



Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

Tesis Doctoral

**Síntesis y Reactividad de Sistemas de
1,3-Tiazolio-4-olatos Derivados de Carbohidratos**

María José Arévalo Caballero

Badajoz, 2002

Edita: Universidad de Extremadura

Servicio de Publicaciones

c/ Pizarro, 8

Cáceres 10071

Correo e.: publicac@unex.es

<http://www.pcid.es/public.htm>

Universidad de Extremadura

Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

**Síntesis y Reactividad de Sistemas de
1,3-Tiazolio-4-olato Derivados de Carbohidratos**

Memoria presentada por la Licenciada
D.^a María José Arévalo Caballero para optar al grado de
Doctor en Ciencias

Martín Ávalos González y José Luis Jiménez Requejo, Doctores en Ciencias y Profesores Titulares del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria de la Tesis Doctoral presentada por D^a María José Arévalo Caballero titulada: “Síntesis y Reactividad de Sistemas de 1,3-Tiazolio-4-olatos Derivados de Carbohidratos” ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura y reúne los requisitos necesarios para la obtención del grado de Doctor, de acuerdo con la legislación vigente.

Mi más sincero agradecimiento:

A mis directores, el Dr. D. Martín Ávalos González y el Dr. D. José Luis Jiménez Requejo por su orientación y ayuda, por todo lo que de ellos he podido aprender.

A la Dra. D.^a Pilar Areces y a los Dres. D. Reyes Babiano, D. Pedro Cintas, D. Juan Carlos Palacios, D. Emilio Román y D. José Antonio Serrano, por sus consejos e interés.

A los Dres. D. Ignacio López y D. José Luis Bravo por la realización de los experimentos de resonancia magnética nuclear que se incluyen en este trabajo.

A las Dras. D.^a M^a Victoria Gil, D.^a Ruth Gordillo y D.^a Guadalupe Silvero por su colaboración en la realización de los análisis elementales de los compuestos que aquí se describen.

A D.^a Isabel M^a Cruz por la realización de los espectros de infrarrojo y la obtención de los datos polarimétricos.

A todos mis compañeros: Ángela, Curry, Encarna, Esther, Fernando, Jesús, Lola, Manolo, M^a Angeles, Micu, Noemí y Viti, porque siempre he podido contar con su ayuda y apoyo, pero especialmente porque sonreír no ha sido difícil teniéndolos cerca.

A mis padres, por su apoyo y cariño, por hacerme sentir que este trabajo era casi más importante para ellos que para mí misma.

A mi familia, en la que siempre he encontrado la confianza y el cariño que he necesitado.

A mis amigos, quienes de una forma u otra siempre me han ayudado.

A mis padres

1. INTRODUCCIÓN.	1
2. SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATO.	11
2.1. Antecedentes.	11
2.2. Tioisomünchnonas derivadas de carbohidratos.	20
2.2.1. Tioisomünchnonas derivadas de la <i>N</i>-metil-D-glucamina.	20
2.2.2. Tioisomünchnonas derivadas de <i>N</i>-alquil-D-tiogluconamidas.	25
2.2.2.1. Síntesis de tioamidas derivadas de carbohidratos. Antecedentes.	26
2.2.2.2. Síntesis de <i>N</i>-alquil(aril)-D-gluconamidas.	36
2.2.2.3. Síntesis de <i>N</i>-alquil(aril)-D-tiogluconamidas.	47
2.2.2.4. Síntesis de 2-(1',2',3',4',5'-penta-<i>O</i>-acetil-D-<i>gluco</i>-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato.	54
3. REACTIVIDAD DE LOS SISTEMAS DE 1,3-TIAZOLIO-4-OLATO.	57
3.1. Reacciones con triples enlaces C≡C.	59
3.1.1. Antecedentes.	59
3.1.2. Nuevas investigaciones.	65
3.1.2.1. Reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato derivados de la <i>N</i>-metil-D-glucamina con triples enlaces C≡C.	65

3.1.2.2. Reacciones de 2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>gluco</i> -pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con triples enlaces C≡C.	70
3.2. Reacciones con dobles enlaces N=N.	74
3.2.1. Antecedentes.	74
3.2.2. Nuevas investigaciones.	77
3.2.2.1. Reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato derivados de la <i>N</i> -metil- <i>D</i> -glucamina con dobles enlaces N=N.	77
3.2.2.2. Reacciones de 2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>gluco</i> -pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con dobles enlaces N=N.	82
3.3. Reacciones con dobles enlaces C=C.	85
3.3.1. Antecedentes.	85
3.3.2. Nuevas investigaciones.	91
3.3.2.1. Reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato derivados de la <i>N</i> -metil- <i>D</i> -glucamina con dobles enlaces C=C.	91
3.3.2.2. Reacciones de 2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> - <i>gluco</i> -pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con dobles enlaces C=C.	94
4. PARTE EXPERIMENTAL.	105
4.1. Métodos generales.	107
4.2. Reactivos y disolventes.	111

4.3. Nuevas investigaciones.	114
4.3.1. Síntesis de tioureas y tioamidas derivadas de carbohidratos.	114
4.3.1.1. Procedimiento general para la síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N'</i> -aril- <i>N</i> -(2,3,4,5,6-pentahidroxi)hexil- <i>N</i> -metiltioureas (56a-c).	114
4.3.1.2. Procedimientos generales para la síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3,4,5,6-pentaacetoxi)hexil- <i>N'</i> -aril- <i>N</i> -metiltioureas (57a-c).	116
4.3.1.3. Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i> -alquil(aril)- <i>D</i> -gluconamidas (59a-h).	118
4.3.1.4. Procedimiento general para la síntesis de 2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -acetil- <i>N</i> -alquil(aril)- <i>D</i> -gluconamidas (60a-h).	121
4.3.1.5. Procedimiento general para la síntesis de 2,3,4,5,6-penta- <i>O</i> -acetil- <i>N</i> -alquil(aril)- <i>D</i> -tiogluconamidas (61a-h).	125
4.3.2. Tioisomünchnonas derivadas de carbohidratos.	129
4.3.2.1. Síntesis de (2' <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-3-aril-2[<i>N</i> -(2',3',4',5',6'- pentaacetoxi-hexil- <i>N</i> -metil]amino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos (9a-c).	129
4.3.2.2. Síntesis de 2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil- <i>D</i> -gluco-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato (11).	130
4.3.3. Reacciones con triples enlaces C≡C.	131
4.3.3.1. Reacción de 57a con acetilendicarboxilato de dimetilo.	131
4.3.3.2. Reacción de 57b con acetilendicarboxilato de dimetilo.	132
4.3.3.3. Reacción de 57c con acetilendicarboxilato de dimetilo.	133
4.3.3.4. Reacción de 11 con acetilendicarboxilato de dimetilo.	134

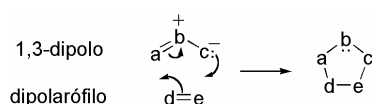
4.3.3.5. Reacción de 11 con propiolato de metilo.	136
4.3.4. Reacciones con dobles enlaces N=N.	138
4.3.4.1. Reacción de 57a con azodicarboxilato de dietilo.	138
4.3.4.2. Reacción de 57b con azodicarboxilato de dietilo.	139
4.3.4.3. Reacción de 57c con azodicarboxilato de dietilo.	140
4.3.4.4. Reacción de 11 con azodicarboxilato de dietilo.	141
4.3.5. Reacciones con dobles enlaces C=C.	144
4.3.5.1. Reacción de 57a con <i>N</i> -fenilmaleimida.	144
4.3.5.2. Reacción de 57b con <i>N</i> -fenilmaleimida.	145
4.3.5.3. Reacción de 57c con <i>N</i> -fenilmaleimida.	146
4.3.5.4. Reacción de 11 con <i>N</i> -fenilmaleimida.	147
4.3.5.5. Reacción de 11 con 1,4-benzoquinona.	150
4.3.5.6. Reacción de 11 con 1,4-naftoquinona.	153
4.3.5.7. Reacción de 11 con metil vinil cetona.	157
4.3.5.8. Reacción de 11 con acrilato de metilo.	160
4.3.5.9. Reacción de 11 con acrilonitrilo.	163
5. CONCLUSIONES.	167

1. Introducción.

1. INTRODUCCIÓN.

Las reacciones de cicloadición dipolar¹ ocupan en la actualidad una posición de importancia equivalente a reacciones más conocidas, como sustitución, eliminación y adición, ya que constituyen una herramienta muy útil en la síntesis de sistemas heterocíclicos.²

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar se introdujo en 1960 como un método general para la síntesis de anillos de cinco miembros. Un 1,3-dipolo, se define como una especie que puede ser representada mediante una estructura octete zwitteriónica y da lugar a cicloadiciones 1,3-dipolares con sistemas insaturados, denominados dipolarófilos, experimentando en ellas la pérdida de las cargas formales (*Esquema 1*).³



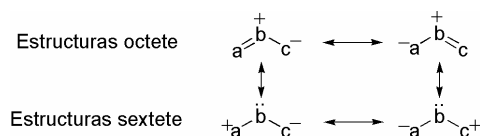
Esquema 1

Los 1,3-dipolos de tipo alilo contienen cuatro electrones en tres orbitales atómicos *p* paralelos. Sin embargo, a diferencia del anión alílico cuyo átomo central carece de carga formal, los 1,3-dipolos contienen un centro onio *b* cuya carga compensa la carga negativa distribuida entre los átomos terminales *a* y *c* de las dos estructuras octete (*Figura 1*). De esta forma el sistema global puede considerarse como un anión heteroalílico, que no soporta carga.

¹ Padwa, A. En *1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Editado por A. Padwa; Wiley: Nueva York, **1984**; Vols. 1-2.

² Carruthers, W. En *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1990**.

³ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565-598.

**Figura 1**

Según la *Figura 1*, en el átomo *b* de un 1,3-dipolo pueden estar localizados dos de los cuatro electrones π alílicos, creándose sextetes de electrones en *a* o *c*. Por otra parte, mientras los centros terminales del anión alilo son siempre nucleofílicos, los de los 1,3-dipolos pueden ser nucleófilos y electrófilos. Las dos estructuras octete revelan un carácter nucleofílico en los dos extremos del 1,3-dipolo, tratándose por tanto de un nucleófilo bidentado. Sin embargo, las dos estructuras sextete revelan que ambos términos pueden presentar electrofilia, y a pesar de que estas fórmulas contribuyen relativamente poco en la distribución de electrones del estado fundamental, la electrofilia es una propiedad evidente cuando un 1,3-dipolo toma contacto con reactivos nucleófilos. Por tanto, los 1,3-dipolos se comportan como nucleófilos y electrófilos simultáneamente.

Esta ambivalencia es la clave para conocer el mecanismo, las secuencias de reactividad y la regioquímica de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, ya que cuando los dos grupos terminales de un 1,3-dipolo no son estructuralmente idénticos, pueden presentar diferente actividad nucleofílica y electrofílica.

En los últimos años, nuestro equipo de investigación se ha interesado en el estudio de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, en las que participan heterociclos mesoiónicos como dipolos.

1. INTRODUCCIÓN.

Según Ollis y Ramsden⁴ el término mesoiónico sólo debe aplicarse a aquellos heterociclos de cinco miembros que no pueden ser adecuadamente representados por una estructura covalente o dipolar, que poseen un sextete de electrones π asociado a los cinco átomos del anillo y que deben describirse como híbridos en resonancia de todas las posibles formas cargadas.

Debido a que los heterociclos mesoiónicos no pueden representarse mediante una estructura covalente, suelen utilizarse representaciones con las que se pretende indicar la existencia de una carga parcial positiva asociada a los cinco átomos del anillo y una carga parcial negativa asociada al átomo exocíclico (*Figura 2*).

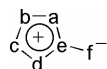


Figura 2

Existen dos tipos de sistemas mesoiónicos, A y B, representados, respectivamente, por las estructuras **1** y **2** (

Figura 3).

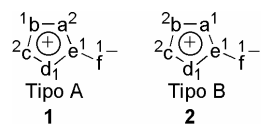


Figura 3

Los superíndices y subíndices indican el número de electrones que cada átomo aporta al sistema π de estos heterociclos y *a*, *b*, *c*, *d*, *e* y *f* representan átomos de carbono o heteroátomos adecuadamente sustituidos.

⁴ (a) Ollis, W. D.; Ramsden, C. A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *19*, 1-122. (b) Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2965-3011.

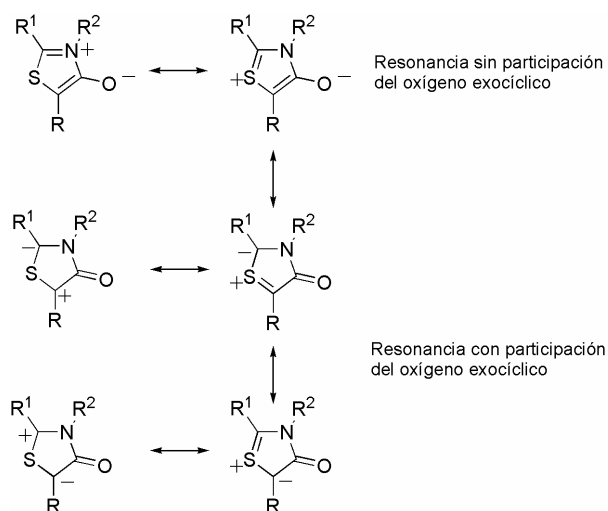


Figura 4. Estructuras resonantes del sistema 1,3-tiazolio-4-olato.

Los heterociclos mesoiónicos de Tipo A en los que los átomos *a* y *c* aportan dos electrones al sistema π son híbridos en resonancia de estructuras cargadas análogas a las estructuras sextete y octete de los 1,3-dipolos de tipo alilo. Como ejemplo de ello, la *Figura 4* describe la resonancia en el sistema de 1,3-tiazolio-4-olato y la *Figura 5* muestra las formas resonantes del iluro de tiocarbonilo, el 1,3-dipolo que se encuentra enmascarado en la estructura de los 1,3-tiazolio-4-olatos.

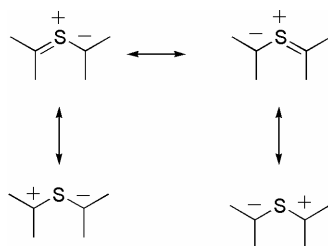


Figura 5. Estructuras resonantes de un iluro de tiocarbonilo.

1. INTRODUCCIÓN.

Debido a la estrecha relación estructural existente entre los heterociclos mesoiónicos y los 1,3-dipolos de tipo alilo, los primeros se pueden utilizar como materiales de partida para la síntesis de otros heterociclos mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.^{1,5}

Dentro de la Química Orgánica actual uno de los tópicos de mayor interés lo constituye la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Las cicloadiciones [3+2] estereocontroladas son una importante herramienta para la síntesis asimétrica de heterociclos complejos.⁶ La utilización tanto de dipolos quirales derivados de nitronas⁷ o de iluros de azometino,⁸ como de dipolarófilos quirales,⁹ ha permitido conseguir un elevado control estereoquímico en estas reacciones.

Los carbohidratos representan una fuente de reserva quiral fácilmente accesible en la Naturaleza y además son considerados precursores ideales para acceder a productos enantioméricamente puros.¹⁰ Se conocen muy pocos compuestos mesoiónicos en los que una cadena

⁵ (a) Schoffstall, A. M.; Padwa, A. En *Advances in Cycloaddition*; Editado por Curran, D. P.; JAI Press: Greenwich, Conn., **1990**, Vol. 2, pp. 1-89. (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633-645. (c) Osterhout, M. H.; Nadler, W. R.; Padwa, A. *Synthesis* **1994**, 123-141. (d) Padwa, A.; Harring, S. R.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R. *Synthesis* **1994**, 993-1004.

⁶ (a) Waldmann, H.; Bläser, E.; Jansen, M.; Letschert, H. P. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 150-154. (b) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, R.; Raimondi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4697-4706.

⁷ Para reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con nitronas quirales: (a) Brandi, A.; Cicchi, S.; Goti, A.; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 1371-1378. (b) Saito, S.; Ishikawa, T.; Kishimoto, N.; Kohara, T.; Monwake, T. *Synlett* **1994**, 282-284.

⁸ Para reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino: (a) Padwa, A.; Chen, Y. Y.; Chiacchio, Y.; Dent, W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3529-3535. (b) Willians, R. M.; Zhai, W.; Aldous, D. J.; Aldous, S. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527-6536. (c) Garner, P.; Dogan, O. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4-6. (d) Kopach, M. E.; Fray, A. H.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9876-9883.

⁹ Para reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con alquenos quirales: (a) Olson, T.; Stern, K.; Westman, G.; Sundell, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2473-2482. (b) Carruthers, W.; Coggins, P.; Weston, J. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 117-118. (c) Krol, W. J.; Mao, S.; Steele, D. L.; Townsend, C. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 728-731. (d) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; Jiménez, J. L.; López-Castro, A.; Palacios, J. C.; Garrido, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2213-2214. (e) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Higes, F. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3738-3748. (f) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Raithby, P. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5089-5097. (g) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5139-5145.

¹⁰ Hollingsworth, R. I.; Wang, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4267-4282.

de azúcar forme parte, como sustituyente, del sistema heterocíclico. Dos de ellos, derivados del sistema de 1,2,3-oxadiazolio-5-olato (sidnona), llevan una cadena de azúcar en forma cíclica (**3**) o acíclica (**4**) y fueron preparados por Ogura.¹¹ Otro, derivado del sistema de 1,2,4-triazolio-3-tiolato (**5**) fue descrito por Yokohama (*Figura 6*).¹²

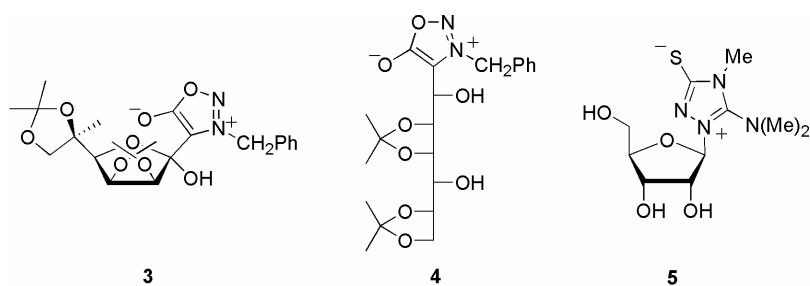


Figura 6

En nuestro Departamento se han preparado dos compuestos derivados del sistema de 1,3-tiazolio-4-olato (thioisomünchnona), que también incorporan la cadena de azúcar en forma cíclica (**6**) y acíclica (**7**) (*Figura 7*).¹³

¹¹ Ogura, H.; Takahashi, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1374-1379.

¹² Yokohama, M.; Ikuma, T.; Obara, N.; Togo, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 3243-3247.

¹³ Areces, P.; Ávalos, M.; Babiano, R.; González, L.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Pilo, M. D.; *Carbohydr. Res.*, **1991**, *222*, 99-112.

1. INTRODUCCIÓN.

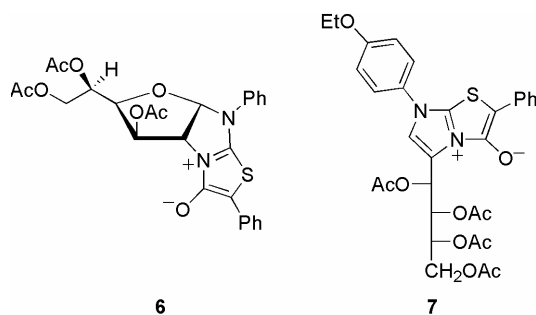
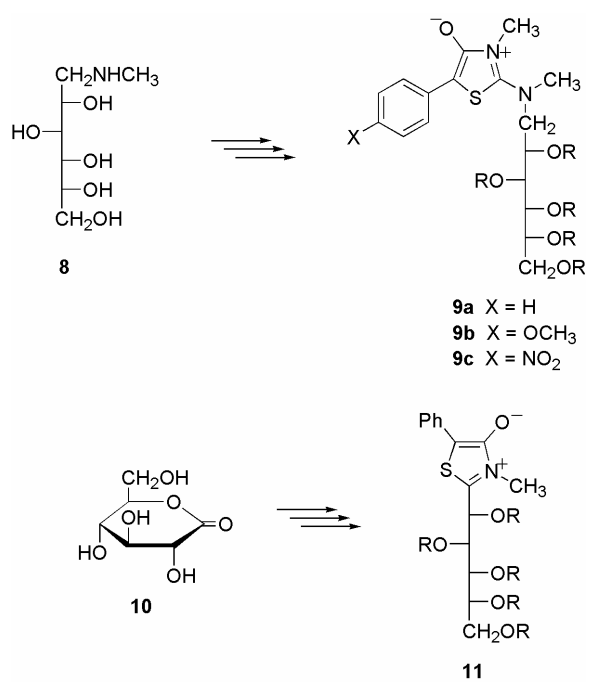


Figura 7

En esta Tesis Doctoral abordamos el estudio de la síntesis y reactividad como dipolos de dos nuevos sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato **9** y **11** (*Esquema 2*), derivados respectivamente de la *N*-metil-D-glucamina (**8**) y de la α -gluconolactona (**10**).

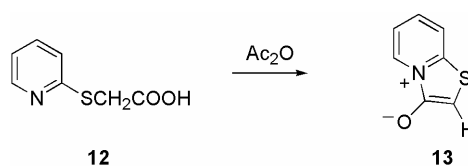


Esquema 2

2. Síntesis de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato.

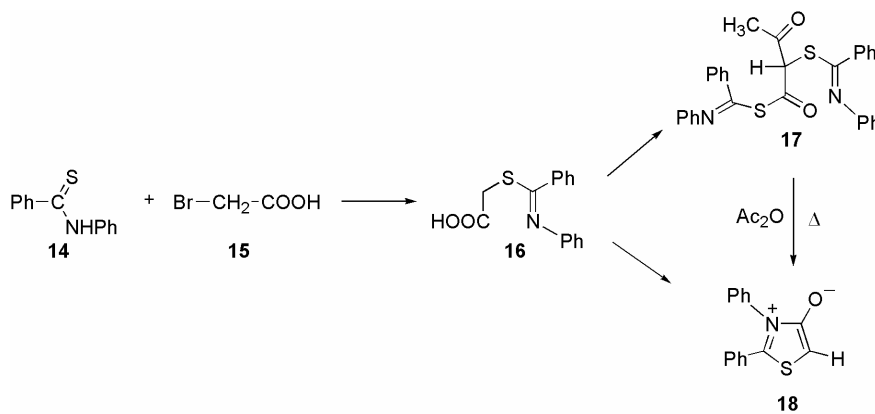
2.1. Antecedentes.

El primer derivado del sistema de 1,3-tiazolio-4-olato (**13**) fue descrito por Duffin y Kendall¹⁴ en 1951 para justificar la estructura del producto de deshidratación obtenido por reacción del ácido (2-piridiltio)acético (**12**) con anhídrido acético (*Esquema 3*).



Esquema 3

En 1964 Ohta y col.¹⁵ describieron la síntesis de **18** por ciclodeshidratación del ácido **16**, obtenido a partir de tiobenzanilida (**14**) y ácido bromoacético (**15**), como se indica en el *Esquema 4*.



Esquema 4

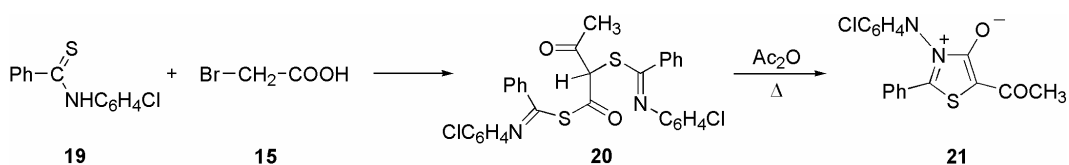
¹⁴ Duffin, G. F.; Kendall, J. D. *J. Chem. Soc.* **1951**, 734-739.

¹⁵ Ohta, M.; Chosho, H.; Shin, C.; Ichimura, K. *J. Chem. Soc. Jap.* **1964**, 85, 440-443.

Sin embargo, las características físicas del producto obtenido no coincidían con las de un heterociclo que debía poseer una estructura de iluro de tiocarbonilo.

Potts y col.¹⁶ repitieron esta reacción obteniendo el producto descrito previamente, como agujas incoloras de p.f. 195-6° al que asignaron la estructura **17**. Este compuesto procede probablemente de la reacción de la tiobenzanilida con el anhídrido mixto derivado de **16** y anhídrido acético, seguida de acetilación.

La reacción de la tiobenzó-*p*-cloroanilida (**19**) con ácido bromoacético (**15**) originó, en las mismas condiciones, el compuesto **20** que se convirtió con elevado rendimiento en el acetilderivado **21** con anhídrido acético caliente (*Esquema 5*).

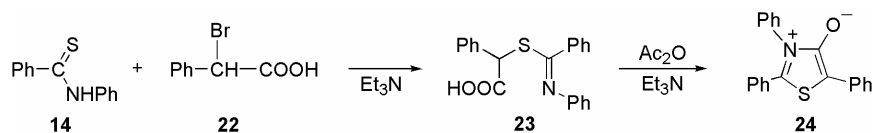


Esquema 5

Pequeñas variaciones de las proporciones de los reactivos no alteraron apreciablemente el curso de la reacción. Sin embargo, la ciclodeshidratación de **16** para dar **18** se convirtió en un proceso más favorecido que la formación de **17** cuando se aumentó considerablemente la cantidad de trietilamina y la concentración de los reactivos. Así, el tratamiento de **16** con un pequeño volumen de una mezcla 1:3 de anhídrido acético-trietilamina (el necesario para disolver el producto) durante cinco minutos, condujo a **18** tras inducir la cristalización por rápido rascado de las paredes del matraz.

¹⁶ Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *Chem. Commun.* **1969**, 1128-1129.

El ácido **23** obtenido a partir de tiobenzanilida (**14**) y ácido α -bromofenilacético (**22**) sufrió una rápida ciclación a **24** en diferentes condiciones de reacción (*Esquema 6*).¹⁷



Esquema 6

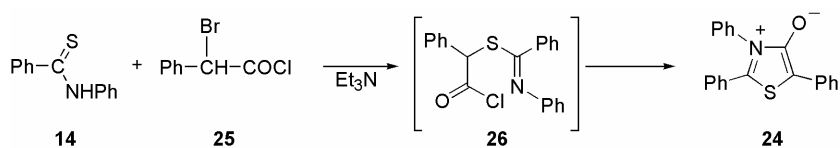
El efecto estabilizante de los sustituyentes aromáticos, independientemente de su posición, se ha observado también en otros sistemas mesoiónicos.¹⁸

Las complicaciones que en ocasiones surgían al utilizar el procedimiento de la ciclodeshidratación obligaron a poner a punto rutas alternativas para sintetizar los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato. En 1977, Potts y col.¹⁹ describieron la preparación de estos sistemas mesoiónicos modificando ligeramente el procedimiento sintético. En lugar de utilizar un α -haloácido en la etapa de alquilación y anhídrido acético para provocar la ciclodeshidratación, usaron un haluro de α -haloacilo (1,2-bielectrófilo) como agente alquilante. De esta forma el haluro de acilo intermedio, que no se aísla, sufre una rápida ciclación intramolecular en presencia de trietilamina, para generar en una única etapa el sistema mesoiónico. Así, la reacción de la tiobenzanilida (**14**) con el cloruro de α -bromofenilacetilo (**25**) en presencia de trietilamina originó, probablemente a través del intermedio **26**, que no se aisló, el sistema mesoiónico **24** (*Esquema 7*).

¹⁷ Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3627-3631.

¹⁸ (a) Huisgen, R.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Panke, H. L. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1532-1549; (b) Gotthardt, H.; Christi, B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4743-4745.

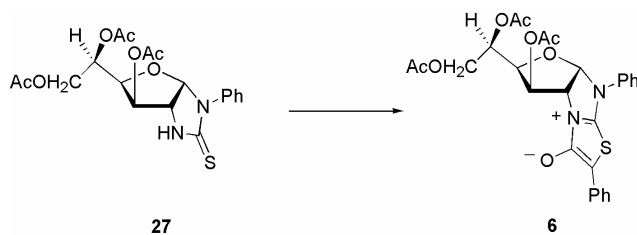
¹⁹ Potts, K. T.; Chen, S. J.; Kane, J.; Marshall, J. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1633-1638.



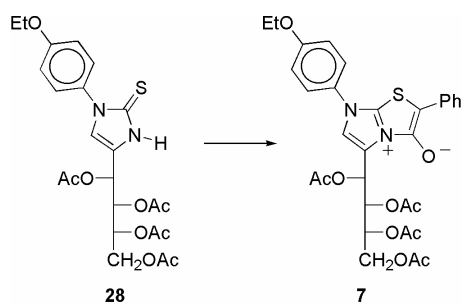
Esquema 7

Los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato procedentes de tioureas *N,N,N*-trisustituidas que no se habían podido obtener por el procedimiento de ciclodeshidratación de los ácidos tioglicólicos, se obtuvieron fácilmente a partir del haluro de α -haloacilo.¹⁹

Contrariamente a lo publicado por Potts, nosotros hemos descrito¹³ la preparación de los sistemas quirales **6** (Esquema 8) y **7** (Esquema 9) por *S*-alquilación de las tioureas **27** y **28** con ácido α -bromofenilacético (**22**) en benceno-trietilamina y posterior ciclación con una mezcla de anhídrido acético-trietilamina.

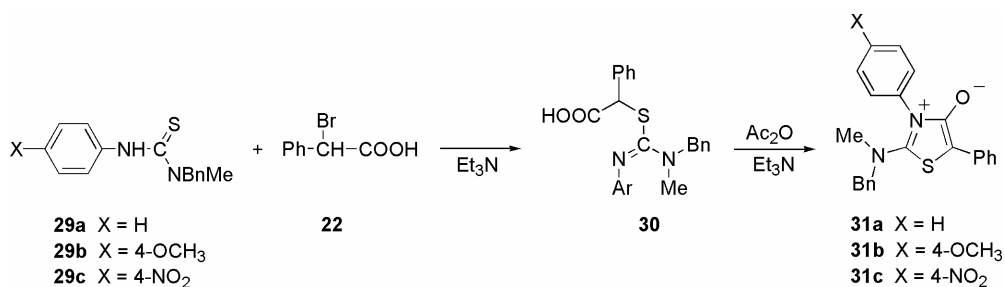


Esquema 8



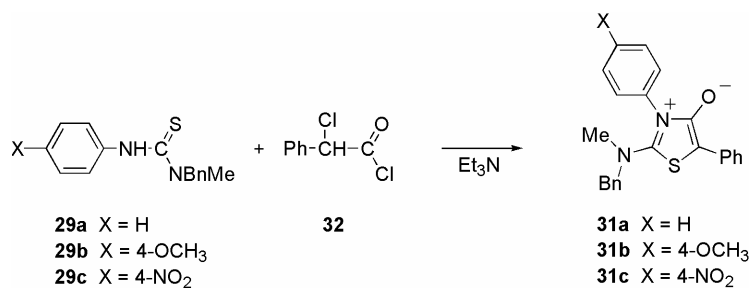
Esquema 9

También hemos preparado^{9e} los compuestos mesoiónicos **31** por ciclodeshidratación con anhídrido acético–triethylamina de los ácidos tioglicólicos intermedios (**30**) obtenidos por alquilación de las tioureas **29** con ácido α -bromofenilacético (**22**) (Esquema 10).



Esquema 10

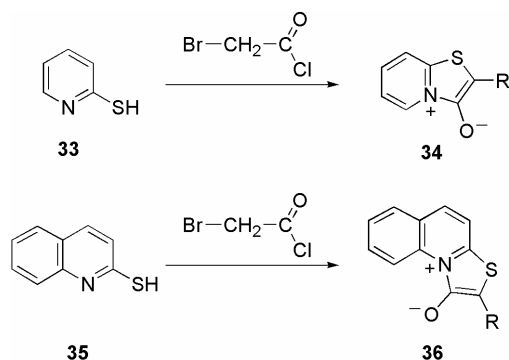
Recientemente^{9f} hemos sintetizado estos mismos sistemas mesoiónicos **31** utilizando cloruro de α -clorofenilacetilo (**32**) como reactivo (Esquema 11).



Esquema 11

Aplicando esta misma metodología se ha logrado la transformación de la 2-mercaptopiridina (**33**) y la 2-mercaptoquinolina (**35**) en los heterociclos mesoiónicos **34** y **36**, respectivamente (Esquema 12).²⁰

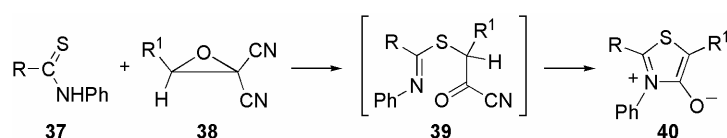
²⁰ Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2700-2702.



Esquema 12

Empleando indistintamente ambos métodos sintéticos se ha obtenido una amplia variedad de heterociclos.²¹

Una interesante modificación de estos métodos es la reacción de tioamidas (37) con *gem*-dicianoepóxidos (38),²² que se comportan como derivados de cetenas monosustituidas en los que la posición del ataque nucleofílico se ha invertido (Esquema 13). La reacción ocurre rápidamente en medio neutro, tal como dioxano o acetona, y se completa en 24 horas a temperatura ambiente, originando 40 con buenos rendimientos.



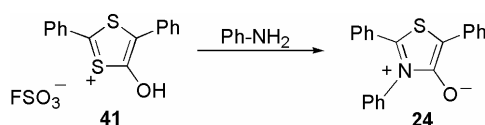
Esquema 13

²¹ (a) Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3803-3808. (b) Potts, K. T.; Kanemasa, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3808-3811. (c) Singh, H. K.; Gandhi, C. S. *Indian J. Chem. Sect. B* **1978**, *16B*, 331-332.

²² (a) Baudy, M.; Robert, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 23-24. (b) Baudy, M.; Robert, A.; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3732-3736. (c) Baudy, M.; Robert, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2517-2520. (d) Baudy, M.; Robert, A. *Comptes Rend. Acad. Sci.* **1980**, *290*, 287-290.

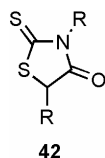
Aunque los intermedios no se han aislado, esta reacción puede visualizarse como una apertura del epóxido por el azufre de la tioamida con eliminación de cianuro de hidrógeno para dar **39**. La conversión en **40** puede ocurrir directamente o a través de la cetena generada por pérdida de HCN.

Un método completamente distinto de preparación del sistema 1,3-tiazolio-4-olato es la reacción que sufre **41** con anilina (*Esquema 14*). Se elimina sulfuro de hidrógeno y se obtiene **24** con un 76% de rendimiento.²³



Esquema 14

Otra alternativa para la preparación de estos heterociclos es la alquilación de rodaninas (**42**) seguida del tratamiento con una base. Barton y col. han preparado varios 2-tioalquilderivados por esta vía.²⁴

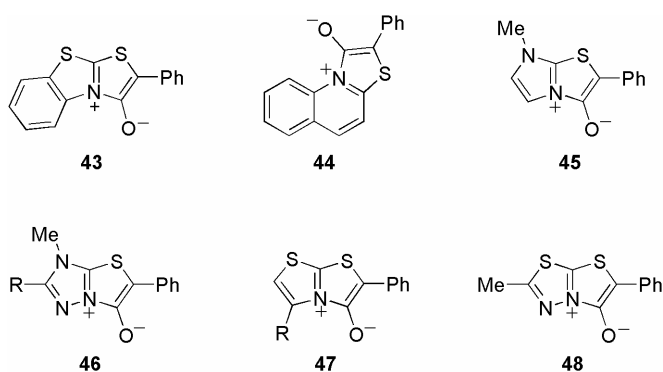


De lo dicho hasta aquí se deduce que, en la mayor parte de los casos, se requiere una tioamida monosustituída para sintetizar el sistema 1,3-tiazolio-4-olato. El grupo tiocarbonilo se encuentra en numerosos sistemas heterocíclicos y esto ofrece la oportunidad de preparar una gran variedad de tiazoles mesoiónicos fusionados a otros anillos. Así, tanto por ciclodeshidratación de un intermedio tioglicólico como por reacción de una tioamida cíclica con el adecuado 1,2-bielectrófilo, se ha

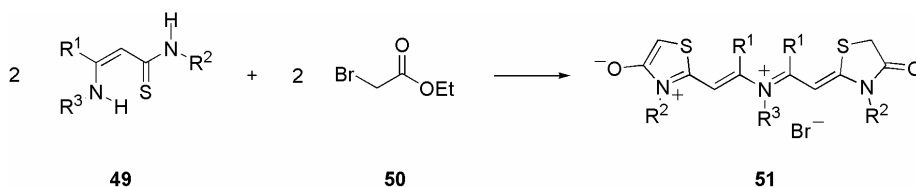
²³ Gotthardt, H.; Weissshuhn, C. M. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3178-3182.

