

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

**ESTUDIOS SINTÉTICOS, MECANÍSTICOS Y CONFORMACIONALES DE  
DERIVADOS DE 2-AMINO-2-DESOXIALDOSAS**

*Guadalupe Silvero Enríquez*

UNIVERSIDAD  DE EXTREMADURA

**U  
EX**

2000

Edita: Universidad de Extremadura

Servicio de Publicaciones

c/ Pizarro, 8

Cáceres 10071

Correo e.: [publicac@unex.es](mailto:publicac@unex.es)

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



# *Facultad de Ciencias*

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Tesis Doctoral

**ESTUDIOS SINTÉTICOS, MECANÍSTICOS Y CONFORMACIONALES  
DE DERIVADOS DE 2-AMINO-2-DESOXIALDOSAS**

***Guadalupe Silvero Enríquez***

Badajoz, 1999



*Universidad de Extremadura*

*Facultad de Ciencias*

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**ESTUDIOS SINTÉTICOS, MECANÍSTICOS Y CONFORMACIONALES  
DE DERIVADOS DE 2-AMINO-2-DESOXIALDOSAS**

Memoria presentada por la Licenciada  
D<sup>a</sup>. *Guadalupe Silvero Enríquez* para optar al grado de  
Doctor en Ciencias

A handwritten signature in blue ink, reading "G. Silvero", with a long horizontal flourish underneath.



*Universidad de Extremadura*

*Facultad de Ciencias*

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Vº Bº LOS DIRECTORES



Fdº Dr. J. C. PALACIOS ALBARRÁN



Fdº Dr. R. BABIANO CABALLERO

Profesores Titulares de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura





Mi agradecimiento:

A los Dres. J.C. Palacios Albarrán y R. Babiano Caballero, por la dirección de esta Memoria y por su magisterio en este trabajo.

A los Dres. J.L. Jiménez, M. Ávalos y P. Cintas, por su dedicación y apoyo.

A los Dres. P. Areces, J. A. Serrano y E. Román.

A la Dra. M. C. Pozo Carrero, el Dr. I. López Martín y al Ldo. J. L. Bravo Galán por la realización de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

A la Sra. I. M. Cruz Murillo por la realización de los espectros de infrarrojo y datos polarimétricos.

A todos mis compañeros de laboratorio, hemos compartido intensos momentos durante todo este tiempo.

A la Consejería de Educación y Juventud de la Junta de Extremadura por la concesión de una beca de F. P. I.

Amis amigos, por vuestra comprensión.

Ami familia, por vuestra confianza, paciencia y tanto cariño.

A Nacho, por animarme incansablemente, estar siempre a mi lado y permitirme aprender de ti.

*Muchas gracias a todos.*



*a mis padres*



El laberinto es la defensa mágica del centro, de un tesoro, de una significación. Sólo se puede entrar en él mediante un rito iniciático, tal como nos lo propone la leyenda de Teseo. Ese simbolismo es el modelo de la existencia humana que se enfrenta a numerosas pruebas para avanzar hacia su propio centro, hacia sí misma, hacia el *atman*, como dicen en la India. Muchas veces he tenido conciencia de salir de un laberinto después de haber encontrado su hilo conductor en medio de la adversidad. Todos hemos conocido esa experiencia. Pero debo añadir que la vida no está hecha de un sólo laberinto. La *prueba* se repite una y otra vez.

MIRCEA ELIADE

*La prueba del laberinto*



## **ÍNDICE**





<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. PARTE TEÓRICA</b> .....	13
<b>II.1. Antecedentes</b> .....	15
<b>1.1. Atropisómeros</b> .....	17
1.1.1. Introducción .....	17
1.1.2. Reactividad de los atropisómeros.....	21
<b>1.2. Reacción de isocianatos e isotiocianatos con 2-amino-2-desoxialdosas</b> .....	27
<b>II.2. Nuevas Investigaciones</b> .....	49
<b>2.1. 1-Aril-(1,2-didesoxi-<math>\alpha</math>-D-glucofurano)[2,1-<i>d</i>]imidazolidina-2-onas procedentes de aril isocianatos monosustituídos en posición <i>orto</i></b> .....	51
2.1.1. Reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa con aril isocianatos .....	51
2.1.2. Per- <i>O</i> -acetil-2-(3-arilureido)-2-desoxialdosas .....	53
2.1.3. Síntesis de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-onas monosustituídas en posición <i>orto</i> .....	54
2.1.4. Acetil derivados de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-onas ..	57
<b>2.2. 1-Aril-(1,2-didesoxi-<math>\alpha</math>-D-glucofurano)[2,1-<i>d</i>]imidazolidina-2-tionas procedentes de aril isotiocianatos monosustituídos en posición <i>orto</i></b> .....	61
2.2.1. Reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa con aril isotiocianatos monosustituídos en posición <i>orto</i> .....	61
2.2.2. Acetil derivados de 1-aril-5-hidroxi-4-(polihidroxialquil)imidazolidina-2-tionas.....	67
2.2.3. Análisis conformacional de las 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas y de sus oxoanálogos.....	70
2.2.4. Síntesis de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-tionas monosustituídas en posición <i>orto</i> .....	74
2.2.5. Acetil derivados de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-tionas monosustituídas en posición <i>orto</i> .....	77
<b>2.3. 4-(Poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas derivadas de aril isotiocianatos monosustituídos en <i>orto</i></b> .....	79
2.3.1. Transformación de 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas en 4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas .....	79
2.3.2. Síntesis de 4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas .....	82
2.3.3. Mecanismo de eliminación de ácido acético en 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas y en sus oxoanálogos .....	84
2.3.4. Estudio teórico del mecanismo de eliminación de ácido acético en 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas y en sus oxoanálogos .....	89

