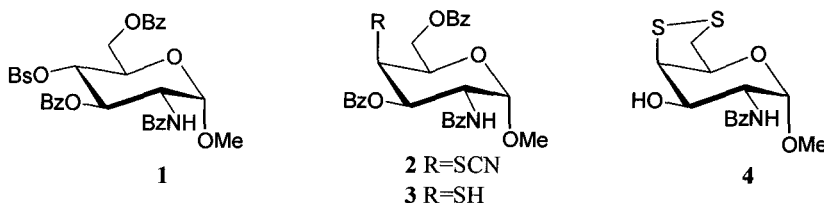


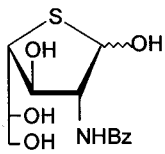
Figura 1

Finalmente, en colaboración con el profesor P.Vogel de la Universidad de Lausana en Suiza, se ha realizado un estudio de la actividad inhibidora de glicosidasas de algunos compuestos representativos entre los preparados (ver capítulo 5). De las 23 enzimas ensayadas se ha encontrado actividad inhibidora frente a β -glucosidasas de almendras, β -glucosidasas de *Caldocellum saccharolyticum*, amiloglucosidasas de *Aspergillus niger* y *Rhizopus* mold y α -glucosidasa de levadura de pan. La actividad encontrada en general fue de débil a moderada, siendo la más significativa la de un tioureilén disacárido (compuesto 35) y la de un nucleósido de imidazolina-2-tiona (compuesto 54) frente a la α -glucosidasa de levadura de pan. También ha dado actividad una *p*-toliltiourea (compuesto 27) frente a β -glucosidasa de almendras.

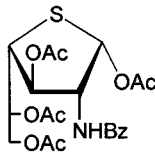
Para una visión general, los nuevos productos preparados en esta tesis son los que se indican a continuación:

1.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 4-TIOGALACTOSAMINA

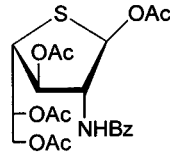




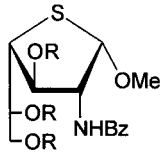
5



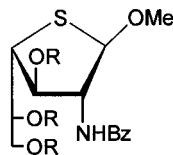
6



7

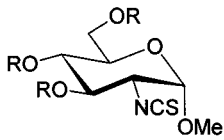


8 R=Ac
10 R=H

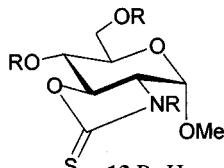


9 R=Ac
11 R=H

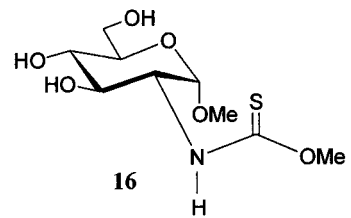
1.2. SÍNTESIS DE ISOTIOCIANATOS Y TIOCARBAMATOS DERIVADOS DE D-GLUCOSAMINA



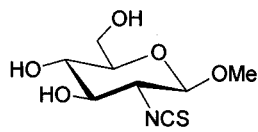
12 R=H
14 R=OAc



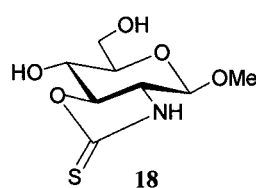
13 R=H
15 R=OAc



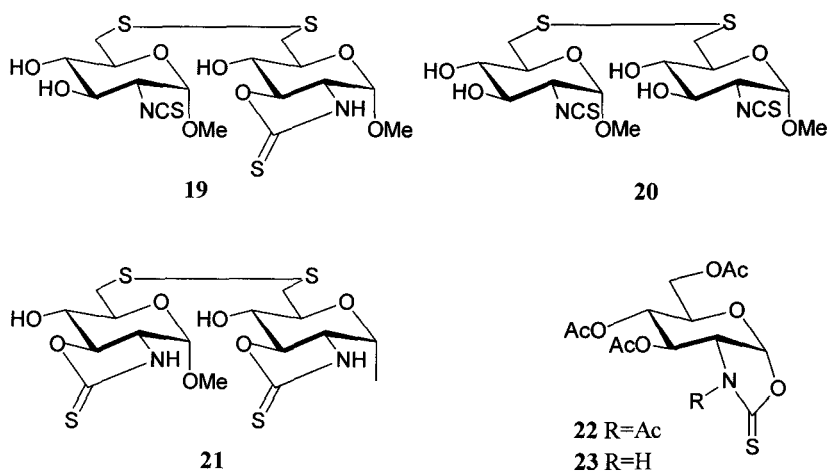
16



17

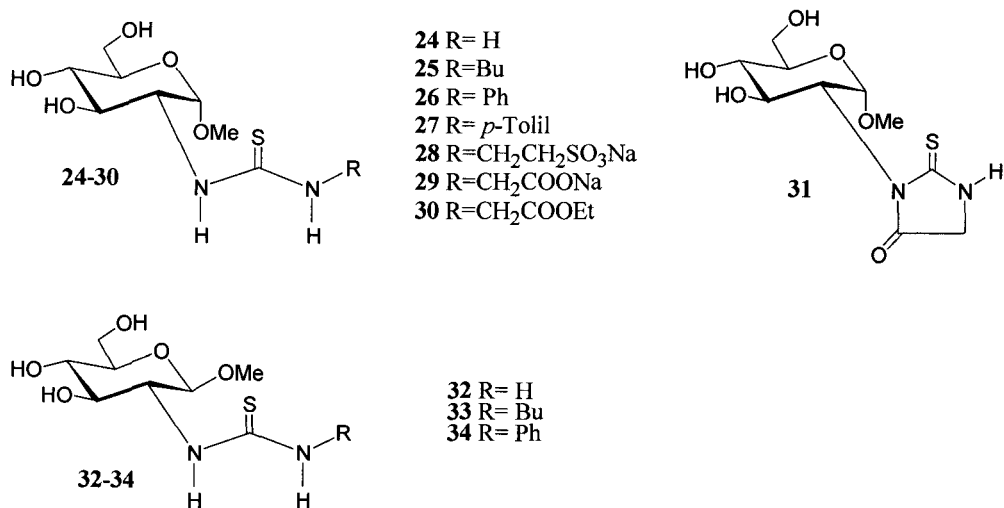


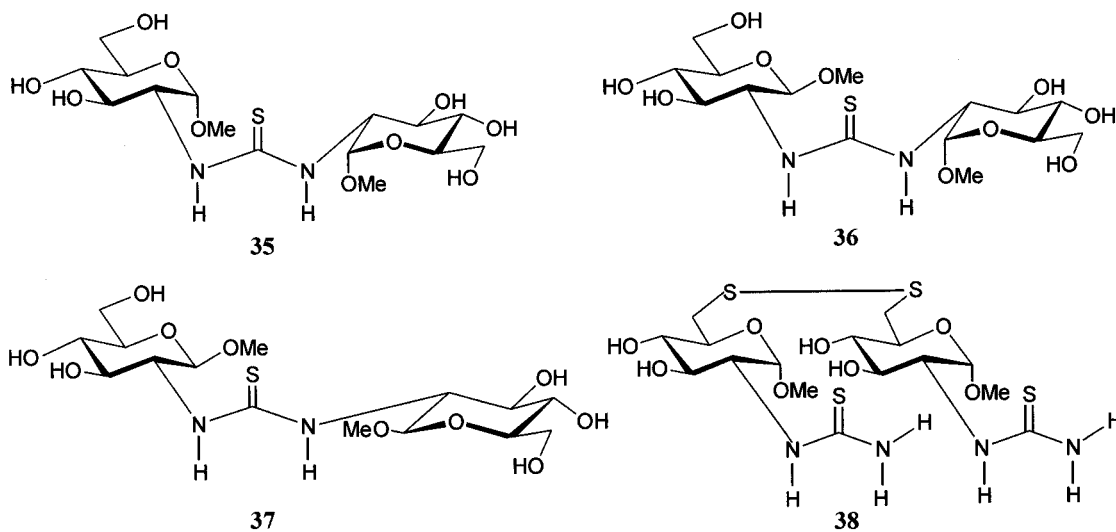
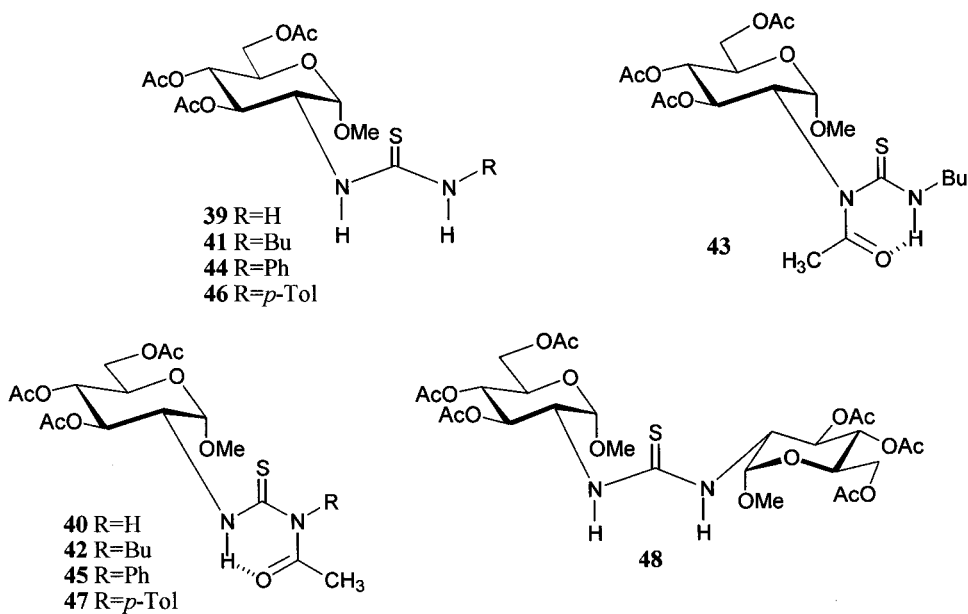
18

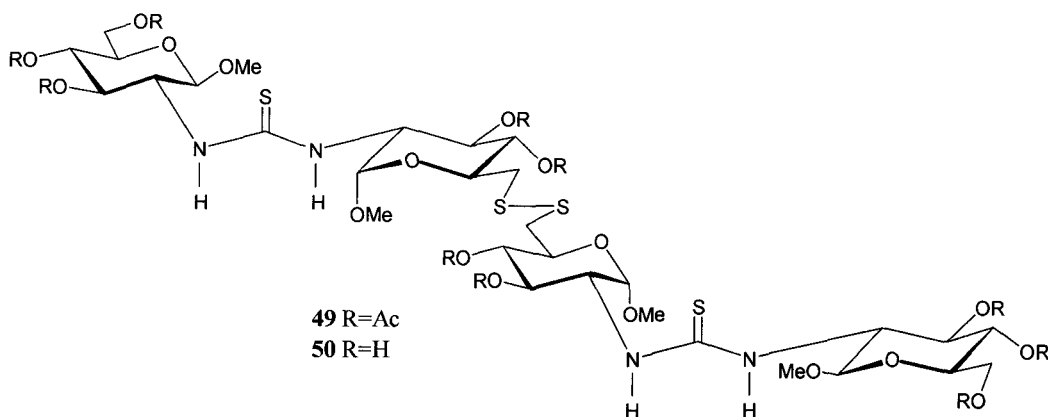


1.3. SÍNTESIS DE TIOUREAS

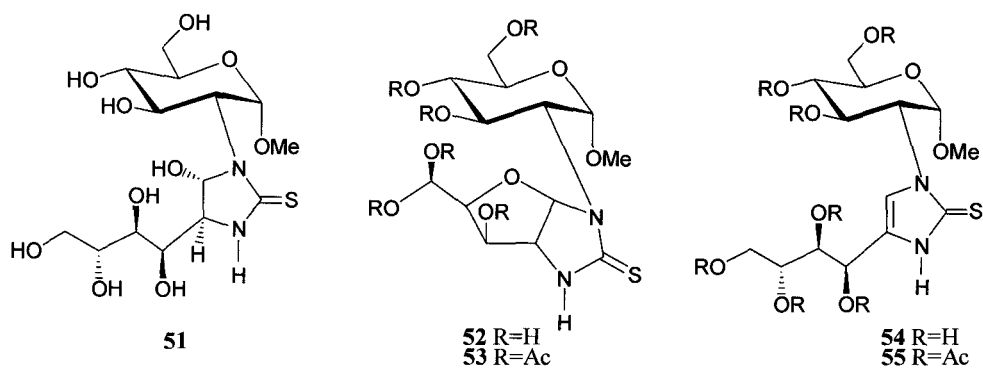
1.3.1. *Tioureas monosacáridicas*

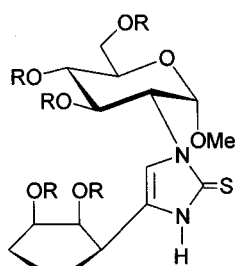


1.3.2. *Tioureas pseudisacarídicas*1.3.3. *Tioureas acetiladas*

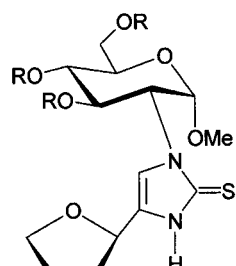
1.3.4. *Tioureas pseudotetrasacarídicas*

1.4. SINTESIS DE C- y N-PSEUDONUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOLINA-2-TIONAS

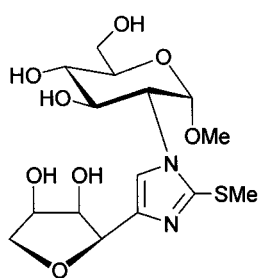




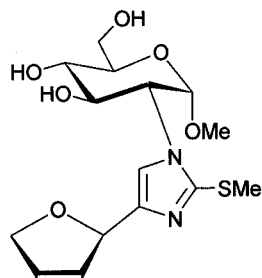
56 R=H
58 R=Ac



57 R=H
59 R=Ac



60



61

Hasta la fecha, se han publicado los siguientes trabajos procedentes de esta tesis:

1. "4-Thiopyranoside and 4-thiofuranoside derivatives of D-galactosamine", J.G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, S. García, J. Fernández-Bolaños y J. Fuentes, *Carbohydr. Res.*, 305 (1998) 33-41.
2. "Sugar Isothiocyanate-Sugar Thiocarbamate Equilibrium. Synthesis of Thiourea Derivatives of Methyl 2-amino-2-deoxy- α -D-glucopiranoside", J. G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, I. Robina y J. Fuentes, *Carbohydr. Lett.*, 3 (1999) 239-246.
3. "Stereoselective Synthesis of Imidazolidine, Imidazoline and Imidazole C- and N-pseudonucleosides", J.G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, O. López, I. Robina y J. Fuentes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10 (1999) 3011-3023.

1.5. Bibliografía.

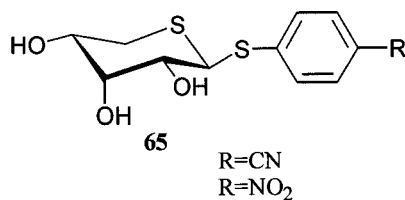
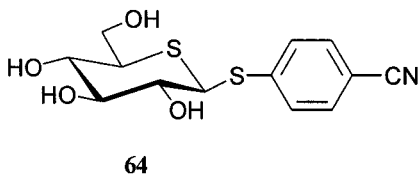
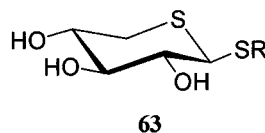
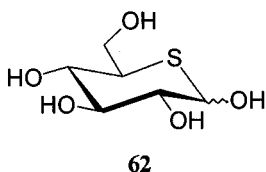
1. G.-J. Boons, (Ed.), *Carbohydrate Chemistry*, Blackie, Londres, 1998.
2. P. Collins y R. Ferrier, *Monosaccharides. Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley and Sons, Londres, 1995.
3. R.V. Lemieux, *Exploration with Sugars: How Sweet it was*, *Am. Chem. Soc.*, Washington, 1990.
4. L. Drobica, P. Kristian, y J. Augustín, The chemistry of the -NCS group, en *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives, Parte 2*, S. Patai (Ed.), Wiley, Nueva York, 1977, 1003-1221.
5. A.K. Mukerjee, R. Ashare, *Chem. Rev.*, 91 (1991) 1-24.
6. J.M. García Fernández y C. Ortiz Mellet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 55 (1999) 35-135.
7. C. Gash, M.A. Pradera, B.A.B. Salameh, J. L. Molina y J. Fuentes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11 (2000) 435-452.
8. J. Fuentes, D. Olano, C. Gasch y M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11 (2000) 2471-2482.
9. W.D. Rees, J. Glieman, G.D. Holman, *Biochem. J.*, 241 (1987) 857-862.
10. C.J. Broan y A.R. Butler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1989) 731-740.
11. J. Fuentes, J.L. Molina y M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 9 (1998) 2517-2532.
12. J.M. Benito, C. Ortiz, K. Sadalogue, T.K. Lindhorst, J. Defaye, J.M. García Fernández, *Carbohydr. Res.*, 320 (1999) 37-48.
13. K.A. Watanabe, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*. L.B. Townsend, (Ed.), Plenum Press, Nueva York, 1994.
14. D.N. Hurin y M. Okabe, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1745-1768.
15. S. Knapp, *Chem. Rev.*, 95 (1995) 1859-1876.
16. J. Fernández-Bolaños Guzmán, S. García, J. Fernández-Bolaños, M.J. Diáñez y A. López Castro, *Carbohydr. Res.*, 210 (1991) 125-143 y referencias contenidas.
17. J. Fuentes, J.L. Molina, D. Olano y M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7 (1996) 203-218.
18. J. Fuentes, M.A. Pradera, I. Robina, *Tetrahedron*, 47 (1991) 5797-5810.

2. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 4-TIOGALACTOSAMINA

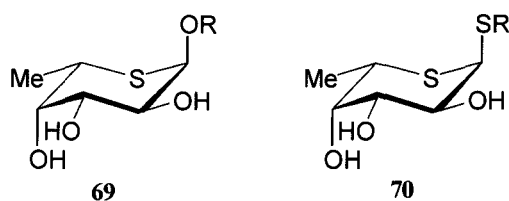
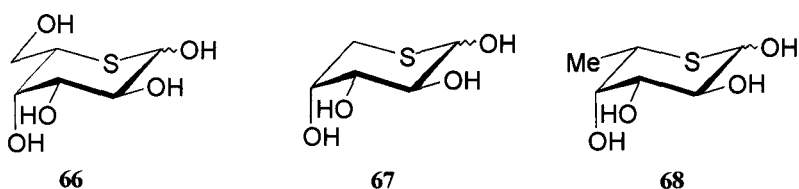
2. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 4-TIOGALACTOSAMINA

2.1. Introducción y antecedentes.

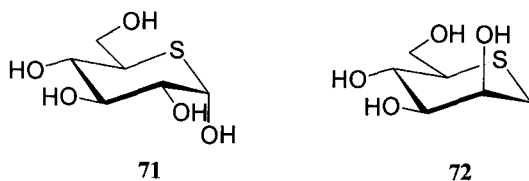
Los tioazúcares son compuestos de interés tanto desde el punto de vista químico como farmacéutico.¹⁻³ Así, los derivados 3-tio y 6-tio de la D-glucosa tienen efectos terapéuticos en trastornos del sistema inmunológico.⁴ Los azúcares en los que el átomo de oxígeno del anillo está sustituido por un átomo de azufre muestran importantes cambios en sus propiedades químicas⁵⁻⁷ e interesantes actividades biológicas.^{1,8-12} Por ejemplo, la 5-tio-D-glucopiranososa **62** inhibe el transporte de D-glucosa y la liberación de insulina¹ y algunos tioglicósidos de la 5-tio-D-xilopiranososa **63** poseen una marcada actividad antitrombótica.^{11,12} Esta actividad también la presentan tioglicósidos de la 5-tio-D-glucopiranososa **64**¹³ y la 5-tio-D-ribopiranososa **65**.¹⁴



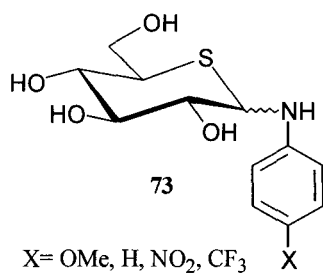
Muchos 5-tioazúcares presentan actividad como inhibidores enzimáticos. Así la 5-tio-L-galactosa **66**,¹⁵ la 5-tio-D-arabinosa **67**,¹⁶ 5-tio-L-fucosa **68**,^{17,18} y algunos 5-tio- α -L-fucopiranosil derivados^{19,20} como **69** y **70** son inhibidores competitivos de α -L-fucosidasas.



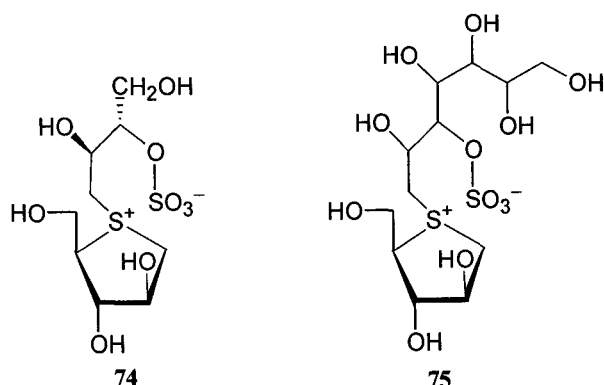
La 5-tio- α -D-glucopiranososa **71** es un potente inhibidor de α -glucosidasa de levadura de cerveza²¹ mientras que su α -metilglucósido y los correspondientes sulfóxidos y sulfonas presentan una inhibición más débil. La 1-desoxi-5-tio-manojirimicina **72** preparada por Izquierdo Cubero y col.²² a partir de la glucosa es un débil inhibidor competitivo de α -glucosidasa de levadura.



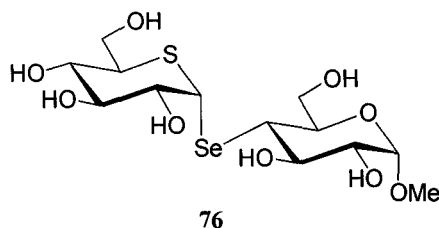
Las 5-tio-D-glucopiranosilaminas **73**²³ muestran actividad como inhibidores de glucoamilasas.



El *Salacinol* **74** y el *Kotalanol* **75** son tioazúcares naturales que han sido recientemente aislados de raíces y tallos de la planta *Salacia reticulata* Wight que crece en bosques de Sri Lanka y el sur de la India, y que ha sido utilizada en la medicina tradicional ayurvédica como antidiabético. Ambos compuestos, con estructura de sal interna catión sulfonio y anión sulfato, muestran una marcada actividad como inhibidores de α -D-glucosidasas.²⁴⁻²⁶ El *Kotalanol* además, muestra una actividad inhibitoria frente a la sacarasa superior a la que presentan el *Salacinol* y la *Acarbosa*.

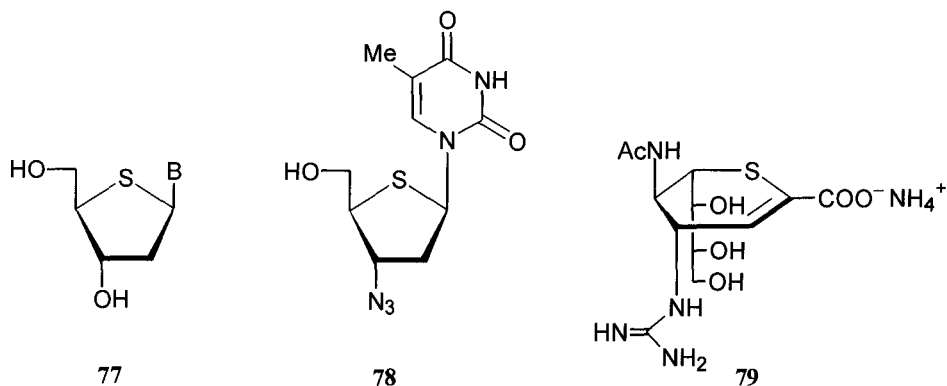


El metil α -4-Se-S'-tiomaltósido **76** es un inhibidor competitivo de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.²⁷

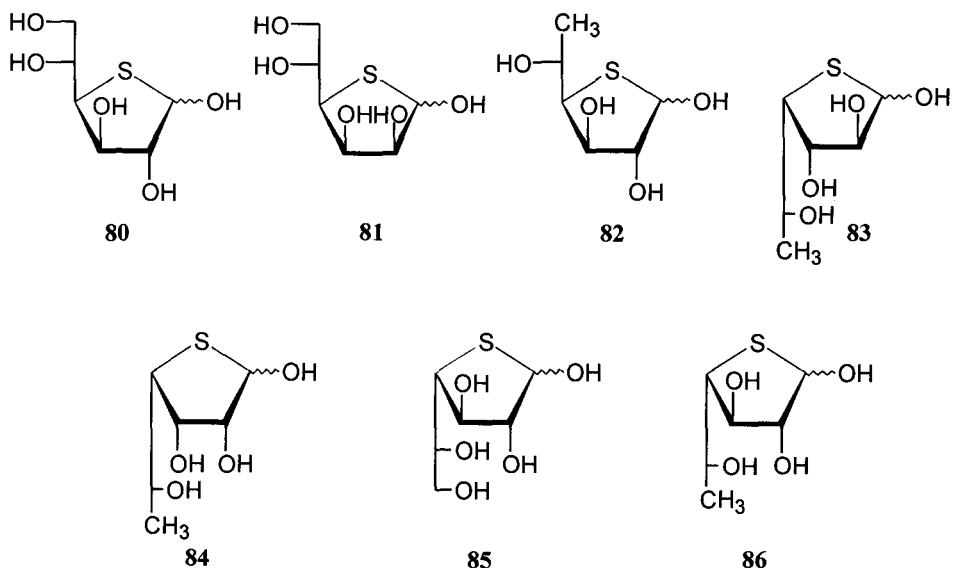


Se han preparado nucleósidos que contienen átomos de azufre sustituyendo al oxígeno del anillo, con propiedades antivirales y anticancerígenas. Entre ellos se incluyen compuestos análogos a 2'-desoxinucleósidos **77**^{28,29} y al AZT **78**.²⁸ 6-Tioanálogos 2,3-

insaturados del ácido *N*-acetilneuramínico como **79**, han resultado ser potentes inhibidores de la sialidasa del virus de la gripe.³⁰

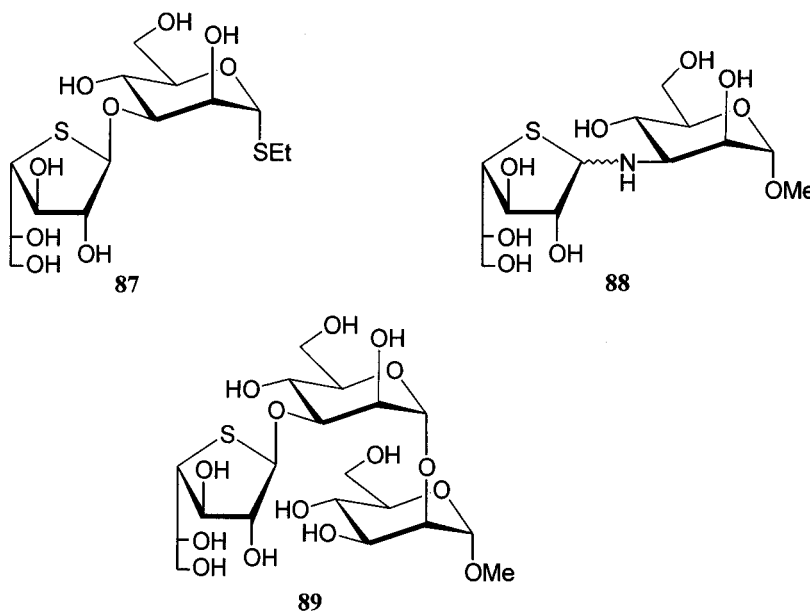


Se ha descrito la síntesis de 4-tiohexofuranosas con configuración D-gluco **80**,³¹ D-mano **81**,³² 6-desoxi-D-gluco **82**,³³ 6-desoxi-D-ido **83**,³⁴ 6-desoxi-D-gulo **84**,³⁵ D-galacto **85**³⁶ y 6-desoxi-D-galacto **86**.³⁷



El creciente interés por la síntesis de furanósidos y en particular de galactofuranósidos, es debido a que esta estructura es constituyente de polisacáridos y

glicoconjugados de la pared celular de bacterias,^{38,39} protozoos^{40,41} y hongos,⁴²⁻⁴⁴ mientras que el mamífero hospedador no biosintetiza glicoconjugados conteniendo galactofuranosas. Se ha encontrado que la galactofuranosa es un componente de glicosilinositol fosfolípidos (GIPL) aislados del protozoo *Trypanosoma Cruzi*,^{45,46} agente infeccioso de la enfermedad de Chaga. La unidad de galactofuranosa (Gal_f) se encuentra unida β -(1 \rightarrow 3) a unidades de α -D-manopiranosilo.⁴⁷ Por ello se ha realizado recientemente la síntesis de los disacáridos **87** y **88** que contienen una unidad de 4-tiogalactofuranosilo como extremo no reductor y un oxígeno⁴⁸ o un nitrógeno⁴⁹ en la unión interglicosídica. También ha sido preparado el trisacárido **89**.⁴⁸ Estos compuestos podrían funcionar como sustratos miméticos que inhiban sistemas enzimáticos del *Trypanosoma Cruzi*.^{48,49}

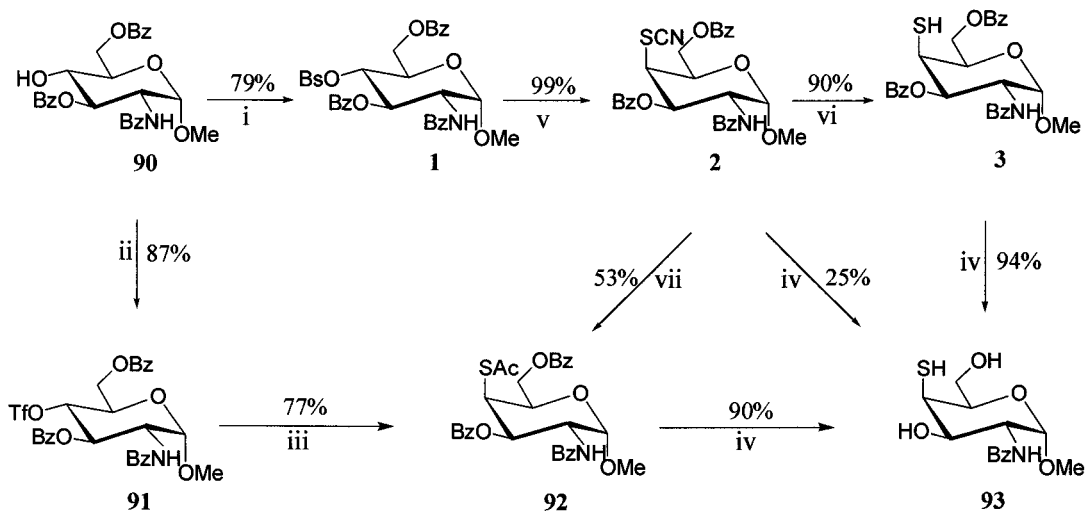


Se ha descrito la síntesis de varias 5-tiohexosaminas,⁵⁰ aunque no hemos encontrado antecedentes sobre la preparación de 2-amino-4-tioazúcares. En este capítulo presentamos la preparación de derivados de D-galactosamina con estructura de 4-tiopiranosido y 4-tiofuranósido.

2.2. Resultados y discusión.

El intermedio clave para la síntesis de las 4-tio-D-galactofuranosas **5-7** y sus *O*-metilglucósidos **8-11** es el metil 2-benzamido-4-tio- α -D-galactopiranosido (**93**), el cual fue previamente obtenido en nuestro grupo de investigación^{51,52} mediante triflatación del metilglucósido **90** con anhídrido trifluorometanosulfónico para dar **91**, seguido de desplazamiento nucleofílico con tioacetato potásico para dar **92**, el cual se transforma en **93** por desacetilación con NaOMe en MeOH. Nosotros hemos estudiado la preparación de **93** por otras tres rutas alternativas (Esquema 1).

El di-*O*-benzoil glucósido **90**⁵³ se brosiliza con cloruro de 4-bromobencensulfonilo para dar **1** cristalino con un 79% de rendimiento. El tratamiento de **1** con tiocianato potásico da el correspondiente galactopiranosido **2** que contiene un sustituyente precursor del grupo tiol en el C-4. El rendimiento de la transformación de **1**→**2** (99%) fue más alto que el correspondiente a la transformación **91**→**92** (77%) llevada a cabo con tioacetato potásico. En este último el tiempo de reacción es más corto y las condiciones son más suaves. El compuesto **92** también se obtuvo (53%) por reducción del grupo tiocianato del compuesto **2** con zinc en polvo en condiciones acetilantes (Ac₂O, AcOH).



i, BsCl/Py ; *ii*, $\text{Tf}_2\text{O/Cl}_2\text{CH}_2\text{/Py}$; *iii*, KSAc/Butanona ; *iv*, NaMeO/MeOH ; *v*, KSCN/DMF ; *vi*, AcOH/Zn polvo ; *vii*, $\text{Zn polvo/AcOH/Ac}_2\text{O}$

Esquema 1

La isomerización térmica del grupo tiocianato en isotiocianato es una reacción bien conocida,⁵⁴ y puede ser aplicada en la obtención del isotiocianato a partir del correspondiente tiocianato,⁵⁵ sin embargo, a pesar de que la reacción 1→2 se realizó a 110 °C no hemos observado la formación del isotiocianato isómero durante la síntesis del compuesto **2**. Éste da una señal en ^{13}C -RMN a δ 111.1 ppm y en IR una señal a 2158 cm^{-1} características del grupo tiocianato y no las correspondientes al grupo isotiocianato^{55,56} a δ 144 ppm y ν 2025 cm^{-1} . Los datos de RMN (Tablas 1 y 2) para el anillo de azúcar de **2** y **92** son consistentes con la sustitución del grupo sulfonilo por un SCN (SAc) y con el cambio configuracional de D-gluco a D-galacto. Así los espectros de **2** y **92** muestran un fuerte apantallamiento en H-4 y C-4 y un valor de $J_{4,5} \sim 1.5$ Hz similar al descrito para otros galactopiranosidos.³⁶

La reducción del grupo tiocianato de **2** con polvo de cinc en acético glacial da el 4-tiol derivado **3** (90%), cuyo espectro de ^1H -RMN muestra un doblete a δ 1.82 ppm para el grupo SH. La presencia de este grupo se confirma también por la señal en IR a 2575 cm^{-1} . El 2-amino-4-tio-D-galactósido *O*-desprotegido **93** se obtiene por tratamiento con NaOMe en MeOH de **2**, **3** y **92**. La transformación de **2**→**93** (25%), que puede ser interpretado como un

desplazamiento nucleofílico sobre el grupo CN,⁵⁷ da un rendimiento marcadamente inferior a los otros dos casos debido a la considerable formación del disulfuro del glicósido.

La des-*O*-acilación de **3**→**93** se lleva a cabo con un 94% mientras que la desprotección de **92**→**93** tiene lugar con un 90%.⁵¹ Los rendimientos globales de las distintas rutas son:

90→**1**→**2**→**93** 20 %

90→**1**→**2**→**92**→**93** 37 %

90→**1**→**2**→**3**→**93** 66 %

90→**91**→**92**→**93** 60 %

Los mejores rendimientos se obtienen en las dos últimas rutas, aunque en la ruta vía triflato⁵¹ un rendimiento algo menor se compensa con una etapa menos de síntesis.

Se intentó también preparar **92** por desplazamiento nucleofílico del grupo mesiloxi del metil 4-*O*-mesilglicósido **94** con tioacetato potásico (Esquema 2) pero no se obtuvieron los resultados esperados. No se observa ningún progreso cuando la reacción es realizada en butanona usando las mismas condiciones que en la transformación **91**→**92**. Pero cuando la reacción se lleva a cabo a 140 °C en dimetilsulfóxido, tras 30 minutos de reacción, se observa por espectroscopía de ¹H-RMN la formación de una mezcla compleja de productos. El progreso de la reacción fue monitorizado en DMSO-*d*₆ analizando la señal de H-3 (de **94** y de los productos en que éste se transforma) localizada en la región entre 5.25-6.00 ppm. Se detectan más de seis compuestos diferentes, incluyendo **92** como uno de los compuestos principales. Después de 5h, se observaron señales para **98** y **99** en relación 1:1 como los dos componentes principales. La desacilación de la mezcla de reacción con NaOMe en MeOH dio **4** con un 41% de rendimiento. Un posible mecanismo para explicar la formación de **98** y **99** está descrito en el esquema 2.

Tabla 1. Datos de ^1H -RMN de los compuestos 1-11 (δ en ppm, J en Hz)

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
1^a	4.90	4.71	5.72	5.23	4.24	4.76	4.47
2^a	4.95	4.95	5.76	4.31	4.68	4.72	4.57
3^a	4.95	5.09	5.56	3.79	4.58	4.63	4.58
4^a	4.93	4.70	4.45	4.24	4.80	3.46	3.40
5α^b	5.21	4.46	4.38	3.38	3.88	3.54	3.54
5β^b	5.28	4.56	4.22	3.75	3.94	3.49	3.49
6^a	5.99	4.92	5.52	3.77	5.23	4.27	4.08
7^a	5.91	5.00	5.24	3.92	5.36	4.31	4.08
8^a	4.85	4.92	5.58	3.77	5.21	4.26	4.11
9^a	4.92	4.82	5.19	3.86	5.44	4.28	4.12
10^b	4.86	4.57	4.36	3.38	3.80	3.56	3.56
11^b	5.00	4.63	4.23	3.66	3.98	3.54	3.49
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
1^a	3.5	10.8	9.5	9.9	2.2	4.1	12.4
2^a	3.8	10.3	3.8	1.2	6.8	4.9	10.6
3^a	3.7	11.0	4.3	1.4	8.8		12.4
4^a	3.6	10.2	5.2	2.4	3.6	1.6	12.0
5α^b	4.3	10.5	7.9	4.5	6.0	6.2	11.2
5β^b	5.7	7.6	6.9	3.6	6.2	6.1	11.2
6^a	4.5	10.9	8.8	5.7	3.8	5.7	12.1
7^a	4.2	7.5	7.7	5.1	3.8	6.1	12.1
8^a	4.1	10.5	8.3	5.8	3.9	5.9	12.0
9^a	3.3	6.1	7.7	4.5	4.1	6.5	11.9
10^b	4.3	10.7	8.2	5.0			
11^b	4.6	6.6	6.7	3.4	6.1	6.2	10.9

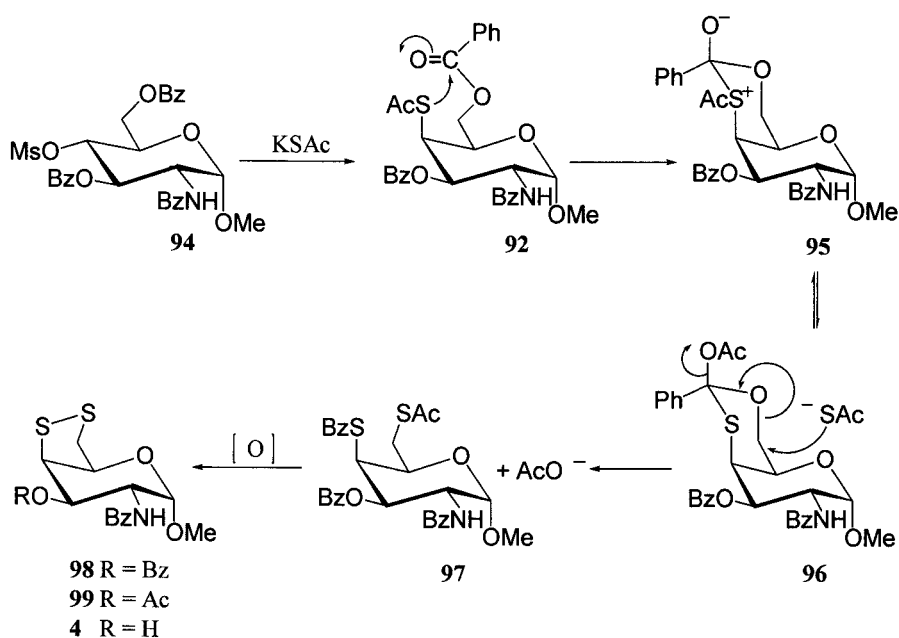
^a En CDCl_3 , ^b en CD_3OD

Tabla 2. Datos de ^{13}C -RMN de los compuestos 1-11 (δ en ppm)

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
1 ^a	98.05	52.71	70.74	75.87	67.74	62.15
2 ^a	98.54	49.17	69.70	54.38	66.58	63.50
3 ^a	98.62	48.16	70.76	42.25	67.32	64.77
4 ^a	99.24	51.16	69.36	63.87	73.83	43.71
5 α ^b	75.47	63.86	75.58	52.93	72.13	66.39
5 β ^b	81.61	66.60	77.55	55.55	72.44	66.28
6 ^a	74.92	58.22	74.28	45.04	70.89	63.15
7 ^a	80.36	60.82	76.42	49.05	68.69	63.63
8 ^a	84.45	59.84	75.30	44.98	70.89	63.15
9 ^a	90.90	62.54	77.58	49.21	69.04	63.84
10 ^b	85.70	62.89	75.65	52.61	73.66	66.26
11 ^b	91.95	64.99	78.61	55.79	72.35	66.28

^a En CDCl_3 , ^b en CD_3OD

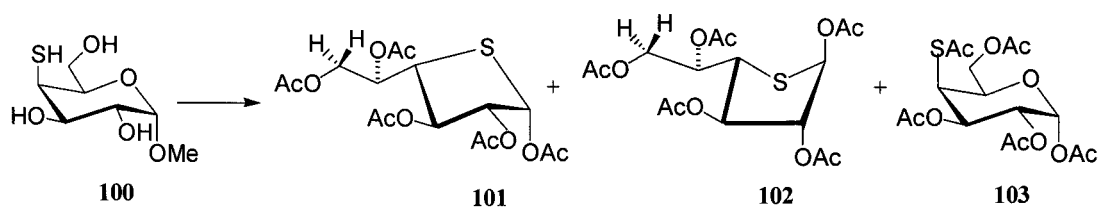
El 4-tioacetato **92** inicialmente formado evoluciona hacia el ditioéster **97** a través del oxatiano **96**. El ión acetoxidimetilsulfonio formado por reacción del tioacetato potásico con dimetilsulfóxido,⁵⁸ puede participar en la reacción de transesterificación que conduce hacia el equilibrio entre **98** y **99**. El espectro de FAB-masas de una parte alícuota de la mezcla de reacción, transcurridas 2 h en $\text{DMSO}-d_6$, mostró señales que pueden corresponder a $[\text{M}+23]^+$ para **97**, **92**, **98** y **99** [m/z 602 (11%), 586 (32), 454 (7) y 392 (7), respectivamente].



Esquema 2

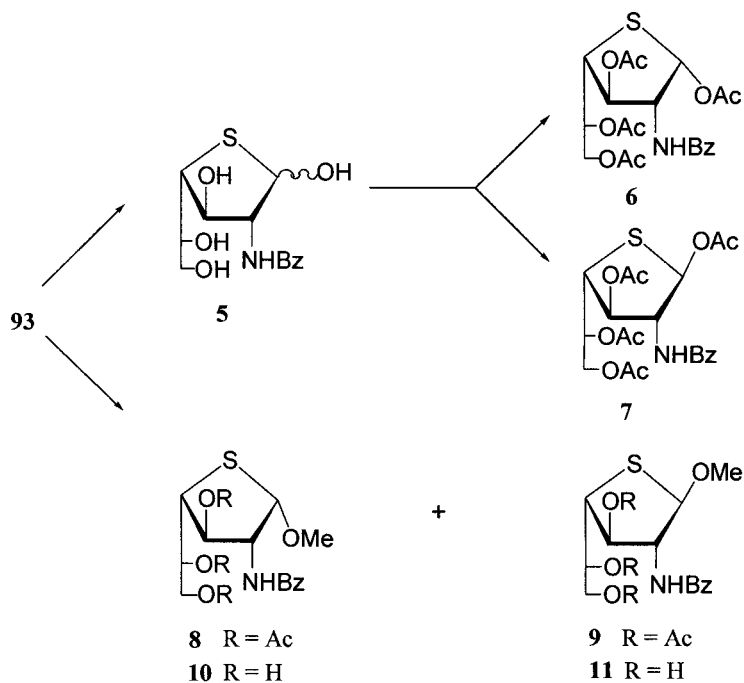
Otras señales [m/z 540 (37%) y 524 (64)] corresponden a productos de transacilación que derivan de **97** y **92** respectivamente por intercambio de un grupo benzoílo por un acetilo (disminución de m/z en 62 unidades). La formación de un compuesto bicíclico similar a **4** partiendo de 4,6-di-*O*-mesil- α -D-glucopiranosido, ha sido publicada.⁵⁹

Con el fin de preparar derivados de 4-tio-D-galactofuranosamina, hemos estudiado la hidrólisis del metil galactopiranosido **93** bajo varias condiciones. La acetólisis con AcOH, Ac₂O y H₂SO₄ se ha aplicado³⁶ a la transformación del metil 4-tio- α -D-galactopiranosido **100** en la mezcla de los penta-*O*-acetil-4-tio- α y β -D-galactofuranosas **101** y **102** junto con la tetra-*O*-acetil-4-S-acetil-4-tio- α -D-galactopiranososa **103** en la relación 4:2:1 (Esquema 3).



Esquema 3

La acetólisis de **93** en las mismas condiciones dio una mezcla compleja de productos de descomposición de la que no se obtuvo ningún resultado. Tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios al utilizar HCl acuoso 1N a reflujo. Sin embargo, el tratamiento con la resina ácida intercambiadora de iones Amberlita IR-120(H⁺), en agua a reflujo bajo nitrógeno seguido de neutralización con resina básica débil Amberlita IR-45(OH⁻) dio el compuesto *O*-desprotegido **5** con un 40% de rendimiento (Esquema 4).



Esquema 4

Por acetilación convencional ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$) de **5** se obtuvo una mezcla de los α (**6**) y β (**7**) tetra-*O*-acetil derivados que pudieron ser separados cromatográficamente con un rendimiento del 47 y 7%, respectivamente. Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de **5** (Tablas 1 y 2), mostraron que este compuesto existe en disolución en MeOH como una mezcla de anómeros de tiofuranosa sin presencia de estructuras piranoides, en concordancia con los datos publicados para otras 4-tiohexosas.^{36,60} La integración de las señales del espectro de ^1H -RMN de **5** mostró una relación α/β de 75:25.

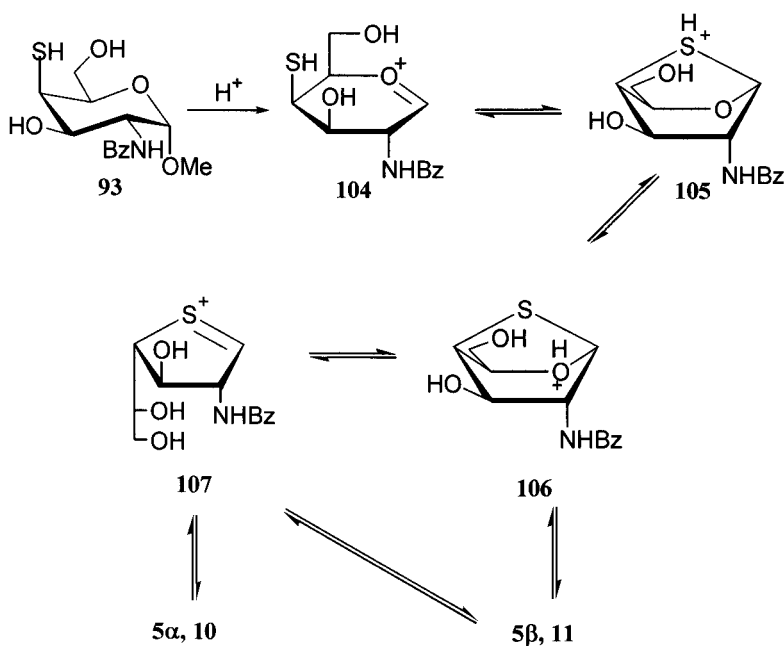
La asignación de estas configuraciones anoméricas y también de aquellas para **6** y **7** se basaron en medidas polarimétricas y en la comparación de los valores de $^3J_{\text{H,H}}$ y $\delta^{13}\text{C}$ con datos publicados para otras 4-tio-D-galactofuranosas. Así, la señal de resonancia para el C-1 y C-4 en **5 α** (75.5 y 52.9 ppm respectivamente) aparecen a campo más alto que en **5 β** (81.6 y 55.5 ppm), de un modo similar a lo descrito para los mismos carbonos en α y β -4-tio-galactofuranosas,^{36,37} furanósidos⁴⁸ y furanosilaminas.⁴⁹ Esto se explica por la orientación *sin* vs. *anti* de los sustituyentes del anillo,⁶¹ de manera que en Galf y en 4-tio-Galf, los C-1 α y C-4 α están apantallados a causa de la disposición *sin* entre el aglicón y el sustituyente en C-2 y entre el aglicón y el sustituyente en C-4. Además, los espectros de ^1H -RMN de los acetil derivados **6** y **7** mostraron $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$, (4.5, 10.9 y 8.8 Hz para **6** y 4.2, 7.5 y 7.7 Hz para **7**) y valores de δ C-1 (74.9 ppm para **6** y 80.4 ppm para **7**) próximos a los descritos para las α - (4.3, 9.7, 7.7 Hz y 74.6 ppm) y β - (3.1, 5.4, 6.4 Hz y 80.3 ppm) per-*O*-acetil-4-tio-D-galactofuranosas³⁶ **101** y **102**. Las mismas semejanzas son observadas al comparar los datos de RMN encontrados para **5-7**, con los descritos³⁷ para 6-desoxi-4-tio-D-galactosas.

Los anómeros α (**6**) y β (**7**) tienen rotaciones específicas (+143° y -123° respectivamente) similares a lo publicado para los derivados per-*O*-acetilados de α (+98°, +154°) y β (-123°, -146°)-4-tio-D-galactofuranosas y 6-desoxi-4-tiogalactofuranosas, respectivamente.^{36,37}

Cuando se lleva a cabo el tratamiento de **93** con resina Amberlita IR-120(H^+) en metanol a reflujo, en lugar de agua, se obtiene una mezcla de los α (**10**) y β (**11**) metil galactofuranósidos en una relación 8:2 no separables cromatográficamente. No se detectaron

por RMN los posibles galactopiranosidos. La acetilación de esta mezcla dio los tri-*O*-acetil derivados **8** y **9** que pudieron ser aislados por CCF preparativa con un 37% y un 6% de rendimiento respectivamente a partir de **93**. Los compuestos **8** y **9** fueron también obtenidos a partir del tioacetato **92** por desacetilación, tratamiento *in situ* con Amberlita IR-120(H⁺) en metanol y a continuación acetilación en piridina y separación cromatográfica, dando un 51% y un 7% de rendimiento respectivamente a partir de **92**.

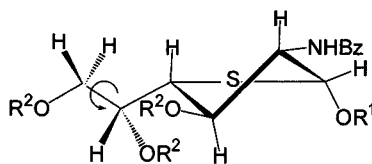
La transformación de **93** en **5**, **10** y **11** probablemente tiene lugar a través de los cationes sulfonios **105** y **107** (Esquema 5).



Esquema 5

Los datos de RMN (tablas 1 y 2) para los metil glicósidos **8-11** son similares a los descritos para **5-7** excepto los desplazamientos químicos de H-1 y C-1 que están de acuerdo con la presencia del grupo metoxi en el C-1. Para los anómeros α (**5 α** , **6**, **8** y **10**), los valores de $^3J_{1,2}$ (4.3 Hz), $^3J_{2,3}$ (10.7 Hz), $^3J_{3,4}$ (7.9-8.8 Hz) están de acuerdo con una conformación 2T_3

(Fig. 2), localizada en la parte sur (*S*) del círculo pseudorotacional,^{62,63} indicando que esta es la conformación mayoritaria del anillo de tiofuranosa para disoluciones en MeOH ó CHCl₃. En esta conformación el sustituyente en C-1 está orientado cuasi-axialmente, mientras que los restantes sustituyentes sobre el anillo están orientados *cuasi*-ecuatorialmente.



²T₃ Conformación para **5α**, **6**, **8**, y **10**

Figura 2

Estos resultados están de acuerdo con los datos publicados^{36,37,48,49} para otros derivados de la 4-tiogalactofuranosa. Las constantes de acoplamiento entre protones vecinales de la cadena exocíclica ($J_{4,5}$, $J_{5,6a}$, $J_{5,6b}$) son de valor intermedio, lo que indica la rotación del extremo de la cadena de un modo similar a lo descrito para cadenas laterales polihidroxílicas y poliacetoxílicas en derivados de azúcar.^{56,64} En el caso de los anómeros β (**5β**, **7**, **9** y **11**), todas las $^3J_{H,H}$ (Tabla 1) son de valor intermedio, apoyando un complejo equilibrio conformacional.

2.3. Bibliografía

1. D. Horton y J.D. Wander, Thio sugars and derivatives, en W. Pigman y D. Horton (Eds.), *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*, 2ª ed., Vol. 1B, Academic Press, Nueva York, 1980, pp. 414-415.
2. F. Nicotra, Modified carbohydrate and carbohydrate analogs, en G.-J. Boons (Ed.), *Carbohydrate Chemistry*; Blackie, Londres, 1998, pp. 384-429.
3. H. Driguez, en H. Driguez y J. Thiem (Eds.), *Glycoscience Synthesis of Substrate Analogs and Mimetics*, Springer, Berlín, 1997, pp 86-116.
4. P. Vanleemmens, D. Postel, G. Ronco, y P. Villa, *Carbohydr. Res.*, 289 (1996) 171-178.
5. H. Yuasa y H. Hashimoto, *Tetrahedron* 49 (1993) 8977-8998.
6. N.A. Hughes y C.J. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1986) 695-700.
7. N.A. Hughes, *Carbohydr. Res.*, 326 (2000) 323-325.
8. R.L. Whistler y W.C. Lake, *Biochem. J.*, 130 (1972) 919-925.
9. C.-H. Wong, Y. Ichikawa, T. Krach, C. Gautheron-Le Narvor, D.P. Dumas, G.C. Look, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 8137-8145.
10. G.C. Look, C.H. Fotsch y C.-H. Wong, *Acc. Res. Chem.*, 26 (1993) 182-190.
11. F. Bellamy, V. Baberousse, N. Martin, P. Masson, J. Millet, S. Samreth, C. Sepulchre, J. Theveniaux y D. Horton, *Eur. J. Med. Chem.*, 30 (1995) 101-115.
12. E. Bozó, S. Boros, J. Kuzsmann, R. Gács-Baitz y L. Párkányi, *Carbohydr. Res.*, 308 (1998) 297-310.
13. E. Bozó, S. Boros y J. Kuzsmann, *Carbohydr. Res.*, 304 (1997) 271-280.
14. E. Bozó, S. Boros y J. Kuzsmann, *Carbohydr. Res.*, 321 (1999) 52-66.
15. H. Hashimoto, M. Kawanishi y H. Yuasa, *Carbohydr. Res.*, 282 (1996) 207-221.
16. M. Izumi, O. Tsuruta y H. Hashimoto, *Carbohydr. Res.*, 280 (1996) 287-302.
17. H. Hashimoto, T. Fujimori y H. Yuasa, *Carbohydr. Chem.*, 9 (1990) 683-694.
18. S. Takahashi y H. Kuzuhara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*(1997) 607-612.
19. O. Tsuruta, H. Yuasa y H. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6 (1996) 1989-1992.
20. M. Izumi, O. Tsuruta, S. Harayama y H. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 992-998.

21. T. Kajimoto, K.K.-C Liu, R.L. Pederson, Z. Zhong, Y. Ichikawa, J. A. Porco Jr. y C. -H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6187-6196.
22. I. Izquierdo Cubero, M.T. Plaza López Espinosa y M.C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, 242 (1993) 109-118.
23. K. D. Randell, T.P. Frandsen, B. Stoffer, M.A. Johnson, B. Svensson y B.M. Pinto, *Carbohydr. Res.*, 321(1999) 143-156.
24. a) M. Yoshikawa, T. Murakami, H. Shimada, H. Matsuda, J. Yamahara, G. Tanabe y O. Muraoka, *Tetrahedron Lett.* 38, (1997) 8367-8370. b) M. Yoshikawa, T. Murakami, K. Yashiro y H. Matsuda, *Chem Pharm. Bull.*, 46 (1998), 1339-1340.
25. M. Yoshikawa, T. Murakami, T. Morikawa, K. Yashiro, H. Matsuda, O. Muraoka, G. Tanabe, y J. Yamahara, *Tennen Yuki Kagobutsu Torankai Koen Yoshishu*, 40 (1998) 67-72; *Chem. Abstr.* 131 (2000) 106694.
26. M. Yoshikawa, T. Murakami, K. Yashiro y H. Matsuda, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2000,086,653* (2000); *Chem. Abstr.* 132 (2000) 227426.
27. S. Mehta, J.S. Andrews, B.D. Johnston, B. Svensson y B.M. Pinto, *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 9783-9790.
28. M.R. Dyson, P.L. Coe, R.T. Walker, *J. Med. Chem.*, 34 (1991), 2782-2786.
29. J.A. Secrist, K. N. Tiwari, J. M. Riordan, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 34 (1991), 2361-2366.
30. G. B. Kok, M. Campbell, B. Mackey, M. von Itzstein, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1996) 2811-2815.
31. L. Vegh y E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta*, 56 (1973), 2020-2025.
32. R.H. Shah, J.L. Bose y O.P. Bahl, *Carbohydr. Res.*, 77 (1979) 107-115.
33. L. Owen y P.L. Ragg, *J. Chem. Soc. C* (1966), 1291-1296.
34. B. Gross y F.X. Oriez, *Carbohydr. Res.*, 36 (1974) 385-391.
35. R.A. Boigegrain y B. Gross, *Carbohydr. Res.*, 41 (1975) 135-142.
36. O. Varela, D. Cicero y R.M. Lederkremer, *J. Org. Chem.*, 54 (1989) 1884-1890.
37. D. Cicero, O. Varela y R.M. Lederkremer, *Tetrahedron*, 46 (1990) 1131-1144.
38. M. McNeil, S.J. Waller, S.W. Hunter y P.J. Brennan, *Carbohydr. Res.*, 166 (1987) 299-308.

39. U. Mamat, U. Seydel, D. Grimmecke, O. Holst y E.Th. Riestchel, en *Comprehensive Natural Products Chemistry*, B.M. Pinto, (Ed.), D.H.R. Barton, K. Nakanishi y O. Meth-Cohn, (Ser. Eds.), Elsevier, UK, vol. 3, 1999, p. 179-239.
40. R.M. Lederkremer y W. Colli, *Glycobiology*, 5 (1995) 547-552.
41. J. O. Previato, C. Jones, L.P.B. Gonçalves, R. Wait, L.R. Travassos y L. Mendonça-Previato, *J. Biol. Chem.*, 301(1994) 151.
42. J.P. Latgé, H. Kobayashi, J.P. Debeaupuis, M. Diaquin, J. Sarfati, J.M., J.M. Wieruszski, E. Parra, J.P. Bouchara y B. Fournet, *Infect. Immun.*, 62 (1994) 5424.
43. C.J. Unkefer y J. Gander, *J. Biol. Chem.*, 265 (1990) 685.
44. S. Notermans, G.H. Veeneman, C.W.E.M. van Zuylen, P. Hoogerhout y J.H. van Boom, *Mol. Immunol.*, 25 (1998) 975-979.
45. R.M. Lederkremer, C. Lima, M.I. Ramírez, M.A.J. Ferguson, S.W. Homans y J. Thomas-Oates, *J. Biol. Chem.*, 266 (1991) 23670-23675.
46. R.M. Lederkremer, C. Lima, M.I. Ramírez, M.F. Gonçalves y W. Colli, *Eur. J. Biochem.*, 218 (1993) 929.
47. J.O. Previato, P.A.J. Gorin, M.Mazurek, M.T. Xavier, B. Fournet, J.M. Wieruszek y L. Mendonça-Previato, *J. Biol. Chem.*, 265 (1990) 2518-2526.
48. K.D. Randell, B.D. Johnston, E.E. Lee y B.M. Pinto, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11 (2000) 207-222.
49. K.D. Randell, B.D. Johnston y B.M. Pinto, *Carbohydr. Res.*, 326 (2000) 145-150.
50. N.A.L. Al Masoudi, N.A. Hughes y N. J. Tooma, *Carbohydr. Res.*, 272 (1995) 111-119.
51. S. García Rodríguez, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1994.
52. J.G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, S. García, J. Fernández-Bolaños y J. Fuentes, *Carbohydr. Res.*, 305 (1998) 33-41.
53. M.W. Horner, L. Hough y A.C. Richardson, *J. Chem. Soc. (C)*, (1970) 1336-1340.
54. E.L. Wagner, *J. Chem. Phys.*, 43 (1965) 2728-2735.
55. Z.J. Witczak, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 44 (1986) 91-145.
56. J. Fuentes, J.L. Molina, D. Olano y M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 5 (1994) 2325-2334.

-
57. R.G. Guy, Syntheses and preparative applications of thiocyanates, en S. Patai (Ed.), *The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivatives*, Wiley, Nueva York, 1977, pp. 819-886.
58. T. Durst, Sulphoxides, en D. Barton y W.D. Ollis (Eds.), *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, 1979, pp. 121-156.
59. J. Hill y L. Hough, *Carbohydr. Res.*, 8 (1968) 398-404.
60. S.J. Angyal, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 42 (1984) 15-68.
61. R.G.S. Ritchie, N. Cyr, B. Korsch, H.J. Koch, A.S. Perlin, *Can. J. Chem.*, 53 (1975) 1424-1423.
62. C. Altona y M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 8205-8212; *ibid.* 95 (1973) 2333-2344.
63. S. Cros, C. Hervé du Penhoat, S. Pérez y A. Imberty, *Carbohydr. Res.*, 248 (1993) 81-93.
64. S.J. Angyal, *Carbohydr. Res.*, 77 (1979) 37-50.

**3. SÍNTESIS DE ISOTIOCIANATOS Y TIOCARBAMATOS
DERIVADOS DE D-GLUCOSAMINA**

3. SÍNTESIS DE ISOTIOCIANATOS Y TIOCARBAMATOS DERIVADOS DE D-GLUCOSAMINA

3.1. Introducción y antecedentes.

Los isotiocianatoazúcares son intermedios versátiles en la química de carbohidratos.¹ El gran carácter electrofílico del grupo NCS y su habilidad para participar en reacciones de adición nucleofílica y de cicloadición² hacen que los isotiocianatoazúcares sean importantes precursores sintéticos de una variedad de glicoconjugados. En la última década, la química de estos compuestos ha avanzado considerablemente tanto en los métodos de preparación^{1,3-6} como en su aplicación sintética.^{1,5-9}

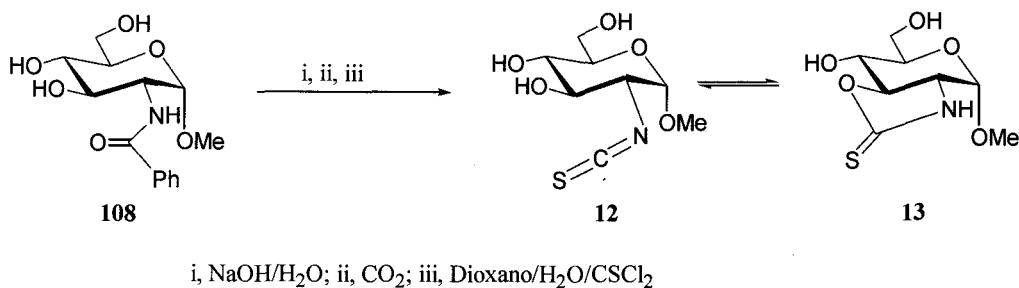
Uno de los métodos más usados para introducir el grupo -NCS en una molécula orgánica es la reacción de un grupo amino con tiofosgeno¹⁰ o tiocarbonildiimidazol.¹ En el caso de azúcares, este método requiere normalmente la preparación de aminoazúcares per-*O*-protegidos, debido a que los grupos hidroxilos de los aminoazúcares desprotegidos pueden reaccionar con tiofosgeno dando productos no deseados.¹

En el caso de que se forme un hidroxí-isotiocianato, la reacción del grupo -NCS con grupos hidroxilos en β y γ puede dar lugar a tiocarbamatos estables. Así, los glucopiranosil isotiocianatos totalmente desprotegidos han mostrado ser inestables¹¹ y sólo se han descrito¹²⁻¹⁵ unos pocos ejemplos en los que un desoxiisotiocianatoazúcar parcialmente protegido con el grupo -NCS en una posición no anomérica, sea estable. En estos ejemplos, la reacción de anelación conduciría a la formación de sistemas bicíclicos *trans*-fusionados de cinco y seis miembros, relacionándose la tensión de estos sistemas con la ausencia de anelación.

3.2. Resultados y discusión

En este capítulo presentamos la síntesis de los metil 2-desoxi-2-isotiocianato- α y β -D-glucopiranosidos desprotegidos **12** y **17** que están en equilibrio con sus correspondientes tiocarbamatos cíclicos **13** y **18**. Los tiocarbamatos se forman mediante cicloadición

nucleofílica intramolecular espontánea del OH-3 sobre el NCS a pesar de que se forma un sistema bicíclico *trans*-fusionado de cinco y seis miembros. La tensión de estos sistemas bicíclicos es la responsable de la inestabilidad del tiocarbamato y por tanto de la existencia del equilibrio observado entre las formas abiertas y cíclicas.