²⁴ Barton, D. H. R.; Buschman, E.; Hausler, J.; Holzapfel, C. W.; Sheradsky, T.; Taylor, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 1107-1114.

descrito la preparación de los heterociclos 2-feniltiazolo[2,3-*b*]benzotiazolio-3-olato (**43**),²⁵ 2-feniltiazolo[3,2-*a*]quinolinio-1-olato (**44**),²⁰ 2-fenil-7-metilimidazo[2,1-*b*]tiazolio-3-olato (**45**),^{21a} 2-fenil-7-metiltiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazolio-3-olato (**46**),^{21a} 2-feniltiazolo[2,3-*b*]tiazolio-3-olato (**47**)^{21b} y 6-fenil-2-metiltiazolo[2,3-*b*]-1,3,4-tiadiazolio-5-olato (**48**).^{21b}



En 1996 Zaleska y col.²⁶ describieron la síntesis de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato **51** por reacción de 3-aminotioacrilanilidas (**49**), sustituidas en la posición 3, con bromoacetato de etilo (**50**) en xileno a reflujo (*Esquema 15*).



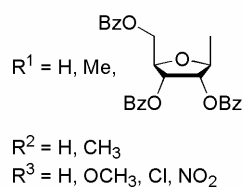
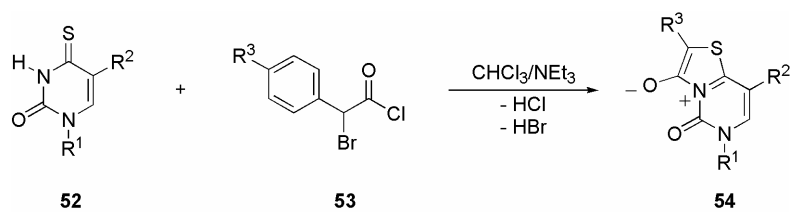
Esquema 15

Recientemente se ha descrito la síntesis de diversas tioisomünchnonas derivadas de uracilo y uridina (*Esquema 16*).²⁷

²⁵ Potts, K. T.; Choudhury, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2697-2700.

²⁶ Zaleska, B.; Ciez, D.; Falk, H. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1251-1257.

²⁷ Wamhoff, H.; Höhmann, C.; Sohár, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 581-584.

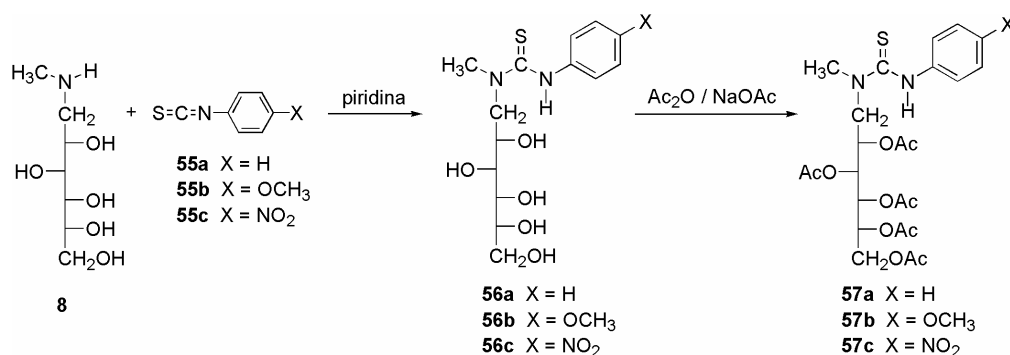


Esquema 16

2.2. Tioisomünchnonas derivadas de carbohidratos.

2.2.1. Tioisomünchnonas derivadas de la *N*-metil-D-glucamina.

Para poder acceder a los sistemas mesoiónicos **9** el primer objetivo que nos propusimos fue obtener las correspondientes tioureas derivadas de la *N*-metil-D-glucamina (**8**). Esta síntesis se realizó a partir del producto comercial por reacción con el arilisotiocianato correspondiente utilizando piridina como disolvente (*Esquema 17*). Los arilisotiocianatos elegidos, **55**, permitieron estudiar el efecto de tres grupos electrónicamente muy distintos, como $-H$, $-OCH_3$ y $-NO_2$, sobre la reactividad de los sistemas mesoiónicos **9**.

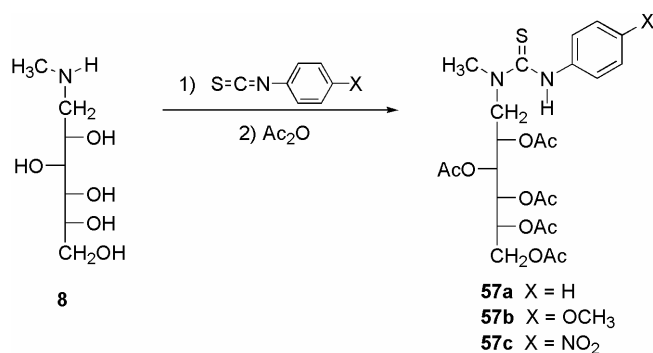


Esquema 17

Tras 1 hora de reacción se aislaron las tioureas **56** por adición de éter y posterior recristalización de etanol. Los rendimientos finales fueron en todos los casos muy altos ($> 85\%$).

La acetilación de los grupos hidroxilo se llevó a cabo disolviendo las tioureas **56** en anhídrido acético y utilizando acetato sódico fundido como catalizador. La acetilación completa solo se consiguió después de siete días de agitación (*Esquema 17*). Las tioureas acetiladas **57** se obtuvieron con rendimientos superiores al 75% al verter las disoluciones sobre agua-hielo y después de varios días de enfriamiento en el frigorífico.

La síntesis de los compuestos **57a-c** no requiere necesariamente el aislamiento previo de las tioureas intermedias **56a-c** (*Esquema 18*).



Esquema 18

Para ello, la *N*-metil-D-glucamina (**8**) se disuelve en la mínima cantidad de piridina y se trata con el arilisotiocianato en frío. Transcurridos treinta minutos se añade lentamente anhídrido acético y la mezcla de reacción se deja estar durante cinco días a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se vierte sobre agua-hielo, procesándose después de la forma habitual.

En la *Tabla 1* se recogen los datos más significativos obtenidos de los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **57a-c** y en la *Tabla 2* los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN de los compuestos **56**, **57** y de **8** a efectos comparativos. En cualquier caso, las constantes físicas y los datos espectroscópicos de estos compuestos se encuentran incluidos en la parte experimental de esta Memoria.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de ¹H-RMN de los compuestos **57**.

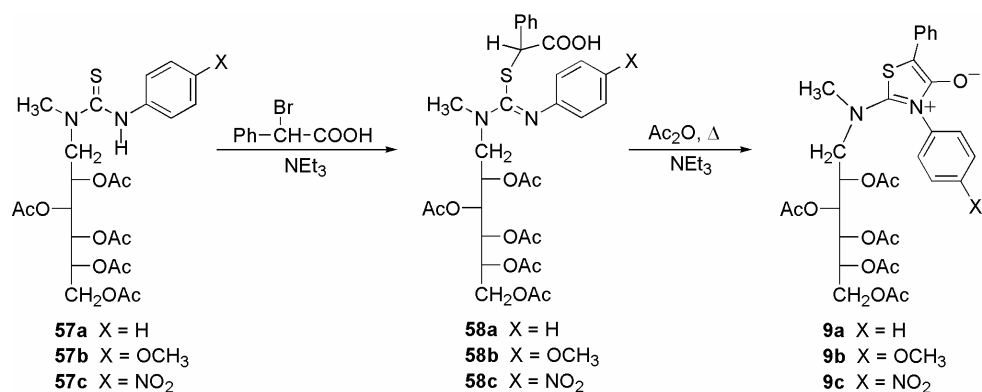
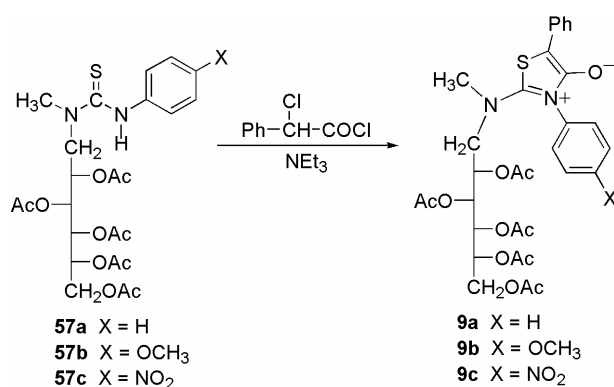
Compuesto	H-1' y H-6'	H-1'' y H-6''	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	N-CH ₃
57a ^a	4.29-4.08 m		5.77 m	5.39 m	5.43 m	5.06 m	3.29 s
57b ^a	4.28-4.08 m		5.75 m	5.42-5.36 m		5.03 m	3.28 s
57c ^a	4.30 m	4.11 m	5.80 m	5.40 m	5.46 m	5.06 m	3.22 s

^aEn CDCl₃.**Tabla 2.** Desplazamientos químicos de ¹³C-RMN de los compuestos **8**, **56** y **57**.

Compuesto	C=S	CH ₃	C-1'	C-2', C-3', C-4', C-5' ^a	C-6'
8 ^b	-	36.23	53.08	71.49, 71.24, 70.85, 70.77	64.04
56a ^b	181.87	40.53	56.09	72.08, 71.69, 71.57, 69.83	63.18
56b ^b	182.09	40.10	56.11	72.08, 71.92, 71.54, 69.73	63.45
56c ^b	181.15	41.02	56.24	71.80, 71.55 (2C), 69.91	63.45
57a ^c	186.40	41.24	55.57	69.54, 68.88, 68.44, 67.90	61.27
57b ^c	186.75	41.13	55.54	69.57, 68.73, 68.53, 67.97	61.34
57c ^c	185.34	41.57	56.31	69.69, 68.93, 68.72, 68.26	61.35

^aLa proximidad de las señales de los carbonos ha hecho imposible su asignación. ^bEn DMSO-*d*₆. ^cEn CDCl₃.

A partir de las tioureas **57** se obtuvieron los correspondientes sistemas mesoiónicos **9**, aplicando el procedimiento de ciclodeshidratación (*Esquema 19*) o utilizando cloruro de α-clorofenilacetilo como reactivo (*Esquema 20*).

*Esquema 19**Esquema 20*

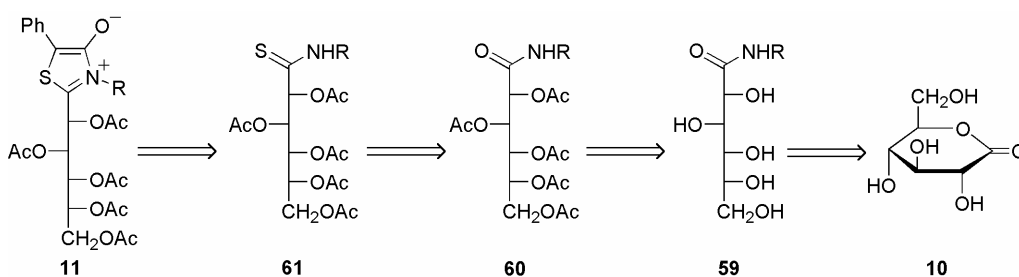
Aunque se han utilizado ambos procedimientos los resultados obtenidos aconsejan seguir el representado en el *Esquema 20* por dos razones. En primer lugar si se sigue el procedimiento recogido en el *Esquema 19* debemos aislar los intermedios **58**, cada uno de los cuales consiste en una mezcla de cuatro diastereómeros. En segundo lugar, mediante el procedimiento descrito en el *Esquema 20* se acorta el tiempo de preparación de los compuestos **9**, al menos en 48 horas.

Concretamente, el protocolo que hemos seguido ha sido el siguiente: se disuelve la correspondiente tiourea en cloroformo, se añade un exceso de cloruro de α -cloro-fenilacetilo (generalmente una proporción 3:1) y se calienta a reflujo hasta que desaparece (cromatografía en capa fina) la tiourea (la reacción de alquilación transcurre completamente en aproximadamente 3 horas). El exceso de cloruro de α -clorofenilacetilo se elimina por adición de éter de petróleo y decantación de la fase líquida. Se redisuelve el aceite en cloroformo y se añade trietilamina adquiriendo la disolución un color amarillo intenso. Se extrae la disolución clorofórmica con agua y después de secarla con sulfato magnésico anhidro, la disolución del compuesto mesoiónico está preparada para posteriores reacciones de cicloadición. Debido a la elevada reactividad de estos compuestos no hemos conseguido aislarlos como productos cristalinos, por lo que proponemos su estructura basándonos en la de sus productos de cicloadición.

2.2.2. Tioisomünchnonas derivadas de *N*-alquil-D-tiogluconamidas.

Otro de los objetivos que nos planteamos en esta Tesis Doctoral, fue la síntesis del heterociclo mesoiónico **11**, ya que se trata de un *C*-nucleósido monocíclico zwitteriónico de especial interés debido a que su empleo en reacciones de cicloadición permite estudiar interesantes aspectos estereoquímicos, relacionados con la presencia de una cadena de configuración *D*-gluco directamente unida al 1,3-dipolo y, por otra parte, a la amplia variedad de análogos de *C*-nucleósidos a los que puede conducir mediante cicloadiciones [3+2].

Como puede comprobarse en el *Esquema 21* este heterociclo mesoiónico puede prepararse a partir de δ -gluconolactona.

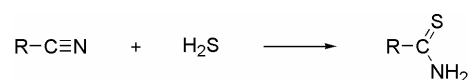


Esquema 21

Ha sido por tanto necesario poner a punto los procedimientos de síntesis de los compuestos **59**, **60** y **61**. Todos los aspectos relacionados con estas transformaciones se describen en las siguientes secciones.

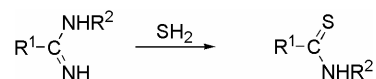
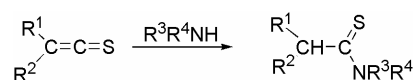
2.2.2.1. Síntesis de tioamidas derivadas de carbohidratos. Antecedentes.

Se han preparado tioamidas primarias por tratamiento de nitrilos con sulfuro de hidrógeno (*Esquema 22*),²⁸ reacción que ya había utilizado Gay Lussac en 1815.

**Esquema 22**

La reacción se cataliza con bases como piridina o trietilamina, aunque puede transcurrir a temperaturas y presiones elevadas sin catalizador.

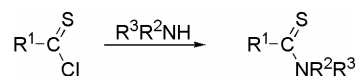
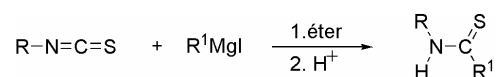
También pueden obtenerse tioamidas por reacción de amidinas con sulfuro de hidrógeno (*Esquema 23*),²⁹ tioacilación de aminas con tioacetenas (*Esquema 24*)²⁸ o cloruros de tioacilo (*Esquema 25*)³⁰ o por adición de magnesianos a isotiocianatos (*Esquema 26*).²⁸

**Esquema 23****Esquema 24**

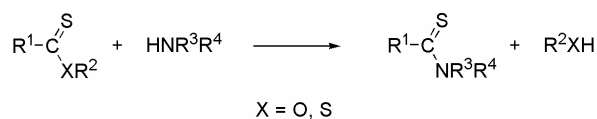
²⁸ Hurd, R. N.; DeLaMater, G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45-86.

²⁹ Reynaud, P.; Brion, J. D.; Menard, G. *Bull. Soc. Chim. France.*, **1976**, 301-306.

³⁰ Walter, W.; Reubke, K. J. En *The Chemistry of the amide group*; Editado por J. Zabicky; Interscience: London, 1970; p. 477.

*Esquema 25**Esquema 26*

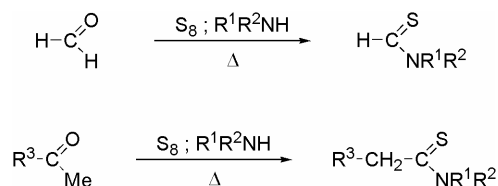
Los ácidos ditiocarboxílicos son activos agentes tioacilantes frente a amoníaco y aminas primarias o secundarias, aunque han sido más utilizados los ésteres derivados de ácidos tio y ditiocarboxílicos (*Esquema 27*).^{28,31}

*Esquema 27*

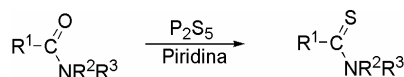
Cuando una cetona o un aldehído se calienta con azufre elemental en presencia de una amina, se forma normalmente una tioamida (*Esquema 28*). Este proceso se conoce como reacción de Willgerodt-Kinder.^{28,32}

³¹ (a) Janssen, M. J. En *The chemistry of the carboxylic acids and esters*; Editado por S. Patai; Interscience: New York, 1969, cap. 15, p. 13. (b) Lamazouère, A. M.; Sotiropoulos, J.; Bédos, P. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris, (C)*, **1967**, 265, 99-102.

³² McKenzie, S. En *Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellurium*; Editado por D. H. Reid; The Chemical Society: London, 1970, vol. 1, cap. 5.

**Esquema 28**

Sin embargo, tradicionalmente la síntesis de tioamidas se ha llevado a cabo a partir de amidas mediante un intercambio O/S. El uso de pentasulfuro de fósforo como reactivo para efectuar esta transformación se ha estudiado de forma continua desde que en 1875, fuera introducido por Hoffman (*Esquema 29*).

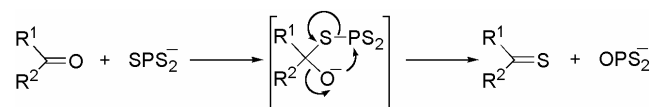
**Esquema 29**

El procedimiento convencional se basa en la utilización de disolventes como tolueno, xileno o piridina a reflujo, gran exceso de reactivo y prolongados tiempos de reacción.³³

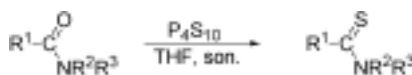
Scheeren y col.,³⁴ en su estudio sobre las reacciones de compuestos carbonílicos con P₄S₁₀, encontraron que las conversiones eran mucho más rápidas en disolventes polares que en tolueno y la adición de bases, como carbonato o bicarbonato sódico, aceleraba aún más las transformaciones y permitía mejorar los rendimientos. Cuando P₄S₁₀ interacciona con carbonato o bicarbonato sódico en disolventes orgánicos se forman los aniones OPS₂⁻ y SPS₂⁻, que parecen ser los agentes responsables de la tionación (*Esquema 30*).

³³ (a) Reid, E. E. En *Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*; Chem. Pub.: New York, 1960, vol. 3, cap. 2. (b) Schöberl, A. y Wagner, A. En *Methoden der Organischen Chemie*; Editado por E. Muller; Houben-Weyl: Berlín, 1955; vol. IX, p. 699. (c) Campaigne, E. *The Chemistry of the Carbonyl Group*; Editado por S. Patai; Interscience: New York, 1966, cap. 17.

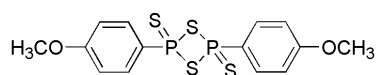
³⁴ Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis*, **1973**, 3, 149-151.

**Esquema 30**

Una irradiación de la mezcla de reacción en un baño de ultrasonidos, permite suavizar las condiciones con que transcurre la transformación O/S con P_4S_{10} , disminuyendo los tiempos y las temperaturas de reacción sin necesidad de utilizar un exceso de reactivo.³⁵ Cuando una disolución de amida en THF seco se trata con 1-1.5 equiv. de P_4S_{10} y se irradia en un baño de ultrasonidos a 30-40 °C durante 1-2 h, se obtienen las tioamidas con excelente rendimiento (*Esquema 31*).

**Esquema 31**

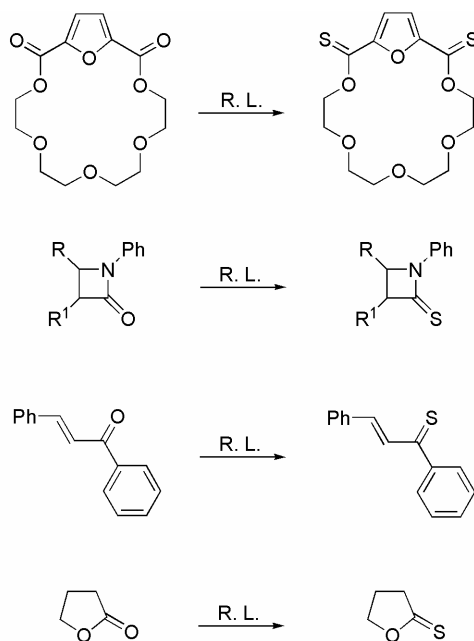
El reactivo de Lawesson, [2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiodifosfetano-2,4-disulfuro], es el anhídrido dimérico del ácido metoxifenilditiofosfínico, uno de los agentes de tionación más efectivos que se conocen (*Figura 8*).

**Figura 8**

Este reactivo, que fue desarrollado e introducido en síntesis orgánica por Lawesson en 1978, ha sido ampliamente utilizado para sintetizar tioacetonas, tioamidas, ésteres de ácidos tio- y ditiocarboxílicos, tiopéptidos, heterociclos que contienen azufre, tioxiciclanos, fosfaciclanos y tioésteres macrocíclicos, que son inaccesibles por otros métodos (*Esquema 32*). La introducción de

³⁵ Raucher, S.; Kein, P. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3558-3559.

sustituyentes muy reactivos como grupos nitro, amino o halógenos, no altera el curso de la reacción.



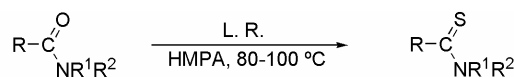
Esquema 32

El atractivo del reactivo de Lawesson reside en la sencillez de su utilización, en los elevados rendimientos con que se obtienen los productos de reacción y en la relativa facilidad con que éstos se pueden aislar de las mezclas de reacción.³⁶

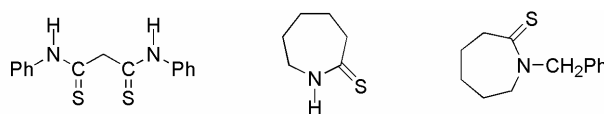
Las amidas primarias, secundarias y terciarias se transforman con el reactivo de Lawesson en compuestos tiocarbonílicos (*Esquema 33*) de forma suave y selectiva.³⁷ Los rendimientos de la reacción son casi cuantitativos cuando se emplea hexametilfosforamida (HMPA) como disolvente a 80-100 °C.

³⁶ Cherkasov, R. A.; Kuttyrev, G. A.; Pudovik, A. N. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2567-2624.

³⁷ Scheibye, S.; Pederson, B. S.; Lawesson, S. -O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229-238.

**Esquema 33**

Las amidas bifuncionales, como la *N,N'*-difenilmalonamida, se han convertido en las correspondientes bistoamidias. También se han sintetizado fácilmente tioamidias cíclicas con elevados rendimientos (*Figura 9*).³⁷

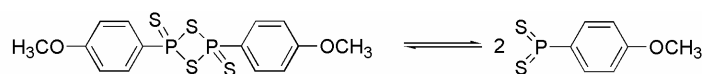
**Figura 9**

La mayoría de estos procesos requieren un exceso de reactivo de Lawesson que puede oscilar entre 0.5 y 3.0 equivalentes, largos tiempos de reacción (2-25 horas) y elevadas temperaturas que dan lugar a la formación de productos secundarios. Por ello, recientemente se ha puesto a punto un procedimiento³⁸ consistente en mezclar los sustratos con el reactivo de Lawesson (0.5 equiv.) y exponerlos a irradiación de microondas durante varios minutos, sin necesidad de utilizar disolventes.

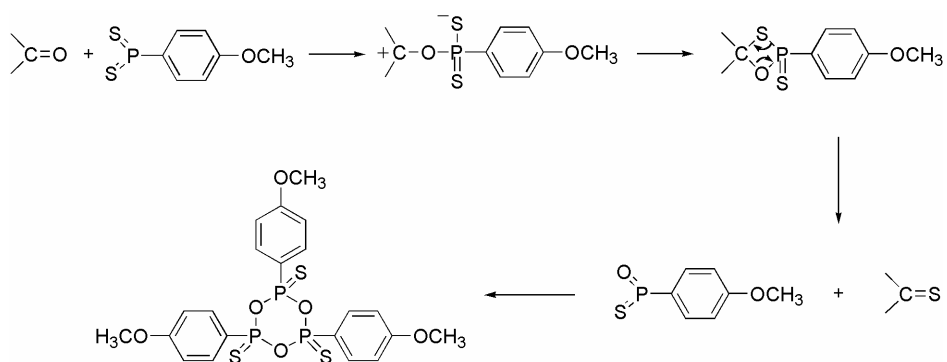
En cuanto al mecanismo implicado en la reacción con compuestos que contienen el grupo carbonilo, se asume que el reactivo de Lawesson actúa en su forma monómera³⁹ de ditiometafosfonato (*Figura 10*).

³⁸ Varma, R. S.; Kumar, O. *Organic Letters*, **1999**, *1*, 697-700.

³⁹ (a) Scheibye, S.; Shabana, R.; Lawesson, S. -O.; Roming, C. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 993-1001. (b) Kametani, S.; Ohmura, O.; Tanaka, H.; Motoki, S. *Chem. Lett.* **1982**, 793-796.

**Figura 10**

En esta forma monómera el átomo de fósforo es electrofílico como en otros derivados de fósforo pentavalente tricoordinado. Consecuentemente, este átomo puede ser atacado por un sustrato donador de electrones, como el oxígeno del grupo carbonílico. El mecanismo aceptado para la transformación O/S se propone a continuación (*Esquema 34*).⁴⁰

**Esquema 34**

Dos factores determinan la capacidad de los ditioderivados de fósforo para participar en los procesos de intercambio O/S: (a) un factor cinético, debido a la relativa facilidad con que el átomo de fósforo puede cambiar su número de coordinación, y (b) un factor termodinámico, ya que se forma un enlace P=O (130 Kcal/mol) más fuerte que el inicial P=S (90 Kcal/mol).⁴¹

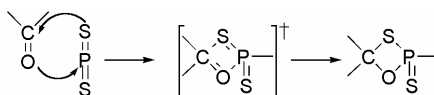
Este mecanismo de tiónación se fundamenta en la creciente actividad de los compuestos carbonílicos, en sus reacciones con el reactivo de Lawesson, al aumentar la nucleofilia del átomo

⁴⁰ (a) Beltrand, G.; Baceiredo, A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 5015-5018. (b) Westheimer, F. H. *Chem. Rev.*, **1981**, 81, 313-326. (c) Hussong, R.; Heydt, H.; Maas, G.; Regitz, M. *Chem. Ber.* **1987**, 120, 1263-1268.

⁴¹ Corbridge, D. E. C. *En Phosphorous. An outline of its Chemistry, Biochemistry and Technology*; Elsevier: Amsterdam, 1980.

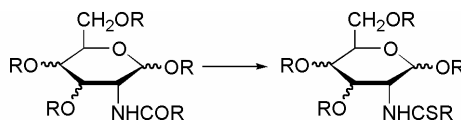
de oxígeno. Además, en algunos casos, de las mezclas de reacción se ha podido aislar el trímero de 4-metoxifenilmetatiosfosfonato entre compuestos carbonílicos y el reactivo de Lawesson.³⁷

Otra variante del mecanismo de tionación, que explicaría la baja sensibilidad de la velocidad de reacción a la naturaleza de los sustituyentes unidos a los átomos de fósforo y de oxígeno carbonílico, propone una transferencia de densidad electrónica entre el grupo carbonilo y el grupo P=S (Esquema 35).³⁶



Esquema 35

Las tioamidas derivadas de azúcares cíclicos, fundamentalmente con estructuras piranósicas, se han preparado por tionación de las correspondientes amidas, empleando P_4S_{10} como reactivo de intercambio (Esquema 36).⁴²

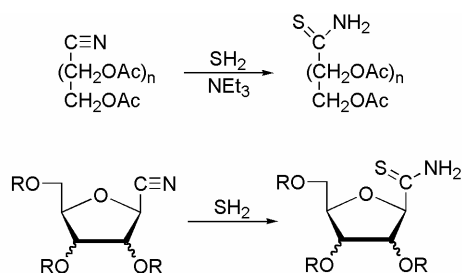


Esquema 36

Este reactivo se ha utilizado en nuestro Departamento para preparar diversos tioamidoazúcares piranósicos.⁴³ La irradiación ultrasónica de las mezclas de reacción, permitió realizar el intercambio O/S en unas condiciones más suaves y obtener buenos rendimientos.

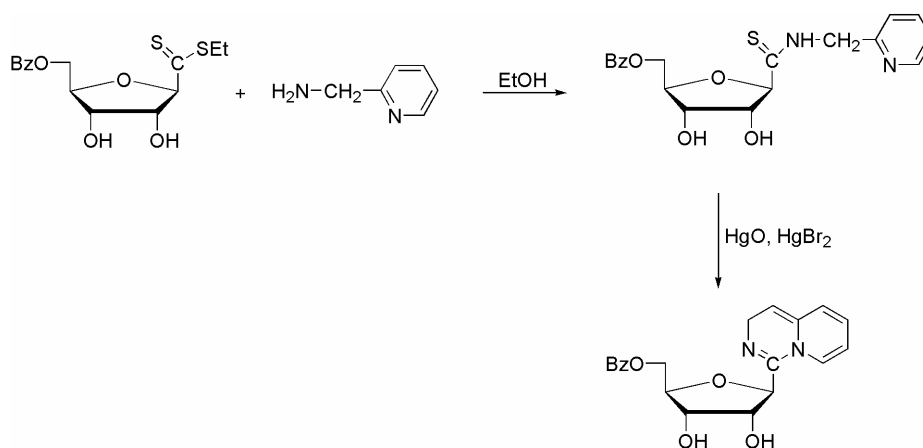
⁴² (a) Schmidt, R.; Wagner, G. *Pharmazie*, **1967**, *22*, 551-555. (b) Herczegh, P.; Bogmar, R. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1978**, *98*, 321-326. (c) Bovin, N. V.; Zurabyan S. E.; Khorlin, A. Ya. *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Ser. Khim.* **1981**, 441-443 (*Chem. Abs.* **1981**, *95*, 43486s). (d) Kuzuhara, H.; Mori, O.; Emoto, S.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 379-382.

La reacción de nitrilos derivados de carbohidratos, ya sean aldondonitrilos o nitrilos derivados de estructuras cíclicas, con sulfuro de hidrógeno ha dado muy buenos resultados en la síntesis de tioaldonamidas⁴⁴ o furanosiltioamidas⁴⁵ (Esquema 37).



Esquema 37

Los 2,5-anhidroaldonoditioatos se han transformado en 2,5-anhidrotioaldonamidas *N*-sustituidas por reacción con aminas (Esquema 38).⁴⁶



⁴³ Ávalos, M.; Babiano, R.; Durán, C. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1992**, 12, 2205-2215.

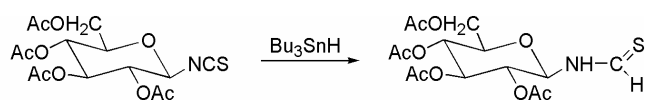
⁴⁴ Cañas, A.; López, F. J. *Anal. Soc. Esp. Fis. y Quim, Serie B*, **1954**, 609-614.

⁴⁵ Fuertes, M.; García-López, T.; García, G.; Stud, M. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 4074-4077.

⁴⁶ El Khadem, H. S.; Kawai, J.; Swartz, D. L. *Carbohydr. Res.*, **1989**, 189, 149-160.

Esquema 38

Por último, en nuestro Departamento se ha propuesto⁴⁷ la síntesis de tioformamidas por reducción de isotiocianatos derivados de carbohidratos, mediante la utilización de hidruro de tri-*n*-butilestaño (*Esquema 39*).

**Esquema 39**

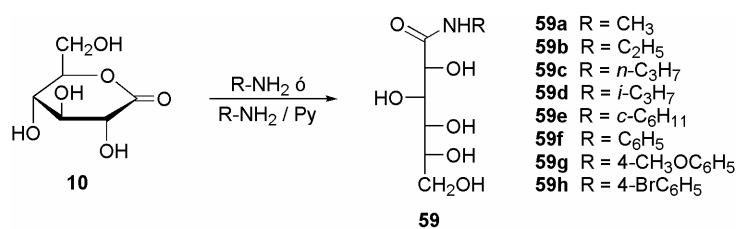
⁴⁷ Ávalos, M.; Babiano, R.; García-Verdugo, C.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2467-2470.

2.2.2.2. Síntesis de *N*-alquil(aril)-*D*-gluconamidas.

En esta Tesis Doctoral describimos una síntesis sencilla de *N*-alquil(aril)-tiogluconamidas *O*-acetiladas a partir de la δ -gluconolactona.⁴⁸

Las aldonolactonas reaccionan con *N,N*-dialquilaminas sustituidas, dando lugar a aldonamidas de cadena abierta.⁴⁹ Así, cuando la δ -gluconolactona se trató con un exceso de al menos el doble de la cantidad estequiométrica de alquil y arilaminas se formaron las correspondientes gluconamidas, que se aislaron por eliminación de la amina que no había reaccionado con éter y cristalización de etanol (*Esquema 40*).

La asignación estructural de estos compuestos se realizó a partir de la interpretación de sus espectros de IR, ¹H-, y ¹³C-RMN y sus poderes rotatorios y se confirmó mediante análisis elemental.



Esquema 40

⁴⁸ Arévalo, M. J.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1985-1995.

⁴⁹ (a) Kuzuhara, H.; Fletcher Jr., H. G. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2531-2534. (b) Fieser, M., Fieser, L. F.; Toromanoff, E.; Hirata, Y.; Heymann, H.; Ttefft, M.; Bhattachanya, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2825-2832. (c) Garesio, F.; Kardos, N.; Bonnevie, C.; Petit, S.; Luche J. L. *Green Chem.* **2000**, *2*, 33-36.

El signo positivo del poder rotatorio⁵⁰ está de acuerdo con una estructura de cadena abierta en la que el primer centro quiral (C-2) tiene configuración absoluta *R*.

En los espectros de IR (*Tabla 3*), lo más característico es la aparición de las tres bandas típicas de amida secundaria. Entre 1665 y 1630 cm^{-1} se encuentra la banda de tensión del carbonilo (banda I). La banda de flexión del enlace *N-H* (banda II) aparece entre 1565 y 1520 cm^{-1} y la banda III de amida a 1300 cm^{-1} . La banda de tensión del enlace *N-H* aparece en la misma zona que la banda ancha de tensión del enlace $-\text{OH}$ (3300 cm^{-1}), por lo que no se puede diferenciar.

Tabla 3. Absorción en el infrarrojo de los compuestos **59** (cm^{-1}).

Compuesto	ν_{NH}	Banda I de amida	Banda II de amida	Banda III de amida
59a	3300	1635	1560	1270
59b	3300	1665	1550	1310
59c	3300	1660	1540	1290
59d	3300	1640	1565	1320
59e	3300	1640	1560	1270
59f	3300	1660	1540	1300
59g	3300	1655	1530	1300
59h	3300	1650	1520	1350

Los espectros de ^1H -RMN de las *N*-alquil(aril)gluconamidas (*Tabla 4*) presentan a campo bajo (9.53-7.33 ppm), una señal asignable al protón unido al nitrógeno amídico. Las resonancias de los protones de azúcar aparecen entre 5.76 y 3.50 ppm.

⁵⁰ El Khadem, H. S. *Carbohydr. Res.*, **1977**, *59*, 11-18.

Tabla 4. Datos de $^1\text{H-RMN}^a$ (desplazamientos químicos δ en ppm y constante de acoplamiento J en Hz) de los compuestos **59**.

Compuesto	-NH-	H (azúcar)	R
59a	7.67m $J_{\text{NH,CH}}$ 4.7	4.62-3.36	2.61d(3H)
59b	7.67t $J_{\text{NH,CH}}$ 5.8	5.40-3.36	3.13m(2H) 1.02t(3H)
59c	7.66t $J_{\text{NH,CH}}$ 5.8	5.43-3.38	3.05dd(2H) 1.43m(2H) 0.84t(3H)
59d	7.33d $J_{\text{NH,CH}}$ 8.2	5.37-3.37	3.89m(1H) 1.07d(6H)
59e	7.36d $J_{\text{NH,CH}}$ 8.2	4.66-3.37	3.61-3.36m(1H) 1.65-1.14m(10m)
59f	9.53s	5.76-3.53	7.71d(2H) 7.30t(2H) 7.07t(1H)
59g	9.43s	5.70-3.40	7.62d(2H) 6.87d(2H) 3.72s(3H)
59h	9.71s	4.74-3.36	7.72d(2H) 7.48d(2H)

^aLos espectros fueron registrados en DMSO- d_6 utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

En los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla 5), la señal que aparece a campo más bajo (173.2-170.1 ppm), es debida a la resonancia del carbono carbonílico de amida. Los carbonos de la cadena de azúcar, que aparecen entre 74.5 y 63.4 ppm se asignaron por comparación con los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ de las correspondientes amidas acetiladas y en base a datos bibliográficos.⁵¹

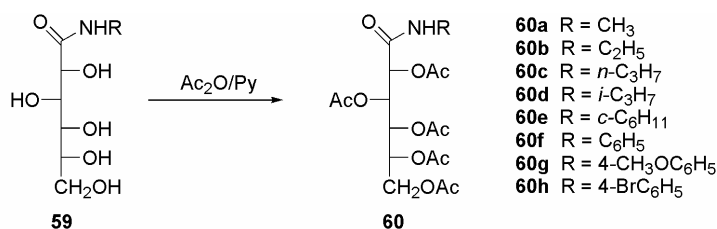
⁵¹ Bock, K.; Pedersen, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1983**, *41*, 27-44.