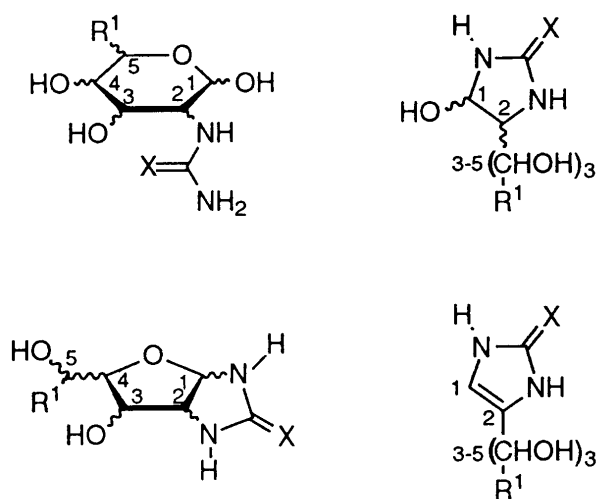
<b>2.4. Estudio de la atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-onas, 1-arilimidazolina-2-onas y en sus tioanálogos</b> .....	103
2.4.1. Introducción .....	103
2.4.2. Determinación experimental de la barrera de rotación .....	104
2.4.3. Determinación de la barrera de rotación por cálculos de mecánica molecular .....	106
2.4.4. Atropisomería en 1-aril-5-hidroxiimidazolidina-2-tionas y 1-arilimidazolina-2-tionas monocíclicas .....	108
2.4.5. Atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-onas bicíclicas monosustituidas en posición <i>orto</i> .....	111
2.4.6. Atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-tionas bicíclicas monosustituidas en posición <i>orto</i> .....	114
2.4.7. Predicción de atropisomería en derivados de 1-arilimidazolidina-2-selonas bicíclicas ....	117
2.4.8. Predicción de atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-onas y 2-tionas disustituidas en posición <i>orto</i> .....	117
<b>2.5. 1-Aril-(1,2-didesoxi-<math>\alpha</math>-D-glucofurano)[2,1-<i>d</i>]imidazolidina-2-onas procedentes de aril isocyanatos disustituidos en posición <i>orto</i></b> .....	119
2.5.1. Reacción de la 1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con aril isocyanatos disustituidos en posición <i>orto</i> .....	119
2.5.2. Síntesis de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-onas disustituidas en posición <i>orto</i> .....	122
2.5.3. Separación de atropisómeros estables de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-onas per- <i>O</i> -acetiladas disustituidas en posición <i>orto</i> .....	126
<b>2.6. 1-Aril-(1,2-didesoxi-<math>\alpha</math>-D-glucofurano)[2,1-<i>d</i>]imidazolidina-2-tionas procedentes de aril isotiocyanatos disustituidos en posición <i>orto</i></b> .....	131
2.6.1. Reacción de la 1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa con aril isotiocyanatos disustituidos en posición <i>orto</i> .....	131
2.6.2. Síntesis de 1-aril-5-hidroxiimidazolidina-2-tionas disustituidas en ambas posiciones <i>orto</i> .....	132
2.6.3. 1-Aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-tionas disustituidas en posición <i>orto</i> .....	135
2.6.4. Separación de atropisómeros estables de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1- <i>d</i> ]imidazolidina-2-tionas per- <i>O</i> -acetiladas disustituidas en posición <i>orto</i> .....	136
<b>2.7. Determinación de la estereoquímica absoluta de atropisómeros derivados de la imidazolidina-2-ona, imidazolina-2-ona y de sus tioanálogos</b> .....	141
2.7.1. Introducción .....	141
2.7.2. Estereoquímica axial en 1-arilimidazolidina-2-ona y 2-tionas derivadas del 2-cloro-6-metilfenil isocianato e isotiocianato .....	141
2.7.3. Estereoquímica axial en 1-arilimidazolidina-2-tionas e imidazolina-2-tionas monocíclicas derivadas del 2-cloro-6-metilfenil isotiocianato .....	144
2.7.4. Estereoquímica axial en 1-arilimidazolidina-2-onas y 2-tionas monocíclicas derivadas del 2-etil-6-metilfenil isocianato e isotiocianato .....	146

2.7.5. Estereoquímica axial en 1-aril imidazolidina-2-onas monocíclicas derivadas del 2-etil-6-metilfenil isocianato .....	148
<b>III. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	151
<b>III.1. Métodos Generales</b> .....	153
<b>III.2. Nuevas Investigaciones</b> .....	159
<b>IV. CONCLUSIONES</b> .....	207
<b>V. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	213



## NOTA ACLARATORIA

Con objeto de facilitar la comparación de los datos espectroscópicos entre los diversos tipos de productos descritos en esta Tesis Doctoral, en la Parte Teórica se mantiene para todos los átomos de carbono la misma numeración que tenían los átomos de carbono progenitores en las 2-amino- 2-desoxialdosas de partida.



La numeración correcta se utiliza cuando se nombran completamente estos compuestos tanto en la Parte Teórica como en la Parte Experimental.



## **I. INTRODUCCIÓN**



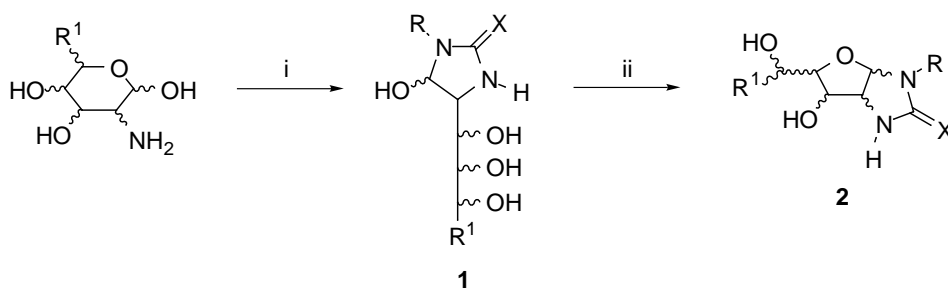


El carbono tetraédrico es probablemente el concepto fundamental de la Química Orgánica. Casi inmediatamente después de su propuesta, hacia 1874, los químicos pudieron explicar satisfactoriamente el número de isómeros observados para muchos compuestos orgánicos y predecir la existencia de estereoisómeros. Nació así de la mano de dos jóvenes desconocidos, J. H. van't Hoff y A. LeBel, una visión tridimensional que sería desde entonces consustancial con la química.

Un carbono tetraédrico con cuatro sustituyentes diferentes constituye un centro asimétrico o quiral. Con tal arreglo geométrico son posibles "moléculas derechas" y "moléculas izquierdas" (enantiómeros) que, en un espacio bidimensional parecen iguales, pero que son en realidad imágenes especulares y pueden ser reconocidas de forma diferente por otras moléculas quirales como las enzimas.<sup>1</sup>

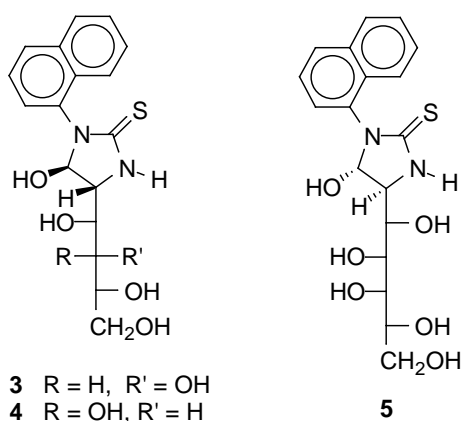
Con frecuencia se asocia la actividad óptica de un determinado compuesto a la existencia de uno o más centros asimétricos dentro de sus moléculas, en general carbonos tetraédricos que portan cuatro sustituyentes distintos. Sin embargo, la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo puede ser otra fuente de quiralidad. En estos casos la quiralidad aparece como consecuencia de la dificultad o imposibilidad de interconversión entre dos rotámeros o isómeros conformacionales enantioméricos o diastereoisoméricos. Este caso especial de estereoisomería recibe el nombre de atropisomería<sup>1,2</sup>.