Esquema 6

Para sintetizar los α -metilglucósidos **12** y **13** (Esquema 6) se parte del metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido **108**¹⁶ (que se obtiene fácilmente a partir de D-glucosamina en dos pasos). El compuesto **108** se trata con una disolución de NaOH acuosa 3M a reflujo para dar el metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido. Posteriormente el medio se neutraliza con exceso de CO₂, se diluye con dioxano, se enfría a -10°C y se añade tiofosgeno (1.1 equiv.). Tras 10 minutos de reacción se hacen extracciones con éter y AcOEt, obteniéndose una mezcla de **12** y **13** con un 82% de rendimiento. A partir de dicha mezcla el compuesto **13** pudo aislarse puro por cristalización en EtOH. Éste puede ser considerado como un isotiocianato latente ya que en disolución vuelve a recuperar el equilibrio.

Por ¹H-RMN se observa que la proporción de **12** y **13** en equilibrio varía dependiendo del disolvente utilizado y de la temperatura (Tablas 3 y 4). A temperatura ambiente en DMSO-*d*₆, disolvente polar aprótico, es mayoritaria la proporción del carbamato en el equilibrio (**12/13**, 14:86). En agua deuterada y MeOH-*d*₄, disolventes polares próticos, sigue siendo mayoritario el carbamato, aunque aumenta la proporción del isotiocianato (**12/13**, 26:74 y 45:55 respectivamente). Este comportamiento podría deberse a la participación del OH-3 en la formación de puentes de hidrógeno como aceptor y como dador con el disolvente, más fuertes con el agua deuterada y el MeOH-*d*₄ que con el DMSO-*d*₆. No

encontramos una justificación para explicar la diferencia de comportamiento en agua deuterada y MeOH- d_4 .

En cuanto al efecto de la temperatura sobre el equilibrio isotiocianato-carbamato, éste se desplaza hacia el isotiocianato al calentar, debido a la lógica disminución de entropía que tiene lugar con la formación del tiocarbamato bicíclico. A la temperatura de 103 °C ambos compuestos llegan a estar en la misma proporción.

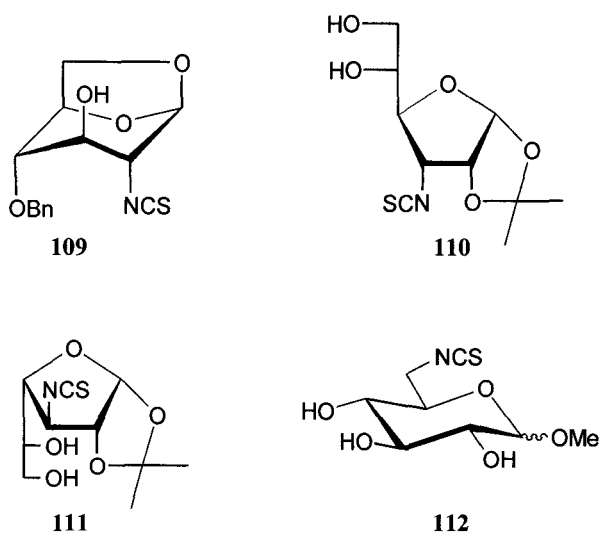
TABLA 3. Variación del equilibrio isotiocianato/carbamato con el disolvente a 24 °C

Disolvente	Relación molar	
	12/13	17/18
(CD ₃) ₂ SO	14:86	13:87
D ₂ O	26:74	29:71
CD ₃ OD	45:55	43:57

TABLA 4. Variación del equilibrio isotiocianato/carbamato en (CD₃)₂SO con la temperatura

Temperatura °C	Relación molar	
	12/13	17/18
24	14:86	13:87
60	26:74	15:85
70	29:71	18:82
99	45:55	46:54
103	50:50	50:50

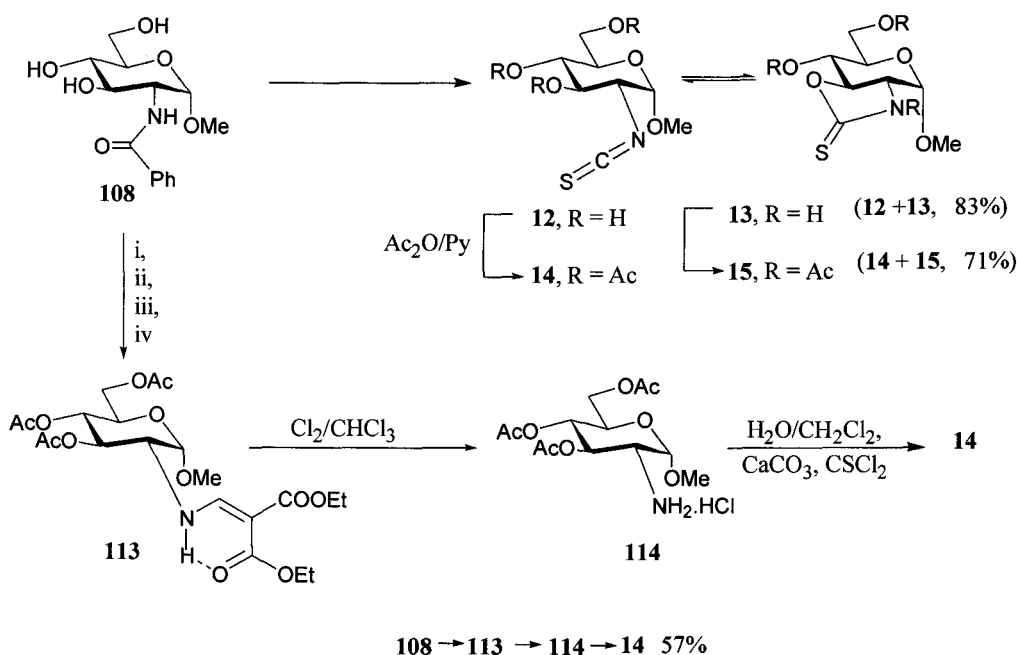
Derivados de azúcares que poseen grupos isotiocianato e hidroxilos libres en posiciones β y γ descritos en la bibliografía forman espontáneamente tiocarbamatos cíclicos estables de cinco y seis miembros, respectivamente. Derivados parcialmente desprotegidos como **109-111** no sufren anelación incluso en presencia de base. Se ha argüido¹ que la anelación de **109-111** implicaría la formación de sistemas bicíclicos *trans*-fusionados de cinco y seis miembros, considerándose esta disposición desfavorable. Los 6-desoxi-6-isotiocianato aldopiránosidos como **112** sólo son estables en ausencia de base y en su presencia forman carbamatos estables *trans*-fusionados de seis y seis miembros con el OH-4.¹



En el tiocarbamato **13** preparado por nosotros nos encontramos con un sistema bicíclico *trans*-fusionado de cinco y seis miembros lo suficientemente estable para permitir su formación pero con la inestabilidad justa para que espontáneamente revierta al isotiocianato. No hemos encontrado descrito en la bibliografía científica ningún equilibrio entre un isotiocianato y un tiocarbamato y tampoco hemos encontrado ningún caso en el que un tiocarbamato reaccione a través del isotiocianato del que procede (isotiocianato latente).

A partir de una mezcla de **12** y **13** recién aislada del medio de reacción por extracción con AcOEt se obtiene, por acetilación con anhídrido acético-piridina, la mezcla de los compuestos **14** y **15** en proporción 1:3 con un 71% de rendimiento (Esquema 7). También se acetiló la mezcla de reacción en la que se forman **12** y **13** sin extracción previa (ver parte experimental, método b). La purificación por cromatografía en columna dio **14** y **15** con un rendimiento del 15 y 45%, respectivamente, respecto a la benzamida **108**. Además, el compuesto **14** se preparó a partir del hidrocloreto de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido **114**¹⁷ (Esquema 7), el cual se obtiene por desprotección¹⁷ con Cl₂ del grupo diacilvinilo de **113**. La preparación de **113** se llevó a cabo mediante hidrólisis básica de **108**, neutralización con CO₂ y tratamiento con etoximetilénmalonato de dietilo seguido de acetilación. Al tratar **114** con tiofosgeno en las condiciones ampliamente usadas en la literatura,¹⁸ esto es, en una mezcla de agua y CH₂Cl₂ conteniendo CaCO₃ como base débil insoluble, se obtiene **14** con un rendimiento del 79% tras purificación por CCF preparativa.

Los isotiocianatoazúcares **12** y **14** presentan en ¹³C-RMN (Tabla 6) una señal característica para el grupo NCS que oscila entre 132.8-138.2 ppm para el compuesto **12** dependiendo del disolvente (D₂O, MeOH-*d*₄, DMSO-*d*₆) y de 139.3 ppm para el compuesto **14** en CDCl₃. También en IR se observan las bandas características del grupo NCS para los compuestos **12** y **14** en KBr a 2054 y 2116 cm⁻¹ respectivamente. Por otro lado el tiocarbamato **13** presenta una señal en ¹³C-RMN en un rango que va desde 190.4 a 194.6 ppm dependiendo del disolvente y que es característica del grupo CS de tiocarbamato. Para el compuesto **15** se observa una señal a 185.15 ppm para el grupo CS. Este apantallamiento se podría atribuir a la interacción estérica entre el grupo CS y el oxígeno del grupo acetilo. Por otro lado, el acetilo unido a nitrógeno presenta unas señales significativas claramente desapantalladas para el grupo metilo a 26.5 ppm en ¹³C-RMN y a 2.72 ppm en ¹H-RMN. Este desapantallamiento se debe a la carga parcial positiva sobre el nitrógeno del tiocarbamato por la participación de la forma resonante ⁺N=C-S⁻.



i, NaOH/H₂O; ii, CO₂; iii, EtOCH=C(COOEt)₂; iv, Ac₂O/Py

Esquema 7

En ¹³C-RMN (Tabla 6) los valores de desplazamiento químico de C-3 del compuesto **13** en diferentes disolventes (83.7-86.5 ppm) aparecen desapantallados respecto a dichos valores en el compuesto **12** (72.1-74.5 ppm) debido a la formación del ciclo entre C-2 y C-3. De manera similar se observa en ¹H-RMN (Tabla 5) que los valores de desplazamiento químico de H-3 aparecen desapantallados en el compuesto **13** (4.38-4.69 ppm) respecto a dichos valores de H-3 en el compuesto **12** (3.53-3.81 ppm), descartándose, por tanto, la formación del anillo de oxazolidina con el hidroxilo sobre el C-4

Los valores de $J_{2,3}$ de los compuestos **13** y **15** (12.8 y 13.4 Hz respectivamente) son marcadamente superiores a los valores correspondientes de los isotiocianatos **12** y **14** (10.2 y 10.4 Hz). Este aumento en las constantes de acoplamiento con la anelación está acompañado por un aumento del valor de $J_{3,4}$ (0.8 y 1.0 Hz) y una disminución en los valores de $J_{1,2}$ (0.3 y 0.7 Hz) y $J_{4,5}$ (0.6 y 0.9 Hz).

Tabla 5. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **12-16** (δ en ppm, J en Hz)

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
12^a	4.83	3.59	3.74	3.27	3.55	3.79	3.66
12^b	4.82	3.70	3.53	3.08	3.33	3.62	3.44
12^c	4.97	3.81	3.81	3.39	3.64	3.82	3.72
13^a	5.02	3.64	4.56	3.95	3.43	3.83	3.75
13^b	4.94	3.63	4.38	3.80	3.25	3.65	3.54
13^c	5.18	3.83	4.69	4.09	3.57	3.86	3.80
14^d	4.84	3.85	5.44	4.94	3.98	4.24	4.05
15^d	5.59	3.94	4.69	5.31	3.83	4.23	4.14
16^{a,e}	4.88	4.31	3.71	3.37	3.54	3.82	3.70
16^{a,f}	4.68	3.89	3.63	3.31	3.51	3.81	3.68
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
12^a	3.5	10.2	8.9	9.9	2.3	5.5	12.0
12^b	3.5	10.2	8.9	9.7	2.0	5.6	12.0
12^c	3.0			10.0	2.2	5.4	12.3
13^a	3.0	13.2	9.9	9.1	2.2	4.7	12.0
13^b	3.0	13.3	9.9	8.9	2.0	5.2	11.9
13^c	2.7	13.4	10.0	9.1	2.3	4.8	12.2
14^d	3.5	10.4	9.4	10.1	4.6	2.5	12.3
15^d	2.8	12.8	10.2	9.5	4.5	2.4	12.4
16^{a,e}	3.6	10.9	8.8	9.9	2.4	5.6	11.9
16^{a,f}	3.6	10.5	8.8	9.9	2.4	5.6	11.9

^aEnMeOH- d_4 , ^ben DMSO- d_6 , ^cen D₂O, ^den CDCl₃, ^econfórmero mayoritario, ^fconfórmero minoritario

Tabla 6. Datos de ^{13}C -RMN de los compuestos **12-16** (δ en ppm)

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CS
12^a	99.37	62.78	73.83	71.60	73.89	62.35	136.2
12^b	96.84	61.23	72.05	69.87	73.00	60.42	132.8
12^c	100.00	63.33	74.51	71.88	74.40	62.89	138.2
13^a	98.00	62.02	85.46	69.81	76.73	61.50	193.4
13^b	95.83	60.00	83.71	67.95	75.86	59.65	190.4
13^c	98.83	62.85	86.54	70.49	77.15	62.21	194.6
14^d	97.50	58.86	70.83	67.97	67.46	61.59	139.26
15^d	96.99	62.49	78.54	68.13	67.43	61.37	185.15
16^{a,e}	98.80	61.13	72.69	72.35	73.69	62.73	193.56
16^{a,f}	99.55	58.64	72.69	72.08	73.69	62.60	192.24

^a En MeOH-*d*₄, ^b en DMSO-*d*₆, ^c en D₂O, ^d en CDCl₃, ^e conformero mayoritario, ^f conformero minoritario

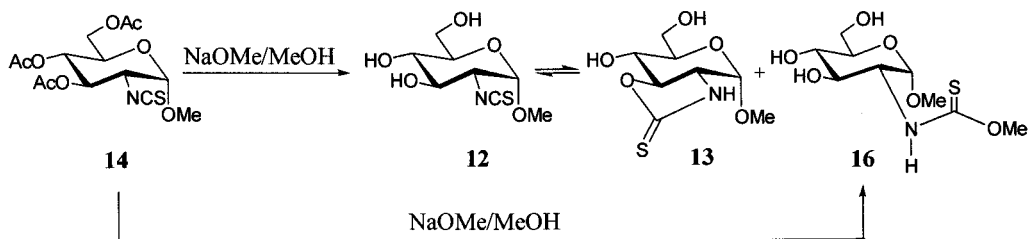
Un anillo de piranosa con conformación ${}^4\text{C}_1$ tiene un cierto aplanamiento¹⁹ que se traduce, para los anómeros α de derivados de D-glucosa, en un aumento del valor de $J_{1,2}$ y una disminución de los valores de $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$ respecto a los valores esperados para la conformación de silla con máximo plegamiento. La anelación entre N-2 y O-3 parece implicar un aumento en el plegamiento de la silla de α -D-glucopiranosido, lo que justificaría un aumento en la $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ y la disminución en la $J_{1,2}$ encontrada.

El intento de desprotección del isotiocianato per-*O*-acetilado **14** (Esquema 8) con NaOMe (1 equivalente) en MeOH (reacción de Zemplén) durante 1h condujo a la mezcla esperada de **12** y **13** acompañada del tiocarbamato de metilo **16** (**12:13:16** ~ 1:1:2). El tratamiento de **12** y **13** con 3 equivalentes de NaOMe en MeOH a temperatura ambiente durante 16 h condujo a la desaparición de **12** y **13** y a la formación de **16** con un rendimiento del 92% tras ser purificado por cromatografía en columna.

La adición de alcoholes a glicosil isotiocianatos se ha usado como método general para la preparación de *N*-azúcar *O*-alquil tiocarbamatos. El método requiere un gran exceso del alcohol y condiciones que van desde el calentamiento en EtOH a reflujo de per-*O*-acetil glicopiranosil isotiocianatos,²⁰ hasta simplemente dejar estar en EtOH a t.a. los per-*O*-acetil glicofuranosil isotiocianatos²¹ para la transformación total en los correspondientes etil carbamatos.

La mezcla **12/13** es considerablemente más estable, ya que tras una semana a t.a. en MeOH, no se observa descomposición ni transformación en el carbamato de metilo.

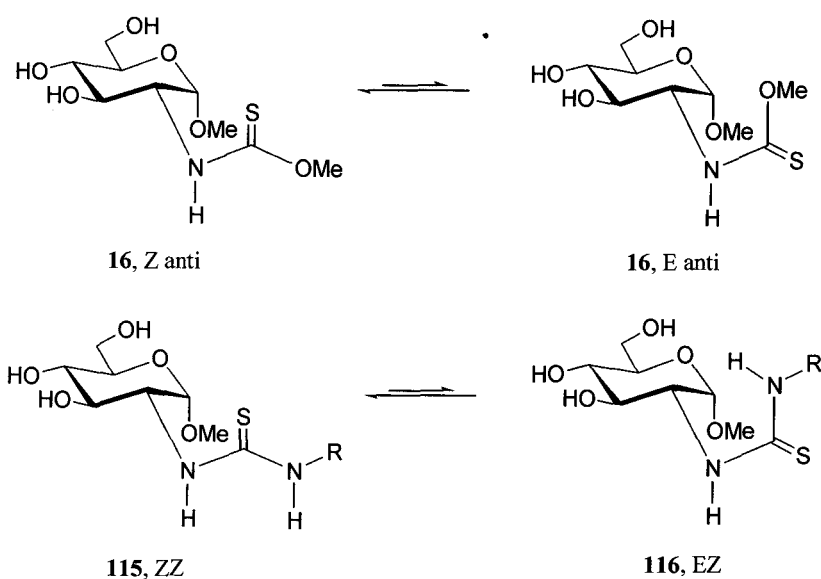
Esta estabilidad frente al metanol la podemos explicar por la preferencia del grupo NCS de **12** a ser atacado intramolecularmente por el hidroxilo vecino que por moléculas de disolvente. Por otro lado, el ión metóxido, mucho más nucleófilo que el MeOH, puede ser más reactivo que el hidroxilo vecino, de manera que se forma preferentemente el anión $R-N=C(OMe)S^- \leftrightarrow R-N^--C(OMe)=S$, el cual mediante neutralización con resina intercambiadora de iones IR-120 (H^+) da lugar al tiocarbamato de metilo, de mayor estabilidad que el tiocarbamato cíclico al carecer de la tensión de anillo de sistema bicíclico *trans*-fusionado.



Esquema 8

En el espectro de ^{13}C -RMN de **16** (Tabla 6) realizado en $MeOH-d_4$ se observan dos señales características para el grupo CS de tiocarbamato a 193.6 y 192.2 ppm (en los conformeros mayoritario y minoritario respectivamente). Estos valores de desplazamiento químico son muy parecidos a los encontrados para el CS del tiocarbamato cíclico **13**.

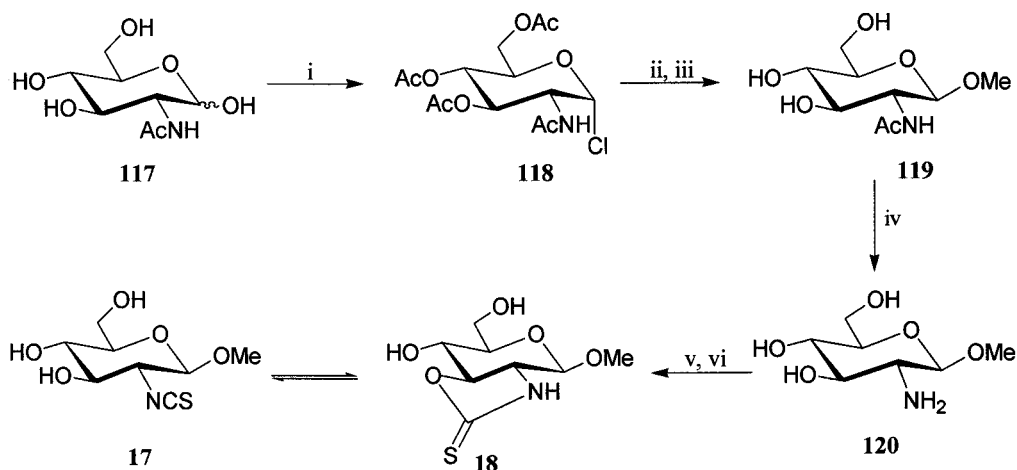
En el espectro de ^1H -RMN en $\text{MeOH-}d_4$ del compuesto **16** se observan las señales correspondientes a dos conforméromos en relación 4:1. Cuando el espectro de ^1H -RMN de **16** se realiza en agua deuterada a $90\text{ }^\circ\text{C}$ los dos conjuntos de señales colapsan a uno solo, confirmando la presencia de conforméromos en equilibrio. En el espectro de ^1H -RMN en $\text{MeOH-}d_4$, los protones H-1 y H-2 se encuentran desapantallados (0.20 y 0.58 ppm respectivamente) en el conforméromo mayoritario. Así mismo en el espectro de ^{13}C -RMN de **16** se observa que la señal correspondiente a C-2 está más desapantallada (2.5 ppm) en el conforméromo mayoritario.



Los valores de δ en H-1 (4.88 ppm) y H-2 (4.31 ppm) del conforméromo mayoritario son muy parecidos a los correspondientes valores de las tioureas **24-30** (H-1, 4.80-4.90 ppm; H-2, 4.41-4.51 ppm) (Tabla 11). Como para las tioureas se ha encontrado²² que la conformación mayoritaria es ZZ, podemos suponer que el conforméromo mayoritario de **16** es aquél que tiene la conformación Z en torno al enlace AzNH—CS , mientras que el conforméromo minoritario sería el de conformación E. Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{H-2,NH}}$ de **16** en $\text{DSMSO-}d_6$ (7.9 Hz para el conforméromo mayoritario y 7.5 Hz para el minoritario) pueden corresponder a una conformación mayoritaria *anti* en torno al enlace C-2—N

El comportamiento conformacional observado en el tiocarbamato acíclico **16** difiere del que presentan las tioureas, cuyos espectros de $^1\text{H-RMN}$ sólo muestran a temperatura ambiente señales promedio que corresponden a distintos conforméromos en equilibrio. Por el contrario en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del tiocarbamato **16** se observan las señales de los conforméromos E y Z. Esto se debe a una mayor barrera de energía conformacional que puede ser explicada por un menor efecto +R del grupo metoxilo respecto al grupo amino, lo que hace que la conjugación cruzada en el tiocarbamato sea menor. Todo esto se traduce en que el enlace AzNH-CS es más doble en el tiocarbamato que en las tioureas. La energía de activación para la rotación en torno a dicho enlace es del orden de $16-18 \text{ Kcal mol}^{-1}$ frente a los valores de $10-13 \text{ Kcal mol}^{-1}$ encontrados para las tioureas²³

Los β -glucopiranosídeos **17** y **18** se obtienen por un procedimiento similar al utilizado para los anómeros α **12** y **13**. La desacilación del metil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosídeo (**119**) (Esquema 9) con NaOH acuosa 3M a 60°C durante 22 h, seguida de disminución del pH con CO_2 , reacción con 1.1 equivalente de tiosfeno y extracciones con AcOEt condujo a la mezcla de **17** y **18** con un 61% de rendimiento. A partir de dicha mezcla, el compuesto **18** pudo aislarse puro por cristalización en EtOH.



i, AcCl ; ii, $\text{AgCO}_3/\text{CaSO}_4 \text{ anh.}$; iii, NaOMe/MeOH ; iv, $\text{NaOH/H}_2\text{O}$; v, CO_2 ; vi, CSCl_2

Esquema 9

En ^{13}C -RMN (Tabla 8), de manera similar a lo descrito para **12** y **13**, el C-3 en el compuesto **18** está más desapantallado (88.4 ppm, MeOH- d_4) que el mismo en el compuesto **17** (76.6 ppm). Lo mismo ocurre en ^1H -RMN (Tabla 7) cuando comparamos el protón H-3 en ambos compuestos. En el compuesto **18** (4.20 ppm, MeOH- d_4) está más desapantallado que en el compuesto **17** (3.49 ppm). También, por ^1H -RMN (Tabla 7) se observa que los compuestos **17** y **18** están en un equilibrio que depende del disolvente y de la temperatura (Tablas 3 y 4). El efecto de la temperatura y del disolvente sobre este equilibrio es muy similar al encontrado en los compuestos análogos de configuración α . Tanto en el equilibrio **12/13** como en el equilibrio **17/18** al aumentar la temperatura de la disolución la proporción de isotiocianato aumenta, y cuando se llega a 103 °C se iguala a la de carbamato.

Tabla 7. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **17-23** (δ en ppm, J en Hz)

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
17^a	4.41	3.40	3.49	3.25	3.30	3.85	3.67
17^b	4.65	3.58	3.74	3.40	3.50	3.92	3.73
17^c	4.45	3.39	3.38	3.06	3.20	3.66	3.44
18^a	4.64	3.39	4.20	3.92	3.35	3.87	3.76
18^b	4.86	3.62	4.45	4.08	3.54	3.94	3.81
18^c	4.65	—	4.17	3.75	3.24	3.68	3.53
19^{a,d}	4.83	3.62	3.74	3.17	3.80	3.28	2.83
19^{a,e}	5.02	3.69	4.55	3.85	3.69	3.33	2.92
20^a	4.84	3.62	3.74	3.17	3.80	3.27	2.81
21^a	5.02	3.69	4.55	3.85	3.69	3.32	2.94
22^f	6.10	4.79	5.37	5.08	4.10	4.35	4.25
23^f	6.21	4.02	4.91	5.09	4.07	4.36	4.21
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
17^a	8.0	10.0	8.3	9.8	2.2	5.2	12.0
17^b	8.0	9.9	8.8	10.0	2.4	5.6	12.4
17^c	7.8	—	8.4	9.6	2.2	5.8	11.9
18^a	7.7	13.0	9.9	8.6	2.2	5.1	12.0

	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
18^b	7.9	13.4	10.2	8.8	2.3	5.6	12.6
18^c	7.7	13.0	10.0	8.6	2.1	5.6	12.0
19^{a,d}	3.5	10.2	8.6	9.8	2.3	9.0	13.9
19^{b^{a,e}}	3.0	13.1	9.9	8.8	2.3	8.5	13.9
20^a	3.5	10.2	8.6	9.8	2.3	9.0	13.9
21^a	3.0	13.1	9.9	8.8	2.3	8.3	13.9
22^f	7.0	4.5	6.0	7.5	5.5	3.0	12.3
23^f	7.3	3.9	5.9	9.1	5.0	2.6	12.4

^a En MeOH- d_4 , ^b en D₂O, ^c en DMSO- d_6 , ^d fragmento isotiocianato, ^e fragmento carbamato, ^f en CDCl₃

Tabla 8. Datos de ¹³C-RMN de los compuestos **17-23** (δ en ppm)

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CS
17^a	103.09	64.54	76.58	71.40	78.07	62.40	137.32
17^b	102.35	63.64	75.58	70.45	77.21	61.67	137.72
17^c	100.57	62.97	74.50	69.77	76.90	60.55	132.16
18^a	103.32	63.10	88.38	69.00	80.70	61.81	194.17
18^b	102.77	62.41	87.68	68.37	79.72	61.22	193.43
18^c	100.99	61.00	86.20	67.18	79.46	60.07	191.17
19^{a,d}	99.24	62.81	73.80	74.66	71.70	42.94	136.37
19^{a,e}	97.87	62.13	85.20	72.76	74.50	42.30	193.40
20^a	99.24	62.81	73.80	74.66	71.64	42.94	136.37
21^a	97.87	62.13	85.20	72.76	74.53	42.43	193.40
22^f	99.36	56.90	68.13	65.45	70.44	62.26	183.25
23^f	101.39	56.85	73.50	65.53	69.06	61.78	187.71

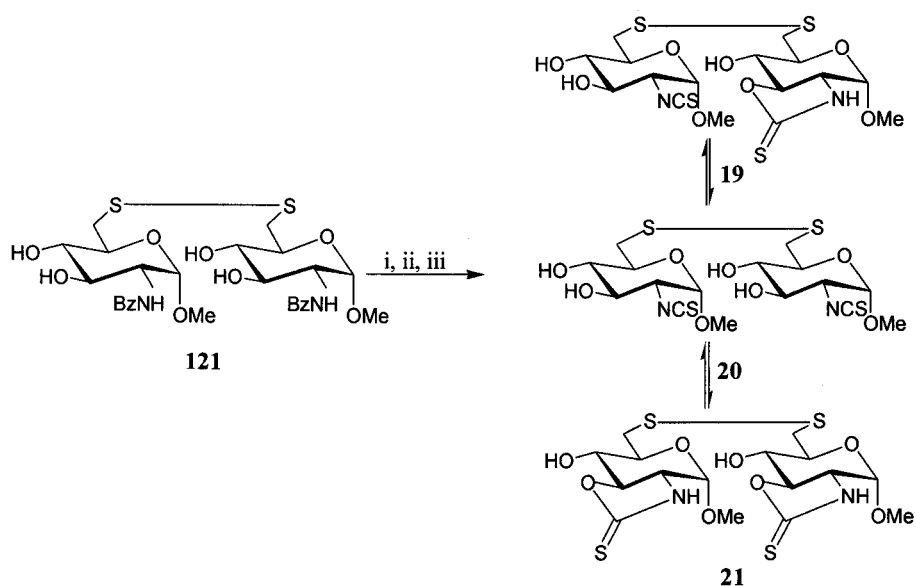
^a En MeOH- d_4 , ^b en D₂O, ^c en DMSO- d_6 , ^d fragmento isotiocianato, ^e fragmento carbamato, ^f en CDCl₃

El compuesto **17** presenta en ^{13}C -RMN la señal característica del grupo NCS (137.3 y 132.2 ppm, en MeOH- d_4 y DMSO- d_6 respectivamente). Por otro lado **18** presenta la resonancia del grupo CS de tiocarbamato a 194.2 y 198.7 ppm, en MeOH- d_4 y DMSO- d_6 respectivamente. De manera similar a lo encontrado para los anómeros α , se observa que los valores de desplazamiento químico de H-3 y C-3 indican un desapantallamiento en el tiocarbamato **18** respecto a dichas señales en el isotiocianato **17**. También se observa que el valor de $J_{2,3}$ en el tiocarbamato **18** es ~ 3 Hz superior al correspondiente en el isotiocianato **17**. Esta variación en $J_{2,3}$ va acompañada del aumento de $J_{3,4}$ (~ 1.5 Hz) en la anelación junto a una disminución de $J_{1,2}$ (~ 0.3 Hz) y de $J_{4,5}$ (~ 1.2 Hz). Dicho comportamiento es paralelo al encontrado al comparar **12** y **13**.

Se ha obtenido una mezcla de los disulfuros **19**, **20** y **21** a partir del 6,6'-ditiobis (metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido) (**121**) (Esquema 10). La hidrólisis básica de **121** con NaOH acuosa 3M a reflujo durante 2h seguida de burbujeo con CO_2 hasta pH 8 y adición de tiosfogeno permite obtener una mezcla de **19-21** con un rendimiento del 80% tras realizar las extracciones con éter dietílico y AcOEt. El medio de reacción se oscurece considerablemente durante la hidrólisis básica de **121**. El calentamiento prolongado (ver en parte experimental la hidrólisis de **108** y **119** para dar **12/13** y **17/18** respectivamente) da lugar a un ennegrecimiento total del medio de reacción. Los mejores resultados se obtuvieron calentando a reflujo durante 2 h y extrayendo con AcOEt los restos de **121** sin reaccionar antes de la adición de tiosfogeno.

El espectro de ^1H -RMN (Tabla 7) de la mezcla **19-21** en MeOH- d_4 mostró señales para el disulfuro mixto carbamato/isotiocianato **19**, el disulfuro diisotiocianato **20** y el disulfuro ditiocarbamato **21** en una relación aproximadamente 2:1:1, que es la relación estadística. Los protones H-6a y H-6b de los disulfuros **19-21** son los que mejor permiten estudiar el equilibrio entre ellos al ser los protones que están más próximos al puente de disulfuro que une los fragmentos isotiocianato (A) y tiocarbamato (B). El protón H-6a aparece ligeramente más apantallado en los disulfuros simétricos isotiocianato **20** (3.27 ppm) y carbamato **21** (3.32 ppm) que en el disulfuro mixto **19** (3.28 y 3.33 ppm, respectivamente). De manera similar, el protón H-6b en **20** se encuentra más apantallado (2.81 ppm) que en el fragmento isotiocianato de **19** (2.83 ppm), aunque en **21** (2.94 ppm) aparece más

desapantallado que en el fragmento carbamato de **19** (2.92 ppm). Asimismo los carbonos C-5 y C-6 (Tabla 8) también muestran pequeñas diferencias de desplazamiento químico al comparar los disulfuros simétricos **20** y **21** con el disulfuro mixto **19**.

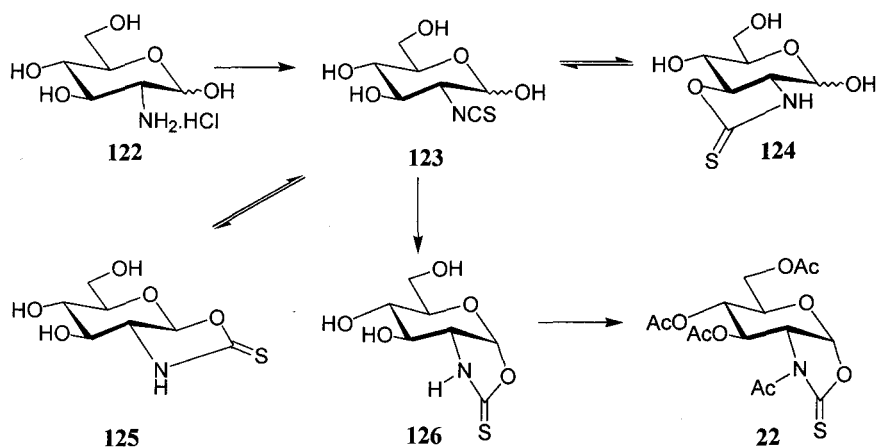


i, NaOH/H₂O; ii, CO₂; iii Dioxano/CSCl₂

Esquema 10

Otra característica a destacar en los compuestos **19-21** es el apantallamiento de los protones H-6a (3.28-3.33 ppm) y H-6b (2.81-2.94 ppm), característico de tioazúcares con azufre sobre el C-6. También es característico el alto valor de la constante de acoplamiento $J_{5,6a}$ (entre 9.0-8.3 Hz) debido a la conformación mayoritaria *gt* en torno al enlace C-5–C-6 y el incremento de la constante de acoplamiento geminal $J_{6a,6b}$ (13.9 Hz) causado por la disminución de la electronegatividad del sustituyente sobre el C-6 (sustitución del OH-6 por el azufre). Por espectroscopía de infrarrojo, la mezcla de los compuestos **19-21** muestra una señal a 2062 cm⁻¹ característica del grupo NCS.

Se ha intentado la preparación del isotiocianato derivado de la glucosamina libre (Esquema 11) por reacción del hidrocloreto de D-glucosamina (**122**) con tiofosgeno en dioxano-agua a pH 8 tamponado con NaHCO₃/CO₂.



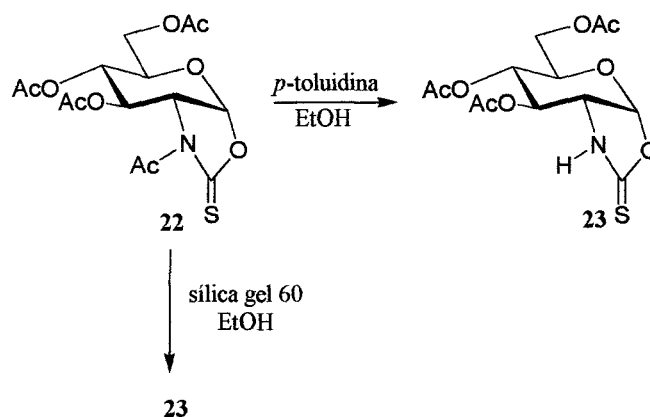
Esquema 11

El medio de reacción llevado a sequedad mostró por $^1\text{H-RMN}$ que el producto mayoritario correspondía al tiocarbamato **126** que se forma por ataque nucleofílico del OH anomérico de configuración α sobre el grupo CS. Debido a la inestabilidad mostrada por **126** procedimos a la acetilación de la mezcla de reacción con anhídrido acético-piridina 1:1. La cristalización en EtOH de la mezcla compleja de productos acetilados condujo a **22** con un 45% de rendimiento.

La formación de **22** debe transcurrir a través del isotiocianato intermedio **123**. El ataque del OH-3 sobre el grupo NCS daría lugar al tiocarbamato cíclico **124** análogo a los tiocarbamatos **13** y **18**, pero la inestabilidad estérica del compuesto bicíclico *trans*-fusionado originaría su equilibrio con el isotiocianato intermedio **123**. Por otro lado, la anelación con el OH-1 ecuatorial del anómero β conduciría al tiocarbamato **125** *trans*-fusionado y por tanto inestable. Sin embargo, por anelación con el OH-1 axial obtendríamos un compuesto bicíclico de cinco y seis miembros *cis*-fusionado como producto mayoritario. Los compuestos **123-125** no fueron detectados por $^1\text{H-RMN}$ en el medio de reacción.

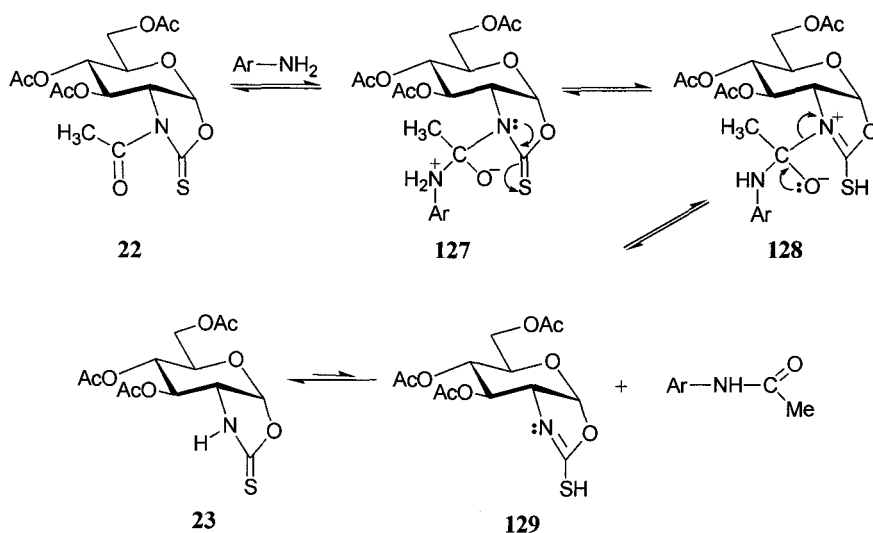
El compuesto **22** fue tratado con *p*-toluidina (Esquema 12) con objeto de estudiar su reactividad frente a aminas aromáticas. El calentamiento de **22** a $65\text{ }^\circ\text{C}$ en EtOH conteniendo 2 equivalentes de *p*-toluidina, durante 13 horas, provoca la hidrólisis del acetilo sobre el nitrógeno, mientras que los acetatos permanecen inalterados. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ del

medio de reacción llevado a sequedad muestra que el acetilo del grupo NAc ha emigrado al nitrógeno de la *p*-toluidina.



Esquema 12

La purificación por CCF preparativa permite obtener **23** con un 78% de rendimiento. El acetilo sobre el nitrógeno de la oxazolidina-2-tiona es más lábil que el acetilo de una amida, e incluso más lábil que el de un éster debido a la conjugación del par de electrones no compartidos del nitrógeno con el grupo tiona. Un posible mecanismo para la transacilación del grupo NAc en **22** es mostrado en el esquema 13. También se llegó a **23** con un 48% de rendimiento mediante tratamiento de **22** con gel de sílice 60 en EtOH a reflujo durante 48 h seguido de purificación cromatográfica.



Esquema 13

Por ^{13}C -RMN (Tabla 8) se observan señales características de CS de tiocarbamato a δ 183.25 y 187.71 ppm para **22** y **23** respectivamente. El grupo CS del derivado *N*-acetilado **22** aparece más apantallado que en **23**. Este mismo apantallamiento se observa al comparar el valor de CS de los compuestos **13** y **15**. También hay que destacar el desplazamiento químico del metilo del grupo NAc a 26.27 ppm en ^{13}C -RMN y a 2.79 ppm en ^1H -RMN, valores parecidos a los que presenta el grupo NAc del compuesto **15**. Los valores de $^3J_{\text{H,H}}$ en **22** y **23** (Tabla 7) son indicativos de un anillo piranoide distorsionado. La configuración anomérica α y la conformación de bote torcido $^{\circ}S_2$ para **22** y **23** (Fig. 3) se corroboran por comparación de sus datos de ^1H -RMN (Tablas 9 y 10) con los datos de los compuestos **130**,²⁴ **131**,²⁵ **132**,²⁶ y **133**,²⁷ para los que también se ha propuesto la conformación de bote torcido $^{\circ}S_2$.

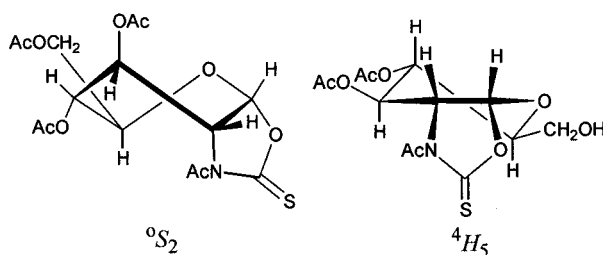


Figura 3. Conformaciones mayoritarias para **22** y **23**

La constante de acoplamiento a largo alcance (${}^4J_{2,4}$, 0.8 Hz) es indicativa de la disposición zig-zag plana de H-2 y H-4 en dicha conformación. Sin embargo, se observa que los valores de $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ (especialmente este último) en los compuestos **22** y **23** son superiores a los de los compuestos **130**, **131**, **132** y **133**. Esto podría ser indicativo de la participación en los compuestos **22** y **23** de la conformación 4H_5 a la que corresponden valores altos de $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$ y un valor algo superior de $J_{2,3}$ del que le corresponde en la conformación 0S_2 .

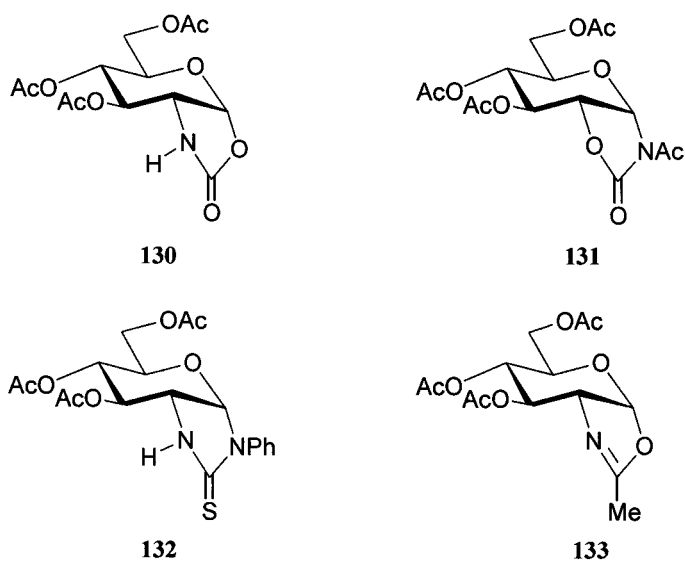


Tabla 9. Comparación de los δ para los compuestos **22**, **23**, **130**, **131**, **132** y **133**

Comp.	H-1	H-2	H-4	H-3	H-5	H-6a	H-6b	NH
22 ^{a,b}	6.10	4.79	5.37	5.08	4.10	4.35	4.25	
23 ^{a,b}	6.21	4.02	4.91	5.09	4.07	4.36	4.21	
130 ^{a,b}	6.02	4.19	5.10	4.95	4.06	4.86	4.21	
131 ^{a,b}	6.16	4.63	5.28	4.98	3.81	4.16	4.23	
132 ^{a,c}	5.83	4.19	5.07	4.99	4.04	← 4.22-4.17 →		6.91
133 ^{a,d}	5.97	4.14	5.27	4.94	3.61	4.18	4.17	

^a En CDCl₃, ^b a 300 MHz, ^c a 200 MHz, ^d a 360 MHz

Tabla 10. Comparación de las J de los compuestos **22**, **23**, **130**, **131**, **132** y **133**

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{2,4}$
22 ^{a,b}	7.0	4.5	6.0	7.4	5.5	3.0	12.3	0.8
23 ^{a,b}	7.3	3.9	5.9	9.1	5.0	2.6	12.4	0.7
130 ^{a,b}	6.9	3.4	3.2	8.7	5.1	3.6	12.2	1.1
131 ^{a,b}	6.5	3.1	2.2	8.6	3.4	6.0	12.2	1.1
132 ^{a,c}	7.9	3.1	3.1	9.1	6.2	3.0		0.8
133 ^{a,d}	7.4	2.7	2.1	9.2	3.0	5.8	12.3	1.3

^a En CDCl₃, ^b a 300 MHz, ^c a 200 MHz, ^d a 360 MHz

3.3. Bibliografía

1. J.M. García Fernández y C. Ortiz Mellet, *Sulfur Reports*, 19 (1996) 61-169.
2. A.K. Mukerjee y R. Ashare, *Chem. Rev.*, 91 (1991) 1-24.
3. T.K. Lindhorst y C. Kieburg, *Synthesis*, (1995) 1228-1230.
4. C. Marino, O. Varela y R.M. Lederkremer, *Carbohydr. Res.*, 304 (1997) 257-260.
5. J. Fuentes, J.L. Molina, D. Olano y M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7 (1996) 203-218.
6. J. Fuentes, D. Olano, C. Gasch y M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11 (2000) 2471-2482.
7. W. Gunther y H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 60 (1988) 1389-1394.
8. T.K. Lindhorst, C. Kieburg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 108 (1996) 2083-2086.
9. J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J.M. Benito y J. Fuentes, *Synlett.*, (1998), 316-318.
10. L. Drobnic, P. Kristian y J. Augustin. En *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*; S.Patai, Ed.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, (1997) Part 2, pp 1003-1221.
11. W.D. Rees, J. Gliemann y G.D. Holman, *Biochem. J.*, 241 (1987) 857-862.
12. T. Elbert y M. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 50 (1985) 2000-2009.
13. J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J.L. Jiménez Blanco y J. Fuentes, *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 5565-5572.
14. J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J.L. Jiménez Blanco, J. Fuentes, A. Gabelle, A. Coste-Sarguet y J. Defaye, *Carbohydr. Res.*, 268 (1995) 57-71.
15. J.M. Benito, C. Ortiz, J.M. García Fernández, *Carbohydr. Res.*, 323 (2000) 218-225.
16. C. F. Gibbs, L. Hough y A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, 1 (1965) 290-296.
17. A. Gómez-Sánchez, P. Borrachero Moya y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, 135 (1984) 101-116.
18. Z.J. Witczak, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 44 (1986) 91-145.
19. G.A. Jeffrey, *Acta Cryst.*, B 46 (1990) 89-103.

20. M.J. Camarasa, P. Fernández-Resa, M.T. García-López, F.G. de las Heras, P. Méndez-Castrillón, A. San Félix, *Synthesis*, (1984) 509-510.
21. C. Marino, O. Varela, R.M. de Lederkremer, *Carbohydr. Res.*, 304 (1997) 257-260.
22. J.M. García Fernández y C. Ortiz Mellet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 55 (1999) 35-135.
23. W.E. Stewart y P.H. Siddall III, *Chem. Rev.*, 70 (1970) 517-551.
24. P. Boullanger, M. Jouineau, B. Bouammali, D. Lafont y G. Descotes, *Carbohydr. Res.*, 202 (1990) 151-164.
25. J. Kovács, I. Pintér, G. Tóth, Z. Györgydéak y P. Köll, *Carbohydr. Res.*, 239 (1993) 95-106.
26. M. Ávalos, R. Babiano, P.Cintas, J.L. Jiménez, J.C. Palacios, y C. Valencia, *Tetrahedron*, 50 (1994) 3273-3296.
27. C. Foces-Foces, F.H. Cano, M. Bernabé, S. Penedés y M. Martín-Lomas, *Carbohydr. Res.*, 135 (1984) 1-11.

4. SÍNTESIS DE TIOUREAS

4. SÍNTESIS DE TIOUREAS

4.1. Introducción y antecedentes.

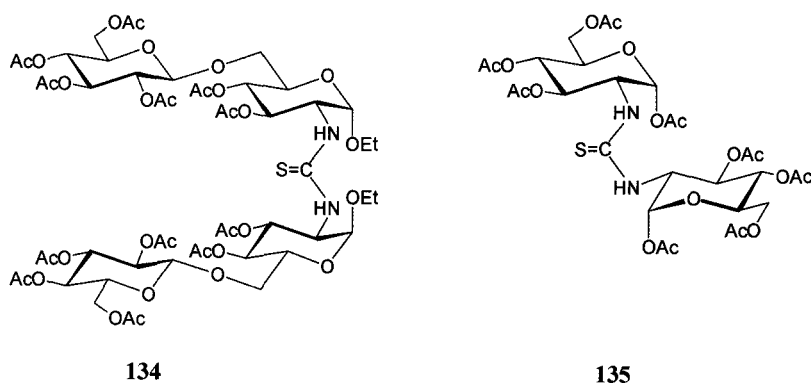
Las tioureas han sido ampliamente usadas¹ como intermedios sintéticos en la síntesis de heterociclos,^{2,3} incluyendo *N*-nucleósidos y otros *N*-glicosilderivados.¹ Recientemente, se está haciendo un gran esfuerzo en la síntesis de neoglicoconjugados que incorporan puentes de tioureas para su uso en investigación biomédica y así mismo se están acoplado productos farmacéuticamente activos a azúcares⁴ mediante puentes de tioureas.

Los glicosil isotiocianatos *O*-protegidos³⁻⁶ y desoxiisotiocianatoazúcares *O*-protegidos^{7,8} reaccionan con amoníaco, aminas primarias y secundarias para dar tioureas mono, di y trisustituidas respectivamente. En las condiciones de reacción no se ha observado amonólisis de grupos protectores acetilos. De esta manera se han preparado agentes antivirales,⁹ antibacterianos¹⁰ y antitumorales¹¹ por reacción de isotiocianatoazúcares con aminas biológicamente activas como derivados del triazol,⁹ mitomicina,¹⁰ y isotiazolopirimidinas.¹¹ De igual manera se han unido isotiocianatoazúcares a otros *N*-nucleófilos como la hidracina,⁵ la isotiourea,¹² y algunos derivados de guanidina.¹³

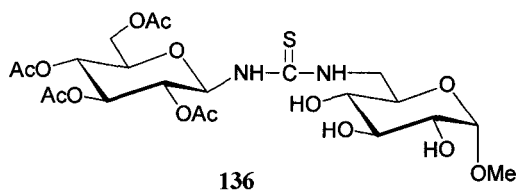
4.1.1. Síntesis de pseudooligosacáridos

La reacción de isotiocianatoazúcares *O*-acetilados con aminoazúcares *O*-acetilados ha conducido a pseudooligosacáridos en los que ambas subunidades de azúcar están unidas a través de un espaciador de tiourea.

Así, se han preparado estructuras pseudooligosacarídicas (di, tri y tetrasacarídicas)^{1,14-17} conteniendo un puente de tiourea (1→1), (1→2) ó (2→2) como por ejemplo **134** y **135**. Los productos finales no fueron desacetilados, argumentándose la inestabilidad de la función tiourea en presencia de base,¹⁸ aunque con posterioridad se han aducido¹⁹ problemas de solubilidad bajo las condiciones habituales de la reacción de Zemplén.



Pseudodisacáridos como **136** con enlace de tiourea 1→6 se han preparado por reacción de glucosil isotiocianato per-*O*-acetilado y metil 6-amino-6-desoxi- α -D-glucopiranosido desprotegido.¹⁹ El principal interés de los pseudooligosacáridos enlazados por puente de tiourea surge por la analogía estructural entre el grupo tiourea y otros grupos funcionales como fosfato y urea que aparecen en la naturaleza enlazando monosacáridos en compuestos de importancia biológica.¹⁹



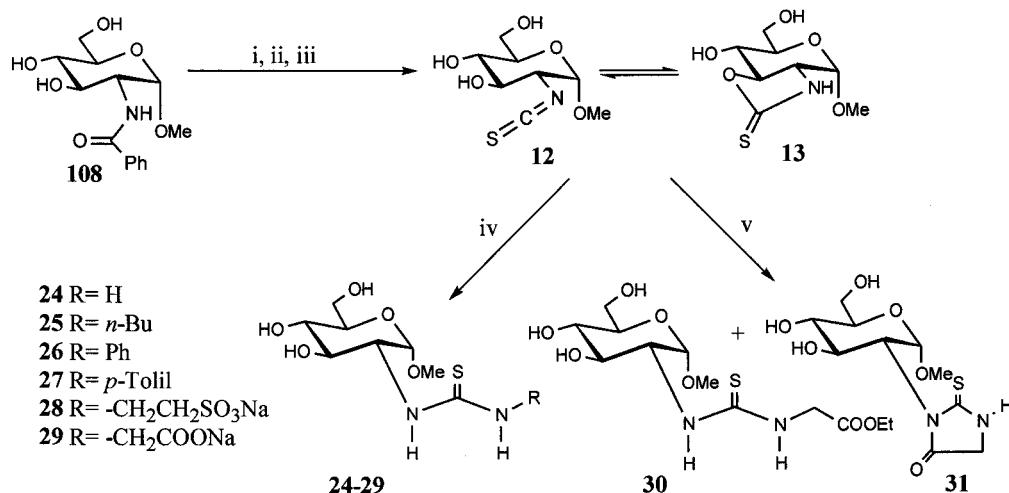
4.2. Resultados y discusión.

4.2.1. Tioureas mono y pseudodisacáridicas

En este capítulo describimos la obtención "one pot" de 2-desoxi-2-tioureido α y β D-glucopiranosidos a partir de los 2-aminoglucopiranosidos **108** y **109** (Esquemas 14 y 17). Se emplea como método general la adición de amoníaco, aminas alifáticas o aromáticas al medio de reacción en el que se preparan los 2-desoxi-2-isotiocianato α y β D-

glucopiranosidos **12** y **17** los cuales, como se explicó en el capítulo anterior, se encuentran en equilibrio con los correspondientes 2,3-tiocarbamatos bicíclicos **13** y **18**, respectivamente.

Los tioureido α -D-glucopiranosidos **24-29** se obtuvieron a partir del crudo de reacción que contenía la mezcla de **12** y **13** por reacción con amoníaco, butilamina, anilina, *p*-toluidina, taurina y glicina respectivamente (Esquema 14). Los rendimientos de los productos aislados oscilaron entre el 67-80%, calculados a partir de la benzamida **108**.

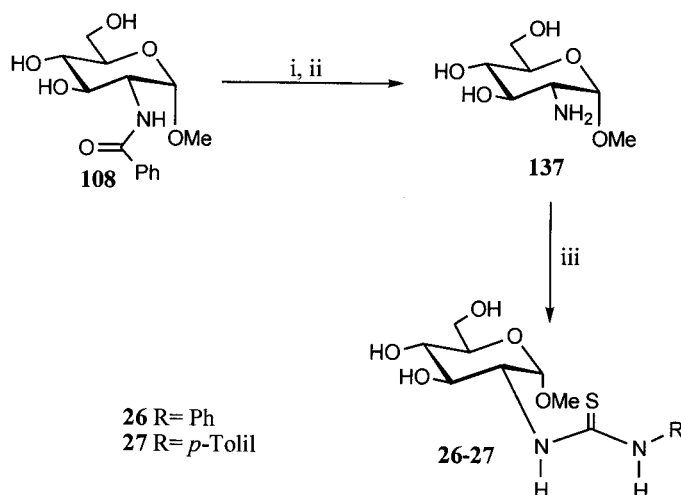


i, NaOH/H₂O, reflujo; ii, CO₂; iii, Dioxano/H₂O/CSCl₂ 1equiv.; iv, R-NH₂; v, NH₂-CH₂-COOEt.HCl

Esquema 14

Todos los compuestos se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice, salvo **27** que precipitó de agua y se recristalizó de EtOH. Las sales sódicas derivadas de los aminoácidos taurina y glicina necesitan, además de la purificación por cromatografía en columna, una segunda purificación por columna de filtración sobre Biogel P2.

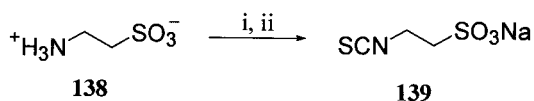
Los 3-*N*-ariltioureidos 2-desoxi- α -D-glucopiranosidos **26** y **27** se obtuvieron también a partir de la benzamida **108** por hidrólisis básica con NaOH acuosa, disminución del pH con CO₂, eliminación del agua y reacción en EtOH con fenil y *p*-tolilisotiocianato respectivamente (Esquema 15). Esto condujo a **26** y **27** con un rendimiento del 68% en ambos casos.



i, NaOH/ H₂O, reflujo; ii, HCl 2N; iii, EtOH/R-NCS

Esquema 15

Por este segundo método los rendimientos son ligeramente inferiores y además obliga a utilizar como reactivos diferentes isotiocianatos. Si bien los fenil y *p*-tolil isotiocianatos son productos comerciales, los isotiocianatos derivados de la glicina y de la taurina no son fácilmente asequibles. Intentos de sintetizar 139 a partir de 138 utilizando el método descrito por nosotros para la preparación de 12 ó 17 han sido infructuosos (Esquema 16).



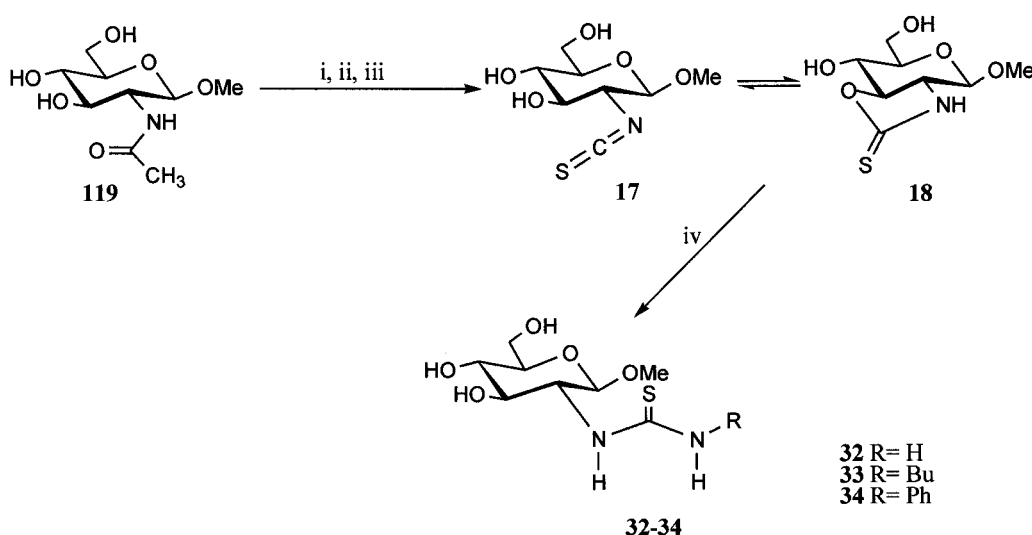
i, NaHCO₃/ CO₂; ii, H₂O/Dioxano/CSCl₂ 1eq.

Esquema 16

Cuando se utiliza como amina el etil éster de la glicina (Esquema 14), se forma la tiourea 30 que se transforma parcialmente, en las condiciones de reacción, en la tiohidantóina 31 por sustitución nucleofílica acílica del grupo etoxilo por el N-1 (Esquema

14). La formación de la tiohidantoína es sensible al pH de la reacción. Valores de pH en torno a 5 ralentizan considerablemente la reacción de formación de la tiourea, y valores de pH en torno a 8 conducen a una elevada proporción de tiohidantoína más otros productos de descomposición. Controlando el pH de la reacción en torno a 6-6.5, obtenemos una mezcla de **30** y **31** (relación aproximada 1:1) que es purificada por CCF preparativa, dando **30** como sólido cristalino (35%) y **31** como sirupo (33%). Ambos son productos inestables que a t.a. se descomponen a productos coloreados.

Los tioureido β -D-glucopiranosidos **32-34** se obtuvieron a partir del crudo de reacción que contenía la mezcla de **17** y **18**, por reacción con amoniaco, butilamina y anilina, respectivamente (Esquema 17). Los rendimientos, tras purificación por cromatografía en columna, oscilaron entre el 66-82% (a partir de la acetamida **119**). Tanto **32** como **33** son sirupos, mientras que **34** se obtuvo como sólido cristalino.

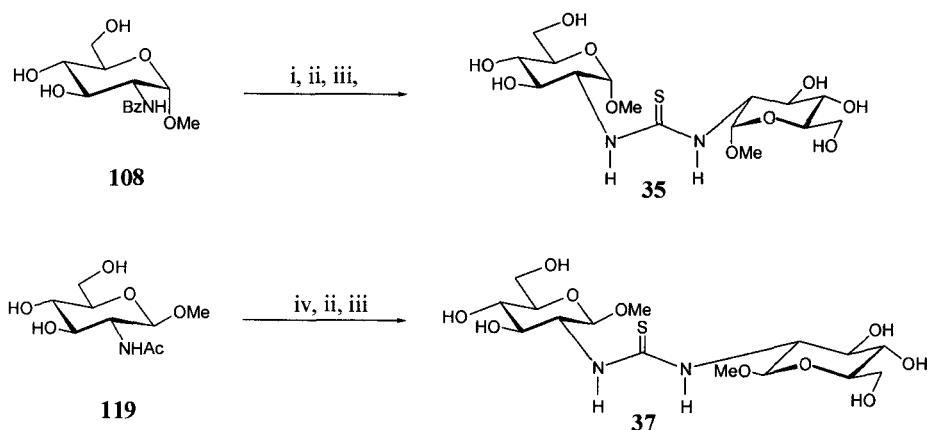


i, NaOH/H₂O, 60 °C; ii, CO₂; iii, Dioxano/H₂O/CSCl₂ 1equiv.; iv, R-NH₂

Esquema 17

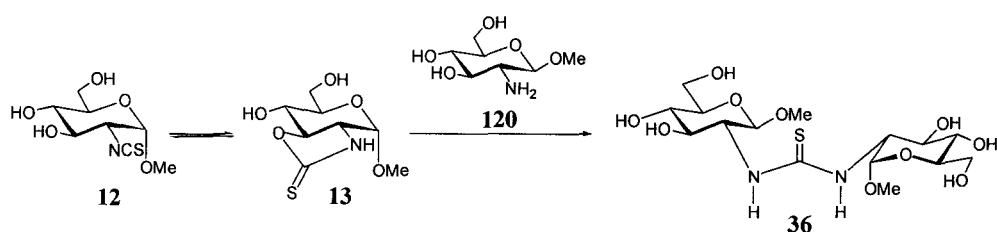
Se han sintetizado las *N,N*-bis-(metil 2-desoxi- α y β -D-glucopiranosid-2-il) tioureas **35** y **37** a partir de los compuestos **108** y **119** respectivamente (Esquema 18). Mediante hidrólisis básica, disminución del pH con CO₂ y reacción con 1/2 equivalente de tiosfogeno

se forman las tioureas **35** y **37** con un rendimiento del 70 y 58% respectivamente tras purificar por cromatografía en columna. Ambas cristalizan de EtOH.



Esquema 18

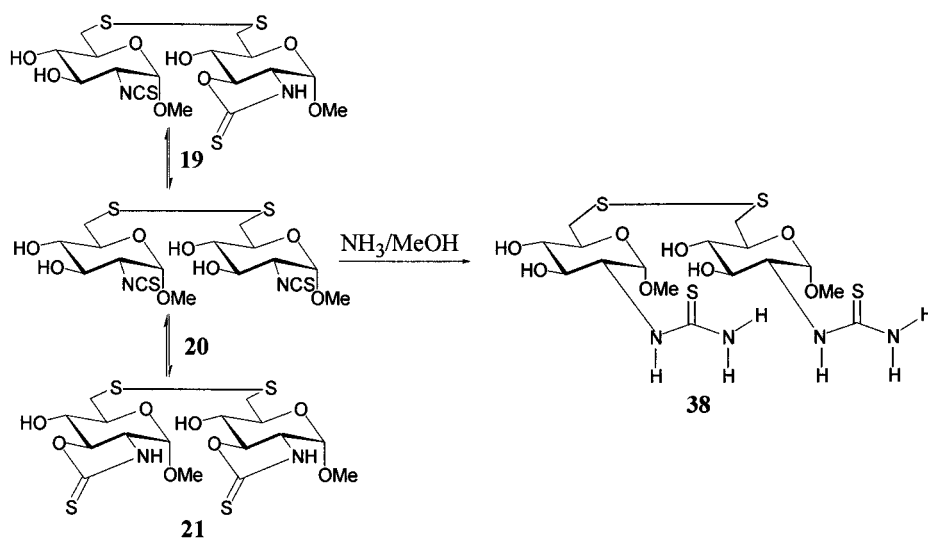
La tiourea asimétrica **36** se obtuvo por reacción de la mezcla isotiocianato/carbamato **12/13** con un equivalente de metil 2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranosido **120** que se obtiene sin purificar de la hidrólisis básica de la acetamida **119** (Esquema 19). La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice seguida de purificación por biogel P2 condujo a **36**, que se obtiene como sólido amorfo con un rendimiento del 55%.