Tabla 5. Datos de ^{13}C -RMN^a (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **59**.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	R
59a	173.2	73.8	72.5	71.6	70.3	63.5	25.6
59b	172.4	73.7	72.5	71.6	70.2	63.5	33.2 15.0
59c	172.7	73.9	72.7	71.7	70.3	63.6	39.9 22.3 11.6
59d	171.6	73.6	72.5	71.6	70.2	63.5	40.3 22.4(2C)
59e	171.6	73.7	72.5	71.5	70.2	63.5	47.3 33.7 32.4 25.3 24.8 24.5
59f	171.7	74.4	72.5	71.7	70.5	63.5	138.6 128.8(2C) 123.6 119.7(2C)
59g	171.1	74.2	72.4	71.6	70.3	63.4	155.3 131.8 121.1(2C) 113.7(2C) 55.2
59h	170.1	74.5	72.4	71.7	70.5	63.5	138.2 132.1(2C) 121.6(2C) 115.2(2C)

^aLos espectros fueron registrados en DMSO-*d*₆ utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

Las estructuras asignadas pudieron confirmarse de forma inequívoca por acetilación de los grupos hidroxilos de la cadena de azúcar. Para ello las gluconamidas **59** se trataron con anhídrido acético y piridina obteniéndose los productos **60** (*Esquema 41*).



Esquema 41

Los análisis elementales, los poderes rotatorios y los datos espectroscópicos de IR, ¹H- y ¹³C-RMN de los derivados per-*O*-acilados de las aldonamidas, permitieron realizar su asignación estructural.

En los espectros de IR, se observa la desaparición de las bandas de tensión del enlace O-H, permitiendo ver de forma nítida la banda de tensión del enlace N-H entre 3230 y 3400 cm⁻¹. La banda de tensión del carbonilo de amida (banda I) aparece a un número de onda sensiblemente inferior al de la banda de tensión de los carbonilos de los acetatos (1680-1650 cm⁻¹ y 1770-1740 cm⁻¹ respectivamente); la banda de flexión del enlace N-H aparece entre 1570 y 1540 cm⁻¹ y la banda III de amida no es observable, ya que se superpone a una banda ancha característica de éster a 1250 cm⁻¹ (*Tabla 6*).

Tabla 6. Absorción en el IR de los compuestos **60** (cm^{-1}).

Compuesto	ν_{NH}	ν_{CO} (acetato)	Banda I de amida	Banda II de amida
60a	3230	1740	1650	1570
60b	3300	1765	1670	1575
60c	3280	1755	1665	1575
60d	3300	1765	1665	1565
60e	3400	1770	1690	1550
60f	3280	1750	1675	1550
60g	3260	1740	1665	1540
60h	3260	1740	1680	1540

Los espectros de ^1H -RMN se han interpretado por desacoplamiento selectivo de protones y, en ellos se han podido medir las constantes de acoplamiento protón-protón. A campo bajo (8.40-5.97 ppm) aparece la señal del hidrógeno unido al átomo de nitrógeno, que desaparece al registrar el espectro en presencia de D_2O ; los protones de la cadena de azúcar resuenan entre 5.73 y 4.11 ppm. A campo más alto (2.25-1.99 ppm), aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos de los cinco grupos acetilo de la cadena pentaacetoxipentílica (*Tabla 7*).

Tabla 7. Datos de $^1\text{H-RMN}^a$ para los compuestos **60**.

Desplazamientos químicos δ (en ppm)									
Compuesto	-NH-	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	OAc	R
60a	6.26d	5.31d	5.66t	5.46dd	5.06m	4.32dd	4.12dd	2.20s(3H) 2.09s(3H) 2.08s(3H) 2.07s(3H) 2.06s(3H)	2.82d(3H)
60b	6.19t	5.30d	5.68t	5.45t	5.04m	4.32dd	4.13dd	2.21s(3H) 2.12s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.05s(3H)	3.30m(2H) 1.13t(3H)
60c	6.42t	5.30d	5.69t	5.46t	5.09m	4.32dd	4.13dd	2.21s(3H) 2.12s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.05s(3H)	3.22m(2H) 1.51m(2H) 0.91t(3H)
60d	5.97d	5.26d	5.69t	5.44t	5.03m	4.32dd	4.14dd	2.21s(3H) 2.11s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.05s(3H)	4.05m(1H) 1.16d(3H) 1.13d(3H)
60e	5.98d	5.27d	5.69t	5.44t	5.04m	4.32dd	4.13dd	2.21s(3H) 2.11s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.05s(3H)	3.75m(1H) 1.90-1.10 m(10H)
60f	8.40s	5.37d	5.73t	5.52dd	5.09m	4.31dd	4.11dd	2.14s(3H) 2.03s(12H)	7.49d(2H) 7.28t(2H) 7.09t(1H)
60g	7.98s	5.36d	5.73t	5.50dd	5.08m	4.32dd	4.13dd	2.23s(3H) 2.16s(3H) 2.09s(3H) 2.07s(3H) 2.06s(3H)	7.37d(2H) 6.48d(2H) 3.75s(3H)
60h	8.02s	5.33d	5.73dd	5.48dd	5.07m	4.35dd	4.15dd	2.25s(3H) 2.11(6H) 2.08(6H)	7.64d(2H) 7.52d(2H)

<i>Constantes de acoplamiento J (en Herzios)</i>							
Compuesto	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{NH,CH}$
60a	5.4	4.8	6.5	3.9	5.7	12.3	4.9
60b	5.3	5.1	6.3	3.9	5.5	12.3	3.8
60c	5.0	5.0	6.0	3.8	5.4	12.2	5.5
60d	5.2	5.3	6.2	4.1	5.4	12.2	5.5
60e	5.2	5.1	6.2	4.2	5.1	12.2	7.9
60f	5.1	4.6	6.5	3.4	5.5	12.4	-
60g	5.5	4.6	6.7	3.7	5.3	12.3	-
60h	5.7	4.7	6.6	3.4	5.2	12.4	-

^aLos espectros fueron registrados en CDCl₃, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

En los espectros de ¹³C-RMN (*Tabla 8*) se observa que los carbonos carbonílicos de los grupos acetilo (170.8-169.0 ppm) presentan un desplazamiento químico diferente a los carbonos carbonílicos de amida (166.6-163.9 ppm). Los carbonos de la cadena de azúcar resuenan entre 77.3 y 61.2 ppm y su asignación se ha podido realizar mediante correlación heteronuclear protón-carbono.

Tabla 8. Datos de ^{13}C -RMN^a (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **60**.

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C=O (amida)	C=O (acetato)	R
60a	71.39	69.00	69.25	68.62	61.50	166.62	170.60 169.84 169.81 169.59 169.25	26.12
60b	71.56	68.98	69.25	68.57	61.40	165.76	170.55 169.79(2C) 169.59 169.14	34.27 14.52
60c	71.47	68.78	69.07	68.41	61.16	165.73	170.32 169.55 169.54 169.42 168.92	40.82 22.32 10.93
60d	71.70	68.94	69.23	68.56	61.29	164.91	170.46 169.72(2C) 169.53 169.01	41.44 22.35 22.21
60e	71.79	68.99	69.32	68.53	61.31	164.87	170.54 169.81(2C) 169.58 169.09	48.15 32.75 32.60 25.26 24.61(2C)
60f	71.54	68.45	68.62	68.31	61.20	164.06	170.34 169.57 169.54 169.48 169.02	136.50 128.57(2C) 124.52 119.97(2C)
60g	71.66	68.80	68.97	68.56	61.44	163.88	170.58 170.06 169.76 169.60 169.21	156.75 129.61(2C) 121.91(2C) 114.02 55.3
60h	71.63	69.02	68.72	68.72	61.63	164.17	170.78 170.21 169.87 169.33	135.78 132.05 121.60 117.70

^aLos espectros fueron registrados en CDCl₃, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

Un análisis de las constantes de acoplamiento de primer orden medidas en los espectros de ^1H -RMN revela, según las ecuaciones propuestas por Coxon⁵² y Altona,⁵³ los ángulos diedros entre protones vecinales y, por tanto, es posible proponer una disposición espacial relativa para estos protones.

Numerosos trabajos⁵⁴ han utilizado la espectroscopía de RMN para determinar las preferencias conformacionales de derivados acíclicos de carbohidratos. Se basan en el hecho de que constantes de acoplamiento protón-protón pequeñas (~ 3 Hz) indican una relación diédrica oblicua y valores grandes (~ 8 Hz) indican una relación diédrica antiparalela entre los protones.

Un análisis de las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$, revela que las amidas **60** se encuentran en un equilibrio conformacional en disolución clorofórmica, ya que los valores de estas constantes de acoplamiento son intermedios en todos los casos.

Los derivados de cadena abierta y configuración *D-gluco* presentarían, en su conformación extendida en un plano, una interacción 1,3-paralela desestabilizante entre los grupos OAc en C-2 y C-4 (Figura 11).

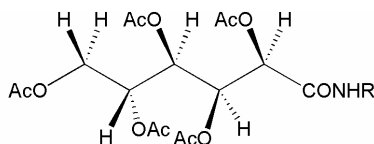


Figura 11

⁵² Coxon, B. *Methods Carbohydr. Chem.*, **1972**, 6, 513.

⁵³ Haasnoot, C. A. G.; De Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2783-2792.

⁵⁴ (a) Ducruix, A.; Pascard-Billy, C.; Horton, D. And Wander, J. D. *Carbohydr. Res.*, **1973**, 29, 276-279. (b) McCoubrey, J. C.; Ubbelohde, A. R., *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **1951**, 5, 364-389. (c) Barker, S. A.; Bourne, E. J.; Whiffen, D. H., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3865-3870. (d) El Khadem, H.; Horton, D.; Wander, J. D. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1630-1635.

Para evitar esta interacción las cadenas de configuración *D-gluco* giran 120° el enlace entre C-2 y C-3 en el mismo sentido de las agujas del reloj (conformación ${}_2G^+$) o bien en el sentido contrario a las agujas del reloj (conformación ${}_2G^-$), existiendo por tanto un equilibrio conformacional entre ambas (Figura 12).

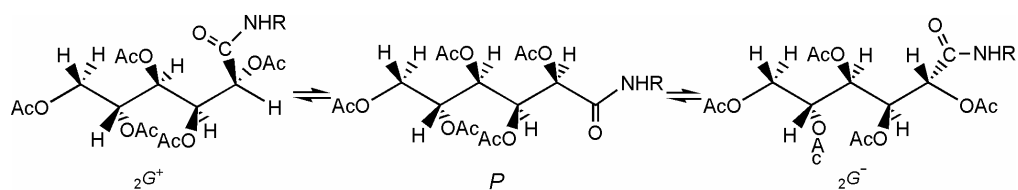
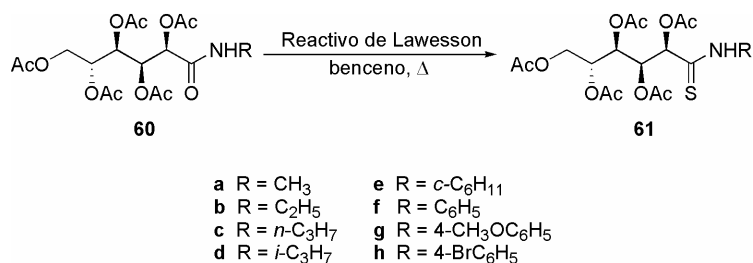


Figura 12

2.2.2.3. Síntesis de *N*-alquil(aril)-D-tiogluconamidas.

Uno de los agentes de tionación más clásicos es el P_4S_{10} . Sin embargo, cuando intentamos convertir el grupo carbonilo de las gluconamidas **60** en tiocarbonilo, llevando a cabo la reacción en THF y con irradiación ultrasónica, siempre se obtuvo, incluso añadiendo varios equivalentes de P_4S_{10} , una mezcla de amida y tioamida difícil de separar.

Por ello, decidimos utilizar el reactivo de Lawesson, como agente de tionación. El uso de hexametilfosforamida (HMPA) como disolvente, permite llevar a cabo la reacción en fase homogénea y a temperaturas comprendidas entre 80-100 °C. Pero en estas condiciones, se formaron mezclas de reacción muy complejas que podían ser debidas al posible intercambio O/S en los grupos carbonilos de los acetatos y de las que en algunas ocasiones se pudieron aislar pequeñas cantidades de tioamidas. Sin embargo, cuando a una suspensión de las aldonamidas acetiladas **60**, en benceno anhidro, se le añadió 1.1 equivalente de reactivo de Lawesson y se calentó a reflujo durante 24 horas, se obtuvieron las correspondientes tioaldonamidas con elevados rendimientos (*Esquema 42*).



Esquema 42

Esta reacción también se llevó a cabo en un baño de ultrasonidos (~3 KHz) utilizando THF como disolvente y a 40-50 °C, pero las conversiones nunca fueron superiores al 50%. Este hecho confirma el mecanismo iónico propuesto para este tipo de transformaciones, ya que un proceso

iónico es insensible al efecto químico de los ultrasonidos, por lo que dado que el proceso es heterogéneo, solamente cabría esperarse un efecto físico (falsa sonoquímica).⁵⁵

Todas las tioamidas excepto **61f** se aislaron evaporando la mezcla de reacción y redisolviendo el residuo en éter etílico caliente; seguidamente, el producto cristalizó al concentrar o tras la adición de éter de petróleo hasta turbidez. La *N*-feniltiogluconamida (**61f**), al ser un aceite, se purificó mediante cromatografía en columna.

La asignación estructural de estos compuestos se basó en sus análisis elementales, poderes rotatorios y en la interpretación de sus espectros de IR, ¹H- y ¹³C-RMN.

Al igual que las *N*-alquil(aril)amidas, las tioamidas correspondientes presentaron poderes rotatorios positivos. Ello está de acuerdo con la identidad en la configuración absoluta del primer carbono quiral, *R*, de ambas series de compuestos.⁵⁰

En los espectros de IR de esta serie de compuestos desaparecen las bandas de tensión del grupo carbonilo de amida a ~1650 cm⁻¹ y aparece una nueva banda asignable a la tensión del grupo tiocarbonilo entre 1200 y 1240 cm⁻¹ (*Tabla 9*).

⁵⁵ (a) Luche, J. -L.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Sinisterra-Gago, J. V. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4125-4128. (b) Luche, J. -L. En *Advances of Sonochemistry*; Editado por T. J. Mason; JAI Press: London, 1993, vol. 3, pp. 85-124.

Tabla 9. Absorción en el IR de los compuestos **61** (cm^{-1}).

Compuesto	ν_{NH}	ν_{CO} (acetato)	δ_{NH}	ν_{CS}
61a	3280	1750	1560	1240
61b	3260	1765	1545	1240
61c	3330	1740	1530	1200
61d	3300	1640	1565	1320
61e	3310	1750	1530	1220
61f	3330	1750	1520	1230
61g	3320	1750	1530	1220
61h	3300	1740	1580	1215

En el espectro de ^1H -RMN de las tioaldonamidas **61**, las señales correspondientes a los protones H-2 y H-3 de la cadena de azúcar están desplazadas ~ 0.4 ppm y ~ 0.24 ppm respecto a las de los protones correspondientes de las aldonamidas acetiladas originales, de manera que la secuencia de las resonancias de protón es: H-3 > H-2 > H-4 > H-5 > H-6 > H-6'. Los protones unidos al átomo de nitrógeno, también se ven afectados y resuenan entre 1 y 2 ppm a campo más bajo que los protones de las correspondientes per-*O*-acetilaldonamidas. Esta observación puede interpretarse debido a que el doble enlace C=S presenta un mayor efecto de desapantallamiento diamagnético que el doble enlace C=O (*Tabla 10*).

Tabla 10. Datos de $^1\text{H-RMN}^a$ de los compuestos **61**.

Desplazamientos químicos δ (en ppm)									
Compuesto	-NH-	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	OAc	R
61a	8.23d	5.71d	5.90dd	5.44t	5.04m	4.33dd	4.15dd	2.24s(3H) 2.14s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.03s(3H)	3.15d(3H)
61b	8.09t	5.66d	5.90dd	5.42t	5.03m	4.33dd	4.16dd	2.24s(3H) 2.14s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.04s(3H)	3.68m(2H) 1.25t(3H)
61c	8.20t	5.67d	5.90dd	5.42t	5.02m	4.34dd	4.16dd	2.24s(3H) 2.14s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.03s(3H)	3.60m(2H) 1.70m(2H) 0.95t(3H)
61d	7.62d	5.63d	5.92dd	5.40t	5.03m	4.34dd	4.18dd	2.21s(3H) 2.11s(3H) 2.10s(3H) 2.06s(3H) 2.05s(3H)	4.58m(1H) 1.36d(3H) 1.22d(3H)
61e	7.66d	5.64d	5.92dd	5.40t	5.01m	4.33dd	4.17dd	2.24s(3H) 2.11s(3H) 2.08s(3H) 2.06s(3H) 2.05s(3H)	4.35m(1H) 1.83-1.12 m(10H)
61f	9.36s	5.77d	5.95t	5.48t	5.06m	4.35dd	4.19dd	2.28s(3H) 2.12s(6H) 2.06s(3H) 2.04s(3H)	7.70-7.28 (m, 5H)
61g	9.21s	5.77d	5.95t	5.48t	5.05m	4.35dd	4.19dd	2.28s(3H) 2.12s(3H) 2.11s(3H) 2.06s(3H) 2.04s(3H)	7.56-6.91 (m, 4H) 3.81s(3H)
61h	9.30s	5.72d	5.92t	5.46t	5.05m	4.36dd	4.19dd	2.29s(3H) 2.12s(6H) 2.07s(3H) 2.04s(3H)	7.64-7.52 (m, 4H)

Constantes de acoplamiento <i>J</i> (en Hz)							
Compuesto	<i>J</i> ₂₋₃	<i>J</i> ₃₋₄	<i>J</i> ₄₋₅	<i>J</i> ₅₋₆	<i>J</i> _{5-6'}	<i>J</i> _{6-6'}	<i>J</i> _{NH-CH}
61a	4.2	5.7	5.6	4.7	5.6	12.1	4.8
61b	4.4	5.5	5.6	4.6	5.5	12.1	5.2
61c	4.2	5.9	5.7	4.7	5.6	12.1	5.8
61d	4.4	5.6	5.8	4.6	5.2	12.2	8.0
61e	4.2	5.3	6.2	4.1	5.4	12.2	8.3
61f	4.5	4.5	4.5	4.5	5.2	12.1	-
61g	4.5	4.5	4.5	4.6	5.3	12.1	-
61h	4.5	4.5	4.5	4.3	5.2	12.2	-

^aLos espectros fueron registrados en CDCl₃, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

El efecto desapantallante del enlace C=S también se observa en el espectro de ¹³C-RMN, ya que los átomos de carbono C-1 y C-2 resuenan a campo más bajo que en las aldonamidas acetiladas correspondientes. La señal del carbono tiocarbonílico también aparece a campo más bajo (195.3-192.9) que el carbono carbonílico de amida (*Tabla 11*).

Tabla 11. Datos de ^{13}C -RMN^a (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **6I**.

Compuesto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C=S	C=O	R
61a	77.0	70.8	69.3	68.7	61.0	195.3	170.5 169.7 169.6 169.2 168.9	32.1
61b	77.0	70.8	69.3	68.7	61.0	194.2	170.5 169.7 169.6 169.2 168.8	40.0 12.6
61c	77.0	70.8	69.4	68.7	61.0	194.5	170.4 169.7 169.6 169.1 168.7	46.7 20.8 11.1
61d	77.4	70.9	69.5	68.8	61.1	193.1	170.6 169.9 169.8 169.2 168.8	46.7 20.9 20.8
61e	77.5	70.9	69.5	68.8	61.1	192.9	170.5 169.9 169.7 169.1 168.7	53.2 31.0 25.2 24.3(2C) 20.7
61f	78.0	71.1	69.5	68.9	61.2	193.3	170.7 170.2 169.8 169.3 169.1	137.5 129.0(2C) 127.2 123.1(2C)
61g	77.9	71.1	69.6	68.9	61.2	193.0	170.7 170.2 169.8 169.3 169.0 158.3	130.4 124.9(2C) 114.1(2C) 55.4
61h	77.8	71.0	69.5	68.9	61.3	193.6	170.8 170.3 169.8 169.4 169.1	136.6 132.1(2C) 124.6(2C) 120.2

^aLos espectros fueron registrados en CDCl₃, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

Los valores de las constantes de acoplamiento de las tioamidas **61** sugieren que los conformeros ${}_2G^+$, P y ${}_2G^-$ se encuentran en equilibrio en disolución clorofórmica (*Figura 13*).

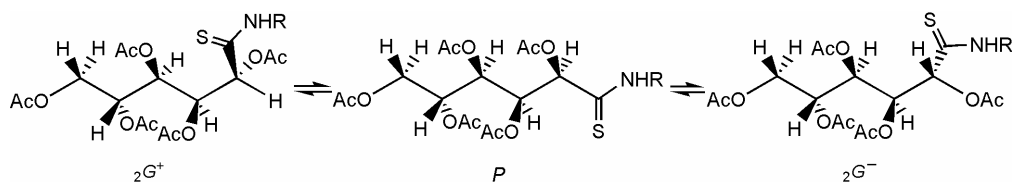
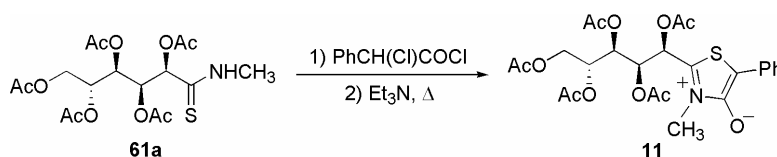


Figura 13

2.2.2.4. Síntesis de 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-D-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato.

De todas las tioamidas **61** hemos elegido inicialmente **61a** (R = CH₃) como producto de partida para la síntesis del heterociclo mesoiónico **11**, ya que aunque un grupo metilo no ayuda a estabilizar el compuesto mesoiónico, sus espectros de ¹H- y ¹³C-RMN deben ser más sencillos y la presencia del grupo *N*-CH₃ facilita el seguimiento de las reacciones de cicloadición.

La síntesis de **11** se llevó a cabo utilizando el método convencional propuesto por Potts y col.¹⁹ para sintetizar este tipo de compuestos. La reacción sólo transcurrió de forma completa cuando se añadieron dos equivalentes de cloruro de α -clorofenilacetilo y dos de trietilamina y se calentó a reflujo durante treinta minutos (*Esquema 43*).



Esquema 43

Aunque **11** pudo aislarse como un sólido amarillo, por precipitación con éter etílico y éter de petróleo, de una disolución clorofórmica, no fue posible caracterizarlo mediante un análisis cuantitativo correcto debido a su sensibilidad al aire y a su descomposición gradual a temperatura ambiente.

Sin embargo, su estructura pudo establecerse por interpretación de sus espectros de infrarrojo y resonancia magnética nuclear. La absorción de **11** en el infrarrojo a 1624 cm⁻¹, es análoga a la observada en otros sistemas mesoiónicos¹⁷ e indica el bajo carácter de doble enlace del grupo

carbonilo, presente en el heterociclo mesoiónico, a diferencia de la absorción del carbonilo a 1715 cm^{-1} en la Δ^2 -2-fenil-4-tiazolona.⁵⁶

En el espectro de $^1\text{H-NMR}$ de **11**, el protón H-1' se observa como un doblete a δ 6.30 ppm y los protones del grupo $N\text{-CH}_3$ resuenan a 3.81 ppm. Estos protones han sufrido un notable desapantallamiento con respecto a los protones análogos de la tioamida de partida **61a** (δ 5.71 y 3.15 ppm respectivamente), debido a la formación del anillo mesoiónico.

Del estudio de las constantes de acoplamiento de primer orden medidas en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ puede deducirse que, en disolución clorofórmica, el compuesto mesoiónico **11**, al igual que su tioamida precursora **61a**, presenta un equilibrio conformacional entre las conformaciones ${}_2G^-$ y ${}_2G^+$ ya que los valores de estas constantes están de acuerdo con los propuestos en la bibliografía⁵⁴ para compuestos peracetilados.

En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ de **11** aparece una señal a 159.8 ppm asignable al carbono carbonílico del heterociclo mesoiónico que aparece desplazado a campo alto respecto a las señales pertenecientes al resto de carbonos carbonílicos (δ 170.7-169.0 ppm) debido a su menor carácter de doble enlace. Las resonancias a 159.8, 143.6 y 99.9 ppm pudieron atribuirse a los átomos de carbono del fragmento heterocíclico: C-4, C-2, y C-5 respectivamente.

⁵⁶ Jensen, K.; Crossland, I, *Acta Chem. Scand.*, **1963**, *17*, 144-162.

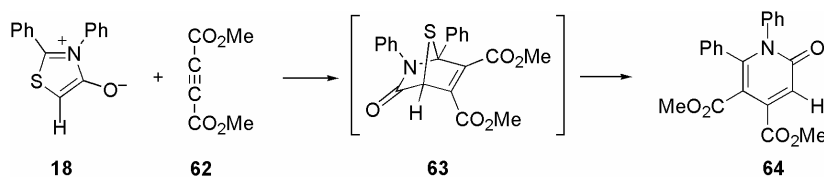
3. Reactividad de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato.

3.1. Reacciones con triples enlaces C≡C.

3.1.1. Antecedentes.

Las reacciones de cicloadición de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos acetilénicos han sido exploradas por numerosos grupos de investigación. En estos estudios se ponen de manifiesto sorprendentes diferencias de comportamiento que, de momento, no han sido completamente justificadas, si bien se ha argumentado que los efectos estéricos parecen tener más influencia sobre el curso de la reacción que los efectos electrónicos.^{5c}

En las reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos acetilénicos en benceno a reflujo, el producto de reacción procede de la extrusión de azufre o de la eliminación de un isocianato a partir del cicloaducto intermedio, no aislado, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes del heterociclo mesoiónico.

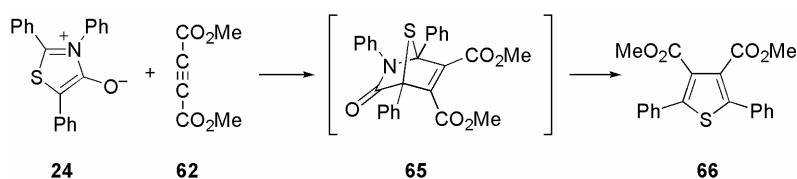


Esquema 44

Potts y colaboradores han descrito¹⁷ que el 2,3-difenil-1,3-tiazolio-4-olato, **18**, reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo (**62**) dando lugar a la 1,6-difenil-4,5-dimetoxicarbonil-2-piridona, **64**, tras perder azufre el cicloaducto inicial **63** (*Esquema 44*). La variación del sustituyente aromático en el C-2 del heterociclo no alteró el curso de la reacción que evolucionó de la misma manera cuando se empleó dibenzoilacetileno como dipolarófilo.

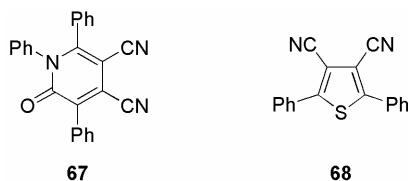
Sin embargo, la presencia de un fenilo en C-5 cambia el curso de la reacción apreciablemente. Así, el 2,3,5-trifenil-1,3-tiazolio-4-olato, **24**, reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo más

lentamente que **18**. En este caso, se forma el 2,5-difenil-3,4-dimetoxicarboniltiofeno, **66**, con un 90% de rendimiento, por eliminación de isocianato de fenilo (detectado por cromatografía de gases) a partir del cicloaducto **65** (*Esquema 45*). También el dibenzoilacetileno originó un tiofeno similar con un 42% de rendimiento.



Esquema 45

En cambio, mientras que el hexafluoro-2-butino reacciona con **24** para dar el 2,5-difenil-3,4-bis(trifluorometil)tiofeno, el igualmente reactivo dicianoacetileno conduce a una mezcla de la 4,5-diciano-1,3,6-trifenil-2-piridona, **67**, y del 3,4-diciano-2,5-difeniltiofeno, **68**, con rendimientos del 5% y 95%, respectivamente.¹⁷

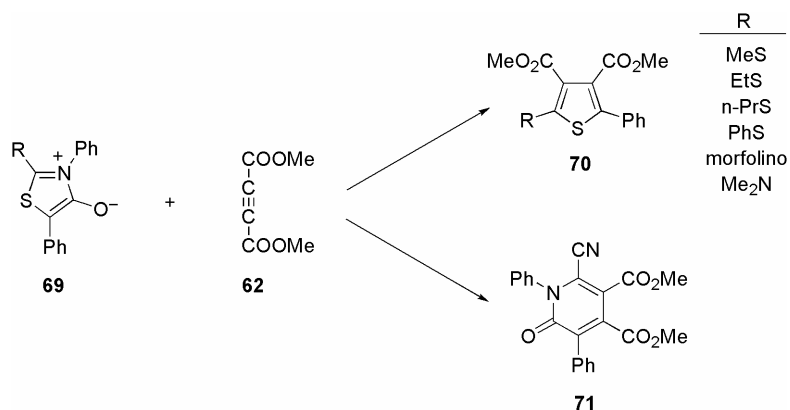


Todos estos resultados sugieren que la descomposición térmica del cicloaducto primario podría estar más controlada por efectos estéricos que por efectos electrónicos. Las cicloadiciones anteriores son particularmente interesantes por la facilidad con que ocurren y por las condiciones suaves en las que se elimina el átomo de azufre.

La reacción de **24** con difenilacetileno no originó un producto bien definido,¹⁷ como tampoco se obtuvo cuando se utilizaron 2-metil-1-buten-3-ino, 1-metoxi-2-buten-3-ino y 3-hidroxi-1-hexino

como dipolarófilos. Asimismo, las inaminas condujeron a la formación de mezclas alquitranosas intratables.¹⁷

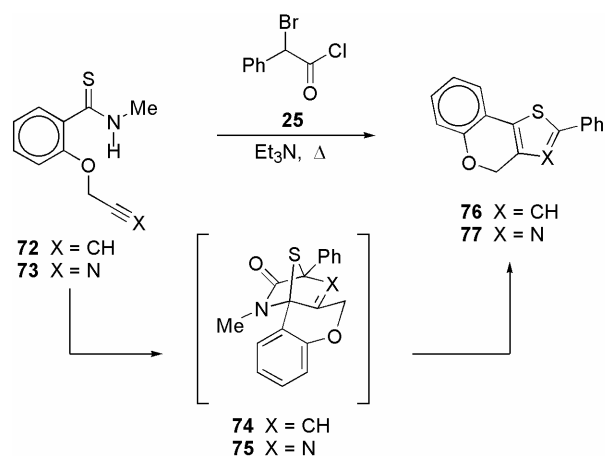
En 1977, Potts y col. describen la síntesis de los sistemas mesoiónicos tipo **69** en los que el grupo fenilo unido a C-2 de **18** y **24** fué sustituido por grupos MeS, EtS, *n*-PrS, PhS, morfolino y Me₂N.¹⁹ En las reacciones de cicloadición de estos compuestos con acetilendicarboxilato de dimetilo (**62**) se obtuvo, en todos los casos, el correspondiente tiofeno (**70**) y no se observó la formación de piridonas. Curiosamente, en la reacción de **69** (R = CN) el producto mayoritario fue, sin embargo, la piridona **71** (Esquema 46).¹⁹



Esquema 46

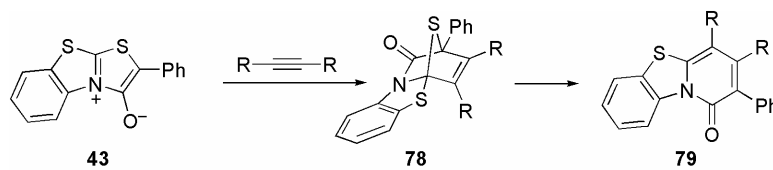
Potts y col. también han estudiado las cicloadiciones intramoleculares de sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato con triples enlaces en las que se forman heterociclos de cinco miembros. Cuando los derivados propargílicos **72** y **73** se trataron con cloruro de α -bromofenilacetilo, **25**, los compuestos mesoiónicos intermedios, no aislados, sufrieron una rápida cicloadición intramolecular para dar el tiofeno **76** y el tiazol **77**, por pérdida de isocianato de metilo a partir de los

correspondientes cicloaductos intermedios **74** y **75** (*Esquema 47*). El análisis de los crudos de reacción no permitió detectar la presencia de 2-piridonas.⁵⁷



Esquema 47

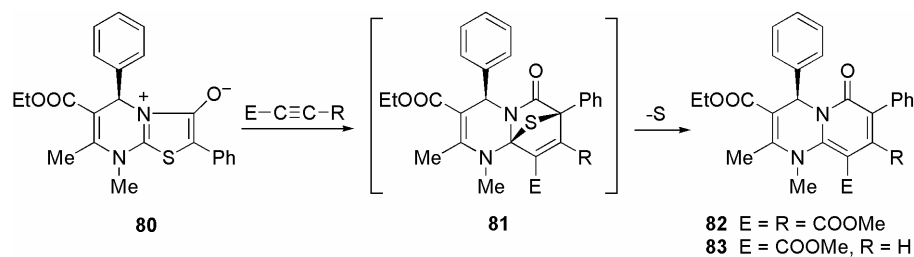
Por otra parte, cuando el sistema mesoiónico está fusionado a otro heterociclo, sólo se obtienen piridonas. Así, el compuesto **43** reaccionó con acetilendicarboxilato de dimetilo ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$), dibenzoilacetileno ($\text{R} = \text{COPh}$) y hexafluoro-2-butino ($\text{R} = \text{CF}_3$) para dar las piridonas **79** (*Esquema 48*).²¹



Esquema 48

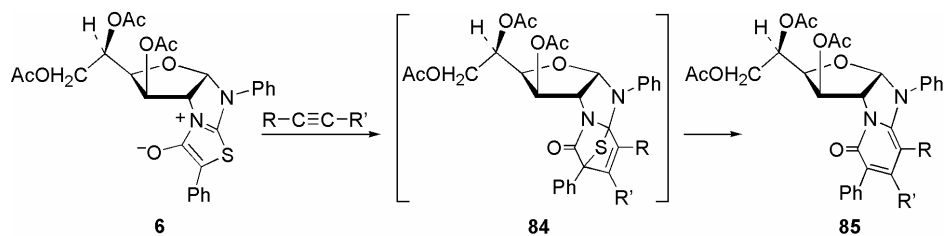
⁵⁷ Potts, K. T.; Dery, M. O.; Juzukonis, W. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1077-1088.

Kappe y col. han descrito que la reacción de la tioisomünchnona **80** con acetilendicarboxilato de dimetilo y propiolato de metilo en tolueno a 100 °C origina las piridopirimidinas **82** y **83** con rendimientos elevados (*Esquema 49*).⁵⁸



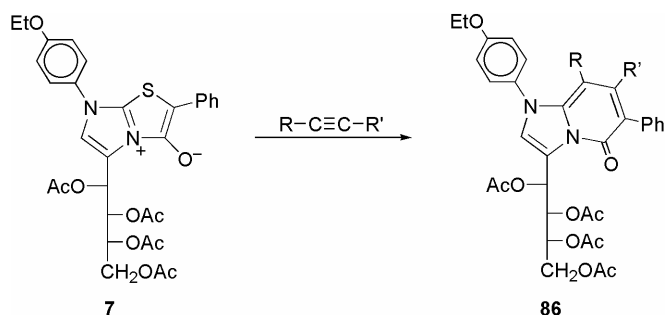
Esquema 49

Nuestro grupo de investigación ha estudiado las cicloadiciones 1,3-dipolares de los sistemas mesoiónicos policíclicos fusionados **6** y **7** con varios dipolarófilos acétilénicos. En todos los casos se aislaron las piridonas **85** (*Esquema 50*) y **86** (*Esquema 51*), respectivamente, generadas por pérdida de azufre a partir de los cicloaductos, inicialmente formados, que no se aislaron.¹³



Esquema 50

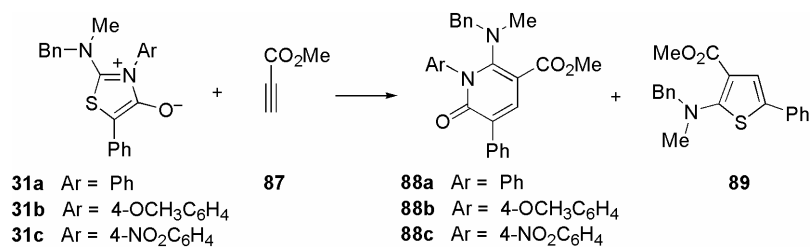
⁵⁸ Kappe, C. O.; Peters, K.; Peters, E. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3109-3118.