En trabajos anteriores hemos llevado a cabo un extenso estudio de la reacción de 2-amino-2-desoxialdosas con isocianatos e isotiocianatos<sup>3-6</sup>. Se sabe desde hace tiempo que, en medio ácido, estas reacciones conducen invariablemente a la formación de estructuras bicíclicas derivadas de la imidazolidina-2-ona o 2-tiona, en las que el resto procedente del azúcar adopta una estructura glicofuránica (**2**), a la que se llega a través de las estructuras monocíclicas **1** (Esquema 1).

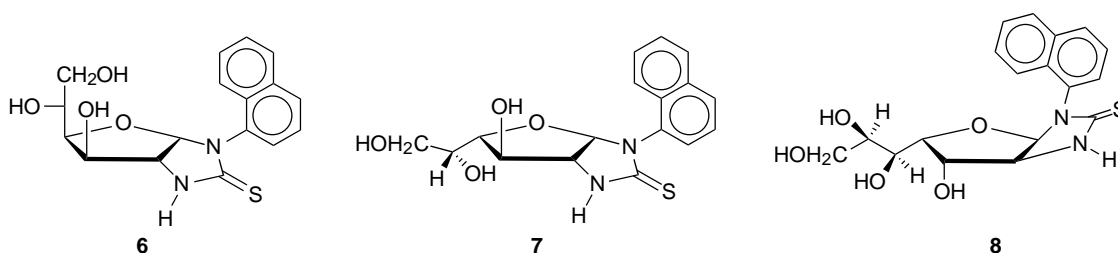


**Esquema 1.** Reactivos: i, RNCX; ii, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Anteriormente se había observado<sup>5,6</sup> que las 1-naftilimidazolidina-2-tionas monocíclicas **3-5** presentaban atropisomería, debido a una rotación restringida alrededor del enlace C-N por el que se une el grupo naftilo al heterociclo.



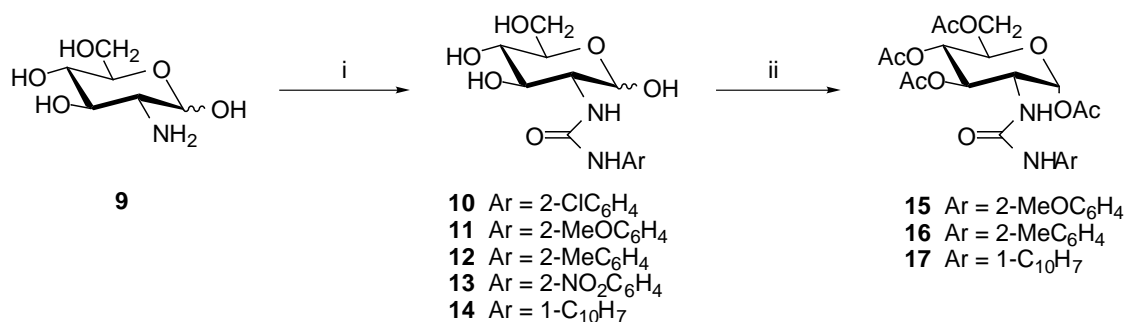
Análoga atropisomería presentan las 1-naftilimidazolidina-2-tionas bicíclicas **6-8**, procedentes de la ciclación en medio ácido de **3-5**.



Con objeto de llevar a cabo un detallado estudio de los requisitos estructurales que determinan la aparición de atropisomería en las glicofuranoimidazolidina-2-onas y 2-tionas, hemos sintetizado una serie de compuestos que incluyen diversas modificaciones estructurales: sustitución del enlace C=O por un enlace C=S e inclusión de diversos sustituyentes en los car-

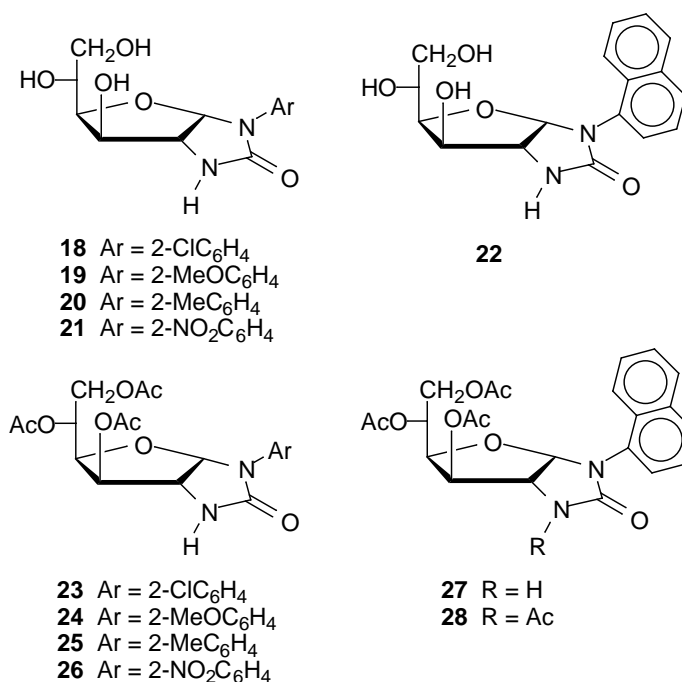
bonos del heterociclo y en las posiciones *orto* del anillo aromático.

Así, por reacción del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**9**) con aril isocyanatos monosustituidos en la posición *orto*, se han preparado las 2-arylureido-2-desoxi-D-glucopiranosas **10-14**. Estos productos se acetilaron mediante métodos convencionales, lo que condujo a los derivados **15-17** (Esquema 2).