Esquema 19

Se ha sintetizado el disulfuro **38** (Esquema 20), que puede ser considerado como un pseudodisacárido en el que las dos unidades de azúcar están unidas por un puente de

disulfuro. La reacción de formación de **38** se lleva a cabo saturando con amoníaco gaseoso la mezcla en equilibrio de **19**, **20** y **21** disuelta en MeOH. Tras purificar por cromatografía en columna y por columna de Biogel P2 se obtiene **38** (sólido amorfo) con un rendimiento del 62%.



Esquema 20

Por ^{13}C -RMN (Tabla 12) podemos observar para las tioureas **24-38** una señal entre 187.5-182.1 ppm que es característica del grupo CS de tiourea. Por otro lado también se observa que el desplazamiento químico de C-1 (99.9-98.1 ppm), C-2 (60.6-58.3 ppm), C-3 (74.1-68.3 ppm) y C-5 (73.9-71.7 ppm) para los glicósidos de configuración α (**24-30**, **35** y **36 α**) muestran mayor apantallamiento que los C-1 (104.3-103.6 ppm), C-2 (62.11-61.43 ppm), C-3 (77.2-76.2 ppm) y C-5 (77.9-77.8 ppm) de los glicósidos de configuración β (**32-34**, **37** y **36 β**). Por el contrario, el desplazamiento químico de C-4 en **24-26**, **35** y **36 α** muestra un desapantallamiento de 0.6-0.1 ppm respecto a los correspondientes anómeros β (**32-34**, **37** y **36 β**).

Tabla 11. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **24-38** (δ en ppm, J en Hz)

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
24^a	4.81	4.41	3.63	3.37	3.53	3.83	3.69
25^a	4.80	4.41	3.62	3.37	3.53	3.82	3.69
26^a	4.90	4.95	3.64	3.40	3.53	3.83	3.70
27^a	4.89	4.56	3.60	3.39	3.53	3.83	3.69
28^a	4.80	4.45	3.67	3.38	3.54	3.82	3.70
29^b	4.82	4.45	3.72	3.45	3.63	3.83	3.73
30^a	4.81	4.45	3.65	3.38	3.54	3.83	3.69
31^a	4.87	4.64	5.05	3.35	3.62	3.85	3.72
32^a	4.30	— ^d	3.34	3.45	3.26	3.87	3.69
33^a	4.30	— ^d	3.44	3.34	3.26	3.88	3.69
34^a	4.41	— ^d	3.51	3.38	3.27	3.88	3.55
35^a	4.81	4.51	3.65	3.38	3.53	3.82	3.70
36α^a	4.86	4.46	3.65	3.48	3.55	3.88	3.70
36β^a	4.30	— ^d	3.34t	3.38	3.27	3.83	3.69
37^a	4.37	— ^d	3.50	3.37	3.29	3.88	3.70
38^a	4.79	4.43	3.63	3.29	3.78	3.34	2.86
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
24^a	— ^d	10.5	8.8	9.9	2.3	5.6	11.9
25^a	3.5	— ^d	8.9	9.9	2.4	5.6	11.9
26^a	3.6	10.6	8.7	9.9	2.3	5.6	11.9
27^a	3.6	10.5	8.7	9.8	2.3	5.5	11.9
28^a	3.5	10.2	8.8	9.8	2.4	5.5	11.9
29^b	3.5	10.5 ^c	9.0	9.9	2.4	5.4	12.2
30^a	3.6	10.6	8.8	9.8	2.4	5.6	11.9
31^a	3.5	11.3	8.9	9.8	2.3	5.6	11.8
32^a	7.5	9.5	8.8	9.7	2.3	5.6	11.9
33^a	7.7	— ^d	9.3	9.6	2.3	5.5	12.0

	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
34^a	8.2	9.9	8.7	9.6	2.3	5.7	12.0
35^a	3.5	10.1	9.2	9.9	2.3	5.6	11.9
36α^a	3.3	10.6	8.8	9.9	2.3	5.7	12.0
36β^a	7.5	— ^d	8.8	9.8	2.4	5.6	11.9
37^a	— ^d	9.0	8.6	9.7	2.3	5.7	12.0
38^a	3.3	10.5	8.8	9.6	2.3	8.9	13.8

^a En CD₃OD, ^b en D₂O, ^c a 50 °C, ^d no observados

Tabla 12. Datos de ¹³C-RMN de los compuestos **24-38** (δ en ppm)

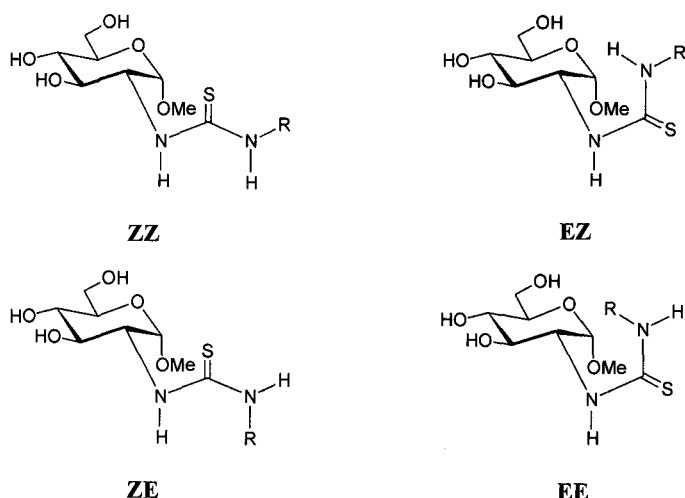
Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CS
24^a	99.65	60.24	73.87	72.42	73.71	62.71	185.47
25^a	99.77	59.45	74.25	72.40	73.68	62.72	185.47
26^a	99.44	59.83	73.76	72.24	73.76	62.64	182.78
27^a	99.45	59.88	73.74	72.22	73.74	62.63	182.71
28^a	99.70	59.69	73.79	72.18	73.58	62.61	184.37
29^b	98.13	58.34	71.78	70.05	71.78	60.71	182.08
30^a	99.62	59.82	73.90	72.28	73.68	62.71	185.69
31^a	99.86	61.68	68.31	73.02	73.89	62.65	187.48
32^a	103.95	62.11	76.23	71.81	77.78	62.56	183.93
33^a	104.08	61.43	76.88	71.93	77.79	62.59	184.01
34^a	103.61	61.91	77.12	72.19	77.89	62.66	183.65
35^a	99.73	59.72	74.02	72.42	73.62	62.67	185.32
36α^a	99.52	60.57	73.95	72.23	73.72	62.65	
36β^a	104.31	62.01	76.31	71.98	77.81	62.74	185.76
37^a	103.85	61.64	77.20	72.05	77.89	62.73	185.54
38^a	99.52	60.36	74.08	75.32	71.71	43.16	185.46

^a En CD₃OD, ^b en D₂O, ^c a 50 °C

En el disulfuro **38** el C-6 aparece más apantallado que en las restantes tioureas debido a la sustitución de OH-6 por el azufre. Observamos que el C-3 en la tiohidantoína **31** está más apantallado (5.6 ppm) que en la tiourea **30** de la que procede. Esto se puede explicar por la interacción estérica en **31** entre H-3 y C=O y/o C=S.

Mediante ^1H -RMN (Tabla 11) se observa que la señal de H-3 para el compuesto **31** aparece fuertemente desapantallada en 1.5 ppm respecto a dicha señal en **30**, efecto similar al observado en la resonancia de H-2 en glicosiltiohidantoínas²⁰ y que puede ser atribuida a la anisotropía magnética de los grupos C=O y/o C=S del anillo imidazólico.

A temperatura ambiente las señales de H-2 de los glicósidos de configuración α aparecen como singuletes anchos y en los glicósidos de configuración β ni siquiera se llegan a observar. Esto se debe a que la velocidad de interconversión de los rotámeros *E/Z* en los enlaces de pseudoamida N-C(=S) de las tioureas de azúcares cae en el rango de la escala de tiempo de la RMN,¹⁹ ya que la barrera de energía libre para la rotación interna de tioureas es del orden de 10-13 Kcal.mol⁻¹, lo que se traduce en una temperatura de coalescencia de 0 a 40 °C.^{21,22} De los cuatro rotámeros posibles, admitiendo la disposición relativa *anti*^{23,24} entre NH y H-2, podríamos descartar el *EE* debido a la interacción estérica entre H-2 y R.



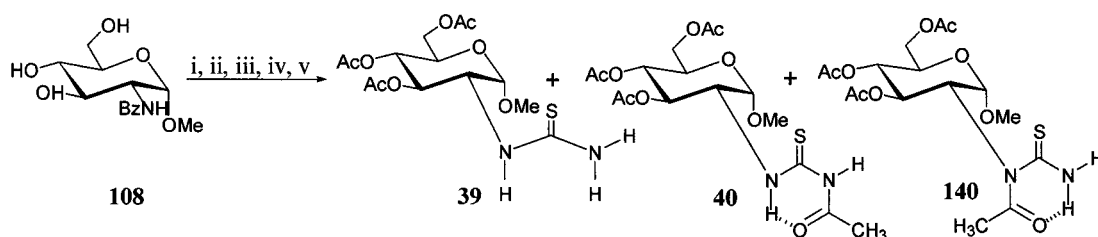
Estudios de RMN a temperatura variable han mostrado que el grupo tiourea en glicosiltioureas per-*O*-acetiladas, adoptan la configuración *Z* en torno al enlace AzNH-C(=S), con el protón NH y H-1 en una disposición relativa *anti*.^{15,16,23,25} Una

situación similar se observa en compuestos con grupos tioureas localizados en posiciones no anoméricas secundarias.^{15,16} Por el contrario, cuando el grupo tiourea está sobre C-6 (carbono primario) se detectan ambos rotámeros.²⁶

Se ha realizado el espectro de ¹H-RMN de la *p*-toliltiourea de configuración α **27** en DMSO-*d*₆ con objeto de poder observar los desplazamientos químicos de protones intercambiables. Los OH-4 y OH-6 presentan señales bien definidas y el NH-3 aparece como un singulete agudo, sin embargo, los protones H-2, NH-1 y OH-3 aparecen como señales ensanchadas, afectadas por el equilibrio conformacional en torno a los enlaces NH-C(=S). El protón NH-3 (9.55 ppm) aparece más desapantallado que el NH-1 (7.30 ppm) debido al efecto -R del anillo aromático que provoca una carga parcial positiva sobre el NH-3.

4.2.2. Acetilación de tioureas

Las tioureas **39** y **40** (Esquema 21) se han sintetizado mediante acetilación con anhídrido acético-piridina 1:1 del crudo de reacción en el que se forma **24** a partir de la benzamida **108** (PAG DONDE SE FORMA 24). Tras purificar por CCF preparativa se obtiene el tri-*O*-acetilado **39** con un rendimiento del 18% (a partir de **108**) y el compuesto **40**, acetilado en los oxígenos y en N-3 con un rendimiento del 40%. El compuesto **140** (de *R_F* intermedio al de los compuestos **39** y **40**, de *R_F* inferior y superior respectivamente) acetilado en el N-1 se detecta en el crudo de reacción, aunque tiene tendencia a isomerizarse a **40** y no se consigue aislar puro.

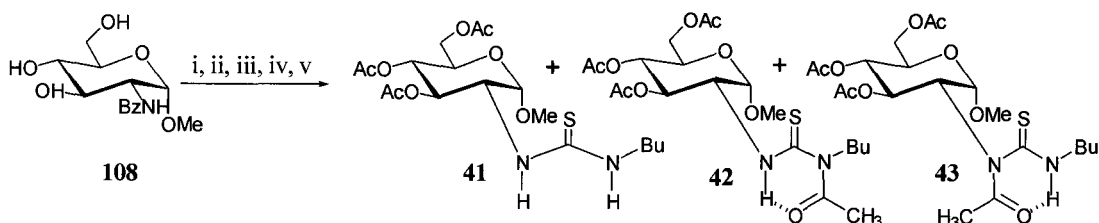


i, NaOH/H₂O, reflujo; ii, CO₂; iii, Dioxano/H₂O/CSCl₂, 1 eq.; iv, NH₃; v, Ac₂O/Py

Esquema 21

Los dos protones del grupo NH_2 del compuesto **140** aparecen como señales anchas en el espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a δ 8.69 y 7.69 ppm respectivamente. No se observa el acoplamiento que podría esperarse entre los hidrógenos del grupo NH_2 .

Las tioureas **41**, **42** y **43** se han sintetizado por acetilación del crudo de reacción en el que se forma **25**, procedente de la benzamida **108** (Esquema 22). Tras purificar una primera vez por CCF preparativa en CH_2Cl_2 -MeOH 60:1 se obtiene **42** como sirupo higroscópico con un rendimiento del 10% y una mezcla de la que se obtienen **41** (30%) y **43** (8%), ambos como sirupos, tras una nueva purificación por CCF preparativa en éter dietílico.

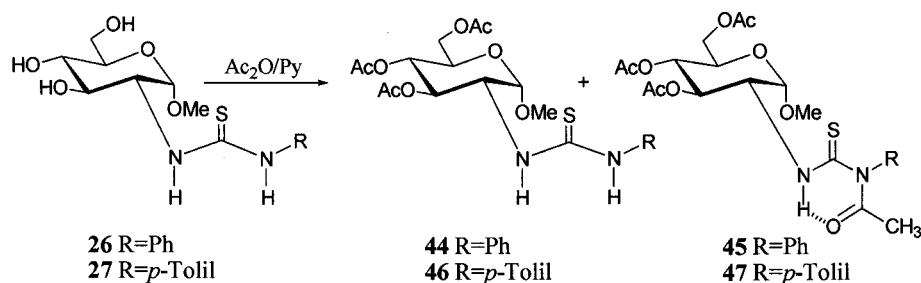


i, $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, reflujo; ii, CO_2 ; iii, Dioxano/ $\text{H}_2\text{O}/\text{CSCl}_2$, 1eq.; iv, BuNH_2 ; v, $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$

Esquema 22

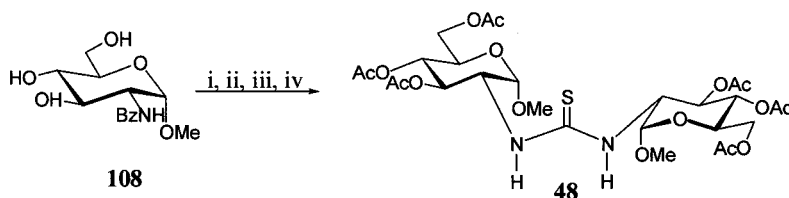
La acetilación de la feniltiourea **26** (Esquema 23) conduce a los tio-*O*-acetilderivados **44** (sólido cristalino) y **45** (sirupo) en proporción aproximada de 1:3, siendo aislados cromatográficamente con rendimientos del 16 y 53% respectivamente. El isómero de **45**, acetilado en N-1, no llegó a ser detectado en el crudo de reacción.

La acetilación de la toliltiourea **27** transcurre de manera similar a la de la feniltiourea **26**, obteniéndose **46** (cristalino) y **47** (sirupo) con rendimientos del 21 y del 58%, respectivamente.



Esquema 23

La acetilación del crudo de reacción en el que se prepara la *N,N'*-bis-(metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il) tiourea (**35**), procedente de **108**, (Esquema 24) y posterior purificación cromatográfica, permitió obtener la hexa-*O*-acetiltiourea **48** (58% de rendimiento a partir de **108**). No se detectó la presencia de *N*-acetilderivados.



i, NaOH/H₂O, reflujo; ii, CO₂; iii, Dioxano/H₂O/ CCl₄ 0.5 eq.; iv, Ac₂O/Py

Esquema 24

Al acetilar las *N,N'*-alquil, ariltioureas, el efecto -R de anillo aromático debe disminuir la nucleofilia del nitrógeno aril sustituido, por tanto se podría esperar que las tioureas tri-*O*-acetiladas **44** ó **46** fueran mayoritarias y que de acetilarse uno de los nitrógenos éste fuera el nitrógeno unido al azúcar. Sin embargo, los productos mayoritarios son los acetilados en N-3 **45** y **47**. Este resultado contrasta con la formación mayoritaria de **41** al acetilar el *N*-butil derivado, por lo que podría pensarse que el arilo ejerce menos impedimento estérico que el butilo y el glucopiranosid-2-ilo.

La formación de los puentes de hidrógeno intramoleculares entre el carbonilo del grupo acetilo unido a N-3 y el protón en N-1, estabilizan las tioureas mono *N*-acetiladas (e impiden la formación de tioureas *N,N'*-diacetiladas).

En los espectros de ^1H -RMN realizados en CDCl_3 de las tioureas acetiladas **39-48** (Tabla 13) se observa que el δ de NH-1 para las tioureas no acetiladas en los nitrógenos (compuestos **39**, **41**, **44**, **46** y **48**), se encuentra entre 6.12 y 6.55 ppm, mientras que en las tioureas acetiladas en N-3 (compuestos **40**, **42**, **45** y **47**), dicho protón se encuentra entre 10.65 y 11.69 ppm debido a la formación del puente de hidrógeno intramolecular con el oxígeno del carbonilo. En la tiourea **43**, acetilada en N-1, el protón NH-3 resuena a 9.17 ppm. La interacción estérica del metilo del acetilo con H-3 y el metoxilo axial, podrían dificultar la formación de puente de hidrógeno intramolecular y provocar el menor δ de NH-3.

Tabla 13. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **39-48** (δ en ppm, J en Hz)

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	NH-1	NH-3
39^a	4.88	4.95	5.27	5.18	3.94	4.28	4.12	6.55	6.15
40^a	4.93	4.93	5.41	5.16	3.99	4.29	4.11	10.65	8.80
41^a	4.95	4.95	5.28	5.19	3.94	4.27	4.12	6.32	5.92
42^a	4.97	5.10	5.40	5.15	3.98	4.28	4.11	11.54	—
43^a	4.96	5.06	5.35	5.13	3.96	4.23	4.11	—	9.17
44^a	4.92	5.00	5.19	5.17	3.87	4.25	4.09	6.22	7.96
45^a	5.00	5.09	5.47	5.18	4.01	4.29	4.12	11.68	—
46^a	4.91	4.99	5.19	5.17	3.87	4.24	4.09	6.12	7.74
47^a	5.00	5.09	5.46	5.17	4.00	4.29	4.11	11.69	—
48^a	4.84	4.90	5.23	5.16	3.93	4.26	4.11	6.12	—
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{2,\text{NH-1}}$	
39^a	3.3	10.8	8.7	9.9	4.6	2.4	12.4	8.0	
40^a	— ^d	10.1 ^{b,c}	9.4 ^{b,c}	10.2	4.6	2.3	12.3	8.2	
41^a	— ^d	10.4	9.6	10.0	4.6	2.3	12.3	— ^d	

	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{2,NH-1}$
42^a	3.6	10.7	9.5	10.1	4.5	2.3	12.4	8.3
43^a	3.2	11.5	8.8	10.2	2.4	4.4	12.3	—
44^a	3.7	10.1	9.2	9.5	4.6	2.4	12.3	9.1
45^a	3.6	10.5	9.4	10.2	4.5	2.3	12.3	8.6
46^a	3.7	10.1	9.2	9.4	4.6	2.4	12.4	9.2
47^a	3.6	10.4	9.6	10.1	4.6	2.4	12.4	8.5
48^a	3.2	9.3	9.7	10.0	4.6	2.4	12.3	9.2

^a En CDCl₃, ^b 500 MHz, ^c 40 °C, ^d no observable.

Tabla 14. Datos de ¹³C-RMN de los compuestos **39-48** (δ en ppm)

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CS
39^a	97.89	57.39	71.67	67.81	67.43	61.80	183.80
40^a	97.07	57.34	70.89	67.83	67.45	61.81	180.46
41^a	97.86	56.96	71.47	67.86	67.49	61.80	181.78
42^a	97.14	58.26	71.15	68.26	67.51	61.98	184.75
43^a	97.27	55.98	69.25	69.05	67.46	61.74	183.30
44^a	97.53	57.21	70.98	67.79	67.44	61.80	180.52
45^a	97.20	58.02	71.41	67.97	67.42	61.86	184.71
46^a	97.57	57.18	70.94	67.83	67.41	61.81	180.67
47^a	97.19	58.08	71.39	67.96	67.40	61.85	184.83
48^a	97.98	56.69	71.44	67.88	67.51	61.86	185.76

^a en CDCl₃, ^b 500 MHz, ^c 40 °C.

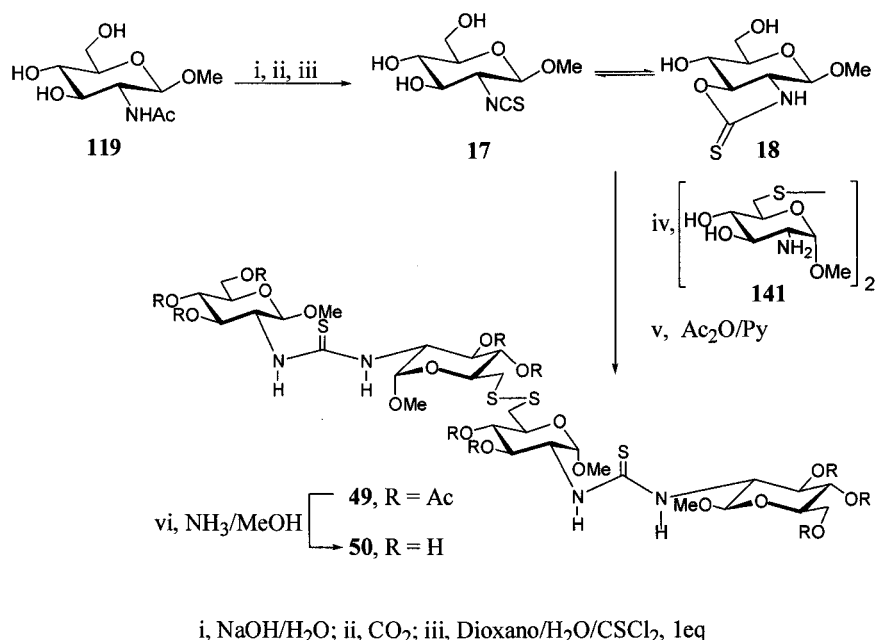
Los protones NH-3 de las tioureas no acetiladas resuenan a 6.15 ppm en el grupo amino de **39**, a 5.92 ppm en el NHBu de **41** y a 7.74-7.96 ppm en el NHAr de **44** y **46** por

efecto -R del anillo aromático. En la tiourea **40** *N*-acetilada en N-3, el protón NH-3 resuena a 8.80 ppm por efecto -R del carbonilo.

La constante de acoplamiento $J_{H-2,NH-1}$ va desde 8.0 a 9.2 Hz en **39-48** y corresponde a una disposición *anti* entre dichos protones. El valor de δ de H-2 (4.90-5.10 ppm) no varía apreciablemente al comparar las tioureas **39-48**, por lo que podríamos concluir que en todos los casos el grupo CS presenta la misma orientación respecto al H-2 del azúcar. La tiourea **43**, acetilada en el N-1 presenta una $J_{2,3}$ de 11.5 Hz y $J_{3,4}$ 8.8 Hz, superior e inferior respectivamente a las correspondientes constantes de acoplamiento en las restantes tioureas. Esto puede ser debido a una deformación de la conformación de silla 4C_1 del azúcar por la interacción estérica del acetilo con el H-3 y el OMe, previamente comentada. Así mismo, en el espectro de ${}^{13}C$ -RMN (Tabla 14), los C-2 y los C-3 presentan desplazamientos químicos a 55.98 y 69.25 ppm respectivamente, inferiores a los que presentan los correspondientes carbonos en las restantes tioureas.

4.2.3. Tioureas pseudotetrasacarídicas

Se ha sintetizado el pseudotetrasacárido **50**, en el que las cuatro unidades de glucopiranosido se encuentran enlazadas por dos puentes de tiourea (β -Glc-OMe 2 \rightarrow 2 α -Glc-OMe) y un puente de disulfuro (α -Glc-OMe 6 \rightarrow 6 α -Glc-OMe).



Esquema 25

La hidrólisis básica del 6,6'-ditiobis (metil-2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido) (**121**) con NaOH acuosa 3M a reflujo durante 2h, seguida de burbujeo con CO₂ para bajar el pH, conduce al diamino derivado **141**, que se hace reaccionar *in situ* con la mezcla de los β -glucopiranosidos isotiocianato **17** y tiocarbamato **18** (Esquema 25). Debido al carácter polar de **50** (10 grupos OH) y a la presencia de sales en el crudo de reacción, no es efectiva la purificación directa en cromatografía de gel de sílice, por lo que se procedió a la acetilación del crudo con anhídrido acético en piridina. El aislamiento del producto mayoritario por cromatografía en columna, seguido de CCF preparativa condujo a **49** con un 16% de rendimiento. La desacetilación de **49** en MeOH saturado de amoníaco y posterior purificación en columna de filtración sobre Biogel P2 da lugar a **50** con un rendimiento del 92%.

En los espectros de ¹H-RMN de los pseudotetrasacáridos **49** y **50** (Tabla 15) se observa como el protón H-6b de la unidad de α -D-glucopiranosido presenta el mismo δ en el

compuesto acetilado **49** (2.85 ppm) que en el compuesto desacetilado **50** (2.87 ppm), ya que dicho protón se encuentra en gauche al C-4 y al O-5 ($J_{5,6b}$ 8.8 y 9.0 Hz) en la conformación *gt* en torno al enlace C-5—C-6 (Fig. 4). Sin embargo el protón H-6a que se encuentra en disposición *anti* respecto a O-5 ($J_{5,6a}$ 3.1 y 2.3 Hz) nota el sustituyente sobre el O-4, de manera que resuena a 2.88 ppm en el compuesto per-*O*-acetilado **49** y a 3.35 ppm en el compuesto desacetilado **50**.

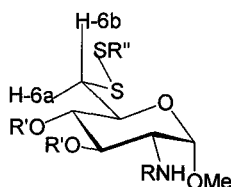


Figura 4. Conformación *gt* en torno al enlace C-5—C-6

La señal del protón H-2' de la unidad de β -glucopiranosido no se observa ni en el per-*O*-acetilado **49** ni en el desacetilado **50**, al igual que ocurre en los β -glucopiranosidos **33-34** (Tabla 11). El protón de NH unido a la unidad de configuración β no se observa en **49**, mientras que el NH unido a la unidad α aparece como un doblete (6.10 ppm, J 7.0 Hz). Este valor de $J_{H-2,NH}$ es claramente inferior al observado para la tiourea simétrica α -D-Glc2 \rightarrow 2 α -D-Glc **48** ($J_{H-2,NH}$ 9.2 Hz, tabla 13), lo que parece indicar la participación de conformaciones en torno a C-2—NH distintas de la conformación mayoritaria *anti*.

Tabla 15. Datos de ^1H -RMN de los compuestos **49** y **50** (δ en ppm, J en Hz)

	H-1 ^a	H-2 ^a	H-3 ^a	H-4 ^a	H-5 ^a	H-6a ^a	H-6b ^a	H-1 ^b	H-2 ^b	H-3 ^b	H-4 ^b	H-5 ^b	H-6a ^b	H-6b ^b
49^c	4.88	4.85	5.26	4.97	3.97	2.88	2.85	4.23		5.06	5.08	3.63	4.28	4.15
50^{d,e}	4.84	4.47	3.64	3.29	3.79	3.35	2.87	4.31		3.49	3.35	3.28	3.88	3.70
	$J_{1,2}^a$	$J_{2,3}^a$	$J_{3,4}^a$	$J_{4,5}^a$	$J_{5,6a}^a$	$J_{5,6b}^a$	$J_{6a,6b}^a$	$J_{1,2}^b$	$J_{2,3}^b$	$J_{3,4}^b$	$J_{4,5}^b$	$J_{5,6a}^b$	$J_{5,6b}^b$	$J_{6a,6b}^b$
49^c	3.5	10.2	9.5	9.9	3.1	8.8	13.8	8.1	10.2		9.6	4.8	2.6	12.4
50^{d,e}	3.6	10.5	8.7	9.7	2.3	9.0	13.8	7.9	9.8	8.8	9.6	2.4	5.6	12.0

^a α -D-Glc, ^b β -D-Glc, ^c En CDCl_3 , ^d en $\text{MeOH-}d_4$, ^e a 40 °C.

Tabla 16. Datos de ^{13}C -RMN de los compuestos **49** y **50** (δ en ppm)

	C-1 ^a	C-2 ^a	C-3 ^a	C-4 ^a	C-5 ^a	C-6 ^a	OMe ^a	C-1 ^b	C-2 ^b	C-3 ^b	C-4 ^b	C-5 ^b	C-6 ^b	OMe ^b
49^c	97.4	57.9	71.3	71.2	68.0	41.3	55.3	103.1	59.1	72.0	68.0	71.8	61.8	57.3
50^{d,e}	99.4	62.0	73.9	75.2	71.6	43.0	55.8	104.3	60.7	76.4	72.0	77.8	62.7	57.4

^a α -D-Glc, ^b β -D-Glc, ^c En CDCl_3 , ^d en $\text{MeOH-}d_4$, ^e a 40 °C

4.3. Bibliografía

1. Z.J. Witzcak, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 44 (1986) 91-145.
2. C. Marino, O. Varela, y R.M. Lederkremer, *Tetrahedron*, 53 (1997) 16009-16016.
3. J. Fuentes Mota, M. Ávalos González, J.L. Jiménez Requejo, J.C. Palacios Albarrán e I.M. Gómez Monterrey, *An. Quím.*, 81C (1985) 239-243.
4. J.M. García Fernández y C. Ortiz Mellet, *Sulfur Reports*, 19 (1996) 61-169.
5. A.A. Tashpulatov, I. Rakhmatullaev, V.A. Afanasev y N. Ismailov, *Zh. Org. Khim.*, 24 (1988) 1893-1897.
6. C. Ortiz Mellet, J.L. Jiménez Blanco, J.M. García Fernández y J. Fuentes, *J. Carbohydr. Chem.*, 12 (1993) 487-505.
7. T. Elbert y M. Černý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 50 (1985) 2000-2009.
8. J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J.L. Jiménez Blanco, J. Fuentes, M.J. Diáñez, M.D. Estrada, A. López-Castro y S. Pérez-Garrido, *J. Carbohydr. Chem.*, 286 (1996) 55-65.
9. O.G. Todoulou, A.E. Papadaki-Valiraki, E.C. Filippatos, S. Ikeda y E. De Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, 29 (1994) 127-131.
10. E. McPherson y P.S. Schein (George Town University), PCT Int. Appl. WO 86 07, 260 (1986); *Chem. Abstr.*, 108 (1988), 22205w.
11. Z. Machón, I. Mielczarek, J. Wieczorek, y M. Mordarski, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 35 (1987) 609-616.
12. S.P. Deshmukh, B.N. Berad y M.G. Paranjpe, *J. Indian Chem. Soc.*, 63 (1986) 315-316.
13. A.B. Reitz, R.W. Tuman, C.S. Marchione, A.D. Jordan, Jr., C.R. Bowden y B.E. Maryanoff, *J. Med. Chem.*, 32 (1989) 2110-2116.
14. R. Babiano Caballero, J. Fuentes Mota y J.A. Galbis Pérez, *Carbohydr. Res.*, 154 (1986) 280-288.
15. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jiménez, J.C. Palacios, y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1 (1990) 495-501.
16. J. Fuentes, T. Cuevas y M.A. Pradera, *Carbohydr. Res.*, 260(1994)137-144.
17. M. Shiozaki, T. Mochizuki, H. Hanzawa y H. Haruyama, *Carbohydr. Res.*, 288 (1996) 99-108.
18. C.J. Broan y A.R. Butler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2, (1989) 731-740.

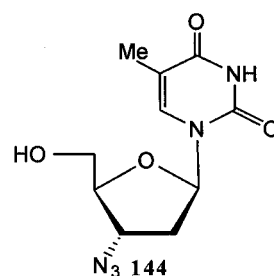
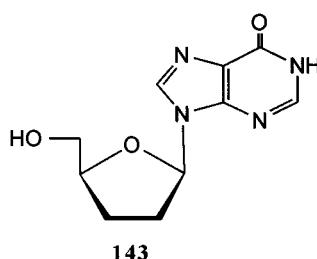
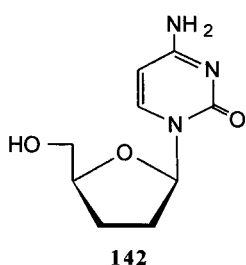
19. J.M. García Fernández y C. Ortiz Mellet, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 55 (1999) 35-135.
20. J. Fuentes, M.A. Pradera, C. Ortiz y J.M. García, *An. Quím.*, 86 (1990) 655-669.
21. M.Oki, en *Applications of Dynamics NMR Spectroscopy to Organic Chemistry: Methods in Stereochemical Analysis*; A.P. Marchand, Ed., VCH, Deefield Beach, Vol. 4 (1985).
22. J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, Londres, 1982
23. M. Avalos, R. Babiano, C.J. Durán, J.L. Jiménez, J.C. Palacios, y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2 (1992) 2205-2215.
24. P. Fowler, B. Bernet y A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, 79 (1996) 269-287.
25. V.M. Díaz Pérez, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1998.
26. J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, V.M. Díaz Pérez, J.L. Jiménez Blanco y J. Fuentes, *Tetrahedron*, 52 (1996) 12947-12970.

**5. SÍNTESIS DE C-y N-PSEUDONUCLEÓSIDOS DE
IMIDAZOLINA-2-TIONAS**

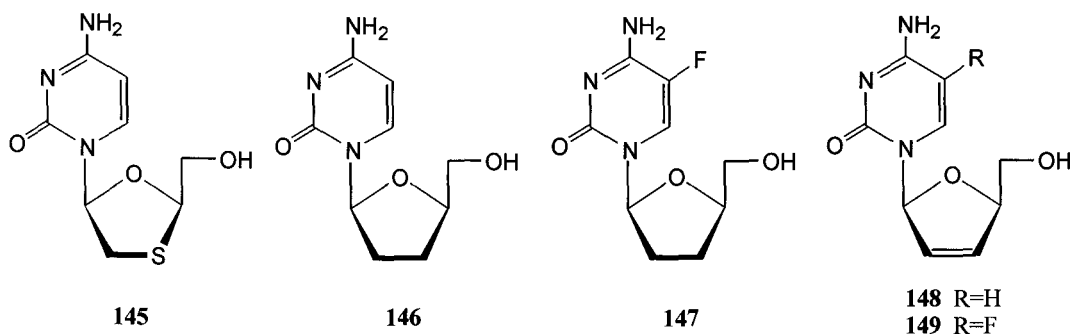
5. SÍNTESIS DE C- y N-PSEUDONUCLEÓSIDOS DE IMIDAZOLINA-2-TIONAS

5.1. Introducción y antecedentes

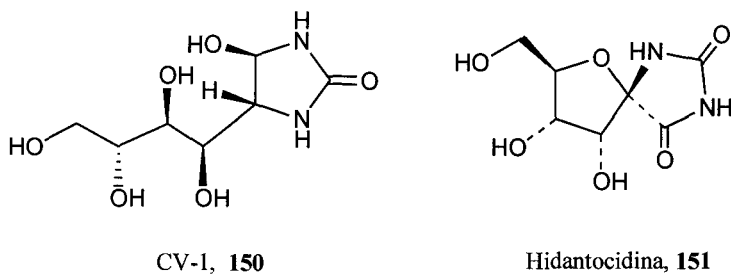
Los nucleósidos son compuestos bien conocidos que poseen propiedades farmacológicas importantes. Se han usado como antivirales, por ejemplo en el tratamiento del SIDA,¹⁻³ de la hepatitis B² y como antitumorales.⁴ Didesoxinucleósidos como el ddC (2', 3'-didesoxicitidina) **142**,⁵ el ddi (2',3'-didesoxiinosina) **143**,⁵ y el AZT (3'-azido-3'-desoxitimidina,) **144**,⁶ son agentes terapéuticos efectivos en el tratamiento del SIDA.



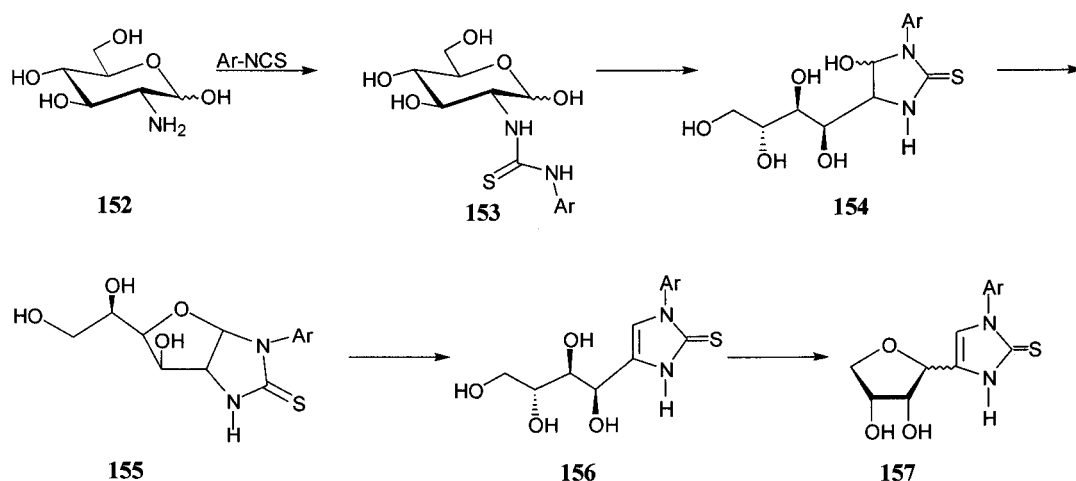
Esto ha provocado un nuevo desarrollo en la química de esos compuestos y de sus análogos. Recientemente han aparecido numerosos nucleósidos de configuración L como potentes agentes antivirales contra el SIDA y la hepatitis B. Entre ellos se incluyen la β -L-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-4-il)citosina (Lamivudina) **145**,⁷ la 2',3'-didesoxi- β -L-citidina (β -L-ddC) **146**,⁸ la 2',3'-didesoxi- β -L-5-fluorocitidina **147**,⁸ la 2',3'-didesoxi-2',3'-dideshidro- β -L-citidina **148**,² y su 5-fluoroderivado **149**.²



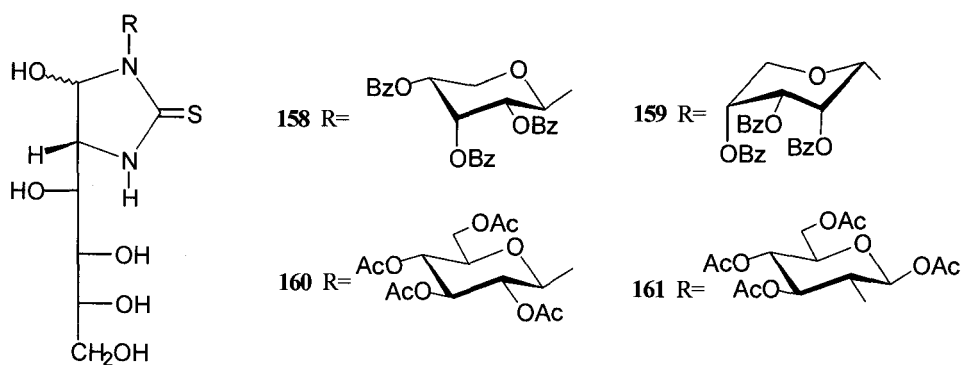
Por otro lado, los 2-oxo y 2-tioxo-1,3-*N*-heterociclos son compuestos de aplicación farmacológica. Así, por ejemplo, los antibióticos SF-1993⁹ y CV-1¹⁰ **150** tienen estructura de 2-oxoimidazolidinas. La hidantocidina **151**, una hidantoína natural con estructura espironucleosídica, ha mostrado una potente actividad herbicida.¹¹ Esto ha estimulado la preparación de análogos que contienen un anillo de 2-oxo o 2-tioxoimidazolidina.^{12,13}



La reacción de 2-amino-2-desoxialdosas con alquil y aril isotiocianatos para dar glucofuranoimidazolidina-2-tionas ha sido ampliamente estudiada^{14,15} y constituye una ruta para obtener C-nucleósidos del imidazol.¹⁴⁻¹⁵¹⁷



El mecanismo de esta reacción se estableció en el año 1991¹⁸ al estudiar la reacción de la D-glucosamina con aril isotiocianatos (Esquema 26) y fue posteriormente confirmado.¹⁹ La 2-ariltioureido-2-desoxi-D-glucopiranosica (**153**) es el primer intermedio que, aunque detectado por espectroscopía de U.V., no se puede aislar y evoluciona espontáneamente hacia la 5-hidroxiimidazolidina-2-tiona quiral (**154**). La reacción se da en medio básico o neutro a temperaturas inferiores a 70 °C con rendimiento alto (75-85%). Por RMN se observó que dependiendo del disolvente y de las condiciones de reacción, la proporción de diastereoisómeros 5R:5S variaba. El isómero mayoritario 5R pudo aislarse puro por cristalización y la configuración en C-5 se confirmó mediante difracción de rayos X. En medio ácido las 5-hidroxiimidazolidina-2-tionas (**154**) dan lugar^{18,19} a glucofuranoimidazolidina-2-tionas (**155**) que pueden evolucionar^{14,16} a una gran variedad de C-nucleósidos acíclicos (**156**) y cíclicos (**157**).^{14,20} Se ha estudiado también la reacción de glicosil isotiocianatos *O*-protegidos y de la *per-O*-acetil-2-desoxi-2-isotiocianato- β -D-glucopiranosica con D-glucosamina para obtener *N*-nucleósidos de imidazolidina-2-tiona (**158-161**),²¹ con una cadena polihidroxílica como sustituyente



Las reacciones de cetosaminas con isotiocianatos^{14,22,23} han sido menos estudiadas y suelen ocurrir además con menor rendimiento. A partir de las hidroximidazolidinas se forman estructuras espiránicas en vez de las estructuras bicíclicas de glicofurano. Recientemente se ha descrito la reacción de 2-amino(alquil y arilamino)-2-desoxi-D-fructosa con diferentes isotiocianatos de azúcar *O*-protegidos con grupos acetilos o benzoilos para dar tioxohidroximidazoles con dos restos de azúcar que se han podido transformar en espironucleósidos.²⁴

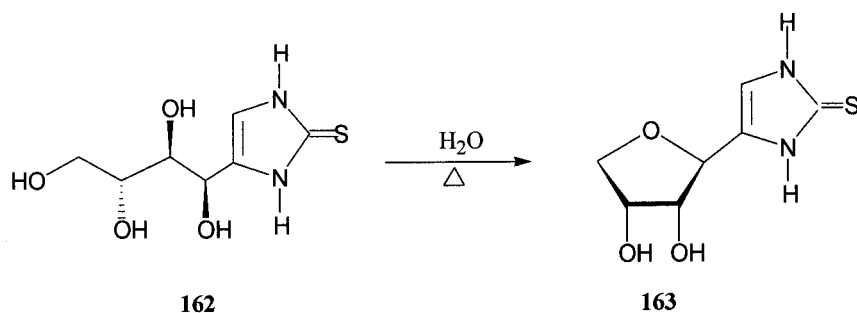
Los estudios sobre *C*-nucleósidos cíclicos de imidazolina-2-tionas se inician²⁵ en nuestro departamento con la obtención de 4-(β -D-eritrofuranosil)-4-imidazolina-2-tiona (**163**) por calentamiento en autoclave de una disolución acuosa de 4-(*D*-arabino-tetritol-1-il)-4-imidazolina-2-tiona (**162**) (Esquema 27).

Las anhidrizaciones de la cadena poliólica de polihidroxiálquil-imidazolina-2-tionas para formar los anómeros α y β de eritrofuranosilimidazolina-2-tiona se han llevado a cabo mediante catálisis ácida, usando diversas condiciones.²⁵⁻³⁰ La anhidrización de la cadena de *D*-arabino-tetritol-1-il se ha llevado a cabo:³¹

a) Calentando a reflujo con 0.1% de ácido sulfúrico acuoso. Se forma el anómero β casi exclusivamente.

b) Calentando a reflujo con ácido trifluoroacético etanólico al 2%. Se forma el anómero β casi exclusivamente

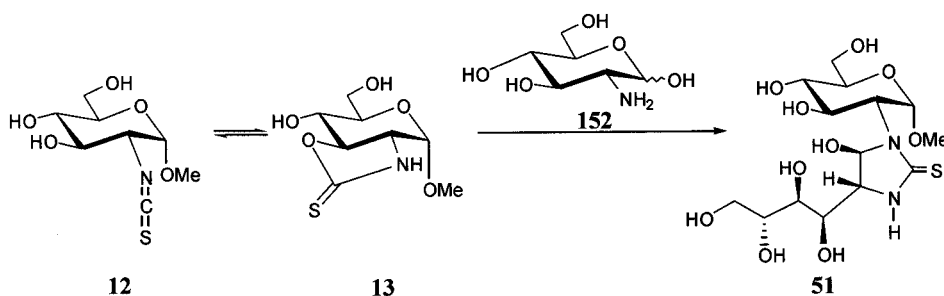
c) Dejando estar a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético anhidro. Se forman los dos anómeros en proporciones similares.



Esquema 27

5.2. Resultados y discusión.

La mezcla en equilibrio del isotiocianato **12** y del tiocarbamato **13** preparada³² a partir del metil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido³³ y tiofosgeno, como se indica en el apartado 7.3.2.1., se hace reaccionar con 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**152**) en agua a 40 °C. Tras 20 h de reacción se obtiene (4*R*,5*R*)-5-hidroxi-4-(tetritol-1-il) imidazolidina-2-tiona (**51**), pseudo *N*-nucleósido que es purificado por cromatografía en columna y cristalizado de MeOH, con un rendimiento del 72% (Esquema 28). El estereoisómero minoritario 5*S* no pudo ser aislado.

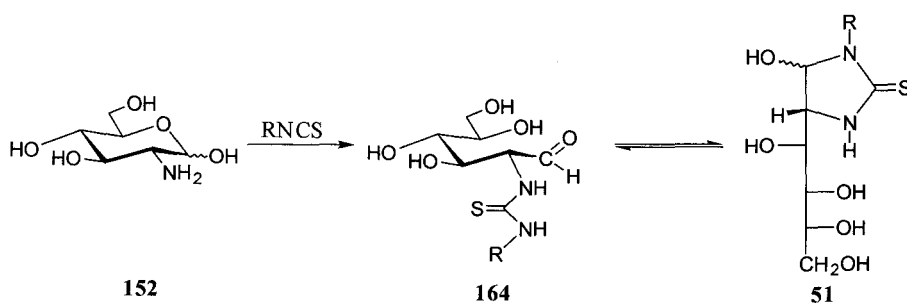


Esquema 28

La asignación de la configuración 5*R* se basa en la gran semejanza de los datos de ¹H- y ¹³C-RMN de **51** (Tablas 17 y 18) y los datos publicados para 5-hidroxiimidazolidinas semejantes.^{18,21} Los valores de δ y J descritos para (5*R*) y (5*S*)-5-hidroxi-4-

polihidroxiimidazolidinas, muestran diferencias significativas en los desplazamientos químicos de H-4 (~ 3.7 ppm para los isómeros *R* y ~ 4.25 ppm para los isómeros *S*), C-4 (~ 66.0 ppm para los isómeros *R* y ~ 60.0 ppm para los isómeros *S*), y en los valores de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ (1.3-2.3 Hz para los isómeros *R* y 6.2-6.8 Hz para los isómeros *S*). Los valores de desplazamiento químico de H-4, C-4 y de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ para **3** son de 3.79 ppm, 66.0 ppm y 1.4 Hz respectivamente, confirmando la configuración *5R*. El compuesto **51** en piridina no mostró una mutarrotación medible. Sin embargo, una pequeña proporción del isómero *5S* ($J_{4,5}$ 6.4 Hz, en D₂O) se detectó por ¹H-RMN tras disolver cristales del compuesto **51**. Tras 5 minutos en disolución, la relación *5R*:*5S* es de 98:2 en DMSO-*d*₆ y 95:5 en D₂O; tras 7 días en éste último disolvente, la relación experimentó un ligero cambio (93:7). Esos resultados indican un equilibrio entre los estereoisómeros *5R* y *5S*, desplazado hacia la forma *5R* debido quizás a la disposición *trans* entre el grupo hidroxilo y la cadena de tetritolilo. La formación de **51** fue monitorizada por ¹H-RMN en D₂O. Durante el transcurso de la reacción, no se observó cambio en la relación **13/12** (2.5:1) ni en la relación *5R*:*5S* de **51** (94:6).

La reacción del aminoazúcar y del azúcar isotiocianato, conduce a la 2-desoxi-2-3-tioureido-D-aldosa (**164**) que cicla espontáneamente a la 5-hidroxiimidazolidina-2-tiona quiral,¹⁸ siguiendo el modo de ciclación *5-exo-trig*, de acuerdo con las reglas de Baldwin³⁴ (Esquema 29). El alto grado de estereoselección observado en la reacción de glicosil isotiocianatos *O*-protegidos y D-glucosamina puede ser explicado asumiendo que se cumple la regla de Cram de control estérico de la inducción asimétrica.²¹



Esquema 29

Sugerimos el estado de transición indicado en la figura 5 para la ciclación de la tiourea intermedia, en el cual el grupo tioureido adopta una disposición perpendicular al plano que contiene al grupo carbonilo³⁵ y al enlace C-1-H-1. El ataque nucleofílico del NH (siguiendo la trayectoria de Burgi-Dunitz)³⁶ por la cara *si* del grupo carbonilo para dar el estereoisómero *5R* del compuesto **51** implica menor impedimento estérico que el ataque por la cara *re* debido a que en éste último hay interacción estérica entre el oxígeno carbonílico y el C-3 de la glucosamina. La alta estereoselectividad encontrada en la formación de **51**, comparada con la que se encuentra en la reacción de D-glucosamina con aril isotiocianatos,¹⁸ indica inducción asimétrica secundaria debida a la estereoquímica del α -D-glucopiránosido.

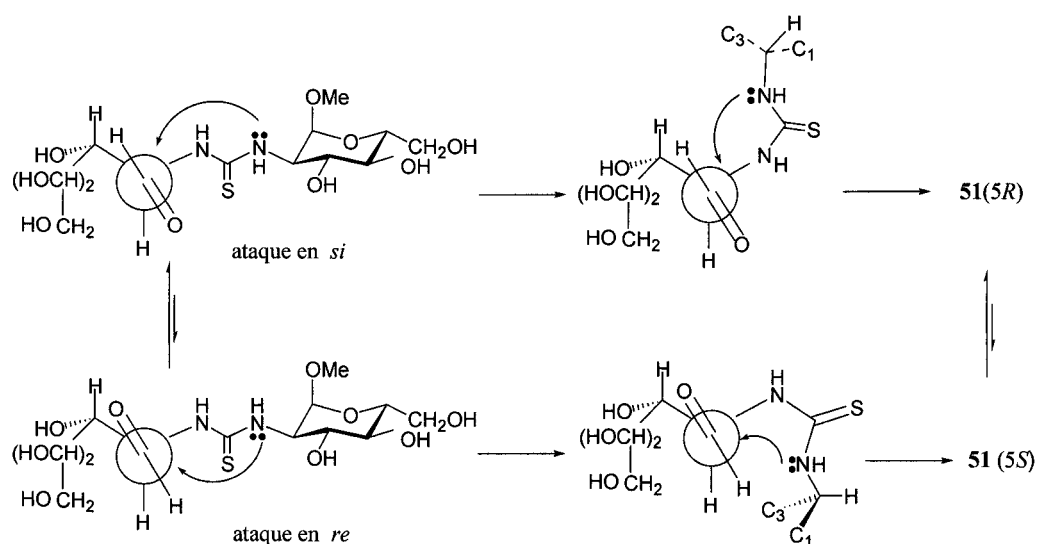
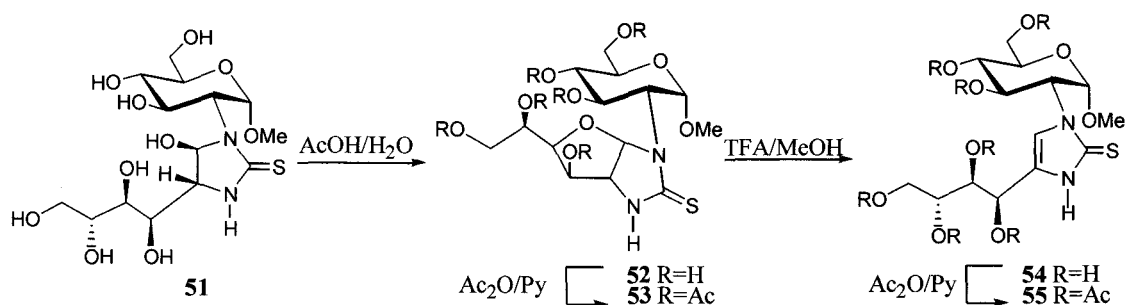


Figura 5

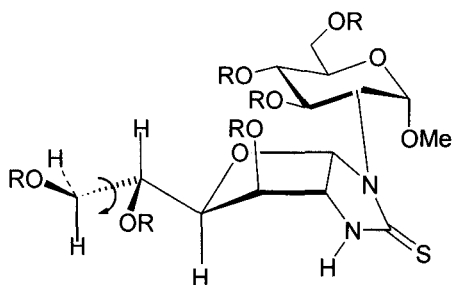
La ciclodeshidratación de **51** con ácido acético dio un rendimiento del 90% de glucofuranoimidazolidina-2-tiona **52** (Esquema 30). Por acetilación convencional de **52** se obtiene **53** con un rendimiento del 64%. Los espectros de ^1H -RMN de **52** y **53** mostraron una $J_{2,3} \sim 0.0$ Hz, característica de los protones 2,3-*trans*-relacionados en estructuras bicíclicas de tetrahydrofuranoimidazolidinas.^{15,21} La estructura furanoide de **53** está también apoyada por el valor de desplazamiento químico de H-4" (4.15 ppm), el cual presenta mayor

apantallamiento que los protones H-3" y H-5" (5.23 ppm). De acuerdo con los estudios conformacionales previos^{15,18} de glucofuranoimidazolidina-2-tionas, los valores de J para el anillo de furano en **52** y **53** indican la conformación E_4 (Fig.6) con los protones H-4" y H-5" en disposición *anti* ($J_{4'',5''}$ 8.6 y 9.1 Hz respectivamente).



Esquema 30

La cadena exocíclica de dihidroxietil presenta la flexibilidad habitual de final de cadena polihidroxiálquica (Fig. 6), mientras que el anillo glucopiranoide muestra conformación 4C_1 de silla no distorsionada.

Figura 6. Análisis conformacional de **52** y **53**

El pseudo-N-nucleósido de la imidazolina-2-tiona **54** fue preparado por tratamiento de **52** con ácido trifluoroacético en MeOH a temperatura ambiente y también por tratamiento de **51** con ácido acético acuoso, seguido de ácido trifluoroacético en MeOH, siendo el

rendimiento del 77% en el primer caso y del 73% en el segundo. El producto cristaliza en el mismo medio de reacción. La acetilación convencional de **54** dio un residuo que mostró en cromatografía de capa fina el tetra-*O*-acetil derivado **55** y su *N*-acetil derivado (de mayor R_F). El calentamiento de la mezcla en EtOH a 50 °C durante 4 h, provocó la desaparición del producto *N*-acetilado y **55** pudo obtenerse con un rendimiento del 81%. Los valores de desplazamiento químico de H-5 (Tabla 17), C-2, C-4 y C-5 (Tabla 18) de **54** y **55** apoyan la deshidratación de la 5-hidroxiimidazolidina con formación del anillo de imidazolina-2-tiona. Los valores de las constantes de acoplamiento vecinales de los protones de la cadena de *D*-arabino-tetraacetoxibutilo de **54** en solución acuosa y de **55** en cloroformo muestran que la cadena se encuentra en equilibrio entre la conformación plana *P* y la conformación ${}_3G^+$ (Fig.7). Esta última conformación está asociada a la flexibilidad del final de la cadena poliólica que ha sido descrita para otros compuestos con configuración *D*-arabino.³⁷

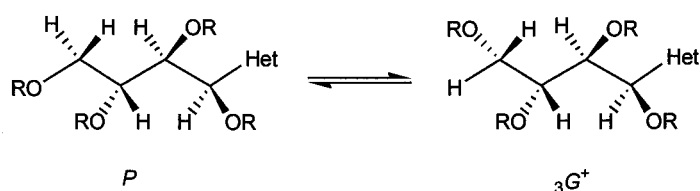


Figura 7

Se han realizado diferentes experimentos NOE sobre **54**. La irradiación del protón H-5 del heterociclo mostró un incremento en las señales correspondientes a H-3' (4%) del glicósido, H-1" (0.8%), y H-2" (0.6%) de la cadena poliólica, y la irradiación de H-3' también dio un 4% de incremento en la señal de H-5, de acuerdo con la conformación representada en la figura 8.

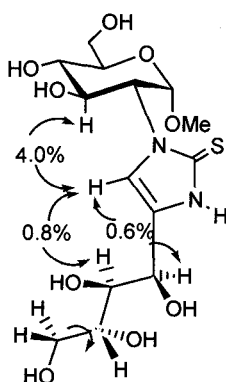
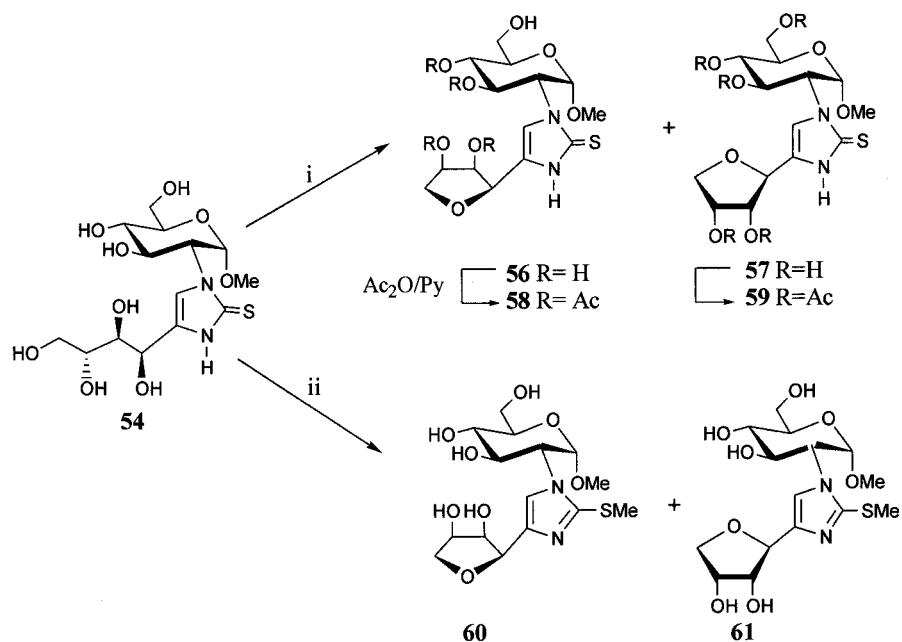


Figura 8. Estudio conformacional del compuesto **54** mediante experimentos NOE

El tratamiento de **54** con ácido trifluoroacético acuoso a 80 °C dio lugar a la ciclo-deshidratación 1,4 de la cadena polihidroxialquímica, con formación de los α y β -eritrofuranosil C-nucleósidos **56** y **57** (Esquema 31). Éstos fueron aislados cromatográficamente con un rendimiento del 11% para **56** y un 48% para **57** (relación 1:4). A pesar de la gran acidez del medio no se detectó hidrólisis en el metil glicósido. No se observan grandes cambios al comparar los datos de RMN (Tablas 17 y 18) de los anillos de glucopiranosilo y de imidazolina de **56** y **57** con los de **54**. La formación del anillo de eritrofuranosa origina apantallamiento en H-1'' (0.15 y 0.43 ppm) y desapantallamiento en H-2'' (0.50 y 0.36 ppm), H-3'' (0.55 y 0.43 ppm), C-1'' (~10.0 ppm) y C-4'' (~10.0 ppm). Los datos de ^1H -RMN están de acuerdo con los publicados para otros eritrofuranósidos,³⁰ aunque no hemos encontrado datos de ^{13}C -RMN. Las configuraciones anoméricas, α para **56** y β para **57**, fueron asignadas a partir de datos polarimétricos y de RMN. El anómero α **56** es dextrorrotatorio mientras que el anómero β **57** levorotatorio; el valor de $J_{1'',2''}$ es más pequeño para el anómero α (5.4 Hz) que para el β (8.1 Hz) y el protón anomérico aparece más desapantallado en el anómero α (4.83 ppm) que en el β (4.55 ppm), de acuerdo con los datos publicados para otros pares de anómeros de eritrofuranosil C-nucleósidos,³⁸ 4-tio-C-nucleósidos,³⁹ y para N- y C-ribofuranosil nucleósidos,⁴⁰ los cuales tienen rasgos estructurales parecidos a los eritrofuranósidos.



Esquema 31

Los experimentos NOE realizados en el compuesto **57** mostraron que el protón H-5 está próximo a H-3' y H-1'', de acuerdo con la conformación mayoritaria representada en la figura 9.

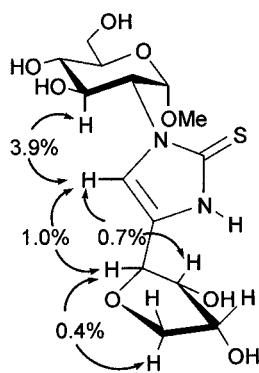


Figura 9

Se puede considerar que el plano del anillo de la imidazolina se encuentra aproximadamente perpendicular tanto al plano principal del anillo de D-glucopiranosilo como al anillo de eritrofuranosilo. Las constantes de acoplamiento vecinales muestran que el anillo de glucopiranosilo se encuentra en una conformación normal 4C_1 , y que el anillo de β -D-eritrofuranosilo de **57** está, como es frecuente,³⁹ en la conformación 2E (Fig. 10) de la zona sur del itinerario pseudorotacional con un valor de $J_{1'',2''}$ (8.1 Hz) correspondientes a los protones en disposición *anti*. Otras β -D-eritrofuranosilimidazolina-2-tionas (sustituidas en N-1⁴¹ o sustituida en ambos nitrógenos^{42,43}) estudiadas en estado sólido mediante difracción de rayos X, muestran conformaciones con ángulos de fase P entre 175 y 154° en torno a la conformación 2E con ángulo de fase de 162°.

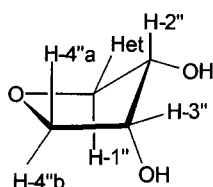


Figura 10. Conformación 2E del anillo de β -D-eritrofuranosilo de **57**

Para el anillo de α -D-eritrofuranosilo de **56** las constantes de acoplamiento vecinales corresponden a la conformación mayoritaria 2E (Fig. 11) (que es a su vez la conformación promedio a varias conformaciones), encontrada en estado sólido mediante difracción de rayos X de varios α -D-eritrofuranosil heterociclos.⁴⁴⁻⁴⁷

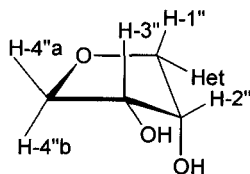


Figura 11. Conformación E_2 del anillo de α -D-eritrofuranosilo de **56**

El mecanismo de la ciclodeshidratación de **54** para dar **56** y **57** implica^{16,39} un carbocatión en C-1" (Fig. 12), estabilizado por el anillo de imidazolina, el cual sufre ataque nucleofílico del grupo hidroxilo en C-4" para dar el anómero α **56** (con retención de la configuración en C-1") o el anómero β **57** (con inversión de la configuración en C-1").

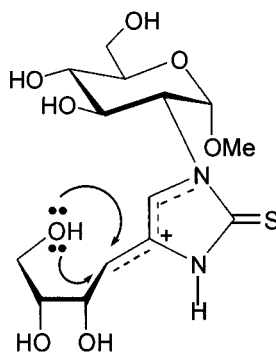


Figura 12

La acetilación de **56** y **57** con anhídrido acético y piridina dio los di-*O*-acetil derivados **58** y **59** respectivamente con un rendimiento del 81% en el primer caso y del 73% en el segundo. Ambos se obtienen como sirupos.

De manera similar a lo que ocurre al comparar **56** y **57**, el anómero α **58** es dextrorrotatorio mientras que el anómero β **59** es levorrotatorio; además el protón H-1" aparece más desapantallado y con menor $J_{1'',2''}$ en el anómero α (5.01 ppm y 5.4 Hz) que en el β (4.55 ppm y 7.4 Hz).

El tratamiento de **54** con ácido trifluoroacético en MeOH a reflujo durante 6 días da lugar a la ciclodeshidratación y *S*-metilación, formándose los *S*-metiltioimidazoles **60** y **61** de configuraciones α y β (Esquema 31), que fueron aislados cromatográficamente con un rendimiento del 9 y 61 % respectivamente. Durante el calentamiento a reflujo se observa la presencia de los productos **56** y **57** junto con los productos *S*-metilados **60** y **61**, siendo necesario prolongar el calentamiento hasta 6 días para la completa desaparición de los tioxoderivados. La *S*-metilación puede tener lugar mediante el ataque nucleofílico del azufre de la imidazolina-2-tiona sobre el MeOH protonado; no hemos encontrado antecedentes de

la *S*-metilación en medio ácido de polihidroalquil imidazolidina-2-tionas. A pesar del calentamiento prolongado en medio ácido, no se detectó epimerización en el C-1'. La carga parcial positiva en el N-1 del imidazol podría explicar esta estabilidad. En las imidazolina-2-tionas **56** y **57** esta carga procede de la participación de la forma resonante $N^+=C-S^-$ y en los 2-metiltioimidazoles **60** y **61** de la protonación del nitrógeno N-3 de carácter básico.