Esquema 51

Por último, también hemos explorado la reactividad de los heterociclos mesoiónicos **31**, preparados por nuestro grupo de investigación, con dipolarófilos acetilénicos.⁵⁹

La reacción de **31a** y **31b** con propiolato de metilo (**87**) en diclorometano a temperatura ambiente condujo a las 2-piridonas **88a** y **88b** respectivamente. Sin embargo, se obtuvo una mezcla de la 2-piridona **88c** (75 %) y del tiofeno **89** (10%) cuando se utilizó **31c** como sustrato (Esquema 52).



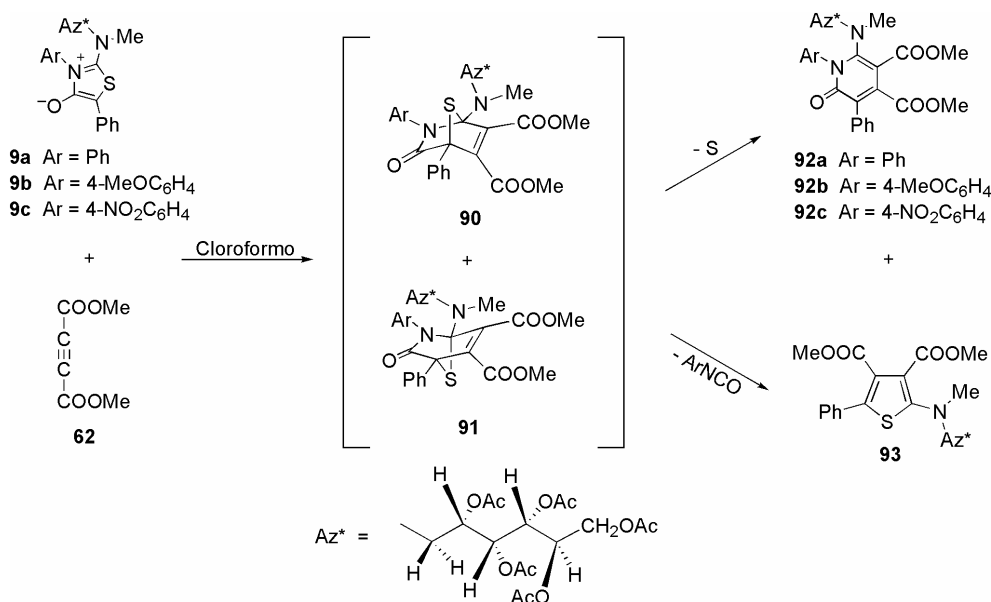
Esquema 52

⁵⁹ Arévalo, M. J.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1247-1256.

3.1.2. Nuevas investigaciones.

3.1.2.1. Reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato derivados de la *N*-metil-D-glucamina con triples enlaces C≡C.

La reacción de acetilendicarboxilato de dimetilo (**62**) con los heterociclos mesoiónicos **9** podía conducir, como ya hemos comentado, a las 2-piridonas **92** por pérdida de S o a los tiofenos **93** por pérdida del correspondiente arilisocianato a través de los intermedios bicíclicos **90** y/o **91** (Esquema 53).



Esquema 53

Como ya hemos mencionado también, Potts propuso que la evolución de los cicloaductos intermedios dependía exclusivamente de factores estéricos.¹⁷ En nuestro caso la reacción de **62** con los heterociclos mesoiónicos **9a** y **9b** condujo a las 2-piridonas **92a** y **92b** que pudieron identificarse fácilmente por: (a) ausencia de S en sus análisis elementales, (b) la integral del espectro de ¹H-RMN en la zona de las resonancias de los anillos aromáticos está de acuerdo con la presencia de dos anillos de fenilo y (c) en el espectro de ¹³C-RMN aparece una señal a ~102 ppm fácilmente asignable a la resonancia del C-5 del anillo de piridona así como un conjunto de señales de carbonos aromáticos acorde con la presencia de dos grupos fenilo. Ninguna de las fracciones cromatográficas permitió detectar la presencia del tiofeno **93**, por lo que deducimos que o bien no se forma o lo hace en una proporción muy pequeña.

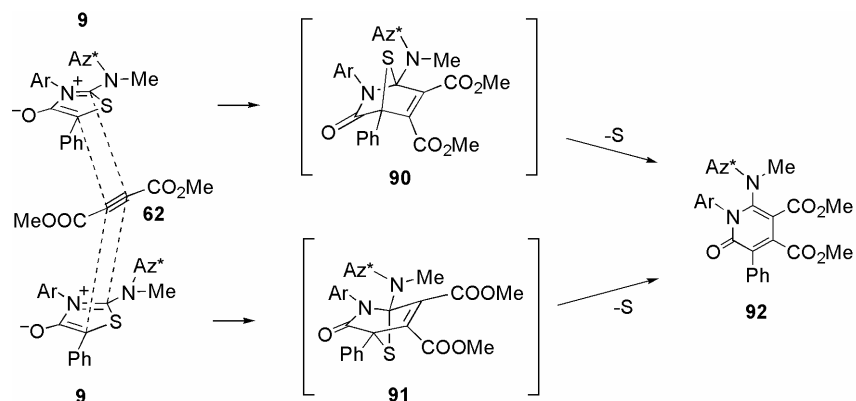
Los cicloaductos intermedios **90** y **91** no pudieron ser aislados ni detectados en las condiciones de reacción, ni siquiera cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C.

En la reacción del acetilendicarboxilato de dimetilo (**62**) con el compuesto mesoiónico **9c**, el único compuesto aislado fué el tiofeno **93**, cuya identificación se basó en los siguientes hechos: (a) el análisis elemental confirma la presencia de un átomo de S, (b) solo existe un anillo de fenilo, como se deduce de los espectros de ¹H- y de ¹³C-RMN y (c) se pudo identificar el 4-nitrofenilisocianato como uno de los productos de la reacción. Tampoco en esta reacción se encontraron fracciones que pudieran contener la 2-piridona **92c** ni fue posible aislar los cicloaductos intermedios.

Uno de los aspectos más interesantes de esta Tesis Doctoral ha sido poder explicar la diferencia de comportamiento que exhiben los tres compuestos mesoiónicos sintetizados y para los cuales, de acuerdo con las hipótesis de Potts, no deberíamos esperar diferencias.

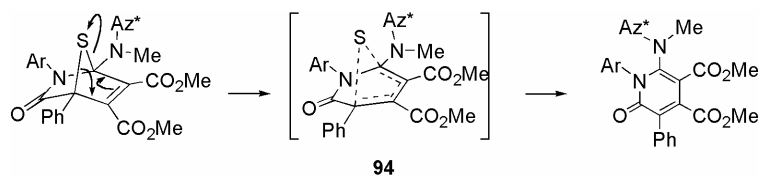
La formación de las 2-piridonas **92** se representa en el *Esquema 54*. La aproximación de los heterociclos **9** al acetilendicarboxilato de dimetilo, **62**, origina los correspondientes cicloaductos

intermedios **90** y **91**, que no hemos podido detectar, pero cuya estructura puede deducirse de la de las piridonas obtenidas.

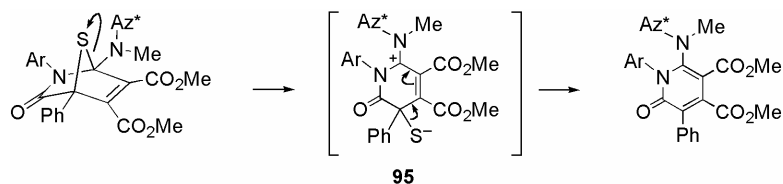


Esquema 54

La extrusión del azufre, detectado en el seno de las correspondientes mezclas de reacción, puede transcurrir mediante un proceso retroquelotrópico concertado (*Esquema 55*) o bien por etapas (*Esquema 56*).

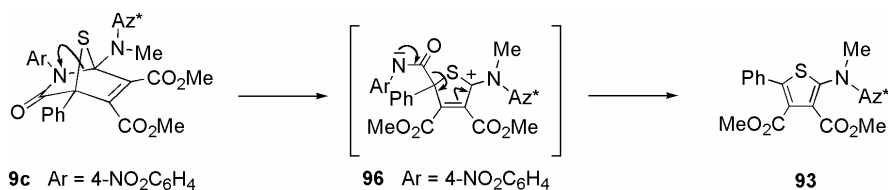


Esquema 55

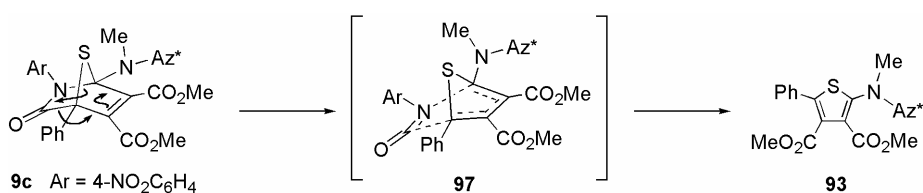


Esquema 56

La naturaleza del grupo arilo unido al nitrógeno endocíclico debe afectar tanto a la estabilidad de la estructura de transición **94** como a la del intermedio dipolar **95**. Los grupos fenilo y 4-metoxifenilo favorecen la extensión de la conjugación en **94** y contribuyen a deslocalizar la carga positiva de **95**. Por el contrario el grupo 4-nitrofenilo ayuda a romper el enlace carbono-nitrógeno ya que estabiliza el intermedio dipolar **96** (Esquema 57). De esta manera se justificaría la formación del tiofeno **93**, al que también conduciría un proceso retrocicloaditivo concertado acompañado de la eliminación de isocianato de 4-nitrofenilo (Esquema 58).



Esquema 57



Esquema 58

Aunque, como ya hemos comentado, se han aducido razones estéricas para explicar la formación de piridonas y tiofenos a partir de tioisomünchnonas, en nuestro caso parece evidente

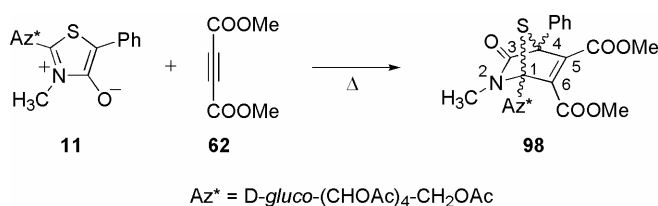
que el efecto electrónico del grupo arilo unido al nitrógeno endocíclico influye en la evolución del cicloadducto intermedio.

El efecto mesómero del grupo dialquilamino contribuiría a que los procesos de apertura de los cicloadductos no fuesen concertados ya que dispersa la carga que aparece en el carbono cabeza de puente tanto si se fragmenta el enlace carbono-azufre como el enlace carbono-nitrógeno.

3.1.2.2. Reacciones de 2-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con triples enlaces C≡C.

Con objeto de ampliar nuestra investigación sobre las cicloadiciones 1,3-dipolares de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato, decidimos estudiar la reactividad del heterociclo mesoiónico **11**, frente a dipolarófilos acetilénicos.

Este sistema reacciona con acetilendicarboxilato de dimetilo (**62**) en tolueno a reflujo durante 5 horas, observándose mediante cromatografía en capa fina la formación de un único producto, que tras ser purificado mediante cromatografía en columna se identificó como el cicloadducto **98** (Esquema 59).



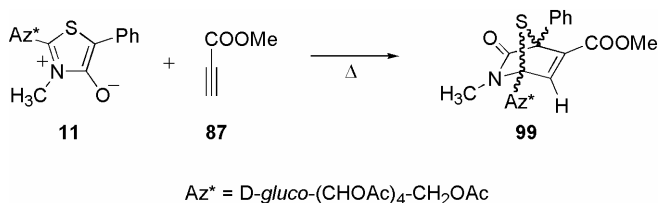
Esquema 59

La determinación estructural de **98** no pudo realizarse en toda su extensión ya que las configuraciones absolutas de C-1 y C-4, que dependen de la cara del dipolo que interviene en la reacción, no han podido determinarse. En cualquier caso, la información obtenida de los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN, así como el análisis elemental cuantitativo confirman la estructura de cicloadducto propuesta para **98**.

En el espectro de ¹H-RMN, pueden observarse dos singletes a δ 3.79 y 3.51 ppm correspondientes a los tres protones de cada uno de los grupos metoxicarbonilo unidos a los carbonos C-5 y C-6 del cicloadducto. El singlete a δ 3.04 ppm, asignable al grupo N-Me, nos permitió descartar la pérdida de metilisocianato y la consecuente formación de un anillo de tiofeno.

Especialmente significativas son las señales que aparecen en el ^{13}C -RMN a δ 83.28 y 69.36 ppm y que según el espectro DEPT pertenecen a carbonos cuaternarios. Estas señales serían asignables a los carbonos cabeza de puente C-4 y C-1.

La reacción de **11** con propiolato de metilo (**87**) en diclorometano a reflujo, transcurrió más lentamente que la anterior (10 horas). Una vez finalizada, pudo observarse mediante cromatografía en capa fina (éter etílico-éter de petróleo 3:2), la formación de un solo producto (**99**), y un alto grado de descomposición del heterociclo mesoiónico (*Esquema 60*). La purificación del compuesto obtenido mediante cromatografía para su posterior caracterización, resultó imposible, ya que en contacto con sílica gel, evolucionaba muy rápidamente, de manera que siempre se obtenían mezclas de dos productos. Los espectros de ^1H -RMN de estas mezclas indicaron que la estructura de uno de ellos era similar a la de **98**, ya que además de aparecer un singlete a δ 3.53 ppm asignable a los tres protones del grupo metoxicarbonilo y un singlete a δ 2.86 ppm correspondiente al grupo *N*-Me, el desplazamiento químico de H-1' (δ 5.96 ppm) resultó análogo al de **98** (δ 6.16 ppm). El segundo producto era la 2-piridona **101** como se pudo confirmar posteriormente por desulfuración de **99**.

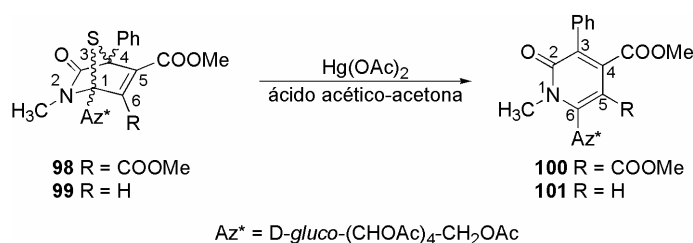


Esquema 60

Al igual que en el caso de **98**, no hemos podido determinar la cara del dipolo que interviene en la reacción, quedando sin asignación las configuraciones absolutas de C-1 y C-4.

Hasta donde nosotros sabemos, es la primera vez que un cicloaducto intermedio puede ser aislado de la reacción de tioisomünchnonas con dipolarófilos acetilénicos ya que según Potts¹⁷ la presencia de un doble enlace entre los carbonos C-5 y C-6 facilita la evolución de estos cicloaductos hacia la formación de anillos de piridona o tiofeno.

Las estructuras de los 2-aza-3-oxo-7-tiabicciclo[2.2.1]hept-5-enos, **98** y **99** se confirmaron, al determinar la estructura de las 2-piridonas **100** y **101** obtenidas en sus reacciones de desulfuración, con acetato de mercurio(II) en ácido acético-acetona a temperatura ambiente (*Esquema 61*).



Esquema 61

Las estructuras propuestas para los compuestos **100** y **101**, están de acuerdo con sus datos espectroscópicos y análisis elementales cuantitativos.

Los carbonos C-3 y C-6 de **100**, resuenan a campo más bajo (δ 139.52 y 133.83 ppm) que C-4 y C-1 de **98** (δ 83.28 y 69.36) y los carbonos C-5 y C-6 que en **98** presentaban un desplazamiento químico de 150.31 y 149.80 ppm, en **100** (C-4 y C-5) resuenan a campo más alto (δ 143.13 y 110.79 ppm).

La estructura propuesta para **101** y, por tanto, para el cicloaducto **99**, se ha basado en los datos obtenidos de experimentos NOE que se recogen en la *Figura 14*. Estos datos nos han permitido descartar la formación del regioisómero **102**. Por otra parte, las resonancias de los carbonos C-3,

C-4, C-5 y C-6 de **101** presentan desplazamientos químicos similares a la de sus carbonos homólogos en **100**.

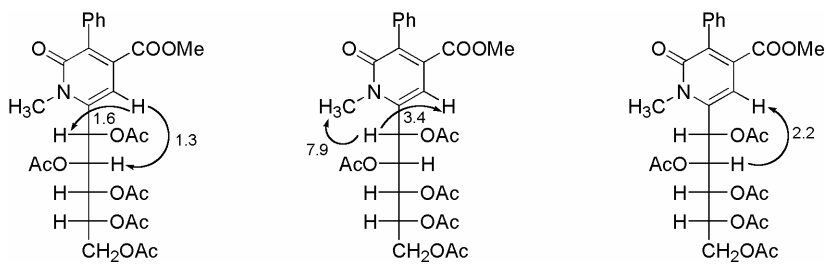
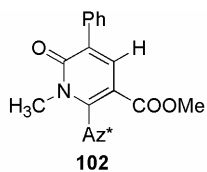


Figura 14. NOEs observados en el compuesto **101**.

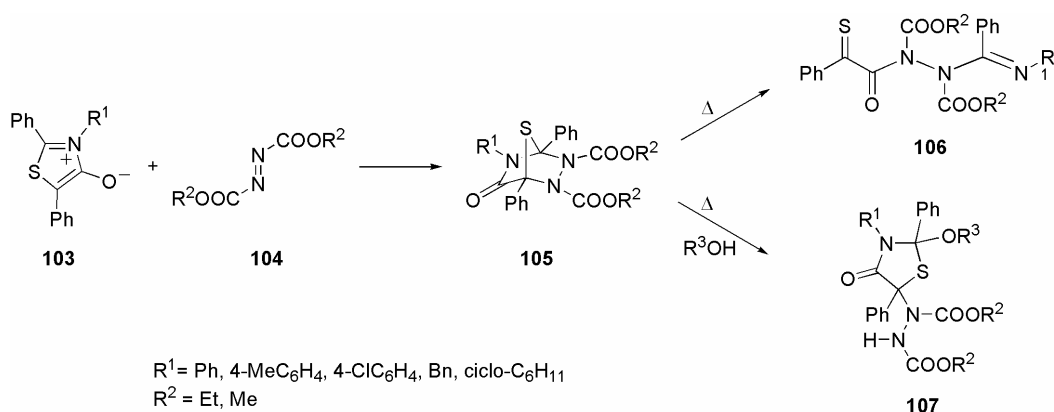


R* = D-gluco-(CHOAc)₄-CH₂OAc

3.2. Reacciones con dobles enlaces N=N.

3.2.1. Antecedentes.

La adición de compuestos mesoiónicos a dipolarófilos nitrogenados ha sido poco estudiada a pesar del hecho de que estas reacciones pueden proporcionar sistemas heterocíclicos que, debido al elevado número de átomos de nitrógeno que poseen, presentan propiedades y reactividades poco frecuentes.⁶⁰



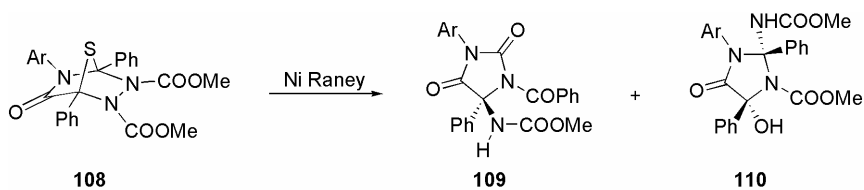
Esquema 62

Sheradsky y col.⁶¹ han descrito que la reacción de una serie de 1,3-tiazolio-4-olatos (**103**) con azodicarboxilatos de dialquilo (**104**) origina las 2,3-dialcoxycarbonil-1,4-difenil-7-tia-2,3,6-triazanorbornano-5-onas (**105**) que por calentamiento en benceno se reordenan a las tioxohidrazidas **106**, mientras que por calentamiento en medio alcohólico reaccionan con el disolvente para dar las 2-alkoxi-5-hidrazinotiazol-4-onas (**107**) (*Esquema 62*).

⁶⁰ a) Brunn, E.; Funke, E.; Gotthardt, H.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1562-1572. b) Potts, K. T.; Husain, S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3368-3372. c) Potts, K. T.; Husain, S. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2049-2050. d) Cawkill, E.; Ollis, W. D.; Ramsden, C. A.; Rowson, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 724-731.

⁶¹ Sheradsky, T.; Itzhak, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1979-1986.

Dos años después, los mismos autores describen⁶² la desulfuración con Ni Raney de las 6-aril-2,3-bis(metoxicarbonil)-1,4-difenil-7-tia-2,3,6-triazanorbornano-5-onas (**108**) que condujo a las 3-aril-1-benzoil-5-fenil-5-(metoxicarbonilamino)imidazolin-2,4-dionas (**109**) y a las 3-aril-2,5-difenil-5-hidroxi-1-metoxicarbonil-2-(metoxicarbonilamino)-imidazolidin-4-onas (**110**) (Esquema 63).



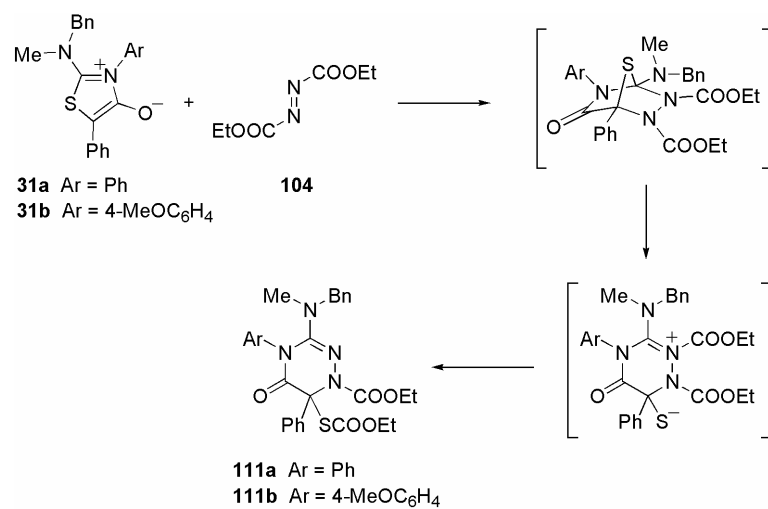
Esquema 63

Las estructuras **105-107** y **109** fueron confirmadas por análisis cristalográfico de difracción de rayos X.

Nuestro grupo ha estudiado⁶³ la reacción de las 2-dialquilaminotioisomünchnonas (**31a** y **31b**) con azodicarboxilato de dietilo (**104**) (Esquema 64), obteniéndose en los dos casos los correspondientes derivados de 1,2,4-triazinas (**111**).

⁶² Sheradsky, T.; Itzhak, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 33-39.

⁶³ Arévalo, M. J.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 8675-8678.



Esquema 64

3.2.2. Nuevas investigaciones.

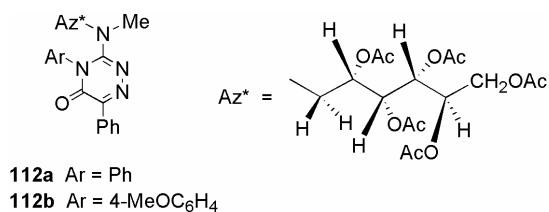
3.2.2.1. Reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato derivados de la *N*-metil-D-glucamina con dobles enlaces N=N.

Los antecedentes existentes sobre la reacción de cicloadición de compuestos mesoiónicos con dipolarófilos nitrogenados indican que inicialmente, al igual que con los dobles enlaces carbono-carbono, se forman los correspondientes cicloaductos, los cuales frecuentemente son estables y se aíslan como tales. La fragmentación de estos azocicloaductos origina compuestos acíclicos o heterocíclicos y, debido al elevado número de átomos de nitrógeno que portan, tanto los cicloaductos como sus compuestos de fragmentación presentan propiedades y reactividades interesantes.

Al igual que sucedió en el caso anterior, cuando se utilizó ACDM como dipolarófilo, el comportamiento de los tres sistemas mesoiónicos **9** frente al azodicarboxilato de dietilo (**104**) fue diferente.

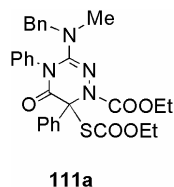
En el caso de **9a** y **9b**, las disoluciones clorofórmicas de los correspondientes compuestos mesoiónicos se trataron con un 1.1 moles de azodicarboxilato de dietilo a temperatura ambiente. En menos de 30 minutos las cromatografías en capa fina revelaron la completa desaparición de los compuestos mesoiónicos y la obtención de mezclas de reacción de composición muy compleja. Por adición de éter de petróleo precipitaron sendos sólidos cuyos espectros de ¹H-RMN indicaron que estaban constituidos por mezclas de varios compuestos.

Cuando cada uno de estos sólidos se calentó en tolueno a reflujo, cada mezcla de productos se transformó fundamentalmente en un sólo compuesto, que se aisló por cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 2:3). Basándonos en sus respectivos espectros de RMN les asignamos las estructuras **112a** y **112b**.

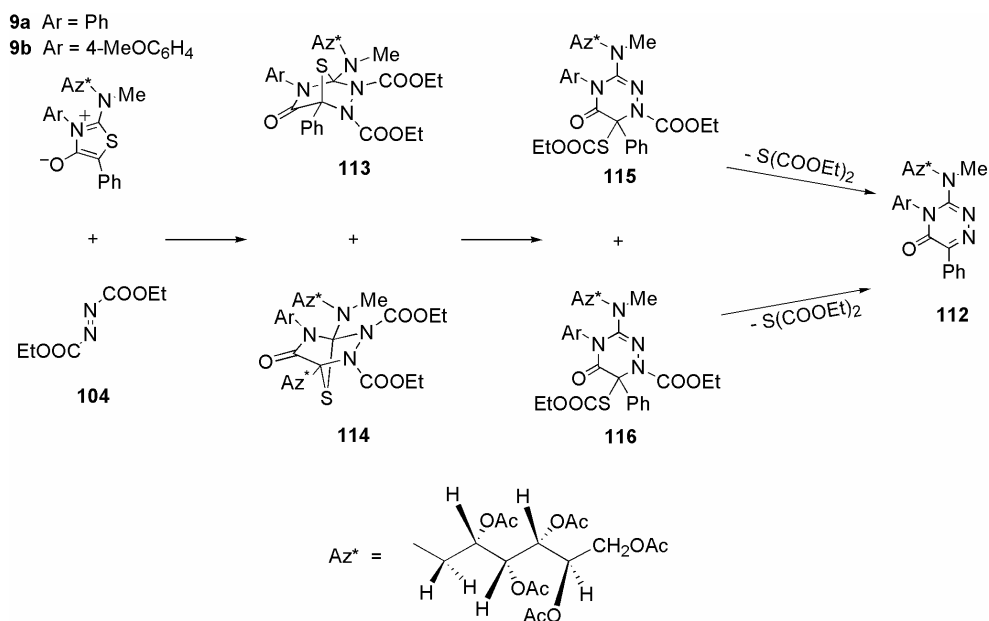


Tanto en los espectros de 1H -RMN como en el de ^{13}C -RMN se encuentran todas las resonancias correspondientes a la cadena de azúcar, a los dos grupos arilo y, en el caso del espectro de ^{13}C -RMN, los carbonos cuaternarios del anillo de triazina. Sin embargo, no aparecen las señales correspondientes a los grupos etilo, pertenecientes a los grupos etoxicarbonilo del dipolarófilo.

El camino por el que se forman los compuestos **112** pudo esclarecerse gracias al hecho de que el compuesto **111a**, procedente de la reacción del heterociclo mesoiónico **31a** con azodicarboxilato de dietilo, pudo cristalizarse y su estructura se determinó inequívocamente por difracción de rayos X.⁶³



A la vista de estos resultados, es probable que la reacción de los heterociclos mesoiónicos **9a** y **9b** con azodicarboxilato de dietilo (**104**) transcurra como se indica en el *Esquema 65*.



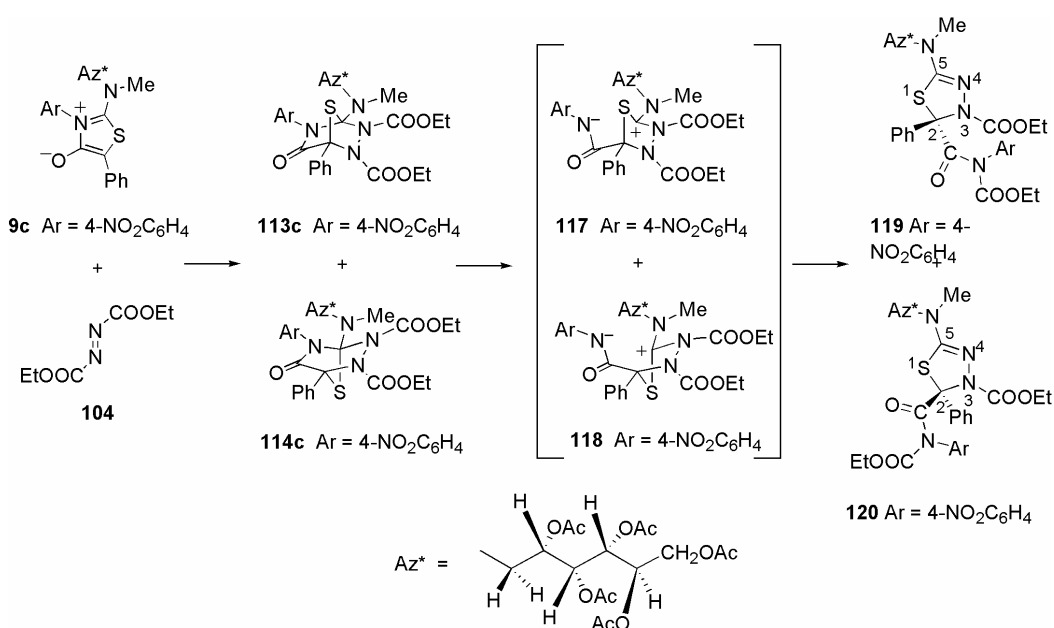
Esquema 65

Es probable, que la mezcla de productos que se aísla inicialmente esté compuesta por proporciones variables de los biciclos **113** y **114** y de los monociclos **115** y **116** y que todos ellos se transformen por calentamiento prolongado en tolueno a reflujo en **12**.

Además, se puede corroborar el camino de reacción propuesto en el *Esquema 65* porque el espectro de masas del compuesto **111a** mostró, además del ión molecular una señal a m/e $M^+ - 105$ asignable a la pérdida de SCOOEt, lo que confirma la facilidad de formación de **12** a partir de sus predecesores por pérdida de $S(COOEt)_2$.

La reacción del heterociclo mesoiónico **9c** con azodicarboxilato de dietilo transcurrió, en cuanto a su realización, de manera similar a los casos anteriormente comentados, aunque fue más compleja y la estructura de los productos finales diferente.

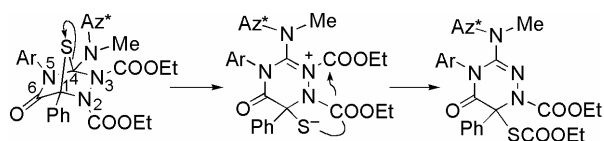
Después de purificar la mezcla de reacción por cromatografía en columna y posteriormente por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo-éter de petróleo, 2:3), se obtuvo una mezcla casi equimolecular de dos compuestos que, a pesar de los múltiples intentos realizados, ha sido imposible separar, y a los que hemos asignados las estructuras **119** y **120**, basándonos en sus espectros de RMN y en el comportamiento que **9c** exhibe frente a otros dipolarófilos (*Esquema 66*).



Esquema 66

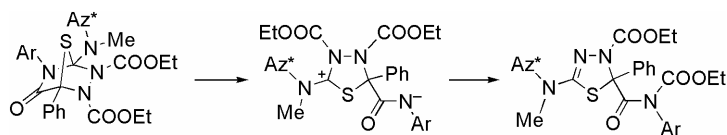
Así, tanto los espectros de ¹H- como de ¹³C-RMN presentan las señales correspondientes a los grupos fenilo, arilo y a los dos etoxicarbonilo de cada uno de los diastereómeros. De especial importancia son las resonancias de los carbonos C-5 y C-2 que aparecen a δ ~150.3 y 88.8 ppm, respectivamente.

Los compuestos **112** son derivados de la 1,2,4-triazina, que se generan por rotura del enlace carbono-azufre de los cicloadductos **113** y **114** y posterior ataque del ion tiolato sobre el grupo etoxicarbonilo unido al N-2. El reordenamiento que se produce no altera la composición elemental de los cicloadductos, pero elimina parte de la tensión angular y torsional del sistema policíclico (*Esquema 67*).



Esquema 67

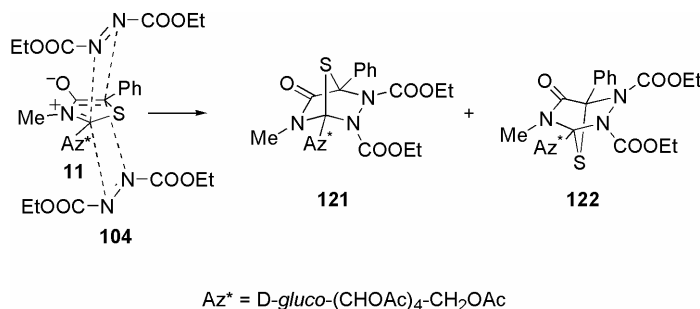
La presencia de un grupo 4-nitrofenilo en el nitrógeno endocíclico de los cicloadductos **113c** y **114c** favorece la ruptura del enlace carbono-nitrógeno. Esta fragmentación debe originar un intermedio dipolar que se estabiliza mediante una sustitución nucleofílica acíclica intramolecular que conduce a **119** y **120** (*Esquema 68*).



Esquema 68

3.2.2.2. Reacción de 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-gluco-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con dobles enlaces N=N.

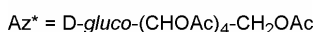
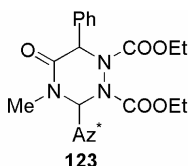
La reacción de 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-gluco-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato (**11**), con azodicarboxilato de dietilo se llevó a cabo en diclorometano a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico-éter de petróleo 3:2). En estas condiciones se obtuvo una mezcla de los cicloaductos **121** y **122**, procedentes de la aproximación del dipolarófilo a ambas caras del heterociclo mesoiónico (*Esquema 69*), que se separaron mediante cristalización fraccionada (éter etílico).



Esquema 69

Las estructuras de cicloaductos propuestas para **121** y **122** están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos. Así, en el espectro de ¹H-RMN pueden asignarse todas las señales correspondientes a los protones del grupo fenilo, de la cadena de azúcar, del grupo *N*-CH₃ y de los dos grupos etoxicarbonilo. Además en los espectros de ¹³C-RMN se observan señales a 100 y 85 ppm asignables a los carbonos cuaternarios C-1 y C-4 de **121** y **122**.

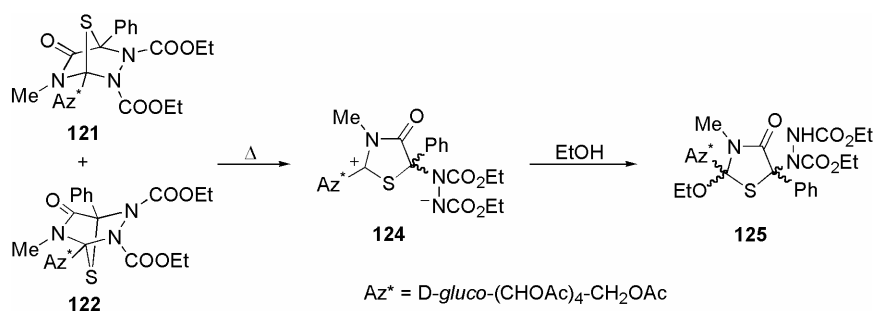
Con objeto de confirmar la estructura de **121** y **122**, pensamos realizar una ruptura reductiva del anillo de azufre que nos permitiría obtener el compuesto **123** como único producto de la reacción.