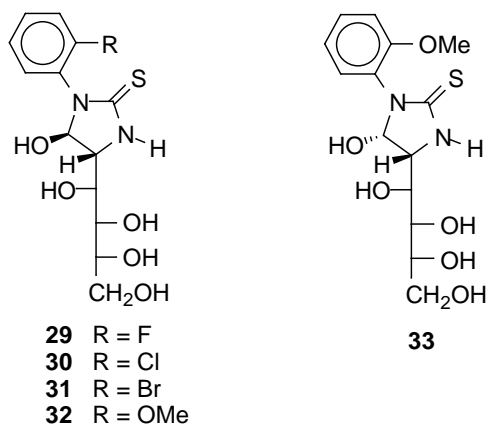


**Esquema 2.** Reactivos: i, ArNCO; ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

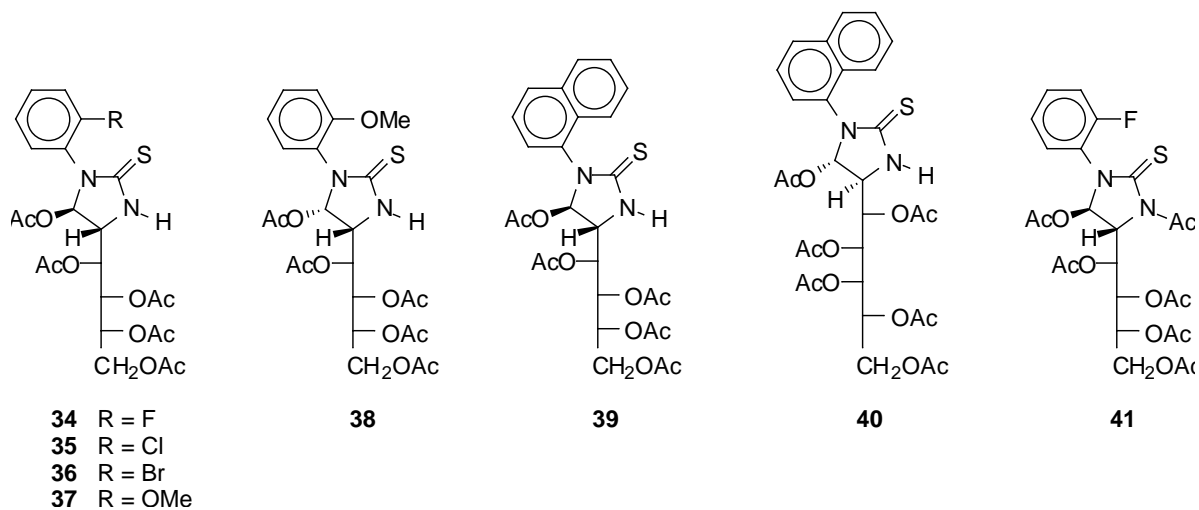
El tratamiento de **10-14** con ácido acético del 30% a 60 °C produjo las 1-aryl-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas **18-22**, que se caracterizaron a través de sus acetilderivados **23-28**. Ninguno de los compuestos **10-28** presentó atropisomería a temperatura ambiente, aunque algunos sí lo hicieron al disminuirla.



También hemos llevado a cabo la condensación de **9** con 2-fluor, 2-cloro y 2-bromo-fenil isotiocianatos, obteniendo las 1-aryl-5-hidroxi-4-polihidroxialquilimidazolidina-2-tionas con configuración *R* en el carbono hidroxílico del heterociclo, **29-31**. Cuando se utilizó el 2-metoxifenil isotiocianato se obtuvo el isómero de configuración *S* (**33**), el cuál en disolución se transformó rápidamente en el isómero *R* (**32**).

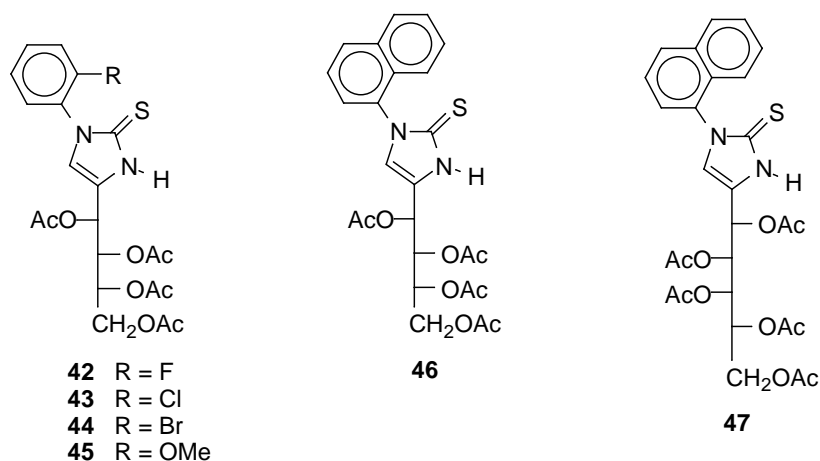


La preparación de los per-*O*-acetil derivados **34-40** confirmó la estructura de **29-33** y también de **3** y **5**.

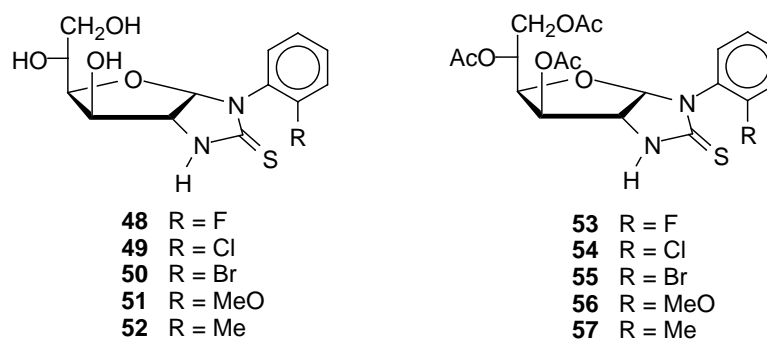


Cuando la acetilación se realiza a una temperatura de  $\sim 80$  °C también se acetila el NH heterocíclico y así, a partir de **29**, se obtuvo **41**.

Sometidos a suave calefacción los acetilderivados **34-40** se transformaron fácilmente en las imidazolidina-2-tionas **42-47**, lo que constituye un nuevo procedimiento de preparación de este tipo de compuestos.



