



+ / 608

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

**Tiocarbamatos y Tioureas de Carbohidratos.
Síntesis de 1,3-O,N-Heterociclos Enantiopuros,
Receptores Quirales y Glicomiméticos.**

José Luis Jiménez Blanco

Sevilla, Julio 1996



x / 606

Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla



Tiocarbamatos y Tioureas de Carbohidratos.

Síntesis de 1,3-O,N-Heterociclos enantiopuros,

Receptores Quirales y Glicomiméticos

Vº Bº de los directores

Fdo.: José Fuentes Mota
Catedrático de Química Orgánica.

Fdo.: Carmen Ortiz Mellet
Profesora Titular de Química
Orgánica.

Fdo: José Manuel García Fernández
Colaborador Científico del C.S.I.C.

Deseo expresar mi agradecimiento:

A mis directores, Dra. Carmen Ortiz Mellet, Dr. José Manuel García Fernández y Dr. José Fuentes Mota, por el interés y esfuerzo que han puesto en la dirección de este Trabajo, por su amistad y por todo lo que con ellos he aprendido.

Al Dr. Manuel Gómez Guillén, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica, por las facilidades dadas para la realización de esta Tesis Doctoral.

A los Ldos. Alberto Moreno Marín y Victor Manuel Díaz Pérez, por su colaboración y ayuda en la realización de este Trabajo.

A los Servicios de Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla.

A la Junta de Andalucía, por la Beca de Investigación concedida.

Al Dr. Jacques Defaye, Profesor de investigación del CNRS, Grenoble (Francia), por su amable colaboración en esta Tesis Doctoral y por la estancia realizada en sus laboratorios durante los meses de Septiembre y Octubre de 1995.

Al Dr. José Luis Jiménez-Barbero, Colaborador científico del CSIC de Madrid, por la realización de la modelización y cálculos computacionales incluidos en esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Christian Pedersen, Profesor de la Universidad de Lyngby (Dinamarca), por la muestra de 1-aminoglucitol suministrada.

A Elisa, por su cariño y apoyo durante la realización de esta Tesis Doctoral.

A mi hermano, Antonio Manuel, por la ayuda prestada en las labores de realización de esta Memoria.

A mis Padres, José y Josefa, y mi hermana, María de los Reyes, por el cariño con que me han apoyado y la paciencia que han tenido conmigo a lo largo de toda la realización de esta Tesis Doctoral.

Y a todos mis familiares, compañeros y amigos, dentro y fuera de la Facultad, por su amistad durante todos estos años.

Esta Tesis Doctoral se ha realizado dentro de los proyectos de investigación PB91-0617 y PB94-1440-C02-01 de la D.G.I.C. y T.

116 37 del libro

Sevilla,

El Jefe del Departamento de Teste,

Álvaro López

el Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química

5 de Junio de 1996

21 de Junio de 1996

24 de Junio

20 1996

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

Manuel Gómez

DEPARTAMENTO QUIMICA ORGANICA
«Prof. García González»
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

INDICE GENERAL

I. Introducción general.	1
II. Derivados tiocarbámicos de aminoazúcares primarios.	15
II.1. Antecedentes bibliográficos.	17
II.1.1. Tiocarbamatos cíclicos.	17
II.1.2. Tioureas.	19
II.2. 1-Desoxi-1-isotiocianato-D-fructosa como intermedio en la síntesis de 1,3-O(S),N-heterociclos.	21
II.2.1. Introducción.	21
II.2.2. Resultados y discusión.	21
II.3. Isotiocianatos y tiocarbamatos cíclicos de α,α' -trehalosa, sacarosa y ciclomalto-oligosacáridos.	27
II.3.1. Introducción.	27
II.3.2. Resultados y discusión.	27
II.4. 6-Aminoaldopiranosidos y 1-aminoalditoles per-O-acetilados.	35
II.4.1. Introducción.	35
II.4.2. Resultados y discusión.	36
II.5. Macrociclos híbridos α,α' -trehalosa—tiourea.	43
II.5.1. Introducción.	43
II.5.2. Resultados y discusión.	45
II.6. 6-Desoxi-6-tioureidoazúcares.	67
II.6.1. Introducción.	67
II.6.2. Resultados y discusión.	67
III. Derivados tiocarbámicos de aminoazúcares secundarios.	77
III.1. Antecedentes bibliográficos.	79
III.1.1. Tiocarbamatos cíclicos.	79
III.1.2. Tioureas.	80
III.2. Síntesis de 2-tioxotetrahidro-1,3-O,N-heterociclos enantiopuros a partir de carbohidratos.	83
III.2.1. Introducción.	83
III.2.2. Resultados y discusión.	84
III.3. Influencia de los puentes de hidrógeno intramoleculares en las propiedades conformacionales de 3-desoxi-3-tioureido azúcares.	101
III.3.1. Introducción.	101
III.3.2. Resultados y discusión.	102
III.4. Tioureas cíclicas como glicomiméticos.	109

III.4.1. Introducción.	109
III.4.2. Resultados y discusión.	111
IV. Parte experimental.	135
IV.1. Métodos generales.	137
IV.2. Materias Primas.	141
IV.2.1. Productos comerciales.	141
IV.2.2. Sustancias de partida.	142
IV.2.2.1. Hidrocloruro de 1-amino-1-desoxi-2,3:4,5-di- <i>O</i> -isopropilidén-β-D-fructopiranososa (183).	142
IV.2.2.2. 6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa (145).	143
IV.2.2.3. 6-Amino-6-desoxi-α-D-fructofuranosa β-D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhídrido (146).	144
IV.2.2.4. 6,6'-Diamino-6,6'-didesoxisacarosa (149).	144
IV.2.2.5. Hidrocloruros de per(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooligosacáridos.	145
IV.2.2.6. Metil 6-amino-6-desoxi-α-D-glicopiranosídeos.	147
IV.2.2.7. 1-Amino-1-desoxi-D-alditoles.	147
IV.2.2.8. Metil 6-desoxi-6-isotiocianato-2,3,4-tri- <i>O</i> -trimetilsilil-α-D-glucopiranosídeo (165).	148
IV.2.2.9. Hidrocloruros de 3-amino-3-deoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-α-D-glicofuranosas.	150
IV.3. Nuevos productos.	155
IV.3.1. Preparación de 1-desoxi-1-isotiocianato-D-fructosa y su transformación en 1,3- <i>O</i> (<i>S</i>), <i>N</i> -heterociclos.	155
IV.3.1.1. 1-Desoxi-2,3:4,5-di- <i>O</i> -isopropilidén-1-isotiocianato-β-D-fructopiranososa (1).	155
IV.3.1.2. (5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-8,9,10-Triacetoxi-3-acetil-2-tioxo-1,6-dioxa-3-azaespiro[4.5]decano (2).	157
IV.3.1.3. (5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-9,10-Diacetoxi-3-acetil-8-hidroxi-2-tioxo-1,6-dioxa-3-azaespiro[4.5]decano (3).	157
IV.3.1.4. (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-8,9-Diacetoxi-7-acetoximetil-2-tioxo-1,6-dioxa-3-azaespiro[4.4]nonano (4).	157
IV.3.1.5. 4,5-Di- <i>O</i> -acetil-1-desoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1-isotiocianato-β-D-fructopiranososa (5).	158
IV.3.1.6. 5-(1',2',3',4'-Tetra- <i>O</i> -acetil-D- <i>arabino</i> -tetritol-1-il)-4-tiazolina-2-ona (6).	158

IV.3.2. Preparación de isotiocianatos y tiocarbamatos cíclicos de oligosacáridos no reductores.	159
IV.3.2.1. 6,6'-Didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (7) y 6-amino-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (8).	159
IV.3.2.2. 2,3,4,2',3',4'-Hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (9).	160
IV.3.2.3. <i>N</i> -acetil-2,3,2',3',4'-penta- <i>O</i> -acetil-6-amino-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (10).	161
IV.3.2.4. 6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa 6,4:6',4'-bis(tiocarbamato cíclico) (11).	161
IV.3.2.5. <i>N,N'</i> -Diacetil-2,3,2',3'-tetra- <i>O</i> -acetil-6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa 6,4:6',4'-bis(tiocarbamato cíclico) (12).	162
IV.3.2.6. 6-Desoxi-6-isotiocianato- α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido (13).	162
IV.3.2.7. 3,4-Di- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-fructofuranosa 3,4,5-tri- <i>O</i> -acetil- β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido (14).	163
IV.3.2.8. 6,6'-Didesoxi-6,6'-diisotiocianatosacarosa (15).	163
IV.3.2.9. 2,3,4,1',3',4'-Hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-diisotiocianatosacarosa (16).	164
IV.3.2.10. 6-Amino-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianatosacarosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (17).	164
IV.3.2.11. <i>N</i> -Acetil-2,3,1',3',4'-penta- <i>O</i> -acetil-6-amino 6,6'-didesoxi-6'-isotiocianatosacarosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (18).	165
IV.3.2.12. Octakis(6-desoxi-6-yodo)ciclomaltooctaosa (19).	165
IV.3.2.13. Octakis(6-azido-6-desoxi)ciclomaltooctaosa (20).	166
IV.3.2.14. Octahidrocloreuro de octakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooctaosa (21).	166
IV.3.2.15. Hexakis(6-desoxi-6-isotiocianato) ciclomaltohexaosa (22).	166
IV.3.2.16. Heptakis(6-desoxi-6-isotiocianato) ciclomaltoheptaosa (23).	167
IV.3.2.17. Octakis(6-desoxi-6-isotiocianato) ciclomaltooctaosa (24).	167
IV.3.3. Aminas e isotiocianatos derivados de metil aldopiranosidos y alditoles per- <i>O</i> -acetilados.	168
IV.3.3.1. Metil 6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-glucopiranosido (25).	168
IV.3.3.2. Metil 6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-manopira-	

	nósido (26).	169
IV.3.3.3.	Metil 6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-galactopiranosido (27).	169
IV.3.3.4.	(2-Hidroxietil)aminometilénmalonato de dietilo (28).	169
IV.3.3.5.	1-Desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-D-glucitol (29).	170
IV.3.3.6.	1-Desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-4-O- β -D-glucopiranosil-D-glucitol (30).	170
IV.3.3.7.	Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-glucopiranosido (31).	171
IV.3.3.8.	Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-manopiranosido (32).	171
IV.3.3.9.	Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-galactopiranosido (33).	172
IV.3.3.10.	(2-Acetoxietil)aminometilénmalonato de dietilo (34).	172
IV.3.3.11.	2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-1-desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-D-glucitol (35).	173
IV.3.3.12.	2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-1-desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol (36).	173
IV.3.3.13.	Hidrocloreuro de metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-amino-6-desoxi- α -D-glucopiranosido (37).	174
IV.3.3.14.	Hidrocloreuro de metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-amino-6-desoxi- α -D-manopiranosido (38).	174
IV.3.3.15.	Hidrocloreuro de metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-amino-6-desoxi- α -D-galactopiranosido (39).	175
IV.3.3.16.	Hidrocloreuro de acetato de 2-aminoetilo (40).	175
IV.3.3.17.	Hidrocloreuro de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1-amino-1-desoxi-D-glucitol (41).	176
IV.3.3.18.	Hidrocloreuro de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1-amino-1-desoxi-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol (42).	176
IV.3.3.19.	Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-glucopiranosido (43).	176
IV.3.3.20.	Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-manopiranosido (44).	177
IV.3.3.21	Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-galactopira-	

	nósido (45).	177
IV.3.3.22.	Acetato de 2-isotiocianatoetilo (46).	177
IV.3.3.23.	2,3,4,5,6-Penta- <i>O</i> -acetil-1-desoxi-1-isotiocianato- <i>D</i> -glucitol (47).	177
IV.3.3.24.	2,3,4,5,6-Penta- <i>O</i> -acetil-1-desoxi-1-isotiocianato-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- β - <i>D</i> -glucopiranosil)- <i>D</i> -glucitol (48).	178
IV.3.4.	Macrociclos híbridos α, α' -trehalosa-tiourea y compuestos modelo.	178
IV.3.4.1.	6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi- <i>N, N'</i> -bis(2,2-dietoxicarbinilvinil)- α, α' -trehalosa (49).	178
IV.3.4.2.	2,3,4,2',3',4'-Hexa- <i>O</i> -acetil- <i>N, N'</i> -bis-(2,2-dietoxicarbinilvinil)-6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α, α' -trehalosa (50).	179
IV.3.4.3.	Dihidrocloruro de 2,3,4,2',3',4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α, α' -trehalosa (51).	180
IV.3.4.4.	6,6'-Diazido-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa- <i>O</i> -trimetilsilil- α, α' -trehalosa (52).	180
IV.3.4.5.	6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa- <i>O</i> -trimetilsilil- α, α' -trehalosa (53).	180
IV.3.4.6.	6,6'-Didesoxi-6,6'-diisotiocianato-2,3,4,2',3',4'-hexa- <i>O</i> -trimetilsilil- α, α' -trehalosa (54).	181
IV.3.4.7.	<i>N', N''</i> -Diacetil-bis-[<i>N, N'</i> -bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-didesoxi- α, α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (55).	182
IV.3.4.8.	Bis-[<i>N, N'</i> -bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-didesoxi- α, α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (56).	183
IV.3.4.9.	Bis-[<i>N, N'</i> -bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa- <i>O</i> -trimetilsilil- α, α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (57).	183
IV.3.4.10.	Bis-[<i>N, N'</i> -bis-(6,6'-didesoxi- α, α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (58).	184
IV.3.4.11.	Metil 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-6-tioureido- α - <i>D</i> -glucopiranosido (59).	184
IV.3.4.12.	Metil 6-desoxi-6-tioureido-2,3,4-tri- <i>O</i> -trimetilsilil- α - <i>D</i> -glucopiranosido (60).	185
IV.3.4.13.	Metil 6-desoxi-6-tioureido- α - <i>D</i> -glucopiranosido (61).	186
IV.3.4.14.	Metil 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-6-(3-metiltioureido)- α - <i>D</i> -glucopiranosido (62).	186
IV.3.4.15.	Metil 6-desoxi-2,3,4-6-(3-metiltioureido)-tri- <i>O</i> -trimetilsilil- α - <i>D</i> -glucopiranosido (63).	187

IV.3.4.16.	Metil 6-desoxi-6-(3-metiltioureido)- α -D-glucopiranosido (64).	188
IV.3.4.17.	<i>N,N'</i> -Bis-(2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6-desoxi-1- <i>O</i> -metil- α -D-glucopiranosid-6-il) tiourea (65).	188
IV.3.4.18.	<i>N,N'</i> -Bis-(6-desoxi-1- <i>O</i> -metil-2,3,4-tri- <i>O</i> -trimetilsilil- α -D-glucopiranosid-6-il) tiourea (66).	189
IV.3.4.19.	<i>N,N'</i> -Bis-(6-desoxi-1- <i>O</i> -metil- α -D-glucopiranosid-6-il) tiourea (67).	190
IV.3.5.	Oxazinas y oxazolidinas-2-tionas quirales a partir de 3-desoxi-3-isotiocianatoazúcares.	190
IV.3.5.1.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-glucofurano (68).	190
IV.3.5.2.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-alofurano (69).	191
IV.3.5.3.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-galactofurano (70).	191
IV.3.5.4.	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-3-desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-glucofurano (71).	193
IV.3.5.5.	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hidroximetil-(3-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- β -L-treofurano) [3,4- <i>d</i>]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (72).	193
IV.3.5.6.	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Acetoximetil-(3-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- β -L-treofurano) [3,4- <i>d</i>]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (73).	193
IV.3.5.7.	<i>N</i> -acetil(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-acetoximetil-(3-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- β -L-treofurano) [3,4- <i>d</i>]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (74).	194
IV.3.5.8.	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Acetoximetil-(3-desoxi-L-treofurano)[3,4- <i>d</i>]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (75).	194
IV.3.5.9.	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hidroximetil-(3-desoxi-L-treofurano)[3,4- <i>d</i>]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (76).	195
IV.3.5.10.	1,2,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil-3-desoxi-3-isotiocianato- α - y β -D-glucopirano (77).	195
IV.3.5.11.	<i>N</i> -Acetil-(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5,6-di- <i>O</i> -acetil-4-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1-il)tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (78) y <i>N</i> -acetil-5- <i>O</i> -acetil-4-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-oxazina-2-tiona (79).	196
IV.3.5.12.	<i>N</i> -Acetil-(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> y 6 <i>R</i>)-5- <i>O</i> -acetil-6-metoxi-4-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1-il)tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (80).	197

IV.3.5.13.	3-Desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-alofuranosa (81).	198
IV.3.5.14.	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-3-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-alofuranosa (82).	198
IV.3.5.15.	(2,3-Didesoxi- β -D-alofuranoso)[3,2- <i>d</i>]oxazolidina-2-tiona (83).	199
IV.3.5.16.	(1,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- β -D-alofuranoso)[3,2- <i>d</i>]oxazolidina-2-tiona (84).	199
IV.3.5.17.	<i>N</i> -acetil-(1,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi- β -D-alofuranoso)[3,2- <i>d</i>]oxazolidina-2-tiona (85).	200
IV.3.5.18.	3-Desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-galactofuranosa (86).	200
IV.3.5.19.	5,6-Di- <i>O</i> -acetil-3-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-galactofuranosa (87).	201
IV.3.5.20.	(3,4-Didesoxi-D-galactopiranosos)[3,4- <i>d</i>]oxazolidina-2-tiona (88).	201
IV.3.5.21.	<i>N</i> -Acetil-(1,2,6-tri- <i>O</i> -acetil-3,4-didesoxi- α - y β -D-galactopiranosos) [3,4- <i>d</i>]oxazolidina-2-tiona (89).	202
IV.3.6.	Preparación de 3-desoxi-3-tioureidoazúcares.	202
IV.3.6.1.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-tioureido- α -D-alofuranosa (90).	203
IV.3.6.2.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-tioureido- α -D-glucofuranosa (91).	203
IV.3.6.3.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3'-metiltioureido)- α -D-alofuranosa (92).	204
IV.3.6.4.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3'-metiltioureido)- α -D-glucofuranosa (93).	204
IV.3.6.5.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-alofuranosa (94).	205
IV.3.6.6.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-glucofuranosa (95).	205
IV.3.6.7.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3',3'-dietiltioureido)- α -D-alofuranosa (96).	206
IV.3.6.8.	3-Desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3',3'-dietiltioureido)- α -D-glucofuranosa (97).	206
IV.3.7.	Glicomiméticos con estructura de tiourea cíclica.	207
IV.3.7.1.	(4 <i>R</i> y 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4,5-Dihidroxi-6-(D- <i>eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahi-	

	dropirimidina-2-tiona (98).	207
IV.3.7.2.	(6R)-1-Acetil-5,6-dihidroxi-2-tio-6-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>eritro</i> -tritol-1'-il)dihidrouracilo (99).	208
IV.3.7.3.	3-Amino-3-desoxi- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (100).	208
IV.3.7.4.	3-Acetamido- <i>N</i> -acetil-2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (101) y <i>N</i> -acetil-2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (102).	209
IV.3.7.5.	3-Amino-3-desoxi- <i>N</i> -metil- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (103).	210
IV.3.7.6.	3-Acetamido-2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- <i>N</i> -metil- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (104) y 3-acetamido-4,6-di- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- <i>N</i> -metil- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (105).	210
IV.3.7.7.	3-Desoxi-1:2- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α - <i>D</i> -alofuranosa (106).	212
IV.3.7.8.	(4 <i>R</i> y 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-Fenil-4,5-dihidroxi-6-(<i>D</i> - <i>eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (107).	213
IV.3.7.9.	(4 <i>R</i> y 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-Acetil-4,5-diacetoxi-3-fenil-6-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>eritro</i> -tritol-1'-il)hexahidropirimidina-2-tiona (108).	213
IV.3.7.10.	3-Acetamido-2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- <i>N</i> -fenil- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (109).	214
IV.3.7.11.	2,4,6-Tri- <i>O</i> -acetil-3-amino-3-desoxi- <i>N</i> -fenil- α - <i>D</i> -alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (110).	214
IV.3.7.12.	3-Acetamido-2,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- <i>N</i> -fenil- α - <i>D</i> -alofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (111).	215
IV.3.7.13.	2,5,6-Tri- <i>O</i> -acetil-3-amino-3-desoxi- <i>N</i> -fenil- α - <i>D</i> -alofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (112).	215
IV.3.6.14.	3-Desoxi-3-(3',3'-dietiltioureido)- <i>D</i> -alosa (113).	216
IV.3.7.15.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-Dihidroxi-6-(<i>D</i> - <i>eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (114).	217
IV.3.7.16.	3-Amino-3-desoxi- β - <i>D</i> -glucofuranosilamina 1,3 (tiourea cíclica) (115).	217
IV.3.7.17.	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1,3-Di- <i>N</i> -acetil-4,5-diacetoxi-6-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (116).	218

IV.3.7.18.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-Dihidroxi-3-metil-6-(<i>D-eritro</i> -tritol-1'-il)hexahidropirimidina-2-tiona (117).	219
IV.3.7.19.	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-Dihidroxi-3-metil-6-(<i>D-eritro</i> -tritol-1'-il)hexahidropirimidina-2-tiona (118).	219
IV.3.7.20.	3-Amino-3-desoxi- <i>N</i> -metil-β- <i>D</i> -glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (119).	219
IV.3.7.21.	3-Amino-3-desoxi- <i>N</i> -metil-β- <i>D</i> -glucopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (120).	220
IV.3.7.22.	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1-Acetil-4,5-diacetoxi-3-metil-6-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D-eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (121).	220
IV.3.7.23.	3-Acetamido-2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- <i>N</i> -metil-β- <i>D</i> -glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (122) y 2,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-amino-3-desoxi- <i>N</i> -metil-β- <i>D</i> -glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (123).	221
IV.3.7.24.	3-Acetamido-2,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- <i>N</i> -metil-β- <i>D</i> -glucopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (124).	221
IV.3.7.25.	3-Desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)-α- <i>D</i> -glucofuranosa (125).	222
IV.3.7.26.	(4 <i>R</i> y 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3-Fenil-4,5-dihidroxi-6-(<i>D-eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (126).	223
IV.3.7.27.	3-Amino-3-desoxi- <i>N</i> -fenil-β- <i>D</i> -glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (127).	223
IV.3.7.28.	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-Diacetoxi-3-fenil-6-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D-eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (128) y (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5-acetoxi-3-fenil-4-hidroxi-6-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil- <i>D-eritro</i> -tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (129).	224
IV.3.7.29.	3-Acetamido-2,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-desoxi- <i>N</i> -fenil-β- <i>D</i> -glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (130) y 2,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-3-amino-3-desoxi- <i>N</i> -fenil-β- <i>D</i> -glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (131).	225
IV.3.7.30.	3-Desoxi-3-(3',3'-dietiltioureido)- <i>D</i> -glucopiranososa (132).	226
V.	Figuras.	227
VI.	Conclusiones.	279
VII.	Bibliografía.	283

Notas.

1. Las Figuras con números en caracteres arábigos corresponden a los espectros de RMN seleccionados y se recogen en el capítulo V.
2. Las Figuras con números en caracteres romanos corresponden a figuras que apoyan la discusión de resultados.

Abreviaturas.

Ac: acetilo.

AIBN: α, α' -azobis(isobutiro)nitrilo.

c.c.f.: cromatografía en capa fina.

CDs: ciclodextrinas.

CPG: cromatografía de permeación sobre gel.

des.: descomposición.

DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina.

DMF: *N,N*-dimetilformamida.

EM(FAB): espectrometría de masas (bombardeo con átomos acelerados).

EM(IE): espectrometría de masas (impacto electrónico).

HMPA: hexametilfosforamida.

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución.

IR: infrarrojo.

KDN: ácido 3-desoxi-D-*glicero-D-galacto-2*-nonulosónico.

MD: dinámica molecular.

p. f.: punto de fusión.

Ph: fenilo.

Rend.: rendimiento.

RMN: resonancia magnética nuclear.

RMND: resonancia magnética nuclear dinámica.

TBAF: fluoruro de tetrabutil amonio

Tf: triflato (trifluorometanosulfonato).

TFA: ácido trifluoroacético.

THF: tetrahidrofurano.

TMS: trimetilsililo.

TPP: trifenilfosfina.

I. INTRODUCCION GENERAL

I. INTRODUCCIÓN GENERAL.

El medio biológico es esencialmente quiral. No sólo las biomoléculas, sino también muchos fármacos tienen componentes activos quirales siendo, en la mayoría de los casos, uno de los dos enantiómeros mucho más activo que el otro debido a que su modo de acción implica interacciones específicas a través de tres o más puntos con enzimas o receptores naturales. La concepción y el desarrollo de métodos que permitan acceder a compuestos enantiopuros es por tanto uno de los desafíos mayores en química orgánica, tanto desde un punto de vista comercial como académico.

La síntesis de una sustancia quiral en forma enantioméricamente pura puede abordarse a partir de precursores naturales asequibles con elevada pureza óptica. La facilidad de acceso a estos precursores es la que determina el éxito de la aproximación, que ha sido sistematizada por Hanessian y col.¹ en lo que se conoce como "método del quirón" (the chiron approach). El principio director de esta metodología es la conservación de la estereoquímica; se fragmenta la molécula objetivo de manera que la perturbación de los centros estereogénicos sea mínima.

Es posible también partir de precursores racémicos, utilizando reacciones estereoespecíficas y/o estereoselectivas. El producto final es, por supuesto, un racémico y se precisará entonces una última etapa de desdoblamiento óptico. Alternativamente puede acudir a la síntesis asimétrica, utilizando reactivos, disolventes o catalizadores quirales que permitan orientar una o varias etapas de la ruta sintética por una vía quiral.

En cualquier caso, todas estas estrategias requieren, en algún momento de la secuencia de síntesis, la participación de compuestos de elevada pureza óptica, ya sea como productos de partida, ya sea como auxiliares quirales que permitan la resolución de mezclas racémicas o el control estereoquímico de las reacciones orgánicas^{2,3}. Tanto unos como otros proceden, en la gran mayoría de los casos, del medio natural, la "fuente de quiralidad" (the chiral pool).

Los carbohidratos son los productos naturales quirales más universalmente extendidos. En ellos, numerosos grupos funcionales y centros estereogénicos se combinan en una sola molécula que, además, puede experimentar transformaciones de manera regio- y estereoespecífica. Todo ello, unido a su bajo coste y a que frecuentemente pueden obtenerse fácilmente en forma pura, ha potenciado la utilización de los azúcares como moldes quirales en la preparación de otros compuestos enantiopuros menos asequibles.

Sin embargo, durante mucho tiempo los carbohidratos no fueron utilizados como auxiliares quirales en síntesis estereoselectiva, sin duda debido a su complejidad estructural. La situación ha cambiado radicalmente en las dos últimas décadas, con la evidencia de que las moléculas de carbohidratos contienen una cantidad considerable de información regio- y estereoquímica que la naturaleza es capaz de utilizar y que es posible también organizar químicamente y utilizar en procesos

de estereodiferenciación⁴.

La complejación es también un fenómeno omnipresente en sistemas biológicos que aparece generalmente asociado a receptores quirales de estructura definida y proporciones poliméricas. Aunque la importancia de las uniones no covalentes en complejos que implican tanto moléculas en su estado fundamental como estados de transición es equiparable a la de los enlaces covalentes en los compuestos, la naturaleza de las interacciones supramoleculares empieza sólo ahora a comprenderse⁵. A ello han contribuido en gran medida las cicloamilosas o ciclodextrinas (CDs), obtenidas por degradación enzimática del almidón. Estos ciclooligosacáridos, formados por unidades de α -D-glucopiranosas, y por tanto enantiopuros, presentan una cavidad lipófila susceptible de incluir moléculas orgánicas apolares en agua, y son muy buenos modelos para la comprensión de la especificidad de la interacción enzima-sustrato y en general para el estudio del fenómeno de reconocimiento quiral^{6,7,8,9,10}.

La necesidad de controlar las interacciones receptor-huésped en las CDs naturales ha llevado al diseño de nuevos receptores^{11,12} bien por modificación química de aquellas (CDs de segunda generación) bien por síntesis de nuevos ciclooligosacáridos (CDs de tercera generación). Ambas estrategias plantean problemas específicos de síntesis orgánica que derivan, en gran medida, de la polifuncionalidad inherente a las moléculas de azúcar.

Además de la quiralidad, otras propiedades como la distribución de grupos hidrófilos e hidrófobos, la posibilidad de establecer puentes de hidrógeno o su facultad para formar complejos de coordinación tienen también una gran importancia en procesos de reconocimiento molecular que implican carbohidratos^{13,14,15,16} y podrían utilizarse análogamente para inducir procesos de estereodiferenciación.

Paralelamente, el papel de los carbohidratos como portadores de información biológica ha estimulado enormemente el desarrollo de glicomiméticos específicos, es decir análogos de azúcares capaces de imitar la estructura y las propiedades de los carbohidratos^{17,18}. La especificidad de la interacción de estos pseudoazúcares con enzimas depende en general de requerimientos quirales, y frecuentemente los productos de partida para su construcción son también carbohidratos.

La utilización de carbohidratos como fuente de quiralidad en la preparación de compuestos enantiopuros, auxiliares quirales, receptores quirales o glicomiméticos requiere el desarrollo de métodos de funcionalización selectiva que permitan controlar la información quiral contenida en la molécula y que, en muchos casos, tienen una aplicación limitada. En esta Tesis nos hemos planteado el desarrollo de una metodología general de síntesis aplicable a cada uno de los objetivos mencionados buscando el máximo de simplicidad experimental. La idea inicial contempla la reactividad diferencial del grupo amino de aminoazúcares fácilmente asequibles y su transformación en derivados tiocarbámicos con estructura heterocíclica o macrocíclica. La síntesis y reactividad de *N*-tiocarbonil aminoazúcares ha sido revisada recientemente¹⁹.

Nos hemos limitado en este estudio al caso de 1-amino-1-desoxicetosas, 6-amino-6-desoxialdosas y 3-amino-3-desoxialdosas, y a derivados de tipo tiocarbamato[§] y tiourea. La preparación de los compuestos de partida se ha optimizado en comparación con síntesis precedentes y su transformación en los productos finales no requiere en ningún caso más de tres etapas suplementarias. Además, se evita en lo posible la utilización de grupos protectores y en el caso de reacciones de macrociclación se ha seguido una estrategia de síntesis altamente convergente. El éxito de la aproximación desarrollada y su versatilidad radica en el alto grado de regioselectividad y excelente rendimiento con el que transcurren las tres reacciones que básicamente se utilizan en las etapas finales de las síntesis y que involucran los grupos amino, hidroxilo o carbonilo del aminoazúcar, a saber: (a) la formación de tiocarbamatos cíclicos intramoleculares a partir de aminoalcoholes, (b) la condensación de isotiocyanatos con amoníaco y aminas y (c) la ciclación intramolecular de γ -oxotioureas.

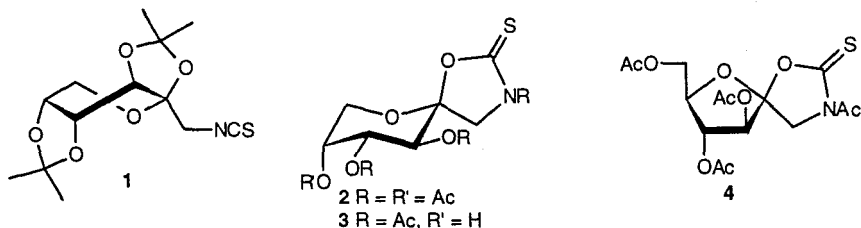
Los resultados recogidos en esta Memoria se han agrupado en dos bloques, atendiendo a la naturaleza del aminoazúcar precursor. Un primer grupo de resultados comprende la preparación de heterociclos enantiopuros, la funcionalización de oligosacáridos no reductores (incluyendo ciclodextrinas) y la síntesis de receptores ciclooligosacáridicos a partir de aminoazúcares primarios. El segundo incluye la preparación de auxiliares quirales y de glicomiméticos que incorporan la agrupación tiourea en el anillo de azúcar (glicomiméticos) a partir de aminoazúcares secundarios. En todos los casos se ha llevado a cabo un profundo análisis estructural de los compuestos preparados.

En concreto, las estructuras de los nuevos productos que se describen en esta Tesis son los siguientes:

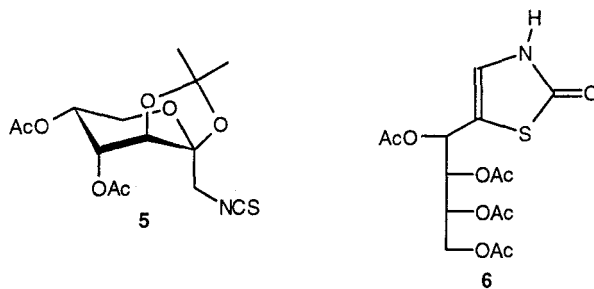
Derivados de aminoazúcares primarios.

Derivados de cetosas.

D-Fructosa.

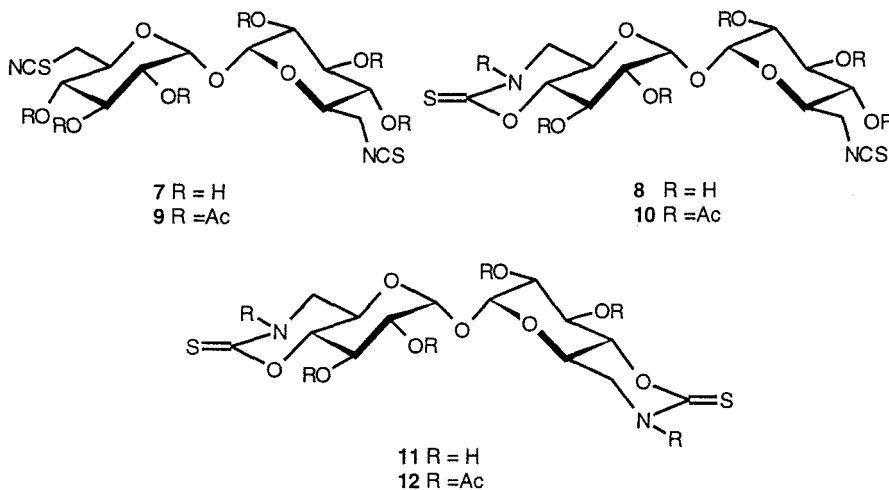


[§] El término "derivados tiocarbámicos" se utiliza aquí, por analogía con los ácidos carboxílicos, para designar a compuestos que puedan considerarse, formalmente, derivados de ácido tionocarbámicos (R-NH—C(=S)—OH), incluyendo los correspondientes *O*-ésteres (tiocarbamatos) y tiocarbamidas (tioureas). Ver, por ejemplo, F. Duus in *Comprehensive Organic Chemistry*, D. Barton y W. D. Ollis (Eds.), Pergamon Press, Oxford (1979) vol. 3, Capítulo 11.22.

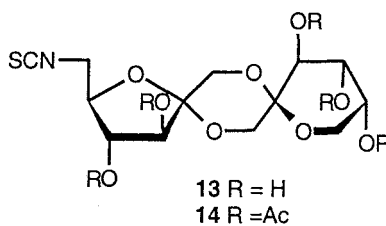


Derivados de oligosacáridos no reductores.

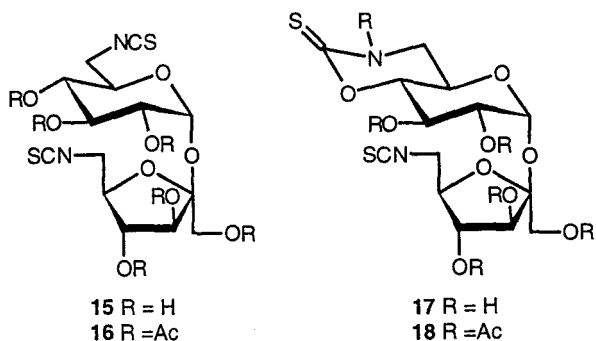
α, α' -Trehalosa.



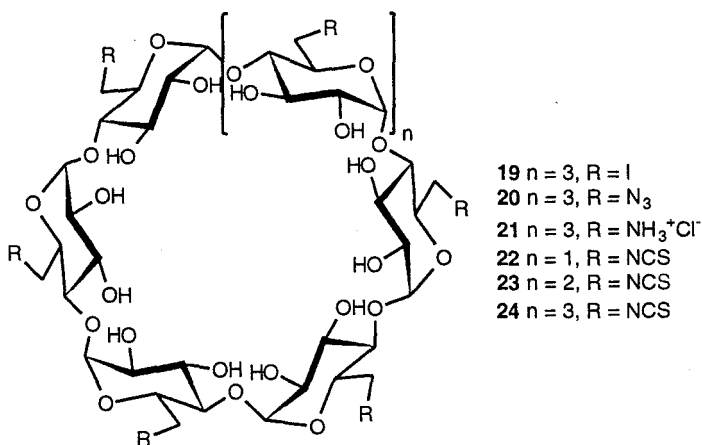
α -D-Fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1' dianhidrido.



Sacarosa.

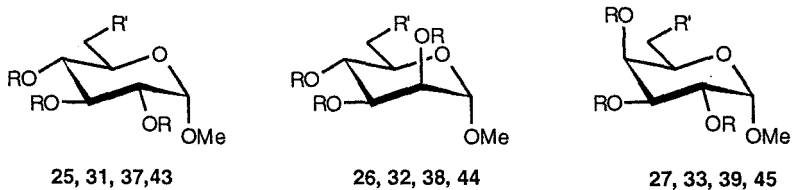


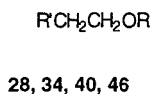
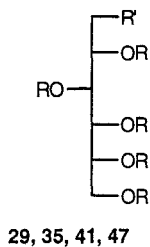
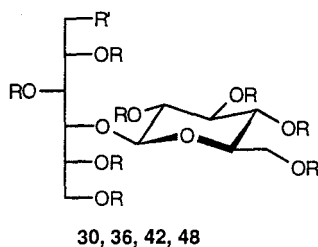
α -, β - y γ -ciclodextrinas.



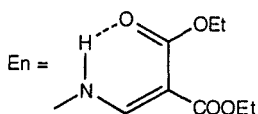
Derivados de metil aldopiranosidos y alditoles.

Metil- α -D-glucopiranosido. Metil- α -D-manopiranosido. Metil- α -D-galactopiranosido.

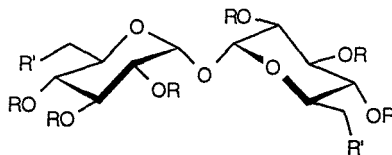


Etanolamina.*D-Glucitol.**4-O-(α -D-Glucopranosil)-D-glucitol.*

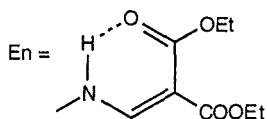
25-30 R = H, R' = En
 31-36 R = Ac, R' = En
 37-42 R = Ac, R' = NH₂·HCl
 43-48 R = Ac, R' = NCS

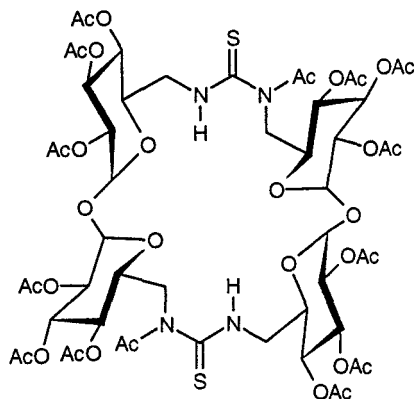


Macrociclos, precursores y compuestos modelo.

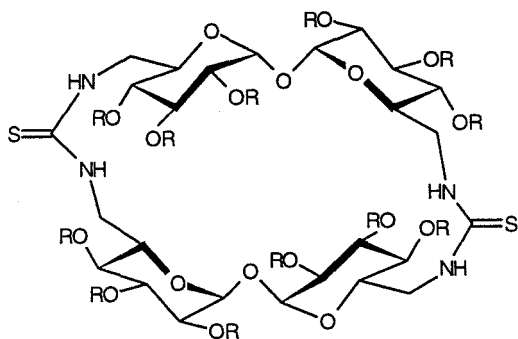
 α , α' -Trehalosa.

49 R = H, R' = En
 50 R = Ac, R' = En
 51 R = Ac, R' = NH₂HCl
 52 R = TMS, R' = N₃
 53 R = TMS, R' = NH₂
 54 R = TMS, R' = NCS

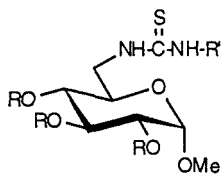


Macrociclos híbridos de α, α' -trehalosa—tiourea.

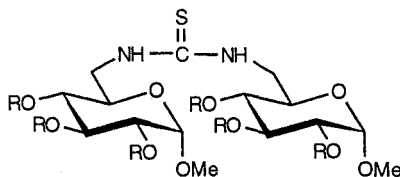
55



56 R = Ac
57 R = TMS
58 R = H

Metil- α -D-glucopiranosido- β -tioureidos.

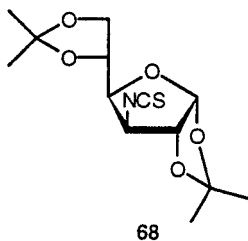
59 R = Ac, R' = H
60 R = TMS, R' = H
61 R = H, R' = H
62 R = Ac, R' = Me
63 R = TMS, R' = Me
64 R = H, R' = Me



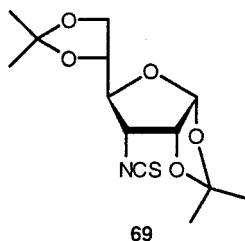
65 R = Ac
66 R = TMS
67 R = H

Derivados de aminoazúcares secundarios.

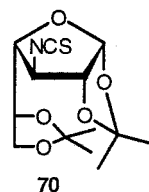
Tiocarbamatos cíclicos y precursores.



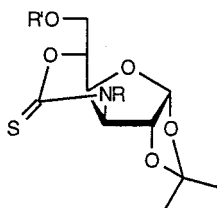
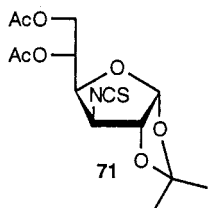
D-gluco.



D-alo.

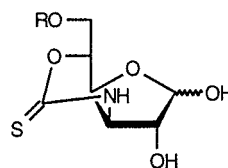


D-galacto.

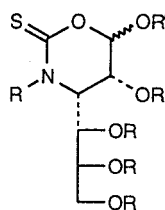
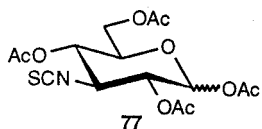


73 R = H, R' = Ac

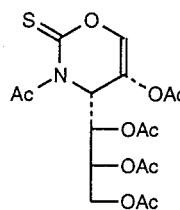
74 R = R' = Ac



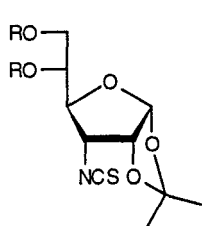
76 R = H



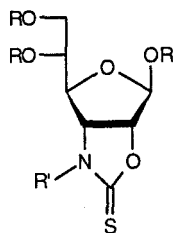
80 R = H, R' = Me



71-79 D-gluco .

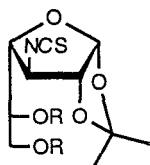


81 R = H
82 R = Ac

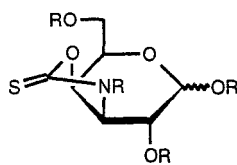


83 R = R' = H
84 R = H, R' = Ac
85 R = R' = Ac

81-85 D-alo.



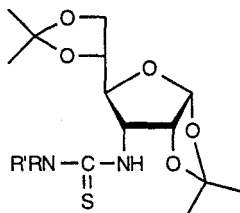
86 R = H
87 R = Ac



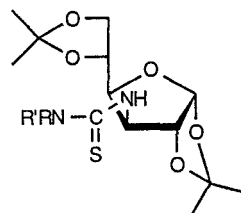
88 R = H
89 R = Ac

86-89 D-galacto.

Tioureilenglicomiméticos y precursores.



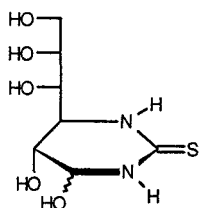
90 R = H, R' = H
92 R = H, R' = Me
94 R = H, R' = Ph
96 R = Et, R' = Et



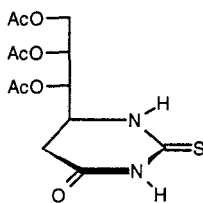
91 R = H, R' = H
93 R = H, R' = Me
95 R = H, R' = Ph
97 R = Et, R' = Et

D-alo.

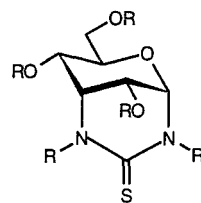
D-gluco.



98



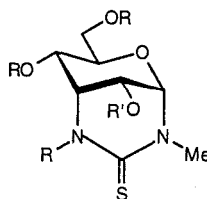
99



100 R, R' = H

101 R, R' = Ac

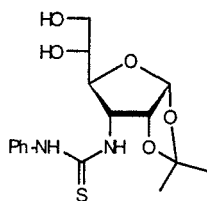
102 R = H, R' = Ac



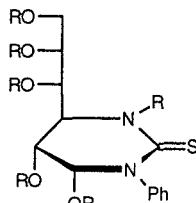
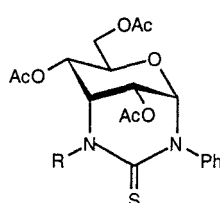
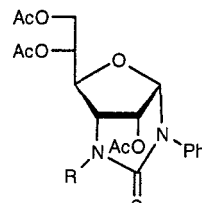
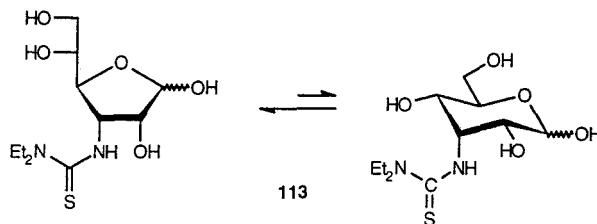
103 R = R' = H

104 R = R' = Ac

105 R = Ac, R' = H

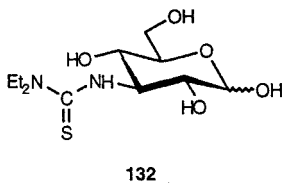
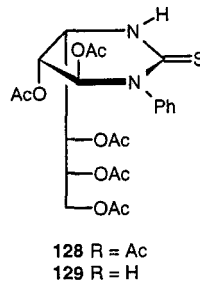
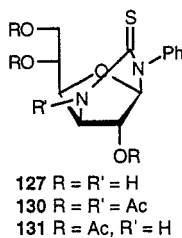
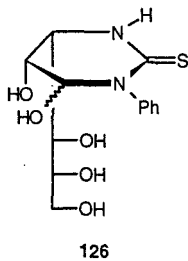
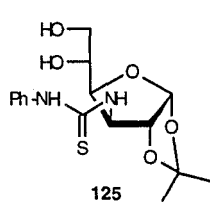
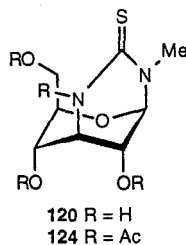
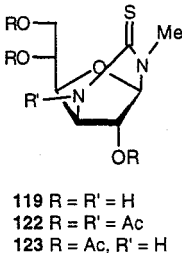
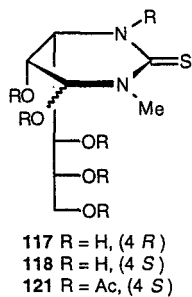
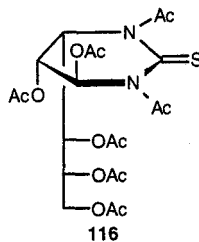
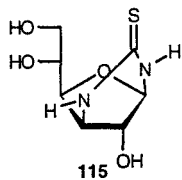
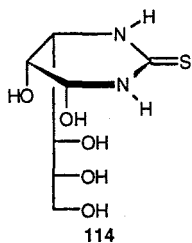


106

107 R = H
108 R = Ac109 R = Ac
110 R = H111 R = Ac
112 R = H

113

98-113 D-alo.



114-132 D-gluco.

**II. DERIVADOS TIOCARBAMICOS DE AMINOAZUCARES
PRIMARIOS**

II. Derivados tiocarbámicos de aminoazúcares primarios.

II.1. Antecedentes bibliográficos.

II.1.1. Tiocarbamatos cíclicos.

Aunque la preparación del primer derivado de carbohidrato con un grupo isotiocianato en posición primaria se remonta a 1977²⁰, el estudio sistemático de métodos de preparación de estos compuestos y su utilización como moldes quirales en la preparación de heterociclos enantiopuros se inició en nuestro grupo de investigación con dos publicaciones que sirvieron de base al proyecto desarrollado en esta Tesis^{21,22}.

El objetivo de estos trabajos es la preparación de 2-tioxotetrahidro-1,3-O,N-heterociclos enantiopuros a partir de aminoazúcares primarios. El interés de esta familia de derivados heterocíclicos es múltiple. Así, algunas 1,3-oxazolidinas-2-tionas naturales muestran actividad antitiroidea²³, y sus análogos de seis miembros (tetrahidro-1,3-oxazinas-2-tionas) han mostrado actividad como antidepresores, analgésicos y antiinflamatorios²⁴. Además, a partir de 2-tioxo-1,3-O,N-heterociclos puede accederse a una serie de heterociclos condensados que a su vez son interesantes tanto desde un punto de vista químico como farmacológico^{25,26,27}.

Un motivo de interés adicional que ha estimulado enormemente el desarrollo de métodos de síntesis de 2-oxo-^{28,29,30} y 2-tioxo-heterociclos enantiopuros³¹ es la posibilidad de utilizar estos compuestos como auxiliares quirales. En este sentido, las tioureas presentan una serie de ventajas en comparación con sus análogos oxigenados, como son: (a) los compuestos son en general más fácilmente analizables por HPLC con detector de UV dado que estos heterociclos presentan una fuerte absorción debida a la transición $\pi-\pi^*$ del tiocarbonilo, con valores altos de ϵ^{31} y (b) en algunos ejemplos concretos que implican moléculas complejas su utilización como auxiliares quirales se ha mostrado más efectiva³². Además, los derivados oxigenados pueden prepararse fácilmente a partir de los correspondientes tioxocompuestos^{33,34,35}.

Los métodos clásicos de preparación de heterociclos de esta familia se basan en la condensación de aminoalcoholes con disulfuro de carbono o tiofosgeno^{31,36,37,38}. La primera ruta proporciona rendimientos moderados (30-40%) que pueden aumentarse hasta el 60% por condensación de la sal intermedia (R-NH-CS-S⁻ HEt₃N⁺) con cloroformiato de etilo³⁹. El segundo procedimiento conduce a la formación de un isotiocianato intermedio que, en el caso de portar un grupo hidroxilo en posición β o γ , sufre ciclación intramolecular espontánea o inducida por bases para dar el heterociclo con rendimiento prácticamente cuantitativo. Las 6-amino-6-desoxialdosas cumplen este requisito estructural y pueden usarse por lo tanto como moldes quirales para la preparación de oxazolidinas-2-

tionas o 2-tioxotetrahydro-1,3-oxazinas quirales, dependiendo de la forma tautomérica implicada en el proceso de ciclación (Figura I).

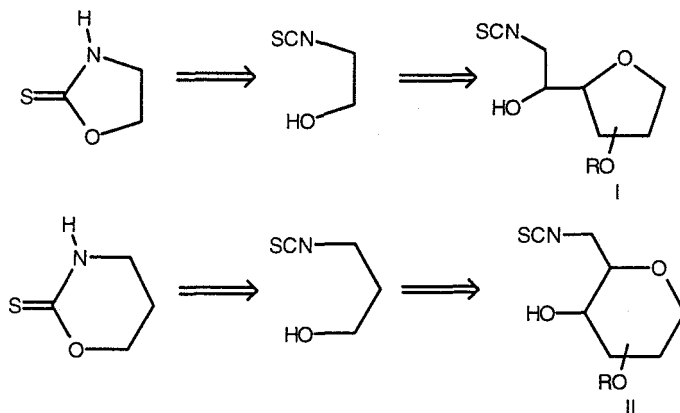


Figura I

Así, la desprotección de 6-desoxi-di-*O*-isopropilidén-6-isotiocianatoaldosas conduce a oxazolidina-2-tionas con estructura de pseudo-*C*-nucleósidos por adición espontánea del hidroxilo OH-5 al grupo isotiocianato a través de la forma de furanosa. Por su parte, la reacción de 6-amino-6-desoxialdopiranosidos con tiosgeno da lugar a los correspondientes 6-desoxi-6-isotiocianatoaldopiranosidos, estables en condiciones ácidas o neutras, que se transformaron en 2-tioxotetrahydro-1,3-oxazinas bicíclicas por ciclación intramolecular, involucrando al hidroxilo OH-4, inducida por bases. Ambas reacciones transcurren con total regioselectividad y excelentes rendimientos (Figura II)^{21,22}.

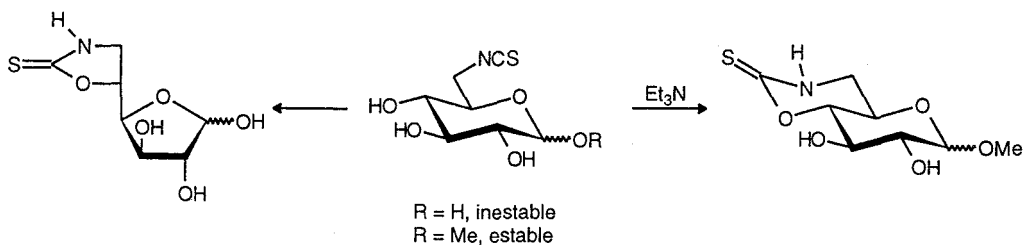


Figura II

II.1.2. Tioureas.

Los tioureidos azúcares son intermedios importantes en numerosas síntesis de análogos de nucleósidos y glicosilaminoheterociclos^{19,21,40}. Además, la analogía estructural del grupo tiourea con otros grupos funcionales frecuentes en derivados naturales de carbohidratos, como los grupos amida, urea o fosfato, hace que las tioureas de azúcares sean también interesantes desde un punto de vista biológico^{19,40}.

Sin embargo, los trabajos relacionados con la configuración y conformación de estos compuestos son muy escasos, a pesar de la influencia que los aspectos estructurales pueden tener tanto en sus propiedades químicas como biológicas, y consideran exclusivamente el caso particular de grupos tioureas unidos a posiciones secundarias de aldopiranosas aciladas^{41,42,43}. En este caso, la rigidez conformacional del anillo de azúcar simplifica el análisis estructural.

Paralelamente a la realización de esta Tesis, hemos preparado⁴⁴ una serie de derivados de aldosas y cetosas per-*O*-acetaladas en las que un grupo tiourea se une a un carbono primario y hemos estudiado sus propiedades conformacionales haciendo uso de técnicas de RMN dinámica (RMND).

Las tioureas presentan dos enlaces de tipo pseudoamídico $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})$ con giro impedido que pueden adoptar orientaciones *Z* o *E*, como consecuencia de la deslocalización de electrones π (Figura III). Mientras que el enlace $\text{AzNH}-\text{C}(=\text{S})$ adopta exclusivamente la orientación *Z* cuando el carbono al que se une el grupo tiourea es secundario^{41,42,43}, cuando se trata de un carbono primario ambos rotámeros *Z* y *E* coexisten en equilibrio⁴⁴. Determinación de las barreras de energía de activación correspondientes a estos giros, medidas de coeficientes de temperatura para desplazamientos químicos de protones NH, y análisis de la influencia de la polaridad del disolvente en la proporción de rotámeros apoyan la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares que estabilizan el rotámero *E* (Figura IV).

Recientemente se ha descrito la preparación de β -hidroxi- y γ -amino-tioureas a partir de 6-desoxi-6-isotiocianatoaldosas y su transformación en glicomiméticos pseudosacarídicos con estructura de amino oxazolidina y guanidinio cíclico, respectivamente, ilustrando las posibilidades sintéticas de estos compuestos^{45,46}.

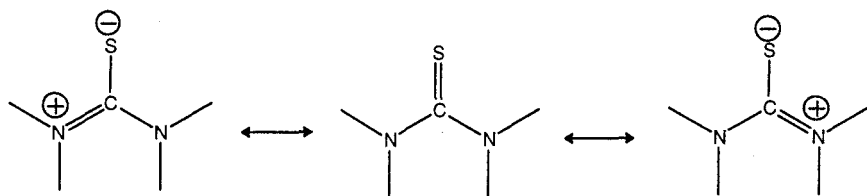


Figura III. Estructuras resonantes del grupo tiourea.

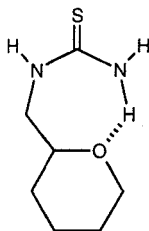


Figura IV. Puente de hidrógeno intramolecular en derivados de azúcares con un grupo tiourea sobre un carbono primario.

II.2. 1-Desoxi-1-isotiocianato-D-fructosa como intermedio en la síntesis de 1,3-O(S),N-heterociclos.

II.2.1. Introducción.

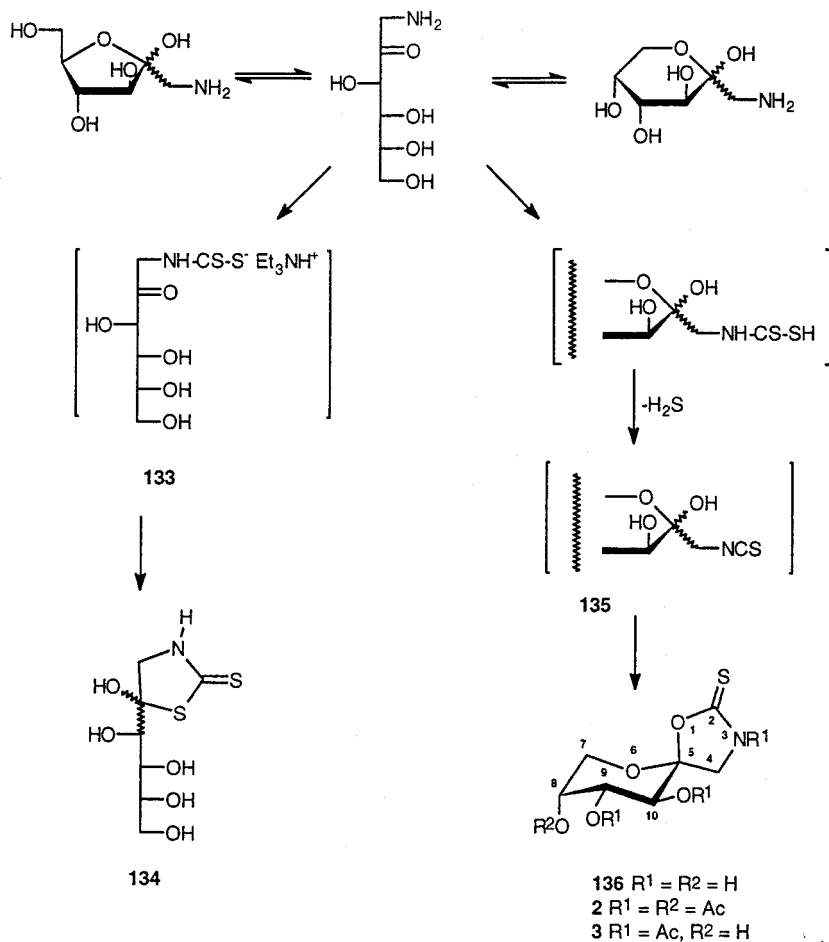
Un problema importante en la química de cetosas es la baja selectividad de las reacciones en que intervienen debido, por una parte, a la complejidad de sus equilibrios tautoméricos y por otra, a su tendencia a formar oxocaciones terciarios en condiciones ácidas. Esto hace que frecuentemente se obtengan mezclas de productos de cadena abierta, cíclicos y de deshidratación. La posibilidad de llevar a cabo un control eficiente, exige el estudio de los mecanismos y la identificación de los intermedios involucrados en las diferentes reacciones. Con este objetivo, y en el marco de un proyecto dirigido a la síntesis de heterociclos quirales a partir de carbohidratos, hemos reexaminado en esta Tesis la reacción de condensación de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa con disulfuro de carbono. En la discusión que sigue se analiza el mecanismo de la reacción cuando se efectúa en distintas condiciones. Además se ha generado de manera inequívoca el intermedio clave 1-desoxi-1-isotiocianato-D-fructosa (**135**) y se ha utilizado en la síntesis estereocontrolada de espironucleósidos y nucleósidos acíclicos.

II.2.2. Resultados y discusión.

La reacción de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa con disulfuro de carbono conduce a la formación de azolidina-2-tionas con estructuras que dependen en gran medida de las condiciones de reacción (Esquema 1). En 1975, Jochims⁴⁷ obtuvo una mezcla diastereomérica de (5*R*)- y (5*S*)-5-hidroxi-5-(D-*arabino*-tetritol-1-il)tiazolidina-2-tionas (**134**) por condensación de hidrocloreto de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa con disulfuro de carbono en presencia de trietilamina a 5 °C. Por otra parte, un trabajo llevado a cabo en nuestro Departamento⁴⁸ mostró que, partiendo del correspondiente acetato en ausencia de base a 75 °C, la β-D-fructopiranosilespirooxazolidina-2-tiona (**136**) es el principal producto de reacción. Esta disparidad de resultados puede explicarse teniendo en cuenta la posible formación de distintos intermedios de reacción en cada caso. En presencia de trietilamina, la reacción se desarrolla probablemente via un ditiocarbamato intermedio. El desplazamiento nucleofílico de estas sales por un hidroxilo en posición β o γ es un método clásico³¹ de preparación de 2-tioxotetrahidro-1,3-O,N-heterociclos. Sin embargo, esta última reacción requiere condiciones experimentales más rigurosas y una derivatización previa para aumentar los rendimientos del tiocarbamato cíclico³⁹. En condiciones suaves el ditiocarbamato **133** cicla espontáneamente a través del grupo carbonilo de fructosa en su forma ceto para dar **134**.

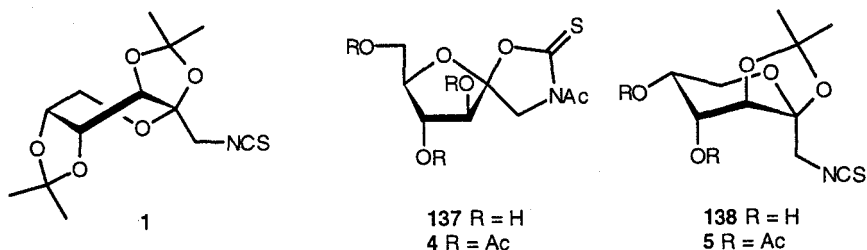
En ausencia de base, se ha postulado la formación de 1-desoxi-1-isotiocianato-D-fructosa⁴⁸

(135) como intermedio. La ciclación intramolecular implicando al hidroxilo anomérico del tautómero β -D-fructopiranosilo proporcionaría la oxazolidina 136, de manera análoga a lo descrito para β -hidroxilalquil isotiocianatos más sencillos^{36,37,38}. Este método ha sido recientemente utilizado en la síntesis de pseudo-C-nucleósidos a partir de 6-desoxi-6-isotiocianatoaldosas^{21,22}.



Esquema 1

De acuerdo con esta hipótesis, cuando la formación de un intermedio de tipo isotiocianato está impedida por la presencia de un sustituyente alquílico sobre el átomo de nitrógeno como ocurre en las 1-alkilamino-1-desoxi-D-fructosas, se obtienen exclusivamente tiazolidina-2-tionas con sustituyentes acíclicos⁴⁹.



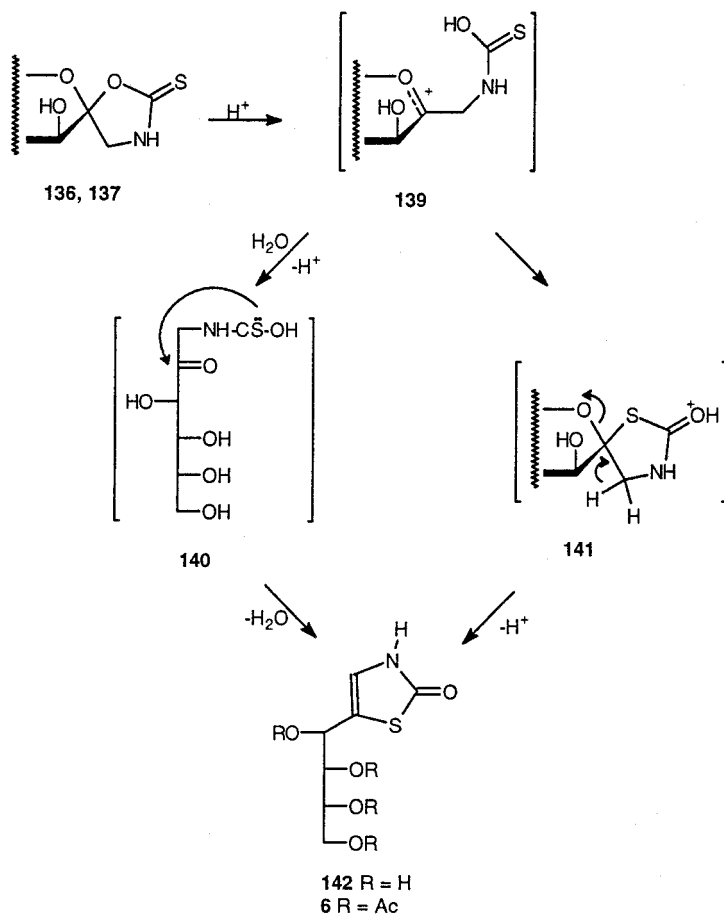
Con objeto de obtener una evidencia definitiva de este mecanismo, hemos generado inequívocamente el intermedio desprotegido **135** a partir de 1-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-1-isotiocianato-β-D-fructopiranososa (**1**) por tratamiento con ácido trifluoroacético-agua e identificado sus productos de transformación. El compuesto **1** se preparó a partir de hidrocloreto de 1-amino-1-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa⁵⁰ por reacción con tiosfogeno, siguiendo el método utilizado con anterioridad para la síntesis de glicosil isotiocianatos^{51,52,53} y 6-desoxi-6-isotiocianatoaldopiranosidos^{21,22}.

El resultado de la reacción depende fuertemente de las condiciones empleadas y del tratamiento posterior. En condiciones óptimas (ver Parte experimental, Sección IV.3.1.) se aisló casi exclusivamente el compuesto **136**, junto con una pequeña proporción del isómero β-D-fructofuranosilo **137**, lo que apoya el camino de reacción propuesto.

Cuando la reacción se lleva a cabo a temperaturas bajas, la mezcla final contiene cantidades significativas del producto de partida **1** así como el producto de desprotección parcial **138**. No se detectó ningún derivado con un solo grupo isopropilideno en las posiciones O-4,5, lo que excluye que sea el grupo protector el que promueva la formación mayoritaria del derivado de β-D-fructopiranososa. Este resultado está de acuerdo con el orden de estabilidad descrito para la hidrólisis de los grupos isopropilidenos en la 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa usando una resina ácida como reactivo de desprotección⁵⁴; pero difiere de lo observado en la formación de dianhidridos de dicetosas a partir de derivados acetálicos usando reactivos basados en el fluoruro de hidrógeno⁵⁵.

Recientemente se ha descrito^{56,57} que, en reacciones que involucran la posición anomérica de derivados de D-fructosa en forma cíclica, la composición de la mezcla final de productos depende en

gran medida de la relación inicial piranosa-furanosa, observándose una marcada tendencia a retener el tamaño original del anillo. Este efecto podría explicar la alta selectividad hacia el derivado piranósico **136** observada en esta reacción en comparación, por ejemplo, con la glicosidación de Fischer de los derivados de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa⁵⁸. La preferencia por la anomería β está de acuerdo con el orden de estabilidad termodinámica encontrado para metil fructósidos⁵⁹ y otros derivados espiránicos de D-fructosa^{54,56,60,61}.



Esquema 2

Tiempos de reacción largos o temperaturas elevadas durante la reacción condujeron a la apertura de los espirocompuestos **136** y **137** y a su posterior reordenamiento para dar el derivado de

4-tiazolina-2-ona **142**. Probablemente la reacción transcurre a través de un catión terciario **139** que puede evolucionar al *C*-nucleósido acíclico **142** vía el derivado de cadena abierta **140** o vía la espirotiazolidinona **141** (Esquema 2).

La separación cromatográfica y asignación estructural de los compuestos **136**, **137**, **138** y **142** se realizó tras acetilación de los crudos de reacción (**2**, **4**, **5** y **6**). Un derivado parcialmente protegido de **139** teniendo el OH-8 axial, menos reactivo, libre (**3**) se aisló también de la mezcla de acetilación.

La comparación de los datos espectroscópicos de **2** y **3** permitió asignar sus espectros de ^1H (ver *Figura 1*) y ^{13}C RMN de manera inequívoca y corregir algunas de las asignaciones previamente⁴⁸ hechas para **2** en base a correlaciones con el reactivo desplazante $\text{Eu}(\text{Fod})_3$. La estructura de **3** se confirmó por el fuerte apantallamiento observado para H-8 y el desapantallamiento⁶² (~ 2 ppm) para los carbonos vecinos C-7 y C-9 en ^1H y ^{13}C RMN respectivamente en comparación con el derivado peracetilado **2**.

La estructura furánica del compuesto **4** resulta evidente a la vista de los datos de ^1H y ^{13}C RMN (*Figuras 2* y *3*). La configuración β se asignó en base al valor de $J_{8,9}$. Este valor está dentro de los rangos 1.4-2.4 Hz (2.0 Hz de media) o 5.5-9.7 Hz (7.1 Hz de media) para derivados de α o β -D-fructofuranosa, respectivamente^{63,64}. El valor experimental obtenido (6.7 Hz) apoya la estructura propuesta. Además, los valores de $J_{7,8}$ y $J_{8,9}$ son similares a los recogidos en la literatura⁶⁵ para constantes de acoplamiento homólogas en espirodioxanil- β -D-fructofuranósidos, lo que sugiere que el anillo furánico adopta una conformación próxima a la $E_4(\text{D})$, con C-8 fuera del plano de los otros átomos del anillo. Aunque el desplazamiento químico de ^{13}C para el carbono anomérico C-5 (108.3 ppm) es considerablemente mayor que el esperado para un β -D-fructofuranósido (~ 104.7 ppm), la desviación es análoga a la observada para su anónimo β -D-fructopiranosico **2**, cuya configuración anomérica ha sido inequívocamente establecida por espectroscopía de Rayos-X⁶⁶. La presencia de un puente de tiocarbamato cíclico se confirma por espectroscopías de ^{13}C RMN ($\delta_{\text{C=5}}$ 182.5) y UV ($\pi \rightarrow \pi^*$). Los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C para el grupo NHCOCH_3 son indicativos de una disposición paralela entre el metilo y el grupo tiocarbonilo, de acuerdo con lo descrito para *N*-acetiloxazolidina-2-tionas relacionadas^{21,22,48}.

Los compuestos **1** y **5** muestran la absorción en el IR ($\sim 2100 \text{ cm}^{-1}$) y la señal de ^{13}C RMN (~ 134 ppm, ver *Figura 4*) características para el grupo NCS. Los espectros de masas (IE) mostraron picos moleculares débiles y las pérdidas de CH_2NCS^- y CH_3NCS^- como principales fragmentaciones primarias. Este esquema de fragmentación está de acuerdo con lo observado previamente para 6-desoxi-6-isotiocianatoaldosas^{21,22} y probablemente refleja la mayor estabilidad de los desoxiisotiocianatoazúcares primarios en comparación con glicosil isotiocianatos, para los cuales no se observa en general el pico molecular y las pérdidas de NCS $^-$ y HNCS $^-$ están más favorecidas⁶⁷. Los datos de ^1H para **1** y ^{13}C RMN para **5** concuerdan con los datos descritos para 2,3:4,5-di- y 2,3-*O*-

isopropilidén derivados de D-fructosa, respectivamente^{54,56,66,68}.

Los espectros de IR y UV para el derivado acíclico **6** son acordes con los recogidos para 4-tiazolina-2-onas, descartando una posible estructura isomérica de oxazolinona^{69,70}. La señal a δ 167.3 (NHCOS) en el espectro de ¹³C RMN (*Figura 5*) y el pico de EM (IE) a m/z 372 ($M^+ - OH$) apoyan también la estructura de amida^{71,72}. El valor negativo del poder rotatorio está de acuerdo^{49,73} con la configuración *S* de C-1', mientras que los valores de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de ¹H RMN indican la existencia de un complejo equilibrio conformacional para el sustituyente tetracetoxibutilico en CDCl₃.

II.3. Isotiocianatos y tiocarbamatos cíclicos de α,α' -trehalosa, sacarosa y ciclomaltooligosacáridos.

II.3.1. Introducción.

Los isotiocianatos de azúcares⁴⁰ son intermedios sintéticos muy apropiados para la preparación de N- y *neo*-N-glicoconjugados⁷⁴ tales como nucleósidos^{40,52,67,74}, N-glicosil derivados^{1,23,75} y N-glicopéptidos^{76,77,78}. Además, la alta reactividad del grupo funcional isotiocianato^{36,79} frente a nucleófilos y su capacidad de sufrir transformaciones oxidativas o reductivas permite el acceso a otros grupos funcionales tales como amida, tiourea, tiocarbamato, ditiocarbamato, tioformamida⁸⁰, isonitrilo⁸¹, dicloroisonitrilo⁸² o isocianato⁸⁰, que a su vez pueden experimentar posteriores transformaciones. Sin embargo, su preparación requiere en general la protección de los grupos hidroxilos con el fin de evitar reacciones secundarias, lo que supone una limitación importante para, de la utilización de los isotiocianatos de azúcares en estudios enzimológicos⁸³.

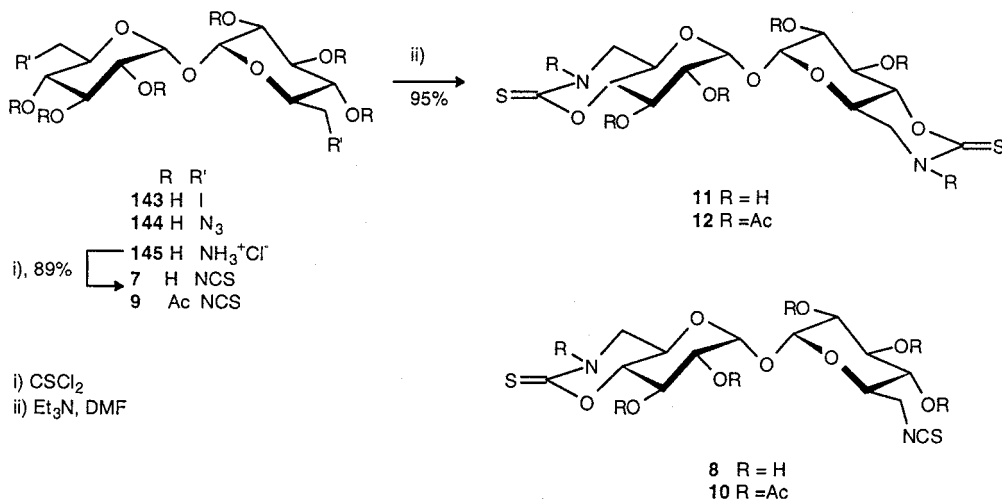
En una serie de trabajos relacionados^{21,22,84,85}, hemos llevado a cabo un estudio sobre la síntesis y reactividad de monosacáridos desprotegidos portando un grupo isotiocianato en posición no anómerica. Una conclusión importante de estas publicaciones es que, mientras que las 6-desoxi-6-isotiocianatoaldosas ciclan espontáneamente a través de la forma de furanosa para dar tiocarbamatos cíclicos de 5 miembros, los derivados no reductores con la forma de piranosa fijada, tales como los alquil 6-desoxi-6-isotiocianatoglicopiranósidos, son compuestos estables. Cabe esperar por tanto que isotiocianatos homólogos derivados de oligosacáridos no reductores sean también estables, permitiendo así su utilización en la funcionalización de compuestos de interés tanto económico como biológico tales como la α,α' -trehalosa, la sacarosa y los ciclomaltooligosacáridos o ciclodextrinas (CDs).

II.3.2. Resultados y discusión.

La reacción del hidrocloreto de 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa⁸⁶ (**145**), 6-amino-6-desoxi- α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranosa 1,2':2,1'-dianhidrido⁸⁷ (**146**), 6,6'-diamino-6,6'-didesoxisacarosa⁸⁸ (**149**), o de los hidrocloreto de hexakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltohexaosa⁸⁹ (**152**), heptakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltoheptaosa⁹⁰ (**155**) y octakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooctaosa (**21**) con tiosfogeno en presencia de carbonato cálcico, proporciona los correspondientes desoxiisotiocianatos desprotegidos **7**, **13**, **19**, **22**, **23** y **31** con rendimientos del 78-97%. Con objeto de mejorar la disponibilidad de la diamina **145**, y por analogía con la preparación de **146**, hemos puesto a punto una síntesis en tres etapas que implica la yodación directa de la α,α' -trehalosa con el sistema yodo-trifenilfosfina en *N,N*-dimetilformamida⁹¹ (**-143**), desplazamiento

nucleofílico por el anión azida (-**144**) y, por último, reducción de la diazida resultante siguiendo el método de Staudinger⁹² (-**145**). Este proceso de aminación se utilizó también en la preparación de la diaminosacarosa **149** a partir de 6,6'-didesoxi-6,6'diyodosacarosa⁸⁷ (**147**). Los per(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooligosacáridos **152**, **155** y **21** se prepararon de forma similar a partir de los correspondientes per(6-desoxi-6-yodo) derivados **150**, **153** y **19**, compuesto este último que no había sido descrito con anterioridad y que se preparó a partir de ciclomaltooctaosa usando el sistema yodotrifetilfosfina-*N,N*-dimetilformamida⁸⁵.

Al intentar aislar la 6,6'-didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (**7**) de la mezcla de reacción de **145** con tiofosgeno por tratamiento con resina mixta de intercambio iónico (H^+ , OH^-) tuvo lugar, parcialmente, una reacción de ciclación intramolecular implicando uno de los hidroxilos HO-4, aislándose el derivado asimétrico 6-amino-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (**8**) con un 10% de rendimiento. La formación catalizada por bases de tetrahidrooxazina-2-tionas bicíclicas a partir de metil 6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-glicopiranosidos había sido descrita con anterioridad^{21,22}, y el diisotiocianato **7** debe sufrir una transformación similar en contacto con la resina. Es posible, no obstante, evitar esta reacción secundaria desmineralizando la mezcla de reacción por cromatografía de permeación sobre gel (CPG). Por este procedimiento se aisló **7** como único producto con un rendimiento del 89% (Esquema 3).



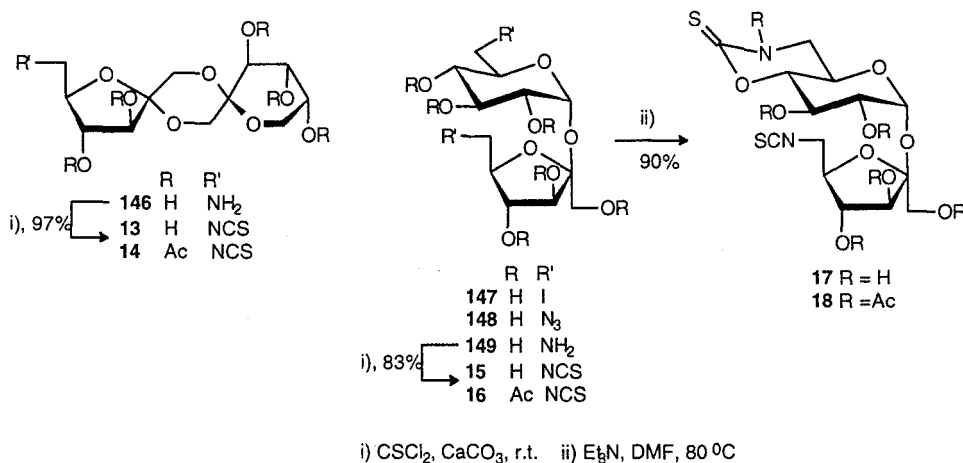
Esquema 3

Es interesante destacar que no se detectó la formación de tioureas cíclicas o poliméricas, u otros compuestos de reacción intramolecular, en la reacción de **145** con tiofosgeno. Tales reacciones secundarias tienen lugar frecuentemente durante la síntesis de α,ω -diisotiocianatoalcanos a partir de

sus correspondientes diaminas⁹³. La selectividad observada está probablemente relacionada con la rigidez conformacional de la molécula de azúcar, y los resultados obtenidos con los derivados de sacarosa y de ciclodextrinas parecen confirmarlo.

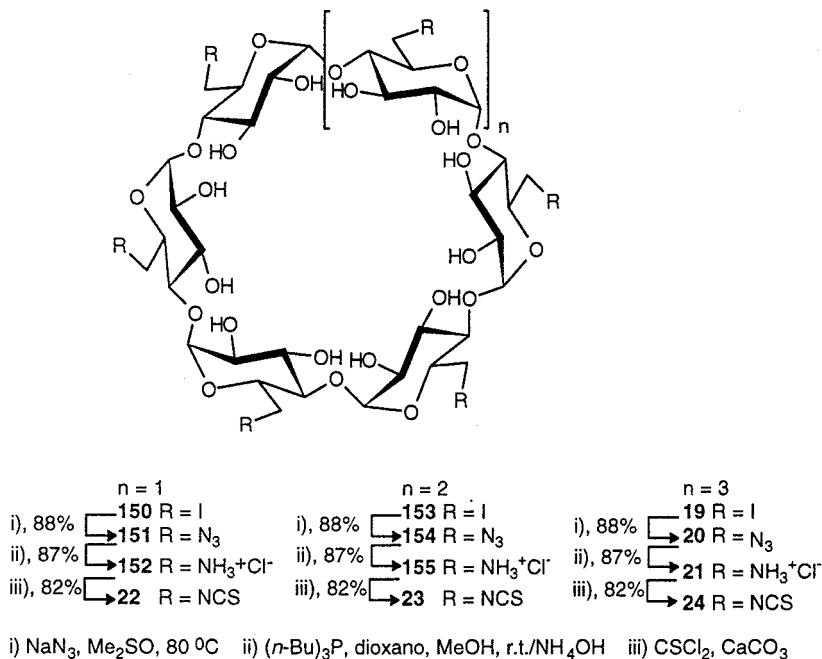
En ausencia de base, el diisotiocianato **7** es estable y se puede transformar de manera prácticamente cuantitativa en el correspondiente hexaacetato **9** por tratamiento con anhídrido acético en piridina. En presencia de trietilamina en *N,N*-dimetilformamida, **7** se transforma cuantitativamente en el bis(tiocarbamato cíclico) **11** (Esquema 3). El tratamiento de **11** con anhídrido acético-piridina proporciona el correspondiente peracetato **12**, no observándose ninguna diferencia de reactividad frente a la acetilación entre los grupos NH y OH de acuerdo con los resultados publicados para los derivados de metil glicopiranosidos²².

El 6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-anhidrido (**13**), obtenido con un 97% de rendimiento a partir de la correspondiente amina **146**, resultó ser mucho más estable frente a la formación de tiocarbamatos intramoleculares en comparación con 6-desoxi-6-isotiocianatoglicopiranosidos²² y el derivado de α,α' -trehalosa **7**. Así, **13** se recuperó inalterado después de calentar en *N,N*-dimetilformamida a 80 °C durante 1 h en presencia de un exceso de trietilamina (Esquema 4). La estabilidad de un grupo isotiocianato en posición C-6 de una unidad fructofuranosídica se confirmó comparando la reactividad de los dos grupos isotiocianato en la 6,6'-didesoxi-6,6'-diisotiocianatosacarosa (**15**). En presencia de trietilamina sólo el grupo NCS sobre la mitad de glucopiranososa cicla intramolecularmente para dar el 6',4'-(tiocarbamato cíclico) **17** con un 90% de rendimiento (Esquema 4).



Esquema 4

Los per(6-desoxi-6-isotiocianato)ciclomaltoligosacáridos **22-24** también resultaron estables en condiciones básicas, sin que se detectara formación de derivados per[6,3-(tiocarbamato cíclico)] incluso después de un calentamiento prolongado en *N,N*-dimetilformamida en presencia de trietilamina (Esquema 5).



Esquema 5

Las estructuras de los nuevos isotiocianatoazúcares **7, 13, 15, 22-24**, y de los derivados de tiocarbamato cíclico **8, 11** y **18** se confirmaron por sus análisis elementales y propiedades espectroscópicas, así como por los correspondientes datos para sus peracetatos. Los compuestos **7, 9, 13-16, 22-24** mostraron la banda de absorción a ~ 2100 cm⁻¹ y las señales de ¹³C RMN a δ 129.0-137.0 características de los grupos isotiocianatos²². Ambos atributos están ausentes en los espectros de los derivados de bis(tiocarbamato cíclico) **11** y **12**, los cuales mostraron señales a 185-187 ppm en sus espectro de ¹³C RMN para el grupo tiocarbonilo y una banda de absorción en el UV a 250-280 nm característica de la transición π-π* en 2-tioxotetrahydro-1,3-O,N-heterociclos^{22,84}. Las dos series de datos aparecen en los derivados mixtos isotiocianato-tiocarbamato cíclico **8, 10, 17** y **18**.

Los espectros de ¹H y ¹³C RMN (*Tablas 1 y 2*) de los derivados de α,α'-trehalosa **7, 9** (ver *Figura 6*), **11** y **12** mostraron señales para una subunidad de D-glucopiranosilo, de acuerdo con las

estructuras simétricas propuestas. Las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H,H}}$ alrededor del anillo de piranosa corresponden a las esperadas para la conformación $^4C_1(\text{D})$ tanto en los diisotiocianatos (**7**, **9**) como en los derivados de bis(tiocarbamato cíclico) (**11**, **12**). No se observó ningún efecto desapantallante para H-4 en el peracetato **12** en comparación con el derivado desprotegido **11**, lo que concuerda con la participación del átomo de oxígeno O-4 en el anillo de tetrahidrooxazina. En el caso del compuesto **8** y su peracetato **10** (Figuras 7 y 8), los espectros de ^1H (Tabla 1) y ^{13}C RMN (Tabla 2) presentan dos series de señales que pueden correlacionarse con las correspondientes a los diisotiocianatos (**7** o **9**) y a los derivados de bis(tiocarbamato cíclico) (**11** o **12**), apoyando la presencia de ambas funcionalidades en la molécula.

La estructura del 6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido (**13**) y su peracetato **14** se confirmó por comparación de sus espectros de RMN (Tablas 1 y 2) con los datos correspondientes al dianhidrido de difructosa de partida⁶¹ y derivados relacionados⁸⁷. Los valores de los desplazamientos químicos para los carbonos anoméricos C-2,2' (103.2, 96.7 y 101.7, 94.6, respectivamente) son característicos de la estructura de α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-anhidrido, mientras que las resonancias para C-6 (47.1 y 46.2 ppm, respectivamente) aparecen a campo sensiblemente más alto en comparación con otros derivados del dianhidrido⁶¹, lo que confirma la presencia del grupo isotiocianato en la posición primaria.

Los datos de ^{13}C RMN para los derivados de sacarosa **15-18** aparecen en la Tabla 2. Se observa un fuerte efecto de desapantallamiento para la resonancia de C-4' en los compuestos **17** y **18** en comparación con los correspondientes diisotiocianatos **15** y **16** ($\Delta\delta$ 9.1 y 7.6, respectivamente), lo que se corresponde con la presencia del puente C-6'—NH—C(=S)—O-4' en la unidad de D-glucopiranosilo. Por otra parte, no se observó ningún cambio significativo en las resonancias de los carbonos de la unidad de D-fructofuranosilo. Los espectros de ^1H RMN (Tabla 1) para los peracetatos **16** (ver Figura 9) y **18** confirman las estructuras propuestas.

Los derivados de α -, β - y γ -CD **22**, **23** y **24** presentan señales en sus espectros de ^{13}C (Tabla 2) RMN para una única unidad de α -D-glucopiranosilo, de acuerdo con la simetría C_6 , C_7 y C_8 esperada para los correspondientes per(6-desoxi-6-isotiocianato)derivados. La señal a δ 129.9-129.7 en los espectros de ^{13}C RMN confirma la presencia de los grupos isotiocianato, mientras que el desplazamiento a campo alto de la señal del C-6 en comparación con los ciclomaltoligosacáridos de partida^{94,95} es indicativa de la sustitución sobre las posiciones primarias (ver Figura 10).

Tabla 1. Datos de ¹H RMN para los compuestos 7-12, 14, 16 y 18.

Desplazamientos químicos (δ , ppm)														
Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6a'	H-6b'
7 ^{a,d}	5.25 d	3.68 dd	3.81 t	3.42 t	3.98 ddd	3.90 dd	3.82 dd							
8 ^{a,d}	5.21 d	3.57 dd	<--4.09--> m		4.27 ddd	3.56 t	3.28 dd	5.28 d	3.77 dd	3.81 t	3.42 t	3.99 ddd	3.90 dd	3.82 dd
9 ^{b,d}	5.42 d	5.18 dd	5.52 t	5.03 t	4.17 ddd	3.69 dd	3.55 dd							
10 ^{b,c}	5.34 d	5.02 dd	5.65 t	4.14 t	4.24 ddd	3.88 dd	3.56 dd	5.36 d	5.14 dd	5.46 t	4.96 t	4.14 ddd	3.65 dd	3.51 dd
11 ^{c,d}	4.93 d	3.38 dd	3.78 t	3.83 t	4.25 ddd	3.10 t	3.23 dd							
12 ^{b,d}	5.32 d	5.03 dd	5.65 dd	4.14 dd	4.23 ddd	3.89 dd	3.57 dd							
14 ^{b,d}	3.99d 3.66d		5.28 d	4.75 dd	3.53 m	<--3.24--> d	3.76d 3.71d			5.55 d	5.73 dd	5.42 ddd	3.43 dd	3.30 dd
16 ^{b,c}	5.74 d	4.79 dd	5.51 t	4.96 t	4.32 ddd	3.73 dd	3.68 dd	4.40d 4.31d		5.38 d	4.16 t	4.19 dt	3.97 dd	3.93 dd
18 ^{b,c}	5.68 d	4.82 dd	5.65 t	4.08 t	4.40 dt	4.08 dd	3.54 dd	4.21 s(2H)		5.41 d	5.16 dd	4.16 m	<--3.83--> m	

Constantes de acoplamiento (J , Hz) de los compuestos 7-12, 14, 16 y 18.

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6a'}$	$J_{5',6b'}$	$J_{6a',6b'}$
7 ^{a,d}	3.8	9.9	9.8	9.8	3.5	5.7	15.2							
8 ^{a,d}	3.8	9.5	---	9.4	6.3	10.1	11.9	3.8	9.3	9.3	9.3	2.8	5.4	13.2
9 ^{b,d}	3.9	10.0	10.0	10.0	6.8	3.4	14.8							
10 ^{b,c}	3.7	10.2	9.7	9.4	7.5	5.7	12.5	3.8	10.0	9.7	9.4	7.2	3.0	14.8
11 ^{c,d}	3.6	9.4	9.3	9.3	10.7	6.7	11.2							
12 ^{b,d}	3.8	10.1	9.4	10.1	7.5	8.9	12.4							
	$J_{1a,1b}$							$J_{1',1'b}$						
14 ^{b,c}	11.6	---	1.1	4.8	3.7	3.7	---	13.4	---	10.6	3.4	1.8	1.3	13.1
	$J_{1,2}$													
16 ^{b,c}	3.7	10.2	10.2	10.2	3.1	5.9	14.9	12.7	---	3.8	3.8	4.2	4.2	14.7
18 ^{b,c}	3.6	10.0	10.0	10.0	7.1	9.5	12.3	---	---	4.5	4.8	---	---	---

^a En D₂O. ^b En CDCl₃. ^c En Me₂SO-*d*₆. ^d A 300 MHz. ^e A 500 MHz.

Tabla 2. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos 7-24.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)											
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'
7 ^{a,c}	93.9	72.3 ^h	74.0	72.7 ^h	71.6	47.0						
8 ^{c,f}	94.1	69.9 ⁱ	68.4	79.1	59.6	43.5	93.6	70.0 ⁱ	71.7	70.2 ⁱ	69.9 ⁱ	45.1
9 ^{b,e}	93.1	69.2	69.7	69.7	68.6	45.9						
10 ^{b,c}	93.9	69.5	67.8	76.8	62.9	47.3	92.8	69.4	69.3	69.2	68.5	45.7
11 ^{d,g}	95.6	71.3	68.8	79.7	60.2	44.2						
12 ^{b,c}	94.4	69.8	67.7	76.9	63.2	47.5						
13 ^{a,c}	62.8	103.2	81.2	79.9	84.0	47.1	63.5	96.7	70.1	70.8	70.8	62.8
14 ^{b,c}	60.6	101.7	80.6	78.7	80.9	46.2	61.2	94.6	66.9	68.6	67.2	61.2
15 ^{a,c}	93.7	72.2 ^j	72.9	72.1 ^j	72.9	48.9	63.4	105.9	78.9	77.6	81.3	47.2
16 ^{b,f}	90.4	70.3	68.7	69.1	68.5	45.6	61.2	105.0	75.8	76.3	79.9	47.0
17 ^{a,c}	94.0	70.9	72.9	81.2	61.7	49.0	63.6	10.1	78.5	77.7	81.5	47.1
18 ^{b,c}	90.9	70.2	66.9	76.7	63.1	47.7	61.8	104.6	75.5	76.0	79.7	47.1
19 ^{d,g}	102.1	72.5 ^k	71.9 ^k	85.3	71.2 ^k	9.27						
20 ^{d,g}	102.2	72.5 ^l	72.5 ^l	82.8	70.6 ^l	51.3						
21 ^{c,f}	100.0	71.4 ^m	71.4 ^m	80.4	67.2 ^m	39.8						
22 ^{d,f}	101.9	71.4	72.4	83.5	68.9	46.2						
23 ^{d,g}	102.3	72.3	72.4	83.1	69.3	46.2						
24 ^{d,f}	102.2	72.3	72.3	82.6	69.4	46.2						

^a En CD_3OD . ^b En CDCl_3 . ^c En D_2O . ^d En $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. ^e A 75.5 MHz. ^f A 125.7 MHz. ^g A 50.3 MHz.

^{h,i,j,k,l,m} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

II.4. 6-Aminodopiranosidos y 1-aminoalditoles per-*O*-acetilados.

II.4.1. Introducción.

Los amino azúcares y los isotiocianatos de azúcares son probablemente los sintones más adecuados para realizar la condensación de carbohidratos con haptenos convenientemente funcionalizados en la síntesis de análogos de N-glicoconjugados^{40,77,96}. Los grupos acetilos han sido universalmente empleados para la protección de hidroxilos en los precursores debido a su bajo coste, fácil manipulación, altos rendimientos, y a que pueden ser eliminados selectivamente en condiciones suaves.

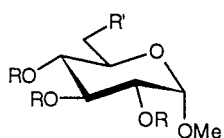
Dentro del proyecto desarrollado en esta Tesis, nos hemos interesado en la preparación de hexapiranosidos y alditoles per-*O*-acetilados portando un grupo amino sobre un carbono primario. Los primeros han sido propuestos como precursores adecuados para la síntesis de análogos de los glicolípidos inmunoestimulantes conocidos como factores-cord (cord factors)⁹⁷. Además, glicoconjugados en los cuales un aminoácido se une al carbono primario del resto glucídico a través de un átomo de nitrógeno han sido aislados de fuentes naturales⁹⁸. Por su parte, los 1-amino-1-desoxialditoles *O*-protegidos han sido propuestos como espaciadores flexibles adecuados para la síntesis en fase sólida de *neo*-N-glicopéptidos^{99,100}.

La síntesis de *O*-acetil glicosilaminas y amino azúcares portando el grupo amino sobre un carbono secundario puede llevarse a cabo por procedimientos convencionales, bien por reducción directa de las correspondientes azidas, bien mediante la protección temporal del grupo amino haciendo uso de grupos *N*-protectores que frecuentemente implican la formación de un carbamato^{40,101,102,103,104}. Por el contrario, los intentos descritos de preparación de derivados de 6-amino-6-desoxi aldopiranosidos o amino alditoles per-*O*-acetilados utilizando este tipo de metodologías fueron infructuosos debido a procesos de migración de acetilo al grupo amino primario dado su mayor carácter básico^{97,99}.

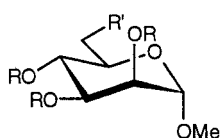
Trabajos previos^{52,104} han mostrado que las enaminas de azúcares pueden someterse a halogenolisis, siguiendo el procedimiento descrito por Gómez-Sánchez y col.¹⁰⁵, para dar los correspondientes hidrocloruros de aminoazúcar con altos rendimientos. El método es compatible con la protección de los grupos hidroxilos como acetatos tanto en el caso de glicosilaminas como en 2-amino-2-desoxiazúcares. Nosotros hemos aplicado ahora esta estrategia a la síntesis de 6-aminodopiranosidos y 1-aminoalditoles per-*O*-acetilados, a partir de los cuales se prepararon también los peracetil isotiocianatos correspondientes.

III.4.2. Resultados y discusión.

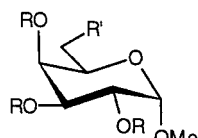
Con objeto de examinar las posibilidades de las enaminas en la preparación de aminoaldosas per-*O*-acetiladas, hemos considerado en nuestro estudio los metil 6-amino-6-desoxi- α -D-hexapiranosidos **156-158** de configuraciones *D-gluco*^{106,107}, *D-mano*^{108,109} y *D-galacto*¹¹⁰, respectivamente. Su preparación se llevó a cabo a partir de los correspondientes metil glicopiranosidos comerciales siguiendo un procedimiento en tres pasos que implica el desplazamiento directo del grupo hidroxilo primario por yodo, la sustitución nucleofílica del yodo con azida de sodio y, por último, la reducción de Staudinger del 6-azido-6-desoxialdósido con trifenilfosfina (rendimientos globales del 60-80%)²². Para la protección temporal del grupo amino, se trataron las aminas **156-158** con etoximetilnmalonato de dietilo en metanol. Aunque los 6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino glicopiranosidos **25-27** pueden aislarse puros (65-70% de rendimiento) tras purificación cromatográfica, resulta ventajoso acetilar directamente la mezcla de reacción y purificar los productos per-*O*-acetilados por cromatografía flash, obteniéndose de esta manera unos rendimientos globales mayores del 80% para la transformación **156-158-31-33**.



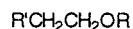
25, 31, 37, 43



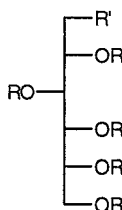
26, 32, 38, 44



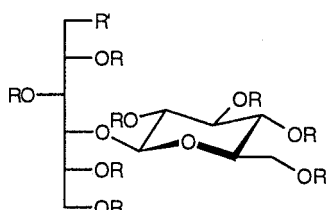
27, 33, 39, 45



28, 34, 40, 46

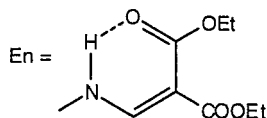


29, 35, 41, 47



30, 36, 42, 48

25-30 R = H, R' = En
 31-36 R = Ac, R' = En
 37-42 R = Ac, R' = NH₂·HCl
 43-48 R = Ac, R' = NCS



En trabajos anteriores⁵², la desprotección de enaminas de azúcares se efectuó por tratamiento con cloro en cloroformo húmedo durante varias horas, con objeto de asegurar una hidrólisis total. En

el caso de los 6-enamino derivados **31-33** el control del tiempo de reacción es, sin embargo, crucial. Tras una hora de reacción se observó la desaparición total del producto de partida (c.c.f.), obteniéndose los hidroclouros de tri-*O*-acetil amina **37-39** con rendimiento prácticamente cuantitativo. Con tiempos de reacción superiores (>3 h) se obtuvieron mezclas que probablemente contenían derivados *N*-acetilados y productos de trans-*O*-acetilación, a la vista de los espectros de ^{13}C RMN. Estas reacciones secundarias fueron más evidentes en el caso del derivado de configuración *D*-galacto **39**, debido probablemente a que la migración de acetilo al grupo amino desde el *O*-4 axial es más rápida que desde el *O*-4 ecuatorial de los isómeros **37** y **38**. En cualquier caso, todas las sales son estables en estado sólido y pueden almacenarse a 5 °C durante varias semanas sin que se aprecie descomposición.

El tratamiento de **37-39** con tiosfogeno, usando una relación molar amina-tiosfogeno 1:3, proporcionó los correspondientes peracetil 6-desoxi-6-isotiocianato aldopiranosidos **43-45** (85-90% de rendimiento). Estos compuestos habían sido obtenidos previamente por acetilación convencional de los correspondientes isotiocianatos desprotegidos²², de modo que esta síntesis supone una confirmación adicional de las estructuras propuestas para **37-39**.

El siguiente objetivo de interés es aplicar esta metodología sintética a los aminometilpolioles, cuyo representante más sencillo es la etanolamina **159**. La migración de acetilo desde el grupo acetoxi en posición β al grupo amino, más básico, a través de un intermedio cíclico de cinco miembros debe ser un proceso fuertemente favorecido. Sin embargo, la aplicación de la misma secuencia de síntesis a **159** proporcionó el hidrocloruro del acetato de 2-aminoetilo (**40**) con buen rendimiento, a través de las correspondientes enaminas **28** y **34**. La validez de la aproximación se confirmó mediante su aplicación al 1-amino-1-desoxi-*D*-glucitol (glucamina, **160**) y a su derivado 4-*O*- β -*D*-glucopiranosilo **161**. La reacción con etoximetilmalonato de dietilo (\rightarrow **29**, **30**), acetilación (\rightarrow **35**, **36**), y desprotección con cloro condujo a los hidroclouros de aminopolioles per-*O*-acetilados **41** y **42** con rendimientos globales superiores al 65%. No se detecta en ningún caso la formación de derivados *N*-acetilados en la reacción de desprotección siempre que los tiempos de reacción se mantengan próximos a 1 h.

Los compuestos **40-42** reaccionaron con tiosfogeno para dar los peracetil isotiocianatos **46-48** con ~80% de rendimiento. Estos son los primeros ejemplos de derivados de isotiocianatoalditoles descritos. Es interesante destacar que los β -acetoxi isotiocianatos no pueden prepararse por acetilación de los correspondientes derivados desprotegidos, ya que los β -hidroxi isotiocianatos son inestables^{22,56,84,85}. La reacción con tiosfogeno confirma que el grupo amino de **40-42** no está acetilado.

Las estructuras propuestas para todos los compuestos están apoyadas por sus análisis elementales y datos espectroscópicos (*Tablas* 3-6 y *Sección* IV.3.3.; ver también *Figuras* 11-18 para la serie completa de derivados de 2-aminoetanol).

Los valores de $^3J_{\text{HH}}$ para los derivados de metil enaminoaldopiranosidos **25-27** y **31-33** (*Tabla* 3, *Figura* 19) indican que el anillo de piranosa adopta la conformación $^4\text{C}_1(\text{D})$ en todos los casos. Las

constantes de acoplamiento entre H-5 y los protones del grupo metileno (H-6,6') apoyan la existencia de un equilibrio conformacional entre los rotámeros A (*gauche-gauche*, gg) y B (*gauche-trans*, gt) en el caso de los derivados de configuración *D-gluco* y *D-mano*, mientras que la conformación B, con C-4 y el voluminoso grupo enamino en disposición relativa *trans*, es prácticamente la única presente en el caso de los derivados de configuración *D-galacto* (Figura V). Ambas conformaciones A y B evitan las interacciones 1,3-paralelas entre el sustituyente en C-4 y el grupo enamino¹¹¹.