Sin embargo, cuando **121** y **122** se trataron con níquel Raney en etanol a reflujo se obtuvo una mezcla de dos compuestos que pudieron separarse mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico-éter de petróleo, 2:3) y cuyos datos espectroscópicos no coincidieron con los esperados para **123**.

Los aspectos más destacables de estos dos nuevos compuestos son: (a) sus análisis elementales muestran la presencia de azufre; (b) tanto el análisis elemental como los espectros de ¹H-RMN demuestran que en los nuevos compuestos se ha incorporado una molécula de etanol; (c) en los espectros de ¹H-RMN aparece un singlete a δ ~6.1 ppm intercambiable con D₂O y que podía asignarse al protón de un grupo -NHCOOEt y (d) en los espectros de ¹³C-RMN aparecen dos carbonos cuaternarios a δ ~81 y 100 ppm.

De acuerdo con los datos anteriores y con los antecedentes bibliográficos⁶¹ hemos propuesto para los compuestos aislados la estructura genérica **125** procedente de la adición de etanol sobre el intermedio dipolar **124** formado en la apertura de los cicloadductos intermedios **121** ó **122** como se muestra en el *Esquema 70*.

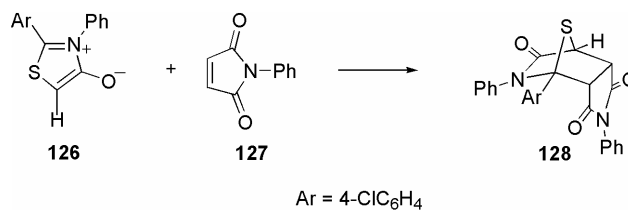
**Esquema 70**

3.3. Reacciones con dobles enlaces C=C.

3.3.1. Antecedentes.

Se ha descrito⁶⁴ que los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato di- y trisustituidos forman cicloaductos estables frente a dipolarófilos etilénicos como maleato y fumarato de dimetilo, *N*-fenilmaleimida, metil vinil cetona, anhídrido maleico, *trans*-dibenzoiletileno, acrilato de etilo, metacrilato de etilo, crotonato de etilo, acrilonitrilo y fumaronitrilo. Sin embargo, no ha podido aislarse ningún producto mayoritario de las reacciones con norborneno, norbornadieno, tetracianoetileno, 4-cianopiridina y chalcona. Las olefinas ricas en electrones tales como etil vinil éter originan mezclas de reacción complejas de las que no pudo aislarse ningún producto.

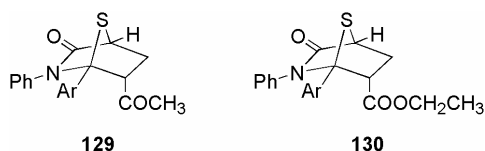
El compuesto **126** reaccionó con *N*-fenilmaleimida (**127**) en benceno a 80° dando un cicloaducto estable **128**. La configuración *endo* se asignó con ayuda del espectro de ¹H-RMN y por comparación con un aducto similar formado con anhídrido maleico (*Esquema 71*).



Esquema 71

⁶⁴ Potts, K. T.; Baum, J.; Houghton, E. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3631-3641.

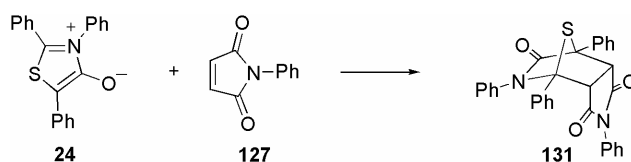
Las olefinas asimétricas, tales como metil vinil cetona y acrilato de etilo dieron lugar a los cicloaductos **129** y **130**, respectivamente.⁶⁴



La presencia del protón en C-4 en estos cicloaductos facilitó la asignación configuracional.

El compuesto **126** originó cicloaductos estables que se obtuvieron en una sola forma estereoquímica con *trans*-dibenzoiletileno, fumarato de etilo y anhídrido maleico. Por otra parte, acrilonitrilo y metacrilato de etilo dieron predominantemente un isómero, observándose el otro mediante cromatografía en capa fina.⁶⁴

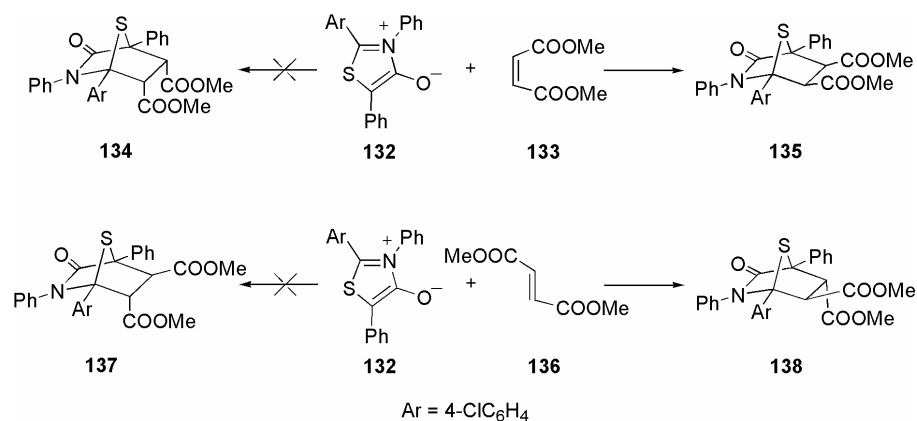
La introducción en **24** de un grupo fenilo en C-5 redujo significativamente la velocidad de reacción con *N*-fenilmaleimida, que se completó en tres días. De nuevo el aducto *endo* **131**, fue el único producto obtenido. Sin embargo, el fenilo en C-4 complicó las asignaciones configuracionales basadas en los desplazamientos químicos (*Esquema 72*).⁶⁴



Esquema 72

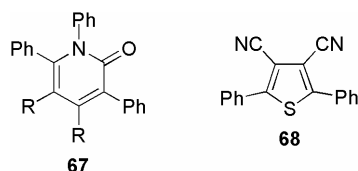
La reacción de **132** con maleato (**133**) y fumarato de dimetilo (**136**)⁶⁴ originó los cicloaductos 1:1. Al primero se le asignó una configuración *endo* (**134**), basada en sus datos de RMN, y para el segundo, se consideró que el grupo metoxicarbonilo en C-6 también era *endo* (**137**). El estudio de

este compuesto por difracción de rayos X demostró que estas asignaciones debían invertirse y que el producto del maleato de dimetilo era **135** y el del fumarato de dimetilo **138** (Esquema 73).⁶⁵



Esquema 73

La reacción de **24** con fumaronitrilo⁶⁴ en benceno a reflujo durante 89 horas (tiempo que tardó en desaparecer el color típico del heterociclo mesoiónico), no originó el cicloadducto sino la piridona **67**. Esta piridona también se obtuvo, como producto minoritario, a partir de **24** y dicianoacetileno siendo el 3,4-diciano-2,5-difeniltiofeno (**68**) el producto mayoritario.

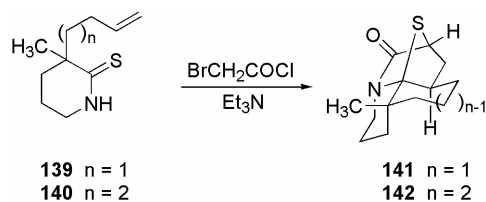


Esta eliminación de sulfuro de hidrógeno también ocurre en algunos cicloadductos cuando se tratan con metóxido de sodio. Por ello este proceso es un buen método para preparar 2-piridonas y

⁶⁵ Robert, A.; Baudy, M.; Foucaud, A.; Golic, L.; Stanovnik, B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3525-3530.

constituye una alternativa al uso de dipolarófilos acetilénicos en la síntesis de derivados de 2-piridonas a partir de sistemas cíclicos fusionados.⁶⁴

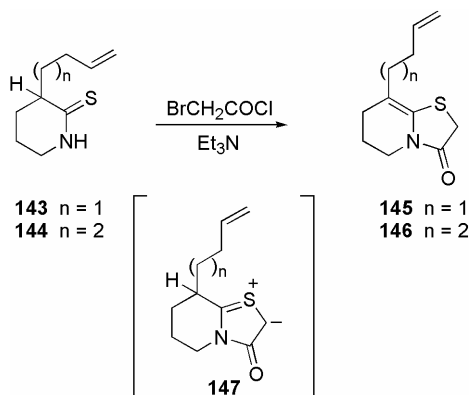
Padwa y col.^{5c,5d,66} han trabajado en la cicloadición intramolecular de olefinas unidas al sistema de 1,3-tiazolio-4-olato sobre el que han realizado un buen número de modificaciones estructurales. Así, las tiolactamas **139** y **140** reaccionaron⁶⁶ con cloruro de α -bromoacetilo para dar, en un solo paso, los sistemas policíclicos **141** y **142** respectivamente (*Esquema 74*).



Esquema 74

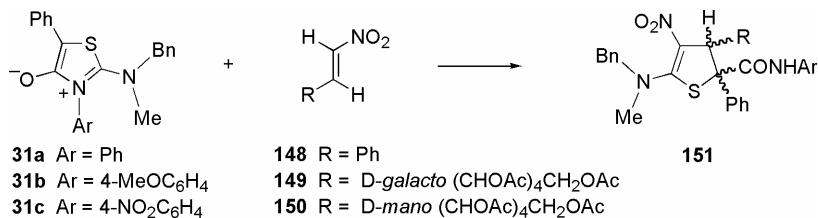
Cuando las tiolactamas que poseen un átomo de hidrógeno en α , como los compuestos **143** ó **144**, sufren el mismo tratamiento se obtienen los derivados insaturados **145** ó **146**. En este caso la cicloadición intramolecular no tiene lugar, porque la eliminación del protón α al iluro de tiocarbonilo **147** es un proceso más rápido que la cicloadición con el doble enlace desactivado (*Esquema 75*).

⁶⁶ Hertzog, D. L.; Nadler, W. R.; Zhang, Z. J.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5877-5880.



Esquema 75

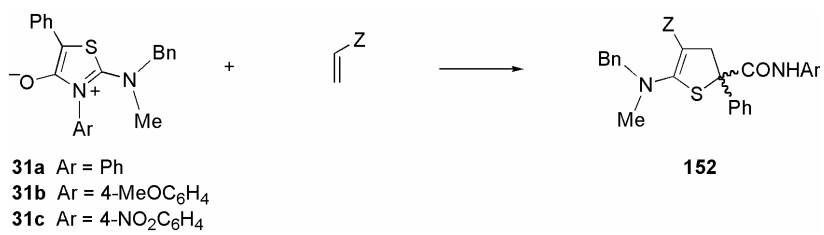
Nuestro grupo ha estudiado las reacciones de cicloadición de los sistemas mesoiónicos **31a-c** con nitroolefinas aquirales (**148**) y quirales (**149** y **150**). En estas reacciones se obtuvieron los dihidrotiofenos **151**, mediante una apertura del cicloaducto inicialmente formado que no había sido descrita hasta la fecha (Esquema 76).^{9d,9e}



Esquema 76

Por último recientemente, hemos demostrado que esta reacción puede llevarse a cabo con otros alquenos lo que supone una generalización de la síntesis de dihidrotiofenos (Esquema 77).⁶⁷

⁶⁷ Areces, P.; Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; González, L.; Hursthouse, M. B.; Jiménez, J. L.; Light, M. E.; López, I.; Palacios, J. C.; Silvero, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2135-2144.



Esquema 77

3.3.2. Nuevas investigaciones.

3.3.2.1. Reacciones de los sistemas de 1,3-tiazolio-4-olato derivados de la *N*-metil-D-glucamina con dobles enlaces C=C.

Una vez conocidos los resultados de las reacciones de cicloadición de los heterociclos mesoiónicos **9a-c** con dipolarófilos acetilénicos y con azocompuestos, decidimos explorar su reactividad frente a dipolarófilos olefinicos.

Las reacciones de **9a-c** con *N*-fenilmaleimida **127** se llevaron a cabo en diclorometano a temperatura ambiente obteniéndose, en todos los casos, mezclas diastereoméricas de los dihidrotiofenos **153a-c** y **154a-c**, que no se pudieron separar (*Figura 15*). El análisis de las mezclas de reacción por cromatografía en capa fina no permite detectar la presencia de los cicloaductos intermedios.

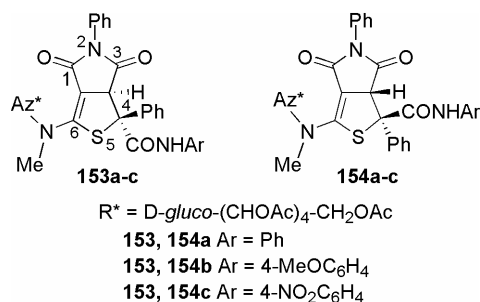


Figura 15

Los datos espectroscópicos de **153a-c** y **154a-c**, análogos a los previamente descritos por nuestro equipo de investigación para este tipo de compuestos,^{9c} están de acuerdo con la estructura de dihidrotiofenos propuesta. En la *Tabla 12* se recogen los desplazamientos químicos de los átomos de carbono más significativos de los compuestos **153a-c** y **154a-c**.

Tabla 12. Datos de $^{13}\text{C-RMN}^a$ (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **153** y **154**.

Compuesto	C-4	C-3a	C-6a	C-6
153a	74.5	59.9	137.8	159.5
154a	74.2	59.6	137.8	159.5
153b	74.4	59.9	137.0	156.6
154b	74.1	59.6	137.0	156.6
153c	74.0	59.5	143.9	159.2
154c	73.6	59.3	143.5	159.1

^aLos espectros fueron registrados en CDCl_3 , utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

La configuración propuesta para los átomos de carbono C-2 y C-3 de los anillos de dihidrotiofenos obtenidos, se basa en: (a) la analogía de los desplazamientos químicos de los carbonos C-2 y C-3 de las parejas de dihidrotiofenos obtenidos (**153a-154a**, **153b-154b** y **153c-154c**) sugiere que en estas parejas de compuestos la parte heterocíclica guarda una relación enantiomérica y (b) los experimentos NOE realizados sobre los compuestos **153c** y **154c** y que se muestran en la *Figura 16*.

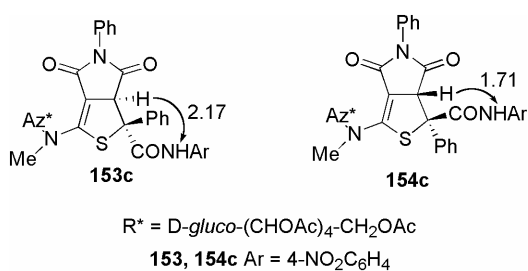
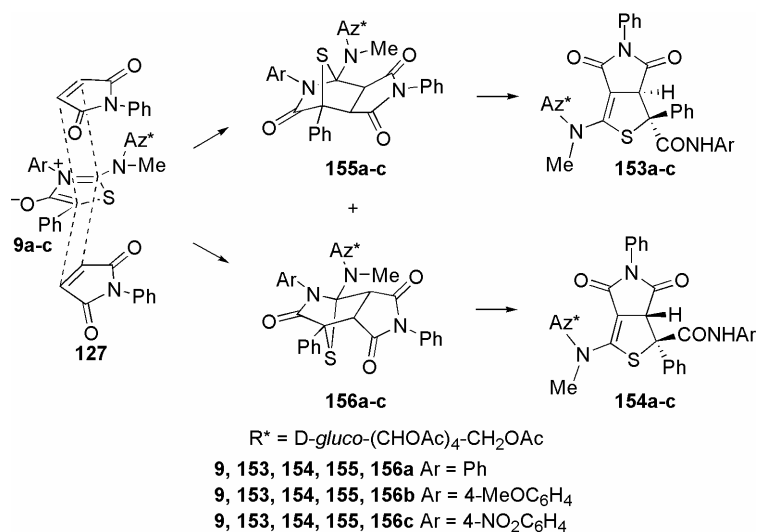


Figura 16

Las proporciones con las que se obtuvieron las mezclas diastereoméricas variaron según el carácter dador o atractor de electrones del grupo arilo unido al nitrógeno endocíclico del aducto

intermedio. Cuando este grupo es fenilo, los diastereómeros **153** y **154** se obtienen en proporción 1:1. Con un grupo dador de electrones, como el 4-metoxifenilo, los dihidrotiofenos **153** y **154** se obtienen en proporción 1:2 y por último, cuando el grupo es atractor de electrones (4-nitrofenilo), **153** y **154** se obtienen en proporción 1.5:1.

De los resultados obtenidos puede concluirse que el heterociclo mesoiónico no muestra una selectividad facial apreciable. La aproximación *exo* de la *N*-fenilmaleimida a las dos caras de los 1,3-dipolos **9a-c** debe originar en primera instancia los cicloadductos **155a-c** y **156a-c**, cuya apertura conduce a los 2-tieno[3,4-c]pirroles **153a-c** y **154a-c** (Esquema 78). Este proceso está de acuerdo con los antecedentes bibliográficos⁶⁶ y con otros resultados descritos en esta Tesis Doctoral (veáse la página **104**).

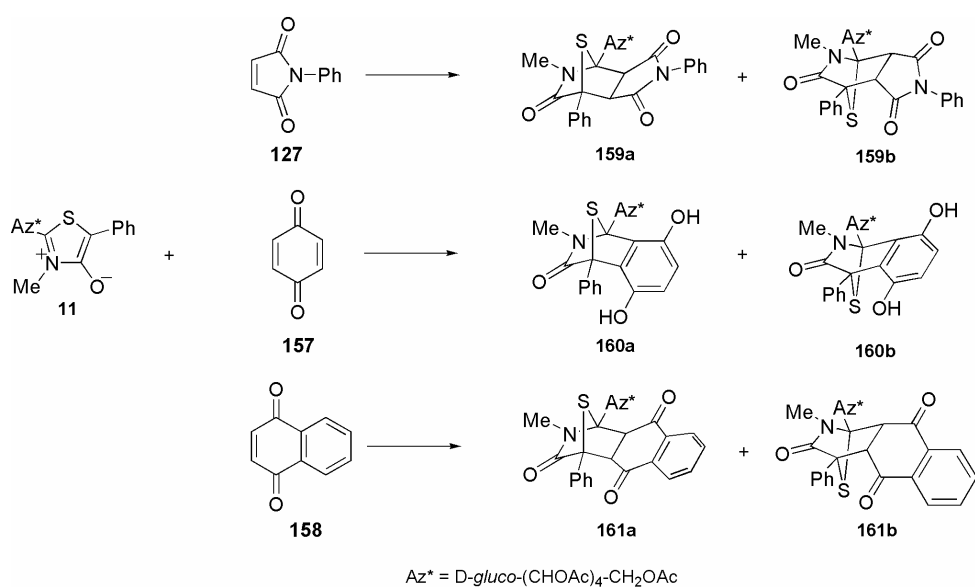


Esquema 78

3.3.2.2. Reacciones de 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-gluco-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con dobles enlaces C=C.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de **11** con dipolarófilos olefinicos nos permitieron sintetizar una serie de aductos policíclicos con un esqueleto de 2-aza-3-oxo-7-tiabicclo[2.2.1]heptano directamente unidos a una cadena de azúcar acíclica, que posteriormente podrán ser transformados en *C*-nucleósidos de 2-piridona.

Con objeto de facilitar la exposición de los resultados se expondrán en primer lugar las reacciones con dipolarófilos simétricos y posteriormente las adiciones de dipolarófilos asimétricos.



Esquema 79

Las olefinas simétricas deficientes en electrones tales como *N*-fenilmaleimida (**127**), 1,4-benzoquinona (**157**) y 1,4-naftoquinona (**158**) reaccionan con la tioisomünchnona **11**, en tolueno a

reflujo, para formar mezclas diastereoméricas de cicloaductos estables (en proporción 1:1, 3:1 y 3:1 respectivamente) (*Esquema 79*).

Las configuraciones relativas de los cicloaductos **159a-b** y **161a-b** se establecieron al analizar sus espectros de RMN. Como puede observarse en la *Tabla 13*, los desplazamientos químicos de las señales asignables a los protones H-5 y H-6 son muy similares. Lo mismo ocurre con los desplazamientos químicos de los carbonos C-5 y C-6 (*Tabla 14*). Estos resultados sugieren que la parte heterocíclica de los cicloaductos diastereómeros guarda una relación enantiomérica, y ello es consecuencia de la aproximación de la olefina a ambas caras del heterociclo mesoiónico.

Tabla 13. Datos de $^1\text{H-RMN}^a$ (desplazamientos químicos δ en ppm y constantes de acoplamiento J en Hz) de los compuestos **159** y **161**.

Compuesto	H-6	H-5 ($J_{5,6}$)
159a	4.03	3.79 (6.8)
159b	3.92	3.77 (6.7)
161a	4.00	3.63 (7.3)
161b	3.91	3.66 (7.3)

^aLos espectros fueron registrados en CDCl_3 , utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

La asignación de los protones H-5 y H-6 se realizó mediante experiencias NOE en **159a** y **159b** (*Figura 17*). La señal correspondiente a H-5 ($\delta \sim 3.8$ ppm) presenta NOE con los protones que aparecen en la zona de aromáticos y la señal correspondiente a H-6 ($\delta \sim 4.0$ ppm) con H-1' ($\delta \sim 6.0$ ppm) de la cadena de azúcar.

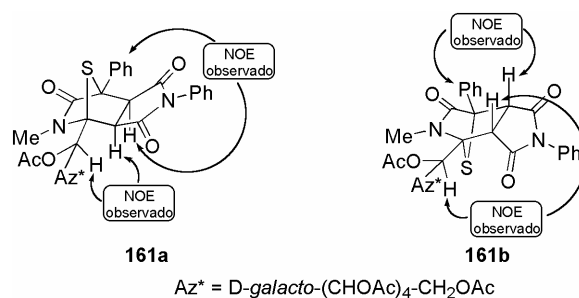


Figura 17

Tabla 14. Datos de $^{13}C\text{-RMN}^a$ (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **159** y **161**.

Compuesto	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6
159a	80.7	174.6	69.5	55.9	51.0
159b	79.0	175.0	70.3	53.9	51.0
161a	79.4	175.1	71.7	58.3	56.8
161b	81.7	175.4	69.9	58.9	56.6

^aLos espectros fueron registrados en $CDCl_3$, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna

En la reacción de **11** con 1,4-benzoquinona (**157**) se obtuvieron los cicloadductos **160a** y **160b** (Esquema 79). La estructura de **160a** se estableció de forma inequívoca mediante análisis de difracción de rayos X (Figura 18), lo que nos ha permitido proponer la estereoquímica con la que transcurren estas reacciones. La estructura de **160b** se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos con los de **160a** (Tabla 15). Por tanto, concluimos que **160a** y **160b** proceden de la aproximación del dipolarófilo a ambas caras del 1,3-dipolo, por lo que estas reacciones transcurren, de nuevo, sin diastereoselectividad facial apreciable, contrariamente a lo que se podría esperar de la presencia de un sustituyente quiral voluminoso directamente unido al heterociclo mesoiónico **11**.

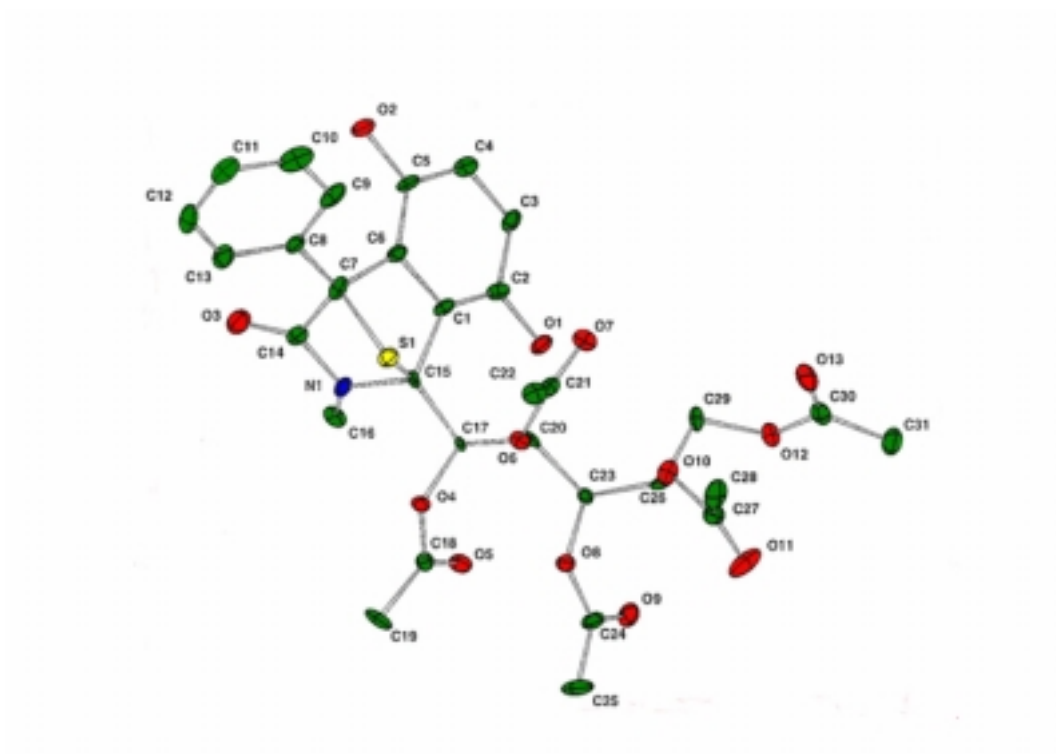


Figura 18

El diagrama ORTEP de esta estructura demuestra que el anillo original de quinona se ha aromatizado. Los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de esta estructura, forman puentes de hidrógeno intermoleculares con el átomo de oxígeno del grupo acetato en posición 5' de la cadena de azúcar de otra molécula y conectan moléculas adyacentes formando una espiral bajo el eje *b* (*Figura 19*).

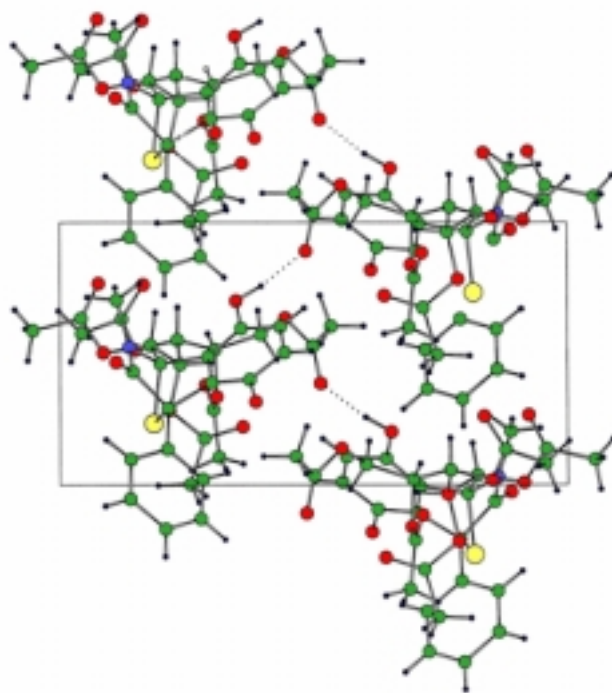
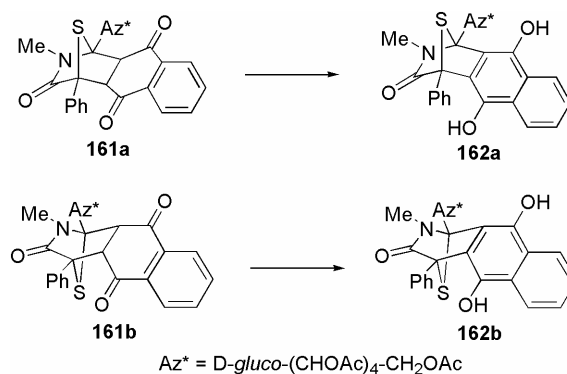


Figura 19

Por otro lado, la tautomería de los cicloadductos obtenidos de la reacción de **11** con 1,4-naftoquinona, **161a-b**, al mantener cada uno de ellos en contacto con sílica gel durante diez días, condujo a **162a-b** (*Esquema 80*), confirmándose de esta forma los resultados anteriores.



Esquema 80

Tabla 15. Datos de ^{13}C -RMN^a (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **160** y **162**.

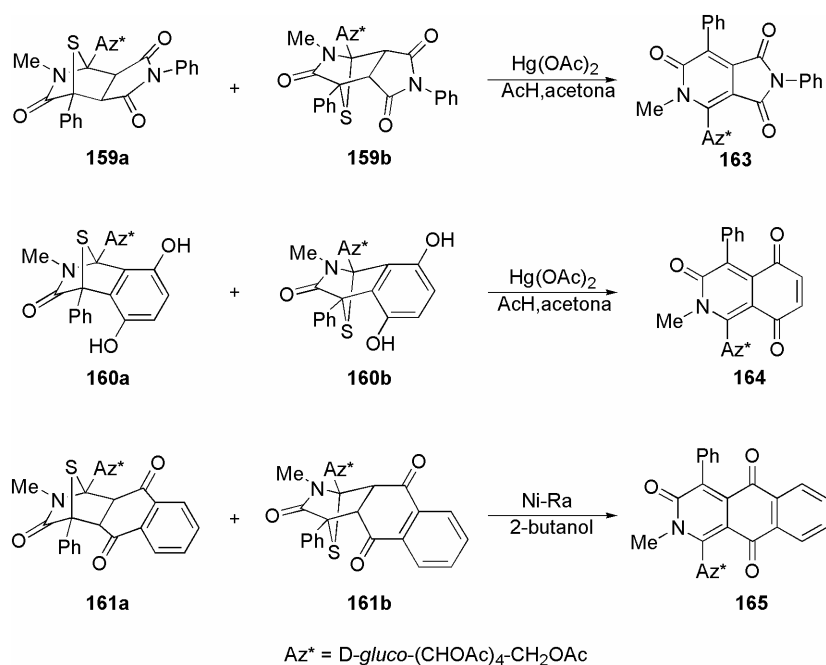
Compuesto	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6
160a	81.8	177.9	63.7	145.3	141.7
160b	81.5	175.6	63.4	145.2	143.0
162a	82.6	177.7	66.1	156.7	153.0
162b	82.5	178.7	65.6	156.8	153.5

^aLos espectros fueron registrados en CDCl₃, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

Las estructuras de **162a** y **162b** se establecieron debido a la similitud de sus datos espectroscópicos con los de **160a** y **160b**. La *Tabla 15* recoge los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN que permitieron relacionar las estructuras de las hidroquinonas **160b**, **162a** y **162b** con la de **160a**. En ella se observa, un fuerte desapantallamiento de los carbonos C-5 y C-6 de estos compuestos ($\delta \sim 145$ - 157 ppm y $\delta \sim 142$ - 154 ppm respectivamente) respecto a los de **159** y **161** ($\delta \sim 56$ - 59 ppm y $\delta \sim 51$ - 57 ppm respectivamente).

Una modificación selectiva del esqueleto de los cicloadductos obtenidos, nos permitió sintetizar otros sistemas poliheterocíclicos de interés. Así, la ruptura reductiva del anillo de azufre, nos condujo a análogos de purina o xantina.

La desulfuración de **159a**, **159b**, **160a** y **160b** se llevó a cabo utilizando una suspensión de acetato de mercurio(II) en ácido acético a temperatura ambiente, pero este reactivo no resultó adecuado para desulfurar **161a** y **161b**, para lo cual se utilizó Ni Raney en 2-butanol a reflujo (*Esquema 81*).



Esquema 81

Los anillos de 2-piridona obtenidos, se caracterizaron en base a sus datos espectroscópicos y análisis elemental. En particular, las resonancias de ^{13}C a $\delta \sim 150$, ~ 135 y ~ 110 ppm se atribuyeron a los carbonos C-4, C-3 y C-6, y C-5 respectivamente (*Tabla 16*).⁶⁴

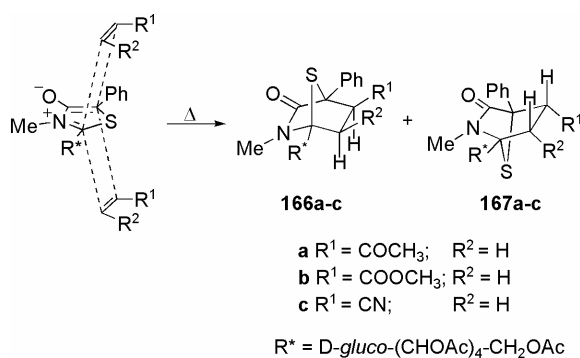
Tabla 16. Datos de $^{13}\text{C-RMN}^a$ (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **163-165**.

Compuesto	C-3	C-4	C-5	C-6
163	129.9	143.0	108.1	132.8
164	135.7	150.8	113.4	136.8
165	134.7	150.4	111.9	134.9

^aLos espectros fueron registrados en CDCl_3 , utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

Como dipolarófilos olefinicos asimétricos decidimos utilizar metil vinil cetona, acrilato de metilo y acrilonitrilo. En estos casos además de la evaluación habitual de la reactividad y de la estereoquímica debíamos tener en cuenta los problemas relacionados con la regioselectividad.

Todas las reacciones se llevaron a cabo en diclorometano a reflujo durante doce horas y resultaron ser procesos regioespecíficos, aunque no mostraron una apreciable diastereoselectividad facial. La aproximación del dipolarófilo a ambas caras del dipolo, condujo a mezclas diastereoméricas (proporción 1:1) de los cicloaductos *exo* **166** y **167**, que se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando éter etílico como eluyente (*Esquema 82*).

**Esquema 82**

La estructura de **166c** pudo determinarse inequívocamente mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal (*Figura 20*).

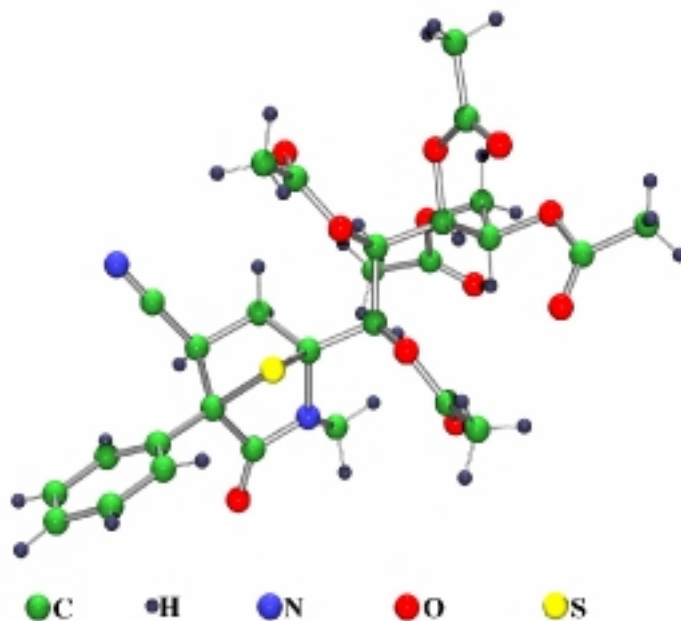


Figura 20

En el espectro de ^1H -RMN de **166c**, las resonancias de los protones H-5_{endo}, H-6_{endo} y H-6_{exo} aparecieron como dobles dobletes. La señal centrada a δ 3.56 ppm contiene un acoplamiento *trans* ($J = 3.6$ Hz) y un acoplamiento *cis* ($J = 8.0$ Hz) y por tanto, se puede asignar al protón H-5_{endo}. La señal a δ 2.85 ppm mostró un acoplamiento *trans* igual al anterior y un acoplamiento geminal ($J = 12.7$ Hz) y por tanto, consistente con el protón H-6_{exo}. Finalmente, la resonancia a δ 2.74 ppm, poseía tanto el acoplamiento *cis* como el geminal y se atribuyó al protón H-6_{endo}. El otro cicloaducto aislado de la reacción con acrilonitrilo, **167c**, presentaba acoplamientos similares para los protones anteriormente mencionados, aunque éstos resonaban a diferentes desplazamientos

químicos: δ 3.51 ppm (H-5_{endo}), y 2.80 ppm (H-6_{exo} y H-6_{endo}). Estas asignaciones son consistentes con los datos espectroscópicos previamente publicados en la bibliografía.⁶⁴ La estereoquímica de los restantes cicloaductos, **166a-b** y **167a-b**, se asignó por comparación de sus datos espectroscópicos con los de **166c** y **167c**, como se observa en la *Tabla 17*.

Tabla 17. Datos de ¹H-RMN^a (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **166** y **167**.