Las estructuras de **60** y **61** están basadas en datos de RMN (Tablas 17 y 18) y las configuraciones anoméricas fueron asignadas mediante datos espectroscópicos y polarimétricos. Así, **60** es fuertemente dextrorrotatorio ($+106^\circ$), mientras que **61** tiene una rotación específica de $+42^\circ$; el protón H-1" de **60** está más desapantallado que el mismo protón en **61** y el valor de $J_{1'',2''}$ es más pequeño en **60** que en **61**.

Tabla 17. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **51-61** (δ en ppm)

	H-5	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'a	H-6'b	H-1''	H-2''	H-3''	H-4''a	H-4''b	H-4''	H-5''	H-6''a	H-6''b
51^a	5.64	4.78	4.57	4.09	3.49	3.60	3.84	3.72	3.70	3.51	3.69	3.82	3.64		—	—	—
52^a	—	5.08	4.43	3.99	3.42	3.59	3.83	3.71	6.07	4.14	4.22	—	—	3.62	3.93	3.81	3.58
53^b	—	4.79	5.00	5.38	5.26	4.01	4.24	4.13	6.06	4.09	5.23	—	—	4.15	5.23	4.53	4.10
54^c	7.24	4.94	4.87	4.21	3.66	3.85	3.95	3.85	4.98	3.76	3.81	3.84	3.67		—	—	—
55^b	6.82	4.88	5.25	5.64	5.18	4.04	4.30	4.13	5.91	5.34	5.16	4.21	4.13		—	—	—
56^a	7.04	4.86	4.84	4.03	3.50	3.65	3.87	3.74	4.83	4.26	4.36	3.92	3.84		—	—	—
57^a	7.05	4.85	4.87	4.05	3.50	3.65	3.86	3.74	4.55	4.12	4.24	4.21	3.78		—	—	—
58^b	6.82	4.93	5.28	5.61	5.20	4.04	4.29	4.13	5.01	5.47	5.47	4.10	4.04		—	—	—
59^b	6.82	4.94	5.25	5.65	5.20	4.04	4.30	4.12	4.78	5.20	5.43	4.37	3.94		—	—	—
60^c	7.51	4.94	4.50	4.22	3.65	3.87	3.97	3.87	5.05	4.46	4.56	4.14	3.93		—	—	—
61^c	7.73	4.86	4.57	4.16	3.58		← 3.77 →		4.71	4.30	4.34	4.24	3.86		—	—	—

^aEn MeOH-*d*₄, ^ben CDCl₃, ^cen D₂O.

Tabla 17 (continuación). Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **51-61** (J en Hz)

	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'a}$	$J_{3',4'b}$	$4'a, 4'b$	$J_{3'',4''}$	$J_{4'',5''}$	$J_{5'',6''a}$	$J_{5'',6''b}$	$J_{6''a,6''b}$
51^a	3.4	11.2	8.7	9.9	2.4	5.6	11.9		8.6	—	—	—	—	—	—	—	—
52^a	3.2	11.2	8.5	9.9	2.3	5.5	11.9	6.6	0.0	—	—	—	2.5	8.6	3.3	6.8	11.4
53^b	2.7	10.8	9.2	10.1	4.7	4.6	12.4	6.0	0	—	—	—	2.9	9.1	2.2	5.2	12.4
54^c	3.5	11.1	8.8	—	—	—	—	2.7	7.9	2.6	5.8	11.6	—	—	—	—	—
55^b	3.4	11.5	9.0	10.2	4.6	2.4	12.5	—	8.3	2.8	5.1	12.5	—	—	—	—	—
56^a	3.4		8.7	9.9	2.3	5.6	12.0	5.4		5.6	4.6	9.1	—	—	—	—	—
57^a	3.4	10.3	8.6	9.9	2.3	—	12.0	8.1	4.7	4.4	1.9	9.5	—	—	—	—	—
58^b	3.4	11.4	9.0	10.2	4.6	2.3	12.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
59^b	3.4	11.5	9.0	10.2	4.6	2.3	12.4	7.4	3.2	5.0	3.2	10.5	—	—	—	—	—
60^c	3.4	10.7	8.8	9.2	—	—	—	5.2	4.8	6.1	5.1	9.4	—	—	—	—	—
61^c	3.3	10.7	8.9	vvv	—	—	—	7.7	4.6	3.9	—	10.2	—	—	—	—	—

^aEn MeOH- d_4 , ^ben CDCl_3 , ^cen D_2O .

Tabla 18. Datos de ^{13}C -RMN de los compuestos **51-61** (δ en ppm)

	C-4	C-5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-1''	C-2''	C-3''	C-4''	C-5''	C-6''	CS
51^a	66.0	85.5	100.4	61.0	71.7	71.9	74.1	62.7	71.0	72.2	72.5	65.0	—	—	184.0
52^a	—	—	99.4	61.1	70.5	73.3	73.5	62.8	92.6	67.1	76.2	81.0	70.5	66.0	178.0
53^b	—	—	98.3	57.4	74.5	68.3	67.6	62.1	91.7	63.1	69.8	75.8	67.6	62.9	184.6
54^c	130.9	116.6	98.5	60.9	71.5	71.7	73.2	61.9	65.9	74.1	72.2	64.0	—	—	160.0
55^b	122.9	115.3	96.9	57.2	68.9	69.0	67.6	61.8	64.3	70.4	68.3	61.4	—	—	163.7
56^a	126.8	118.0	98.9	61.4	71.9	72.7	74.0	62.7	75.7	73.9	72.9	73.1	—	—	162.8
57^a	128.2	117.3	98.8	61.3	71.7	72.6	74.0	62.6	76.0	76.7	72.2	74.4	—	—	163.6
58^b	122.7	116.2	97.0	57.3	69.1	69.0	67.5	61.8	72.3	72.0	71.6	69.6	—	—	164.0
59^b	125.1	114.8	97.0	57.2	69.0	74.0	67.5	61.8	73.4	69.0	71.0	71.0	—	—	163.5
60^c	138.4	121.2	99.3	61.5	72.1	71.5	73.1	61.9	78.2	73.1	72.9	72.7	—	—	145.7
61^c	136.5	120.5	97.8	60.9	70.8	70.2	71.9	60.6	75.4	75.4	71.0	73.0	—	—	145.2

^a En MeOH- d_4 , ^b en CDCl_3 , ^c en D_2O .

5.3. Bibliografía.

1. D.N. Hurin y M. Okabe, *Chem. Rev.*, 92 (1992) 1745-1768.
2. T.S. Lin, M.Z. Luo, M.C. Liu, Y.L. Zhu, E. Gullen, G.E. Dutschman e Y.C. Cheng, *J. Med. Chem.*, 39 (1996) 1757-1759.
3. T. R. Webb, H. Mitsuya y S. Broder, *J. Med. Chem.*, 31 (1988) 1475-1479 y referencias contenidas.
4. L.W. Hertel, J.S. Kroin, C.S. Grossman, G.B. Grindley, A.F. Dorr, A.M.V. Storiolo, W. Plunkett, V. Ghandi y P. Huang, *A.C.S. Symp.Ser.*, 639 (1996) 265, *Chem Abstr.* 1996,125, 301-455.
5. H. Mitsuya y S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 83 (1986) 1911.
6. H. Mitsuya, K.J. Weinhold, P.A.Furman, M.H.St. Clair, S.N. Lehrman, R.C. Gallo, D. Bolognesi, D.W. Barry y S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 82 (1985) 7096.
7. J.W. Beach, L.S. Jeong, A.J. Alves, D. Pohl, H.O. Kim, C.N. Chang, S.L. Dong, R.F. Schinazi, Y.C. Cheng y C.K. Chu, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 2217-2219.
8. T.S. Lin, M.Z. Luo, M.C. Liu, S.B. Pai, G.E. Dutschman e Y.C. Cheng, *J. Med. Chem.*, 37 (1994) 798-803.
9. S. Omoto, T. Shomura, H. Suzuki, S. Inouye, *J. Antibiotic*, 32 (1979) 436-441.
10. T. Yasuzawa, M. Yoshida, M. Ichinmura, K. Shirahata y H. Sano, *J. Antibiotic*, 40 (1987) 727-731.
11. M. Nakajima, K. Itoi, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindou, T. Honma, M. Toujigamori y T. Haneishi, *J. Antibiotic*, 44 (1991) 293-300.
12. H. Sano, S. Mio, J. Kitagawa, M. Shindou, T. Honma y S. Sugai, *Tetrahedron*, 46 (1995) 12563-12572.
13. E. Ösz, E. Sós, L. Somsák, L. Szilágyi y Z. Dinya, *Tetrahedron*, 53 (1997) 5813-5824.
14. F. García González, J. Fernández-Bolaños y F.J. López Aparicio, *ACS Symp. Ser.*, 39 (1976) 207-226.
15. J. Fuentes Mota, J.F. Fernández García-Hierro, P. Areces Bravo, F. Rebolledo Vicente y J.A. Gálbis Pérez, *Nucleosides Nucleotides* 7 (1988) 457-477.

16. J.A. Gálbis Pérez, P. Areces Bravo, F. Rebolledo Vicente, J.I. Fernández García-Hierro y J. Fuentes Mota, *Carbohydr. Res.*, 176 (1988) 97-106.
17. M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jiménez, J.C. Palacios, G. Silvero y C. Valencia, *Tetrahedron*, 55 (1999) 4377-4400.
18. J. Fernández-Bolaños Gúzman, S. García Rodríguez, J. Fernández-Bolaños, M.J. Diáñez y A. López-Castro, *Carbohydr. Res.*, 210 (1991) 125-143.
19. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jiménez, J.C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, 50 (1994) 3273-3296.
20. J.G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, O. López, I. Robina y J. Fuentes, *Tetrahedron:Asymmetry*, 10 (1999) 3011-3023.
21. J. Fuentes, J.L. Molina, D. Olano y M.A. Pradera, *Tetrahedron:Asymmetry*, 7 (1996) 203-218.
- 22.a) F. García González, J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes y M.A. Pradera, *Carbohydr. Res.*, 26 (1973) 427-430. b) F. García González, J. Fernández-Bolaños y J. Fuentes, *Carbohydr. Res.*, 22 (1972) 436-440.
23. a) J. Fernández-Bolaños, M. Trujillo Puez-Lanzac, J. Fuentes y A. Cert Ventulá, *Carbohydr. Res.*, 143 (1985) 260-265. b) J. Fernández-Bolaños, M. Trujillo Puez-Lanzac, J. Fuentes y A. Cert Ventulá, *An. Quím.*, 82 (1986) 260-262.
24. C. Gash, M.A. Pradera, B.A.B. Salameh, J.L. Molina y J. Fuentes, *Tetrahedron:Asymmetry*, 11 (2000) 435-452.
25. J. Fernández-Bolaños, M. Reppeto Jiménez, J. Fuentes y M.J. Martín Calero, *An. Fís. Quím.*, 69 (1973) 771-774.
26. J. Fernández-Bolaños y J. Fuentes Mota, *An. Quím.*, 72 (1976) 79-80.
27. J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes Mota, I. Barragán Pérez y M.A. Pradera de Fuentes, *An. Quím.*, 74 (1978) 336-338.
28. J. Fuentes, M.A. Pradera y D. Gavilán, *An. Quím.*, 73 (1977) 1356.
29. J. M.^a M. Trujillo Pérez-Lanzac. Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, Mayo 1983
30. Trabajo de tesina de Inmaculada. J. Fernández-Bolaños, I. Robina Ramírez, F. Zamora Mata, F. Benárquez Fonseca y J. Fuentes Mota, *An. Quím.*, 82c (1986) 211-215.

31. J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes Mota y J. Fernández-Bolaños Guzmán, *An. Quím.*, 79 (1983) 345-349.
32. J.G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, I. Robina y J. Fuentes, *Carbohydr. Lett.* 3 (1999) 239-246.
33. C.F. Gibbs, L. Hough y A.C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, 1 (1965) 290-296.
34. J.E. Baldwin, *J. Chem. Commun.*, (1976)734-741.
35. (a) H.B. Bürgi, J.D. Dunitz, J.M. Lehn y G. Wipff, *Tetrahedron*, 30 (1974) 1563-1572.
(b) E.P. Lodge y C.H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 2819-2820.
36. E.P. Lodge y C.H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 3353-3361.
37. M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, *Carbohydr. Res.* 87 (1980) 71-86.
38. J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes Mota y J. Fernández-Bolaños Gúzman *An. Quím.* 79 (1983) 345-349.
39. J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes Mota y J. Fernández-Bolaños Gúzman, *Carbohydr. Res.*, 173 (1988) 17-31.
40. C.K.Chu, F.M. El Kabbani y B.B. Thompson, *Nucleosides Nucleotides*, 3 (1984) 1-31.
41. A. Conde, E. Moreno y R. Márquez, *Acta Cryst.*, B31 (1975) 648-652.
42. I. Barragán, F. López-Castro y R. Marquez, *Acta Cryst.*, B34 (1978) 295-298.
43. A. Criado, A. Conde y R. Márquez, *Acta Cryst.*, C39 (1983) 122-125.
44. S. Pérez Garrido, A. Conde y R. Márquez, *Acta Cryst.*, B30 (1974) 2348-2352.
45. I. Barragán, A. López-Castro y R. Márquez, *Acta Cryst.*, B33 (1977) 2244-2248.
46. M. Millán, C.F. Conde, A. Conde y R. Márquez, *Acta Cryst.*, C39 (1983) 120-122.
47. A. Criado, A. Conde y R. Márquez, *Acta Cryst.*, C41 (1985) 1215-1217.

6. ESTUDIOS DE INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

6. ESTUDIOS DE INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

6.1. Introducción y antecedentes.

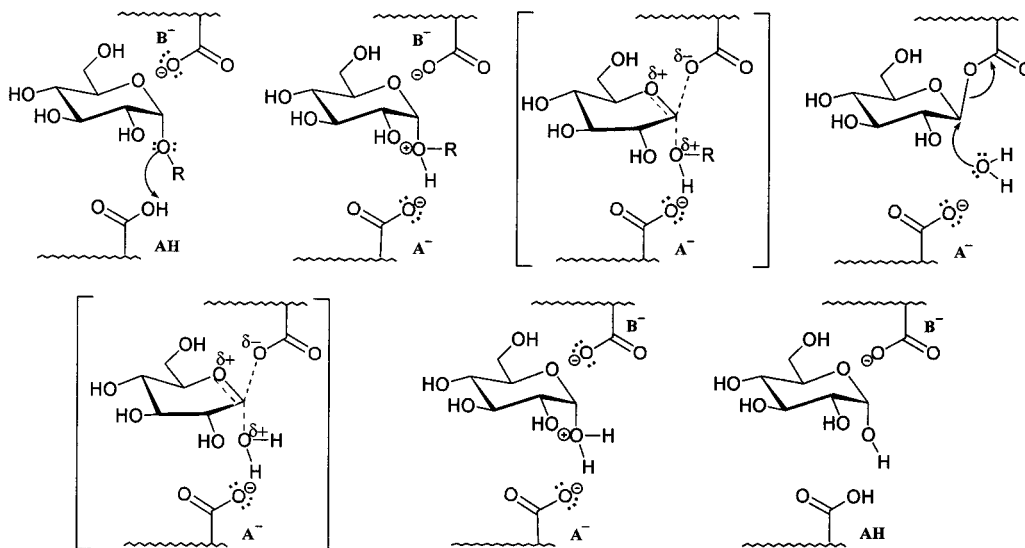
Las glicosidasas son una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace glicosídico de carbohidratos. Tienen gran importancia en numerosos procesos biológicos, por ejemplo en la digestión, donde enzimas como la amilasa, la maltasa y la lactasa son responsables de la degradación de polisacáridos y oligosacáridos a monosacáridos que pueden ser absorbidos por la sangre. Además, la deficiencia de estas enzimas da lugar a ciertas enfermedades:^{1,2} genéticas (esfingolipidasas), enfermedad de Gaucher (β -glucosidasas) y enfermedad de Tay-Sachs (β -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.²⁻⁴ También son importantes en otro gran número de aplicaciones,⁵ particularmente biotecnológicas, como la degradación enzimática de celulosa o el uso de xilanasas en los procesos de blanqueo de la madera.

Las enzimas se clasifican atendiendo a su modo de acción en *exoglicosidasas* que atacan el extremo no reductor de un oligo o polisacárido y *endoglicosidasas* que actúan en otro lugar de la cadena oligo o polisacáridica.

Las glicosidasas también se pueden dividir en *enzimas de inversión*, cuando hidrolizan el enlace glicosídico con una inversión neta de la configuración y en *enzimas de retención*, cuando originan una retención neta de la configuración anomérica, lo que generalmente ocurre después de una doble inversión.

Los mecanismos de hidrólisis enzimática han sido estudiados en detalle 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. Este estudio ofrece información acerca del sitio activo de la enzima así como ayuda en el diseño y la búsqueda de nuevos fármacos.

El mecanismo de hidrólisis de enlaces glicosídicos catalizado por enzimas fue propuesto por primera vez por Koshland⁶ (1953). Un mecanismo aceptado actualmente para las enzimas de retención se muestra en el esquema 32.



Esquema 32. Mecanismo de hidrólisis de enzimas de retención.

En el caso de las enzimas de inversión se cree que el mecanismo se da mediante un sólo proceso de inversión en el que una molécula de agua efectúa el desplazamiento directo del centro anomérico.

En ambos mecanismos intervienen un par de grupos carboxilos de los aminoácidos glutámico y/o aspártico. Con enzimas de inversión, un residuo actúa como ácido y el otro como base, mientras que con enzimas de retención uno actúa primero como ácido y después como base, mientras que el otro lo hace primero como nucleófilo y después como grupo saliente. En ambas clases de enzimas, la hidrólisis transcurre a través de un estado de transición con un marcado carácter de oxocarbonio, mostrándose la máxima actividad enzimática en una región de pH en donde un grupo carboxilo está protonado, mientras que el otro está ionizado.⁷

Al diseñar inhibidores de glicosidasas se buscan moléculas que presenten analogía estructural con productos naturales^{8,9} que hayan demostrado 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 plana¹⁰ con forma de semisilla o sobre como por ejemplo lactonas, amidinas y pirrolidinas, que imitan al ion oxocarbenio.

Los compuestos no planos,¹¹ 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 al sustrato.

6.2. Resultados y discusión.

Se ha realizado un estudio de la capacidad inhibidora de derivados de la 4-tiogalactosamina **5** y de su α -metilglucósido **10**, de los tiocarbamatos **13** y **18** en equilibrio con sus isotiocianatos **12** y **17**, de las tioureas derivadas del α -metilglucósido sin sustituir en N-3 **24**, portando en N-3 el grupo butilo **25**, el grupo *p*-tolil **27**, el grupo 2-sulfoetilo **28**, el grupo carboximetilo **29**, del derivado de la tiohidantoína **31**, de las tioureas simétricas de configuración α,α **35**, α,β **36** y β,β **37** y del derivado de la imidazolina-2-tiona **54**.

Los 23 enzimas comerciales empleados en el estudio (Oxford Glycosystem, Sigma Chemical Co.o Boehringer Mannheim) fueron α -L-fucosidasas (de epididimo de buey), α -galactosidasas (de granos de café, *Aspergillus niger* y *Escherichia coli*), β -galactosidasas (de *Escherichia coli*, hígado de buey, *Aspergillus niger*, *Aspergillus Orizae* y "jack beans"), α -glucosidasas (maltasa de levadura y maltasa de arroz), amiloglucosidasas (de *Aspergillus niger* y *Rhizopus mold*), β -glucosidasas (de almendra y *Caldocellum saccharolyticum*), α -manosidasas (de "jack bean" y almendra), β -manosidasa (de *Helix pomatia*), α -N-

acetilgalactosaminidasa (de hígado de pollo), β -*N*-acetilglucosaminidasas (de "jack bean", epididimo de buey A y epididimo de buey B).

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

Las enzimas fueron tratadas siguiendo el método descrito por Saul y col¹² con el *p*-nitrofenilglicósido apropiado (Sigma). El ensayo típico enzimático (volumen final 0.1 mL) contiene entre 0,01 y 0.05 U/mL de la enzima (1U= unidad de enzima que libera 1 μ mol de glicósido por minuto del *p*-nitrofenilglicósido) y una disolución acuosa de 5 mM del *p*-nitrofenilglicósido apropiado tamponado al pH óptimo de la enzima.

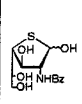
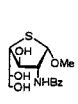
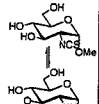
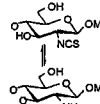
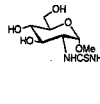
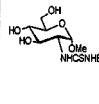
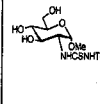
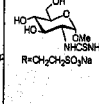
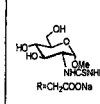
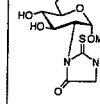
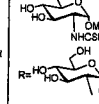
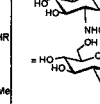
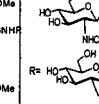
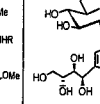
La enzima y el inhibidor fueron preincubados durante 5 minutos a temperatura ambiente y la reacción empezó tras la adición del sustrato. Después de 20 minutos de incubación a 37 °C (45 °C para las amiloglucosidasas), la reacción se detuvo por adición de 0.25 mL de disolución tampón 0.2 M de borato a 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.

Los compuestos **12/13**, **24**, **25**, **27**, **28**, **29** y **31** presentan actividad inhibidora frente a las β -glucosidasas de almendras y de *Caldocellum saccharolyticum* y frente a amiloglucosidasas de *Aspergillus niger* y *Rhizopus mold* (Tabla 19). Los derivados de la 4-tiogalactosamina **5** y **10**, y la tiourea simétrica derivada de los β -D-glucopiranosidos **37** no muestran actividad frente a ninguna de las 23 enzimas estudiadas.

La tiourea que presenta mayor actividad es la 3-*N*-*p*-toliltiourea **27**, 51% de inhibición frente a la β -glucosidasa de almendra. Recientemente se ha descrito¹³ el aumento de la actividad inhibidora frente a β -glucosidasas de almendras en derivados de 2-amino-2-desoxi-1-tio- β -D-glucopiranosidos al incorporar grupos arilos sobre los grupos 1-tio y 2-amino.

Por otro lado, la tiourea pseudodisacarídica simétrica α -OMeGlc(2 \rightarrow 2) α -OMeGlc **35** presenta una actividad inhibidora nula frente a β -glucosidasas de almendras y *Caldocellum saccharolyticum*, pequeña frente a amiloglucosidasas de *Aspergillus niger* (11%) y *Rhizopus mold* (30%) y una marcada actividad frente a α -glucosidasa de levadura de pan (60%). También son activas frente a α -glucosidasa de levadura de pan, los compuestos en equilibrio

Tabla 19. Actividad inhibitoria de varios compuestos sintetizados en esta tesis a concentración 1mM frente a las enzimas que se indican.

Compuestos														
	5	10	12/13	17/18	24	25	27	28	29	31	35	36	37	54
β-glucosidasas de almendras	0	0	31%	0	42%	28%	51%	39%	37%	25%	0	0	0	0
β-glucosidasas de <i>Caldocellum saccharolyticum</i>	0	0	34%	0	42%	30%	42%	42%	37%	35%	0	0	0	0
Amiloglucosidasa de <i>Aspergillus niger</i>	0	0	7%	0	22%	14%	18%	27%	20%	10%	11%	0	0	0
Amiloglucosidasa de <i>Rhizopus mold</i>	0	0	21%	0	23%	25%	21%	28%	30%	26%	30%	0	0	0
α-glucosidasa de levadura de pan	0	0	0	32%	0	0	0	0	0	0	60%	40%	0	50%
β-galactosidasa de hígado de buey	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33%	0	0

17/18 (32%), la tiourea mixta α,β **36** (40%) y la imidazolina-2-tiona **54** (50%). Lo que tienen en común **36**, **37** y **54** es la unidad de α -D-glucopiranosido, un grupo tioureido sobre C-2 o un anillo de imidazolina que se puede considerar una tiourea cíclica y un resto que contiene grupos hidroxilos: la unidad de α o β -D-glucopiranosido o la cadena polihidroxilada.

Por el contrario, la tiourea simétrica β -OMeGlc (2 \rightarrow 2) β -OMeGlc es inactiva frente a esta enzima al carecer de la unidad de α -D-glucopiranosido. Curiosamente el isotiocianato **17** en equilibrio con el carbamato **18** presentan cierta actividad frente a α -glucosidasa de levadura de pan a pesar de su configuración β .

Por último, frente a β -galactosidasa de hígado de buey el único compuesto de los analizados que dio actividad fue la tiourea mixta α,β **36** (33%).

6.3. Bibliografía

1. R.A. Dwek, *Chem.Rev.*,96 (1996) 683-
2. T. Kolter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 18(1997) 1995-
3. a) A. Varki, *Glycobiology*, 3 (1997) 97-130;b) P.P. Croker, T. Feizi, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 6 (1996) 697-691;c) K.W. Moremen, R.B. Trimble y A. Herscovics, *Glycobiology*, 4 (1994) 1113-1125; d) A. Lal, P. Panng, S. Kalelkar, P.A. Romero y K. W. Moremen, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 8 (1998) 981-995 y referencias contenidas
4. a) M. Hendrix, C-H. Wong, *Pure Appl. Chem.*, 68 (1996) 2081-2087; b) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, 29 (1996) 340-347; c) F. Lapierre, K. Holme, C. Lam, R.J. Tressler, N. Storm, J. Wee, R. J. Stack, J. Castellot, y D.J. Tyrell, *Glycobiology*, 6 (1996) 355-366; d) M. Bols, *Acc. Chem. Res.*, 31 (1998) 1-8; e) M. Izumi, Y. Shuhara e Y. Ichikawa, *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 4811-4816 y referencias contenidas.
5. Ullmanns, *Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH 1987 vol. A9, pp. 341-530.
6. D.E. Koshland, *Biol. Rev.*, 28 (1953) 416-430.
7. S.G. Withers, *Pure Appl. Chem.*, 67 (1995) 1673-
8. T.D. Heightman, A.T. Vasella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 38, (1999) 750-770 y referencias contenidas.
9. A. Brandi, S. Cicchi, F.M. Cordero, B. Frignoli, A. Goti, S. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 6806-6812.
10. a) B. Ganem, G. Papandreou, *J. Am. Soc.*, 113 (1991) 8984-8985; b)G. Papandreou, M.K. Tong, B. Ganem, *J. Am. Soc.*, 115 (1993) 11682-11690; c) M.K. Tong, G. Papandreou, B. Ganem, *J. Am. Soc.*, 112 (1990) 6137-6139; d)R. Hoos, A.B. Naughton, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, 76 (1993) 1802-1807; e) R. Hoos, A.B. Naughton, W. Thiel, A. Vasella, W. Weber, K. Rupitz y S. G. Withers, *Helv. Chim. Acta*, 76 (1993) 2666-2686; f) A.K. Grover, D.D. MAcMurchie y R.J. Cushley, *Biochim. Biophys. Acta*, 482 (1977) 98-108; g) J.J. Distler y G.W. Jourdian, *Biochim. Biophys. Acta*, 178 (1977) 631-643.
11. a) G. Legler y E. Bieberich, *Arch. Biochem. Biophys.*, 260 (1988) 437-442; b) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 48 (1990) 333-335; c) Y. Ichikawa, Y. Igarashi, M. Ichikawa y Y. Suhara, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 3007-3018; d) G. Legler, y S. Pohl,

Carbohydr. Res., 155 (1986) 119-129; e) Y. Ichikawa y Y. Igarashi, *Tetrahedron Lett*, 36 (1995) 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.*, 304 (1997) 173-178.

12. R. Saul, J.P. Chambers, R.J. Molyneux, A.D. Elbein, *Arch. Biochem. Biophys.* 221 (1983) 593-.

13. I. Robina, S. Gómez-Bujedo, J.G. Fernández Bolaños, L. del Pozo, R. Demange, S. Picasso y P. Vogel, *Carbohydr. Lett.*, 3 (2000) 389-396.

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 no están corregidos.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona), el Instituto de Investigaciones Químicas de la Cartuja (Sevilla) y la Sección de Microanálisis del Instituto de Química General del C.S.I.C. (Madrid).

La **cromatografía analítica en capa fina (CCF)** se ha realizado con fines cualitativos utilizando láminas de aluminio prefabricadas para cromatografía en capa fina de gel de sílice (Merck 60 F₂₅₄) de 0.2 mm de espesor. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso y como reveladores H₂SO₄ etanólico al 10% y luz ultravioleta de longitud de onda de 254 nm.

Para la **cromatografía preparativa** se han utilizado placas cromatográficas de gel de sílice (Merck 60 F₂₅₄) de espesor 1 mm, y para la **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 una columna (Pharmacia) de 2.6 x 42 cm. El eluyente utilizado es H₂O-MeOH 1:1 con un flujo de 6-8 mL/h controlado por una bomba peristáltica (Pharmacia LKB P-1). Las muestras se han disuelto en el mismo eluyente y recogido en fracciones de 5 mL en un colector automático.

La **rotación óptica** se ha medido en un espectropolarímetro Perkin-Elmer modelo 241 MC, empleando la línea de emisión del sodio (λ 598 nm) en celdas de 1 cm y 1 dm y como disolventes los que se indican en cada caso.

Los **espectros de absorción de IR** se han registrado en un espectrofotómetro FT-IR Bomem MB-120 y en un Perkin-Elmer 1760 X. Las muestras se prepararon en película o en pastillas de KBr

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han registrado en espectrómetros Bruker AMX 300 y Bruker AMX 500. Se han empleado como disolventes CDCl_3 , D_2O , $\text{DMSO}-d_6$ y $\text{MeOH}-d_4$. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el tetrametilsilano ($\delta=0$) o calibrando respecto a las señales del disolvente, y los valores de constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Los espectros se calibraron usando las señales del disolvente o el tetrametilsilano como referencias internas.

La asignación de las señales de ^1H RMN se ha facilitado mediante experiencias de intercambio con deuterio y por experimentos de correlación homonuclear 2D COSY (Correlated Spectroscopy). La asignación de las señales de ^{13}C RMN se completó mediante el empleo de técnicas de correlación heteronuclear 2D HETCOR (Heteronuclear Correlation Spectroscopy).

Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), s.a.(singulete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete).

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 Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 100 μA ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 3 ó 10 s/dec respectivamente.

- Ionización por bombardeo con átomos rápidos (FAB, Fast Atom Bombardment). El gas empleado fue argon o xenon. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón del gas; 1 μA , $2 \cdot 10^{-4}$ mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 3 ó 10 s/dec. respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico.

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

Equipo Micromass AutoSpeQ:

- FAB-LSIMS (FAB-Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (35 kV y 2 μA) con sonda de muestra y fuente de FAB. Voltaje acelerador de 8 kV, $2 \cdot 10^{-4}$ mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG-400, 600, 900 y 1000.

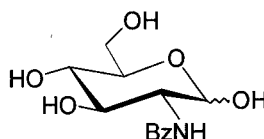
- Ionización química (CI, Chemical Ionization) a 150 eV, usando como gas reactivo metano e isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de 500 μA , voltaje acelerador de 8 kV, resolución 10000 (definición del 5 % de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

7.2. MATERIAS PRIMAS

7.2. MATERIAS PRIMAS

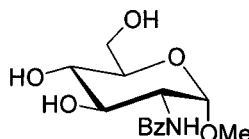
7.2.1. Síntesis de productos descritos

7.2.1.1. 2-Benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranososa (165).



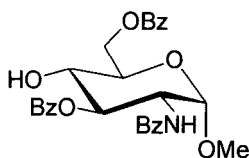
A una suspensión de hidrocloreuro de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**122**) (15 g, 69.56 mmol) y NaHCO_3 (12.85 g, 153.032 mmol) en agua (60 mL), se añade gradualmente cloruro de benzoílo (9.3 mL, 78 mmol) con agitación a t.a. El producto comienza a cristalizar rápidamente en el medio de reacción y se completa en la nevera. Se filtra el sólido, se lava con agua fría hasta pH 6-7 y éter. Rend.: 15.27 g, 77%; p.f. 199-201 °C. Preparado por Inouye y col.¹ utilizando anhídrido benzoico, p.f. 204-206 °C.

7.2.1.2. Metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (108).



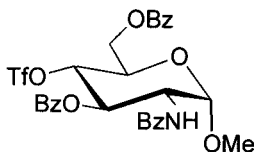
Se prepara según el método descrito por Gibbs y col.² A una disolución de 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranososa (**165**) (8.29 g, 29.26 mmol) en MeOH (100 mL), se añade resina Amberlita IR-120 (H^+) (18 g). La reacción se agita a reflujo durante 20 h. Se filtra la resina y se lava con MeOH caliente. El filtrado se concentra a mitad de volumen, cristalizando el producto. Las aguas madres vuelven a tratarse con la misma resina a reflujo durante otras 20 h, dando una segunda cosecha. Rend.: 6.35 g, 73%.

7.2.1.3. Metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**90**).



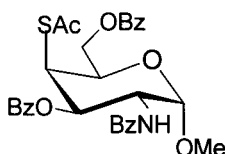
Se prepara según el método descrito por Richardson.³ A una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (10 g, 33.64 mmol) en Py (42 mL) a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade cloruro de benzoílo (7.77 mL, 64.75 mmol) en pequeñas porciones durante 20 minutos. La agitación se mantiene a esa temperatura durante 2 h más. Se lleva gradualmente a t.a., se vierte en agua-hielo y el producto se extrae con éter. La fase orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO_3 acuoso saturado y agua, se seca (MgSO_4) y se concentra a sequedad. Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:2). Rend.: 7.10 g, 42%

7.2.1.4. Metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi-4-*O*-trifluorometanosulfonil- α -D-glucopiranosido (**91**).



Se prepara según el método descrito por García Rodríguez.^{4,5} A una disolución agitada de anhídrido trifluorometanosulfónico (2 mL) en CH_2Cl_2 (20 mL) a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade piridina (2 mL; 24.7 mmol) diluída con CH_2Cl_2 (1 mL), seguida de una disolución de metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**90**) (3.1 g; 6.1 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL). Después de 30 minutos a esa temperatura, el medio se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con HCl 2N, NaHCO_3 acuoso saturado y agua, se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra a sequedad. Se obtiene **91** (3.4 g, 87%) que es usado para la siguiente etapa de síntesis.

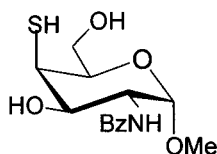
7.2.1.5. Metil 4-S-acetil-2-benzamido-3,6-di-O-benzoil-2-desoxi-4-tio- α -D-galactopiranosido (92).



a) A partir de **91**, se prepara según el método descrito por García Rodríguez.^{4,5} A una disolución del crudo de la reacción anterior (**91**) (3.1 g; 4.86 mmol) en butanona (40 mL) se añade tioacetato potásico (1.04 g; 9.1 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 h. El medio de reacción se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad. El producto cristaliza de EtOH. Rend.: 2.1 g, 77%; p.f. 182-184°.

b) A partir de **2**, se prepara por el método puesto a punto en esta Tesis.⁵ Una suspensión de **2** (93 mg, 0.17 mmol) y zinc en polvo (93 mg) en ácido acético glacial (1 mL) y anhídrido acético (1 mL) se calienta a 110 °C bajo atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla se vierte en agua-hielo, se hacen extracciones con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃, agua, se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 160:1). Rend.: 51 mg, 53%.

7.2.1.6. Metil 2-benzamido-2-desoxi-4-tio- α -D-galactopiranosido (93).

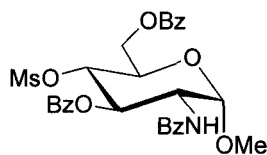


a) A partir de **92**, se prepara según el método descrito por García Rodríguez.^{4,5} Una suspensión de **92** (1.92 g, 3.4 mmol) en NaOMe 0.1 M (10 mL) se agita durante 1 h a t.a. La disolución resultante se diluye con MeOH, se neutraliza con resina Amberlita IR-120 (H⁺) y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad, dando un sólido que es lavado con éter y luego se cristaliza de EtOH. Rend.: 0.96 g, 90%; p.f. 203-205 °C.

b) A partir de **2**, se prepara por el método puesto a punto en esta Tesis.⁵ Una suspensión de metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2,4-didesoxi-4-tiocianato- α -D-galactopiranosido (**2**) (0.7 g, 1.28 mmol) en NaOMe 0.2 M (30 mL) se agita a t.a. durante 8 h, posteriormente se neutraliza con resina Amberlita IR-120(H⁺), se filtra y se concentra a sequedad, dando un residuo que es tratado con éter. Se obtiene un sólido amorfo que es purificado por CCF preparativa (AcOEt–MeOH 20:1). Rend.: 103 mg, 25%.

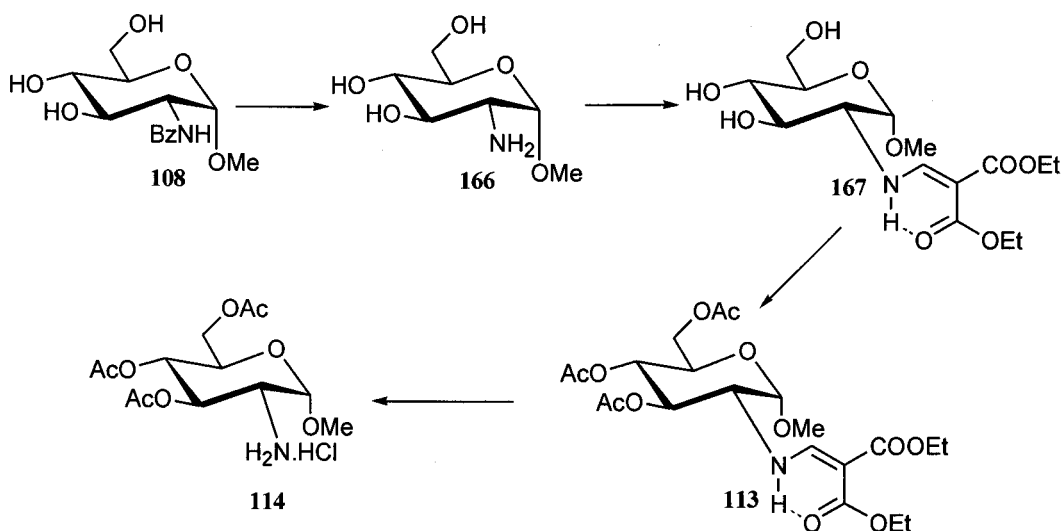
c) A partir de **3**, se prepara por el método puesto a punto en esta Tesis.⁵ Una suspensión de metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi-4-tio- α -D-galactopiranosido (**3**) (55 mg, 0.11 mmmol) en NaOMe 0.1 M (5 mL) se agita durante 3 h a t.a., posteriormente el medio se diluye con MeOH, se neutraliza con resina Amberlita IR-120 (H⁺), se filtra y el filtrado se concentra a sequedad, dando un sólido que es lavado con éter. Rend.: 31 mg, 94%.

7.2.1.7. Metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi-4-*O*-metanosulfonil- α -D-glucopiranosido (**94**).



Se prepara según el método descrito por Richardson y col.³ A una disolución de metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**102**) (0.3 g; 0.6 mmol) en piridina (3 mL), se añade cloruro de mesilo (0.2 mL; 2.5 mmol) y se mantiene a 0 °C durante una noche. El medio de reacción se vierte en agua-hielo, se hacen extracciones con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃, agua, se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad. Cristaliza de MeOH. Rend.: 0.278 g, 77%.

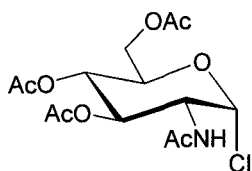
7.2.1.8. Hidrocloruro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (114).



Una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (2 g, 6.72 mmol) en NaOH 3M (10 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8 y se diluye con dioxano (20 mL). Al medio de reacción conteniendo el metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**166**), se añade etoximetilén malonato de dietilo (1.345 mL; 6.723 mmol). La reacción transcurre a t.a. durante 5 h y se concentra a sequedad dando un residuo sólido (**167**) que es acetilado de forma convencional con la mezcla piridina-anhidrido acético 1:1 (24 mL). Se obtiene así el metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- α -D-glucopiranosido (**113**) como sirupo (2.42 g, 73%).

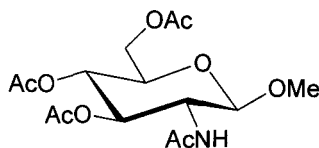
La desprotección del grupo amino se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Gómez-Sánchez y col.⁶ Una disolución de **113** en CH₂Cl₂ (60 mL), se satura de Cl₂ gaseoso y se deja reaccionando a 0 °C durante una noche. Se concentra a sequedad, se añade éter y precipita un sólido (**114**) que es filtrado y lavado con éter. Rend.: 1.205 g, 68%, calculado a partir de la benzamida **108**.

7.2.1.9. Cloruro de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosilo (118).



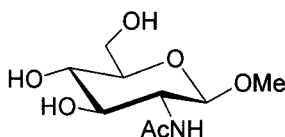
Se prepara según el método descrito por Horton.⁷ Una mezcla de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa (117) (20 g; 90.4 mmol) y de cloruro de acetilo (38.5 mL; 0.542 mol) se agita a t.a. durante 12 h. Se diluye el medio con CH_2Cl_2 y se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 -hielo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua fría y se seca (MgSO_4). Se concentra a volumen reducido a temperatura inferior a $40\text{ }^\circ\text{C}$, se añade éter y cristaliza el producto. Rend.: 20.2 g, 61%.

7.2.1.10. Metil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (168).



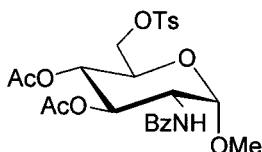
Se prepara según el método descrito por Conchie y Levvy.⁸ Una mezcla de AgCO_3 (11.4 g; 83.7 mmol) y CaSO_4 anhidro (11.4 g; 83.7 mmol) en MeOH anhidro (250 mL), se agita durante 30 minutos. A continuación se le añade cloruro de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosilo (118) (11.4 g; 31.2 mmol) y se agita en la oscuridad a t.a. durante 24 h. Se filtran sales y se lavan con MeOH . El filtrado se concentra a sequedad a temperatura inferior a $40\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtiene un residuo que se disuelve en CH_2Cl_2 , se lava con una disolución acuosa de hidróxido amónico al 3%, con agua y se seca (MgSO_4). Rend: 8 g, 70%.

7.2.1.11. Metil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (119).



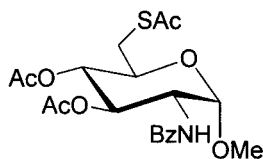
Se prepara según el método descrito por Conchie y Levvy.⁸ Una suspensión de metil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**168**) (1.67 g; 4.62 mmol) en NaOMe metanólico 0.3 N (15.4 mL) se agita a t.a. durante 1 h. A continuación se neutraliza el medio con resina Amberlita IR-120 (H^+), se filtra la resina y el filtrado se concentra a mitad de volumen, cristalizando el producto. Rend.: 0.749 g, 69%.

7.2.1.12. Metil 3,4-di-*O*-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-*O*-*p*-toluenosulfonil- α -D-glucopiranosido (169).



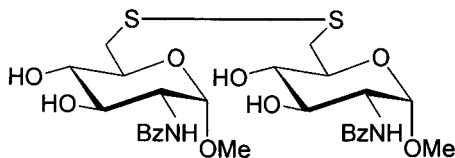
Se prepara según el método descrito por Khan y Hough.⁹ A una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (5 g, 16.82 mmol) en piridina (25 mL) a -15 °C se adiciona cloruro de tosilo (3.88 g; 19.98 mmol) disuelto en piridina (6.25 mL). La reacción transcurre a -27 °C durante 8 h, tras las cuales se añaden 25 mL de anhídrido acético y se deja a 0 °C durante 5 h. Se vierte sobre agua-hielo y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con HCl 2N, $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua, se seca ($MgSO_4$) y se concentra a sequedad. Se obtiene el metil 3,4-di-*O*-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-*O*-*p*-toluenosulfonil- α -D-glucopiranosido (**169**) que es usado sin purificación en la siguiente etapa de síntesis. Rend.: 8.90 g, 100 % (desde **108**).

7.2.1.13. Metil 3,4-di-*O*-acetil-6-*S*-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-tio- α -D-glucopiranosido (170).



Se prepara según el método descrito por Fernández-Bolaños y col.¹⁰ A una disolución de metil 3,4-di-*O*-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-*O*-*p*-toluenosulfonil- α -D-glucopiranosido (169) (8.90 g, 18.26 mmol) en butanona (70 mL), se añade tioacetato potásico (4.52 g; 39.55 mmol) y se calienta a reflujo durante 4 h. Se filtran las sales y el filtrado se concentra a sequedad. Se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad. Se obtiene un sólido que se purifica por cristalización en EtOH. Rend.: 5.984 g, 73%.

7.2.1.14. 6, 6'-Ditiobis (metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido) (121).



Se prepara según el método descrito por Fernández-Bolaños y col.¹⁰ Una suspensión de metil 3,4-di-*O*-acetil-6-*S*-acetil-2-benzamido-2-desoxi-6-tio- α -D-glucopiranosido (170) (5.95 g, 13.54 mmol) en NaOMe metanólico 0.3 N (42 mL) se agita a t.a. durante 15 h. Se deja en la n

7.2.2. Bibliografía.

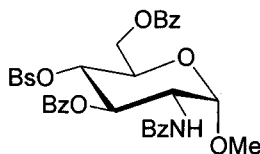
1. Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka y S. Hinaro, *J. Am. Chem. Soc.*, 70 (1956) 4722-4724.
2. C.F. Gibbs, L. Hough y A.C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, 1 (1965) 290-296.
3. M.W. Horner, L. Hough y A.C. Richardson, *J. Chem. Soc. (C)*, (1970) 1336-1340.
4. S. García Rodríguez, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 1994.
5. J.G. Fernández-Bolaños, E. Zafra, S. García, J. Fernández-Bolaños y J. Fuentes, *Carbohydr. Res.*, 305 (1998) 33-41.
6. A. Gómez-Sánchez, P. Borrachero Moya y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, 135 (1984) 101-116.
7. D. Horton, en *Organic Synthesis*, Vol. 5, H.E. Baumgarter (Ed.), Wiley, 1973, pp 1-5.
8. J. Conchie y G.A. Levvy, *Methods in Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 332-335.
9. R. Khan y L. Hough, *Carbohydr. Res.*, 24 (1972) 141-146.
10. J.G. Fernández-Bolaños, J. Morales, S. García, M.J. Diánez, M.D. Estrada, A. López-Castro y S. Pérez, *Carbohydr. Res.*, 248 (1993) 1-14.

7.3. NUEVOS PRODUCTOS

7.3. NUEVOS PRODUCTOS

7.3.1. Derivados de 4-tiogalactosamina.

7.3.1.1. Metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-4-*O*-(4-bromobencenosulfonil)-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (1).



A una disolución de metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**90**) (0.4 g; 0.79 mmol) en piridina seca (4 mL) se añade cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (0.8 g; 3.1 mmol). La reacción transcurre a t.a. durante 24 h, luego se añade agua (0.8 mL) y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se vierte en agua-hielo y el precipitado se filtra, se lava con agua y se obtiene **1**, que cristaliza de EtOH.

Rend.: 0.45 g, 79%; p.f. 149-150 °C; $[\alpha]_D^{25} +68^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.81 (CH₂Cl₂-MeOH 80:1).

IR ν_{\max} 3347, 1723, 1649, 1530, 1520, 1368 y 1190 cm⁻¹.

FABMS m/z 748 y 746 ([M+Na]⁺, 100 y 88%), 726 y 724 ([M+H]⁺, 26 y 24), 694 y 692 ([M-OMe]⁺, 5 y 5).

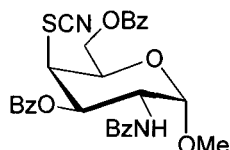
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), Tabla 1 y δ 6.39 (d, 1H, J 9.5, NH), 3.43 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y δ 167.18 (CON), 166.52, 165.93 (COO), 55.57 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₃₄H₃₀BrNO₁₀S: C, 56.36; H, 4.17; N, 1.93; S, 4.43.

Encontrado: C, 55.93; H, 4.43; N, 2.19; S, 4.94.

7.3.1.2. Metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2,4-didesoxi-4-tiocianato- α -D-galactopiranosido (2).



A una disolución de **1** (0.4 g; 0.55 mmol) en dimetilformamida seca (3 mL), se añade tiocianato potásico (0.37 g; 3.8 mmol). La mezcla se agita a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 h, tras las cuales se vierte en agua-hielo (100 mL), precipitando un sólido que se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 160:1). Se obtiene **2** como sólido amorfo.

Rend.: 0.27g, 88%; $[\alpha]_D^{25} +10^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.76 (CH₂Cl₂-MeOH 80:1).

IR ν_{\max} 3337, 2158, 1723, 1653, 1522 cm⁻¹.

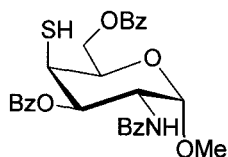
FABMS m/z 569 ([M+Na]⁺, 100%), 547 ([M+H]⁺, 22), 515 ([M-OMe]⁺, 7).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), Tabla 1 y δ 6.47 (d, 1H, J 8.8, NH), 3.43 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y δ 167.21 (CON), 166.57, 165.81 (COO), 111.11 (SCN), 55.69 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₂₉H₂₆N₂O₇S : C, 63.72; H, 4.79; N, 5.13; S, 5.87.
Encontrado: C, 63.58; H, 4.81; N, 4.72; S, 6.03.

7.3.1.3. Metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi-4-tio- α -D-galactopiranosido (3).



A una disolución de **2** (0.6 g; 1.09 mmol) en ácido acético glacial (20 mL), se añade zinc en polvo (0.71 g; 10.9 mmol). La mezcla se calienta a reflujo con agitación, durante 24h y se filtra. El filtrado se vierte en agua fría, dando **3** que cristaliza de EtOH.

Rend.: 0.51 g, 90%; p.f. 137-139 °C; $[\alpha]_D^{25} +126^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.76 (CH₂Cl₂-MeOH 80:1).

IR ν_{max} 3434, 3324, 2575, 1719, 1669, 1518 cm⁻¹.

FABMS m/z 1065 ([2M+Na]⁺, 5%), 566 ([M+2Na-H]⁺, 8), 544 ([M+Na]⁺, 100), 522 ([M+H]⁺, 14), 490 ([M-OMe]⁺, 23).

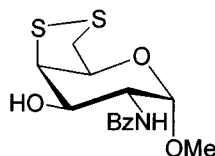
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), Tabla 1 y δ 6.44 (d, 1H, J 8.8, NH), 3.43, (s, 3H, OMe), 1.82 (d, 1H, J 8.7 Hz, SH).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y δ 167.23 (CON), 166.44, 166.01 (COO), 55.23 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₂₈H₂₇NO₇S: C, 64.48; H, 5.22; N, 2.69; S, 6.15.

Encontrado: C, 64.45; H, 5.40; N, 2.78; S, 6.68.

7.3.1.4. Metil 2-benzamido-2,4,6-tridesoxi-4,6-epiditio- α -D-galactopiranosido (**4**).



A una disolución de metil 2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi-4-*O*-metanosulfonil- α -D-glucopiranosido (**94**) (200 mg; 0.34 mmol) en dimetilsulfóxido (6 mL) se añade tioacetato potásico (98 mg; 0.86 mmol) y se calienta a 140 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua (60 mL) y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con agua, se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra a sequedad. El residuo estudiado por ¹H-RMN, es el metil 2-benzamido-3-*O*-benzoil-2,4,6-tridesoxi-4,6-epiditio- α -D-galactopiranosido (**98**) y el metil 2-benzamido-3-*O*-acetil-2,4,6-tridesoxi-4,6-epiditio- α -D-

galactopiranosido (**99**) en relación 1:1. Por desacetilación de Zemplen con NaOMe 0.1 M en MeOH (5 mL) y purificación por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 20:1) se obtiene **4** que cristaliza de EtOH.

Rend.: 46 mg, 41 %; p.f. 262-264 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +206° (0.7, piridina); R_F 0.66 (CH₂Cl₂-MeOH 20:1).

IR ν_{\max} 3297, 1636, 1537 cm⁻¹.

FABMS m/z 350 ([M+Na]⁺, 100%).

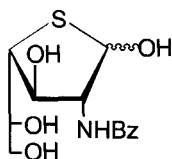
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), Tabla 1 y δ 3.51 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y δ 169.85 (CON), 55.61 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₁₄H₁₇NO₄S₂: C, 51.35; H, 5.23; N, 4.28; S, 19.59.

Encontrado: C, 51.08; H, 5.29; N, 4.37; S, 20.04.

7.3.1.5. 2-Benzamido-2-desoxi-4-tio-D-galactofuranosa (**5**).



A una suspensión de **93** (0.1 g; 0.32 mmol) en agua (6 mL), se añade resina Amberlita IR-120(H⁺) (0.187 g). La mezcla se agita a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 h, luego se filtra la resina y el filtrado se neutraliza con resina Amberlita IR-45(OH⁻). Se concentra a sequedad y el residuo se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 9:1). Se obtiene **5** como sólido amorfo.

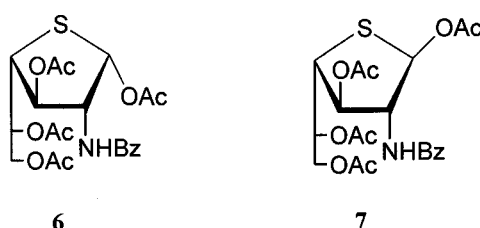
Rend.: 38 mg, 40%; $[\alpha]_D^{25}$ +79° (c 1.0, piridina); R_F 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1).

IR ν_{\max} 3325, 3304, 1638, 1539 cm⁻¹

FABMS m/z 621 ([2M+Na]⁺, 3%), 344 ([M+2Na-H]⁺, 3), 322 ([M+Na]⁺, 100), 304 ([M+Na-H₂O]⁺, 3).

$^1\text{H-RMN}$	(500 MHz, CD_3OD), Tabla 1.
$^{13}\text{C-RMN}$	(125.7 MHz, CD_3OD), Tabla 2 y δ 170.74 (α) y 170.23 (β) (CON).
ANÁLISIS	Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$: C, 52.16; H, 5.72; N, 4.68; S, 10.71. Encontrado C, 52.04; H, 5.64; N, 4.69; S, 10.75.

7.3.1.6. 1,3,5,6-tetra-*O*-acetil-2-benzamido-2-desoxi-4-tio- α y β -D-galactofuranosas (6 y 7).



Por acetilación convencional de **5** (0.63 g; 2.12 mmol) en piridina–anhidrido acético 1:1 (6.5 mL) se obtiene una mezcla que es purificada por CCF preparativa (CH_2Cl_2 –acetona 20:1), dando **6** (R_F 0.60) como sólido amorfo y **7** (R_F 0.44) que cristaliza de EtOH.

Datos del compuesto 6:

Rend.: 0.41 g, 47 %; $[\alpha]_D^{25} +143^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR ν_{max} 3349, 1746, 1665, 1528 cm^{-1} .

FABMS m/z 512 ($[\text{M}+2\text{Na}-\text{H}]^+$, 5%), 490 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 430 ($[\text{M}-\text{AcOH}+\text{Na}]^+$, 12), 370 ($[\text{M}-2\text{AcOH}+\text{Na}]^+$, 3), 310 ($[\text{M}-3\text{AcOH}+\text{Na}]^+$, 4), 246 ($[\text{M}-3\text{AcOH}-\text{CH}_2\text{CO}+\text{H}]^+$ 13).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), Tabla 1 y δ 2.13, 2.10, 2.09, 2.07 (4s, 3 H cada uno, 4 OAc).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3), Tabla 2 y δ 170.77, 170.27, 170.23, 170.14 (4 COO), 167.10 (CON), 20.86, 20.62 (CH_3CO), 20.57 (2 CH_3CO).

ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{S}$: C, 53.95; H, 5.39; N, 3.00; S, 6.85.

Encontrado: C, 53.80; H, 5.39; N, 2.91; S, 6.97.

Datos del compuesto 7:

Rend.: 46 mg, 7 %; p.f. 196-197 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -123° (c 1.0, CHCl₃).

IR ν_{\max} 3320, 1740, 1643, 1535 cm⁻¹.

FABMS m/z 512 ([M+2Na-H]⁺, 3%); 490 ([M+Na]⁺, 100), 430 ([M-AcOH+Na]⁺, 13), 370 ([M-2AcOH+Na]⁺, 4), 310 ([M-3AcOH+Na]⁺, 4).

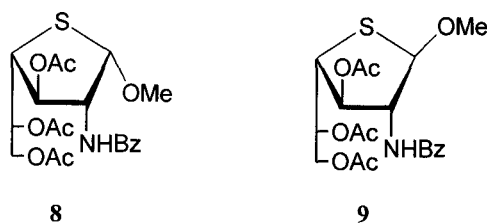
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), Tabla 1 y δ 2.12, 2.10, 2.09, 2.08 (4s, 3 H cada uno, 4 OAc).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y δ 171.50, 170.23, 169.79, 169.27 (COO), 167.00 (CON), 20.98, 20.71, 20.57, 20.53 (COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₂₁H₂₅NO₉S: C, 53.95; H, 5.39; N, 3.00; S, 6.85.

Encontrado: C, 53.93; H, 5.55; N, 3.07; S, 6.93.

7.3.1.7. Metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-benzamido-2-desoxi-4-tio- α y β -D-galactofuranósidos (8 y 9).



A una disolución de **93** (0.174 g; 0.56 mmol) en MeOH seco (5 mL) se añade resina Amberlita IR-120(H⁺) (0.45 g). La mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 7 h. Se filtra la resina, el filtrado se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 9:1), dando una mezcla de **10** y **11** (91 mg, 52%) que muestran igual movilidad en CCF en diferentes eluyentes. La acetilación convencional de esta mezcla con piridina-anhidrido acético 1:1 (1 mL) da un residuo que se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 80:1). Se obtiene **8** (R_F 0.44) como sólido amorfo y **9** (R_F 0.35) que cristaliza de EtOH.

Datos del compuesto **8**:

Rend.: 91mg, 51% desde **93**; $[\alpha]_D^{25} +84^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR ν_{\max} 3462, 3322, 1742, 1645, 1530 cm⁻¹.

FABMS m/z 462 ([M+Na]⁺, 100%), 440 ([M+H]⁺, 10), 408 ([M-OMe]⁺, 8), 246 ([M-2 AcOH-CH₂CO-OMe]⁺, 24)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), Tabla 1 y 3.35 (s, 3H, OMe), 2.12, 2.08, 2.05 (3s, 3 Hcada uno, 3 OAc).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y 170.99, 170.28, 169.87 (COO), 167.11 (CON), 55.95 (OMe), 20.73, 20.65, 20.57 (COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₂₀H₂₅NO₈S: C, 54.66; H, 5.73; N, 3.19; S, 7.29.
Encontrado: C, 54.64; H, 5.75; N, 3.38; S, 7.56.

Datos del compuesto **9**:

Rend.: 14mg, 6% desde **93**; p.f. 186-187 °C; $[\alpha]_D^{25} -72^\circ$ (c 0.8, CH₂Cl₂).

IR ν_{\max} 3325, 1742, 1250, 1221, 1645, 1528 cm⁻¹.

FABMS m/z 484 ([M+2Na-H]⁺, 8%), 462 ([M+Na]⁺, 100), 440 ([M+H]⁺, 10), 402 ([M+Na-AcOH]⁺, 4), 251 ([M-3 AcOH-OMe+Na]⁺, 15).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), Tabla 1 y δ 3.41 (s, 3H, OMe), 2.09, 2.08, 2.07 (3s, 3 Hcada uno, 3 OAc)

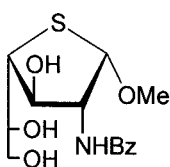
¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y δ 170.86, 170.31, 170.19 (COO), 166.95 (CON), 56.64 (OMe), 20.66 y 20.60 (COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₂₀H₂₅NO₈S: C, 54.66; H, 5.73; N, 3.19; S, 7.29.
Encontrado: C, 54.81; H, 5.85; N, 3.37; S, 7.17.

Los compuestos **8** y **9** se obtuvieron también a partir del metil 4-*S*-acetil-2-benzamido-3,6-di-*O*-benzoil-2-desoxi-4-tio- α -D-galactopiranosido (**92**) (2 g), que por desacetilación convencional da el metil 2-benzamido-2-desoxi-4-tio- α -D-galactopiranosido (**93**) (1.11 g de

crudo). A una disolución de **93** en MeOH seco (25 mL) se añade resina Amberlita IR-120(H⁺) (2 g) y se agita a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 7 h. Se filtra la resina y el filtrado se concentra a sequedad, dando un residuo (1.33 g) que es acetilado y luego purificado por cromatografía en columna (CH₂Cl₂). Se obtiene **8** (0.79 g, 51% desde **92**) y **9** (0.11 g, 7% desde **92**).

7.3.1.8. Metil 2-benzamido-2-desoxi-4-tio- α -D-galactofuranósido (**10**).



A una suspensión de **8** (0.20 g, 0.46 mmol) en MeOH (5 mL) se le hace pasar una corriente de amoníaco hasta saturación. La reacción transcurre durante 8 h, se concentra a sequedad y se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 9:1), dando **10** que se cristaliza de MeOH.

Rend.: 95 mg, 67%; p.f. 160-162 °C; $[\alpha]_D^{25} +187^\circ$ (c 1, piridina); R_F 0.69 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1).

IR ν_{\max} 3391, 3327, 1642, 1535 cm⁻¹.

FABMS m/z 358 ([M+2Na-H]⁺, 15%), 336 ([M+Na]⁺, 100), 304 ([M+Na-MeO]⁺, 2);

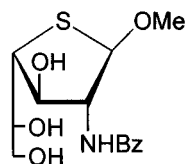
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), Tabla 1 y δ 3.32 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CD₃OD), Tabla 2 y δ 170.71 (CON), 56.47 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₁₄H₁₉NO₅S: C, 53.66; H, 6.11; N, 4.47; S, 10.23.

Encontrado: C, 53.99; H, 6.35; N, 4.63; S, 10.27.

7.3.1.9. Metil 2-benzamido-2-desoxi-4-tio-β-D-galactofuranósido (11).



Se obtiene a partir de **9** (0.10 g; 0.23 mmol) por el método descrito para obtener **10**. Se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 9:1), dando **11** que cristaliza de EtOH.

Rend.: , (63 mg, 84 %); p.f. 196-198 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -91° (c 0.7, piridina); *R_F* 0.69 (CH₂Cl₂-MeOH 80:1).

IR ν_{\max} 3368, 3268, 1640, 1537 cm⁻¹.

FABMS *m/z* 358 ([M+2Na-H]⁺, 14%), 336 ([M+Na]⁺, 100), 281 ([M-MeOH]⁺, 4).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), Tabla 1 y δ 3.34 (s, 3H, OMe).

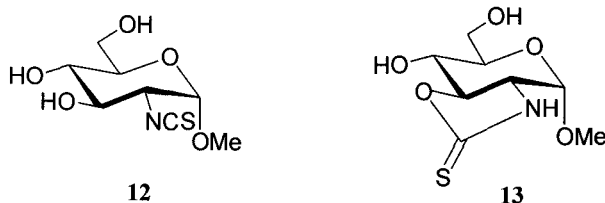
¹³C-RMN (75.5 MHz, CD₃OD), Tabla 2 y δ 169.79 (CON), 56.82 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₁₄H₁₉NO₅S: C, 53.66; H, 6.11; N, 4.47; S, 10.23.

Encontrado: C, 53.40; H, 6.25; N, 4.75; S, 10.38.

7.3.2. Isotiocianatos y tiocarbamatos derivados de D-glucosamina

7.3.2.1. Metil 2-desoxi-2-isotiocianato- α -D-glucopiranosido y (metil 2,3-didesoxi- α -D-glucopiranosido) [2,3-d] oxazolidina-2-tiona (**12** y **13**).



Una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (2 g, 6.73 mmol) en NaOH acuoso 3M (10 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8, se diluye con dioxano (10 mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiofosgeno (0.568 mL, 7.41 mmol) y la mezcla se agita durante cinco minutos, tras los cuales se realizan extracciones con éter (2 x 10 mL) y AcOEt (5 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se secan (MgSO₄) y se concentran a sequedad para dar una mezcla de **12** y **13**. De la mezcla cristaliza de EtOH el compuesto **13**.

Datos de la mezcla **12**+**13**.

Rend.: 1.30 g, 82%; [α]_D²⁰ +123° (c 1.0, piridina); R_F 0.42 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1).

IR ν_{\max} 3329, 2936, 2847, 2062, 1473, 1366, 1240, 1156, 1026, 986 cm⁻¹.

FABMS m/z 258 ([M+Na]⁺, 100%).

Datos del compuesto **12**:

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), Tabla 5 y δ 3.44 (s, 3H, OMe).

(500 MHz, D₂O), Tabla 5 y δ 3.42 (s, 3H, OMe).

[500 MHz, (CD₃)₂SO] Tabla 5 y δ 3.31 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD), Tabla 6 y δ 136.2 (NCS), 55.72 (OMe).

(125.7 MHz, D₂O), Tabla 6 y δ 138.2 (NCS), 57.70 (OMe).