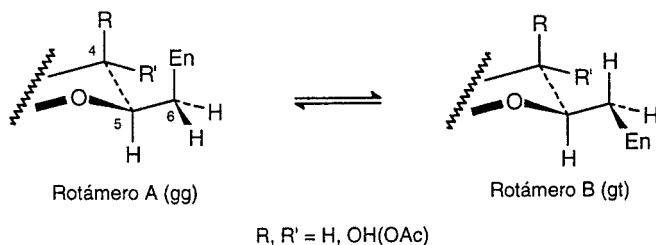


Figura V. Equilibrio conformacional alrededor del enlace C-5-C-6 en 6-desoxi-6-(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino glicopiranosidos. Las rotaciones gg y gt hacen referencia a la disposición relativa entre H-5 y H-6 S, H-6R, respectivamente.

La ausencia de interacciones 1,3-paralelas desfavorables dirige también el equilibrio conformacional de los derivados peracetilados del *D-glicitol* **35**, **36**, **47** y **48** en CDCl₃. De acuerdo con los resultados publicados para compuestos relacionados¹¹², los valores de *J* (Tabla 5, Figura 20) apoyan un equilibrio conformacional entre la conformación ${}_2G^+$ y las conformaciones ${}_3G^+$, ${}_4G^+$ para el esqueleto carbonado (Figura VI).

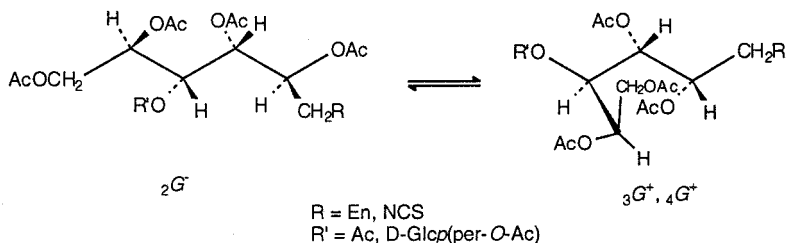


Figura VI. Equilibrio conformacional en derivados peracetilados de *D-glicitol* (**35**, **36**, **47**, **48**)

La proporción relativa entre ambos conforméromos cambia significativamente de los derivados

enamino (**35**, **36**) a los derivados isotiocianato (**47**, **48**). Así, los valores de $J_{2,3}$ y $J_{4,5}$ para **47** y **48** (6.1-7.7 Hz) concuerdan con una conformación quasi-*trans* entre los respectivos protones, lo que indica una alta contribución del conformero ${}_2G^-$. En el caso de **35** y **36**, los correspondientes valores para J (5.3-6.5 Hz) fueron indicativos de una mayor contribución del conformero ${}_3G^+$, ${}_4G^+$. Esta diferencia en las propiedades conformacionales debe estar relacionada con el impedimento estérico del grupo 2,2-dietoxicarbonilvinilaminometilo. La existencia de una interacción *gauche* entre CH_2R y C-4 probablemente desestabiliza la conformación ${}_2G^-$ en los compuestos **35** y **36** (Figura VI).

Cabe destacar que la presencia del sustituyente β -D-glucopiranosilo sobre C-4 en los compuestos **36**, **48** originan unos valores más bajos de $J_{4,5}$ que en **35**, **47**. Esto se explica probablemente por una desviación de las conformaciones alternadas anteriormente discutidas por rotación alrededor del enlace C-4—C-5, a fin de evitar la interacción *gauche* entre los grupos glucopiranosilo y acetoximetilo.

Tabla 3. Datos de ^1H RMN para los compuestos **25-27**, **31-33**, y **37-39**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
25 ^{b,d}	4.69d	3.39dd	3.60t	3.15t	3.59ddd	3.74dd	3.05dd	3.7	9.6	9.6	9.6	2.3	6.7	13.5
26 ^{b,d}	4.64d	3.78dd	<---3.53-3.51m-->		3.64ddd	3.76dd	3.74dd	1.6	3.3	-	-	2.1	4.5	9.1
27 ^{b,d}	4.72d	3.78dd	3.71dd	<--3.85-3.81m-->		3.62dd	3.54dd	3.5	10.0	3.1	-	8.6	4.2	13.8
31 ^{a,d}	4.95d	4.83dd	5.50t	4.87t	3.83ddd	<---3.40sa-->		3.5	10.0	10.0	10.0	5.0	4.1	-
32 ^{a,d}	4.71d	5.20dd	5.36dd	5.14t	3.80ddd	<---3.41sa-->		1.7	3.4	10.0	10.0	4.5	3.6	-
33 ^{a,d}	5.01d	5.15dd	5.33dd	5.42dd	4.04ddd	3.48-3.33m		3.6	10.8	3.3	1.0	4.0	8.1	-
37 ^{a,c}	4.78sa	4.66d	5.26t	4.66t	3.89t	2.96d	2.78dd	-	9.7	9.7	9.7	0	9.7	12.5
38 ^{a,d}	4.70sa	5.20sa	5.28d	5.04t	4.05sa	3.18sa	3.07sa	-	-	9.0	9.0	-	-	-
39 ^{a,d}	5.02d	5.11dd	5.30dd	5.46d	4.41sa	<---3.15sa-->		3.4	10.8	3.1	0	-	-	-

^a En CDCl_3 , ^b En CD_3OD . ^c A 500 MHz. ^d A 300 MHz.

Tabla 4. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos 25-27, 31-33, y 37-39.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
25 ^{b,d}	101.4	73.4	74.9	72.6	71.9	51.2
26 ^{b,d}	103.7	72.4	73.0	69.6	71.9	51.5
27 ^{b,d}	101.5	71.3	70.9	71.4	70.0	51.5
31 ^{a,d}	95.5	69.7	70.6	69.3	67.8	49.5
32 ^{a,d}	98.1	69.1	69.1	67.1	68.3	49.3
33 ^{a,d}	96.9	67.8	67.7	68.8	67.3	49.4
37 ^{a,c}	96.4	69.7	70.0	69.0	65.1	39.8
38 ^{a,d}	98.4	68.1	69.0	65.6	66.4	40.6
39 ^{a,d}	97.0	67.5	67.1	68.4	64.8	39.4

^a En CDCl_3 , ^b En CD_3OD . ^c A 125.7 MHz. ^d A 75.5 MHz.

Tabla 5. Datos de ^1H RMN (CDCl_3) para los compuestos 35, 36, 47 y 48.

Comp	Desplazamientos químicos (δ , ppm)							Constantes de acoplamiento (J , Hz)									
	H-1a	H-1b	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1a,1b}$	$J_{1a,2}$	$J_{1b,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
35 ^b	3.56dt	3.44dt	5.07dd	5.36dd	5.32dd	5.01ddd	4.23dd	4.12dd	14.2	6.5	6.5	6.5	4.2	8.2	3.5	5.0	12.5
36 ^{b,c}	3.57dd	3.25dt	5.28td	5.26d	4.05t	5.07dd	4.40dd	4.00dd	14.3	5.9	6.3	6.3	4.4	4.9	3.2	6.2	12.3
	4.36d	—	4.97dd	5.21t	5.08t	3.73dd	4.26dd	4.19dd	—	7.9	—	8.9	8.9	8.9	3.3	7.3	—
47 ^b	3.83-3.75m		5.06ddd	5.44dd	5.32dd	5.01ddd	4.23dd	4.12dd	—	4.5	9.3	6.8	3.5	7.7	3.2	4.7	12.5
48 ^{a,c}	3.91dd	3.84dd	5.32dt	5.42dd	4.07dd	5.12m	4.53dd	4.04dd	15.3	4.5	4.5	7.4	3.4	6.1	3.1	5.6	12.4
	4.70d	—	4.49dd	5.21t	5.08t	3.73dd	4.26dd	4.19dd	—	7.9	—	9.5	9.5	9.5	2.6	5.1	12.4

^a A 300 MHz. ^b A 500 MHz. ^c Los datos de la línea superior se refieren a la unidad de glucitol.

Tabla 6. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos **29**, **30**, **35**, **36**, **41**, **42**, **47** y **48**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
29 ^{a,d}	52.0	71.9	70.1	71.4	71.2	63.4
30 ^{a,e,f}	51.7	71.1 ^g	69.8	80.2	70.3	62.0
	103.2	73.8	77.1 ^h	70.9 ^g	76.6 ^h	61.2
35 ^{b,e}	48.9	70.3	67.9	68.5	68.4	61.3
36 ^{b,e,f}	49.2	69.9	69.6	75.8	69.9	61.2
	100.7	71.1	72.4	67.9	72.1	61.6
41 ^{c,e}	39.3	68.7	68.1	68.4	68.4	61.2
42 ^{b,e,f}	55.2	70.4	68.1	75.1	68.5	61.2
	100.3	71.2	72.6	67.8	71.8	62.9
47 ^{b,d}	45.1	69.1	68.1	68.2	68.2	61.1
48 ^{b,d,f}	45.2	69.3	69.6	75.1	68.5	61.2
	100.4	71.2	72.4	67.9	72.1	61.5

^a En $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. ^b En CDCl_3 . ^c En D_2O . ^d A 75.5 MHz. ^e A 125.7 MHz. ^f Los datos de la línea superior se refieren a la unidad de glucitol. ^{g,h} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

II.5. Macrociclos híbridos α, α' -trehalosa—tiourea.

II.5.1. Introducción.

El papel esencial que desempeñan las interacciones entre carbohidratos y otras moléculas orgánicas, fundamentalmente proteínas, en procesos de reconocimiento biológico ha estimulado el estudio de sistemas modelo que permitan extraer conclusiones acerca de su naturaleza. En este sentido, las ciclodextrinas (CDs), receptores policíclicos de naturaleza oligosacáridica, han jugado un papel destacado^{5,6,7,8,9,10}.

Químicamente las CDs son ciclomaltooligosacáridos, es decir, están constituídas por unidades de α -D-glucopiranososa enlazadas por uniones α -(1-4), como en la maltosa, y se obtienen por degradación enzimática del almidón. Aunque pueden incorporar hasta doce unidades de D-glucosa, las más abundantes son las α -, β - y γ -ciclodextrinas, con seis, siete y ocho residuos monosacáridicos, respectivamente. La estructura tridimensional resultante corresponde a un tronco de cono toroidal en el que los hidroxilos primarios limitan la base de menor diámetro, mientras que los hidroxilos secundarios se sitúan en la base de mayor diámetro. La cavidad interna es, sin embargo, relativamente apolar, facilitando la inclusión de moléculas orgánicas hidrófobas y permitiendo el estudio de la interacción de éstas con los restos glucídicos (Figura VII).

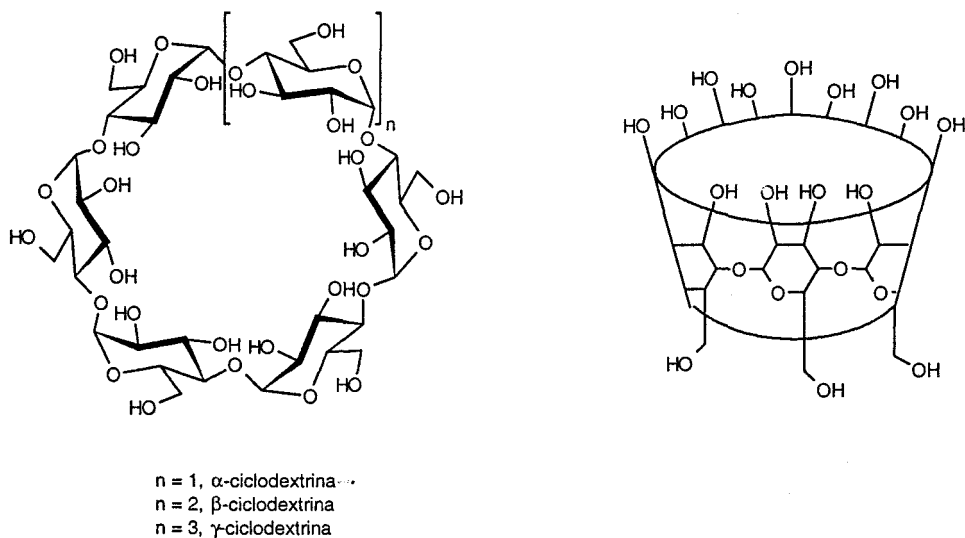


Figura VII. Estructura de los ciclomaltooligosacáridos naturales (ciclodextrinas).

Entre las estrategias desarrolladas con objeto de mejorar o modificar las propiedades de las ciclodextrinas como receptores moleculares, aquellas basadas en la funcionalización química o enzimática de los ciclooligosacáridos comercialmente asequibles son, con diferencia, las más estudiadas. La preparación de estas CDs de segunda generación no requiere un número muy elevado de etapas, pero tiene, no obstante, la limitación de que no permite modificar la geometría de la cavidad interna, que viene determinada por la CD de partida.

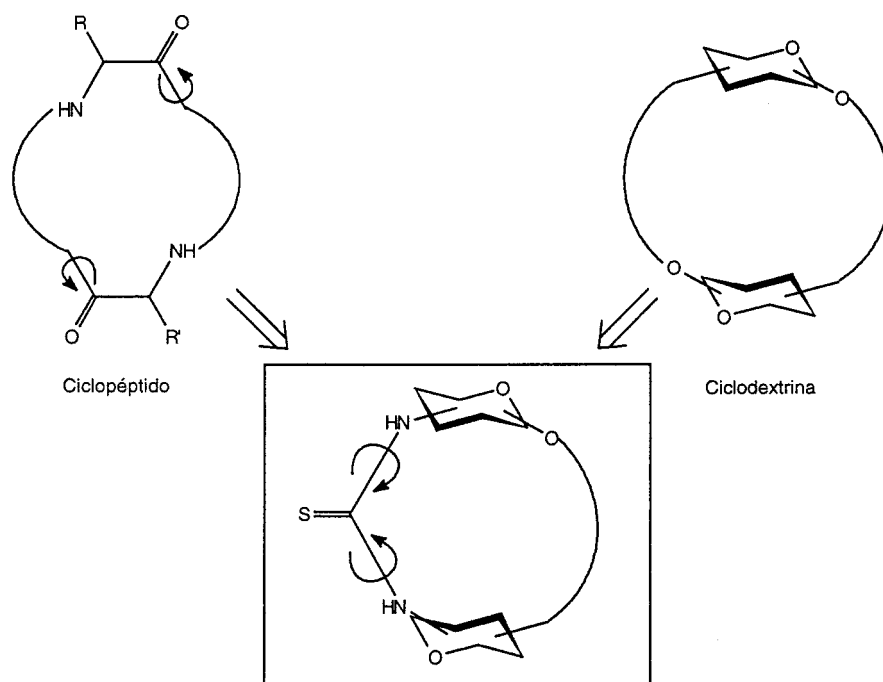


Figura VIII. Analogía estructural entre ciclopéptidos, ciclodextrinas y tioureiliciclooligosacáridos.

Una aproximación completamente diferente sería la síntesis de nuevas estructuras ciclooligosacáridicas o CDs de tercera generación. Esta estrategia presenta, evidentemente, muchos más problemas de síntesis y, en general, requiere numerosas etapas con rendimientos globales muy bajos. En particular, la reacción de ciclación suele ser muy limitante en cuanto al rendimiento debido a la competencia con reacciones de polimerización. Sin embargo, desde el punto de vista de investigación fundamental, esta aproximación tiene el interés de permitir diseñar la forma y tamaño de

la cavidad del receptor. En este sentido, nos hemos interesado en la preparación de ciclooligosacáridos, que a las propiedades típicas de las CDs, como pueden ser cavidad hidrófoba, neutralidad, solubilidad en agua, biocompatibilidad, etc., incorporaran una cierta adaptabilidad conformacional análoga a la que exhiben las poliamidas cíclicas, de las cuales los ciclopeptidos son los ejemplos más representativos^{113,114,115} (Figura VIII).

Los ciclopeptidos son compuestos que desempeñan importantes funciones biológicas (enzimas, transportadores de iones o ionoforos, antibióticos, etc.) y que, a diferencia de las CDs, que son moléculas muy rígidas, presentan una flexibilidad restringida que resulta de la posibilidad de adoptar conformaciones *Z* o *E* alrededor de las uniones de tipo amida, con carácter parcial de enlace doble¹¹⁶. Este rasgo estructural es también característico de los grupos tiourea, con la ventaja, a priori, de permitir el diseño de macrociclos simétricos que facilitarían el estudio estructural mediante técnicas de RMN dinámica.

La sustitución de algunas de las uniones glicosídicas por espaciadores de tiourea permite abordar el problema de la síntesis ciclooligosacáridica desde una óptica diferente: por una parte, haciendo uso de las técnicas de funcionalización de oligosacáridos no reductores en posición primaria por grupos amino e isotiocianato puestas a punto con anterioridad (ver Sección II.3.), y por otra escogiendo como sustancias de partida oligosacáridos con geometría adecuada que favorezca la ciclación frente a la polimerización. Los ejemplos publicados de tioureas macrocíclicas son muy escasos^{117,118,119} y no hemos encontrado antecedentes en relación con sus propiedades conformacionales en disolución. Basándonos en la experiencia adquirida en la síntesis y análisis estructural de tioureas de azúcares⁴⁴, hemos iniciado en esta Tesis una línea de investigación dirigida al desarrollo de receptores quirales con estructura de poli(tioureilen)oligosacáridos y al estudio de sus propiedades conformacionales¹²⁰ y complejantes^{8,9,10}. Además, estos coronandos mixtos carbohidrato—tiourea pueden considerarse como análogos de glicopeptidos conformacionalmente restringidos, útiles como compuestos modelo para el estudio de interacciones específicas carbohidrato—peptido, en particular aquellas que impliquen a los protones pseudoamídicos de NH y a los átomos de oxígeno del carbohidrato.

II.5.2. Resultados y discusión.

De acuerdo con las premisas anteriores, nuestra primera molécula objetivo ha sido un pseudotetrasacárido macrocíclico constituido por dos unidades de α, α' -trehalosa enlazadas a través de sus posiciones primarias por dos puentes de tiourea. Tal como se indica en el esquema retrosintético de la Figura IX, este compuesto podría obtenerse por condensación de un diisotiocianato y una diamina resultantes a su vez de la sustitución de los hidroxilos primarios en la α, α' -trehalosa por los grupos

funcionales amino e isotiocianato.

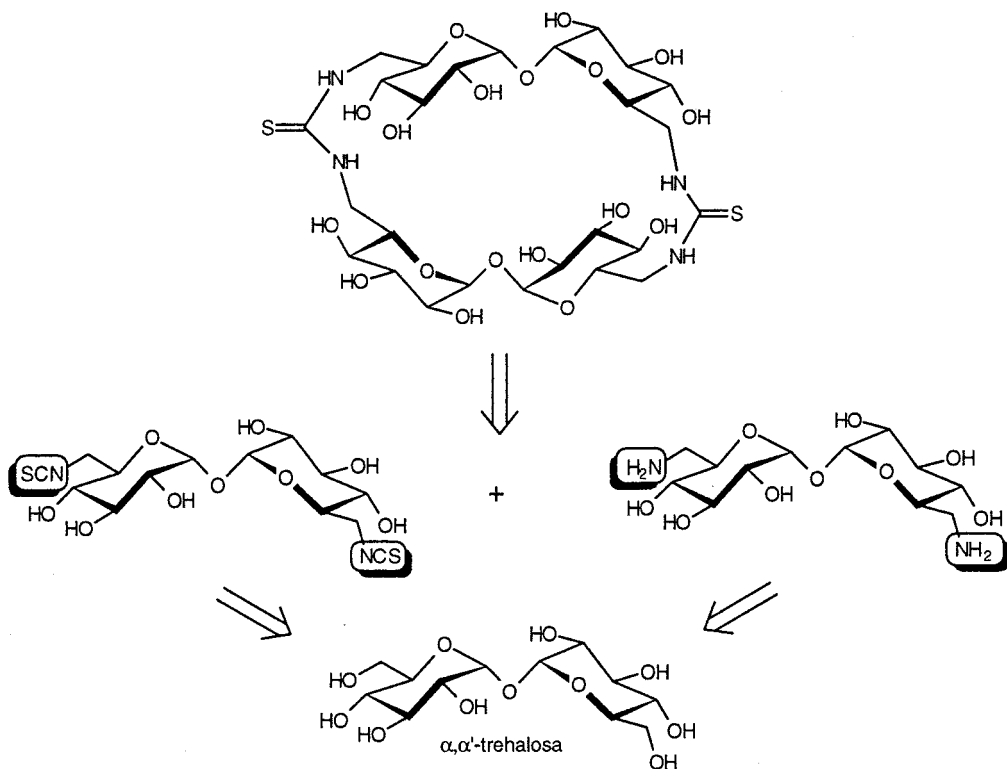
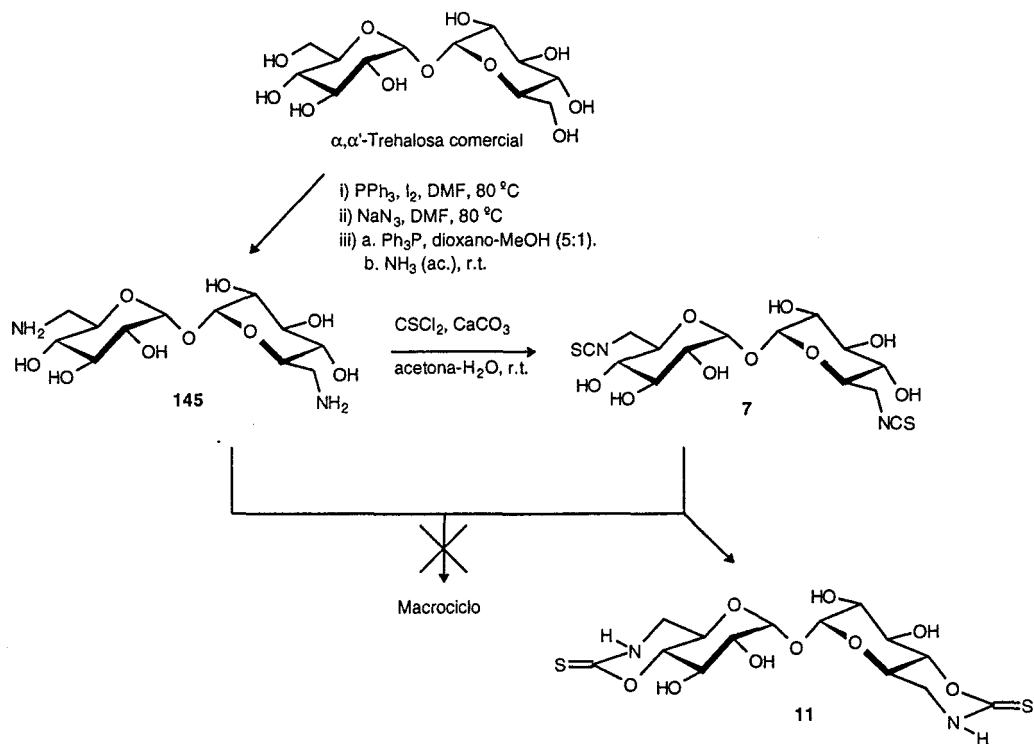


Figura IX. Macrociclos híbridos α, α' -trehalosa-tiourea. Esquema retrosintético.

El interés de escoger la α, α' -trehalosa como compuesto de partida y estructura base es múltiple. Se trata de un azúcar comercial asequible a precios razonables, de hecho es el azúcar de reserva de hongos y setas, tiene una geometría cóncava, que resulta del cumplimiento del efecto exoanomérico en la unión interglucosídica y que se adapta bien a estructuras cíclicas, y además es simétrico, lo que facilita enormemente los estudios espectroscópicos^{121,122,123}.

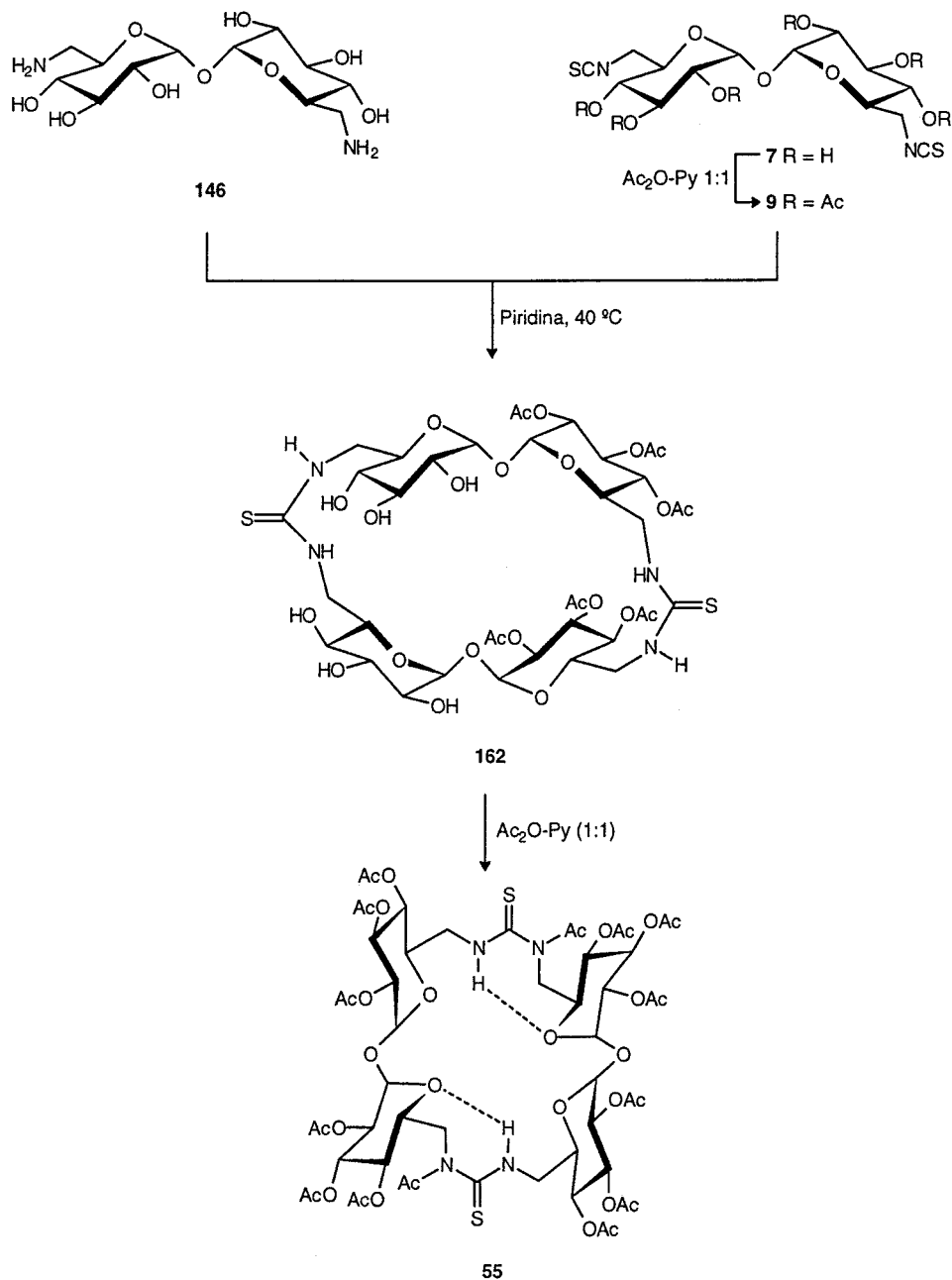
Los precursores diamino **145** y diisotiocianato **7** pueden prepararse en tan solo tres y cuatro etapas, respectivamente, a partir del disacárido comercial, con rendimientos globales del orden del 70%, como se discutió en la Sección II.3^{21,22,84}. Intentos de realizar la condensación directa de **145** y **7** resultaron, sin embargo, infructuosos, debido a que en las condiciones de reacción la ciclación intramolecular del diisotiocianato para dar **8**, con participación de los hidroxilos OH-4 y OH-4', está favorecida (Esquema 6). En consecuencia, la protección de los hidroxilos en el precursor

diisotiocianato es un requisito previo a la reacción de condensación, mientras que la diamina puede utilizarse, en principio, completamente desprotegida o selectivamente *O*-protegida.



A) Síntesis y análisis conformacional de derivados macrocíclicos acetilados (55 y 56).

En una primera aproximación, se llevó a cabo la condensación del diisotiocianato acetilado 9, que puede prepararse fácilmente por acetilación convencional del derivado desprotegido 7, con la diamina libre 145. La reacción transcurre a temperatura ambiente en piridina, controlándose por c.c.f. hasta desaparición del diisotiocianato de partida, para dar el derivado macrocíclico 162 que se aisló y se caracterizó como el tetradecaacetato 55 tras acetilación convencional de la mezcla de reacción (Esquema 7). El rendimiento observado para esta condensación (45%) es inusual para una reacción de macrociclación bimolecular, y puede atribuirse a las favorables características geométricas de la molécula de trehalosa, ya explotadas con anterioridad en la preparación de ciclooligosacáridos^{121,122,123,124,125}, y a la alta afinidad mutua de los grupos funcionales amino e

isotiocianato^{19,40}.

Esquema 7

La estructura de **55** se confirmó a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. La presencia de los dos grupos *N*-acetilos resulta evidente del espectro de masas en modo FAB⁺ (pico pseudomolecular [M+Na]⁺ a *m/z* 1357). Por su parte, los espectros de ¹H (Figura 21) y ¹³C RMN mostraron señales para dos subunidades diferentes de α -D-glucopiranosilo (Tablas 9 y 10), de acuerdo con la pérdida de simetría derivada de la acetilación de sólo dos de los cuatro grupos NH. Una experiencia ROESY¹²⁶ permitió establecer la conectividad entre los distintos anillos de piranosa, indicando que la molécula está constituida por dos unidades equivalentes de α, α' -trehalosa que han perdido la simetría inicial (señal de cruce entre H-1 y H-1') al encontrarse el C-6 de una de las subunidades de D-glucosa unido a un nitrógeno acetilado y el otro a un grupo NH. Los dos grupos acetilados se encuentran dirigidos hacia el exterior de la cavidad y los protones de NH hacia el interior, fijando la conformación cruzada *E,Z:Z,E* para los dos segmentos de tiourea, como lo demuestran las señales de cruce entre H-6'a,6'b y el protón NH. Por su parte, las porciones de trehalosa mantienen la conformación ⁴C₁(D) para los anillos de piranosa y la geometría determinada por el efecto exoanomérico a nivel de la unión interglucosídica (señales de cruce entre H-1 y H-5' y entre H-5 y H-1').

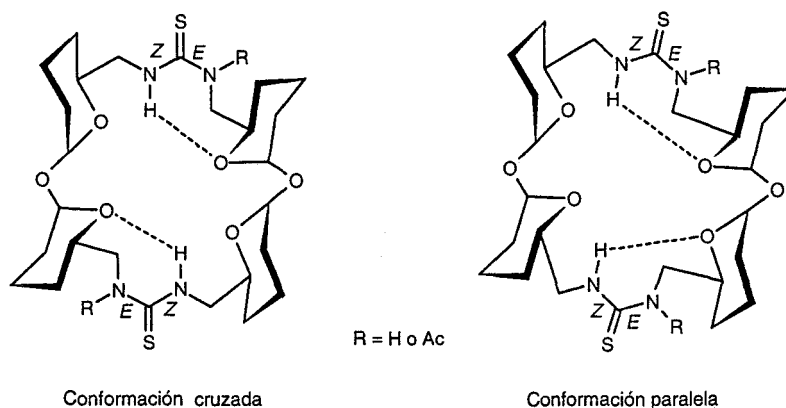


Figura X. Posibles conformaciones para el derivado macrocíclico **55**. Los sustituyentes sobre C-2, C-3 y C-4 en los anillos de piranosa se han omitido.

Un estudio preliminar de modelos moleculares del tipo Corey-Pauling-Koltun (CPK), de las posibles configuraciones de los enlaces pseudoamídicos compatibles con la estructura macrocíclica indica que disposiciones *Z,Z* en cualquiera de los puentes de tiourea están prohibidas. Teniendo en cuenta que rotámeros del tipo *E,E* están estéricamente muy desfavorecidos, las configuraciones posibles para los enlaces NH—C(=S) se reducen a dos: *E,Z:Z,E* (conformación "cruzada") y *E,Z:E,Z*

(conformación "paralela"). De acuerdo con ésto, el tetradecaacetato obtenido **55** podría haber respondido a una de las dos estructuras isoméricas indicadas en la Figura X. Los protones de NH situados sobre uniones pseudoamídicas con configuración *Z* quedarían, en ambas conformaciones, dirigidos hacia el interior de la cavidad y en disposición adecuada para establecer puentes de hidrógeno con el oxígeno piranósico de la subunidad de D-glucosa opuesta unida a un grupo NH—C(=S) con configuración *E*⁴⁴. La formación de estos puentes de hidrógeno, análogos a los existentes en numerosos ciclopéptidos^{113,127} en los que fijan lo que se conoce como giros γ (conformación en *C*₇), se ha demostrado previamente en tioureas de azúcares con configuración *E*.

El hecho de que la acetilación de **162** conduzca exclusivamente al di-*N*-acetato **55**, sin que se detecte el isómero con los dos grupos *N*-acetilo sobre la misma unidad de trehalosa (derivado de la conformación paralela) podría deberse bien a un efecto dinámico (es decir, la *N*-acetilación fija la conformación cruzada aunque pudiese existir un equilibrio conformacional previo), o bien a que esta conformación es la única existente previamente, acetilándose exclusivamente los NH estéricamente accesibles. Con objeto de profundizar en este problema, hemos abordado la preparación del derivado macrocíclico selectivamente *O*-acetilado **56**, con los cuatro grupos NH libres.

La síntesis de **56** plantea la necesidad de disponer de la 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α, α' -trehalosa per-*O*-acetilada **51**. Este compuesto había sido propuesto con anterioridad como intermedio apropiado para la preparación de análogos de glicolípidos relacionados con los factores cord, con actividad inmunoestimulante¹²⁸. Sin embargo, los intentos de obtención de **51** recogidos en la literatura conducen a resultados negativos, debido a la migración de acetilo desde O-4 al grupo amino⁹⁷. No obstante, la metodología puesta a punto para la preparación de 6-aminoaldopiranósidos per-*O*-acetilados¹²⁹ (ver Sección II.4.) permite acceder a la diamina per-*O*-acetilada **51**, en forma de dihidrocloruro, en tres etapas vía dienamina **49** y dienamina peracetilada **50**, cuyas estructuras se confirmaron por sus análisis elementales y datos espectroscópicos (ver *Tablas 7 y 8*, Sección III.3.4.). La condensación de **51** y **9** en piridina conduce al macrociclo **56** con un 40% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 8).

Tabla 7. Datos de ^1H RMN de los compuestos 49-54.

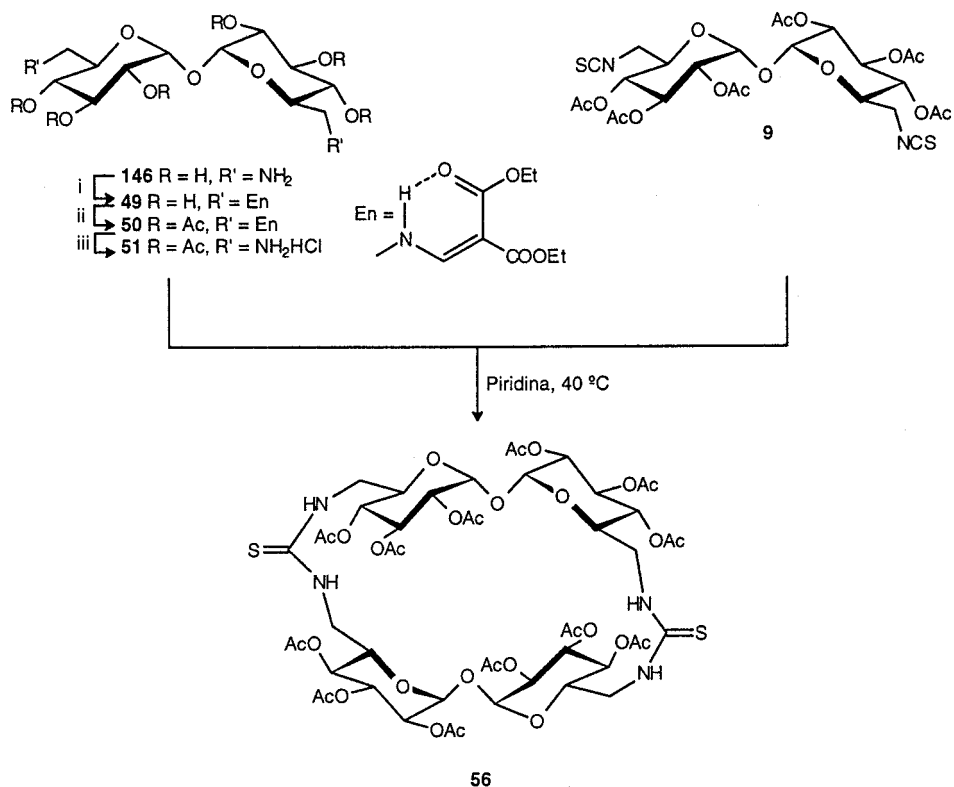
Comp.	Desplazamiento químico (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
49 ^{b,c}	5.06d	3.44dd	3.76t	3.18dd	3.95ddd	3.70dd	3.53d	3.7	9.5	9.5	9.0	2.7	5.9	14.0
50 ^{a,d}	5.32d	5.02dd	5.50t	4.93t	3.95ddd	<---3.38m---->		3.9	10.0	10.0	10.0	4.7	3.5	—
51 ^{a,c}	5.69sa	5.23d	5.57t	5.13t	4.11sa	3.81sa	3.31sa	—	9.3	9.3	9.3	—	—	—
52 ^{a,c}	5.01d	3.53dd	3.93t	3.49t	4.03ddd	3.47dd	3.93dd	3.1	9.3	9.3	9.3	3.0	4.9	12.7
53 ^{a,d}	4.87d	3.93dd	3.88t	3.34t	3.69ddd	2.90dd	2.71dd	3.1	9.3	9.3	9.3	3.1	5.5	13.4
54 ^{a,d}	4.93d	3.45dd	3.86t	3.43t	3.92dt	3.73dd	3.69dd	3.1	9.3	9.3	9.3	3.2	3.2	14.6

^a En CDCl_3 . ^b En CD_3OD . ^c A 300 MHz. ^d A 500 MHz.

Tabla 8. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos 49-54.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
49 ^{b,c}	95.4	73.1 ^e	74.4	72.6 ^e	72.1	51.0
50 ^{a,d}	92.7	69.5 ^f	69.5 ^f	69.3 ^f	68.5	49.2
51 ^{a,c}	90.1	69.9 ^g	69.9 ^g	69.0 ^g	66.2	40.3
52 ^{a,c}	97.1	73.0	73.6	72.9	72.8	48.9
53 ^{a,d}	93.8	73.2	73.4	72.5	72.7	42.4
54 ^{a,d}	95.2	72.4	73.0	70.9	72.2	46.3

^a En CDCl_3 . ^b En CD_3OD . ^c A 75.5 MHz. ^d A 125.7 MHz. ^{e,f,g} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.



- i) Etoximetilénmalonato de dietilo, MeOH, 40 °C
 ii) Ac₂O-piridina (1:1)
 iii) Cl₂, CHCl₃

Esquema 8

El espectro de ¹H RMN de **56** a temperatura ambiente mostró señales anchas, indicativas de la existencia de un proceso de intercambio químico con velocidad comparable con la escala de tiempos de la técnica. A 50 °C el intercambio se hace rápido y se observan señales para una única subunidad de D-glucopiranosido, de acuerdo con la simetría C₄ predecible para procesos rápidos de giro. En cambio, a temperaturas subambientales las señales se desdoblaron identificándose una única conformación, análoga a la discutida para **55**, con simetría C₂ (Figura 22). La conformación cruzada Z,E:E,Z es por tanto la única existente en soluciones de **56** en CDCl₃. El intercambio químico observado se debe a un proceso degenerado asociado a giros concertados alrededor de los enlaces NH—C(=S) (Z,E:E,Z = E,Z:Z,E), probablemente conrotatorios para evitar disposiciones transitorias Z,Z o E,E. Medidas de

coeficientes de temperatura para los diferentes NH indicaron claramente una menor accesibilidad del disolvente a los protones dirigidos hacia el interior de la cavidad. Este hecho puede atribuirse a cuestiones puramente estéricas (cripticidad), a la participación de estos hidrógenos en puentes de hidrógeno intramoleculares, o a ambos fenómenos (Figura XI).

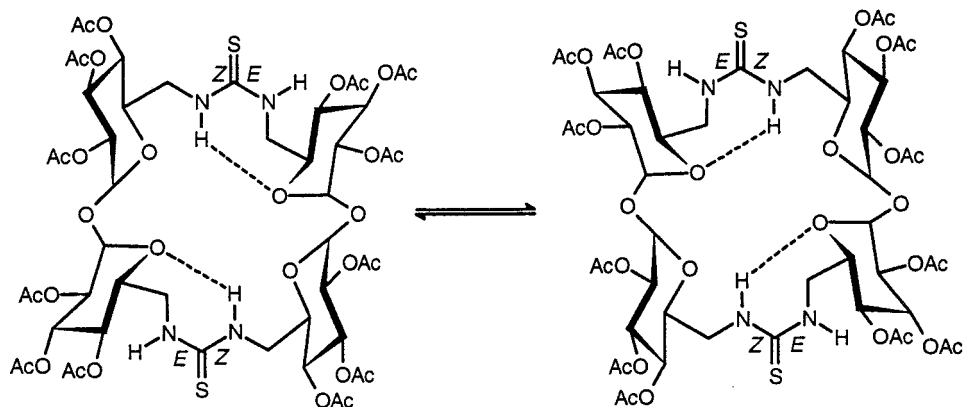


Figura XI. Equilibrio rotamérico degenerado en el derivado macrocíclico 56.

El conjunto de estos resultados indica que la conformación cruzada fijada por la acetilación de los hidroxilos del compuesto parcialmente protegido 162 y es por tanto previa a la acetilación de los nitrógenos.

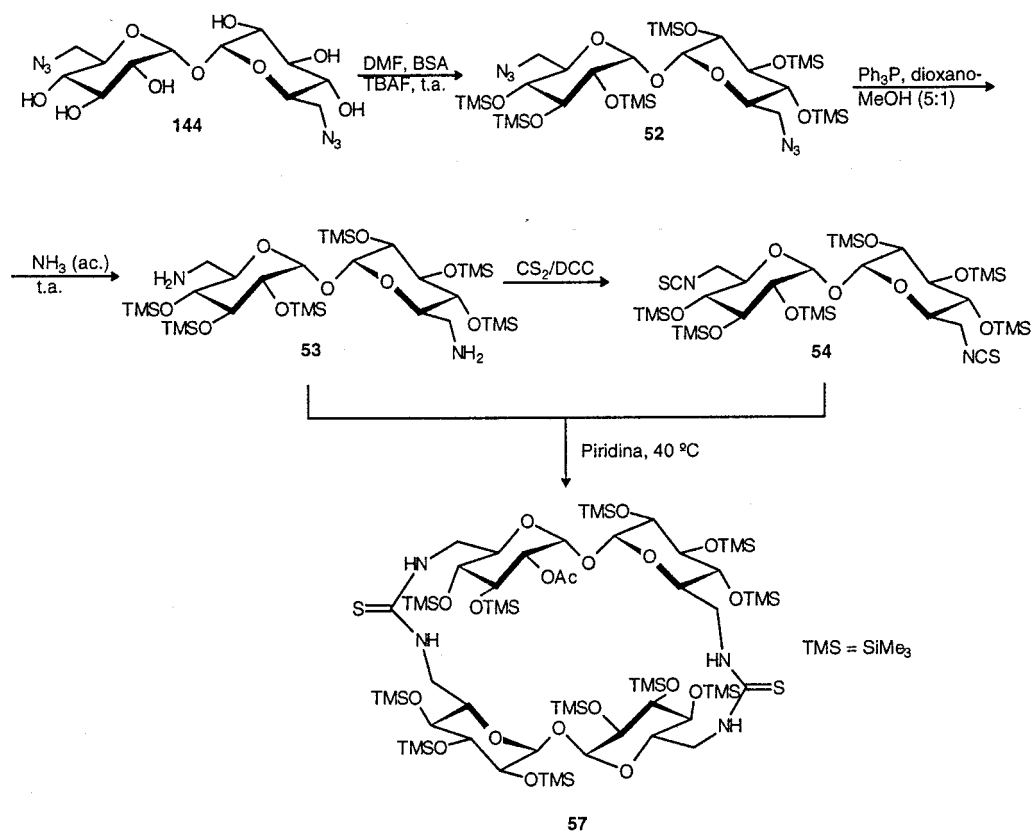
B) Síntesis y análisis conformacional del derivado macrocíclico sililado (57).

Aunque los derivados acetilados son adecuados para la realización de estudios estructurales por espectroscopía de RMN, la inestabilidad del grupo tiourea en las condiciones básicas de saponificación les hace inapropiados como intermedios sintéticos para la preparación del correspondiente producto libre. De hecho, aunque se han descrito algunos ejemplos de pseudooligosacáridos acetilados con espaciadores de tiourea^{41,42}, no existen antecedentes sobre las correspondientes reacciones de desprotección. Los únicos ejemplos descritos de derivados de carbohidratos libres con un puente de tiourea entre posiciones primarias corresponden a la reacción de la 6^l-desoxi-6^l-isotiocianatociclomaltoheptosa con 6-amino-6-desoxiazúcares¹³⁰. En este caso, la existencia de uniones α -(1-4) en la ciclodextrina previene la formación del 6,4-(tiocarbamato cíclico).

Con objeto de aplicar el concepto desarrollado para la síntesis de tioureilencicooligosacáridos acetilados a la preparación de los análogos libres, hemos estudiado la utilización del grupo trimetilsililo para la protección temporal de los grupos hidroxilos, considerando que los silil éteres pueden

hidrolizarse en condiciones ácidas suaves compatibles, en principio, con la estabilidad de los grupos tiourea. Además, la sustitución de los grupos acetilos por trimetilsililos permitiría evaluar el efecto de diferentes grupos protectores sobre las propiedades conformacionales de esta familia de receptores.

La preparación de los precursores sililados se llevó a cabo siguiendo la secuencia de reacciones indicada en el Esquema 9. El uso del sistema disulfuro de carbono-diciclohexilcarbodiimida como reactivo de isotiocianación resulta ventajoso en relación con el tratamiento de la diamina con tiofosgeno, debido a la hidrólisis parcial de los grupos trimetilsililo en el medio ligeramente ácido originado por este último. La estructura de todos los intermedios de síntesis se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos (Tablas 7 y 8, Sección III.3.4.).



Esquema 9

La condensación de la diamina y el isotiocianato per-*O*-trimetilsililados **53** y **54** en piridina

condujo el correspondiente bis(tioureil) ciclotetrasacárido **57** con un rendimiento del 60% (Esquema 9). Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Tablas 9 y 10, Sección III.3.4.) a temperatura ambiente volvieron a evidenciar la existencia de intercambio químico relativamente lento que se hace rápido a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Sin embargo, a temperaturas inferiores a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 23) se observan señales para los dos rotámeros $Z,E:E,Z$ y $Z,E:Z,E$ (conformaciones cruzadas y paralela, respectivamente) (Figura XII). En el primero de ellos, la pérdida de simetría, de C_4 a C_2 , se debe a que las dos subunidades de α -D-glucopiranosido de cada unidad de trehalosa han dejado de ser equivalente, estando una de ellas unida por el C-6 a un grupo NH con configuración NH—C(=S) Z y la otra a uno con configuración E. En la conformación paralela cada unidad de trehalosa está constituida por subunidades idénticas de D-glucosa, pero las dos unidades de la que consta la estructura macrocíclica son diferentes entre sí. Ambas conformaciones están posiblemente estabilizadas por dos puentes de hidrógeno intramoleculares NH...O del tipo giro γ , a la vista de los modelos moleculares y de los datos de coeficientes de temperatura para los desplazamientos químicos correspondientes ($< 0.001\text{ ppm}\cdot\text{K}^{-1}$). Estos resultados ponen de manifiesto que, a diferencia de las ciclodextrinas, este tipo de ciclooligosacáridos muestra una cierta flexibilidad conformacional que puede modularse, hasta cierto punto, modificando la naturaleza de los sustituyentes sobre los hidroxilos.

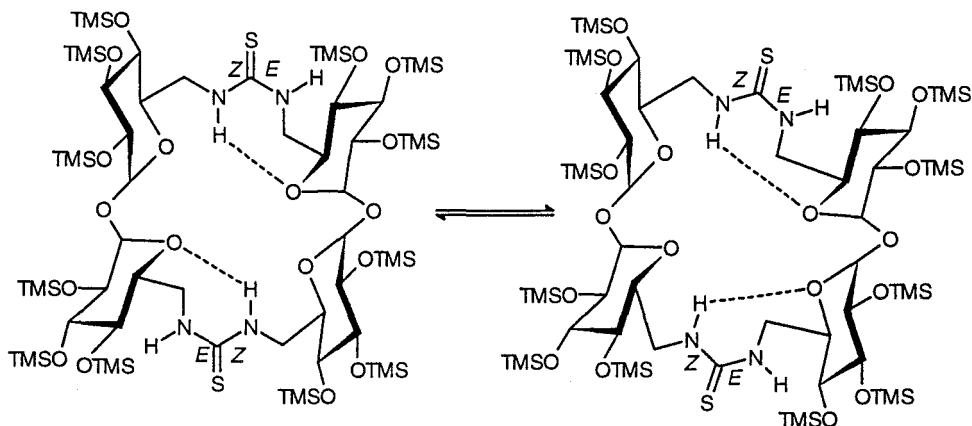
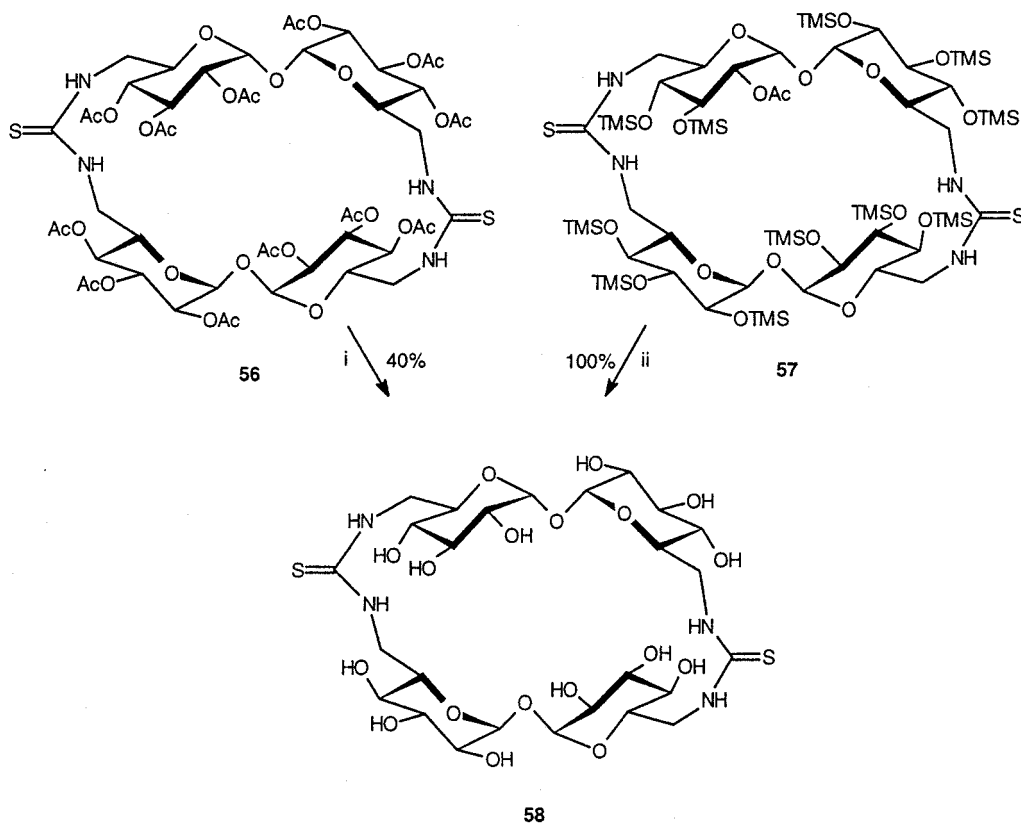


Figura XII. Equilibrio conformacional en el macrociclo per-*O*-trimetilsililado **57**. Los procesos de giro degenerado se han omitido.

C) Síntesis, análisis conformacional y propiedades complejantes del derivado macrocíclico desprotegido (**58**).

A diferencia de la saponificación de grupos ésteres en el dodecaacetato **56**, que sólo condujo a rendimientos del 40% del pseudotetrasacárido libre **58**, la hidrólisis ácida de los grupos silil éter en

57 condujo al ciclooligosacárido objetivo **58** con un rendimiento virtualmente cuantitativo (Esquema 10).



i) NaMeO, MeOH. ii) AcOH (10%), CHCl₃-MeOH-H₂O 4:2:1, 40 °C.

Esquema 10

Los espectros de ¹H y ¹³C RMN de **9** en D₂O (Tablas 9 y 10, Sección III.3.4., Figura 24) sólo mostraron señales estrechas, para subunidades de D-glucopiranosas equivalentes, después de calentar a 90 °C, lo que sugiere una energía de activación para la interconversión de conformaciones mayor en comparación con los correspondientes derivados protegidos **56** y **57**, cuya equilibración se producía a 50 °C. Resultados previos⁴⁴ sobre la influencia de la polaridad del disolvente en la altura de barreras rotacionales *Z/E* en tioureas de azúcares sugieren que estos intercambios deberían ser más rápidos si

los puentes de hidrógeno intramoleculares se rompen como consecuencia de la solvatación. El efecto contrario observado podría indicar que los puentes NH...O intramoleculares permanecen activos en agua, y que el aumento de las energías de activación puede ser consecuencia de la solvatación de los NH dirigidos hacia el exterior de la cavidad.

La acetilación de **58** condujo al tetradecaacetato **55** con disposición cruzada *Z,E:E,Z*.

Las propiedades complejantes de **58** frente a una serie de cationes metálicos se investigaron haciendo uso de la cromatografía de intercambio de ligando en capa fina (thin-layer ligand-exchange chromatography)¹³¹. El método hace uso de placas de plástico, comercialmente asequibles, sobre las que se ha depositado una resina de intercambio catiónico en la forma Na⁺. Los iones de sodio pueden intercambiarse por otros cationes simplemente por inmersión de la placa en soluciones de las sales correspondientes. Las placas se eluyen posteriormente con agua. Como las velocidades de formación/disociación de complejos con ligandos glucídicos son, en general, elevadas en comparación con la escala de tiempos de la cromatografía, esto se traduce en la migración a una zona bien definida sobre la placa.

Tabla 9. Datos de ¹H RMN de los compuestos **56-58**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)							Constantes de acoplamiento (J , Hz)						
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
55 ^{a,c,e}	5.53d	4.88dd	5.51t	4.90t	3.91t	4.42d	3.52dd	3.4	9.4	9.4	9.4	0	9.4	14.7
55 ^{a,d,c} <i>Z</i>	5.29d	5.09dd	5.51t	5.17t	4.20dt	3.88ddd	3.79dt	3.8	10.2	10.2	10.2	3.5	3.5	14.9
56 ^{a,d,f}	5.38d	5.12dd	5.51t	5.02t	3.80da	3.78sa	3.31m	3.5	9.8	9.8	9.8	—	—	—
56 ^{a,d,g} <i>E</i>	5.73d	5.11dd	5.53t	5.12t	3.58d	3.51dd	3.04dd	3.9	9.8	9.8	9.8	<1	<1	14.7
56 ^{a,d,g} <i>Z</i>	5.39d	5.02da	5.52t	5.00t	3.92d	4.01ta	3.33da	4.1	10.0	10.0	10.0	<1	<1	11.6
57 ^{a,c,e}	4.83d	3.44dd	3.87t	3.36ta	3.97td	3.55sa	3.36ta	2.7	8.9	8.9	8.9	3.2	3.2	—
57(A) ^{a,c,g} <i>E</i>	4.83d	3.45dd	3.67t	3.22t	3.89m	<---3.34m--->		3.4	9.2	9.2	9.2	—	—	—
57(A) ^{a,c,g} <i>Z</i>	4.65d	3.36dd	3.75t	3.89t	3.94da	4.17dd	3.15dd	3.0	8.9	8.9	8.9	0	5.2	14.2
57(B) ^{a,c,g} <i>E</i>	4.72d	3.38dd	3.81t	3.20t	3.89m	3.34m	3.30m	2.9	9.6	9.6	9.6	—	—	—
57(B) ^{a,c,g} <i>Z</i>	4.65d	3.36dd	3.72t	3.18t	3.92m	4.08m	3.45m	3.0	11.5	11.5	11.5	—	—	—
58 ^{b,c,h}	5.61d	4.17dd	4.36t	3.92t	4.50ddd	<---4.25sa--->		3.9	9.0	9.0	9.0	4.4	5.4	—

^a En CDCl₃. ^b En D₂O. ^c A 500 MHz. ^d A 300 MHz. ^e A 328 K. ^f A 323 K. ^g A 248 K. ^h A 363 K. A: rotámetro *Z,E:E,Z*. B: rotámetro *Z,E:Z,E*.

Tabla 10. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos 55-58.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
55 ^{a,c,e} E	91.4	71.1	69.5 ^h	69.9	70.7	49.2
55 ^{a,c,c} Z	91.4	69.4	69.7 ^h	68.4	66.9	45.6
56 ^{a,c,c}	91.4	69.8	69.4	69.0	70.2	44.4
56 ^{a,d,f} E	91.5	70.9	68.9	67.1	69.6	42.3
56 ^{a,d,f} Z	91.9	68.3 ⁱ	68.9	68.1 ⁱ	67.9	43.1
57 ^{a,d,c}	94.7	72.4 ^j	73.4 ^j	72.4 ^j	72.0	44.6
57(A) ^{a,d,f} E	94.1	72.2	72.6	71.7	70.3 ^k	42.5
57(A) ^{a,d,f} Z	94.4	70.8	72.8	71.2 ^l	73.3	43.9
57(B) ^{a,d,f} E	92.8	72.2	73.0	72.8	70.6 ^k	43.9
57(B) ^{a,d,f} Z	96.6	70.8	72.7	71.1 ^l	73.7	46.8
58 ^{b,c,g}	96.3	74.2	75.7	73.9 ^m	73.8 ^m	47.9

^a En CDCl_3 , ^b En D_2O , ^c A 75.5 MHz, ^d A 125.7 MHz, ^e A 323 K, ^f A 248 K, ^g A 358 K. ^{h,i,j,k,l,m} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Los valores observados de R_f están relacionados con las migraciones relativas reales R'_f mediante la ecuación (1) donde ζ es un parámetro que corrige los diferentes efectos de perturbación (gradiente del volumen frontal durante la elución, efectos de fijación independientes de la complejación, etc.). El valor de ζ puede estimarse a partir de los valores de R_f medidos sobre placas en forma H^+ , ya que este catión no forma complejos con los azúcares.

$$R_f = \zeta R'_f \quad (1)$$

A su vez, los valores de R'_f están relacionados con el cociente de fracciones molares de ligando complejoado x_c a ligando libre x_l mediante la ecuación (2)

$$k = x_c/x_l = (1/R'_f) - 1 \quad (2)$$

El porcentaje de ligando complejoado, $100k/(k+1)$, puede obtenerse por tanto sin necesidad de conocer la estequiometría de la reacción de complejación. Aunque su significado sería mucho más

exacto con este dato, los coeficientes de complejación k son una medida razonable de la estabilidad del complejo. De hecho, estudios recientes¹³² muestran que los resultados obtenidos mediante cromatografía de intercambio de ligando en capa fina y medidas calorimétricas de constantes termodinámicas están linealmente relacionados, indicando que las variaciones de constantes de equilibrio y de coeficientes de complejación están gobernados por los mismos factores.

En nuestro caso, para la forma de H^+ el valor de R_f obtenido fue de 0.94, con lo que ζ puede estimarse a $1/0.94 = 1.06$. Los valores de R_f , R'_f , k y porcentaje de ligando complejoado ($k\%$) para los cationes estudiados se recogen en la *Tabla 11*.

Tabla 11. Valores de R_f , R'_f , k y porcentaje de ligando complejoado ($k\%$) para el compuesto **58**.

Cationes	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺	Zn ²⁺	Cu ²⁺	Ag ⁺
R_f	0.93	0.89	0.79	0.83	0.84	0.78	0	0
R'_f	~1	0.95	0.84	0.88	0.89	0.83	0	0
k	~0	0.06	0.19	0.14	0.12	0.21	∞	∞
$k\%$	~0	5.7	15.9	12.3	10.7	17.3	100	100

Estos valores indican que **58** compleja fuertemente el catión Ag^+ entre los cationes monovalentes ($Ag^+ \gg Cs^+ > K^+ > Na^+$) y el catión Cu^{2+} entre los divalentes ($Cu^{2+} \gg Zn^{2+} > Ca^{2+}, Sr^{2+}$). En cualquier caso, exceptuando Ag^+ y Cu^{2+} , los valores de los coeficientes de complejación (< 0.5) son muy bajos e indicativos de complejos muy débiles o ausencia de complejación.

La formación de complejos estables de tioureas macrocíclicas con cationes blandos como Au^+ y Ag^+ ha sido publicada con anterioridad¹¹³, quedando restringida la interacción quelatante a los átomos de azufre dirigidos hacia el exterior de la cavidad. En nuestro caso, la ausencia de complejación por coordinación con átomos de oxígeno de carbohidrato se debe, probablemente, al carácter relativamente hidrófobo de la cavidad, a la vista de los modelos CPK para **58**, y está de acuerdo con datos publicados para glicofanos que incorporan la α, α' -trehalosa en su estructura^{121,122,123}.

D) Análisis computacional de los derivados macrocíclicos **55-58**.

Con objeto de obtener un conocimiento más extenso de la estructura tridimensional de los receptores preparados, hemos realizado, en colaboración con el Dr. Jiménez Barbero, un análisis de su comportamiento conformacional mediante cálculos de mecánica y dinámica molecular, comparando

los resultados obtenidos con los datos experimentales de ^1H RMN.

Una primera serie de cálculos, usando el programa MM2* integrado en MACROMODEL 4.5¹³³, condujo a resultados insatisfactorios derivados, probablemente, de una mala parametrización de la agrupación tiourea. Considerando el alto grado de polarización de este grupo funcional, la estructura de la Figura XIII representa probablemente mejor sus propiedades electrónicas.

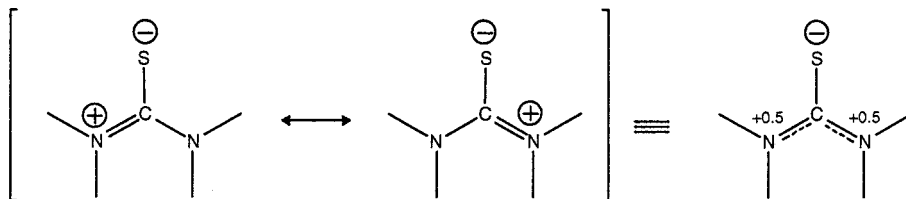


Figura XIII. Distribución electrónica del grupo tiourea considerada en nuestros cálculos de mecánica y dinámica molecular .

Cuando se repitieron los cálculos usando cargas localizadas sobre los átomos de azufre (-1) y nitrógeno (+0.5) los resultados mostraron una buena concordancia con los datos de RMN, permitiendo construir modelos tridimensionales fiables. La necesidad de utilizar cargas localizadas en el tratamiento computacional de tioamidas usando MM2* ha sido también señalada recientemente¹³⁴.

Como cabría esperar, la conformación de las subunidades de D-glucosa se mantiene en la conformación $^4\text{C}_1$, y la orientación de las uniones glicosídicas es la determinada por el efecto exoanomérico para derivados de α, α' -trehalosa, de acuerdo con datos cristalográficos y computacionales¹³⁵. Las uniones C-5—C-6 adoptan conformaciones *gauche-gauche* (gg) o *gauche-trans* (gt), considerablemente más estables que las *trans-gauche* (tg)¹³⁶. En la discusión que sigue, se denotan como g las primeras y como t las segundas (Figura XIV).

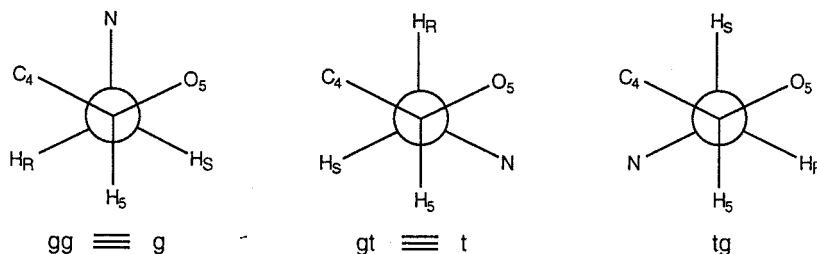


Figura XIV. Conformaciones alternadas alrededor de los enlaces C-5-C-6

Los grupos tiourea tienen en todos los casos una geometría plana y sólo disposiciones $Z,E:E,Z$ y $Z,E:Z,E$ son posibles.

En el caso del derivado di-*N*-acetilado **55** los cálculos indican una estabilidad mucho mayor para la estructura resultante de la disposición cruzada de los grupos NAc (configuración *Z,E:E,Z* fija) que para su posible isómero de posición con los grupos acetilo en disposición paralela (configuración *Z,E:Z,E* fija). La concordancia con los datos experimentales de RMN es no obstante limitada. Así, mientras que los valores de $J_{5,6a}$ y $J_{5,6b}$ (Tabla 9) indican la presencia casi exclusiva de la conformación *gttg Z,E:E,Z*, los cálculos predicen la *gggg Z,E:E,Z* como la más estable. Probablemente los valores discordantes deducidos por modelado molecular para este compuesto se deben a que, al estar dos de los NH conjugados simultáneamente con el tiocarbonilo de tiourea y con el carbonilo de amida, la distribución de cargas asumida no es apropiada. En cualquier caso, una imagen del conformero experimental *gttg Z,E:E,Z* (Figura XV) pone efectivamente de manifiesto la existencia de dos puentes de hidrógeno intramoleculares NH...O-5 cruzados con geometría de siete vértices.

Los resultados obtenidos para el derivado selectivamente *O*-acetilado **56** sí concuerdan perfectamente con los datos experimentales e indican que los rotámeros *Z,E:E,Z* son mucho más estables que los *Z,E:Z,E*. Además, la simulación de dinámica molecular (DM) usando el modelo GB/SA de solvatación¹³⁷ para cloroformo mostró la conversión de conformaciones *gauche-trans* en *gauche-gauche*. Los datos de constantes de acoplamiento también coinciden en indicar el conformero *gggg Z,E:E,Z* (Figura XVI) como el mayoritario. Los cálculos indican asimismo la presencia de los puentes de hidrógeno intramoleculares comentados.

El mismo protocolo de mecánica y dinámica molecular aplicado al macrociclo *O*-trimetilsililado **57** señaló la presencia de procesos rápidos de interconversión. La diferencia de energía entre rotámeros *Z,E:E,Z* y *Z,E:Z,E* es despreciable. Cabe esperar, por tanto, un equilibrio entre diferentes conformeros tanto a nivel de los grupos tiourea como de las uniones C-5—C-6, lo que coincide con lo observado experimentalmente. Repulsiones estéricas, dado el volumen de los sustituyentes, que ocupan completamente la cavidad, (Figura XVII) son probablemente responsables de este comportamiento.

Por último, para el compuesto libre **58** los cálculos predicen dos conformeros mayoritarios: *tggt Z,E:E,Z* (Figura XVIII) y *gtgg E,Z:E,Z*. No obstante, las conformaciones *tttt E,Z:E,Z* y *gggg Z,E:Z,E* son también posibles dada su baja energía, por lo que cabe esperar un complejo equilibrio conformacional entre estas cuatro formas. La superposición de todas ellas (Figura XIX) indica que, en cualquier caso, los giros alrededor de los enlaces C-5—C-6 no afectan significativamente a la forma y tamaño de la cavidad. Las dimensiones, medidas en el rotámero más estable *tggt Z,E:E,Z* (Figura XVIII) son de 6.14 Å entre los NH dirigidos hacia el interior de la cavidad y de 5.26 Å entre oxígenos de piranosa O-5 enfrentados.

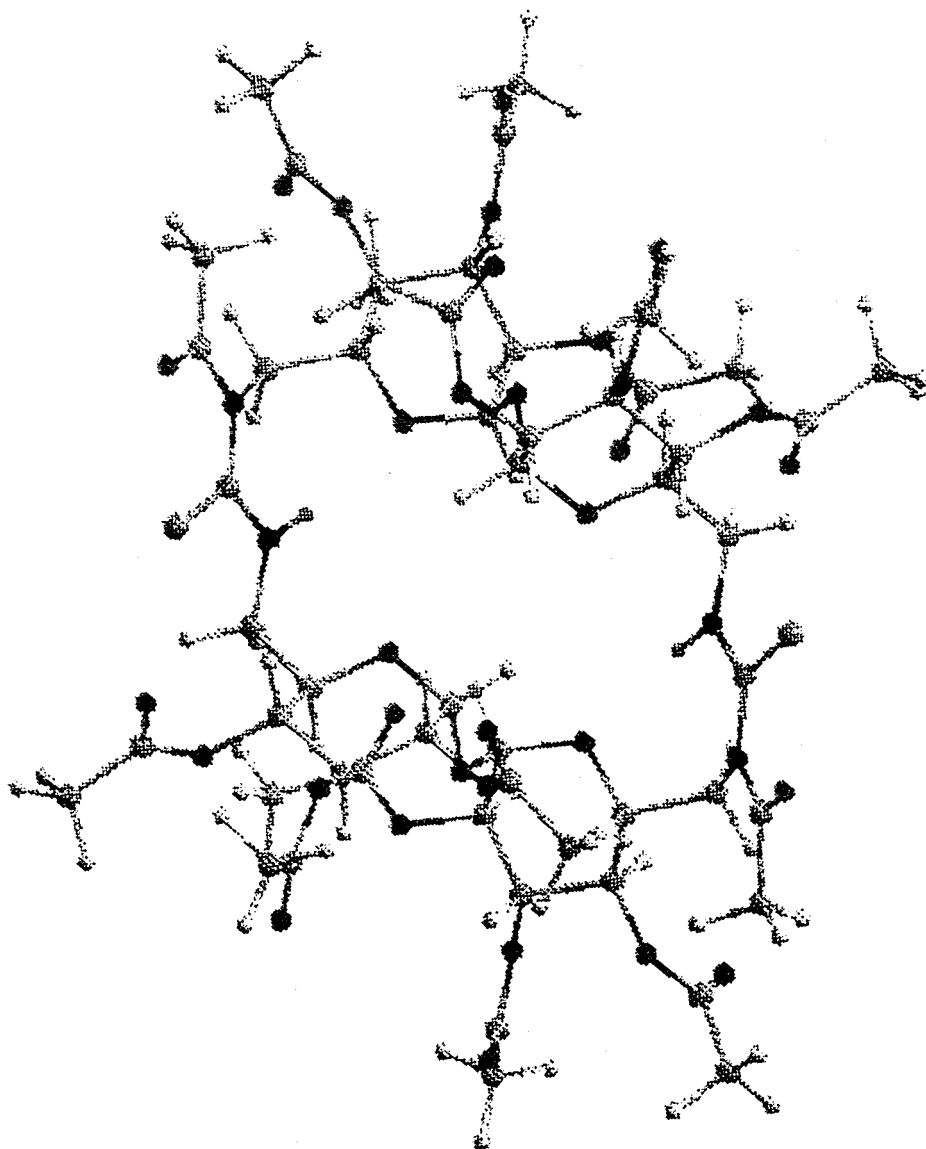


Figura XV. Vista del macrociclo 55 correspondiente a la conformación experimental determinada por ^1H RMN (gttg Z,E:E,Z).

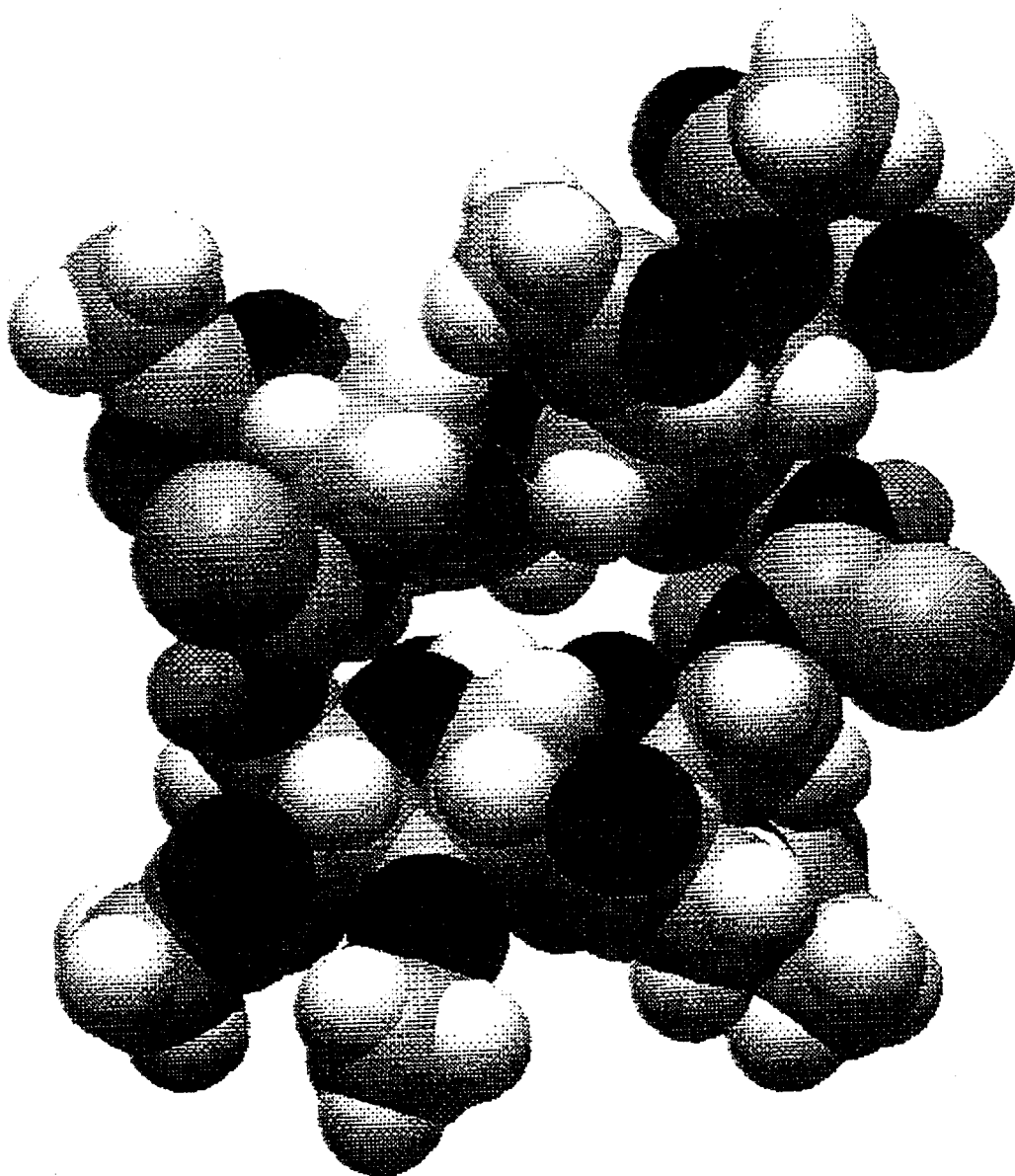


Figura XVI. Vista (CPK) del mínimo global calculado para el macrociclo 56 (gggg *Z,E:E,Z*).

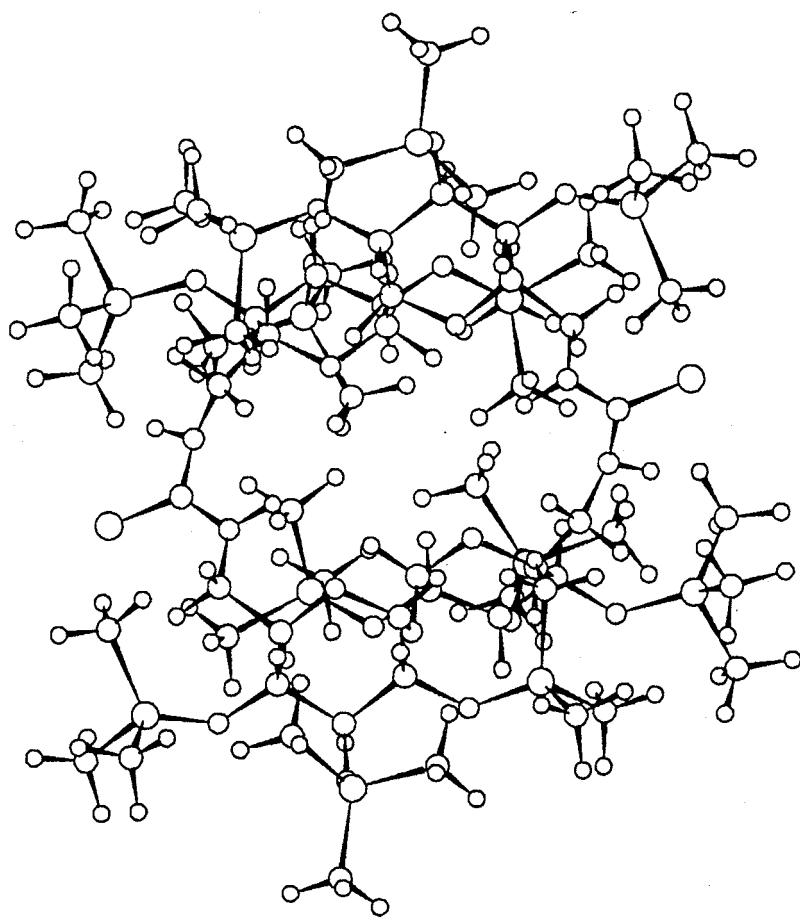


Figura XVII. Vista del mínimo global calculado para el macrociclo 57 (gttg Z,E:E,Z).

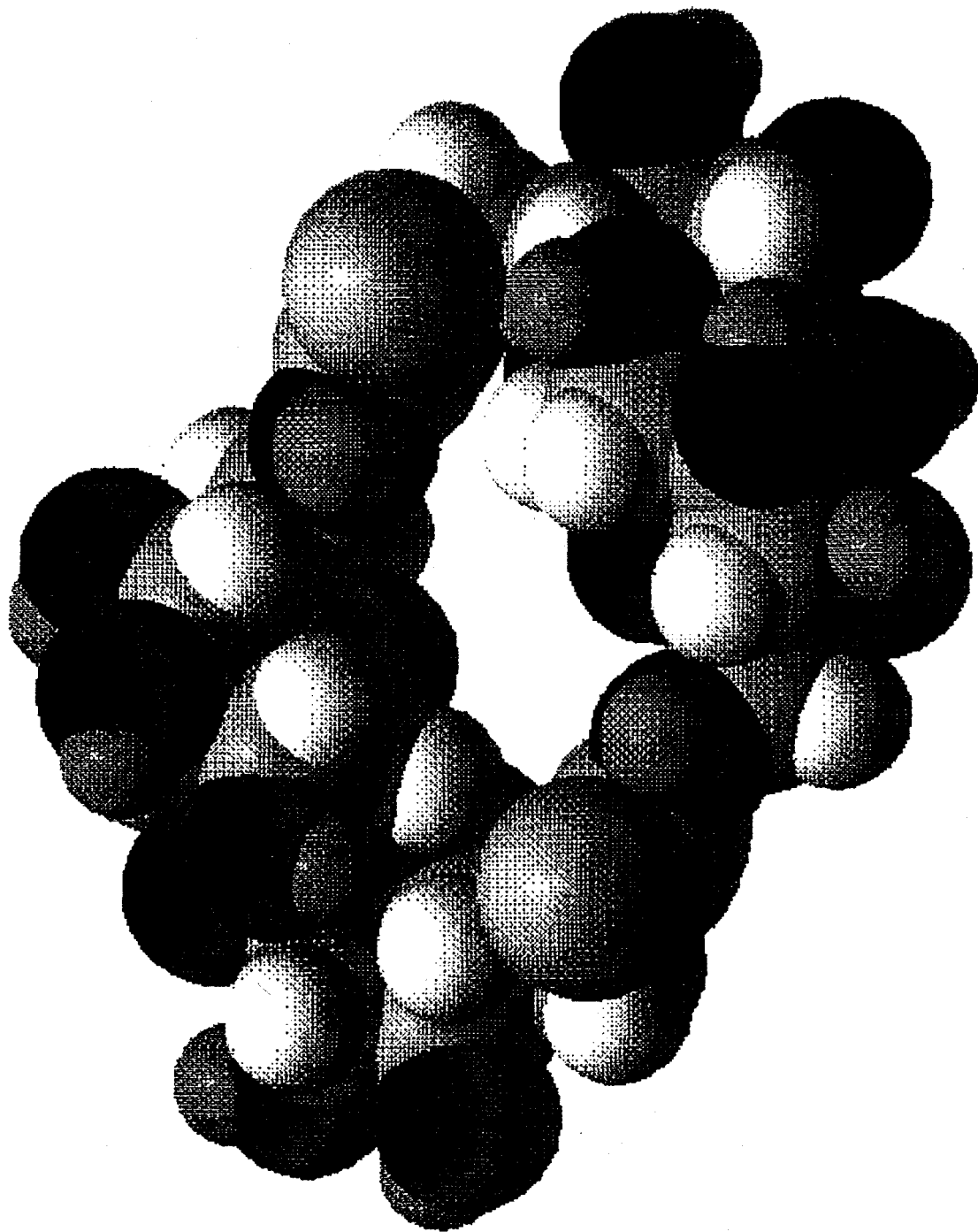


Figura XVIII. Vista (CPK) del mínimo global calculado para el macrociclo 58 (tggt Z,E:E,Z).

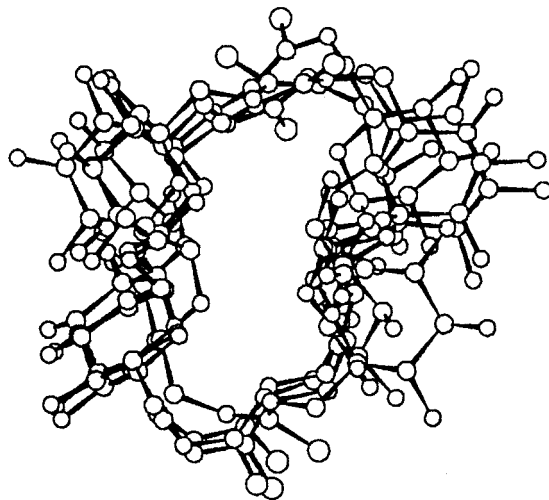


Figura XIX. Vista de las cuatro conformaciones superpuestas de menor energía para el macrociclo 58.

II.6. Influencia de la naturaleza de los grupos protectores en las propiedades conformacionales de 6-desoxi-6-tioureidoazúcares.

II.6.1. Introducción.

Los resultados discutidos en la sección anterior ponen de manifiesto una influencia decisiva de la naturaleza de los grupos protectores de los hidroxilos del azúcar en las propiedades conformacionales de pseudociclooligosacáridos que incorporan puentes de tiourea entre posiciones primarias de aldopiranosidos. Las diferencias observadas pueden ser consecuencia de efectos puramente estéricos, relacionados con el volumen de los sustituyentes y con la estructura macrocíclica, o pueden ser el resultado de interacciones específicas de estos grupos con los segmentos de tiourea. Con objeto de profundizar en este problema, hemos preparado una serie de 6-desoxi-6-tioureidoazúcares mono- y disacarídicos, estructuralmente relacionados con los ciclooligosacáridos mixtos α, α' -trehalosa—tiourea (Figura XX), y hemos realizado un estudio comparativo de las propiedades conformacionales de derivados per-*O*-acetilados y per-*O*-sililados.

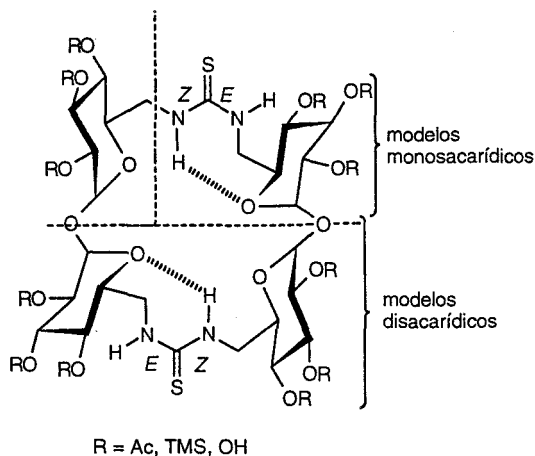
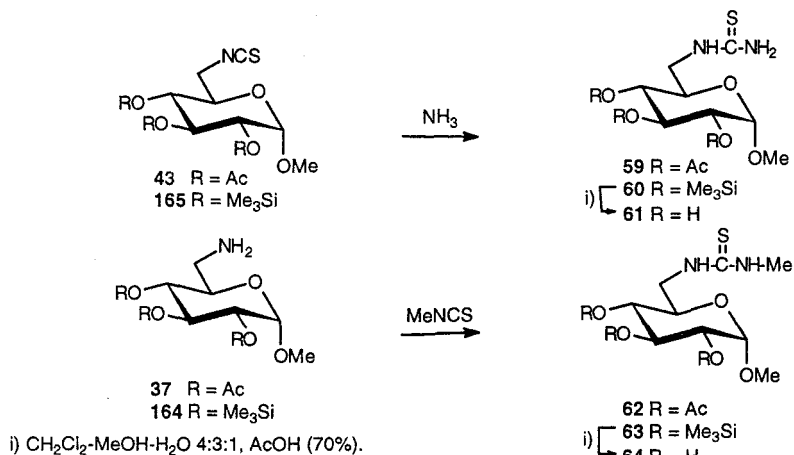


Figura XX. Macrociclos híbridos de α, α' -trehalosa-tiourea.

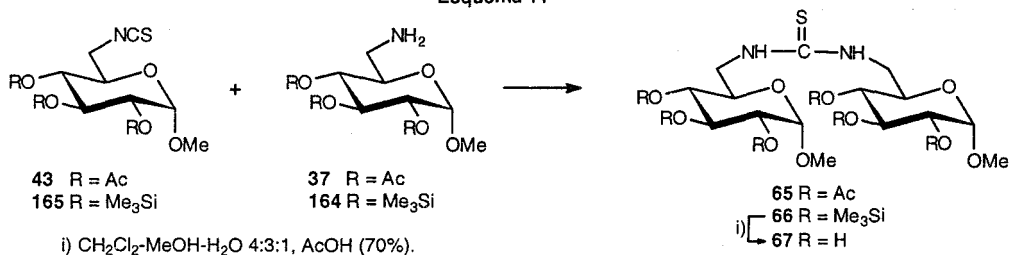
II.6.2. Resultados y discusión.

Los compuestos modelo monosacáridicos **59**, **60**, **62** y **63** se prepararon a partir de los metil 6-desoxi-6-isotiociana o- α -D-glucopiranosidos **43** y **165** o de los amino azúcares relacionados **37** y **164** por reacción en el primer caso con amoniaco y en el segundo con metil isotiocianato. El acoplamiento

del correspondiente aminoazúcar con el isotiocianato homólogo proporciona los tioureilenspseudodisacáridos **65** y **66** (Esquemas 11 y 12). Los rendimientos óptimos se obtuvieron utilizando piridina como disolvente.



Esquema 11



Esquema 12

La hidrólisis de los grupos silil éteres con ácido acético en los compuestos **60**, **63** y **66** proporciona los derivados libres **61**, **64** y **67** con excelentes rendimientos, confirmando la utilidad de los derivados sililados como precursores de tioureas de azúcares desprotegidos. Esta estrategia de síntesis ha sido recientemente aplicada por nosotros a la preparación de análogos de glicosil fosfatoazúcares en los que el grupo funcional fosfato diéster es reemplazado por un grupo tiourea¹³⁸.

Los espectros de ¹H y ¹³C RMN (Tablas 12-17, Figuras 25-28) de todos los 6-desoxi-6-tioureidoazúcares preparados **59-67**, registrados a temperatura ambiente, mostraron señales anchas características de la existencia de procesos de intercambio químico, que se afinan al aumentar la temperatura. Para los derivados *O*-protegidos fue posible realizar un estudio de RMN a baja temperatura en cloroformo-*d* y determinar las poblaciones de los diferentes rotámeros en el equilibrio conformacional (Tabla 18).

La atribución de las señales se llevó a cabo en base a comparaciones espectrales y efectos NOE. Como regla general, los protones situados sobre carbonos en disposición *Z* respecto al azufre tiocarbónico sufren un efecto de desapantallamiento en relación con el correspondiente isómero *E*. Los resultados indican, en todos los casos, que la sustitución de los grupos acetatos por grupos trimetilsilil éteres da lugar a un aumento significativo de la proporción del rotámero con configuración *E* en el enlace azúcarNH—C(=S) (Figura 25). También se observa un aumento importante en la población del rotámero *E,Z* al sustituir el grupo metilo en **62** o **63** por un segundo sustituyente metil α -D-glucopiranosid-6-il, llegando a ser esta conformación asimétrica (Figura XXI) la única detectable en disoluciones del derivado sililado **66** (Figuras 26 y 27), resultado que contrasta fuertemente con lo publicado para tioureas de aminoazúcares secundarios que existen exclusivamente en conformación *Z,Z*.

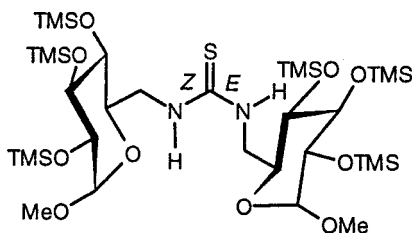


Figura XXI. Conformero *Z,E* del derivado sililado **66**.

Con objeto de evaluar la contribución que podría tener la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares en las propiedades conformacionales de esta familia de compuestos, se determinaron los coeficientes de temperatura de los desplazamientos químicos para los protones pseudoamídicos (NH y N'H) en los diferentes rotámeros (Tabla 19). Los valores son consistentes con una menor accesibilidad del protón N'H en disposición *anti* respecto al tiocarbonilo en comparación con el resto de protones de tiourea, análogamente a lo observado para tioureas macrocíclicas (Sección II.5.2.). A la vista de las estructuras, no cabe esperar que este efecto sea debido a razones de tipo estérico, por lo que este dato apoya fuertemente la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular en los rotámeros de configuración *E* (**59**, **60**) o *E,Z* (**62**, **63**, **65**, **66**) implicando al protón pro-*E* sobre *N'* (Figura XXI).

La formación de este puente de hidrógeno, cuya energía se ha estimado en ~ 2 Kcal·mol⁻¹ a partir de cálculos de barreras rotacionales alrededor de los enlaces NH—C(=S)⁴⁴, sería la causa fundamental de la estabilización observada para los rotámeros *E* en 6-desoxi-6-tioureidoazúcares, independientemente de la naturaleza de los grupos *O*-protectores. El aumento observado en la población de rotámero *E* al pasar de los peracetatos a los per-trimetilsilil éteres debe ser por tanto

consecuencia de una mayor disponibilidad del correspondiente protón N'H.

La participación del oxígeno hemiacetalico del anillo de piranosa (O-5) como aceptor en un puente de hidrógeno intramolecular de tipo pseudo giro γ se deduce de modelos moleculares y está apoyada por datos de ^1H RMN. Aunque debido al solapamiento de señales para diferentes rotámeros no pudieron determinarse, en general, los valores de $J_{5,6a}$ y $J_{5,6b}$ a baja temperatura, los datos obtenidos por nosotros¹³⁹ para metil 6-desoxi-6-tioureido- α -D-glicopiranosidos per-*O*-acetilados de configuración *D-mano* y *D-galacto* indicaron que los rotámeros *E* existen casi exclusivamente en la conformación *gauche-trans* (gt), estéricamente favorecida, alrededor del enlace C-5—C-6 (Figura XXII), y una situación análoga cabe esperar para los derivados de configuración *D-gluco*. Esta disposición sería fijada por un puente de hidrógeno N'H...O-5 (Figura XXII). Por el contrario los valores de las constantes de acoplamiento correspondientes para rotámeros *Z* fueron los esperados para equilibrios $gg \rightleftharpoons gt$ y $gg \rightleftharpoons gt \rightleftharpoons tg$ característicos de estructuras de hexopiranososa con disposición 4,5-*trans* y 4,5-*cis*, respectivamente¹³⁶.

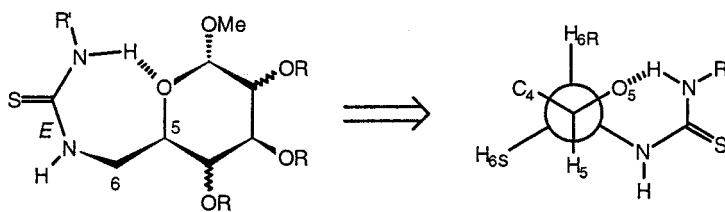


Figura XXII. Puente de hidrógeno intramolecular en el rotámero *E* de 6-desoxi-6-tioureido hexapiranosidos. Disposición *gauche-trans* (gt) en el enlace C₅-C₆.

Es interesante señalar que a temperaturas superiores a la de coalescencia, los valores de $J_{5,6a}$ y $J_{5,6b}$ para las tioureas sililadas **60**, **63** y **66** también corresponden a una conformación alternada gt para el enlace C-5—C-6. Como el valor observado en estas condiciones es un promedio de los valores de J para orientaciones *E* y *Z* en los enlaces NH—C(=S) esto supondría que la disposición gt es común para todos ellos en el caso de derivados sililados. La presencia del voluminoso grupo trimetilsililo sobre C-4 probablemente fuerza al sustituyente tioureido a situarse en disposición relativa *trans*. La formación del puente de hidrógeno N'H...O-5 que estabilizaría la configuración *E* que estaría entonces favorecida, al encontrarse el grupo tiourea (donador) y el oxígeno del anillo (aceptor) próximos en el espacio (Figura XXIII).

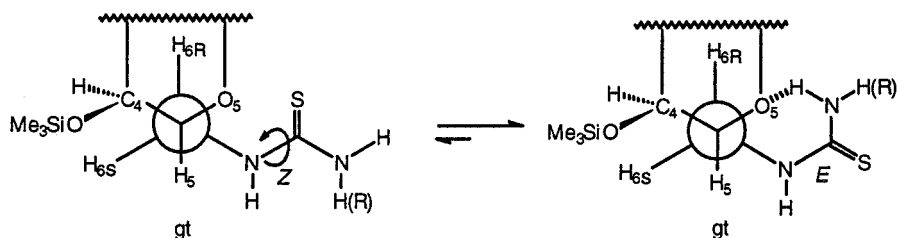


Figura XXIII. Equilibrio conformacional de los rotámeros *E/Z* en los derivados sililados **60**, **63** y **66**.

En conclusión, admitiendo que la proporción de rotámero azúcar $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})$ *E* se corresponde fundamentalmente con la existencia del puente de hidrógeno comentado (pseudogiro γ), las diferencias de población reflejadas en la *Tabla 18* pueden atribuirse, al menos en parte, a la predisposición espacial de los grupos donador y aceptor en los derivados sililados. Por otra parte, en el caso de los peracetatos, la posibilidades de competencia entre formación del puente de hidrógeno intramolecular $\text{N}'\text{H}\cdots\text{O}-5$ y puentes de hidrógeno intermoleculares son mayores, favoreciendo estos últimos los rotámeros *Z*. La alta proporción de conformeros *E,Z* en las tioureas pseudodisacáridicas **65** y **66** (75 y 100%, respectivamente) se corresponde con la posibilidad doble de estabilización por puente de hidrógeno intramolecular en un equilibrio degenerado (Figura XXIV).

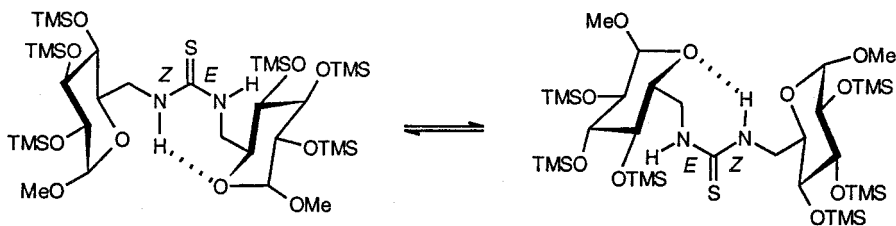


Figura XXIV. Equilibrio conformacional degenerado en el derivado sililado **66**.

El conjunto de estos resultados pone de manifiesto la posibilidad de manipular la estereoquímica de los enlaces $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})$ en tioureas de azúcares por simple modificación de la naturaleza de los grupos protectores, proporcionando una herramienta simple para modular las propiedades de complejación en receptores que incorporan estas estructuras. La estabilización del rotámero *E,Z* en *N,N'*-bis(6-desoxiglicopiranosid-6-il)tioureas explica también la alta eficacia de la reacción de macrociclización de derivados de la α,α' -trehalosa (ver Sección II.5.2.). Tras la formación de la primera unión de tiourea, la formación del puente de hidrógeno $\text{N}'\text{H}\cdots\text{O}-5$ preorganiza la

molécula acercando los extremos reactivos y favoreciendo la ciclación frente a la oligomerización (Figura XXV).

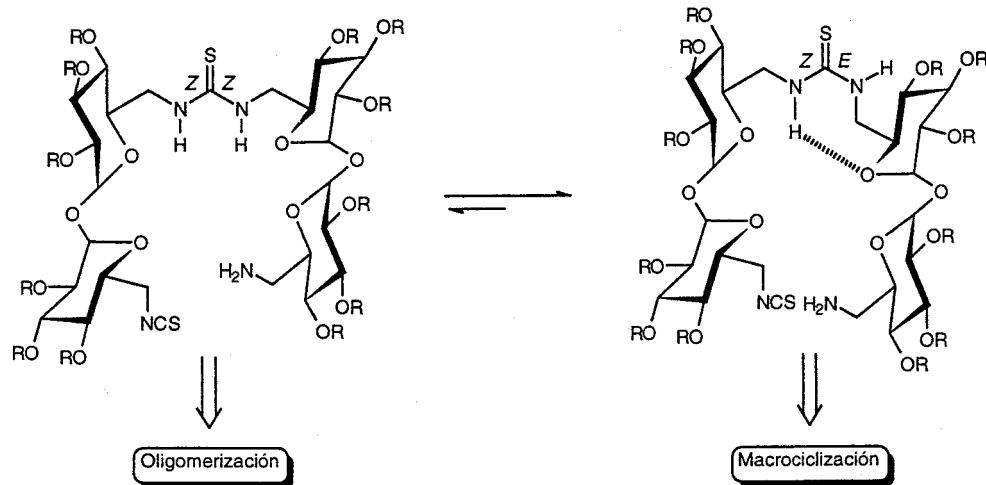


Figura XXV. Preorganización de tiouredotrehalosas inducida por la existencia de un puente de hidrógeno N'H...O-5.

Tabla 12. Datos de ^1H RMN (300 MHz) de los compuestos 59-61.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
59 ^{a,d}	4.92d	4.85dd	5.46t	4.93t	3.99ddd	<---3.71sa--->		3.6	9.9	9.9	9.9	2.8	5.2	--
59 ^{a,z}	4.94m	4.88dd	5.49t	5.01m	<--4.06m-->	3.84da		3.4	9.5	9.5	--	--	--	--
59 ^{a,e}	4.94m	4.85dd	5.54t	5.01m	<-----4.06-3.84m----->			3.5	10.0	10.0	--	--	--	--
60 ^{a,d}	4.60d	3.48dd	3.76t	3.30t	3.68td	<-3.40-3.20m>		3.6	8.5	8.5	8.5	2.5	8.5	--
60 ^{a,e}	4.58d	3.46dd	3.75t	3.26t	3.67ta	<-3.40-3.20m>		3.3	9.0	9.0	9.0	--	--	--
60 ^{a,z}	4.58d	3.46dd	3.75t	3.30m	3.67ta	4.24m	3.45m	3.3	9.0	9.0	--	--	--	--
61 ^{b,s}	4.53d	3.19sa	3.36m ^b	2.94td	3.36m	3.88dd	3.36m	3.6	9.7	9.7	9.7	0	--	12.1
61 ^{c,s}	4.66d	3.38dd	3.60m	3.17dd	3.60m	<---3.82m--->		3.5	8.8	8.8	8.3	--	--	--

^a En CDCl_3 , ^b En $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, ^c En D_2O , ^d A 313 K, ^e A 233 K, ^f A 248 K, ^g A 298 K, ^h Observado como un triplete a δ 3.38 tras adición de D_2O .

Tabla 13. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos 59-61.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
59 ^{a,c,e}	96.7	70.8	69.4	69.8	68.1	45.0
59 ^{b,c,g,E}	96.2	70.5	69.0	69.0	70.3	44.2
59 ^{b,c,g,Z}	96.1	70.5	68.6	69.7	67.5	44.6
60 ^{b,c,e}	99.9	73.8	74.6	73.6	71.0	47.5
60 ^{b,c,g,E}	98.9	72.6 ^h	73.6	72.3 ^h	72.9	45.5
60 ^{b,c,g,Z}	98.9	72.3 ⁱ	73.6	72.6 ⁱ	69.2	45.5
61 ^{b,d,f}	101.3	73.5	74.3	71.7	72.5	46.7

^a A 125.7 MHz, ^b A 75.5 MHz, ^c En CDCl_3 , ^d En CD_3OD , ^e A 313 K, ^f A 298 K, ^g A 233 K, ^{h,i} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Tabla 14. Datos de ¹H RMN de los compuestos 62-64.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)							Constantes de acoplamiento (J , Hz)						
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{6a,6b}$	
62 ^{a,d,f}	4.94d	4.83dd	5.48t	4.90t	3.98ddd	3.93ddd	3.59dt	3.7	9.8	9.8	9.8	2.7	5.9	14.5
62 ^{a,d,g} Z,E	4.96m	4.82m	5.48m	4.88m	3.98m	4.21m	3.71m	—	—	—	—	—	—	—
62 ^{a,d,g} Z,Z	4.96m	4.82m	5.48m	4.88m	4.00-3.7m	4.05m	4.00-3.7m	—	—	—	—	—	—	—
62 ^{a,d,g} E,Z	4.96m	4.82m	5.48m	4.88m	4.00-3.7m	4.05sa	4.00-3.7m	—	—	—	—	—	—	—
63 ^{a,d,f}	4.59d	3.47dd	3.72t	3.29t	3.65ddd	3.92dd	3.24dd	3.6	9.1	9.1	9.1	2.7	8.0	13.1
63 ^{a,c,g} Z,E	4.59d	3.48dd	3.73t	3.27m	3.20m	4.50m	3.20m	3.2	8.7	8.7	—	—	—	—
63 ^{a,c,g} E,Z	4.56d	3.47dd	3.69t	3.27m	3.20m	3.43dd	3.20m	3.2	8.7	8.7	—	0	—	13.9
63 ^{a,c,g} Z,Z						4.34m	3.20m							
64 ^{c,d,h}	5.51d	4.27dd	4.38t	4.03t	4.47ddd	4.58dd	4.37dd	3.7	9.7	9.7	9.7	2.6	6.7	13.7
64 ^{b,e,i}	5.54d	3.23dd	3.39t	2.98t	3.43m	3.80m	3.43m	3.7	9.1	9.1	9.1	—	—	—

^a En CDCl₃. ^b En Me₂SO-*d*₆. ^c En D₂O. ^d A 300 MHz. ^e A 500 MHz. ^f A 313 K. ^g A 233 K. ^h A 343 K. ⁱ A 323 K.