Compuesto	H-5 _{endo}	H-6 _{exo} (J _{5,6})	H-6 _{endo} (J _{5,6})
166a	3.44	2.70 (4.2)	2.50 (8.1)
167a	3.39	2.76 (4.3)	2.44 (8.1)
166b	3.26	2.78 (4.4)	2.56 (8.2)
167b	3.30	2.70 (4.4)	2.60 (8.0)
166c	3.56	2.85 (3.6)	2.74 (8.0)
167c	3.51	2.80 (3.9)	2.80 (8.1)

^aLos espectros fueron registrados en CDCl₃, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna.

Además, sobre los compuestos **166a** y **167a**, se realizaron experiencias NOE, que nos permitieron confirmar la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos formados. La existencia de NOE entre los protones H-6_{endo} y los protones N-CH₃ y viceversa y la ausencia de tal efecto entre H-6_{exo} y N-CH₃, sugirió que el protón H-5 se encuentra en disposición *endo* (*Figura 21*).

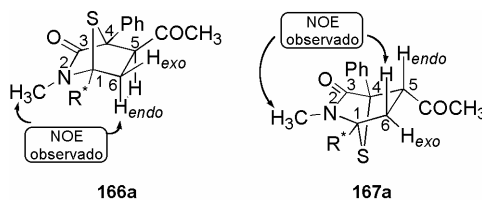
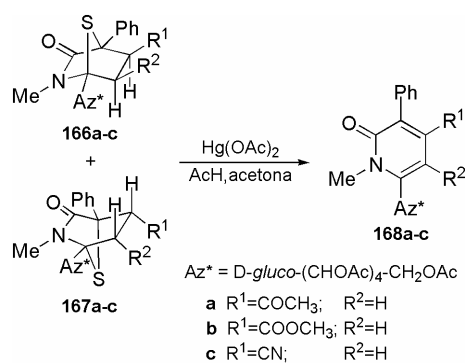


Figura 21

Los sistemas bicíclicos **166a-c** y **167a-c** se transformaron en los correspondientes C-nucleósidos monocíclicos **168a-c**, cuando se provocó la eliminación de sulfuro de hidrógeno. El método más adecuado para conseguir este objetivo, fue el tratamiento con una suspensión de acetato de mercurio(II) en ácido acético glacial (*Esquema 83*).



Esquema 83

Las estructuras propuestas para las 2-piridonas **168a-c**, se basan en sus datos analíticos y espectroscópicos. Particularmente, en sus espectros de ¹H-RMN, no aparecen las señales de los protones H-5 y H-6 de los productos de partida y las resonancias de ¹³C a $\delta \sim 145$, ~ 138 , ~ 132 y ~ 105 ppm pueden asignarse a C-4, C-6, C-3 y C-5 respectivamente (*Tabla 18*).⁶⁴

Tabla 18. Datos de ¹³C-RMN^a (desplazamientos químicos δ en ppm) de los compuestos **168a-c**.

Compuesto	C-3	C-4	C-5	C-6
168a	134.4	146.7	104.6	142.7
168b	134.9	142.7	105.1	138.6
168c	132.6	144.3	105.7	137.3

^aLos espectros fueron registrados en CDCl₃, utilizando TMS ($\delta=0$) como referencia interna

4. Parte experimental.

4.1. Métodos Generales.

EVAPORACIÓN DE DISOLVENTES.

La evaporación de disolventes se efectuó a temperaturas inferiores a 50 °C, a presiones estimadas entre 15 y 30 mm de mercurio.

PUNTOS DE FUSIÓN.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp (Sanyo) y en un Stuart Scientific SMP3 y están sin corregir.

ROTACIÓN ÓPTICA.

Las rotaciones ópticas se midieron a 18 ± 2 °C en un polarímetro Perkin-Elmer[®] 241 con luz de sodio (línea D, 589 nm) o luz de mercurio ($\lambda = 578$ nm), utilizándose como símbolos para el poder rotatorio específico las expresiones $[\alpha]_D$ o $[\alpha]_{578}$ respectivamente.

ANÁLISIS ELEMENTALES.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco[®] CHNS-932.

ESPECTROS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN.

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR), se registraron en un espectrómetro VG Autospec en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba.

ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO.

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer[®] 399 y en un espectrofotómetro FT-IR MIDAC^{CORPORATION} en el rango de 4000-600 cm⁻¹. Los espectros de productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck[®] para espectroscopía y las muestras líquidas en película entre placas de cloruro sódico.

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

Se registraron en un espectrómetro Bruker[®] AC 200 E (200 MHz para ¹H y 50 MHz para ¹³C) y Bruker[®] 400 AC/PC (400 MHz para ¹H y 100 MHz para ¹³C). Los valores de desplazamiento químico (δ , ppm) están referidos a tetrametilsilano (Me₄Si, TMS) como referencia interna (δ = 0.00 ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y la multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

- a) Desacoplamiento selectivo de protones.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.

- c) Correlación heteronuclear.
- d) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- e) Registros a temperatura variable.
- f) Experiencias NOE.

DIFRACCIÓN DE RAYOS-X.

Las difracciones de rayos X de monocristal, cuyos diagramas ORTEP aparecen en esta memoria, se realizaron en el Departamento de Química, Universidad de Southampton, en el Reino Unido.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, se emplearon cromatoplasmas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV₂₅₄ suministradas por la casa Aldrich[®]. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como reveladores se usaron luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm y vapores de yodo.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA PREPARATIVA.

Se emplearon cromatoplasmas elaboradas con gel de sílice Merck[®] 60 GF₂₅₄. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como revelador se usó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA.

Se empleó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como cromatografía en columna de media presión ("flash chromatography") por Still y col.⁶⁸ Como soporte se empleó gel de sílice Merck® 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

⁶⁸ Still, W.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-1925.

4.2. Reactivos y Disolventes.

Acetato de etilo (Scharlab[®]).

Acetato de mercurio(II) (Panreac[®]).

Acetato de sodio fundido (Panreac[®]).

Acetilendicarboxilato de dimetilo (Aldrich[®]).

Acetona (Scharlab[®]).

Ácido α -bromofenilacético (Aldrich[®]).

Ácido acético (Scharlab[®]).

Acrilato de metilo (Aldrich[®]).

Acrilonitrilo (Aldrich[®]).

Anhídrido acético (Scharlab[®]).

Anilina (Aldrich[®]).

Anisidina (Aldrich[®]).

Azodicarboxilato de dietilo (Aldrich[®]).

Benceno (Scharlab[®]).

1,4-Benzoquinona (Aldrich[®]).

Bicarbonato sódico (Panreac[®]).

4-Bromoanilina (Aldrich[®]).

2-Butanol (Panreac[®]).

Ciclohexilamina (Aldrich[®]).

Cloroformo (Scharlab[®]).

Cloruro de α -clorofenilacetilo (Fluka[®]).

Diclorometano (Scharlab[®]).

Etanol absoluto (Scharlab[®]).

Etanol 96% (Scharlab[®]).

Éter de petróleo (Scharlab[®]).

Eter etílico (Scharlab[®]).

Etilamina (Aldrich[®]).

Fenilisotiocianato (Aldrich[®]).

N-Fenilmaleimida (Fluka[®]).

δ -Gluconolactona (Aldrich[®]).

Metil vinil cetona (Aldrich[®]).

N-Metil-D-glucamina (Aldrich[®]).

Metilamina (Aldrich[®]).

p-Metoxifenilisotiocianato (Aldrich[®]).

1,4-Naftoquinona (Aldrich[®]).

Níquel Raney (Fluka[®]).

p-Nitrofenilisotiocianato (Aldrich[®]).

Pentasulfuro de fósforo (Aldrich[®]).

Piridina (Scharlab[®]).

Propilamina (Aldrich[®]).

Propiolato de metilo (Aldrich[®]).

Reactivo de Lawesson (Aldrich[®]).

Sodio metal (Panreac[®]).

Sulfato de magnesio anhidro (Scharlab[®]).

Tolueno (Scharlab[®]).

Trietilamina (Aldrich[®]).

4.3. Nuevas investigaciones.

4.3.1. Síntesis de tioureas y tioamidas derivadas de carbohidratos.

4.3.1.1. Procedimiento general para la síntesis de (2S,3R,4S,5S)-N'-aril-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi)hexil-N-metiltioureas (56a-c).

A una suspensión de N-metil-D-glucamina (**8**) (1.0 g, 5.1 mmol) en piridina (4.5 mL) se añadió arilisotiocianato (5.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La tiourea cristalizó de éter y se recrystalizó en etanol del 96%.

(2S,3R,4S,5S)-N'-Fenil-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi)hexil-N-metiltiourea (**56a**). A partir de fenilisotiocianato (0.6 mL, 5.1 mmol) se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (1.5 g, 87%), p.f. 100 °C; $[\alpha]_D$ 12.5° (c 0.5, agua); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1510, 1320, 1050 cm^{-1} ; ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 181.87, 141.16, 128.22, 124.64, 124.14, 72.08, 71.69, 71.57, 69.83, 63.18 (C-6), 56.09 (C-1), 40.12 (CH₃). Análisis calculado para C₁₄H₂₂N₂O₅S: C, 50.89; H, 6.71; N, 8.48; S, 9.70. Encontrado: C, 50.74; H, 6.78; N, 8.56 ; S, 9.60.

(2S,3R,4S,5S)-N-(2,3,4,5,6-Pentahidroxi)hexil-N-metil-N'-(4-metoxifenil)tiourea (**56b**). A partir de 4-metoxifenilisotiocianato (0.7 mL, 5.1 mmol) se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (1.7 g, 92%), p.f. 120 °C; $[\alpha]_D$ 9.0° (c 0.5, agua); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1500, 1325 cm^{-1} ; ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 182.09, 156.41, 134.09, 126.94, 113.41, 72.08, 71.92, 71.54, 69.73, 63.45 (C-6), 56.11 (C-1), 55.38 (CH₃), 40.10 (CH₃). Análisis calculado para C₁₅H₂₄N₂O₆S: C, 49.99; H, 6.71; N, 7.77; S, 8.89. Encontrado: C, 49.87; H, 6.69; N, 7.84; S, 8.82.

(2S,3R,4S,5S)-N-(2,3,4,5,6-Pentahidroxi)hexil-N-metil-N'-(4-nitrofenil)tiourea (**56c**). A partir de 4-nitrofenilisotiocianato (0.9 g, 5.1 mmol) se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos (1.6 g, 83%), p.f. 155 °C; $[\alpha]_D$ 15.5° (c 0.5, metanol); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1590, 1540, 1500, 1320 cm^{-1} ; ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 181.15, 147.76, 142.03, 124.30, 122.06, 71.80, 71.55, 69.91, 63.45 (C-6), 56.24 (C-1), 41.02 (CH₃). Análisis calculado para C₁₄H₂₁N₃O₇S: C, 44.79; H, 5.63; N, 11.19; S, 8.54. Encontrado: C, 44.73; H, 5.78; N, 11.24; S, 8.38.

4.3.1.2. Procedimientos generales para la síntesis de (2S,3R,4S,5S)-N-(2,3,4,5,6-pentaacetoxi)hexil-N'-aril-N-metiltioureas (57a-c).

A) A partir de las tioureas sin acetilar. A una suspensión de la correspondiente ariltiourea (**56a-c**) (1.0 g) en anhídrido acético (14 mL), enfriada exteriormente, se añadió una cantidad catalítica de acetato sódico fundido. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente hasta la formación de un único producto (7 días, c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 3:2) y se vertió sobre agua-hielo. Tras varios días en el frigorífico, se obtuvo el correspondiente producto acetilado que se recristalizó en etanol del 96%.

B) A partir de la N-metil-D-glucamina. A una suspensión de N-metil-D-glucamina (**8**) (1.0 g, 5.1 mmol) en piridina (5 mL), se añadió arilisotiocianato (5.1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo, se añadió anhídrido acético (25 mL) y acetato sódico anhidro en cantidad catalítica y se dejó a temperatura ambiente hasta la formación de un único producto (7 días, c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 3:2). La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo y se dejó varios días en el frigorífico, obteniéndose el derivado acetilado correspondiente que se recristalizó en etanol del 96%.

(2S,3R,4S,5S)-N-(2,3,4,5,6-Pentaacetoxi)hexil-N'-fénil-N-metiltiourea (**57a**). El compuesto del título se obtuvo, como cristales blancos, siguiendo los procedimientos generales *A* (1.0 g, 65%) y *B* (1.8 g, 65%). Recristalizado de etanol del 96% presentó, p.f. 105 °C; $[\alpha]_D -39.0^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 1750, 1500, 1370, 1210, 1040 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 5.78 (m, 1H, H-2), 5.43 (m, 1H, H-4), 5.39 (m, 1H, H-3), 5.06 (m, 1H, H-5), 4.29-4.08 (m, 4H, H-1, H-6), 3.29 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 186.40, 170.39, 169.84, 169.75, 169.69, 169.48, 168.63, 140.01, 129.20, 129.03, 128.04, 69.54, 68.88, 68.44, 67.90, 61.27 (C-6), 55.57 (C-1), 41.24 (CH_3N),

20.73, 20.67, 20.60, 20.37, 20.25. Análisis calculado para $C_{24}H_{32}N_2O_{10}S$: C, 53.33; H, 5.97; N, 5.18; S, 5.93. Encontrado: C, 53.42; H, 5.87; N, 4.93; S, 5.39.

(2S,3R,4S,5S)-N-(2,3,4,5,6-Pentaacetoxi)hexil-N-metil-N'-(4-metoxifenil)tiourea (**57b**). El compuesto del título se obtuvo, como cristales blancos, siguiendo los procedimientos generales *A* (1.4 g, 75%) y *B* (2.5 g, 86%). Recristalizado de etanol del 96% presentó, p.f. 120 °C; $[\alpha]_D -29.0^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 1750, 1500, 1350, 1210, 1040 cm^{-1} ; 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7.26-6.89 (m, 4H), 5.75 (m, 1H, H-2), 5.42-5.36 (m, 2H, H-4, H-3), 5.03 (m, 1H, H-5), 4.28-4.08 (m, 4H, H-1, H-6), 3.81 (s, 3H, CH_3), 3.28 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ 186.75, 170.47, 169.93, 169.77, 168.91, 159.23, 132.99, 129.33, 114.41, 69.57, 68.73, 68.53, 67.97, 61.34 (C-6), 55.54 (C-1), 55.38 (CH_3), 41.13 (CH_3), 20.76, 20.66, 20.42. Análisis calculado para $C_{25}H_{35}N_2O_{11}S$: C, 52.53; H, 6.17; N, 4.90; S, 5.61. Encontrado: C, 52.64; H, 5.91; N, 4.65; S, 5.18.

(2S,3R,4S,5S)-N-(2,3,4,5,6-Pentaacetoxi)hexil-N-metil-N'-(4-nitrofenil)tiourea (**57c**). El compuesto del título se obtuvo, como cristales blancos, siguiendo los procedimientos generales *A* (1.5 g, 85%) y *B* (3.0 g, 85%). Recristalizado de etanol del 96% presentó, p.f. 140 °C; $[\alpha]_D -45.5^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 1750, 1500, 1350, 1210, 1040 cm^{-1} ; 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 8.27-7.53 (m, 4H), 5.80 (m, 1H, H-2), 5.46 (m, 1H, H-4), 5.40 (m, 1H, H-3), 5.06 (m, 1H, H-5), 4.30 (m, 2H, H-1, H-6), 4.11 (m, 2H, H-1', H-6'), 3.22 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ 185.34, 170.51, 170.09, 169.84, 168.45, 146.13, 144.92, 126.93, 124.62, 69.69, 68.93, 68.72, 68.26, 61.35 (C-6), 56.31 (C-1), 41.57 (CH_3), 20.85, 20.80, 20.71, 20.48. Análisis calculado para $C_{24}H_{32}N_3O_{12}S$: C, 49.14; H, 5.50; N, 7.16; S, 5.46. Encontrado: C, 49.36; H, 5.36; N, 6.77; S, 4.79.

4.3.1.3. Procedimiento general para la síntesis de *N*-alquil(aril)-*D*-gluconamidas (59a-c).

Se disolvió δ -gluconolactona (**10**), (5.0 g, 28 mmol) en una disolución comercial de amina (0.3 mol), en los casos de metilamina (disolución acuosa 40%) y etilamina (disolución acuosa 70%), o en una disolución amina-piridina 1:1 (0.3 mol), en los casos de *n*-propilamina, isopropilamina, ciclohexilamina, anilina, 4-metoxianilina y 4-bromoanilina, y se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se concentró y el residuo se trató con etanol y éter etílico obteniéndose las correspondientes gluconamidas como sólidos cristalinos que se recrystalizaron de etanol o etanol del 96%.

N-Metil-*D*-gluconamida (**59a**). Rendimiento: 5.6 g, 96%; p.f. 158-160 °C; $[\alpha]_D^{+29}$ (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1635, 1560, 1270 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-*d*₆) δ 7.67 (m, 1H, NH), 4.62-3.36 (m, 11H), 2.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-*d*₆) δ 173.2, 73.8, 72.5, 71.6, 70.3, 63.5 (C-6), 25.6 (CH₃). Análisis calculado para C₇H₁₅NO₆: C, 40.19; H, 7.23; N, 6.69. Encontrado: C, 39.85; H, 7.42; N, 6.97.

N-Etil-*D*-gluconamida (**59b**). Rendimiento: 5.8 g, 93%; p.f. 138-140 °C; $[\alpha]_D^{+26}$ (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1665, 1550, 1310 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-*d*₆) δ 7.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 5.40-3.36 (m, 11H), 3.13 (m, 2H, CH₂), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-*d*₆) δ 172.4, 73.7, 72.5, 71.6, 70.2, 63.5 (C-6), 33.2 (CH₂), 15.0 (CH₃). Análisis calculado para C₈H₁₇NO₆: C, 43.04; H, 7.68; N, 6.27. Encontrado: C, 43.20; H, 7.52; N, 6.10.

N-Propil-D-gluconamida (59c). Rendimiento: 6.1 g, 93%; p.f. 149-151 °C; $[\alpha]_D +31^\circ$ (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1660, 1540, 1290 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 5.43-3.38 (m, 11H), 3.05 (c, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂), 1.43 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 172.7, 73.9, 72.7, 71.7, 70.3, 63.6 (C-6), 33.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 11.6 (CH₃). Análisis calculado para C₉H₁₉NO₆: C, 45.60; H, 8.07; N, 5.90. Encontrado: C, 45.47; H, 8.22; N, 5.79.

N-Isopropil-D-gluconamida (59d). Rendimiento: 6.4 g, 97%; p.f. 179-181 °C (desc.); $[\alpha]_D +24^\circ$ (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1640, 1565, 1320 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 5.37-3.37 (m, 12H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 171.6, 73.6, 72.5, 71.6, 70.2, 63.5 (C-6), 40.3 (CH), 22.4 (2C, CH₃). Análisis calculado para C₉H₁₉NO₆: C, 45.60; H, 8.07; N, 5.90. Encontrado: C, 45.45; H, 8.32; N, 5.93.

N-Ciclohexil-D-gluconamida (59e). Rendimiento: 6.8 g, 87%; p.f. 187-189 °C, $[\alpha]_D +28^\circ$ (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1640, 1560 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 4.66-3.37 (m, 12H), 1.65-1.14 (m, 10H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 171.6, 73.7, 72.5, 71.5, 70.2, 63.5 (C-6), 47.3, 33.8, 32.4, 25.3, 24.8, 24.5. Análisis calculado para C₁₂H₂₃NO₆: C, 51.97; H, 8.36; N, 5.05. Encontrado: C, 52.35; H, 8.08; N, 5.33.

N-Fenil-D-gluconamida (59f). Rendimiento: 6.8 g, 90%; p.f. 178-180 °C; $[\alpha]_D +24^\circ$ (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1660, 1540, 1300 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H, NH), 7.71-7.07 (m, 5H), 5.70-3.40 (m, 11H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 171.7, 138.6, 128.8,

123.6, 119.7, 74.4, 72.5, 71.7, 70.5, 63.5 (C-6). Análisis calculado para $C_{12}H_{17}NO_6$: C, 53.12; H, 6.31; N, 5.16. Encontrado: C, 53.21; H, 6.57; N, 4.92.

N-(4-Metoxifenil)-D-gluconamida (**59g**). Rendimiento: 6.2 g, 80%; p.f. 158-160 °C; $[\alpha]_D +26^\circ$ (c 0.5, N,N-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1655, 1530, 1300 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H, NH), 7.62-6.87 (m, 4H), 5.76-3.53 (m, 11H), 3.72 (s, 3H, OCH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 171.1, 155.3, 131.8, 121.1, 113.7, 74.2, 72.4, 71.6, 70.3, 63.4 (C-6), 55.2 (OCH₃). Análisis calculado para $C_{13}H_{19}NO_6$: C, 51.82; H, 6.35; N, 4.65. Encontrado: C, 51.66; H, 6.17; N, 4.83.

N-(4-Bromofenil)-D-gluconamida (**59h**). Rendimiento: 6.1 g, 61%; p.f. 158-160 °C (desc.); $[\alpha]_D +40^\circ$ (c 0.5, N,N-dimetilformamida); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1650, 1520, 1350 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H, NH), 7.72-7.48 (m, 4H), 4.74-3.36 (m, 11H); $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 170.1, 138.2, 132.1, 121.6, 115.2, 74.5, 72.4, 71.7, 70.5, 63.5 (C-6). Análisis calculado para $C_{22}H_{26}BrNO_{11}$: C, 41.16; H, 4.61; N, 4.00. Encontrado: C, 41.02; H, 4.54; N, 4.00.

4.3.1.4. Procedimiento general para la síntesis de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-N-alkil(aril)-D-gluconamidas (60a-h).

Una suspensión de las gluconamidas (**59a-h**) (3.0 g) en piridina (10 mL), se enfrió en un baño a 0° C y se le añadió anhídrido acético (10 mL). La agitación se mantuvo durante 24 horas y la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo; los sólidos resultantes se recrystalizaron de etanol del 96%.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-metil-D-gluconamida (60a). Rendimiento: 4.5 g, 75%; p.f. 199-201 °C; $[\alpha]_D^{+30}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3230, 1740, 1650, 1570, 1240 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 6.26 (m, 1H, NH), 5.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 5.46 (dd, $J = 5.1$ y 6.5 Hz, 1H, H-4), 5.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-2), 5.06 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, $J = 3.9$ y 12.3 Hz, 1H, H-6), 4.12 (dd, $J = 5.7$ y 12.3 Hz, 1H, H-6'), 2.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.6, 169.8, 169.8, 169.6, 169.2, 166.6, 71.4 (C-2), 69.2 (C-4), 69.0 (C-3), 68.6 (C-5), 61.5 (C-6), 26.1 (CH_3), 20.7, 20.6. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}$: C, 48.68; H, 6.01; N, 3.34. Encontrado: C, 48.69; H, 6.05; N, 3.33.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-etil-D-gluconamida (60b). Rendimiento: 5 g, 85%; p.f. 158-160 °C; $[\alpha]_D^{+27}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1765, 1670, 1575, 1240 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 6.19 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, NH), 5.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 5.45 (dd, $J = 5.1$ y 6.3 Hz, 1H, H-4), 5.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-2), 5.04 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, $J = 3.9$ y 12.3 Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, $J = 5.5$ y 12.3 Hz, 1H, H-6'), 3.29 (m, 2H, CH_2), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.5, 169.8, 169.6, 169.1, 165.8, 71.66 (C-2), 69.2 (C-4), 68.9 (C-3), 68.6 (C-5), 61.4 (C-6), 34.3 (CH_2), 20.7, 20.6,

20.3, 14.5 (CH₃). Análisis calculado para C₁₈H₂₇NO₁₁: C, 49.88; H, 6.28; N, 3.23. Encontrado: C, 49.99; H, 6.34; N, 3.23.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-propil-D-gluconamida (60c). Rendimiento: 4.1 g, 72%; p.f. 130-132 °C; [α]_D +25° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3280, 1755, 1665, 1575, 1240 cm⁻¹; ¹H-RMN δ 6.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.69 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-3), 5.46 (dd, *J* = 5.0 y 6.0 Hz, 1H, H-4), 5.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-2), 5.09 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, *J* = 3.8 y 12.2 Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, *J* = 5.4 y 12.2 Hz, 1H, H-6'), 3.23 (m, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.51 (m, 2H, CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.3, 169.6, 169.5, 169.4, 168.9, 165.7, 71.5 (C-2), 69.1 (C-4), 68.8 (C-3), 68.4 (C-5), 61.2 (C-6), 40.8 (CH₂), 20.4, 20.1 (CH₂), 10.9 (CH₃). Análisis calculado para C₁₉H₂₉NO₁₁: C, 51.00; H, 6.53; N, 3.13. Encontrado: C, 50.82; H, 6.57; N, 3.10.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-isopropil-D-gluconamida (60d). Rendimiento: 5.8 g, 97%; p.f. 162-164 °C; [α]_D +28° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3300, 1765, 1665, 1565, 1240 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 5.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.69 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-3), 5.44 (dd, *J* = 5.0 y 6.0 Hz, 1H, H-4), 5.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-2), 5.03 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, *J* = 4.1 y 12.2 Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, *J* = 5.4 y 12.2 Hz, 1H, H-6'), 4.05 (m, 2H, CH), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.5, 169.7, 169.5, 169.0, 164.9, 71.7 (C-2), 69.2 (C-4), 68.9 (C-3), 68.6 (C-5), 61.3 (C-6), 41.4 (CH), 22.3 (CH₃), 20.6, 20.5, 20.3. Análisis calculado para C₁₉H₂₉NO₁₁: C, 51.00; H, 6.53; N, 3.13. Encontrado: C, 50.72; H, 6.37; N, 3.11.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-ciclohexil-D-gluconamida (60e). Rendimiento: 4.4 g, 83%; p.f. 166-168 °C; $[\alpha]_D^{+27}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3400, 1770, 1690, 1550, 1240 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 5.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 5.44 (dd, $J = 5.2$ y 6.2 Hz, 1H, H-4), 5.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-2), 5.04 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, $J = 4.2$ y 12.2 Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, $J = 5.1$ y 12.2 Hz, 1H, H-6'), 3.75 (m, 1H, CH), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.10 (m, 10H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 170.5, 169.8, 169.6, 169.1, 164.9, 71.8 (C-2), 69.3 (C-4), 69.0 (C-3), 68.5 (C-5), 61.3 (C-6), 48.2 (CH), 32.8, 32.6, 25.3, 24.6, 20.7, 20.6, 20.3. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}$: C, 54.20; H, 6.82; N, 2.87. Encontrado: C, 54.22; H, 6.92; N, 2.74.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-fenil-D-gluconamida (60f). Rendimiento: 5.0 g, 95%; p.f. 168-170 °C; $[\alpha]_D^{+40}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3280, 1750, 1675, 1550, 1230 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H, NH), 7.49-7.09 (m, 5H), 5.73 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 5.52 (dd, $J = 5.0$ y 6.5 Hz, 1H, H-4), 5.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 5.09 (m, 1H, H-5), 4.31 (dd, $J = 3.4$ y 12.4 Hz, 1H, H-6), 4.11 (dd, $J = 5.5$ y 12.4 Hz, 1H, H-6'), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 12H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 170.3, 169.6, 169.5, 169.5, 169.0, 164.1, 136.5, 128.6, 124.5, 120.0, 71.0 (C-2), 68.6 (C-4), 68.4 (C-3), 68.3 (C-5), 61.2 (C-6), 20.3, 20.2, 20.1, 20.0. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}$: C, 54.88; H, 5.65; N, 2.91. Encontrado: C, 54.83; H, 5.67; N, 2.91.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-(4-metoxifenil)-D-gluconamida (60g). Rendimiento: 4.2 g, 83%; p.f. 171-173 °C; $[\alpha]_D^{+40}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3260, 1740, 1665, 1540, 1220 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H, NH), 7.37-6.48 (m, 4H), 5.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 5.50 (dd, $J = 5.5$ y 6.7 Hz, 1H, H-4), 5.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 5.08 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, $J = 3.7$ y 12.3 Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, $J = 5.3$ y 12.3 Hz, 1H, H-6'), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s,

3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 170.6, 170.1, 169.8, 169.6, 169.2, 163.9, 156.8, 129.6, 121.9, 114.0, 71.7, 69.0 (C-4), 68.8 (C-3), 68.6 (C-5), 61.4 (C-6), 55.3 (OCH₃), 20.8, 20.5, 20.3. Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$: C, 54.01; H, 5.71; N, 2.74. Encontrado: C, 54.29; H, 5.77; N, 2.74.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-(4-bromofenil)-D-gluconamida (60h). Rendimiento: 2.0 g, 41%; p.f. 140-141 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{+37}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3360, 1740, 1680, 1540, 1220 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H, NH), 7.45-7.39 (m, 4H), 5.73 (dd, $J = 5.7$ y 4.5 Hz, 1H, H-3), 5.48 (dd, $J = 4.5$ y 6.6 Hz, 1H, H-4), 5.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-2), 5.07 (m, 1H, H-5), 4.35 (dd, $J = 3.4$ y 12.4 Hz, 1H, H-6), 4.15 (dd, $J = 5.2$ y 12.4 Hz, 1H, H-6'), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (s, 6H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 170.8, 170.2, 169.9, 169.3, 164.2, 135.8, 132.0, 121.6, 117.7, 77.3 (C-2), 71.6 (C-4), 69.0 (C-3), 68.7 (C-5), 61.6 (C-6), 20.7, 20.6, 20.4. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrNO}_{11}$: C, 47.12; H, 4.77; N, 2.50. Encontrado: C, 47.28; H, 4.65; N, 2.65.

4.3.1.5. Procedimiento general para la síntesis de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-N-alkil(aril)-D-tiogluconamidas (61a-h).

A una disolución de gluconamida per-O-acetilada (6.7 mmol) en benceno anhidro (40 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (3.0 g, 7.4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas y posteriormente se evaporó a sequedad. El residuo resultante se extrajo con éter etílico y los extractos orgánicos se concentraron hasta un volumen de 25-30 mL. La tiogluconamida se purificó mediante cromatografía en columna y/o cristalización en frío. Muestras analíticas se obtuvieron por recristalización en etanol acuoso del 96%.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-metil-D-tiogluconamida (61a). Rendimiento: 2.1 g, 72%; p.f. 141-142 °C; $[\alpha]_D +63^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3280, 1750, 1560, 1240 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.23 (m, 1H, NH), 5.90 (dd, $J = 4.2$ y 5.6 Hz, 1H, H-3), 5.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 5.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-4), 5.04 (m, 1H, H-5), 4.33 (dd, $J = 4.7$ y 12.1 Hz, 1H, H-6), 4.15 (dd, $J = 5.6$ y 12.1 Hz, 1H, H-6'), 3.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 195.3, 170.5, 169.7, 169.6, 169.2, 168.9, 77.0 (C-2), 70.8 (C-3), 69.3 (C-4), 68.7 (C-5), 61.0 (C-6), 32.1 (CH_3), 20.7, 20.5. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_{10}\text{S}$: C, 46.89; H, 5.78; N, 3.22. Encontrado: C, 46.86; H, 5.81; N, 3.22.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-etil-D-tiogluconamida (61b). Rendimiento: 2.4 g, 80%; p.f. 118-120 °C; $[\alpha]_D +55^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3260, 1765, 1545, 1240 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.09 (m, 1H, NH), 5.90 (dd, $J = 4.2$ y 5.7 Hz, 1H, H-3), 5.66 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 5.42 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-4), 5.03 (m, 1H, H-5), 4.33 (dd, $J = 4.6$ y 12.1 Hz, 1H, H-6), 4.16 (dd, $J = 5.5$ y 12.1 Hz, 1H, H-6'), 3.68 (m, 2H, CH_2), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s,

3H), 2.04 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 194.2, 170.5, 169.7, 169.7, 169.2, 168.9, 77.0 (C-2), 70.8 (C-3), 69.3 (C-4), 68.7 (C-5), 61.0 (C-6), 40.0 (CH₂), 20.5, 20.1, 12.6 (CH₃). Análisis calculado para C₁₈H₂₇NO₁₀S: C, 49.65; H, 6.25; N, 3.22. Encontrado: C, 49.68; H, 6.35; N, 2.99.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-propil-D-tiogluconamida (61c). Rendimiento: 2.0 g, 65%; p.f. 104-105 °C; [α]_D +53° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3330, 1740, 1530, 1240 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.20 (m, 1H, NH), 5.90 (dd, $J = 4.2$ y 5.9 Hz, 1H, H-3), 5.67 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 5.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-4), 5.02 (m, 1H, H-5), 4.33 (dd, $J = 4.7$ y 12.1 Hz, 1H, H-6), 4.16 (dd, $J = 5.6$ y 12.1 Hz, 1H, H-6'), 3.60 (m, 2H, CH₂), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (m, 2H, CH₂), 0.95 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 194.5, 170.4, 169.7, 169.6, 169.1, 168.8, 77.0 (C-2), 70.8 (C-3), 69.4 (C-4), 68.8 (C-5), 61.1 (C-6), 46.7 (CH₂), 20.8 (CH₂), 20.5, 20.1, 11.1 (CH₃). Análisis calculado para C₁₉H₂₉NO₁₀S: C, 49.23; H, 6.31; N, 3.02. Encontrado: C, 49.22; H, 6.39; N, 3.02.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-isopropil-D-tiogluconamida (61d). Rendimiento: 1.8 g, 60%; p.f. 77-79 °C; [α]_D +50° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3300, 1640, 1565, 1320, 1240 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 5.92 (dd, $J = 4.4$ y 5.7 Hz, 1H, H-3), 5.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-4), 5.03 (m, 1H, H-5), 4.34 (dd, $J = 4.6$ y 12.2 Hz, 1H, H-6), 4.18 (dd, $J = 5.2$ y 12.2 Hz, 1H, H-6'), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH), 1.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 193.1, 170.6, 170.0, 169.8, 169.2, 168.8, 77.4 (C-2), 70.9 (C-3), 69.5 (C-4), 68.8 (C-5), 61.1 (C-6), 46.7 (CH), 20.9, 20.8, 20.6, 20.3 (CH₃). Análisis calculado para C₁₉H₂₉NO₁₀S: C, 49.23; H, 6.31; N, 3.02. Encontrado: C, 49.52; H, 6.07; N, 3.35.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-ciclohexil-D-tiogluconamida (61e). Rendimiento: 2.2 g, 65%; p.f. 116-118 °C; $[\alpha]_D +52^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3310, 1750, 1530, 1220 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz 1H, NH), 5.92 (dd, $J = 4.2$ y 5.3 Hz, 1H, H-3), 5.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 5.40 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-4), 5.01 (m, 1H, H-5), 4.35 (m, 1H, CH), 4.33 (dd, $J = 4.1$ y 12.2 Hz, 1H, H-6), 4.17 (dd, $J = 5.4$ y 12.2 Hz, 1H, H-6'), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.83-1.12 (m, 10H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 192.9, 170.5, 169.9, 169.7, 169.1, 168.8, 77.5 (C-2), 70.9 (C-3), 69.5 (C-4), 68.8 (C-5), 61.1 (C-6), 53.2 (CH), 31.1, 25.2, 24.3, 20.7, 20.6, 20.2. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}\text{S}$: C, 52.47; H, 6.60; N, 2.78. Encontrado: C, 52.29; H, 6.68; N, 2.75.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-fenil-D-tiogluconamida (61f). Rendimiento: 2.3 g, 69%; $[\alpha]_D +80^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3330, 1750, 1520, 1230 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H, NH), 7.70-7.28 (m, 5H), 5.95 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3), 5.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 5.48 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-4), 5.06 (m, 1H, H-5), 4.35 (dd, $J = 4.5$ y 12.1 Hz, 1H, H-6), 4.19 (dd, $J = 5.2$ y 12.1 Hz, 1H, H-6'), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 193.2, 170.7, 170.2, 169.8, 169.3, 169.1, 137.5, 129.0, 127.2, 123.1, 78.0 (C-2), 71.1 (C-3), 69.5 (C-4), 68.9 (C-5), 61.2 (C-6), 20.8, 20.7, 20.3.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-(4-metoxifenil)-D-tiogluconamida (61g). Rendimiento: 2.1 g, 60%; p.f. 118-120 °C; $[\alpha]_D +87^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3320, 1750, 1530, 1220 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H, NH), 7.56-6.91 (m, 4H), 5.95 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3), 5.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 5.48 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-4), 5.05 (m, 1H, H-5), 4.35 (dd, $J = 4.6$ y 12.1 Hz,

1H, H-6), 4.19 (dd, $J = 5.3$ y 12.1 Hz, 1H, H-6'), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 193.0, 170.7, 170.2, 169.8, 169.3, 169.0, 158.3, 130.4, 124.9, 114.1, 77.9 (C-2), 71.1 (C-3), 69.6 (C-4), 68.9 (C-5), 61.2 (C-6), 55.4 (OCH₃), 20.8, 20.7, 20.4. Análisis calculado para C₂₃H₂₉NO₁₁S: C, 52.36; H, 5.54; N, 2.65. Encontrado: C, 52.32; H, 5.50; N, 2.70.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-(4-bromofenil)-D-tiogluconamida (61h). Rendimiento: 2.3 g, 60%; p.f. 105-107 °C; $[\alpha]_D^{+85}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3300, 1740, 1580, 1215 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H, NH), 7.64-7.52 (m, 4H), 5.92 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3), 5.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 5.46 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-4), 5.05 (m, 1H, H-5), 4.36 (dd, $J = 4.3$ y 12.2 Hz, 1H, H-6), 4.19 (dd, $J = 5.2$ y 12.2 Hz, 1H, H-6'), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 193.6, 170.8, 170.3, 169.8, 169.4, 169.1, 136.6, 132.1, 124.6, 120.2, 77.8 (C-2), 71.0 (C-3), 69.5 (C-4), 68.9 (C-5), 61.3 (C-6), 20.8, 20.7, 20.4. Análisis calculado para C₂₂H₂₆BrNO₁₀S: C, 45.84; H, 4.55; N, 2.43. Encontrado: C, 45.88; H, 4.52; N, 2.72.