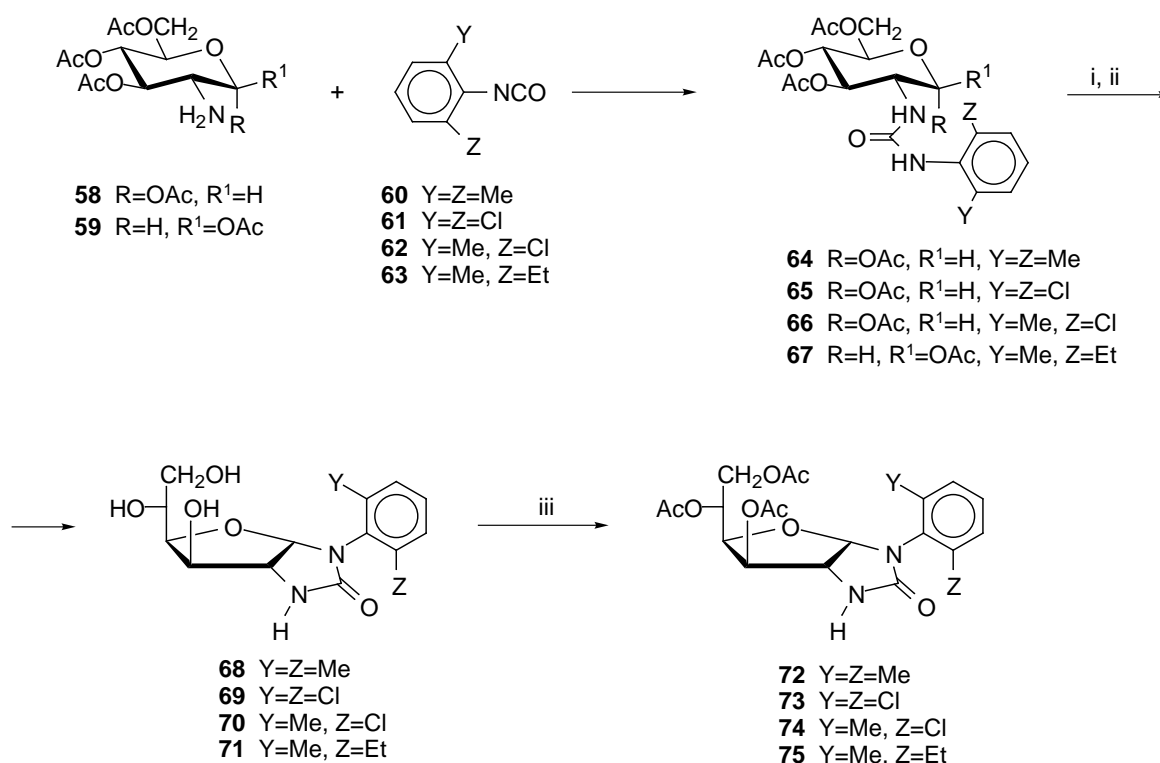
Cuando los compuestos **29-33** se calentaron en ácido acético del 30% se transformaron, con alto rendimiento, en las imidazolidina-2-tionas bicíclicas **48-51**.



Por otro lado, en la condensación de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**9**) con el 2-tolil isotiocianato, tanto en presencia como en ausencia de ácido acético del 30%, sólo se obtuvo el biciclo **52**. De nuevo, la preparación y caracterización de los acetilderivados **53-57** confirmó la estructura asignada a **48-52**.

Estudios de mecánica molecular (MM2) nos han permitido predecir que las barreras de rotación deben ser muy bajas en los nuevos compuestos **18-57**, coincidiendo plenamente los valores calculados con los determinados experimentalmente mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear Dinámica. Estas bajas barreras de rotación aseguran la imposibilidad de aislar los atropisómeros a temperatura ambiente. Sin embargo, los cálculos anticiparon que la existencia de sustituyentes en ambas posiciones *orto* provocaría un gran aumento de la barrera, de tal forma que los rotámeros no podrían interconvertirse y serían configuracionalmente estables, es decir, podrían aislarse.

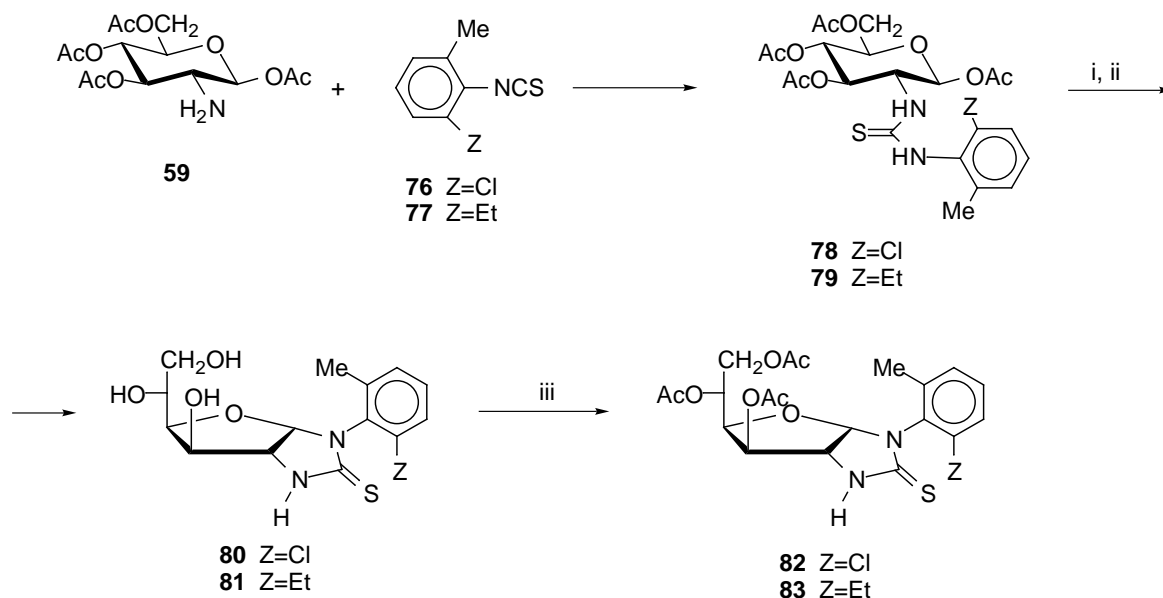
Para confirmar estas predicciones hemos sintetizado una serie de compuestos que portan estas características estructurales. Como la condensación directa de **9** con aril isocianatos disustituidos en *orto* en medio acuoso no ha sido satisfactoria, probablemente debido a impedimentos estéricos, hemos tenido que utilizar un camino indirecto (Esquema 3).