Tabla 15. Datos de ¹³C RMN de los compuestos 62-64.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
62 ^{a,c,f}	96.8	70.9	69.7	69.8	68.2	44.8
62 ^{a,c,g}	96.0	70.5	69.0	69.3	67.1	44.3
63 ^{a,c,f}	100.0	73.9	74.7	74.0	70.9	46.3
63 ^{b,c,g} E,Z	99.3	72.9	74.1 ^j	72.0	69.5	45.3
63 ^{b,c,g} Z,E	99.3	72.9	74.2 ^j	74.0	73.1	47.0
64 ^{a,d,h}	102.4	74.4	76.2	73.1	74.4	48.0
64 ^{b,e,i}	99.9	72.1	73.0	70.2	72.0	45.5

^a A 75.5 MHz. ^b A 125.7 MHz. ^c En CDCl₃. ^d En D₂O. ^e En Me₂SO-*d*₆. ^f A 313 K. ^g A 233 K. ^h A 343 K. ⁱ A 323 K. ^{jk} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Tabla 16. Datos de ¹H RMN de los compuestos 65-67.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
65 ^{a,c,e}	4.94d	4.79dd	5.47t	4.89t	4.00ddd	3.78ddd	3.50dt	3.6	9.7	9.7	9.7	2.7	5.8	14.8
65 ^{a,c,f} E,Z(E)	4.87m	4.71m	5.43m	5.01m	3.92m	3.57m	3.17m	—	—	—	—	—	—	—
65 ^{a,c,f} E,Z(Z)	4.87m	4.71m	5.43m	4.95m	4.15m	3.89m	3.71m	—	—	—	—	—	—	—
65 ^{a,c,f} Z,Z	4.87m	4.71m	5.43m	4.86m	4.03m	4.05m	3.91m	—	—	—	—	—	—	—
66 ^{a,c,e}	4.55d	3.43dd	3.72t	3.21t	3.64td	3.93sa	3.14ddd	3.5	9.0	9.0	9.0	2.3	9.0	13.2
66 ^{a,d,g} E,Z(E)	4.56d	3.36m	3.68t	3.06m	3.62t	3.43dd	3.06m	2.9	9.3	9.3	9.3	<1	9.3	14.4
66 ^{a,d,g} E,Z(Z)	4.50d	3.50dd	3.74t	3.25m	3.65m	3.27m	3.06m	2.6	9.3	9.3	9.3	—	—	14.4
67 ^{b,c,h}	5.61d	4.36dd	4.50t	4.14t	4.57ddd	4.70dd	4.48dd	3.9	9.3	9.3	9.3	2.5	6.3	14.0

^a En CDCl₃. ^b En D₂O. ^c A 300 MHz. ^d A 500 MHz. ^e A 323 K. ^f A 223 K. ^g A 233 K. ^h A 353 K.

Tabla 17. Datos de ¹³C RMN (75.5 MHz) de los compuestos 65-67.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
65 ^{a,c}	96.6	70.8	69.4	69.7	68.0	44.7
65 ^{a,e} E,Z(E)	95.8	70.3 ^f	68.8	68.8	69.5	44.2
65 ^{a,e} E,Z(Z)	96.2	70.3 ^f	68.8	69.3 ^g	66.7	44.0
65 ^{a,e} Z,Z	96.2	70.8	68.8	69.2 ^g	66.2	45.2
66 ^{a,d}	99.9	74.0	74.5	73.7	70.9	46.6
66 ^{a,e} (E)	98.9	73.2	73.8	73.0	72.8	45.9
66 ^{a,e} (Z)	99.8	73.2	73.8	74.2	69.7	48.0
67 ^{b,d}	99.9	71.9	73.5	71.7	70.8	45.6

^a En CDCl₃. ^b En D₂O. ^c A 313 K. ^d A 323 K. ^e A 233 K. ^{f,g} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Tabla 18. Proporciones de rotámeros en el equilibrio conformacional.

Comp.	Porcentaje de conformeros en equilibrio (%)		
	Z(Z,E)	E(E,Z)	Z,Z
59	64	36	
60	28	72	
62	54	21	25
63	43	51	6
64		75	25
65		100	0

Tabla 19. Coeficientes de temperatura para los protones de NH en el equilibrio conformacional.

Comp.	Coeficientes de temperatura ppm·T ⁻¹					
	Z(Z,E)		E(E,Z)		Z,Z	
	NH	N'H	NH	N'H	NH	N'H
59	0.008	0.012 (pro Z) 0.015 (pro E)	0.024	0.037 (pro Z) 0.005 (pro E)		
60	0.017		0.011	0.019 (pro Z) 0.003 (pro E)		
62	0.002	0.025	---	---	---	---
63	-0.001	0.019	0.006	0.003	---	---
64				0.050 (pro Z) 0.001 (pro E)		0.008
65				0.004 (pro E) 0.001 (pro Z)		---

**III. DERIVADOS TIOCARBAMICOS DE AMINOAZUCARES
SECUNDARIOS**

III. Derivados tiocarbámicos de aminoazúcares secundarios.

III.1. Antecedentes bibliográficos.

III.1.1. Tiocarbamatos cíclicos.

Los ejemplos recogidos en la literatura sobre tiocarbamatos cíclicos de aminoazúcares secundarios implican, en todos los casos, la participación de la posición anomérica en el cierre del anillo de 1,3-O,N-heterociclo, y pueden considerarse, formalmente, derivados de glicosilaminas. El procedimiento clásico de obtención consiste en el tratamiento de un azúcar reductor, aldosa o cetosa, con ácido tiocianico^{19,63,140}. La reacción puede transcurrir a través de diferentes formas tautoméricas para dar diferentes 1,2-(tiocarbamatos cíclicos), con la consiguiente pérdida de selectividad (Figura XXVI).

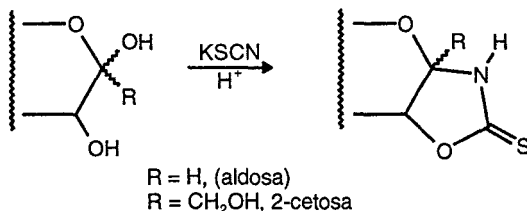


Figura XXVI. Formación de 1,2-(tiocarbamatos cíclicos) por reacción entre un azúcar reductor y ácido tiocianico.

La reacción transcurre probablemente a través de un glicosil isotiocianato intermedio que sufre el ataque nucleofílico de un hidroxilo vecino. Una reacción similar se ha observado⁸⁰ durante la reducción de un galactopiranosil isotiocianato selectivamente protegido con un grupo hidroxilo sobre C-4 (Figura XXVII).

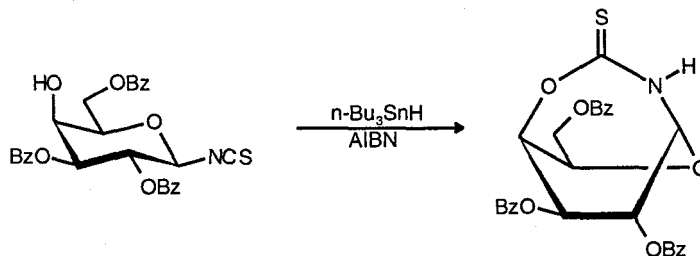


Figura XXVII. Formación de un 1,4-(tiocarbamato cíclico) a partir de 2,3,6-tri-O-benzoil-β-D-galactopiranosil isotiocianato.

Recientemente, Pintér y col.¹⁴¹ han publicado la transformación del 1,2-(tiocarbamato cíclico) derivado de la α -D-glucufuranosilamina en isoureas cíclicas por *S*-*p*-clorobencilación y posterior desplazamiento nucleofílico del grupo *p*-clorobencilo con morfolina. No hemos encontrado en cambio antecedentes sobre tiocarbamatos cíclicos en los que el átomo de nitrógeno se una a un carbono secundario diferente del anomérico.

III.1.2. Tioureas.

La preparación de tioureidoazúcares en los que el grupo tiourea se une a una posición secundaria del azúcar se remonta a los trabajos de Emil Fischer y ha sido objeto de varias revisiones bibliográficas^{19,40,142}. La elevada afinidad mutua de los grupos funcionales implicados en su síntesis, amina e isotiocianato, y el gran número de aplicaciones tanto sintéticas, especialmente en la preparación de derivados heterocíclicos, como biológicas, biomédicas o técnicas hacen que la química de las tioureas de azúcar continúen siendo un campo de investigación muy activo en nuestros días.

La mayoría de los trabajos publicados se limitan al caso de glicosiltioureas o 2-desoxi-2-tioureidoazúcares, obtenidos bien por reacción del correspondiente isotiocianato de azúcar con una amina o, recíprocamente, por reacción entre un amino azúcar y un isotiocianato.

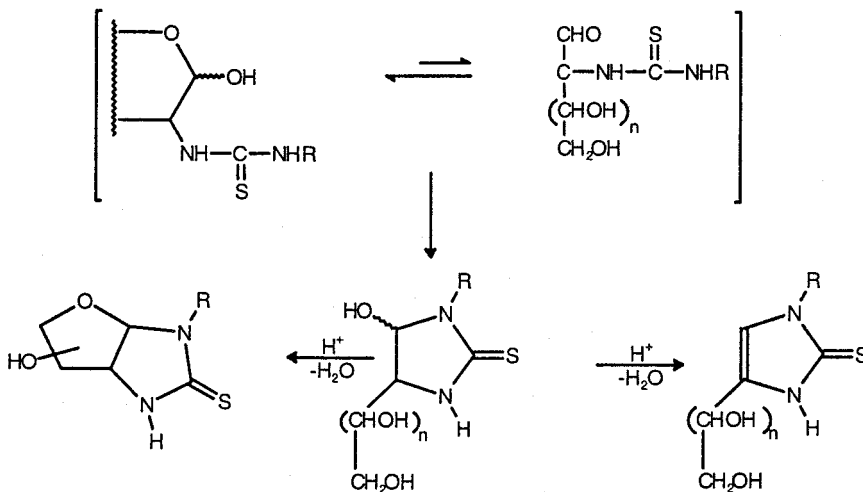


Figura XXVIII. Formación de derivados heterocíclicos a partir de 2-desoxi-2-tioureidoazúcares.

A diferencia de las glicosiltioureas, que son compuestos estables tanto en el caso de derivados

O-protegidos como libres, los 2-desoxi-2-tioureidoazúcares sólo son estables si la posición anomérica está bloqueada. En caso contrario tiene lugar una reacción espontánea de ciclación implicando el ataque nucleofílico de un átomo de nitrógeno al grupo carbonilo^{19,143}. Las imidazolidinas-2-tionas resultantes, que en algunos casos han sido aisladas^{53,144,145}, pueden sufrir posteriormente bien una ciclación intramolecular para dar compuestos bicíclicos en la forma furanosa del azúcar, o bien β -eliminación para dar imidazolina-2-tionas (Figura XXVIII).

Muy recientemente se ha descrito la preparación de algunos 4-desoxi-4-tioureidoazúcares-*O*-bencilados como intermedios en la síntesis de inhibidores de glicosidasas^{46,146}

III.2. Síntesis de 2-tioxotetrahydro-1,3-O,N-heterociclos enantiopuros a partir de carbohidratos. Obtención de oxazinas y oxazolidinas-2- tionas quirales en C-4 a partir de 3-desoxi-3-isotiocianato azúcares.

III.2.1. Introducción.

El desarrollo de auxiliares quirales efectivos para su uso en síntesis asimétrica o para la resolución de racémicos es un tema de gran importancia en química orgánica. El principal método de acceso a tales compuestos enantioméricamente puros se basa en la modificación química de sustancias quirales de origen natural, la fuente de quiralidad³.

Entre los productos naturales quirales, los carbohidratos ofrecen muchas ventajas interesantes para su uso en síntesis orgánica. Por una parte, son compuestos asequibles y baratos con numerosos grupos funcionales y centros estereogénicos. Por otra, debido a su rigidez conformacional pueden experimentar reacciones con una alta estereoselectividad⁴. La principal dificultad para su uso como auxiliares quirales estriba en organizar la información quiral que contienen de manera que sea explotable en procesos de estereodiferenciación. En este sentido, una estrategia prometedora es la construcción de un anillo de 2-oxooxazolidina o tetrahidrooxazina sobre un monosacárido convenientemente funcionalizado, combinando de esta manera las características de los 2-oxotetrahydro-1,3-O,N-heterociclos como auxiliares quirales efectivos y la capacidad de complejación de los carbohidratos^{28,29,30}. Algunos ejemplos de inducción asimétrica utilizando este nuevo tipo de auxiliares quirales efectivos han sido publicados recientemente^{4,147,148,149,150}. No hemos encontrado en cambio antecedentes sobre el uso de sus análogos tiocarbonílicos, a pesar de que la utilización de las tionas como auxiliares quirales presenta algunas ventajas en comparación con los derivados oxigenados^{31,32}.

Trabajos anteriores mostraron que los desoxiisotiocianatoazúcares primarios experimentan ciclación espontánea o inducida por bases para dar oxazolidina o tetrahidrooxazina-2- tionas quirales en C-5 de forma completamente regioselectiva^{21,22,81}. Los hidroxiiisotiocianatos precursores pueden aislarse siempre y cuando la posición anomérica esté bloqueada, lo que permite la funcionalización de azúcares no reductores de gran interés biológico y económico como son la sacarosa, la trehalosa o las ciclodextrinas (ver Sección II.3.)¹⁵¹.

Con objeto de extender esta estrategia de síntesis a la preparación de 2-tioxotetrahydro-1,3-O,N-heterociclos quirales en C-4 enantioméricamente puros, hemos abordado en esta Tesis el estudio de la reactividad de un grupo isotiocianato sobre una posición secundaria en una molécula de azúcar en función de la configuración relativa de los diferentes grupos hidroxilos. No hay ejemplos en la literatura sobre desoxiisotiocianatos de azúcares desprotegidos en los que el grupo NCS esté situado

en un carbono secundario diferente del anomérico. Aunque se han descrito algunos 2-desoxi-2-isotiocianato azúcares per-*O*-acetilados^{152,153,154}, la alta reactividad del grupo NCS frente a bases, impide la saponificación de los grupos ésteres³⁶. Por el contrario, los grupos isotiocianatos son estables en las condiciones ácidas de desacetilación, lo que proporciona una vía de acceso conveniente a hidroxiiotiocianatos desprotegidos, precursores de 1,3-O,N-heterociclos, que hemos examinado (Figura XXIX)^{21,22,81}.

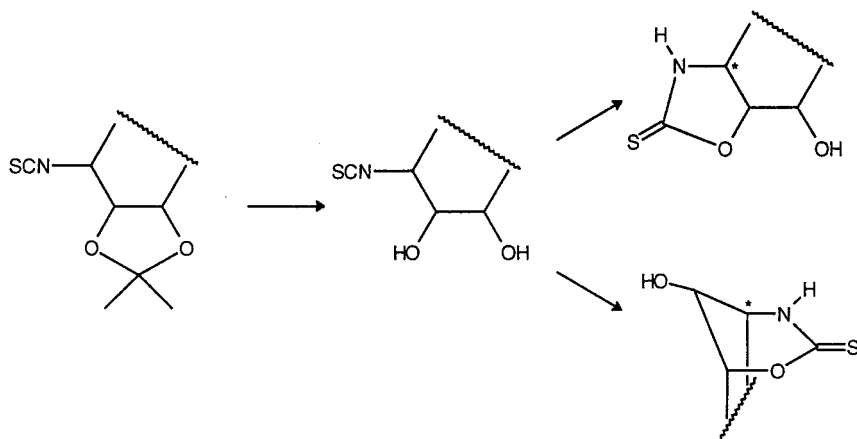


Figura XXIX. Formación de tioxotetrahidro-1,3-O,N-heterociclos quirales en C-4 a partir de isotiocianatos de azúcares acetilados.

Puesto que los isotiocianatos se obtienen por isotiocianación de las correspondientes aminas, hemos investigado también la transformación directa de los azúcares precursores en los heterociclos objetivo. Se describen también en este capítulo la síntesis de los intermedios clave, los mecanismos implicados, y el alcance y limitaciones de esta metodología. Se incluye así mismo un estudio conformacional de los heterociclos finales.

III.2.2. Resultados y discusión.

Como isotiocianatos intermedios se han sintetizado las 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-hexofuranosas de configuraciones *D*-gluco (68), *D*-alo (69) y *D*-galacto (70) (Tablas 20 y 21, 24 y 25, y 26 y 27, respectivamente, ver Figuras 29 y 30), asequibles a partir de la 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén- α -D-glucofuranosa comercial mediante procedimientos descritos en la literatura (ver

Sustancias de Partida, Sección IV.2.2.9.). La reducción de Staudinger⁹² de los 3-desoxi-3-azido derivados **166**, **169** y **172** para dar los correspondientes hidroclocluros de amina **168**, **171** y **174** a través de las trifenilfosfinimas intermedias **167**, **170** y **174** (ver Sección IV.2.2.9.) resultó ventajosa en comparación con el método de hidrogenación catalítica, si bien la etapa de hidrólisis requiere condiciones básicas más rigurosas que en el caso de fosfinimas sobre posiciones primarias^{22,89,155}.

La ciclación intramolecular de las 3-desoxi-3-isotiocianato hexosas desprotegidas puede producirse a partir de cualquiera de las formas tautoméricas furanosa (I), de cadena abierta(II) o piranosa (III) (Figura XXX).

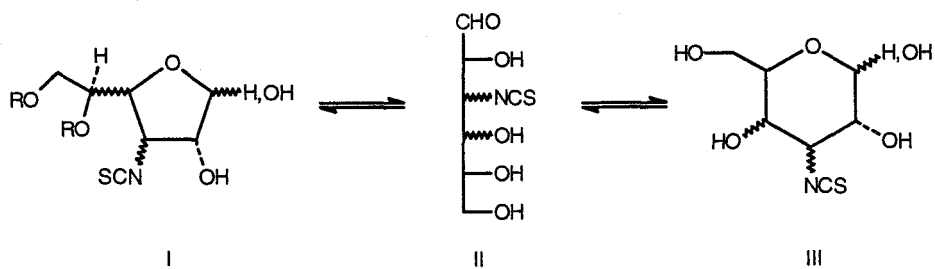


Figura XXX. Estereoestructuras: I, aldohexofuranosa; II, *aldehído*-hexosa; III, aldohexopiranososa.

Cuál de estas formas tautoméricas y cuál de los diferentes grupos funcionales presentes en la molécula intervienen en el proceso de ciclación depende en gran medida de la configuración del monosacárido de partida y de las condiciones de reacción. Hemos abordado este problema examinando para cada una de las configuraciones consideradas los siguientes casos: desprotección selectiva del grupo 5,6-*O*-isopropilideno en los compuestos **68-70**, desprotección simultánea de ambos grupos acetales y reacción directa de los 3-amino-3-desoxi azúcares totalmente desprotegidos con tiofosgeno.

A) Síntesis de 2-tioxotetrahidro-1,3-oxazinas C-4 quirales a partir de *gluco*-isotiocyanatos.

La desprotección selectiva del grupo 5,6-*O*-isopropilideno de **68** se llevó a cabo por tratamiento con ácido trifluoroacético acuoso al 90% a 0 °C, manteniéndose la forma de furanosa fijada mediante el grupo 1,2-*O*-acetal. El espectro de IR de la mezcla de reacción muestra una banda de absorción intensa a $\sim 2100\text{ cm}^{-1}$ para **175** (ν_{NCS}) y una banda aguda a $\sim 1560\text{ cm}^{-1}$ para el grupo tiocarbamato de **72** (δ_{NH}). Intentos de aislar el isotiocianato **175** puro resultaron infructuosos, observándose su evolución espontánea al tiocarbamato cíclico **72** durante la purificación cromatográfica. Para su caracterización, **175** se transformó en el correspondiente diacetato **71** por

acetilación convencional de la mezcla de reacción. Cuando la reacción de desprotección de **68** se realiza a temperatura ambiente se obtiene **72** como único producto de reacción (Esquema 13).

La ciclación espontánea del grupo NCS de **175** implicando el hidroxilo en posición γ (OH-5) contrasta con lo observado previamente para 6-desoxi-6-isotiocianatoaldopiranosidos²². Estos últimos son compuestos estables que únicamente evolucionan a los correspondientes 6,4-tiocarbamatos cíclicos, con estructura tipo *cis*- o *trans*-decalina, en presencia de catalizadores básicos. El comportamiento diferente del isotiocianato furánico **175** indica una menor energía de activación para la ciclación en comparación con los derivados piránicos, lo que debe atribuirse a requisitos estereoelectrónicos de los correspondientes estados de transición. Con objeto de permitir una deslocalización máxima de la carga, el anillo de oxazina debe adoptar en el estado de transición una conformación con la región C-6—O-1—C(=S)—N-3—C-4 en el mismo plano (Figura XXXI).

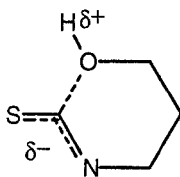


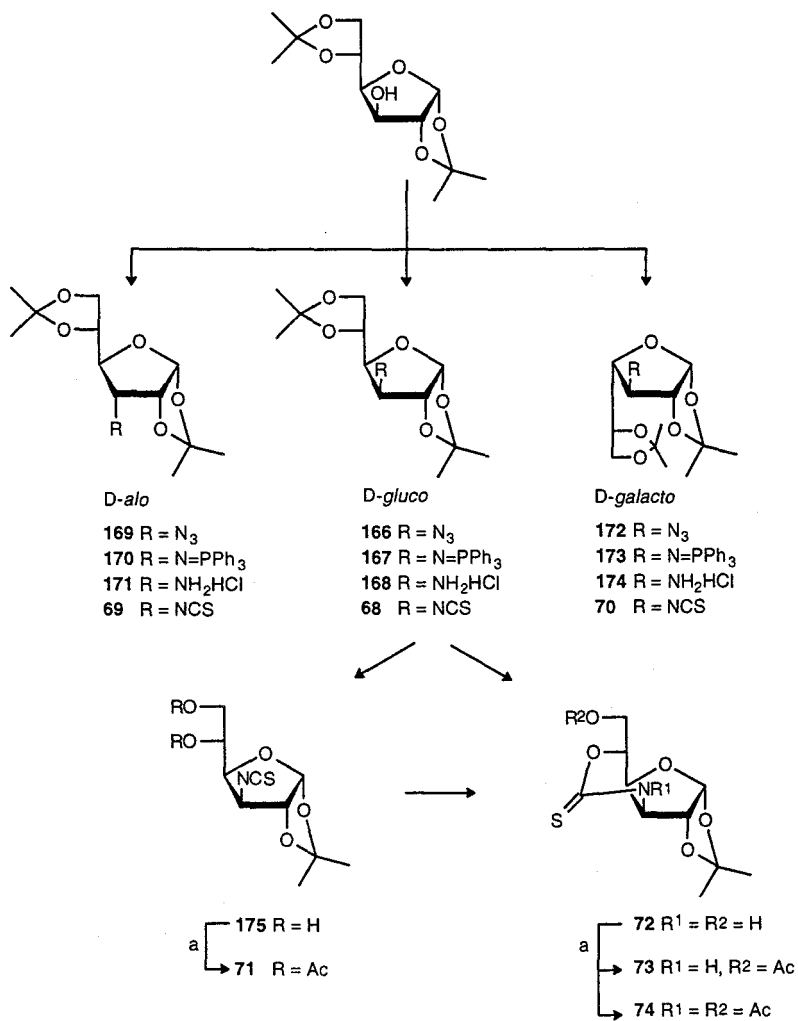
Figura XXXI. Deslocalización de carga del estado de transición para la formación del anillo de oxazina-2-tiona.

En el caso de los 1,3-*O,N*-heterociclos fusionados con anillos de piranosa, este requerimiento estructural precisa la distorsión de la conformación de silla de la piranosa, una situación energéticamente desfavorable. La mayor flexibilidad del anillo de furanosa de **175** facilita esta disposición de planaridad lo que tiene como consecuencia una mayor velocidad de ciclación.

La acetilación del grupo NH en la tetrahidroxazina **72** es significativamente más lenta que la del sustituyente hidroximetilo. En consecuencia, tanto el derivado selectivamente *O*-acetilado **73** como el *O,N*-diacetilo **74** pueden obtenerse modificando las condiciones de acetilación (Esquema 13, Sección IV.3.5.).

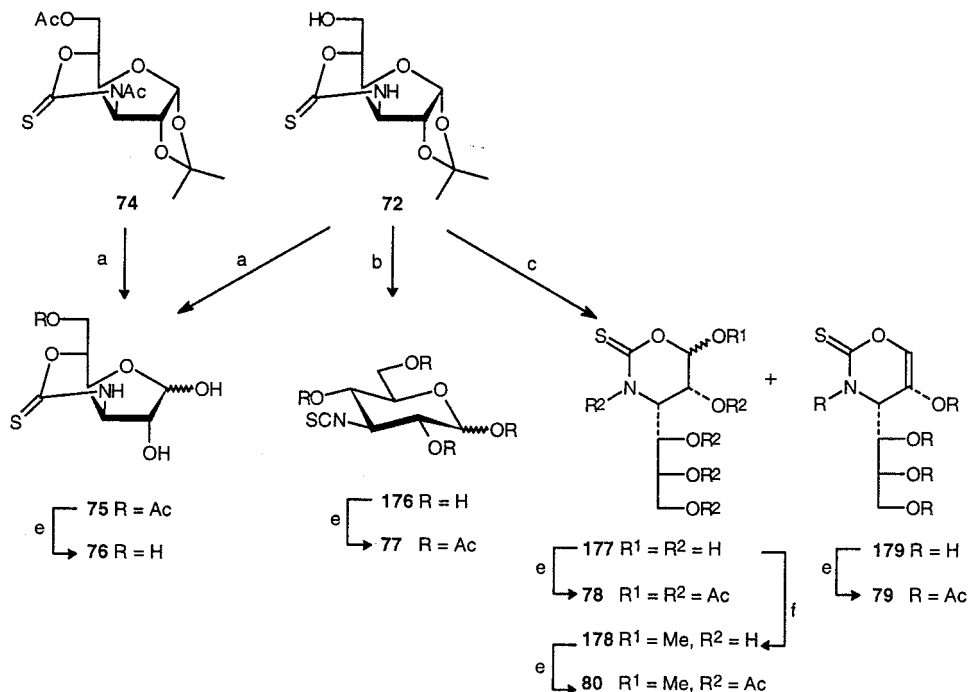
Los 1,3-*O,N*-heterociclos son compuestos con gran variedad de aplicaciones sintéticas y farmacológicas^{37,156,157,158,159}. Por ello, hemos considerado interesante abordar en este estudio tanto la desprotección selectiva de los diferentes grupos funcionales de la tetrahidroxazina **74** como la preparación de derivados solubles en agua. La eliminación del grupo 1,2-*O*-isopropilideno en los compuestos **68**, **72** y **74** requiere unas condiciones de reacción más rigurosas que para el grupo 5,6-*O*-isopropilideno, y el resultado de la reacción depende de factores como la relación ácido trifluoroacético-agua, la temperatura y el tiempo de reacción. El tratamiento de **74** con ácido

trifluoroacético acuoso al 90% a 40 °C durante 8 h provoca simultáneamente la hidrólisis del grupo isopropilideno y la *N*-desacetilación para dar **75**, que por desacetilación catalítica con metóxido sódico proporciona la tetrahidrooxazina-2-tiona bicíclica **76** totalmente desprotegida. El compuesto **76** puede obtenerse también directamente a partir de **72** utilizando las condiciones ácidas comentadas anteriormente (Esquema 14).



Esquema 13

Quando la desprotección de **72** se efectúa a 50 °C con ácido trifluoroacético acuoso al 50% se produce la apertura de la tetrahidrooxazina (\rightarrow **176**), como se observa en el espectro de IR de la mezcla de reacción (ν_{NCS} a $\sim 2100 \text{ cm}^{-1}$). La acetilación de la mezcla permitió aislar el correspondiente tetraacetato **77** como un par de anómeros α - y β -pirano. Tiempos de reacción más largos conducen a un nuevo reordenamiento para dar finalmente la 5,6-dihidroxi-4-(*D-eritro*-tritol-1-il)-2-tioxotetrahidro-1,3-oxazina **177** junto con una pequeña proporción de la dihidrooxazina **178** (Esquema 14). Un resultado similar se obtuvo cuando los grupos acetales se eliminaron simultáneamente en el isotiocianato **68**.



(a) 90% TFA-H₂O, 40 °C, 8 h. (b) 50% TFA-H₂O, 50 °C, 4 h. (c) 50% TFA-H₂O, 50 °C, 12 h. (d) NaMeO.
 (e) Ac₂O-Piridina. (f) MeOH-H⁺.

Esquema 14

La transformación de **68** y **72** en el derivado *D-gluco* de cadena abierta **177** puede explicarse asumiendo que el grupo -NCS del intermedio totalmente desprotegido **176** experimenta un ataque nucleofílico por parte del grupo carbonilo situado en posición γ y en la forma abierta (Figura XXXII).

La transformación **175-72-76** representa una autoprotección del grupo isotiocianato de la que no hemos encontrado antecedentes

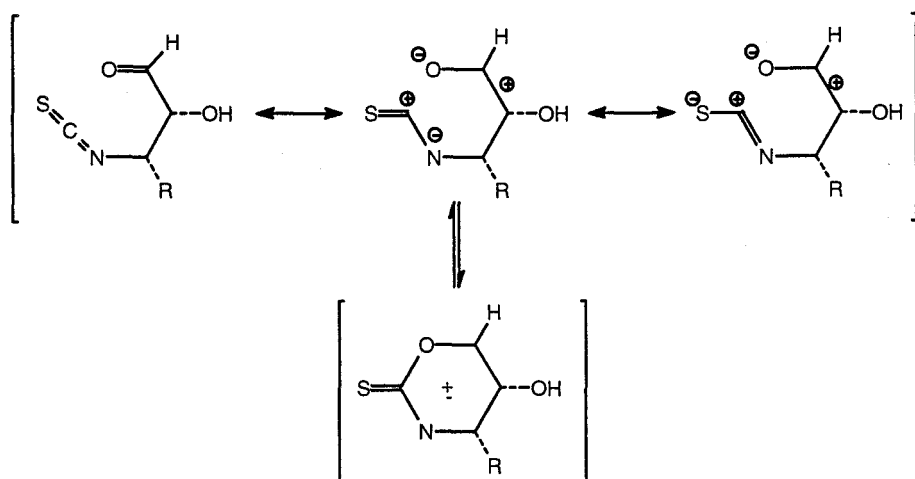


Figura XXXII. Formación de heterociclos mesoiónicos a partir de γ -oxoisotiocyanatos.

Existen algunos antecedentes sobre reacciones análogas para dar heterociclos mesoiónicos de 5 miembros¹⁶⁰. No hemos encontrado en cambio ejemplos de ciclaciones intramoleculares de 3-oxo isotiocyanatos que no impliquen la reducción previa del grupo carbonilo¹⁶¹.

La estructura de tiocarbamato cíclico de seis miembros para los compuestos **72-74** se confirmó por sus espectros de ^1H y ^{13}C RMN (Tablas 20 y 21, Sección IV.3.5., ver Figuras 31 y 32)[§]. El desplazamiento químico de C-5 concuerda con los valores descritos¹⁶² para otros derivados de α -*D*-glucofuranosa con un grupo 3,5-*O*-isopropilideno, mientras que la resonancia de C-3 sufre un marcado

[§] Para una mayor claridad de presentación, en las tablas no se han utilizado los números correspondientes a la nomenclatura de compuestos heterocíclicos (ver Sección IV.3.5.) en la notación de los átomos para los datos de RMN. En su lugar se ha mantenido la numeración de los compuestos de partida.

desapantallamiento de acuerdo con la existencia de un puente de tiocarbamato C-3—C(=S)NH—O-5. La señal a 184.2-186.9 ppm confirma la existencia de un grupo tiocarbonilo^{21,22,81,150}. El fuerte desapantallamiento observado para las resonancias de H-6a,6b de **73-75** en comparación con los derivados parcialmente protegidos **72** o **76** es consistente con la acetilación del hidroxilo primario, descartando una posible estructura isómera de tiocarbamato cíclico de siete miembros.

Los heterociclos que contienen un grupo potencial de amidina [NHC(=X)Y ↔ NH⁺=C(X⁻)Y] tienden a adoptar una disposición próxima a la planaridad^{31,163} que en el caso de los derivados cíclicos de seis miembros **72-76** correspondería a las conformaciones de silla aplanada (flattened-chair) A o B (Figura XXXIII). El valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ (0-5.2 Hz), característica de una disposición *gauche*^{164,165} entre los protones H-4 y H-5, indica que la conformación A es predominante para los derivados de tetrahidroxiazina-2-tiona **72-76** en solución en dimetilsulfóxido-*d*₆, metanol-*d*₄ o cloroformo-*d*, descartando una contribución significativa del conformero B con H-4 y H-5 en disposición *anti*.

Los compuestos **177** y **178** se aislaron como los correspondientes peracetatos **78** y **79**. La presencia de seis y cinco señales de acetilo, respectivamente, en los espectros de ¹H RMN confirma la forma abierta del azúcar. Los valores de las resonancias de H-6 y C-6 (H-1 y C-1 en el esqueleto carbonado del azúcar precursor) en los espectros de ¹H y ¹³C RMN (Tablas 22 y 23) y la ausencia de señales para un grupo aldehído indican la participación de la posición anomérica en la formación del anillo de tetrahidroxiazina o dihidroxiazina. El fuerte desapantallamiento para las resonancias de los carbonos C-5 y C-6 de **79** con respecto a los de **78** confirma la estructura de dihidroxiazina para **79**.

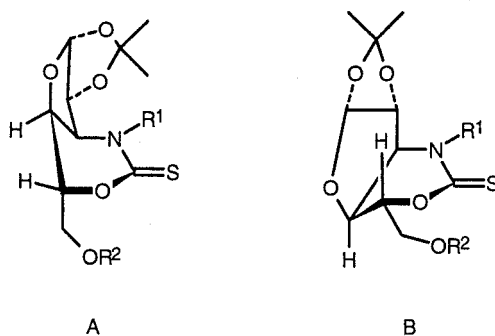


Figura XXXIII. Posibles conformaciones de silla aplanada para el anillo de tetrahidroxiazina de **72-76**.

Es interesante destacar que la acetilación de **177** conduce a un único diastereómero de los dos posibles sobre la posición hemiacetálica (**-78**). La asignación de la configuración en base a las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ (Tabla 22) es problemática, ya que cada diastereómero, $6R$ y $6S$, puede existir en dos conformaciones de silla aplanada (Figura XXXIV, conformaciones C, D y E, F, respectivamente). El conformero C con los protones H-5 y H-6 en disposición *anti* puede descartarse a la vista del bajo valor de $J_{5,6}$. De los conformeros restantes, sólo $(6R)$ -D y $(6S)$ -E cumplen el efecto anomérico, pero el último presentaría una interacción 1,3-paralela desestabilizante. Por lo tanto, se asignó tentativamente la configuración $6R$ al compuesto **78**.

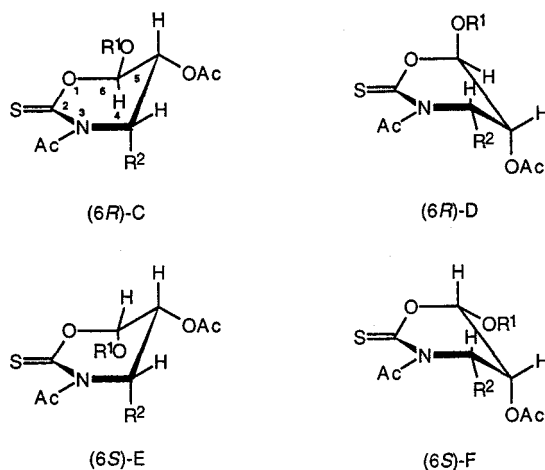


Figura XXXIV. Posibles conformaciones de silla aplanada para el anillo de tetrahidrooxazina de **78** y **80**.

Con objeto de confirmar esta hipótesis se prepararon los correspondientes derivados $(6R)$ -y $(6S)$ -6-metoxi de **179** por tratamiento ácido de **177** en MeOH, aislándose como un par de diastereómeros (**80**) tras acetilación convencional (Esquema 14). Uno de ellos mostró un espectro de ^1H RMN (Tabla 22, Figura 33) muy similar al espectro de **79**. La forma de la señal de H-5 (dd) con valores de las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ diferentes es particularmente significativa. La misma señal se observa como un triplete en el epímero en C-6, indicando que la disposición relativa de H-4 con H-5 y H-5 con H-6 es idéntica. Este resultado concuerda con la configuración $6S$ en cualquiera de las conformaciones E o F, y apoya por tanto la configuración $6R$ para **179** en la conformación D. La

ausencia de NOE¹²⁶ entre los protones H-4 y H-6 en el espectro del compuesto (6*S*)-**80** indica que la conformación E es la mayoritaria en CHCl₃.

Tabla 20. Datos de ¹H RMN de los compuestos **68** y **71-77**.

comp.	Desplazamientos químicos (δ, ppm)						Constantes de acoplamiento (J, Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}
68 ^{a,c}	5.94d	7.41d	4.22dd	4.05dd	4.23ddd	4.16dd	4.00dd	3.6	0	3.1	8.7	6.1	4.6	8.7
71 ^{a,d}	5.98d	4.73d	4.18d	4.37d	5.18ddd	4.64dd	4.17dd	3.6	0	3.1	9.0	2.5	4.4	12.5
72 ^{b,c}	5.88d	4.62d	3.79d	4.46d	4.52dd	3.64dd	3.60dd	3.8	0	3.9	0	4.5	3.6	12.0
73 ^{a,d}	5.96d	4.72d	4.53d	3.93d	4.90dd	4.45dd	4.25dd	3.6	0	4.0	0	4.5	4.2	12.4
74 ^{a,d}	5.91d	4.70d	4.62d	4.81dd	4.84ddd	4.43dd	4.22dd	3.7	0	6.2	2.0	6.2	4.1	12.6
β- 75 ^{c,d,f}	5.30d	4.07t	3.87dd	4.47dd	4.25m	4.47dd	4.42dd	4.0	4.0	5.4	4.1	—	2.2	13.0
α- 75 ^{c,d,f}	5.21d	4.07dd	3.75dd	4.56dd	4.69dt	4.43dd	4.27dd	0.7	1.7	6.3	4.0	4.0	5.3	12.4
β- 76 ^{c,d,f}	5.30d	4.05t	3.85dd	4.51dd	4.24m	3.83dd	3.72dd	4.0	4.0	6.0	5.2	3.2	4.2	12.1
α- 76 ^{c,d,f}	5.19d	4.05bs	3.72dd	4.57dd	4.49dt	3.82dd	3.75dd	0.6	1.6	6.0	4.0	4.0	8.1	11.8
β- 77 ^{a,d,f}	6.30d	5.07dd	4.35t	5.18t	4.80ddd	4.23dd	4.10dd	3.5	10.5	10.5	10.5	4.5	2.4	12.4
α- 77 ^{a,d,f}	5.64d	5.07dd	4.35t	5.18t	4.80ddd	4.23dd	4.10dd	8.2	10.5	10.5	10.5	4.5	2.4	12.4

^a En CDCl₃. ^b En Me₂SO-*d*₆. ^c En CD₃OD. ^d A 300 MHz. ^e A 500 MHz. ^f La configuración anomérica (β o α) está referida a la serie L.

Tabla 21. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos 68 y 71-77.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
68 ^{a,c}	104.8	84.2	62.5	80.2	72.9	67.3
71 ^{a,d}	104.9	84.5	62.6	77.9	69.4	62.8
72 ^{b,f}	103.5	83.4	56.2	78.4	70.4	60.6
73 ^{a,d}	104.1	83.7	57.0	75.7	70.4	62.5
74 ^{a,f}	104.3	85.3	60.9	77.4	73.6	61.9
α -75 ^{c,f,g}	104.7	81.8	59.8	73.1	78.6	63.6
β -75 ^{c,f,g}	97.4	77.4	59.5	69.1	78.2	63.4
α -76 ^{c,f,g}	104.7	81.4	59.7	73.0	81.8	61.9
β -76 ^{c,f,g}	97.4	77.4	59.6	69.2	81.9	61.6
α -77 ^{a,c,g}	88.2	69.2	57.5	67.4	69.7	61.1
β -77 ^{a,c,g}	91.4	69.7	57.5	67.5	73.1	60.7

^a En CDCl_3 . ^b En $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. ^c En CD_3OD . ^d A 50.3 MHz. ^e A 75.5 MHz. ^f A 125.7 MHz. ^g La configuración anomérica (β o α) está referida a la serie L.

Tabla 22. Datos de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) para los compuestos 78-80.

comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)							Constantes de acoplamiento (J , Hz)						
	H-4	H-5	H-6	H-1'	H-2'	H-3'a	H-3'b	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{4,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2,3a}$	$J_{2,3b}$	$J_{3a,3b}$
78	5.12dd	4.81dd	6.87d	5.45dd	4.96ddd	4.33dd	4.20dd	1.8	3.4	2.6	8.7	2.6	3.7	12.7
79	5.31d	—	7.41s	4.81dd	5.20c	4.46dd	4.16dd	—	—	2.9	4.5	4.5	4.5	12.5
(6S)-80	5.18dd	4.74t	5.88d	5.46dd	4.98dt	4.32dd	4.18dd	2.7	2.7	1.9	4.0	2.6	2.7	12.7
(6R)-80	5.14dd	4.61dd	4.78d	5.43dd	5.00dt	4.32dd	4.23dd	1.8	3.7	2.8	3.5	2.6	2.7	12.7

Tabla 23. Datos de ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) de los compuestos **78-80**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'
78	57.6	78.7	86.1	69.7	69.6	60.8
79	59.7	128.6	128.6	78.6	70.1	61.1
(6 <i>S</i>)- 80	57.9	79.2	94.5	69.8 ^a	69.6 ^b	60.9 ^c
(6 <i>R</i>)- 80	58.3	79.5	94.8	69.7 ^a	69.5 ^b	60.8 ^c

^{a,b,c} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

B) Síntesis de oxazolidina-2-tionas C-4 quirales a partir de *alo*- y *galacto*-isotiocianatos.

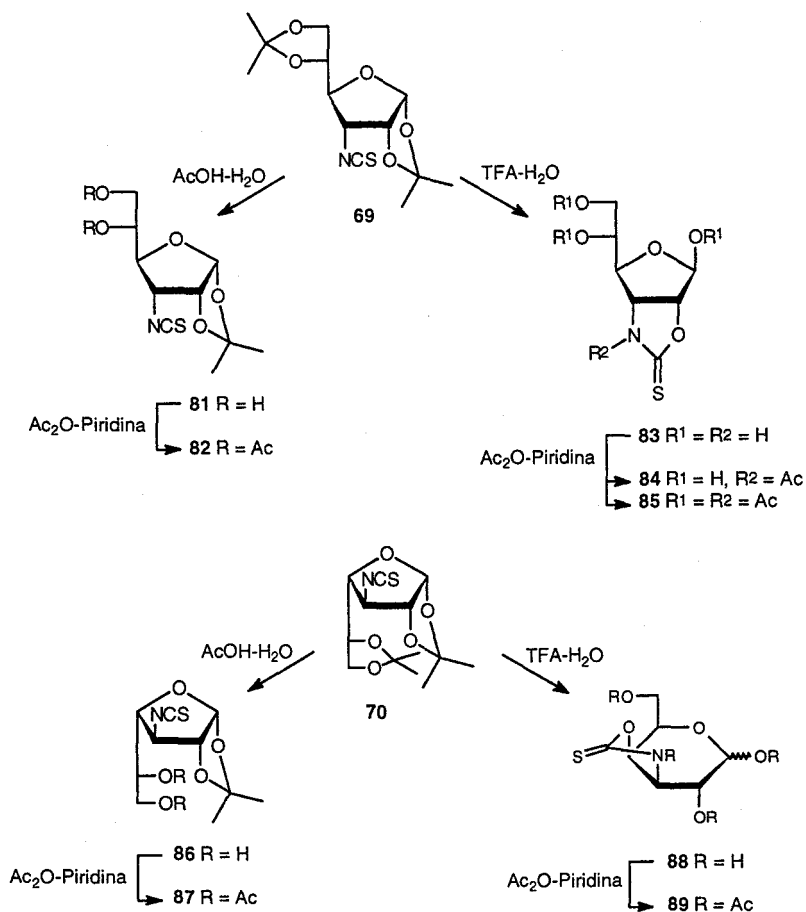
Los resultados anteriores sobre reactividad de derivados de 3-desoxi-3-isotiocianato-D-glucosa indican claramente que la reacción entre un grupo -NCS y un grupo OH en posición β con disposición relativa *trans* no tiene lugar ni en la forma de furanosa ni en la de piranosa, mientras que la forma abierta sólo interviene cuando la reacción implica al grupo carbonilo. Con objeto de extender esta estrategia de síntesis a la preparación regioselectiva de oxazolidina-2-tionas bicíclicas C-4 quirales, hemos examinado el caso de configuraciones con disposición relativa *cis* entre grupos NCS y OH vecinos en las formas cíclicas del azúcar.

La desprotección selectiva del grupo 5,6-*O*-isopropilideno en isotiocianatos de configuración *alo* y *galacto* **69** y **70** conduce a γ , δ -dihidroxiisotiocianatos estables (**81** y **86**). No se observó reacción de ciclación intramolecular incluso en disolución en *N,N*-dimetilformamida en presencia de trietilamina. Por acetilación convencional se obtuvieron los correspondientes diacetatos **82** y **87** con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 15).

La diferencia de reactividad del grupo isotiocianato de **81** y **86** frente al hidroxilo en γ (OH-5), en comparación con el diastereómero *gluco* **175**, es obviamente consecuencia de la disposición *trans* entre los sustituyentes sobre C-3 y C-4 en el anillo de furanosa de **81** y **82**, lo que daría lugar a sistemas biciclos *trans*-condensados muy tensionados.

La hidrólisis simultánea de los dos grupos isopropilideno en **69** y **70** proporciona las oxazolidina-2-tionas bicíclicas *cis*-fusionadas **83** y **88** (Esquema 15). En el caso de la configuración *alo* la reacción procede exclusivamente a través del tautómero de furanosa, a pesar de que los grupos NCS y OH-2/OH-4 también estarían en disposición *cis* en la forma piranosa. En la configuración

galacto sólo es posible una disposición *cis* entre el grupo NCS y el hidroxilo OH-4 en la forma piranosa, que es de hecho la forma activa. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia esencial de la configuración del azúcar en el transcurso de la reacción así como en el control de la regioselectividad en la formación del anillo de 1,3-O,N-heterociclo.



Esquema 15

Se observó una diferencia de reactividad frente a la acetilación entre los OH y el NH de la *alo*-oxazolidina **83**, lo que permite obtener el tri-*O*-acetato **84** (Figura 34) y el per-*O*-acetil derivado **85**. En el caso de la *galacto*-oxazolidina **88** no se encontraron condiciones adecuadas para la *O*-acetilación selectiva. El per-*O*-acetil derivado se obtuvo como una mezcla de los anómeros α y β **89** (Esquema

15).

El tamaño del anillo y la configuración anomérica de la parte de azúcar en los derivados de alosa (**83-85**) y galactosa (**88, 89**, ver *Figuras 35 y 36*) se confirmaron por comparación de las resonancias de ^{13}C RMN para los carbonos de furanosa o piranosa con los datos descritos en la literatura para los correspondientes azúcares⁶⁸ (*Tablas 25 y 27*). Además, la comparación de los desplazamientos químicos de H-5 (*Tablas 24 y 26*) de los heterociclos **83** y **88** con los de sus derivados acetilados (**84, 85, y 89**, respectivamente) apoya también la estructura asignada. Así, se observa un fuerte desapantallamiento en el caso de los derivados de alosa (~ 1.5 ppm) pero no en los de galactosa, de acuerdo con la participación de O-5 en el anillo de piranosa en estos últimos. Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$ en **83-85** y $J_{3,4}$ en **88** y **89** indican ángulos dihedros de $\sim 0^\circ$ para los correspondientes protones, de acuerdo con la presencia de anillos de oxazolidina casi planos. En el caso de los derivados de piranosa (**88** y **89**) esta disposición corresponde a una conformación próxima a la de bote. Los valores de las constantes de acoplamiento alrededor del anillo de piranosa en α -**88**, β -**88** y α -**89** concuerdan con una conformación ${}^{2,5}B(D)$ (*Figura XXXV*, conformación G), con H-2 y H-3 en disposición *anti* ($J_{2,3} = 6.7\text{-}8.0$ Hz) así como H-1 y H-2 en el anómero β de **88** ($J_{1,2} = 7.6$ Hz). Por el contrario, el derivado peracetilado β -**89** presenta unos valores de constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ y $J_{2,3}$ bajos correspondientes a disposiciones *gauche* para los correspondientes protones. Además, el valor de 0.6 Hz para ${}^4J_{1,3}$ indica una disposición en W entre H-1 y H-3, apoyando la existencia de una conformación próxima a $B_{2,5}(D)$ en CHCl_3 (*Figura XXXV*, conformero H) que satisface el efecto anomérico.

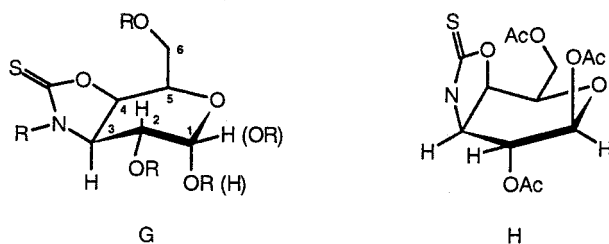


Figura XXXV. Posibles conformaciones de bote para las oxazolidinas bicíclicas **88** y **89**.

Tabla 24. Datos de ¹H RMN de los compuestos 69 y 81-85.

comp.	Desplazamientos químicos (δ, ppm)							Constantes de acoplamiento (J, Hz)						
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}
69 ^{a,d}	5.86d	4.87t	4.04dd	4.01dd	4.17ddd	4.12dd	3.89dd	3.7	3.7	8.9	5.7	6.5	5.0	8.5
81 ^{a,c}	5.85d	4.75t	3.94dd	4.09dd	4.06dt	3.76dd	3.68dd	3.7	3.7	8.7	3.5	3.5	7.5	11.6
82 ^{a,d}	5.82d	4.72dd	3.75dd	4.18dd	5.24dt	4.22dd	4.17dd	3.7	4.6	9.0	6.6	3.2	6.6	12.2
83 ^{b,c}	5.45s	5.16d	4.71dd	4.03dd	<---3.75-3.58m--->			0	7.7	0.8	7.7	—	—	—
84 ^{a,c}	6.48s	5.36d	4.58dd	4.42dd	5.09ddd	4.51dd	3.79dd	0	7.7	1.0	8.5	3.3	5.3	12.3
85 ^{a,c}	6.48s	5.16d	5.26dd	4.40dd	5.25ddd	4.43dd	4.07dd	0	7.6	1.0	8.7	3.1	6.5	12.1

^a En CDCl₃, ^b En CD₃OD, ^c A 300 MHz, ^d A 500 MHz.

Tabla 25. Datos de ¹H RMN de los compuestos 70 y 86-89.

comp.	Desplazamientos químicos (δ, ppm)							Constantes de acoplamiento (J, Hz)						
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}
70 ^{a,c}	5.85d	4.75dd	4.16dd	3.93dd	4.35td	4.11dd	3.92dd	4.1	2.4	6.6	4.8	6.6	6.6	8.5
86 ^{a,d}	5.93d	4.79dd	4.31dd	4.08t	3.87td	3.76dd	3.71dd	4.2	2.0	5.0	5.0	4.1	5.6	11.7
87 ^{a,d}	5.81d	4.68d	<---4.09m--->		5.27td	4.29dd	4.17dd	3.9	1.0	—	—	4.1	5.9	12.2
α-88 ^{b,d}	5.09d	3.61dd	4.07dd	4.90dd	4.32ddd	3.79dd	3.72dd	3.6	6.7	7.7	2.3	5.9	7.1	11.3
β-88 ^{b,d}	4.52d	3.27t	3.88t	4.80dd	3.99ddd	<---3.80m--->		7.6	7.6	7.6	2.2	5.6	7.8	—
α-89 ^{a,d,c}	6.05dd	5.14dd	4.94ddd	4.92dd	<---4.45-4.30m--->			4.0	8.0	8.6	1.2	—	—	—
β-89 ^{a,d}	6.23d	5.27dd	5.13dd	4.75dd	<---4.45-4.30m--->			3.8	2.8	7.5	1.0	—	—	—

^a En CDCl₃, ^b En CD₃OD, ^c A 300 MHz, ^d A 500 MHz, ^e Se observa una ⁴J_{1,3} = 0.6 Hz.

Tabla 26. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos **69** y **81-85**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
69 ^{a,c}	107.0	82.4 ^e	61.6	82.1 ^e	78.5	67.3
81 ^{a,d}	103.9	79.6 ^f	56.7	79.4 ^f	71.2	62.7
82 ^{a,c}	104.7	85.8	60.8	81.8	69.1	62.3
83 ^{b,c}	103.2	92.5	49.8	88.5	73.4	63.9
84 ^{a,c}	100.4	89.8 ^g	61.9	85.9 ^g	70.5	62.2
85 ^{a,c}	99.9	86.2 ^h	62.5	84.8 ^h	70.2	64.0

^a En CDCl_3 . ^b En CD_3OD . ^c A 75.5 MHz. ^d A 125.7 MHz. ^{e,f,g,h} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Tabla 27. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos **70** y **86-89**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
70 ^{a,c}	104.5	86.3	61.1	82.6	73.9	65.3
86 ^{a,d}	104.8	85.9	61.1	84.8	69.7	63.3
86 ^{a,c}	104.7	85.8	60.8	81.8	69.1	62.3
α - 88 ^{b,d}	92.2	70.4	58.7	81.7	68.4	61.9
β - 88 ^{b,d}	97.3	74.9	62.0	82.1	75.5	61.9
α - 89 ^{a,c}	88.2	67.0	56.7	75.8	66.0	61.9
β - 89 ^{a,c}	89.1	68.3	56.8	74.6	65.9	62.4

^a En CDCl_3 . ^b En CD_3OD . ^c A 75.5 MHz. ^d A 125.7 MHz.

C) Reacción de 3-amino-3-desoxiazúcares desprotegidos con tiofosgeno.

La ciclación intramolecular de aminoazúcares primarios desprotegidos con tiofosgeno para dar oxazolidina-2- tionas a través de clorotioformamidas intermedias ha sido descrita con anterioridad²². Análogamente, el tratamiento de la 3-amino-3-desoxi-D-glucosa (kanosamina), la 3-amino-3-desoxi-D-alosa y la 3-amino-3-desoxi-D-galactosa con tiofosgeno en acetona-agua ocasiona conversiones muy rápidas en los correspondientes derivados 1,3-O,N-heterocíclicos **177**, **83** y **88**, respectivamente, como productos mayoritarios. No obstante, en estos casos se observó también la formación de subproductos minoritarios, lo que indica una pérdida de regioselectividad con respecto a la ciclación de los correspondientes isotiocianatos, debido probablemente a la mayor reactividad de las clorotioformamidas frente a los nucleófilos. La transformación del grupo amino en isotiocianato resulta por lo tanto conveniente para la preparación de oxazina- u oxazolidina-2- tionas C-4 quirales, aunque este proceso requiera una etapa adicional.

En resumen, los 3-desoxi-3-isotiocianato azúcares son intermedios sintéticos muy apropiados para la preparación de 2-tioxotetrahydro-1,3-O,N-heterociclos enantiopuros con quiralidad en C-4. La regioselectividad de la reacción, considerando tanto la forma tautomérica del azúcar como el grupo funcional implicado en el proceso de ciclación, está controlada por la propia configuración del azúcar. En el caso de derivados de glucosa, la reacción procede a través del hidroxilo OH-5 cuando la forma de furanosa está fijada, mientras que hace intervenir al grupo carbonilo de la forma *aldehido* cuando se genera el isotiocianato completamente desprotegido. La presencia de grupos hidroxilos en posición β y disposición *cis* respecto al grupo -NCS tiene como consecuencia la formación de oxazolidina-2- tionas bicíclicas, estando favorecida la formación de sistemas fusionados oxazolidina—furanosa frente a sistemas oxazolidina—piranosa. Los resultados que se obtienen a partir de 3-amino-3-desoxi azúcares son análogos, aunque la mayor reactividad de las clorotioformamidas intermedias se traduce en pérdida de selectividad y, en consecuencia, en una disminución de los rendimientos.

III.3. Influencia de los puentes de hidrógeno intramoleculares en las propiedades conformacionales de 3-desoxi-3-tioureidoazúcares.

III.3.1. Introducción.

Uno de los aspectos más interesantes de los tioureido azúcares radica en la analogía estructural del grupo tiourea con los grupos funcionales fosfato, urea o amida, que aparecen en gran variedad de derivados de carbohidratos de importancia biológica. Así, recientemente se ha descrito la síntesis de compuestos isostéricos de oligo(glicosil fosfatos)¹³⁸ y polinucleótidos¹⁶⁶ en los que los grupos fosfodiéster han sido sustituidos por puentes de tiourea. La utilización de uniones de tiourea sustituyendo a esos grupos funcionales puede conducir, no obstante, a importantes variaciones en las propiedades conformacionales debido, por una parte, a la existencia de dos enlaces pseudoamídicos NH—C(=S) con giro impedido y, por otra parte, al fuerte carácter donador de enlace de hidrógeno de los protones NH de tiourea¹⁶⁷.

Estudios de RMN dinámica han mostrado que derivados de azúcares con un grupo tiourea en posición secundaria de anillo rígido de piranosa adoptan exclusivamente la configuración *Z* alrededor del enlace NH—C(=S)^{41,42,43}. Por el contrario, cuando el grupo tiourea se sitúa sobre un carbono primario los dos rotámeros *Z* y *E* están presentes en el equilibrio conformacional⁴⁴. Esta diferencia de comportamiento puede racionalizarse atendiendo a la posible estabilización del rotámero *E* por un puente de hidrógeno intramolecular NH...O, estructuralmente relacionado con el característico de los giros γ (conformación C_7) de las cadenas peptídicas^{44,120} (Figura XXXV). Esta hipótesis está también apoyada por medidas de valores de coeficientes de temperatura y cálculos de barreras de energía rotacionales^{168,169}.

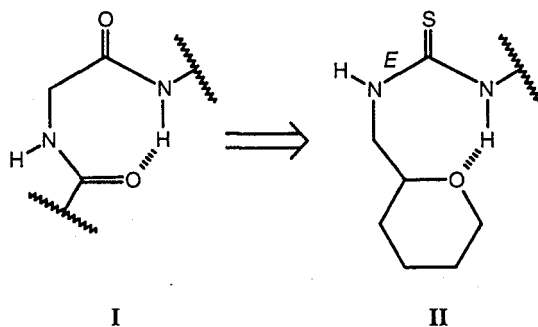
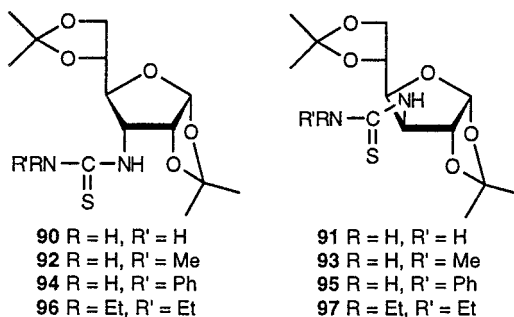


Figura XXXVI. Puentes de hidrógeno en péptidos (estereoestructura I, γ -giro) y en el isómero *Z* de 6-desoxi-6-tioureido aldopiranosidos (estereoestructura II). Los sustituyentes en los carbonos han sido omitidos.

Teniendo en cuenta la influencia decisiva que las propiedades conformacionales de las tioureas tienen tanto en su actividad biológica¹⁷⁰ como en sus propiedades complejantes^{171,172}, es importante cuantificar la influencia de la formación de estos puentes de hidrógeno intramoleculares en el equilibrio rotamérico de los tioureidoazúcares. Con este objetivo, hemos diseñado una serie de modelos rígidos de tioureidoazúcares que permiten o impiden la formación del enlace de hidrógeno NH...O del anillo, y hemos examinado su comportamiento conformacional en disolución.

III.3.2. Resultados y discusión.

Hemos considerado en nuestro estudio dos series de 3-desoxi-3-tioureidoazúcares con configuraciones *D-alo* (**90**, **92**, **94** y **96**) y *D-gluco* (**91**, **93**, **95** y **97**), respectivamente. En ambas series la presencia del grupo 1,2-*O*-isopropilideno fija una conformación rígida ³T₄(D) para el anillo de furanosa¹⁷³. En consecuencia, el sustituyente tiourea sobre el C-3 adopta una disposición cuasi-equatorial (**90**, **92**, **94** y **96**) o cuasi-axial (**91**, **93**, **95** y **97**). En el primer caso, esta orientación impide el establecimiento de un puente de hidrógeno eficaz entre el oxígeno del anillo (O-4) y el protón de N'H de tiourea, que está permitido por el contrario en los derivados de configuración *D-gluco* siempre que el enlace pseudoamídico NH—C(=S) adopte la configuración *E*, estéricamente desfavorable, y que el enlace C-3—N se disponga en conformación *sin*. Si la presencia del rotámero *E* está relacionada exclusivamente con la formación del puente de hidrógeno comentado, no debería detectarse su presencia en disoluciones de tioureas derivadas de la *D*-alosa, mientras que debería alcanzar una proporción significativa en los isómeros de *D*-glucosa con un protón N'H donador de puente de hidrógeno.



Con objeto de realizar un estudio comparativo con datos publicados previamente para derivados *O*-acetalados de 6-desoxi-6-tioureidoaldosas⁴⁴, abordamos inicialmente la preparación de

análogos con un sustituyente $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ sobre C-3. Los compuestos **90** y **91** se obtiene fácilmente a partir de los correspondientes 3-desoxi-3-isotiocianatoazúcares **68** y **69**⁸⁵ por adición de amoníaco. Sin embargo, la falta de solubilidad en cloroformo-*d* impidió realizar este análisis comparativo. No obstante, el espectro de ^1H RMN de **91** a 10 °C en dimetilsulfóxido-*d*₆ conteniendo un 5% de cloroformo mostró un inicio de decoalescencia de la señal de NH_2 que no se observa en el espectro del compuesto **90**. Teniendo en cuenta que la energía libre de activación (ΔG^\ddagger) para la rotación alrededor del enlace $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{S})$ es 1-3 Kcal mol⁻¹ más baja que ΔG^\ddagger para la rotación alrededor del enlace azúcar $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})$ ⁴⁴, este resultado indica, probablemente, la presencia del rotámero *E* en el equilibrio conformacional de **91**.

Tabla 28. Datos de ^1H RMN^a para los compuestos **90-97**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)							Constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz)						
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	<i>J</i> _{1,2}	<i>J</i> _{2,3}	<i>J</i> _{3,4}	<i>J</i> _{4,5}	<i>J</i> _{5,6a}	<i>J</i> _{5,6b}	<i>J</i> _{6a,6b}
90 ^{b,d}	5.79d	4.64t	4.57sa	4.02t	4.24td	3.95td	3.82t	3.5	3.5	7.7	7.7	2.7	7.7	7.7
91 ^{b,d}	5.81d	4.48d	4.67m	4.09dd	4.22c	3.97dd	3.82dd	3.7	0	3.6	6.9	6.9	6.9	8.3
92 ^{c,e}	5.84d	4.73t	4.64td	3.99dd	4.36m	4.18dd	4.00dd	3.6	3.6	8.9	6.3	6.7	4.2	8.2
92Z,Z' ^f	5.96d	4.79m	4.74m	4.11dd	4.54m	4.27t	4.10dd	—	—	8.3	6.0	7.2	2.7	7.2
92Z,E' ^f	5.90d	<-4.89-4.69m->		4.08m	4.52m	4.23t	4.08m	—	—	—	—	—	—	—
93 ^{c,e}	5.87d	4.70d	4.41sa	4.09dd	4.27m	4.13dd	3.92dd	3.7	0	4.2	7.4	6.2	6.0	8.6
93E,Z' ^f	5.98d	4.72d	4.05m	<-----4.35-3.70m----->				—	—	—	—	—	—	—
93Z,E' ^f	5.90d	4.88d	4.81m	<-----4.35-3.70m----->				—	—	—	—	—	—	—
93Z,Z' ^f	5.81d	4.81 m	4.81m	<-----4.35-3.70m----->				—	—	—	—	—	—	—
94 ^{c,e}	5.82d	4.79dd	4.70ddd	3.84dd	4.33td	4.14dd	3.95dd	3.8	5.0	9.6	4.4	6.6	6.6	8.4
95 ^{c,e}	5.78d	4.87d	4.82sa	4.19dd	<----4.05m---->		3.80m	3.6	0	3.3	6.9	—	—	—
95Z,E' ^g	5.85	5.00d	4.81dd	4.24dd	4.18c	4.11dd	3.76dd	3.8	0	3.7	6.0	6.0	6.0	7.2
95E,Z' ^g	6.19d	4.94d	4.31dd	<-----4.35-3.70m----->				3.8	0	—	—	—	—	—
96 ^{c,e}	5.84d	4.81dd	4.85m	3.97dd	4.39td	4.18dd	4.01dd	3.6	4.9	9.4	4.1	6.7	6.7	8.3
97 ^{c,e}	5.81d	4.83d	4.95dd	4.22dd	4.30dd	4.15dd	3.87dd	3.7	0	3.5	6.5	5.9	6.5	8.3

^a A 300 MHz excepto **96** (500 MHz). ^b En $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. ^c En CDCl_3 . ^d A 323 K. ^e A 313 K. ^f A 233 K. ^g A 250 K.

Tabla 29. Datos de ^{13}C RMN para los compuesto **90-97**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
90 ^{a,c,e}	103.7	77.3	57.1	78.4	74.7	63.5
91 ^{a,c,e}	104.0	84.2	59.6	78.5	71.9	66.1
92 ^{b,c,f}	104.1	78.9	58.1	79.6	75.4	65.0
93 ^{b,c,f}	104.1	84.4	60.3	78.4	72.5	67.2
94 ^{b,c,f}	104.3	78.5	58.8	78.2	75.4	65.2
95 ^{b,c,f}	104.1	84.3	61.2	77.8	72.8	67.3
96 ^{b,d,f}	104.3	78.4	59.2	78.4	75.5	65.1
97 ^{b,c,f}	103.9	84.6	61.3	77.5	73.1	67.4

^a En $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. ^b En CDCl_3 . ^c A 75.5 MHz. ^d A 125.7 MHz. ^e A 323 K. ^f A 313 K.

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN a temperatura variable (Tablas 28 y 29, Sección IV.3.6.) de los derivados *N'*-metilados **92** y **93**, que se obtuvieron a partir de los correspondientes 3-amino-3-desoxiazúcares o de sus hidroclouros **171** y **168**⁸⁵ por reacción con metil isotiocianato, confirmaron este punto. En el espectro a baja temperatura del derivado D-*alo* **92** se observaron dos series de señales que se pudieron asignarse a los rotámeros *E* y *Z* en el enlace $\text{MeNH}-\text{C}(=\text{S})$ en base a correlaciones espectrales y experimentos NOE. Ambos isómeros conservaron la configuración *Z* en el enlace azúcar $\text{NH}-\text{C}(=\text{S})$, con conformaciones extendidas en las que los protones NH y H-3 adoptan la disposición *anti*, de acuerdo con el valor alto para la constante de acoplamiento $J_{3,\text{NH}}$. Los datos de rayos X para el rotámero *Z,Z* confirmaron esta asignación estructural (Figura XXXVII).

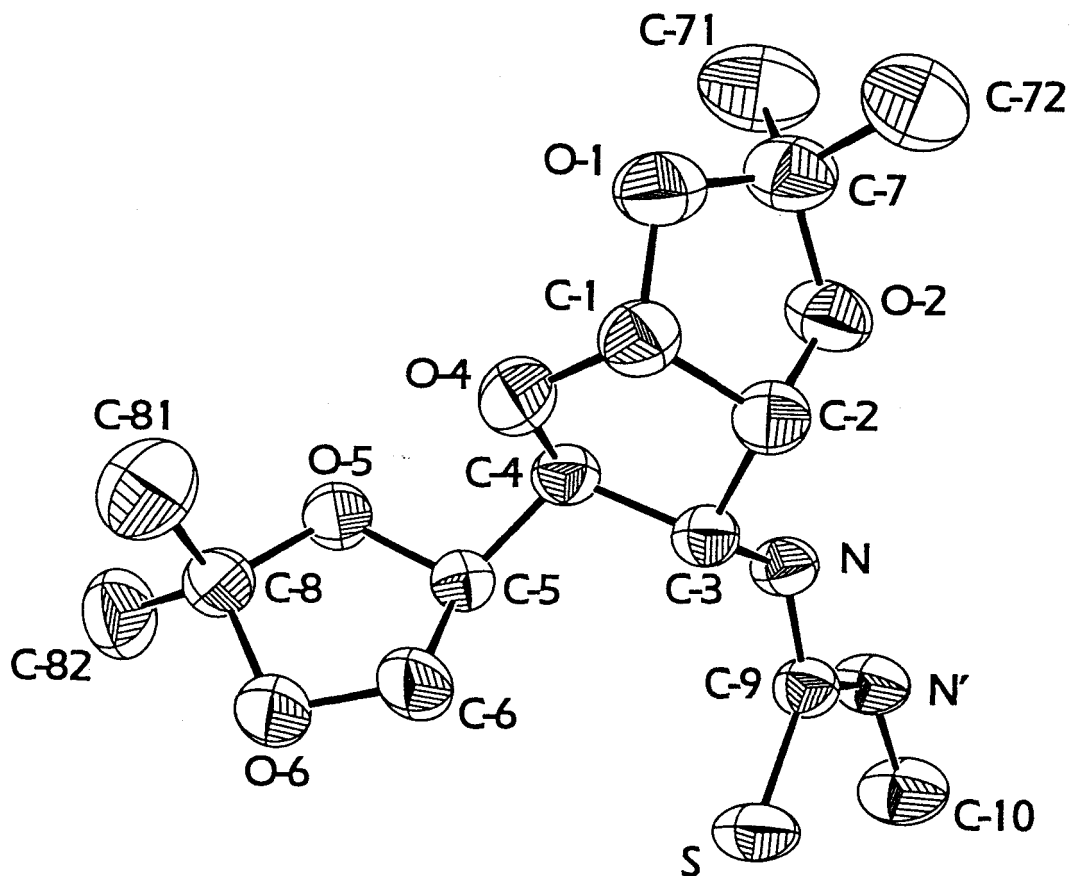


Figura XXXVII. Vista ORTEP del rotámero *Z,Z* del compuesto 92.

La longitud y ángulos de los enlaces (Sección IV.3.6.) confirman la conformación ${}^3T_4(D)$ del anillo de furanosa. La cadena C-3—N—C(=S)—N'—CH₃ es plana (desviación máxima 0,005 Å), en consonancia con la deslocalización de electrones π en estructuras de tiourea. Un espectro de ${}^1\text{H}$ RMN a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ registrado inmediatamente después de disolver los cristales en cloroformo-*d* mostró únicamente las señales del isómero *Z,Z* de 92, lo que permite asignar inequívocamente sus datos de

RMN. Al cabo de dos horas a temperatura ambiente el equilibrio termodinámico $Z,Z = Z,E$ se restablece. Por el contrario, lo datos de RMN para su análogo de configuración *D*-gluco **93** (Figuras 37 y 38) mostraron la presencia de tres rotámeros en cloroformo-*d* con configuraciones relativas E,Z (mayoritario), Z,Z y Z,E (Tabla 30). Como regla general, las resonancias de los protones CH vecinos al grupo tiourea [e.j.: N^HMe para el enlace $N^H-C(=S)$ y H-3 para el enlace azúcar $NH-C(=S)$] presentan un fuerte despantallamiento en el rotámero Z en comparación con el rotámero E ¹⁶. Como cabía esperar, no se detectó ninguna señal para el rotámero E,E . Esta estructura es muy desfavorable debido a que presenta una disposición 1,3-paralela de los sustituyentes carbonados (Figura XXXVIII).

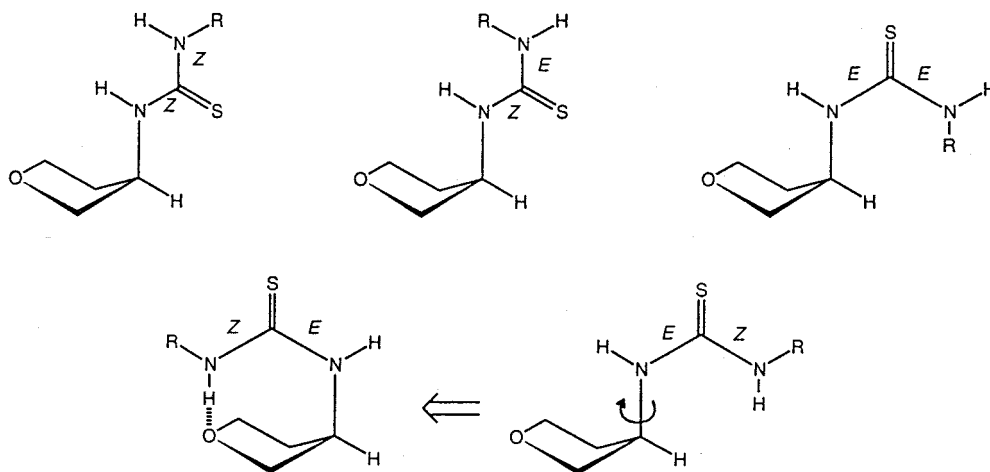


Figura XXXVIII. Puente de hidrógeno en el isómero E de los derivados 3-desoxi-3-tioureido glucofuranosa en la conformación 3T_4 (los sustituyentes del anillo de furanosa han sido omitidos).

Tabla 30. Proporción de rotámeros (%) para los compuestos **92-95** en $CDCl_3$ ^a.

Compuesto	Rotámero		
	Z,Z	Z,E	E,Z
92	55	45	
93	21	26	53
94		100	
95		94	6

^a Se obtuvieron por integración de las señales de 1H RMN a 233K.

De acuerdo con la hipótesis original, la presencia del conformero *E,Z* de **93** debe ser consecuencia de la existencia de un puente de hidrógeno N'H...O-4 que forma un pseudogiro γ . Con objeto de confirmar este punto, se determinaron los coeficientes de temperatura para los desplazamientos químicos de los protones de NH y N'H en el rango 233-263 K (*Tabla 31*). La disminución de la variación del desplazamiento químico con la temperatura se acepta comúnmente como un indicador de la disminución de la interacción de la molécula con el disolvente, debido a puentes de hidrógeno intramoleculares, impedimentos estéricos, o ambos, tanto en glicopéptidos¹⁶⁹ como en carbohidratos¹⁷⁴. Los resultados mostraron que el coeficiente de temperatura para el protón N'H del conformero *E,Z* de **93** es aproximadamente un orden de magnitud inferior al del resto de los protones pseudoamídicos. De hecho, el valor del coeficiente es casi idéntico a los descritos para protones de amida implicados en giros γ ^{175,176}.

Tabla 31. Coeficientes de temperatura ($-d\delta/dT \times 10^3$ ppm K⁻¹) para los protones pseudoamídicos en los compuestos **92-95**.

Compuesto	Rotámero					
	<i>Z,Z</i>		<i>Z,E</i>		<i>E,Z</i>	
	NH	N'H	NH	N'H	NH	N'H
92	-5.0	11.1	6.1	15.3		
93	-3.9	8.2	18.3	13.9	13.9	1.1
94			2.9	15.0		
95			7.9	20.2	16.3	1.7

La sustitución del grupo *N'*-metilo por fenilo produce un cambio drástico en la composición del equilibrio rotamérico (*Tabla 30*). Las *N*-aril tioureas tienen una alta tendencia a adoptar la configuración *E* en la correspondiente unión pseudoamídica^{177,178,179}, probablemente debido a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular de tipo π ¹⁸⁰, forzando al sustituyente sobre el otro átomo de nitrógeno a adoptar la orientación *Z*. Así pues, la feniltiourea derivada de la D-alosa **94** existe únicamente en la configuración *Z,E* en cloroformo-*d*. En cambio, los espectros de ¹H RMN a baja temperatura del diastereómero D-*gluco* **95** mostraron la existencia de un equilibrio conformacional entre los rotámeros *Z,E* (mayoritario) y *E,Z* (minoritario). Además, el coeficiente de temperatura para el protón N'H del último coincide con el valor esperado para un protón pseudoamídico que participa en un enlace de hidrógeno intramolecular (*Tabla 31*). Cuando la formación de este enlace está impedida por la ausencia de donador, como en **96** y **97**, no se detectó el rotámero *E* ni en el derivado de D-alosa, ni en el de D-glucosa.

En conclusión, estos resultados apoyan fuertemente la hipótesis de que la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular es el principal factor implicado en la estabilización del rotámero *E* en el enlace azúcarNH—C(=S) en los compuestos **93** y **95**, compensando la ganancia de energía al pasar de conformación *Z* a *E* y disposición *anti* a *sin*, e incluso forzando, en alguna medida, que el sustituyente aromático sobre *N'* de **95** adopte la orientación *Z*. A la vista de estos resultados puede asumirse que la proporción de rotámero *E,Z* observada corresponde de hecho a la proporción de conformación de pseudogiro γ en disolución. En relación con trabajos recientes sobre el uso de pseudoglicopéptidos para imitar las propiedades estructurales de péptidos¹⁸¹, oligosacáridos^{182,183} y glicopéptidos^{184,185}, las tioureas de azúcares ofrecen la posibilidad de diseñar pseudogiros y eligiendo adecuadamente tanto el azúcar como los sustituyentes, así como restringiendo la libertad conformacional, e.j.: por ciclación. La identificación de los parámetros espectroscópicos asociados a los rotámeros en este enlace permitiría la evaluación directa de este rasgo estructural en compuestos incorporando espaciadores de tiourea en sustitución de grupos fosfato o amida.

III.4. Tioureas cíclicas como glicomiméticos.

III.4.1. Introducción.

La irrupción de la glicobiología en el campo de los carbohidratos ha estimulado enormemente el desarrollo de glicomiméticos (análogos de azúcares que imitan la estructura y propiedades de los carbohidratos) como posibles inhibidores competitivos de enzimas del tipo de las glicosil hidrolasas. Muchos de estos compuestos tienen en común una estructura carbocíclica o heterocíclica aplanada que recuerda a la del catión glicosilo¹⁸.

Una aproximación interesante, al objeto de diseñar análogos del estado de transición implicado en una rotura enzimática del enlace glicosídico, es la introducción de una porción de tipo amidina en la región homóloga a la del carbono anomérico que proporcione, al mismo tiempo, planaridad y una cierta densidad de carga positiva. El grupo funcional tiourea cumple estos requisitos estructurales y electrónicos, por lo que las polihidroxihexahidropirimidina-2-tionas se presentan como buenos candidatos en este sentido¹⁹ (Figura XXXIX).

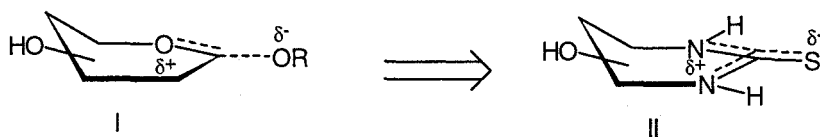


Figura XXXIX. Estereoestructuras: I, catión glicosilo en formación; II, polihidroxihexahidropirimidina-2-tiona.

El único antecedente de compuesto de este tipo descrito en la literatura¹⁶³ es la (5*S*, 4*R*)-5-hidroxi-4-hidroximetilhexahidropirimidina-2-tiona (Figura XL), en la que la configuración de los carbonos del heterociclo que portan los sustituyentes es análoga a la de los carbonos C-4 y C-5 en la D-glucosa.

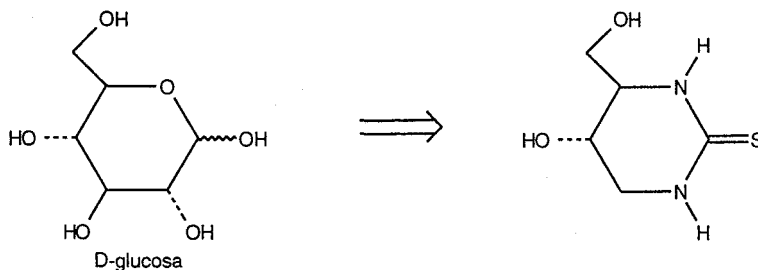


Figura XL. (5*S*, 4*R*)-5-Hidroxi-4-hidroximetilhexahidropirimidina-2-tiona como glicomimético de la D-glucosa.

Este compuesto, cuya síntesis implica la condensación entre la correspondiente diamina y 1,1'-tiocarbonildiimidazol, mostró una alta especificidad por la β -glucosidasa de almendra, pero es un inhibidor enzimático muy débil, lo que se atribuye fundamentalmente a la ausencia de los hidroxilos sobre las posiciones homólogas a C-2 y C-3 del anillo de piranosa. Recientemente se ha descrito también su transformación en el correspondiente guanidinio cíclico¹⁷, mostrando las posibilidades sintéticas de estos heterociclos como precursores de diferentes estructuras glicomiméticas.

En esta Tesis hemos examinado una estrategia de síntesis alternativa para la obtención de compuestos de esta familia basada en la reacción de adición nucleofílica intramolecular de un grupo tiourea a un grupo carbonilo en posición γ , lo que permitiría generar un grupo hidroxilo adicional sobre el anillo heterocíclico^{19,186} (Figura XLI).

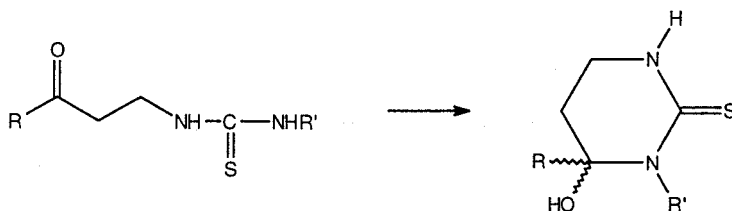


Figura XLI. Formación de 4-hidroxihexahidropirimidina-2-tionas a partir de γ -oxotioureas

Los azúcares poseen un grupo carbonilo enmascarado que puede participar, de la misma manera, en reacciones de ciclación intramolecular por una simple equilibración tautomérica, análogamente a los procesos implicados en la preparación de azaazúcares¹⁸⁷ o tiaazúcares¹⁸⁸.

De acuerdo con esta idea, hemos diseñado una síntesis de polihidroxihexahidropirimidina-2-tionas estructuralmente relacionadas con los ácidos 3-desoxi-2-nonulosónicos y con los 1,5-didesoxi-1,5-iminoctitoles (azaocititoles), dos familias de compuestos de gran significación biológica. A la primera pertenecen por ejemplo los ácidos siálicos¹⁸⁹ y su derivado desaminado natural, el KDN^{190,191,192} (Figura XLII). Por su parte, los azaocititoles,^{193,194,195} y sobre todo las indolizidinas relacionadas como la swainsonina y la (+)-castanospermina¹⁹⁶, son inhibidores de glucosidasas y buenos candidatos para el tratamiento del cáncer e infecciones virales. El sistema análogo de 6-(trihidroxipropil)hexahidropirimidina-2-tiona puede generarse, en principio, a partir de una 3-tioureido-3-desoxialdosa. Por motivos de carácter práctico, hemos examinado las posibilidades de esta

aproximación en derivados de la D-glucosa y de la D-alosa.

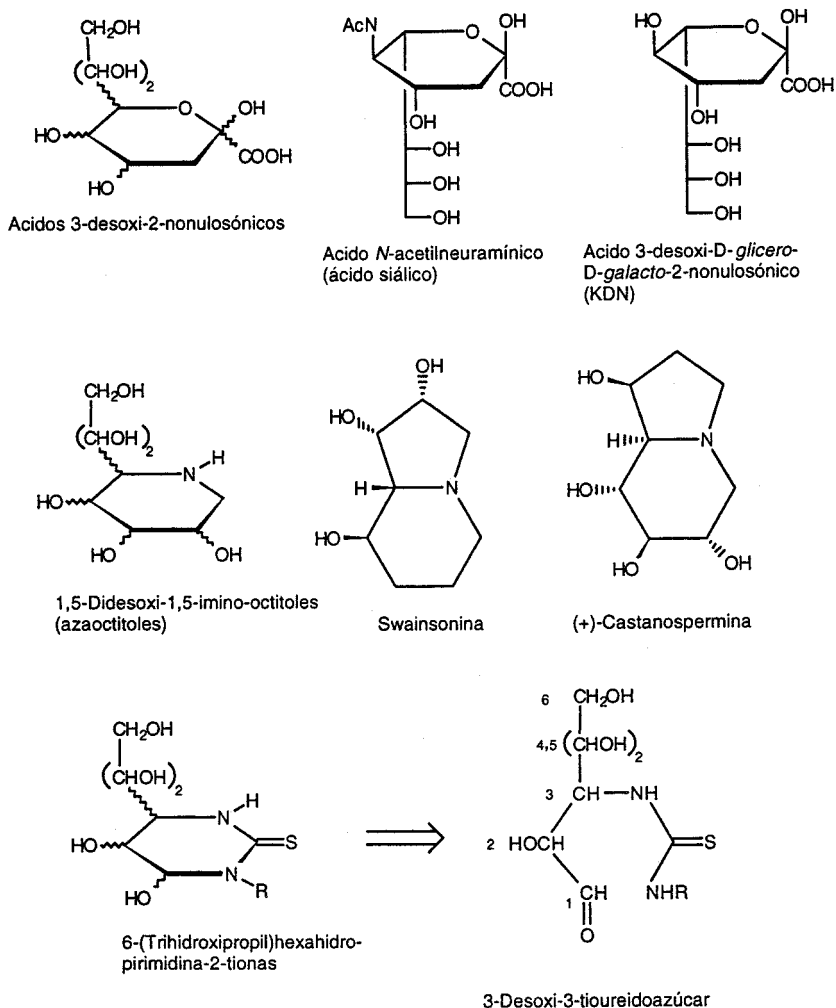
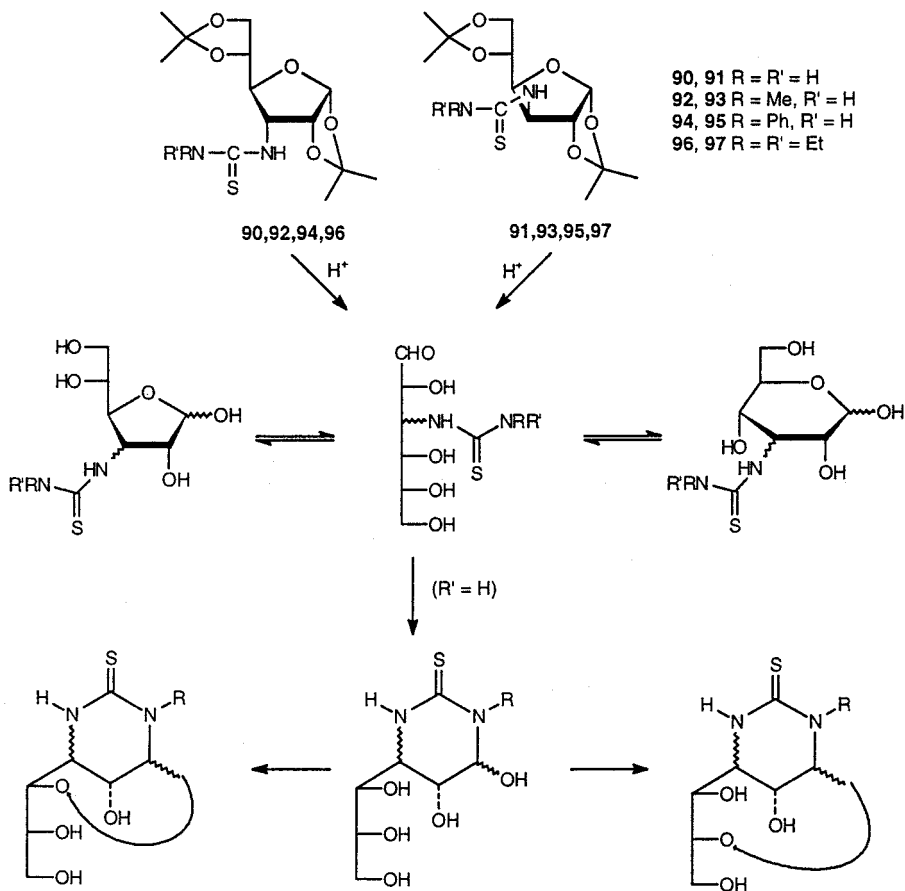


Figura XLII. 6-(Trihidroxipropil)hexahidropirimidina-2-tionas y estructuras relacionadas.

III.4.2. Resultados y discusión.

Como precursores de γ -oxotioureas hemos utilizado las dos series de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-tioureidoazúcares **90**, **92**, **94**, **96** y **91**, **93**, **95**, **97**, derivados respectivamente de la 3-

amino-3-desoxi-D-alosa y de la 3-amino-3-desoxi-D-glucosa (kanosamina), descritos en la Sección IV.3.6. Los correspondientes derivados totalmente desprotegidos se generaron por hidrólisis ácida de los grupos isopropilideno en condiciones compatibles con la estabilidad del grupo tiourea¹³⁸.



Esquema 16

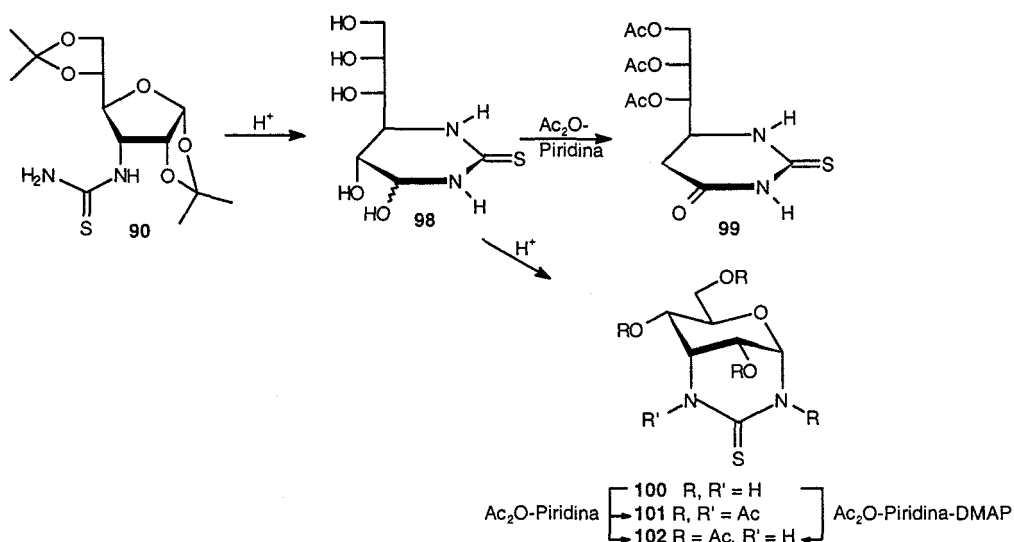
Los espectros de ¹³C RMN de las mezclas de reacción mostraron la existencia de un complejo equilibrio tautomérico con la presencia de formas de piranosa y furanosa. Probablemente el grupo tiourea se encuentra protonado en estas condiciones, limitando su participación en el equilibrio tautomérico. Tras neutralizar con resina básica de intercambio iónico, el equilibrio se desplaza espontáneamente a los tautómeros de hexahidropirimidina-2-tiona en el caso de las tioureas

monosustituídas (**90**, **91**) y *N,N'*-disustituídas (**92**-**95**), por adición nucleofílica del átomo de nitrógeno *N'* al grupo aldehído en la forma abierta del azúcar. Eventualmente, se observó la formación de compuestos bicíclicos resultantes de reacciones de glicosidación intramoleculares (Esquema 16).

La composición de la mezcla final de reacción depende en gran medida de la configuración del azúcar de partida y de la naturaleza del sustituyente *R'* sobre el átomo de nitrógeno. Con objeto de determinar las posibilidades y las limitaciones de esta estrategia de síntesis en la preparación de glicomiméticos, hemos examinado la influencia de ambos factores en el curso estereoquímico de la reacción de ciclación y en la reactividad de las polihidroxiálquil-hexahidropirimidina-2-tionas resultantes. Dada la importancia que los aspectos estructurales tienen en procesos de reconocimiento enzima-sustrato, hemos incluido en nuestro estudio un análisis configuracional y conformacional de todos los compuestos preparados.

A) Polihidroxipirimidina-2-tionas a partir de 3-desoxi-3-tioureido-D-aldosas. Influencia de la naturaleza del sustituyente sobre *N'*.

En disolución acuosa y a pH neutro o ligeramente básico, el producto resultante de la desacetilación de la tiourea *N*-monosustituída **90** mostró la presencia del derivado de hexahidropirimidina-2-tiona **98** como producto mayoritario (Esquema 17).



Esquema 17

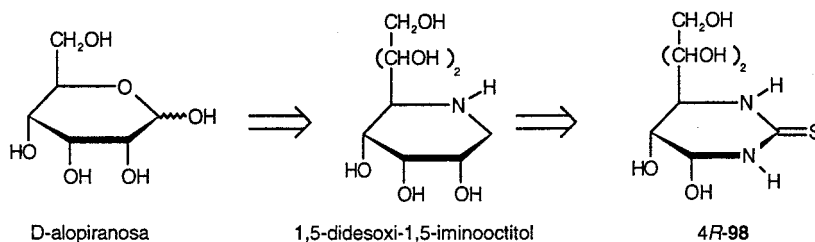
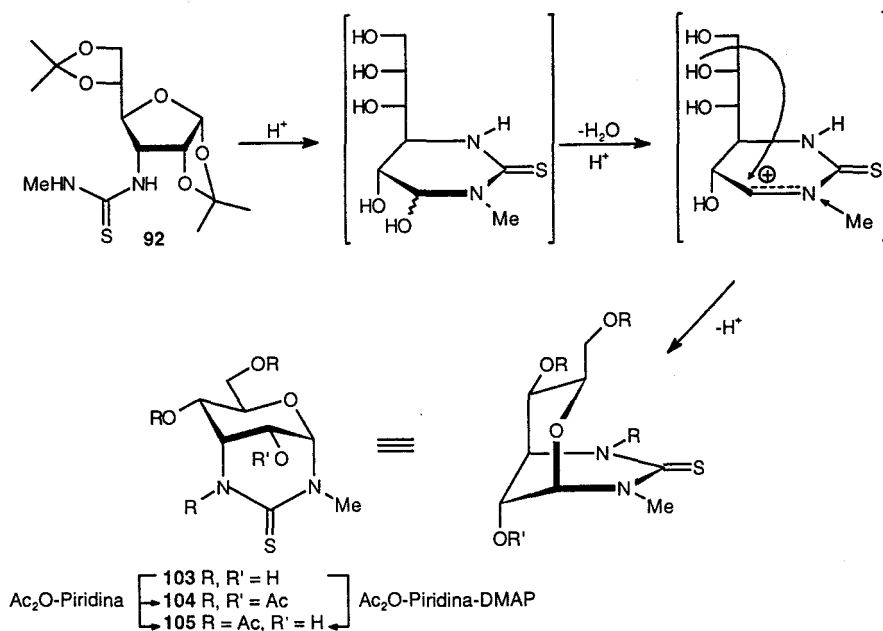


Figura XLIII. Analogía estructural entre D-alopiranososa, 1,5-dideoxi-1,5-iminoocitulos relacionados y el compuesto (4*R*)-98.

El compuesto **98** existe como una mezcla en equilibrio de los diastereómeros (4*S*) y (4*R*) en proporción relativa 1:1.1. Aunque ambos isómeros pueden separarse por c.c.f., intentos de aislamiento resultaron en una rápida equilibración. La acetilación convencional con anhídrido acético-piridina conduce a una mezcla compleja de la que sólo se aisló el derivado de 2-tiouracilo **99** (Esquema 17). Es interesante destacar que en el diastereómero (4*R*) de **98** los sustituyentes sobre el anillo heterocíclico tienen una disposición relativa análoga a la de los correspondientes carbonos de la D-alopiranososa. Recientemente Vogel y col.¹⁹³ han descrito la preparación de 1,5-anhidro-1,5-iminoocitulos con esta configuración (Figura XLIII) que mostraron un poder inhibitor frente a diversas β -glucosidasas y β -galactosidasas comparable al de la (+)-castanospermina.

En presencia de ácido mineral, **98** experimenta una reacción de glicosidación intramolecular para dar el derivado bicíclico **100** (Esquema 17). El compuesto **100** también se aisló, como producto minoritario, de la mezcla de reacción de **90** con ácido trifluoroacético. Su acetilación con el sistema anhídrido acético-piridina conduce a una mezcla del peracetato **101** y del tetraacetato **102**. En presencia de una cantidad catalítica de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) la acetilación conduce exclusivamente al producto de peracetilación **101**.

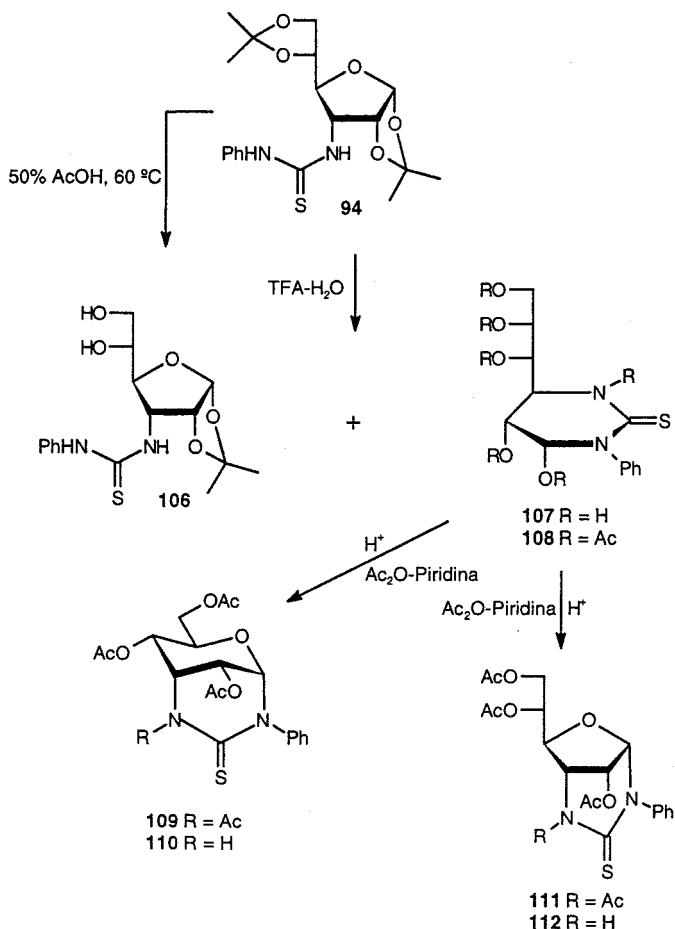
La introducción de un sustituyente metilo sobre N' aumenta sensiblemente la velocidad de la reacción de glicosidación intramolecular. Así, el tratamiento con ácido trifluoroacético-agua de la tiourea **92** y la posterior neutralización de la mezcla de reacción en condiciones idénticas a las utilizadas para **90**, conduce directamente al derivado de estructura bicíclica **103**, sin que pudiese aislarse el derivado de hexahidropirimidina correspondiente (Esquema 18).



Esquema 18

Probablemente la presencia del grupo metilo estabiliza, por efecto inductivo, la formación de un carbocatión sobre C-4 que posteriormente experimenta el ataque rápido del grupo hidroxilo.

La disimetría del grupo tiourea de **92** en comparación con **90** probablemente explica también la diferencia de reactividad observada frente a la acetilación convencional. Cabe esperar que el nitrógeno no sustituido soporte una menor densidad de carga positiva en el híbrido en resonancia, aumentando por tanto su reactividad en la reacción de sustitución nucleofílica acílica. De acuerdo con esto, no se detectó el compuesto selectivamente *O*-acetilado tras tratar con anhídrido acético-piridina. En cambio, se aisló una pequeña proporción del derivado con el hidroxilo sobre C-2, con una orientación axial respecto del anillo de tiourea cíclica, selectivamente desprotegido.



Esquema 19

El tratamiento con ácido trifluoroacético-agua 9:1 a temperatura ambiente de la feniltiourea **94**, en condiciones análogas a las utilizadas para **90** y **92**, conduce a una mezcla de la que se aislaron, por cromatografía de permeación sobre gel, el producto de desacetilación parcial **106** y la 1-fenilhexahidropirimidina-2-tiona **107** (Esquema 19). La estructura de **106** se confirmó, además de por sus datos analíticos y espectroscópicos, por su preparación selectiva usando ácido acético acuoso a 60 °C. La acetilación de **107** con anhídrido acético-piridina condujo al hexacetato **108**, que se aisló como una mezcla inseparable de los diastereómeros (4*S*) y (4*R*) (Esquema 19). Este resultado pone de

manifiesto que la tendencia a sufrir reacciones de glicosidación intramolecular de **107** es menor que la del análogo metilado y análoga a la observada para **98**. Hay que señalar que la posibilidad de estabilizar un carbocatión sobre C-4 por resonancia está impedida en este caso debido a que el átomo de azufre en disposición *Z* respecto al grupo fenilo impide al sistema π de éste alinearse con el orbital p_z del nitrógeno (Figura XLIV).

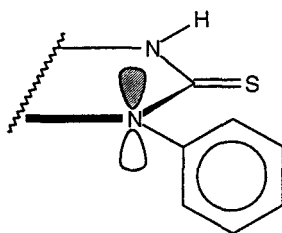
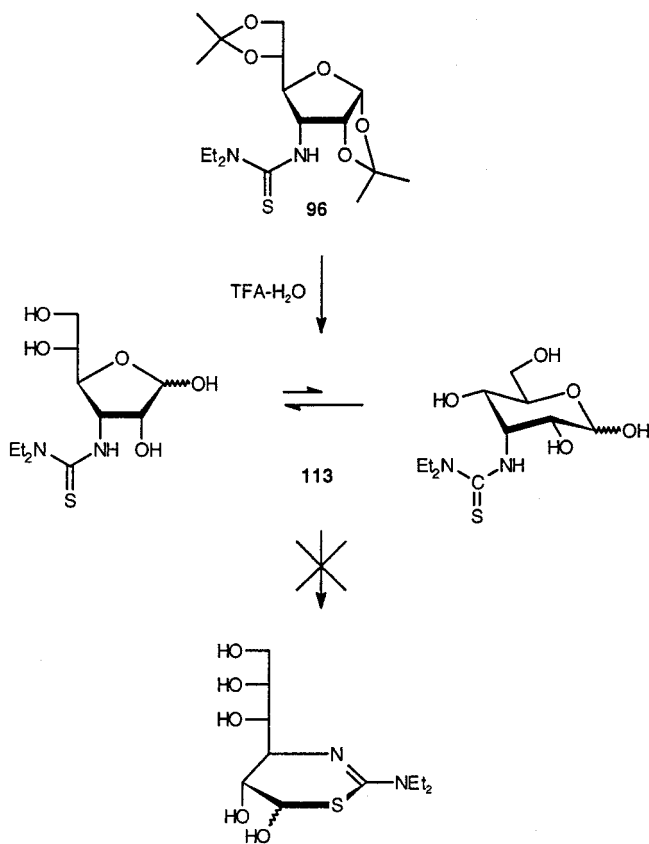


Figura XLIV. Disposición perpendicular entre el orbital p_z del átomo nitrógeno y el anillo aromático en 3-fenilhexahidropirimidina-2-tionas.