4.3.2. Tioisomünchnonas derivadas de carbohidratos.**4.3.2.1. Síntesis de (2'S,3'R,4'S,5'S)-3-aryl-2-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxi)hexil-N-metil]amino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos (9a-c).**

A una disolución de la tiourea correspondiente (**57a-c**) (1.0 g) en cloroformo (20 mL), se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que desapareció (cromatografía en capa fina, acetato de etilo-éter de petróleo 1:1) la tiourea de partida (aproximadamente 3 horas). El exceso de cloruro de α -clorofenilacetilo se eliminó por adición de éter de petróleo y decantación de la fase líquida. El aceite resultante se disolvió en cloroformo (40 mL) y se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) adquiriendo la disolución un color amarillo intenso. La disolución clorofórmica se extrajo con agua (3 x 20 mL) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Esta disolución del compuesto mesoiónico está preparada para posteriores reacciones de cicloadición. Debido a la elevada reactividad de estos compuestos no hemos conseguido aislarlos como productos cristalinos, por lo que proponemos su estructura basándonos en la de sus productos de cicloadición.

4.3.2.2. Síntesis de 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-D-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato (II).

A una disolución de *N*-metil-D-tiogluconamida (1.0 g, 2.3 mmol) en cloroformo (10 mL) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de \square -clorofenilacetilo (0.7 mL, 4.6 mmol) en cloroformo seco (5 mL). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió lentamente una disolución de trietilamina (1.3 mL, 9.2 mmol) en cloroformo seco (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se calentó a reflujo durante 30 minutos. Tras ser extraída con agua destilada (4 x 10 mL) y secada con sulfato de magnesio anhidro, se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se lavó con éter de petróleo, separándose un sólido amarillo al añadir una mezcla de cloroformo-éter etílico-éter de petróleo: (0.8 g, 63%); p.f. 65-70 °C (desc.); $[\alpha]_D^{+128}$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 1751, 1624, 1371, 1217 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.90-7.16 (m, 5H), 6.30 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-2'), 5.69 (dd, 1H, $J = 4.3$ y 6.2 Hz, H-3'), 5.34 (dd, 1H, $J = 4.3$ y 6.6 Hz, H-4'), 5.02 (m, 1H, H-5'), 4.38 (dd, 1H, $J = 2.5$ y 12.7 Hz, H-6'), 4.09 (dd, 1H, $J = 5.6$ y 12.7 Hz, H-6''), 3.81 (CH_3), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 170.72, 169.72, 169.51, 169.26, 169.01, 159.78 (C-4), 143.60 (C-2), 132.60, 128.62, 125.66, 124.07, 99.87 (C-5), 68.95, 68.50, 68.24, 67.06, 61.38 (C-6'), 33.08 (CH_3), 20.62, 20.49, 20.35, 20.25.

4.3.3 Reacciones con triples enlaces C≡C.

4.3.3.1. Reacción de 57a con acetilendicarboxilato de dimetilo.

Síntesis de (2'S,3'R,4'S,5'S)-6-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-1,3-difenil-4,5-dimetoxicarbonil-2-piridona (92a). A una disolución de **57a** (1.0 g, 1.8 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. Al residuo obtenido disuelto en cloroformo (40 mL) se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. La disolución naranja obtenida se lavó varias veces, con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se le añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (0.2 mL, 2.0 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Mediante c.c.f. (acetato de etilo-éter de petróleo, 3:2) se observó la formación de un compuesto que se aisló por adición de éter de petróleo a la mezcla de reacción y se recristalizó en cloroformo-acetato de etilo en forma de agujas blancas (0.8 g, 60%), p.f. 200 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 6.0° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 1745, 1650, 1370, 1210 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.50-7.26 (m, 10H), 5.29 (m, 2H, H-3', H-4'), 5.04-5.02 (m, 2H, H-2', H-5'), 4.27 (m, 1H, H-6'), 4.12 (dd, 1H, $J = 5.8$ y 12.5 Hz, H-6"), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.56 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 4H, H-1' y CH_3), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.57(s, 1H, H-1"); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.48, 169.97, 169.82, 169.69, 167.17, 165.12, 162.38, 155.07 (C-4), 142.85 (C-6), 137.72 (C-3), 133.90, 129.63, 129.23, 128.95, 128.41, 128.20, 128.02, 127.84, 125.80, 102.73 (C-5), 69.45, 68.88, 68.79, 68.63, 61.61 (C-6'), 53.52 (C-1'), 52.55 (CH_3), 52.25 (CH_3), 42.12 (CH_3), 20.92, 20.73, 20.67, 20.46.

4.3.3.2. Reacción de 57b con acetilendicarboxilato de dimetilo.

Síntesis de (2'S,3'R,4'S,5'S)-6-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-3-fenil-4,5-dimetoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-2-piridona (**92b**). A una disolución de **57b** (1.0 g, 1.7 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. Al residuo obtenido, disuelto en cloroformo (40 mL), se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. La disolución naranja obtenida se lavó varias veces, con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se le añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (0.3 mL, 2.0 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Mediante c.c.f. (acetato de etilo-éter de petróleo, 3:2) se observó la formación de un compuesto que se aisló de la mezcla de reacción por cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 2:3). El producto del título recristalizó de éter etílico en forma de agujas blancas (0.3 g, 22%), p.f. 130 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 13.0° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 1740, 1340, 1200 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.31-6.95 (m, 9H), 5.30 (m, 2H, H-4', H-3'), 5.07-5.01 (m, 2H, H-2', H-5'), 4.27 (m, 1H, H-6'), 4.11 (dd, 1H, J = 5.7 y 12.4 Hz, H-6"), 3.81 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 3H, CH_3), 2.07-2.01 (m, 16H), 1.71 (m, 1H, H-1"); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.45, 169.95, 169.81, 169.67, 167.19, 165.13, 162.60, 159.17, 155.20 (C-4), 142.70 (C-6), 133.96 (C-3), 130.13, 129.60, 127.93, 127.77, 125.57, 102.66 (C-5), 69.47, 68.94, 68.78, 68.61, 61.59 (C-6'), 55.43 (OCH_3), 53.28 (C-1'), 52.48 (CH_3), 52.18 (CH_3), 42.12 (CH_3), 22.97, 20.88, 20.68, 20.61, 20.42.

4.3.3.3. Reacción de 57c con acetilendicarboxilato de dimetilo.

Síntesis de (2'S,3'R,4'S,5'S)-5-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-2-fenil-3,4-dimetoxicarboniltiofeno (93). A una disolución de **57c** (1.0 g, 1.7 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. Al residuo obtenido disuelto en cloroformo (40 mL) se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó durante diez minutos. La solución naranja obtenida se lavó varias veces con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (0.3 mL, 2.0 mmoles) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Mediante c.c.f. (acetato de etilo-éter de petróleo, 3:2) se observó la formación de un compuesto que se aisló de la mezcla de reacción por cromatografía en columna (éter etílico-hexano, 4:1). El producto del título se aisló como un aceite (0.5 g, 43%); IR (NaCl) ν_{\max} 1740-1700, 1500, 1430, 1360, 1210 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 5.36 (m, 3H, H-2', H-3', H-4'), 5.05 (m, 1H, H-5'), 4.27 (dd, 1H, $J = 2.5$ y 12.5 Hz, H-6'), 4.13 (dd, 1H, $J = 5.2$ y 12.5 Hz, H-6''), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.78 (m, 1H, H-1'), 3.74 (s, 3H, CH_3), 3.47 (dd, 1H, $J = 2.6$ y 15.2 Hz, H-1''), 2.99 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 170.51, 170.06, 169.82, 169.66, 166.05, 163.11, 132.47, 130.78, 129.33, 128.59, 128.23, 114.46, 69.08, 68.71, 68.51, 61.43 (C-6'), 57.19 (C-1'), 52.25 (CH_3), 51.82 (CH_3), 43.93 (CH_3), 30.87, 20.62, 20.37.

4.3.3.4. Reacción de 11 con acetilendicarboxilato de dimetilo.

Síntesis de *1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-4-fenil-2-metil-5,6-dimetoxicarbonil-3-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]hept-5-eno (98)*. A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en tolueno seco (15 mL), se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (0.3 mL, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, hasta observarse la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de un nuevo producto. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) para obtener el compuesto del título que cristalizó de una mezcla de éter etílico-éter de petróleo: (0.5 g, 40%); p.f. 60-65 °C (desc.); $[\alpha]_D^{+66}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2959, 1750, 1624, 1440, 1373, 1213, 1128, 1044, 976 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.66-7.37 (m, 5H), 6.16 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H-1'), 5.54 (dd, 1H, $J = 5.9$ y 5.4 Hz, H-2'), 5.37 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, H-3'), 5.20 (m, 1H, H-4'), 4.41 (dd, 1H, $J = 3.5$ y 12.4 Hz, H-5'), 4.14 (dd, 1H, $J = 5.3$ y 12.4 Hz, H-5''), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.51 (s, 3H, CH_3), 3.04 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 178.52, 170.49, 169.75, 169.69, 169.23, 169.12, 163.01, 162.50, 150.31(C-5), 149.80(C-6), 130.93, 128.96, 128.29, 128.11, 83.28 (C-4), 69.36 (C-1), 68.08, 65.29, 67.81 (C-5'), 52.94 (CH_3), 52.45 (CH_3), 33.08 (CH_3), 20.76, 20.59, 20.33. Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_{15}\text{S}$: C, 53.68; H, 5.08; N, 2.02; S, 4.62. Encontrado: C, 53.96; H, 5.06; N, 1.82; S, 4.47.

Síntesis de 6-(1',2',3',4',5')-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-3-fenil-1-metil-4,5-dimetoxicarbonil-2-piridona (100). A una suspensión de acetato de mercurio(II) (0.1 g, 0.32 mmol) en ácido acético (3 mL) se añadió **98** (0.1 g, 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta presentar un aspecto de dispersión coloidal, a la que se añadió acetona (3 mL). Una vez comprobada la desaparición del cicloaducto (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1), la

mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (10 mL). Tras ajustar el pH a un valor de ~5 con bicarbonato sódico, el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 6 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato sódico (1M) y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico) y cristalizó de éter etílico-éter de petróleo: (0.03 g, 30%); p.f. 75 °C (desc.); $[\alpha]_D^{+74.5^\circ}$ (*c* 0.5, cloroformo); IR ν_{\max} (KBr) 3418, 2955, 1751, 1655, 1541, 1439, 1371, 1304, 1219, 1045 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.41-7.22 (m, 5H), 6.49 (m, 1H, H-1'), 5.91 (dd, 1H, $J = 3.2$ y 5.7 Hz, H-2'), 5.31 (dd, 1H, $J = 3.4$ y 6.2 Hz, H-3'), 5.09 (m, 1H, H-4'), 4.29 (dd, 1H, $J = 3.7$ y 12.3 Hz, H-5'), 4.10 (dd, 1H, $J = 6.0$ y 12.2 Hz, H-5''), 3.78 (s, 3H, CH_3), 2.72 (s, 3H, CH_3), 3.46 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 169.30, 168.79, 168.58, 165.33, 164.99, 160.66, 143.13 (C-4), 139.52 (C-6), 133.83 (C-3), 128.76, 127.71, 127.24, 110.79 (C-5), 70.33, 69.70, 68.82, 68.32, 60.97 (C-5'), 52.23 (CH_3), 51.60 (CH_3), 33.73 (CH_3), 19.84, 19.68. Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_{15}$: C, 56.28; H, 5.33; N, 2.12. Encontrado: C, 55.50; H, 5.20; N, 2.07.

4.3.3.5. Reacción de **11** con propiolato de metilo.

Síntesis de *1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-4-fenil-2-metil-5-metoxi-carbonil-3-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]hept-5-eno* (**99**) y de *6-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-3-fenil-1-metil-4-metoxicarbonil-2-piridona* (**101**). A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en diclorometano seco (15 mL), se añadió propiolato de metilo (0.2 mL, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, hasta observar la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:2) y la formación de dos nuevos productos **99** y **101** que no pudieron separarse (proporción determinada por $^1\text{H-RMN}$ ~4:1). Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y la mezcla de productos se vertió sobre una suspensión de acetato de mercurio(II) (3.2 mmol, 0.1 g) en ácido acético (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta presentar un aspecto de dispersión coloidal, a la que se añadió acetona (3 mL). Una vez comprobada la desaparición del cicloaducto (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1), la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (10 mL). Tras ajustar el pH a un valor de ~5 con bicarbonato sódico, el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 6 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato sódico (1M) y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad a presión reducida. El único producto formado (**101**) se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico) cristalizando de éter etílico-éter de petróleo: (0.03 g, 35%); p.f. 80 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 56.5° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3472, 2960, 1749, 1653, 1555, 1454, 1373, 1217, 1049 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.41 (s, 1H, H-5), 6.07 (d, 1H, J = 4.6 Hz, H-1'), 5.60 (t, 1H, J = 4.7 Hz, H-2'), 5.42 (t, 1H, J = 5.3 Hz, H-3'), 5.07 (m, 1H, H-4'), 4.36 (dd, 1H, J = 2.9 y 12.6 Hz, H-5'), 4.10 (dd, 1H, J = 6.2 y 12.6 Hz, H-5''), 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.54 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.63, 169.79, 169.48, 167.35, 162.41, 142.67 (C-4), 138.57 (C-6), 134.88 (C-3), 131.61, 129.11, 128.10, 127.87, 105.11 (C-5), 70.11, 69.19, 68.95, 68.41, 61.48 (C-5'), 52.31

4. PARTE EXPERIMENTAL.

4.3. Nuevas investigaciones.

(CH₃), 31.89 (CH₃), 20.68, 20.62, 20.22. Análisis calculado para C₂₉H₃₃NO₁₃: C, 57.71; H, 5.51; N, 2.32. Encontrado: C, 57.04; H, 5.53; N, 2.23.

4.3.4. Reacciones con dobles enlaces N=N.

4.3.4.1. Reacción de 57a con azodicarboxilato de dietilo.

Síntesis de (2'S,3'R,4'R,5'R)-3-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-4,6-difenil-1,2,4-triazin-5-ona (112a). A una disolución de **57a** (1.0 g, 1.8 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. El residuo, disuelto en cloroformo (40 mL), se trató con trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. La disolución naranja obtenida se lavó varias veces, con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (0.4 mL, 2.0 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Cromatográficamente se observó la formación de dos productos mayoritarios que se separaron del resto por cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1). Esta mezcla se calentó en tolueno a reflujo durante 24 horas observándose la transformación de los dos productos anteriores en un único producto que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) (0.3 g, 30%), p.f. 124 °C; $[\alpha]_D^{25}$ 34.5° (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 1745, 1680, 1370, 1200 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.21-7.38 (m, 10H), 5.43 (dd, 1H, *J* = 4.2 y 7.2 Hz, H-4'), 5.41 (m, 1H, H-2'), 5.30 (dd, 1H, *J* = 4.2 y 6.2 Hz, H-3'), 5.04 (m, 1H, H-5'), 4.26 (dd, 1H, *J* = 2.9 y 12.4 Hz, H-6'), 4.11 (dd, 1H, *J* = 5.4 y 12.4 Hz, H-6''), 3.95 (dd, 1H, *J* = 3.8 y 14.5 Hz, H-1'), 3.45 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 14.5 Hz, H-1''), 2.54 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.51, 169.91, 169.75, 153.65, 153.50, 149.70 (C-3), 135.45 (C-6), 133.42, 129.59, 129.50, 129.23, 128.27, 128.11, 128.02, 69.23, 68.81, 68.67, 61.37 (C-6'), 52.30 (C-1'), 40.45 (CH_3), 20.83, 20.67, 20.47.

4.3.4.2. Reacción de 57b con azodicarboxilato de dietilo.

Síntesis de (2'S,3'R,4'R,5'R)-3-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-6-fenil-4-(4-metoxi)fenil-1,2,4-triazin-5-ona (**112b**). A una disolución **57b** (1.0 g, 1.8 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.7 mL, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. El residuo, disuelto en cloroformo (40 mL), se trató con trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó durante diez minutos. La disolución naranja obtenida se lavó varias veces, con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se le añadió azodicarboxilato de dietilo (0.4 mL, 2.0 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Cromatográficamente se observó la formación de dos productos mayoritarios que se separaron del resto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 1:3). Esta mezcla se calentó en tolueno a reflujo durante 24 horas, observándose la transformación de los dos productos anteriores en un único producto que se purificó por cromatografía en columna (éter etílico-éter de petróleo, 5:1) y se recristalizó en forma de pequeños prismas blancos del mismo disolvente (0.4 g, 30%), p.f. 60 °C (desc.); IR (KBr) ν_{\max} 1740, 1360, 1210 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.21-7.01 (m, 9H), 5.41 (m, 2H, H-4', H-2'), 5.29 (m, 1H, H-3'), 5.03 (m, 1H, H-5'), 4.26 (dd, 1H, J = 2.9 y 12.5 Hz, H-6'), 4.11 (dd, 1H, J = 5.4 y 12.5 Hz, H-6''), 3.96 (dd, 1H, J = 3.8 y 14.4 Hz, H-1'), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (dd, 1H, J = 8.0 y 14.4 Hz, H-1''), 2.58 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.53, 170.05, 169.94, 169.76, 153.98 (C-3), 134.32 (C-6), 132.87, 130.14, 129.58, 129.17, 128.56, 128.29, 128.01, 69.27, 68.93, 68.74, 68.73, 61.40 (C-6'), 55.51 (OCH₃), 52.34 (C-1'), 40.54 (CH₃), 20.68, 20.49.

4.3.4.3. Reacción de 57c con azodicarboxilato de dietilo.

Síntesis de *(1S,2'S,3'R,4'R,5'R)-5-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-3-etoxicarbonil-2-[N-etoxicarbonil-N-(4-nitro)fenilcarbamoil]-2-fenil-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol* (**119**) y de *(1R,2'S,3'R,4'R,5'R)-5-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-3-etoxicarbonil-2-[N-etoxicarbonil-N-(4-nitro)fenilcarbamoil]-2-fenil-2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol* (**120**). A una disolución de **57c** (1.0 g, 1.7 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.8 mL, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. El residuo se disolvió en cloroformo (40 mL), se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. La disolución roja obtenida se lavó varias veces, con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se le añadió azodicarboxilato de dietilo (0.3 mL, 2.0 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Cromatográficamente se observó la formación de un producto mayoritario que se separó del resto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 2:3). Los espectros de RMN de este sólido indicaron que se trataba de una mezcla casi equimolecular de los diastereómeros **119** y **120**, que fue imposible separar: (0.4 g, 32%); IR (KBr) ν_{\max} 1740, 1370, 1210 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.33-7.30 (m, 9H), 5.44-5.34 (m, 6H, H-2', H-3', H-4'), 5.03 (m, 2H, H-5'), 4.32-3.78 (m, 12H, H-6', H-6'', CH_2), 3.52 (m, 4H, H-1', H-1''), 3.00 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 9H), 2.01 (s, 3H), 1.26-0.83 (m, 12H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 170.48, 170.18, 170.11, 169.81, 169.76, 168.06, 167.90, 153.20, 152.94, 150.47, 150.37 (C-2), 143.69, 137.10, 129.39, 129.28, 128.36, 127.82, 127.71, 127.56, 124.57, 88.91, 88.70 (C-5), 69.11, 68.97, 68.84, 68.74, 68.25, 62.00, 52.47, 52.18 (C-6', CH_2), 38.31, 38.19 (CH_3), 20.71, 20.63, 20.47, 14.30, 13.64 (CH_3).

4.3.4.4. Reacción de 11 con azodicarboxilato de dietilo.

Síntesis de (1R,4S)-4-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2,3,5-triaza-2,3-dietoxi-carbonil-1-fenil-5-metil-6-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]heptano (121) y (1S,4R)-4-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2,3,5-triaza-2,3-dietoxicarbonil-1-fenil-5-metil-6-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]heptano (122). A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en tolueno seco (15 mL), se añadió azodicarboxilato de dietilo (0.3 mL, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta observarse la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de dos nuevos productos **121** y **122**. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y los dos productos obtenidos se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico).

Compuesto 121: cristalizado de éter etílico (0.4 g, 26%); p.f. 147 °C (desc.); $[\alpha]_D +4.5^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2974, 1757, 1450, 1373, 1211, 1057, 972 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7.61-7.36 (m, 5H), 6.77 (m, 1H, H-1'), 5.63 (m, 1H, H-2'), 5.30 (t, 1H, $J = 6.2$, H-3'), 5.19 (m, 1H, H-4'), 4.32-3.82 (m, 6H, H-5', H-5'', CH₂), 3.35 (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$, CH₃), 0.97 (t, 3H, $J = 7.1$, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃) δ 170.28, 170.12, 169.73, 169.60, 169.10, 156.15, 155.55, 130.33, 129.40, 128.85, 127.98, 98.58 (C-1), 88.17 (C-4), 69.42, 69.25, 68.52, 66.70, 64.27, 63.39 (CH₂), 61.42 (C-5'), 30.42 (CH₃), 20.60, 13.91, 13.54 (CH₃). Análisis calculado para C₃₅H₃₆N₂O₁₃S: C, 51.31; H, 5.42; N, 5.79; S, 4.42 Encontrado: C, 51.03; H, 5.67; N, 5.77; S, 4.35.

Compuesto 122: cristalizado de éter etílico (0.4 g, 26%); p.f. 77 °C; $[\alpha]_D +4.5^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2980, 1753, 1371, 1217, 1049 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7.61-7.36 (m, 5H), 6.77 (m, 1H, H-1'), 5.64 (m, 1H, H-2'), 5.36 (t, 1H, H-3'), 5.17 (m, 1H, H-4'), 4.97 (m, 1H, H-5'), 4.23-3.88 (m, 6H, H-5', H-5'', CH₂), 3.33 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.02

(s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.24-0.99 (m, 6H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.28, 170.13, 169.92, 169.73, 169.07, 155.65, 130.26, 129.99, 129.96, 128.73, 127.50, 103.47 (C-1), 79.50 (C-4), 69.88, 69.06, 68.40, 66.48, 64.30, 63.39 (CH₂), 61.35 (C-5'), 31.50 (CH₃), 20.68, 14.33, 13.55 (CH₃). Análisis calculado para C₃₅H₃₆N₂O₁₃S: C, 51.31; H, 5.42; N, 5.79; S, 4.42 Encontrado: C, 51.29; H, 5.59; N, 5.74; S, 4.30.

Síntesis de 2-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-2-etoxi-5-(1,2-dietoxicarbonilhidrazino)-5-fenil-3-metiliazolidin-4-onas (**125**). Una suspensión de Ni Raney (0.4 g) en etanol (8 mL) se calentó a reflujo durante dos horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, se decantó el disolvente y se le añadió una disolución de la mezcla de cicloaductos **121** y **122** (0.1 g, 0.16 mmol) en etanol (8 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta observar mediante cromatografía en capa fina (éter etílico-éter de petróleo, 1:1), la completa desaparición de los cicloaductos de partida y la formación de dos nuevos productos (**125**). Posteriormente se filtró sobre Celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los dos nuevos productos formados se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico-éter de petróleo, 1:1).

- Se obtuvo como un precipitado blanco de una mezcla éter etílico-éter de petróleo: (0.04 g, 32%); p.f. 85.5°C (desc.); [α]_D +16.5° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 2361, 1749, 1373, 1219, 1055 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.11-7.27 (m, 5H), 6.00 (s, 1H, NH), 5.71 (dd, 1H, J = 2.4 y 7.6 Hz, H-2'), 5.59 (dd, 1H, J = 2.4 y 8.4 Hz, H-3'), 5.16 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-1'), 5.06 (m, 1H, H-4'), 4.32-3.67 (m, 7H, H-5', CH₂), 2.76 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.31-1.11 (m, 9H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.57, 169.96, 169.72, 169.17, 169.08, 169.03, 168.74, 155.38, 153.98, 136.18, 129.32, 129.07, 128.88, 128.63, 128.02, 127.50, 100.05 (C-5), 81.30 (C-2), 70.00, 69.16, 68.84, 68.41, 63.01, 62.13, 61.86, 60.50 (C-5', CH₂), 27.60 (CH₃), 20.89, 20.65,

20.53, 14.53, 14.29, 14.22 (CH₃). Análisis calculado para C₃₃H₄₅N₃O₁₆S: C, 51.36; H, 5.88; N, 5.44; S, 4.14. Encontrado: C, 51.23; H, 5.99; N, 5.52; S, 4.36.

- Se obtuvo como un sólido cristalino blanco de éter etílico: (0.04 g, 35%); p.f. 85 °C (desc.); $[\alpha]_D -18.0^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2978, 1751, 1373, 1219, 1076 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8.08-7.26 (m, 5H), 6.12 (s, 1H, NH), 5.68 (dd, 1H, *J* = 2.4 y 7.5 Hz, H-2'), 5.56 (dd, 1H, *J* = 2.3 y 8.3 Hz, H-3'), 5.14 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-1'), 5.04 (m, 1H, H-4'), 4.30-3.65 (m, 7H, H-5', CH₂), 2.74 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.31-1.10 (m, 9H, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.54, 169.95, 169.73, 169.11, 168.75, 155.40, 154.01, 136.26, 129.35, 129.09, 128.90, 128.68, 128.35, 128.05, 127.50, 100.09 (C-5), 81.34 (C-2), 70.06, 69.23, 68.87, 68.49, 63.04, 62.15, 61.89, 60.53 (C-5', CH₂), 27.64 (CH₃), 20.91, 20.67, 20.56, 14.56, 14.34, 14.24 (CH₃). Análisis calculado para C₃₃H₄₅N₃O₁₆S: C, 51.36; H, 5.88; N, 5.44; S, 4.14. Encontrado: C, 51.59; H, 5.89; N, 5.47; S, 4.49.

4.3.5. Reacciones con dobles enlaces C=C.

4.3.5.1. Reacción de **57a** con *N*-fenilmaleimida.

Síntesis de (3*a*S,4*R*,2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*)-6-[*N*-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-*N*-metil]amino-2,4-difenil-4-fenilcarbamoil-3*a*,4-dihidro-2-tieno[3,4-*c*]pirrol-1,3-dionas (**153a** y **154a**). A una disolución de **57a** (1.0 g, 1.8 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. Al residuo obtenido disuelto en cloroformo (40 mL) se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. La disolución naranja obtenida se lavó varias veces, con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se le añadió *N*-fenilmaleimida (0.3 g, 2.0 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Cromatográficamente se observó la formación de un producto mayoritario que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 2:3). Los espectros de RMN de este sólido indicaron que se trataba de una mezcla casi equimolecular de los diastereómeros **153a** y **154a**, que fue imposible separar (0.5 g, 31%); IR (KBr) ν_{\max} 1751, 1678, 1568, 1512, 1371, 1217 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H, NH), 10.11 (s, 1H, NH), 7.68-7.08 (m, 30H), 5.52 (m, 2H, H-2'), 5.38 (m, 2H, H-4'), 5.29 (m, 2H, H-3'), 5.17 (s, 1H, H-3a), 5.13 (s, 1H, H-3a), 5.02 (m, 2H, H-5'), 4.28 (m, 2H, H-6'), 4.06 (m, 2H, H-6''), 3.66-3.01 (m, 10H, H-1', H-1'' y CH_3), 2.14-2.02 (m, 30H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 174.33, 170.54, 170.44, 170.00, 169.85, 169.76, 167.51, 167.45, 159.50 (C-6), 137.78, 136.93 (C-6a), 133.32, 129.21, 129.01, 128.41, 126.62, 126.29, 125.82, 124.68, 119.59, 74.51, 74.19 (C-4), 69.23, 68.93, 68.78, 68.51, 67.75, 61.36, 61.25 (C-1', C-6'), 59.86, 59.62 (C-3a), 44.12 (CH_3), 20.90, 20.62, 20.43. Análisis calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{S}$: C, 60.79; H, 5.22; N, 5.06; S, 3.86. Encontrado: C, 60.70; H, 5.37; N, 5.12; S, 3.81.

4.3.5.2. Reacción de 57b con N-fenilmaleimida.

(3*a*S,4*R*,2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*)-6-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-2,4-difenil-3*a*,4-dihidro-4-(4-metoxi)fenilcarbamoil-2-tieno[3,4-*c*]pirrol-1,3-dionas (**153b** y **154b**). A una disolución de **57b** (1.0 g, 1.7 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. Al residuo obtenido disuelto en cloroformo (40 mL) se añadió trietilamina (0.5 mL, 3.6 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. La disolución naranja obtenida se lavó varias veces con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se le añadió N-fenilmaleimida (0.3 g, 2.0 mmoles) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Cromatográficamente se observó la formación de un producto mayoritario que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 2:3). Los espectros de RMN de este sólido indicaron que se trataba de una mezcla de los diastereómeros **153b** y **154b**, que fue imposible separar (0.4 g, 30%); IR (KBr) ν_{\max} 1749, 1678, 1568, 1512, 1373, 1217 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 10.00 (s, 1H, NH), 9.99 (s, 1H, NH), 7.61-6.86 (m, 28H), 5.52 (m, 2H, H-2'), 5.37 (m, 2H, H-4'), 5.30 (m, 2H, H-3'), 5.17 (s, 1H, H-3a), 5.13 (s, 1H, H-3a), 5.03 (m, 2H, H-5'), 4.30 (m, 2H, H-6'), 4.09 (m, 2H, H-6''), 3.79-3.25 (m, 16H, H-1', H-1'', OCH₃ y CH₃), 2.14-2.00 (m, 30H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 174.30, 171.03, 170.48, 170.39, 169.96, 169.84, 169.79, 169.72, 167.14, 167.08, 159.48 (C-6), 136.97 (C-6a), 132.28, 130.93, 129.15, 128.95, 128.90, 128.33, 126.59, 126.54, 125.80, 121.06, 114.09, 74.39, 74.11 (C-4), 69.20, 68.90, 68.75, 67.73, 61.32, 61.29, 61.20 (C-1', C-6'), 59.86, 55.39 (C-3a), 44.12 (CH₃), 20.94, 20.70, 20.64, 20.58, 20.37, 14.10 (OCH₃). Análisis calculado para C₄₃H₄₅N₃O₁₄S: C, 60.06; H, 5.27; N, 4.89; S, 3.73. Encontrado: C, 59.91; H, 5.27; N, 5.05; S, 3.78.

4.3.5.3. Reacción de 57c con N-fenilmaleimida.

(3*a*S,4*R*,2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*)-6-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-N-metil]amino-2,4-difenil-3*a*,4-dihidro-4-(4-nitro)fenilcarbamoil-2-tieno[3,4-*c*]pirrol-1,3-dionas (**153c** y **154c**). A una disolución de **57c** (1.0 g, 1.7 mmol) en cloroformo seco (20 mL) se añadió cloruro de α -clorofenilacetilo (0.9 mL, 5.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se concentró a presión reducida y se lavó con éter etílico seco. Al residuo obtenido disuelto en cloroformo (40 mL) se añadió trietilamina (0.5 mL, 9.2 mmol) y se calentó a reflujo durante diez minutos. La disolución naranja obtenida se lavó varias veces con agua destilada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró hasta que se formó un aceite espeso. Al producto resultante disuelto en cloroformo seco (10 mL), se le añadió N-fenilmaleimida (0.3 g, 2.0 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Cromatográficamente se observó la formación de un producto mayoritario que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo-éter de petróleo, 2:3). Los espectros de RMN de este sólido indicaron que se trataba de una mezcla de los diastereómeros **153c** y **154c**, que fue imposible separar (0.4 g, 26%); IR (KBr) ν_{\max} 1749, 1597, 1512, 1373, 1221 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 10.66 (s, 2H, NH), 8.21-7.13 (m, 28H), 5.55 (m, 2H, H-2'), 5.39 (m, 2H, H-4'), 5.31 (m, 2H, H-3'), 5.18 (s, 1H, H-3a), 5.14 (s, 1H, H-3a), 5.03 (m, 2H, H-5'), 4.30 (m, 2H, H-6'), 4.00 (m, 2H, H-6''), 3.79-3.25 (m, 16H, H-1', H-1'', OCH₃ y CH₃), 2.18-2.01 (m, 30H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 170.54, 169.87, 169.66, 164.12, 163.70, 163.41, 151.92 (C-6), 147.43, 143.15 (C-6a), 136.11, 131.53, 130.30, 130.14, 129.16, 128.93, 128.69, 128.35, 127.68, 127.46, 126.71, 124.52, 99.71 (C-4), 69.40, 68.96, 68.87, 68.55, 61.33, 52.95 (C-1', C-6'), 42.97 (CH₃), 21.04, 20.79, 20.60, 20.44, 20.37.

4.3.5.4. Reacción de 11 con *N*-fenilmaleimida.

Síntesis de (3aS,4S,7R,7aR)-4-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-4,7-epitio-2,7-difenil-2,3a,4,5,7,7a-hexahidro-5-metil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1,3,6-triona (**159a**) y de (3aR,4R,7S,7aS)-4-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-4,7-epitio-2,7-difenil-2,3a,4,5,7,7a-hexahidro-5-metil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1,3,6-triona (**159b**). A una disolución de **11** (1.0 g, 1.81 mmol) en tolueno seco (15 mL), se añadió *N*-fenilmaleimida (0.4 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta observarse la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de los dos productos del título. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y los dos productos obtenidos **159a** y **159b** se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico).

Compuesto 159a: cristalizado de éter etílico (0.4 g, 30%); p.f. 175-180 °C (desc.); $[\alpha]_D -33.5^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2980, 1723, 1499, 1373, 1217, 1044, 955 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.43-7.19 (m, 10H), 6.35 (m, 1H, H-2'), 6.10 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-1'), 5.56 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-3'), 5.10 (m, 1H, H-4'), 4.50 (dd, 1H, $J = 2.6$ y 12.5 Hz, H-5'), 4.19 (dd, 1H, $J = 6.8$ y 12.5 Hz, H-5"), 4.03 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-7a), 3.79 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-3a), 3.10 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 174.58, 171.75, 170.53, 170.43, 169.99, 169.75, 169.55, 164.46, 131.19, 129.99, 128.99, 128.67, 128.17, 126.33, 80.67 (C-4), 70.62 (C-7), 69.55, 69.25, 68.51, 61.45 (C-5'), 55.91 (C-7a), 51.05 (C-3a), 30.69 (CH_3), 21.05, 20.73, 20.60. Análisis calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$: C, 58.00; H, 5.01; N, 3.87; S, 4.42 Encontrado: C, 57.01; H, 4.61; N, 2.53; S, 4.01.

Compuesto 159b: cristalizado de éter etílico-éter de petróleo (0.4 g, 30%); p.f. 120-125 °C (desc.); $[\alpha]_D +3.0^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2994, 1719, 1499, 1373, 1215, 1051 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.50-7.21 (m, 10H), 5.71-5.63 (m, 3H, H-1', H-2', H-3') 5.10 (m, 1H, H-4'),

4.28 (dd, 1H, $J = 2.4$ y 12.5 Hz, H-5'), 4.17 (dd, 1H, $J = 4.2$ y 12.5 Hz, H-5''), 3.92 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-7a), 3.77 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-3a), 3.09 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 175.05, 171.12, 170.85, 170.48, 169.87, 169.68, 167.27, 131.20, 129.84, 129.11, 128.96, 128.77, 128.26, 126.44, 79.06 (C-4), 70.33(C-7), 68.96, 68.13, 66.80, 66.72, 61.66 (C-5'), 53.86 (C-7a), 51.04 (C-3a), 30.57 (CH₃), 20.83, 20.64, 20.45, 20.37. Análisis calculado para C₃₅H₃₆N₂O₁₃S: C, 58.00; H, 5.01; N, 3.87; S, 4.42. Encontrado: C, 57.70; H, 4.85; N, 3.07; S, 4.51.