[125.7 MHz, (CD₃)₂SO] Tabla 6 y δ 132.8 (NCS), 54.50 (OMe)

Datos del compuesto **13**:

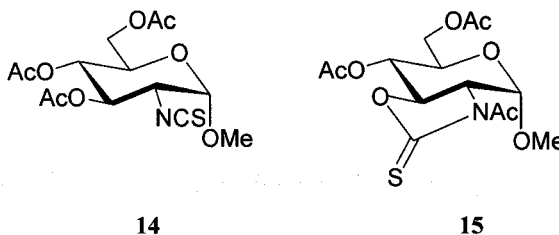
p.f.. 167-168 °C

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), Tabla 5 y δ 3.46 (s, 3H, OMe).
 (500 MHz, D₂O), Tabla 5 y δ 3.46 (s, 3H, OMe).
 [500 MHz, (CD₃)₂SO] Tabla 5 y δ 3.34 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD), Tabla 6 y δ 193.4 (C=S), 55.97 (OMe).
 (125.7 MHz, D₂O), Tabla 6 y δ 194.6 (C=S), 57.93 (OMe).
 [125.7 MHz, (CD₃)₂SO] Tabla 6 y δ 190.4 (C=S), 54.86 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₈H₁₃NO₅S: C, 40.84; H, 5.57; N, 5.95; S, 13.63.
 Encontrado: C, 41.02; H, 5.48; N, 5.98; S, 13.75.

7.3.2.2. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-isotiocianato-α-D-glucopiranosido y N-acetil-(metil 4,6,di-O-acetil-2,3-didesoxi-α-D-glucopiranosido) [2,3-d] oxazolidina-2-tiona (14 y 15).



14

15

Método a): Síntesis de 14 a partir del hidrocloreuro 114:

Una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi-α-D-glucopiranosido (**108**) (2 g, 6.73 mmol) en NaOH acuoso 3M (10 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8, se diluye con dioxano (10 mL) y se añade etoximetileno malonato de dietilo (1.345 mL, 6.73 mmol). La reacción transcurre a t.a. durante 5 h. Se concentra a sequedad y se acetila de forma convencional con anhídrido acético-piridina 1:1 (24 mL). El residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ (60 mL) saturado con Cl₂ y se deja a 6

°C durante 15 h. Se concentra a sequedad, se añade éter etílico y se forma un sólido que es filtrado. Así se obtiene el hidrocloreto de metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**114**). Rend.: 1.205 g, 68%.

A una mezcla de **114** (0.2 g, 0.56 mmol) y CaCO₃ (0.168 g, 1.68 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y agua (5 mL), se añade tiosfogeno (0.079 mL, 1.02 mmol). La reacción transcurre a t.a. durante 2 h. Se extrae la fase orgánica, se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad. Se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 100:1). Rend.: 0.160 g, 79%.

Método b): Síntesis de 14/15 a partir de la benzamida 108.

Una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (0.8 g, 2.69 mmol) en NaOH acuoso 3M (4 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8, se diluye con dioxano (4 mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiosfogeno (0.227 mL, 2.96 mmol), se agita durante cinco minutos y se concentra a sequedad. El residuo se acetila de forma convencional con anhídrido acético-piridina 1:1 (12 mL). Se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂).

Rend. de **14**: 0.143 g, 15%.

Rend. de **15**: 0.439 g, 45%.

Método c): Síntesis de 14/15 a partir de 12/13.

La acetilación convencional de la mezcla **12/13** (48 mg, 0.204 mmol) con anhídrido acético-piridina 1:1 (1mL) a -10 °C da una mezcla de **14** y **15** (52 mg, 71%) cuyo ¹H-RMN muestra que se encuentran en la relación 1:3.

Datos del compuesto **14**:

$$[\alpha]_D^{25} +192^\circ \text{ (c 1.2, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

IR ν_{\max} 2945, 2843, 2116, 1755, 1443, 1377 cm⁻¹.

FABMS m/z 384 ([M+Na]⁺, 100%), 362 ([M+H]⁺, 10).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) Tabla 5 y δ 2.00, 2.05, 2.06 (3s, 3H cada uno, 3 OAc).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃), Tabla 6 y δ 170.44, 169.66, 169.52 (3C, 3 COCH₃), 139.26 (NCS), 20.61, 20.58, 20.46 (3 C, 3 COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₁₄H₁₉NO₈S: C, 46.53; H, 5.30; N, 3.88.

Encontrado: C, 46.63; H, 5.14; N, 3.98.

Datos del compuesto **15**:

$$[\alpha]_D^{25} +154^\circ \text{ (c 1.0, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

IR ν_{\max} 2961, 2851, 1746, 1711, 1375, 1240, 1221, 1107, 1042, 1001 cm^{-1} .

FABMS m/z 362 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

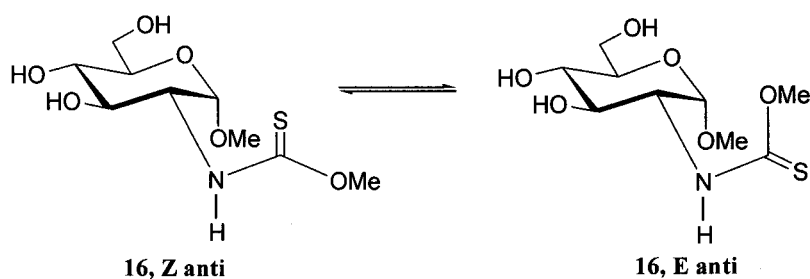
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) Tabla 5 y δ 2.72 (s, 3H, NAc), 2.10, 2.06 (2s, 3H cada uno, 2 OAc),

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3), Tabla 6 y δ 185.15 (C=S), 171.80 (NCOCH₃), 170.34, 168.90, (2 C, 2 COCH₃), 26.05 (NCOCH₃), 20.48 (2 C, 2 COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_8\text{S}$: C, 46.53; H, 5.30; N, 3.88.

Encontrado: C, 46.45; H, 5.24; N, 3.86.

7.3.2.3. Metil 2-desoxi-2-metoxitiocarbonilamino- α -D-glucopiranosido (**16**).



Una suspensión de metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-isotiocianato- α -D-glucopiranosido **14** en NaOMe metanólico 0.45 M (3.14 mL; 1.412 mmol) se agita a t.a. durante 17 h. Luego se neutraliza el medio con resina Amberlita IR-120 (H^+), se filtra la resina y el filtrado se concentra a sequedad, dando un residuo que es purificado por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 15:1).

Se obtiene **16** como sirupo.

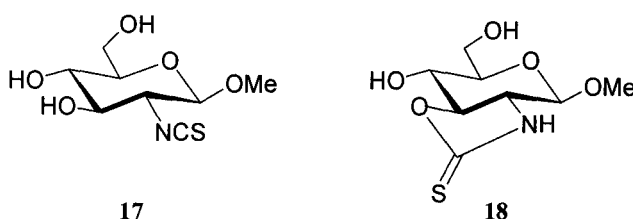
Rend.: 0.087 g, 92%; $[\alpha]_D^{25} +113^\circ$ (c 0.7, piridina).

IR ν_{\max} 3300, 3040, 2940, 1433, 1356, 1105, 1026 cm^{-1} .

FABMS m/z 290 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 98%), 268 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 236 ($[\text{M}-32+\text{H}]^+$, 90).

$^1\text{H-RMN}$	(500 MHz, CD_3OD) Tabla 5 y δ 4.00 (CSOMe <i>E</i>), 3.94 (s, 3H, CSOMe <i>Z</i>), 3.38 (s, 3H, OMe <i>E</i>) 3.35 (s, 3H, OMe <i>Z</i>).
$^{13}\text{C-RMN}$	(125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 6 y δ 193.56 (C=S <i>Z</i>), 192.24 (C=S <i>E</i>), 58.34 (CSOCH ₃ <i>E</i>), 57.36 (CSOCH ₃ <i>Z</i>), 55.56 (OMe <i>E</i>), 55.56 (OMe <i>Z</i>).
HRCIMS	m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.0855. Encontrado: 268.0846.
ANÁLISIS	Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}+1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 39.73; H, 6.48; N, 5.15. Encontrado: C, 39.54; H, 6.31; N, 5.19.

7.3.2.4. Metil 2-desoxi-2-isotiocianato- β -D-glucopiranosido y (metil 2,3-didesoxi- β -D-glucopiranosido) [2,3-d] oxazolidina-2-tiona (17 y 18).



Una disolución de metil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**119**) (0.110 g, 0.468 mmol) en NaOH acuoso 3M (1.6 mL), se agita a 60 °C durante 22 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO_2 hasta pH 8 se diluye con agua (3.4 mL) y dioxano (5 mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiosfogeno (0.036 mL, 0.470 mmol) y la mezcla se agita durante cinco minutos, tras los cuales se baja el pH hasta 6 con HCl 2N. Se realizan extracciones con Et_2O (2 x 10 mL) y AcOEt (5 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se secan (MgSO_4) y se concentran a sequedad para dar una mezcla de **17** y **18**. De la mezcla cristaliza de EtOH el compuesto **18**.

Datos de la mezcla **17+18**.

Rend: 0.067 g, 61%; $[\alpha]_D^{25}$ -42° (c 1.0, piridina).

FABMS m/z 236 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%), 204 ($[\text{M}-\text{S}+1]^+$, 25).

Datos del compuesto **17**:

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) Tabla 7 y δ 3.55 (s, 3H, OMe).

(500 MHz, D₂O), Tabla 7 y δ 3.61 (s, 3H, OMe).

(500 MHz, (CD₃)₂SO), Tabla 7 y δ 3.42 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD) Tabla 8 y δ 57.31 (OMe).

(125.7 MHz, D₂O), Tabla 8 y δ 58.33 (OMe).

[125.7 MHz, (CD₃)₂SO] Tabla 8 y δ 56.02 (OMe).

Datos del compuesto 18:

Sólido cristalino (EtOH); p.f. 160-162 °C (EtOH).

FABMS m/z 236 ([M + H]⁺, 100%).

IR ν_{\max} 3314, 3119, 2953, 2859, 1487, 1356, 1244, 1069, 993.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) Tabla 7 y δ 3.52 (s, 3H, OMe).

(500 MHz, D₂O), Tabla 7 y δ 3.58 (s, 3H, OMe).

(500 MHz, (CD₃)₂SO), Tabla 7 y δ 3.39 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD) Tabla 8 y δ 56.88 (OMe).

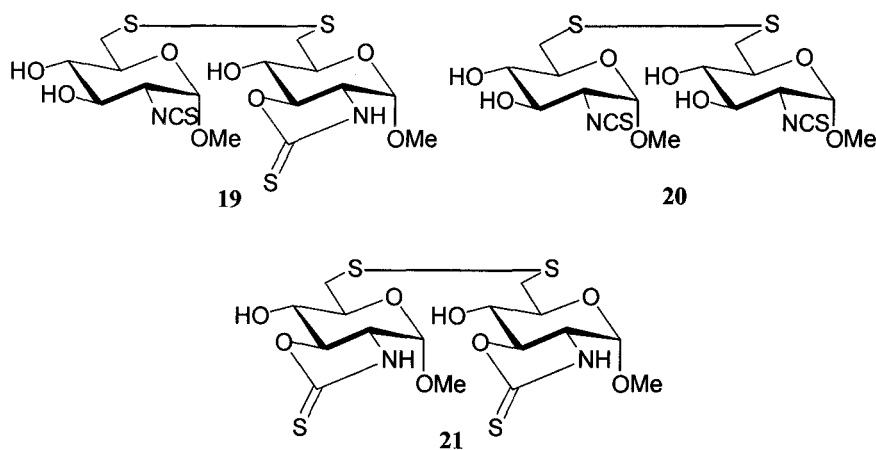
(125.7 MHz, D₂O), Tabla 8 y δ 58.09 (OMe).

[125.7 MHz, (CD₃)₂SO] Tabla 8 y δ 55.46 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₈H₁₃NO₅S: C, 40.84; H, 5.57; N, 5.95.

Encontrado: C, 40.69; H, 5.14; N, 6.04.

7.3.2.5. 6,6'-Ditio (metil 2-desoxi-2-isotiocianato- α -D-glucopiranosido) {(metil 2,3-didesoxi- α -D-glucopiranosido) [2,3-*d*] oxazolidina-2-tiona} (19), 6,6'-ditiobis (metil 2-desoxi-2-isotiocianato- α -D-glucopiranosido) (20) y 6,6'-ditiobis {(metil 2,3-didesoxi- α -D-glucopiranosido) [2,3-*d*] oxazolidina-2-tiona} (21).



Una disolución de 6,6'-ditiobis (metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido) (**121**) (0.250 g, 0.309 mmol) en NaOH acuoso 3M (2.5 mL) se agita a reflujo durante 2 h. Después se lleva a t.a., se diluye con agua (9.5 mL) y se hace una extracción con AcOEt para eliminar producto de partida sin reaccionar. Se burbujea con CO₂ hasta pH 8, se vuelve a diluir con dioxano (12mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiosfogeno (0.068 mL, 0.88 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos, tras los cuales se realizan extracciones con Et₂O (2 x 10 mL) y AcOEt (5 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se secan (MgSO₄) y se concentran a sequedad para dar una mezcla de **19-21** como sirupo.

Datos de la mezcla:

Rend.: 0.161 g, 80 %; $[\alpha]_D^{25} +249^\circ$ (c 1.1, MeOH).

IR ν_{\max} 3347, 2932, 2062, 1479, 1235, 1113, 1055, 1017 cm⁻¹.

FABMS m/z 501 ([M+H]⁺, 100%), 1001 ([2M+H]⁺, 14).

HRFABMS m/z calculado para [M+Na]⁺ 523.0313. Encontrado: 523.0328.

Datos del compuesto **19**

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) Tabla 7 y δ 3.48 (s, 3H, OMe, carbamato), 3.46 (s, 3H, OMe, isotiocianato).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD), Tabla 8 y δ 193.40 (C=S, carbamato), 136.37 (C=S, isotiocianato), 56.10 (OMe, carbamato), 55.90 (OMe, isotiocianato).

Datos del compuesto **20**:

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) Tabla 7 y δ 3.46 (s, 3H, OMe).

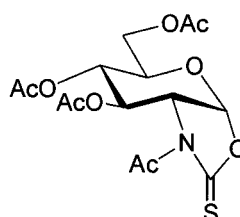
^{13}C -RMN (125.7 MHz, CD_3OD), Tabla 8 y δ 136.37 (C=S), 55.90 (OMe).

Datos del compuesto 21:

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) Tabla 7 y δ 3.48 (s, 3H, OMe).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, CD_3OD), Tabla 8 y δ 193.40 (C=S), 56.10 (OMe).

7.3.2.6. N-Acetil-(3,4,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- α -D-glucopiranosio)[2,1-d] oxazolidina-2-tiona (22).



Una disolución de clorhidrato de glucosamina (1.0 g; 4.64 mmol) y NaHCO_3 (1.288 g, 15.32 mmol) en agua (10 mL), se burbujea con CO_2 hasta pH 8, se diluye con dioxano (10 mL) y se enfría a -10°C . Se añade tiosfogeno (0.424 mL, 5.48 mmol) y se agita durante 1/2 h. Se concentra a sequedad y se acetila de forma convencional con la mezcla anhídrido acético–piridina 1:1 (16 mL). El producto cristaliza de EtOH.

Rend.: 0.812 g, 45%; p.f. 109-111 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} -34^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR ν_{max} 2957, 1750, 1422, 1368, 1231, 1138, 1044, 970, 880 cm^{-1} .

FABMS m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

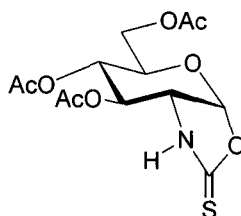
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) Tabla 7 y δ 2.79 (s, 1H, NAc), 2.11, 2.10, 2.06 (3s, 3 H cada uno, 3 OAc)

^{13}C -RMN (75.5 MHz, CDCl_3), Tabla 8 y δ 183.25 (C=S), 170.69, 170.29, 169.21, 168.93 (COCH_3), 26.27 (NCOCH_3), 20.58, 20.54, 20.39 (COCH_3).

ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{S}$: C, 46.27; H, 4.92; N, 3.60.

Encontrado: C, 46.24; H, 4.81; N, 3.70.

7.3.2.7. (3,4,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- α -D-glucopiranosio)[2,1-d] oxazolidina-2-tiona (23).



Método a):

A una disolución de **22** (0.05 g, 0.128 mmol) en EtOH (7 mL), se añade *p*-toluidina (0.028 g, 0.256 mmol). La disolución se calienta a 65 °C durante 13 h, se deja enfriar a t.a. y se concentra a sequedad. Se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 80:1, 2 eluciones). Se obtiene **23** como sirupo.

Rend.: 0.035 g, 78%; $[\alpha]_D^{25} +47^\circ$ (c 0.6, CH₂Cl₂).

IR ν_{\max} 3302, 2957, 1746, 1508, 1371, 1229, 1128, 1044, 910, 733, 602 cm⁻¹.

FABMS *m/z* 370 (, [M+Na]⁺, 100%), 348 ([M+H]⁺, 24).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) Tabla 7 y δ 7.28 (s, 1H, NH), 2.13, 2.10, 2.10 (3s, 3 H cada uno, 3 OAc)

¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃), Tabla 8 y δ 187.71 (C=S), 170.52, 170.39, 169.98 (COCH₃), 20.64, 20.55, 20.53 (COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₁₃H₁₇NO₈S: C, 44.95; H, 4.93; N, 4.03.

Encontrado: C, 44.81; H, 4.94; N, 3.99.

Método b):

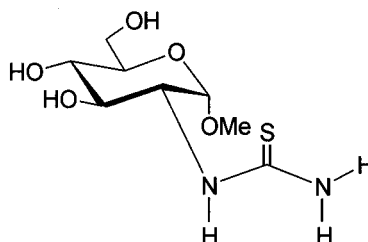
A una disolución de **22** (0.100 g, 0.256 mmol) en EtOH (7 mL) se añade gel de sílice 60 (0.4 g) y la mezcla se calienta a reflujo durante 48 h. Se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 80:1). Rend.: 0.043 g, 48%.

7.3.3. Síntesis de tioureas

7.3.3.1. Método general para la obtención de metil 2-desoxi-2-tioureido- α -D-glucopiranosidos.

Una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (0.25g, 0.84 mmol) en NaOH acuoso 3M (1.25 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8, se diluye con agua (8.75 mL) y dioxano (10 mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiosfogeno (0.071 mL, 0.924 mmol) y la mezcla se agita durante cinco minutos. A continuación se añade la amina correspondiente (0.924 mmol) y se calienta a 40 °C durante t horas. Se concentra a sequedad, se añade EtOH, se filtran las sales insolubles y del filtrado, tras eliminar el disolvente, se obtiene un residuo que es purificado como se indica en cada caso.

7.3.3.1.1. Metil 2-desoxi-2-tioureido- α -D-glucopiranosido (**24**).



Se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.1., aunque en este caso en lugar de añadir la amina correspondiente se satura el medio agua/dioxano con amoníaco gaseoso. La reacción transcurre durante 2 h a 40 °C. Se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 20:1 → 9:1). Se obtiene **24** como sirupo higroscópico.

Rend.: 0.147g, 69%; $[\alpha]_D^{25} +102^\circ$ (c 1.0, piridina); R_F 0.27 (CH₂Cl₂-MeOH 5:1).

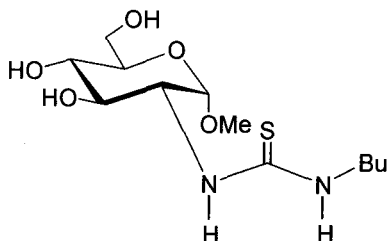
IR ν_{\max} 3322, 1622, 1559, 1427, 1136 cm⁻¹.

FABMS m/z 275 (100%, [M+Na]⁺), 221 (21, [M-S+H]⁺).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) Tabla 11 y δ 3.69 (s, 3H, OMe).

- ^{13}C -RMN (125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 12 y δ 55.58 (OMe).
 ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 38.09; H, 6.39; N, 11.11; S, 12.71.
 Encontrado: C, 38.29; H, 6.58; N, 10.84; S, 12.88.

7.3.3.1.2. Metil 2-desoxi-2-(3-butiltioureido)- α -D-glucopiranosido (**25**).



Se emplea el procedimiento indicado en 7.3.3.1, añadiendo en este caso butilamina (0.091 mL; 0.924 mmol). La reacción transcurre durante 7 h a 40 °C. Se purifica por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 40:1 \rightarrow 20:1). Se obtiene **25** como sirupo.

Rend.: 0.173 g, 67%; $[\alpha]_D^{25} +89^\circ$ (c 1.0, piridina); R_F 0.38 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1).

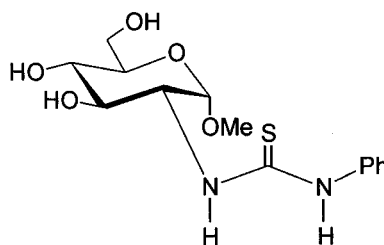
IR ν_{max} 3302, 3075, 1555, 1360, 1042 cm^{-1} .

FABMS m/z 331 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 28).

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) Tabla 11 y δ 3.47 (m, 2H, $\text{CH}_2\alpha$), 3.37 (s, 3H, OMe), 1.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\beta$), 1.37 (m, 2H, $\text{CH}_2\gamma$), 0.94 (t, 3 H, J 7.3 Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 12 y δ 55.57 (OMe), 45.29 ($\text{CH}_2\alpha$), 32.31 ($\text{CH}_2\beta$), 21.06 ($\text{CH}_2\gamma$), 14.12 (CH_3).

ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 46.73; H, 7.84; N, 9.08; S, 10.40.
 Encontrado: C, 46.65; H, 7.80; N, 9.07; S, 10.50.

7.3.3.1.3. Metil 2-desoxi-2-(3-feniltioureido)- α -D-glucopiranosido (26).

Método a):

Se utiliza el método general indicado en el apartado 7.3.3.1, añadiendo anilina (0.084 mL; 0.924 mmol) y calentando a 40 °C durante 20 h. Se purifica por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 40:1 \rightarrow 20:1). Se obtiene **26** como sirupo.

Rend.: 0.221 g; 80%, $[\alpha]_D^{25} +104^\circ$ (c 1.0, piridina); R_F 0.37 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1).

IR ν_{max} 3304, 3059, 2926, 1537, 1497, 1356, 1321, 1121, 1091, 1026 cm^{-1} .

FABMS m/z 351 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 19), 373 ($[\text{M}+2\text{Na}-\text{H}]^+$, 16).

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) Tabla 11 y δ 3.37 (s, 3H, OMe).

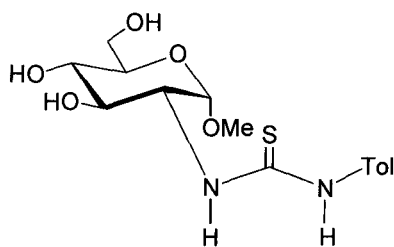
^{13}C -RMN (75.5 MHz, CD_3OD) Tabla 12 y δ 55.58 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 51.21; H, 6.14; N, 8.53; S, 9.76.

Encontrado: C, 51.44; H, 6.10; N, 8.45; S, 9.85.

Método b):

Una disolución de metil-2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (1 g, 3.36 mmol) en NaOH acuoso 3M (5 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Posteriormente se baja el pH hasta 8 con HCl acuoso 2N y se concentra a sequedad. Se añade EtOH (20 mL) y fenilisotiocianato (0.50 mL, mmol). La reacción transcurre a 40 °C durante 14 h. El medio se neutraliza con HCl acuoso 2N, se filtran las sales insolubles y el filtrado se concentra a sequedad. Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 2:1 \rightarrow AcOEt). Rend.: 0.76 g, 68%.

7.3.3.1.4. Metil 2-desoxi-2-[3-(*p*-tolil)tioureido]- α -D-glucopiranosido (27).

Método a):

Se utiliza el método general indicado en el apartado 7.3.3.1., añadiendo en este caso *p*-toluidina (0.099 g; 0.924 mmol) y calentando a 40 °C durante 10 h. Se concentra a sequedad y se añade agua, precipitando un sólido que es filtrado y lavado con agua y éter. Se obtiene **27** que recristaliza de EtOH.

Rend.: 0.224 g; 78%; p.f. 210-212 °C; $[\alpha]_D^{25} +130^\circ$ (c 1.0, piridina); R_F 0.39 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1).

IR ν_{\max} 3549, 3391, 3219, 3111, 3036, 1591, 1541, 1381 cm⁻¹.

FABMS m/z 365 ([M+Na]⁺, 100%), 343 ([M+H]⁺, 8), 387 ([M+2Na-H]⁺, 12).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) Tabla 11 y δ 3.37 (s, 3H, OMe), 2.32 (s, 3H, CH₃Ph).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CD₃OD) Tabla 12 y δ 55.56 (OMe), 19.11 (CH₃Ph).

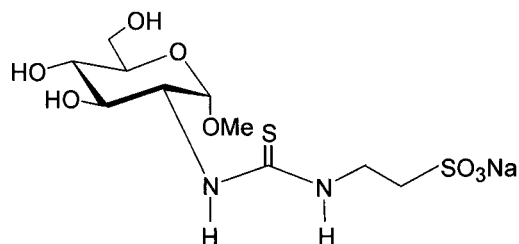
ANÁLISIS Calculado para C₁₅H₂₂N₂O₅S: C, 52.71; H, 6.48; N, 8.18; S, 9.36.

Encontrado: C, 52.73; H, 6.62; N, 8.17; S, 9.21.

Método b):

Una disolución de metil-2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (2g, 6.73 mmol) en NaOH acuoso 3N (10 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Posteriormente se baja el pH hasta 8 con HCl acuoso 2N y se concentra a sequedad. Se añade EtOH (24 mL) y *p*-tolilisotiocianato (1.2 g, 8.07 mmol). La reacción transcurre a t.a. durante 9 h. Se forma un sólido que es filtrado y lavado con agua y éter de petróleo. Rend.: 1.57 g, 68%.

7.3.3.1.5. 2- [3-(Metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)]-tioureidoetanosulfonato sódico (28).



Se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.1, añadiendo en este caso taurina (0.116 g; 0.924 mmol). La reacción transcurre durante 15 h a 40 °C. Se purifica por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 20:1 \rightarrow 3:1) y una segunda vez por cromatografía en columna de filtración sobre Biogel P2 (H_2O -MeOH 1:1). Se obtiene **28** como sirupo.

Rend.: 0.215 g, 67%; $[\alpha]_D^{25} +48^\circ$ (c 1.0, MeOH); R_F 0.57 (BuOH - EtOH - H_2O 2:1:1).

IR ν_{max} 3418, 3343, 1559, 1196, 1045 cm^{-1} .

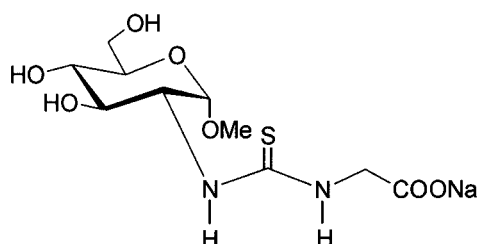
FABMS m/z 405 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 371 ($[\text{M}-\text{SH}_2+\text{Na}]^+$, 68).

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) Tabla 11 y δ 3.37 (s, 3H, OMe), 3.91 (m, 2H, CH_2NH), 3.05 (m, 2H, CH_2SO_3),

^{13}C -RMN (75.5 MHz, CD_3OD) Tabla 12 y δ 51.44 (CH_2SO_3), 41.43 (CH_2NH), 55.57 (OMe).

HRFABMS m/z calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 405.0378. Encontrado: 405.0372.

7.3.3.1.6. 2- [3-(Metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)]-tioureidoacetato sódico (29).



Se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.1., añadiendo en este caso glicina (0.069 g, 0.924 mmol). La reacción transcurre a 40 °C durante 15 h. Se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 9:1→3:1) y una segunda vez por cromatografía en columna de filtración sobre Biogel P2 (H₂O-MeOH 1:1). Se obtiene **29** como sirupo.

Rend.: 0.199g, 71%; $[\alpha]_D^{25} +45^\circ$ (c 1.0, MeOH); R_F 0.49 (BuOH-EtOH-H₂O 2:1:1).

IR ν_{\max} 3306, 1601, 1559, 1414, 1371, 1088, 1034 cm⁻¹.

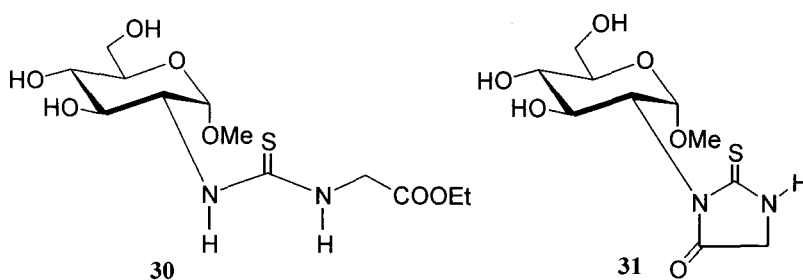
FABMS m/z 355 ([M+Na]⁺, 100%), 333 ([M+H]⁺, 38), 371 ([2M+Na]⁺, 16).

¹H-RMN (300 MHz, D₂O) Tabla 11 y δ 4.02, 3.96 (2 m, 1H cada uno, CH₂COO), 3.34 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (75.5 MHz, D₂O) Tabla 12 y δ 175.70 (C=O), 47.07 (CH₂COO), 56.02 (OMe).

HRFABMS m/z calculado para [M+Na]⁺: 355.0552. Encontrado: 355.0554.

7.3.3.1.7. 2-[3-(Metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)]-tioureidoacetato de etilo (**30**) y 1-(metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-5-oxo-2-tioxo-tetrahidroimidazol (**31**).



Se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.1, añadiendo hidrocloreuro de la glicina etil éster (0.129 g, 0.924 mmol). Manteniendo el pH en 6, la reacción transcurre a 40 °C durante 20 h. Se purifica por CCF preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 9:1). Se obtiene **30** que cristaliza de MeOH y **31** como sirupo inestable.

Datos del compuesto 30:

Rend.: 0.101 g, 35%; p.f.: 175-177 °C; $[\alpha]_D^{25} +83^\circ$ (c 1.0, piridina); R_F 0.31 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1).

IR ν_{\max} 3468, 3339, 3244, 1744, 1593, 1555 cm⁻¹.

FABMS m/z 361 ([M+Na]⁺, 100%), 339 ([M+H]⁺, 26).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) Tabla 11 y δ 4.30 (s, 2H, CH₂NH), 4.19 (c, 2H, CH₂CH₃), 3.38 (s, 3H, OMe), 1.27 (t, 3H, J 7.1 Hz, CH₂CH₃).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CD₃OD) Tabla 12 y δ 171.92 (C=O), 62.27 (CH₂CH₃), 55.59 (OMe), 46.92 (CH₂NH), 14.18 (CH₂CH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₁₂H₂₂N₂O₇S: C, 42.59; H, 6.55; N, 8.28; S, 9.48.
Encontrado: C, 42.47; H, 6.33; N, 8.38; S, 9.42.

Datos del compuesto 31:

Rend.: 0.082 g, 33%; $[\alpha]_D^{25} +124^\circ$ (c 1.0, piridina); R_F 0.21 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1).

IR ν_{\max} 3343, 2922, 1746, 1522, 1317 cm⁻¹.

FABMS m/z 315 ([M+Na]⁺, 100%).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) Tabla 11 y δ 4.01 (m, 1H, CH₂), 3.98 (m, 1H, CH₂), 3.31 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD) Tabla 12 y δ 174.08 (C=O), 55.51 (OMe), 49.06 (CH₂).

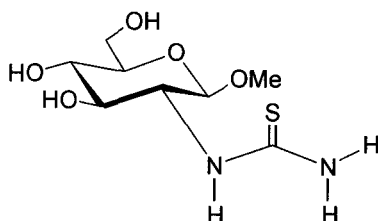
ANÁLISIS Calculado para C₁₀H₁₆N₂O₆S: C, 41.09; H, 5.52; N, 9.58; S, 10.97.
Encontrado: C, 41.07; H, 5.63; N, 9.25; S, 10.96.

7.3.3.2. Método general para la obtención de metil 2-desoxi-2-tioureido- β -D-glucopiranosidos.

Una disolución de metil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**119**) (0.250 g, 1.063 mmol) en NaOH acuoso 3M (3.6 mL), se agita a 60 °C durante 22 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8 se diluye con agua (6.4 mL) y dioxano (10 mL) y se

enfria a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se aade tiofosgeno (0.091 mL, 1.170 mmol) y la mezcla se agita durante cinco minutos. A continuacin se aade la amina correspondiente (1.170 mmol) y se calienta a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante t h. Se concentra a sequedad, se aade EtOH, se filtran las sales insolubles, y del filtrado, tra eliminar el disolvente, se obtiene un residuo que es purificado como se indica en cada caso.

7.3.3.2.1. Metil 2-desoxi-2-tioureido- β -D-glucopiranosido (32).



Se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.2., aunque en este caso, en lugar de la amina correspondiente, se satura el medio agua/dioxano con amoniaco gaseoso. La reaccion transcurre a t.a. durante 5 h. Se purifica una primera vez por cromatografia en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH } 9:1 \rightarrow 5:1$) y una segunda vez por cromatografia en columna de filtracion sobre Biogel P2 ($\text{H}_2\text{O-MeOH } 1:1$). Se obtiene **32** como sirupo.

Rend.: 0.177 g, 66%; $[\alpha]_D^{25} -73^{\circ}$ (c 1.0, piridina).

IR ν_{max} 3374, 3216, 1630, 1547, 1071 cm^{-1} .

FABMS m/z 253 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 221 ($[\text{M}-\text{S}+\text{H}]^+$, 21).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) Tabla 11 y δ 3.49 (s, 3H, OMe).

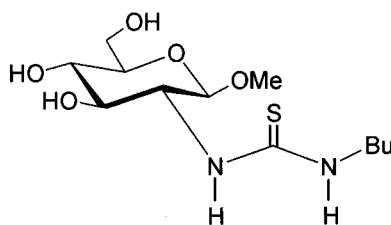
$^{13}\text{C-RMN}$ (75.5 MHz, CD_3OD) Tabla 12 y δ 57.34 (OMe).

HRCIMS m/z calculado para $[\text{M}]^+$: 252.0780. Encontrado: 252.0774.

ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 38.09; H, 6.39; N, 11.11.

Encontrado: C, 37.71; H, 6.02; N, 11.02.

7.3.3.2.2. Metil 2-desoxi-2-(3-butiltioureido)- β -D-glucopiranosido (33).



En este caso se usa butilamina (0.115 mL; 1.169 mmol). La reacción transcurre durante 22 h a 40 °C. Se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 40:1→20:1). Se obtiene **33** como sirupo higroscópico.

Rend.: 0.241 g, 74%; $[\alpha]_D^{25}$ -70° (c 0.6, piridina).

IR ν_{\max} 3316, 3057, 1562, 1072, 1030 cm⁻¹.

FABMS m/z 331 ([M+Na]⁺, 100%), 309 ([M+H]⁺, 51).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) Tabla 11 y δ 3.47 (m, 2 H, CH₂ α), 3.49 (s, 3 H, OMe), 1.57 (m, 2 H, CH₂ β), 1.38 (m, 2 H, CH₂ γ), 0.95 (t, 3 H, *J* 7.3 Hz, CH₃).

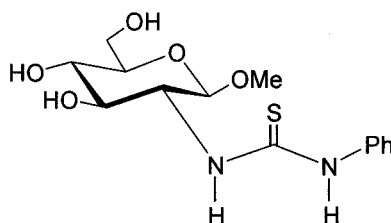
¹³C-RMN (75.5 MHz, CD₃OD) Tabla 12 y δ 57.25 (OMe), 45.80 (CH₂ α), 32.25 (CH₂ β), 21.00 (CH₂ γ), 14.17 (CH₃).

HRCIMS Calculado para [M]⁺ 308.1406. Encontrado: 308.1406.

ANÁLISIS Calculado para C₁₂H₂₄N₂O₅S: C, 46.74; H, 7.84; N, 9.08.

Encontrado: C, 46.32; H, 7.51; N, 8.68.

7.3.3.2.3. Metil 2-desoxi-2-(3-feniltioureido)- β -D-glucopiranosido (34).



Se procede como se indica en el apartado 7.3.3.2., añadiendo en este caso anilina (0.106 mL; 1.169 mmol). La reacción transcurre durante 13 h a 40 °C. Se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 20:1 → 15:1). Se obtiene **34** que cristaliza de MeOH.

Rend.: 0.228 g, 82%; p.f. 173-175 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -90° (c 1.0, piridina).

IR ν_{\max} 3308, 3061, 2938, 1547, 1358, 1321 cm⁻¹.

FABMS m/z 329 ([M+H]⁺, 100%), 297 ([M-S+H]⁺, 38).

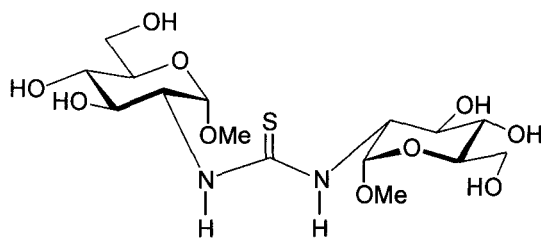
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) Tabla 11 y δ 3.54 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CD₃OD) Tabla 12 y δ 57.14 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₁₄H₂₀N₂O₅S: C, 51.21; H, 6.14; N, 8.53.

Encontrado: C, 51.01; H, 6.04; N, 8.59.

7.3.3.3. *N,N'*-Bis(metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)tiourea (**35**).



Una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (0.191 g, 0.642 mmol) en NaOH acuoso 3M (1 mL) se agita a reflujo durante 14 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8, se diluye con agua (9 mL) y dioxano (10 mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiosfogeno (0.025 mL, 0.321 mmol) y se agita durante 5 minutos a esa temperatura. Se aumenta la temperatura hasta 40 °C y la reacción se da por finalizada tras 16 h. El medio se neutraliza con HCl acuoso 2N, se lleva a sequedad y se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 40:1 → 20:1). Se obtiene **35** que cristaliza de EtOH

Rend.: 0.126g; 70%; p.f. 194-196 °C; $[\alpha]_D^{25} +123^\circ$ (c 1.0, piridina); R_F 0.68

(BuOH–EtOH–H₂O 2:1:1).

IR ν_{\max} 3439, 3300, 3073, 1553, 1360, 1040 cm⁻¹.

FABMS m/z 451 ([M+Na]⁺, 100%), 429 ([M+H]⁺, 77).

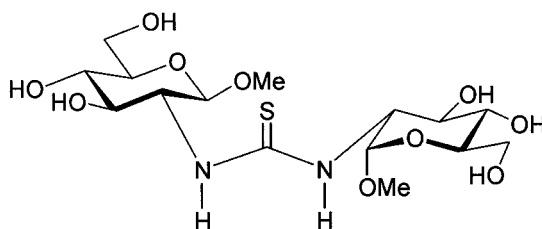
¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) Tabla 11 δ 3.36 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD) Tabla 12 y δ 55.55 (OMe).

ANÁLISIS Calculado para C₁₅H₂₈N₂O₁₀S: C, 42.05; H, 6.59; N, 6.54; S, 7.48.

Encontrado: C, 42.18; H, 6.41; N, 5.29; S, 7.58.

7.3.3.4. N-(Metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il),N'-(metil 2-desoxi- β -D-glucopiranosid-2-il)tiourea (36).



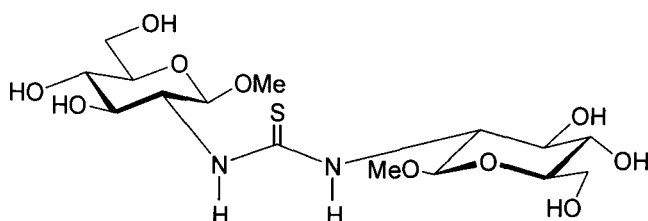
Una disolución de metil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**119**) (0.162 g, 0.689 mmol) en NaOH acuoso 3M (2.3 mL), se agita a 60 °C durante 22 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8 y se añade una mezcla de **12+13** (0.162 g, 0.689 mmol), disuelta en agua (2.7 mL). La reacción transcurre a 40 °C durante 24 h. Se baja el pH hasta 6 con HCl acuoso 2N, se concentra a sequedad, se añade EtOH, se filtran las sales insolubles y el filtrado se concentra a sequedad para dar un residuo que se purifica una primera vez por cromatografía en columna (CH₂Cl₂–MeOH 20:1→10:1→5:1) y una segunda vez por cromatografía en columna de filtración sobre Biogel P2 (H₂O–MeOH 1:1). Se obtiene **36** como sólido amorfo.

Rend.: 0.163 g, 55%; $[\alpha]_D^{25} +29^\circ$ (c 1.0, piridina).

IR ν_{\max} 3327, 1589, 1350, 1238, 1040 cm⁻¹.

FABMS	m/z 429 ($[M+H]^+$, 100%), 397 ($[M-S+H]^+$, 23).
1H -RMN	(300 MHz, CD_3OD) Tabla 11 δ 3.53 (s, 3H, OMe β), 3.40 (s, 3H, OMe α).
^{13}C -RMN	(125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 12 y δ 57.40 (OMe β), 55.63 (OMe α).
HRFABMS	m/z calculado para $[M+H]^+$ 429.1543. Encontrado:429.1542.

7.3.3.5. *N,N'*-Bis-(metil 2-desoxi- β -D-glucopiranosid-2-il)tiourea (**37**).



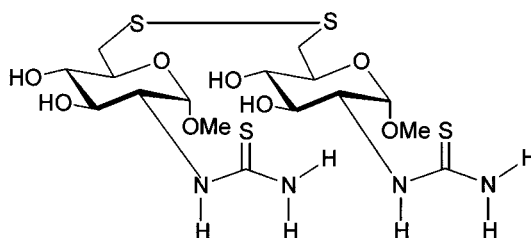
Una disolución de metil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**119**) (0.244 g, 1.037 mmol) en NaOH acuoso 3M (3.6 mL), se agita a 60 °C durante 22 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO_2 hasta pH 8, se diluye con agua (6.4 mL) y dioxano (10 mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiosfogeno (0.040 mL, 0.519 mmol) y se agita durante 5 minutos a esa temperatura. Se aumenta la temperatura hasta 40 °C y la reacción se da por finalizada tras 20 h. El medio se neutraliza con HCl acuoso 2N, se concentra a sequedad, se añade EtOH, se filtran las sales insolubles y el filtrado, tras llevar a sequedad, da un residuo que es purificado una primera vez por cromatografía en columna ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ -MeOH 9:1 \rightarrow 5:1) y una segunda por cromatografía en columna de filtración sobre Biogel P2 (H_2O -MeOH 1:1). Se obtiene **37** que cristaliza de EtOH.

Rend.: 0.129 g, 58%; p.f. 152-154 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -106° (c 0.7, piridina).

IR	ν_{max} 3323, 2936, 2879, 1568, 1416, 1377, 1321, 1227, 1152, 1071. cm^{-1} .
FABMS	m/z 429 ($[M+H]^+$, 100 %), 397 ($[M-S+H]^+$, 18).
1H -RMN	(500 MHz, CD_3OD) Tabla 11 y δ 3.50 (s, 3H, OMe).
^{13}C -RMN	(125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 12 y δ 57.20 (OMe).
ANÁLISIS	Calculado para $C_{15}H_{28}N_2O_{10}S$: C, 42.05; H, 6.59; N, 6.54; S, 7.48.

Encontrado: C, 41.98; H, 6.96; N, 6.35; S, 7.93.

7.3.3.6. 6, 6'-Ditiobis (metil 2-desoxi-2-tioureido- α -D-glucopiranosido)(38).



Una disolución de **19** en equilibrio con los disulfuros simétricos **20** y **21** (0.283 g; 0.565 mmol) en MeOH (10 mL) se satura con amoníaco gaseoso y se deja estar a t.a. durante 3 h. El medio se concentra a sequedad y se realiza una primera purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 20:1→10:1→5:1) y una segunda por columna de filtración sobre Biogel P2 (H₂O-MeOH 1:1). Se obtiene **38** como sólido amorfo.

Rend.: 0.182 g, 62%; $[\alpha]_D^{25} +301^\circ$ (c 1.1, MeOH).

IR ν_{\max} 3318, 2924, 2839, 1613, 1551, 1427, 1350, 1136, 1047 cm⁻¹.

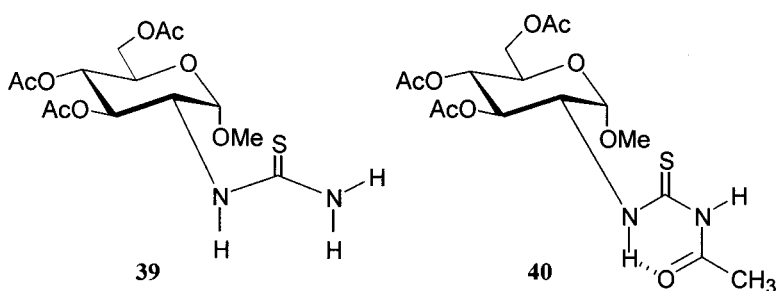
FABMS m/z 535 ([M+H]⁺, 100%), 557 ([M+Na]⁺, 31).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) Tabla 11 y δ 3.41 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD) Tabla 12 y δ 55.82 (OMe).

HRFABMS m/z calculado para [M+Na]⁺: 557.0844. Encontrado: 557.0846.

7.3.3.7. Tioureas acetiladas

7.3.3.7.1. Metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-tioureido- α -D-glucopiranosido (**39**) y metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-(3-acetiltioureido)-2-desoxi - α -D-glucopiranosido (**40**).

Se parte de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (0.5 g, 1.68 mmol), y se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.1.1 para obtener **24**. El medio de reacción se lleva a sequedad, se acetila de forma convencional con la mezcla anhídrido acético-piridina 1:1 (8 mL) y se purifica por CCF preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH 20:1). Se obtienen los compuestos **39** y **40**, ambos como sirupos.

Datos del compuesto **39**:

Rend.: 0.112 g, 18% (desde **108**); $[\alpha]_D^{25} +77^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2); R_F 0.24 (CH_2Cl_2 -MeOH 40:1).

IR ν_{\max} 3453, 3341, 3221, 1746, 1233, 1044 cm^{-1} .

FABMS m/z 401 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 379 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 53), 347 ($[\text{M}-\text{S}+\text{H}]^+$, 17).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) Tabla 13 y δ 6.55 (d, 1 H, J 8.0 Hz, NH), 6.15 (s, 2 H, NH_2), 3.43 (s, 3 H, OMe) 2.12, 2.07, 2.04 (3s, 3 H cada uno, 3 OAc).

^{13}C -RMN (75.5 MHz, CDCl_3), Tabla 14 y δ 172.10, 170.69, 169.10 (3 COCH_3), 55.41 (OMe), 20.89, 20.61, 20.46 (3 COCH_3).

ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: C, 44.44; H, 5.86; N, 7.40; S, 8.47.

Encontrado: C, 44.39; H, 5.96; N, 7.28; S, 8.81.

Datos del compuesto **40**:

Rend.: 0.281 g, 40% (desde **108**); $[\alpha]_D^{25} +48^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.40 (CH₂Cl₂-MeOH 40:1).

IR ν_{max} 3306, 3210, 1750, 1233, 1042 cm⁻¹.

FABMS m/z 443 ([M+Na]⁺, 100%), 421([M+H]⁺, 15), 389 ([M-S+H]⁺, 9).

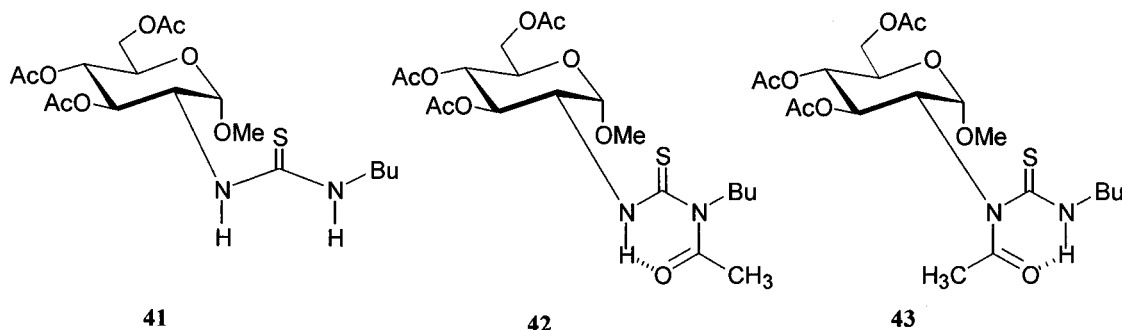
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) Tabla 13 y δ 10.65 (d, 1 H, J 8.2 Hz, NH-1), 8.80 (s, 1 H, NH-3), 3.43 (s, 3 H, OMe), 2.14, 2.12, 2.04, 2.02 (4s, 3 H cada uno, 4 Ac).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃), Tabla 14 y δ 170.61, 170.52, 170.31, 169.32 (4 COCH₃), 55.56 (OMe), 24.21 (NCOCH₃), 20.64 (2 COCH₃), 20.50 (COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₁₆H₂₄N₂O₉S: C, 45.71; H, 5.75; N, 6.66; S, 7.63.

Encontrado: C, 45.90; H, 5.78; N, 6.59; S, 7.37.

7.3.3.7.2. Metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-(3-butiltioureido)-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (41), metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-(3-acetil-3-butiltioureido)-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (42) y metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-(1-acetil-3-butiltioureido)-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (43).



Se parte del metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (0.25 g, 0.924 mmol), y se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.1.2. para obtener **25**. El medio de reacción se lleva a sequedad y se acetila de forma convencional con la mezcla anhídrido acético-piridina 1:1 (4 mL). Se realiza una primera purificación por CCF preparativa

(CH₂Cl₂-MeOH 60:1), aislándose **42** (sirupo) y una segunda purificación por CCF preparativa (éter etílico), aislándose **41** y **43**, ambos como sirupos.

Datos del compuesto **41**:

Rend.: 0.110 g, 30% (desde **108**); $[\alpha]_D^{25} +88^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.30 (CH₂Cl₂-MeOH 60:1).

IR ν_{\max} 3373, 3310, 1746, 1545, 1368, 1233, 1038 cm⁻¹.

FABMS m/z 457 ([M+Na]⁺, 95%), 435 ([M+H]⁺, 100), 403 ([M-S+H]⁺, 48).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) Tabla 13 y δ 6.32 (sa, 1 H, NH), 5.92 (sa, 1 H, NHBu), 3.42 (s, 3 H, OMe), 3.27 (m, 2 H, CH₂ α), 2.04 (s, 6 H, 2 OAc), 2.12 (s, 3 H, OAc), 1.56 (m, 2 H, CH₂ β), 1.39 (m, 2 H, CH₂ γ), 0.94 (t, 3 H, J 7.3 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 14 y δ 171.73, 170.60, 169.05 (3 COCH₃), 55.32 (OMe), 43.42 (CH₂ α), 30.59 (CH₂ β), 20.72, 20.55, 20.41 (3 COCH₃), 19.81 (CH₂ γ), 13.47 (CH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₁₈H₃₀N₂O₈S: C, 49.76; H, 6.96; N, 6.45.

Encontrado: C, 49.98; H, 6.69; N, 6.25.

Datos del compuesto **42**:

Rend.: 0.040 g, 10% (desde **108**); $[\alpha]_D^{25} +53$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.44 (CH₂Cl₂-MeOH 60:1).

IR ν_{\max} 3287, 1751, 1669, 1528, 1375, 1229, 1038 cm⁻¹.

FABMS m/z 499 ([M+Na]⁺, 100%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) Tabla 13 y δ 11.54 (d, 1 H, J 8.3 Hz, NH), 4.32, 4.13, (2m, 2H, CH₂ α), 3.41 (s, 3 H, OMe), 2.38 (s, 3 H, NAc), 2.11, 2.02, 1.99 (3s, 3 H cada uno, 3 OAc), 1.68, 1.60 (2m, 2H, CH₂ β), 1.36 (m, 2H, CH₂ γ), 0.95 (t, 3 H, J 7.4 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 14 y δ 174.75 (NCOCH₃), 170.60, 170.44, 169.32 (3 COCH₃), 55.52 (OMe), 50.12 (CH₂ α), 30.98 (CH₂ β), 26.19 (NCOCH₃), 20.62 (2 COCH₃), 20.49 (COCH₃), 19.75 (CH₂ γ), 13.56 (CH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₂₀H₃₂N₂O₉S: C, 50.41; H, 6.77; N, 5.88.

Encontrado: C, 50.61; H, 6.42; N, 5.72.

Datos del compuesto **43**:

Rend.: 0.032 g, 8% (desde **108**); $[\alpha]_D^{25} +69^\circ$ (c 1.1, CH₂Cl₂); R_f 0.30 (CH₂Cl₂-MeOH 60:1).

IR ν_{max} 3266, 1753, 1676, 1368, 1229, 1040 cm⁻¹.

FABMS m/z 499 ([M+Na]⁺, 23%), 423 ([M-SH₂-C₃H₆+Na]⁺, 100).

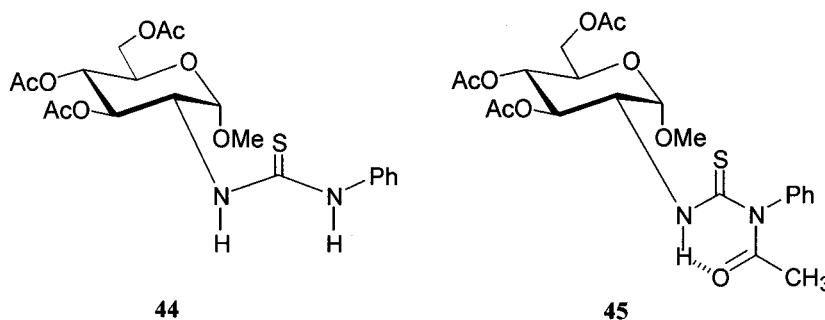
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) Tabla 1 y δ 9.17 (sa, 1 H, NH), 3.52 (m, 2H, CH₂ α), 3.39 (s, 3 H, OMe), 2.31 (s, 3 H, NAc), 2.10, 2.01, 1.98 (3s, 3 H cada uno, 3 OAc), 1.70 (m, 2H, CH₂ β), 1.44 (m, 2H, CH₂ γ), 1.00 (t, 3 H, J 7.3 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (75.5 MHz, CDCl₃), Tabla 2 y δ 171.92 (NCOCH₃), 170.59 (2 COCH₃), 169.32 (COCH₃), 55.50 (OMe), 46.59 (CH₂ α), 29.34 (CH₂ β), 23.61 (NCOCH₃), 20.96, 20.61, 20.46 (3 COCH₃), 20.13 (CH₂ γ), 13.58 (CH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₂₀H₃₂N₂O₉S: C, 50.41; H, 6.77; N, 5.88.

Encontrado: C, 50.48; H, 6.59; N, 5.68.

7.3.3.7.3. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(3-feniltioureido)- α -D-glucopiranosido (44) y metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-(3-acetil-3-feniltioureido)-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (45).



La acetilación convencional de **26** (0.355 g, 1.08 mmol) con piridina-anhidrido acético 1:1 (4 mL) seguido de purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂) da lugar a **44** como sólido cristalino y a **45** como sirupo.

Datos del compuesto **44**.

Rend.: 0.091 g, 16%; p.f. 152-154°C (EtOH); $[\alpha]_D^{25} +107^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.31 (CH₂Cl₂-MeOH 60:1)

IR ν_{\max} 3364, 2949, 1744, 1680, 1534, 1370, 1235, 1121, 1042 cm⁻¹.

FABMS m/z 477 ([M+Na]⁺, 100%), 443 ([M-SH₂+Na]⁺, 23).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) Tabla 13 y δ 7.96 (s, 1 H, NHPh), 6.22 (d, 1 H, J 9.1 Hz, NH), 3.33 (s, 3 H, OMe), 2.11, 2.05, 2.01 (3s, 3 H cada uno, 3 OAc).

¹³C-RMN (75.5 MHz), Tabla 14 y δ 171.09, 170.64, 169.12 (3 COCH₃), 55.30 (OMe), 20.72, 20.62, 20.44 (3 COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₈S: C, 52.85; H, 5.77; N, 6.16; S, 7.05.

Encontrado: C, 52.80; H, 5.66; N, 6.24; S, 6.93.

Datos del compuesto 45:

Rend.: 0.287 g, 53%; $[\alpha]_D^{25} +28^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_F 0.51 (CH₂Cl₂-MeOH 60:1).

IR ν_{\max} 3217, 3146, 2947, 1748, 1680, 1524, 1371, 1236, 1121, 1044 cm⁻¹.

FABMS m/z 519 ([M+Na]⁺, 10).

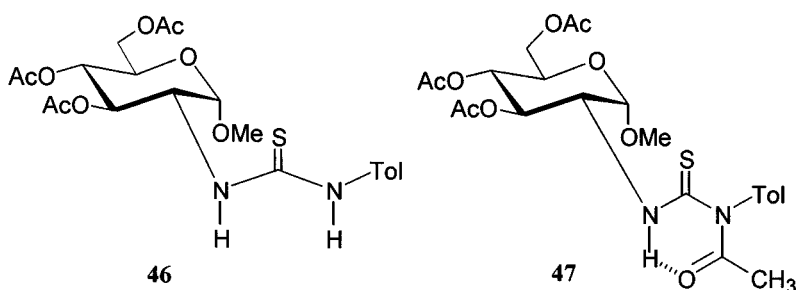
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) Tabla 13 y δ 11.68 (d, 1 H, J 8.6 Hz, NH), 3.48 (s, 3 H, OMe), 2.11, 2.04, 2.04, 1.94 (4s, 3 H cada uno, 4 Ac).

¹³C-RMN (75.5 MHz), Tabla 14 y δ 174.47 (NCOCH₃), 170.64 (2 C, COCH₃), 169.28 (COCH₃), 55.55 (OMe), 27.82 (NCOCH₃) 20.86, 20.62, 20.57 (3 COCH₃).

ANÁLISIS Calculado para C₂₂H₂₈N₂O₉S: C, 53.22; H, 5.68; N, 5.64; S, 6.46.

Encontrado: C, 53.08; H, 5.56; N, 5.50; S, 6.77.

7.3.3.7.4. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[3-(*p*-tolil)tioureido]- α -D-glucopiranosido (46) y metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-[3-acetil-3-(*p*-tolil)tioureido]-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (47).



La acetilación convencional de **27** (0.355 g; 1.037 mmol) en piridina-anhidrido acético 1:1 (4 mL) seguido de purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2), da lugar a **46** como sólido cristalino y a **47** como sirupo.

Datos del compuesto 46:

Rend.: 0.104 g, 21%; p.f. 134-136 °C (EtOH); $[\alpha]_D^{25} +108^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2); R_F 0.35 (CH_2Cl_2 -MeOH 60:1).

IR ν_{max} 3374, 2951, 1748, 1532, 1368, 1233, 1040 cm^{-1} .

FABMS m/z 491 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 469 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 77).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) Tabla 13 y δ 7.74 (NHAr), 6.12 (d, 1 H, J 9.2 Hz, NH), 3.33 (s, 3 H, OMe), 2.38 (s, 3 H, CH_3Ar), 2.11, 2.06, 2.01 (3s, 3 H cada uno, 3 OAc).

^{13}C -RMN (75.4 MHz), Tabla 14 y δ 171.04, 170.64 169.14 (3 COCH_3), 55.30 (OMe), 20.93 (CH_3Ph), 20.69, 20.57, 20.39 (3 COCH_3).

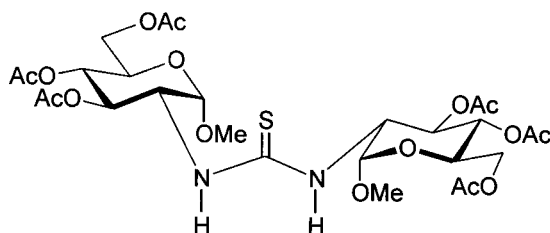
ANÁLISIS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: C, 53.83; H, 6.02; N, 5.98; S, 6.48.
Encontrado: C, 53.88; H, 6.21; N, 5.94; S, 7.14.

Datos del compuesto 47:

Rend.: 0.306 g, 58%; $[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2); R_F 0.43 (CH_2Cl_2 -MeOH 60:1).

IR	ν_{\max} 3217, 3144, 3027, 2953, 1751, 1680, 1528 cm^{-1} .
FABMS	m/z 533 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 511 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 15).
^1H -RMN	(300 MHz, CDCl_3) Tabla 13 y δ 11.69 (d, 1 H, J 8.5 Hz, NH), 3.48 (s, 3 H, OMe), 2.41 (1s, 3 H, CH_3Ar), 2.11, 2.04, 2.04, 1.94 (4s, 3 H cada uno, 4 Ac).
^{13}C -RMN	(75.4 MHz), Tabla 14 y δ 174.71 (NCOCH ₃), 170.64 (2 COCH ₃), 169.28 (COCH ₃), 55.53 (OMe), 27.80 (NCOCH ₃), 21.15 (CH_3Ar), 20.75, 20.63, 20.50 (3 COCH ₃).
ANÁLISIS	Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: C, 54.12; H, 5.92; N, 5.49; S, 6.28. Encontrado: C, 54.31; H, 5.81; N, 5.35; S, 6.38.

7.3.3.7.5. *N,N'*-Bis-(metil 3, 4, 6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)tiourea (48).



A partir del metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (0.25 g, 0.84 mmol), se procede de igual forma que en el apartado 7.3.3.3. para obtener **35**. El medio de reacción se lleva a sequedad, se acetila de forma convencional con la mezcla anhídrido acético-piridina 1:1 (4 mL) y se purifica por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 80:1). Se obtiene **48** como sirupo.

Rend.: 0.166 g, 58% (desde **108**); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +112^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

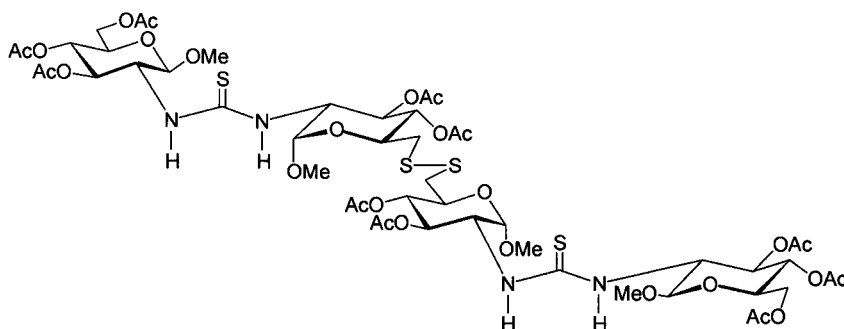
IR ν_{\max} 3354, 3320, 1746, 1233, 1036 cm^{-1} .

FABMS m/z 703 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%), 681 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 48), 649 ($[\text{M}-\text{S}+\text{Na}]^+$, 24).

$^1\text{H-RMN}$	(300 MHz, CDCl_3) Tabla 13 y δ 6.12 (d, 2 H, J 9.2, 2 NH), 3.41 (s, 3 H, OMe), 2.03, 2.04, 2.11 (3s, 6 H cada uno, 6 OAc),
$^{13}\text{C-RMN}$	(75.5 MHz, CDCl_3), Tabla 14 y δ 183.40 (C=S), 171.43 (2 COCH ₃), 170.65 (2 COCH ₃), 169.14 (2 COCH ₃), 55.38 (OMe), 20.81 (2 COCH ₃), 20.65 (2 COCH ₃), 20.49 (2 COCH ₃).
ANÁLISIS	Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{16}\text{S}$: C, 47.64; H, 5.92; N, 4.11; S, 4.71. Encontrado: C, 47.56; H, 5.90; N, 4.18; S, 4.45.

7.3.3.8. *Tioureas pseudotetrasacarídicas*

7.3.3.8.1. 6,6'-Ditiobis {metil 3,4 di-*O*-acetil-2,6-didesoxi-2-[3-(metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosid-2-il)tioureido]- α -D-glucopiranosido} (49).



Una disolución de 6,6'-ditiobis (metil 2-benzamido-2,6-didesoxi- α -D-glucopiranosido) (**121**) (0.337 g, 0.358 mmol) en NaOH acuoso 3M (4 mL) se agita a reflujo durante 2 h. Después se lleva a t.a. se burbujea con CO_2 hasta pH 8, y se añade la mezcla en disolución acuosa (1 mL) **17/18** (0.282 g, 1.199 mmol). El medio de reacción se deja estar a 40 °C durante 21 h. Luego se añade HCl acuoso 2N hasta pH 7, se concentra a sequedad y se acetila de forma convencional con anhídrido acético-piridina 1:1 (20 mL), dando una mezcla compleja de varios compuestos acetilados de la cual se aísla **49** purificando una primera vez

por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH 80:1) y una segunda por CCF preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH 30:1, 3 eluciones). Se obtiene **49** como sólido amorfo.

Rend.: 0.076 g, 10%; $[\alpha]_D^{25} +146^\circ$ (c 0.85, CH_2Cl_2).

IR ν_{max} 3352, 2945, 1748, 1541, 1371, 1233, 1107, 1042 cm^{-1} .