**Esquema 3.** Reactivos: i, NH<sub>3</sub>/MeOH; ii, AcOH 30%, Δ; iii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

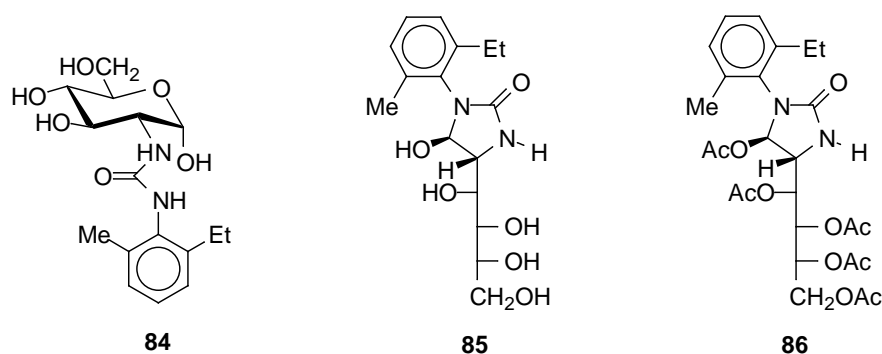
Se realizó la reacción de los aril isocianatos disustituidos en *orto* (**60-63**) con la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-desoxi- $\alpha$  o  $\beta$ -D-glucopiranososa (**58** o **59**) en un medio aprótico, formándose las correspondientes ureas **64-67**. El tratamiento de estos productos con amoníaco en metanol provocó su desacetilación, formándose mezclas de las correspondientes urea desprotegida e imidazolidina-2-ona. El tratamiento posterior de estas mezclas con ácido acético del 30% condujo a las estructuras bicíclicas buscadas **68-71**, como mezclas de atropisómeros, que se caracterizaron mediante la preparación de los acetilderivados **72-75**.

Utilizando la misma estrategia de síntesis, a partir de los isotiocianatos **76** y **77** se han preparado los tioanálogos **78-83**, también como mezclas de atropisómeros.

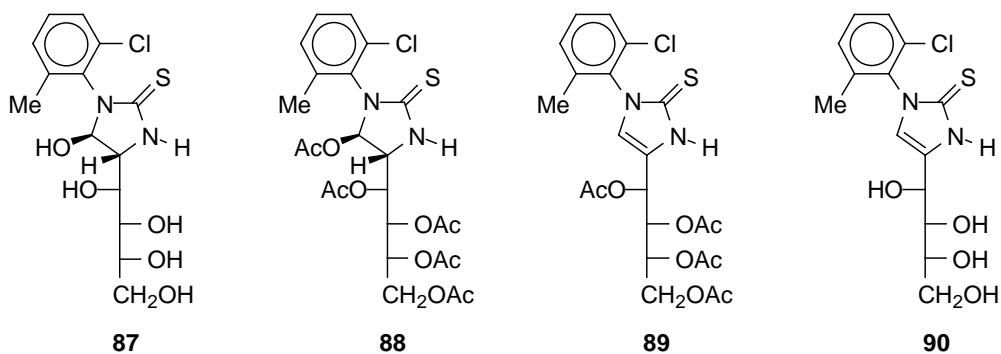


**Esquema 4.** *Reactivos:* i,  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ; ii,  $\text{AcOH}$  30%,  $\Delta$ ; iii,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ .

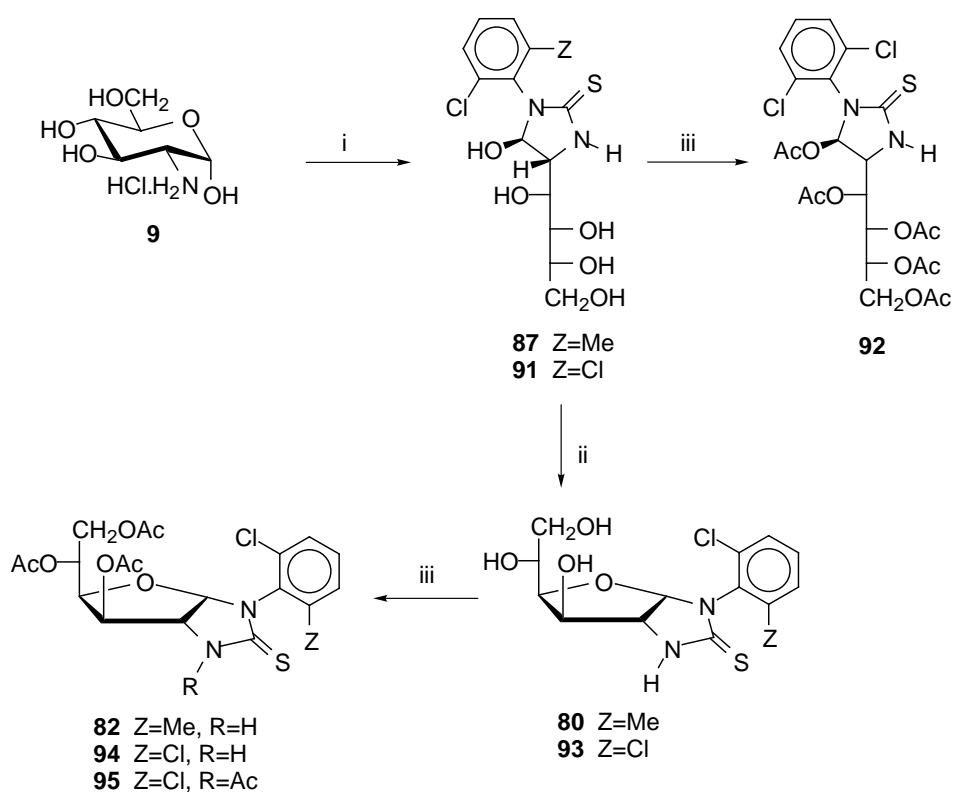
Hemos comprobado que los compuestos **68-75** y **80-83** presentan barreras a la rotación tan elevadas ( $>23$  kcal/mol), que los atropisómeros de **74**, **75**, **80**, **82** y **83** han podido aislarse por cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía en columna o por cristalización fraccionada, determinándose la estereoquímica absoluta del rotámero mayoritario de **74** y de los dos rotámeros de **80** por cristalografía de rayos X de monocristal.



También se han aislado y caracterizado diversos intermedios (**84**, **85**, **87**) de las síntesis anteriores así como algunos derivados de los mismos (**86**, **88-90**). De estos últimos se han podido separar los atropisómeros mayoritarios de **89** y **90**.