Cuando la hidrólisis de los grupos acetales en **94** se lleva a cabo en condiciones más drásticas (ácido trifluoroacético-agua 1:1, 40 °C, 16 h), la reacción de glicosidación intramolecular puede implicar tanto al hidroxilo sobre C-2' como al hidroxilo sobre C-1', obteniéndose, además del derivado de cadena abierta **107**, una mezcla de las correspondientes tioureas bicíclicas derivadas de la D-alopiranososa y de la D-alofuranosa, respectivamente, que se separaron y caracterizaron tras acetilación convencional de la mezcla de reacción (Esquema 19). Además de los peracetatos **109** y **111**, se obtuvieron también en estas condiciones los correspondientes derivados selectivamente *O*-acetilados **110** y **112**.

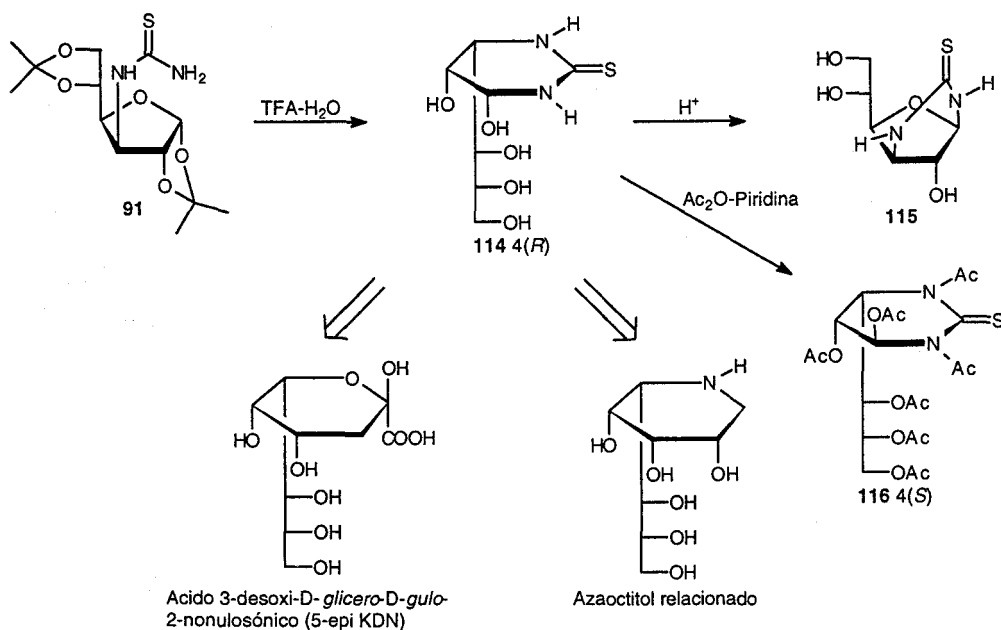


Esquema 20

En el caso de la *N',N'*-diethyltiourea **96**, la ausencia de hidrógeno sobre *N'* conduce, tras desacetilación, a la correspondiente 3-desoxi-3-tioureidoaldosa **113** (Esquema 20), observándose una inesperada estabilización de la forma de furanosa en comparación con la composición del equilibrio tautomérico para la D-alosa en disolución acuosa¹⁹⁷. Como en los casos anteriores, no se detecta la formación de estructuras isoméricas de 2-aminodihidrotiazinas resultantes de ataque nucleofílico del azufre tiocarbónico al grupo aldehído.

B) Polihidroxihexahidropirimidina-2-tionas a partir de 3-desoxi-3-tioureido-D-glucosas. Influencia de la configuración del azúcar.

El tratamiento de la 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-tioureido- α -D-glucofuranosa (**91**) con ácido trifluoroacético-agua 1:1 conduce, tras neutralización, al correspondiente derivado de hexahidropirimidina-2-tiona **114** (Esquema 21). A diferencia de lo observado para el derivado homólogo de D-alosa **98**, el compuesto **114** se aisló como un único diastereómero de configuración *R* en el nuevo centro quiral (C-4). La estructura de **114** es análoga a la del ácido 3-desoxi-D-glicero-D-gulo-2-nonulosónico, el epímero en C-5 del KDN, cuya síntesis a partir de D-glucosa y ácido pirúvico catalizada por una sialil aldolasa ha sido recientemente descrita por Augé y col.¹⁹⁸ Por otra parte, azaocitoles con la misma configuración en el anillo heterocíclico han mostrado actividad como inhibidores de varias β -galactosidasas (Esquema 21)¹⁹³.



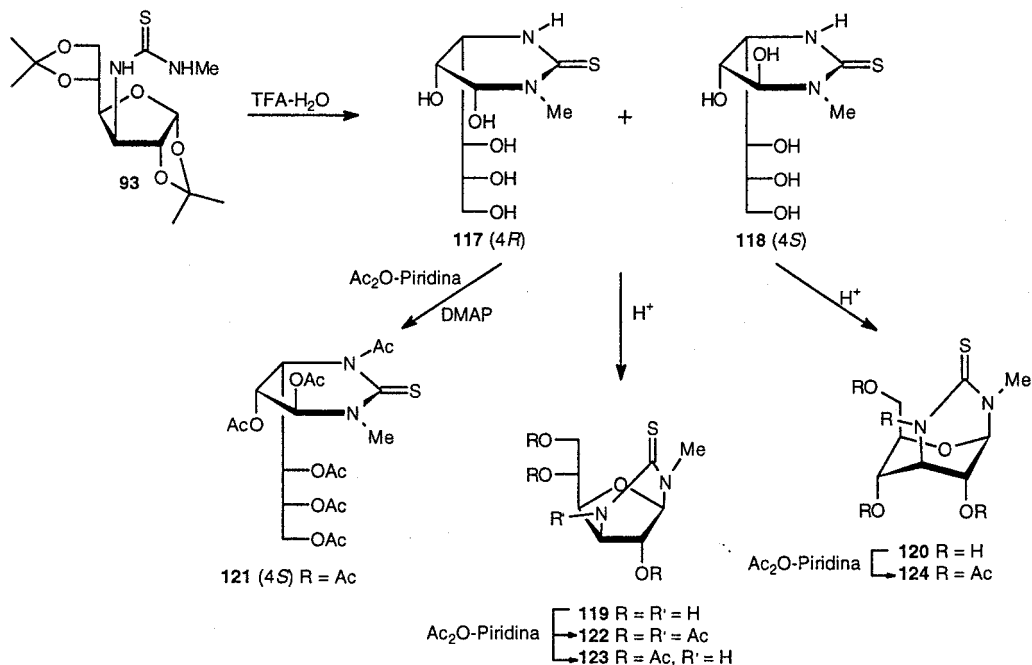
Esquema 21

En presencia de ácido mineral, **114** evoluciona a la correspondiente 1,3-(tiourea cíclica) derivada de la β -D-glucofuranosa **115**, que también puede obtenerse directamente a partir del derivado **91** por tratamiento con ácido sulfúrico diluido a 100 °C.

La participación preferentemente del hidroxilo sobre C-1' de la cadena trihidroxipropílica en la reacción de glicosidación intramolecular de **114**, en lugar del hidroxilo sobre C-2' como sucede en el caso de su epímero en C-6 **98**, es evidentemente consecuencia de la diferente orientación del

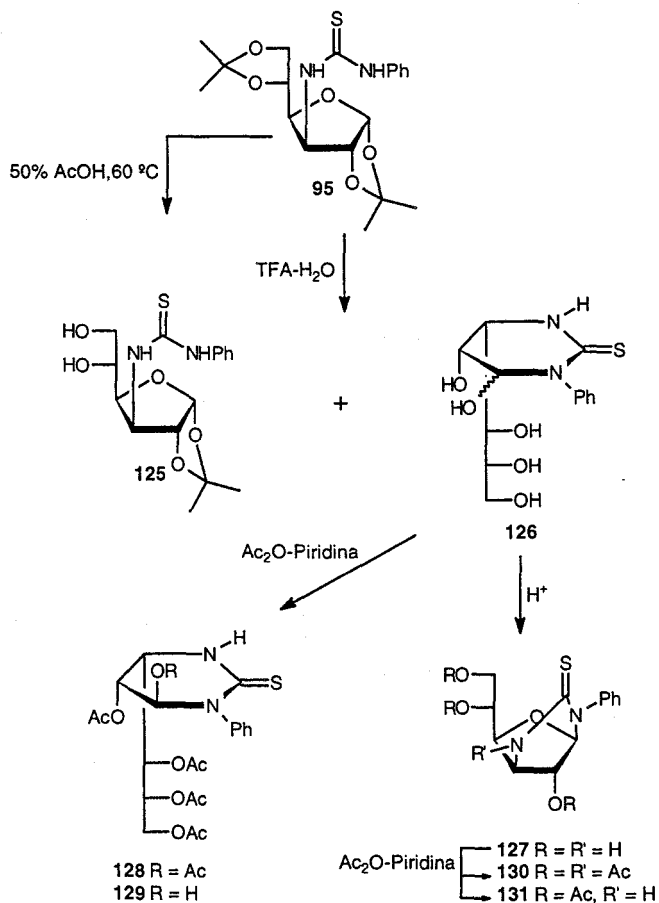
sustituyente sobre C-3 en las respectivas formas cíclicas de la D-glucosa y de la D-alosa. En este último azúcar, la disposición *cis*-1,3-diaxial requerida por la estructura bicíclica puede alcanzarse en la forma de α -piranosa en la conformación ${}^4C_1(D)$, la situación termodinámicamente más favorable. Una disposición análoga en la D-glucosa implicaría la forma β -piranosa en conformación ${}^1C_4(D)$, con todos los sustituyentes en orientación axial, lo que se traduce por una parte en una menor reactividad frente a la reacción de glicosidación intramolecular y por otra en una preferencia por la forma de β -furanosa en los derivados bicíclicos.

La sustitución de uno de los protones del grupo NH_2 en **91** por un grupo metilo ocasiona un aumento en la velocidad de glicosidación de la correspondiente polihidroxihexahidropirimidina-2-tiona, análogamente a lo observado en la serie *D-alo*. No obstante, junto a los derivados bicíclicos de la β -D-glucofuranosa (**119**, mayoritario) y de la β -D-glucopiranosa (**120**, minoritario) en este caso se aislaron también los dos diastereómeros (*4R*) y (*4S*) de la correspondiente 3- metilhexahidropirimidina-2-tiona **117** y **118**, respectivamente. Aunque la epimerización entre ambos diastereómeros es lo suficientemente lenta como para permitir su separación cromatográfica y su caracterización individual, la acetilación condujo a un mismo peracetato (**121**) de configuración (*4S*), junto con una pequeña proporción de derivado *O*-acetilado **123** (Esquema 22).



Esquema 22

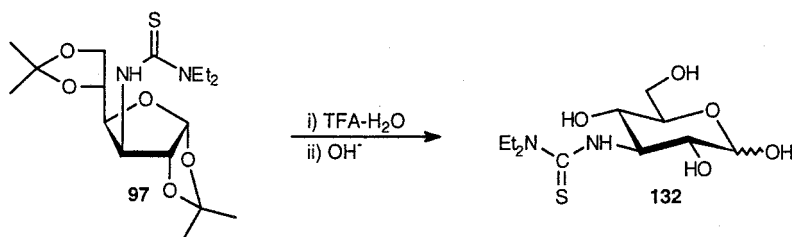
La *N'*-feniltiourea **95** se comportó de manera similar a la tiourea monosustituída **91** tras la hidrólisis de los grupos isopropilideno y posterior neutralización de la mezcla de reacción, originando la correspondiente hexahidropirimidina-2-tiona **126** como compuesto mayoritario junto con una proporción menor del biciclo furánico **127**. Como sucede en el caso del derivado de D-alosa **94**, la presencia del sustituyente aromático sobre la tiourea ocasiona una mayor resistencia del grupo 1,2-*O*-isopropilideno frente a la hidrólisis ácida (Esquema 23).



Esquema 23

Intentos de separación cromatográfica de los compuestos (4*R*)-**126** y (4*S*)-**126** permitieron disponer de muestras enriquecidas en uno u otro diastereómero. Sin embargo, la epimerización parcial durante su aislamiento impidió su caracterización individual. Al acetilar la mezcla con anhídrido acético-piridina, se aislaron los productos de acetilación parcial **128** y **129** de configuración (4*S*). Se observó también en estas condiciones la formación del derivado bicíclico **127** que origina a su vez el correspondiente peracetato **130** y el producto selectivamente *O*-acetilado **131** (Esquema 23).

El tratamiento con ácido trifluoroacético acuoso de la *N,N'*-diethyltiourea **97** conduce, en principio, a una mezcla de formas piranosa y furanosa. Tras neutralizar con resina básica de intercambio iónico, sólo las formas α - y β -piranosa, en proporción aproximada 1:1.6, fueron visibles en el espectro de ^{13}C RMN en D_2O , a diferencia de lo observado para su epímero en C-3 **113** (Esquema 24).



Esquema 24

C) Análisis configuracional y conformacional de derivados de hexahidropirimidina-2-tionas.

La estructura de tiourea cíclica para los compuestos resultantes de la hidrólisis ácida de los grupos isopropilideno en **90-97** está apoyada por datos de ^1H y ^{13}C RMN (*Tablas 32-39, Figuras 39-49*). El desplazamiento a campo alto de las resonancias ^{13}C para los carbonos correspondientes a C-1 y C-3 de la cadena de azúcar en comparación con datos publicados para los monosacáridos nativos⁶⁸ confirma la presencia del sustituyente nitrogenado. La señal a 175-185 ppm es asignable al carbono tiocarbónico.

El grupo tiourea tiende a adoptar una disposición próxima a la planaridad que en el caso de heterociclos de seis eslabones fuerza una conformación de silla aplanada o sobre (*E*) con el vértice opuesto al tiocarbonylo por encima (5E) o por debajo (E_5) del plano formado por el resto de los átomos del ciclo. De acuerdo con esto, cada uno de los dos posibles diastereómeros sobre C-4 de las

polihidroxihexahidropirimidina-2-tionas derivadas de la D-alosa puede adoptar las dos conformaciones indicadas en la figura XLV.

La asignación configuracional y conformacional en esta serie es inmediata a la vista de las constantes de acoplamiento vecinales alrededor del anillo ($J_{4,5}$ y $J_{5,6}$, *Tabla 32*). Así, uno de los diastereómeros de **98** y **107** muestra un valor de $J_{4,5}$ correspondiente a una disposición *gauche* para los respectivos protones (3.2 y 3.3 Hz, respectivamente) y una constante $J_{5,6}$ característica de disposiciones próximas a *trans*-diaxiales (7.8 y 8.7 Hz, respectivamente), indicativos de la configuración ($4R$) en la conformación 5E . Consecuentemente, al otro diastereómero se le asignó la configuración ($4S$). El bajo valor de $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ en este caso descarta una participación significativa del conformero 5E y apoya la conformación invertida E_5 con H-4, H-5 y H-5, H-6 en disposición relativa *trans*-diecuatorial. En el caso de ($4S$)-**107** esta asignación está además apoyada por la observación de una constante de acoplamiento de largo alcance entre H-4 y H-6 (${}^4J_{4,6} = 1.8$ Hz) de acuerdo con la existencia de un camino en W entre ambos protones.

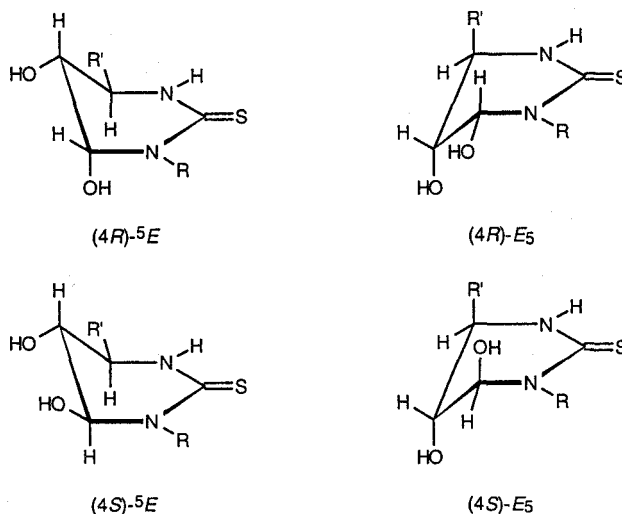


Figura XLV. Conformaciones de silla aplanada o sobre para las hexahidropirimidina-2-tionas de configuración ($4R$) y ($4S$) derivados de la D-alosa.

Es interesante destacar que tanto la estructura $(4R)^{-5E}$ como la $(4S)-E_5$ son conformes al efecto anomérico, con OH-4 en disposición axial. Este parece ser de hecho el mayor requerimiento conformacional en esta familia de compuestos, compensando incluso el efecto estérico desestabilizante de la interacción 1,3-paralela entre OH-4 y la cadena trihidroxipropílica en estructuras de tipo $(4S)-E_5$.

La asignación configuracional en polihidroxihexapirimidina-2-tionas derivadas de la D-glucosa es más problemática que en la serie anterior. El bajo valor de $J_{4,5}$ en todos los casos (Tabla 32, Figura 47), indicativo de disposiciones *gauche* para los respectivos protones, y la ausencia de efecto NOE entre H-4 y H-6 descarta una contribución significativa de las estructuras $(4R)-E_5$ y $(4S)^{-5E}$ a los respectivos equilibrios conformacionales, confirmando la presencia exclusivamente de estructuras que satisfacen el efecto anomérico (Figura XLVI). Las configuraciones $(4R)$ y $(4S)$ se han asignado, tentativamente, en base a correlaciones espectrales con los correspondientes derivados de D-alosa, dada la estrecha analogía estructural. Así, para **98** y **107** se cumplen las relaciones:

$$\delta \text{H-4 (4R)} > \delta \text{H-4 (4S)}$$

$$\delta \text{H-5 (4R)} < \delta \text{H-5 (4S)}$$

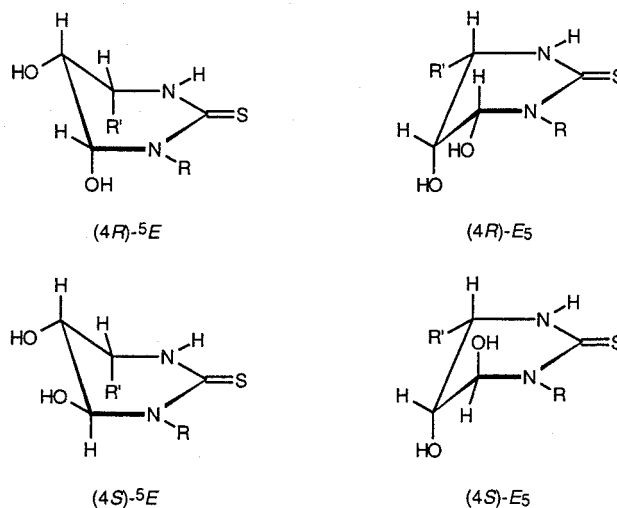


Figura XLVI. Conformaciones de silla aplanada o sobre para las hexahidropirimidina-2-tionas de configuración $(4R)$ y $(4S)$ derivados de la D-glucosa.

Las diferencias son más significativas en la señal de H-5, reflejando probablemente la mayor proximidad espacial entre este protón y OH-4 en el isómero *S* (disposición relativa *gauche*) que en el

R (disposición relativa *trans*-diaxial).

Los desplazamientos químicos para H-4 y H-5 en **114** y **118** son muy similares a los de (4*R*)-**98**, verificándose además las relaciones anteriores entre **117** y **118** asumiendo la configuración (4*S*) para el primero. Algo parecido sucede para los respectivos diastereómeros de los *N'*-fenilheterociclos **107** (D-*alo*) y **126** (D-*gluco*). El desplazamiento a campo bajo observado para la resonancia de H-4 en estos últimos, en comparación con los derivados *N'*-no sustituidos o *N'*-metilados **98**, **114**, **117** y **118**, es consecuencia del efecto diamagnético del anillo aromático y confirma su disposición perpendicular al plano del heterociclo (Figura XLIV).

A la vista de las conformaciones discutidas para los epímeros en C-4 en ambas series (Figuras XLV y XLVI), y teniendo en cuenta la existencia de procesos de epimerización, cabría esperar una marcada preferencia por las estructuras (4*R*)-⁵*E* en derivados de la D-*alosa* (**98**, **107**) y por las estructuras (4*S*)-*E*₃ en derivados de la D-*glucosa* (**114**, **117**, **118**, **125**) en los respectivos equilibrios tautoméricos, dado que los correspondientes epímeros en C-4 presentan una interacción estérica desestabilizante de tipo 1,3-paralela implicando el voluminoso grupo trihidroxipropilo. Los resultados indican, sin embargo, que ambos diastereómeros están presentes en proporciones similares o incluso favorables al isómero con la cadena trihidroxipropílica en disposición axial. Esta sorprendente preferencia por conformaciones "anómalas", en términos de interacciones estéricas, ha sido previamente observada en glicomiméticos con estructura de urea, tiourea y guanidinio cíclicos en disolución acuosa¹⁶³. El efecto fue atribuido a la existencia de una interacción de tipo electrostático entre el hidroxilo situado sobre C-5 y el grupo funcional (Figura XLVII).

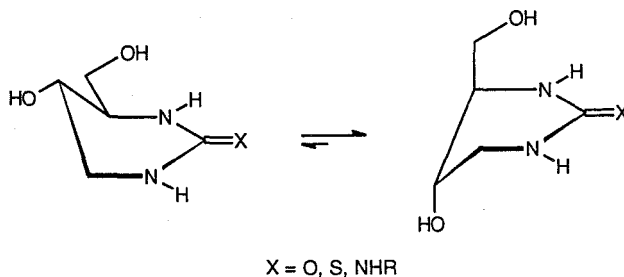


Figura XLVII. Equilibrio conformacional en glicomiméticos con estructura de urea, tiourea y guanidinio cíclico.

Una interacción de este tipo debería favorecer las estructuras (4*S*)-*E*₃, especialmente en derivados de la D-*glucosa* (Figura XLVI), ya que además acomodan el efecto anémico y el sustituyente carbonado se sitúa en disposición ecuatorial. Los resultados experimentales parecen indicar, por el contrario, que la tendencia de la cadena trihidroxipropílica a disponerse en axial es mayor que la de OH-5, sugiriendo algún tipo de interacción específica con el fragmento de tiourea. Por otra parte, es

poco probable que interacciones de tipo polar tengan una gran significación en agua. De hecho, las constantes de acoplamiento a lo largo de la cadena de propilo ($J_{6,1}$, $J_{1,2}$, $J_{2,3a}$ y $J_{2,3b}$) son indicativas de complejos equilibrios conformacionales y no de una conformación única que sería fijada por atracciones polares.

El origen del fuerte efecto anomérico observado radica, probablemente, en la simetría π del orbital que aloja el par de electrones no compartidos del nitrógeno plano en el estado fundamental de la agrupación tiourea ($2p_z$) y a su efectivo solapamiento con el orbital antienlazante σ^* del enlace C—O vecino en disposición axial, unido a la facilidad de los átomos de nitrógeno y oxígeno para acomodar cargas parciales positiva y negativa, respectivamente (Figura XLVIII)¹⁹⁹.

Esta estabilización por deslocalización de electrones π podría ser incluso lo suficientemente efectiva como para ser significativa en caso de uniones C—C, lo que permitiría explicar los resultados experimentales en términos de efectos estereoelectrónicos (Figura XLVIII).

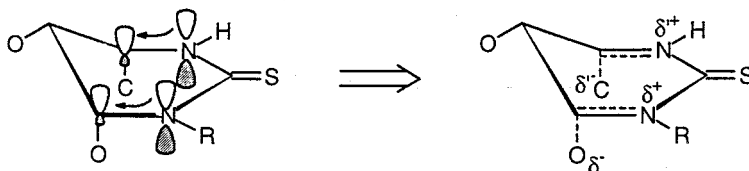


Figura XLVIII. Estabilización de las conformaciones que cumplen el efecto anomérico por deslocalización de electrones π .

Mientras que la acetilación de la polihidroxihexahidropirimidina-2-tiona derivada de la 3-desoxi-3-(*N'*-feniltioureido-D-*alosa*) **107** proporcionó la correspondiente mezcla diastereomérica de peracetatos **108**, los análogos derivados de la D-glucosa (**114**, **117**, **118**, **126**) conducen, tras tratamiento con anhídrido acético-piridina, a un único diastereómero independientemente de la configuración (4*R*) o (4*S*) del compuesto de partida. Los datos de ¹H y ¹³C RMN para estos compuestos se recogen en las *tablas* 32 y 33.

En el caso de los derivados parcialmente acetilados **128** y **129**, las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ (3.3, 2.7 y 3.5, 2.8 Hz, respectivamente), indicativos de disposiciones *gauche* no equivalentes para los respectivos protones, apoyan la configuración (4*S*) en la conformación E_3 . Estos valores de J son además acordes con los descritos para poliactoxitiocarbamatos cíclicos relacionados con la misma configuración.

La preferencia por la configuración (4*S*) al acetilar es consecuencia, probablemente, de la elevada congestión estérica de la estructura (4*R*)-⁵*E* en derivados de D-glucosa (Figura XLVI), con dos interacciones *gauche* y una interacción 1,3-paralela entre los sustituyentes.

En los derivados peracetilados **128**, **116** y **121** los grupos *N*-acetilo tienden a orientar el momento dipolar del carbonilo en oposición al del grupo tiocarbonilo (Figura XLIX).

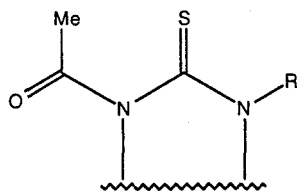


Figura XLIX. Disposición relativa que adoptan los grupos carbonilo y tiocarbonilo en los derivados peracetilados de hexahidropirimidina-2-tiona.

Esto genera una repulsión estérica entre el correspondiente grupo metilo y el azufre tiocarbonílico que fuerza un cambio conformacional significativo en el anillo heterocíclico, como se desprende del análisis comparativo de los valores de $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ en derivados peracetilados y libres. Probablemente la conjugación cruzada del nitrógeno con el tiocarbonilo de urea y con el carbonilo de amida determina una disminución del carácter de doble enlace de la unión $\text{AcN}-\text{C}(=\text{S})$ que adquiere una cierta posibilidad de giro. Esto permite la adopción de conformaciones cercanas a bote torcido (*skew*, *S*), con N-1 y C-5 fuera del plano determinado por los otros cuatro átomos del ciclo, que disminuyen la tensión estérica y mantienen la disposición axial del acetoxilo sobre C-4, conforme al efecto anomérico (Figura L).

En el caso del derivado de D-alosa **108**, la estructura $(4S)-^1S_5$ presenta una disposición *gauche* entre H-4 y H-5 y una disposición *quasi-anti* entre H-5 y H-6, mientras que en la $(4S)-^5S_1$ únicamente aparecen disposiciones relativas *gauche*. En consecuencia, se asignó la configuración $(4S)$ al isómero con $J_{4,5} = 3.8$ Hz, $J_{5,6} = 6.2$ Hz y la configuración $(4R)$ al isómero con $J_{4,5} = J_{5,6} = 4.5$ Hz (Figura 44). Como en el caso del derivado desprotegido **107**, la disposición *cis* entre H-5 y el sustituyente oxigenado sobre C-4 provoca un desplazamiento a campo bajo de la señal para este protón en el isómero $(4S)$ en comparación con su epímero $(4R)$.

En el caso de los derivados de la D-glucosa **116** y **121**, cabe esperar que se adopte la configuración $(4S)$, tal como se discutió para **128** y **129**, dado que la acetilación de los grupos hidroxilos es previa a la de los grupos NH de tiourea. El valor de $J_{5,6}$ (9.1 y 8.5 Hz, respectivamente) es indicativo de un ángulo diedro H-5—C-5—C-6—H-6 próximo a 0° , lo que apoya efectivamente esta configuración en la conformación 1S_5 (Figura L).

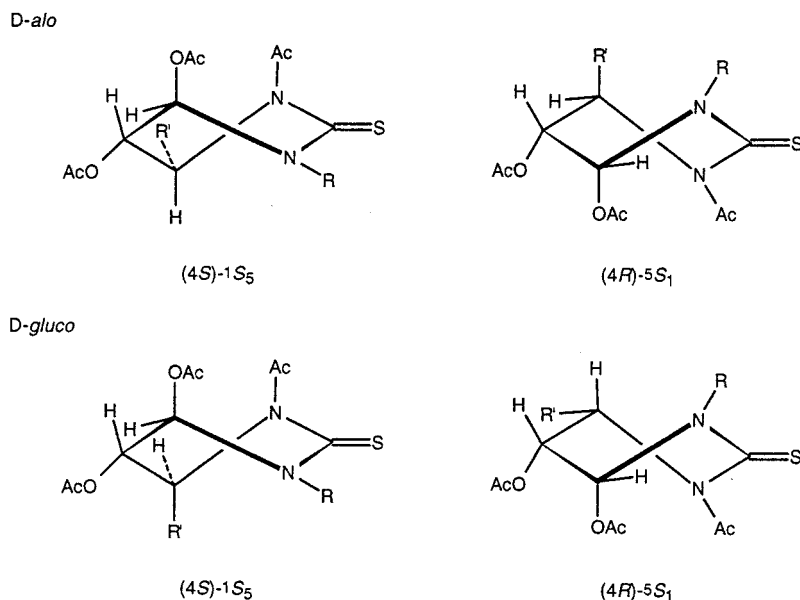


Figura LIII. Conformaciones de bote torcido para las hexahidropirimidina-2-tionas peracetiladas de configuración (4 *S*) y (4 *R*) derivadas de la D-alosa y de la D-glucosa.

La estructura de 2-tiouracilo para **100**, resultante de la deshidratación de **98**, está basada en datos de espectrometría de masas (M^+ a m/z 388) y de ^{13}C RMN ($\delta_{\text{C-4}}$ 164.2, $\delta_{\text{C-5}}$ 30.9, *Tabla 33*, *Figura 42*). La existencia de una constante de acoplamiento entre H-5b y H-6 (*Tabla 32*, *Figura 41*) confirma la posición adyacente del metileno del ciclo y C-6.

La participación del hidroxilo sobre C-1' o sobre C-2' en las reacciones de glicosidación intramolecular de las polihidroxihexahidropirimidina-2-tionas, para dar biciclos furánicos o piránicos respectivamente, es evidente a la vista de los datos de ^1H (*Tablas 34*, *36* y *38*) y ^{13}C RMN (*Tablas 35*, *37* y *39*) tanto para los productos libres (**100**, **103**, **115**, **119**, **120**, **127**, *Figura 43*) como para los derivados acetilados (**101**, **102**, **104**, **105**, **109-112**, **122-124**, **131**, **132**, *Figuras 45*, *46*, *48* y *49*). La rigidez de las estructuras permite observar, en muchos casos, constantes de acoplamiento de largo alcance entre los protones H-1 y H-3 y, en el caso de los derivados de la D-glucopiranososa **120**, **124**, entre H-2 y H-4. El fuerte desplazamiento a campo bajo de la señal para el metilo de amida en ^1H y ^{13}C RMN para los derivados *N*-acetilados **101**, **102**, **105**, **104**, **109**, **111**, **122**, **124**, **130** es consecuencia de su proximidad espacial con el azufre tiocarbonílico en la conformación indicada en la *Figura XLIX*.

Por último, la presencia de tautómeros de furanosa y piranososa (**113**) o exclusivamente de

piranosa (**132**) en *N,N'*-diethyltioureas se desprende del desplazamiento químico de los respectivos carbonos anoméricos (Tabla 35, Figura 50), característicos de derivados hemiacetálicos de D-alosa y D-glucosa, respectivamente.

Tabla 32. Datos de ¹H RMN de los compuestos **98**, **99**, **107**, **108**, **114**, **116**, **117**, **118**, **121**, **126**, **128** y **129**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)							
	H-4	H-5	H-6	H-1'	H-2'	H-3'a	H-3'b	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{6,1'}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3a}$	$J_{2,3b}$	$J_{3a,3b}$
(4R)- 98 ^{b,c}	4.78d	4.10dd	3.74m	<-----3.87-3.67m----->			3.6dd	3.2	7.8	--	--	--	--	--
(4S)- 98 ^{b,c}	4.75d	4.22t	3.72m	<-----3.87-3.67m----->			3.60dd	2.5	2.5	--	--	--	--	--
99 ^{a,c,e}	--	3.03d	5.08dd	5.40dd	5.25ddd	4.25dd	4.18dd	--	1.4	3.2	6.5	3.5	5.6	12.3
		2.78dd							7.2					
(4R)- 107 ^{b,c}	5.07d	4.36dd	<-----3.99-3.74m----->				3.63m	3.3	8.7	--	--	--	--	--
(4S)- 107 ^{b,c,f}	4.93dd	4.46t	<-----3.99-3.74m----->				3.63m	2.3	2.3	--	--	--	--	--
(4R)- 108 ^{a,c}	6.37d	5.70dd	4.99dd	5.65dd	5.18m	4.43dd	4.26m	3.8	6.2	2.6	7.6	3.1	--	12.2
(4S)- 108 ^{a,c}	6.15d	5.22t	5.14dd	5.82dd	5.18m	4.26m	4.26m	4.5	4.5	7.6	4.9	--	--	--
(4R)- 114 ^{b,c}	4.79d	4.08t	3.70dd	3.96t	3.86ddd	3.79dd	3.69dd	3.2	3.2	6.2	6.2	3.7	6.6	11.7
(4S)- 116 ^{a,c}	6.91d	5.49dd	5.58dd	5.43dd	5.14ddd	4.33dd	4.07dd	1.7	9.1	5.2	6.8	3.4	5.4	12.5
(4R)- 117 ^{b,d}	4.78d	4.09t	3.61dd	3.86dd	3.79ddd	3.73dd	3.63dd	3.2	3.2	6.9	5.6	3.2	6.8	11.8
(4S)- 118 ^{b,d}	4.53d	4.25t	3.55dd	3.85dd	3.78ddd	3.72dd	3.62dd	3.2	3.2	7.6	5.3	4.0	6.7	11.8
(4S)- 121 ^{a,c}	5.83d	5.48dd	5.56dd	5.37dd	5.17ddd	4.38dd	4.11dd	2.7	8.5	4.3	6.7	3.2	5.2	12.6
(4R)- 126 ^{b,d}	4.95d	4.21dd	3.78dd	3.95dd	3.84ddd	3.77dd	3.65dd	3.4	2.9	5.5	7.2	3.7	6.8	11.8
(4S)- 126 ^{b,d}	4.72d	4.38t	3.78m	3.97m	3.86ddd	3.77m	3.66dd	3.6	3.6	--	5.7	4.3	5.7	11.8
(4S)- 128 ^{a,c}	6.17d	5.35dd	4.20dd	5.48dd	4.97ddd	4.40dd	4.10dd	3.3	2.7	8.5	2.5	3.9	6.7	12.3
(4S)- 129 ^{a,c}	4.70d	5.34dd	4.19dd	5.48dd	5.04ddd	4.39dd	4.12dd	3.1	2.8	8.8	2.5	4.9	6.7	12.1

^a En CDCl₃, ^b En D₂O. ^c A 300 MHz. ^d A 500 MHz. ^e Los datos de la línea superior corresponden a H-5a y los de la inferior a H-5b, $J_{5a,5b} = 17.7$. ^f $J_{4,6} = 1.8$ Hz.

Tabla 33. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos **98**, **99**, **107**, **108**, **114**, **116**, **117**, **118**, **121**, **126**, **128** y **129**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'
(4 <i>R</i>)- 98 ^{b,c}	75.9	64.7	60.1	74.7 ^c	73.2	65.3
(4 <i>S</i>)- 98 ^{b,c}	77.8	65.0	57.4	73.8 ^c	73.1	65.3
99 ^{a,d}	164.2	30.9	52.6	69.6 ^f	71.6 ^f	61.4
(4 <i>R</i>)- 107 ^{b,d}	80.5	62.5	54.3	70.9 ^g	70.2 ^g	62.7
(4 <i>S</i>)- 107 ^{b,d}	82.5	62.1 ^g	57.3	72.5 ^g	70.0 ^g	63.5 ^g
(4 <i>R</i>)- 108 ^{a,c}	78.9	68.0	53.6	69.4	69.0	61.3
(4 <i>S</i>)- 108 ^{a,c}	79.6	68.4	53.9	68.7	70.5	61.3
4(<i>R</i>)- 114 ^{b,c}	77.3	66.1	54.7	72.6	74.5	64.6
4(<i>S</i>)- 116 ^{a,c}	77.1	69.6 ^h	50.7	68.3 ^h	72.3 ^h	61.1
4(<i>R</i>)- 117 ^{b,d}	81.4	64.4	51.5	69.5	71.5	61.5
4(<i>S</i>)- 118 ^{b,d}	81.2	64.3	51.5	69.5	71.4	61.4
4(<i>S</i>)- 121 ^{a,c}	81.1	67.8	50.3	69.9	71.9	60.3
(4 <i>R</i>)- 126 ^{b,c}	85.3	66.8	54.7	72.2	74.2	64.6
(4 <i>S</i>)- 126 ^{b,c}	93.2	64.1	55.0	72.1	74.2	63.9
(4 <i>S</i>)- 128 ^{a,c}	79.6	62.3	50.0	69.9	70.6	61.1
(4 <i>S</i>)- 129 ^{a,c}	87.8	63.1	49.7	70.2	69.8	60.9

^a En CDCl_3 . ^b En D_2O . ^c A 75.5 MHz. ^d A 125.7 MHz. ^{e,f,g,h} Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Tabla 34. Datos de ^1H RMN de los compuestos **106**, **120**, **124** y **125**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
106 ^{a,c,e}	5.81d	4.65dd	4.90dt	3.70dd	3.90ddd	3.81dd	3.66dd	3.9	5.6	8.9	7.4	3.7	6.3	11.3
120 ^{b,d,f,g}	4.86d	3.74m	3.96ddd	3.57dt	3.99td	3.46dd	3.44dd	—	2.4	4.2	2.3	7.0	7.0	11.6
124 ^{d,h,i}	5.17dd	4.93td	4.99dt	5.02dd	4.12ddd	4.15dd	4.00dd	3.2	3.2	1.8	7.4	3.9	4.2	11.6
125 ^{a,c}	5.81d	4.76d	5.03dd	4.22dd	3.96ddd	3.81dd	3.67dd	3.7	0	3.4	6.7	3.5	7.5	11.4

^aEn CDCl_3 . ^bEn CD_3OD . ^cA 300 MHz. ^dA 500 MHz. ^eA 323 K. ^f $J_{1,3} = 1.8$ Hz. ^g $J_{2,4} = 2.2$ Hz. ^h $J_{1,3} = 1.8$ Hz. ⁱ $J_{2,4} = 0.7$ Hz.

Tabla 35. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos **106**, **113**, **120**, **124**, **125** y **132**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
106 ^{a,f,g}	103.4	78.7	55.6	78.4	71.0	62.0
α -pirano- 113 ^{b,e}	94.3	69.1	60.2	68.0	70.0	62.6
α -furano- 113 ^{b,e}	98.3	74.3	58.4	85.0	72.1	64.3
β -furano- 113 ^{b,e}	103.4	76.5	60.0	82.4	75.2	64.4
120 ^{c,f}	83.8	64.7	51.7	78.3	70.8	64.0
124 ^{d,e}	80.7	65.2	51.8	68.9	68.7	62.8
125 ^{c,f}	105.5	86.0	62.4	78.8	71.0	64.5
α -pirano- 132 ^{b,e}	94.0	74.2	61.5	70.9	73.0	62.0
β -pirano- 132 ^{b,e}	98.9	75.5	62.8	71.1	79.4	64.7

^a En $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$. ^b En D_2O . ^c En CD_3OD . ^d En CDCl_3 . ^e A 75.5 MHz. ^f A 125.7 MHz. ^g A 323 K.

Tabla 36. Datos de ^1H RMN de los compuestos **111**, **112**, **115**, **119**, **122**, **123**, **127**, **130** y **131**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)									
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{1,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	
111 ^{a,d}	5.37d	5.19dd	5.56d	4.58d	5.23ddd	4.94dd	4.22dd	3.6	4.6	—	0	6.1	3.6	5.0	12.3	
112 ^{a,c}	5.29d	5.16t	3.98dd	4.72d	4.98ddd	4.42dd	4.08dd	4.0	4.0	—	0	7.2	3.4	4.6	12.3	
115 ^{c,d}	4.75m	4.63dd	3.75m	4.26dd	3.75m	3.81dd	3.63dd	—	1.8	—	3.1	9.2	3.1	5.0	11.7	
119 ^{b,c}	4.80d	4.95d	3.63ddd	4.23dd	3.70ddd	3.81dd	3.60dd	0	1.8	1.1	2.7	9.8	2.5	5.8	11.5	
122 ^{a,d}	5.12d	5.31d	5.54dt	4.62dd	4.98ddd	4.58dd	4.10dd	0	1.2	1.2	3.9	10.4	2.4	4.3	12.4	
123 ^{a,d}	4.97s	5.43d	3.74dd	4.34dd	5.21ddd	4.60dd	4.28dd	0	1.7	—	2.4	9.6	2.4	3.8	12.4	
127 ^{b,c}	4.90sa	4.76d	3.81m	4.37dd	<-----3.96m----->		3.72dd	0	1.7	—	2.7	9.5	—	6.5	12.4	
130 ^{a,d}	5.26d	5.54d	5.66dt	4.71dd	5.25ddd	4.72dd	4.25dd	0	1.5	1.5	3.8	10.1	2.6	4.7	12.3	
131 ^{a,d}	5.18s	5.66d	3.83ddd	4.51dd	5.47ddd	4.84dd	4.43dd	0	1.7	—	2.4	9.9	2.4	3.4	12.7	

^a En CDCl_3 . ^b En CD_3OD . ^c En D_2O . ^d A 300 MHz. ^e A 500 MHz.

Tabla 37. Datos de ^{13}C RMN para los compuestos 111, 112, 115, 119, 122, 123, 127, 130 y 131.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
111 ^{a,d}	86.8	65.1	55.5	83.4	69.9	61.8
112 ^{a,e}	86.0 ^f	63.7	51.8	85.9 ^f	70.0	61.5
115 ^{c,d}	87.7	72.5	58.4	85.7	72.4	65.6
119 ^{b,e}	92.7	72.3	58.5	86.8	72.0	65.3
122 ^{a,d}	89.9	72.5	56.5	80.5	68.3	62.7
123 ^{a,e}	88.7	73.0	55.1	83.7	69.5	62.8
127 ^{b,e}	93.8	72.4	58.5	87.1	72.0	65.3
130 ^{a,d}	90.1	72.7	56.7	81.0	68.4	63.0
131 ^{a,d}	89.6	72.9	54.6	83.8	69.2	62.6

^a En CDCl_3 , ^b En CD_3OD , ^c En D_2O , ^d A 75.5 MHz, ^e A 125.7 MHz, ^f Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Tabla 38. Datos de ^1H RMN (300 MHz) de los compuestos 100-105, 109, y 110.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (J , Hz)								
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{1,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
100 ^b	4.81d	3.94dd	3.80m	3.73dd	3.25ddd	3.79dd	3.68dd	2.4	3.3	—	3.2	10.0	2.4	5.0	12.4
101 ^a	5.98dd	5.22dd	5.36m	5.01dd	3.78dt	<----4.21d---->		3.3	2.8	2.5	3.2	10.5	3.2	3.2	—
102 ^a	5.09dt	4.98dd	5.37m	4.97dd	3.83ddd	4.25dd	4.17dd	1.6	4.5	1.6	3.4	10.5	2.4	4.3	12.4
103 ^b	4.87dd	3.97dd	3.74m	3.72dd	3.10ddd	3.78dd	3.67dd	3.2	2.4	1.8	3.0	10.0	2.3	5.0	12.4
104 ^a	5.05dd	5.12t	5.09ddd	4.89dd	3.55ddd	4.25dd	4.19dd	3.1	3.1	0.8	3.4	10.4	2.6	3.2	12.4
105 ^a	4.94dd	4.17t	5.05m	4.89dd	3.52dt	<----4.21d---->		3.1	3.1	1.9	3.4	10.5	3.4	3.4	—
109 ^a	6.31dd	5.15dd	3.75m	5.81dd	5.37ddd	4.53dd	4.15dd	2.8	1.7	1.7	10.5	2.6	4.3	6.5	12.3
110 ^a	<----5.14m---->		4.13m	4.97dd	4.07m	<----4.29m---->		—	—	—	2.7	10.1	—	—	—

^a En CDCl_3 , ^b En D_2O .

Tabla 39. Datos de ^{13}C RMN de los compuestos 100-105, 109 y 110.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
100 ^{b,d}	75.6	59.3	55.4	70.2	66.5	58.4
101 ^{a,c}	77.7	61.9	54.7	67.2	66.8	61.2
102 ^{a,d}	75.1	61.2	53.1	66.9	66.8	61.2
103 ^{b,c}	83.2	60.5	55.9	67.1	71.2	60.0
104 ^{a,c}	81.7	62.1	53.9	66.7	66.9	61.1
105 ^{a,c}	84.5	61.5	56.6	67.3	66.8	61.1
109 ^{a,c}	79.7	63.1	55.1	69.1	71.1	61.8
110 ^{a,c}	81.7	61.8	51.7	68.5	67.4	61.5

^a En CDCl_3 . ^b En D_2O . ^c A 75.5 MHz. ^d A 125.7 MHz.



IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. METODOS GENERALES.

Las **evaporaciones de disolventes** se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en **atmósfera inerte** se ha utilizado N₂ comercial calidad "N-50".

La **cromatografía analítica** en capa fina (c.c.f.) se ha realizado utilizando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas *Alugram® Sil. G/V₂₅₄ Merck* de 0.25 mm de espesor. Como reveladores se han empleado H₂SO₄ etanólico al 10% y luz ultravioleta.

Con fines preparativos se han utilizado: **cromatoplasmas** de Sílica Gel 60 *F₂₅₄ (E. Merck)* de 0.25 mm de espesor, **cromatografía en columna** empleando como relleno Sílica Gel 60 (*E. Merck*) (tamaño de poro 0.063-0.200 nm/70-230 mesh ASTM) y eluyendo por gravedad (aunque en algunos casos ayudada por una ligera presión), y **cromatografía flash** con Sílica Gel 60 (*E. Merck*) (tamaño de poro 230-400 mesh), utilizando un equipo *Büchi 681* unido a un detector refractométrico *Knäuer*. La **cromatografía de permeación sobre gel** (CPG) se ha llevado a cabo usando una columna (29.5 x 3.0 cm) de Bio-Gel P-2, empleando agua-metanol 1:1 como eluyente.

La **cromatografía de intercambio iónico en capa fina** se realizó en cromatoplasmas *Polygram® Ionex-25 SA-Na* de 0.25 mm de espesor. Las cromatoplasmas se sumergieron en primer lugar en agua desionizada hasta que estuvieron completamente mojadas y a continuación en las siguientes disoluciones acuosas: 5% Ca(AcO)₂·H₂O, 0.1 M SrCl₂·6 H₂O, 0.05 M ZnCl₂, 5% Cu(AcO)₂·H₂O, 0.05 M CsCl, 0.05 M KCl y 0.05 M AgNO₃. Después se lavaron varias veces con agua desionizada y se secaron al aire a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez desarrolladas la cromatoplasmas con agua, se revelaron por tratamiento con una disolución saturada de KMnO₄ en acetona apareciendo, tras unos 2 minutos, manchas de color amarillo sobre un fondo púrpura.

Las **proporciones de las mezclas de estereoisómeros y de isómeros conformacionales** se han determinado mediante integración de determinadas señales en los espectros de ¹H RMN, complementada en algunos casos por valores de intensidades relativas de las señales del espectro de ¹³C RMN.

Los **puntos de fusión** se han medido en un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los **poderes rotatorios** se han medido a 20 ± 2 °C en un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 241 MC* empleando luz amarilla de sodio ($\lambda = 589$ nm) y celdas de 1 cm y 1 dm.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Servicio Central de Análisis (CNRS, Vernaison, Francia) y en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona).

Los **espectros de absorción en el IR** se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bomem MB-120*, y se procesaron mediante el programa *Spectra Calc Collect Arithmetic C2.12, Galactic Industries Corp.(1988)*. Las muestras se prepararon en película entre dos celdas de NaCl o en pastilla de KBr.

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

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

Los **espectros de ^{13}C RMN** se han registrado a 50.3, 75.5 o 125.7 MHz en espectrómetros *Bruker AC 200*, *Bruker AMX 300* y *Bruker AMX 500* respectivamente. Se han usado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de ^1H RMN (excepto en D_2O , donde se utiliza la señal de la acetona deuterada). Para la interpretación de algunos espectros se han empleado las técnicas DEPT y HETCOR.

Los **espectros de ^{31}P RMN** se han registrado a 121.4 MHz en un espectrómetro *Bruker AMX 300*. Se ha usado como disolvente CDCl_3 y como referencia interna H_3PO_4 acuoso al 85% (δ 0.00

ppm).

Los **espectros de masas** se han realizado en un espectrómetro *Kratos MS-80 RFA*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280 °C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250 °C, según las experiencias realizadas, que fueron:

-Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 e.V.; corriente de ionización 100 μ A; voltaje acelerador de 4 KV; resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

-FAB⁺ (bombardeo de átomos acelerados). Se ha empleado Argon y/o Xenon. Velocidad de barrido 3 s/dec y voltaje acelerador de 4 KV en la fuente. Voltaje acelerador de 7 KV en el cañón de Argon y/o Xenon; 1 mA, 2.10-4.0 mbar. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobenfílico. Como agente de cationización se usó NaI.

Las reacciones de **acetilación convencional** se llevaron a cabo disolviendo el compuesto en una mezcla de Ac₂O-piridina (1:1, ~10 ml por 1 g de compuesto) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a t. a. durante 12 h y se vierte sobre H₂O-hielo. Si el producto precipita, se filtra, se lava varias veces con agua y se seca. Si no es así, se extrae con CHCl₃, la fase orgánica se lava sucesivamente con H₂SO₄ 2 N, NaHCO₃ acuoso (sat.), se seca (MgSO₄) y se concentra.

Para las **reacciones de desacetilación** se siguió el método de Zemplén, usando NaMeO (0.1 mol por mol de acetatos) en MeOH.

Para la **preparación de derivados trimetilsililados** se usaron indistintamente los procedimientos siguientes:

Método A.

Una disolución del compuesto en DMF (~4 ml por 1 g de compuesto) se enfría a 15 °C y se trata con BSA (1 mol por mol de grupos hidroxilos) y TBAF (1.0 M en THF, 5 mmol por mol de grupos hidroxilos) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agita durante 30 min, se añade 2-propanol (0.5 ml por 1 g de compuesto), se concentra y el residuo se disuelve en Et₂O y se lava con disolución saturada de NaCl. La fase etérea se seca (MgSO₄), se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en columna.

Método B.

Una disolución del azúcar en piridina se trata con una mezcla de TMSCl y hexametildisilazana (1:2, 5 ml por mol de grupos hidroxilos) durante 16 h. Se evapora el disolvente, el residuo se extrae con hexano, se concentra y el sirupo resultante se purifica por cromatografía en columna.

Ambos métodos proporcionaron rendimientos análogos.

La **desililación** de derivados trimetilsililados se efectuó por tratamiento con AcOH diluído (10%, 0.2 ml por mmol de grupo trimetilsililados) en mezclas CHCl_3 -MeOH- H_2O 4:2:1 a 60 °C durante 3 h. Las trazas de AcOH se eliminan por coevaporación con tolueno y el residuo se disuelve en H_2O y se liofiliza.

La **reducción de las azidas** a las correspondientes aminas se llevó a cabo haciendo uso de la reacción de Staudinger. A una disolución de la azida en una mezcla de dioxano-MeOH 5:1 se añade, con agitación y bajo atmósfera de N_2 , TPP (3.5 mmol por mol de azida). Al cabo de 1 h se añade NH_4OH al 30% (1 ml por mmol de azida) y se mantiene la agitación durante 24 h a temperatura ambiente. La purificación se lleva a cabo bien por extracción con agua, transformación en el correspondiente hidrocloreuro y extracción en agua o por cromatografía en columna, en el caso de grupos protectores sensibles al medio ácido.

IV.2. MATERIAS PRIMAS.

IV.2.1. PRODUCTOS COMERCIALES.

Se han empleado los siguientes:

Acido *p*-toluensulfónico (*Merck*)

Acido trifluoroacético (TFA) (*Merck*)

2-aminoetanol (*Merck*)

Anhídrido trifluorometanosulfónico (*Fluka* o *Merck*)

Azida sódica (*Panreac*)

N,O-Bis-(trimetilsilil)acetamida (BSA) (*Aldrich* o *Fluka*)

Borohidruro sódico (*Fluka* o *Panreac*)

Celobiosa (*Merck*)

Ciclomaltoheptaosa (β -ciclodextrina) (*Aldrich*)

Ciclomaltohexaosa (α -ciclodextrina) (*Aldrich*)

Ciclomaltooctaosa (γ -ciclodextrina) (*Aldrich*)

Cloruro de *p*-toluensulfonilo (*Merck*)

Cloruro de trimetilsililo (*Fluka*)

1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (*Fluka*)

N,N'-Diciclohexil carbodiimida (*Fluka*)

Dicromato de piridinio (*Fluka*)

N,N-Dietilamina

2,2-Dimetoxipropano (*Fluka*)

Etoximetilénmalonato de dietilo (*Fluka*)

Fenil isotiocianato (*Fluka*)

Fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (*Aldrich*)

D-Fructosa (*Panreac*)

D-Galactosa (*Fluka*)

Hexametildisilazana (*Fluka*)

Hexametilfosforamida (*Fluka*)

Imidazol (*Merck* o *Fluka*)

Metilato sódico (*Merck*)

Metil α -D-galactopiranosido (*Fluka*)

Metil α -D-glucopiranosido (*Fluka*)

Metil isotiocianato (*Fluka*)

Metil α -D-manopiranosido (*Fluka*)

Resina de intercambio iónico Amberlite IR-120 (H⁺) (*BDH*)

Resina de intercambio iónico IWT (H⁺, OH⁻)TMD-8 (*Aldrich*)

Sacarosa (*Fluka*)

Tamiz molecular 3 Å (*Fluka*)

Tiofosgeno 97% (*Merck* o *Aldrich*)

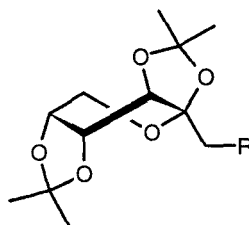
D-(+)- α , α' -Trehalosa dihidrato (*Fluka*)

Tri-*n*-butilfosfina

Trifenilfosfina (*Fluka*)

IV.2.2. SUSTANCIAS DE PARTIDA.

IV.2.2.1. Hidrocloruro de 1-amino-1-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén- β -D-fructopiranososa (183).



180 R = OH
 181 R = OSO₂CF₃
 182 R = N₃
 183 R = NH₂·HCl

a) 2,3:4,5-Di-*O*-isopropilidén-1-*O*-trifluorometanosulfonil- β -D-fructopiranososa (181).

A una disolución de 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén- β -D-fructopiranososa **180** (3 g, 11.4 mmol) en una mezcla de piridina (1.8 ml) y CH₂Cl₂ (144 ml), a -15 °C, se añade gota a gota anhídrido triflico (2.7 ml, 16 mmol) y se agita durante 2 h. Se neutraliza con disolución de NaHCO₃ al 10% a 0 °C. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose **181** como un sirupo (4.4 g, 98%) cuyas constantes espectroscópicas son idénticas a las de la literatura²⁰⁰.

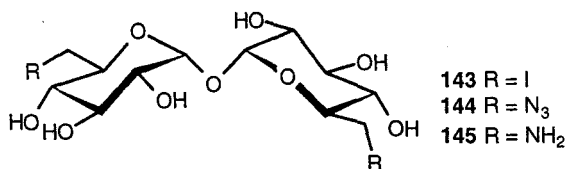
b) 1-Azido-1-deoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén- β -D-fructopiranososa (182).

A una disolución **181** (4.0 g, 10.2 mmol) en HMPA (20 ml) se añade NaN_3 (3.3 g, 51.0 mmol) y se agita a 40°C durante 16 h. Se añaden 200 ml de H_2O y se extrae con éter (3 x 100 ml). Los extractos se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y se concentran, obteniéndose **182** como un sirupo (2.76 g, 95%) cuyas constantes espectroscópicas son idénticas a las de la literatura²⁰¹.

c) *Hidrocloruro de 1-amino-1-deoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén- β -D-fructopiranososa (183)*.

Se obtiene a partir de **182** (2.50 g, 8.75 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en los Métodos Generales, obteniéndose **183** (2.53 g, 98%); p.f. $160\text{-}169^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$, des). Lit.⁵⁰, p.f. $159\text{-}173^\circ\text{C}$ (des.).

IV.2.2.2. **6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (145)**.



a) *6,6'-Dideoxi-6,6'-diyodo- α,α' -trehalosa (143)*.

A una disolución de α,α' -trehalosa anhidra²⁰² (8 g, 23.4 mmol) en DMF (200 ml) se añade TPP (30.65 g, 117 mmol) y yodo (23.75 g, 93.6 mmol). La mezcla se calienta a 80°C durante 1.5 h y se concentra hasta un tercio del volumen inicial. Se añade MeOH (300 ml) y la disolución resultante se lleva a pH 9 por adición de NaMeO sólido, agitándose a temperatura ambiente durante 30 min. Se neutraliza con resina ácida de intercambio iónico IRA 120 (H^+) y se filtra. El filtrado se trata con carbón activo y se concentra. El óxido de trifenilfosfina se precipita por adición de agua (250 ml) y se separa por filtración. Se evapora el disolvente obteniéndose el diyodo derivado **143** (10 g, 77%) como un sólido amorfo. $[\alpha]_D^{20} +108.1^\circ$ (c 0.9, H_2O). Lit.²⁰³, $[\alpha]_D^{20} +109^\circ$ (c 0.39, H_2O); EM(FAB) (tioglicerol): m/z 585 (22%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)¹⁵¹.

b) *6,6'-Diazido-6,6'-dideoxi- α,α' -trehalosa (144)*.

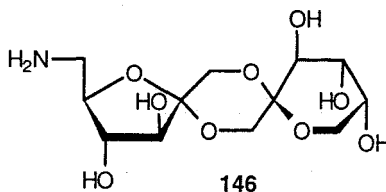
Una disolución de **143** (4.17 g, 7.43 mmol) y NaN_3 (2.89 g, 44.58 mmol) en DMF (80 ml) se agita a 80°C durante 16 h. Se concentra y el residuo se trata con Ac_2O -piridina (1:1, 50 ml, 5 h). El producto peracetilado [4.78 g, homogéneo en c.c.f.(AcOEt-éter de petróleo 1:1)] se desacetiló según

el método de Zemplén, obteniéndose la diazida **144** (2.70 g, 93%); p.f. 209-210°C (MeOH); $[\alpha]_D +156.0^\circ$ (c 1, H₂O). Lit.²⁰⁴, p.f. 209-211°C; $[\alpha]_D +158.0^\circ$ (c 0.7, H₂O).

c) *6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi- α , α' -trehalosa (145).*

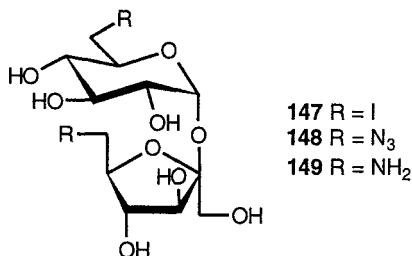
Se obtiene a partir de **144** (3.07 g, 7.83 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en los Métodos Generales, Sección IV.1., obteniéndose **145** (2.38 g, 89%). La diamina se transformó en el correspondiente dihidrocloruro para su caracterización; p.f. 81-83°C (MeOH-acetona); $[\alpha]_D +164^\circ$ (c 1, H₂O). Lit.⁸⁶, p.f. 82-83°C; $[\alpha]_D +167.0^\circ$ (c 1, H₂O).

IV.2.2.3. **6-Amino-6-desoxi- α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido (146).**



Se preparó a partir de α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido siguiendo una secuencia de reacciones análoga a la comentada para la 6,6'diamino-6,6'-didesoxi- α , α' -trehalosa **145**, de acuerdo con el método descrito en la literatura⁸⁷.

IV.2.2.4. **6,6'-Diamino-6,6'-didesoxisacarosa (149).**



a) *6,6'-Didesoxi-6,6'-diyodosacarosa²⁰³ (147).*

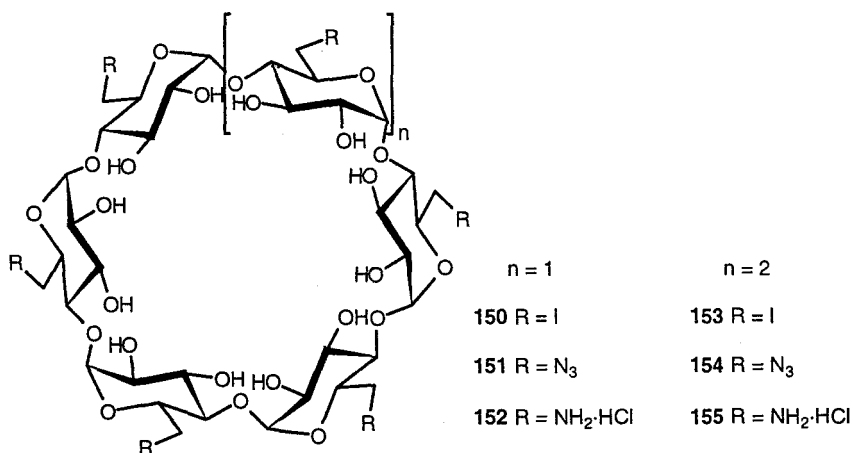
b) *6,6'-Diazido-6,6'-didesoxisacarosa (148).*

Una mezcla de **147** (4.17 g, 7.43 mmol) y NaN_3 (2.89 g, 44.58 mmol) en DMF (80 ml) se agita a 80°C durante 16 h. Se concentra y el residuo se trata con Ac_2O -piridina (1:1, 50 ml, 5 h). El producto peracetilado [4.78 g, homogéneo en c.c.f.(AcOEt-éter de petróleo 1:1)] se desacetiló según el método de Zemplén, obteniéndose la diazida **148** (2.70 g, 93%); $[\alpha]_D +78^\circ$ (c 1, H_2O). Lit.⁸⁸, $[\alpha]_D +78.8^\circ$ (c 1, H_2O).

c) *6,6'-Diamino-6,6'-didesoxisacarosa (149)*.

Se obtiene a partir de **148** (2.98 g, 7.61 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en los Métodos Generales, obteniéndose **149** (2.31 g, 89%), como un sólido amorfo; $[\alpha]_D +49.0^\circ$ (c 1, H_2O). Lit.¹⁵¹, $[\alpha]_D +51.6^\circ$ (c 1.5, H_2O).

IV.2.2.5. Hidrocloruros de per(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooligosacáridos.



a) *Per(6-desoxi-6-yodo)ciclomaltooligosacáridos.*

- *Hexakis(6-desoxi-6-yodo)ciclomaltohexaosa*^{91,205} (**150**).

- *Heptakis(6-desoxi-6-yodo)ciclomaltoheptaosa*^{91,205} (**153**).

b) *Per(6-azido-6-desoxi)ciclomaltooligosacáridos.*

Una disolución del correspondiente per(6-desoxi-6-yodo)ciclomaltooligosacárido **150**^{91,205}, **153**^{86,91}, o **19** (2.5 g, 9.19 mequiv) y NaN_3 (2.5 g, 38.5 mmol) en Me_2SO (25 ml) se agita a 80°C durante 24 h. El disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un residuo que se trata varias veces con H_2O , se centrifuga y se decanta hasta la decoloración de la fase acuosa. El precipitado se suspende en agua y se liofiliza, resultando las correspondientes:

- *Hexakis(6-azido-6-desoxi)ciclomaltohexaosa (151)*.

Rend.: 1.52 g, 88%, $[\alpha]_{\text{D}} +80^\circ$ (c 1.1, Me_2SO). Lit.⁸⁹, $[\alpha]_{\text{D}} +88^\circ$ (c 1.1, Me_2SO); EM(FAB) (tioglicerol, KI): m/z 2284.3 (23%, $[\text{M}_2+\text{K}]^+$), 2246.3 (24, $[\text{M}_2+\text{H}]^+$) y 1160.9 (100, $[\text{M}+\text{K}]^+$).

- *Heptakis(6-azido-6-desoxi)ciclomaltoheptaosa (154)*.

Rend.: 1.71 g, 99%, $[\alpha]_{\text{D}} +92.3^\circ$ (c 0.52, Me_2SO). Lit.²⁰⁶, $[\alpha]_{\text{D}} +95.2^\circ$ (c 0.52, Me_2SO); MS(FAB) (tioglicerol, KI): m/z 2658.7 (22%, $[\text{M}_2+\text{K}]^+$) y 1348.9 (100, $[\text{M}+\text{K}]^+$).

c) *Per(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooligosacáridos hidroclouros.*

A una disolución del correspondiente per(6-azido-6-desoxi)ciclomaltooligosacárido **151**, **154** o **20** (1.8 g, 9.6 mequiv) en una mezcla de dioxano-MeOH (5:1, 150 ml) se añade con agitación tri-*n*-butilfosfina (7 ml, 31 mmol) bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añade NH_4OH (28%, 77 ml) lentamente y la solución se agita durante 12 h bajo N_2 . Los disolventes se evaporan y el residuo se tritura en acetona. El sólido se recoge, se lava con acetona (2 x 100 ml) y se suspende con agitación en una mezcla de acetato de etilo (150 ml), metanol (250 ml) y HCl acuoso (10 N, 0.9 ml). El aminocompuesto insoluble se filtra, se disuelve en agua y se liofiliza, resultando los correspondientes:

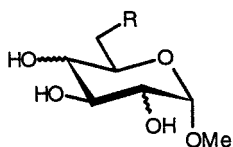
- *Hexakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltohexaosa hexahidrocloruro (152)*.

Rend.: 1.59 g, 87%, $[\alpha]_{\text{D}} +110^\circ$ (c 0.53, H_2O). Lit.⁹⁰, $[\alpha]_{\text{D}} +116^\circ$ (c 0.53, H_2O).

- *Heptakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltoheptaosa heptahidrocloruro (155)*.

Rend.: 1.51 g, 76%, p.f. 182.4-182.8°C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$), $[\alpha]_{\text{D}} +128^\circ$ (c 1, H_2O). Lit.⁹⁰, p.f. 182-185°C, $[\alpha]_{\text{D}} +131^\circ$ (c 1, H_2O).

IV.2.2.6. Metil 6-amino-6-desoxi- α -D-glicopiranosidos.

*gluco*

184 R = I
 187 R = N₃
 156 R = NH₂·HCl

mano

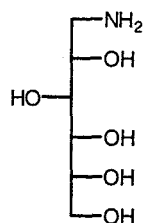
185 R = I
 188 R = N₃
 157 R = NH₂·HCl

galacto

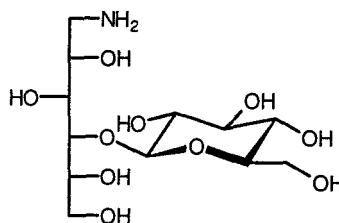
186 R = I
 189 R = N₃
 158 R = NH₂·HCl

- Metil 6-desoxi-6-yodo- α -D-glucopiranosido²⁰⁷ (184).
- Metil 6-desoxi-6-yodo- α -D-manopiranosido²⁰⁸ (185).
- Metil 6-desoxi-6-yodo- α -D-galactopiranosido²⁰⁹ (186).
- Metil 6-azido-6-desoxi- α -D-glucopiranosido²² (187).
- Metil 6-azido-6-desoxi- α -D-manopiranosido⁹⁰ (188).
- Metil 6-azido-6-desoxi- α -D-galactopiranosido⁹⁰ (189).
- Metil 6-amino-6-desoxi- α -D-glucopiranosido^{106,107} (156).
- Metil 6-amino-6-desoxi- α -D-manopiranosido^{108,109} (157).
- Metil 6-amino-6-desoxi- α -D-galactopiranosido¹¹⁰ (158).

IV.2.2.7. 1-Amino-1-desoxi-D-alditoles.



160



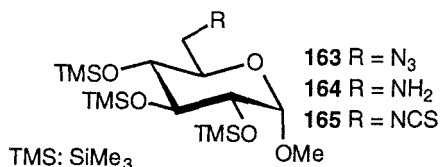
161

a) *1-Amino-1-desoxi-D-glucitol (160)*.

Este producto fue suministrado por el Prof. Dr. C. Pedersen de la Universidad Técnica de Lingby (Dinamarca). Se preparó a partir de D-glucosa por aminación reductiva siguiendo el método descrito en la referencia ²¹⁰.

b) *1-Amino-1-desoxi-4-O-beta-D-glucopiranosil-D-glucitol (celobitol)²¹⁰ (161)*.

IV.2.2.8. **Metil 6-desoxi-6-isotiocianato-2,3,4-tri-O-trimetilsilil- α -D-glucopiranosido (165).**



- *Metil 6-azido-6-desoxi-2,3,4-tri-O-trimetilsilil- α -D-glucopiranosido (163)*.

Se obtuvo a partir de 6-azido-6-desoxi- α -D-glucopiranosido (0.59 g, 2.70 mmol) por trimetilsililación según el procedimiento descrito en los Métodos Generales.

Rend.: 0.94 g, 80%; sirupo; $[\alpha]_D^{+97}$ (c 1, CH₂Cl₂); R_f (Et₂O-éter de petróleo 1:15) 0.56.

IR: ν_{\max} (KBr) 2101 (ν_{N_3}), 1252 (ν_{Si-C-O}), 1076 ($\nu_{as\ C-O-C}$) y 843 cm⁻¹ (γ_{Si-Me}).

¹H RMN: *Tabla 1* y δ 3.30 (s, 3 H, OMe), 0.08, 0.07 y 0.06 (3 s, 6 TMS).

¹³C RMN: *Tabla 2* y δ 54.9 (OMe), 1.2 (3 C), 0.8 (3 C) y 0.4 (3 C) (3 TMS).

FAB (NaI): m/z 458 (20%, [M+Na]⁺).

Análisis.- Calculado para $C_{16}H_{37}N_3O_5Si_3$: C, 44.10; H, 8.56; N, 9.64; Si, 19.34. Encontrado: C, 44.10; H, 8.51; N, 9.51; Si, 19.50.

- *Metil 6-amino-6-desoxi-2,3,4-tri-O-trimetilsilil- α -D-glucopiranosido (164).*

Se obtiene a partir de **163** (0.9 g, 2.06 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en los Métodos Generales. Se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyentes sucesivamente AcOEt-éter de petróleo 1:1 y AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3.

Rend.: 0.78 g, 93%; sirupo; $[\alpha]_D^{+93}$ (c 1, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.18.

IR: ν_{max} (KBr) 3393 (ν_{NH}), 1250 (ν_{Si-C-O}), 1078 ($\nu_{as C-O-C}$) y 843 cm⁻¹ (γ_{Si-Me}).

¹H RMN: *Tabla 1* y δ 3.31 (s, 3 H, OMe), 1.5 (sa, 2 H, NH₂), 0.10, 0.09 y 0.08 (3 s, 3 TMS).

¹³C RMN: *Tabla 2* y δ 54.6 (OMe), 1.2 (3 C), 1.0 (3 C) y 0.4 (3 C) (3 TMS).

FAB (NaI): m/z 432 (60%, [M+Na]⁺) y 410 (25, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para $C_{16}H_{39}NO_5Si_3$: C, 46.90; H, 9.59; N, 3.42; Si, 20.59. Encontrado: C, 46.78; H, 9.28; N, 3.51; Si, 20.41.

- *Metil 6-desoxi-6-isotiocianato-2,3,4-tri-O-trimetilsilil- α -D-glucopiranosido (165).*

A una mezcla heterogénea de **164** (0.49 g, 1.22 mmol) y CaCO₃ (0.73 g, 7.32 mmol) en CH₂Cl₂-H₂O (50 ml), se añade CSCl₂ (0.14 ml, 1.83 mmol) y se agita durante una hora. Por evaporación del disolvente y purificación del residuo por cromatografía en columna (Et₂O:éter de petróleo 1:15), se obtiene **165**.

Rend.: 0.36 g, 65%; sirupo; $[\alpha]_D^{+76.9}$ (c 1.1, CH₂Cl₂); R_f (Et₂O-éter de petróleo 1:15) 0.54.

IR: ν_{max} (NaCl) 2097 (ν_{NCS}), 1252 (ν_{Si-C-O}), 1088 ($\nu_{as C-O-C}$) y 843 cm⁻¹ (γ_{Si-Me}).

¹H RMN: *Tabla 1* y δ 3.24 (s, 3 H, OMe), 0.10 y 0.04 (2 s, 27 H, 3 TMS).

¹³C RMN: *Tabla 2* y δ 150.2 (NCS), 54.8 (OMe), 1.0 (3 C), 0.6 (3 C) y 0.1 (3 C) (3 TMS).

EM (IE): m/z 451 (3%, M⁺) y 436 (8, M⁺-Me).

Análisis.- Calculado para $C_{17}H_{37}NO_5SSi_3$: C, 45.19; H, 8.25; N, 3.10; S, 7.10; Si, 18.50. Encontrado: C, 45.10; H, 8.11; N, 3.36; S, 7.11; Si, 18.50.

Tabla 1. Datos de ^1H RMN (CDCl_3) de los compuestos **163**, **164** y **165**.

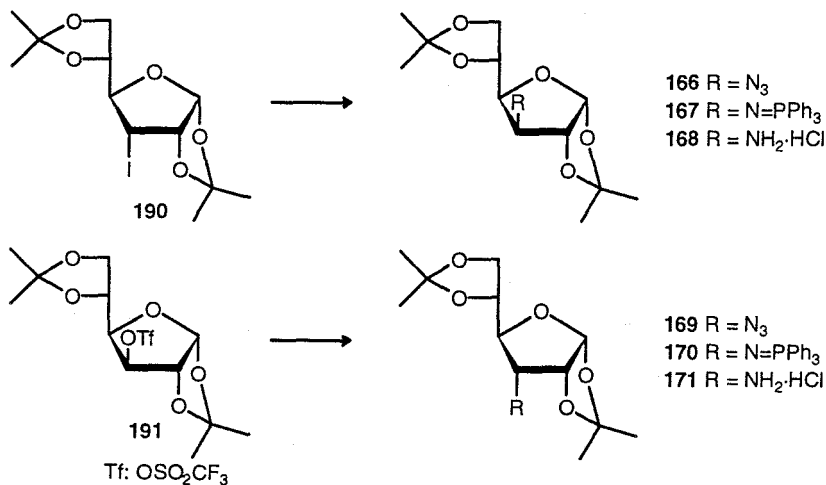
Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)							Constantes de acoplamiento (J , Hz)						
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
163^a	4.55d	3.41dd	3.65t	3.32t	3.62ddd	3.33dd	3.25dd	3.6	9.0	9.0	9.0	2.0	5.8	12.9
164^a	4.54d	3.41dd	3.69t	3.23dd	3.41ddd	2.93dd	2.61dd	3.6	8.9	8.9	9.6	2.7	7.7	13.1
165^b	4.53d	3.41dd	3.68t	3.28dd	3.52ddd	3.48dd	3.41dd	3.6	8.8	8.8	8.2	2.7	3.2	14.6

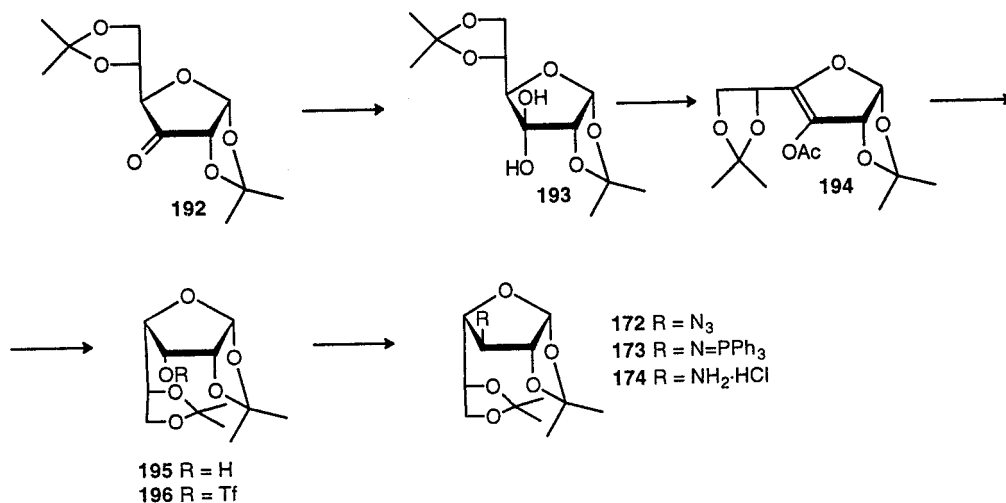
^a A 300 MHz. ^b A 500 MHz.Tabla 2. Datos de ^{13}C RMN (CDCl_3) de los compuestos **163**, **164** y **165**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
163^a	99.7	73.6	74.7	72.9	70.7	51.5
164^a	99.6	73.8 ^c	74.8	72.6	73.7 ^c	54.6
165^b	99.6	73.2	74.4	72.6	69.6	46.1

^a A 75.5 MHz. ^b A 125.7 MHz. ^c Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

IV.2.2.9. Hidrocloruros de 3-amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén- α -D-glicofuranosas.





Los siguientes compuestos se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía:

-3-Desoxi-3-yodo-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-alofuranosa²⁰⁸ (190).

-3-Azido-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa²¹¹ (166).

-1,2:5,6-Di-O-isopropilidén-3-O-trifluorometanosulfonil- α -D-glucofuranosa^{200,212} (191).

-3-Azido-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-alofuranosa²¹³ (169).

-1,2:5,6-Di-O-isopropilidén- α -D-ribo-hexofurano-3-ulosa²¹⁴ (192).

-Hidrato de 1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-ribo-hexofurano-3-ulosa²¹⁴ (193).

-3-O-Acetil-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-eritro-hex-3-enofuranosa^{215,216} (194).

-1,2:5,6-Di-O-isopropilidén- α -D-gulofuranosa^{215,216} (195).

-1,2:5,6-Di-O-isopropilidén-3-O-trifluorometanosulfonil- α -D-gulofuranosa²⁰⁰ (196).

-3-Azido-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-galactofuranosa²¹⁷ (172).

a) 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-(trifenilfosforanilidenamino)- α -D-glicofuranosas.

Aunque la transformación de las azidas **166**, **169** y **172** en las correspondientes aminas **168**, **171** y **174** puede realizarse in situ, sin necesidad de aislar las fosfiniminas intermedias, estas pueden prepararse y purificarse como se indica a continuación:

A una disolución de las correspondientes 3-azido-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glicofuranosas (1.6 g, 5.61 mmol) en Et₂O (20 ml) se añade, con agitación y bajo atmósfera de N₂, TPP (1.49 g, 5.72 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 4 h a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente CH₂Cl₂-AcOEt-MeOH 10:5:2. Se obtienen así las correspondientes fosfiniminas:

-3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-(trifenilfosforanilidenamino)- α -D-glucofuranosa (167).

Rend.: 2.04 g, 70%; sólido amorfo; $[\alpha]_D -22.3^\circ$ (c 0.9, CHCl₃); R_f (CH₂Cl₂-AcOEt-MeOH 10:5:2) 0.5.

UV (CHCl₃): 240 nm (ϵ_{mM} 5.3).

IR: ν_{max} (NaCl) 3422, 3057 (ν_{NH}), 1383 (*gem*-dimetil), 1213 (ν_{Si-C-O}) y 1105 cm⁻¹ ($\nu_{As-C-O-C}$).

¹H RMN: *Tabla 1* y δ 7.72-7.69 (m, 15 H, 3 Ph), 1.44, 1.34 y 1.19 (3 s, 12 H, 4 Me).

¹³C RMN: *Tabla 2* y δ 133.5 (C-*para*, 3 Ph), 133.4 (C-*orto*, 3 Ph, $J_{P,C-o}$ 10.4 Hz), 132.6 (C-*ipso*, 3 Ph, $J_{P,C-ipso}$ 117.0 Hz), 129.0 (C-*meta*, 3 Ph, $J_{P,C-m}$ 15.4 Hz), 111.5, 108.5 (2 CMe₂), 81.4 (d, $J_{P,4}$ = 8.2 Hz, C-4), 26.7, 26.6, 26.1 y 24.8 (4 Me).

³¹P RMN: δ 28.84 (N=PPh₃).

EM (IE): *m/z* 519 (8%, M⁺), 504 (10, M⁺-Me), 461 (14, M⁺-Me₂C=O) y 277 (58, [NHPPPh₃]⁺).

Análisis.- Calculado para C₃₀H₃₄NO₃P: C, 69.35; H, 6.59; N, 2.69; P, 5.96. Encontrado: C, 69.27; H, 6.35; N, 2.51; P, 5.74.

-3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-(trifenilfosforanilidenamino)- α -D-alofuranosa (170).

Rend.: 2.18 g, 75%; sólido amorfo; $[\alpha]_D +62.5^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); R_f (CH₂Cl₂-AcOEt-MeOH 10:5:2) 0.63.

UV (CH₂Cl₂): 230 nm (ϵ_{mM} 5.3).

IR: ν_{\max} (NaCl) 3428 (ν_{NH}), 1385 (*gem*-dimetil) y 1115 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN: *Tabla 1* y δ 7.56-7.42 (m, 15 H, 3 Ph), 1.77, 1.27, 1.25 y 1.11 (4 s, 4 Me)

^{13}C RMN: *Tabla 2* y δ 134.0 (C-orto, 3 Ph), 134.1 (C-para, 3 Ph, $J_{\text{P,C-p}}$ 11.3 Hz), 130.1 (C-*ipso*, 3 Ph, $J_{\text{P,C-*ipso*}}$ 255 Hz), 129.0 (C-*meta*, 3 Ph, $J_{\text{P,C-m}}$ 13.3 Hz), 113.0, 109.1 (2 CMe_2), 77.7 (d, $J_{\text{P,4}}$ = 11.7 Hz, C-4), 26.7, 26.6, 25.8 y 24.5 (4 Me).

^{31}P RMN: δ 37.76 (N=PPh₃).

EM (IE): *m/z* 504 (1%, M⁺-Me), 461 (1, M⁺-Me₂C=O) y 277 (58, [NHPPPh₃]⁺).

Análisis.- Calculado para C₃₀H₃₄NO₃P: C, 69.35; H, 6.59; N, 2.69; P, 5.96. Encontrado: C, 69.42; H, 6.42; N, 2.50; P, 5.74.

-3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-(trifenilfosforanilidenamino)- α -D-galactofuranosa (173).

Rend.: 2.01 g, 69%; sólido amorfo; $[\alpha]_{\text{D}}$ -3.3° (c 0.9, CH₂Cl₂); R_f (CH₂Cl₂-AcOEt-MeOH 10:5:2) 0.6.

UV (CH₂Cl₂): 230 nm (ϵ_{mM} 13.5).

IR: ν_{\max} (NaCl) 3057 (ν_{NH}), 1381 (*gem*-dimetil), 1213 ($\nu_{\text{si C-O}}$) y 1115 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN: *Tabla 1* y δ 7.72-7.45 (m, 15 H, 3 Ph), 1.43, 1.35, 1.27 y 1.25 (4 s, 4 Me).

^{13}C RMN: *Tabla 2* y δ 132.4 (C-orto, 3 Ph, $J_{\text{P,C-o}}$ 9.2 Hz), 131.5 (C-para, 3 Ph), 130.6 (C-*ipso*, 3 Ph, $J_{\text{P,C-*ipso*}}$ 108.8 Hz), 128.3 (C-*meta*, 3 Ph, $J_{\text{P,C-m}}$ 11.6 Hz), 112.4, 108.8 (2 CMe_2), 90.3 (d, $J_{\text{P,2}}$ = 7.3 Hz, C-2), 85.5 (d, $J_{\text{P,4}}$ = 8.2 Hz, C-4), 27.4, 26.9, 26.4 y 25.5 (4 Me).

^{31}P RMN: δ 28.78 (N=PPh₃).

EM (IE): *m/z* 504 (5%, M⁺-Me), 461 (9, M⁺-Me₂C=O) y 277 (56, [NHPPPh₃]⁺).

Análisis.- Calculado para C₃₀H₃₄NO₃P: C, 69.35; H, 6.59; N, 2.69; P, 5.96. Encontrado: C, 69.12; H, 6.39; N, 2.38; P, 5.97.

Tabla 1. Datos de ^1H RMN (CDCl₃) para las fosfinimino derivadas **167**, **170** y **173**.

comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)						Constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz)							
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
167 ^b	6.03s	4.11m	3.81bd	4.11m	4.58c	4.15dd	4.06dd	0	---	---	6.3	6.3	6.3	8.4
170 ^a	5.65d	4.02t	3.33td	4.83dd	4.18td	4.35dd	4.07dd	3.8	3.8	8.5	3.8	6.9	6.9	8.5
173 ^b	5.93d	4.48dd	3.44dd	3.86dd	4.08td	3.59dd	3.48dd	4.0	2.2	5.2	7.8	6.4	6.4	8.0

^a A 300 MHz. ^b A 500 MHz.

Tabla 2. Datos de ^{13}C RMN para las fosfinimino derivados **167**, **170** y **173**.

Comp.	Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
167 ^b	105.4	87.6	60.9	83.3	73.5	67.7
170 ^a	103.6	79.3	56.4	77.7	74.9	65.7
173 ^b	104.8	90.3	62.2	89.2	76.6	65.7

^a A 75.5 MHz. ^b A 125.7 MHz.

b) *Hidrocloruros de 3-amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glicofuranosas.*

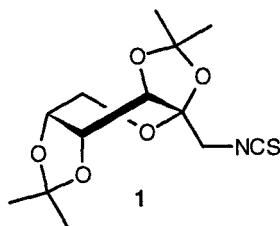
Se obtuvieron por reducción de las correspondientes azidas **166**, **169** o **172** (0.6 g, 2.1 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en los Métodos Generales, Sección IV.1.

- *Hidrocloruro de 3-amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (**168**)⁸⁵.*

- *Hidrocloruro de 3-amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-alofuranosa (**171**)⁸⁵.*

- *Hidrocloruro de 3-amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-galactofuranosa (**174**)⁸⁵.*

IV.3. NUEVOS PRODUCTOS.

IV.3.1. Preparación de 1-desoxi-1-isotiocianato-D-fructosa y su transformación en 1,3-*O*(*S*),*N*-heterociclos.IV.3.1.1. 1-Desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-1-isotiocianato-β-D-fructopiranososa (1).

A una mezcla heterogénea de hidrocloreuro de 1-amino-1-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (1.2 g, 4.06 mmol) en CHCl_3 (20 ml), H_2O (20 ml), y CaCO_3 (1.23 g, 12.3 mmol) se añade CSCl_2 (0.72 g, 0.48 ml, 6.09 mmol). La mezcla se agita vigorosamente durante 1.5 h y se filtra. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca (MgSO_4), y se concentra. El sirupo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:4) para dar **1**.

Rend.: 1.05 g, 88%; sirupo; $[\alpha]_D -65.8^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.4.

IR: ν_{max} (NaCl) 2118 (ν_{NCS}), 1383 y 1381 cm^{-1} (*gem*-dimetil).

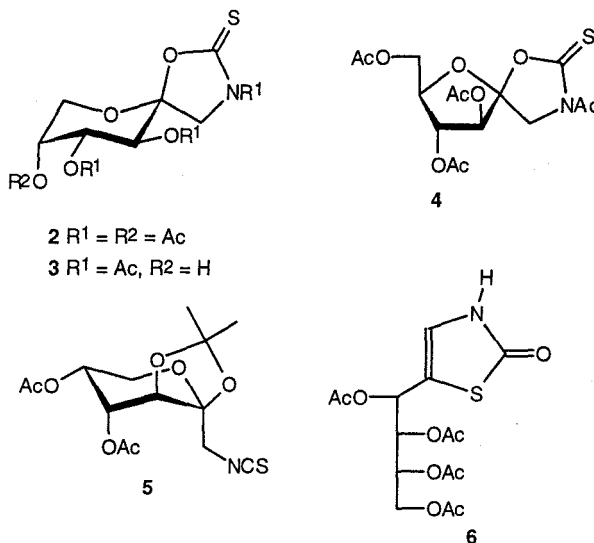
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4.63 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 2.7, $J_{4,5}$ 7.9 Hz, H-4), 4.31 (d, 1 H, H-3), 4.24 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}$ 1.8, $J_{5,6b}$ 0.8 Hz, H-5), 3.93 (d, 1 H, $J_{1a,1b}$ 14.4 Hz, H-1a), 3.90 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 13.0 Hz, H-6a), 3.77 (dd, 1 H, H-6b), 3.75 (dd, 1 H, H-1b), 1.56, 1.47, 1.46 y 1.35 (4 s, 4 Me).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): δ 132.2 (NCS), 109.3, 108.8 (2 CMe_2), 100.6 (C-2), 70.3 (2 C, C-3,5), 69.7 (C-4), 61.4 (C-6), 49.8 (C-1), 26.3, 25.6, 25.1 y 23.7 (4 Me).

EM (IE): m/z 301 (1%, M^+), 286 (70, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 229 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NCS}$), 228 (5, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{NCS}$), 226 (5, 286-AcOH) y 171 (64, 229- Me_2CO).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: C, 51.81; H, 6.36; N, 4.65; S, 10.64. Encontrado: C, 51.84; H, 6.13; N, 4.62; S, 10.85.

Reactividad de 1-desoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-1-isotiocianato-β-D-fructopiranososa (1) en medio ácido.



(a) Una disolución de **1** (0.6 g, 1.99 mmol) en TFA-agua 9:1 (5 ml) se mantiene a 20 °C a presión reducida (15 mm Hg) hasta que cesa la destilación de acetona (15 min). El disolvente se evapora a vacío (0.1 mm Hg) a la misma temperatura y el sirupo resultante se acetila (Ac₂O-piridina 1:1, 6 ml, 12 h). El crudo de acetilación se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1), obteniéndose sucesivamente los espironucleósidos **2** (0.47 g, 61%) y **4** (0.085 g, 11%).

(b) Una disolución de **1** (0.591 g, 1.96 mmol) en TFA-agua 9:1 (5 ml) se mantiene a 0 °C durante 1 h. El disolvente se evapora a presión reducida (0.1 mm Hg) a temperatura inferior a 20 °C y el sirupo resultante se acetila (Ac₂O-piridina 1:1, 6 ml, 12 h). El crudo de acetilación se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:4-1:1), obteniéndose, sucesivamente compuesto de partida sin reaccionar (**1**, 0.10 g, 17%), el isotiocianato **5** (0.12 g, 18%) y los tiocarbamatos espiránicos **2** (0.18 g, 24%), **4** (0.038 g, 5%) y **3** (0.02 g, 3%).

(c) Una disolución de **1** (0.3 g, 1 mmol) en TFA-agua 9:1 (3 ml) se mantiene a 20 °C a presión reducida (15 mm Hg) hasta que cesa la destilación de acetona (15 min). El disolvente se elimina a 40 °C a presión reducida (15 mm Hg). Se añade agua (3 x 15 ml) y se evapora a la misma temperatura. El residuo final se seca (P₂O₅) y se acetila (Ac₂O-piridina 1:1, 3 ml, 12 h). El producto de acetilación se purifica por cromatografía en columna (CCl₄-acetona 3:1), obteniéndose el compuesto

6 (0.25 g, 65%).

IV.3.1.2. (5S,8R,9R,10S)-8,9,10-Triacetoxi-3-acetil-2-tioxo-1,6-dioxa-3-azaespiro[4.5]decano (2).

P.f. 119-120 °C; $[\alpha]_D$ -220° (c 1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.72. Lit.⁴⁸, p.f. 120-122 °C; $[\alpha]_D$ -220° (c 1, CHCl₃), ¹H RMN (300 Mhz, CDCl₃): *Figura 1*.

IV.3.1.3. (5S,8R,9R,10S)-9,10-Diacetoxi-3-acetil-8-hidroxi-2-tioxo-1,6-dioxa-3-azaespiro[4.5]decano (3).

Sirupo; $[\alpha]_D$ -114° (c 0.8, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.25.

UV (CHCl₃): 268 nm (ϵ_{mM} 19.7).

IR: ν_{max} (NaCl) 3340 (ν_{OH}), 1748 ($\nu_{C=O}$ éster) y 1713 ($\nu_{C=O}$ amida) y 1229 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.65 (dd, 1 H, $J_{9,10}$ 10.3, H-10), 5.42 (d, 1 H, $J_{8,9}$ 2.9, H-9), 4.29 (m, 1 H, H-8), 4.26 (dd, 1 H, $J_{7a,7b}$ 12.6, $J_{7a,8}$ 1.2 Hz, H-7a), 4.18 (d, 1 H, $J_{4a,4b}$ 12.9 Hz, H-4a), 4.03 (dd, 1 H, $J_{7b,8}$ 1.7 Hz, H-7b), 4.00 (d, 1 H, H-4b), 2.84 (s, 3 H, NAc), 2.14 y 2.13 (2 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): δ 183.0 (C=S), 170.8 (CO amida), 169.8, 169.4 (3 CO éster), 104.9 (C-5), 70.6 (C-9), 67.2 (C-8), 66.8 (C-10), 65.5 (C-7), 53.9 (C-4), 25.9 (NCOCH₃), 20.6 y 20.4 (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 347 (1%, M⁺), 332 (46, M⁺-Me), 329 (1, M⁺-H₂O), 302 (23, M⁺-Ac), 287 (55, M⁺-AcOH) y 272 (50, 332-AcOH).

Análisis. - Calculado para C₁₅H₁₉NO₉S: C, 44.95; H, 4.93; N, 4.03; S, 9.23. Encontrado: C, 44.59; H, 4.93; N, 4.03; S, 8.85.

IV.3.1.4. (5S,7R,8R,9S)-8,9-Diacetoxi-7-acetoximetil-2-tioxo-1,6-dioxa-3-azaespiro[4.4]nonano (4).

Sirupo; $[\alpha]_D$ -55° (c 1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.57.

UV (CHCl₃): 267 nm (ϵ_{mM} 15.2).

IR: ν_{max} (NaCl) 1750 ($\nu_{C=O}$ éster), 1709 ($\nu_{C=O}$ amida) y 1223 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 5.53 (dd, 1 H, $J_{7,8}$ 5.6, $J_{8,9}$ 6.7 Hz, H-8), 5.46 (d, 1 H, H-9), 4.57 (dd, 1 H, $^2J_{Ha,Hb}$ 12.3, $^3J_{7,Ha}$ 3.7 Hz, CH₂OAc), 4.35 (td, 1 H, $^3J_{7,Hb}$ 6.0 Hz, H-7), 4.32 (d, 1 H, $^2J_{4a,4b}$ 12.8 Hz, H-4a), 4.22 (d, 1 H, H-4b), 4.15 (dd, 1 H, CH₂OAc), 2.80 (s, 3 H, NAc), 2.19, 2.15 y 2.10 (3 s, 3 OAc).

COSY (500 MHz, CDCl₃): *Figura 2*.

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Figura 3*, δ 182.5 (C=S), 170.6 (CO amida), 170.4, 170.1,

169.8 (3 CO éster), 108.3 (C-5), 80.5 (C-7), 76.9 (C-9), 74.3 (C-8), 62.8 (CH₂OAc), 53.1 (C-4), 25.9 (NCOCH₃), 20.7, 20.5 y 20.3 (3 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 389 (2%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₅H₁₉NO₉S: C, 46.27; H, 4.92; N, 3.60; S, 8.23. Encontrado: C, 46.07; H, 4.95; N, 3.38; S, 8.14.

IV.3.1.5. 4,5-Di-*O*-acetil-1-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-1-isotiocianato-β-D-fructopiranosas (5).

P.f. 107-109 °C (AcOEt-éter de petróleo); [α]_D -19.0° (c 0.7, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.80.

IR: ν_{max} (NaCl) 2104 (ν_{NCS}), 1753 (ν_{C=O} éster) y 1371 cm⁻¹ (*gem*-dimetil).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4.63 (dd, 1 H, J_{3,4} 2.7, J_{4,5} 7.9 Hz, H-4), 4.31 (d, 1 H, H-3), 4.24 (ddd, 1 H, J_{5,6a} 1.8, J_{5,6b} 0.8 Hz, H-5), 3.93 (d, 1 H, J_{1a,1b} 14.4 Hz, H-1a), 3.90 (dd, 1 H, J_{6a,6b} 13.0 Hz, H-6a), 3.77 (dd, 1 H, H-6b), 3.75 (d, 1 H, H-1b), 1.56, 1.47, 1.46 y 1.35 (4 s, 4 Me).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): Figura 4, δ 169.5 (2 CO), 134.2 (NCS), 111.5 (CMe₂), 101.3 (C-2), 74.2 (C-3), 66.4 (C-4), 64.4 (C-5), 61.8 (C-6), 47.5 (C-1), 27.4, 26.3 (2 Me), 20.6 (2 COCH₃).

EM (IE): *m/z* 345 (2%, M⁺), 273 (85, M⁺-CH₂NCS) y 272 (5, M⁺-CH₃NCS).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₁₉NO₇S: C, 48.69; H, 5.55; N, 4.06; S, 9.28. Encontrado: C, 48.64; H, 5.30; N, 4.11; S, 9.12.

IV.3.1.6. 5-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1-il)-4-tiazolina-2-ona (6).

P.f. 148-150 °C (CHCl₃-Et₂O); [α]_D -6° (c 1.2, CHCl₃); R_f (CCl₃-acetona 3:1) 0.3.

UV (CHCl₃): 244 nm (ε_{mm} 11.5).

IR: ν_{max} (NaCl) 3335 (ν_{NH}), 1750 (ν_{C=O} éster), 1684 (ν_{C=O} amida) y 1219 cm⁻¹ (ν_{as C-O-C}).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, 1 H, J_{4,NH} 5.3 Hz, NH), 6.96 (d, 1 H, H-4), 5.53 (d, 1 H, J_{1',2'} 5.3 Hz, H-1'), 5.47 (t, 1 H, J_{2',3'} 5.3, H-2'), 5.18 (m, 1 H, H-3'), 4.28 (dd, 1 H, J_{3',4'a} 3.4, J_{4'a,4'b} 12.2 Hz, H-4'a), 4.14 (dd, 1 H, J_{3',4'b} 5.9 Hz, H-4'b), 2.09, 2.07, 2.06 y 2.03 (4 s, 4 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): Figura 5, δ 170.4, 169.7, 169.5, 168.2 (4 CO), 167.3 (C-2), 126.8 (C-5), 115.9 (C-4), 69.5, 69.3, 68.6 (C-1', 2', 3'), 61.4 (C-4'), 20.6, 20.5 (2 C) y 20.4 (2 COCH₃).

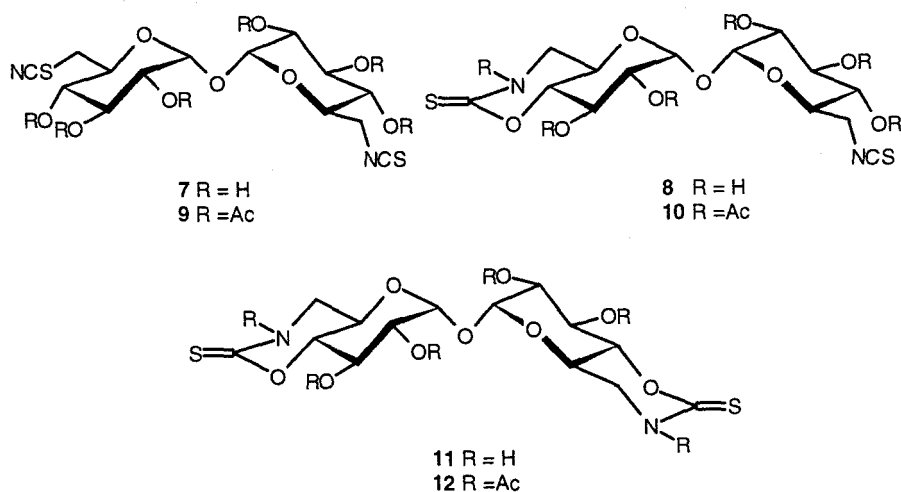
EM (IE): *m/z* 389 (47%, M⁺), 372 (2, M⁺-OH), 329 (25, M⁺-AcOH), 269 (10, M⁺-2 AcOH), 209 (40, M⁺-3 AcOH), 100 (90, catión 4-tiazolina-2-ona-5-il) y 60 (100, AcOH).

Análisis.- Calculado para $C_{15}H_{19}NO_9S$: C, 46.27; H, 5.13; N, 3.57. Encontrado: C, 46.04; H, 5.38; N, 3.57.

El compuesto **6** (0.134 g, 67%) también se preparó a partir de **2** (0.2 g, 0.5 mmol) por desacetilación seguida de tratamiento con TFA-agua 9:1 (5 ml) y reacetilación.

IV.3.2. Preparación de isotiocyanatos y tiocarbamatos cíclicos de oligosacáridos no reductores.

A) Derivados de la α,α' -trehalosa.



IV.3.2.1. 6,6'-Didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (**7**) y 6-amino-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (**8**).

a) A una mezcla de 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (0.6 g, 0.147 mmol) en acetona-agua (1:1, 50 ml) y $CaCO_3$ (0.088 g, 0.882 mmol) se añade $CSCl_2$ (0.49 g, 0.33 ml, 4.41 mmol). La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo, que muestra una única señal en c.c.f. (AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3), se disuelve en MeOH y se purifica por CPG, obteniéndose **7** (0.55 g 89%).

b) A una mezcla de la diamina (3.39 g, 8.23 mmol) en acetona-agua (1:1, 50 ml) y $CaCO_3$ (4.94 g, 49.4 mmol) se añade $CSCl_2$ (2.84 g, 1.9 ml, 24.7 mmol). La mezcla se agita durante 4 h a

temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo, homogéneo en c.c.f. (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3), se disuelve en MeOH y se desmineraliza pasando la disolución a través de una columna (3 x 20 cm) de resina mixta IWT TMD-8 (H⁺, OH⁻). Una c.c.f. de la disolución recogida muestra además de **7**, la presencia de un compuesto minoritario de mayor movilidad. Por cromatografía en columna usando el mismo eluyente se obtienen sucesivamente **8** (0.34 g, 10%) y **7** (2.72 g, 78%).

Compuesto 7.

Sólido amorfo; $[\alpha]_D -75.0^\circ$ (c 1.4, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.34.

IR: ν_{\max} (KBr) 3335 (ν_{OH}) y 2099 cm^{-1} (ν_{NCS}).

¹H RMN (300 MHz, D₂O): *Tabla 1*.

¹³C RMN (75.5 MHz, CD₃OD): *Tabla 2* y δ 131.3 (NCS).

EM (FAB): m/z 447 (25%, [M+Na]⁺) y 425 (40, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₂₀N₂O₉S₂: C, 39.62; H, 4.75; N, 6.60; S, 15.11. Encontrado: C, 39.41; H, 4.49; N, 6.24; S, 14.69.

Compuesto 8.

Sólido amorfo; $[\alpha]_D +10.0^\circ$ (c 0.8, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.5.

UV (MeOH): 254 nm (ϵ_{mM} 3.3).