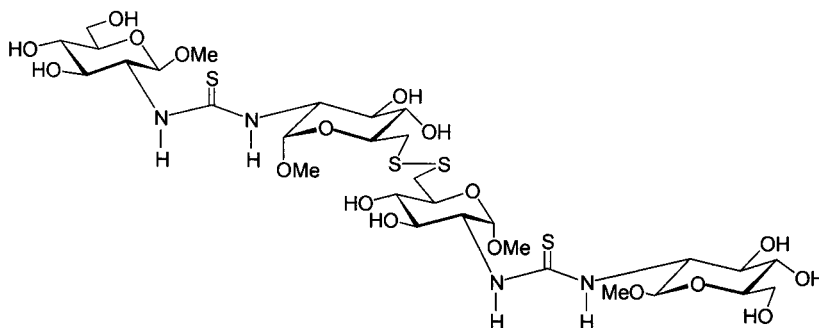
FABMS m/z 1329 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) Tabla 15 y δ 6.10 (d, 1 H, J 7.0 Hz, $\text{NH}\alpha$), 3.56 (s, 3 H, $\text{OMe}\beta$), 3.44 ($\text{OMe}\alpha$) 2.10, 2.07, 2.06, 2.03, 2.01 (5s, 3 H cada uno, 5 Ac).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, CDCl_3) Tabla 16 y δ 184.60 (C=S), 171.18, 170.82, 170.51, 169.59, 169.15 (5 COCH_3), 57.30 ($\text{OMe}\beta$), 55.30 ($\text{OMe}\alpha$), 20.67 (COCH_3), 20.59 (2 COCH_3), 20.50, 20.43 (2 COCH_3).

HRFABMS m/z calculado para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1329.3270. Encontrado: 1329.3235.

7.3.3.8.2. 6, 6'-Ditiobis {(metil 2,6-didesoxi-2-[3-(metil 2-desoxi- β -D-glucopiranosid-2-il) tioureido]- α -D-glucopiranosido} (**50**).



Una disolución de **49** (0.016 g, 0.012 mmol), en MeOH (2 mL) se satura con NH_3 gaseoso. La reacción transcurre durante 3 h, se concentra a sequedad, y se purifica por columna de filtración sobre Biogel P2 (H_2O -MeOH 1:1). Se obtiene **50** como sirupo.

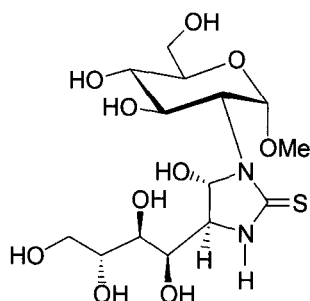
Rend.: 10 mg, 92%; $[\alpha]_D^{25} +142^\circ$ (c 0.6, MeOH).

IR ν_{max} 3298, 2903, 1398, 1105, 1047, 872 cm^{-1} .

FABMS	m/z 909 ($[M+Na]^+$, 6%).
1H -RMN	(500 MHz, CD_3OD) Tabla 14 y δ 3.53 (s, 3 H, OMe β), 3.42 (OMe α).
^{13}C -RMN	(125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 15 y δ 185.76 (C=S), 57.41 (OMe β), 55.83 (OMe α).
HRFABMS	m/z calculado para $[M+Na]^+$ 909.2214. Encontrado: 909.2210.

7.3.4. C- y N-Pseudonucleósidos de imidazolina-2-tionas.

7.3.4.1. (4*R*,5*R*)-5-Hidroxi-1-(metil-2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (**51**).



Una disolución de metil 2-benzamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (**108**) (2 g, 6.72 mmol) en NaOH acuoso 3M (10 mL) se calienta a reflujo durante 14 h. Después se lleva a t.a., se burbujea con CO₂ hasta pH 8, se diluye con dioxano (20 mL) y se enfría a -10 °C. Se añade tiofosgeno (0.568 mL, 7.41 mmol) y la mezcla se agita durante diez minutos, tras los cuales se realizan extracciones con éter (2 x 10 mL) y AcOEt (5 x 30 mL). Las fracciones orgánicas se secan (MgSO₄) y se concentran a sequedad para dar una mezcla de **12** y **13**.

A una disolución de **12** y **13** (0.608 g, 2.58 mmol) en agua (14 mL) se añade 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**152**) (0.509 g, 2.847 mmol) y se agita a 40 °C durante 20 h. El medio de reacción se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂→CH₂Cl₂-MeOH 3:1). Se obtiene **51** que cristaliza de MeOH.

Rend.: 0.766 g, 72%; p.f. 158-160 °C; $[\alpha]_D^{25} +104^\circ$ (c 1.0, piridina).

IR ν_{\max} 3434, 3275, 2934, 2907, 1626, 1507, 1458, 1235, 1096 y 1042 cm⁻¹.

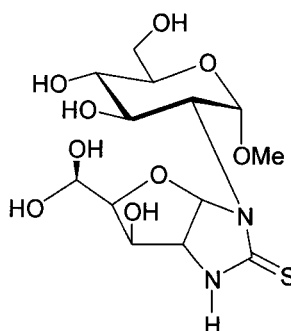
FABMS m/z 415 ([M+H]⁺, 100%).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) Tabla 17 y δ 3.45 (s, 3 H, OMe).

¹³C-RMN (125.7 MHz, CD₃OD) Tabla 18 y δ 184.0 (C=S), 55.6 (OMe).

HRFABMS m/z calculado para $[M+H]^+$ 415.1386; Encontrado: 415.1388.
 ANÁLISIS Calculado para $C_{14}H_{26}N_2O_{10}S$: C, 40.57; H, 6.32; N, 6.76; S, 7.74.
 Encontrado: C, 40.81; H, 6.36; N, 6.73; S, 7.34.

7.3.4.2. 1-(Metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-(1,2-didesoxi- α -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (52).



A una disolución de **51** (100 mg, 0.241 mmol) en agua (3 mL), se añade ácido acético (0.33 mL). Se calienta a 60 °C durante 1.5 h y se concentra a sequedad coevaporando con EtOH. El residuo obtenido es purificado por cromatografía en columna (gradiente de CH_2Cl_2 -MeOH). El tratamiento de **52** con AcOEt-MeOH da un sólido amorfo.

Rend.: 68 mg, 90%; $[\alpha]_D^{33} +94^\circ$ (c 1.0, piridina).

IR ν_{max} 3378, 2930, 1595, 1491, 1454, 1238 y 1028 cm^{-1} .

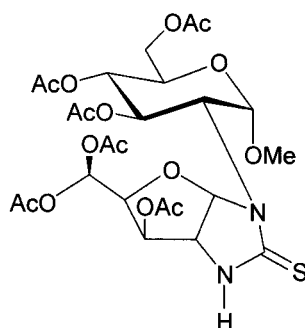
FABMS m/z 397 ($[M+H]^+$, 82%).

1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) Tabla 17 y δ 3.37 (s, 3 H, OMe).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 18 y δ 178.0 (C=S), 55.8 (OMe).

HRFABMS m/z calculado para $[M+H]^+$ 397.1281. Encontrado: 397.1281

7.3.4.3. 1-(Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- α -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (53).



Se obtiene a partir de **52** (94 mg, 0.24 mmol) por acetilación convencional con anhídrido acético (0.5 mL) en piridina (0.5 mL) a 0 °C durante 12 h. Se purifica por CCF preparativa (éter-hexano 6:1), dando **53** como sólido amorfo.

Rend.: 99 mg, 64%; $[\alpha]_D^{25} +110^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂).

IR ν_{\max} 3324, 2940, 2845, 1746, 1481, 1373, 1233 y 1042 cm⁻¹.

FABMS m/z 671 ([M+Na]⁺, 100%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), Tabla 17 y δ 6.36 (s, 1 H, NH), 3.43 (s, 3 H, OMe), 2.12, 2.09, 2.06, 2.04, 2.01, 1.97 (6s, 3 H cada uno, 6 OAc).

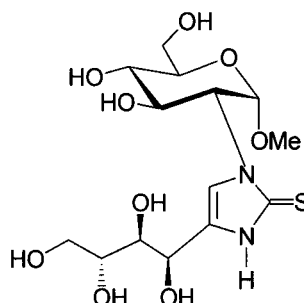
¹³C-RMN (125.7 MHz, CDCl₃), Tabla 18 y δ 184.6 (C=S), 171.4, 170.7, 170.5, 169.8, 169.5, 169.1 (6 COCH₃), 55.8 (OMe), 20.8, 20.7 (2 COCH₃), 20.6 (3 COCH₃), 20.5 (COCH₃).

HRCIMS m/z calculado para [M+H]⁺ 649.1915; Encontrado: 649.1901.

ANÁLISIS Calculado para C₂₆H₃₆N₂O₁₅S: C, 48.15; H, 5.59; N, 4.32, S, 4.94.

Encontrado: C, 48.29; H, 5.23; N, 4.35 S, 4.90.

7.3.4.4. 1-(Metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-4-(D-arabino-tetritol-1-il)-4 imidazolina-2-tiona (54).



a) Desde **52**: a una disolución de **52** (0.208 g, 0.52 mmol) en MeOH (8 mL) se añade ácido trifluoroacético (0.08 mL). Tras 4 h de agitación a t.a., precipita en el medio un sólido que es filtrado (142 mg). Las aguas madres se dejan reaccionar otras 20 h y se llevan a sequedad coevaporando con EtOH. El residuo resultante se trata con MeOH, dando una segunda cosecha (18 mg) de **54**. Rend.: 160 mg (77%).

b) Desde **51**: a una disolución de **51** (189 mg, 0.456 mmol) en agua (5 mL) se añade ácido acético (0.56 mL). Tras 1.5 h a 60 °C, el medio de reacción se lleva a sequedad coevaporando con EtOH y se adiciona MeOH (7 mL) y ácido trifluoroacético (0.07 mL). La disolución se agita a t.a. durante 24 h, se concentra a sequedad coevaporando con EtOH y el residuo se cristaliza de MeOH.

Rend.: 132 mg (73%); p.f. 152-154 °C; $[\alpha]_D^{25} +60^\circ$ (c 1.0, piridina).

IR ν_{\max} 3327, 3250, 2936, 2918, 1638, 1481, 1416, 1279, 1150, 1099 y 1034 cm^{-1} .

FABMS m/z 397 ($[M+H]^+$, 100%).

^1H -RMN (500 MHz, D_2O) Tabla 17 y δ 3.38 (s, 3H, OMe).

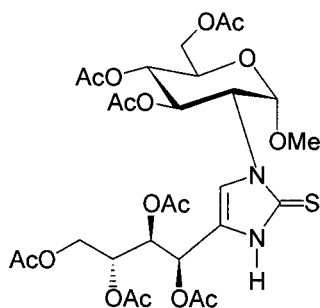
^{13}C -RMN (125.7 MHz, D_2O) Tabla 18 y δ 56.4 ppm (OMe).

HRFABMS m/z calculado para $[M+H]^+$ 397.1281. Encontrado: 397.1282.

ANÁLISIS Calculado para $C_{14}H_{24}N_2O_9S$: C, 42.42; H, 6.10; N, 7.07; S, 8.09.

Encontrado: C, 42.20; H, 6.26; N, 6.74; S, 8.34.

7.3.4.5. 1-(Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-4-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-4-imidazolina-2-tiona (55).



Por tratamiento convencional de **54** (100 mg, 0.252 mmol) con anhídrido acético (0.5 mL) en piridina (0.5 mL) a 0 °C durante 20 h, se obtiene un residuo que por CCF (CH_2Cl_2 -MeOH 60:1) muestra dos productos. Se disuelve en EtOH y se calienta a 50 °C durante 4 h, desapareciendo el producto de mayor R_F . Se concentra a sequedad y se purifica por CCF preparativa (éter etílico). Se obtiene **55** como sólido amorfo.

Rend.: 141 mg (81%); $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR ν_{max} 3298, 3021, 2934, 1748, 1474, 1371, 1235 y 1044 cm^{-1} .

FABMS m/z 713 ($[M+Na]^+$, 55%).

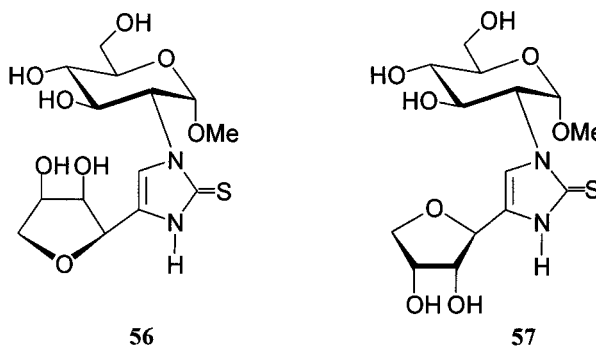
1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) Tabla 17 y δ 11.24 (d, 1 H, J 2.0, NH), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.11 (s, 9 H, 3 OAc), 2.08 (s, 3 H, OAc), 2.03 (s, 6 H, 2 OAc), 2.02 (s, 3 H, OAc), 1.90 (s, 3 H, OAc).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$) Tabla 18 y δ 170.6, 170.4, 170.3 (3 $COCH_3$), 169.5 (2 $COCH_3$), 169.1, 169.0 (2 $COCH_3$), 55.3 (OMe), 20.6 (3 $COCH_3$), 20.5 (2 $COCH_3$), 20.4 ($COCH_3$), 20.2 (2 $COCH_3$).

HRFABMS m/z calculado para $[M+Na]^+$ 713.1840. Encontrado: 713.1834.

ANÁLISIS Calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_{16}S$: C, 48.69; H, 5.54; N, 4.06; S, 4.64.
 Encontrado: C, 48.85; H, 5.70; N, 4.38; S, 4.91.

7.3.4.6. 4-(α -D-eritrofuranosil)-1-(metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-4-imidazolina-2-tiona (**56**) y (β -D-eritrofuranosil)-1-(metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-4-imidazolina-2-tiona (**57**).



A una disolución de **54** (150 mg, 0.378 mmol) en agua (15 mL), se le añade ácido trifluoroacético (0.75 mL) y se calienta a 80 °C con agitación durante 10 h, tras las cuales se concentra a sequedad coevaporando con EtOH. El residuo resultante muestra por CCF (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1) dos compuestos que se purifican por cromatografía en columna ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ -MeOH 9:1). Se obtiene **56** (mayor R_F) como sirupo. Las fracciones con el compuesto de menor R_F se purifican a su vez por CFF preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH 5:1, 2 eluciones) para dar **57** como sólido amorfo.

Datos del compuesto **56**:

Rend.: 22 mg (11%); $[\alpha]_D^{25} +69^\circ$ (c 6.0, piridina).

IR ν_{max} 3313, 3040, 2924, 1724, 1593, 1447, 1360, 1271, 1113 y 1038 cm^{-1} .

FABMS m/z 379 ($[M+1]^+$, 100%).

1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) Tabla 17 y δ 3.30 (s, 3H, OMe).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 18 y δ 55.5 (OMe).

HRCIMS m/z calculado para $[\text{M}+1]^+$ 379.1175. Encontrado: 379.1170.

Datos del compuesto **57**:

Rend.: 92 mg (48%); $[\alpha]_{\text{D}}^{33}$ -4° (c 1.0, piridina).

IR ν_{max} 3347, 3065, 2926, 1630, 1589, 1474, 1344, 1115 y 1042 cm^{-1} .

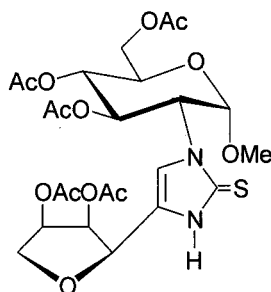
FABMS m/z 379 ($[\text{M}+1]^+$, 100%), 401 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 38).

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) Tabla 17 y δ 4.58 (NH), 3.31 (s, 3H, OMe).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, CD_3OD) Tabla 18 y δ 55.4 (OMe);

HRFABMS m/z calculado para $[\text{M}+1]^+$ 379.1175. Encontrado: 379.1173.

7.3.4.7. 4-(2,3-Di-O-acetil- α -D-eritrofuranosil)-1-(metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-4-imidazolina-2-tiona (58).

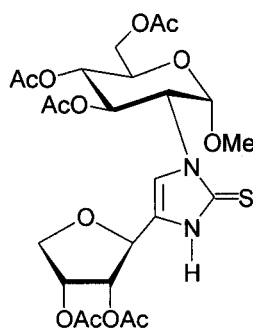


Por acetilación convencional de **56** (60 mg, 0.16 mmol) con anhídrido acético (0.5 mL) en piridina (0.5 mL) a 0°C durante 12 h, se obtiene un residuo que por CFF (éter-hexano 15:1) muestra dos productos. Se añade EtOH y se calienta a 50°C durante 6 h, observándose la desaparición del producto con mayor R_F (0.42). La disolución resultante, conteniendo el producto de menor R_F (0.08) se concentra a sequedad y se purifica por CCF preparativa (éter-hexano 15:1). Se obtiene **58** como sirupo.

Rend.: 76mg (81%); $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ $+119^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR	ν_{\max} 3298, 3030, 2934, 1750, 1468, 1371, 1238, 1109 y 1044 cm^{-1} .
FABMS	m/z 611 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100%).
^1H -RMN	(500 MHz, CDCl_3) Tabla 17 y δ 10.14 (s, 1 H, NH), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.16, 2.11 (2 s, 3 H cada uno, 2 OAc), 2.02 (s, 6 H, 2 OAc), 2.01 (s, 3 H, OAc).
^{13}C -RMN	(125.7 MHz, CDCl_3) Tabla 18 y δ 170.6, 170.0, 169.4, 169.2, 169.1 (COCH_3), 55.3 (OMe), 20.6 (2 COCH_3), 20.4 (COCH_3), 20.3 (2 COCH_3).
HRCIMS	Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589.1703. Encontrado: 589.1685.
ANÁLISIS	Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$: C, 48.98; H, 5.48; N, 4.76; S, 5.45. Encontrado: C, 48.72; H, 5.06; N, 4.75; S, 5.72.

7.3.4.8. 4-(2,3-Di-O-acetil- β -D-eritrofuranosil)-1-(metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-4-imidazolina-2-tiona (59).

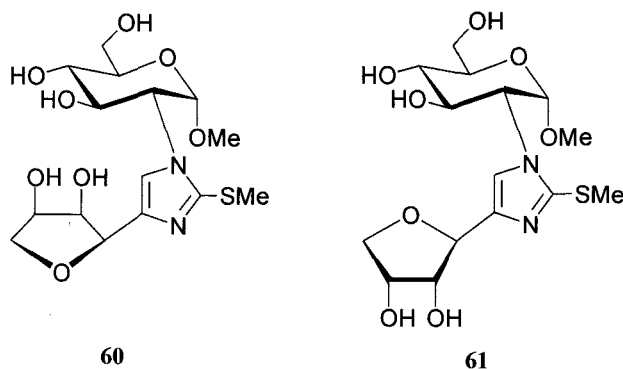


Por acetilación convencional de **57** (98 mg, 0.26 mmol) con anhídrido acético (0.5 mL) en piridina (0.5 mL) a 0 °C durante 12 h, se obtiene un residuo que por CFF (éter-hexano 15:1) muestra dos productos. Se añade EtOH y se calienta a 50 °C durante 6 h, observándose la desaparición del producto con mayor R_F (0.58). La disolución resultante, conteniendo el producto de menor R_F (0.19) se concentra a sequedad y se purifica por CCF preparativa (éter-hexano 15:1). Se obtiene **59** como sirupo.

Rend.: 112 mg (73%); $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -19° (c 1.0, CH_2Cl_2).

IR	ν_{\max} 3302, 3036, 2959, 1748, 1462, 1370, 1229, 1107 y 1040 cm^{-1} .
FABMS	m/z 589 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 32%), 611 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).
^1H -RMN	(500 MHz, CDCl_3) Tabla 17 y δ 11.58 (s, 1 H, NH), 2.11, 2.10, 2.06, 2.01, 1.88 (5 s, 3 H cada uno, 5 OAc), 3.34 (s, 3H, OMe).
^{13}C -RMN	(125.7 MHz, CDCl_3) Tabla 18 y δ 170.6, 170.1, 169.7, 169.5, 169.2 (5 C, 5 COCH_3), 55.2 (OMe), 20.6, 20.5 (COCH_3), 20.4 (2 COCH_3), 20.3 (COCH_3).
HRCIMS	Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589.1703; Encontrado: 589.1682.
ANÁLISIS	Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$: C, 48.98; H, 5.48; N, 4.76; S, 5.45. Encontrado: C, 48.74; H, 5.48; N, 4.61; S, 5.55.

7.3.4.9. 4-(α -D-eritrofuranosil)-1-(metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-2-metiltio-1H-imidazol(60) y 4-(β -D-eritrofuranosil)-1-(metil 2-desoxi- α -D-glucopiranosid-2-il)-2-metiltio-1H-imidazol (61).



A una disolución de **54** (300 mg, 0.757 mmol) en MeOH (30 mL) se le añade ácido trifluoroacético (1.5 mL). El medio de reacción, tras 6 días a reflujo con agitación, se lleva a sequedad coevaporando con EtOH. Se obtiene así un residuo que es purificado por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 9:1), dando **60** (mayor R_F) y **61** (menor R_F), ambos como sólidos amorfos.

Datos del compuesto **60**:

Rend.: 26 mg (9%); $[\alpha]_D^{33} +106^\circ$ (c 1.0, piridina).

IR	ν_{\max} 3339, 2920, 1667, 1593, 1445, 1327, 1196, 1123 y 1040 cm^{-1} .
FABMS	m/z 393 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).
^1H -RMN	(500 MHz, D_2O) Tabla 17 y δ 3.41 (s, 3H, OMe), 2.55 (s, 3 H, SMe).
^{13}C -RMN	(125.7 MHz, D_2O) Tabla 18 y δ 56.4 (OMe), 18.0 (SMe).
HRCIMS	Calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1332. Encontrado: 393.1307.
ANÁLISIS	Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: C, 45.91; H, 6.16; N, 7.14 Encontrado: C, 45.58; H, 6.09; N, 7.17.

Datos del compuesto **61**:

Rend.: 180 mg (61%); $[\alpha]_D^{27} +42^\circ$ (c 1.0, piridina).

IR	ν_{\max} 3331, 3044, 2936, 1680, 1595, 1449, 1358, 1202, 1142 y 1044 cm^{-1} .
FABMS	m/z , 393 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).
^1H -RMN	(500 MHz, D_2O), Tabla 17 y δ 3.40 (s, 3 H, OMe), 2.50 (s, 3 H, SMe).
^{13}C -RMN	(125.7 MHz, D_2O), Tabla 18 y δ 55.1 (OMe), 17.7 (SMe).
HRFABMS	calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1332. Encontrado: 393.1321

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

PRIMERA

Se han obtenido la 2-benzamido-4-tio-D-galactofuranosa **5**, y los α y β -metilgalactofuranósidos **10** y **11** a partir del 4-tiol- α -D-galactopiranosido **93** mediante hidrólisis y trans-glicosidación del metilglicósido usando la resina IR-120 (H^+) en medio acuoso y metanólico, respectivamente.

Se han estudiado diversas rutas para sintetizar **93** a partir del derivado dibenzoilado **90**. El mejor rendimiento se obtuvo por brosilación, desplazamiento con tiocianato potásico, reducción con Zn en AcOH seguido de tratamiento con NaOMe en MeOH.

SEGUNDA

El tratamiento de los metil 2-amino-2-desoxi- α y β -D-glucopiranosidos desprotegidos con tiofosgeno en medio agua-dioxano tamponado con CO_2 y $NaHCO_3$ es un buen método para sintetizar los 2,3-tiocarbamatos bicíclicos cristalinos **13** y **18** que actúan como isotiocianatos latentes derivados de azúcares desprotegidos. No existían datos en la literatura sobre isotiocianatos latentes.

Se ha estudiado el efecto de la temperatura y los disolventes en el equilibrio isotiocianato-tiocarbamato. Éste se desplaza hacia la forma isotiocianato (**12**, **17**) al aumentar la temperatura debido al incremento de entropía que conlleva la apertura del anillo de oxazolidina-2-tiona. La tensión de anillo del sistema bicíclico de 5 y 6 miembros *trans*-fusionado es la causa del equilibrio isotiocianato-tiocarbamato.

TERCERA

La adición de amoniaco o de aminas alifáticas o aromáticas al medio de reacción en el que se preparan los 2-isotiocianato α y β -D-glucopiranosidos **12** y **17** constituye un método fácil para la preparación in situ de tioureas.

CUARTA

Se han preparado las tioureas pseudodisacarídicas **35-38** en las que las subunidades de azúcar se han unido por puentes de tiourea (2→2) o por puente de disulfuro (6→6) y también la tiourea pseudotetrasacarídica **50** en la que las cuatro subunidades de azúcar se han unido por dos puentes de tiourea (2→2) y un puente de disulfuro (6→6).

QUINTA

La reacción de clorhidrato de glucosamina con tiofosgeno en medio tamponado CO₂/NaHCO₃ seguida de acetilación, conduce al tiocarbamato bicíclico **22** por ataque nucleofílico del OH-1 axial y no por ataque del OH-3 ó del OH-1 del anómero β.

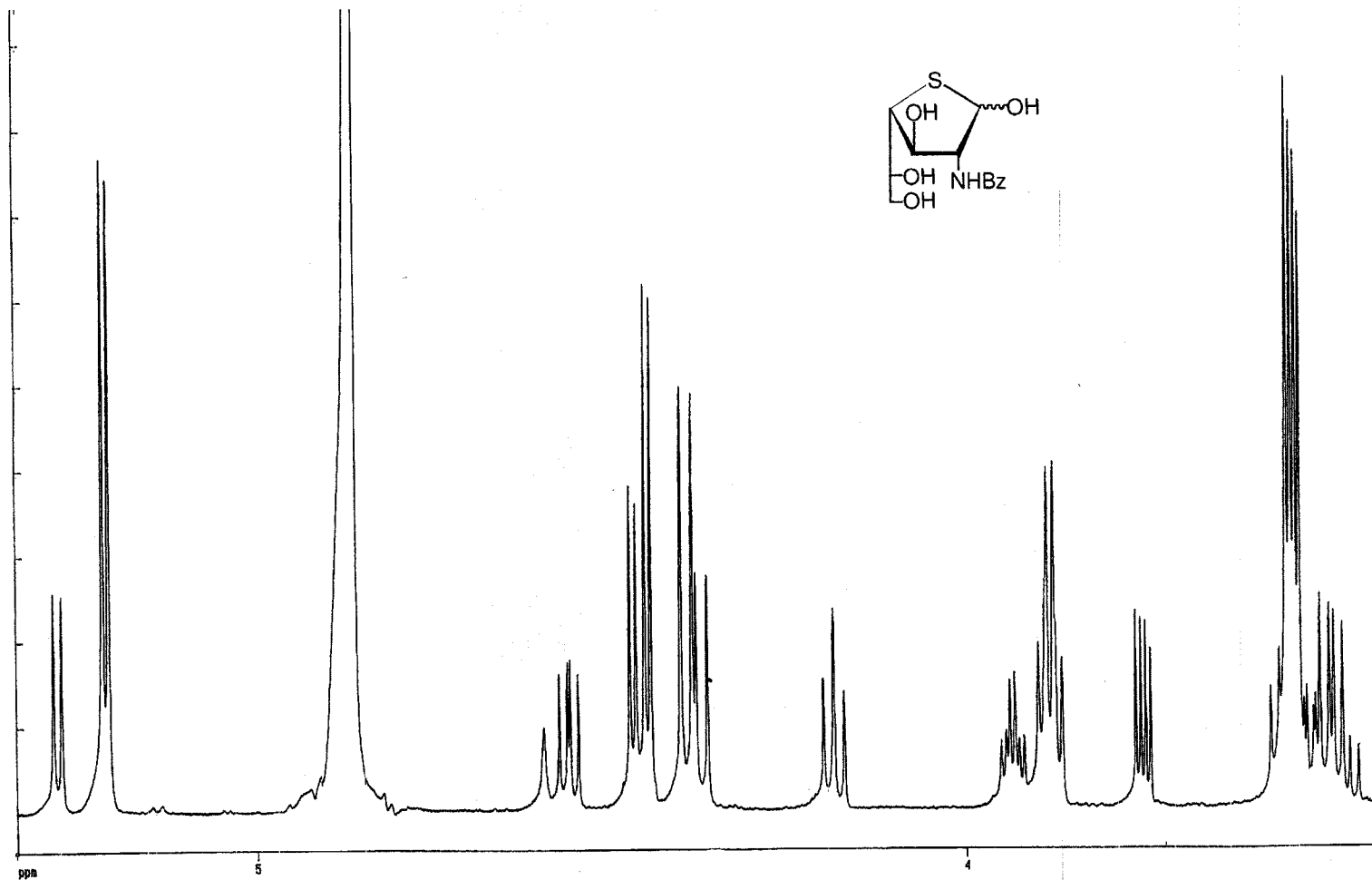
El sistema bicíclico de 6 y 5 miembros *cis*-fusionado, al tener menos tensión de anillo que el sistema *trans*-fusionado, no se equilibra con el correspondiente isotiocianato y por tanto no puede formar tioureas con aminas.

SEXTA

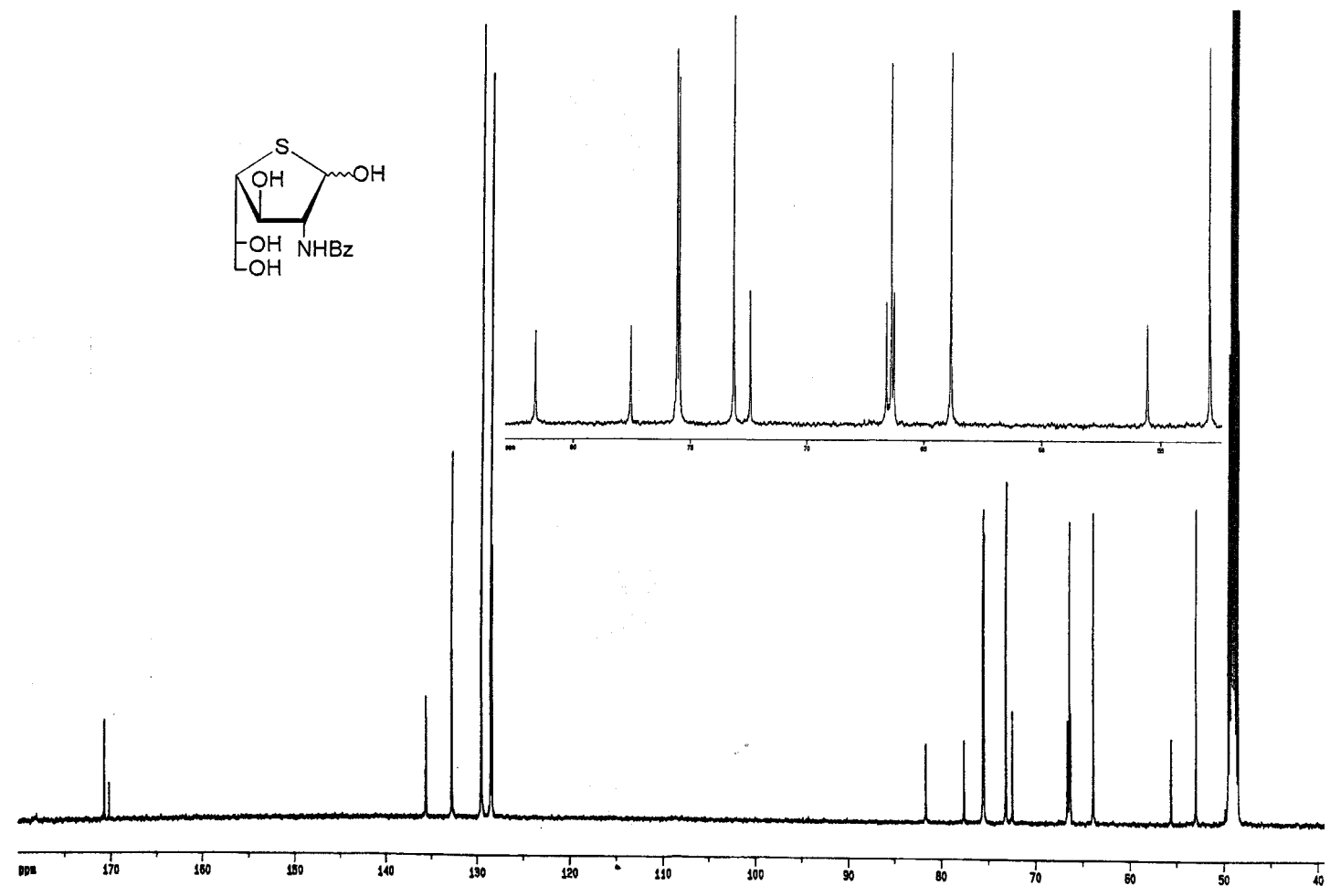
La reacción del isotiocianato/tiocarbamato-α-D-glucopiranosido **12-13** con hidrocloreuro de D-glucosamina conduce de un modo estereocontrolado a imidazolidinas (**51-53**), imidazolininas (**54-59**) y tioimidazoles (**60** y **61**) con sustituyentes derivados de azúcares.

Estos compuestos pueden considerarse como un nuevo tipo de nucleósidos que son simultáneamente, *N*-pseudonucleósidos y *C*-nucleósidos acíclicos (**54, 55**) o cíclicos (**56-61**).

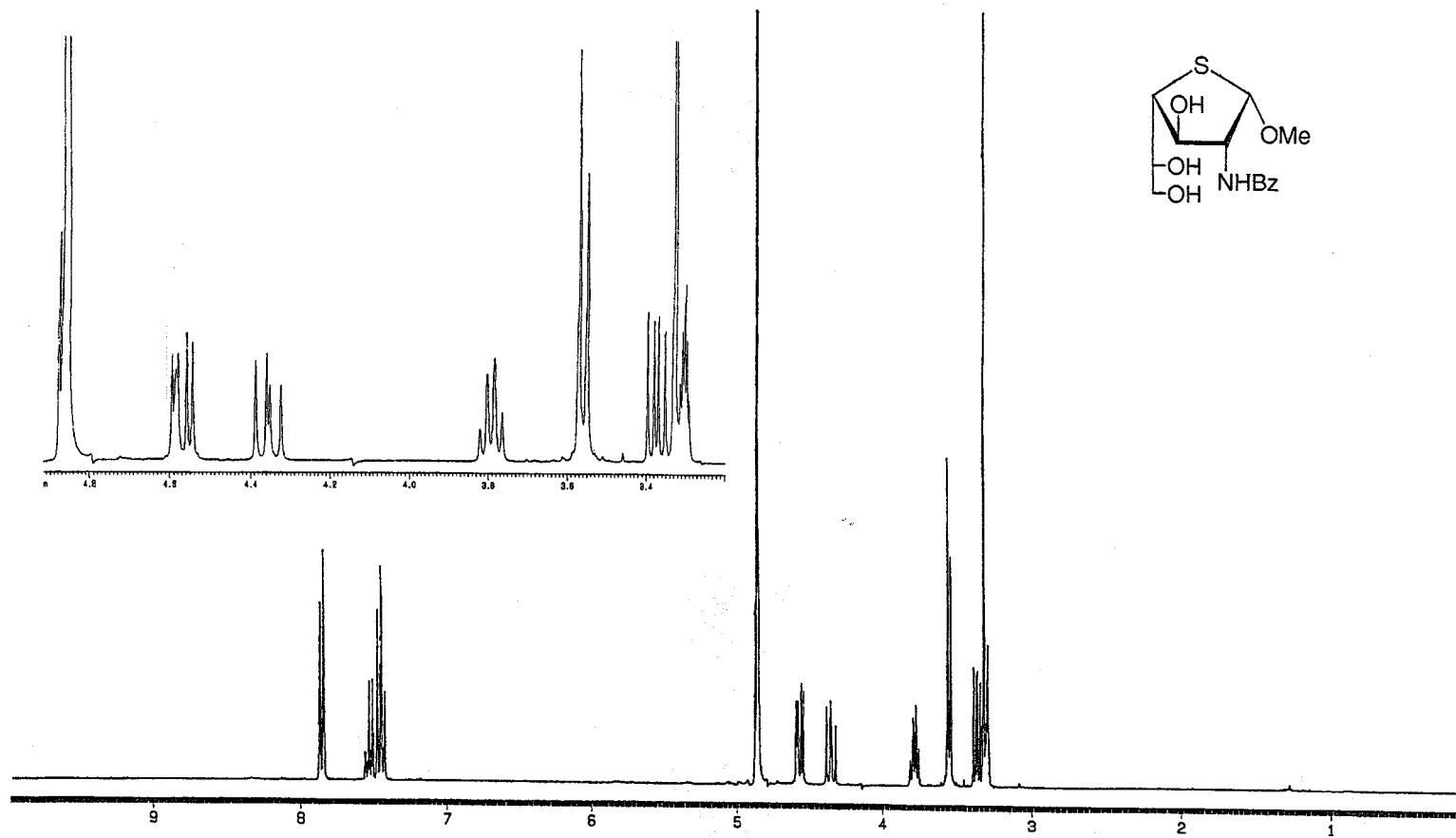
9. ESPECTROS REPRESENTATIVOS

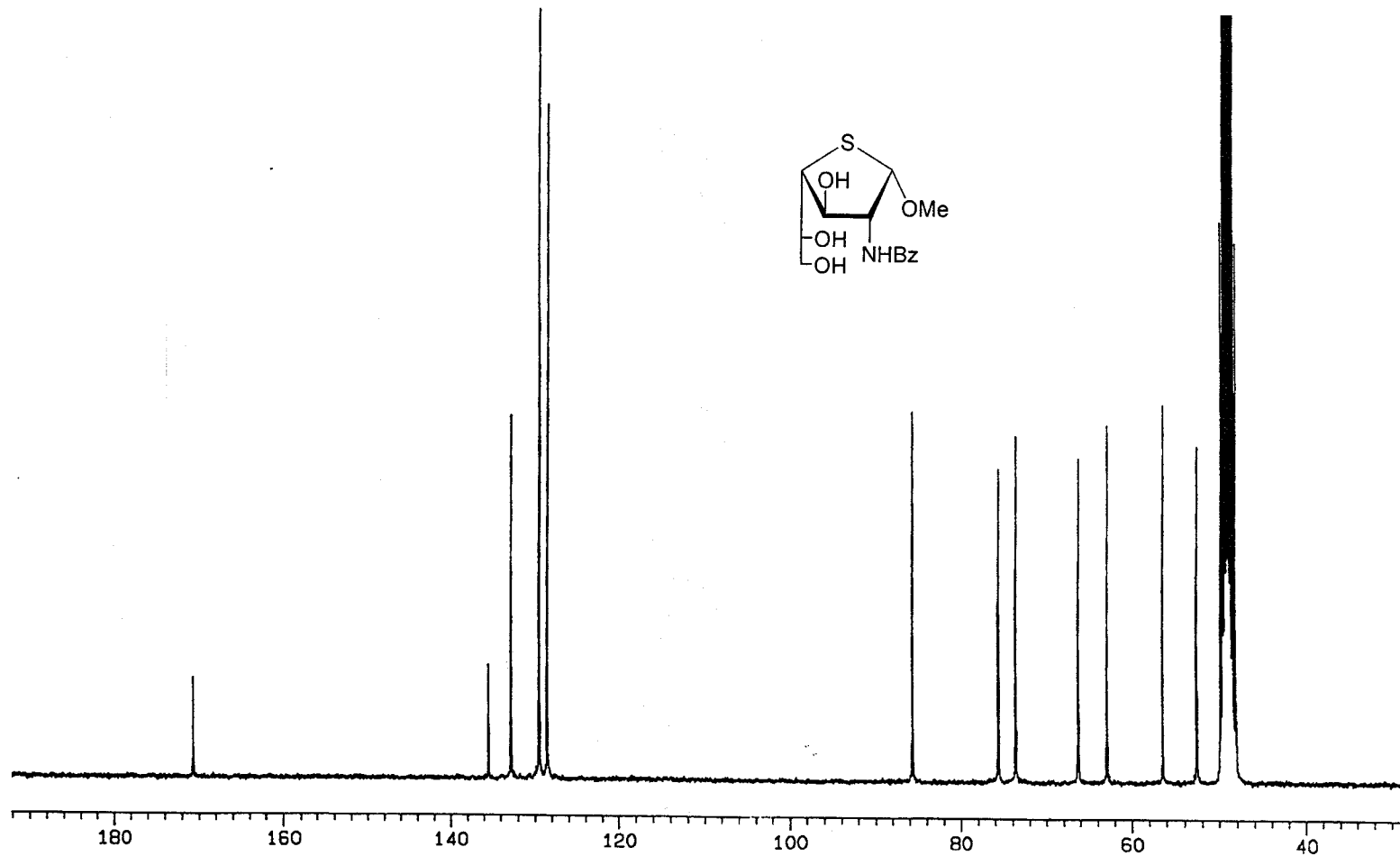


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto **5**

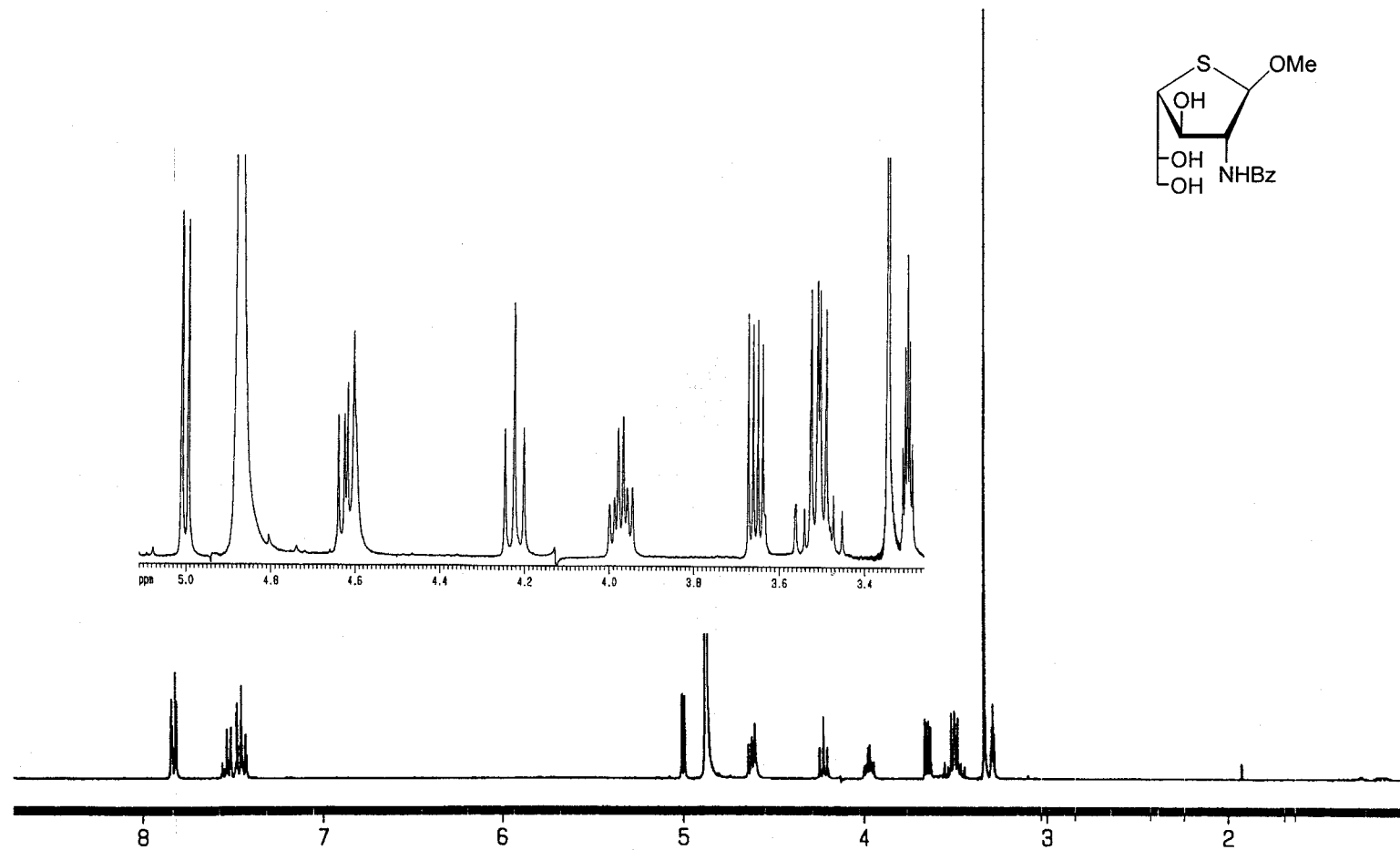


Espectro de ¹³C-RMN (125.7 MHz, MeOH-d₄) del compuesto 5

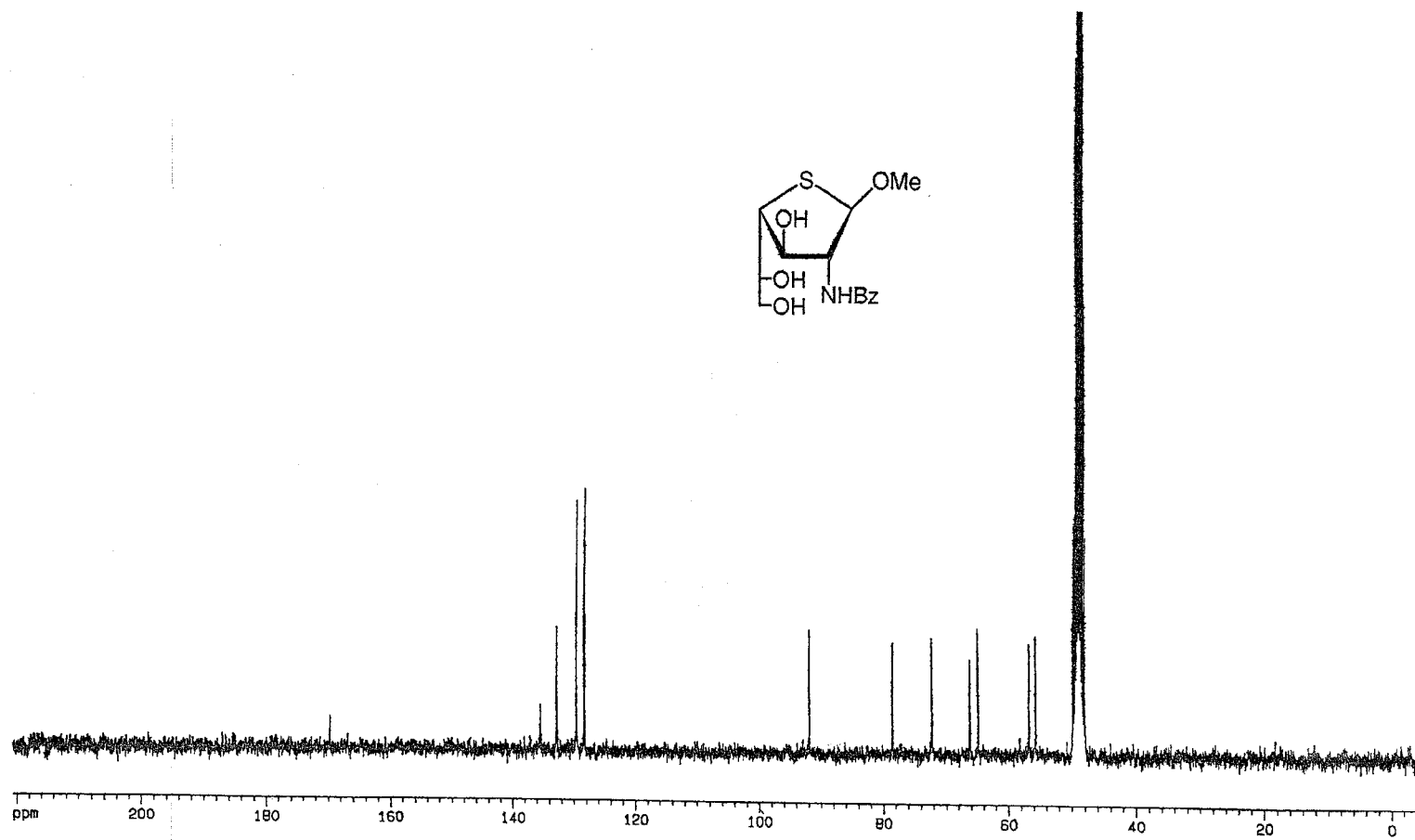
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 10



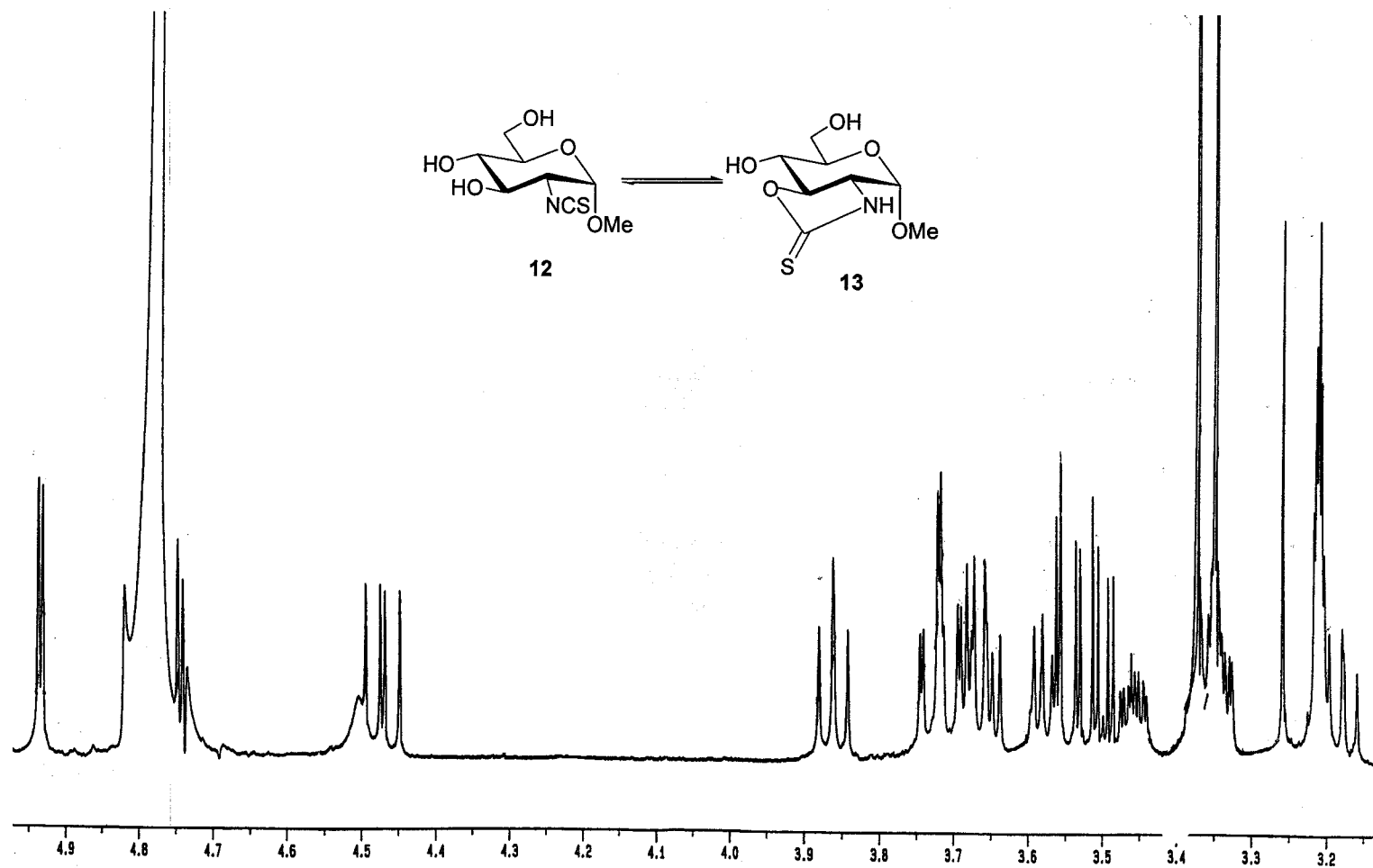
Espectro de ^{13}C -RMN (75.5 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 10

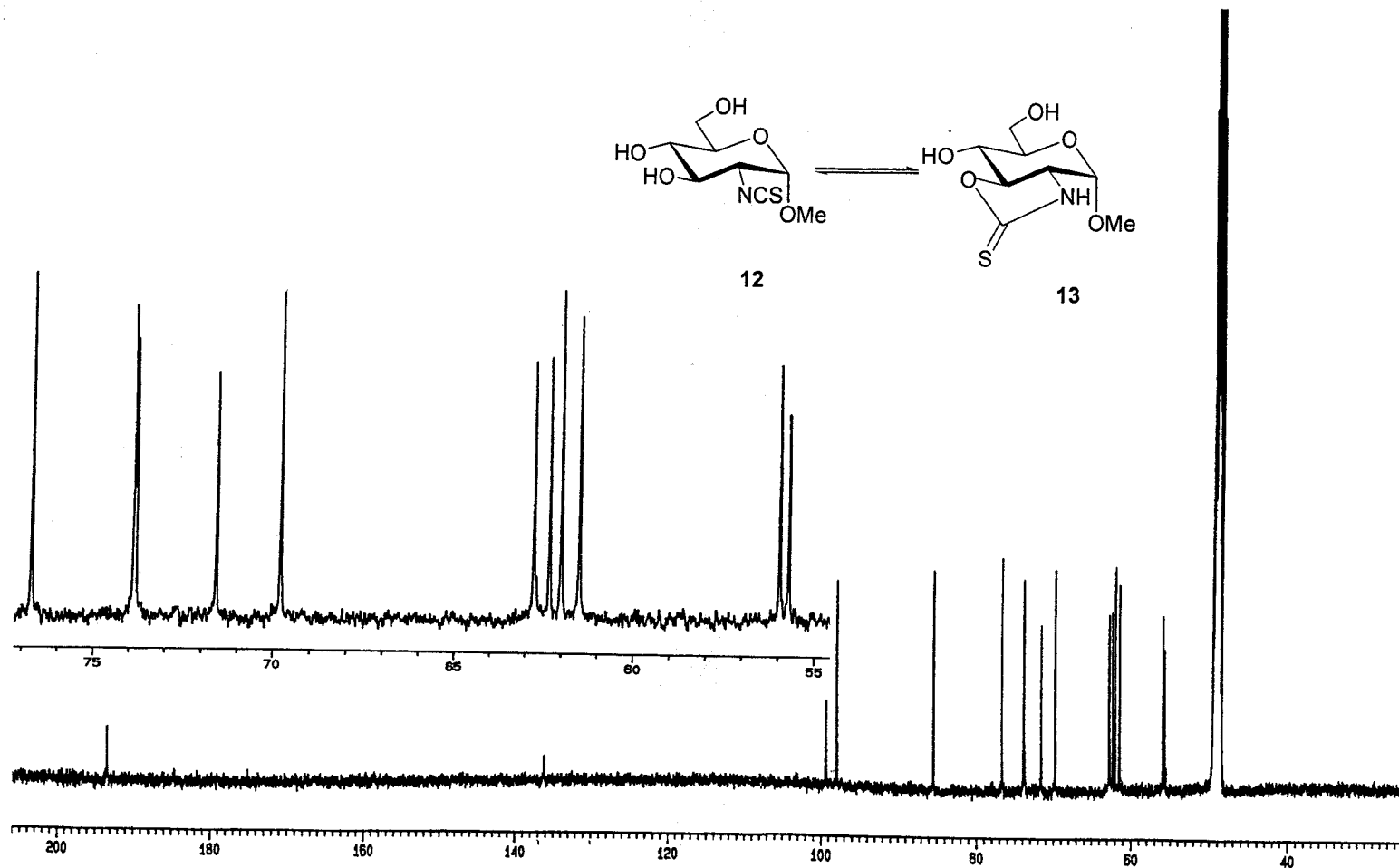
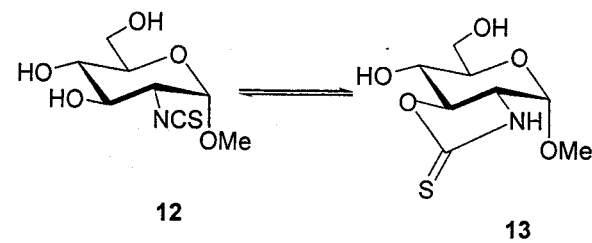


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) del compuesto 11

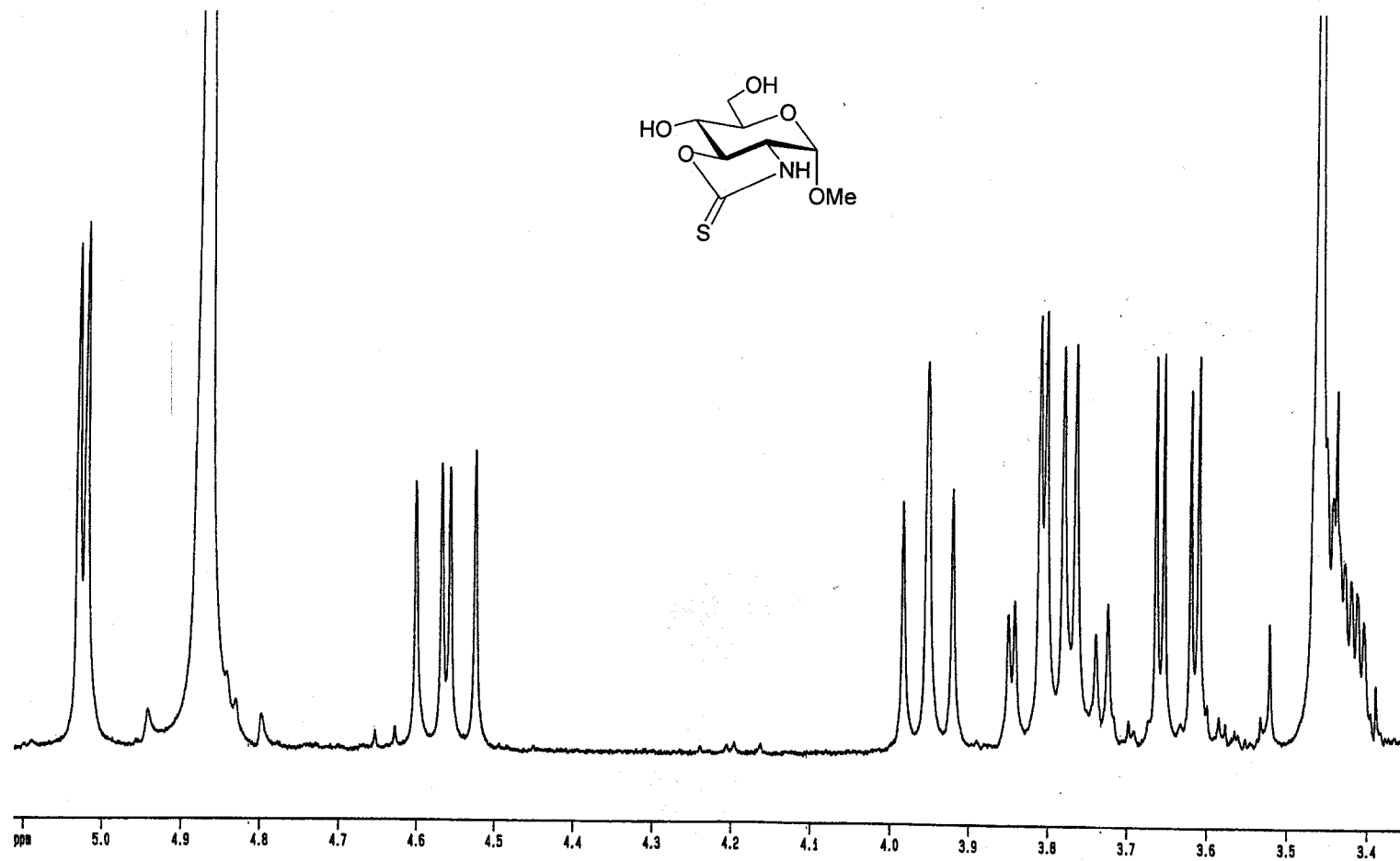


Espectro de ^{13}C -RMN (75.5 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 11

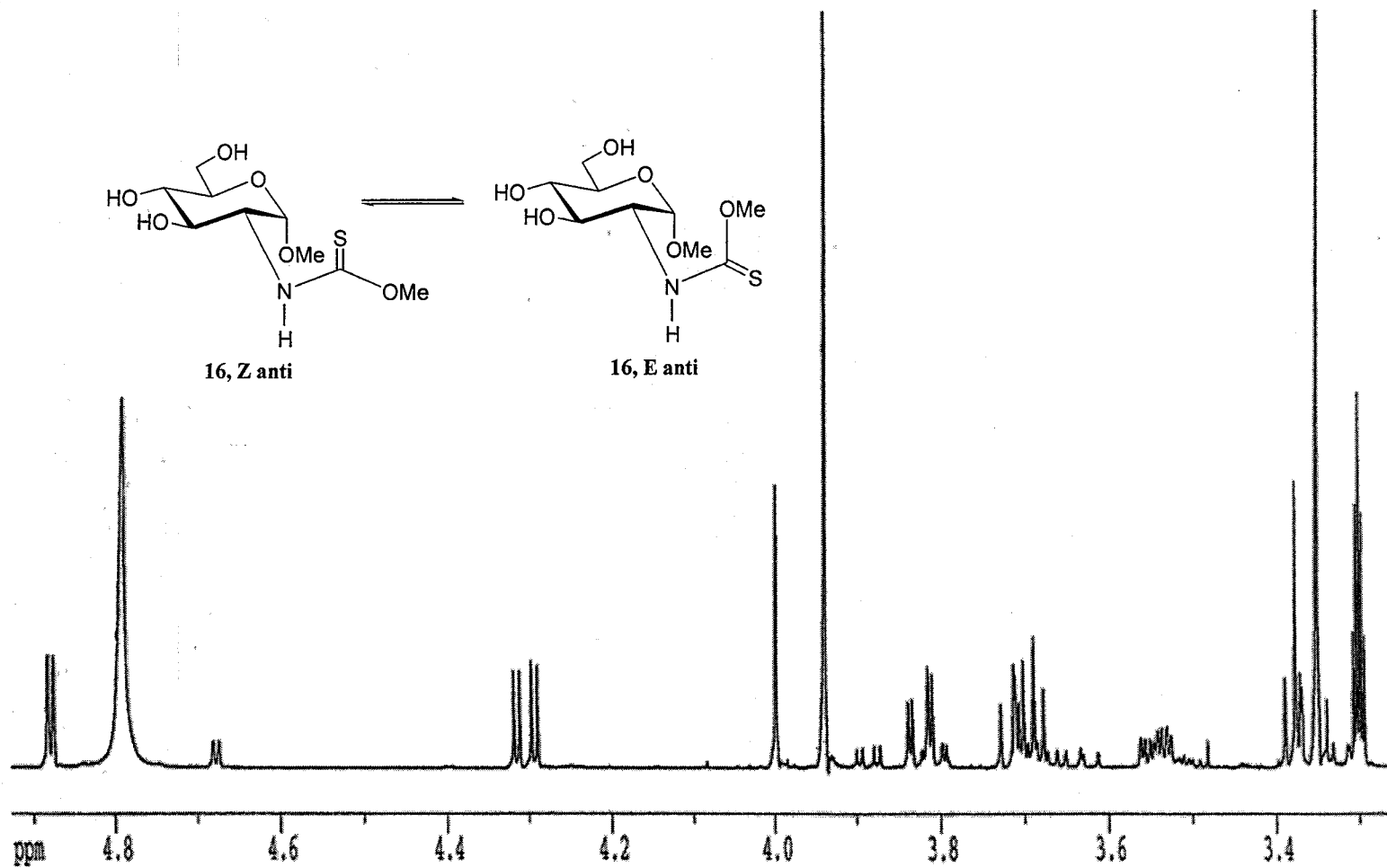
Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) de los compuestos 12 y 13



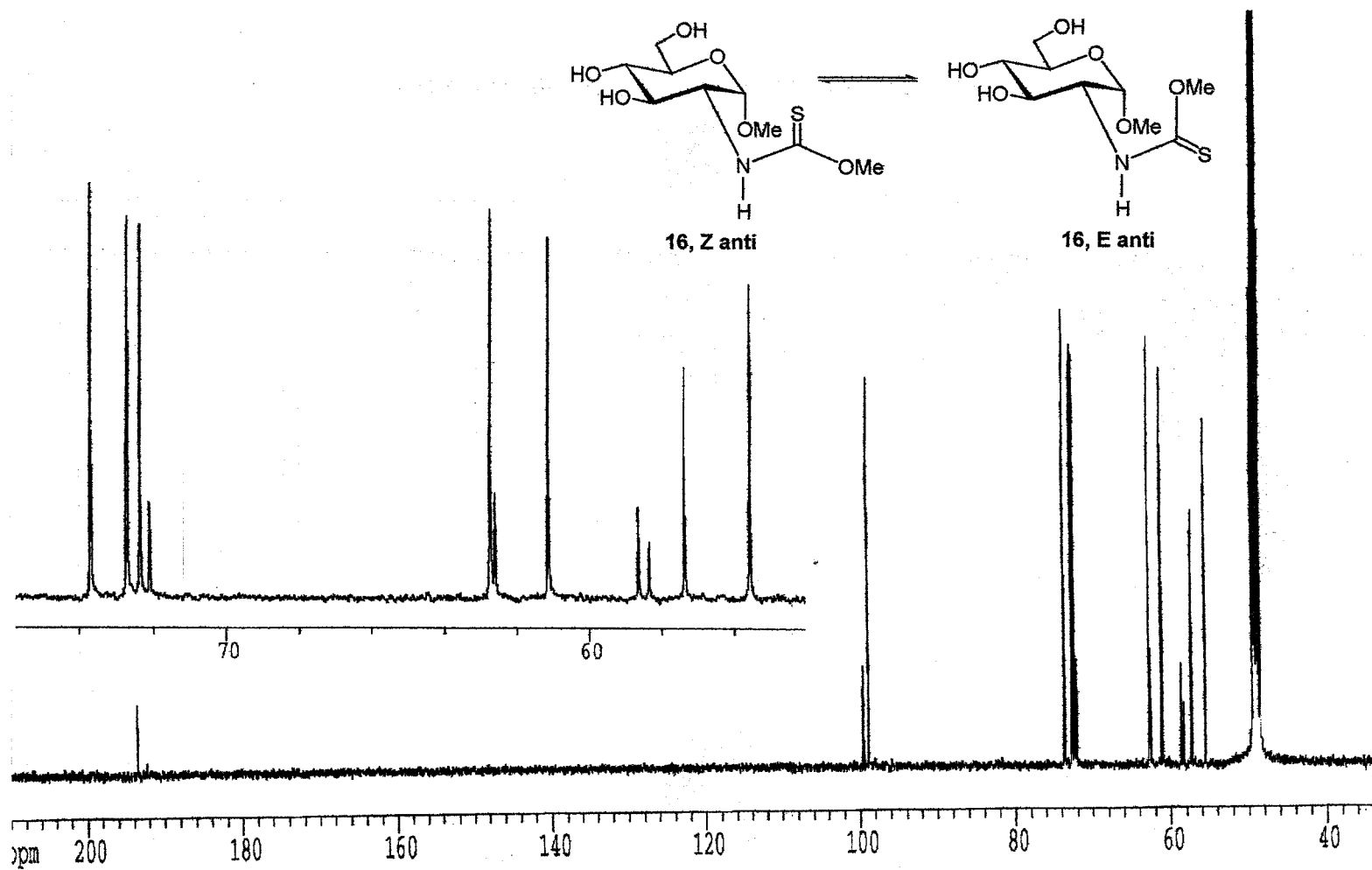
Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) de los compuestos 12 y 13