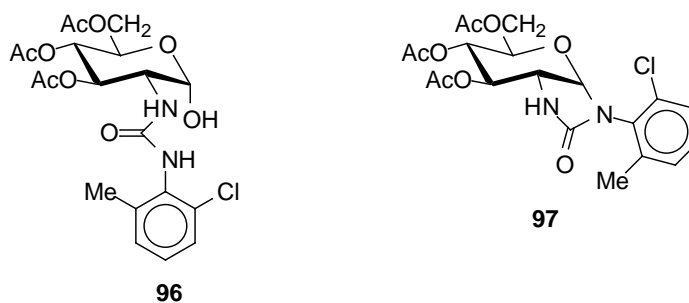
También hemos comprobado que en algunos casos es sintéticamente ventajosa la condensación directa de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**9**) con los aril isotiocyanatos disustituídos en *orto*. De esta forma se han preparado con buenos rendimientos **87** y **91** y, a partir de ellos, las estructuras bicíclicas **80**, **82**, **93-95**.



**Esquema 5.** Reactivos: i, 2-Cl-6-ZC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NCS, NaHCO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O; ii, AcOH 30%,  $\Delta$ ; iii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N



Actualmente, estamos iniciando la preparación de atropisómeros de glicopiranoimidazolidina-2-onas. Se utilizará una urea anoméricamente desprotegida (**96**) para obtener el primer ejemplo de este tipo de compuestos (**97**).



El campo de trabajo que se abre de cara al futuro incluye la utilización de los nuevos atropisómeros como auxiliares quirales en reacciones de inducción asimétrica y la sustitución de los grupos arilo por anillos heterocíclicos, con objeto de disponer de centros de coordinación que puedan permitir utilizar los nuevos atropisómeros como catalizadores quirales.

En la Parte Teórica de esta Tesis Doctoral, tras exponer los antecedentes bibliográficos sobre atropisomería y sobre la reacción de 2-amino-2-desoxialdosas con isocianatos e isotiocianatos, se describen y analizan las nuevas investigaciones realizadas.



## **II. PARTE TEÓRICA**



## **II. 1. Antecedentes**



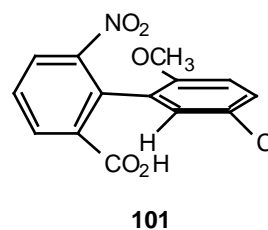
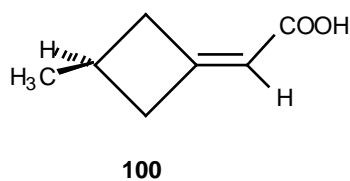
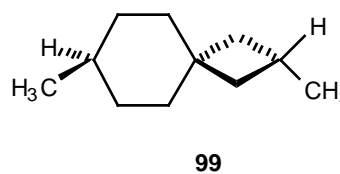
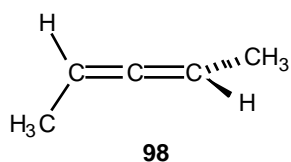
## 1.1. Atropisómeros.

### 1.1.1. Introducción.

Dado que las sustancias quirales presentan actividad óptica, los químicos han asociado de forma mayoritaria, el concepto de quiralidad con la existencia de centros quirales y han utilizado estas sustancias para efectuar reacciones estereoselectivas.

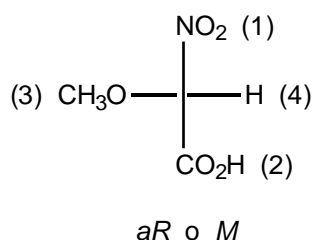
Son posibles, sin embargo, moléculas quirales desprovistas de centros quirales y donde la quiralidad se debe a la existencia de ejes o planos quirales. Fue precisamente van't Hoff en 1875 el primero en reconocer que un aleno apropiadamente sustituido (y sin poseer centros quirales), por ej. **98**, debería existir en dos formas enantioméricas.

Además de los alenos, otras moléculas como los espiranos (por ej. **99**), los alquilidencicloalcanos (por ej. **100**) o bifenilos (por ej. **101**) pueden existir como enantiómeros, que eventualmente podrían resolverse.



El sentido de la quiralidad, es decir, la configuración de estas moléculas que poseen un eje quiral puede especificarse también mediante las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, aunque se requiere una regla adicional: los grupos cercanos al observador preceden a los alejados. La aplicación de esta regla al bifenilo **101** nos proporciona el diagrama indicado en la Fig. 1 (visionado desde la izquierda).

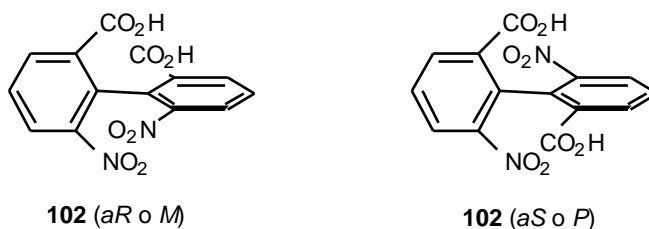
Puede comprobarse que se llega al mismo resultado desde la derecha. Los descriptores *aR* y *aS* suelen usarse para distinguir esta quiralidad axial de otros tipos. Estas moléculas pueden visualizarse también como hélices y su configuración puede denotarse también como *M* o *P*;<sup>7</sup> existe una correspondencia general entre *aR* con *M* y *aS* con *P*. Conviene mencionar, aunque no lo trataremos aquí, que existen moléculas quirales sin estereocentros y con planos quirales. El concepto de plano quiral, sin embargo, es menos intuitivo que el de eje quiral y los descriptores guardan ahora una correlación opuesta a la de la quiralidad axial.<sup>7,8</sup>



**Figura 1**

En los ejemplos anteriores la quiralidad axial se sustenta en la elevada energía que supondría la rotación en torno a un enlace doble (alenos) o del sistema molecular en su conjunto (espiranos) o por una combinación de ambos efectos (alquilidencicloalcanos).