IR: ν_{\max} (KBr) 3430 (ν_{OH}), 3260 (ν_{NH}), 2112 (ν_{NCS}) y 1559 cm^{-1} (banda B de tioamida).

¹H RMN (300 MHz, D₂O): *Tabla 1*.

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O): *Tabla 2* y δ 185.1 (C=S) y 131.3 (NCS).

EM (FAB): m/z 447 (7 %, [M+Na]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₂₀N₂O₉S₂: C, 39.62; H, 4.75; N, 6.60; S, 15.11. Encontrado: C, 39.50; H, 4.42; N, 6.54; S, 14.95.

IV.3.2.2. 2,3,4,2',3',4'-Hexa-O-acetil-6,6-didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa (9).

Se obtiene por acetilación convencional de **7** (0.3 g, 0.7 mmol).

Rend.: 0.43 g, 90%; p.f. 75-77°C (CHCl₃-éter de petróleo); $[\alpha]_D +113.8^\circ$ (c 1.1, CHCl₃); R_f (AcOEt-hexano 1:1) 0.36.

IR: ν_{\max} (KBr) 2099 (ν_{NCS}), 1755 ($\nu_{C=O}$) y 1217 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Figura 6, Tabla 1* y δ 2.17, 2.14 y 2.07 (3 s, 3 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 2* y δ 169.9, 169.5, 169.2 (3 COCH₃), 136.1 (NCS), 20.6, 20.5 y 20.2 (3 COCH₃).

EM (IE): m/z 676 (1%, M^+), 617 (1, M^+ -AcO) y 330 [15, ($C_{13}H_{16}NO_7S$)⁺].

Análisis.- Calculado para $C_{26}H_{32}N_2O_{15}S_2$: C, 46.15; H, 4.77; N, 4.14. Encontrado: C, 46.12; H, 4.77; N, 4.24.

IV.3.2.3. N-Acetil-2,3,2',3',4'-penta-O-acetil-6-amino-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianato- α,α' -trehalosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (10).

Se obtiene por acetilación convencional de **8** (0.2 g, 0.47 mmol).

Rend.: 0.29 g, 93%; sólido amorfo; $[\alpha]_D +12.0^\circ$ (c 0.7, CH_2Cl_2); R_f (AcOEt-hexano 1:1) 0.44.

UV (CH_2Cl_2): 280 nm (ϵ_{mM} 18.4).

IR: ν_{max} (KBr) 2087 (ν_{NCS}), 1750 ($\nu_{C=O}$ acetato), 1715 ($\nu_{C=O}$ amida) y 1215 cm^{-1} ($\nu_{as\ C-O-C}$).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): *Figura 7, Tabla 1* y δ 2.68 (s, 3 H, NAc), 2.17, 2.14, 2.09, 2.05 y 2.03 (5 s, 5 OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$): *Figura 8, Tabla 2* y δ 186.9 (C=S), 173.4 (NCOCH₃), 169.5 (2 C), 169.2 (2 C), 169.1 (5 COCH₃), 136.1 (NCS), 25.8 (NCOCH₃), 20.5 (2 C), 20.3 (2 C) y 20.2 (5 OCOCH₃).

EM (FAB): m/z 699 (100%, $[M+Na]^+$) y 677 (15, $[M+H]^+$).

Análisis.- Calculado para $C_{26}H_{32}N_2O_{15}S_2$: C, 46.15; H, 4.77; N, 4.14; S, 9.47. Encontrado: C, 45.87; H, 4.79; N, 4.08; S, 9.71.

IV.3.2.4. 6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa 6,4:6',4'-bis(tiocarbamato cíclico) (11).

A una disolución del diisotiocianato **7** (0.5 g, 1.17 mmol) en DMF (50 ml) se añade Et₃N (0.1 ml, 0.7 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 30 min. Por c.c.f. ($CHCl_3$ -MeOH 3:1) se observa la total conversión de **7** en un solo producto. La evaporación del disolvente proporciona **11**.

Rend.: 0.47 g, 95%; p.f. >240°C (des., MeOH); $[\alpha]_D -67.9^\circ$ (c 0.5, Me_2SO); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.87.

UV (Me_2SO): 259 nm (ϵ_{mM} 14.2).

IR: ν_{max} (KBr) 3390 (ν_{OH}), 3277 (ν_{NH}) y 1557 cm^{-1} (banda B de tioamida).

1H RMN (300 MHz, Me_2SO-d_6): *Tabla 1*.

^{13}C RMN (50.3 MHz, Me_2SO-d_6): *Tabla 2* y δ 185.2 (C=S).

EM (FAB): m/z 447 (80%, $[M+Na]^+$) y 425 (100, $[M+H]^+$).

Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_9S_2$: C, 39.62; H, 4.75; N, 6.60; S, 15.11. Encontrado: C, 39.27; H, 4.41; N, 6.40; S, 14.61.

IV.3.2.5. *N,N'*-Diacetil-2,3,2',3'-tetra-*O*-acetil-6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' - trehalosa 6,4:6',4'-bis(tiocarbamato cíclico) (12).

Se obtiene por acetilación convencional de **11** (0.2 g, 0.47 mmol).

Rend.: 0.29 g, 93%; p.f. 197-199°C (EtOH); $[\alpha]_D -92.0^\circ$ (*c* 0.9, CHCl₃); *R*_f (AcOEt-Hexano 1:1) 0.69.

UV (CH₂Cl₂): 279 nm (ϵ_{mM} 20.8).

IR: ν_{max} (KBr) 1755 ($\nu_{C=O}$ acetato), 1710 ($\nu_{C=O}$ amida) y 1213 cm⁻¹ (ν_{as} C-O-C).

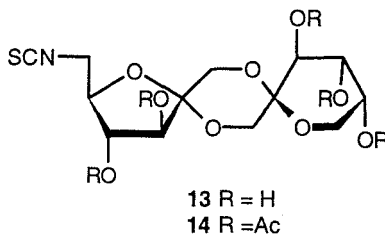
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 1* y δ 2.70 (s, 3 H, NAc), 2.13 y 2.07 (2 s, 6 H, 2 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 2* y δ 187.2 (C=S), 173.6 (NCOCH₃), 169.6, 169.2 (2 COCH₃), 26.0 (NCOCH₃), 20.7 y 20.6 (2 OCOCH₃).

EM (FAB): *m/z* 699 (100%, [M+Na]⁺) y 677 (80, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₁₅S₂: C, 46.15; H, 4.77; N, 4.14. Encontrado: C, 46.15; H, 4.98; N, 3.99.

B) Derivados del α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido.



IV.3.2.6. 6-Desoxi-6-isotiocianato- α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido (13).

A una mezcla heterogénea de 6-amino-6-desoxi- α -D-fructofuranosa β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido (0.45 g, 1.39 mmol) en acetona-agua (1:1, 5 ml) con CaCO₃ (0.42 g, 4.18 mmol) se añade CSCI₂ (0.24 g, 0.165 ml, 2.09 mmol). La mezcla se agita vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente, se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (CHCl₃-MeOH 2:1).

Rend.: 0.49 g, 97%; sólido amorfo ; $[\alpha]_D -16.0^\circ$ (*c* 1, MeOH).

IR: ν_{max} (KBr) 3381 (ν_{OH}) y 2108 cm⁻¹ (ν_{NCS}).

¹³C RMN (75.5 MHz, CD₃OD): *Tabla 2* y δ 133.2 (NCS).

Análisis.- Calculado para C₁₃H₁₉NO₉S: C, 42.74; H, 5.24; N, 3.83; S, 8.78. Encontrado: C,

42.42; H, 5.13; N, 3.71; S, 8.62.

IV.3.2.7. 3,4-Di-O-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-fructofuranosa 3,4,5-tri-O-acetil- β -D-fructopiranososa 1,2':2,1'-dianhidrido (14).

Se obtiene por acetilación convencional de **13** (0.2 g, 0.54 mmol).

Rend.: 0.29 g, 94%; sólido amorfo; $[\alpha]_D -34.0^\circ$ (c 1, CHCl₃).

IR: ν_{\max} (KBr) 2106 (ν_{NCS}), 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1223 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

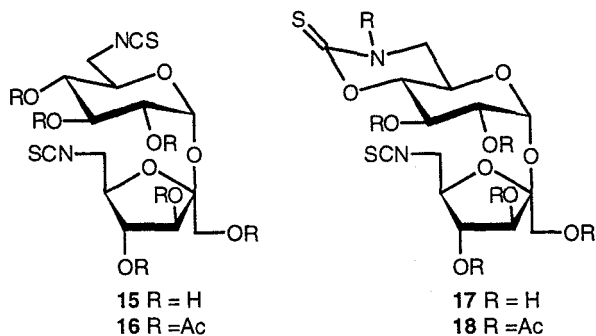
EM (FAB): m/z 599 (100%, [M+Na]⁺) y 577 (15, [M+H]⁺).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 1* y δ 1.82, 1.73, 1.72, 1.66 y 1.52 (5 s, 5 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 2* y δ 170.2, 170.1, 169.6, 169.5, 168.9 (5 COCH₃), 132.6 (NCS), 20.6, 20.5 (2 C), 20.3 y 20.2 (5 COCH₃).

Análisis.- Calculado para C₂₃H₂₉NO₁₄S: C, 48.00; H, 5.08; N, 2.53; S, 5.57. Encontrado: C, 48.07; H, 5.04; N, 2.44; S, 5.13.

C) Derivados de la sacarosa.



IV.3.2.8. 6,6'-Didesoxi-6,6'-diisotiocianatosacarosa (15).

A una mezcla de 6,6'-diamino-6,6'-didesoxisacarosa (0.63 g, 1.86 mmol) en acetona-agua (3:2, 8 ml) con CaCO₃ (1.11 g, 11.16 mmol) se añade CSCl₂ (0.64 g, 0.44 ml, 5.58 mmol). La mezcla se agita vigorosamente durante 20 min y se concentra. El residuo se disuelve en MeOH y se desmineraliza pasando la disolución a través de una columna de resina mixta IWT TMD-8 (H⁺, OH⁻). La evaporación del disolvente proporciona **15**.

Rend.: 0.67 g, 83%; sirupo; $[\alpha]_D +74.3^\circ$ (c 1, MeOH).

IR: ν_{\max} (film) 3380 (ν_{OH}) y 2122 cm⁻¹ (ν_{NCS}).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD): *Tabla 2* y δ 133.3 y 133.2 (2 NCS).

EM (FAB): *m/z* 447 (15%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$: C, 39.62; H, 4.75; N, 6.60; S, 15.11. Encontrado: C, 39.34; H, 4.70; N, 6.51; S, 14.95.

IV.3.2.9. 2,3,4,1',3',4'-Hexa-*O*-acetil-6,6'-diisotiocianatosacarosa (16).

Se obtiene por acetilación convencional de **15** (0.2 g, 0.46 mmol).

Rend.: 0.28 g, 93%; sirupo; $[\alpha]_D +72.7^\circ$ (*c* 1.2, CHCl_3).

IR: ν_{max} (film) 2114 (ν_{NCS}), 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1221 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 1* y δ 2.22, 2.15, 2.14, 2.13, 2.12 y 2.03 (6 s, 6 Ac).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): *Tabla 2* y δ 169.9, 169.8, 169.7 (2 C), 169.4, 169.1 (6 COCH_3), 133.3, 133.1 (2 NCS), 20.5, 20.4 (2 C), 20.3 (2 C) y 20.2 (6 COCH_3).

HETCOR: *Figura 9*.

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}_2$: C, 46.15; H, 4.77; N, 4.14; S, 9.48. Encontrado: C, 46.35; H, 4.75; N, 4.04; S, 9.71.

IV.3.2.10. 6-Amino-6,6'-didesoxi-6'-isotiocianatosacarosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (17).

A una disolución del diisotiocianato **15** (0.9 g, 2.12 mmol) en DMF (10 ml) se añade Et_3N (0.2 ml, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 30 min y se concentra proporcionando **17**.

Rend.: 0.80 g, 90%; sirupo; $[\alpha]_D +150.1^\circ$ (*c* 1, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3) 0.52.

UV (MeOH): 250 nm (ϵ_{mM} 14.2).

IR: ν_{max} (film) 3345 ($\nu_{\text{OH}}, \nu_{\text{NH}}$), 2112 (ν_{NCS}) y 1547 cm^{-1} (banda B de tioamida).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD): *Tabla 2* y δ 187.9 (C=S) y 133.5 (NCS).

EM (FAB): *m/z* 447 (15%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) y 425 (5, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$: C, 39.62; H, 4.75; N, 6.60; S, 15.11. Encontrado: C, 39.51; H, 4.75; N, 6.85; S, 14.94.

IV.3.2.11. *N*-Acetil-2,3,1',3',4'-penta-*O*-acetil-6-amino 6,6'-didesoxi-6'-isotiocianatosacarosa 6,4-(tiocarbamato cíclico) (18).

Se obtiene por acetilación convencional de **17** (0.5 g, 1.17 mmol).

Rend.: 0.75 g, 95%; sirupo; $[\alpha]_D -26.3^\circ$ (*c* 1, CHCl_3).

UV (CH_2Cl_2): 280 nm (ϵ_{mM} 10.4).

IR: ν_{max} (KBr) 2104 (ν_{NCS}), 1755 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1223 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

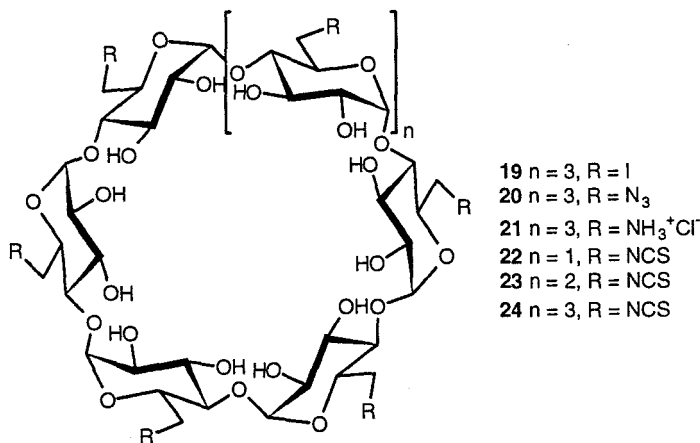
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 1* y δ 2.70 (s, 3 H, NAc), 2.21, 2.14 (2 s, 2 OAc), 2.12 (s, 6 H, 2 OAc) y 2.11 (s, 3 H, OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 2* y δ 187.1 (C=S), 173.5 (NCOCH₃), 170.0 (2 C), 169.9, 168.8, 168.6 (5 OCOCH₃), 133.5 (NCS), 25.7 (NCOCH₃) 20.4, 20.3 (2 C) y 20.2 (2 C) (5 OCOCH₃).

EM (FAB): m/z 699 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) y 677 (75, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{15}\text{S}_2$: C, 46.15; H, 4.77; N, 4.14. Encontrado: C, 45.95; H, 4.38; N, 3.69.

D) Derivados de α -, β -, y γ -ciclodextrinas.



IV.3.2.12. Octakis(6-desoxi-6-yodo)ciclomaltooctaosa (19).

A una disolución de TPP (21 g, 80 mmol) en DMF se añade I_2 (20.5 g, 80 mmol) en pequeñas porciones. Después de 4 h se añade ciclomaltooctaosa (4.32 g, 3.3. mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a 80°C , posteriormente se concentra a la mitad del volumen y se enfría a -5°C . La solución se lleva a pH 9-10 por adición de NaMeO (3 M, 30 ml), se mantiene a temperatura ambiente durante 30 min, y se le añade agua-hielo (1.5 l) con agitación. El precipitado se filtra, se lava con abundante agua, se seca al aire, y se suspende en CH_2Cl_2 (1 l). Se agita vigorosamente y el material que permanece insoluble se filtra y se lava varias veces con CH_2Cl_2 , se disuelve en DMF (100 ml) se concentra, y se reprecipita por adición de metanol, obteniéndose la per(6-desoxi-6-yodo)ciclomaltooctaosa 19.

Rend.: 6.24 g, 88%; sólido amorfo; p.f. 230.8-231 °C (des.); $[\alpha]_D +72.8^\circ$ (c 1.1, Me₂SO).

¹³C RMN (50.3 MHz, Me₂SO-*d*₆): *Tabla 2*.

EM (FAB, glicerol-tioglicerol): *m/z* 2199 (100%, [M+Na]⁺) y 2177 (21, [M+H]⁺).

Análisis. - Calculado para C₄₈H₇₂I₈O₃₂: C, 26.49; H, 3.33; I, 46.65. Encontrado: C, 26.57; H, 3.48; I, 46.35.

IV.3.2.13. Octakis(6-azido-6-desoxi)ciclomaltooctaosa (20).

Se obtiene a partir de **19** (2.5 g, 9.19 mequiv) por reacción con NaN₃ según el procedimiento descrito en el apartado IV.2.2.5.

Rend.: 1.70 g, 99%; sólido amorfo; p.f. 220-223 °C (des.); $[\alpha]_D +91^\circ$ (c 0.96, Me₂SO).

¹³C RMN (50.3 MHz, Me₂SO-*d*₆): *Tabla 2*.

EM (FAB, tioglicerol, KI): *m/z* 1535 (100%, [M+K]⁺) y 1497 (10, [M+H]⁺).

Análisis. - Calculado para C₄₈H₇₂N₂₄O₃₂: C, 38.50; H, 4.85; N, 22.45. Encontrado: C, 38.38; H, 4.70; N, 22.56.

IV.3.2.14. Octahidrocloreuro de octakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooctaosa (21).

Se obtiene a partir de **20** (1.8 g, 9.6 mequiv) por reducción con tri-*n*-butilfosfina seguido de hidrólisis de la fosfinimina intermedia con NH₄OH, según el procedimiento descrito en el apartado IV.2.2.5.

Rend.: 1.51 g, 76%; sólido amorfo; p.f. 190-193 °C (des.); $[\alpha]_D +130^\circ$ (c 0.86, H₂O).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O): *Tabla 2*.

Análisis. - Calculado para C₄₈H₉₃Cl₈N₈O₃₂: C, 36.52; H, 5.94; N, 7.13. Encontrado: C, 36.27; H, 6.02; N, 6.89.

IV.3.2.15. Hexakis(6-desoxi-6-isotiocianato)ciclomaltohexaosa (22).

A una mezcla heterogénea de hidrocloreuro de hexakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltohexosa (0.15 g, 0.76 mequiv) en acetona-agua (1:1, 5 ml) y CaCO₃ (0.3 g, 3 mmol) se añade CSCl₂ (0.17 g, 0.12 ml, 1.52 mmol). La mezcla se agita vigorosamente durante 4 h a temperatura ambiente, se evapora la acetona y se adiciona agua (15 ml). La suspensión resultante se lleva a pH 4 por adición de HCl 1 N y 0.1 N y se agita durante 30 min. El producto sólido se filtra y se lava sucesivamente con agua, etanol frío y éter.

Rend.: 0.12 g, 82%; sólido amorfo; p.f. > 225 °C (des.); $[\alpha]_D +20^\circ$ (c 1, Me₂SO).

IR: ν_{\max} (KBr) 3383 (ν_{OH}) y 2101 cm^{-1} (ν_{NCS}).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): *Figura 10, Tabla 2* y δ 129.7 (NCS).

EM (FAB): m/z 1241 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) y 1219 (65, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_{24}\text{S}_6$: C, 41.37; H, 4.46; N, 6.89; S, 15.78. Encontrado: C, 41.27; H, 4.46; N, 6.85; S, 15.69.

IV.3.2.16. Heptakis(6-desoxi-6-isotiocianato)ciclomaltoheptaosa (23).

Se preparó a partir de heptakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltoheptaosa siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior.

Rend.: 0.13 g, 89%; sólido amorfo; p.f. > 255 °C (des.); $[\alpha]_{\text{D}} +46.0^\circ$ (c 0.7, Me_2SO).

IR: ν_{\max} (KBr) 3380 (ν_{OH}) y 2109 cm^{-1} (ν_{NCS}).

^{13}C RMN (50.3 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): *Tabla 2* y δ 129.9 (NCS).

EM (FAB, KI): m/z 1460 (100%, $[\text{M}+\text{K}]^+$) y 1422 (65, $[\text{M}+\text{H}]^+$); CsI, m/z 1554 (100%, $[\text{M}+\text{Cs}]^+$) y 1422 (95, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{N}_7\text{O}_{28}\text{S}_7$: C, 41.37; H, 4.46; N, 6.89; S, 15.78. Encontrado: C, 41.40; H, 4.41; N, 6.51; S, 15.44.

IV.3.2.17. Octakis(6-desoxi-6-isotiocianato)ciclomaltooctaosa (24).

Se preparó a partir de octakis(6-amino-6-desoxi)ciclomaltooctaosa siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.2.15.

Rend.: 0.12 g, 78%; sólido amorfo; p.f. > 240 °C (des.); $[\alpha]_{\text{D}} +85^\circ$ (c 1.5, Me_2SO).

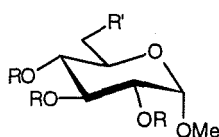
IR: ν_{\max} (KBr) 3383 (ν_{OH}) y 2104 (ν_{NCS}) cm^{-1} .

^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): *Tabla 2* y δ 130.1 (NCS).

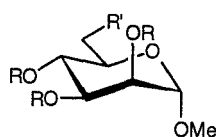
EM (FAB, KI): m/z 1663 (100%, $[\text{M}+\text{K}]^+$) y 1625 (35, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{N}_7\text{O}_{28}\text{S}_7$: C, 41.37; H, 4.46; N, 6.89; S, 15.78. Encontrado: C, 41.16; H, 4.46; N, 6.52; S, 15.40.

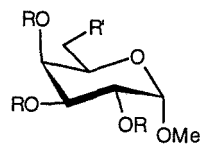
IV.3.3. Aminas e isotiocianatos derivados de metil aldopiranosidos y alditoles per-*O*-acetilados.



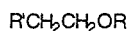
25, 31, 37, 43



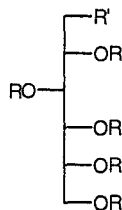
26, 32, 38, 44



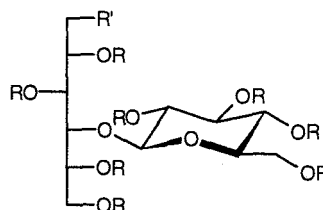
27, 33, 39, 45



28, 34, 40, 46

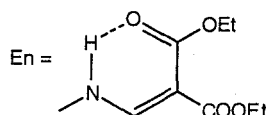


29, 35, 41, 47



30, 36, 42, 48

25-30 R = H, R' = En
 31-36 R = Ac, R' = En
 37-42 R = Ac, R' = NH₂·HCl
 43-48 R = Ac, R' = NCS



A) Preparación de enaminas desprotegidas de metil aldopiranosidos y alditoles.

A una disolución del correspondiente aminoalcohol (5.4 mmol) en MeOH seco (20 ml), se añade etoximetilénmalonato de dietilo (1.65 ml, 8.2 mmol). La mezcla se agita a 40 °C durante 12 h, se concentra y el sirupo resultante se purifica por cromatografía en columna con el eluyente que se indica en cada caso.

Los siguientes compuestos se han preparado siguiendo este procedimiento:

IV.3.3.1. Metil 6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-glucopiranosido (25).

Eluyente: AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3; Rend.: 1.38 g, 70%; sirupo; $[\alpha]_D +72.2^\circ$ (c 1.1, MeOH).

UV (MeOH): 279 y 223 nm (ϵ_{mM} 22.0 y 13.6).

IR: ν_{max} (KBr) 3383 ($\nu_{OH,NH}$), 1715 ($\nu_{C=O}$ éster libre), 1655 ($\nu_{C=O}$ éster quelato), 1630 (C=C y NH) y 1233 cm^{-1} ($\nu_{as\ C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): *Tabla 3* y δ 8.11 (s, 1 H, =CH), 4.20, 4.14 (2 c, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2 CH₂CH₃), 3.35 (s, 3 H, CH₃), 1.28 y 1.27 (2 t, 2 CH₃).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD): *Tabla 4* y δ 169.2 (C=O quelato), 168.2 (C=O libre), 161.9 (=CH), 90.0 (=C), 60.8, 60.7 (2 CH_2), 55.6 (OCH_3), 14.5 y 14.4 (2 CH_3).

EM (FAB): m/z 386 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_9$: C, 49.58; H, 6.93; N, 3.85. Encontrado: C, 49.50; H, 7.04; N, 3.79.

IV.3.3.2. Metil 6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-manopiranosido (26).

Eluyente: $\text{AcOEt-EtOH-H}_2\text{O}$ 45:5:3; Rend.: 1.4 g, 70%; sirupo; $[\alpha]_D +43.8^\circ$ (c 0.9, MeOH).

UV (MeOH): 279 y 223 nm (ϵ_{mM} 16.4 y 9.8).

IR: ν_{max} (KBr) 3389 ($\nu_{\text{OH,NH}}$), 1715 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1632 (C=C y NH) y 1229 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): *Tabla 3* y δ 8.13 (s, 1 H, =CH), 4.19, 4.14 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 3.31 (s, 3 H, CH_3), 1.27 y 1.26 (2 t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD): *Tabla 4* y δ 169.8 (C=O quelato), 168.3 (C=O libre), 161.9 (=CH), 89.9 (=C), 60.7, 60.6 (2 CH_2), 55.2 (OCH_3) y 14.8 (2 CH_3).

EM (FAB): m/z 386 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_9$: C, 49.58; H, 6.93; N, 3.85. Encontrado: C, 49.41 ; H, 6.75 ; N, 3.85.

IV.3.3.3. Metil 6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-galactopiranosido (27).

Eluyente: $\text{AcOEt-EtOH-H}_2\text{O}$ 45:5:3; Rend.: 1.0 g, 65%; sirupo; $[\alpha]_D +101.5^\circ$ (c 1.1, MeOH).

UV (MeOH): 279 y 223 nm (ϵ_{mM} 20.9 y 14.7).

IR: ν_{max} (KBr) 3437 ($\nu_{\text{OH,NH}}$), 1715 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1630 (C=C y NH) y 1225 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): *Tabla 3* y δ 8.10 (s, 1 H, =CH), 4.18, 4.13 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 3.32 (s, 3 H, CH_3), 1.27 y 1.26 (2 t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD): *Tabla 4* y δ 169.9 (C=O quelato), 168.2 (C=O libre), 161.8 (=CH), 89.9 (=C), 60.7, 60.6 (2 CH_2), 55.6 (OCH_3) y 14.8 (2 CH_3).

EM (FAB): m/z 386 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_9$: C, 49.58; H, 6.93; N, 3.85. Encontrado: C, 49.48; H, 6.79; N, 3.91.

IV.3.3.4. (2-Hidroxietil)aminometilénmalonato de dietilo (28).

Eluyente: AcOEt-Hexano 3:2; Rend.: 1.16 g, 93%; aceite.

UV (CH_2Cl_2): 281 y 227 nm (ϵ_{mM} 7.0 y 4.2).

IR: ν_{\max} (KBr) 3441 ($\nu_{\text{OH,NH}}$), 1676 ($\nu_{\text{C=O}} \text{ éster libre}$), 1630 ($\nu_{\text{C=O}} \text{ éster quelato}$), 1597 (C=C y NH), 1217 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): *Figura 11*, δ 9.29 (dd, 1 H, $J_{\text{NH=CH}} = 14.2$, $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.6$ Hz, NH), 8.00 (s, 1 H, =CH), 4.22, 4.15 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 3.77 (sa, 2 H, CH_2OH), 3.47 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, CH_2NH), 2.94 (sa, 1 H, OH), 1.32 y 1.27 (2t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): *Figura 12*, δ 169.1 (C=O quelato), 166.1 (C=O libre), 160.4 (=CH), 89.6 (=C), 61.6 (C-1), 59.7, 59.5 (2 CH_2), 51.6 (C-2) y 14.2 (2 CH_3).

EM (IE): m/z 231 (28%, M^+).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 51.94; H, 7.41; N, 6.05. Encontrado: C, 51.94; H, 7.51; N, 6.04.

IV.3.3.5. 1-Desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-D-glucitol (29).

Eluyente: AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3; Rend.: 1.46 g, 77%; p.f. 131-133 °C (EtOH); $[\alpha]_{\text{D}} -26.3^\circ$ (c 0.9, Me_2SO).

UV (Me_2SO): 281 nm (ϵ_{mM} 14.6).

IR: ν_{\max} (KBr) 3412 ($\nu_{\text{OH,NH}}$), 1680 ($\nu_{\text{C=O}} \text{ éster libre}$), 1657 ($\nu_{\text{C=O}} \text{ éster quelato}$), 1605 (C=C y NH) y 1269 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): δ 9.17 (dt, 1 H, $J_{\text{NH=CH}} = 14.0$, $J_{1,\text{NH}} = J_{1',\text{NH}} = 6.0$ Hz, NH), 7.96 (d, 1 H, =CH), 3.65-3.25 (m, 8 H, H-1a-H-6b), 4.99-4.32 (5 OH), 4.08, 4.02 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 1.19 y 1.17 (2 t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): *Tabla 6* y δ 167.9 (C=O quelato), 165.3 (C=O libre), 160.3 (=CH), 87.9 (=C), 58.8, 58.7 (2 CH_2), 14.5 y 14.4 (2 CH_3).

EM (FAB): m/z 374 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_9$: C, 47.81; H, 7.16; N, 3.98. Encontrado: C, 48.07; H, 7.04; N, 3.70.

IV.3.3.6. 1-Desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-4-O- β -D-glucopiranosil-D-glucitol (30).

Eluyente AcOEt-EtOH 1:1; Rend.: 1.93 g, 70%; sólido amorfo; $[\alpha]_{\text{D}} -15.2^\circ$ (c 0.63, MeOH).

UV (MeOH): 280 nm (ϵ_{mM} 17.1).

IR: ν_{\max} (KBr) 3380 ($\nu_{\text{OH,NH}}$), 1707 ($\nu_{\text{C=O}} \text{ éster libre}$), 1630 ($\nu_{\text{C=O}} \text{ éster quelato}$), 1287 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): y δ 9.12 (dt, 1 H, $J_{\text{NH=CH}} = 14.6$, $J_{1,\text{NH}} = J_{1',\text{NH}} = 6.1$ Hz, NH), 7.98 (d, 1 H, =CH), 5.27 (d, 1 H, OH) 5.09 (dd, 1 H, CH_2OH), 4.84 (dd, 1 H, CH_2OH), 4.58 (m, 2 H, 2 OH), 4.42 (d, 1 H, OH), 4.18 (m, 2 H, 2 OH), 4.07, 4.00 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 2 CH_2CH_3), 3.71-2.97 (m, 15 H, H-1a a H-6b) 1.18 y 1.16 (2 t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): *Tabla 6* y δ 167.9 (C=O quelato), 165.4 (C=O libre), 160.4 (=CH), 87.8 (=C), 58.7, 58.6 (2 CH_2), 14.5 y 14.4 (2 CH_3).

FAB (NaI): m/z 536 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_{14}$: C, 46.78; H, 6.87; N, 2.73. Encontrado: C, 46.69; H, 7.00; N, 2.59.

B) Preparación de enaminas acetiladas per-*O*-acetiladas de metil aldopiranosidos y alditoles.

Se obtuvieron por acetilación convencional de las correspondientes enaminas libres con rendimientos prácticamente cuantitativos. Alternativamente, se prepararon por acetilación del bruto del aminoalcohol con etoximetilénmalonato de dietilo y purificación por cromatografía en columna con el eluyente que se indica en cada caso. Los rendimientos indicados se refieren a la transformación global aminoalcohol-enamina acetilada.

IV.3.3.7. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-glucopiranosido (31).

Producto de partida: **25** (1 g, 5.4 mmol). Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:1.

Rend.: 2.16 g, 82%; p.f. 109-111 °C (EtOH); $[\alpha]_D^{+91.7}$ (c 0.9, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): 280 y 227 nm (ϵ_{mM} 10.6 y 5.6).

IR: ν_{max} (KBr) 3246 (ν_{NH}), 1755 ($\nu_{\text{C=O acetato}}$), 1676 ($\nu_{\text{C=O éster libre}}$), 1642 ($\nu_{\text{C=O éster quelato}}$), 1605 (C=C y NH) y 1240 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): *Tabla 3* y δ 9.37 (dt, 1 H, $J_{\text{NH=CH}} = 14.0$, $J_{6,\text{NH}} = J_{6,\text{NH}} = 7.0$ Hz, NH), 7.95 (d, 1 H, =CH), 4.26, 4.19 (2 c, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 3.37 (s, 3 H, CH_3), 2.08, 2.07, 2.01 (3 s, 3 Ac), 1.34 y 1.30 (2 t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 4* y δ 170.0, 169.9, 169.7 (3 COCH_3), 168.8 (C=O quelato), 166.0 (C=O libre), 160.5 (=CH), 90.6 (=C), 59.7, 59.6 (2 CH_2), 55.4 (OCH_3), 20.5 (3 C) (3 COCH_3), 14.3 y 14.2 (2 CH_3).

EM (IE): m/z 489 (20% M^+).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$: C, 51.53; H, 6.38; N, 2.86. Encontrado: C, 51.32 ; H, 6.43 ; N, 2.73.

IV.3.3.8. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-manopiranosido (32).

Producto de partida: **26** (1.0 g, 5.4 mmol). Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:1.

Rend.: 2.11 g, 80%; p.f. 129-131 °C (CHCl₃-hexano); [α]_D +33.9° (c 0.9, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): 280 y 227 nm (ϵ_{mM} 23.2 y 11.6).

IR: ν_{max} (KBr) 3262 (ν_{NH}), 1753 ($\nu_{\text{C=O}}$ acetato), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1645 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1611 (C=C y NH) y 1227 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 3* y δ 9.43 (dt, 1 H, $J_{\text{NH,=CH}} = 14.0$, $J_{6,\text{NH}} = J_{6,\text{NH}} = 6.9$ Hz, NH), 7.99 (d, 1 H, =CH), 4.25, 4.19 (2 c, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 2 CH₂CH₃), 3.41 (s, 3 H, CH₃), 2.10, 2.09, 1.99 (3 s, 3 Ac), 1.33 y 1.29 (2 t, 2 CH₃).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 4* y δ 170.2, 169.8, 169.6 (3 COCH₃), 168.8 (C=O quelato), 166.1 (C=O libre), 160.5 (=CH), 90.3 (=C), 59.6, 59.5 (2 CH₂), 55.2 (OCH₃), 20.5 (3 C) (3 COCH₃), 14.3 y 14.2 (2 CH₃).

EM (IE): m/z 489 (30%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₂₁H₃₁NO₁₂: C, 51.53; H, 6.38; N, 2.86. Encontrado: C, 51.42; H, 6.28; N, 2.94.

IV.3.3.9. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino- α -D-galactopiranosido (33).

Producto de partida: **27** (1 g, 5.4 mmol). Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:1.

Rend.: 2.3 g, 87%; sirupo; [α]_D +116.4° (c 0.7, CH₂Cl₂).

UV (CH₂Cl₂): 281 y 227 nm (ϵ_{mM} 21.9 y 8.9).

IR: ν_{max} (film) 3285 (ν_{NH}), 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$ acetato), 1701 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1611 (C=C y NH) y 1225 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Figura 19, Tabla 3* y δ 9.30 (dt, 1 H, $J_{\text{NH,=CH}} = 13.9$, $J_{6,\text{NH}} = J_{6,\text{NH}} = 6.9$ Hz, NH), 7.96 (d, 1 H, =CH), 4.23, 4.18 (2 c, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 2 CH₂CH₃), 3.34 (s, 3 H, CH₃), 2.18, 2.09, 1.99 (3 s, 3 Ac), 1.29 y 1.26 (2 t, 2 CH₃).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 4* y δ 170.2, 170.1, 169.7 (3 COCH₃), 168.8 (C=O quelato), 165.6 (C=O libre), 160.0 (=CH), 90.5 (=C), 59.7, 59.5 (2 CH₂), 55.3 (OCH₃), 20.6, 20.4 (2 C) (3 COCH₃), 14.2 y 14.1 (2 CH₃).

EM (IE): m/z 489 (15%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₂₁H₃₁NO₁₂: C, 51.53; H, 6.38; N, 2.86. Encontrado: C, 51.57; H, 6.40; N, 2.71.

IV.3.3.10. (2-Acetoxietil)aminometilénmalonato de dietilo (34).

Producto de partida: **28** (0.83 g, 3.6 mmol). Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:1.

Rend.: 0.7 g, 72%; aceite.

UV (CH₂Cl₂): 280 y 228 nm (ϵ_{mM} 48.3 y 23.1).

IR: ν_{\max} (film) 3287 (ν_{NH}), 1744 ($\nu_{\text{C=O}}$ acetato), 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1661 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1615 (C=C y NH) y 1227 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): *Figura 13*, δ 9.23 (dt, 1 H, $J_{\text{NH,=CH}} = 12.9$, $J_{\text{CH}_2,\text{NH}} = 6.5$ Hz, NH), 7.97 (d, 1 H, =CH), 4.22, 4.17 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 4.16 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_2OAc), 3.56 (c, 2 H, CH_2NH), 2.07 (s, 3 H, Ac), 1.34 y 1.27 (2 t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): *Figura 14*, δ 170.4 (COCH_3), 168.9 (C=O quelato), 165.7 (C=O libre), 159.9 (=CH), 90.4 (=C), 63.1 (C-1), 59.7, 59.5 (2 CH_2), 59.5 (C-2), 20.5 (COCH_3), 14.2 y 14.1 (2 CH_3).

EM (IE): m/z 273 (27%, M^+).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 52.74; H, 7.01; N, 5.12. Encontrado: C, 52.70; H, 6.91; N, 5.10.

IV.3.3.11. 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetil-1-desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-*D*-glucitol (35).

Producto de partida: **29** (0.5 g, 1.4 mmol). Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:1.

Rend.: 0.6 g, 76%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}} -1.9^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): 280 y 227 nm (ϵ_{mM} 33.7 y 15.6).

IR: ν_{\max} (KBr) 3289 (ν_{NH}), 1755 ($\nu_{\text{C=O}}$ acetato), 1701 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1611 (C=C y NH) y 1219 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 5* y δ 9.18 (dt, 1 H, $J_{\text{NH,=CH}} = 13.7$, $J_{1,\text{NH}} = J_{1',\text{NH}} = 6.5$ Hz, NH), 7.88 (d, 1 H, =CH), 4.21, 4.15 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 2.12, 2.08, 2.07, 2.04, 2.03 (5 s, 3 Ac), 1.30 y 1.26 (2 t, 2 CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): *Tabla 6* y δ 170.2, 169.9, 169.7, 169.6, 169.5 (5 COCH_3), 168.6 (C=O quelato), 165.5 (C=O libre), 159.9 (=CH), 91.2 (=C), 59.7, 59.5 (2 CH_2), 20.5 (2 C), 20.4 (2 C), 20.2 (5 COCH_3), 14.2 y 14.1 (2 CH_3).

EM (IE): m/z 561 (16%, M^+).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_{14}$: C, 51.33; H, 6.28; N, 2.49. Encontrado: C, 51.37; H, 6.10; N, 2.48.

IV.3.3.12. 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetil-1-desoxi-1-(2',2'-dietoxicarbonilvinil)amino-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-*D*-glucitol (36).

Producto de partida: **30** (1.2 g, 2.34 mmol). Eluyente: AcOEt-éter de petróleo 1:1.

Rend.: 1.49 g, 75%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}} +4.9^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2).

UV (CH_2Cl_2): 280 y 227 nm (ϵ_{mM} 33.7 y 15.6).

IR: ν_{\max} (KBr) 3293 (ν_{NH}), 1753 ($\nu_{\text{C=O}}$ acetato), 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1655 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1616

(C=C y NH) y 1223 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 5* y δ 9.16 (ddd, 1 H, $J_{\text{NH,CH}} = 13.8$, $J_{1,\text{NH}} = 6.3$, $J_{1',\text{NH}} = 4.7$ Hz, NH), 7.87 (d, 1 H, =CH), 4.21, 4.15 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 CH_2CH_3), 2.04 (s, 6 H, 2 Ac), 2.03, 2.02, 2.00, 1.99, 1.97, 1.96 (6 s, 6 Ac), 1.30 y 1.26 (2 t, 2 CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (125.7 MHz, CDCl_3): *Tabla 6* y δ 170.3, 170.0, 169.9, 169.6, 169.5, 169.4, 169.0, 168.9 (8 COCH_3), 168.6 (C=O quelato), 165.6 (C=O libre), 160.0 (=CH), 90.8 (=C), 59.7, 59.4 (2 CH_2), 20.5, 20.4, 20.3, 20.2 (5 C) (8 COCH_3), 14.2 y 14.0 (2 CH_3).

EM (IE): m/z 872 (100%, M^+).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NO}_{22}$: C, 50.88; H, 6.05; N, 1.65. Encontrado: C, 51.04; H, 5.95; N, 1.70.

C) Preparación de hidroclouros de aminoazúcares per-*O*-acetilados.

Se burbujea Cl_2 a través de una disolución de la correspondiente enamina per-*O*-acetilada (0.82 mmol) en CHCl_3 (15 ml) a 0°C hasta saturación. La mezcla de reacción se mantiene 1 h a 5°C y después se concentra. Se añade éter, se evapora y el sólido resultante se filtra y se lava con varias porciones de Et_2O . De esta manera se obtuvieron los siguientes compuestos:

IV.3.3.13. Hidrocloruro de metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-amino-6-desoxi- α -D-glucopiranosido (37).

Rend.: 0.28 g, 95%; sólido amorfo; $[\alpha]_{\text{D}} +127.1^\circ$ (c 0.9, MeOH).

IR: ν_{max} (KBr) 3133-2544 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1746 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1240 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 3* y δ 8.04 (sa, 3 H, NH_3^+), 3.26 (s, 3 H, CH_3), 1.86 y 1.80 (3 s, 3 Ac).

$^{13}\text{C RMN}$ (125.7 MHz, CDCl_3): *Tabla 4* y δ 170.3, 170.2, 170.0 (3 COCH_3), 55.5 (OCH_3) y 19.9 (3 C) (3 COCH_3).

EM (FAB): m/z 342 (100%, $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{Cl}$: C, 43.89; H, 6.23; N, 3.94; Cl, 9.96. Encontrado: C, 43.71; H, 6.51; N, 3.85; Cl, 9.74.

IV.3.3.14. Hidrocloruro de metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-amino-6-desoxi- α -D-manopiranosido (38).

Rend.: 0.26 g, 90%; sólido amorfo; $[\alpha]_{\text{D}} +20.4^\circ$ (c 1.1, MeOH).

IR: ν_{max} (KBr) 3200-2500 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1755 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1223 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): *Tabla 3* y δ 8.44 (sa, 3 H, NH_3^+), 3.47 (s, 3 H, CH_3), 2.11, 2.05

y 1.94 (3s, cada 3 H, 3 Ac).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 4* y δ 170.3, 169.7, 169.5 (3 COCH_3), 56.2 (OCH_3), 20.7 (2 C) y 20.4 (3 COCH_3).

EM (FAB): m/z 342 (10%, $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{Cl}$: C, 43.89; H, 6.23; N, 3.94; Cl, 9.96. Encontrado: C, 43.85; H, 6.10; N, 3.71; Cl, 9.85.

IV.3.3.15. Hidrocloruro de metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-amino-6-desoxi- α -D-galactopiranosido (39).

Rend.: 0.28 g, 98%; sólido amorfo; $[\alpha]_D +132.3^\circ$ (c 1.1, MeOH).

IR: ν_{max} (KBr) 3650-2473 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1229 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): *Tabla 3* y δ 8.33 (sa, 3 H, NH_3^+), 3.50 (s, 3 H, CH_3), 2.17, 2.07 y 1.96 (3 s, 3 Ac).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 4* y δ 170.4, 170.1, 169.8 (3 COCH_3), 56.3 (OCH_3), 20.5 (2 C) y 20.4 (3 COCH_3).

EM (FAB): m/z 342 (24%, $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{Cl}$: C, 43.89; H, 6.23; N, 3.94; Cl, 9.96. Encontrado: C, 43.58; H, 6.28; N, 3.91; Cl, 10.02.

IV.3.3.16. Hidrocloruro de acetato de 2-aminoetilo (40).

Rend.: 83 mg, 77%; p.f. 124-126 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$).

IR: ν_{max} (KBr) 3459-2508 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1736 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1246 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): *Figura 15*, δ 8.37 (sa, 3 H, NH_3^+), 4.19 (t, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, CH_2OAc), 3.01 (sa, 2 H, CH_2NH_3^+) y 2.03 (s, 3 H, Ac).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): *Figura 16*, δ 170.3 (COCH_3), 60.4 (C-1), 37.7 (C-2) y 20.8 (COCH_3).

EM (FAB): m/z 229 (20%, $[\text{M}+\text{Na}+\text{thioglicerol}]^+$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}$: C, 31.98; H, 7.49; N, 10.41; Cl, 26.34. Encontrado: C, 32.13; H, 7.58; N, 10.28; Cl, 26.41.

IV.3.3.17. Hidrocloruro de 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-1-amino-1-desoxi-D-glucitol (41).

Rend.: 0.31 g, 88%; p.f. 178-180 °C ($\text{EtOH-H}_2\text{O}$); $[\alpha]_D +1.5^\circ$ (c 0.7, H_2O).

IR: ν_{max} (KBr) 3300-2419 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1232 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$) cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): δ 8.34 (sa, 3 H, NH_3^+), 4.96 (dt, $J_{5,6a} = 5.1$, $J_{5,6b} = 10.5$ Hz, H-5), 4.28-4.23 (m, H-3, H-4), 4.19 (dd, $J_{6a,6b} = 20.7$ Hz, H-6a), 4.17 (m, H-2), 4.04 (dd, H-

6b), 3.03-2.40 (m, H1a, H1b), 2.10, 2.04, 2.02, 1.98 y 1.97 (5 s, 5 Ac).

^{13}C RMN (125.7 MHz, D_2O): *Tabla 6* y δ 173.1, 172.4, 172.1, 172.0, 171.9 (5 COCH_3), 19.8, 19.7, 19.8, 19.5 y 19.4 (5 C) (5 COCH_3).

EM (FAB): m/z 414 (100%, $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_{10}\text{Cl}$: C, 44.92; H, 6.12; N, 3.27; Cl, 8.29. Encontrado: C, 45.06; H, 6.04; N, 3.37; Cl, 8.29.

IV.3.3.18. Hidrocloruro de 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-1-amino-1-desoxi-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-glucitol (42).

Rend.: 0.49 g, 84%; sólido amorfo; $[\alpha]_D +6.5^\circ$ (c 0.85, CH_2Cl_2).

IR: ν_{max} (KBr) 3300-2400 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1750 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1215 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): δ 8.30 (sa, 3 H, NH_3^+), 5.45-3.99 (m, 15 H, H-1a a H-6b), 2.12, 2.09, 2.05 (6 H), 2.03 (9 H) y 1.96 (5 s, 8 Ac).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): *Tabla 6* y δ 171.0, 170.7, 170.4, 170.0, 169.9, 169.7, 169.2, 169.1 (8 COCH_3), 21.0, 20.7, 20.6, 20.5, 20.4 y 20.3 (3 C) (8 COCH_3).

EM (FAB): m/z 702 (58%, $[\text{M}+\text{Na}-\text{HCl}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_{18}\text{Cl}$: C, 46.96; H, 5.91; N, 1.96; Cl, 4.95. Encontrado: C, 46.71; H, 6.28; N, 2.04; Cl, 4.94.

D) Preparación de metil 6-desoxi-6-isotiocianatoaldopiranosidos y 1-desoxi-1-isotiocianatoalditoles per-*O*-acetilados.

Una mezcla heterogénea del correspondiente hidrocloruro de aminoacetato (0.47 mmol), CSCl_2 (0.146 ml, 0.216 g, 1.88 mmol) y CaCO_3 (0.14 g, 1.41 mmol) en CH_2Cl_2 - H_2O (1:1, 6 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtra, se lava la fase orgánica con agua (2 x 15 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra. El sirupo resultante se purifica como se indica en cada caso.

IV.3.3.19. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-glucopiranosido (43).

Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:2).

Rend.: 0.136, 80%. Sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas fueron idénticas a las descritas en la literatura²².

IV.3.3.20. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-manopiranosido (44).

Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:2).

Rend.: 0.14, 82%. Sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas fueron idénticas a las descritas en la literatura²².

IV.3.3.21. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-isotiocianato- α -D-galactopiranosido (45).

Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:2).

Rend.: 0.12, 71%. Sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas fueron idénticas a las descritas en la literatura²².

IV.3.3.22. Acetato de 2-isotiocianatoetilo (46).

Se purifica por destilación a vacío (0.1 mm Hg) a 40°C.

Rend.: 43 mg, 62%; aceite.

IR: ν_{\max} (NaCl) 2116 (ν_{NCS}), 1744 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1227 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Figura 17*, δ 4.26 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, CH₂OAc), 3.77 (t, 2 H, CH₂NCS) y 2.13 (s, 3 H, Ac).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Figura 18*, δ 170.4 (COCH₃), 134.0 (NCS), 61.9 (C-1), 44.1 (C-2) y 20.6 (COCH₃).

EM (IE): *m/z* 145 (4%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₅H₇NO₂S: C, 41.36; H, 4.86; N, 9.65; S, 22.09. Encontrado: C, 41.10; H, 4.92; N, 9.51; S, 21.94.

IV.3.3.23. 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetil-1-desoxi-1-isotiocianato-D-glucitol (47).

Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:2).

Rend.: 0.14 g, 70%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}} +58.8^{\circ}$ (c 0.6, CH₂Cl₂).

IR: ν_{\max} (NaCl) 2103 (ν_{NCS}), 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1215 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Figura 20, Tabla 5* y δ 2.12, 2.11, 2.08, 2.07 y 2.06 (5s, 5 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 6* y δ 170.3, 169.8, 169.7, 169.6, 169.5 (5 COCH₃), 135.3 (NCS), 20.6, 20.5 (3 C) y 20.2 (5 COCH₃).

EM (IE) *m/z* 433 (20%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₇H₂₃NO₁₀S: C, 47.11; H, 5.35; N, 3.23; S, 7.40. Encontrado: C, 47.10; H, 5.41; N, 3.54; S, 7.50.

IV.3.3.24. 2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-1-desoxi-1-isotiocianato-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-D-glucitol (48).

Se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 0.22 g, 65%; sirupo; $[\alpha]_D +25^\circ$ (c 0.9, CH₂Cl₂).

IR: ν_{\max} (KBr) 2124 (ν_{NCS}), 1751 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1229 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 5* y δ 2.13, 2.11, 2.10, 2.09, 2.08, 2.07, 2.04 y 2.01 (8s, 8 Ac).

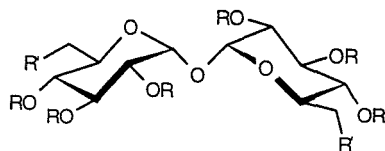
¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 6* y δ 170.5, 170.1, 170.0, 169.5 (3 C), 169.1, 168.9 (8 COCH₃), 134.5 (NCS), 20.6 (3 C) y 20.4 (5 C) (8 COCH₃).

EM (IE) *m/z* 744 (100%, M⁺).

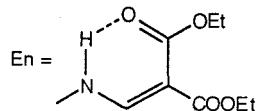
Análisis. - Calculado para C₂₉H₃₉NO₁₈S: C, 48.26; H, 5.45; N, 1.94; S, 4.44. Encontrado: C, 48.40; H, 5.41; N, 1.74; S, 4.62.

IV.3.4. Macrociclos híbridos α,α'-trehalosa-tiourea y compuestos modelo.

A) Precursores químicos de los macrociclos.



49 R = H, R' = En
 50 R = Ac, R' = En
 51 R = Ac, R' = NH₂HCl
 52 R = TMS, R' = N₃
 53 R = TMS, R' = NH₂
 54 R = TMS, R' = NCS



IV.3.4.1. 6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi-N,N'-bis(2,2-dietoxicarbinilvinil)-α,α'-trehalosa (49).

A una disolución de 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi-α,α'-trehalosa **145** (1.33 g, 3.91 mmol) en MeOH seco (13 ml) se añade dietoximetilénmalonato de dietilo (2.36 ml, 11.7 mmol), se agita durante 12 h a 40 °C se concentra y el residuo resultante se purifica por CGP (Bio-gel, P-2, MeOH-H₂O 1:1).

Rend.: 1.73 g, 65%; sirupo; $[\alpha]_D +77^\circ$ (c 0.7, MeOH); *R_f* (BuOH-AcOH-H₂O 4:1:5) 0.72.

UV (MeOH): 278 y 223 nm (ϵ_{mM} 54.2 y 30.8).

IR: ν_{\max} (NaCl) 3381 ($\nu_{\text{OH,NH}}$), 1750 ($\nu_{\text{C=O éster libre}}$), 1659 ($\nu_{\text{C=O éster quelato}}$), 1630 ($\nu_{\text{si C=C}}$ y δ_{NH}) y 1227 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): *Tabla 7* y δ 8.08 (s, 1H, =CH), 4.19, 4.13 (2 c, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.28 y 1.26 (2 t, 2CH₃).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD): *Tabla 8* y δ 170.0 (C=O quelato), 168.3 (C=O libre), 162.5 (=CH), 90.1 (=C), 60.7 (4 C) (4 CH_2), y 14.8 (4 C) (2 CH_3).

EM (FAB): m/z 703 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{17}$: C, 49.41; H, 6.51; N, 4.12. Encontrado: C, 49.51; H, 6.24; N, 4.24.

IV.3.4.2. 2,3,4,2',3',4'-Hexa-*O*-acetil-6,6'-diamino-6,6'-didesoxi-*N,N'*-bis-(2,2-dietoxicarbinilvinil)- α,α' -trehalosa (50).

Se obtiene por acetilación convencional de **49** (0.30 g, 0.44 mmol) con Ac_2O -piridina 1:1 (10 ml, 12 h).

Rend.: 0.37 g, 90%; p.f. 90-92 °C (EtOH); $[\alpha]_D^{+83}$ (c 0.7, CH_2Cl_2); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.55.

UV (CH_2Cl_2): 280 y 226 nm (ϵ_{mM} 46.5 y 17.1).

IR: ν_{max} (KBr) 3291 (ν_{NH}), 1755 ($\nu_{\text{C=O}}$ acetato), 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster libre), 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster quelato), 1630 ($\nu_{\text{si C=C}}$ y δ_{NH}) y 1219 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 7* y δ 9.36 (dt, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}} = 13.8$ Hz, $J_{6,\text{NH}} = J_{6,\text{NH}} = 6.3$ Hz, 2 NH), 7.88 (d, 2 H, 2 =CH), 4.25, 4.19 (2 c, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 4 CH_2CH_3), 2.12, 2.03, 2.02 (3 s, 6 Ac), 1.34 y 1.29 (2 t, 4 CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): *Tabla 8* y δ 169.9 (2 C), 169.7 (2 C), 169.0 (2 C) (6 COCH_3), 168.8 (2 C=O quelato), 165.9 (2 C=O libre), 160.0 (2 =CH), 91.1 (2 =C), 59.9 (2 C), 59.6 (2 C) (4 CH_2), 20.5 (2 C), 20.4 (2 C), 20.3 (2 C) (6 COCH_3), 14.3 (2 C) y 14.2 (2 C) (4 CH_3).

EM (FAB): m/z 955 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{23}$: C, 51.50; H, 6.04; N, 3.00. Encontrado: C, 51.71; H, 5.97; N, 3.02.

Se preparó también a partir de 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (1.33 g, 3.91 mmol) siguiendo el procedimiento de obtención del producto **49**, acetilación convencional del residuo resultante y purificación por columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1), obteniéndose **50** (3.28 g, 90%).

IV.3.4.3. Dihidrocloreuro de 2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa (51).

A través de una disolución de **49** (0.5 g, 0.54 mmol) en CH_2Cl_2 húmedo (15 ml) se burbujea Cl_2 hasta saturación a 0 °C. Se evapora el disolvente y el sólido resultante se lava con varias porciones

de Et₂O.

Rend.: 0.5 g, 99%; p.f.: > 175 °C (des.); [α]_D +100° (c 0.8, CH₂Cl₂).

IR: ν_{\max} (KBr) 3447 ($\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1750 ($\nu_{\text{C=O}}$) y 1227 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 7* y δ 8.16 (sa, 6 H, NH₃⁺), 2.17, 2.09 y 2.13 (3 s, 6 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 8* y δ 170.4 (4 C), 169.6 (2 C) (6 COCH₃), 21.1 (2 C), 20.6 (2 C) y 20.5 (2 C) (6 COCH₃).

Análisis.- Calculado para C₂₄H₃₈N₂Cl₂O₁₅: C, 43.31; H, 5.75; N, 4.21; Cl, 10.66. Encontrado: C, 43.36; H, 5.70; N, 4.19; Cl, 10.41.

IV.3.4.4. 6,6'-Diazido-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalosa (52).

Se obtuvo a partir de 6,6'-diazido-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa **144** (0.5 g, 1.27 mmol) por trimetilsililación (ver Métodos Generales) como un sirupo que cristalizó espontáneamente.

Rend.: 0.95 g, 91%; p.f.: 105-107 °C; [α]_D +77° (c 0.9, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:8) 0.81.

IR: ν_{\max} (KBr) 2104 (ν_{N_3}), 1265 ($\nu_{\text{Si-C-O}}$), 1071 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$) y 843 cm⁻¹ ($\gamma_{\text{Si-Me}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 7* y δ 0.21, 0.20 y 0.19 (3 s, 6 TMS).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 8* y δ 0.9 (6 C), 0.8 (6 C) y 0.03 (6 C) (6 TMS).

FAB (NaI): *m/z* 848 (20%, [M+Na]⁺).

Análisis.- Calculado para C₃₀H₆₈N₆O₉Si₆: C, 43.65; H, 8.30; N, 10.18; Si, 20.41. Encontrado: C, 43.42; H, 8.13; N, 10.28; Si, 20.41.

IV.3.4.5. 6,6'-Diamino-6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-trimetilsilil- α,α' -trehalosa (53).

Se obtiene a partir de **52** (0.486 g, 0.59 mmol) por tratamiento con TPP (0.911 g, 3.54 mmol) como se describe en los Métodos Generales.

Rend.: 0.38 g, 85%; sólido amorfo; [α]_D +104° (c 1, CH₂Cl₂); R_f (CH₂Cl₂-MeOH 9:1) 0.72.

IR: ν_{\max} (KBr) 3399 (ν_{NH}), 1250 ($\nu_{\text{Si-C-O}}$), 1074 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$) y 843 cm⁻¹ ($\gamma_{\text{Si-Me}}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 7* y δ 1.68 (sa, 4 H, 2 NH₂), 0.12, 0.11 y 0.09 (3 s, 6 TMS).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Tabla 8* y δ 0.9 (6 C), 0.8 (6 C) y 0.03 (6 C) (6 TMS).

FAB (NaI): *m/z* 796 (75%, [M+Na]⁺) y 723 (22, [M+Na-OTMS]⁺).

Análisis.- Calculado para C₃₀H₇₂N₂O₉Si₆: C, 46.59; H, 9.38; N, 3.62; Si, 21.79. Encontrado:

C, 46.42; H, 9.28; N, 3.50; Si, 21.71.

IV.3.4.6. 6,6'-Didesoxi-6,6'-diisotiocianato-2,3,4,2',3',4'-hexa-O-trimetilsilil- α,α' -trehalosa (54).

Se obtiene a partir de **53** (0.16 g, 0.21 mmol) por tratamiento con CSCl_2 (0.07 ml, 0.64 mmol) como se describe para la preparación de **165**.

Rend.: 80 mg, 44%; p.f. 106-108 °C (Et_2O); $[\alpha]_D^{+89}$ (c 0.8, CH_2Cl_2); R_f (Et_2O -éter de petróleo 1:15) 0.55.

IR: ν_{max} (KBr) 2093 (ν_{NCS}), 1252 ($\nu_{\text{Si-C-O}}$), 1071 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$) y 843 cm^{-1} ($\nu_{\text{Si-Me}}$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 7* y δ 0.19, 0.14 y 0.13 (3 s, 6 TMS).

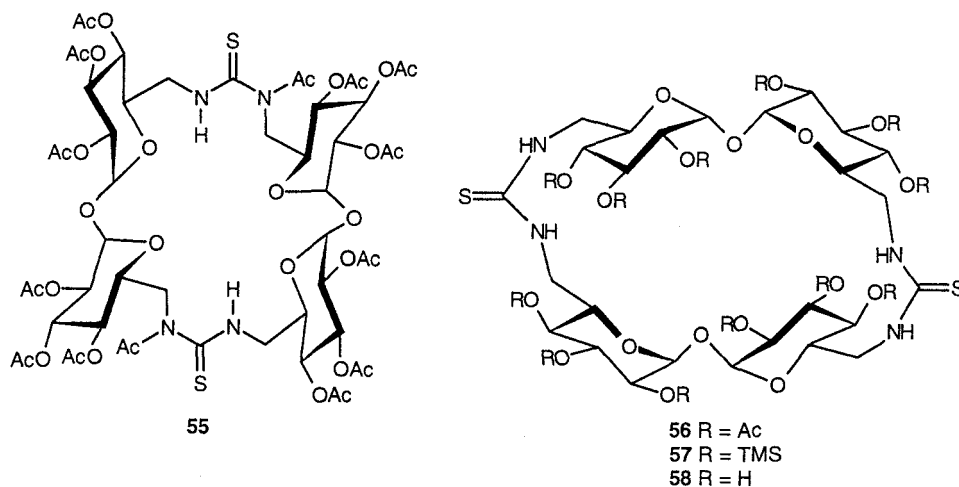
^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3): *Tabla 8* y δ 133.6 (NCS), 0.9 (6 C), 0.8 (6 C) y 0.1 (6 C) (6 TMS).

FAB (NaI): m/z 880 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) y 857 (10, M^+).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}_6$: C, 44.82; H, 7.99; N, 3.27; S, 7.48; Si, 19.65.

Encontrado: C, 44.94; H, 7.96; N, 3.28; S, 7.54; Si, 19.42.

B) Reacciones de macrociclación.

IV.3.4.7. *N,N'*-Diacetil-bis-[*N,N'*-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (55)[§].

Una disolución 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalosa **145** (0.22 g, 0.65 mmol) y 6,6'-didesoxi-6,6'-diisotiocianato- α,α' -trehalosa **9** (0.36 g, 0.53 mmol) en piridina (5 ml) se agita a 40 °C durante 12 h. Se añade Ac₂O (5 ml) y se continua agitando a t. a. durante 12 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en placa (CH₂Cl₂-MeOH 30:1).

Render.: 0.43 g, 60%; sólido amorfo; [α]_D +89° (c 1.4, CHCl₃); *R*_f (CH₂Cl₂-MeOH 20:1) 0.54. UV (CH₂Cl₂): 272 nm (ϵ_{mM} 19.4).

IR: ν_{max} (NaCl) 3337 (ν_{NH}), 1757 ($\nu_{C=O}$ éster y amida) y 1223 cm⁻¹ (ν_{Si-C-O}).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 328 K): *Figura 21, Tabla 9* y δ 8.50 (sa, 4 H, $J_{6a,NH} = 6.2 J_{6b,NH} = 3.5$ Hz, 2 NH), 2.28 (s, 6 H, 2 NAc), 2.18, 2.11, 2.10, 2.05 y 2.03 (5 s, 72 H, 12 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃, 323 K): *Tabla 10* y δ 188.2 (2 C=S), 172.4 (2 NCOCH₃), 169.5 (4 C), 169.3 (4 C), 169.0 (4 C) (12 OCOCH₃), 28.7 (2 NCOCH₃), 20.7 (4 C) y 20.3

[§] En la nomenclatura utilizada para el compuesto **55**, los superíndices romanos I y II hacen referencia a los dos grupos tiourea presentes en la molécula.

(8 C) (12 OCOCH₃).

EM (FAB): *m/z* 1357 (20%, [M+Na]⁺).

Análisis.- Calculado para C₃₄H₇₂N₄O₃₂S₂: C, 47.93; H, 5.36; N, 4.14; S, 4.74. Encontrado: C, 48.07; H, 5.13; N, 4.00; S, 4.62.

IV.3.4.8. Bis-[N,N'-bis-(2,3,4,2',3',4'-hexa-O-acetil-6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (56).

Una disolución de **51** (0.30 g, 0.45 mmol) y **9** (0.31 g, 0.45 mmol) en piridina (5 ml) se agita a 40 °C durante 48 h. Se vierte sobre H₂O-hielo (80 ml), el sólido que precipita se filtra y se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 15:1).

Rend.: 0.22 g, 40%; sirupo; [α]_D +195° (c 1, CHCl₃); R_f (CH₂Cl₂-MeOH 15:1) 0.62.

UV (CH₂Cl₂): 252 nm (ϵ_{mM} 26.0).

IR: ν_{max} (NaCl) 3045 (ν_{NH}), 1757 ($\nu_{C=O}$) y 1223 cm⁻¹ (ν_{Si-C-O}).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 323 K): *Figura 22, Tabla 9* y δ 6.46 (t, 4 H, $J_{6a,NH} = J_{6b,NH} = 6.3$ Hz, 4 NH), 2.13, 2.06 y 2.03 (3 s, 72 H, 12 Ac); 248 K, rotámero *E,Z:Z,E*: δ 6.91 (d, 2 H, $J_{6a,NH} = 7.9$, $J_{6b,NH} = 0$ Hz, 2 NH, unidad *Z*) y 6.65 (t, 2 H, $J_{6a,NH} = J_{6b,NH} = 6.2$ Hz, 2 NH, unidad *E*).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃, 323 K): *Tabla 10* y δ 185.8 (2 C=S), 170.1 (4 C), 169.8 (4 C), 169.4 (4 C) (12 C=O), 20.7 (4 C) y 20.4 (8 C) (12 OAc); 125.7 MHz, 248 K: δ 185.1 (2 C=S).

EM (FAB): *m/z* 1292 (100%, [M+Na]⁺) y 1270 (55, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₃₀H₆₈N₄O₃₀S₂: C, 47.31; H, 5.40; N, 4.41; S, 5.05. Encontrado: C, 47.27; H, 5.28; N, 4.28; S, 5.07.

IV.3.4.9. Bis-[N,N'-bis-(6,6'-didesoxi-2,3,4,2',3',4'-hexa-O-trimetilsilil- α,α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (57).

Una disolución **53** (0.26 g, 0.31 mmol) y **54** (0.24 g, 0.31 mmol) en piridina (5 ml) se agita a 40 °C durante 12 h. Se añade Ac₂O (5 ml) y se continua agitando a t. a. durante 12 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:8).

Rend.: 0.28 g, 60%; sólido amorfo; [α]_D +139° (c 0.8, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:8) 0.52; proporción de rotámeros *Z,E:E,Z:Z,E:Z,E*=4/3 (248 K, integración de NH(*Z*)).

UV (CH₂Cl₂): 254 nm (ϵ_{mM} 27.4).

IR: ν_{max} (KBr) 1541 (banda B de tioamida), 1252 (ν_{Si-C-O}), 1084 ($\nu_{as C-O-C}$) y 843 cm⁻¹ (ν_{Si-Me}).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , 328 K): *Figura 23, Tabla 9* y δ 6.50 (sa, 4 H, 4 NH), 0.22, 0.18 y 0.17 (3 s, 12 OTMS); 300 MHz, 248 K, rotámero *E,Z:Z,E*: δ 7.11 (d, 2 H, $J_{6a,\text{NH}} = 9.1$, $J_{6b,\text{NH}} = 0$ Hz, NH unidad *Z*) y 6.12 (t, 2 H, $J_{6a,\text{NH}} = J_{6b,\text{NH}} = 6.9$ Hz, NH unidad *E*); 300 MHz, 263 K, rotámero *E,Z:E,Z*: δ 7.01 (sa, 2 H, NH unidad *Z*) y 6.04 (t, 2 H, $J_{6a,\text{NH}} = J_{6b,\text{NH}} = 6.9$ Hz, NH unidad *E*).

$^{13}\text{C RMN}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 323 K): *Tabla 10* y δ 185.9 (2 C=S), 1.0, 0.9 y 0.3 (12 TMS); 248 K, rotámero *E,Z:Z,E*: δ 185.4 (C=S); 248 K, rotámero *E,Z:E,Z*: δ 184.6 (C=S). EM (FAB): *m/z* 1615 (36%, $[\text{M-Me-H}]^+$) y 1599 (100, $[\text{M-2Me-2H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{62}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{S}_2\text{Si}_{12}$: C, 45.66; H, 8.65; N, 3.43; S, 3.93; Si, 20.67. Encontrado: C, 45.74; H, 8.72; N, 3.54; S, 4.19; Si, 20.50.

IV.3.4.10. Bis-[*N,N'*-bis-(6,6'-didesoxi- α,α' -trehalos-6,6'-diil)] tiourea (58).

Se prepara por desililación de **57** (53 mg, 0.03 mmol).

Rend.: 24 mg, 98%; sólido amorfo; $[\alpha]_D +135^\circ$ (*c* 0.6, H_2O).

UV (H_2O): 238 nm (ϵ_{mM} 33.1).

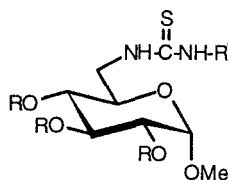
IR: ν_{max} (NaCl) 3320 ($\nu_{\text{NH,OH}}$), 1580 (banda B de tioamida) y 1038 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

$^1\text{H RMN}$: *Figura 24 y Tabla 9*.

$^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, D_2O , 358 K): *Figura 24, Tabla 10* y δ 185.4 (2 C=S).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{S}_2$: C, 40.83; H, 5.80; N, 7.33; S, 8.38. Encontrado: C, 40.44; H, 5.51; N, 7.11; S, 8.55.

C) Tioureas derivadas de metil α -D-glucopiranosido.



59 R = Ac, R' = H

60 R = TMS, R' = H

61 R = H, R' = H

62 R = Ac, R' = Me

63 R = TMS, R' = Me

64 R = H, R' = Me

IV.3.4.11. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-tioureido- α -D-glucopiranosido (59).

A través de una disolución de **43** (0.5 g, 1.38 mmol) en piridina (20 ml) se burbujea NH_3 seco (KOH) a 0°C durante 1 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:1).

Rend.: 0.46 g, 90%; sirupo; $[\alpha]_D +116^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 3:1) 0.39; proporción de rotámeros *Z:E* 7:4 (233 K, integración de OCH₃).

UV (CHCl₃): 253 nm (ϵ_{mM} 12.8).

IR: ν_{max} (KBr) 3447, 3356 (ν_{NH}), 1750 ($\nu_{C=O}$), 1227 (ν_{Si-C-O}) y 1044 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 313 K): *Tabla 12* y δ 7.04 (sa, 1 H, NH), 6.40 (s, 2 H, NH₂), 3.40 (s, 3 H, OMe), 2.08, 2.07 y 2.00 (3 s, 3 Ac); 233 K, rotámero *Z*: δ 7.57 (sa, 1 H, NH), 6.96 (sa, 1 H, NH₂ pro *Z*), 6.43 (sa, 1 H, NH₂ pro *E*) y 3.39 (s, 3 H, OMe); 233 K, rotámero *E*: δ 7.27 (ta, 1 H, NH), 6.85 (sa, 1 H, NH₂ pro *Z*), 6.81 (sa, 1 H, NH₂ pro *E*) y 3.45 (s, 3 H, OMe).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 313 K): *Tabla 13* y δ 184.4 (C=S), 170.2, 170.1, 169.8 (3 C=O), 55.5 (OMe), 20.6 y 20.4 (2 C) (3 Ac); 75.5 MHz, 233 K, rotámero *Z*: δ 183.3 (C=S) y 55.4 (OMe); 75.5 MHz, 233 K, rotámero *E*: δ 182.7 (C=S) y 55.8 (OMe).

EM (IE): *m/z* 378 (3%, M⁺), 347 (15, M⁺-MeO) y 318 (60, M⁺-AcOH).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₂₂N₂O₈S: C, 44.44; H, 5.86; N, 7.40; S, 8.47. Encontrado: C, 44.28; H, 5.84; N, 7.38; S, 8.27.

IV.3.4.12. Metil 6-desoxi-6-tioureido-2,3,4-tri-*O*-trimetilsilil- α -D-glucopiranosido (60).

A través de una disolución de metil 6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-(trimetilsilil)-6-isotiocianato- α -D-glucopiranosido **165** (0.3 g, 0.66 mmol) en piridina (10 ml) se burbujea NH₃ seco (KOH) a 0 °C durante 1 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:2).

Rend.: 0.29 g, 95%; sirupo; $[\alpha]_D +60^\circ$ (*c* 0.7, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-éter de petróleo 3:2) 0.65; proporción de rotámeros *E:Z* 5:2 (248 K, integración NH₂).

UV (CH₂Cl₂): 253 nm (ϵ_{mM} 14.8).

IR: ν_{max} (NaCl) 3412, 3318 (ν_{NH}), 1547 (banda B de tioamida), 1252 (ν_{Si-C-O}), 1076 ($\nu_{as C-O-C}$) y 843 cm⁻¹ (ν_{Si-Me}).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 313 K): *Tabla 12* y δ 6.65 (m, 1 H, NH), 6.26 (s, 2 H, NH₂), 3.36 (s, 3 H, OMe), 0.14, 0.13 y 0.12 (3 s, 3 TMS); 248 K, rotámero *E*: δ 7.07 (ta, 1 H, NH), 6.92 (sa, 1 H, NH₂ pro *Z*), 6.83 (sa, 1 H, NH₂ pro *E*) y 3.29 (s, 3 H, OMe); 248 K, rotámero *Z*: δ 7.48 (sa, 1 H, NH), 6.73 (sa, 1 H, NH₂ pro *Z*), 6.53 (sa, 1 H, NH₂ pro *E*) y 3.34 (s, 3 H, OMe).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃, 313 K): *Tabla 13* y δ 184.2 (C=S), 55.1 (OMe), 1.1, 0.9 y 0.3 (3 OTMS); 233 K, rotámero *E*: δ 181.9 (C=S) y 54.8 (OMe); 233 K, rotámero *Z*: δ 181.9 (C=S) y 54.8 (OMe).

EM (FAB): m/z 491 (100%, $[M+Na]^+$), 437 (55, $[M+H]^+-MeOH$) y 347 (30, 437- Me_3SiOH).
Análisis.- Calculado para $C_{17}H_{40}N_2O_5SSi_3$: C, 43.55; H, 8.60; N, 7.40; S, 5.97; Si, 17.97.
 Encontrado: C, 43.62; H, 8.62; N, 5.81; S, 6.74; Si, 18.08.

IV.3.4.13. Metil 6-desoxi-6-tioureido- α -D-glucopiranosido (61).

Se prepara por desililación de **60** (60 mg, 0.17 mmol).

Rend.: 29 mg, 98%; sólido amorfo; $[\alpha]_D^{+92}$ (c 0.8, H_2O); R_f (CH_2Cl_2 -MeOH 4:1) 0.49.

UV (H_2O): 237 nm (ϵ_{mM} 12.0).

IR: ν_{max} (KBr) 3320 ($\nu_{NH,OH}$), 1561 (banda B de tioamida) y 1076 cm^{-1} ($\nu_{asC-O-C}$).

1H RMN (300 MHz, CD_3OD , 298 K): *Tabla 12* y δ 7.47 (sa, 1 H, $J_{6a,NH} = 5.8$ Hz, NH), 7.10 (sa, 2 H, NH_2), 4.98 (d, 1 H, $J_{4,OH} = 5.5$ Hz, OH), 4.84 (d, 1 H, $J_{3,OH} = 4.5$ Hz, OH), 4.78 (d, 1 H, $J_{2,OH} = 6.4$ Hz, OH) y 3.26 (s, 3 H, OMe); CD_3OD , δ 3.39 (s, 3 H, OMe).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD , 298 K): *Tabla 13* y δ 185.2 (C=S) y 55.6 (OMe).

EM (FAB): m/z 275 (30%, $[M+Na]^+$), 253 (100, $[M+H]^+$) y 221 (50, $[M+H]^+-MeOH$).

Análisis.- Calculado para $C_8H_{16}N_2O_5S$: C, 38.08; H, 6.39; N, 11.10; S, 12.71. Encontrado: C, 38.07; H, 6.28; N, 11.13; S, 12.71.

IV.3.4.14. Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-(3-metiltioureido)- α -D-glucopiranosido (62).

Una disolución de **37** (0.15 g, 0.42 mmol) y CH_3NCS (30.8 mg, 0.42 mmol) en piridina (5 ml) se agita a t. a. durante 24 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 3:1).

Rend.: 90 mg, 55%; sirupo; $[\alpha]_D^{+124}$ (c 0.7, CH_2Cl_2); R_f (AcOEt-éter de petróleo 3:1) 0.16; proporción de rotámeros *E,Z,Z,E:Z,Z* 2:5:2.3 (233 K, integración de OCH_3).

UV (CH_2Cl_2): 250 nm (ϵ_{mM} 9.9).

IR: ν_{max} (KBr) 3383, 3298 (ν_{NH}), 1753 ($\nu_{C=O}$), 1561 (banda B de tioamida), 1227 (ν_{SiC-O}) y 1044 cm^{-1} ($\nu_{asC-O-C}$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 313 K): *Tabla 14* y δ 6.29 (c, 1 H, $J_{NH,Me} = 4.8$ Hz, N'H), 6.10 (t, 1 H, $J_{6a,NH} = J_{6b,NH} = 5.9$ Hz, NH), 3.40 (s, 3 H, OMe), 3.00 (d, 3 H, N'HMe), 2.07, 2.06 y 1.99 (3 s, 3 Ac); 233 K, rotámero *Z,E*: δ 7.48 (sa, 1 H, N'H), 6.12 (sa, 1 H, NH), 3.37 (s, 3 H, OMe) y 2.89 (d, 3 H, N'HMe); 233 K, rotámero *Z,Z*: δ 7.00 (sa, 1 H, 1 NH), 6.86 (sa, 1 H, 1 N'H), 3.37 (s, 3 H, OMe) y 3.09 (d, 3 H, $J_{NH,Me} = 3.7$ Hz, N'HMe); 233 K, rotámero *E,Z*: δ 7.09 (sa, 2 H, 2 NH), 3.40 (s, 3 H, OMe) y 3.03 (d, 3 H, $J_{NH,Me} = 3.6$ Hz, N'HMe).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 15* y δ 182.0 (C=S), 170.2, 170.1, 169.8 (3 C=O), 55.5 (OMe), 30.6 (NHMe), 20.6 y 20.5 (2 C) (3 Ac); 233 K, rotámero Z,E: δ 182.0 (C=S), 55.6* (OMe) y 29.4 (NHMe); 233 K, rotámero Z,Z: δ 182.0 (C=S), 56.0* (OMe) y 33.4 (NHMe); 233 K, rotámero E,Z: δ 182.0 (C=S), 54.9 (OMe) y 32.8 (NHMe) (* las asignaciones pueden estar intercambiadas).

EM (IE): m/z 393 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$) y 359 (49, $[\text{M}+\text{H}]^+-\text{MeOH}$).

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; S, 8.17. Encontrado: C, 45.95; H, 5.98; N, 7.11; S, 8.38.

IV.3.4.15. Metil 6-desoxi-6-(3-metiltioureido)-2,3,4-tri-*O*-trimetilsilil- α -D-glucopiranosido (63).

Una disolución de metil de 6-amino-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-(trimetilsilil)- α -D-glucopiranosido **164** (0.15 g, 0.36 mmol), CH_3NCS (26.3 mg, 0.36 mmol) y Et_3N (0.1 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agita a t. a. durante 48 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

Rend.: 0.1 g, 60%; p.f.: 137-139 °C (*n*-hexano); $[\alpha]_D^{25} +58.9^\circ$ (*c* 1, CH_2Cl_2); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.82; proporción de rotámeros E,Z:Z,E:Z,Z 10:8.5:1 (233 K, integración de $^1\text{HCH}_3$).

UV (CH_2Cl_2): 250 nm (ϵ_{mM} 15.7).

IR: ν_{max} (KBr) 3372, 3233 (ν_{NH}), 1561 (banda B de tioamida), 1252 ($\nu_{\text{Si-C-O}}$), 1072 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$) y 843 cm^{-1} ($\gamma_{\text{Si-Me}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 14* y δ 6.31 (sa, 1 H, N'H), 6.03 sa, 1 H, $J_{6a,\text{NH}} = 0$, $J_{6b,\text{NH}} = 3.9$ Hz, NH), 3.34 (s, 3 H, OMe), 3.02 (d, 3 H, N'HMe), 0.19, 0.16 y 0.15 (3 s, 3 TMS); 500 MHz, 233 K, rotámero Z,E: δ 7.22 (c, 1 H, $J_{\text{NH,Me}} = 4.9$ Hz, N'H), 5.82 (t, 1 H, $J_{6a,\text{NH}} = 6.4$, $J_{6b,\text{NH}} = 0$ Hz, NH), 3.32* (s, 3 H, OMe) y 2.82 (d, 3 H, N'HMe); 500 MHz, 233 K, rotámero Z,Z: δ 6.85 (sa, 1 H, 1 NH), 6.70 (sa, 1 H, 1 N'H), 3.27* (s, 3 H, OMe) y 3.12 (sa, 3 H, N'HMe); 500 MHz, 233 K, rotámero E,Z: δ 7.02 (c, 1 H, $J_{\text{NH,Me}} = 4.2$ Hz, N'H), 6.64 (t, 1 H, $J_{6a,\text{NH}} = J_{6b,\text{NH}} = 6.00$ Hz, NH), 3.27* (s, 3 H, OMe) y 3.12 (sa, 3 H, N'HMe) (* las asignaciones pueden estar intercambiadas).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 15* y δ 183.9 (C=S), 55.0 (OMe), 32.5 (NHMe), 1.2, 1.1 y 0.4 (3 TMS); 125.7 MHz, 233 K, rotámero Z,E: δ 183.5 (C=S), 55.1* (OMe) y 29.0 (NHMe); 125.7 MHz, 233 K, rotámero E,Z: δ 180.2 (C=S), 54.9* (OMe) y 32.5 (NHMe) (* las asignaciones pueden estar intercambiadas).

EM (FAB): m/z 505 (10%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis.- Calculado para $C_{18}H_{42}N_2O_5SSi_3$: C, 44.77; H, 8.77; N, 5.80; S, 6.64; Si, 17.45.
Encontrado: C, 44.79; H, 8.62; N, 5.74; S, 6.74; Si, 17.42.

IV.3.4.16. Metil 6-desoxi-6-(3-metiltioureido)- α -D-glucopiranosido (64).

Se prepara por desililación de **63** (69 mg, 0.14 mmol).

Rend.: 37 mg, 97%; sólido amorfo; $[\alpha]_D +88^\circ$ (c 0.9, H_2O); R_f (CH_2Cl_2 -MeOH 4:1) 0.25.

UV (H_2O): 234 nm (ϵ_{mM} 12.6).

IR: ν_{max} (KBr) 3354 ($\nu_{NH,OH}$), 1570 (banda B de tioamida) y 1047 cm^{-1} ($\nu_{as\ C-O-C}$).

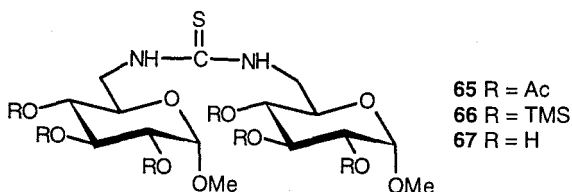
1H RMN (500 MHz, Me_2SO-d_6 , 323 K): *Tabla 14* y δ 7.48 (c, 1 H, $J_{NH,Me} = 4.5$ Hz, N'H), 7.11 (ta, 1 H, NH), 4.80 (sa, 1 H, OH), 4.56 (sa, 1 H, OH), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.20 (sa, 1 H, OH) y 2.84 (d, 3 H, N'HMe); 300 MHz, D_2O , 343 K: δ 4.11 (s, 3 H, OMe) y 3.67 (s, 3 H, N'HMe).

^{13}C RMN (125.7 MHz, Me_2SO-d_6 , 323 K): *Tabla 15* y δ 183.6 (C=S), 54.6 (OMe) y 30.6 (N'HMe); 75.5 MHz, D_2O , 343 K: δ 179.1 (C=S), 58.1 (OMe) y 33.4 (N'HMe).

EM (FAB): m/z 289 (100%, $[M+Na]^+$) y 267 (10, $[M+H]^+$).

Análisis.- Calculado para $C_9H_{18}N_2O_5S$: C, 40.59; H, 6.81; N, 10.52; S, 12.04. Encontrado: C, 40.60; H, 6.70; N, 10.41; S, 12.04.

D) *N,N'*-Bis-(metil α -D-glucopiranosid-6-il)tioureas.



IV.3.4.17. *N,N'*-Bis-(2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-1-*O*-metil- α -D-glucopiranosid-6-il)tiourea (65).

Una disolución de **37** (0.11 g, 0.31 mmol), **43** (0.112 g, 0.31 mmol) y Et_3N (0.5 ml) en piridina (4 ml) se agita a $40^\circ C$ durante 12 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Rend.: 0.1 g, 50%; sólido amorfo; $[\alpha]_D +136^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2); R_f (AcOEt-éter de petróleo

1:1) 0.22; proporción de rotámeros *E,Z:Z,Z* 3:1 (223 K, integración de OCH₃).

UV (CH₂Cl₂): 252 nm (ϵ_{mM} 12.8).

IR: ν_{max} (KBr) 3476, 3380 (ν_{NH}), 1753 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1547 (banda B de tioamida) y 1227 cm⁻¹ ($\nu_{\text{Si-C-O}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 323 K): *Tabla 16* y δ 6.67 (t, 2 H, $J_{6a,\text{NH}} = J_{6b,\text{NH}} = 5.8$ Hz, 2 NH), 3.43 (s, 6 H, 2 OMe), 2.04 y 1.97 (2 s, 18 H, 6 Ac); 223 K, rotámero *E,Z*: δ 7.35 (sa, 1 H, 1 NH, unidad *Z*), 6.78 (sa, 1 H, 1 NH, unidad *E*), 3.36* (s, 3 H, OMe, unidad *Z*) y 3.31 (s, 3 H, OMe, unidad *E*); 223 K, rotámero *Z,Z*: δ 6.70 (sa, 2 H, 2 NH) y 3.39* (s, 6 H, 2 OMe) (* las asignaciones pueden estar intercambiadas).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃, 313 K): *Tabla 17* y δ 184.5 (C=S), 170.0 (2 C), 169.7 (2 C), 169.6 (2 C) (6 C=O), 55.4 (2 OMe), 20.4 (2 C) y 20.3 (4 C) (6 Ac); 233 K, rotámero *E,Z*: δ 184.3 (C=S), 55.8 (OMe, unidad *E*) y 55.4 (OMe, unidad *Z*); 233 K, rotámero *Z,Z*: δ 184.3 (C=S) y 55.4 (OMe).

EM (FAB): *m/z* 703 (100%, [M+Na]⁺) y 681 (20, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₂₇H₄₀N₂O₁₆S: C, 47.64; H, 5.92; N, 4.11; S, 4.71. Encontrado: C, 47.58; H, 6.00; N, 4.30; S, 4.78.

IV.3.4.18. *N,N'*-Bis-(6-desoxi-1-*O*-metil-2,3,4-tri-*O*-trimetilsilil- α -D-glucopiranosid-6-il)tiourea (66).

Una disolución de **164** (98 mg, 0.22 mmol) y **165** (88 mg, 0.22 mmol) en piridina (4 ml) se agita a 40 °C durante 12 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:8).

Rend.: 0.113 g, 60%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}} +47^\circ$ (*c* 1, CH₂Cl₂); *R_f* (AcOEt-éter de petróleo 1:8) 0.32.

UV (CH₂Cl₂): 251 nm (ϵ_{mM} 16.3).

IR: ν_{max} (NaCl) 3304 (ν_{NH}), 1551 (banda B de tioamida), 1252 ($\nu_{\text{Si-C-O}}$) y 843 cm⁻¹ ($\nu_{\text{Si-Me}}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 323 K): *Figuras 26 y 27, Tabla 16* y δ 6.71 (sa, 2 H, $J_{6a,\text{NH}} = 4.0$ Hz, 2 NH), 3.32 (s, 6 H, 2 OMe), 0.17, 0.13 y 0.12 (2 s, 18 H, 6 Ac); 500 MHz, 233 K, rotámero *E,Z*: δ 7.66 (d, 1 H, 1 NH, $J_{6a,\text{NH}} = 0$, $J_{6b,\text{NH}} = 7.4$ Hz, unidad *Z*), 6.88 (sa, 1 H, 1 NH, unidad *E*), 3.36* (s, 3 H, OMe, unidad *Z*) y 3.26* (s, 3 H, OMe, unidad *E*) (* las asignaciones pueden estar intercambiadas).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃, 323 K): *Tabla 17* y δ 183.8 (C=S), 54.9 (2 OMe), 1.1 (6 C), 1.0 (6 C) y 0.4 (6 C) (6 TMS); 233 K, rotámero *E,Z*: δ 183.4 (C=S), 55.0 (OMe, unidad *Z*) y 54.0 (OMe, unidad *E*).

Análisis.- Calculado para C₃₃H₇₆N₂O₁₀SSi₆: C, 46.00; H, 8.89; N, 3.25; S, 3.72; Si, 19.56.

Encontrado: C, 46.10; H, 8.64; N, 3.28; S, 6.65; Si, 19.50.

IV.3.4.19. *N,N'*-Bis-(6-desoxi-1-*O*-metil- α -D-glucopiranosid-6-il) tiourea (67).

Se prepara por desililación de 66 (71 mg, 0.08 mmol).

Rend.: 35 mg, 98%; sólido amorfo; $[\alpha]_D^{+85}$ (c 0.9, H₂O); R_f (CH₂Cl₂-MeOH 4:1) 0.6.

UV (H₂O): 237 nm (ϵ_{mM} 13.1).

IR: ν_{max} (NaCl) 3380 ($\nu_{NH,OH}$), 1561 (banda B de tioamida) y 1047 cm⁻¹ ($\nu_{as\ C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 353 K): *Tabla 16* y δ 4.24 (s, 6 H, 2 OMe).

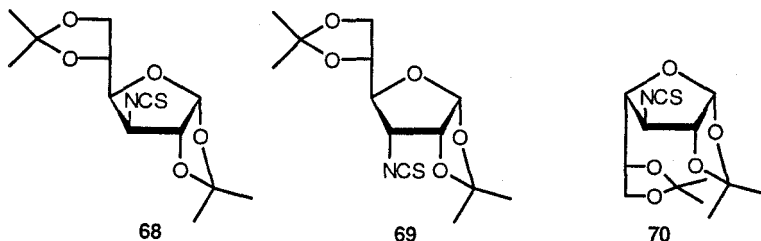
¹³C RMN (75.5 MHz, D₂O, 323 K): *Figura 28, Tabla 17* y δ 182.2 (C=S) y 55.6 (2 OMe).

EM (FAB): *m/z* 451 (8%, [M+Na]⁺) y 437 (100, [M+H+Ma]⁺-Me).

Análisis.- Calculado para C₁₅H₂₈N₂O₁₀S: C, 42.05; H, 6.59; N, 6.54; S, 7.48. Encontrado: C, 41.79; H, 6.50; N, 6.51; S, 7.50.

IV.3.5. Oxazinas y oxazolidinas-2-tionas quirales a partir de 3-desoxi-3-isotiocianatoazúcares.

A) Preparación de 3-desoxi-3-isotiocianatoazúcares.



A una mezcla heterogénea del correspondiente hidrocloreuro de aminoazúcar (1.5 g, 5.07 mmol) en CHCl₃-H₂O (1:1, 30 ml) y CaCO₃ (1.52 g, 15.2 mmol) se añade CSCI₂ (0.87 g, 0.58 ml, 7.6 mmol). La mezcla se agita vigorosamente durante 3 h a temperatura ambiente, se filtran las sales y la fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:4).

IV.3.5.1. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-glucofuranosa (68).

Rend.: 1.31 g, 86%; p.f. 64-65 °C (*n*-hexano-Et₂O); $[\alpha]_D^{-75.0}$ (c 1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.4.

IR: ν_{\max} (KBr) 2101 (ν_{NCS}), 1373 (*gem*-dimetil) y 1215 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 1* y δ 1.51, 1.43, 1.37 y 1.32 (4 s, 4 Me)

$^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): *Figura 29, Tabla 2* y δ 137.0 (NCS), 112.6, 109.7 (2 CMe_2), 26.7, 26.4, 26.1 y 24.9 (4 Me).

EM (IE): m/z 286 (61%, $\text{M}^+\text{-Me}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: C, 51.81; H, 6.36; N, 4.65; S, 10.64. Encontrado: C, 51.81; H, 6.28; N, 4.62; S, 10.50.

IV.3.5.2. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-alofuranosa (69).

Rend.: 1.34 g, 88%; p.f. 58-59 °C (*n*-hexano- Et_2O); $[\alpha]_D +151.1^\circ$ (*c* 1.4, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.35.

IR: ν_{\max} (KBr) 2110 (ν_{NCS}), 1383 (*gem*-dimetil) y 1215 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): *Tabla 5* y δ 1.51, 1.40, 1.33 y 1.30 (4 s, 4 Me).

$^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 6* y δ 136.8 (NCS), 115.3, 112.1 (2 CMe_2), 28.7, 28.6, 28.5 y 27.1 (4 Me).

EM (IE): m/z 301 (1%, M^+) y 286 (100, $\text{M}^+\text{-Me}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: C, 51.81; H, 6.36; N, 4.65; S, 10.64. Encontrado: C, 51.60; H, 6.13; N, 4.46; S, 10.36.

IV.3.5.3. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-galactofuranosa (70).

Rend.: 1.35 g, 89%; sirupo; $[\alpha]_D +31.3^\circ$ (*c* 1, C_2HCl_2); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:4) 0.55.

IR: ν_{\max} (KBr) 2101 (ν_{NCS}), 1383 (*gem*-dimetil) y 1213 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

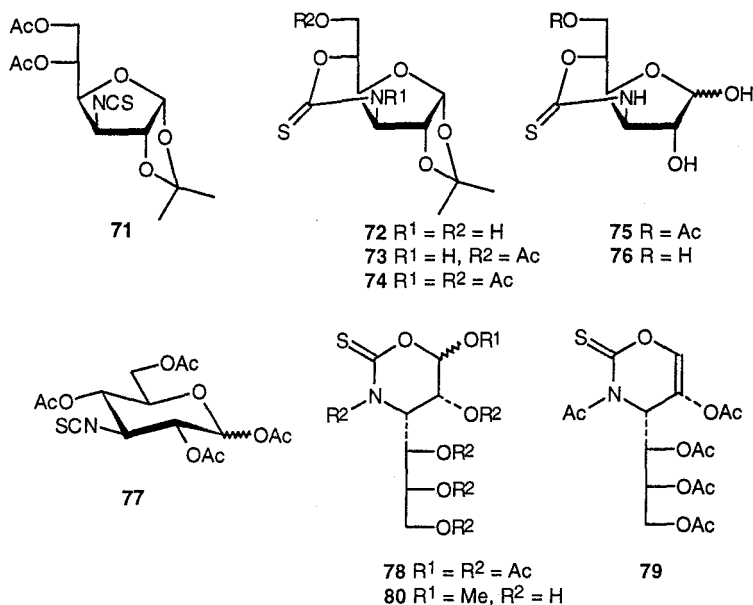
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): *Figura 30, Tabla 7* y δ 1.57, 1.46 y 1.40 (3 s, 12 H, 4 Me).

$^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 8* y δ 136.0 (NCS), 114.9, 110.1 (2 CMe_2), 26.7, 26.4, 26.1 y 24.9 (4 Me).

EM (IE): m/z 286 (11%, $\text{M}^+\text{-Me}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: C, 51.81; H, 6.36; N, 4.65; S, 10.64. Encontrado: C, 51.70; H, 6.12; N, 4.54; S, 10.40.

B) Reactividad de 68 en medio ácido. Síntesis de tetrahidro-1,3-oxazina-2-tionas derivadas de D-glucosa.



(a) Una disolución de **68** (0.42 g, 0.69 mmol) en TFA-H₂O (9:1, 10 ml) se agita a 0 °C durante 30 min. La reacción se detiene por adición de una disolución saturada fría de NaHCO₃ (100 ml), se extrae con AcOEt (3 × 25 ml) y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:2) obteniéndose sucesivamente una mezcla de 3-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -*D*-glucofuranosa (91 mg, 25%) y del tiocarbamato cíclico **72** y una segunda fracción conteniendo **72** puro (0.24 g, 65 %).

(b) Una disolución de **68** (0.42 g, 0.69 mmol) en TFA-H₂O (9:1, 10 ml) se agita a 0 °C durante 30 min. Se evapora el disolvente a presión reducida y el sirupo resultante se acetila Ac₂O-piridina (1:1, 4 ml, 8 h). El crudo de acetilación se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:1) obteniéndose sucesivamente el isotiocianato diacetilado **71** (0.144 g, 30%) y los tiocarbamatos **73** (93 mg, 22%) y **74** (0.144 g, 30%).

(c) El tratamiento de **68** (0.37 g, 1.22 mmol) con TFA-H₂O (9:1, 5 ml) a 20 °C durante 10 min seguido de evaporación del disolvente a presión reducida y temperatura inferior a 40 °C permite obtener **72** (0.31 g, 97%) como único producto de reacción.

IV.3.5.4. 5,6-Di-O-acetil-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-glucofuranosa (71).

Sólido amorfo; $[\alpha]_D -60.0^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); *R_f* (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.86.

IR: ν_{\max} (KBr) 2068 (ν_{NCS}), 1753 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1377 (*gem*-dimetil) y 1217 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 1* y δ 2.10, 2.08 (2 s, 2 Ac), 1.52 y 1.34 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (50.3 MHz, CDCl₃): *Tabla 2* y δ 170.7, 169.5 (2 CO), 113.2 (CMe₂), 125.7 (NCS), 26.8, 26.6 (2 Me), 21.1 y 21.0 (2 COCH₃).

EM (IE): *m/z* 346 (17%, M⁺+H), 330 (10, M⁺-Me) 286 (70, M⁺-AcO) y 228 (4, M⁺-AcO-NCS).

Análisis. - Calculado para C₁₄H₁₉NO₇S: C, 48.69; H, 4.55; N, 4.06; S, 9.28. Encontrado: C, 48.59; H, 5.38; N, 4.00; S, 9.04.

IV.3.5.5. (5*S*,6*R*)-6-Hidroximetil-(3-desoxi-1,2-O-isopropilidén- β -L-treofuranoso) [3,4-*d*]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (72).

P.f. 206-208 °C (AcOEt); $[\alpha]_D +4.0^\circ$ (*c* 0.9, Me₂SO); *R_f* (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.5.

UV (DMF): 265 nm (ϵ_{mM} 2.9).

IR: ν_{\max} (KBr) 3225, 3065 ($\nu_{\text{NH,OH}}$), 1562 (banda B de tioamida) y 1375 cm⁻¹ (*gem*-dimetil).

¹H RMN (500 MHz, Me₂SO-*d*₆): *Figura 31, Tabla 1* y δ 9.62 (sa, 1 H, NH), 5.30 (sa, 1 H, OH) 1.42 y 1.24 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂SO-*d*₆): *Figura 32, Tabla 2* y δ 184.2 (C=S), 111.2 (CMe₂), 26.4 y 26.1 (2 Me).

EM (IE): *m/z* 261 (21%, M⁺) y 246 (8, M⁺-Me).

Análisis. - Calculado para C₁₀H₁₅NO₅S: C, 45.97; H, 5.79; N, 5.36; S, 12.27. Encontrado: C, 45.91; H, 5.74; N, 5.36; S, 12.29.

IV.3.5.6. (5*S*,6*R*)-6-Acetoximetil-(3-desoxi-1,2-O-isopropilidén- β -L-treofuranoso)[3,4-*d*]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (73).

Sirupo; $[\alpha]_D -9.3^\circ$ (*c* 0.75, CHCl₃); *R_f* (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.27.

UV (CHCl₃): 256 nm (ϵ_{mM} 14.2).

IR: ν_{\max} (NaCl) 3314, 3202 (ν_{NH}), 1746 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1562 (banda B de tioamida), 1377 (*gem*-dimetil) y 1229 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 1* y δ 8.62 (sa, 1 H, NH), 2.13 (s, 3 H, Ac), 1.53 y 1.34 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (50.3 MHz, CDCl₃): *Tabla 2* y δ 185.2 (C=S), 169.9 (CO), 112.7 (CMe₂), 26.5,

26.0 (2 Me) y 20.6 (COCH₃).

EM (IE): *m/z* 303 (24%, M⁺) y 288 (20, M⁺-Me).

Análisis.- Calculado para C₁₂H₁₇NO₆S: C, 47.51; H, 5.65; N, 4.62; S, 10.57. Encontrado: C, 47.43; H, 5.41; N, 4.54; S, 10.28.

El compuesto **73** (0.15 g, 65%) se preparó también a partir de **72** (0.2 g, 0.76 mmol) por tratamiento con Ac₂O-piridina (1:2, 1 ml) a 10 °C durante 3 h.

IV.3.5.7. N-Acetil-(5S,6R)-6-acetoximetil-(3-desoxi-1,2-O-isopropilidén-β-L - treofuranoso)[3,4-d]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (74).

Sólido amorfo; [α]_D -140° (c 0.8, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.73.

UV (CHCl₃): 279 nm (ε_{mM} 8.8).

IR: ν_{max} (NaCl) 1746 (ν_{C=O} éster), 1701 (ν_{C=O} amida), 1383 (*gem*-dimetil) y 1211 cm⁻¹ (ν_{si C-O}).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 1* y δ 2.71 (s, 3 H, NAc), 2.07 (s, 3 H, OAc), 1.55 y 1.35 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Tabla 2* y δ 186.9 (C=S), 173.3 (CO amida), 169.9 (CO éster), 112.8 (CMe₂), 26.9, 26.3 (2 Me), 25.9 (NCOCH₃) y 20.4 (OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 345 (3%, M⁺) y 330 (1, M⁺-Me).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₁₉NO₇S: C, 48.69; H, 5.55; N, 4.06; S, 9.28. Encontrado: C, 48.51; H, 5.44; N, 3.83; S, 8.97.

El compuesto **74** (0.12 g, 93%) se preparó también a partir de **72** (0.1 g, 0.38 mmol) por tratamiento con Ac₂O-piridina (1:1, 2 ml) a 40 °C durante 12 h.

IV.3.5.8. (5S,6R)-6-Acetoximetil-(3-desoxi-L-treofuranoso)[3,4-d]tetrahidro-1,3 - oxazina-2-tiona (75).

Una disolución de **74** (0.38 g, 0.96 mmol) en TFA-H₂O (9:1, 10 ml) se mantiene a 40 °C durante 8 h. El disolvente se evapora a presión reducida (0.1 mm Hg) y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH 9:1).

Rend.: 0.16 g, 65%; sirupo; [α]_D +13.5° (c 0.9, MeOH); R_f (CH₂Cl₂-MeOH 9:1) 0.4; proporción β:α 1:1 (integración de H-1).

UV (MeOH): 251 nm (ε_{mM} 15.7).

IR: ν_{max} (NaCl) 3339 (ν_{NH,OH}), 1734 (ν_{C=O}), 1543 (banda B de tioamida) y 1238 cm⁻¹ (ν_{as C-O} c).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): *Tabla 1* y δ 2.09 y 2.08 (Ac).

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD): *Tabla 2* y δ 188.2, 188.0 (C=S), 172.1 (CO), 20.7 y 20.6

(COCH₃).

FAB (NaI): *m/z* 286 (39%, [(M+Na)⁺]) y 264 (24, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₉H₁₃NO₆S: C, 41.07; H, 4.97; N, 5.32; S, 12.16. Encontrado: C, 41.02; H, 5.11; N, 5.41; S, 11.91.