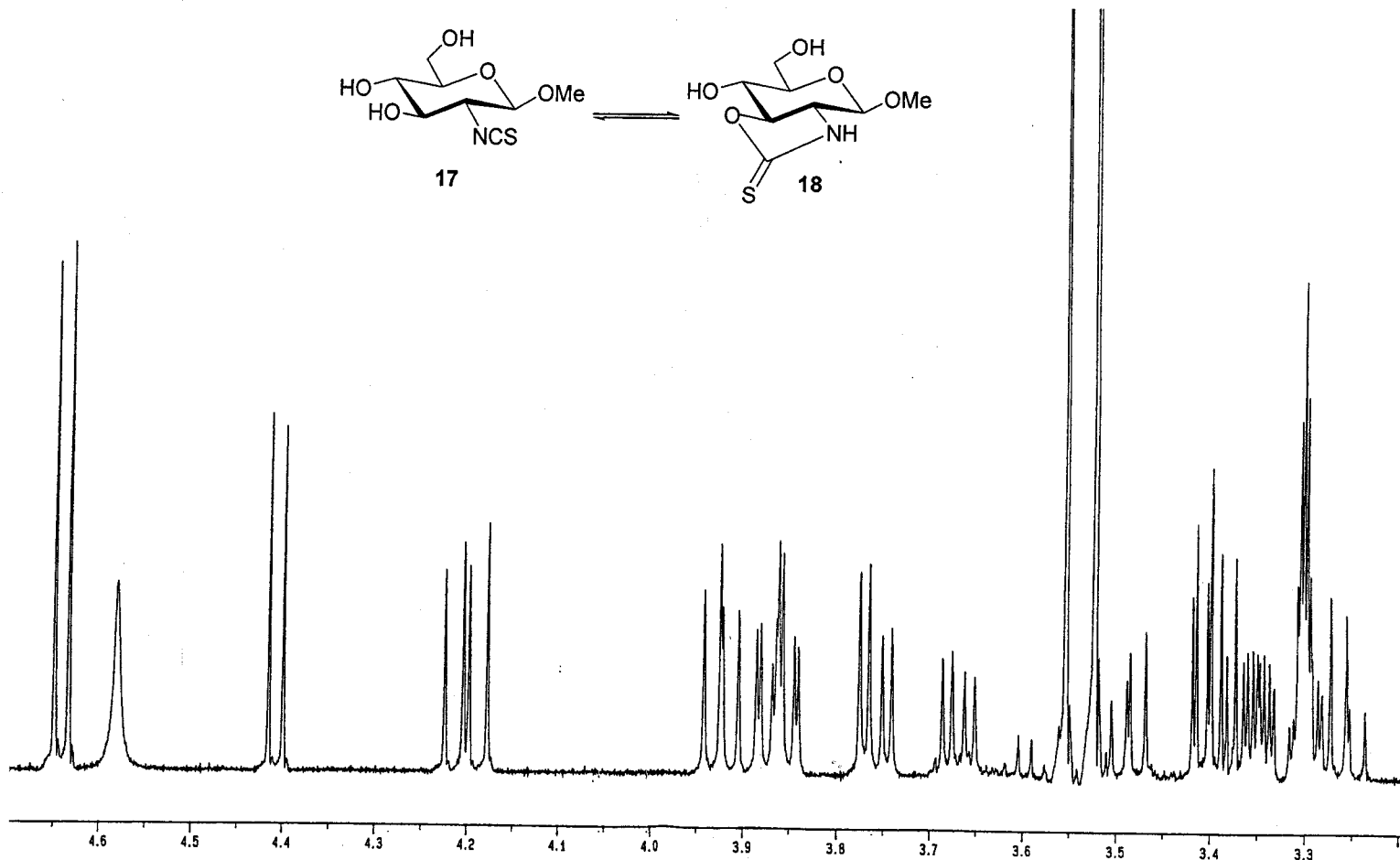
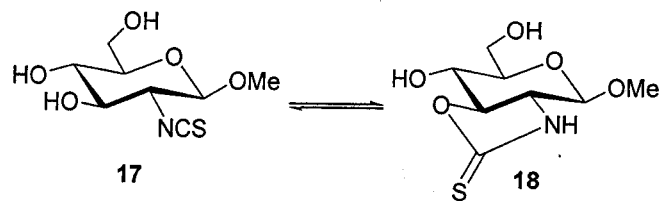


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) del compuesto 13

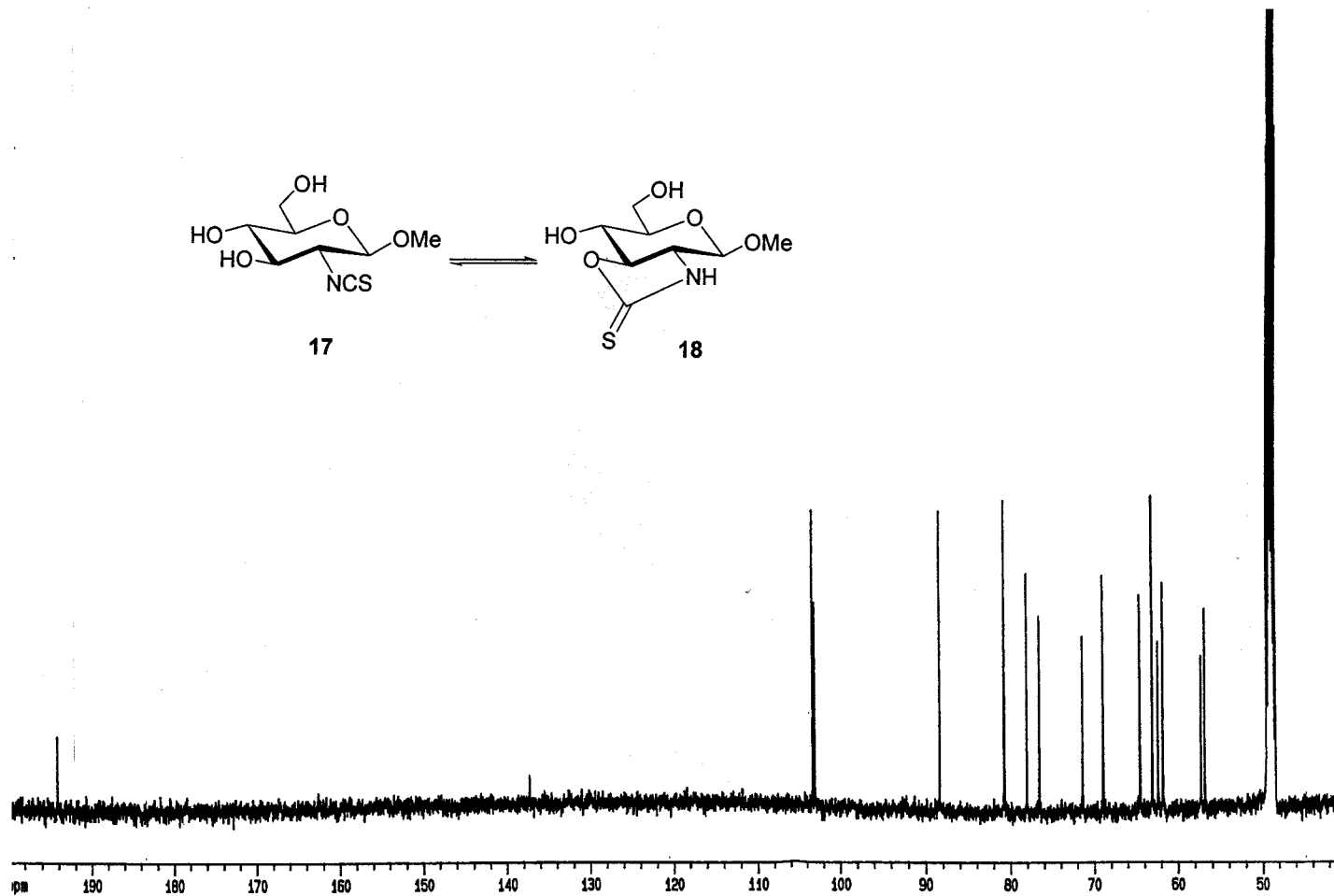
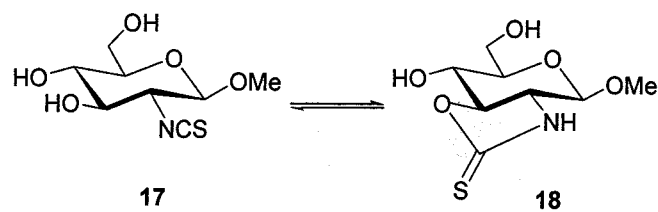


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 16

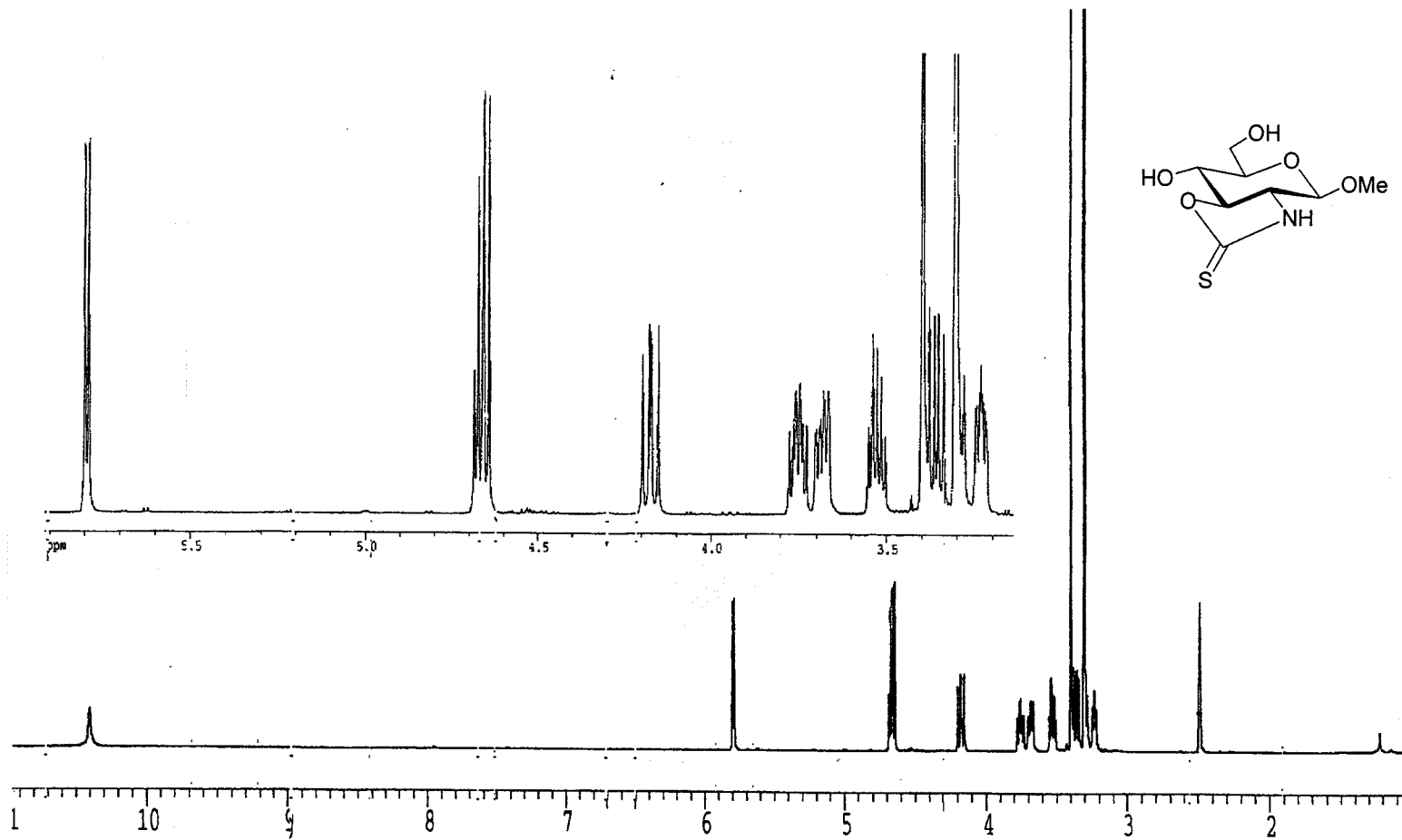
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 16



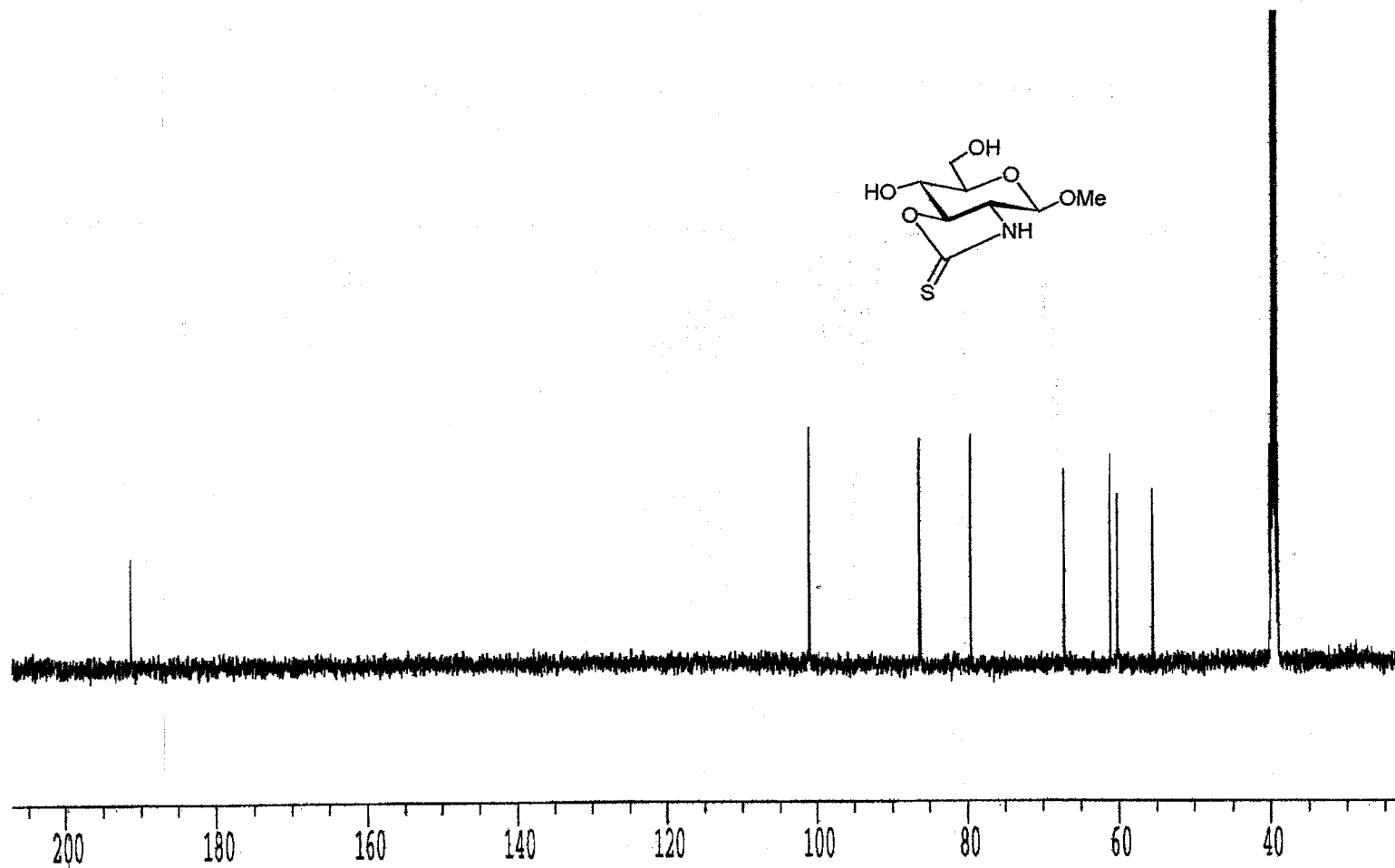
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOH-d_4) de los compuestos 17 y 18

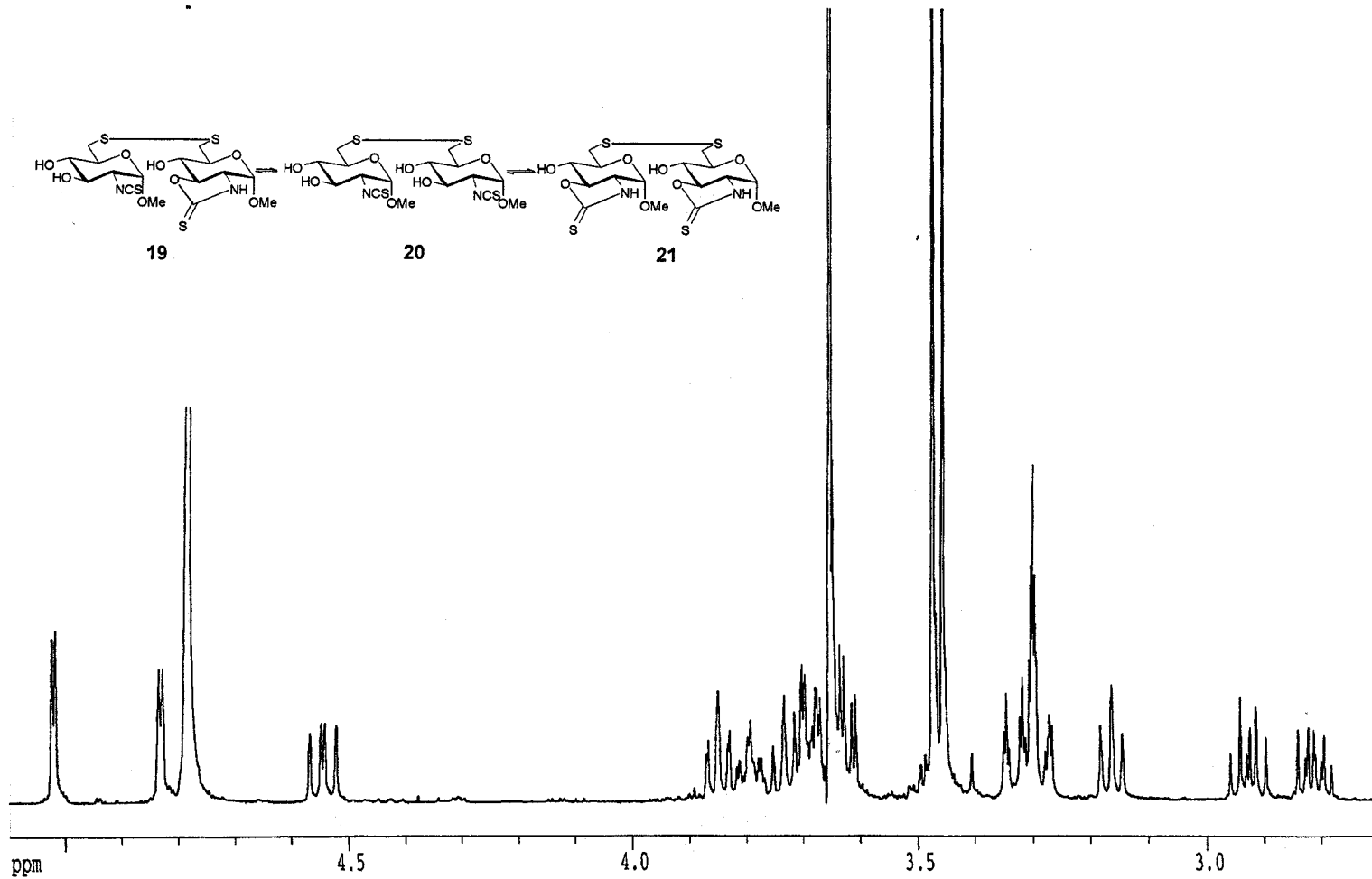


Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) de los compuestos 17 y 18

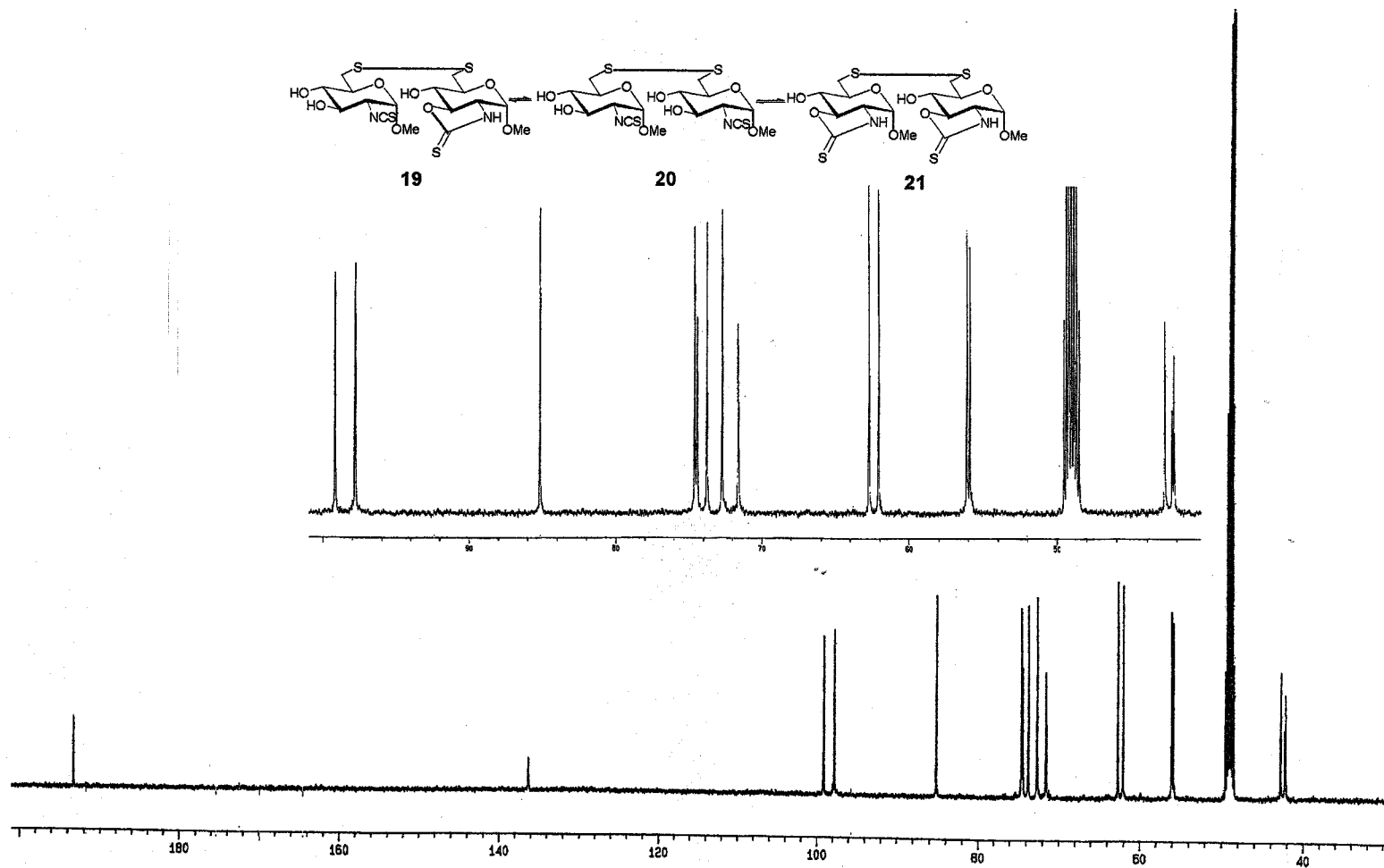


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del compuesto 18

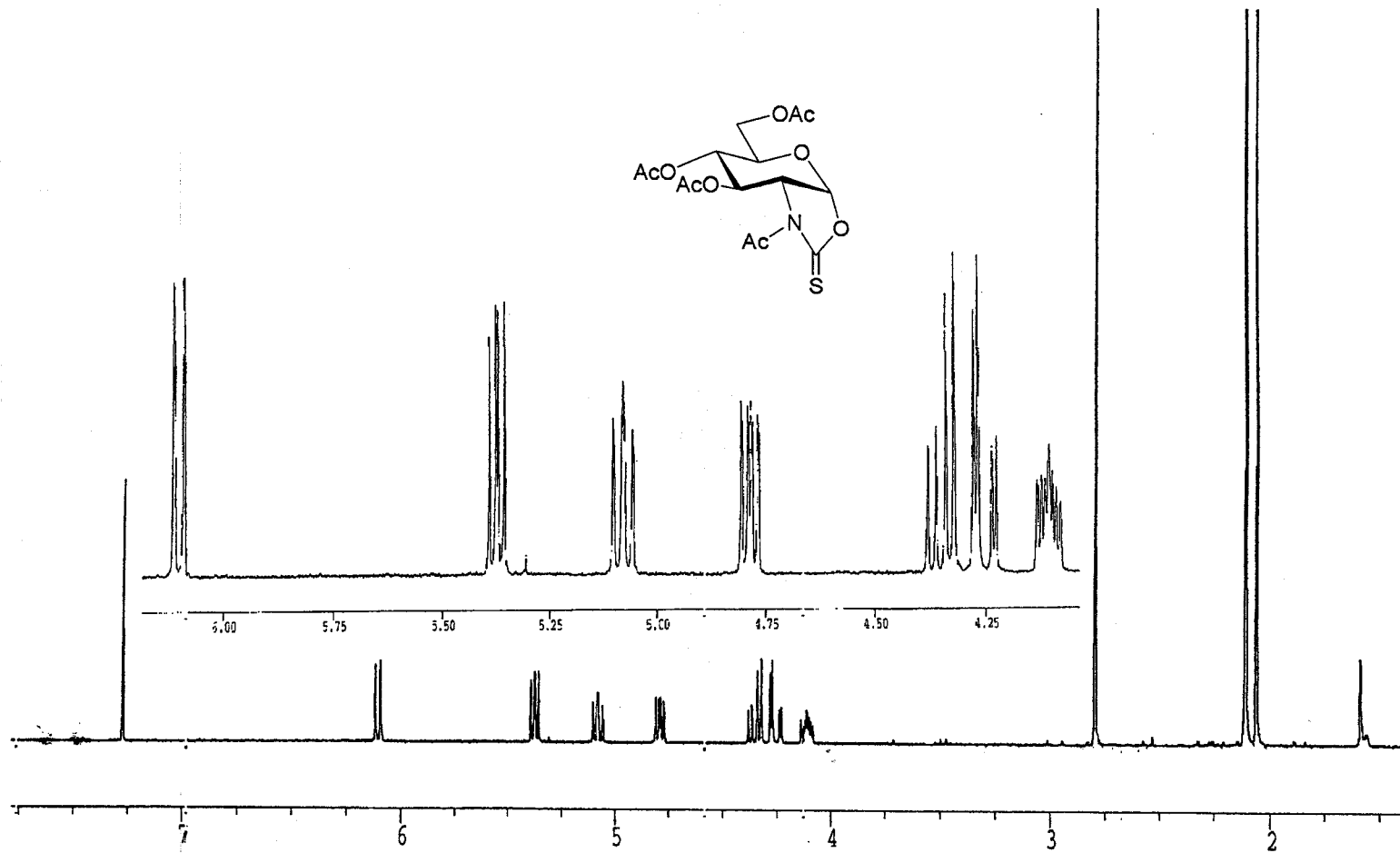
Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) del compuesto 18



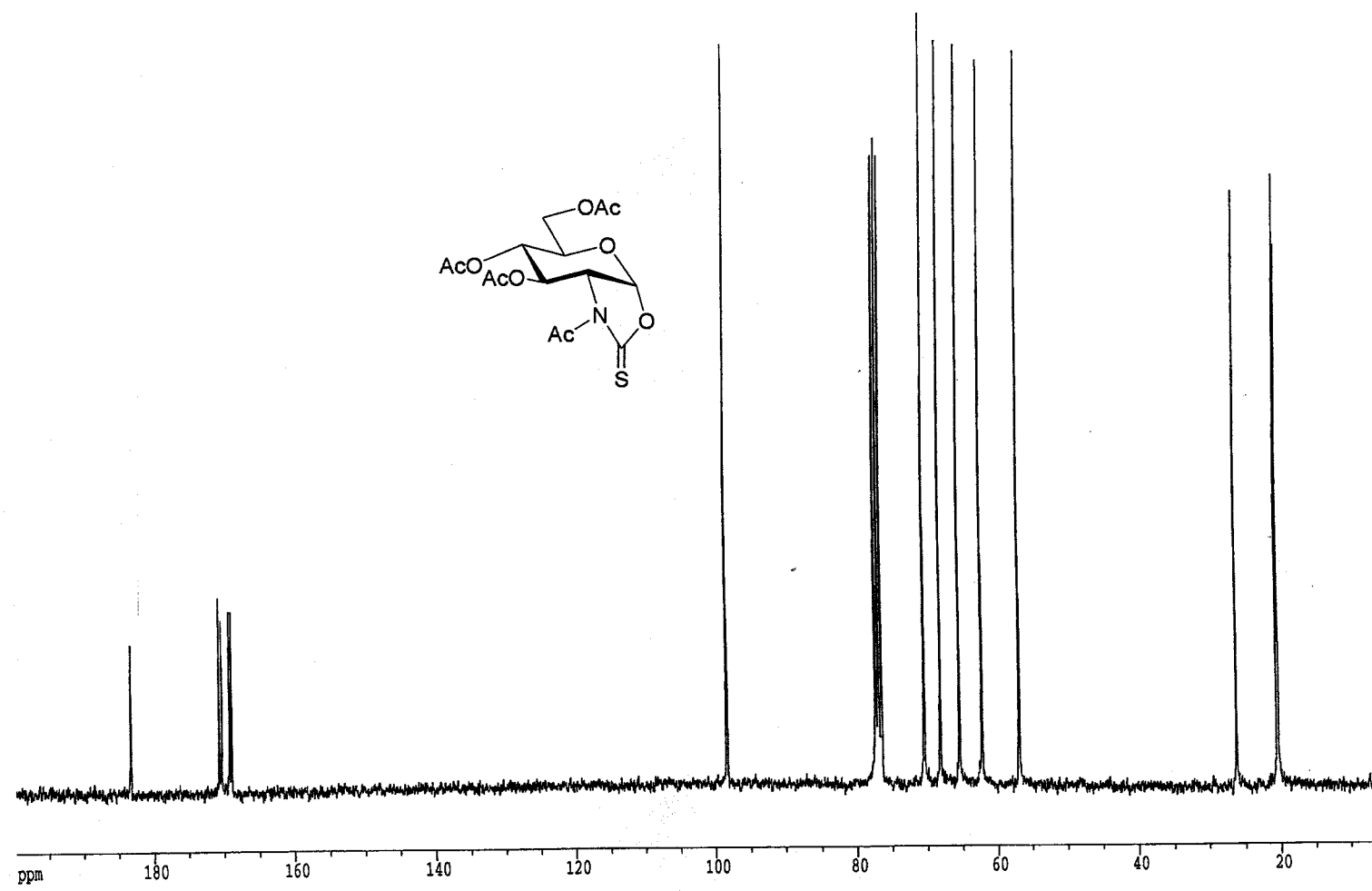
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, MeOH-d_4) de los compuestos 19, 20 y 21



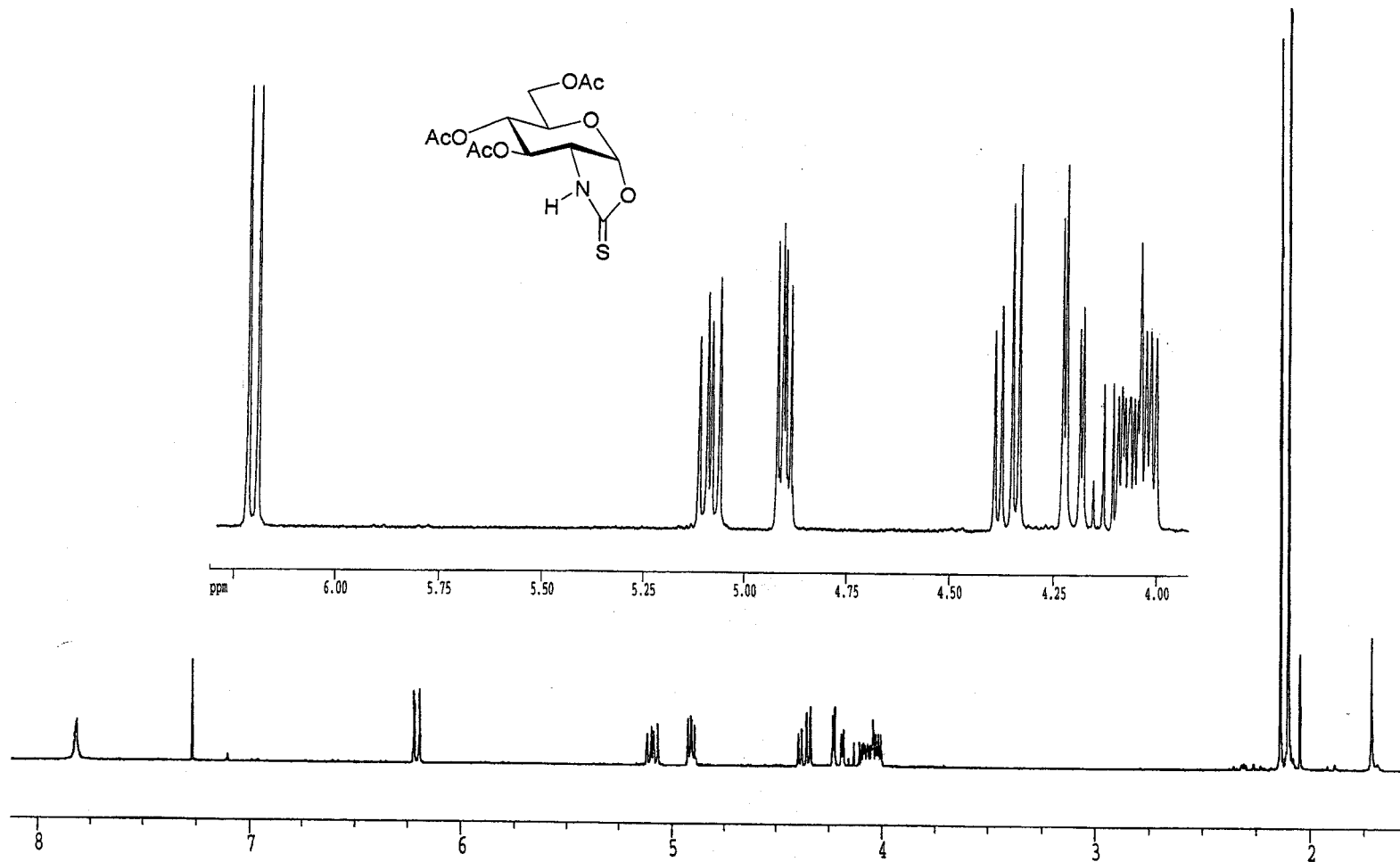
Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, MeOH-d_4) de los compuestos 19, 20 y 21



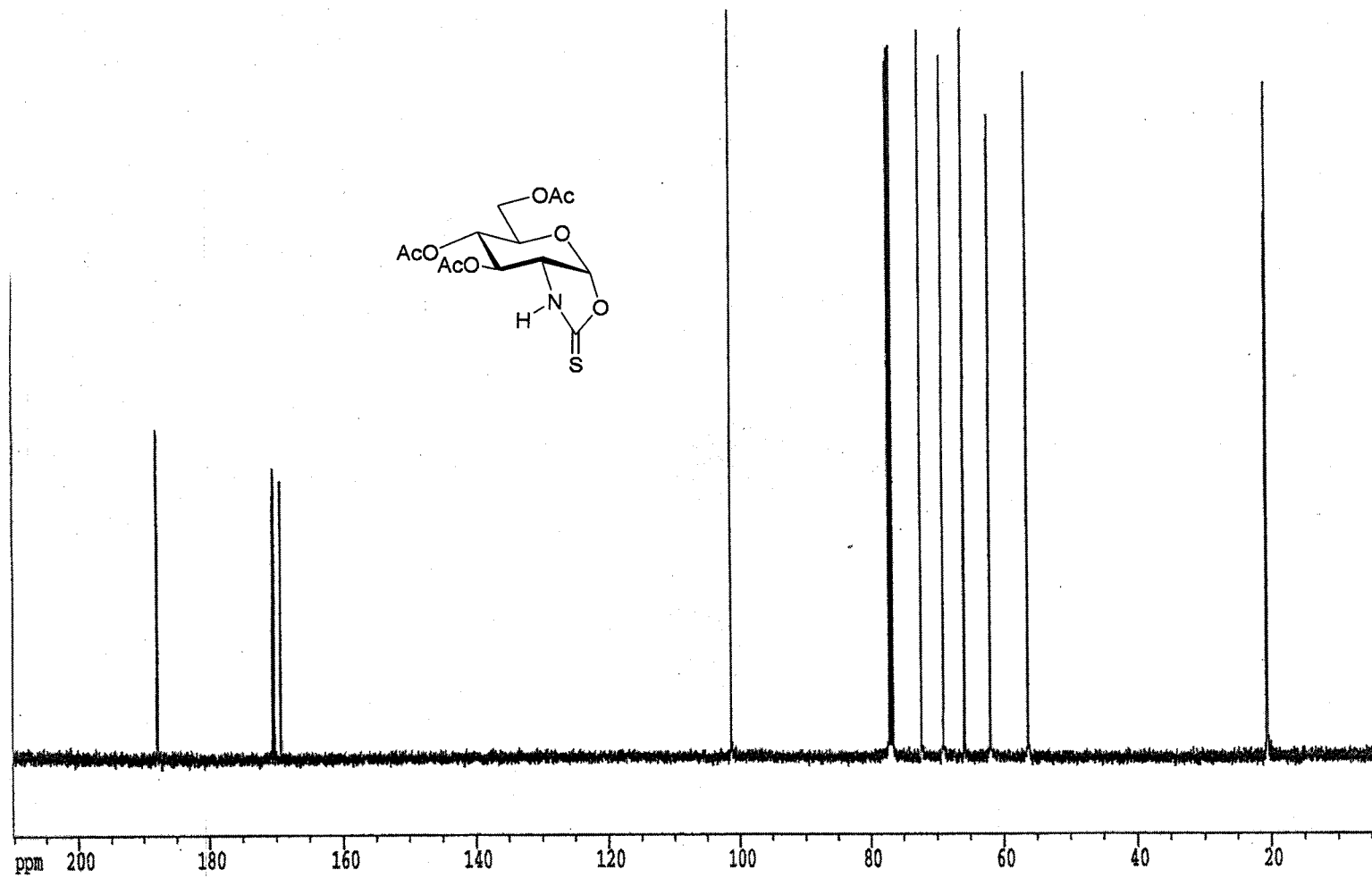
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 22

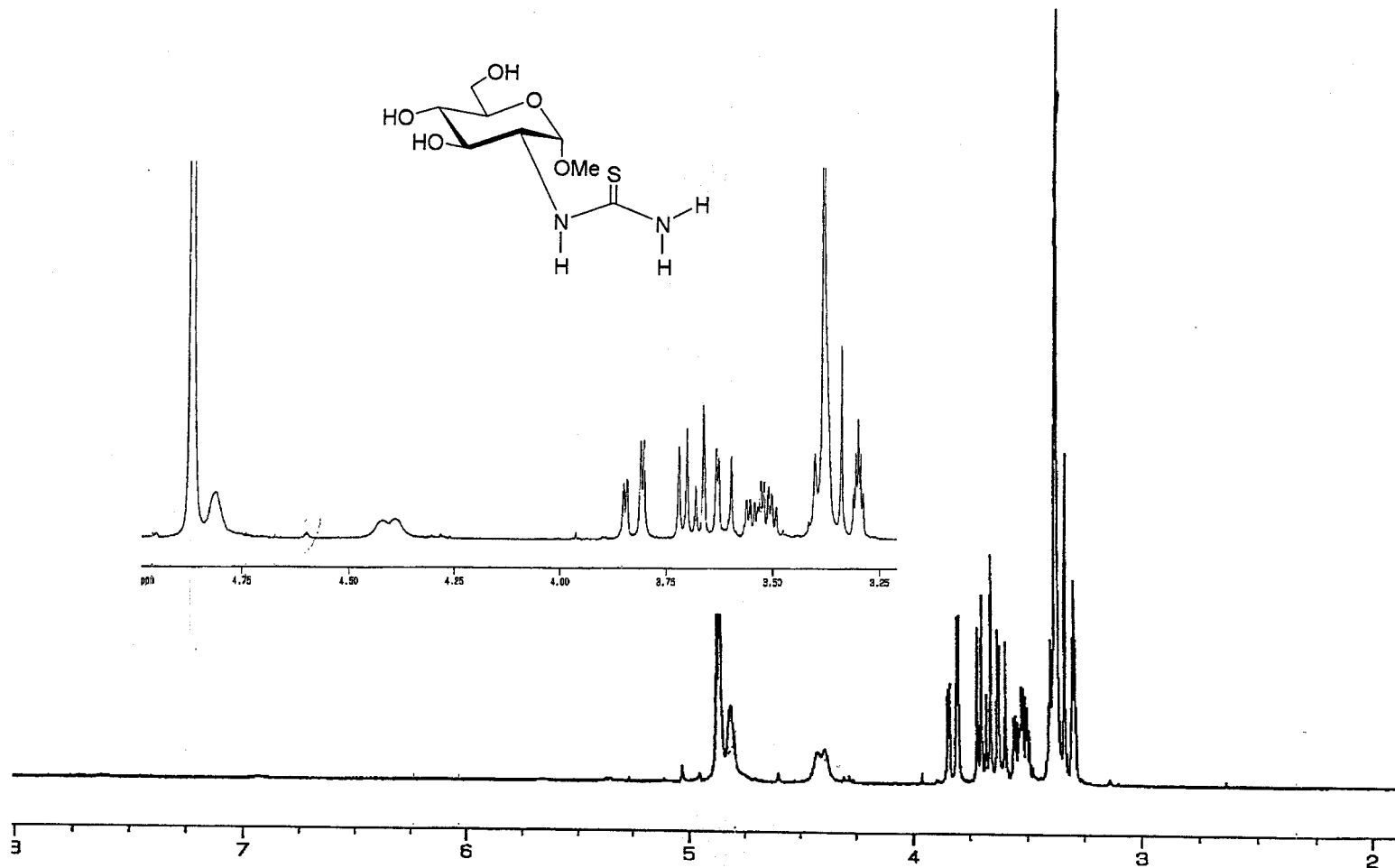


Espectro de ¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃) del compuesto 22

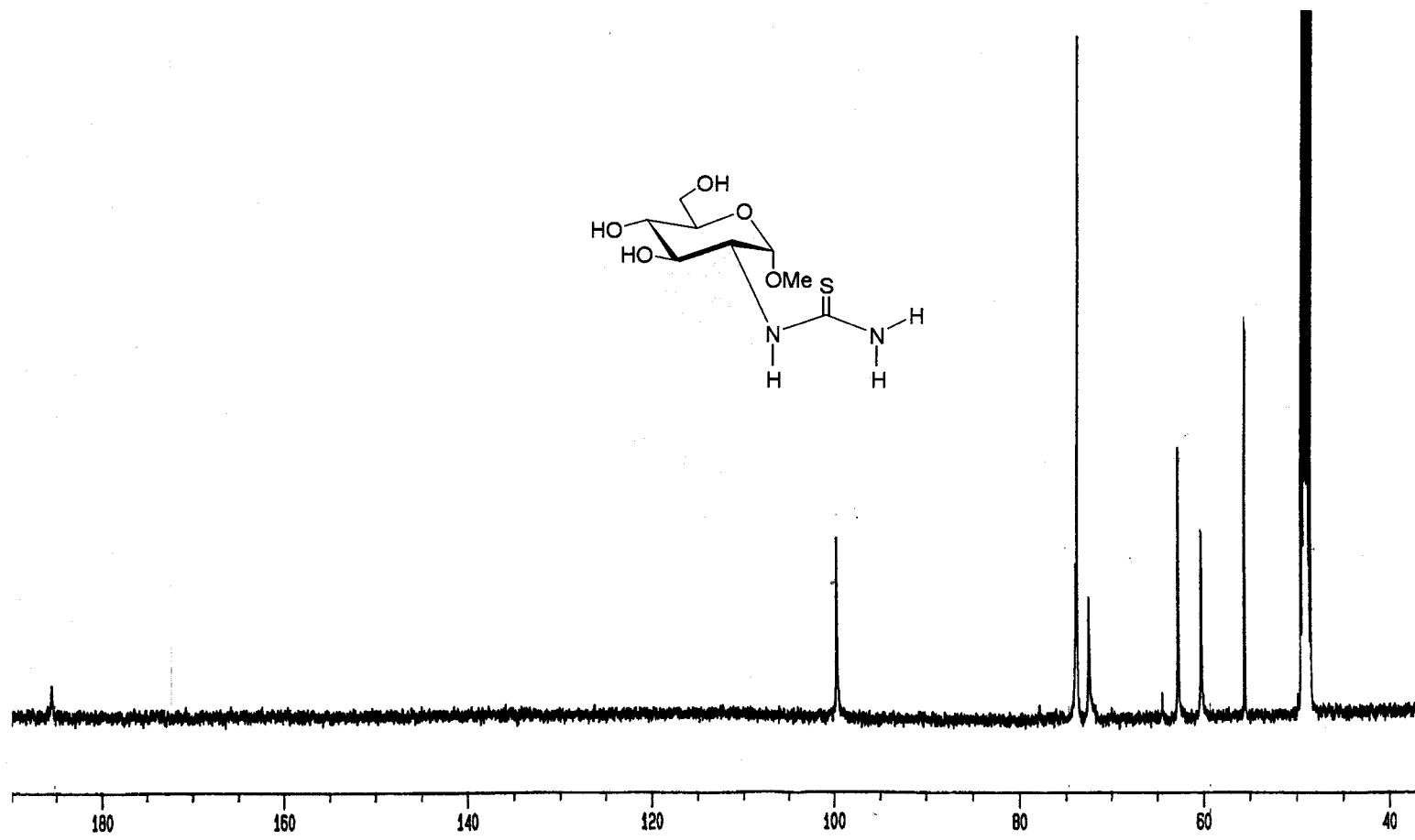


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 23

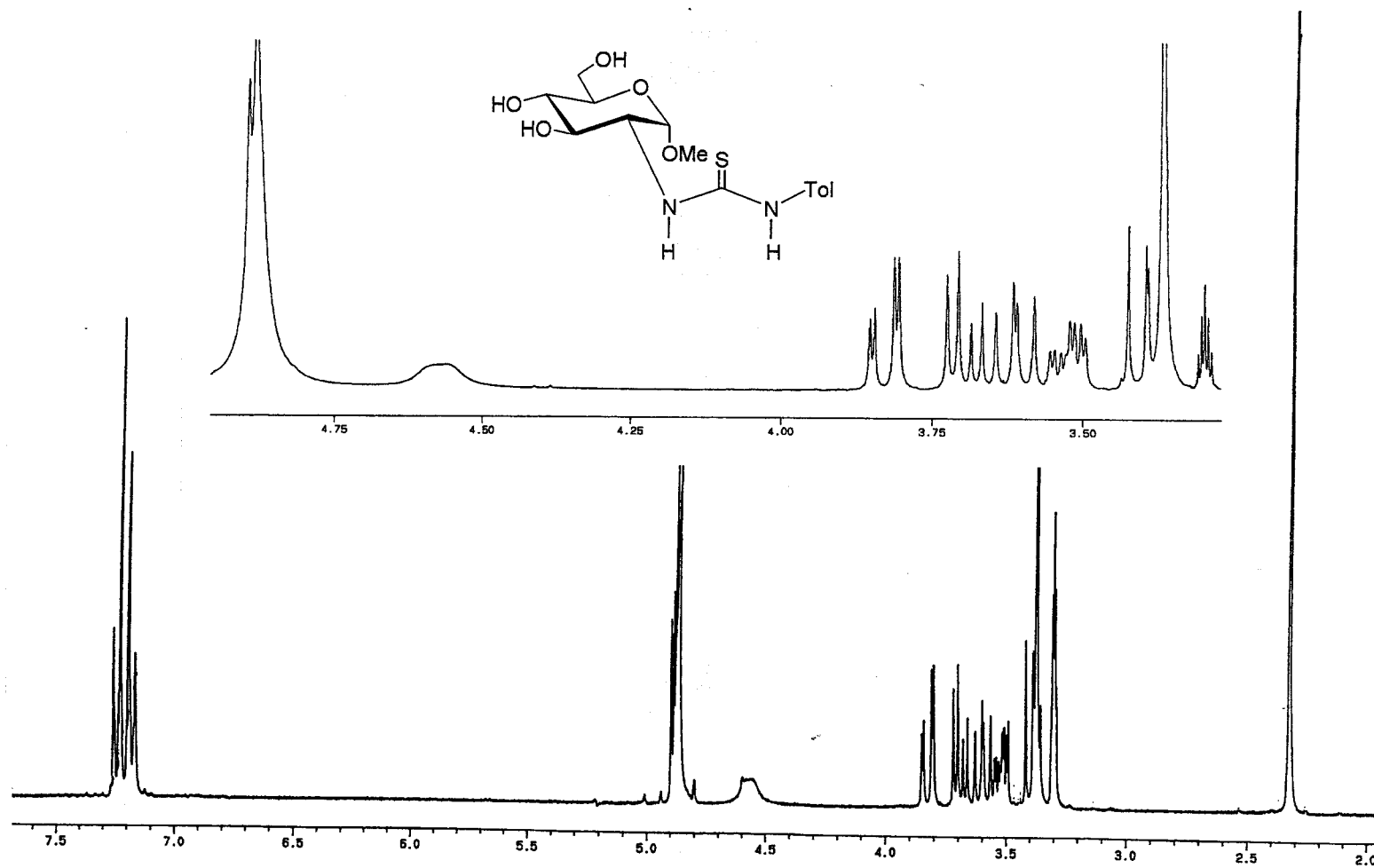
Espectro de ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 23



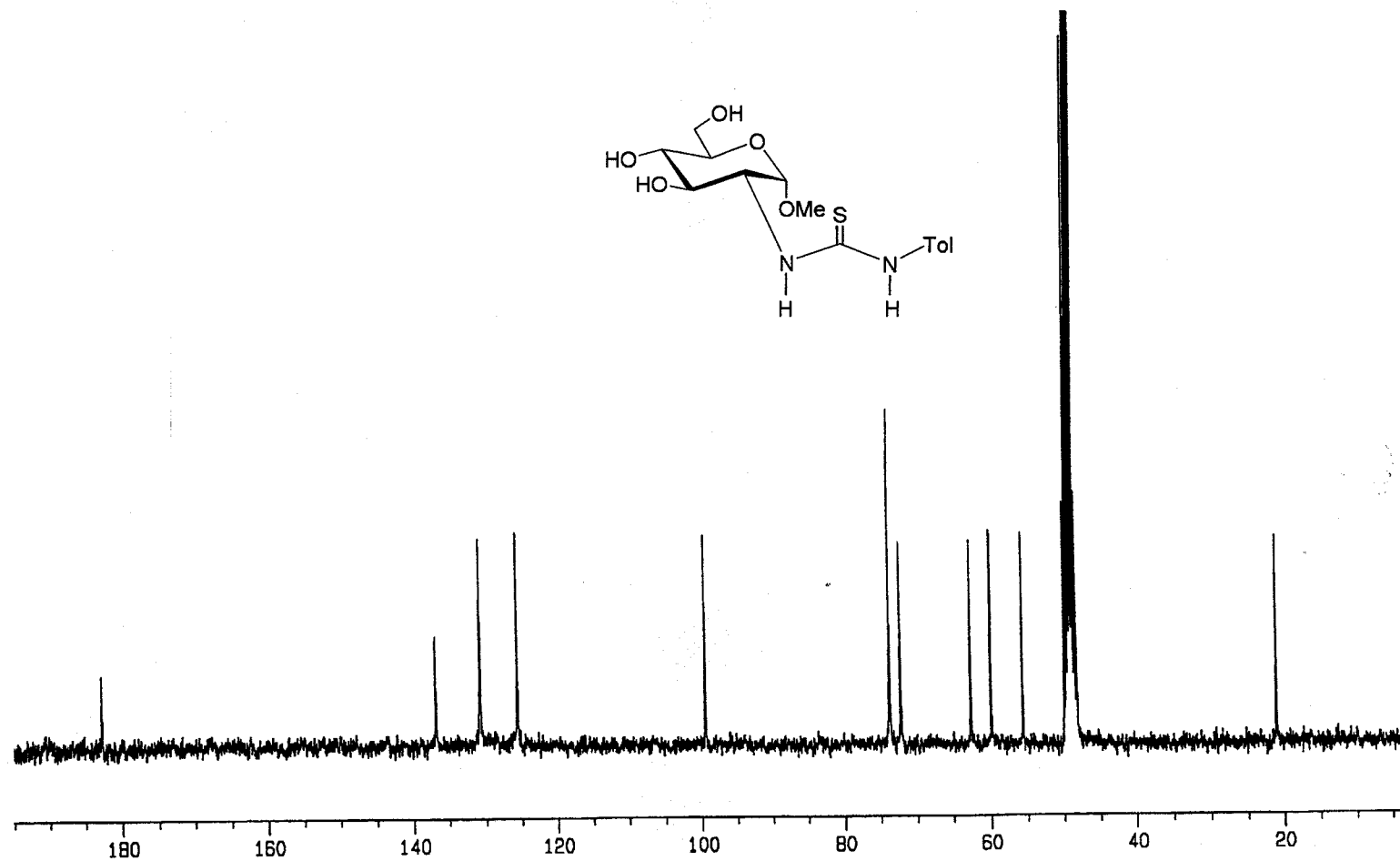
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 24

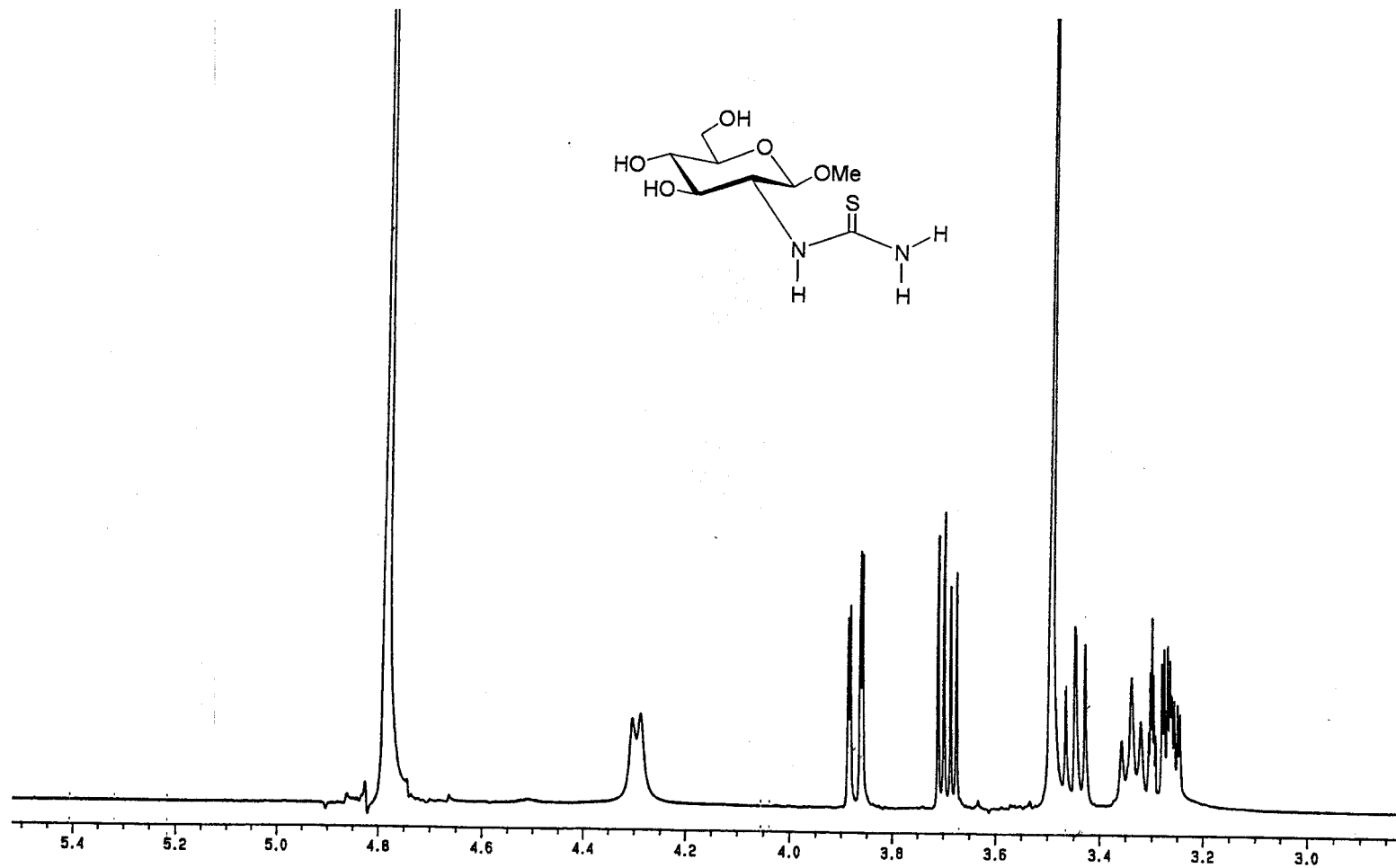


Espectro de ¹³C-RMN (125.7 MHz, MeOH-*d*₄) del compuesto 24

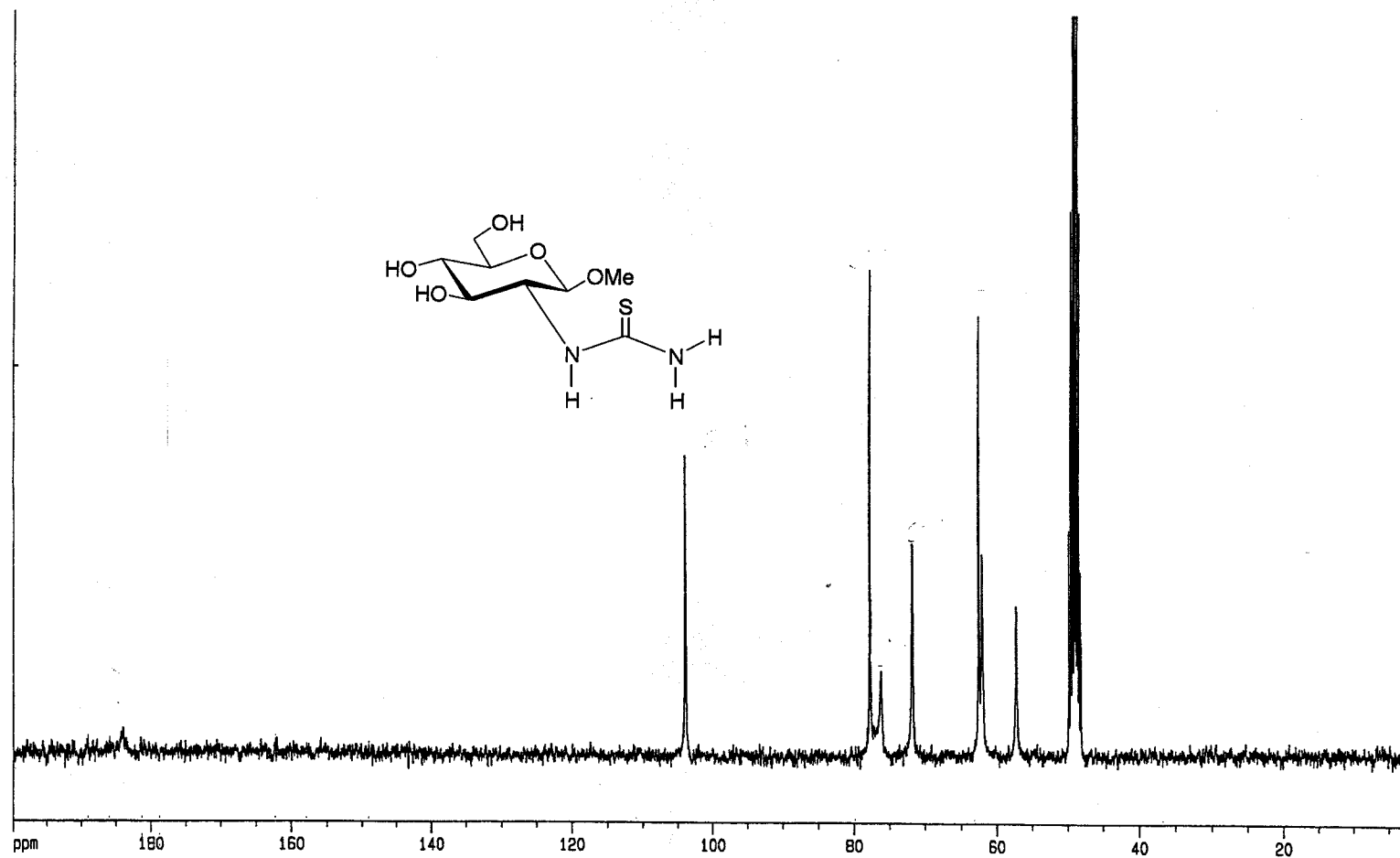


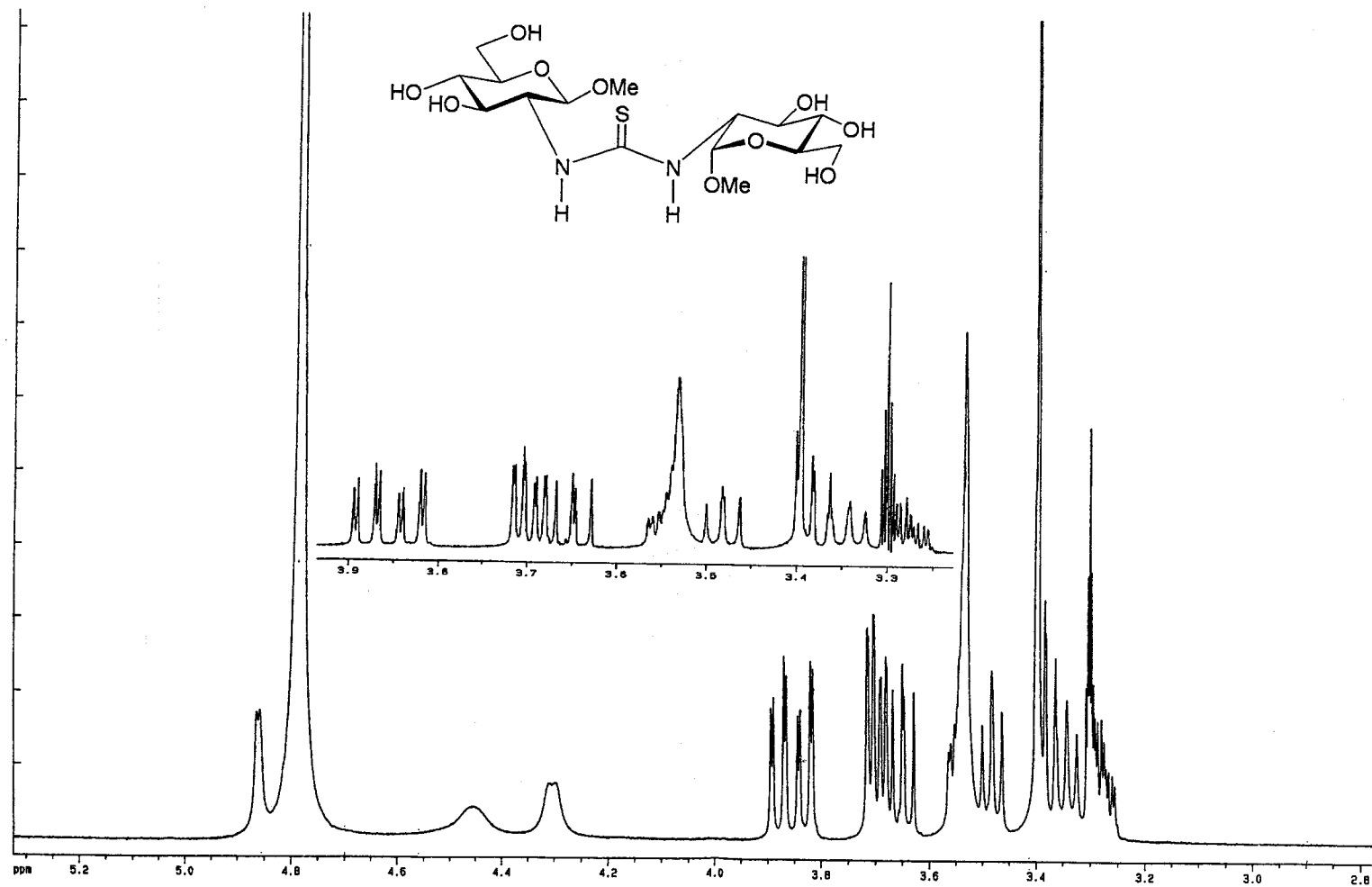
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) del compuesto 27