Síntesis de 4-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2,7-difenil-2,5-dihidro-5-metil-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-1,3,6-triona (163). Los cicloaductos **159a** y **159b** (0.1 g, 0.2 mmol) se añadieron a una suspensión de acetato de mercurio(II) (0.1 g, 0.3 mmol) en ácido acético (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta presentar un aspecto de dispersión coloidal, a la que se añadió acetona (3 mL). Una vez comprobada la desaparición del cicloaducto (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1), la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (10 mL). Tras ajustar el pH a un valor de ~5 con bicarbonato sódico, el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 6 mL). La fase orgánica se extrajo con una disolución de bicarbonato sódico (1M) y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad a presión reducida. El único producto formado se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico). Cristalizado de éter etílico-éter de petróleo: (0.03 g, 30%); p.f. 95 °C (desc.); $[\alpha]_D^{25}$ 47.0° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3472, 2964, 1751, 1719, 1659, 1501, 1447, 1373, 1215, 1045 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.52-7.35 (m, 5H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.6$, H-1'), 6.00 (dd, 1H, $J = 2.3$ y 8.7 Hz, H-2'), 5.19 (dd, 1H, $J = 2.5$ y 7.6 Hz, H-3'), 5.08 (m, 1H, H-4'), 4.25 (dd, 1H, $J = 3.0$ y 12.6 Hz, H-5'), 4.03 (dd, 1H, $J = 5.6$ y 12.6 Hz, H-5''), 3.88 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.48, 170.24, 169.99, 169.63, 168.66, 164.56, 163.81, 163.69, 142.97 (C-4), 132.78 (C-6), 131.50 (C-3), 131.08, 130.15, 129.95, 129.53, 128.86,

128.59, 127.71, 126.89, 126.50, 108.09 (C-5), 68.70, 68.60, 67.44, 66.96, 61.35 (C-5'), 35.38 (CH₃), 21.01, 20.73, 20.62, 20.46. Análisis calculado para C₃₅H₃₄N₂O₁₃: C, 60.13; H, 4.96; N, 4.06. Encontrado: C, 60.11; H, 5.02; N, 4.09.

4.3.5.5. Reacción de 11 con 1,4-benzoquinona.

Síntesis de (1R,4R)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-1,4-epitio-4-fenil-1,2,4-trihidro-5,8-dihidroxi-2-metilisoquinolin-3-ona (160a) y de (1S,4S)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-1,4-epitio-4-fenil-1,2,4-trihidro-5,8-dihidroxi-2-metilisoquinolin-3-ona (160b). A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en tolueno seco (15 mL), se añadió 1,4-benzoquinona (0.2 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta observarse la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de dos nuevos productos **160a** y **160b**. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y los dos productos obtenidos se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico).

Compuesto 160a: cristalizado de éter etílico (0.2 g, 20%); p.f. 210 °C (desc.); $[\alpha]_D +1.0^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2920, 1744, 1696, 1493, 1435, 1375, 1287, 1213, 1065, 955 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.09-7.43 (m, 5H), 6.58 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-6), 6.42 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-7), 5.90 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-1'), 5.63 (dd, 1H, *J* = 2.2 y 7.7 Hz, H-3'), 5.34 (dd, 1H, *J* = 2.2 y 8.5 Hz, H-2'), 4.41 (m, 1H, H-4'), 4.97 (dd, 1H, *J* = 2.4 y 12.4 Hz, H-5'), 4.03 (dd, 1H, *J* = 10.0 y 12.3 Hz, H-5''), 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 192.45, 191.92, 177.91, 172.77, 171.03, 170.04, 169.63, 169.21, 145.34 (C-4a), 141.67 (C-8a), 132.77, 130.38, 129.51, 128.57, 128.27, 119.40, 118.82, 81.80 (C-4), 70.54, 68.96, 68.17, 66.26, 63.71 (C-1), 62.16 (C-5'), 30.84 (CH_3), 21.31, 21.07, 20.83, 20.46. Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}\text{S}$: C, 56.44; H, 5.04; N, 2.12; S, 4.86. Encontrado: C, 56.29; H, 5.16; N, 2.03; S, 4.65.

Compuesto 160b: cristalizado de éter etílico (0.09 g, 7%); p.f. 115 °C; $[\alpha]_D +4.5^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3430, 1753, 1493, 1371, 1217, 1047, 955 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.13-7.46 (m, 5H), 6.56 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-6), 6.43 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-7), 6.29 (d, 1H, *J* =

2.4 Hz, H-1'), 5.63 (dd, 1H, $J = 2.4$ y 5.8 Hz, H-2'), 5.44 (dd, 1H, $J = 5.8$ Hz, H-3'), 5.32 (m, 1H, H-4'), 4.45 (dd, 1H, $J = 3.8$ y 12.3 Hz, H-5'), 4.17 (dd, 1H, $J = 5.5$ y 12.3 Hz, H-5''), 2.78 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.69, 170.08, 169.87, 169.08, 145.25 (C-4a), 143.02 (C-10a), 132.0, 129.74, 129.56, 128.62, 127.44, 119.31, 119.13, 81.51 (C-4), 69.58, 68.73, 63.44 (C-1), 61.42 (C-5'), 30.47 (CH₃), 21.00, 20.85, 20.66. Análisis calculado para C₃₁H₃₃NO₁₃S: C, 56.44; H, 5.04; N, 2.12; S, 4.86. Encontrado: C, 56.29; H, 5.16; N, 2.03; S, 4.65.

Síntesis de 1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-4-fenil-2-metil-2H-isoquinolin-3,5,6-triona (164). Una mezcla de los cicloaductos **160a** y **160b** (0.1 g, 0.2 mmol) se añadieron a una suspensión de acetato de mercurio(II) (0.1 g, 0.3 mmol) en ácido acético (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta presentar un aspecto de dispersión coloidal, a la que se añadió acetona (3 mL). Una vez comprobada la desaparición del cicloaducto (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1), la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (10 mL). Tras ajustar el pH a un valor de ~5 con bicarbonato sódico, el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 6 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato sódico (1M) y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad a presión reducida. El único producto formado se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico). Cristalizado de éter etílico-éter de petróleo: (20 mg, 20%); p.f. 85 °C (desc.); $[\alpha]_D -17.0^\circ$ (c 0.25, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3480, 2980, 1751, 1643, 1510, 1447, 1373, 1217, 1074 cm⁻¹; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.46-7.75 (m, 5H), 7.53 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-1'), 6.01 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-2'), 5.62 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-3'), 5.19 (m, 1H, H-4'), 4.53 (dd, 1H, $J = 2.4$ y 12.5 Hz, H-5'), 4.32 (dd, 1H, $J = 6.7$ y 12.5 Hz, H-5''), 3.81 (s, 3H, CH₃), 2.71 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 6H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 184.22, 183.71, 170.64, 170.02, 169.69, 169.30, 169.21, 163.45, 150.44 (C-4a), 141.72 (C-1), 138.18 (C-4), 134.87, 134.75, 133.44, 111.88 (C-8a), 70.07, 69.73, 69.32, 69.24, 61.56 (C-5'),

37.20 (CH₃), 20.77, 20.55. Análisis calculado para C₃₁H₃₁NO₁₃: C, 59.52; H, 4.99; N, 2.24.

Encontrado: C, 59.14; H, 4.91; N, 2.19.

4.3.5.6. Reacción de 11 con 1,4-naftoquinona.

Síntesis de *(1R,4S,4aR,10aR)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-1,4-epitio-4-fenil-1,2,4,4a,10a-pentahidro-2-metilbenzo[h]isoquinolin-3,5,10-triona* (**161a**) y de *(1S,4R,4aR,10aS)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-1,4-epitio-4-fenil-1,2,4,4a,10a-pentahidro-2-metilbenzo[h]isoquinolin-3,5,10-triona* (**161b**).

A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en tolueno seco (15 mL), se añadió 1,4-naftoquinona (0.3 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se observó la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de dos nuevos productos. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y los dos productos obtenidos **161a** y **161b** se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico).

Compuesto 161a: precipitado de una mezcla de éter etílico-éter de petróleo (0.2 g, 10%); p.f. 105-110 °C; $[\alpha]_D^{+47}$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2955, 1750, 1686, 1449, 1371, 1215, 1049 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.89-7.39 (m, 9H), 5.56 (dd, 1H, $J = 1.2$ y 8.2 Hz, H-2'), 5.47 (dd, 1H, $J = 1.3$ y 9.1 Hz, H-3'), 5.24 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-1'), 5.502 (m, 1H, H-4'), 4.22 (dd, 1H, $J = 2.6$ y 12.5 Hz, H-5'), 4.00 (m, 2H, H-5", H-4a), 3.63 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-10a), 3.11 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 192.45, 191.92, 175.12, 170.60, 170.42, 169.87, 169.57, 168.15, 137.42, 137.12, 134.46, 129.87, 129.23, 128.84, 128.08, 126.89, 126.20, 79.43, 71.69, 69.11, 68.08, 67.14, 67.01, 61.68 (C-5'), 58.34 (C-4a), 56.79 (C-10a), 30.75 (CH_3), 20.82, 20.61, 20.47. Análisis calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_{13}\text{S}$: C, 59.23; H, 4.97; N, 1.97; S, 4.52. Encontrado: C, 58.76; H, 4.86; N, 1.64; S, 4.55.

Compuesto 161b: precipitado de éter etílico: (0.06 g, 3%); p.f. 135 °C; $[\alpha]_D -32^\circ$ (c 0.25, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2930, 1760, 1684, 1446, 1371, 1213, 1045 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.94-7.36 (m, 9H), 5.93 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H-1'), 5.80 (t, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-2'), 5.46 (dd, 1H, $J = 4.9$ y 6.2 Hz, H-3'), 5.15 (m, 1H, H-4'), 4.44 (dd, 1H, $J = 3.1$ y 12.4 Hz, H-5'), 4.14 (dd, 1H, $J = 5.6$ y 12.4 Hz, H-5''), 3.91 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-4a), 3.66 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-10a), 3.11 (CH_3), 2.13 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 2.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 192.30, 191.30, 175.42, 170.60, 170.09, 169.75, 169.15, 168.57, 137.41, 136.21, 134.60, 134.23, 130.26, 129.04, 128.90, 127.98, 126.73, 81.73 (C-4), 69.91, 69.66 (C-1), 69.18, 67.90, 67.72, 61.48 (C-5'), 58.93 (C-4a), 56.62 (C-10a), 30.53 (CH_3), 20.83, 20.70, 20.59.

Síntesis de (*1R,4R*)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-1,4-epitio-4-fenil-1,2,4-trihidro-5,10-dihidroxi-2-metilbenzo[*h*]isoquinolin-3-ona (**162a**). El compuestos **161a** (0.1 g, 0.14 mmol) se mezcló con sílica gel (3.0 g) durante diez días, hasta comprobar (c.c.f., éter etílico) la completa desaparición del producto de partida y la formación de dos nuevos productos **162a** y **165**. La mezcla de productos se extrajo de la gel de sílice con acetato de etilo y se purificaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico). En la página 159 se describe la síntesis de **165**. El compuesto **162a** se obtuvo como un precipitado naranja de una mezcla de éter etílico-éter de petróleo: (0.03 g, 25%); p.f. 85 °C (desc.); $[\alpha]_D -216^\circ$ (c 0.25, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 1753, 1667, 1593, 1371, 1049 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.12-7.42 (m, 10H), 6.62 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz, H-1'), 5.82 (dd, 1H, $J = 0.8$ y 7.1 Hz, H-2'), 5.59 (dd, 1H, $J = 4.3$ y 7.1 Hz, H-3'), 5.33 (m, 1H, H-4'), 4.76 (dd, 1H, $J = 2.7$ y 12.4 Hz, H-5'), 4.31 (dd, 1H, $J = 7.9$ y 12.5 Hz, H-5''), 2.84 (CH_3), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 183.04, 179.04, 177.70, 170.75, 170.32, 170.03, 169.70, 169.45, 156.75, 153.07, 134.69, 134.11, 132.25, 131.50, 131.02, 128.93, 128.68, 128.32, 127.98, 126.89, 126.73, 82.57 (C-4), 70.45, 69.93, 69.08, 65.80, 66.04 (C-1), 61.44 (C-5'), 32.57 (CH_3), 21.39, 20.78, 20.55.

Análisis calculado para $C_{35}H_{35}NO_{13}S$: C, 59.23; H, 4.97; N, 1.97; S, 4.52. Encontrado: C, 59.45; H, 4.82; N, 1.82; S, 4.48.

Síntesis de *(1S,4S)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-1,4-epitio-4-fenil-1,2,4-trihidro-5,10-dihidroxi-2-metilbenzo[h]isoquinolin-3-triona (162b)*. El compuesto **161b** (0.1 g, 0.1 mmol) se mezcló con sílica gel (3.0 g) durante diez días, hasta comprobar (c.c.f., éter etílico) la completa desaparición del producto de partida y la formación de dos nuevos productos **162b** y **165**. La mezcla de productos se extrajo de la gel de sílice con acetato de etilo y se purificaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico). En la página 159 se describe la síntesis y las características de **165**. El compuesto **162b** se obtuvo como un aceite: (40 mg, 40%); $[\alpha]_D^{45}$ (c 0.25, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 1755, 1666, 1593, 1371, 1049 cm^{-1} ; 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 8.03-7.26 (m, 10H), 6.47 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-1'), 5.58 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-2'), 5.49 (dd, 1H, $J = 4.8$ y 6.1 Hz, H-3'), 5.30 (m, 1H, H-4'), 4.40 (dd, 1H, $J = 3.4$ y 12.4 Hz, H-5'), 4.17 (dd, 1H, $J = 5.2$ y 12.4 Hz, H-5''), 2.97 (CH_3), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 9H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ 181.79, 179.03, 178.74, 170.54, 170.27, 169.75, 169.36, 168.90, 156.81 (C-4a), 153.50 (C-10a), 134.45, 134.08, 132.25, 131.70, 131.08, 128.98, 128.75, 128.02, 126.77, 126.35, 82.49 (C-1), 69.50, 68.99, 68.69, 65.60 (C-4), 61.51 (C-5'), 30.89 (CH_3), 21.01, 20.75, 20.68, 20.49.

Síntesis de *1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-4-fenil-2-metil-2H-benzo[h]iso-quinolin-3,5,10-triona (165)*. Una suspensión de Ni Raney (0.03 g, 0.6 mmol) en acetona (5 mL) se calentó a reflujo durante dos horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, se decantó el disolvente y se le añadió una disolución de los cicloadductos (**161a** y **161b**) (0.1 g, 0.1 mmol) en 2-butanol (5 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas. Una vez fría, se filtró a través de Celita. El único producto formado se purificó mediante cromatografía en

capa fina preparativa (acetonitrilo-cloroformo, 1:9). El producto precipitó de una mezcla de éter etílico-éter de petróleo: (0,03 g, 32%); p.f. 95 °C (desc.); $[\alpha]_D -9.5^\circ$ (*c* 0.25, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2970, 1751, 1641, 1447, 1371, 1217, 1049 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8.08-6.88 (m, 9H), 8.17 (d, 1H, $J = 4.03$, H-1'), 6.55 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-2'), 6.07 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, H-3'), 5.59 (m, 1H, H-4'), 4.83 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz, H-5'), 4.48 (dd, 1H, $J = 6.5$ y 12.3 Hz, H-5''), 3.84 (s, 3H, CH_3), 1.79 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 183.31, 182.61, 170.61, 170.02, 169.66, 169.27, 150.79 (C-4), 136.81 (C-6), 135.75 (C-3), 135.23, 134.51, 133.93, 133.78, 128.32, 127.83, 127.36, 126.67, 113.40, 70.61, 69.97, 69.50, 69.33, 61.67 (C-5'), 37.65 (CH_3), 21.01, 20.78. Análisis calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}$: C, 62.22; H, 4.92; N, 2.07. Encontrado: C, 61.85; H, 4.98; N, 2.19.

4.3.5.7. Reacción de 11 con metil vinil cetona.

Síntesis de *(1S,4R,5R)-5-acetil-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-4-fenil-2-metil-3-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]heptano* (**166a**) y de *(1R,4S,5S)-5-acetil-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-4-fenil-2-metil-3-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]heptano*.

(167a). A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en cloroformo seco (15 mL), se añadió metil vinil cetona (0.3 mL, 2.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, hasta que se observó la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de dos nuevos compuestos **166a** y **167a**. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y los dos productos obtenidos se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico).

Compuesto 166a: cristalizado de éter etílico-éter de petróleo (0.2 g, 18%); p.f. 100 °C (desc.); $[\alpha]_D^{25} +4.0^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2980, 1751, 1707, 1371, 1215, 1043 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.51-7.27 (m, 5H), 5.75 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, H-1'), 5.63 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-2'), 5.45 (dd, 1H, $J = 4.6$ y 6.5 Hz, H-3'), 5.15 (m, 1H, H-4'), 4.38 (dd, 1H, $J = 3.1$ y 12.5 Hz, H-5'), 4.17 (dd, 1H, $J = 5.3$ y 12.5 Hz, H-5"), 3.44 (dd, 1H, $J = 4.3$ Hz, H-5), 2.85 (s, 3H, CH_3), 2.70 (dd, 1H, $J = 4.3$ y 12.3 Hz, H-6_{exo}), 2.50 (dd, 1H, $J = 8.0$ y 12.3 Hz, H-6_{endo}), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 204.02, 174.8, 170.60, 170.48, 169.82, 169.42, 169.34, 131.92, 128.76, 128.41, 79.55(C-4), 70.17 (C-1), 69.58, 69.04, 68.14, 67.26, 61.71 (C-5'), 56.96 (C-5), 39.70 (C-6), 30.19 (CH_3), 28.62 (CH_3), 20.69, 20.55. Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_{12}\text{S}$: C, 56.03; H, 5.67; N, 2.25; S, 5.16. Encontrado: C, 55.85; H, 5.70; N, 2.49; S, 5.18.

Compuesto 167a: cristalizado de una mezcla de éter etílico-éter de petróleo (0.2 g, 18%); p.f. 80 °C (desc.); $[\alpha]_D +62.5^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2961, 1744, 1707, 1373, 1215, 1043 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.49-7.28 (m, 5H), 5.82 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-1'), 5.51 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-2'), 5.42 (dd, 1H, $J = 5.2$ y 6.3 Hz, H-3'), 5.15 (m, 1H, H-4'), 4.37 (dd, 1H, $J = 2.9$ y 12.5 Hz, H-5'), 4.19 (dd, 1H, $J = 5.8$ y 12.4 Hz, H-5''), 3.39 (dd, 1H, $J = 4.3$ y 8.0, H-5), 2.87 (s, 3H, CH_3), 2.76 (dd, 1H, $J = 4.4$ y 12.8 Hz, H-6_{exo}), 2.44 (dd, 1H, $J = 8.1$ y 12.8 Hz, H-6_{endo}), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 204.36, 174.55, 170.60, 169.89, 169.85, 169.75, 169.40, 131.97, 128.77, 128.44, 128.26, 78.22 (C-4), 70.50 (C-1), 69.35 (2C), 67.53, 61.44 (C-5'), 55.59 (C-5), 39.76 (C-6), 30.50 (CH_3), 28.15 (CH_3), 20.85, 20.65, 20.59. Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_{12}\text{S}$: C, 56.03; H, 5.67; N, 2.25; S, 5.16. Encontrado: C, 55.94; H, 5.83; N, 2.32; S, 5.18.

Síntesis de 4-acetil-6-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-3-fenil-1-metil-2-piridona (168a). Una mezcla de los cicloaductos **166a** y **167a** (0.2 mmol) se añadieron a una suspensión de acetato de mercurio(II) (0.1 g, 0.3 mmol) en ácido acético (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta presentar un aspecto de dispersión coloidal, a la que se añadió acetona (3 mL). Una vez comprobada la desaparición del cicloaducto (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1), la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (10 mL). Tras ajustar el pH a un valor de ~5 con bicarbonato sódico, el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 6 mL). La fase orgánica se extrajo con una disolución de bicarbonato sódico (1M) y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. El único producto formado **168a** se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico). Cristalizado de éter etílico-éter de petróleo: (0.05 g, 53%); p.f. 72 °C (desc.); $[\alpha]_D +118.0^\circ$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 3472, 2964, 1751, 1719, 1659, 1501, 1447, 1373, 1215, 1045 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.42-7.30 (m, 5H), 6.22 (s, 1H, H-5), 6.05 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-1'), 5.61 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-2'), 5.39 (t,

1H, $J = 5.1$ Hz, H-3'), 5.08 (m, 1H, H-4'), 4.35 (dd, 1H, $J = 2.8$ y 12.4 Hz, H-5'), 4.09 (dd, 1H, $J = 6.1$ y 12.4 Hz, H-5''), 3.77 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 203.05, 170.58, 170.43, 169.76, 169.57, 169.52, 162.48, 146.70 (C-4), 142.73 (C-6), 134.41 (C-3), 130.02, 129.15, 128.89, 128.41, 104.57 (C-5), 70.36, 69.14, 68.87, 68.39, 61.47 (C-5'), 31.88 (CH₃), 29.72 (CH₃), 20.67, 20.25. Análisis calculado para C₃₁H₃₁NO₁₃: C, 59.28; H, 5.66; N, 2.38. Encontrado: C, 59.14; H, 4.91; N, 2.19.

4.3.5.8. Reacción de 11 con acrilato de metilo.

Síntesis de (1*S*,4*R*,5*R*)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-4-fenil-2-metil-5-metoxicarbonil-3-oxo-7-tiabicyclo[2.2.1]heptano (**166b**) y de (1*R*,4*S*,5*S*)-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-4-fenil-2-metil-5-metoxicarbonil-3-oxo-7-tiabicyclo[2.2.1]heptano (**167b**). A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en cloroformo seco (15 mL), se añadió acrilato de metilo (0.2 mL, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, hasta observarse la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de dos nuevos compuestos **166b** y **167b**. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y los dos productos obtenidos se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico).

Compuesto 166b: cristalizado de una mezcla de éter etílico-éter de petróleo (0.2 g, 12%); p.f. 80 °C (desc.); $[\alpha]_D^{+56.0^\circ}$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2955, 1751, 1447, 1373, 1213, 1043 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.43-7.27 (m, 5H), 5.84 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, H-1'), 5.51 (dd, 1H, $J = 3.7$ y 4.9 Hz, H-2'), 5.42 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-3'), 5.17 (m, 1H, H-4'), 4.38 (dd, 1H, $J = 2.9$ y 12.5 Hz, H-5'), 4.19 (dd, 1H, $J = 5.8$ y 12.4 Hz, H-5''), 3.26 (m, 4H, H-5, CH_3), 2.88 (CH_3), 2.78 (dd, 1H, $J = 4.4$ y 12.8 Hz, H-6_{exo}), 2.56 (dd, 1H, $J = 8.2$ y 12.7 Hz, H-6_{endo}), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 174.48, 170.78, 170.63, 169.96, 169.72, 169.39, 131.85, 128.52, 128.31, 127.93, 78.21 (C-4), 70.92 (C-1), 69.42, 67.66, 61.47 (C-5'), 51.80 (C-5), 49.31 (C-6), 40.72 (CH_3), 28.22 (CH_3), 20.89, 20.71, 20.57. Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_{13}\text{S}$: C, 54.62; H, 5.53; N, 2.20; S, 5.03 Encontrado: C, 54.63; H, 5.47; N, 2.28; S, 4.84.

Compuesto 167b: cristalizado de una mezcla de éter etílico-éter de petróleo (0.2 g, 12%); p.f. 83 °C (desc.); $[\alpha]_D^{-0.5^\circ}$ (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2965, 1750, 1447, 1373, 1213, 1045

cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) \square 7.42-7.26 (m, 5H), 5.76 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H-1'), 5.62 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-2'), 5.44 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-3'), 5.12 (m, 1H, H-4'), 4.37 (dd, 1H, $J = 3.3$ y 12.4 Hz, H-5'), 4.15 (dd, 1H, $J = 5.3$ y 12.4 Hz, H-5''), 3.30 (m, 1H, $J = 4.3$ y 8.0 Hz, H-5), 3.25 (s, 3H, CH_3), 2.84 (s, 3H, CH_3), 2.70 (dd, 1H, $J = 4.4$ y 12.3 Hz, H-6_{exo}), 2.60 (dd, 1H, $J = 8.0$ y 12.3 Hz, H-6_{endo}), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 174.73, 170.57, 170.39, 169.80, 169.42, 169.27, 131.75, 128.39, 127.85, 79.39 (C-3), 70.63 (C-6), 69.56, 69.11, 68.26, 67.50, 61.66 (C-5'), 51.76 (C-4), 50.40 (CH_3), 40.69 (C-5), 28.75 (CH_3), 20.96, 20.65, 20.55. Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_{13}\text{S}$: C, 54.62; H, 5.53; N, 2.20; S, 5.03. Encontrado: C, 54.57; H, 5.58; N, 2.14; S, 5.07.

Síntesis de 6-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-3-fenil-1-metil-4-metoxicarbo-nil-2-piridona (168b). Una mezcla de los cicloaductos **166b** y **167b** (0.2 mmol) se añadieron a una suspensión de acetato de mercurio(II) (0.1 g, 0.3 mmol) en ácido acético (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta presentar un aspecto de dispersión coloidal, a la que se añadió acetona (3 mL). Una vez comprobada la desaparición del cicloaducto (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1), la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (10 mL). Tras ajustar el pH a un valor de ~ 5 con bicarbonato sódico, el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 6 mL). La fase orgánica se extrajo con una disolución de bicarbonato sódico (1M) y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. El único producto formado se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico). Cristalizado de éter etílico-éter de petróleo: (0.03 g, 35%); p.f. 80 °C; $[\alpha]_D^{25}$ 56.5° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{max} 3472, 2960, 1749, 1653, 1555, 1454, 1373, 1217, 1049 cm^{-1} ; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.41 (s, 1H, H-5), 6.07 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, H-1'), 5.60 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-2'), 5.42 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz, H-3'), 5.07 (m, 1H, H-4'), 4.36 (dd, 1H, $J = 2.9$ y 12.6 Hz, H-5'), 4.10 (dd, 1H, $J = 6.2$ y 12.6 Hz, H-5''), 3.75 (s, 3H, CH_3), 3.54 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C -

RMN (CDCl₃) δ 170.63, 169.79, 169.48, 167.35, 162.41, 142.67 (C-4), 138.57 (C-6), 134.88 (C-3), 131.61, 129.11, 128.10, 127.87, 105.11 (C-5), 70.11, 69.19, 68.95, 68.41, 61.48 (C-5'), 52.31 (CH₃), 31.89 (CH₃), 20.68, 20.62, 20.22. Análisis calculado para C₂₉H₃₃NO₁₃: C, 57.71; H, 5.51; N, 2.32. Encontrado: C, 57.04; H, 5.53; N, 2.23.

4.3.5.9. Reacción de 11 con acrilonitrilo.

Síntesis de (1S,4R,5R)-5-acetil-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-5-ciano-4-fenil-2-metil-3-oxo-7-tiabicyclo[2.2.1]heptano (**166c**) y de (1R,4S,5S)-5-acetil-1-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)-2-aza-4-fenil-2-metil-3-oxo-7-tiabicyclo[2.2.1]heptano (**167c**). A una disolución de **11** (1.0 g, 1.8 mmol) en cloroformo seco (15 mL), se añadió acrilonitrilo (0.1 mL, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, hasta observarse la completa desaparición del reactivo de partida (c.c.f., acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) y la formación de dos nuevos compuestos **166c** y **167c**. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter etílico) y los dos productos obtenidos se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico).

Compuesto 166c: cristalizado de éter etílico (0.1 g, 9%); p.f. 97 °C (desc.); $[\alpha]_D +6.0^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2949, 1753, 1715, 1448, 1373, 1215, 1047 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7.47-7.43 (m, 5H), 5.77 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H-1'), 5.60 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-2'), 5.44 (dd, 1H, $J = 4.6$ y 6.5 Hz, H-3'), 5.13 (m, 1H, H-4'), 4.39 (dd, 1H, $J = 3.0$ y 12.6 Hz, H-5'), 4.17 (dd, 1H, $J = 5.1$ y 12.6 Hz, H-5"), 3.56 (dd, 1H, $J = 3.6$ y 8.0 Hz, H-5), 2.85 (m, 2H, H-6_{exo} y CH_3), 2.74 (dd, 1H, $J = 3.7$ y 12.7 Hz, H-6_{endo}), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 173.15, 171.15, 170.69, 170.55, 169.78, 169.32, 130.71, 129.44, 128.77, 128.26, 118.28, 80.09 (C-4), 69.90 (C-1), 69.41, 69.15, 67.93, 66.84, 61.73 (C-5'), 42.45 (C-6), 39.09 (C-5), 28.54 (CH_3), 20.72, 20.60, 20.52, 20.46. Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$: C, 55.62; H, 5.33; N, 4.63; S, 5.30. Encontrado: C, 55.31; H, 5.28; N, 4.64; S, 5.48.

Compuesto 167c: cristalizado de éter etílico - éter de petróleo (0.1 g, 9%); p.f. 93.2°C (desc.); $[\alpha]_D 67.5^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) ν_{\max} 2976, 1755, 1719, 1448, 1373, 1213, 1047 cm^{-1} ; $^1\text{H-}$

RMN (CDCl₃) δ 7.48-7.43 (m, 5H), 5.82 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H-1'), 5.46 (t, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-2'), 5.41 (dd, 1H, *J* = 4.9 y 6.3 Hz, H-3'), 5.14 (m, 1H, H-4'), 4.38 (dd, 1H, *J* = 2.92 y 12.5 Hz, H-5'), 4.19 (dd, 1H, *J* = 5.6 y 12.5 Hz, H-5''), 3.51 (dd, 1H, *J* = 3.9 y 8.0 Hz, H-5), 2.85 (s, 3H, CH₃), 2.80 (m, 2H, H-6_{exo} y H-6_{endo}), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 172.72, 170.62, 169.85, 169.66, 169.36, 130.78, 129.45, 128.77, 128.16, 118.19, 78.79 (C-4), 70.23 (C-1), 69.22, 67.42, 67.05, 61.43 (C-5'), 42.45 (C-6), 37.87 (C-5), 28.02 (CH₃), 20.99, 20.76, 20.67, 20.52. Análisis calculado para C₂₈H₃₂N₂O₁₁S: C, 56.62; H, 5.33; N, 4.63; S, 5.30. Encontrado: C, 55.33; H, 5.43; N, 4.77; S, 4.81.

Síntesis de 6-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-glucopentitol-1-il)-4-ciano-3-fenil-1-metil-2-piridona (168c). Una mezcla de los cicloaductos **166c** y **167c** (0.2 mmol) se añadieron a una suspensión de acetato de mercurio(II) (0.3 mmol, 0.1 g) en ácido acético (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta presentar un aspecto de dispersión coloidal, a la que se añadió acetona (3 mL). Una vez comprobada la desaparición del cicloaducto (c.c.f., acetato de etilo - éter de petróleo, 1:1), la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con agua (10 mL). Tras ajustar el pH a un valor de ~5 con bicarbonato sódico, el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 6 mL). La fase orgánica se extrajo con una disolución de bicarbonato sódico (1M) y agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. El único producto formado se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico). Cristalizado de éter etílico y éter de petróleo como un sólido blanco: (0.03 g, 33%); p.f. 86.5 °C; IR (KBr) ν_{\max} 2353, 1732, 1695, 1454, 1373, 1217, 1049 cm⁻¹; [α]_D 114.0°, (*c* 0.5, cloroformo); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.55-7.44 (m, 5H), 6.34 (s, 1H, H-5), 6.06 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H-1'), 5.57 (t, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-2'), 5.45 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-3'), 5.06 (m, 1H, H-4'), 4.38 (dd, 1H, *J* = 2.8 y 12.5 Hz, H-5'), 4.11 (dd, 1H, *J* = 5.9 y 12.5 Hz, H-5''), 3.76 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 2.06 (s, 3H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 170.71, 169.81, 169.48, 160.93, 144.31 (C-4), 137.31 (C-6), 132.62 (C-3), 129.62,

4. PARTE EXPERIMENTAL.

4.3. Nuevas investigaciones.

128.29, 119.18, 116.12, 105.73 (C-5), 69.62, 69.24, 69.02, 68.20, 61.46 (C-5'), 32.14 (CH₃), 20.64, 20.22. Análisis calculado para C₂₈H₃₀N₂O₁₁: C, 58.94; H, 5.30; N, 4.91. Encontrado: C, 58.93; H, 5.27; N, 5.03.

5. Conclusiones.

5. CONCLUSIONES.

Primera

La reacción de tioureas derivadas de la *N*-metil-D-glucamina con cloruro de α -clorofenilacetilo en cloroformo y posterior adición de trietilamina conduce a (2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*)-3-aryl-2-[*N*-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxi)hexil-*N*-metil]amino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos.

Segunda

Se pueden preparar tioamidas *N*-sustituidas derivadas de carbohidratos de forma sencilla a partir de la δ -gluconolactona. La aminólisis de la lactona, seguida de la protección de los grupos hidroxilo de la cadena de azúcar proporciona las correspondientes *N*-alquil(aryl)-D-gluconamidas, que tras un intercambio O/S mediante el reactivo de Lawesson, se transforman en las correspondientes *N*-alquil(aryl)-D-tiogluconamidas.

Tercera

La reacción de la *N*-metil-D-tiogluconamida con cloruro de α -clorofenilacetilo y trietilamina en cloroformo a reflujo conduce a 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-D-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato, un nuevo *C*-nucleósido mesoiónico.

Cuarta

Los (2'S,3'R,4'S,5'S)-3-aril-2-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxi)hexil-N-metil]amino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos reaccionan con acetilendicarboxilato de dimetilo para dar 6-(N,N-dialquilamino)-1-aril-2-piridonas si el sustituyente del nitrógeno endocíclico tiene carácter electrónico dador o neutro. Cuando el sustituyente del grupo arilo en posición 3 es atractor de electrones se obtiene un 5-(N,N-dialquil)aminotiofeno, pues se favorece la eliminación de isocianato.

Quinta

La reacción de 2-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos acetilénicos ha permitido aislar por primera vez los cicloadductos inicialmente formados (sistemas 2-aza-3-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]hept-5-eno).

Sexta.

La reacción de los (2'S,3'R,4'S,5'S)-3-aril-2-[N-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxi)hexil-N-metil]amino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos con azodicarboxilato de dietilo genera derivados de 1,2,4-triazin-5-ona cuando el sustituyente del nitrógeno endocíclico tiene carácter neutro o dador de electrones. Para ello, se produce la ruptura del enlace carbono-azufre del cicloadducto inicial, con generación de un tiolato que se estabiliza capturando un grupo etoxicarbonilo procedente del dipolarófilo

5. CONCLUSIONES.

utilizado. Por otra parte, si el sustituyente en la posición 3 de la tioisomünchnona es atractor de electrones se obtiene un 2,3-dihidro-1,3,4-tiadiazol; en este caso el cicloaducto intermedio sufre una ruptura del enlace carbono-nitrógeno seguida del reordenamiento de un grupo etoxicarbonilo.

Séptima

La cicloadición de 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con azodicarboxilato de dietilo genera derivados del sistema 2,3,5-triaza-6-oxo-7-tiabicyclo[2.2.1]heptano. Estos compuestos cuando se calientan en etanol a reflujo en presencia de Ni Raney, no se desulfuran sino que incorporan una molécula de etanol.

Octava

La reacción de los (2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*)-3-aryl-2-[*N*-(2',3',4',5',6'-pentaacetoxi)hexil-*N*-metil]amino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olatos con *N*-fenilmaleimida origina anillos de (3a*S*,4*R*,2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*)-6-[*N*-2',3',4',5',6'-pentaacetoxihexil)-*N*-metil]amino-2,4-difenil-4-fenilcarbamoil-3a,4-dihidro-2-tieno[3,4-*c*]pirrol-1,3-dionas. Estos compuestos proceden de la fragmentación parcial del cicloaducto intermedio mediante la ruptura del enlace carbono-nitrógeno.

Novena

Como se deduce de la estructura de los cicloaductos obtenidos en la reacción 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-D-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato, con 1,4-benzoquinona, la presencia de una cadena de azúcar como sustituyente en la posición 2 de la tioisomünchnona, no induce diastereoselectividad facial en sus reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Décima

La reacción de 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-D-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato, con olefinas asimétricas deficientes en electrones transcurre con total regioselectividad, como demuestra la estructura de los sistemas de 2-aza-3-oxo-7-tiabiciclo[2.2.1]heptano obtenidos.

Undécima

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar del sistema 2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-D-*gluco*-pentitol-1-il)-5-fenil-3-metil-1,3-tiazolio-4-olato con dipolarófilos acetilénicos y olefinicos y la posterior apertura de los aductos obtenidos constituye un método de síntesis de *C*-nucleósidos de 2-piridona.