IV.3.5.9. (5*S*,6*R*)-6-Hidroximetil-(3-desoxi-L-treofurano)[3,4-*d*]tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (76).

Se preparó por desacetilación (Zemplén) de **75** (0.1 g, 0.38 mmol).

Rend.: 75 mg, 90%; sirupo; [α]_D +7.0° (*c* 0.9, MeOH); R_f (CH₂Cl₂-MeOH 9:1) 0.2; proporción β:α 1:1.2 (integración de H-1).

UV (MeOH): 251 nm (ε_{mm} 7.4).

IR: ν_{max} (NaCl) 3281 (ν_{NH,OH}) y 1541 cm⁻¹ (banda B de tioamida).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): *Tabla 1*.

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD): *Tabla 2* y δ 188.5 (C=S, anómero β) y 188.2 (C=S, anómero α).

EM (FAB): *m/z* 244 (18%, [(M+Na)⁺]), 221 (41, [M+H]⁺) y 207 (15, [M+H-Me]⁺).

Análisis.- Calculado para C₇H₁₁NO₅S: C, 38.00; H, 5.01; N, 6.33; S, 14.49. Encontrado: C, 38.28; H, 5.13; N, 6.24; S, 14.69.

El compuesto **76** (0.117 g, 70%) también se preparó a partir de **72** (0.2 g, 0.76 mmol) por tratamiento con TFA-H₂O como se describe para la preparación de **75**.

IV.3.5.10. 1,2,4,6-Tetra-*O*-acetil-3-desoxi-3-isotiocianato-D-glucopiranososa (77 α y β).

La oxazina **72** (0.16 g, 16 mmol) se trató con TFA-H₂O (1:1, 6 ml) a 50°C. Un espectro de IR de la mezcla de reacción después de 4 h mostró una intensa banda a ~ 2100 cm⁻¹ (ν_{NCS}). El disolvente se evapora a presión reducida (0.1 mm Hg) y el residuo se acetila con Ac₂O-piridina (1:1, 6 ml) a temperatura ambiente durante 8 h. El producto peracetilado se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 2:1) obteniéndose **77** como una mezcla de los anómeros α y β que no pudieron separarse.

Rend.: 0.11 g, 50%; aceite; [α]_D +55.0° (*c* 1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 2:1) 0.8; proporción α:β 7:1 (integración de H-1).

IR: ν_{max} (NaCl) 2041 (ν_{NCS}), 1750 (ν_{C=O}) y 1211 cm⁻¹ (ν_{Si-C-O}).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 1* y δ 2.18, 2.16, 2.11-2.10 (5 s, 4 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 2* y δ 171.0-166.0 (8 CO), 142.5 (2 NCS), 21.0-20.0

(8 COCH₃).

EM (IE): *m/z* 389 (1%, M⁺), 330 (10, M⁺-AcO) y 269 (42, M⁺-2 AcOH).

Análisis.- Calculado para C₁₅H₁₉NO₉S: C, 46.27; H, 4.91; N, 3.60; S, 8.23. Encontrado: C, 46.41; H 4.94; N, 3.91; S, 8.11.

IV.3.5.11. N-Acetil-(4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-di-*O*-acetil-4-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-triiitol-1-il)tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (78) y N-Acetil-5-*O*-acetil-4-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-triiitol-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-1,3-oxazina-2-tiona (79).

Una disolución de **72** (0.4 g, 1.52 mmol) se trató con TFA-H₂O (1:1, 5 ml) a 50 °C durante 12 h. La evaporación del disolvente seguida de acetilación convencional y purificación por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:2) permite obtener sucesivamente la dihidrooxazina **79** y la tetrahidrooxazina **78**.

Compuesto 78:

Rend.: 0.41 g, 55%; sirupo; [α]_D +28.8° (c 0.9, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.35.

UV (CH₂Cl₂): 253 nm (ε_{mM} 5.9).

IR: ν_{max} (NaCl) 1753 (ν_{C=O éster}), 1711 (ν_{C=O amida}) y 1223 cm⁻¹ (ν_{si C-O}).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 3* y δ 2.79 (s, 3 H, NAc), 2.16, 2.10, 2.09, 2.08 y 2.06 (5 s, 5 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 4* y δ 185.3 (C=S), 170.5, 170.3, 169.5, 169.4, 167.8, 167.7 (6 CO), 25.3 (NCOCH₃), 20.8, 20.5, 20.4, 20.3 y 20.2 (5 COCH₃).

EM (IE): *m/z* 491 (45%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₉H₂₅NO₁₂S: C, 46.44; H, 5.13; N, 2.85; S, 6.51. Encontrado: C, 46.42; H, 5.13; N, 2.71; S, 6.62.

El compuesto **78** (0.177 g, 40%) también se obtuvo por tratamiento del hidrocloreuro de 3-amino-3-desoxi-D-glucosa (0.2 g, 0.9 mmol) con CSCl₂ (0.15 g, 0.1 ml, 1.35 mmol) y CaCO₃ (0.27 g, 2.7 mmol) en una mezcla de agua-acetona (1:1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 30 min seguido de acetilación convencional.

Compuesto 79:

Rend.: 65 mg, 10%; sirupo; [α]_D +9.1° (c 0.7, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.45.

UV (CH₂Cl₂): 266 nm (ε_{mM} 11.6).

IR: ν_{max} (NaCl) 3098 (ν_{NH}), 1755 (ν_{C=O éster}), 1713 (ν_{C=O amida}) y 1209 cm⁻¹ (ν_{si C-O}).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 3* y δ 2.77 (s, 3 H, NAc), 2.22, 2.16, 2.12 y 2.08 (4 s,

4 OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): Tabla 4 y δ 183.7 (C=S), 170.2 (CO amida), 169.2 (2 C), 166.0 (2 C) (4 CO ester), 25.9 (NCOCH₃), 20.5, 20.2 (2 C) y 20.0 (4 COCH₃).

EM (IE): m/z 431 (6%, M⁺).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_{10}\text{S}$: C, 47.33; H, 4.91; N, 3.25; S, 7.42. Encontrado: C, 47.51; H, 5.00; N, 3.54; S, 7.59.

IV.3.5.12. *N*-Acetil-(4*S*,5*R*,6*S* y 6*R*)-5-*O*-acetil-6-metoxi-4-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-*D*-eritro-triitol-1-yl)tetrahidro-1,3-oxazina-2-tiona (80).

La mezcla de reacción procedente del tratamiento del hidrocloreuro de 3-amino-3-desoxi-*D*-glucosa (0.2 g, 0.9 mmol) con CSCl_2 como se describe en la preparación de **78**, se trata con MeOH (5 ml). La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra. La acetilación convencional seguida de purificación por cromatografía en columna (CCl_4 -acetona 6:1) conduce a la 6-metoxi tetrahidrooxazina-2-tiona **80** como una mezcla de los diastereómeros 6*S* y 6*R* que no pudieron resolverse.

Rend.: 0.146 g, 35%; sirupo; $[\alpha]_D +38.8^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2); R_f (CCl_4 -acetona 6:1) 0.5; proporción 6*S*:6*R* 1:1 (integración de H-1).

UV (CH_2Cl_2): 265 nm (ϵ_{mM} 17.6).

IR: ν_{max} (NaCl) 1748 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster), 1713 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida) y 1217 cm^{-1} ($\nu_{\text{SiC-O}}$).

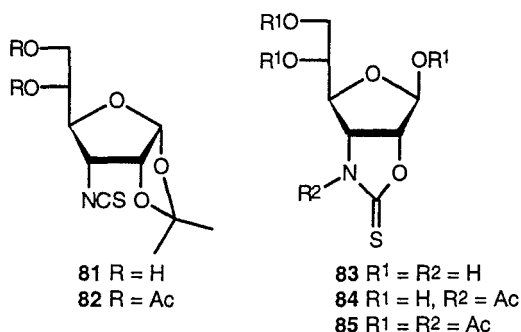
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): Figura 33, Tabla 3 y δ 3.49, 3.46 (2 s, OMe), 2.79, 2.78 (2 s, NAc), 2.16, 2.15, 2.11, 2.10, 2.08, 2.07, 2.06 y 2.05 (8 s, OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): Tabla 4 y δ 185.9, 185.8 (C=S), 170.6, 170.5, 170.3, 169.8, 169.7, 169.5, 169.4, 169.3 (CO), 57.6, 57.4 (OMe), 25.5, 25.4 (NCOCH₃), 20.7, 20.6, 20.5 y 20.2 (COCH₃).

EM (IE): m/z 463 (36%, M⁺).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}\text{S}$: C, 46.62; H, 5.43; N, 3.02; S, 6.90. Encontrado: C, 46.69; H, 5.45; N, 2.94; S, 7.04.

C) Reactividad de **69** en medio ácido. Síntesis de oxazolidina-2-tionas derivadas de la *D*-alosa.



IV.3.5.13. 3-Desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-alofuranosa (**81**).

Una disolución de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-alofuranosa (**69**, 0.78 g, 2.32 mmol) en AcOH-H₂O (1:1, 70 ml) se calienta a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar a temperatura ambiente se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (500 ml), se extrae con AcOEt (3 \times 50 ml) y se evapora para dar **81**.

Rend.: 0.47 g, 78%; p.f. 60-62 °C (AcOEt); $[\alpha]_D^{+151.0^\circ}$ (c 0.6, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.2.

IR: ν_{\max} (KBr) 3343, 3239 (ν_{OH}), 2128 (ν_{NCS}), 1381 (*gem*-dimetil) y 1215 cm⁻¹ (ν_{SiC-O}).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 5* y δ 4.13-4.00 (sa, 2 H, 2 OH), 1.60 y 1.38 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Tabla 6* y δ 136.0 (NCS), 113.3 (CMe₂), 26.5 y 26.4 (2 Me).

EM(IE) *m/z* 261 (1%, M⁺), 246 (38, M⁺-Me) y 203 (29, M⁺-NCS).

Análisis.- Calculado para C₁₀H₁₅NO₅S: C, 45.96; H, 5.78; N, 5.36; S, 12.27. Encontrado: C, 45.96; H, 5.88; N, 5.42; S, 12.35.

IV.3.5.14. 5,6-Di-*O*-acetil-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-alofuranosa (**82**).

Se obtuvo como un sirupo que cristaliza espontáneamente, por acetilación convencional de **81** (0.1 g, 0.38 mmol) con Ac₂O-piridina (1:1, 5 ml, 8 h).

Rend.: 0.13 g, 97%; p.f. 84-86 °C; $[\alpha]_D^{+183.0^\circ}$ (c 0.9, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-éter de petróleo 2:1) 0.55.

IR: ν_{\max} (KBr) 2079 (ν_{NCS}), 1746 ($\nu_{C=O}$), 1375 (*gem*-dimetil) y 1219 cm⁻¹ (ν_{SiC-O}).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 5* y δ 2.16, 2.09 (2 s, 2 Ac), 1.60, 1.38 (2 s, 2 Me).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 6* y δ 170.4, 170.1 (2 CO), 113.5 (CMe_2), 136.9 (NCS), 26.9, 26.3 (2 Me), 20.6 y 20.4 (2 COCH_3).

EM (IE): m/z 330 (19%, $\text{M}^+\text{-Me}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}$: C, 48.69; H, 5.55; N, 4.06; S, 9.28. Encontrado: C, 48.71; H, 5.42; N, 4.00; S, 9.27.

IV.3.5.15. (2,3-Didesoxi- β -D-alofuranoso)[3,2-*d*]oxazolidina-2-tiona (83).

Una disolución de **69** (0.6 g, 1.99 mmol) en TFA- H_2O 9:1 (8 ml) se mantiene a 25 °C durante 20 min bajo presión reducida (15 mm Hg). La evaporación del disolvente a 40 °C y la purificación del residuo por cromatografía en columna (CHCl_3 -MeOH 3:1) proporciona **83**.

Rend.: 0.405 g, 82%; sirupo; $[\alpha]_D^{+12}$ (c 0.8, MeOH); R_f (CHCl_3 -MeOH 3:1) 0.65.

UV (CHCl_3): 244 nm (ϵ_{mM} 12.5).

IR: ν_{max} (NaCl) 3405, 3241 ($\nu_{\text{OH,NH}}$) y 1528 cm^{-1} (banda B de tioamida).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): *Tabla 5*.

^{13}C RMN (75.5 MHz, CD_3OD): *Tabla 6* y δ 188.1 (C=S).

EM (FAB): m/z 244 (12%, [(M+Na) $^+$]).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$: C, 38.00; H, 5.01; N, 6.33; S, 14.49. Encontrado: C, 37.79; H, 5.10; N, 6.28; S, 14.28.

El compuesto **83** (0.125 g, 63%) también se obtuvo por tratamiento del hidrocloreuro de 3-amino-3-desoxi-D-alosa (0.2 g, 0.9 mmol) con CSCl_2 (0.15 g, 0.1 ml, 1.35 mmol) y CaCO_3 (0.27 g, 2.7 mmol) en una mezcla de acetona-agua 1:1 (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 min.

IV.3.5.16. (1,5,6-Tri-*O*-acetil-2,3-didesoxi- β -D-alofuranoso)[3,2-*d*]oxazolidina-2-tiona (84).

Se obtuvo por acetilación de **83** (0.2 g, 0.9 mmol) con Ac_2O -piridina (1:2, 1 ml) a 10 °C durante 1 h y purificación por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 2:3).

Rend.: 0.18 g, 57%; sirupo; $[\alpha]_D^{+11}$ (c 1, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 2:3) 0.25.

UV (CHCl_3): 249 nm (ϵ_{mM} 15.8).

IR: ν_{max} (NaCl) 3308 (ν_{NH}), 1748 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1507 (banda B de tioamida) y 1227 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): *Figura 34*, *Tabla 5* y δ 8.04 (sa, 1 H, NH), 2.16 y 2.08 (2 s, 9 H, 3 Ac).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 6* y δ 187.9 (C=S), 170.4, 169.8, 168.6 (3 CO éster),

20.7, 20.5 y 20.4 (3 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 347 (20%, M⁺) y 287 (2, M⁺-AcOH).

Análisis.- Calculado para C₁₃H₁₇NO₈S: C, 44.95; H, 4.93; N, 4.03; S, 9.23. Encontrado: C, 44.97; H, 4.78; N, 4.04; S, 9.00.

IV.3.5.17. N-Acetil-(1,5,6-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-β-D-alofuranoso)[3,2-d]oxazolidina-2-tiona (85).

Se obtuvo por acetilación de **83** (0.2 g, 0.9 mmol) con Ac₂O-piridina (1:1, 2 ml) a 40 °C durante 12 h y purificación por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 2:3).

Rend.: 0.33 g, 95%; sirupo; [α]_D -62° (c 1.1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter petróleo 2:3) 0.5.

UV (CHCl₃): 266 nm (ε_{mM} 14.6).

IR ν_{max} (NaCl) 1746 (ν_{C=O} éster), 1715 (ν_{C=O} amida) y 1225 cm⁻¹ (ν_{as} C-O-C).

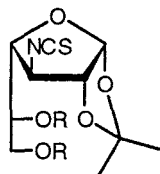
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 5* y δ 2.82 (s, 3 H, NAc), 2.22, 2.15 y 2.07 (3 s, 3 Ac).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 6* y δ 183.1 (C=S), 170.8, 170.7, 170.2, 168.4 (4 CO), 25.9 (NCOCH₃), 20.9, 20.7 y 20.5 (3 OCOCH₃).

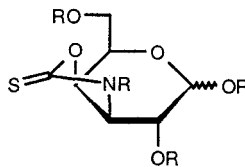
EM (IE): *m/z* 389 (8%, M⁺) y 330 (4, M⁺-AcO).

Análisis.- Calculado para C₁₅H₁₉NO₉S: C, 46.27; H, 4.92; N, 3.60; S, 8.23. Encontrado: C, 46.07; H, 5.04; N, 3.44; S, 8.13.

D) Reactividad de **70 en medio ácido. Síntesis de oxazolidina-2-tionas derivadas de la D-galactosa.**



86 R = H
87 R = Ac



88 R = H
89 R = Ac

IV.3.5.18. 3-Desoxi-1,2-O-isopropilidén-3-isotiocianato-α-D-galactofuranosa (86).

El tratamiento de la 3-desoxi-1,2,5,6-di-O-isopropilidén-3-isotiocianato-α-D-galactofuranosa

(**70**, 0.3 g, 0.99 mmol) con AcOH-H₂O (30 ml), como se describió para la preparación de **81**, proporcionó **86**.

Rend.: 0.18 g, 72%; sirupo; $[\alpha]_D +31.3^\circ$ (*c* 1, CH₂Cl₂); *R_f* (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.5.

IR: ν_{\max} (NaCl) 3434 (ν_{OH}), 2093 (ν_{NCS}), 1383 (*gem*-dimetil) y 1213 cm⁻¹ ($\nu_{\text{SiC-O}}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 7* y δ 3.54, 3.21 (2 sa, 2 OH), 1.55 y 1.37 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Tabla 8* y δ 135.7 (NCS), 114.2 (CMe₂), 26.9 y 26.4 (2 Me).

EM (IE): *m/z* 246 (2%, M⁺-Me⁻).

Análisis.- Calculado para C₁₀H₁₅NO₅S: C, 45.96; H, 5.78; N, 5.36; S, 12.27. Encontrado: C, 46.02; H, 5.79; N, 5.13; S, 12.04.

IV.3.5.19. 5,6-Di-*O*-acetil-3-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-galactofuranosa (**87**).

Se obtuvo por acetilación convencional de **86** (0.1 g, 0.38 mmol) con Ac₂O-piridina 1:1.

Rend.: 0.1 g, 80%; sirupo; $[\alpha]_D +10.0^\circ$ (*c* 1, CH₂Cl₂); *R_f* (AcOEt-éter de petróleo 2:3) 0.5.

IR: ν_{\max} (NaCl) 2058 (ν_{NCS}), 1746 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1371 (*gem*-dimetil) y 1217 cm⁻¹ ($\nu_{\text{SiC-O}}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 7* y δ 2.07, 2.04 (2 s, 2 Ac), 1.52 y 1.32 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 8* y δ 170.2, 169.8 (CO), 136.9 (NCS), 114.7 (CMe₂), 26.9, 26.3 (2 Me), 20.6 y 20.4 (2 COCH₃).

EM (IE): *m/z* 330 (5%, M⁺-Me⁻).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₁₉NO₇S: C, 48.69; H, 5.55; N, 4.06; S, 9.28. Encontrado: C, 48.69; H, 5.44; N, 3.97; S, 9.17.

IV.3.5.20. (3,4-Didesoxi-D-galactopiranos)[3,4-*d*]oxazolidina-2-tiona (**88**).

El tratamiento de **70** (0.5 g, 1.66 mmol) con TFA-H₂O 9:1 (7 ml) siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **83** y posterior purificación por cromatografía en columna CH₂Cl₂ 4:1) rindió **88**.

Rend.: 0.27 g, 74%; sirupo; $[\alpha]_D +6.6^\circ$ (*c* 0.9, MeOH); *R_f* (CH₂Cl₂-MeOH 4:1) 0.4; proporción α : β 1.6:1 (integración de H-1).

UV (MeOH): 246 nm (ϵ_{mM} 16.5).

IR: ν_{\max} (NaCl) 3362 ($\nu_{\text{OH,NH}}$), 1512 (banda B de tioamida) y 1273 cm⁻¹ ($\nu_{\text{asC-O-C}}$).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): *Figura 35, Tabla 7* y δ 4.03 (sa, NH).

¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD): *Tabla 8* y δ 188.1 (C=S).

HETCOR: *Figura 36*.

EM (FAB): m/z 244 (100%, [(M+Na)⁺]), 229 (16, [(M+Na)⁺-Me]), 222 (41, [M+H]⁺) y 207 (99, [M+H]⁺-Me).

Análisis.- Calculado para C₇H₁₁NO₅S: C, 38.00; H, 5.01; N, 6.33; S, 14.49. Encontrado: C, 38.10; H, 5.01; N, 6.51; S, 14.44.

IV.3.5.21. N-Acetil-(1,2,6-tri-O-acetil-3,4-didesoxi- α - y β -D-galactopiranosos) [3,4-dioxazolidina-2-tiona (89).

La acetilación convencional de **88** (0.2 g, 0.98 mmol) y posterior purificación por cromatografía en columna (AcOEt-hexano 1:1) dio lugar al producto peracetilado **89** como una mezcla inseparable de los anómeros α y β .

Rend.: 0.34 g, 89%; sirupo; $[\alpha]_D^{25}$ -55.0° (c 1, CH₂Cl₂); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.45; proporción α : β 1.2:1 (integración de H-1).

UV (CH₂Cl₂): 266 nm (ϵ_{mM} 21.9).

IR: ν_{max} (NaCl) 1759 ($\nu_{C=O}$ éster), 1711 ($\nu_{C=O}$ amida) y 1221 cm⁻¹ (ν_{as} C-O-C).

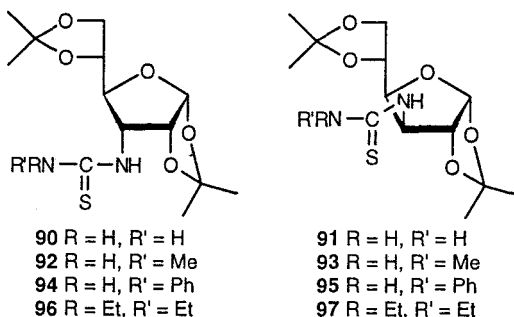
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 7* y δ 2.79 (s, 3 H, NAc, anómero β), 2.73 (s, 3 H, NAc, anómero α) y 2.15-2.03 (OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 8* y δ 185.6 (C=S, anómero β), 184.7 (C=S, anómero α), 170.6-168.2 (CO), 26.0 (NCOCH₃, anómero β), 25.8 (NCOCH₃, anómero α) y 20.6-20.4 (OCOCH₃).

EM (IE): m/z 389 (1%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₅H₁₉NO₉S: C, 46.27; H, 4.92; N, 3.60; S, 8.23. Encontrado: C, 46.10; H, 4.95; N, 3.51; S, 8.38.

IV.3.6. Preparación de 3-desoxi-3-tioureidoazúcares.



A) Reacción de 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-glicofuranosas con amoniaco.

A través de una disolución de la correspondiente 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-isotiocianato- α -D-glicofuranosa (0.6 g, 1.99 mmol) en Et₂O (25 ml) a 0 °C se burbujea amoniaco seco (KOH) durante 10 min y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 20 min, controlando por c.c.f. (AcOEt-éter de petróleo 2:1). El producto cristalino resultante se filtra y se lava con éter frío.

IV.3.6.1. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-tioureido- α -D-alofuranosa (90).

Rend.: 0.62 g, 98%; p.f. 192-194 °C (des., Et₂O); [α]_D +137° (c 0.6, Me₂SO).

UV (Me₂SO): 259 nm (ϵ_{mM} 11.0).

IR: ν_{max} (KBr) 3449, 3337, 3304 (ν_{NH}), 1553 (banda B de tioamida) y 1067 cm⁻¹ ($\nu_{as\ C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, Me₂SO-*d*₆, 323 K): *Tabla 1* y δ 7.43 (d, 1 H, $J_{3,NH}$ 8.1 Hz, NH), 7.18 (s, 2 H, NH₂), 1.50, 1.34, 1.30 y 1.26 (4 s, 4 Me).

¹³C RMN (75.5 MHz, Me₂SO-*d*₆, 323 K): *Tabla 2* y δ 183.2 (C=S), 111.5, 108.5 (2 CMe₂), 26.6, 26.2, 26.1 y 25.1 (4 Me).

EM (IE): *m/z* 318 (5%, M⁺) y 303 (50, M⁺-Me).

Análisis.- Calculado para C₁₃H₂₂N₂O₅S: C, 49.04; H, 6.96; N, 8.80; S, 10.07.

Encontrado: C, 49.18; H, 7.17; N, 8.98; S, 9.95.

IV.3.6.2. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-tioureido- α -D-glucofuranosa (91).

Rend.: 0.60 g, 97%; p.f. 145-147 °C (des., Et₂O); [α]_D -37° (c 0.8, Me₂SO).

UV (Me₂SO): 257 nm (ϵ_{mM} 5.7).

IR: ν_{max} (KBr) 3389, 3329, 3216 (ν_{NH}), 1589 (banda B de tioamida) y 1078 cm⁻¹ ($\nu_{as\ C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, Me₂SO-*d*₆, 323 K): *Tabla 1* y δ 7.62 (d, 1 H, $J_{3,NH}$ 8.5 Hz, NH), 7.03 (s, 2 H, NH₂), 1.48, 1.30, 1.26 y 1.25 (4 s, 4 Me).

¹³C RMN (75.5 MHz, Me₂SO-*d*₆, 323 K): *Tabla 2* y δ 183.1 (C=S), 111.0, 108.5 (2 CMe₂), 26.6, 26.4, 26.0 y 25.3 (4 Me).

EM (IE): *m/z* 318 (5%, M⁺) y 303 (25, M⁺-Me).

Análisis.- Calculado para C₁₃H₂₂N₂O₅S: C, 49.04; H, 6.96; N, 8.80; S, 10.07. Encontrado: C, 49.21; H, 7.11; N, 8.66; S, 10.10.

B) Reacción de hidroclouros de 3-amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-

glicofuranosas con isotiocianatos.

A una disolución del correspondiente hidrocloreuro de 3-amino-3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén- α -D-glicofuranosa (0.5 g, 1.69 mmol) en piridina (10 ml) se añade metil(fenil) isotiocianato (1.69 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:1) y posterior cristalización, obteniéndose las tioureas **92-95**. Los compuestos **92-95** se prepararon también a partir de la correspondiente base libre por tratamiento con metil(fenil) isotiocianato en presencia de Et₃N (0.1 ml por mmol de isotiocianato).

Los rendimientos fueron análogos por ambos métodos.

IV.3.6.3. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3'-metiltioureido)- α -D-alofuranosa (92).

Rend.: 0.53 g, 95%; p.f. 202-204 °C (des., EtOH); $[\alpha]_D +110^\circ$ (c 1, MeOH); R_f (AcOEt-éter de petróleo 3:1) 0.38; proporción de conformeros *Z,Z:E,Z* 4:3 (233 K; integración de *NMe*). UV (MeOH): 240 nm (ϵ_{mM} 13.6).

IR: ν_{max} (KBr) 3360, 3291 (ν_{NH}), 1561 (banda B de tioamida) y 1065 cm⁻¹ ($\nu_{asC-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 313 K): *Tabla 1* y δ 6.67 (c, 1 H, $J_{Me,NH}$ 4.5 Hz, N'H), 6.17 (sa, 1 H, NH), 3.00 (d, 3 H, N'HMe) 1.56, 1.44, 1.35 y 1.34 (4 s, 4 Me); 233 K, conformero *Z,Z*: δ 6.57 (c, 1 H, $J_{Me,NH}$ 5.0 Hz, N'H), 5.92 (d, 1 H, $J_{3,NH}$ 8.1 Hz, NH) y 2.92 (d, 3 H, N'HMe); 233 K, conformero *Z,E*: δ 7.45 (c, 1 H, $J_{Me,NH}$ 3.8 Hz, N'H), 6.92 (m, 1 H, NH) y 3.08 (d, 3 H, N'HMe).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃, 313 K): *Tabla 2* y δ 183.0 (C=S), 112.6, 109.5 (2 CMe₂), 30.4 (NHMe), 26.5, 26.2, 26.1 y 25.0 (4 Me).

EM (IE): *m/z* 332 (5%, M⁺) y 317 (50, M⁺-Me).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₂₄N₂O₅S: C, 50.57; H, 7.27; N, 8.43; S, 9.64. Encontrado: C, 50.47; H, 7.27; N, 8.39; S, 9.50.

IV.3.6.4. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3'-metiltioureido)- α -D-glucofuranosa (93).

Rend.: 0.76 g, 85%; p.f. 138-140 °C (EtOH); $[\alpha]_D +9.5^\circ$ (c 0.9, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 3:1) 0.58; proporción de conformeros *E,Z:Z,E:Z,Z* 10:5:4 (233 K, integración de H-1).

UV (CHCl₃): 250 nm (ϵ_{mM} 12.9).

IR: ν_{max} (KBr) 3333 (ν_{NH}), 1541 (banda B de tioamida) y 1072 cm⁻¹ ($\nu_{asC-O-C}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 1* y δ 6.52 (c, 1 H, $J_{\text{Me,NH}}$ 4.7 Hz, N'H), 6.41 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 7.4 Hz, NH), 3.04 (d, 3 H, N'HMe) 1.52, 1.44, 1.37 y 1.36 (4 s, 4 Me); 233 K, confórmero *E,Z*: δ 7.39 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 7.5 Hz, NH), 6.90 (c, 1 H, $J_{\text{Me,NH}}$ 5.0 Hz, N'H) y 2.81 (d, 3 H, N'HMe); 233 K, confórmero *Z,E*: δ 7.55 (c, 1 H, $J_{\text{Me,NH}}$ 3.8 Hz, N'H), 6.51 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 5.7 Hz, NH) y 3.05 (d, 3 H, N'HMe); 233 K, confórmero *Z,Z*: δ 7.26 (sa, 1 H, NH), 6.43 (sa, 1 H, N'H) y 3.05 (d, 3 H, N'HMe).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 2* y δ 183.1 (C=S), 112.9, 109.9 (2 CMe_2), 31.3 (NHMe), 26.6, 26.3, 25.9 y 25.1 (4 Me).

EM (IE): m/z 332 (19%, M^+) y 317 (60, $\text{M}^+\text{-Me}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 50.57; H, 7.27; N, 8.43; S, 9.64. Encontrado: C, 50.28; H, 7.37; N, 8.41; S, 9.51.

IV.3.6.5. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-alofuranosa (94).

Rend.: 0.56 g, 95%; p.f. 156-158 °C (AcOEt); $[\alpha]_{\text{D}} +85.7^\circ$ (c 1, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.82; 100% confórmero *Z,E* (233 K, ^1H RMN).

UV (CHCl_3): 269 nm (ϵ_{mM} 14.9).

IR: ν_{max} (KBr) 3362, 3283 (ν_{NH}), 1535 (banda B de tioamida) y 1051 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 1* y δ 8.42 (s, 1 H, N'H), 7.33 (m, 5 H, Ph), 6.47 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 8.1 Hz, NH), 1.37, 1.34, 1.30 y 1.27 (4 s, 4 Me).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 2* y δ 180.0 (C=S), 135.8 (C-1 Ph), 129.9 (C-3,5 Ph), 127.1 (C-4 Ph), 124.6 (C-2,6 Ph), 112.4, 109.6 (2 CMe_2), 26.2 (3 C) y 25.0 (4 Me).

EM (IE): m/z 394 (5%, M^+) y 379 (25, $\text{M}^+\text{-Me}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 57.85; H, 6.64; N, 7.02; S, 8.13. Encontrado: C, 57.91; H, 6.51; N, 7.00; S, 8.10.

IV.3.6.6. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-glucofuranosa (95).

Rend.: 1.1 g, 91%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}} -46.1^\circ$ (c 1, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.63; proporción de confórmeros *Z,E*:*E,Z* 15:1 (233 K, integración de H-2).

UV (CHCl_3): 271 nm (ϵ_{mM} 20.8).

IR: ν_{max} (KBr) 3374, 3304, 3227 (ν_{NH}), 1528 (banda B de tioamida) y 1051 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 1* y δ 8.48 (s, 1 H, N'H), 7.33 (m, 5 H, Ph), 6.64 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 6.4 Hz, NH), 1.52, 1.32, 1.30 y 1.25 (4 s, 4 Me); 248 K, confórmero *Z,E*: δ 9.50 (s, 1 H, N'H) y 7.04 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 5.6 Hz, NH); 248 K, confórmero *E,Z*: δ 8.65 (s, 1 H, N'H)

y 8.04 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 9.0 Hz, NH).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 2* y δ 180.8 (C=S), 136.5 (C-1 Ph), 129.9 (C-3,5 Ph), 126.8 (C-4 Ph), 124.2 (C-2,6 Ph), 112.4, 109.6 (2 CMe_2), 26.2 (3 C) y 25.0 (4 Me).
EM (IE): m/z 394 (3%, M^+) y 379 (15, $\text{M}^+ - \text{Me}$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 57.85; H, 6.64; N, 7.02; S, 8.13. Encontrado: C, 57.70; H, 6.39; N, 6.91; S, 8.07.

C) Reacción de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-isotiociano- α -D-glicofuranosas con Et_2NH .

A una disolución del correspondiente 3-isotiocianatoazúcar (0.4 g, 1.33 mmol) en éter (15 ml), se añade dietilamina (0.14 g, 0.2 ml, 1.99 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, se concentra, y el residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 3:2).

IV.3.6.7. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3',3'-dietiltioureido)- α -D-alofuranosa (96).

Rend.: 0.40 g, 90%; p.f. 87-89 °C (CHCl_3 -hexano); $[\alpha]_{\text{D}} +106^\circ$ (c 0.9, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.61; 100% confórmero Z (233 K, ^1H RMN).

UV (CHCl_3): 254 nm (ϵ_{mM} 14.9).

IR: ν_{max} (KBr) 3442, 3119 (ν_{NH}), 1532 (banda B de tioamida) y 1069 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 1* y δ 5.75 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 7.4 Hz, NH), 3.67 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 1.54 (3 H), 1.43 (3 H), 1.34 (6 H) (4 s, 4 Me) y 1.25 (t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 Hz, 2 CH_2CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 2* y δ 180.3 (C=S), 112.4, 109.4 (2 CMe_2), 46.0, 45.4 (2 CH_2CH_3), 26.4, 26.3 (2 C), 26.2 (4 Me) y 12.4 (2 CH_2CH_3).

EM (IE): m/z 374 (5%, M^+) y 359 (40, $\text{M}^+ - \text{Me}$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 54.52; H, 8.07; N, 7.48; S, 8.56. Encontrado: C, 54.79; H, 8.10; N, 7.54; S, 8.62.

IV.3.6.8. 3-Desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3',3'-dietiltioureido)- α -D-glicofuranosa (97).

Rend.: 0.49 g, 98%; p.f. 76-78 °C (CHCl_3 -hexano); $[\alpha]_{\text{D}} -38.9^\circ$ (c 0.9, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 3:2) 0.42; 100% confórmero Z (233 K, ^1H RMN).

UV (CHCl_3): 254 nm (ϵ_{mM} 17.1).

IR: ν_{\max} (KBr) 3403, 3285 (ν_{NH}), 1534 (banda B de tioamida) y 1071 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 1* y δ 5.75 (d, 1 H, $J_{3,\text{NH}}$ 7.4 Hz, NH), 3.67 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 1.54 (3 H), 1.43 (3 H), 1.34 (6 H) (4 s, 4 Me) y 1.25 (t, 6 H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 Hz, 2 CH_2CH_3).

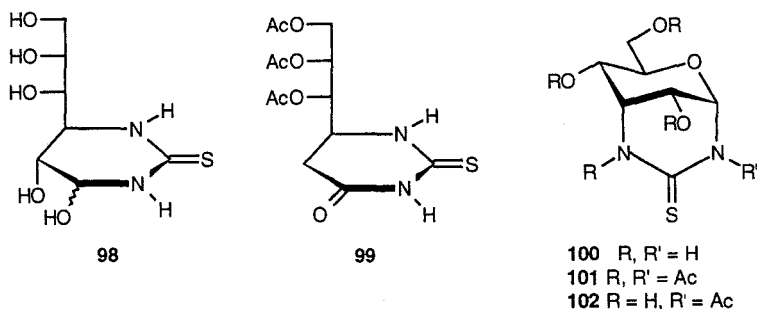
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3 , 313 K): *Tabla 2* y δ 180.3 (C=S), 112.4, 109.4 (2 CMe_2), 46.0, 45.4 (2 CH_2CH_3), 26.4, 26.3 (2 C), 26.2 (4 Me) y 12.4 (2 CH_2CH_3).

EM (IE): m/z 374 (10%, M^+) y 359 (20, M^+-Me).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 54.52; H, 8.07; N, 7.48; S, 8.56. Encontrado: C, 54.59; H, 8.00; N, 7.58; S, 8.59.

IV.3.7. Glicomiméticos con estructura de tiourea cíclica.

A) Reactividad de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-tioureido- α -D-alofuranosa (90) en medio ácido.



Una disolución de **90** (0.193 g, 0.61 mmol) en TFA- H_2O (9:1, 5 ml) se agita a presión reducida (15 mm Hg) hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). Se evapora el disolvente a presión reducida (0.1 mm Hg) y se eliminan las trazas de ácido por coevaporación con H_2O . El residuo resultante se purifica por CPG y posterior cromatografía preparativa en placa (AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3) obteniéndose **98** y **100**. El orden de elución fue **98** y **100**.

IV.3.7.1. (4*R* y 4*S*,5*R*,6*R*)-4,5-Dihidroxi-6-(*D*-*eritro*-tritol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (98).

Rend.: 0.105 g, 72%; sólido amorfo; $[\alpha]_D^{20}$ +26.2° (c 0.8, H_2O); R_f (AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3) 0.18; proporción de epímeros 4*R*:4*S*:3:2 (integración de H-5)

UV (H₂O): 242 nm (ϵ_{mM} 17.6).

IR: ν_{max} (KBr) 3374 ($\nu_{NH,OH}$), 1648, 1559 (banda B de tioamida), 1204 (ν_{SiC-O}), 1134 y 1036 cm^{-1} ($\nu_{asC-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, D₂O): *Tabla 32*.

¹³C RMN (75.5 MHz, D₂O): *Tabla 33* y δ 177.2 (C=S, 4R) y 176.3 (C=S, 4S).

EM (FAB): m/z 261 (15%, [M+Na]⁺) y 237 (5, [M-H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₇H₁₄N₂O₅S: C, 35.29; H, 5.92; N, 11.76; S, 13.45. Encontrado: C, 35.07; H, 5.98; N, 11.70; S, 13.28.

IV.3.7.2. (6R)-1-Acetil-5,6-dihidroxi-2-tio-6-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-dihidrouracilo (99).

El tratamiento de **98** (95 mg, 0.40 mmol) con Ac₂O-piridina (1:1, 2 ml, 24 h) condujo a una mezcla compleja de productos de los que se aisló **99** por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Rend.: 11 mg, 7%; sirupo; $[\alpha]_D -14.5^\circ$ (c 1.1, CHCl₃).

UV (CH₂Cl₂): 242 y 288 nm (ϵ_{mM} 6.8 y 7.9).

IR: ν_{max} (NaCl) 3260 (ν_{NH}), 1751 ($\nu_{C=O}$ éster), 1711 ($\nu_{C=O}$ amida), 1478 (banda B de tioamida), 1223 (ν_{SiC-O}), 1189 y 1047 cm^{-1} .

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 32* y δ 8.90 (s, 1 H, NH), 2.75 (s, 3 H, NAc), 2.15, 2.07 y 2.04 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Tabla 33* y δ 179.3 (C=S), 173.9 (NCOCH₃), 170.3, 169.9, 168.8 (3 OCOCH₃), 164.2 (C=O), 27.9 (NCOCH₃), 20.7, 20.5 y (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 388 (30%, M⁺) y 346 (20, M⁺-CH₂CO).

Análisis.- Calculado para C₁₅H₂₀N₂O₈S: C, 46.38; H, 5.19; N, 7.21; S, 8.26. Encontrado: C, 46.51; H, 5.13; N, 7.11; S, 8.38.

IV.3.7.3. 3-Amino-3-desoxi- α -D-alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (100).

Rend.: 30 mg, 23%; p.f. > 150 °C (des., EtOH); $[\alpha]_D +28.6^\circ$ (c 0.8, H₂O); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.3.

UV (H₂O): 204 y 244 nm (ϵ_{mM} 6.4 y 9.1).

IR: ν_{max} (KBr) 3393, 3256 ($\nu_{NH,OH}$), 1648, 1541 (banda B de tioamida) y 1040 cm^{-1} ($\nu_{asC-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, D₂O): *Tabla 38*.

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O): *Tabla 39* y δ 176.4 (C=S).

EM (FAB): m/z 243 (8%, [M+Na]⁺) y 221 (14, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para $C_7H_{12}N_2O_4S$: C, 38.17; H, 5.49; N, 12.72; S, 14.56. Encontrado: C, 37.94; H, 5.41; N, 12.50; S, 14.62.

IV.3.7.4. 3-Acetamido-*N*-acetil-2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi- α -D-alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (101) y *N*-acetil-2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi- α -D-alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (102).

Se obtienen por acetilación convencional de **99** (50 mg, 0.226 mmol) en Ac_2O -piridina y posterior purificación por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Compuesto 101:

Rend.: 13 mg, 25%; sirupo; $[\alpha]_D +53^\circ$ (c 0.6, $CHCl_3$); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.4. UV ($CHCl_3$): 229 y 284 nm (ϵ_{mM} 17.9 y 7.8).

IR: ν_{max} (NaCl) 1750 ($\nu_{C=O}$ éster), 1700 ($\nu_{C=O}$ amida), 1505 (banda B de tioamida), 1219 (ν_{Si-C-O}), 1184, 1040 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): *Tabla 38* y δ 2.77, 2.74 (2 s, NAc), 2.09, 2.08 y 2.03 (3 s, 3 OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, $CDCl_3$): *Tabla 39* y δ 181.0 (C=S), 175.8, 174.2 (2NCOCH₃), 170.4, 169.2, 168.9 (3 OCOCH₃), 28.3, 28.1 (2NCOCH₃), 20.6, 20.5 y 20.3 (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 430 (7%, M⁺), 388 (100, M⁺-CH₂CO) y 346 (30, M⁺-2 CH₂CO).

EM (AR): m/z 430.1061 (obs.), 430.10459 (calc. para M⁺, error < 3.6 ppm).

Análisis.- Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_9S$: C, 47.44; H, 5.15; N, 6.51. Encontrado: C, 47.77; H, 5.07; N, 6.51.

El peracetato **101** también se aisló con un 40% de rendimiento por acetilación de **99** en presencia de una cantidad catalítica de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP).

Compuesto 102:

Rend.: 6 mg, 10%; sirupo; $[\alpha]_D +66^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.3.

UV ($CHCl_3$): 229 y 288 nm (ϵ_{mM} 16.4 y 14.1).

IR: ν_{max} (NaCl) 1748 ($\nu_{C=O}$ éster), 1700 ($\nu_{C=O}$ amida), 1503 (banda B de tioamida), 1221 (ν_{Si-C-O}), 1190 y 1038 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): *Tabla 38* y δ 7.17 (d, 1 H, $J_{1,NH}$ 4.5 Hz, NH), 2.90 (s, 3 H, NAc), 2.10, 2.09 y 2.03 (3 s, 3 OAc).

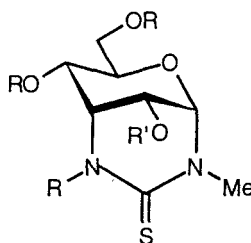
^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$): *Tabla 39* y δ 118.0 (C=S), 175.9 (NCOCH₃), 170.4, 169.2, 169.1 (3 OCOCH₃), 28.9 (NCOCH₃), 20.6, 20.5 y 20.4 (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 388 (100%, M^+) y 346 (32, $M^+ - CH_2CO$).

EM (AR): m/z 388.0942 (obs.), 388.09403 (calc. para M^+ , error < 0.6 ppm).

Análisis.- Calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_8S$: C, 46.38; H, 5.19; N, 7.21. Encontrado: C, 46.37; H, 5.14; N, 7.17.

B) Reactividad de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3'-metiltioureido)- α -D-alofuranosa (92) en medio ácido.



103 R = R' = H

104 R = R' = Ac

105 R = Ac, R' = H

Una disolución 92 (0.278 g, 0.84 mmol) en TFA- H_2O (9:1, 5 ml) se agita a presión reducida (15 mm Hg) hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). La mezcla resultante se procesa como se describe en A) y el residuo resultante se purifica por CPG, obteniéndose 103.

IV.3.7.5. 3-Amino-3-desoxi-*N*-metil- α -D-alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (103).

Rend.: 95 mg, 41%; p.f. 210-213 °C (EtOH); $[\alpha]_D +3.1^\circ$ (c 0.9, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3) 0.07.

UV (MeOH): 204 y 249 nm (ϵ_{mM} 12.2 y 14.9).

IR: ν_{max} (KBr) 3351, 3297 ($\nu_{NH,OH}$), 1648, 1522 (banda B de tioamida), 1298, 1209 (ν_{Si-C-O}) y 1018 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

1H RMN (300 MHz, D_2O): Tabla 38 y δ 3.32 (s, 3 H, NMe).

^{13}C RMN (75.5 MHz, D_2O): Tabla 39 y δ 178.2 (C=S) y 40.5 (NMe).

EM (FAB): m/z 257 (56%, $[M+Na]^+$) y 235 (34, $[M+H]^+$).

Análisis.- Calculado para $C_8H_{14}N_2O_4S$: C, 41.01; H, 6.02; N, 11.96; S, 13.69. Encontrado: C, 40.94; H, 6.00; N, 12.04; S, 13.50.

IV.3.7.6. 3-Acetamido-2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-*N*-metil- α -D-alopiranosilamina 1,3-

(tiourea cíclica) (104) y 3-acetamido-4,6-di-*O*-acetil-3-desoxi-*N*-metil- α -D-alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (105).

Se obtienen por acetilación convencional de **103** (95.1 mg, 0.40 mmol) con Ac₂O-piridina y posterior purificación por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Compuesto 104:

Rend.: 100 mg, 68%; sirupo; $[\alpha]_D^{+12.4}$ (c 1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.55.

UV (CHCl₃): 241 y 284 nm (ϵ_{mM} 11.6 y 11.6).

IR: ν_{max} (NaCl) 1753 ($\nu_{C=O}$ éster), 1709 ($\nu_{C=O}$ amida), 1483 (banda B de tioamida), 1225 (ν_{Si-C-O}) y 1042 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 38* y δ 3.46 (s, 3 H, NMe), 2.76 (s, NAc), 2.10, 2.09 y 2.05 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 39* y δ 180.6 (C=S), 176.4 (NCOCH₃), 170.2, 169.2, 169.1 (3 OCOCH₃), 41.7 (NMe), 29.1 (NCOCH₃) y 20.4 (3 C) (3 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 402 (52%, M⁺) y 360 (21, M⁺-CH₂CO).

Análisis.- Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₈S: C, 47.75; H, 5.51; N, 6.96; S, 7.97. Encontrado: C, 47.60; H, 5.51; N, 7.04; S, 7.79.

El peracetato **104** también se aisló como único producto de reacción (80% de rendimiento) por acetilación de **103** en presencia de un cantidad catalítica de DMAP.

Compuesto 105:

Rend.: 13 mg, 10%; sirupo; $[\alpha]_D^{+15.7}$ (c 0.9, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.22.

UV (CHCl₃): 241 y 284 nm (ϵ_{mM} 9.9 y 8.0).

IR: ν_{max} (NaCl) 3408 (ν_{OH}), 1744 ($\nu_{C=O}$ éster), 1711 ($\nu_{C=O}$ amida), 1483 (banda B de tioamida), 1227 (ν_{Si-C-O}) y 1020 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

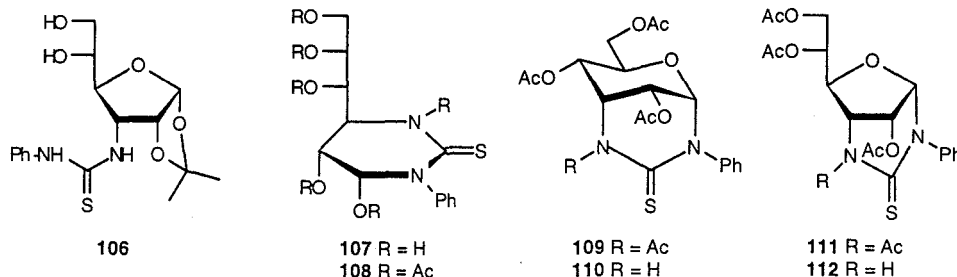
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 38* y δ 3.48 (s, 3 H, NMe), 2.76 (s, NAc), 2.09 y 2.05 (2 s, 2 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 39* y δ 180.7 (C=S), 177.8 (NCOCH₃), 170.0, 169.4 (2 OCOCH₃), 42.2 (NMe), 28.6 (NCOCH₃) 20.7 y 20.6 (2 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 360 (34%, M⁺) y 318 (10, M⁺-CH₂CO).

Análisis.- Calculado para C₁₄H₂₀N₂O₇S: C, 46.66; H, 5.59; N, 7.77; S, 8.90. Encontrado: C, 46.28; H, 5.74; N, 7.51; S, 8.64.

C) Reactividad de 3-desoxi-1,2,5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-alofuranosa (94) en medio ácido.



a) Una disolución de **94** (0.448 g, 1.14 mmol) en TFA-H₂O (9:1, 5 ml) se agita a presión reducida (15 mm Hg) hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). La mezcla de reacción se procesa como se describe en A) y el residuo resultante se purifica por CPG, obteniéndose sucesivamente **106** y **107**.

b) Una disolución de **94** (100 mg, 0.32 mmol) en TFA-H₂O (1:1, 5 ml) se calienta a 40 °C durante 16 h. Se elimina el disolvente, y el residuo, que muestra la presencia de varios productos en c.c.f. (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) se somete a acetilación convencional (Ac₂O-piridina 1:1, 8 ml, 12 h) y se purifica por cromatografía preparativa en capa fina (AcOEt-éter de petróleo 1:1), obteniéndose **108-112**. El orden de elución fue **111**, **108**, **109**, **110** y **112**.

IV.3.7.7. 3-Desoxi-1:2-*O*-isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-alofuranosa (**106**).

Rend.: 11 mg, 3% (de a); p.f. 189-190 °C (EtOH-*n*-hexano); $[\alpha]_D^{25} +41.9^\circ$ (*c* 0.9, Me₂CO);

R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.9.

UV (MeOH): 209, 246 y 265 nm (ϵ_{mM} 11.7, 11.5 y 10.5).

IR: ν_{max} (KBr) 3447, 3320, 3219, 3187, 3135 ($\nu_{NH,OH}$), 3050, 3018 ($\nu_{C-H arom.}$), 1601 ($\nu_{C-C arom.}$), 1537 (banda B de tioamida), 1217 (ν_{SiC-O}) y 1022 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 323 K): *Tabla 34* y δ 7.72 (s, 1 H, N'H), 7.34 (m, 5 H, Ph), 6.76 (d, 1 H, $J_{6,NH}$ 5.6 Hz, NH), 1.31 y 1.28 (2 s, 2 Me).

¹³C RMN (125.7 MHz, Me₂SO-*d*₆, 323 K): *Tabla 35* y δ 180.0 (C=S), 139.1 (C-1 Ph), 128.2 (C-3,5 Ph), 124.0 (C-4 Ph), 122.6 (C-2,6 Ph), 111.1 (CMe₂), 26.5 y 26.2 (2 Me).

EM (FAB): *m/z* 377 (100%, [M+Na]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₅S: C, 54.22; H, 6.26; N, 7.90; S, 9.05. Encontrado: C,

54.28; H, 6.47; N, 8.11; S, 9.28.

El compuesto **106** también se preparó (0.27 g, 98%) a partir de **94** (0.3 g, 0.76 mmol) por tratamiento con AcOH acuoso al 50% a 60 °C.

IV.3.7.8. (4R y 4S,5R,6R)-3-Fenil-4,5-dihidroxi-6-(D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (107).

Rend.: 90.5 mg, 26% (de a); sólido amorfo; $[\alpha]_D +1.1^\circ$ (c 0.9, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.34; proporción de epímeros 4R:4S:3:2 (integración de H-4).

UV (MeOH): 206 y 250 nm (ϵ_{mM} 23.3 y 13.1).

IR: ν_{max} (NaCl) 3393, 3212 (ν_{NHOH}), 3020 ($\nu_{C-H arom.}$), 1638, 1493 (banda B de tioamida y $\nu_{C-C arom.}$), 1262, 1206 ($\nu_{Si C-O}$), 1088 y 1033 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, D₂O): *Tabla 32* y δ 7.32 (m, 5 H, Ph).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O): *Tabla 33* y δ 176.6 (C=S, 4R), 175.6 (C=S, 4S) 142.9 (C-1, Ph, 4S), 142.6 (C-1, Ph, 4R), 128.9 (C-3,5, Ph, 4R y 4S) y 127.9 (C-2,4,6, Ph, 4R y 4S).

EM (FAB): *m/z* 337 (100%, [M+Na]⁺) y 315 (16, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₃H₁₈N₂O₅S: C, 49.67; H, 5.77; N, 8.91; S, 10.20. Encontrado: C, 49.40; H, 5.45; N, 8.96; S, 10.28.

IV.3.7.9. (4R y 4S,5R,6R)-1-Acetil-4,5-diacetoxi-3-fenil-6-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (108).

Rend.: 28 mg, 15% (de b); sirupo; R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.52.

UV (CHCl₃): 233 y 286 nm (ϵ_{mM} 14.3 y 10.0).

IR: ν_{max} (NaCl) 3010 ($\nu_{C-H arom.}$), 1755 ($\nu_{C=O ester}$), 1694 ($\nu_{C=O amida}$), 1495 (banda B de tioamida), 1424 ($\nu_{C-C arom.}$), 1223 ($\nu_{Si C-O}$), 1061 y 1017 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 32* y δ 7.36 (m, 10 H, Ph 4R y 4S), 2.68 (4S), 2.58 (4R) (2s, 2 NAc), 2.14 (4R), 2.13 (4S), 2.12 (4R), 2.11 (4S), 2.10 (4S), 2.09 (4S), 2.08 (4R), 2.06 (4S), 2.04 (4R) y 2.00 (4R) (10s, 10 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 33* y δ 183.6 (C=S, 4R), 183.2 (C=S, 4S), 173.2 (4R y 4S) (2 NCOCH₃), 170.5 (2 C, 4R), 170.3 (4S), 170.1 (4S), 169.7 (4R), 169.6 (4S), 169.0 (4R), 168.8 (4R), 168.6 (4S), 167.9 (4S) (10 OCOCH₃), 142.6 (C-1, Ph, 4R), 139.4 (C-1, Ph, 4S), 129.8 (C-3,5, Ph, 4R), 129.4 (C-3,5, Ph, 4S), 129.0 (C-4, Ph, 4R), 128.9 (C-4, Ph, 4S), 128.8 (C-2,6, Ph, 4S), 126.8 (C-2,6, Ph, 4R), 25.9 (4S), 24.8 (4R) (2 NCOCH₃), 21.0, 20.9, 20.7 (2 C), 20.6 (2 C), 20.5 (2 C), 20.4 y 19.8 (10 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 566 (44%, M⁺) y 507 (12, M⁺-AcO).

Análisis.- Calculado para C₂₅H₃₀N₂O₁₁S: C, 53.00; H, 5.34; N, 4.94; S, 5.66. Encontrado: C,

52.97; H, 5.46; N, 4.78; S, 5.50.

La mezcla de 4R y 4S **108** (41 mg, 57%) también se aisló de la acetilación de **107** (41 mg, 0,13 mmol) con Ac₂O-piridina 1:1.

IV.3.7.10. 3-Acetamido-2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-N-fenil- α -D-alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (109)

Rend.: 8 mg, 6% (de b); sirupo; $[\alpha]_D -11.8^\circ$ (c 0.9, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.25.

UV (CHCl₃): 230 y 259 nm (ϵ_{mM} 11.6 y 8.7).

IR: ν_{max} (NaCl) 1748 ($\nu_{C=O}$ éster), 1697 ($\nu_{C=O}$ amida), 1525, 1505 (banda B de tioamida y ν_{C-C} arom.), 1217 (ν_{Si-C-O}) y 1045 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 38* y δ 7.37 (m, 5 H, Ph), 2.21 (s, NAc), 2.15, 2.14 y 2.11 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 39* y δ 180.0 (C=S), 170.9 (NCOCH₃), 169.9, 169.5, 169.0 (3 OCOCH₃), 143.5 (C-1, Ph), 129.4 (C-3,5, Ph), 128.5 (C-4, Ph), 128.1 (C-2,6, Ph), 29.6 (NCOCH₃), 20.8, 20.7 y 20.5 (3 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 464 (4%, M⁺) y 405 (100, M⁺-AcO).

Análisis.- Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₈S: C, 54.30; H, 5.21; N, 6.03; S, 6.90. Encontrado: C, 54.38; H, 5.04; N, 5.98; S, 6.95.

El compuesto **111** (9 mg, 16%) también se aisló del crudo de acetilación de **107** (41 mg, 0.13 mmol) con Ac₂O-piridina 1:1.

IV.3.7.11. 2,4,6-Tri-O-acetil-3-amino-3-desoxi-N-fenil- α -D-alopiranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (110).

Rend.: 25.4 mg, 18.8% (de b); sirupo; $[\alpha]_D +50.7^\circ$ (c 0.8, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.21.

UV (CHCl₃): 230 y 262 nm (ϵ_{mM} 8.1 y 10.3).

IR: ν_{max} (NaCl) 3364, 3179 ($\nu_{NH,C-H}$ arom.), 1748 ($\nu_{C=O}$ éster), 1507, 1458 (banda B de tioamida y ν_{C-C} arom.), 1227 (ν_{Si-C-O}) y 1042 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 38* y δ 7.91 (d, 1 H, J_{3,NH} 3.9, N'H), 7.34 (m, 5 H, Ph), 2.19, 2.12 y 2.11 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 39* y δ 180.5 (C=S), 170.4, 169.5, 169.4 (3 OCOCH₃), 143.8 (C-1, Ph), 129.2 (C-3,5, Ph), 128.2 (C-4, Ph), 127.8 (C-2,6, Ph), 20.7, 20.6 y 20.5 (3 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 422 (77%, M⁺), 421 (100, [M-H]⁺) y 379 (4, M⁺-Ac).

Análisis.- Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₇S: C, 54.02; H, 5.25; N, 6.63; S, 7.59. Encontrado: C, 54.22; H, 5.36; N, 6.78; S, 7.62.

IV.3.7.12. 3-Acetamido-2,5,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-*N*-fenil- α -*D*-alofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (111).

Rend.: 46.7 mg, 31.4% (de b); sirupo; $[\alpha]_D +19.9^\circ$ (c 1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.56.

UV (CHCl₃): 242 y 289 nm (ϵ_{mM} 14.2 y 9.7).

IR: ν_{max} (NaCl) 3010 (ν_{C-H} arom.), 1748 ($\nu_{C=O}$ éster), 1697 ($\nu_{C=O}$ amida), 1414 (ν_{C-C} arom.), 1219 ($\nu_{Si C-O}$), 1184 y 1045 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 36* y δ 7.38 (m, 5 H, Ph), 2.90 (s, NAc), 2.26, 2.23 y 2.18 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 37* y δ 180.8 (C=S), 174.8 (NCOCH₃), 170.4, 170.0 169.7 (3 OCOCH₃), 144.1 (C-1, Ph), 129.6 (C-3,5, Ph), 128.3 (C-4, Ph), 127.9 (C-2,6, Ph), 28.9 (NCOCH₃), 20.7, 20.6 y 20.5 (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 464 (100%, M⁺) y 421 (50, M⁺-Ac).

Análisis.- Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₈S: C, 54.30; H, 5.21; N, 6.03; S, 6.90. Encontrado: C, 54.47; H, 5.37; N, 6.02; S, 7.12.

IV.3.7.13. 2,5,6-Tri-*O*-acetil-3-amino-3-desoxi-*N*-fenil- α -*D*-alofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (112).

Rend.: 14.8 mg, 11% (de b); sirupo; $[\alpha]_D +29.2^\circ$ (c 1.2, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:2) 0.14.

UV (CHCl₃): 230 y 266 nm (ϵ_{mM} 12.1 y 11.8).

IR: ν_{max} (NaCl) 3356, 3187 ($\nu_{NH,C-H}$ arom.), 1746 ($\nu_{C=O}$ éster), 1497, 1454 (banda B de tioamida y ν_{C-C} arom.), 1227, 1188 ($\nu_{Si C-O}$) y 1045 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

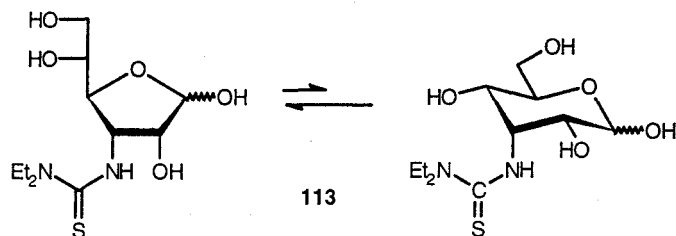
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 36* y δ 7.66 (d, 1 H, $J_{3,NH}$ 5.2, N'H), 7.33 (m, 5 H, Ph), 2.24, 2.11 y 2.10 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Tabla 37* y δ 180.3 (C=S), 170.3, 170.1, 169.8 (3 OCOCH₃), 143.6 (C-1, Ph), 129.3 (C-3,5, Ph), 129.2 (C-4, Ph), 128.0 (C-2,6, Ph), 20.8, 20.6 y 20.5 (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 422 (84%, M⁺), 421 (100, [M-H]⁺) y 379 (3, M⁺-Ac).

Análisis.- Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₇S: C, 54.02; H, 5.25; N, 6.63; S, 7.59. Encontrado: C, 54.28; H, 5.50; N, 6.72; S, 7.54.

D) Reactividad de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-(3',3'-dietiltioureido- α -D-alofuranosa (96) en medio ácido.



Una disolución de **96** (0.22 g, 0.59 mmol) en TFA-H₂O 9:1 (5 ml) se agita a presión reducida (15 mm Hg) hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). Se elimina el disolvente a presión reducida (0.1 mm Hg) y el residuo se disuelve en MeOH (20 ml), se neutraliza con resina de intercambio iónico básica IR-45 (OH⁻), se filtra, y se concentra para obtener **113**.

IV.3.7.14. 3-Desoxi-3-(3',3'-dietiltioureido)-D-alosa (**113**).

Rend.: 0.173 g, 100%; sólido amorfo; $[\alpha]_D -65.1^\circ$ (*c* 0.8, MeOH); *R_f* (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.42; proporción de tautómeros α -pirano: β -furano: α -furano: α -pirano:9:5:2.5:0.5 (intensidades de las señales de C-1).

UV (MeOH): 209 y 245 nm (ϵ_{mM} 10.6 y 10.5).

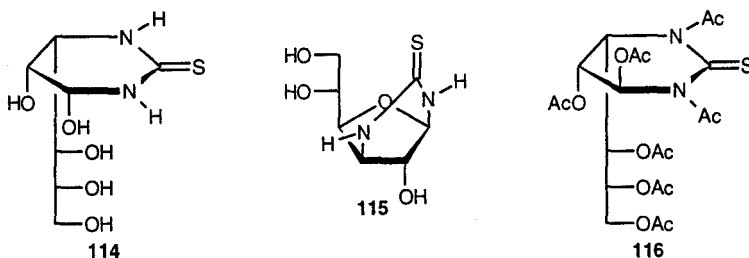
IR: ν_{max} (NaCl) 3439 ($\nu_{NH,OH}$), 1645, 1549 (banda B de tioamida), 1206 (ν_{Si-C-O}) y 1044 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹³C RMN (75.5 MHz, D₂O): *Tabla 35* y δ 181.0 (C=S, α -pirano), 179.2 (C=S, β -furano), 179.0 (C=S, α -furano), 47.9 (2 CH₂CH₃) y 13.9 (2 CH₂CH₃).

EM (FAB): *m/z* 317 (31%, [M+Na]⁺) y 295 (100, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₁H₂₂N₂O₅S: C, 44.88; H, 7.53; N, 9.52; S, 10.89. Encontrado: C, 44.98; H, 7.46; N, 9.42; S, 10.91.

E) Reactividad de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-tioureido- α -D-glucofuranosa (**91**) en medio ácido.



(a) Una disolución de **91** (0.114 g, 0.36 mmol) en TFA-H₂O (9:1, 5 ml) se agita a presión reducida (15 mm Hg) a t. a. hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). Se elimina el disolvente a presión reducida (0.1 mm Hg) y el residuo resultante se purifica por CPG y se liofiliza, obteniéndose **114**.

(b) Una disolución de 3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-3-tioureido- α -D-glucufuranosa **91** (61 mg, 0.19 mmol) en dioxano (0.42 ml) y H₂SO₄ 0.05 M (0.6 ml) se agita durante 5 h a 100 °C. Se concentra, se añade H₂O y se evapora varias veces. Una c.c.f. (BuOH-AcOH-H₂O 4:5:1) de la mezcla mostró la desaparición total del producto de partida y la ausencia del producto de cadena abierta **114**. El residuo se purifica por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3), aislándose **115**.

IV.3.7.15. (4*R*,5*R*,6*S*)-4,5-Dihidroxi-6-(*D*-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (114).

Rend.: 0.04 g, 47%; sirupo; $[\alpha]_D -93^\circ$ (c 1, H₂O); R_f (BuOH-AcOH-H₂O 4:5:1) 0.44.

UV (H₂O): 242 nm (ϵ_{mM} 17.6).

IR: ν_{max} (KBr) 3393, 3250 ($\nu_{NH,OH}$), 1547 (banda B de tioamida) y 1036 ($\nu_{as\ C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, D₂O): *Tabla 32*.

¹³C RMN (75.5 MHz, D₂O): *Tabla 33* y δ 175.4 (C=S).

EM (FAB): m/z 261 (17%, [M+Na]⁺).

Análisis.- Calculado para C₇H₁₄N₂O₅S: C, 35.29; H, 5.92; N, 11.76; S, 13.45. Encontrado: C, 35.28; H, 5.85; N, 11.91; S, 13.45.

IV.3.7.16. 3-Amino-3-desoxi- β -D-glucufuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (115).

Rend.: 13.5 mg, 32%; sirupo; R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.36.

¹H RMN (300 MHz, D₂O): *Tabla 36*.

^{13}C RMN (75.5 MHz, D_2O): Tabla 37 y δ 181.2 (C=S).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 38.17; H, 5.49; N, 12.72; S, 14.56. Encontrado: C, 37.95; H, 5.22; N, 12.63; S, 14.49.

IV.3.7.17. (4S,5R,6S)-1,3-Di-N-acetil-4,5-diacetoxi-6-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (116).

Se preparó por acetilación de **114** (40 mg, 0.168 mmol) con Ac_2O -piridina en presencia de DMAP y purificación por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Rend.: 0.064 g, 72%; sirupo; $[\alpha]_{\text{D}} +52.2^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.55.

UV (CH_2Cl_2): 255 y 292 nm (ϵ_{mM} 4.2 y 4.3).

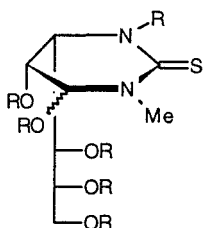
IR: ν_{max} (KBr) 1748 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster), 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida), 1514 (banda B de tioamida) y 1038 ($\nu_{\text{as C-O}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): Tabla 32 y δ 2.74, 2.55 (2 s, 2 NAc), 2.10, 2.09, 2.05, 2.04 y 2.01 (5 s, 5 OAc).

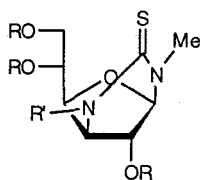
^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): Tabla 33 y δ 182.7 (C=S), 172.7, 171.9 (2 NCOCH₃), 170.8, 169.8, 169.3, 168.9, 167.8 (5 OCOCH₃), 29.7, 28.0 (2 NCOCH₃), 20.9, 20.5 (2 C) y 20.1 (2 C) (5 OCOCH₃).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$: C, 47.36; H, 5.30; N, 5.26; S, 6.02. Encontrado: C, 47.27; H, 5.12; N, 5.00; S, 5.84.

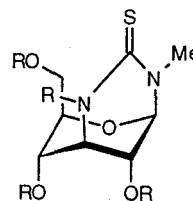
F) Reactividad de 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-(3'-metiltioureido)- α -D-glucofuranosa (93) en medio ácido.



117 R = H, (4 R)
118 R = H, (4 S)
121 R = Ac, (4 S)



119 R = R' = H
122 R = R' = Ac
123 R = Ac, R' = H



120 R = H
124 R = Ac

Una disolución de **93** (0.166 g, 0.5 mmol) en TFA- H_2O (9:1, 5 ml) se agita a presión reducida

(15 mm Hg) a t. a. hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) obteniéndose las tioureas cíclicas **117-120**. El orden de elución fue **120, 119, 118** y **117**.

IV.3.7.18. (4S,5R,6S)-4,5-Dihidroxi-3-metil-6-(D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (117).

Rend.: 16.3 mg, 12%; sirupo; $[\alpha]_D -55.6^\circ$ (c 0.7, H₂O); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.2.

UV (H₂O): 208 y 242 nm (ϵ_{mM} 14.1 y 15.3).

IR: ν_{max} (NaCl) 3335, 3250 (ν_{NH_2OH}), 1648, 1522 (banda B de tioamida), 1279 (ν_{Si-C-O}) y 1049 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (500 MHz, D₂O): *Tabla 32* y δ 3.39 (s, 3 H, NMe).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O): *Tabla 33* y δ 175.3 (C=S) y 39.3 (NMe).

EM (FAB): *m/z* 275 (71%, [M+Na]⁺), 251 (11, [M-H]⁺) y 221 (29, M⁺-CH₂OH).

Análisis.- Calculado para C₈H₁₆N₂O₅S: C, 38.08; H, 6.39; N, 11.10; S, 12.71. Encontrado: C, 38.07; H, 6.48; N, 11.00; S, 12.54.

IV.3.7.19. (4R,5R,6S)-4,5-Dihidroxi-3-metil-6-(D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (118).

Rend.: 32.5 mg, 16%; sirupo; $[\alpha]_D -29^\circ$ (c 1.24, Me₂SO); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.14.

UV (Me₂SO): 258 nm (ϵ_{mM} 4.4).

IR: ν_{max} (KBr) 3397 (ν_{NH_2OH}), 1684, 1507 (banda B de tioamida) y 1121 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (500 MHz, D₂O): *Tabla 32* y δ 3.33 (s, 3 H, NMe).

¹³C RMN (125.7 MHz, D₂O): *Tabla 33* y δ 175.3 (C=S) y 39.3 (NMe).

EM (FAB): *m/z* 275 (5%, [M+Na]⁺).

Análisis.- Calculado para C₈H₁₆N₂O₅S: C, 38.08; H, 6.39; N, 11.10; S, 12.71. Encontrado: C, 37.97; H, 6.54; N, 11.07; S, 12.62.

IV.3.7.20. 3-Amino-3-desoxi-N-metil-β-D-glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (119).

Rend.: 60.6 mg, 41%; p.f. 162-164 °C (EtOH); $[\alpha]_D -5.9^\circ$ (c 0.7, H₂O); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.34.

UV (H₂O): 245 nm (ϵ_{mM} 8.4).

IR: ν_{max} (KBr) 3420, 3287 (ν_{NH_2OH}), 1507 (banda B de tioamida) y 1127 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): *Tabla 36* y δ 3.23 (s, 3 H, NMe).



^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD): *Tabla 37* y δ 181.3 (C=S) y 40.3 (NMe).

EM (FAB): *m/z* 257 (29%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) y 235 (12, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 41.01; H, 6.02; N, 11.96; S, 13.69. Encontrado: C, 41.09; H, 6.10; N, 11.95; S, 13.64.

IV.3.7.21. 3-Amino-3-desoxi-N-metil- β -D-glucopiranosilamina 1,3 (tiourea cíclica) (120).

Rend.: 10 mg, 12%; sirupo; $[\alpha]_D +61.3^\circ$ (*c* 0.7, H_2O); R_f (AcOEt-EtOH- H_2O 45:5:3) 0.45.

UV (H_2O): 207 y 243 nm (ϵ_{mM} 6.1 y 8.7).

IR: ν_{max} (NaCl) 3387 (ν_{NH_2}), 1516 (banda B de tioamida) y 1044 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): *Tabla 34* y δ 3.33 (s, 3 H, NMe).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD): *Tabla 35* y δ 180.0 (C=S) y 40.9 (NMe).

EM (FAB): *m/z* 235 (8%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 41.01; H, 6.02; N, 11.96; S, 13.69. Encontrado: C, 41.27; H, 5.69; N, 11.95; S, 13.48.

IV.3.7.22. (4*S*,5*R*,6*S*)-1-Acetil-4,5-diacetoxi-3-metil-6-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (121).

Se preparó por acetilación convencional de **117** (10.1 mg, 0.04 mmol) con Ac_2O -piridina en presencia de DMAP y posterior purificación por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Rend.: 15 mg, 74%; sirupo; $[\alpha]_D +125.7^\circ$ (*c* 0.7, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.4.

UV (CHCl_3): 257 y 278 nm (ϵ_{mM} 19.5 y 18.4).

IR: ν_{max} (KBr) 1748 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1690 ($\nu_{\text{C=O amida}}$), 1221 ($\nu_{\text{si C-O}}$) y 1053 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): *Tabla 32* y δ 3.41 (s, 3 H, NMe), 2.50 (s, 3 H, NAc), 2.10, 2.09, 2.05, 2.04 y 2.01 (5 s, 5 OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 33* y δ 183.8 (C=S), 171.2 (NCOCH₃), 170.5, 169.7, 169.5, 169.1, 168.9 (5 OCOCH₃), 41.8 (NMe), 29.6 (NCOCH₃), 20.9, 20.6 (2 C), 20.5 y 20.4 (5 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 504 (37%, M^+), 461 (2, M^+-Ac) y 445 (19, M^+-OAc).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: C, 47.61; H, 5.59; N, 5.55; S, 6.35. Encontrado: C, 47.60; H, 5.51; N, 5.74; S, 6.51.

El producto **121** también se aisló por acetilación de **118**.

IV.3.7.23. 3-Acetamido-2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-*N*-metil- β -D-glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (122) y 2,5,6-tri-*O*-acetil-3-amino-3-desoxi-*N*-metil- β -D-glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (123).

Se obtuvieron por acetilación convencional de **119** (27 mg, 0.115 mmol) con Ac₂O-piridina y posterior purificación por cromatografía preparativa en placa (éter de petróleo-acetato de etilo 1:1).

Compuesto 122:

Rend.: 30.5 mg, 72%; sirupo; $[\alpha]_D^{+111}$ (c 1, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.26.

UV (CHCl₃): 230 y 280 nm (ϵ_{mM} 14.3 y 11.0).

IR: ν_{max} (NaCl) 1748 ($\nu_{C=O}$ éster), 1694 ($\nu_{C=O}$ amida), 1225 (ν_{Si-C-O}) y 1055 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 36* y δ 3.39 (s, 3 H, NMe), 2.75 (s, NAc), 2.16, 2.08 y 2.02 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 37* y δ 179.6 (C=S), 173.8 (NCOCH₃), 170.4, 169.5, 169.3 (3 OCOCH₃), 42.5 (NMe), 29.1 (NCOCH₃) y 20.6 (3 C) (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 402 (16%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₈S: C, 47.75; H, 5.51; N, 6.96; S, 7.97. Encontrado: C, 47.97; H, 5.41; N, 6.95; S, 8.11.

El peracetato **122** se aisló como único producto de reacción (96% de rendimiento) por acetilación de **119** en presencia de una cantidad catalítica de DMAP.

Compuesto 123:

Rend.: 7.6 mg, 18%; sirupo; $[\alpha]_D$ 0° (c 0.8, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.18.

UV (CHCl₃): 206 y 258 nm (ϵ_{mM} 7.7 y 18.5).

IR: ν_{max} (NaCl) 3337, 3179 (ν_{NH}), 1748 ($\nu_{C=O}$ éster), 1507 (banda B de tioamida), 1225 (ν_{Si-C-O}) y 1049 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 36* y δ 7.5 (d, 1 H, $J_{3,NH}$, N'H), 3.32 (s, 3 H, NMe), 2.16, 2.10 y 2.09 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃): *Tabla 37* y δ 180.8 (C=S), 170.5, 170.1, 169.6 (3 OCOCH₃), 40.3 (NMe), 21.0 y 20.7 (2 C) (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 360 (11%, M⁺) y 300 (8, [M-AcOH]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₈S: C, 46.66; H, 5.59; N, 7.77; S, 8.90. Encontrado: C, 46.72; H, 5.41; N, 7.86; S, 8.70.

IV.3.7.24. 3-Acetamido-2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-*N*-metil- β -D-glucopiranosilamina 1,3-

(tiourea cíclica) (124).

Se prepara por acetilación de **120** (10 mg, 0.042 mmol) con Ac₂O-piridina en presencia de DMAP y posterior purificación por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 1:1). Rend.: 10 mg, 64%; sirupo; $[\alpha]_D^{20} +20.3^\circ$ (c 0.9, CHCl₃); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.44.

UV (CHCl₃): 235 y 280 nm (ϵ_{mM} 16.9 y 15.8).

IR: ν_{max} (NaCl) 1748 ($\nu_{C=O}$ éster), 1703 ($\nu_{C=O}$ amida), 1225 (ν_{Si-C-O}) y 1047 cm⁻¹ ($\nu_{as C-O-C}$).

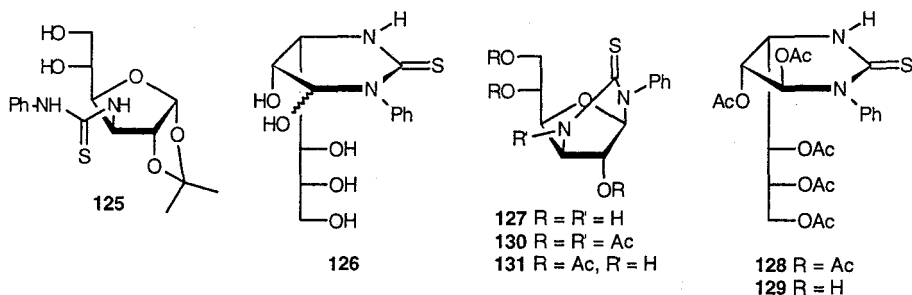
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): *Tabla 34* y δ 3.41 (s, 3 H, NMe), 2.78 (s, NAc), 2.19, 2.11 y 2.09 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 35* y δ 177.8 (C=S), 173.2 (NCOCH₃), 170.5, 169.3, 168.8 (3 OCOCH₃), 41.5 (NMe), 28.5 (NCOCH₃) y 20.1 (3 C) (3 OCOCH₃).

EM (IE): m/z 402 (77%, M⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₈S: C, 47.75; H, 5.51; N, 6.96; S, 7.97. Encontrado: C, 47.58; H, 5.30; N, 7.11; S, 8.10.

G) Reactividad de 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-glucufuranosa (95) en medio ácido.



Una disolución de **95** (0.835 g, 2.12 mmol) en TFA-H₂O (9:1, 10 ml) se agita a presión reducida (15 mm Hg) a t. a. hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). Se elimina el disolvente a presión reducida (0.1 mm Hg) y el residuo resultante se purifica por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) obteniéndose el producto de desprotección parcial **125** y las tioureas cíclicas **126** y **127**.

IV.3.7.25. 3-Desoxi-1,2-O-isopropilidén-3-(3'-feniltioureido)- α -D-glucufuranosa (125).

Rend.: 0.167 g, 22%; sirupo; $[\alpha]_D +22.3^\circ$ (c 1.3, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.73.

UV (MeOH): 206, 246 y 265 nm (ϵ_{mM} 18.2, 12.1 y 10.5).

IR: ν_{max} (KBr) 3283 ($\nu_{NH,OH}$), 3061 ($\nu_{C-H arom.}$), 1678, 1537 (banda B de tioamida y $\nu_{C-C arom.}$), 1206 (ν_{Si-C-O}), 1076 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 34* y δ 8.23 (sa, 1 H, N'H), 7.39 (m, 5 H, Ph), 7.06 (d, 1 H, $J_{3,NH}$ 6.6 Hz, NH), 1.58 y 1.37 (2 s, 2 Me).

¹³CRMN (125.7 MHz, CD₃OD): *Tabla 35* y δ 182.6 (C=S), 130.2 (C-3,5 Ph), 130.0 (C-1 Ph), 126.9 (C-4 Ph), 125.6 (C-2,6 Ph), 112.9 (CMe₂), 26.8 y 26.3 (2 Me).

EM (FAB): m/z 377 (100%, [M+Na]⁺) y 355 (78, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₃S: C, 54.22; H, 6.26; N, 7.90; S, 9.05. Encontrado: C, 54.51; H, 6.47; N, 8.09; S, 9.05.

El compuesto **125** también se preparó (0.26 g, 96%) a partir de **95** (0.3 g, 0.76 mmol) por tratamiento con AcOH acuoso al 50% a 60 °C.

IV.3.7.26. (4*R* y 4*S*,5*R*,6*S*)-3-Fenil-4,5-dihidroxi-6-(*D*-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (**126**).

Rend.: 316 mg, 48%; sirupo; $[\alpha]_D -10.9^\circ$ (c 0.55, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.40 (4*R*) y 0.33 (4*S*); proporción de diastereómeros 4*R*:4*S*:1:1 (integración de H-5).

UV (MeOH): 206 y 248 nm (ϵ_{mM} 28.4 y 15.1).

IR: ν_{max} (NaCl) 3322 ($\nu_{NH,OH,C-H arom.}$), 1659, 1514 (banda de tioamida y $\nu_{C-C arom.}$) y 1074 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (500 MHz, D₂O): *Tabla 32* y δ 7.41 (m, 5 H, Ph).

¹³CRMN (75.5 MHz, D₂O): *Tabla 33* y δ 178.8 (C=S, 4*R*), 178.4 (C=S, 4*S*) 146.4 (C-1, Ph, 4*S*), 145.7 (C-1, Ph, 4*R*), 131.7 (C-3,5, Ph, 4*R* y 4*S*) y 130.7 (C-2,4,6, Ph, 4*R* y 4*S*).

EM (FAB): m/z 337 (5%, [M+Na]⁺) y 315 (7, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₃H₁₈N₂O₅S: C, 49.67; H, 5.77; N, 8.91; S, 10.20. Encontrado: C, 49.74; H, 5.84; N, 8.86; S, 10.12.

IV.3.7.27. 3-Amino-3-desoxi-*N*-fenil- β -*D*-glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (**127**).

Rend.: 0.164 g, 26%; sirupo; $[\alpha]_D -27.4^\circ$ (c 0.7, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.5.

UV (MeOH): 206 y 256 nm (ϵ_{mM} 26.5 y 19.2).

IR: ν_{max} (KBr) 3405 ($\nu_{NH,OH}$), 3050 ($\nu_{C-H arom.}$), 1638, 1497 (banda B de tioamida y $\nu_{C-C arom.}$), 1254 (ν_{Si-C-O}) y 1169 cm^{-1} ($\nu_{as C-O-C}$).

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): *Tabla 36* y δ 7.35 (m, 5 H, Ph).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD): *Tabla 37* y δ 178.3 (C=S), 142.6 (C-1, Ph), 129.1 (C-3,5, Ph), 128.1 (C-4, Ph) y 127.3 (C-2,6, Ph).

EM (FAB): *m/z* 319 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) y 297 (56, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 52.69; H, 5.44; N, 9.45; S, 10.82. Encontrado: C, 52.50; H, 5.51; N, 9.24; S, 11.0.

IV.3.7.28. (4*S*,5*R*,6*S*)-4,5-Diacetoxi-3-fenil-6-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (128) y (4*S*,5*R*,6*S*)-5-acetoxi-3-fenil-4-hidroxi-6-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-hexahidropirimidina-2-tiona (129).

Se aislaron del producto de acetilación convencional de **126** (105.9 mg, 0.34 mmol) tras purificación por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 1:3). De esta mezcla también se aislaron los derivados bicíclicos **130** (8 mg, 5%) y **131** (20 mg, 14%).

Compuesto 128:

Rend.: 15.5 mg, 9%; sirupo; $[\alpha]_D -24.8^\circ$ (*c* 0.8, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.49.

UV (CHCl_3): 229 y 263 nm (ϵ_{mM} 13.7 y 15.2).

IR: ν_{max} (NaCl) 3349 ($\nu_{\text{NH,C-H arom.}}$), 1748 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1510 (banda B de tioamida y $\nu_{\text{C-C arom.}}$), 1217 ($\nu_{\text{Si C-O}}$) y 1049 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): *Tabla 32* y δ 7.29 (m, 5 H, Ph), 6.80 (sa, 1 H, N'H), 2.29, 2.20, 2.13, 2.09 y 2.07 (5 s, 5 OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 33* y δ 179.6 (C=S), 170.5, 169.8, 169.7, 169.6, 168.0 (5 OCOCH₃), 143.3 (C-1, Ph), 129.4 (C-3,5, Ph), 128.5 (C-4,Ph), 128.1 (C-2,6, Ph), 20.7 (2 C) y 20.6 (3 C) (5 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 504 (37%, M⁺), 461 (2, M⁺-Ac) y 445 (19 M⁺-OAc).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$: C, 52.66; H, 5.38; N, 5.34; S, 6.11. Encontrado: C, 52.40; H, 5.33; N, 5.17; S, 5.99.

Compuesto 129:

Rend.: 5.8 mg, 4%; sirupo; $[\alpha]_D +125.7^\circ$ (*c* 0.6, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.49.

UV (CHCl_3): 257 y 278 nm (ϵ_{mM} 19.5 y 18.4).

IR: ν_{max} (NaCl) 3335 (ν_{NH}), 3010 ($\nu_{\text{C-H arom.}}$), 1748 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1690, 1497 (banda B de tioamida y $\nu_{\text{C-C arom.}}$), 1221 ($\nu_{\text{Si C-O}}$) y 1053 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): *Tabla 32* y δ 7.29 (m, 5 H, Ph), 6.67 (sa, 1 H, N'H), 2.29, 2.20, 2.10, 2.07 (4 s, 4 OAc) y 1.64 (sa, 1 H, OH).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 33* y δ 178.7 (C=S), 170.4 (2 C), 169.8 (2 C), (4 OCOCH_3) 144.7 (C-1, Ph), 129.2 (C-3,5, Ph), 128.4 (C-4, Ph), 128.1 (C-2,6, Ph), 20.7 (2 C) y 20.6 (2 C) (4 OCOCH_3).

EM (IE): *m/z* 504 (37%, M^+), 461 (2, $\text{M}^+\text{-Ac}$) y 445 (19, $\text{M}^+\text{-OAc}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: C, 52.27; H, 5.43; N, 5.81; S, 6.65. Encontrado: C, 51.89; H, 5.36; N, 5.71; S, 6.30.

IV.3.7.29. 3-Acetamido-2,5,6-tri-O-acetil-3-desoxi-N-fenil- β -D-glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (130) y 2,5,6-tri-O-acetil-3-amino-3-desoxi-N-fenil- β -D-glucofuranosilamina 1,3-(tiourea cíclica) (131).

Se obtuvieron por acetilación de **127** (0.12 g, 0.4 mmol) con Ac_2O -piridina y posterior purificación por cromatografía preparativa en placa (AcOEt-éter de petróleo 1:1).

Compuesto 130:

Rend.: 37.6 mg, 20%; sirupo; $[\alpha]_D +30.6^\circ$ (*c* 0.9, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.67.

UV (CHCl_3): 248 y 282 nm (ϵ_{mM} 11.2 y 7.8).

IR: ν_{max} (NaCl) 3010 ($\nu_{\text{C-H arom}}$), 1748 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1697 ($\nu_{\text{C=O amida}}$), 1495 (banda B de tioamida y $\nu_{\text{C-C arom}}$), 1221 ($\nu_{\text{Si C-O}}$) y 1045 cm^{-1} ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): *Tabla 36* y δ 7.35 (m, 5 H, Ph), 2.79 (s, NAc), 2.16, 2.10 y 2.05 (3 s, 3 OAc).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): *Tabla 37* y δ 180.2 (C=S), 174.3 (NCOCH_3), 170.5, 169.5 (2 C) (3 OCOCH_3), 144.3 (C-1, Ph), 129.6 (C-3,5, Ph), 128.3 (C-4, Ph), 127.6 (C-2,6, Ph), 29.4 (NCOCH_3), 20.7, 20.6 y 20.5 (3 OCOCH_3).

EM (IE): *m/z* 464 (31%, M^+) y 421 (32, $\text{M}^+\text{-Ac}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: C, 54.30; H, 5.21; N, 6.03; S, 6.90. Encontrado: C, 54.09; H, 5.23; N, 5.87; S, 6.59.

El peracetato **130** se aisló como único producto de reacción (65% de rendimiento) por acetilación de **127** en las mismas condiciones, en presencia de un cantidad catalítica de DMAP.

Compuesto 131:

Rend.: 73.9 mg, 43%; sirupo; $[\alpha]_D -15.8^\circ$ (*c* 0.8, CHCl_3); R_f (AcOEt-éter de petróleo 1:1) 0.41.

UV (CHCl₃): 230 y 266 nm (ϵ_{mM} 7.5 y 8.6).

IR: ν_{max} (NaCl) 3325, 3163 ($\nu_{\text{NH,C-H arom.}}$), 1748 ($\nu_{\text{C=O éster}}$), 1597, 1518 (banda B de tioamida y $\nu_{\text{C-C arom.}}$), 1441 ($\nu_{\text{C-C arom.}}$), 1225 ($\nu_{\text{Si C-O}}$) y 1053 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

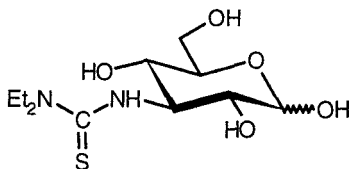
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): *Tabla 36* y δ 8.83 (d, 1 H, $J_{3,\text{N}^{\text{H}}}$ 5.7, N^H), 7.36 (m, 5 H, Ph), 2.13, 2.11 y 1.90 (3 s, 3 OAc).

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): *Tabla 37* y δ 179.7 (C=S), 170.5, 169.8, 169.4 (3 OCOCH₃), 143.2 (C-1, Ph), 128.8 (C-3,5, Ph), 127.8 (C-2,4,6, Ph), 21.1, 20.7 y 20.6 (3 OCOCH₃).

EM (IE): *m/z* 422 (100%, M⁺), 421 (92, [M-H]⁺) y 379 (4, M⁺-Ac).

Análisis.- Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₇S: C, 54.02; H, 5.25; N, 6.63; S, 7.59. Encontrado: C, 53.74; H, 5.18; N, 6.37; S, 7.48.

H) **Reactividad de 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-(3',3'-dietiltioureido- α -D-glucofuranosa (97) en medio ácido.**



132

Una disolución de **97** (0.385 g, 1.03 mmol) en TFA-H₂O (9:1, 5 ml) se agita a presión reducida (15 mm Hg) hasta que cesa la destilación de acetona (10-15 min). Se elimina el disolvente a presión reducida (0.1 mm Hg) y el residuo se disuelve en MeOH (20 ml) y se neutraliza con resina de intercambio iónico básica IR-45 (OH⁻), se filtra, y se concentra para obtener **132**.

IV.3.7.30. **3-Desoxi-3-(3',3'-dietiltioureido)-D-glucopiranos (132).**

Rend.: 0.303 g, 100%; sólido amorfo; $[\alpha]_{\text{D}} +59.7^{\circ}$ (c 1, MeOH); R_f (AcOEt-EtOH-H₂O 45:5:3) 0.4; proporción de anómeros β : α :3:1 (integración de H-1).

UV (MeOH): 209 y 246 nm (ϵ_{mM} 10.6 y 9.6).

IR: ν_{max} (NaCl) 3422 ($\nu_{\text{NH,OH}}$), 1647, 1551 (banda B de tioamida) y 1038 cm⁻¹ ($\nu_{\text{as C-O-C}}$).

¹H RMN: δ 3.54 (m, 4 H, 2 CH₂CH₃), 1.06 y 1.00 (2 t, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.0 Hz, 2 CH₂CH₃).

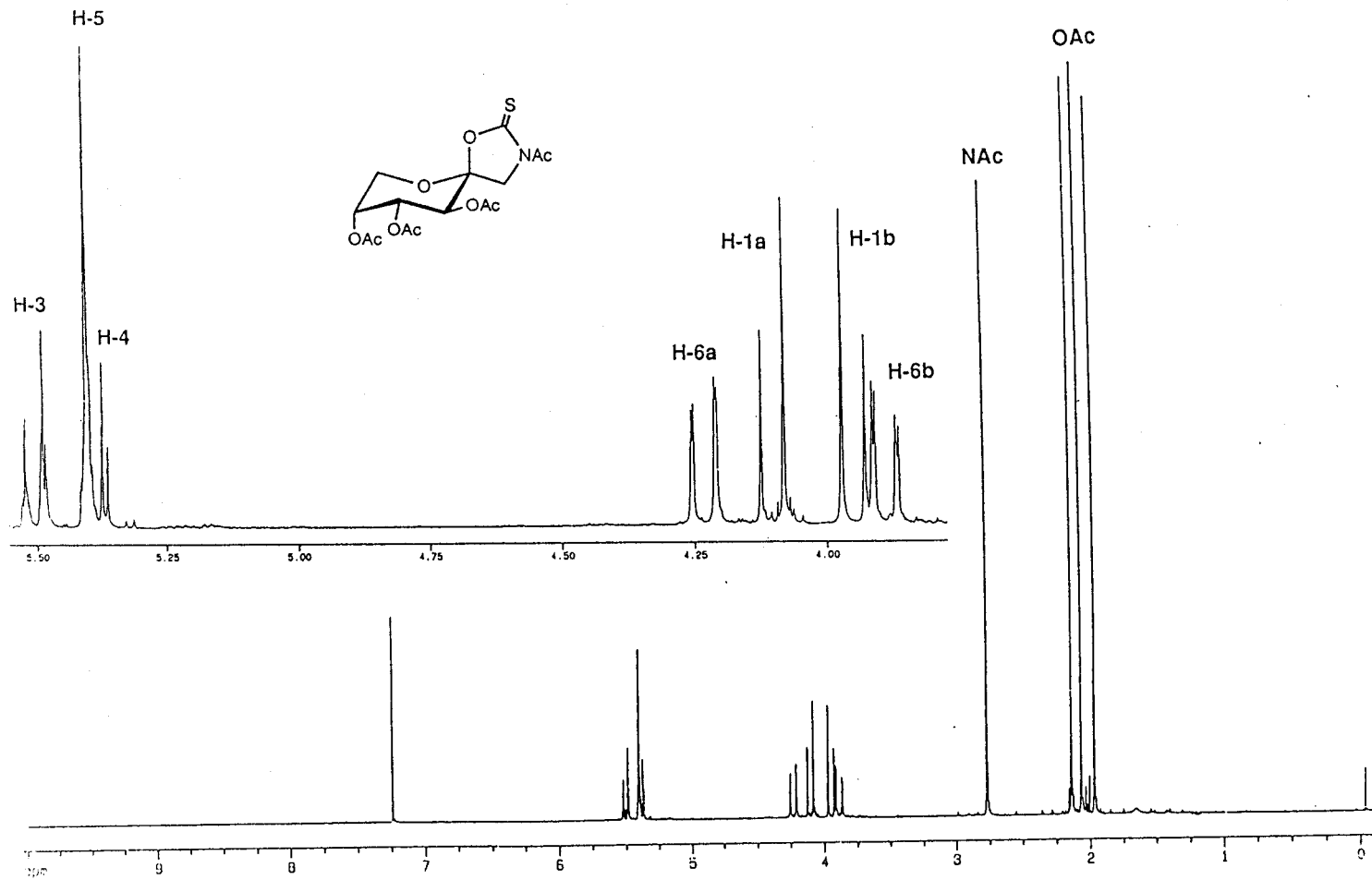
¹³C RMN (75.5 MHz, D₂O): *Tabla 35* y δ 180.9 (C=S), 47.8 (2 CH₂CH₃) y 14.0 (2 CH₂CH₃).

EM (FAB): *m/z* 317 (100%, [M+Na]⁺) y 295 (12, [M+H]⁺).

Análisis.- Calculado para C₁₁H₂₂N₂O₃S: C, 44.88; H, 7.53; N, 9.52; S, 10.89. Encontrado: C, 45.15; H, 7.70; N, 9.86; S, 10.70.

V. FIGURAS

V. FIGURAS



Figuras

Figura 1. Espectro de ^1H RMN (300 MHz CDCl_3) de 2.

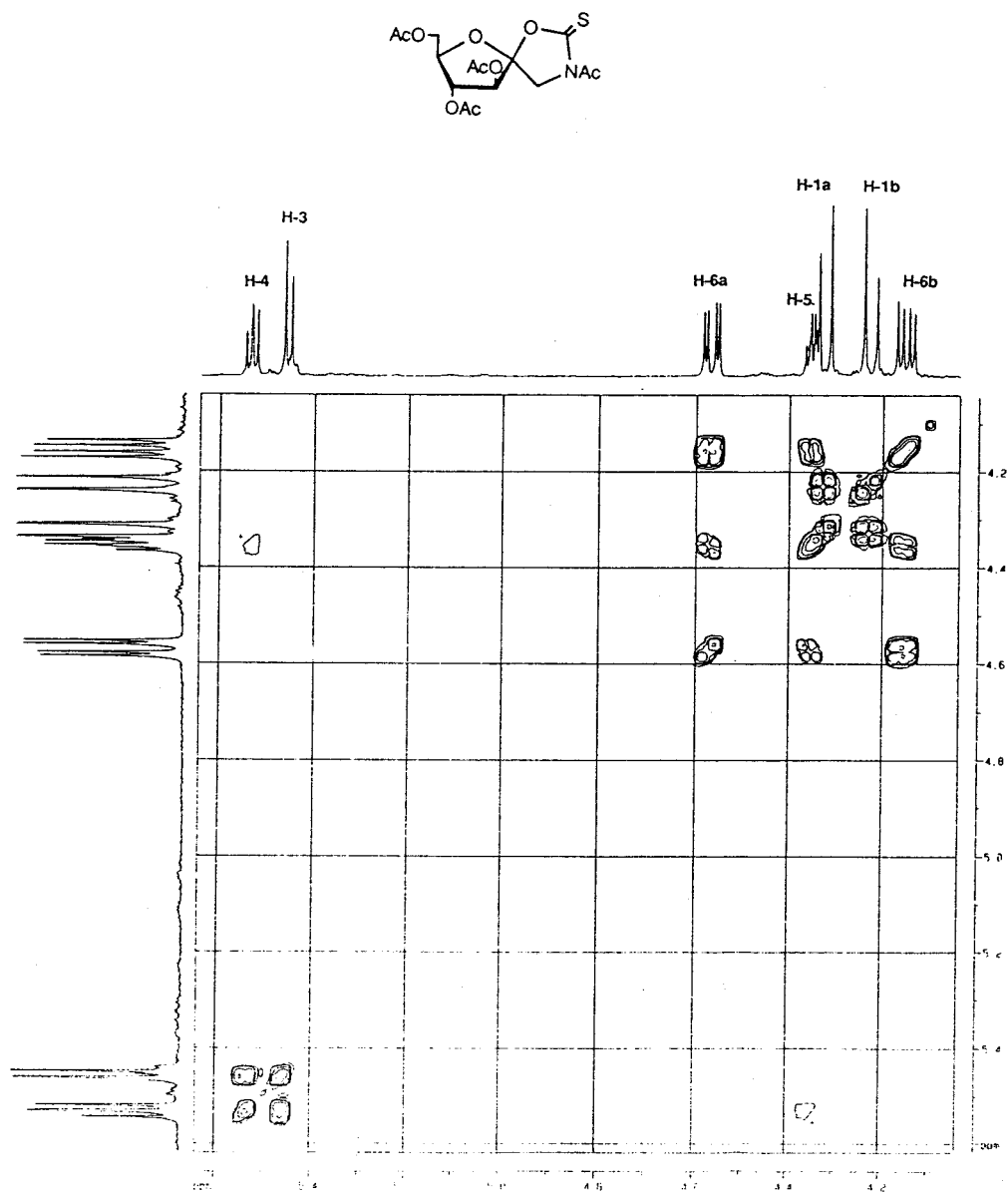


Figura 2. Espectro COSY (500 MHz, CDCl_3) de 4.

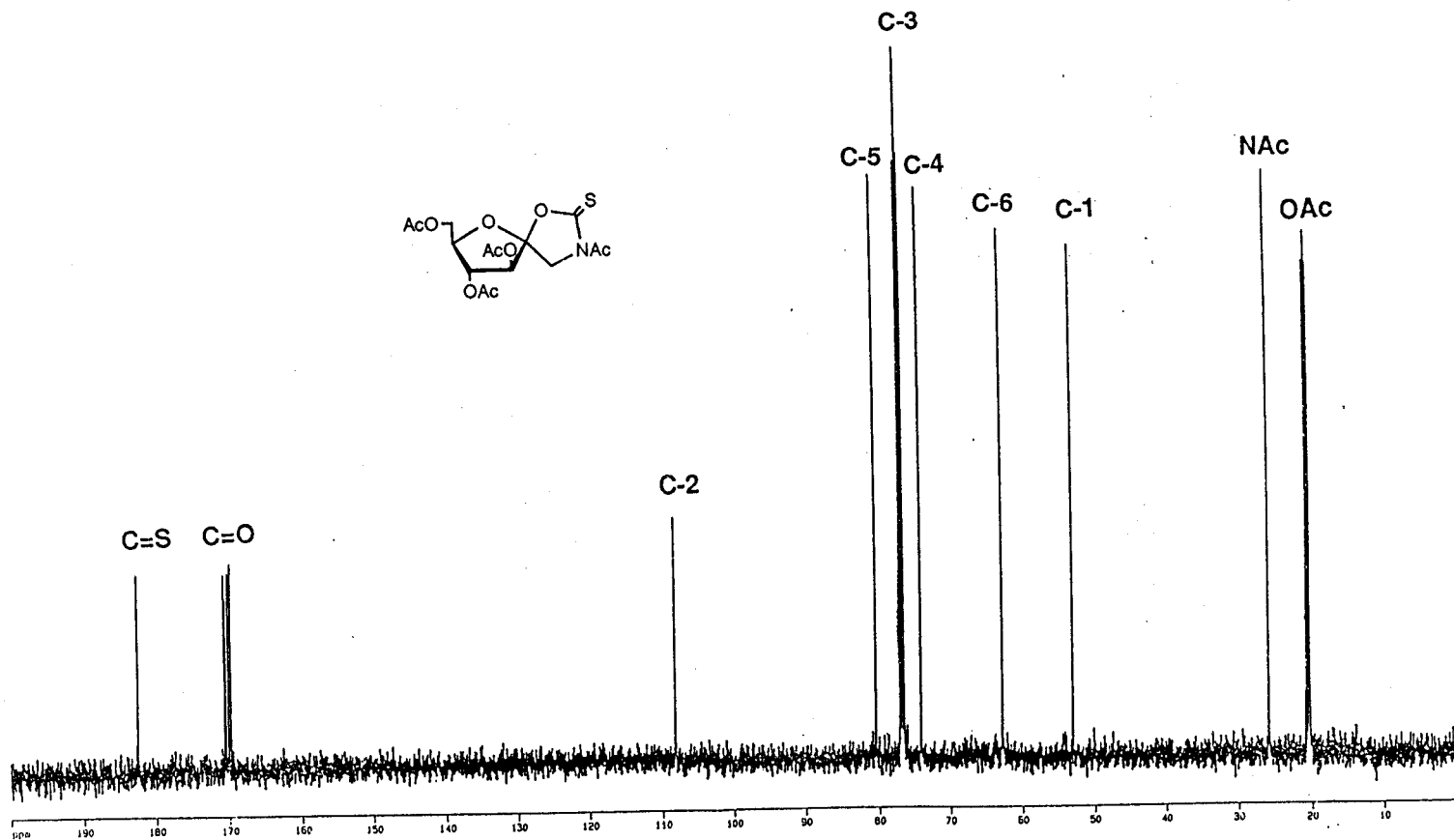


Figura 3. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz CDCl_3) de 4.