Espectro de ^{13}C -RMN (75.5 MHz, MeOH- d_4) del compuesto 27

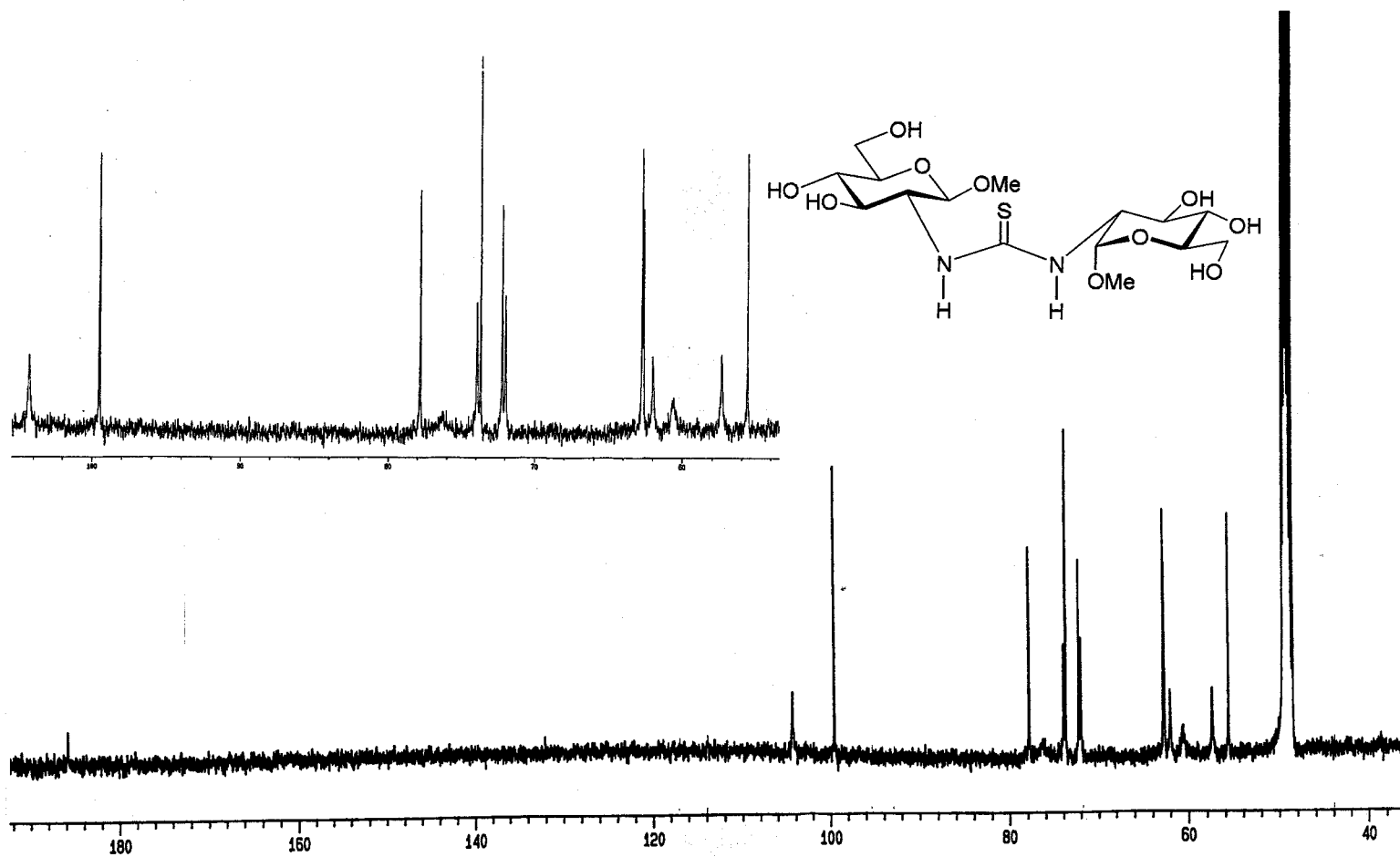


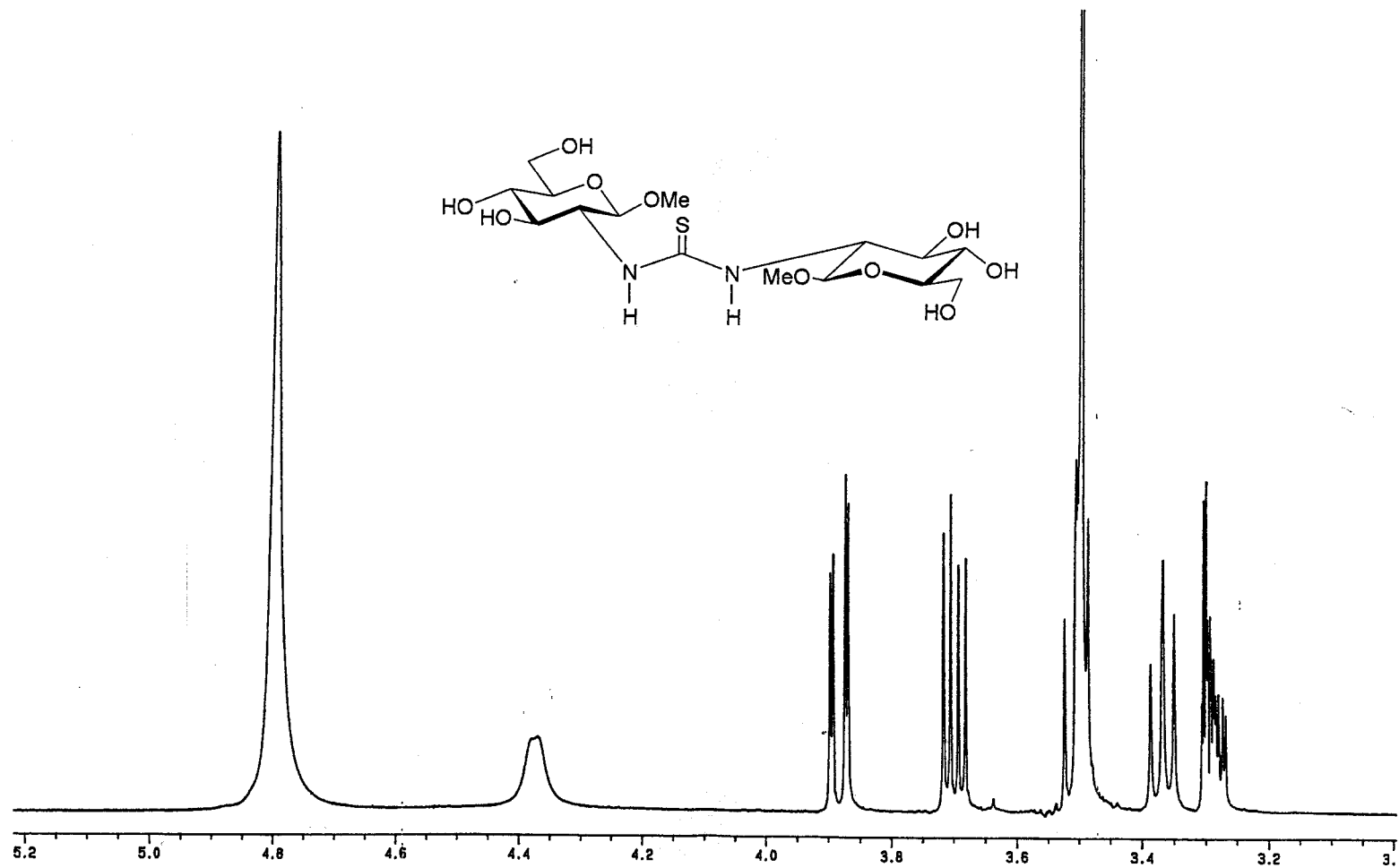
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, MeOH- d_4) del compuesto 32

Espectro de ^{13}C -RMN (75.5 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 32

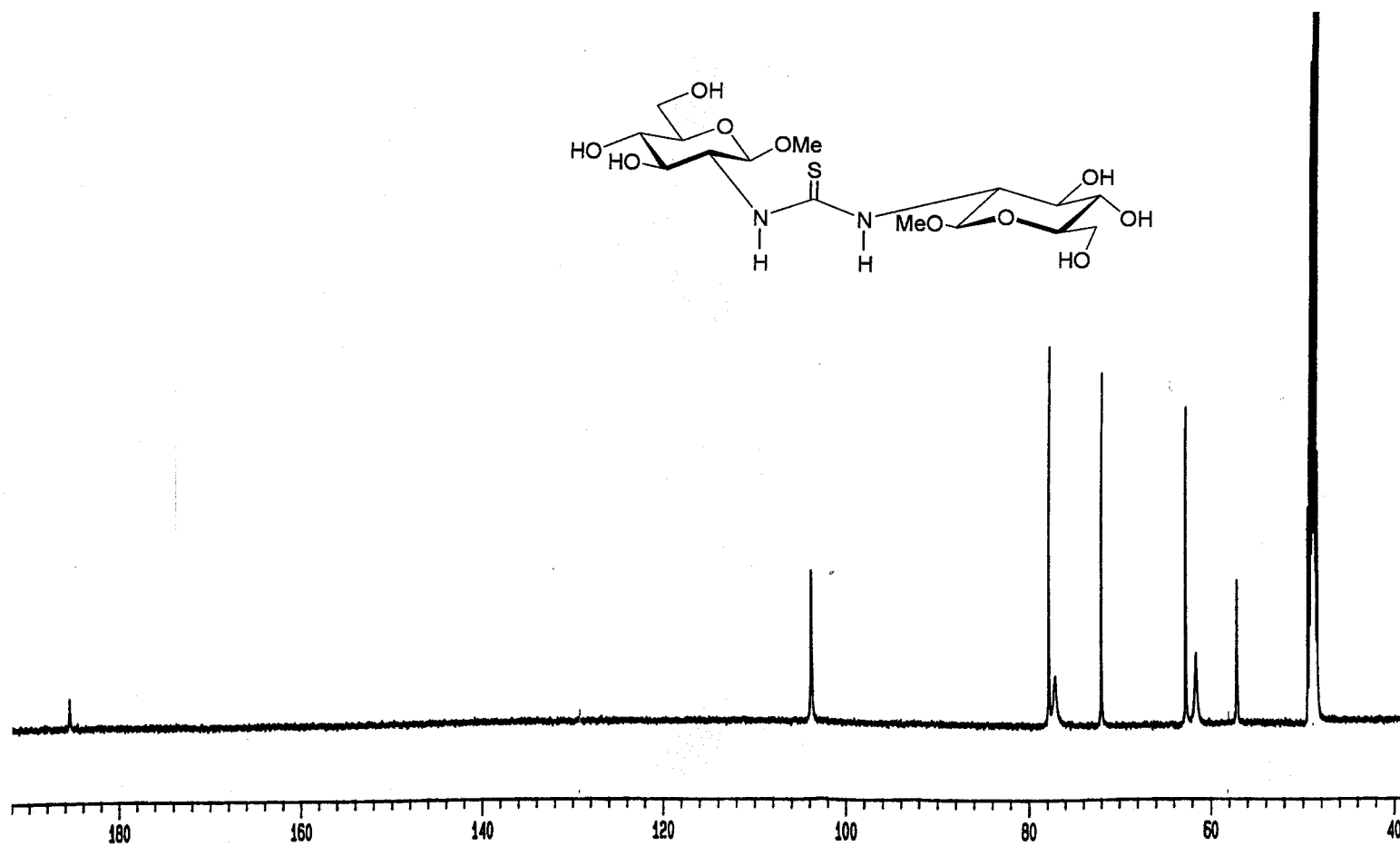


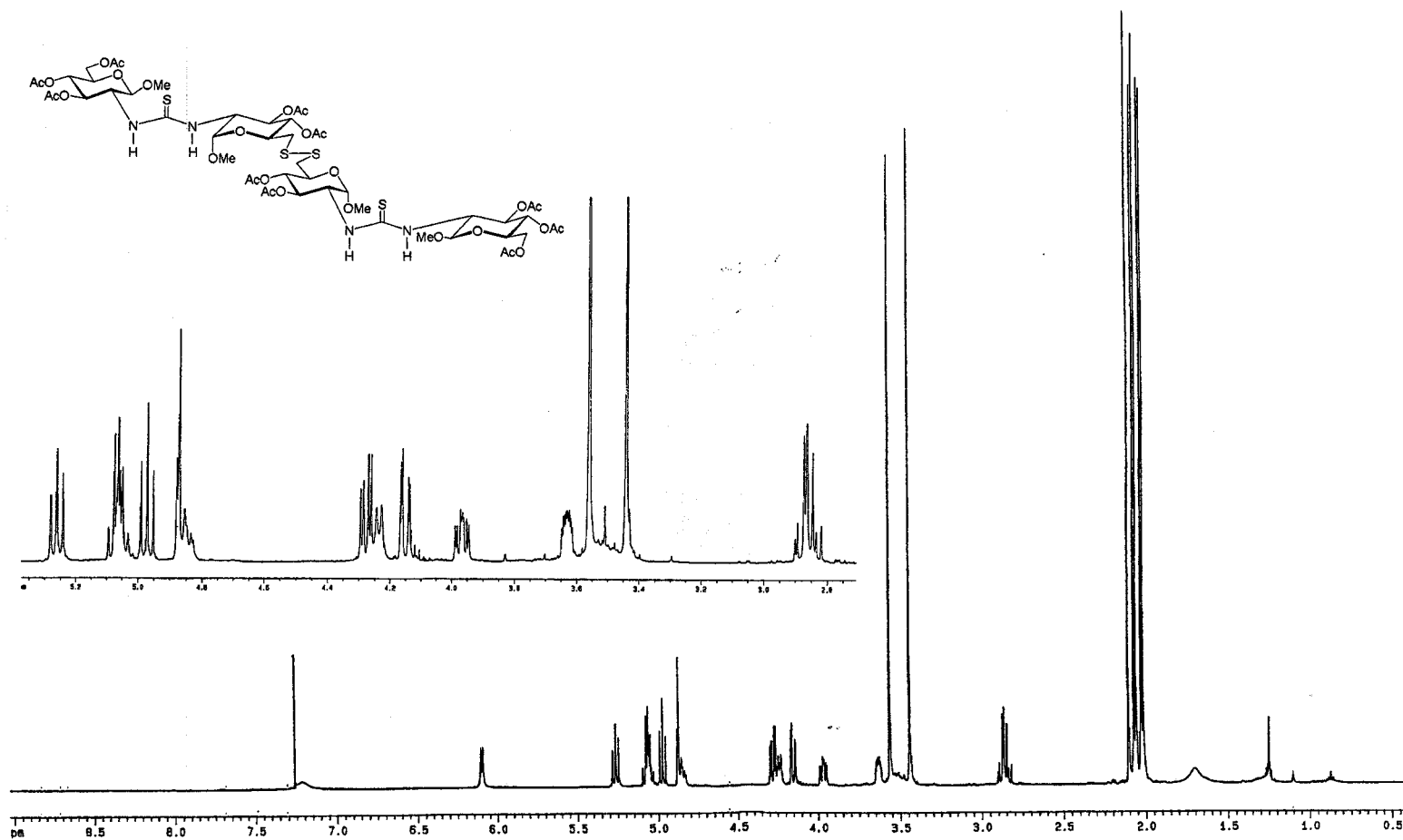
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 36

Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 36

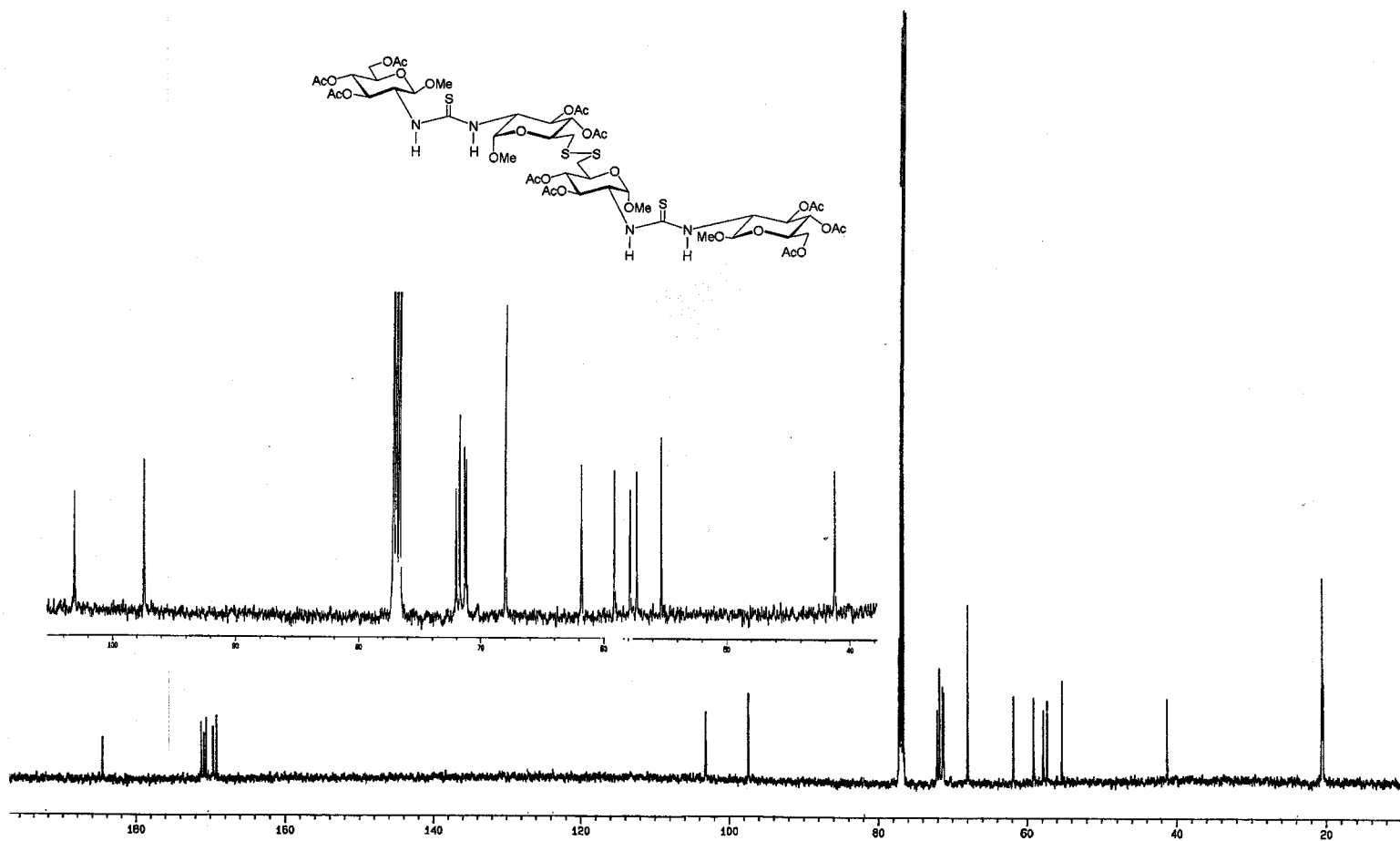


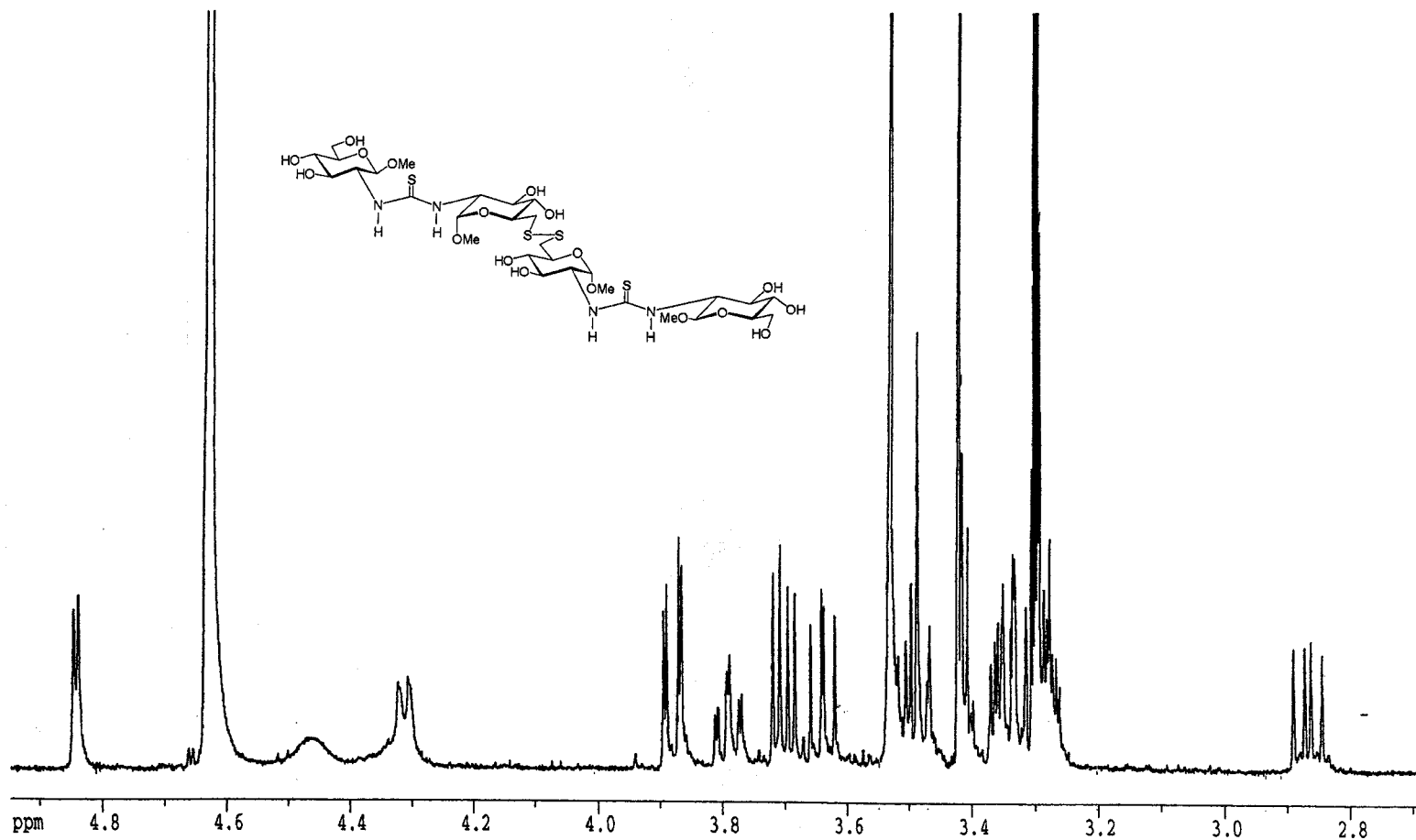
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 37

Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 37

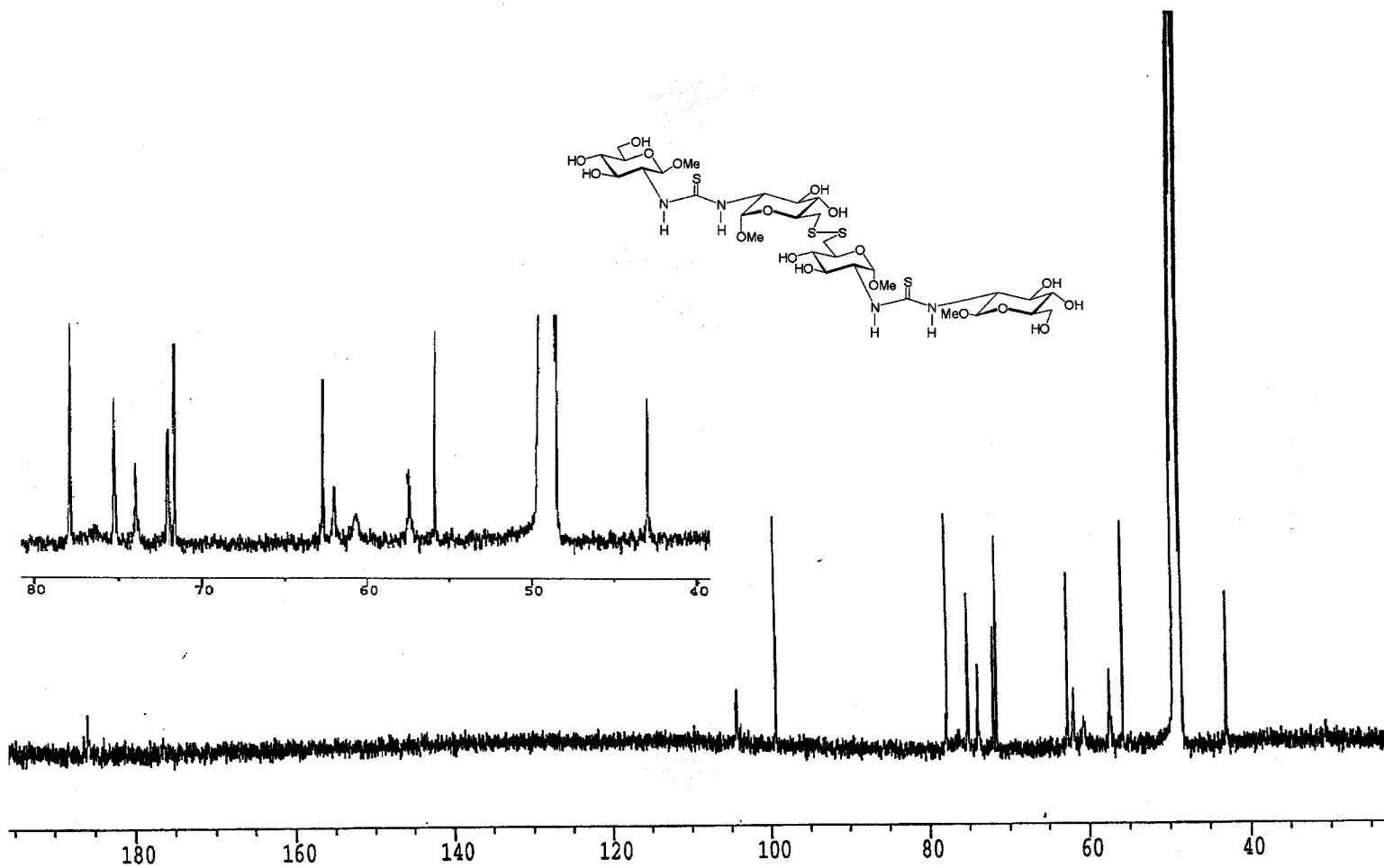


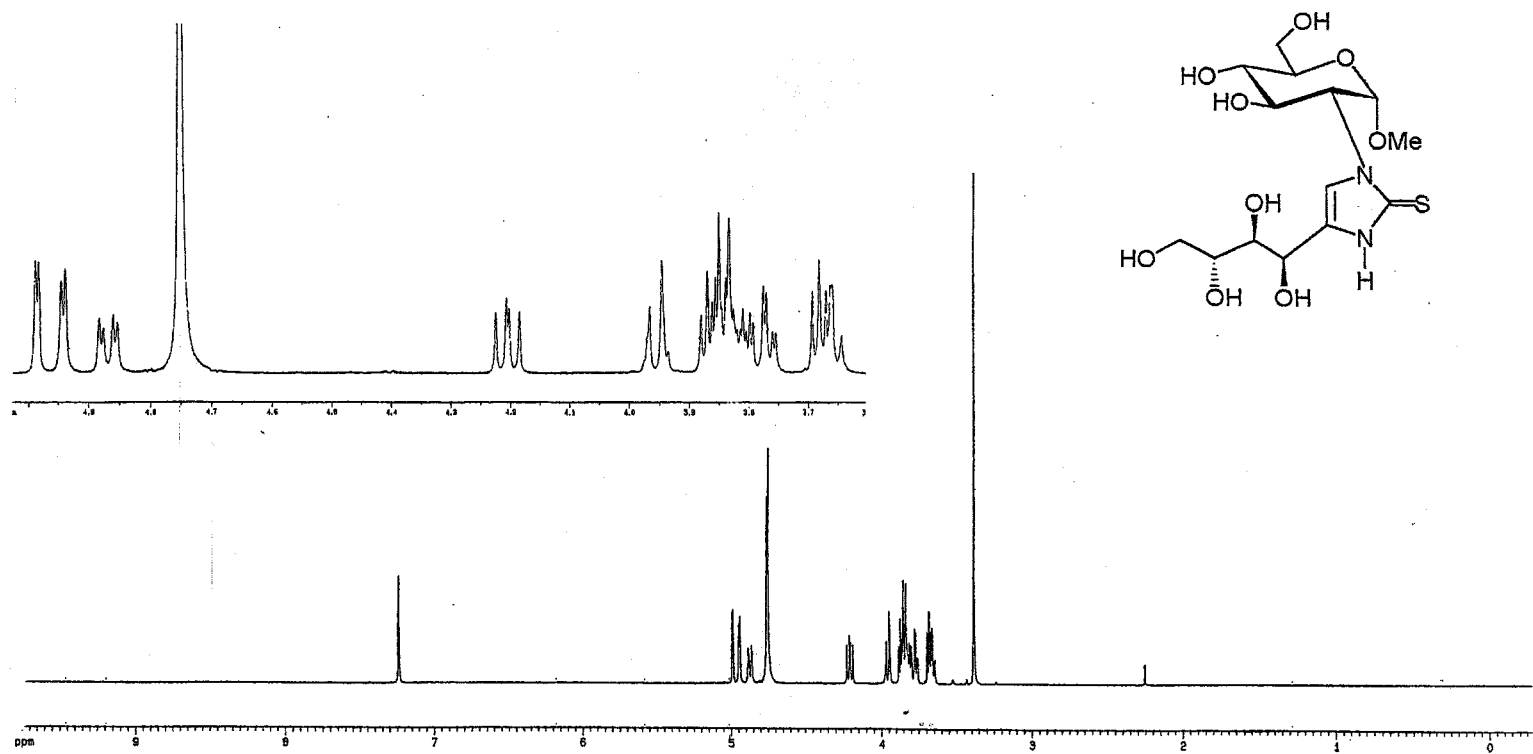
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) del compuesto 49

Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, CDCl_3) del compuesto 49

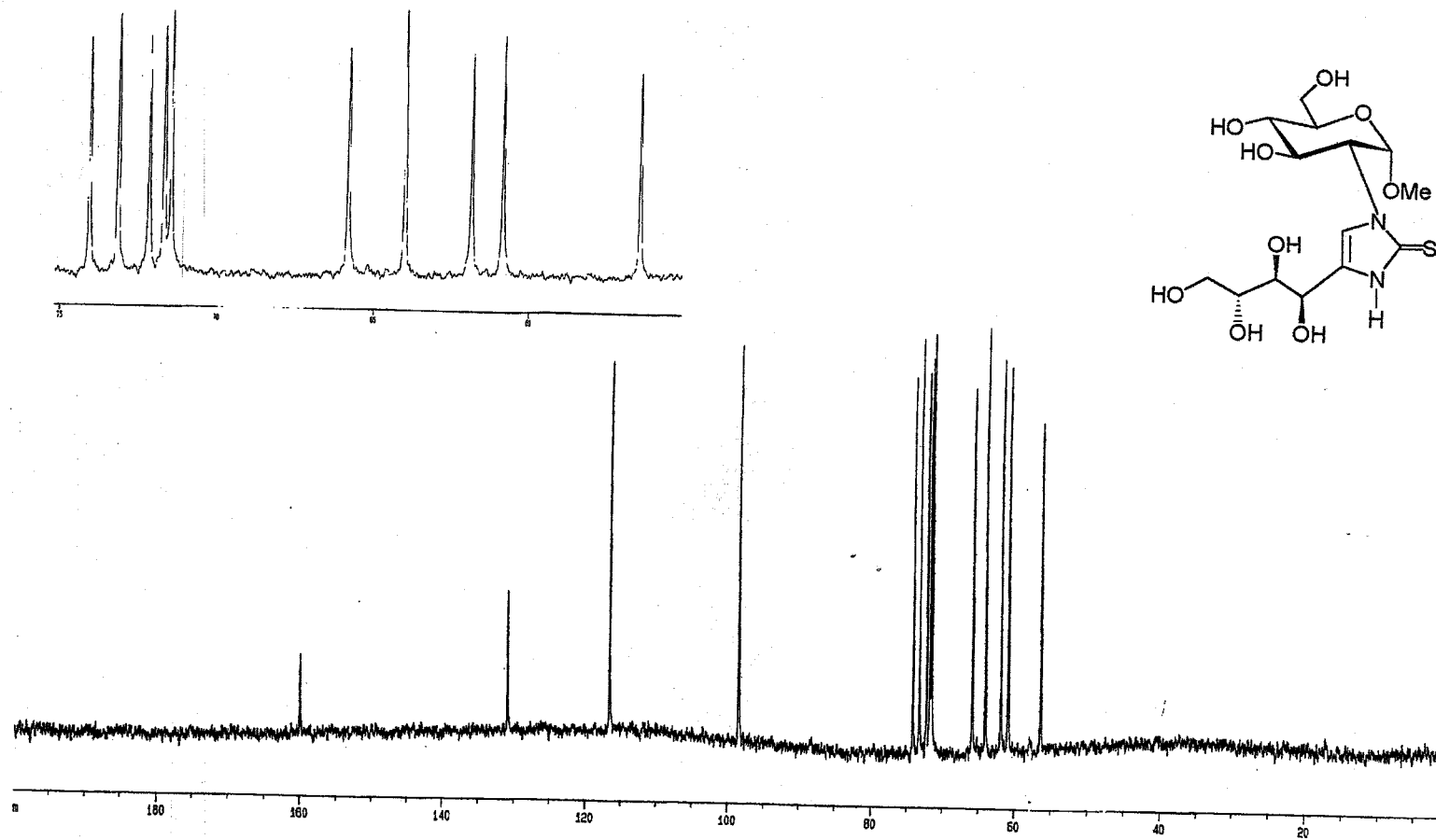


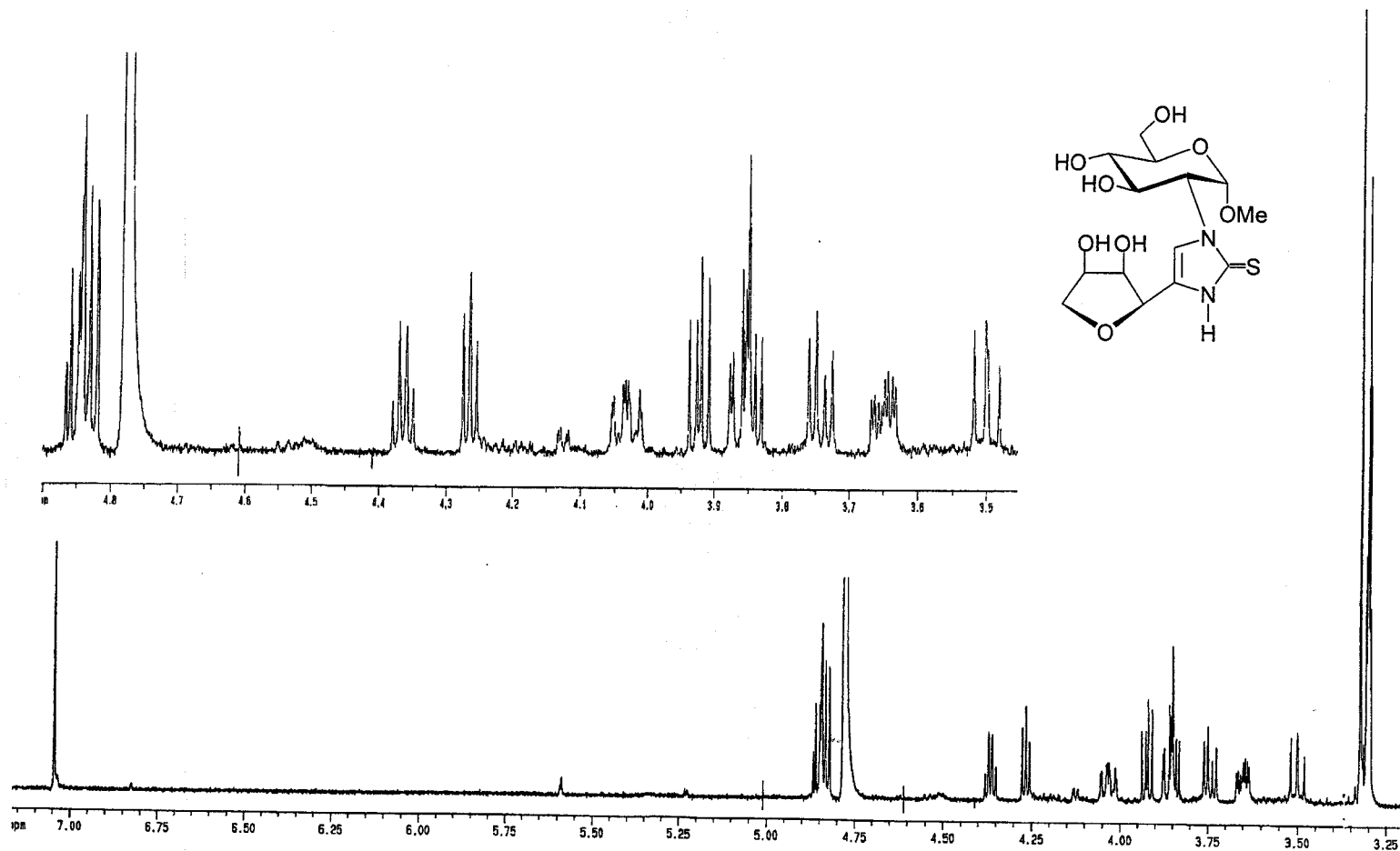
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 50

Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 50

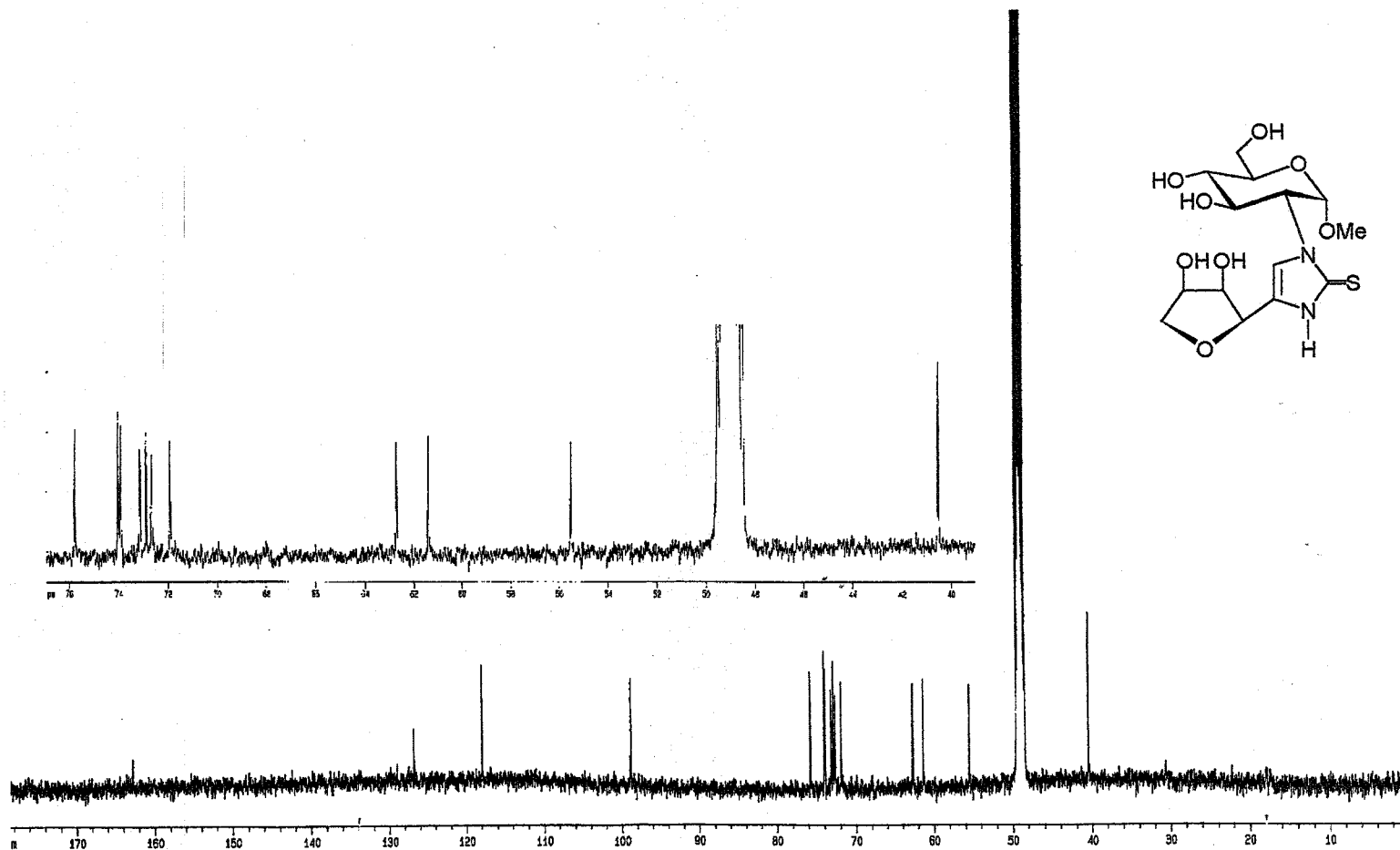


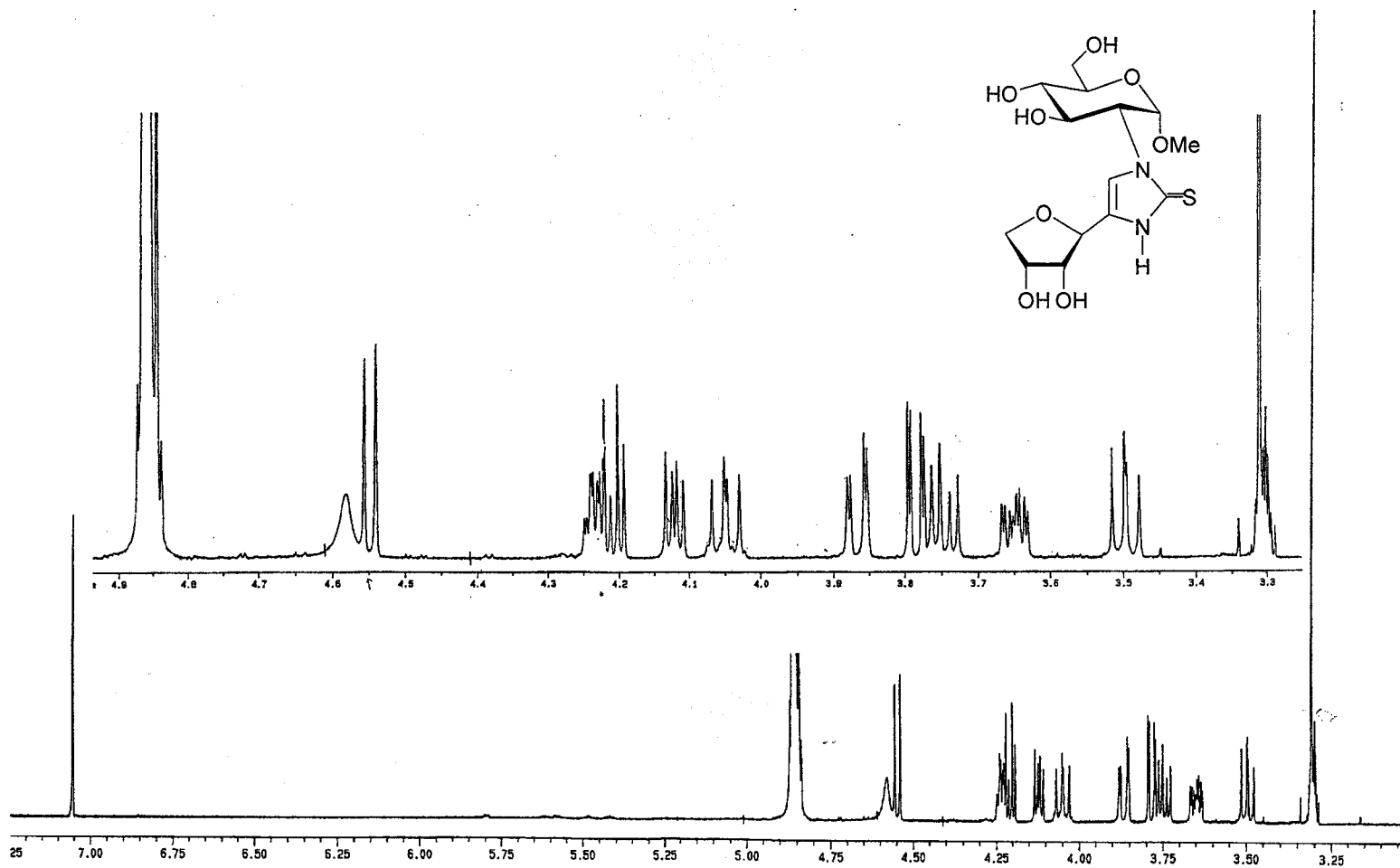
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto **54**

Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 54

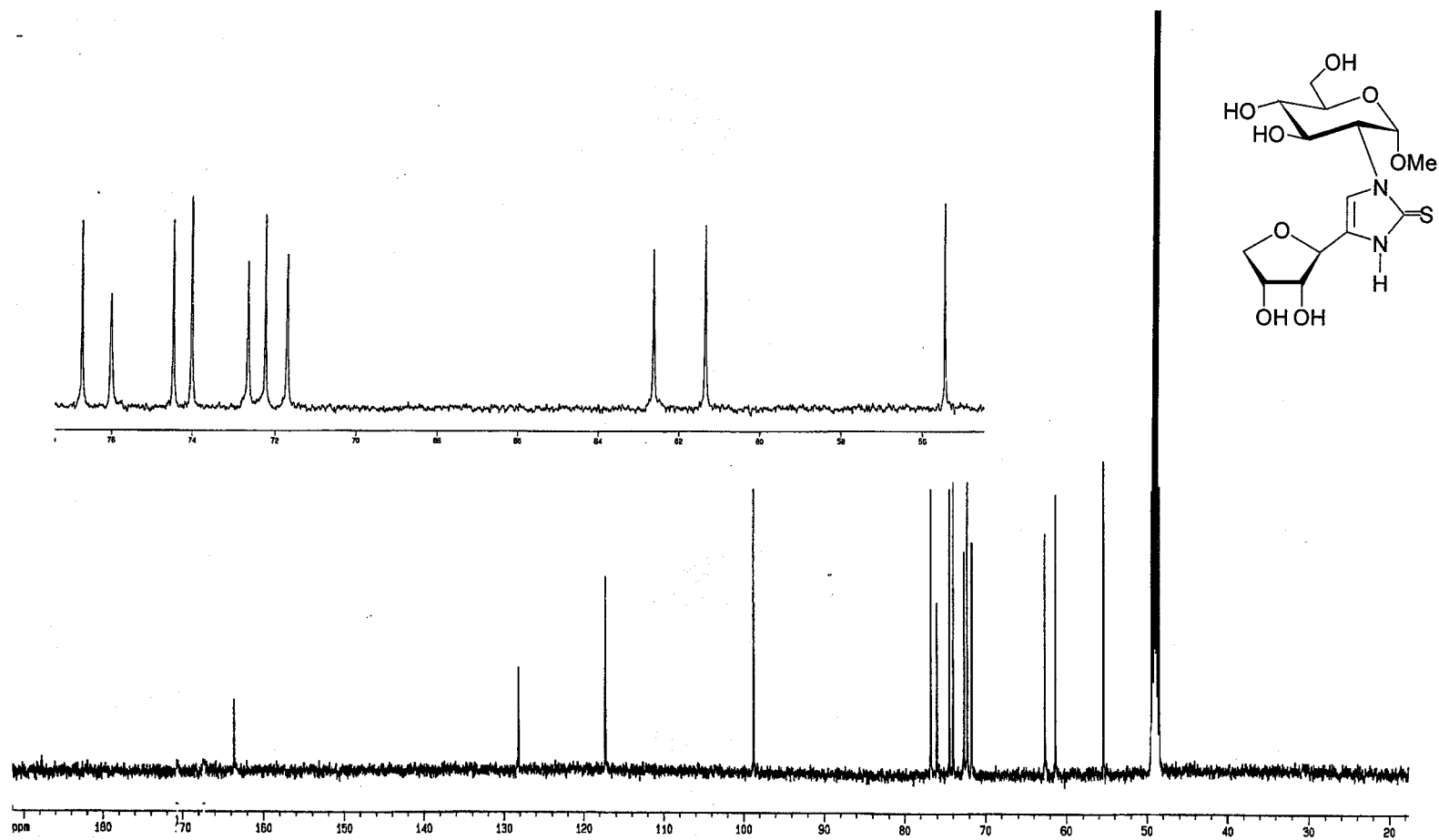


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto **56**

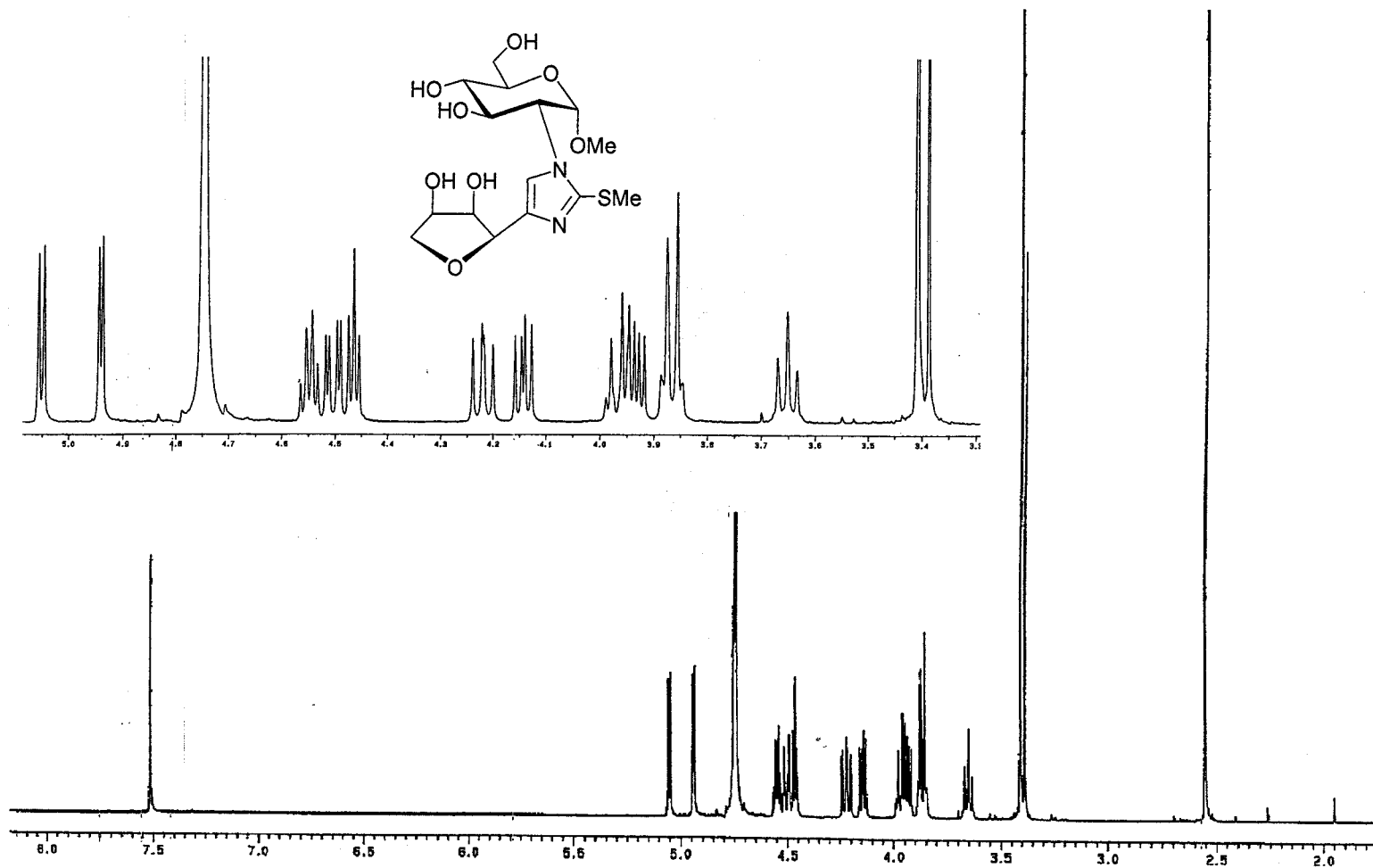
Espectro de ^{13}C -RMN (125.7 MHz, MeOH- d_4) del compuesto 56



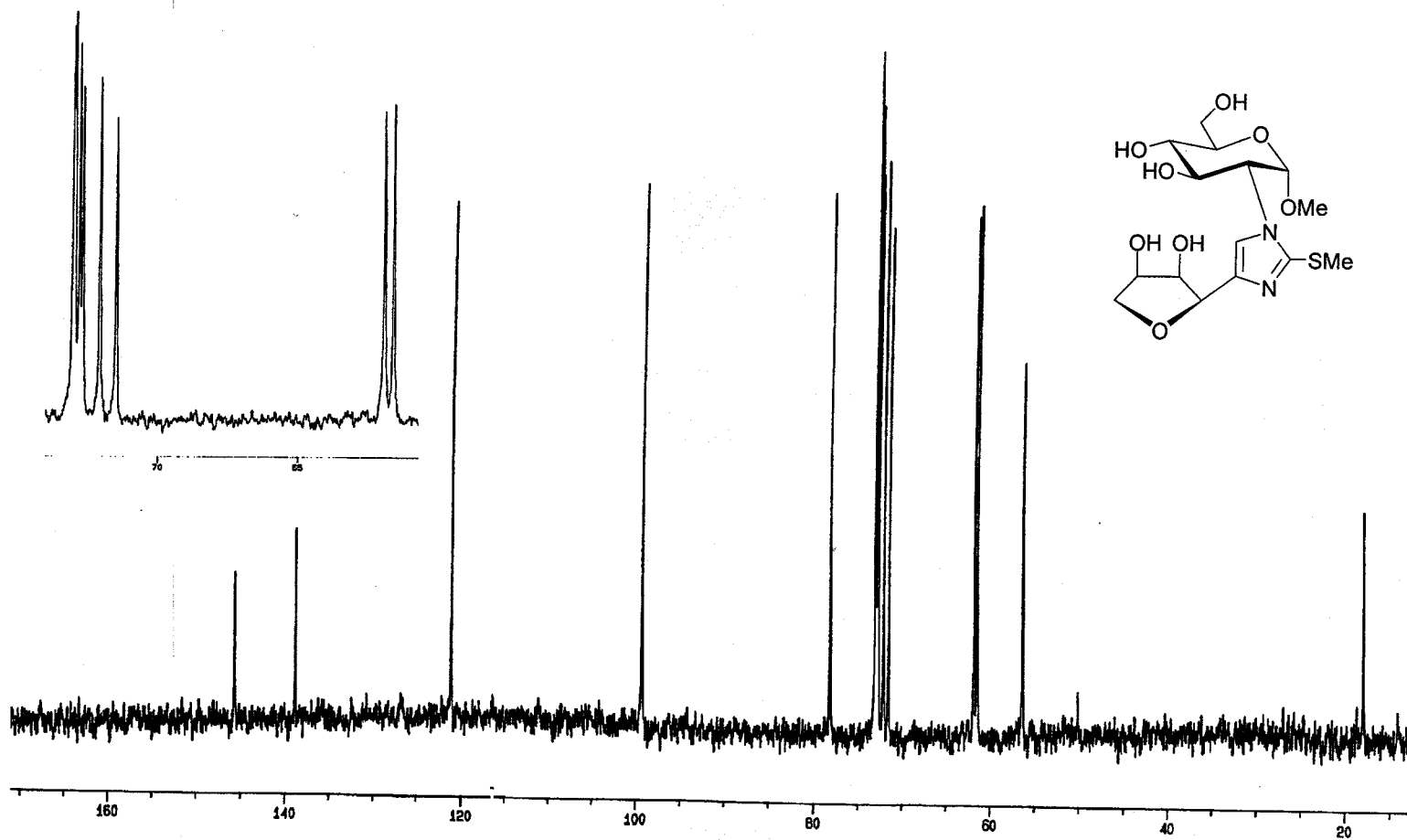
Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto **57**

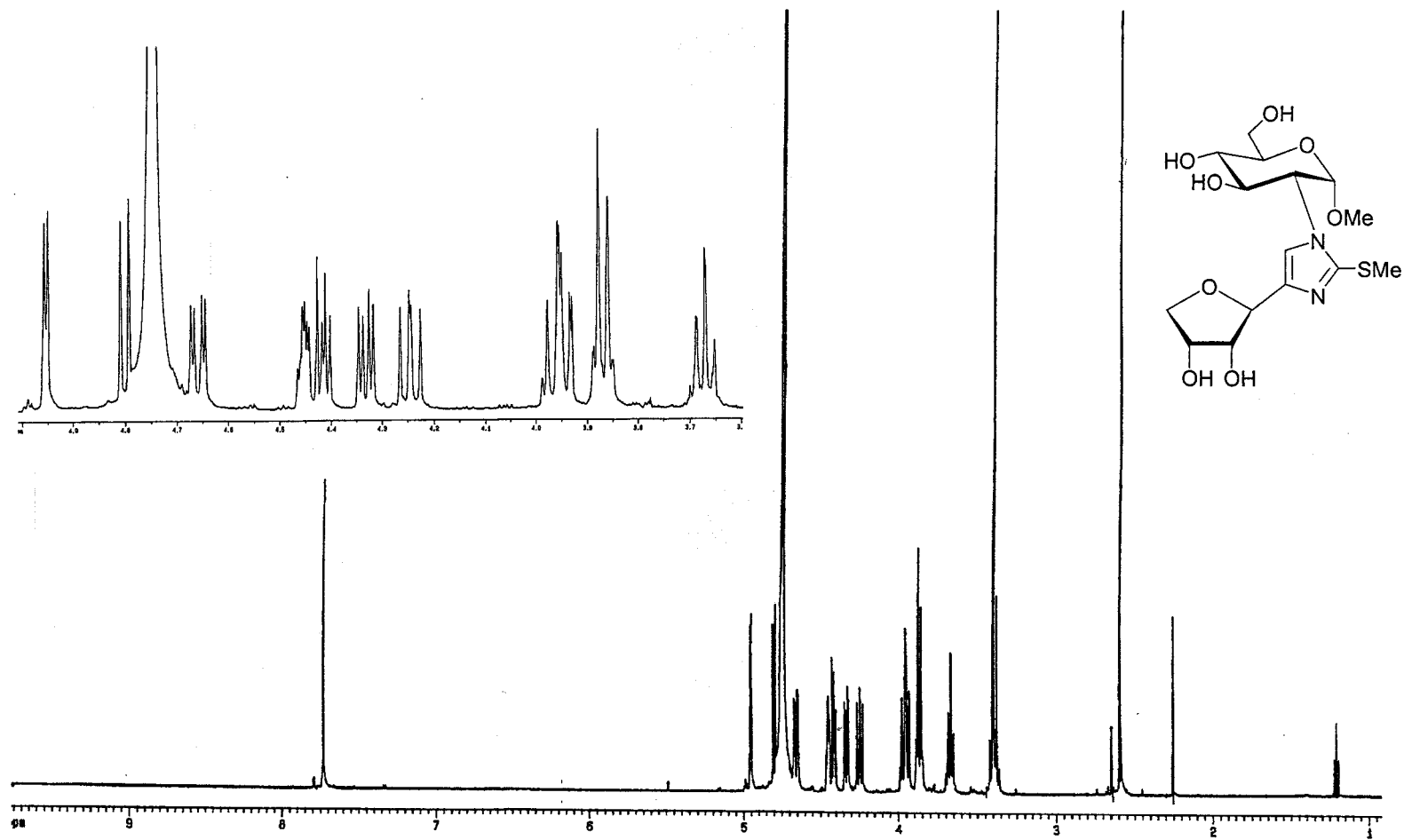


^{13}C -RMN (125.7 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) del compuesto 57

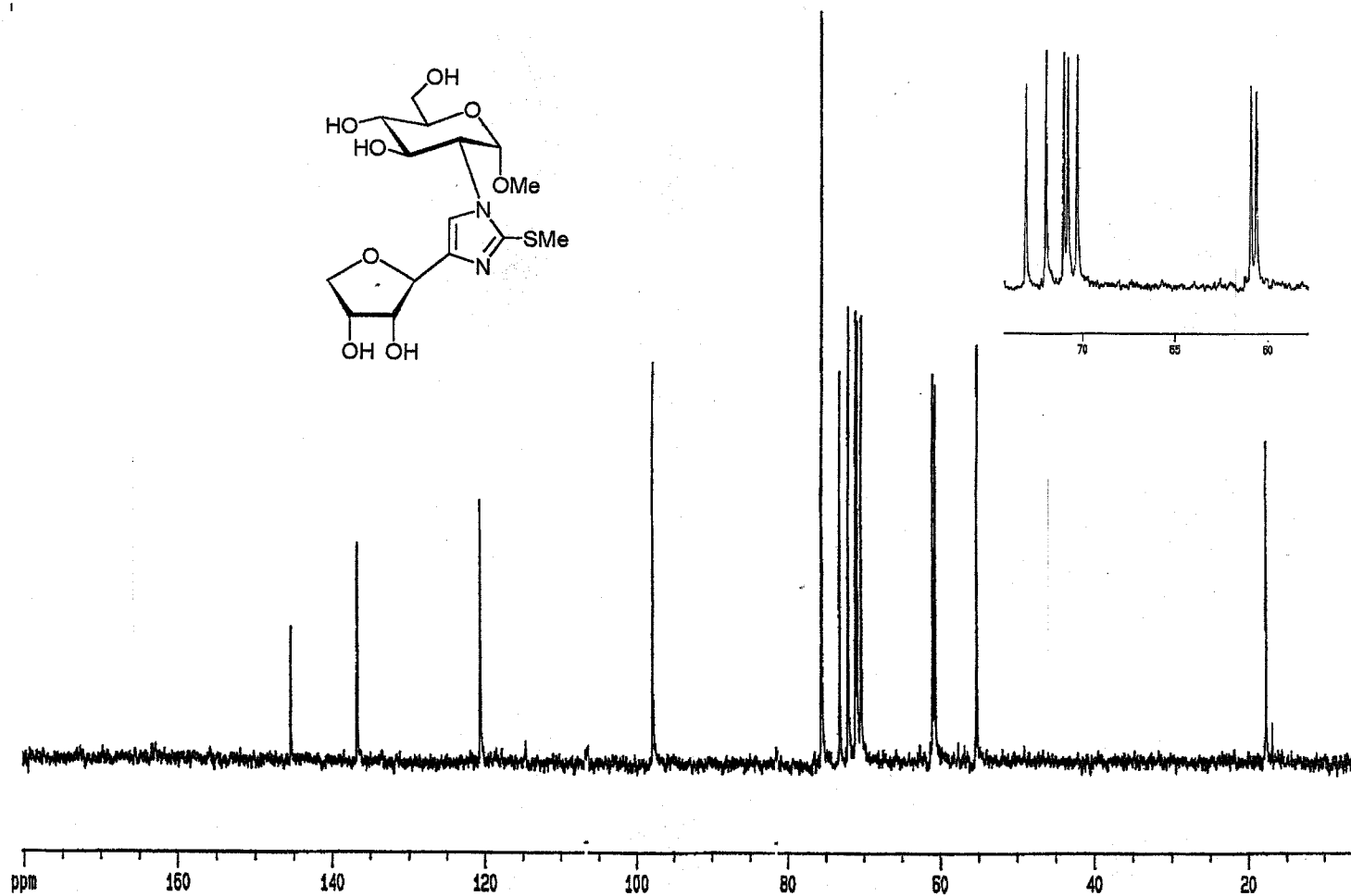


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, D_2O) del compuesto 60

Espectro de ^{13}C -RMN (500 MHz, D_2O) del compuesto 60



Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, D_2O) del compuesto 61

Espectro de ^{13}C -RMN (500 MHz, D_2O) del compuesto 61

Encarnación Zepa Rodríguez
Típicos vocales y derivados. El grupo
trabaja en un intermedio latente

SOBRESALIENTE CUM LAUDEM
POR UNANIMIDAD.

16 febrero 2001

El Jefe de
El Presidente

[Signature]

El Secretario

[Signature]

El Jefe de
El Jefe de

[Signature]

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



600030768