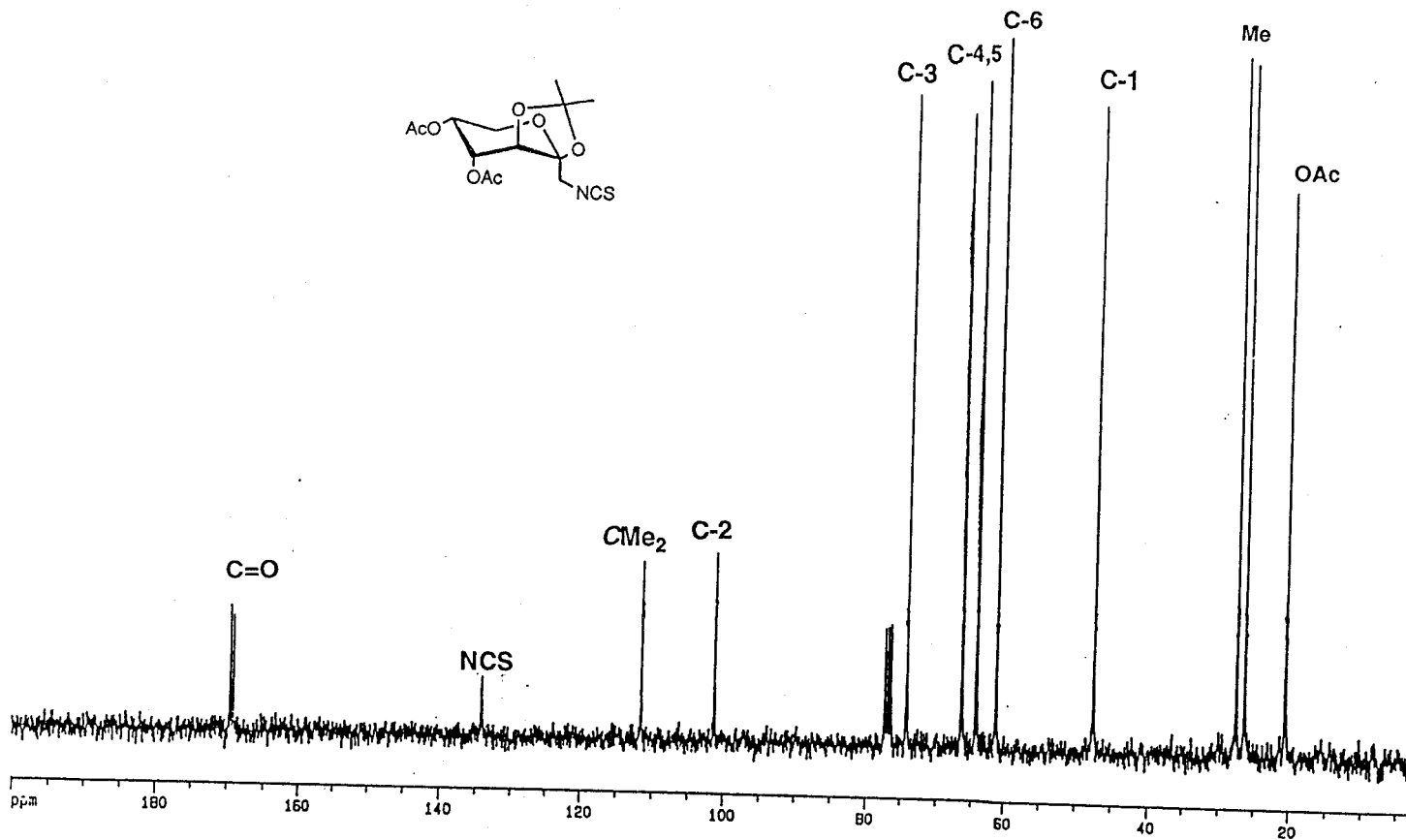
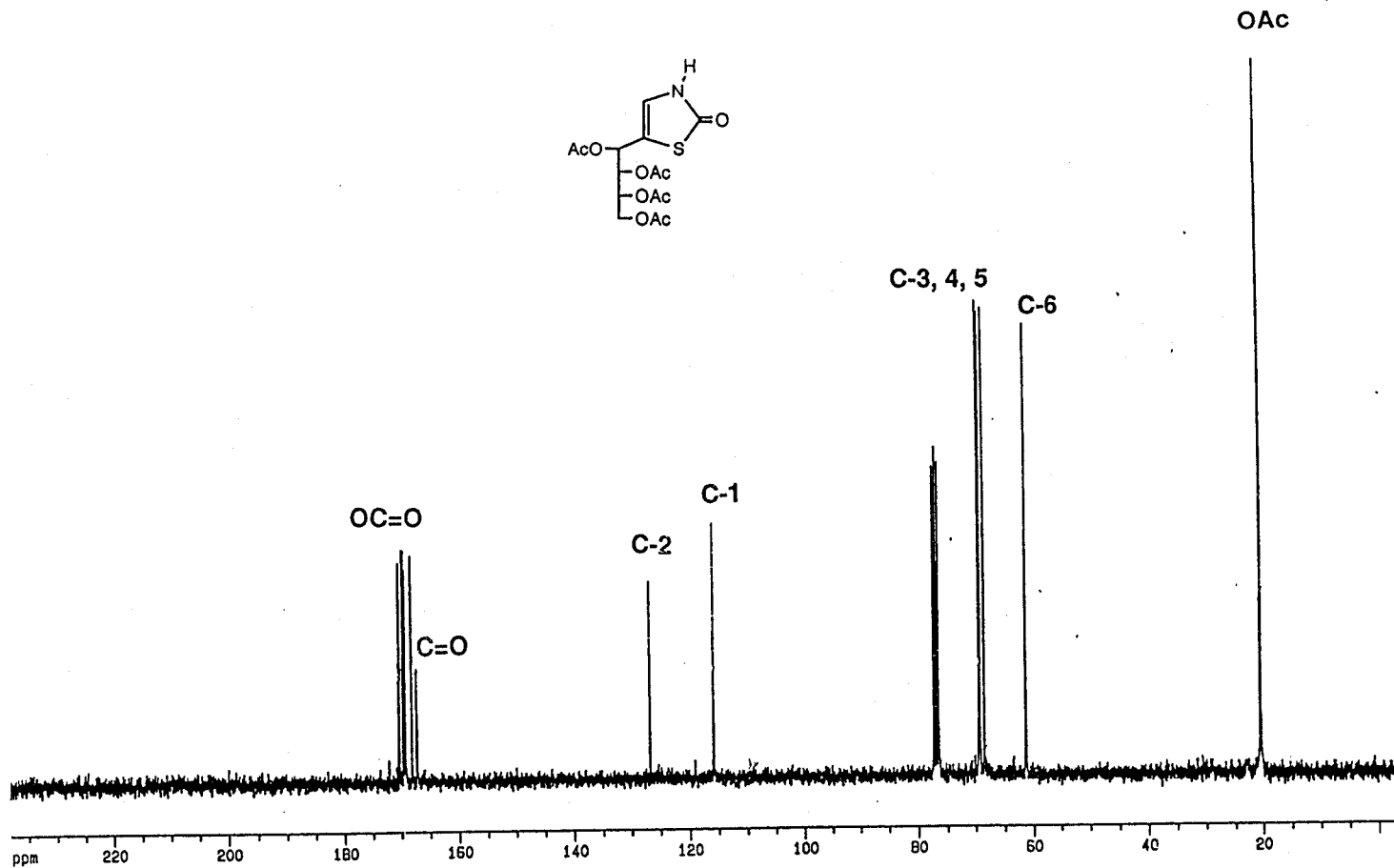


Figura 4. Espectro de ^{13}C RMN (75.5 MHz CDCl_3) de 5.



Figuras

Figura 5. Espectro de ^{13}C RMN (75.5 MHz CDCl_3) de 6.

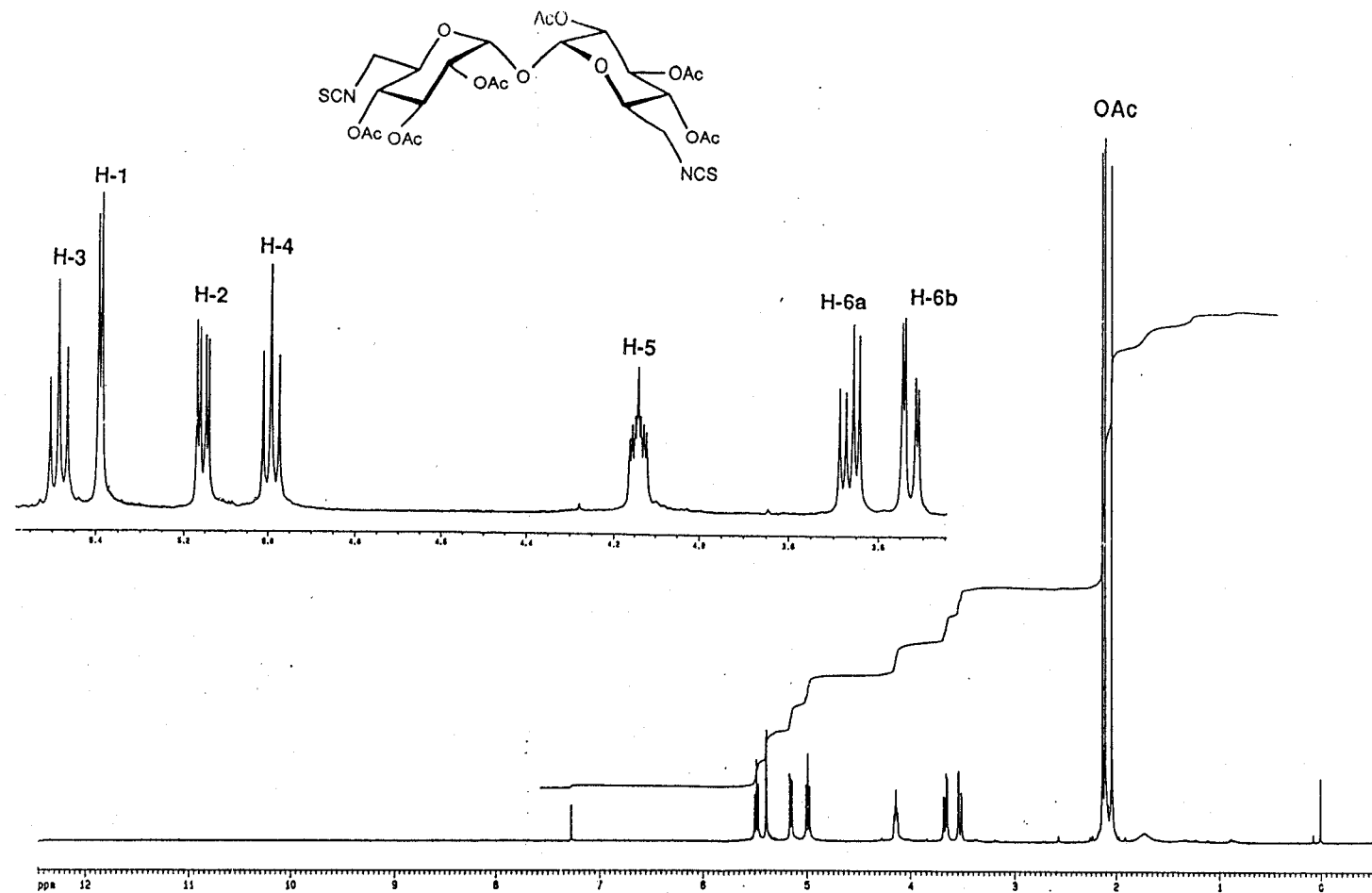


Figura 6. Espectro de ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) de 9.

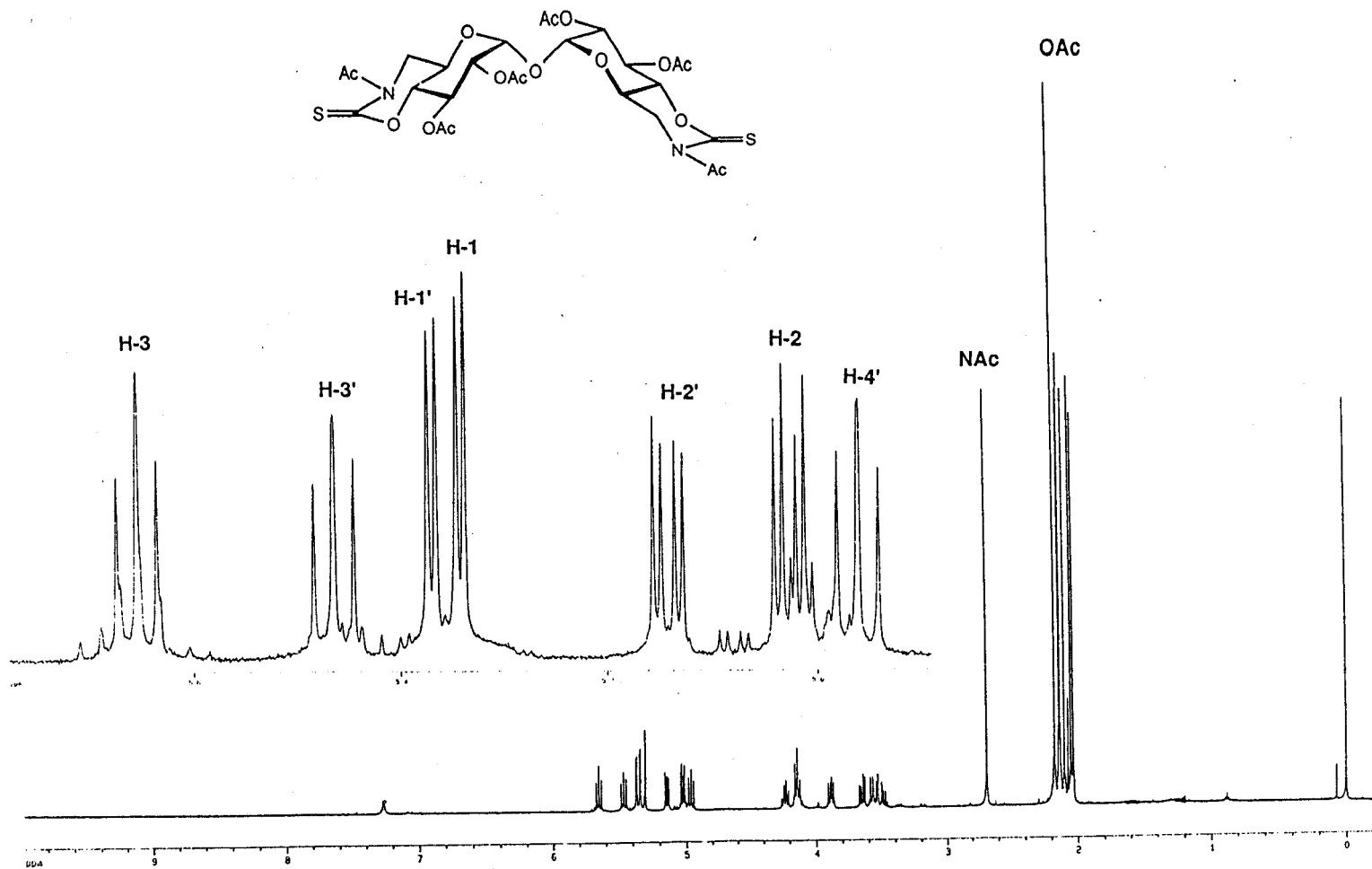


Figura 7. Espectro de ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) de 10.

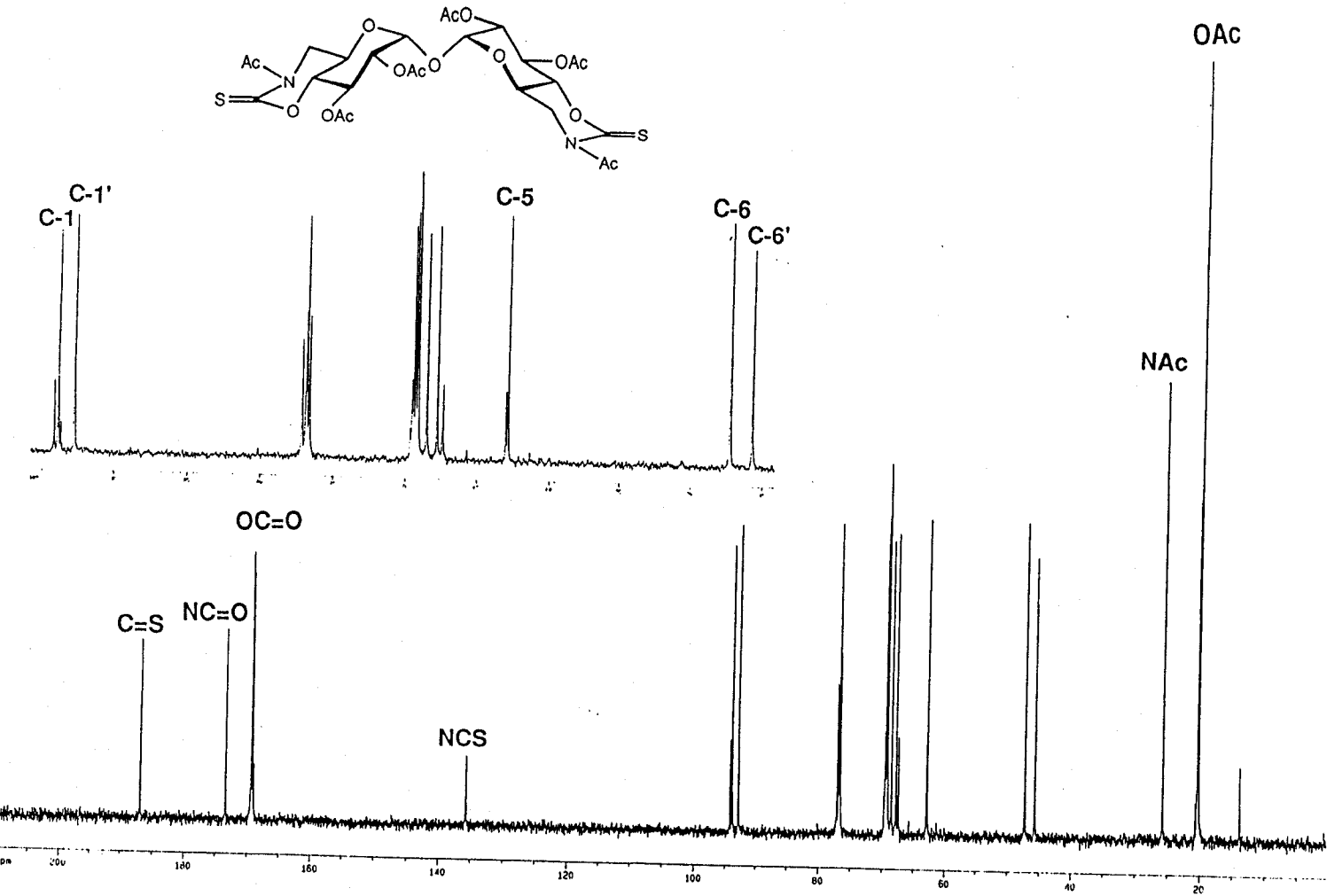


Figura 8. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz CDCl_3) de 10.

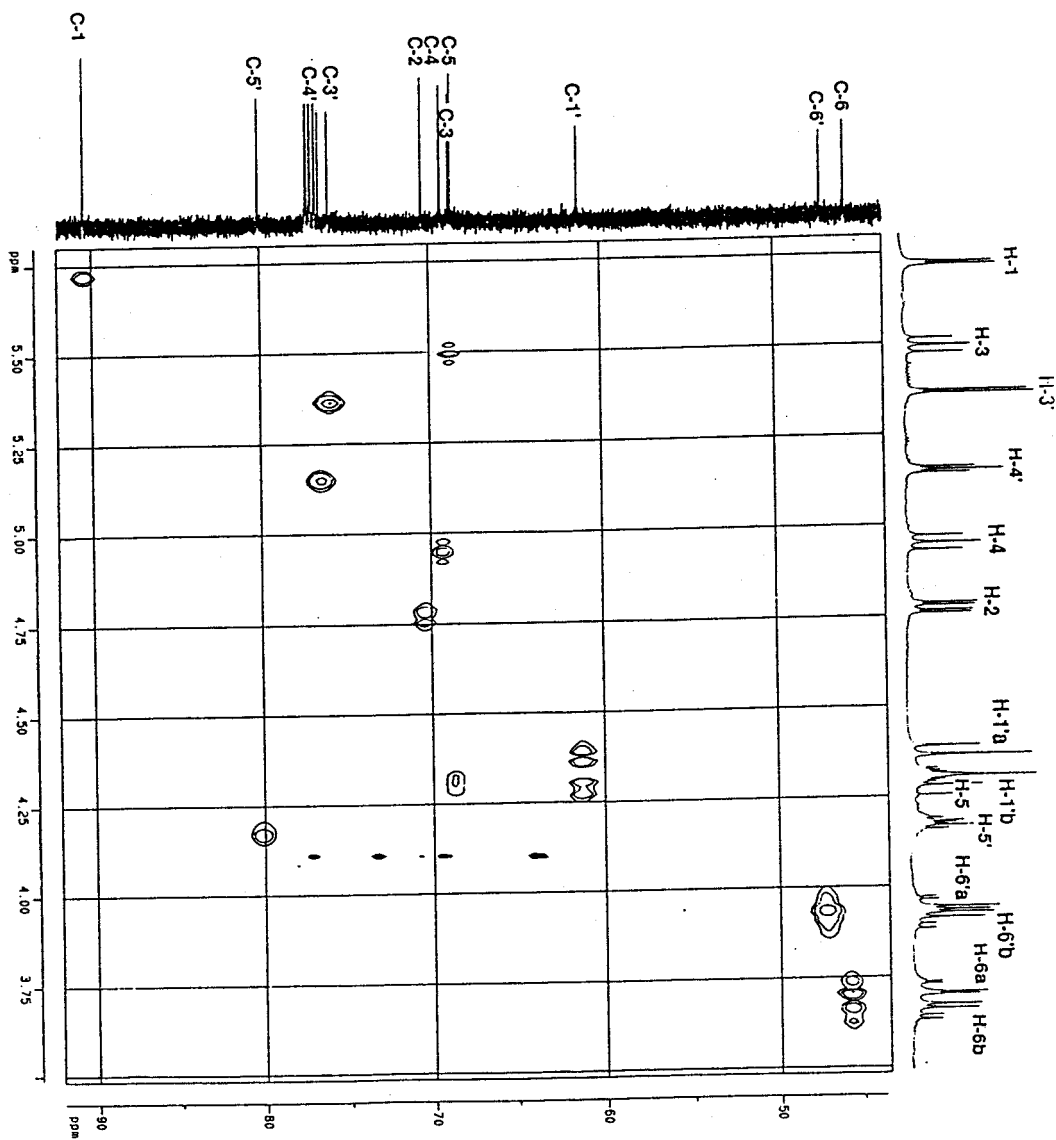
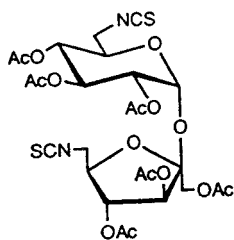


Figura 9. Espectro HETCOR (125.7 MHz, $CDCl_3$) de 16.

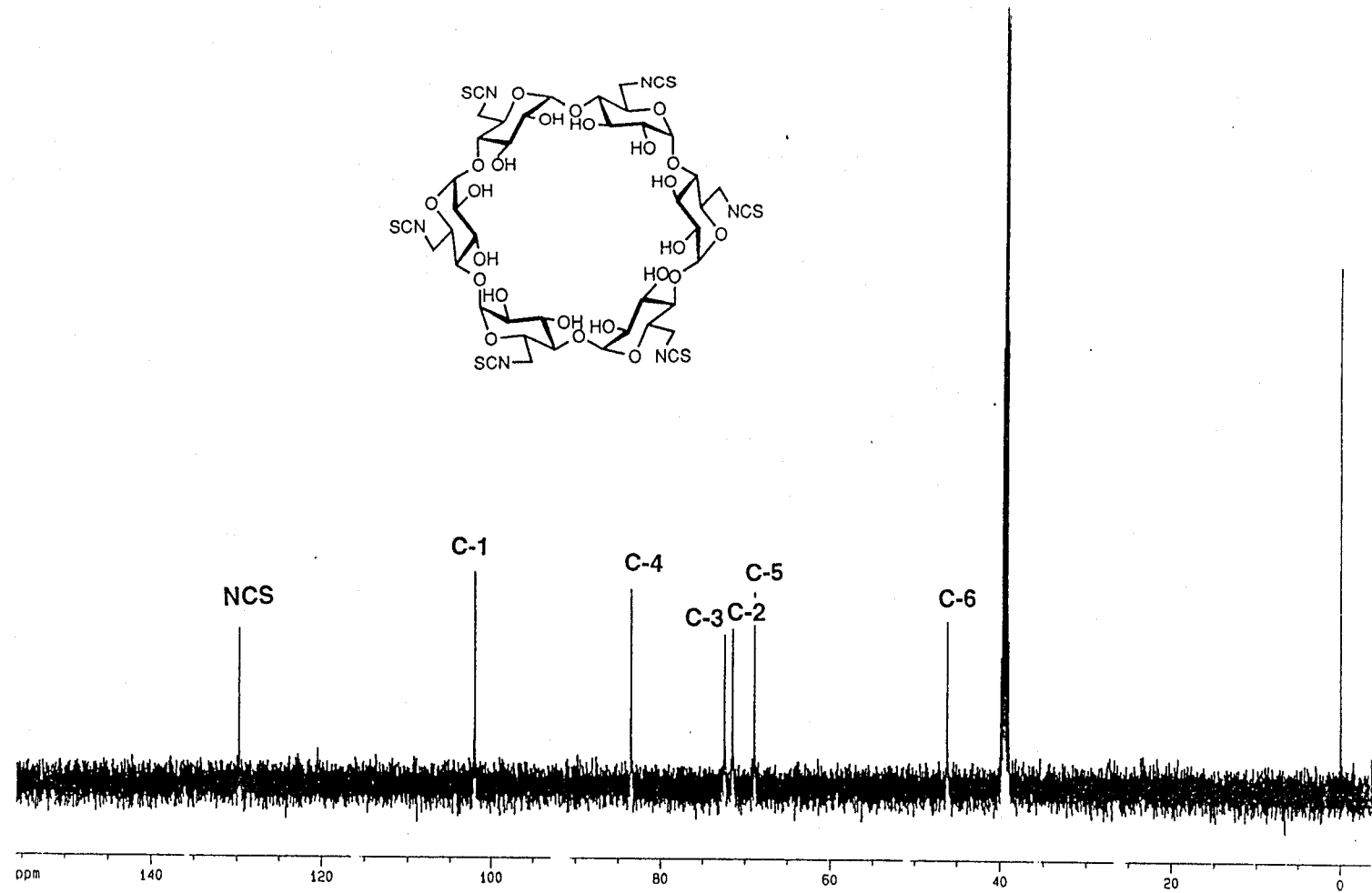
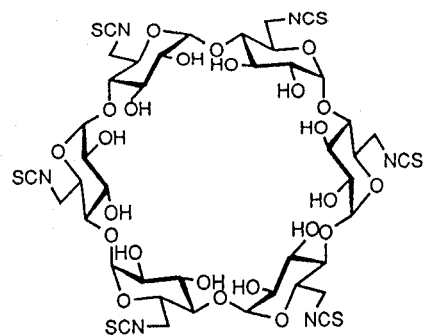


Figura 10. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz CD_3OD) de 22.

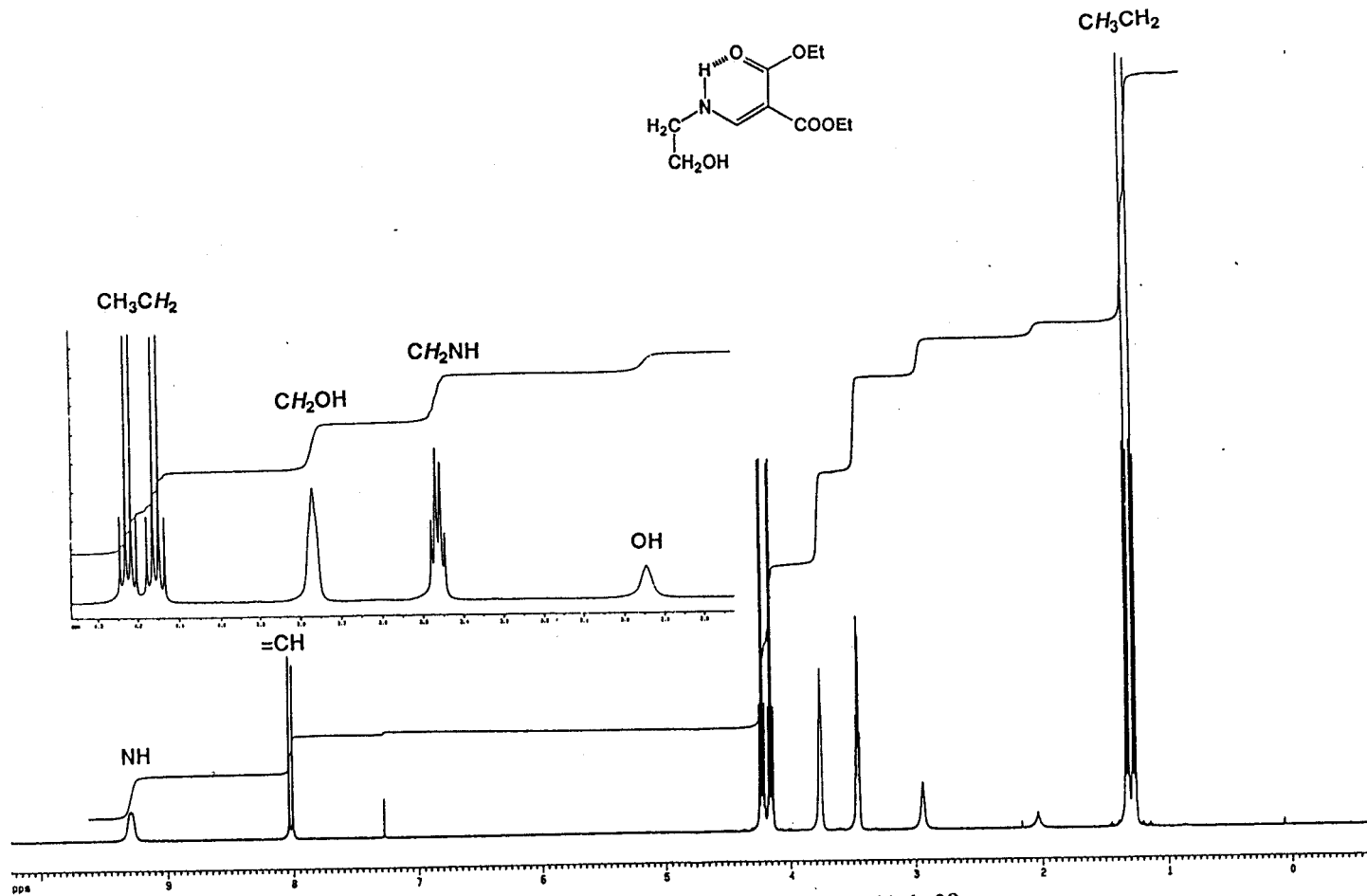


Figura 11. Espectro de ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) de 28.

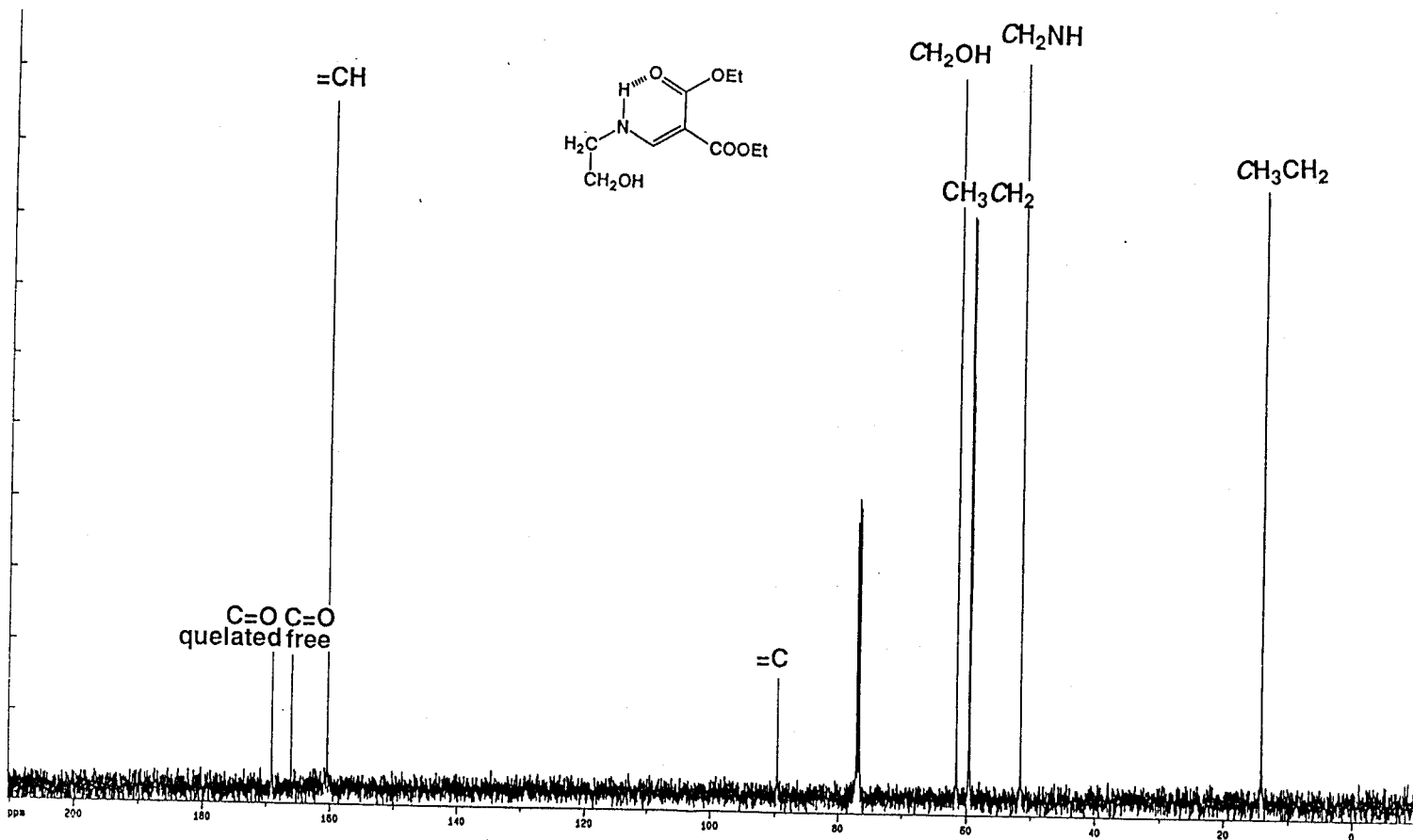


Figura 12. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz CDCl_3) de 28.

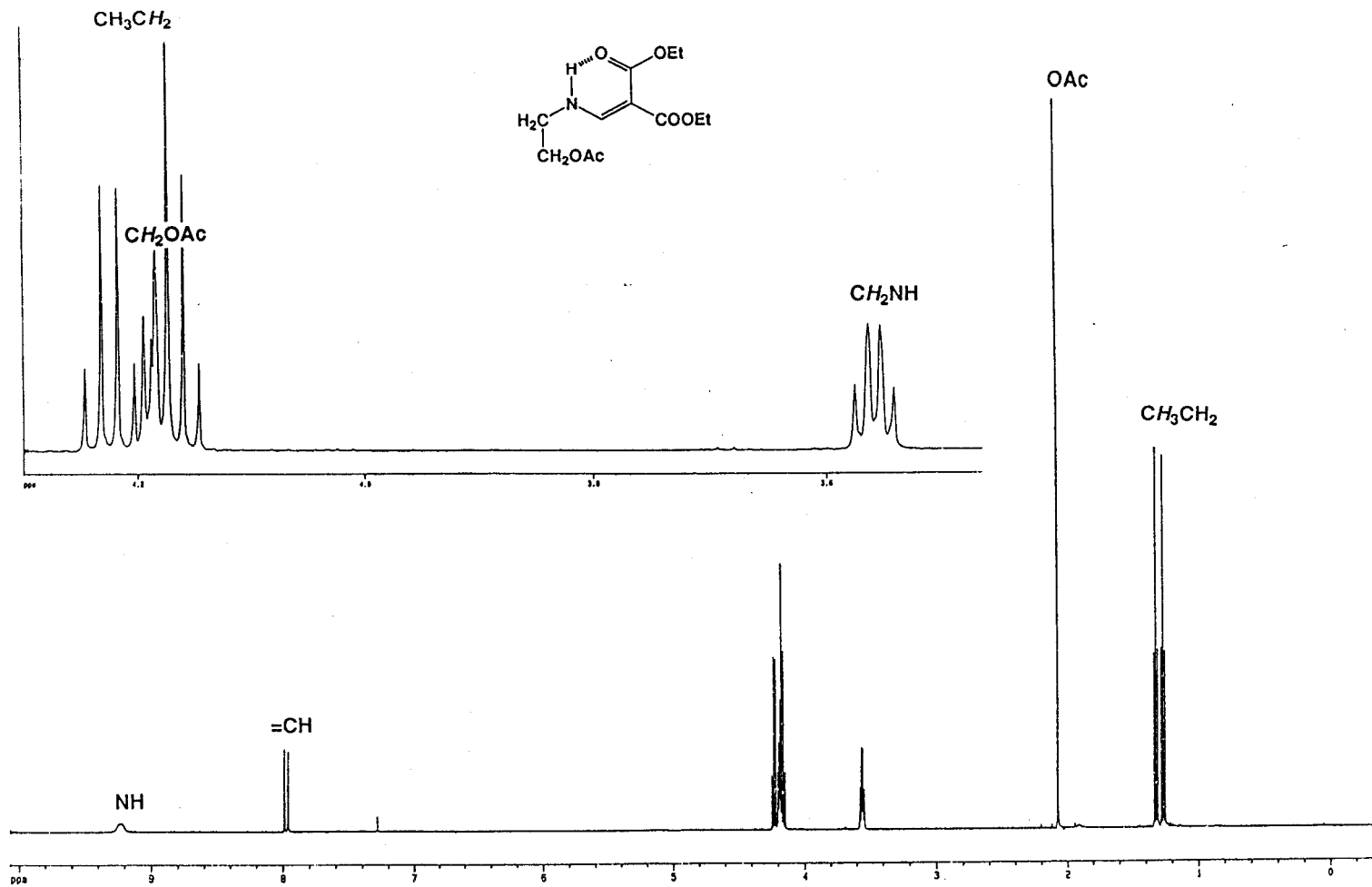


Figura 13. Espectro de ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) de 34.

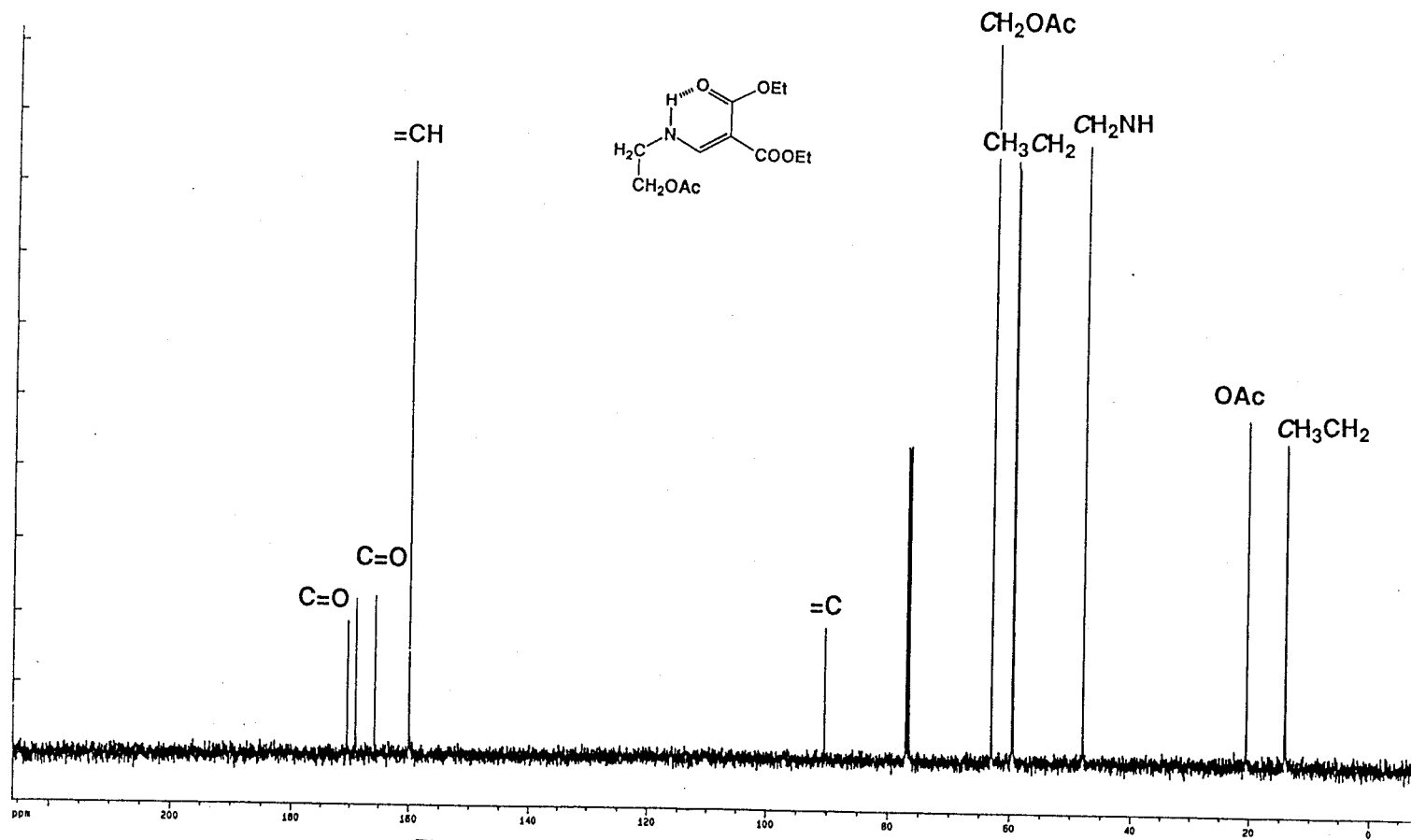


Figura 14. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz CDCl_3) de 34.

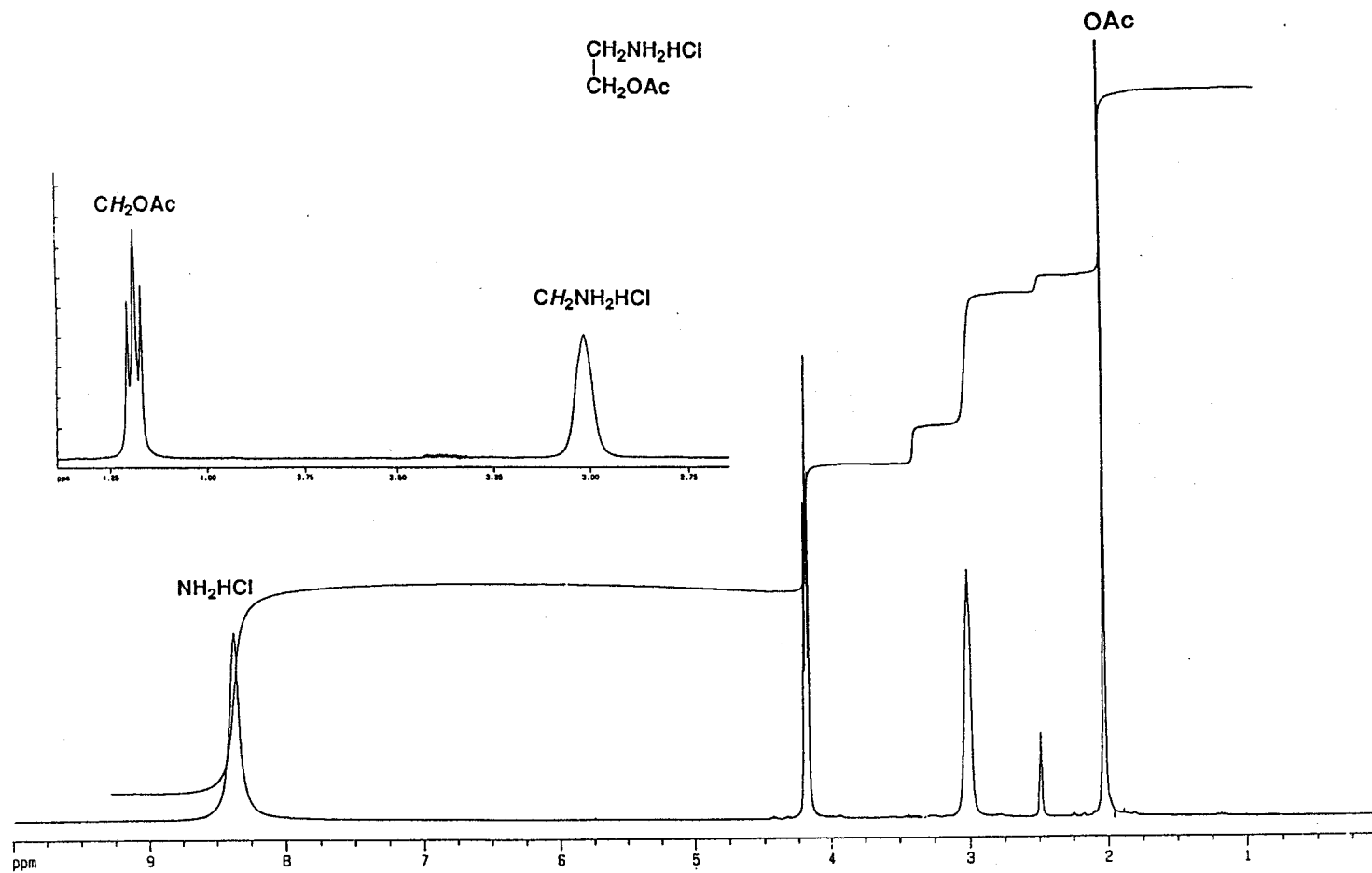


Figura 15. Espectro de ^1H RMN (300 MHz $\text{DMSO}-d_6$) de 40.

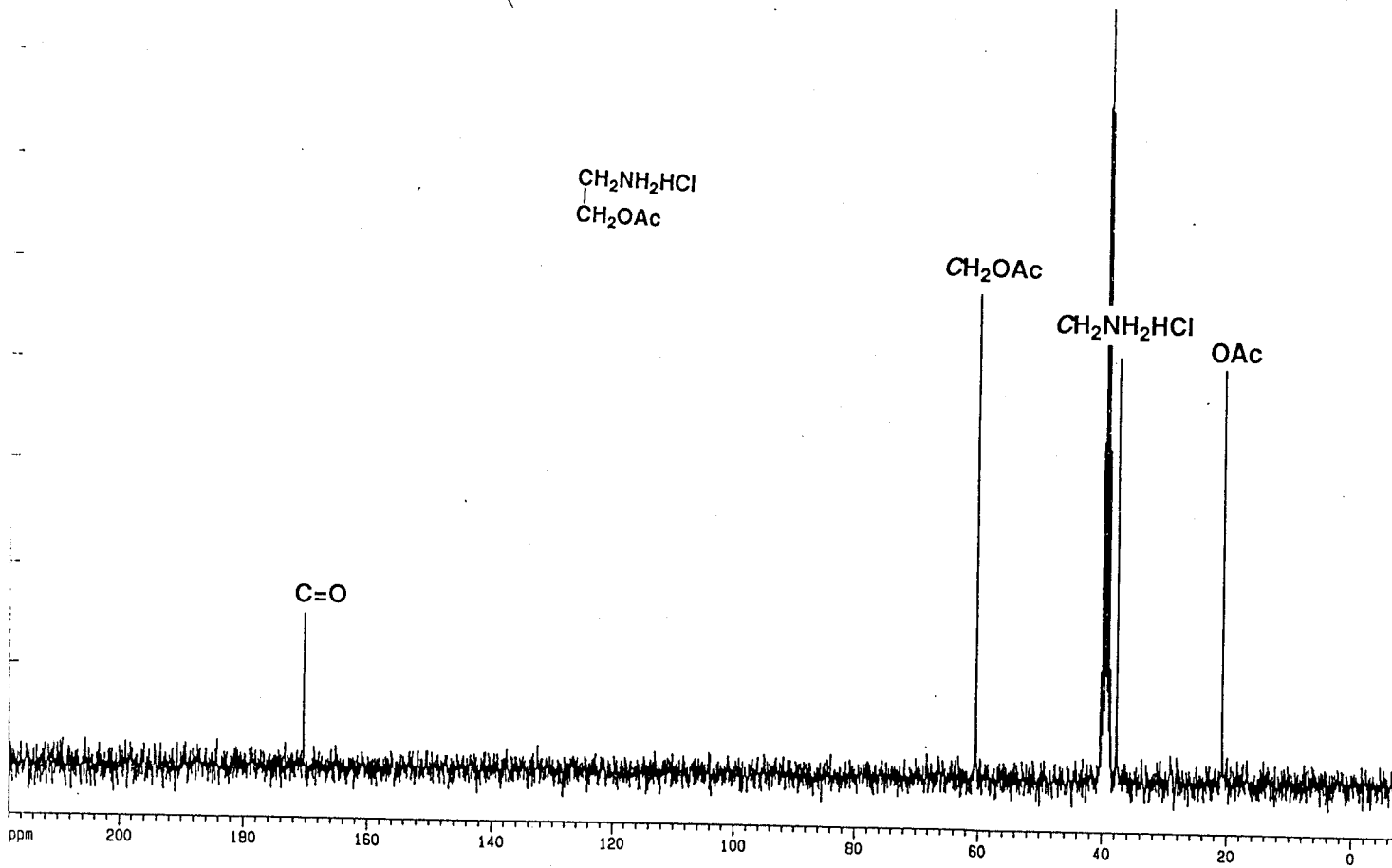


Figura 16. Espectro de ^{13}C RMN (75.5 MHz DMSO-d_6) de 40.

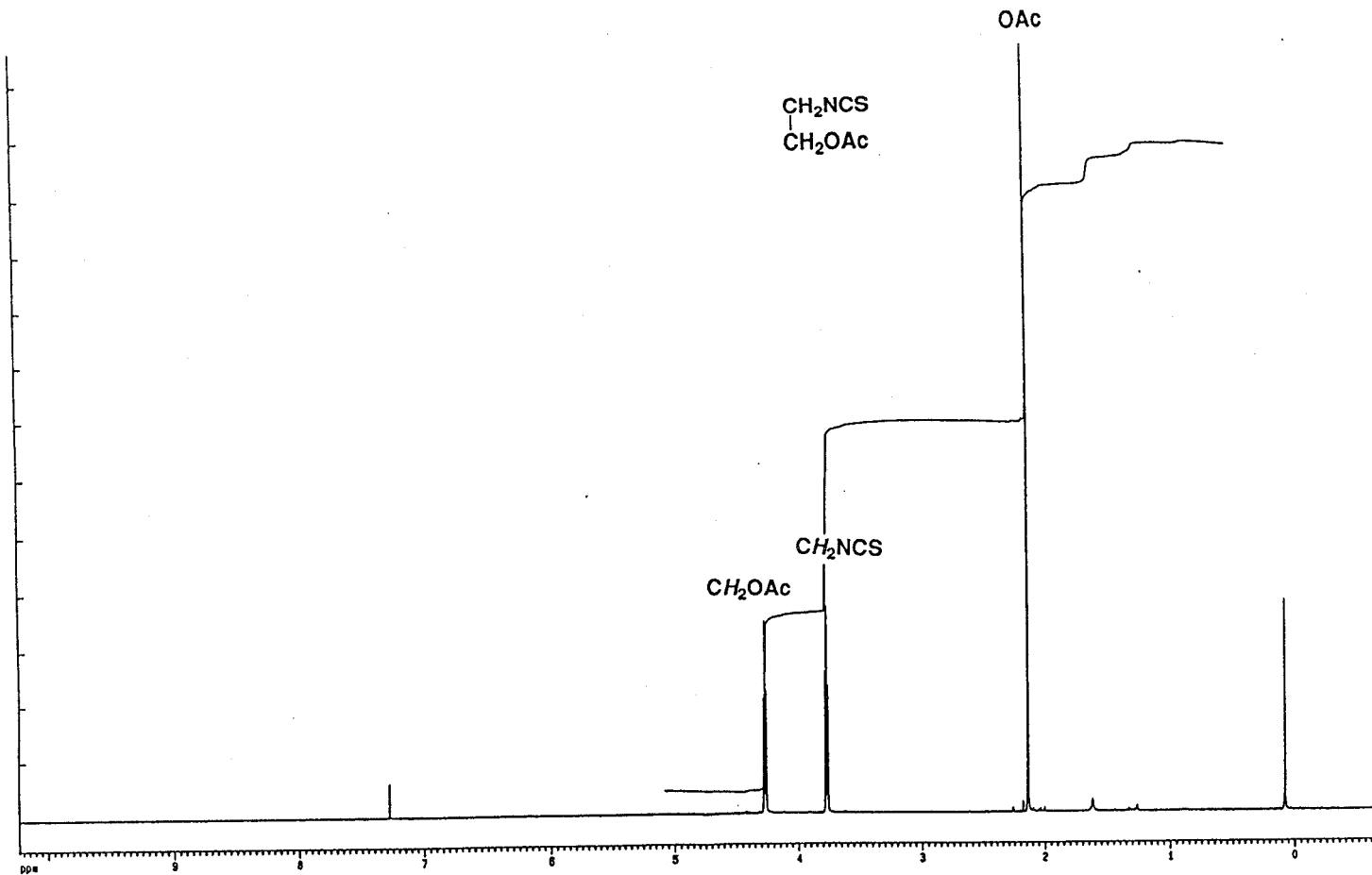


Figura 17. Espectro de ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) de 46.

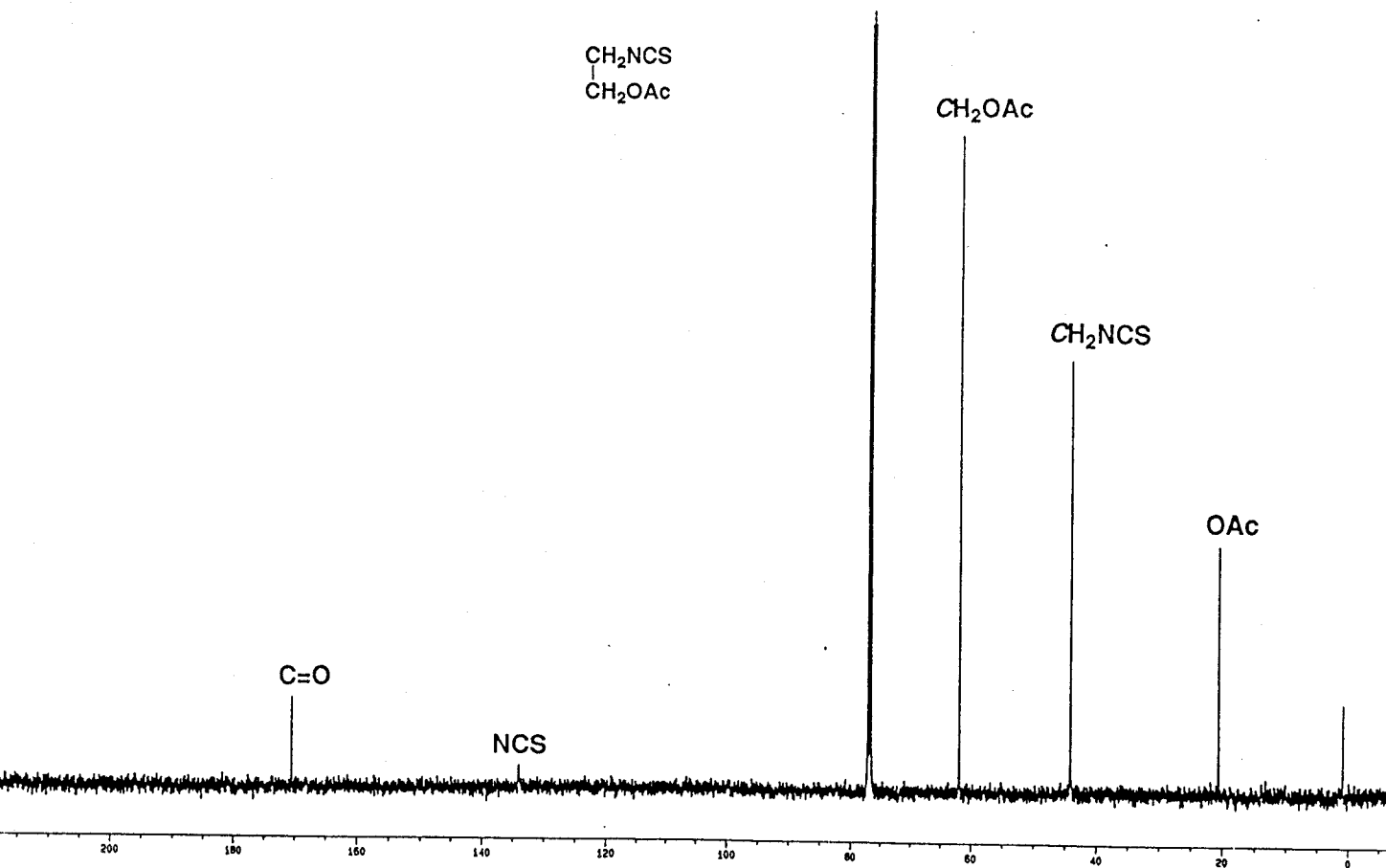


Figura 18. Espectro de ^{13}C RMN (125.7 MHz CDCl_3) de 46.

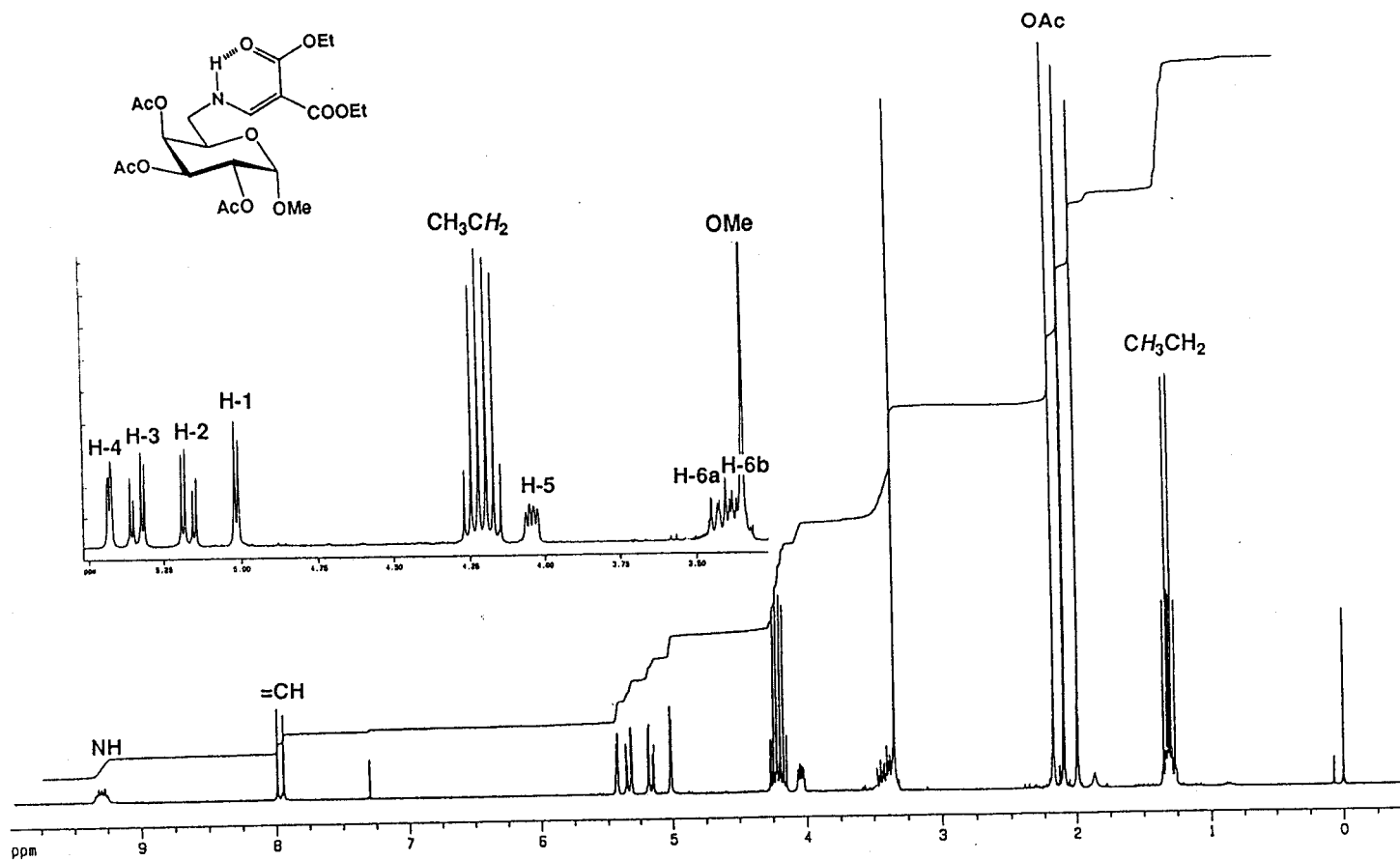


Figura 19. Espectro de ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) de 33.

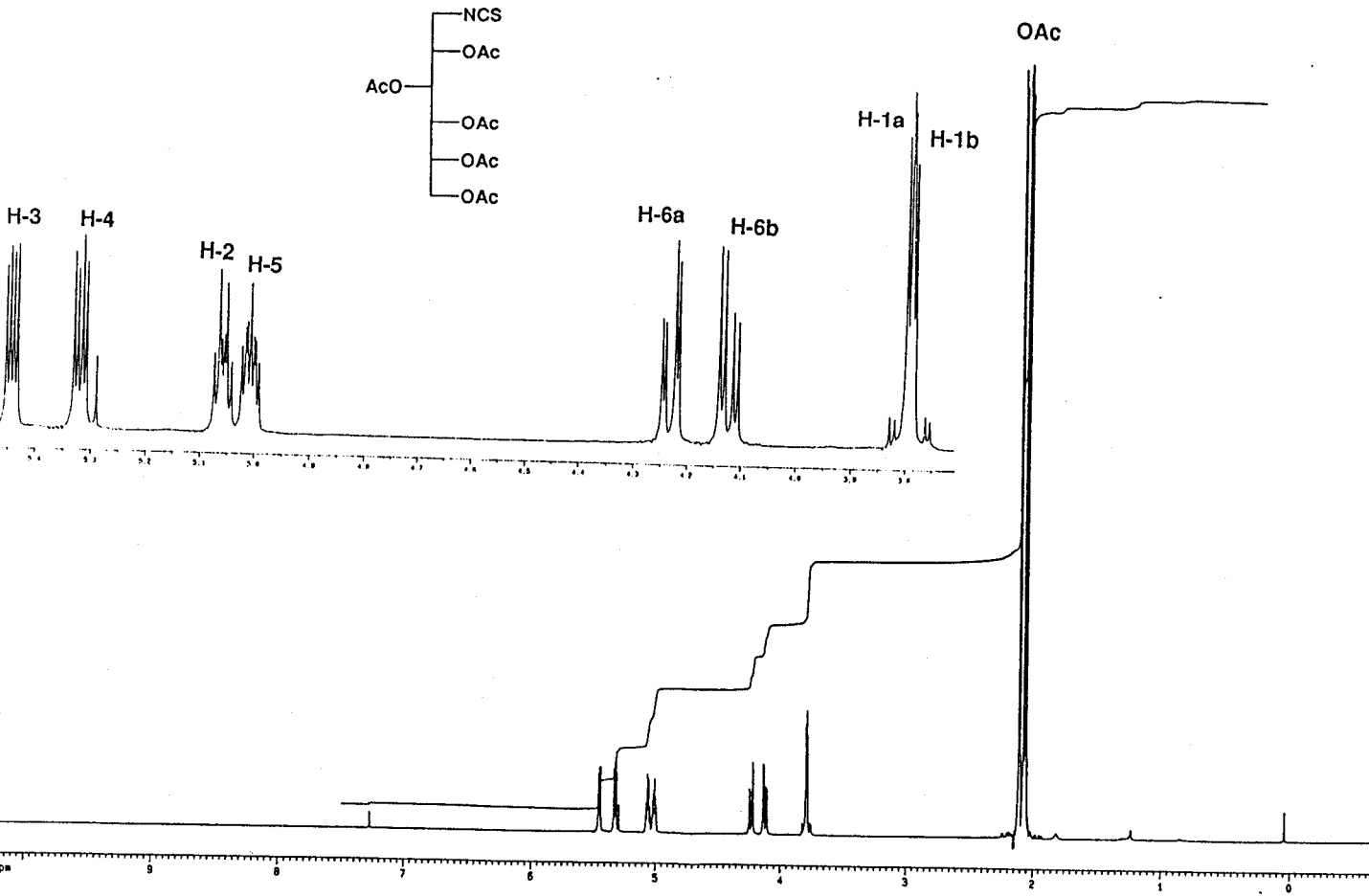


Figura 20. Espectro de ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) de 47.

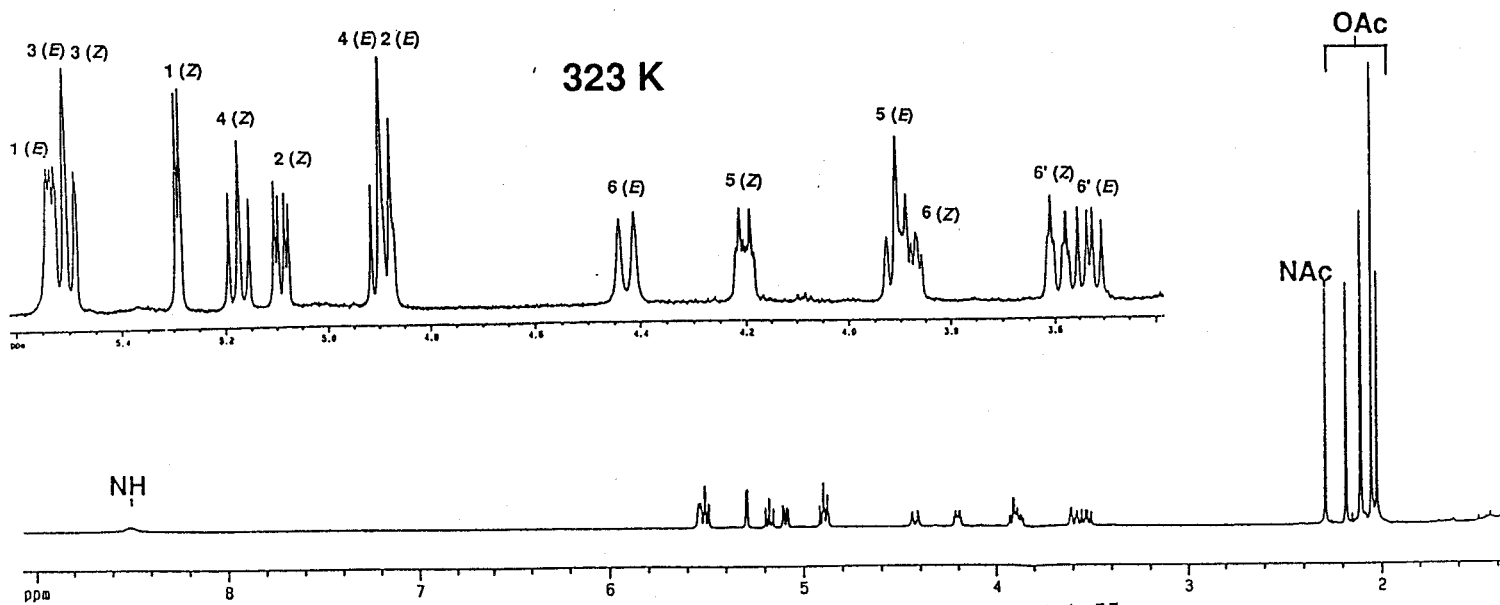
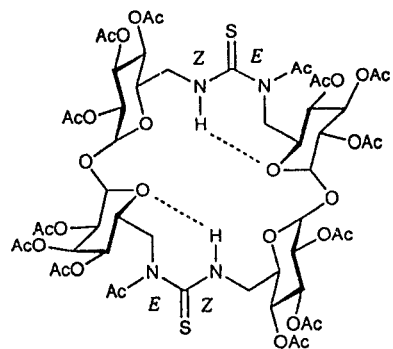


Figura 21. Espectro de ^1H RMN (300 MHz CDCl_3 , 50 °C) de 55.

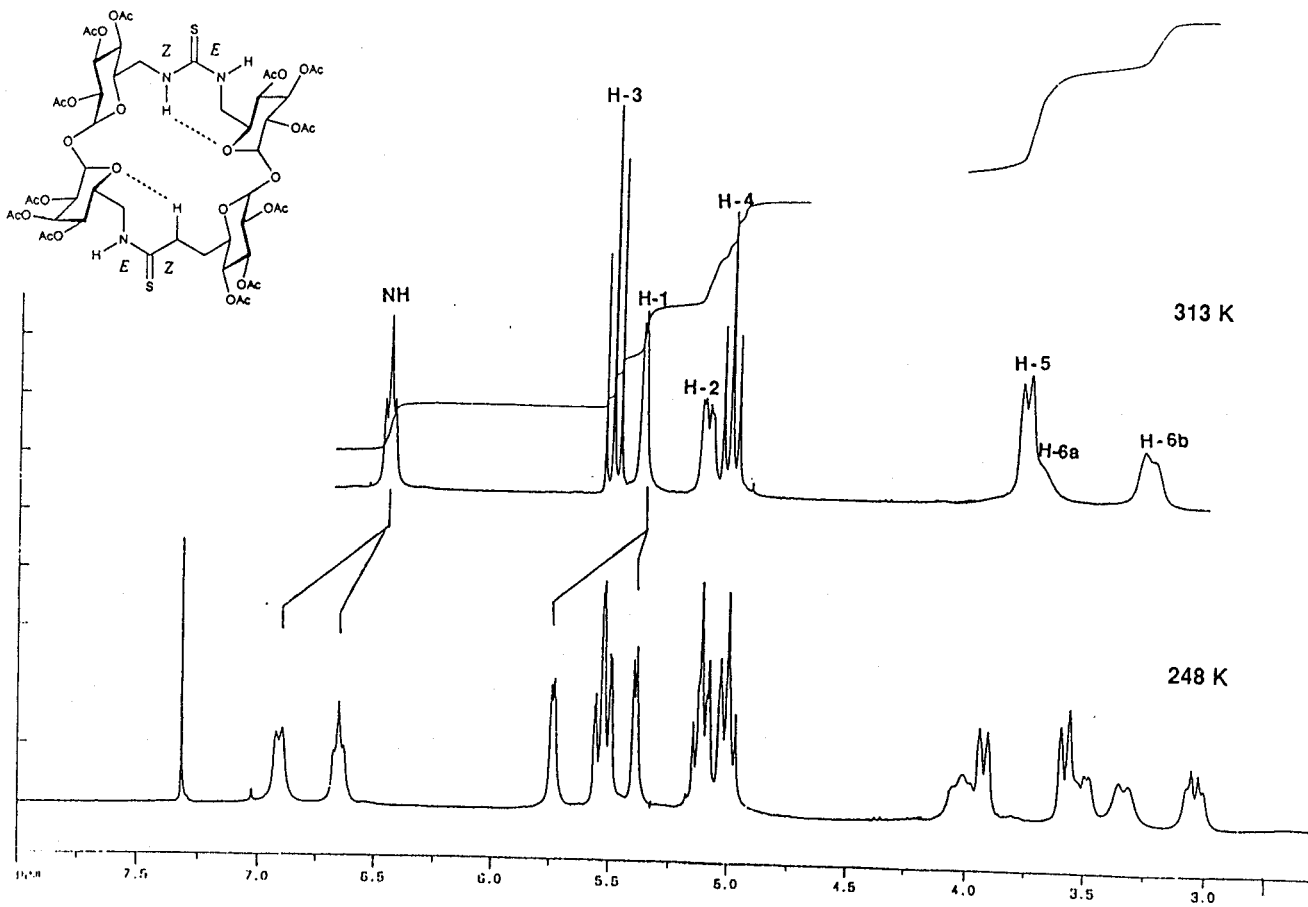
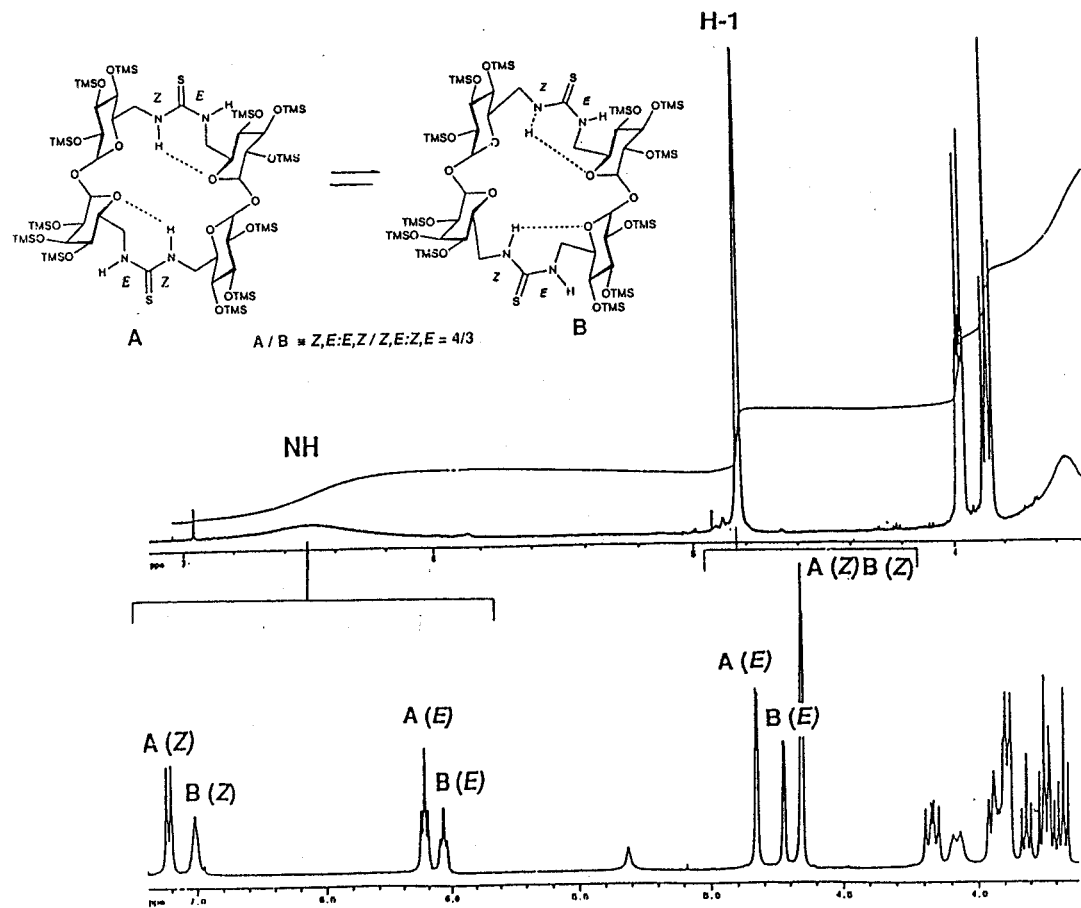


Figura 22. Espectros de ^1H RMN (300 MHz CDCl_3) de 56 a 40 $^\circ\text{C}$ y -25 $^\circ\text{C}$.



328 K

248 K

Figura 23. Espectros de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , -25°C y 55°C) de 59

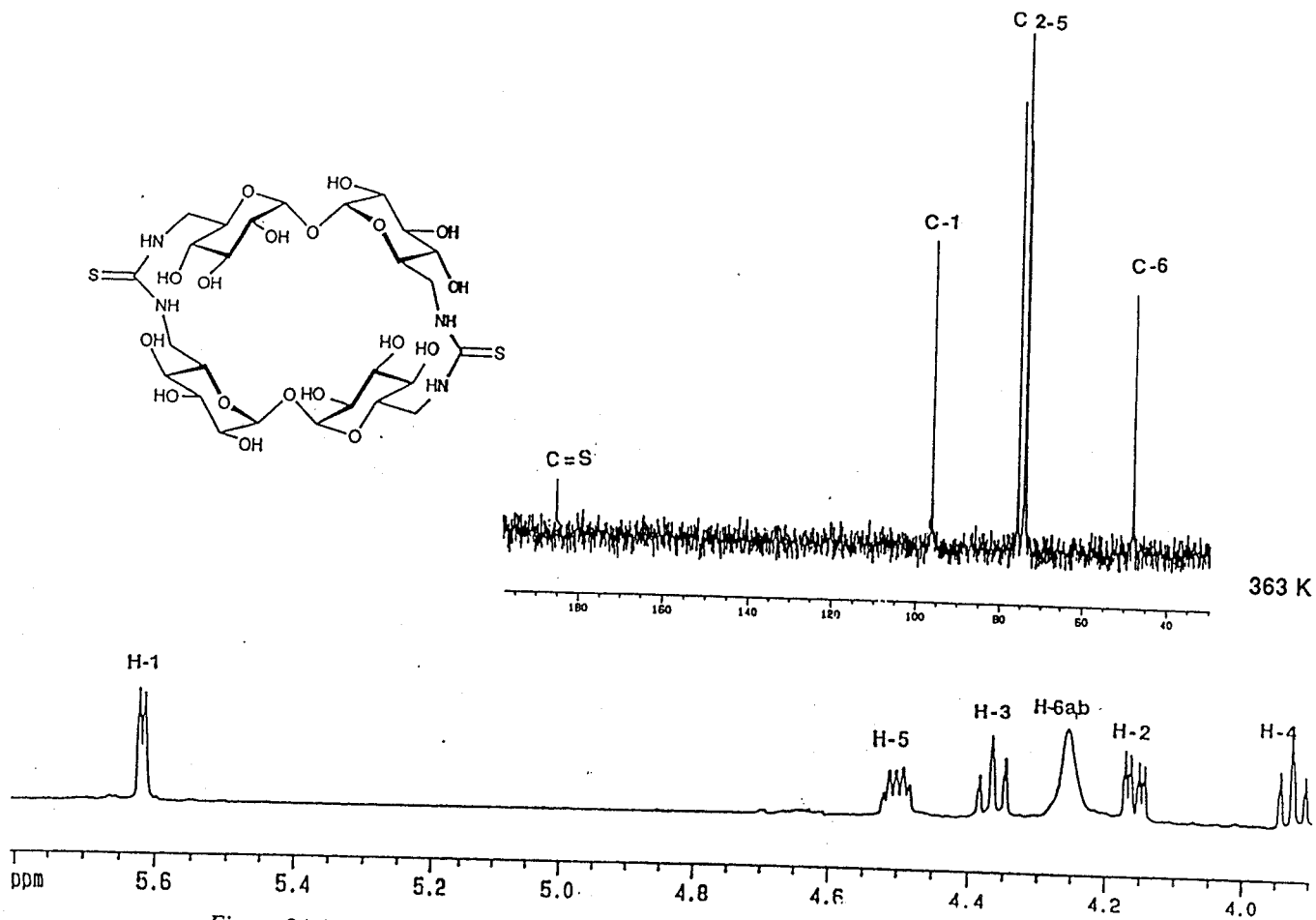


Figura 24. Espectros de ^1H (300 MHz D_2O , 80 °C) y ^{13}C (125.7 MHz D_2O , 80 °C) de 58.

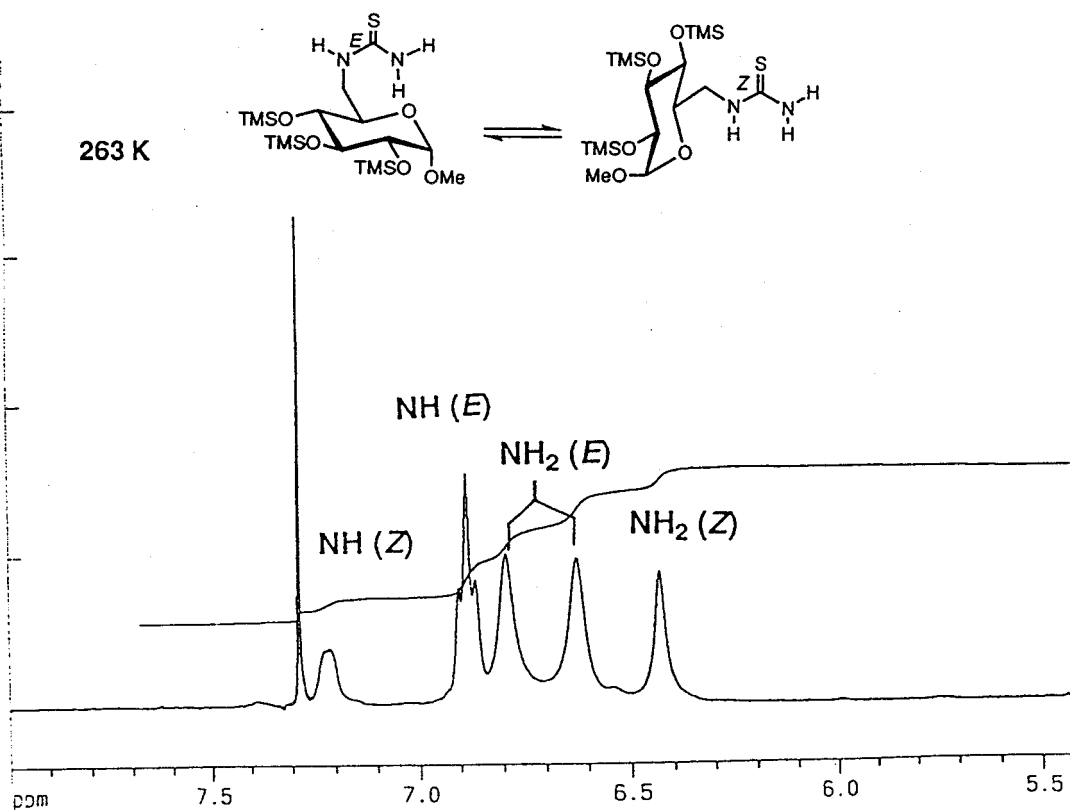
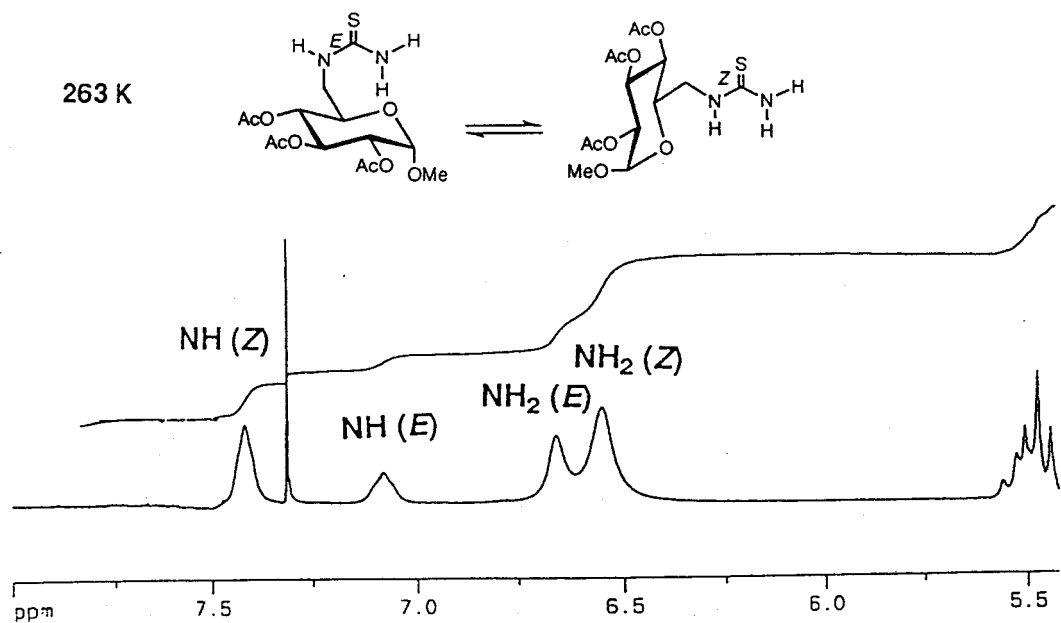


Figura 25. Espectros de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, -10 °C) de 59 y 60.

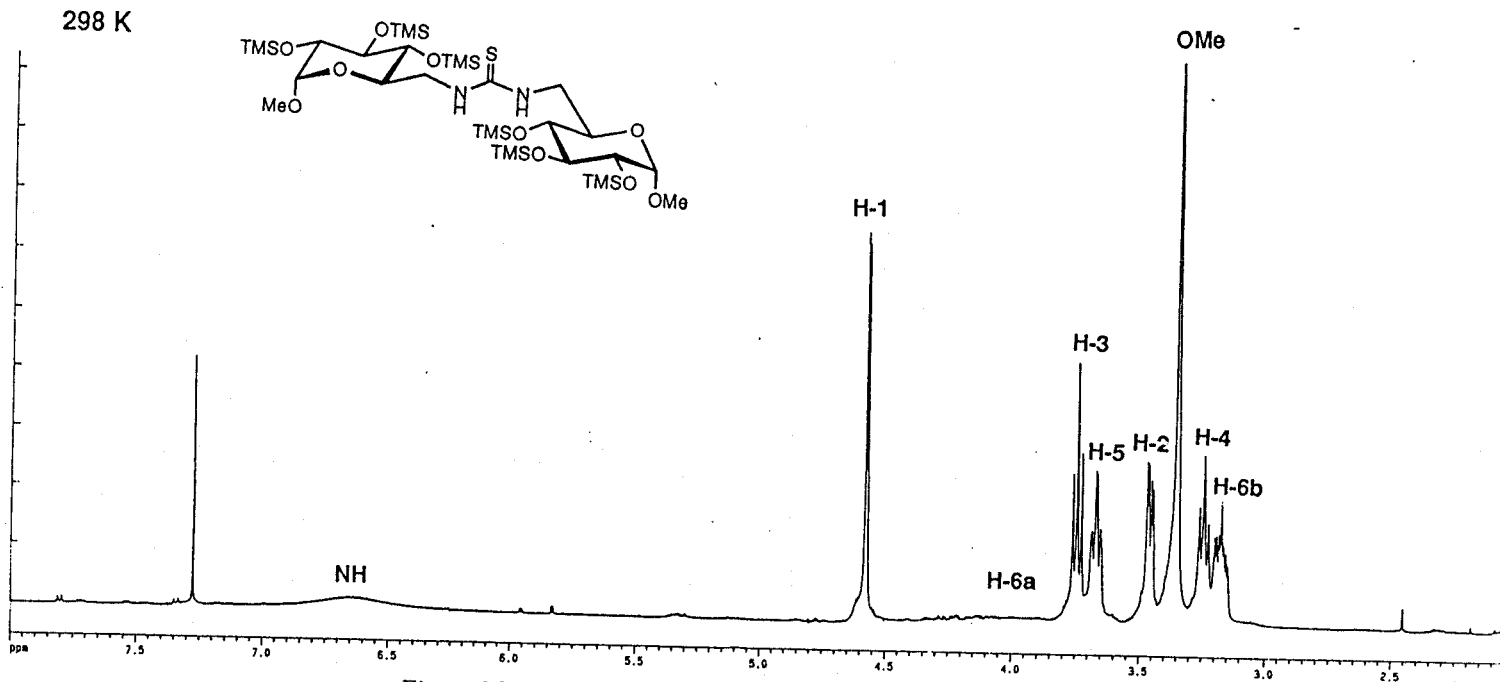


Figura 26. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 66.

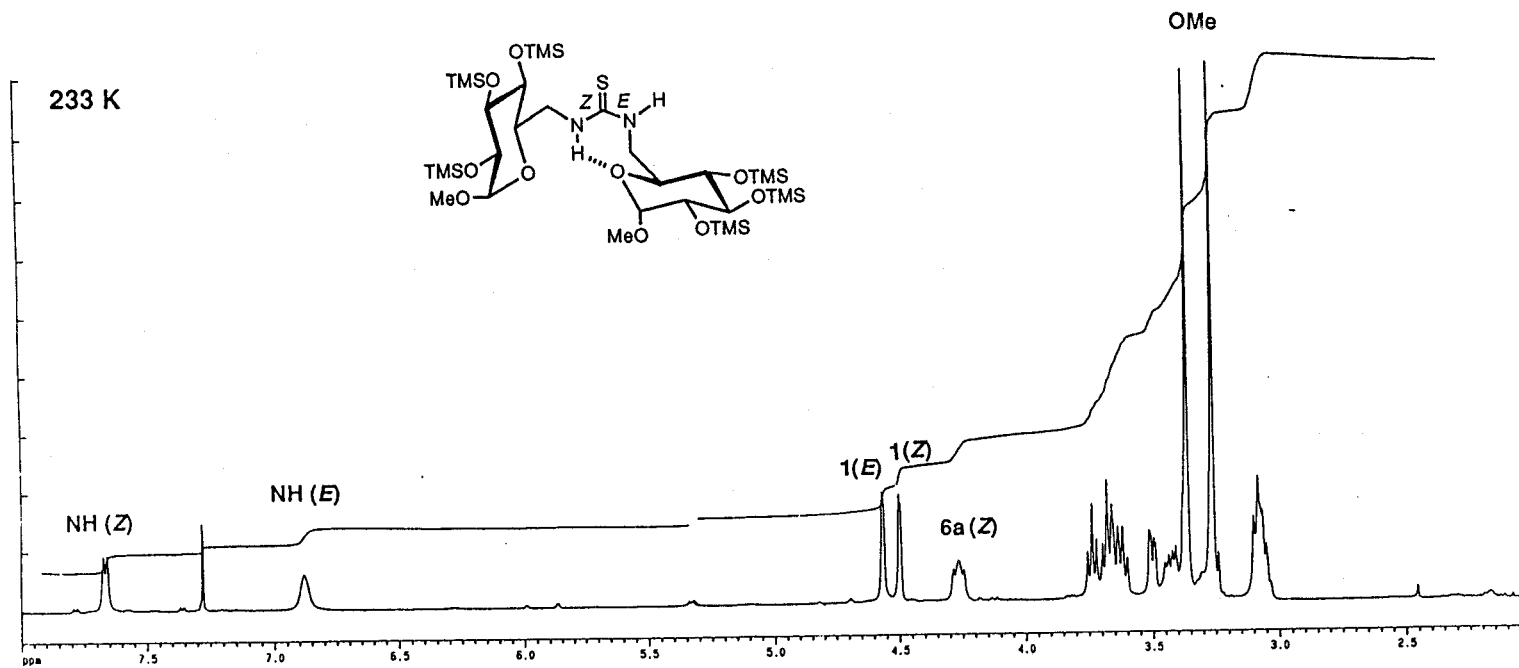


Figura 27. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , -40°C) de 66.

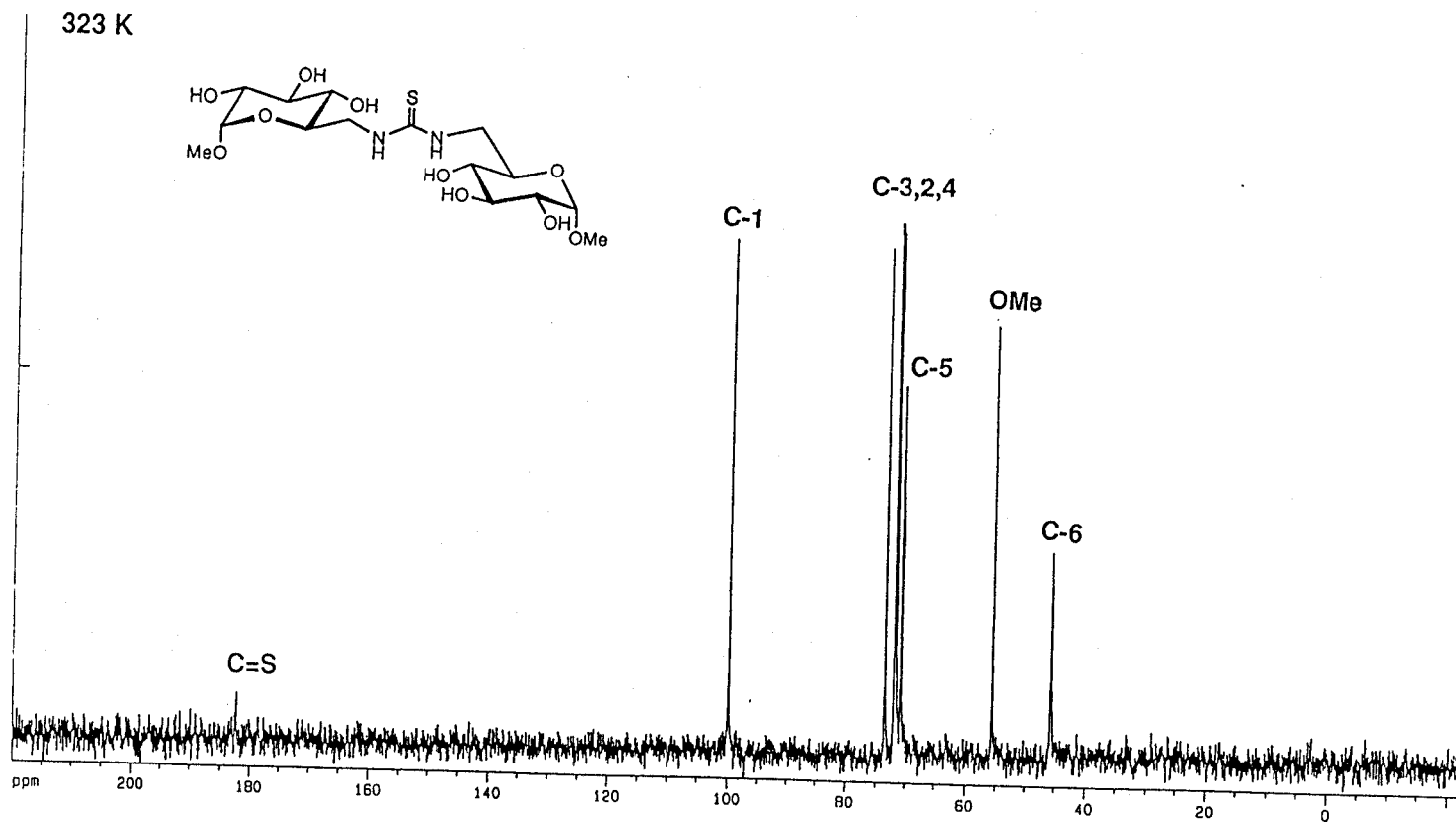


Figura 28. Espectro de ^1H (500 MHz, D_2O , 50°C) de 67.

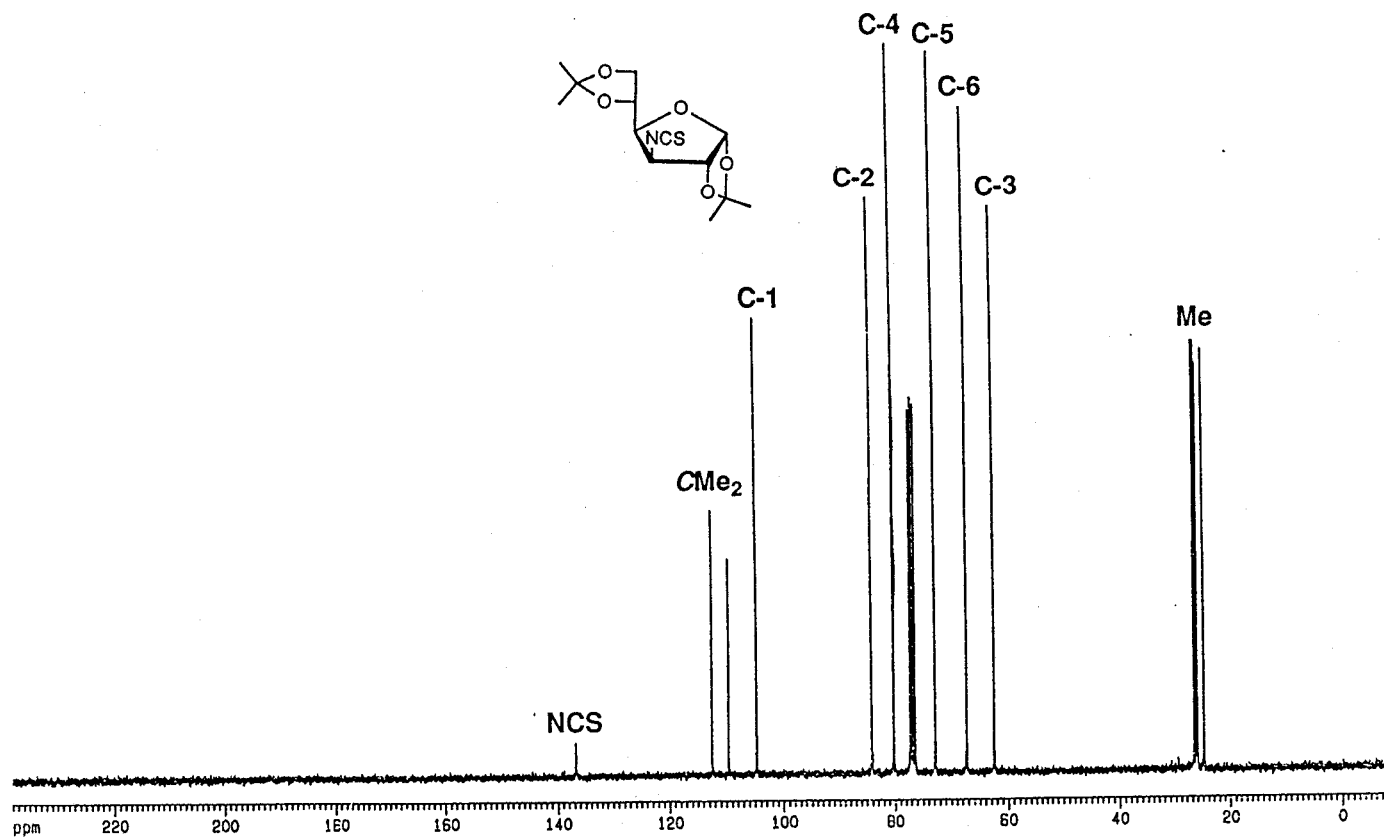


Figura 29. Espectro de ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) de 68.

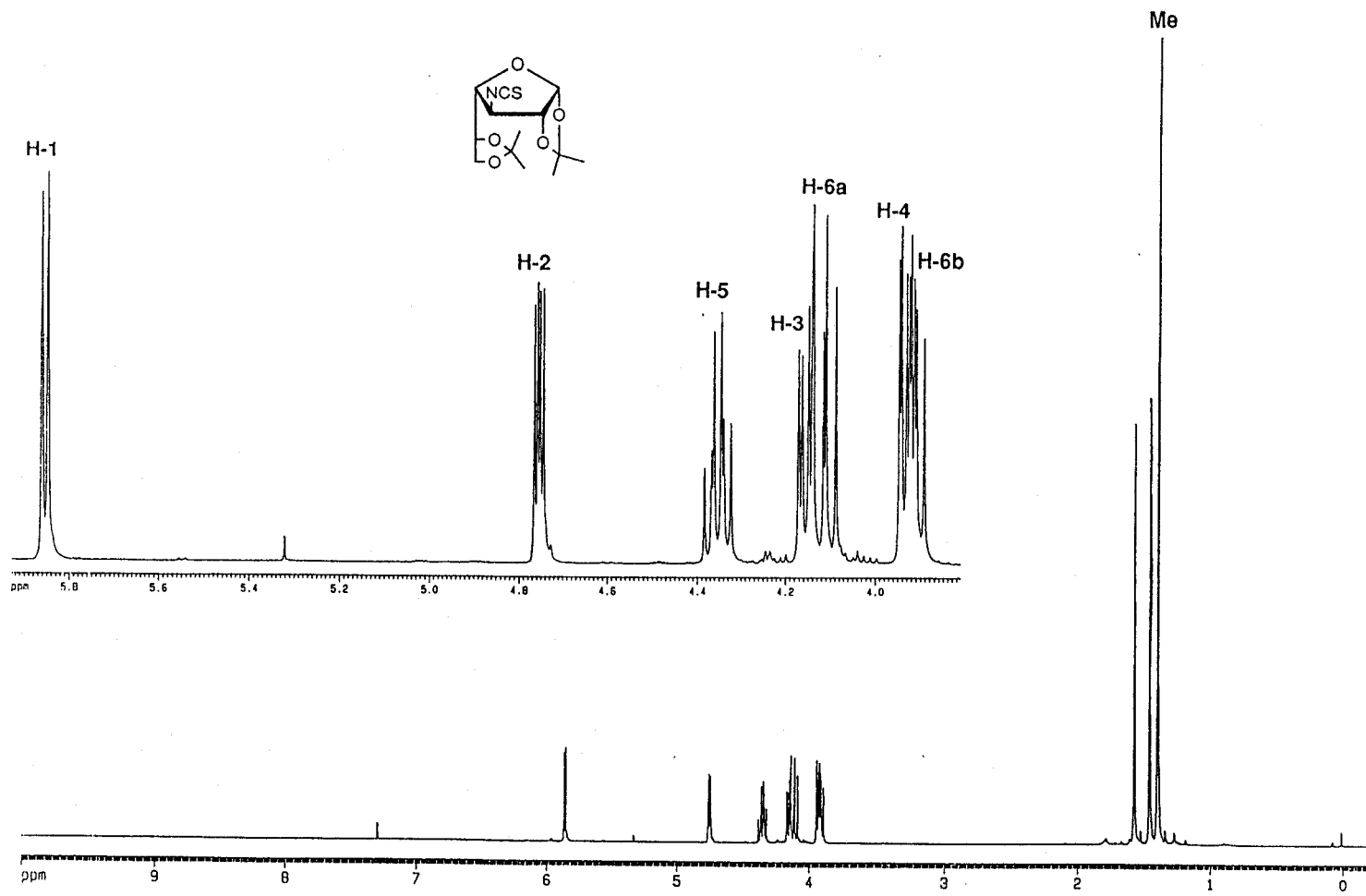


Figura 30. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de 70.

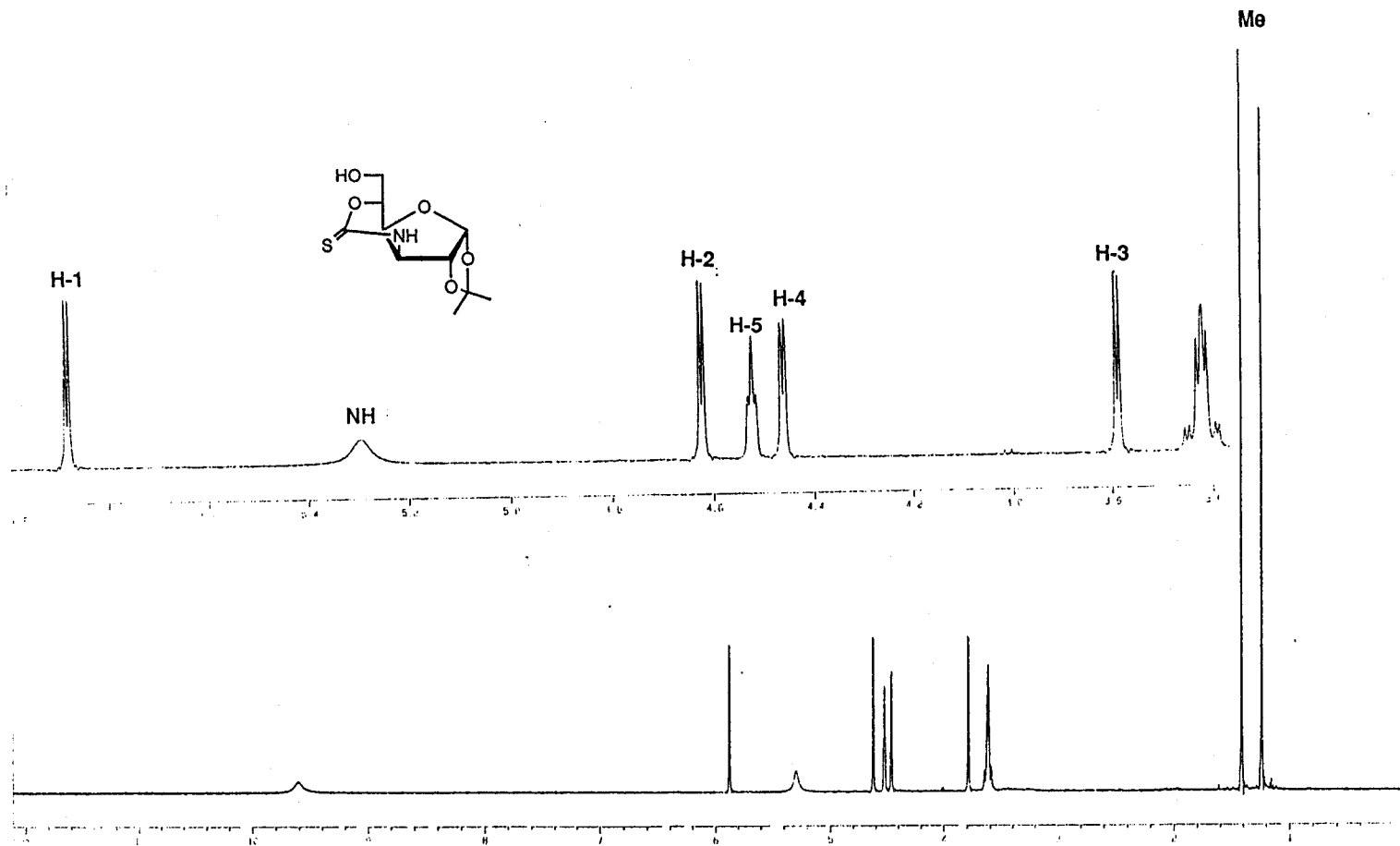


Figura 31. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 72.

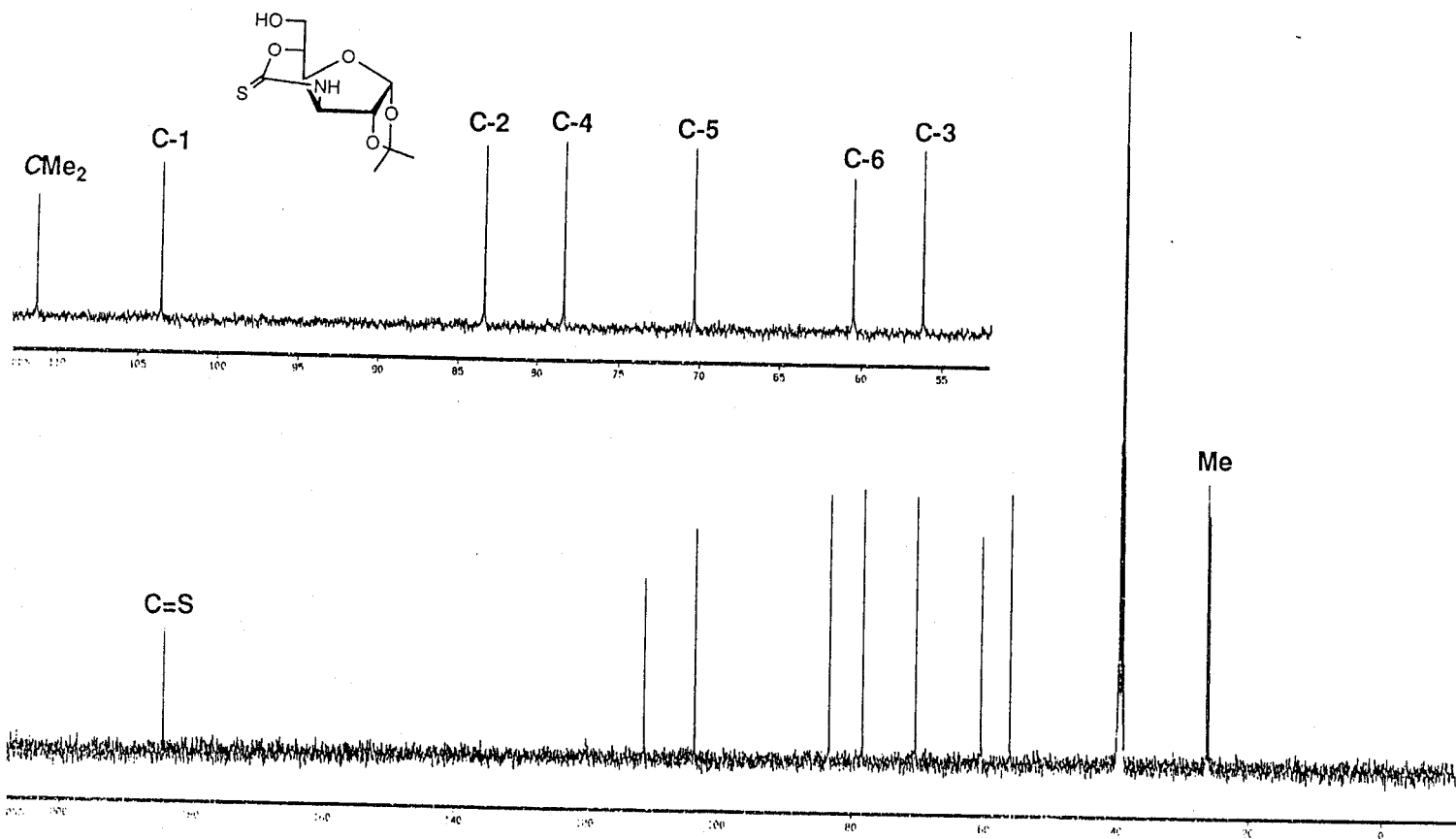


Figura 32. Espectro de ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD) de 72.

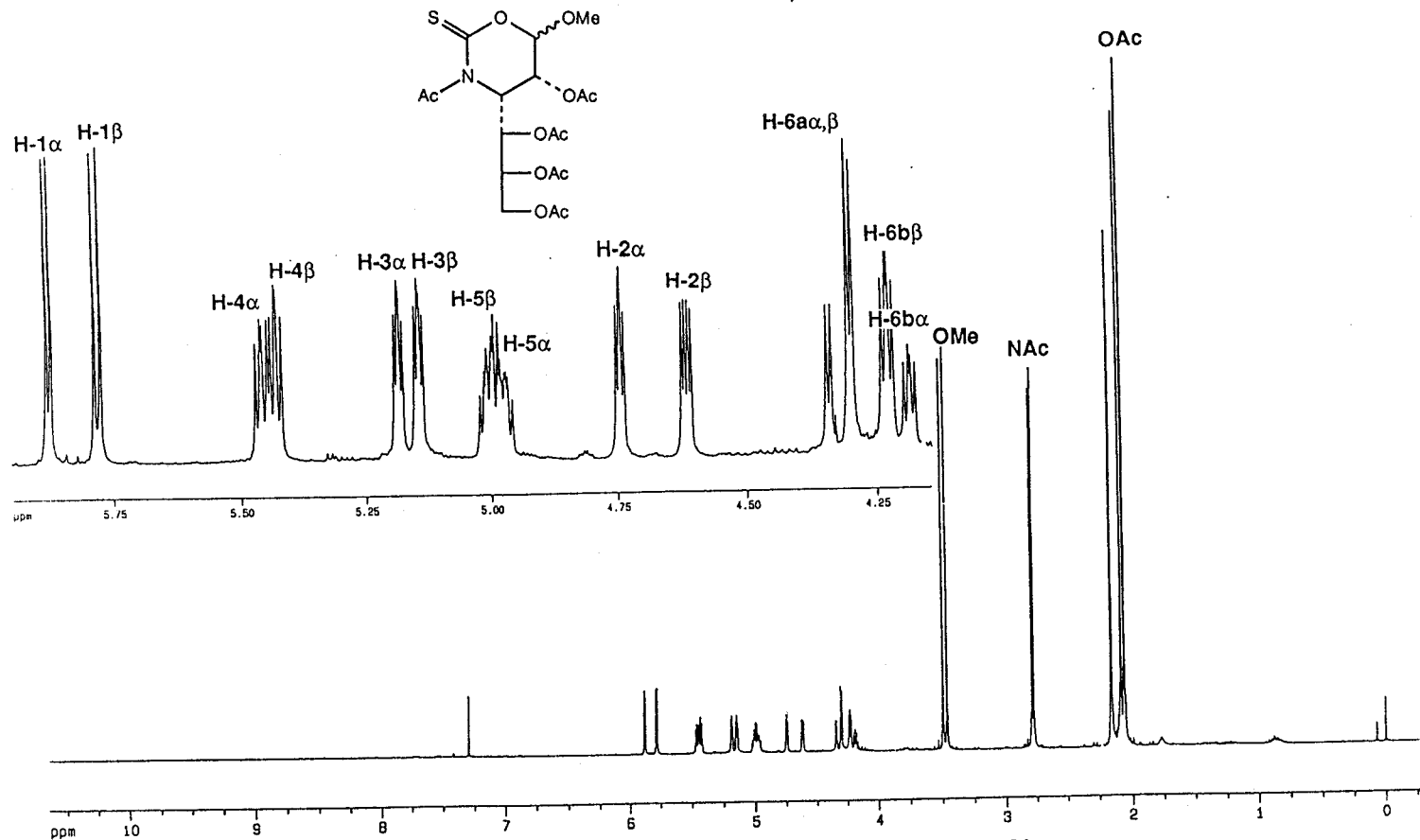


Figura 33. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de 80.

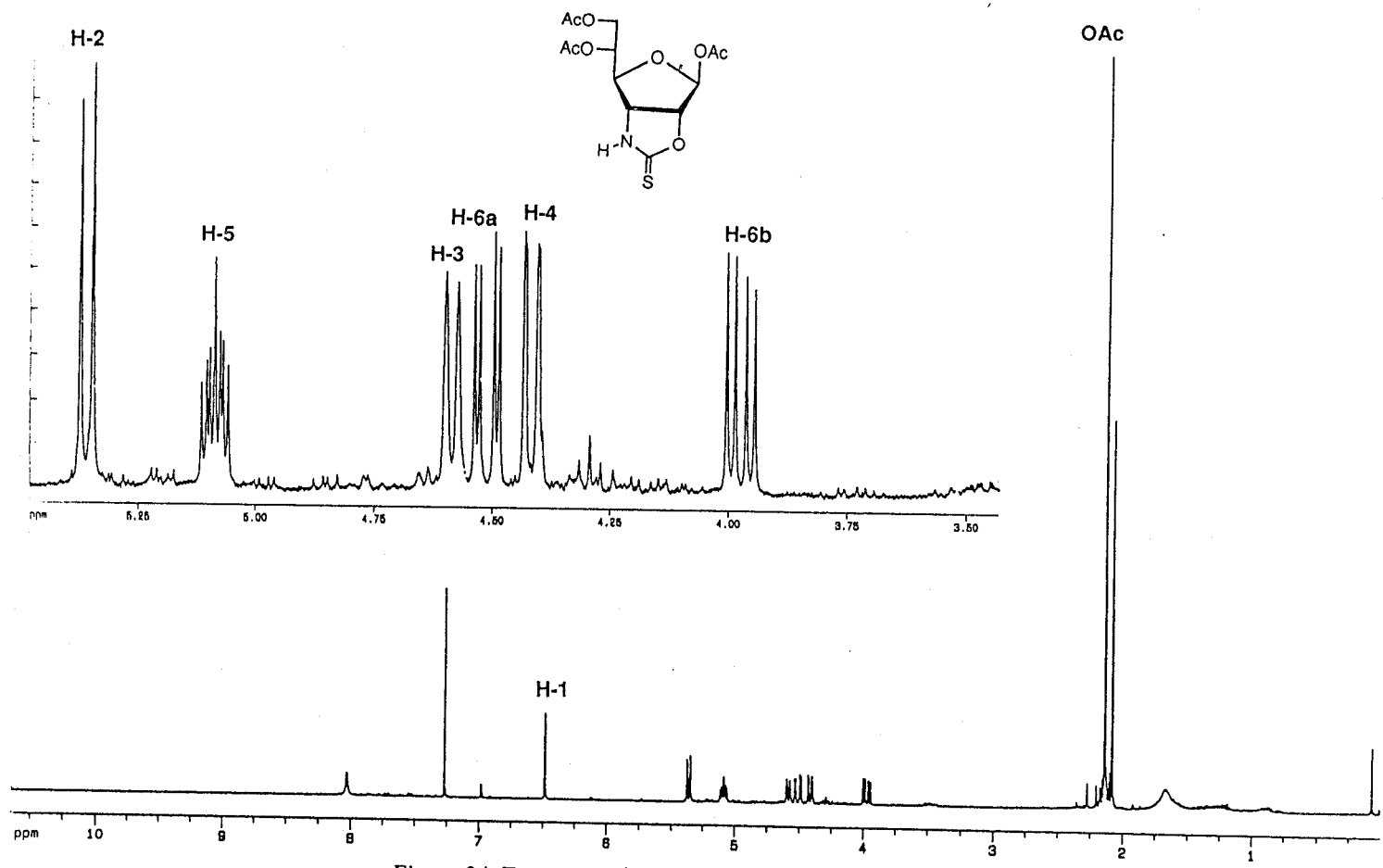


Figura 34. Espectro de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) de 84.

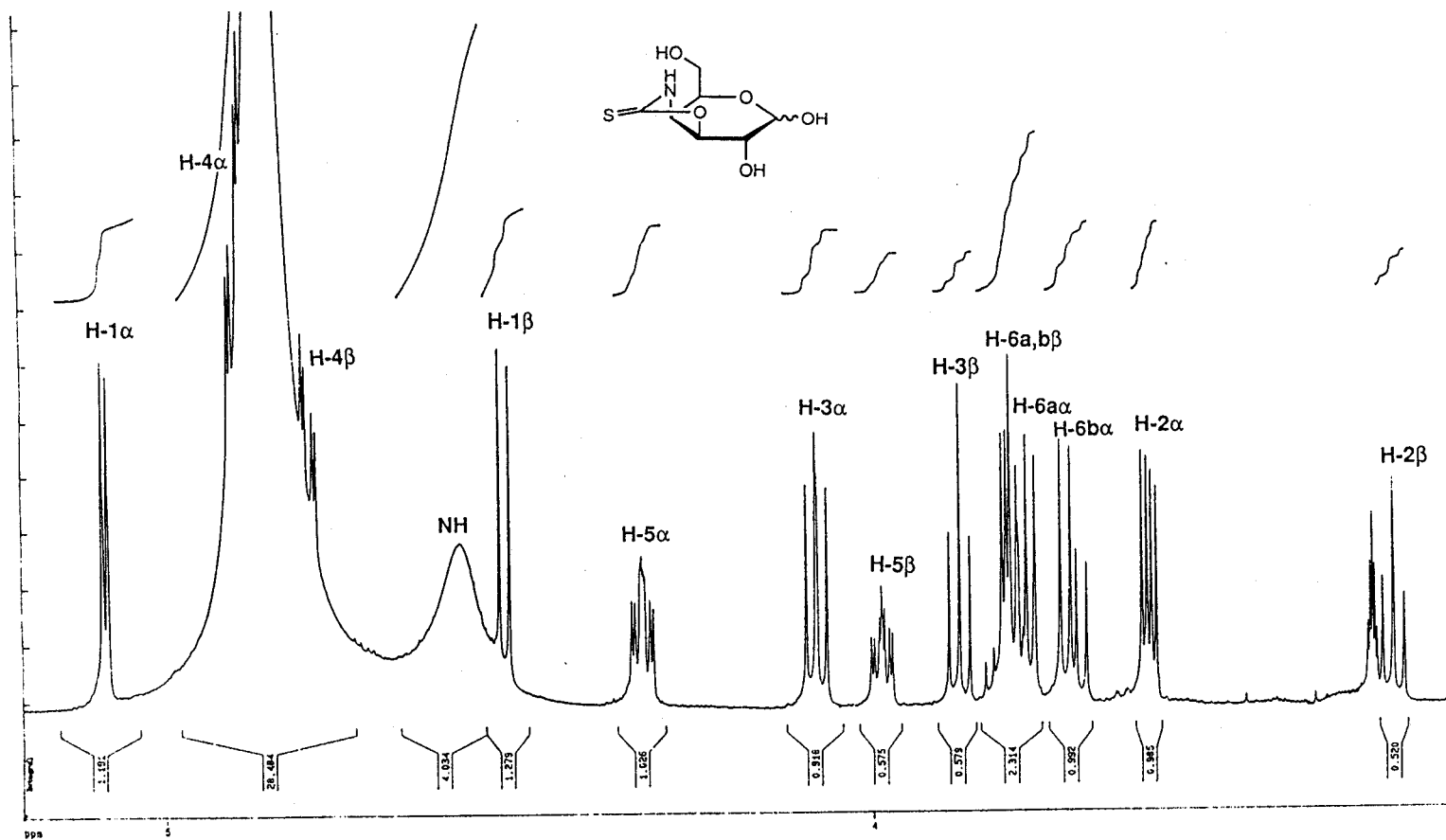


Figura 35. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) de 88.

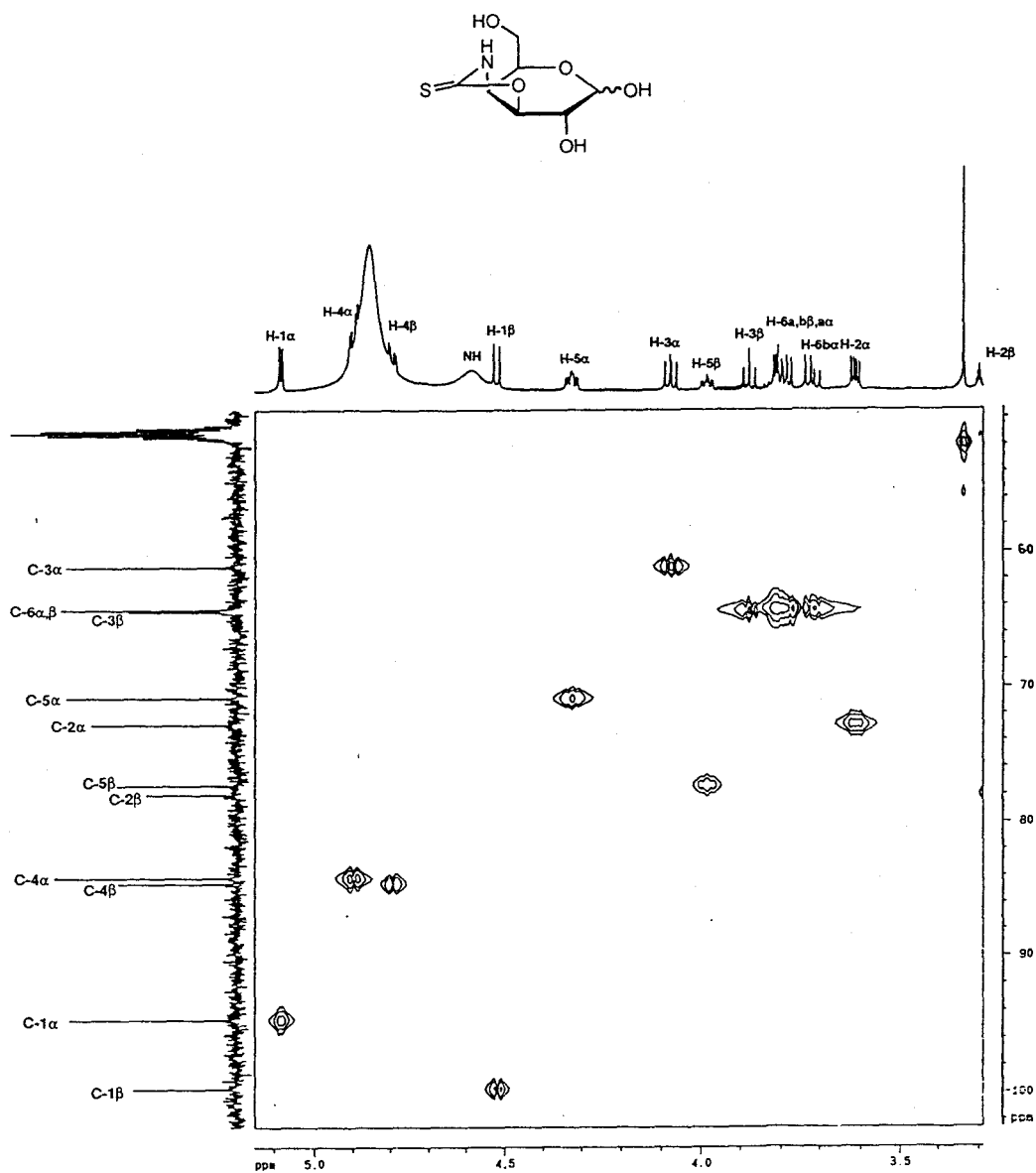


Figura 36. Espectro HETCOR (125.7 MHz, CD_3OD) de 88.

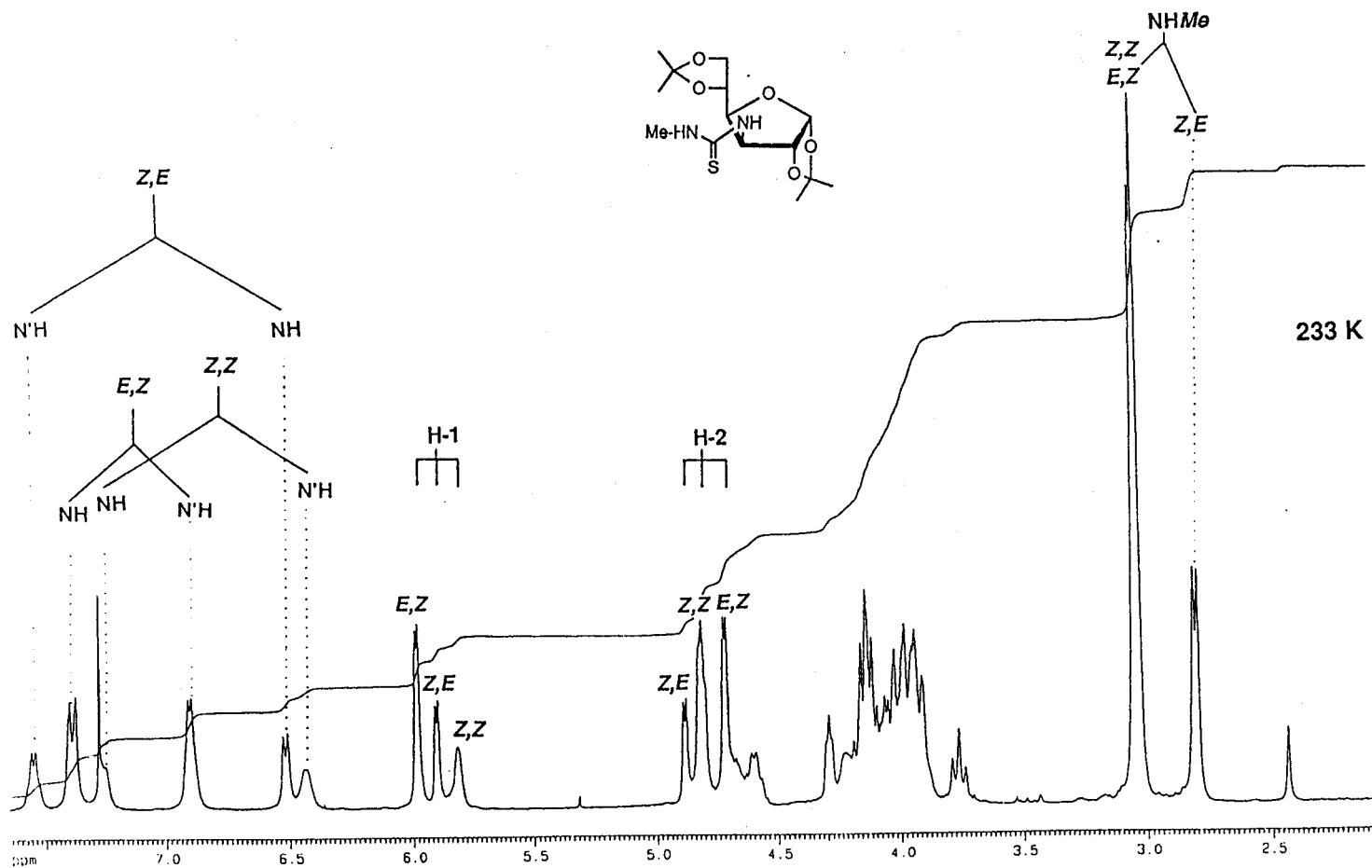


Figura 37. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , -40°C) de 93.

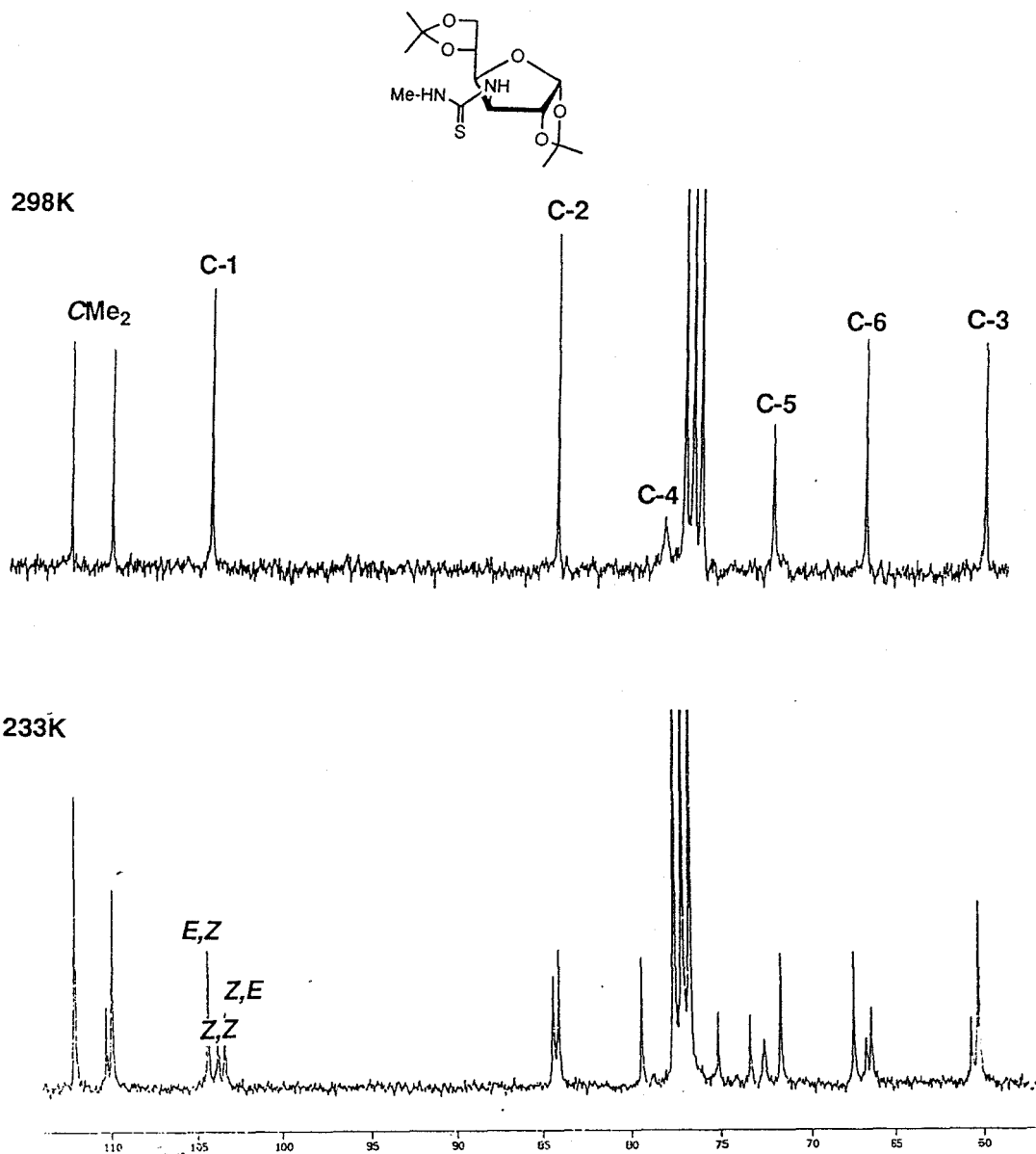


Figura 38. Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) de 93 a 25°C y -40°C .

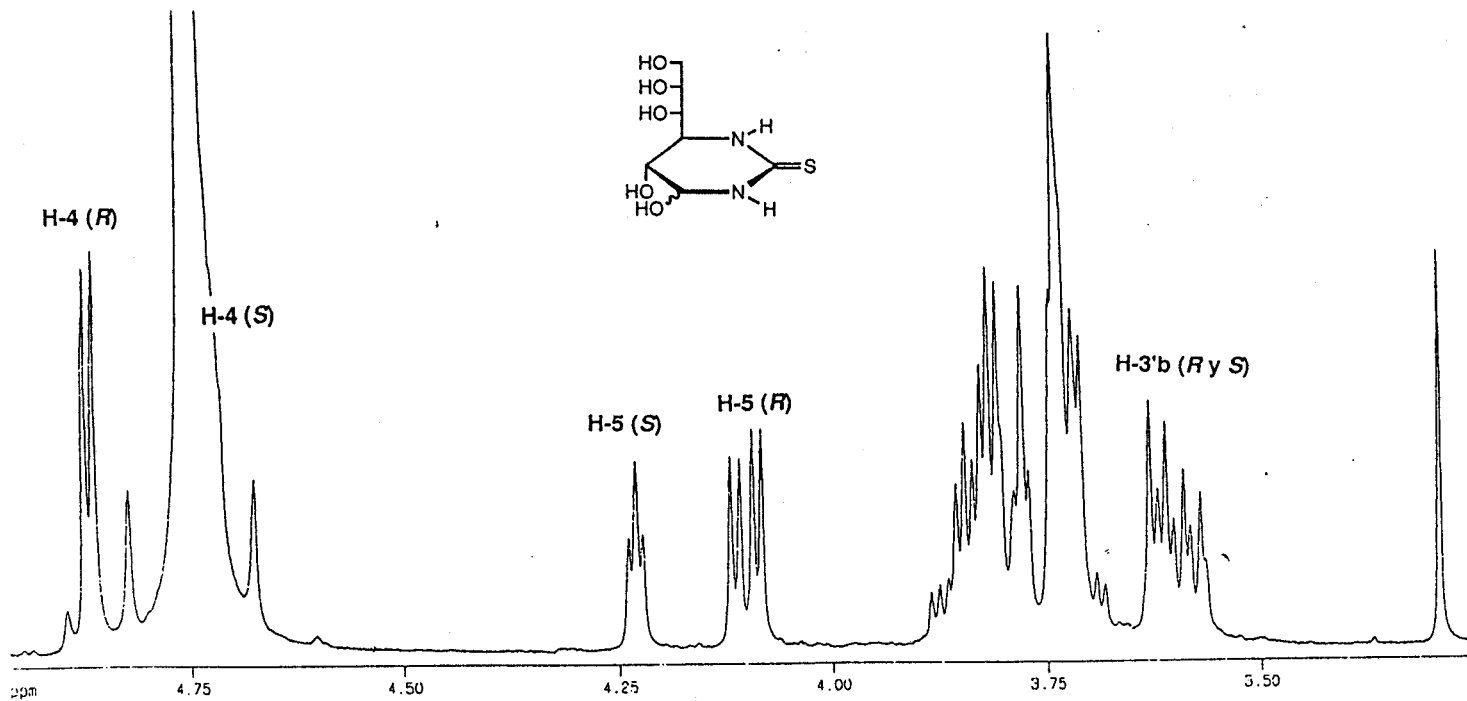


Figura 39. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, D_2O) de 98.

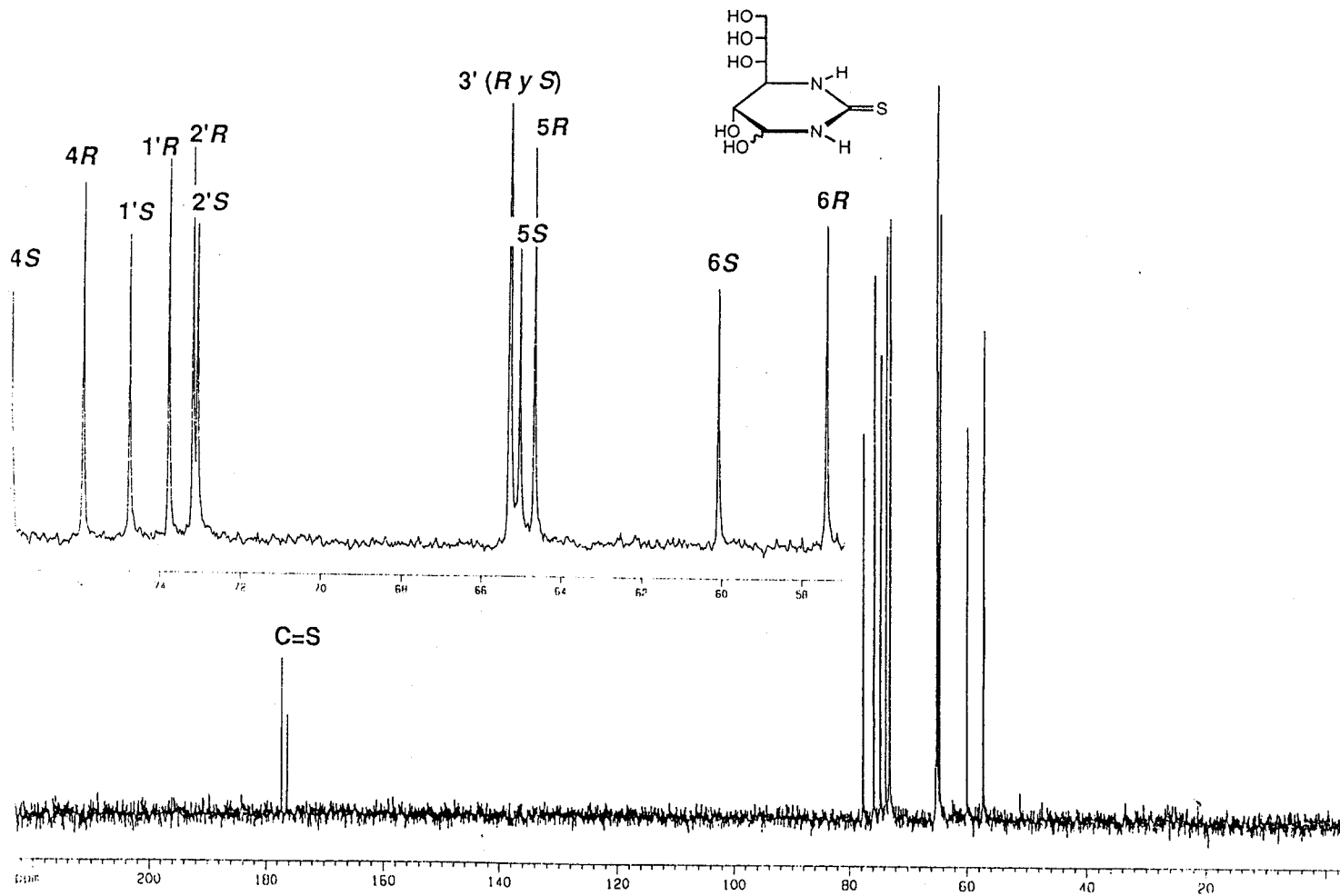


Figura 40. Espectro de ^{13}C RMN (75.5 MHz, D_2O) de 98.

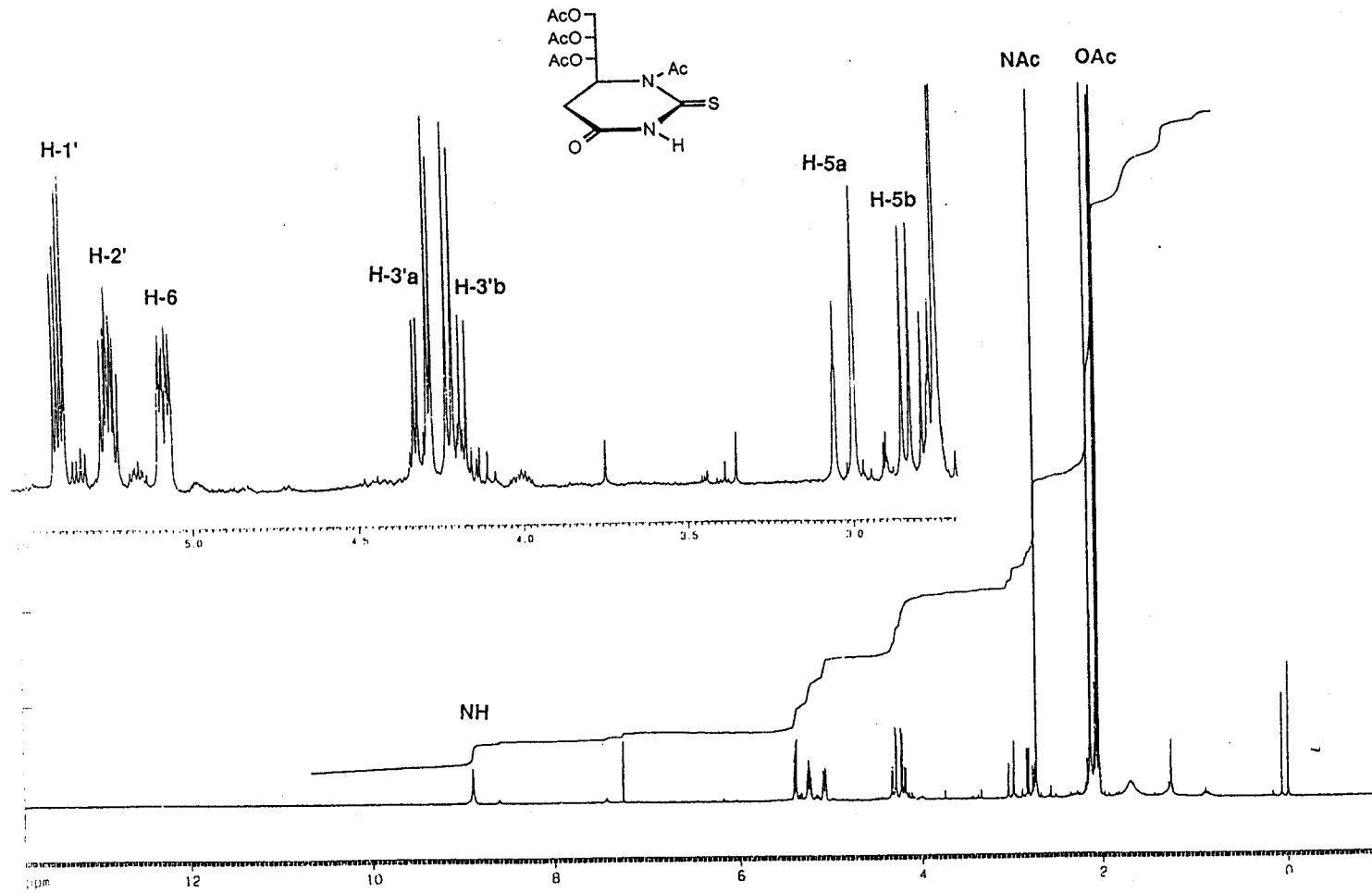


Figura 41. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de 99.

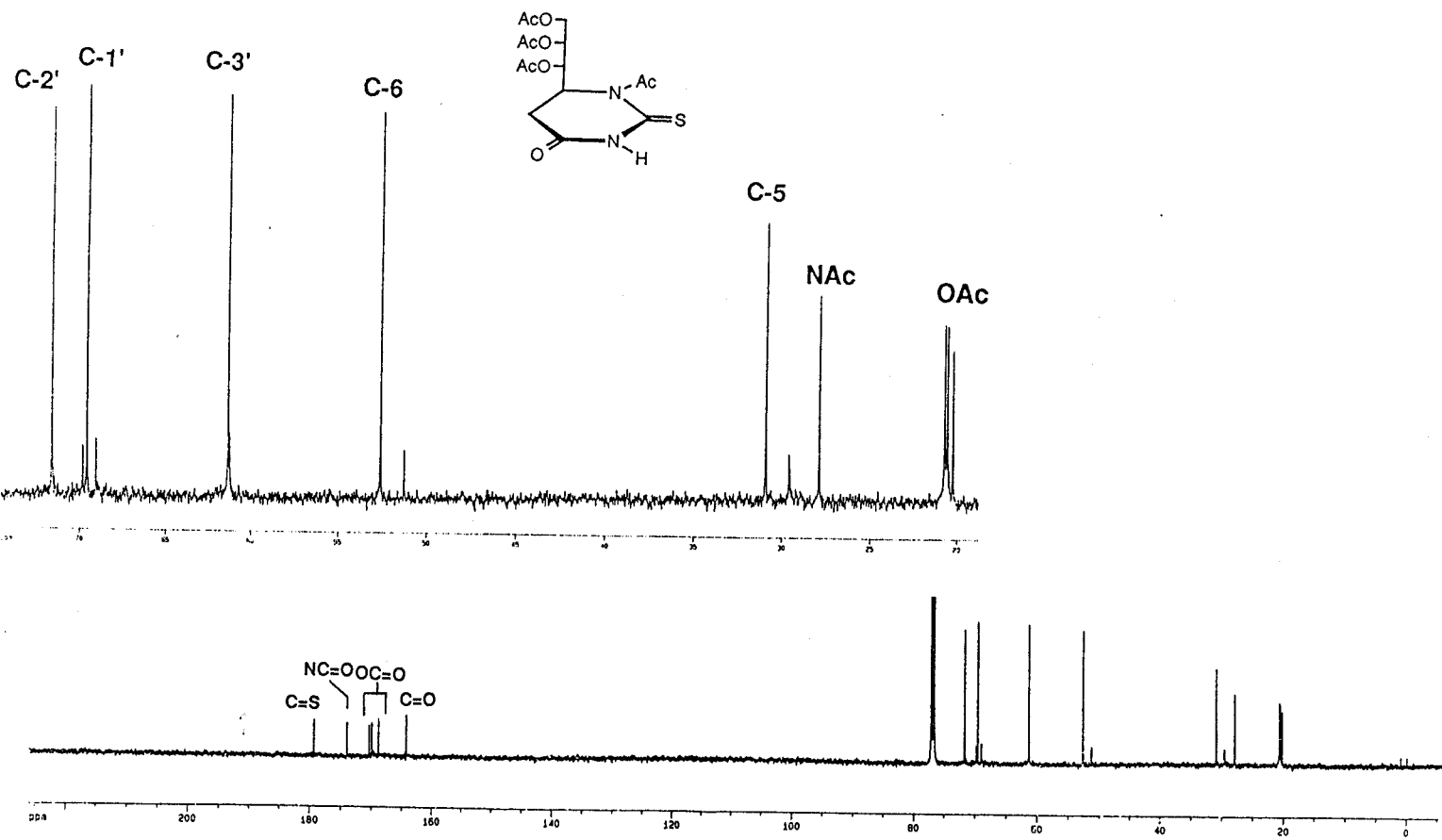


Figura 42. Espectro de ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃) de 99.

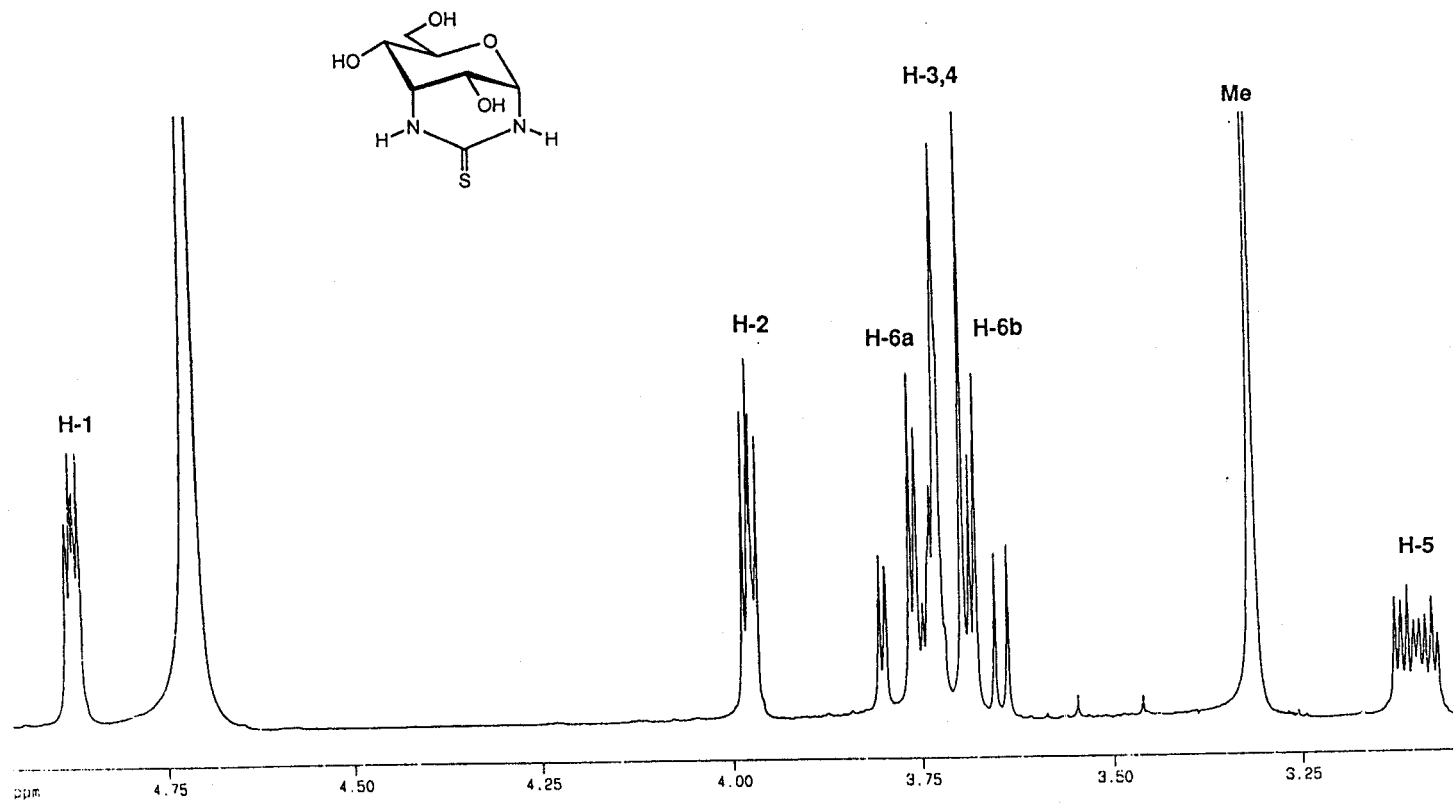


Figura 43. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, D_2O) de 103.

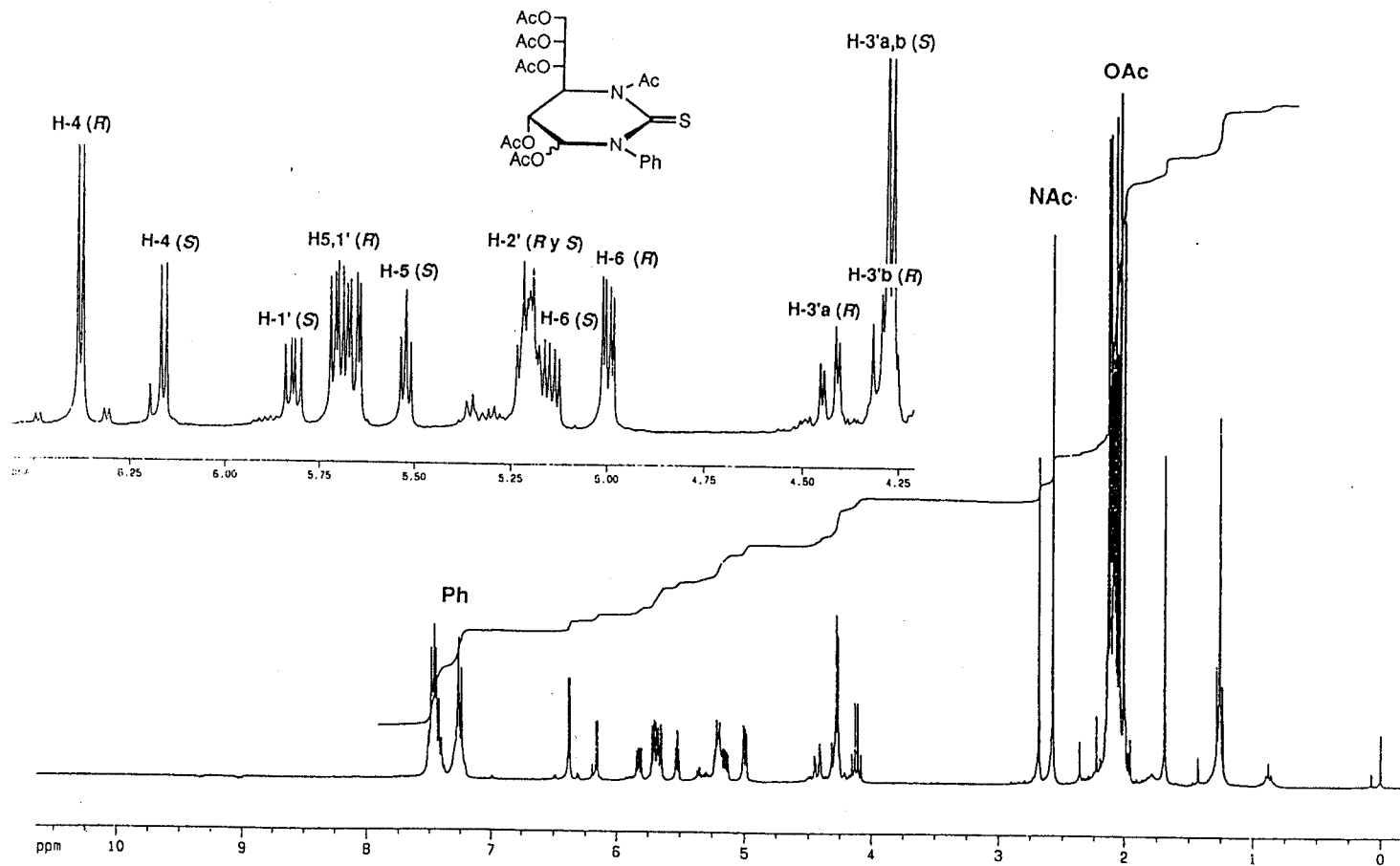


Figura 44. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) de 108.

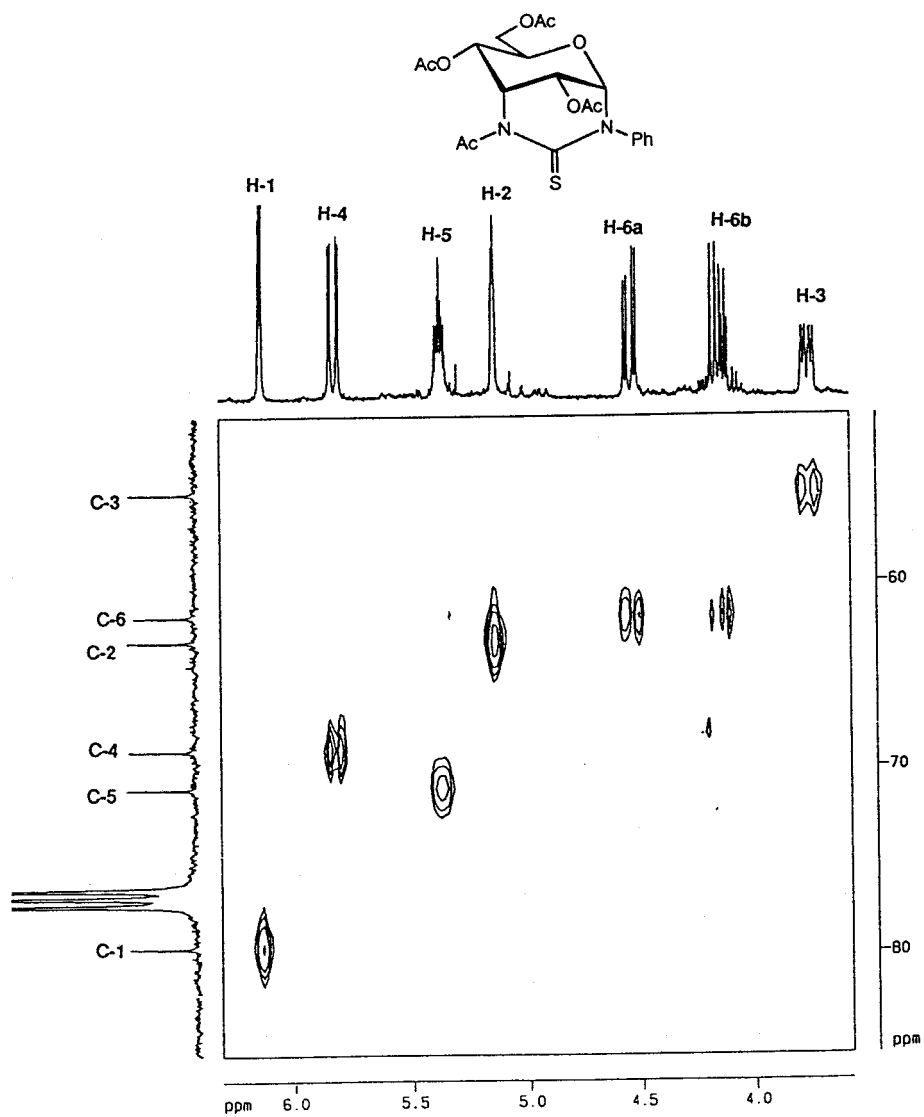


Figura 45. Espectro HETCOR (75.5 MHz, CDCl_3) de 109.

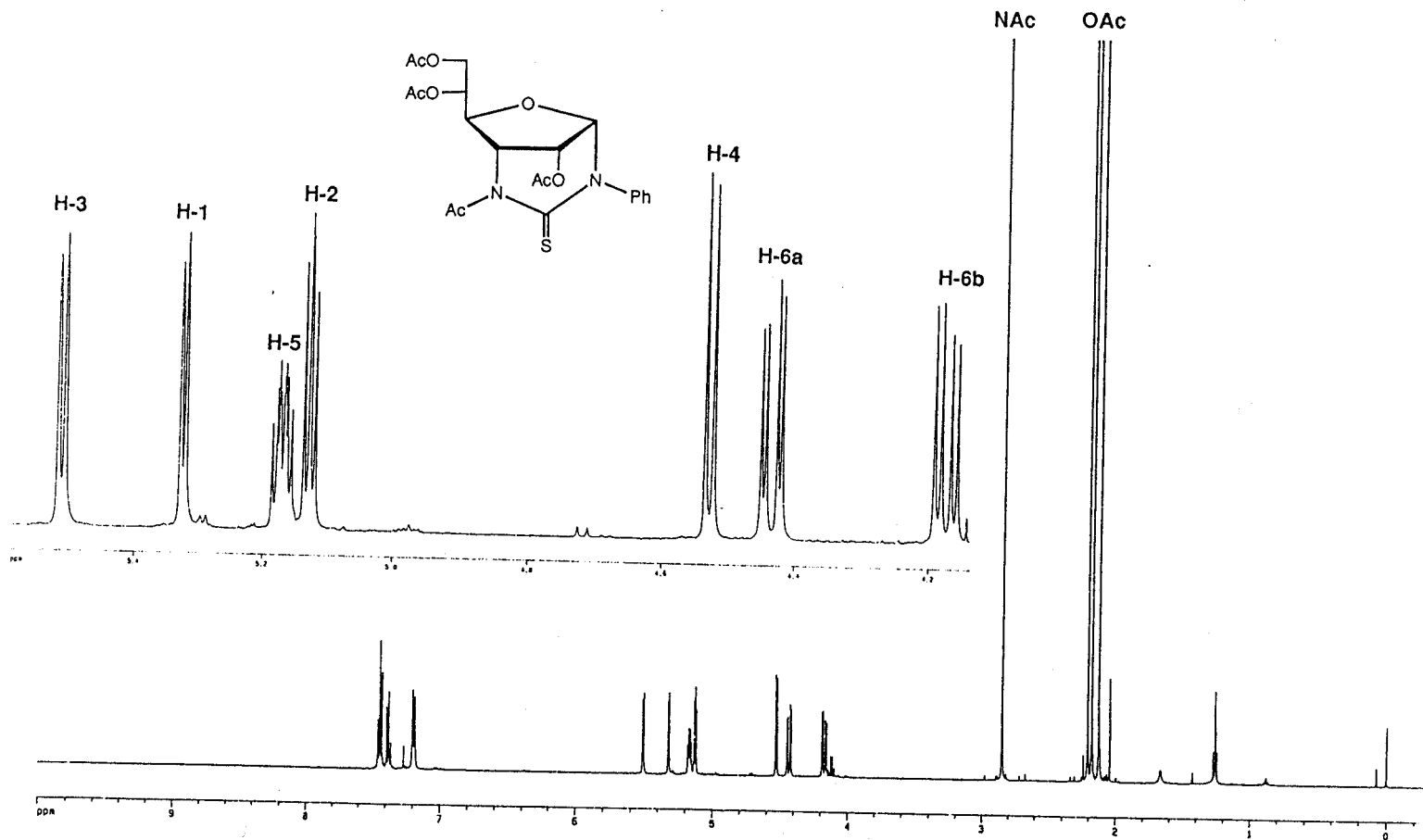
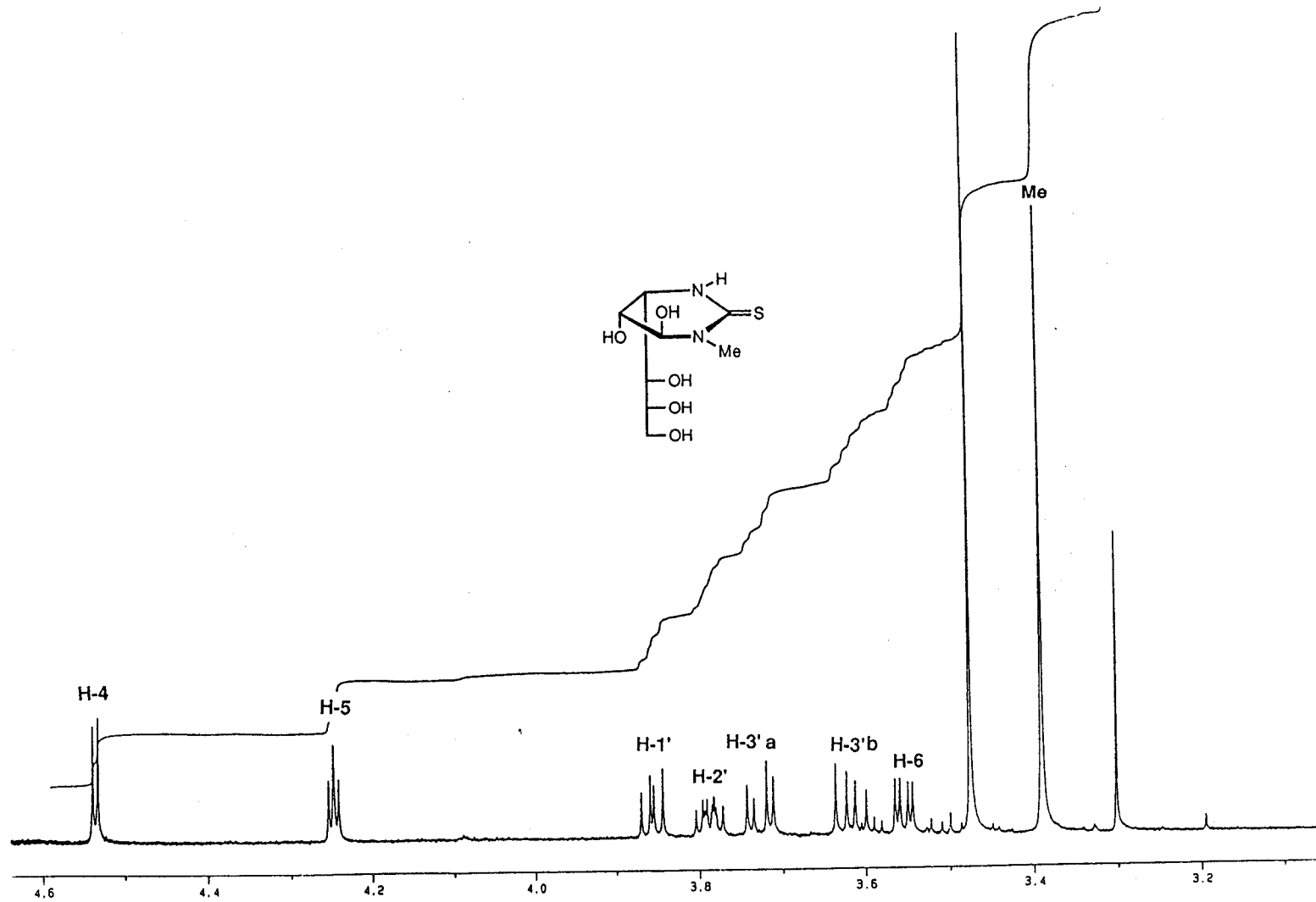


Figura 46. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 111.



Figuras

Figura 47. Espectro de ^1H RMN (300 MHz, D_2O) de 118.

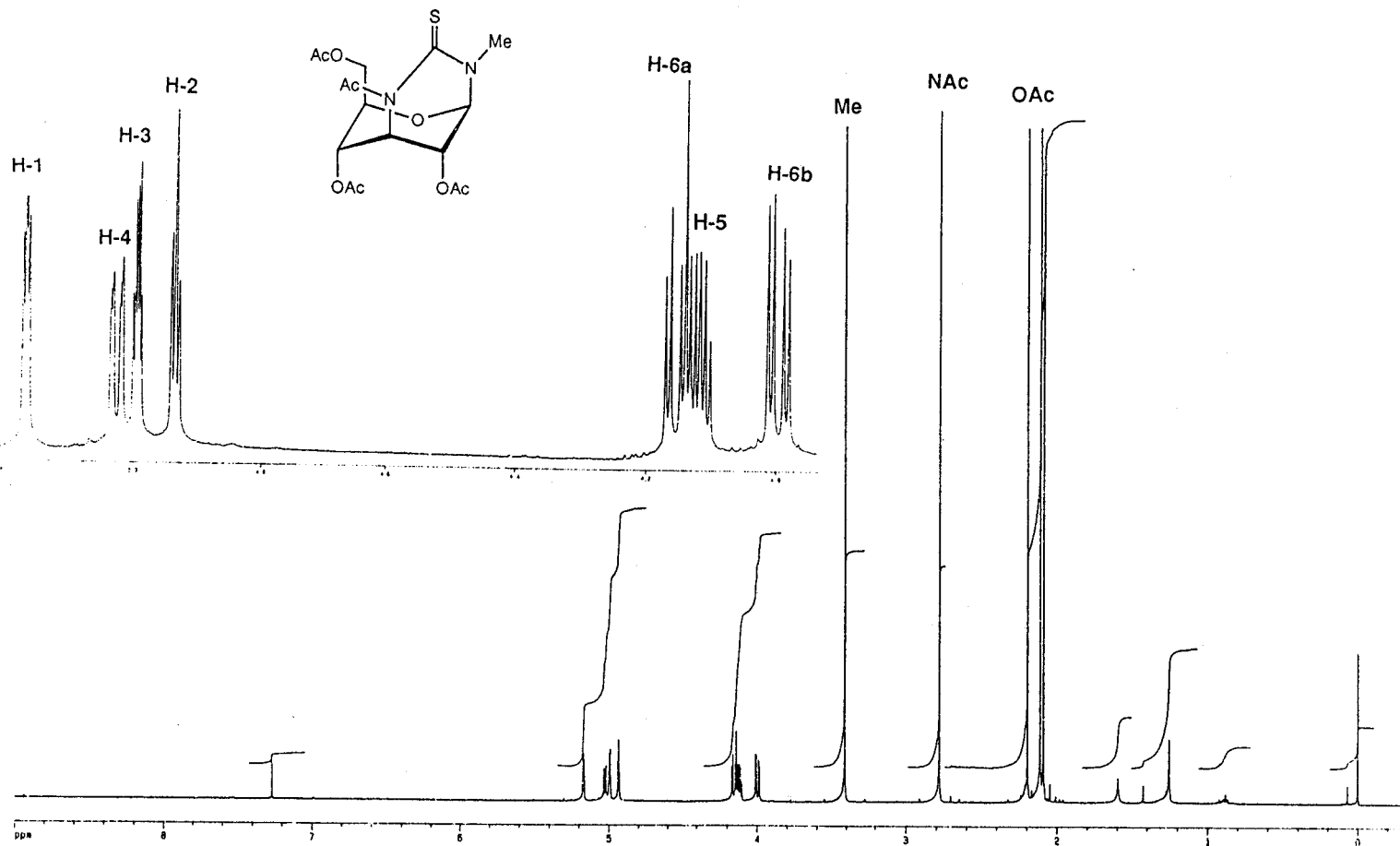


Figura 48. Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) de 124.

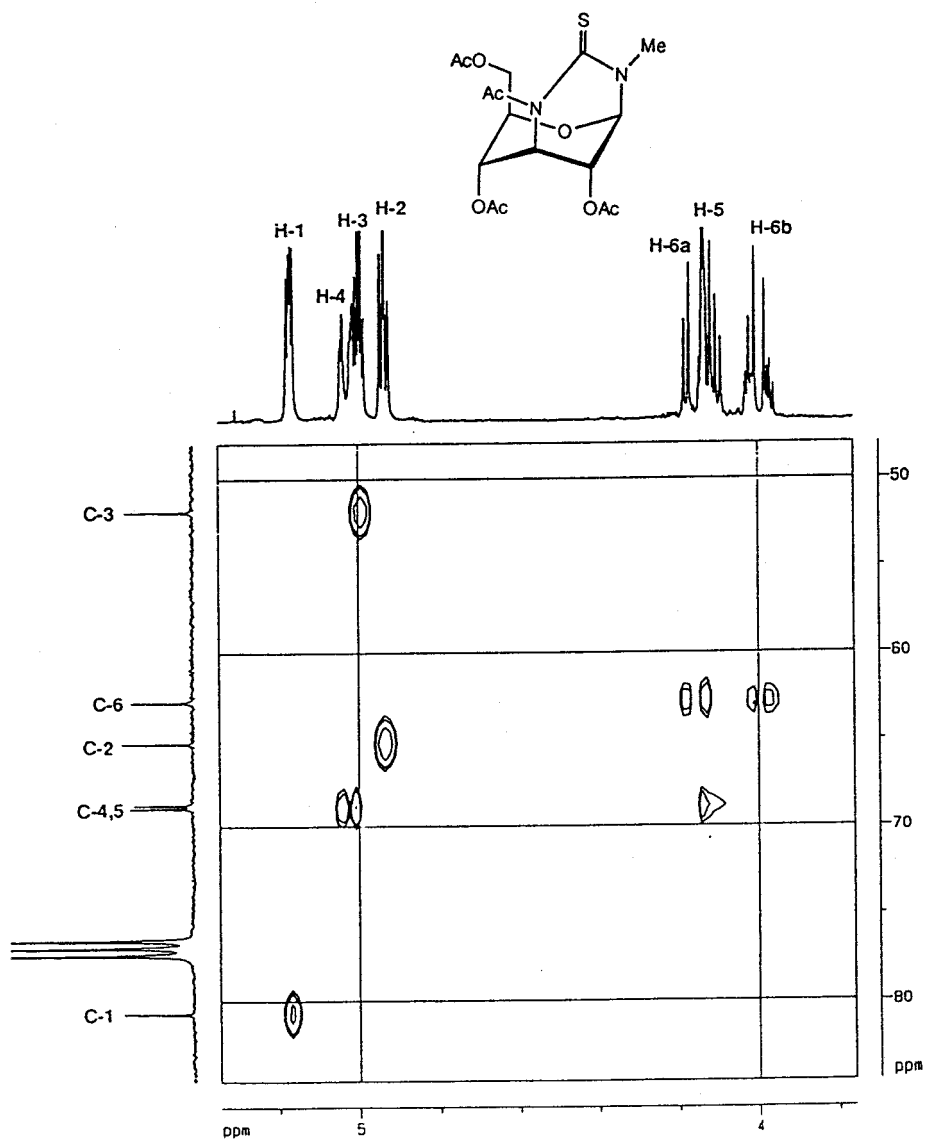


Figura 49. Espectro HETCOR (75.5 MHz, CDCl₃) de 124.

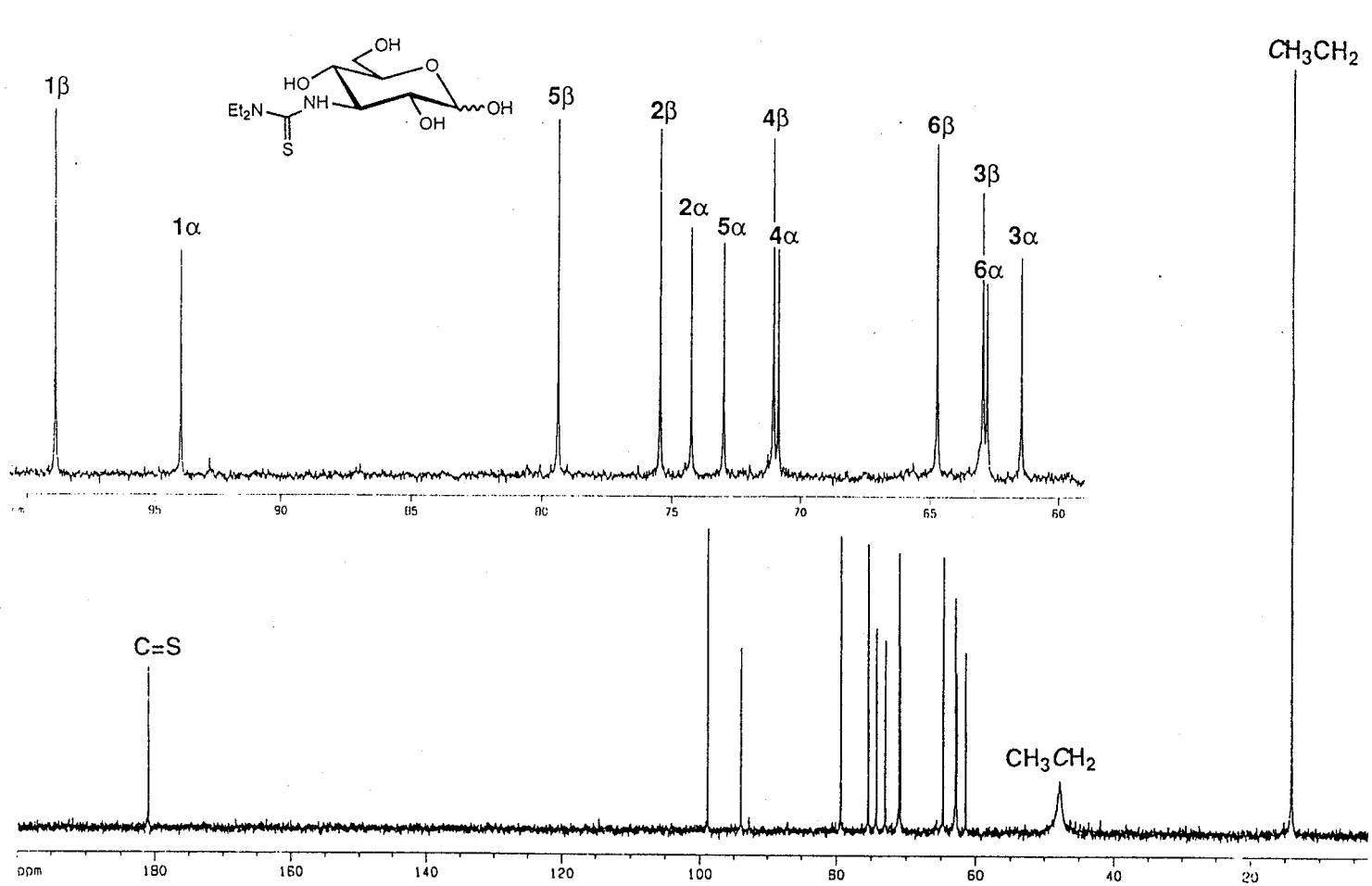


Figura 50. Espectro de ^{13}C RMN (75.5 MHz, D_2O) de 132.

VI. CONCLUSIONES

VI. Conclusiones.

PRIMERA:

Los resultados recogidos en esta Tesis confirman que los aminoazúcares son excelentes precursores de oxazolidina-2-tionas y tetrahydro-1,3-oxazina-2-tionas enantiopuras. La transformación transcurre de manera estereoselectiva y puede efectuarse bien por isotiocianación directa de aminoazúcares desprotegidos, bien generando un hidroxiiisotiocianato a partir de un derivado *O*-protegido. La estructura del heterociclo resultante depende de la configuración y de la conformación del azúcar de partida y responde a las siguientes pautas:

(a) En general, los azúcares que contienen la agrupación de β - y γ -aminoalcohol dan lugar a β - y γ -hidroxiiisotiocianatos de azúcares, que experimentan ciclación espontánea o inducida por bases para dar los correspondientes tiocarbamatos cíclicos de seis vértices (tetrahydrooxazinas) o de cinco vértices (tetrahydrooxazolidinas).

(b) La formación de heterociclos de cinco miembros está favorecida frente a la formación de anillos de seis miembros.

(c) La formación de sistemas bicíclicos condesados constituidos por dos anillos de cinco vértices *cis*-fusionados está favorecida frente a sistemas cinco vértices-seis vértices. No se observa en ningún caso la formación de sistemas de este tipo *trans*-fusionados.

SEGUNDA:

La isotiocianación de 6-amino-6-desoxialdopiranósidos conduce a los correspondientes polihidroxiiisotiocianatos estables en ausencia de base, lo que permite la funcionalización de oligosacáridos no reductores como la α, α' -trehalosa, la sacarosa y las ciclodextrinas.

TERCERA:

La reacción de la 6,6'-diamino-6,6'-didesoxi- α, α' -trehalosa o de sus derivados *O*-protegidos con los isotiocianatos homólogos *O*-protegidos proporciona derivados macrocíclicos con excelentes rendimientos. Las propiedades conformacionales de estos receptores están gobernadas fundamentalmente por las características estructurales del grupo tiourea, en particular:

(a) La existencia de procesos de giro impedido alrededor de las uniones NH—C(=S)

(b) La facilidad de formación de puentes de hidrógeno del grupo tiourea actuando el NH como donador.

Los resultados indican que la configuración *E* en los enlaces AzúcarNH—C(=S) se corresponde con la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares con geometría C_7 del tipo NH...O-5.

CUARTA:

El mayor carácter nucleofílico de los NH de tiourea en comparación con los grupos hidroxilos del azúcar permite acceder a glicomiméticos con estructura de tiourea cíclica por simple reorganización tautomérica de 3-desoxi-3-tioureidoazúcares.

Las propiedades estructurales de estas polihidroxihexahidropirimidina-2-tionas están determinadas por factores estereoelectrónicos, fundamentalmente el efecto anomérico, mientras que su reactividad frente a reacciones de glicosidación intramolecular es fuertemente dependiente de la naturaleza de los sustituyentes sobre los nitrógenos y de la stereoquímica del azúcar de partida.

Así, sustituyentes alquílicos sobre el nitrógeno unido al carbono hemiacetalico aceleran la formación de tioureas bicíclicas al estabilizar, por efecto +I, la formación del carbocatión intermedio. La glicosidación es también más rápida en derivados de la D-alosa que en epímeros de configuración *D-gluco* al existir en los primeros una disposición 1,3-diaxial entre los enlaces C-1—N y C-3—N en la disposición más estable ${}^4C_1(D)$ del anillo de piranosa.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach*, Pergamon Press, Oxford, 1983.
2. R. S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, 1995.
3. H. -U. Blaser, *Chem. Rev.*, **92** (1992) 935-952.
4. H. Kunz y K. Rück, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32** (1993) 336-358.
5. J. -M. Lehn, *Science*, **260** (1993) 1762-1763.
6. G. Wenz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33** (1994) 803-822.
7. R. J. Clarke, J. H. Coates y S. F. Lincoln, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **46** (1988) 205-249.
8. D. Duchêne, Ed., *Cyclodextrins and Their Industrial Uses*, Editions de Santé, París, 1987.
9. D. Duchêne, Ed., *New Trends in Cyclodextrin Chemistry*, Editions de Santé, París, 1991.
10. M. L. Bender y M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer-Verlag, Berlín, 1978.
11. R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw y R. L. Bruening, *Chem. Rev.*, **95** (1995) 2529-2586.
12. M. Hiraoka, *Crown Ethers Analogous Compounds (Studies in Organic Chemistry)*, **45**, Elsevier, Amsterdam, 1992.
13. H. Lis y N. Sharon, *Ann. Rev. Biochem.*, **55** (1986) 35-67.
14. F. A. Quiocho, *Ann. Rev. Biochem.*, **55** (1986) 287-315.
15. R. U. Lemieux, *Chem Soc. Rev.*, **18**, (1989) 347-374.
16. F. A. Quiocho, *Pure Appl. Chem.*, **61** (1989) 1293-1306.
17. A. W. -Y. Chan y B. Gareem, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 811-814, y referencias allí citadas.
18. G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **48** (1990) 319-384.
19. J. M. García Fernández y C. Ortiz Mellet, *Sulfur Rep.*, (1996), en prensa.
20. M. Ramjeesingh y A. Kahlenberg, *Can. J. Chem.*, **55** (1977) 3717-3720.

21. J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet y J. Fuentes, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1992) 3931-3934.
22. J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet y J. Fuentes, *J. Org. Chem.*, **58** (1993) 5192-5199.
23. A. Kjaer, en *Organic Sulfur Compounds*, N. Kharasch, Eds., Pergamon Press, Oxford, 1961, Vol. 1, p. 418.
24. G. Raynaud, C. Gouret, M. J. Bouniol, M. Mazadier y G. Anton, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **11** (1976) 75-80.
25. E. Belgodere, R. Bossio, R. Cencioni, S. Marcaccini y R. Pepino, *J. Heterocycl. Chem.*, **21** (1984) 1241.
26. K. Kottke y H. Kühmstedt, *Pharmazie*, **39** (1984) 867-868.
27. I. Lantos, P. E. Bender, K. A. Razgaitis, B. M. Sutton, M. J. DiMartino, D. E. Griswold y D. T. Walz, *J. Med. Chem.*, **27** (1984) 72-75.
28. C. H. Heathcock, en *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed., Academic Press, Orlando, 1984, Vol. 3, p. 184.
29. D. A. Evans, J. V. Nelson y T. R. Taber, *Top. Stereochem.*, **13** (1982) 1-115.
30. D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre y J. Bartoli, *Pure & Appl. Chem.*, **53** (1981) 1109-1127.
31. E. Fujita y Y. Nagao, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **45** (1989) 1-36.
32. P. Kocięński, M. Stocks, D. Donald y M. Perry, *Synlett*, (1990) 38-39.
33. Y. Tsuda, Y. Sato, K. Kakimoto y Kanemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **40** (1992) 1033-1036.
34. R. Masuda, M. Hojo, T. Ichi, S. Sasano, T. Kobayashi y C. Kuroda, *Tetrahedron Lett.*, **32** (1991) 1195-1198.
35. K. A. Jørgensen, A. -B. A. G. Ghattas y S. -O. Lawesson, *Tetrahedron*, **38** (1982) 1163-1168, y referencias allí citadas.
36. L. Drobnica, P. Kristián y J. Agustín, *The Chemistry of the -NCS group*, en *The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivatives*, Part. 2, S. Patai, Ed., John Wiley & Sons, Inc.,

- Chichester, 1977, p. 1003-1221.
37. Z. Eckstein y T. Urbański, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **23** (1978) 1-53.
 38. Z. Eckstein y T. Urbański, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2** (1963) 311-342.
 39. F. Fülöp, G. Csirinyi, G. Bernáth y J. A. Szabó, *Synthesis*, (1985) 1149-1151.
 40. Z. J. Witczak, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **44** (1986) 91-145.
 41. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1990) 495-501.
 42. J. Fuentes Mota, T. Cuevas y M. A. Pradera, *Carbohydr. Res.*, **260** (1994) 137-144.
 43. M. Avalos, R. Babiano, C. J. Durán, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1992) 2205-2215.
 44. C. Ortiz Mellet, A. Moreno Marín, J. L. Jiménez Blanco, J. M. García Fernández y J. Fuentes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5** (1994) 2325-2334.
 45. Y. Kobayashi y M. Shiozaki, *J. Org. Chem.*, **60** (1995) 2570-2580.
 46. J. Lehmann y R. Rob, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5** (1994) 2255-2260.
 47. J. C. Jochims, *Chem Ber.*, **108** (1975) 2320-2328.
 48. J. Fernández-Bolaños, A. Blasco López y J. Fuentes Mota, *Carbohydr. Res.*, **199** (1990) 239-242.
 49. J. Fernández-Bolaños, A. Blasco López y J. Fuentes Mota, *An. Quim.*, **86** (1990) 675-681.
 50. 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.
 51. R. Babiano Caballero, J. Fuentes Mota y J. A. Galbis Pérez, *Carbohydr. Res.*, **154** (1986) 280-288.
 52. C. Ortiz Mellet, J. L. Jiménez Blanco, J. M. García Fernández y J. Fuentes, *J. Carbohydr. Chem.*, **12** (1993) 487-505, y referencias allí citadas.

53. J. Fuentes, J. L. Molina, D. Olano y M. A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7** (1996) 203-218, y referencias allí citadas.
54. O. R. Martin, S. -L. Korppi-Tommola y W. A. Szarek, *Can. J. Chem.*, **60** (1982) 1857-1862.
55. J. Defaye, A. Gabelle y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, **174** (1988) 323-329.
56. J. M. García Fernández y J. Defaye, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1992) 7861-7864.
57. J. M. García Fernández y J. Defaye, *Zuckerindustrie*, **117** (1992) 481-482.
58. M. G. García Martín, C. Gasch y A. Gómez-Sánchez, *Carbohydr. Res.*, **199** (1990) 139-151.
59. A. D. French y V. Tran, *Biopolymers*, **29** (1990) 1599-1611.
60. J. Defaye, A. Gabelle y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, **136** (1985) 53-65.
61. J. Defaye y J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.*, **237** (1992) 223-247.
62. B. Matsuhiro y P. M. Baker, *Carbohydr. Res.*, **89** (1981) 326-328, y referencias allí citadas.
63. A. Grouiller, G. Mackenzie, B. Najib, G. Shaw y E. Ewing, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988) 671-672.
64. R. D. Guthrie, I. D. Jenkins y R. Yamasaki, *Aust. J. Chem.*, **35** (1982) 1019-1029.
65. R. U. Lemieux y R. Nagarajan, *Can. J. Chem.*, **42** (1964) 1270-1278.
66. E. Moreno y A. López-Castro, *Z. Kristallogr.*, **185** (1988) 234-235.
67. J. Fuentes, W. Moreda, C. Ortiz, I. Robina y C. Welsh, *Tetrahedron*, **48** (1992) 6413-6424
68. K. Bock y C. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **41** (1983) 27-66.
69. F. Weygand, H. J. Bestmann y F. Steden, *Chem. Ber.*, **91** (1958) 2537-2542.
70. G. Klein y B. Prijs, *Helv. Chim. Acta*, **37** (1954) 2057-2067.
71. E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, Alhambra, Madrid, 1989, pp c170-c175.

72. J. Seibl, *Espectrometría de masas*, Alhambra, Madrid, 1973, p. 177.
73. H. S. El Khadem y Z. M. El-Shafei, *Tetrahedron Lett.*, (1963) 1887-1889.
74. N. Sharon, *Pure Appl. Chem.*, **60** (1988) 1389-1394.
75. J. Fuentes Mota, M. A. Pradera Adrián, C. Ortiz Mellet y J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.*, **153** (1986) 318-324.
76. A. Ya. Khorlin, S. E. Zurabyan y R. G. Macharadze, *Carbohydr. Res.*, **85** (1980) 201-208.
77. H. G. Garg y R. W. Jeanloz, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **43** (1985) 135-201.
78. W. Günther y H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29** (1990) 1050-1051.
79. A. K. Mukerjee y R. Ashare, *Chem. Rev.*, **91** (1991) 1-24.
80. M. Avalos, R. Babiano, C. García-Verdugo, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 2467-2470.
81. Z. J. Witczak, *Tetrahedron Lett.*, **27** (1986) 155-158.
82. T. Hassel y H. P. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26** (1987) 359-360.
83. W. D. Rees, J. Gliemann y G. D. Holman, *Biochem. J.*, **241** (1987) 857-862.
84. J. Fuentes Mota, J. L. Jiménez Blanco, C. Ortiz Mellet J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.*, **257** (1994) 127-135.
85. J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J. L. Jiménez Blanco y J. Fuentes, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 5565-5572.
86. S. Umezawa, T. Tsuchiya, S. Nakada y K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40** (1967) 395-401.
87. J. M. García Fernández, A. Gabelle y J. Defaye, *Carbohydr. Res.*, **265** (1994) 249-269.
88. R. Khan, C. L. Bhardwaj, K. S. Mufti y M. R. Jenner, *Carbohydr. Res.*, **78** (1980) 185-189.
89. J. Boger, R. J. Corcoran y J. -M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **61** (1978) 2190-2218.
90. K. Tsujihara, H. Kurita y M. Kawazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50** (1977) 1567-1571.

91. A. Gabelle y J. Defaye, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30** (1991) 78-80.
92. Yu. G. Gololobov, I. N. Zhmurova y L. F. Kasukhin, *Tetrahedron*, **37** (1982) 437-472.
93. H. Binder y J. Tritthart, *Z. Naturforsch.*, **28** (1973) 530-532.
94. K. Bock, C. Pedersen y H. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **42** (1984) 193-225.
95. Y. Takahashi y T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **169** (1987) 127-149.
96. I. Christiansen-Brams, M. Meldal y K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1993) 1461-1471.
97. A. Liav y M. B. Goren, *Carbohydr. Res.*, **87** (1980) 287-293.
98. M. Mütsch-Eckner, C. A. J. Erdelmeier, O. Sticher y H. D. Reuter, *J. Nat. Prod.*, **56** (1980) 864-869.
99. I. Christiansen-Brams, M. Meldal y K. Bock, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 3315-3318.
100. I. Christiansen-Brams, M. Meldal y K. Bock, *Abstract Papers, XVIth International Carbohydrate Symposium, Paris, Julio 1992, Abstr. A107.*
101. T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1981, p 239.
102. M. Meldal y K. Bock, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 6987-6990.
103. Z. Györgydeák, L. Szilágyi y H. Paulsen, *J. Carbohydr. Chem.*, **12** (1993) 139-163.
104. J. Fuentes, T. Cuevas y M. A. Pradera, *Tetrahedron*, **49** (1993) 6235-6250.
105. A. Gómez-Sánchez, P. Borrachero Moya y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984) 101-116.
106. B. Castro, Y. Chapleur, B. Gross y C. Selve, *Tetrahedron Lett.*, **49** (1972) 5001-5004.
107. F. D. Cramer, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. I, R. L. Whistler & M. L. Wolfrom Eds., Academic Press, London, 1962, p 242-246.
108. S. Thaniyavarn, S. Singh, C. M. Maynard, K. G. Taylor y R. J. Doyle, *Carbohydr. Res.*, **96** (1981) 134-137.

109. D. Horton y A. E. Luetzow, *Carbohydr. Res.*, **7** (1968) 101-105.
110. R. T. Lee, R. W. Myers y Y. Ch. Lee, *Biochemistry*, **21** (1982) 6292-6298.
111. M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, *Carbohydr. Res.*, **87** (1980) 71-86.
112. S. J. Angyal, R. Le Fur y D. Gagnaire, *Carbohydr. Res.*, **23** (1972) 121-134.
113. B. Sarkar, en *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Vol. 2, R. M. Izatt & J. J. Christensen (Ed.), J. Wiley & Sons, New York, 1981, capítulo 5.
114. G. R. Marshall, *Tetrahedron*, **49** (1993) 3547-3558.
115. S. Jackson, W. DeGrado, A. Dwivedi, A. Parthasarathy, A. Higley, J. Krywko, A. Rockwell, J. Markwalder, G. Wells, R. Wexler, S. Mousa y R. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994) 3220-3330.
116. W. E. Stewart y T. H. Siddal III, *Chem. Rev.*, **70** (1970) 517-551.
117. M. Rosser, D. Parker, G. Ferguson, J. F. Gallagher, J. A. K. Howard y D. S. Yufit, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1993) 1267-1269.
118. A. V. Bogatsky, N. G. Lukyanenko y T. I. Kirichenko, *Tetrahedron Lett.*, **21** (1980) 313-314.
119. N. G. Luk'yanenko, A. V. Bogatskii, T. I. Kirichenko y S. V. Shcherbakov, *Zh. Org. Khim.*, **17** (1981) 1279-1285.
120. J. M. García Fernández, J. L. Jiménez Blanco, C. Ortiz Mellet y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1995) 57-58.
121. J. M. Coterón, C. Vicent, C. Bosso y S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 10066-10076.
122. S. Penadés y J. M. Coterón, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1992) 683-684.
123. C. Vicent, C. Bosso, F. H. Cano, J. L. G. de Paz, C. Foces-Foces, J. Jiménez-Barbero, M. Martín-Lomas y S. Penadés, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 3614-3618.
124. S. Penadés, *An. Quim.*, **89** (1993) 63-66.

125. J. Jiménez-Barbero, E. Junquera, M. Martín-Pastor, S. Sharma, C. Vicent y S. Penadés, *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 11198-11204.
126. A. Bax y D. G. Davis, *J. Magn. Reson.*, **64** (1985) 533-535.
127. L. G. Pease, C. H. Niu y G. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 184-191.
128. C. P. Asselineau y J. Asselineau, *Prog. Chem. Fats Other Lipids*, **16** (1978) 59-99.
129. C. Ortiz Mellet, J. L. Jiménez Blanco, J. M. García Fernández y J. Fuentes, *J. Carbohydr. Chem.*, **14** (1995) 1133-1152.
130. J. Defaye, J. M. García Fernández y M. C. Ortiz Mellet, Patente francesa FR (96)03,221 (1996).
131. J. Briggs, P. Finch, M. C. Matulewicz y H. Weigel, *Carbohydr. Res.*, **97** (1981) 181-188.
132. Y. Israëli, J.-P. Morel y N. Morel-Desrosiers, *Carbohydr. Res.*, **263** (1994) 25-33.
133. F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hedrickson y W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **11** (1990) 440-467.
134. M. Langgård y J. Sandström, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1996) 435-442.
135. M. K. Dowd, P. J. Reilly y A. D. French, *J. Comput. Chem.*, **13** (1992) 102-114.
136. K. Bock y J. Ø. Duus, *J. Carbohydr. Chem.*, **13** (1994) 513-543.
137. W. C. Still, A. Tempczyk, R. C. Hawley y T. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 6127-6129.
138. J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, V. M. Díaz Pérez, J. L. Jiménez Blanco y J. Fuentes, *Tetrahedron*, (1996) en prensa.
139. J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, V. M. Díaz Pérez, J. L. Jiménez Blanco y J. Fuentes, *Tetrahedron*, (1996) en prensa.
140. J. C. Jochims, A. Seeliger y G. Taigel, *Chem. Ber.*, **100** (1967) 845-855, y referencias allí citadas.
141. P. Mészáros, I. Pintér, I. Kovács y G. Tóth, *Carbohydr. Res.*, **258** (1994) 287-291.

142. I. Goodman, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **13** (1958) 215-236.
143. F. García González, J. Fernández-Bolaños y F. J. López Aparicio, *ACS Symp. Ser.*, **39** (1976) 207-226.
144. J. Fernández-Bolaños Guzmán, S. García Rodríguez, J. Fernández-Bolaños, M. J. Diáñez y A. López-Castro, *Carbohydr. Res.*, **210** (1991) 125-143.
145. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **50** (1994) 3273-3296.
146. J. Lehmann, B. Rob y H.-A. Wagenknecht, *Carbohydr. Res.*, **278** (1995) 167-180.
147. H. Kunz y K. -J. Pees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1989) 1168-69.
148. K. Rück y H. Kunz, *Synlett*, (1992) 343-344.
149. H. Kunz, B. Müller, W. Pfrengle, K. Rück y W. Stähle, en *Cycloaddition Reactions in Carbohydrate Chemistry*, R. M. Giuliano, Ed., ACS Symp. Ser. **494** (1992) 131-146.
150. M. R. Banks, J. I. G. Cadogan, I. M. Dawson, S. Gaur, I. Gosney y P. K. G. Hodgson, *Zuckerindustrie*, **117** (1992) 480-81. PCT Int. Appl. WO 91 18910, 1991.
151. J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J. L. Jiménez Blanco, J. Fuentes Mota, A. Gabelle, A. Coste-Sarguet y J. Defaye, *Carbohydr. Res.*, **268** (1995) 57-71.
152. J. C. Jochims y A. Seeliger, *Tetrahedron*, **21** (1965) 2611-2616.
153. J. Fuentes Mota, M. Avalos González, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarrán y I. M. Gómez Monterrey, *An. Quim. Ser. C*, **81** (1985) 239-243.
154. M. Avalos González, J. Fuentes Mota, I. M. Gómez Monterrey, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarrán y M. C. Ortiz Mellet, *Carbohydr. Res.*, **154** (1986) 49-62.
155. W. S. Mungall, G. L. Greene, G. A. Heavner y R. L. Letsinger, *J. Org. Chem.*, **40** (1975) 1659-1664.
156. C. Gardrat, L. Laxtgue y J. P. Picard, *Heterocycl. Chem.*, **27** (1990) 811-812, y referencias en él incluidas.

157. C.-H. Park, D. R. Brittelli, C. L. -J. Wang, F. D. Marsh, W. A. Gregory, M. A. Wuonola, R. J. McRipley, V. S. Eberly, A. M. Slee y M. Forbes, *J. Med. Chem.*, **35** (1992) 1156-1165.
158. S. H. Rosenberg, H. D. Kleinert, H. H. Stein, D. L. Martin, M. A. Chekal, J. Cohen, D. A. Egan, K. A. Tricarico y W. R. Baker, *J. Med. Chem.*, **34** (1991) 469-471.
159. M. Sakamoto, S. Watanbe, T. Fujita, H. Aoyama y Y. Omote, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1991) 2541-2545.
160. R. Grashey, N. Keremaris y M. Baumann, *Tetrahedron Lett.*, **58** (1970) 5087-5089.
161. J. C. Jochims y A. Abu-Taha, *Chem. Ber.*, **109** (1976) 154-167.
162. A. Lipták, P. Nánási, A. Neszmélyi y H. Wagner, *Carbohydr. Res.*, **86** (1980) 133-136.
163. R. Jiricek, J. Lehmann, B. Rob y M. Scheuring, *Carbohydr. Res.*, **250** (1993) 31-43.
164. C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw y C. Altona, *Tetrahedron*, **36** (1980) 2783-2792.
165. B. Coxon, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*, R. L. Whistler & J. N. BeMiller, Ed., Academic Press, London Vol. VI (1972) 513-539.
166. R. O. Dempcy, K. A. Browne y T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 6140-6141.
167. F. Duus, en *Comprehensive Organic Chemistry*, D. Barton & W. D. Ollis, Eds., Pergamon Press, London, 1979, Vol. 3, Capítulo 11.22.
168. J. F. Callahan, K. A. Newlander, J. L. Burgess, D. S. Eggleston, A. Nichols, A. Wong y W. F. Huffman, *Tetrahedron*, **49** (1993) 3479-3488.
169. J. A. Smith y L. G. Pease, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, **8** (1980) 315-399.
170. P. W. Manley y U. Quast, *J. Med. Chem.*, **35** (1992) 2327-2340.
171. E. Fan, S. A. van Arman, S. Kincaid y A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 369-370.
172. S. Nishizawa, P. Bühlmann, M. Iwao y Y. Umezawa, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 6483-4686.
173. P. L. Durette y D. Horton, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **26** (1971) 49-125.

174. S. B. Lavery, *Glycoconjugate J.*, **8** (1991) 484-492, y referencias en él incluidas.
175. A. F. Spatola, M. K. Anwer, A. L. Rockwell y L. M. Gierasch, *J. Am. Chem. Soc.*, **108** (1986) 825-831.
176. H. Morita, T. Kayashita, K. Takeya y H. Itokawa, *Tetrahedron*, **50** (1994) 12599-12608.
177. H. Kessler y D. Leibfritz, *Tetrahedron Lett.*, **19** (1970) 1595-1598.
178. G. Vassilev, V. Koleva, M. Ilieva y B. Galabov, *J. Mol. Struct.*, **82** (1982) 35-41.
179. I. Wawer y V. Koleva, *Magn. Reson. Chem.*, **31** (1993) 375-379.
180. S. Suzuki, P. G. Green, R. E. Bumgarner, S. Dasgupta W. A. Goddar, III y G. A. Blake, *Science*, **257** (1992) 942-945.
181. E. Graf von Roedern y H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33** (1994) 687-689.
182. T. Uchiyama, V. P. Vassilev, T. Kajimoto, W. Wong, H. Huang, C. -C. Lin y C. -H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 5395-5396.
183. K. C. Nicolaou, H. Flörke, M. G. Egan, T. Barth y V. A. Estevez, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 1775-1778.
184. U. K. Saha, J. M. Kim y R. Roy, *VIII Eur. Carbohydr. Symp. 8th*, Sevilla (España), 1995, Abstr. C IL-5.
185. U. K. Saha y R. Roy, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 3635-3638.
186. L. A. Ignatova A. D. Shulatev, B. V. Unkovskii, N. G. Sirilova y A. P. Duplishcheva, *Khim.-Farm. Zh.*, **19** (1985) 1447-1453.
187. D. Horton y J. D. Wander, en *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*, W. Pigman & D. Horton, Eds., Academic Press, New York, Vol. **IB**, 1980, pp. 643-760.
188. D. Horton y J. D. Wander, en *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*, W. Pigman & D. Horton, Eds., Academic Press, New York, Vol. **IB**, 1980, pp. 799-842.
189. R. Schauer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **40** (1982) 131-234.

190. D. Nadano, M. Iwasaki, S. Endo, K. Kitajima, S. Inoue y Y. Inoue, *J. Biol. Chem.*, **261** (1986) 11550-11557.
191. M. Iwasaki, S. Inoue y F. A. Troy, *J. Biol. Chem.*, **265** (1990) 2596-2602.
192. A. Dondoni y A. Marra, *Carbohydr. Lett.*, **1** (1994) 43-46, y referencias allí citadas.
193. S. Picasso, Y. Chen y P. Vogel, *Carbohydr. Lett.*, **1** (1994) 1-8.
194. Y. Chen y P. Vogel, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 2487-2496.
195. A. Baudat, S. Picasso y P. Vogel, *Carbohydr. Res.*, **281** (1996) 277-284.
196. J. Cossy y P. Vogel, en *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed., Elsevier, Amsterdam, 1993, pp. 275-363.
197. S. J. Angyal, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **42** (1984) 15-68.
198. C. Augé, C. Gautheron, S. David, A. Malleron, B. Cavayé y B. Bouxom, *Tetrahedron*, **46** (1990) 201-214.
199. A. J. Kirby, en *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, 1983, pp. 72-75.
200. R. W. Binkley, M. G. Ambrose y D. G. Hehemann, *J. Org. Chem.*, **45** (1980) 4387-4391.
201. E. Martínez, A. González y D. Echevarren, *An. Quim.*, **76** (1980) 230-232.
202. G. Birch, *J. Chem. Soc.*, (1965) 3489-3490.
203. B. Castro, Y. Chapleur y B. Gross, *Carbohydr. Res.*, **36** (1974) 412-419.
204. G. Birch y A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, **8** (1968) 411-415.
205. H. H. Baer, A. Vargas, Y. Y. Shu, J. Defaye, A. Gadelle y F. Santoyo González, *Carbohydr. Res.*, **228** (1992) 307-314.
206. Z. Szurmai, A. Liptak y J. Szejtli, *Stärke*, **42** (1990) 447-449.
207. C. Bayle y A. Gadelle, *Tetrahedron Lett.*, **35** (1994) 2335-2336.
208. P. J. Garegg y B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, (1980) 2866-2869.

209. P. J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega y B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, (1982) 681-683.
210. I. Christiansen-Brams, M. Meldal y K. Bock, *J. Carbohydr. Chem.*, **11** (1992) 813-835
211. A. C. Richardson, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*; R. L. Whistler & J. N. BeMiller, Eds., Academic Press, London, **VI** (1972) 218-224.
212. L. D. Hall y D. C. Miller, *Carbohydr. Res.*, **47** (1976) 299-305.
213. R. L. Whistler y L. W. Doner, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*; R. L. Whistler & J. N. BeMiller, Eds., Academic Press, London and New York, **VI** (1972) 215-217.
214. J. D. Stevens, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*, R. L. Whistler & J. N. BeMiller, Eds, Academic Press, London, **VI** (1972) 123-128.
215. W. Meyer zu Reckendorf, en *Methods in Carbohydrate Chemistry*; R. L. Whistler & J. N. BeMiller, Eds., Academic Press, London, **VI** (1972) 129-131.
216. W. Meyer zu Reckendorf, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **6** (1967) 177.
217. J. S. Brimacombe, P. A. Gent y M. J. Stacey, *J. Chem. Soc.*, **C** (1968) 567-569.

JOSE LUIS JIMENEZ BLANCO

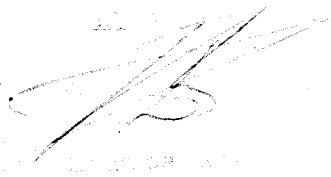
TIOCARBAMATOS Y TIUREAS DE CARBOHIDRATOS, SINTESIS DE 1,3-O,N-HETEROCICLOS ENANTIOPUROS, RECEPTORES QUIRALES, Y GLUCONIMETICOS

APTO CUM LAUDE

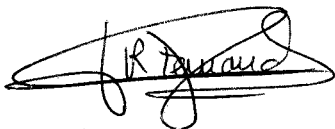
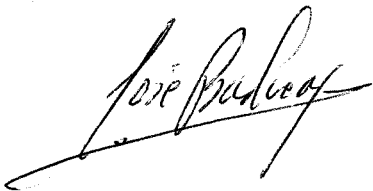
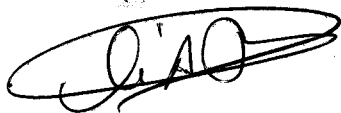
16

JULIO

1996



S. Pardo



500773996

FQU I T/606