En el caso de los bifenilos (o biarilos en general), la quiralidad axial se debe a una rotación restringida en torno a un enlace sencillo. La presencia de sustituyentes en las posiciones *orto* puede provocar una interacción estérica suficientemente grande como para convertir la conformación plana en un máximo energético y hacer que existan dos enantiómeros no planos. Si la conversión a través de la conformación plana es suficientemente lenta, ambos enantiómeros podrían separarse (resolverse). Este tipo de enantiomería fue descubierta por Christie y Kenner en 1922 al resolver el ácido 6,6'-dinitro-2,2'-difénico (**102**).<sup>9</sup>





Más tarde, en 1933, Kuhn denominó *atropisomerismo* a este tipo particular de estereoisomería, derivado del prefijo griego “a” (que significa “no”) y “tropos” (“giro”).<sup>10</sup> Aunque este término se ha aplicado al caso de los bifenilos, su uso puede extenderse a la situación de muchos isómeros rotacionales (rotámeros), que pueden detectarse por RMN a bajas temperaturas, si bien estos isómeros no podrán aislarse a temperatura ambiente. Asimismo, los isómeros rotacionales pueden detectarse a través de la espectroscopía infrarroja (IR). En este contexto los términos de atropisomería e isomería rotacional son equivalentes.<sup>2,11</sup> No obstante, se debe tener la precaución de definir la técnica que se está utilizando y mencionar la temperatura a la que se observa el fenómeno. Por ejemplo, en el caso del clorociclohexano, la barrera de inversión del anillo de ciclohexano es de  $\sim 10$  kcal/mol,<sup>12</sup> que es demasiado baja para permitir el aislamiento de los conformeros axial y ecuatorial a temperatura ambiente. Sin embargo, a  $-150^\circ$ , la inversión del anillo es muy lenta y la forma ecuatorial, mucho más estable y abundante que la forma axial, puede aislarse en forma pura.<sup>13</sup>

Tanto la espectroscopía Raman como la espectroscopía de absorción en el IR pueden distinguir dos isómeros que están separados por una barrera de  $\sim 3$  kcal/mol o menos utilizando la diferencia de frecuencias de dos señales. La escala de tiempo de los espectros de vibración está en el orden de  $10^{11}$  s<sup>-1</sup>, que es suficientemente buena para detectar la mayor parte de los isómeros rotacionales como si el equilibrio entre ellos estuviese congelado. Sin embargo, con pocas excepciones, no es posible estimar de forma precisa la altura de la barrera que separa dos isómeros rotacionales, ni la población de los mismos, mediante espectroscopía de vibración.<sup>14</sup> Es posible determinar estas barreras usando espectroscopía de IR lejano o espectroscopía de microondas,<sup>15</sup> en el caso de moléculas sencillas y alturas de barrera bajas. No obstante, la técnica experimental por antonomasia para estas determinaciones experimentales es la espectroscopía de RMN,<sup>16</sup> que detecta barreras comprendidas entre 5 y 25 kcal/mol debido a su escala de tiempo (entre  $10$ - $10^3$  s<sup>-1</sup>). Por tanto, es posible aplicar esta técnica para comprobar los efectos que tienen los diferentes sustituyentes en las barreras de rotación, así como medir el grado de movilidad molecular. Se necesita una barrera superior a 23 kcal/mol para permitir el aislamiento de dos isómeros rotacionales a temperatura ambiente.<sup>2</sup>

Diversos factores afectan a las barreras rotacionales. La idea más intuitiva acerca del fenómeno que estamos comentando nos lleva a suponer que un sustituyente voluminoso incre-

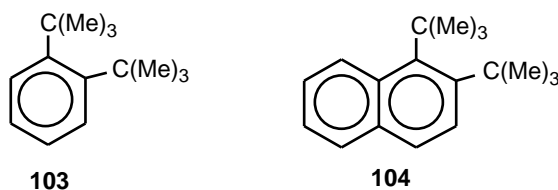
mentará la barrera energética. De hecho, el butano posee una barrera de rotación superior a la del etano. Esta consideración general está de acuerdo con el hecho de que, en los ejemplos bien conocidos de los bifenilos, la barrera se incrementa a medida que el tamaño de los sustituyentes en las posiciones 2 y 6 aumenta.<sup>17</sup> Sin embargo, la situación puede ser más complicada y requiere otros análisis. Así, las barreras de rotación del enlace C-C en los 2,2,3,3-tetrahalobutanos es  $\sim 16$  kcal/mol mientras que un 2-halo-2,3,3-trimetilbutano presenta una barrera de  $\sim 10$  kcal/mol.<sup>18</sup> Este resultado contrasta con el hecho que un grupo metilo es más voluminoso que un cloro y casi del mismo tamaño que un bromo. En este caso, el incremento se atribuye a interacciones dipolares en el estado de transición, porque los enlaces polares C-X están en una disposición paralela e incrementan la altura de la barrera.

También debe considerarse la energía del estado fundamental. Así, en el caso de un bifenilo, la presencia de un sustituyente voluminoso en las posiciones 2 o 6 no influye en la energía del estado fundamental, pero influye en la energía del estado de transición, porque en este estado los sustituyentes interactúan con el esqueleto aromático.

La diferencia entre las energías del estado fundamental y el estado de transición de la rotación, es decir, la energía de activación ( $G^\ddagger$ ) de la rotación se hace menor si la energía del estado fundamental aumenta mientras que la del estado de transición se mantiene constante. Por tanto, es necesario bajar la energía del estado fundamental y elevar la del estado de transición para obtener una barrera de rotación alta.

En el caso anterior de los tetrahalobutanos, su barrera relativamente alta puede explicarse a través de estos efectos. La energía del estado fundamental es relativamente baja debido al pequeño tamaño de los halógenos, mientras que el estado de transición está desestabilizado por efectos tanto estéricos como electrónicos de los sustituyentes.

Se sabe también que, en muchos casos, la congestión molecular en el estado fundamental puede disminuir la barrera rotacional. Así, el *o*-di-*tert*-butilbenceno (**103**)<sup>19</sup> y el 1,8-di-*tert*-butilnaftaleno (**104**)<sup>20</sup>, muestran barreras bajas para la rotación de los grupos *tert*-butilo, aunque de sus estructuras podría deducirse que el efecto estérico en el estado de transición debe ser enorme. No obstante, puesto que la energía del estado fundamental también aumenta, debido a la congestión, la diferencia energética entre ambos estados se hace pequeña.

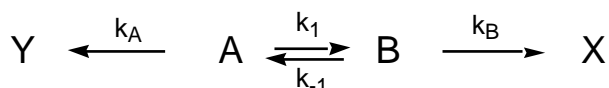


Aunque es posible discutir otros efectos estéricos, mencionaremos finalmente la influencia del disolvente en la rotación, especialmente si la polaridad del estado fundamental y la del estado de transición son diferentes. Este aspecto está claro en el caso de las amidas. En el estado fundamental las amidas poseen una estructura polar debido a la contribución de la estructura de resonancia polar. No obstante, esa naturaleza polar se pierde en el estado de transición. Así, un disolvente polar debería incrementar la barrera de rotación estabilizando el estado fundamental. Aunque no se han observado grandes efectos de disolvente en la rotación de las amidas,<sup>21</sup> estos compuestos están siendo extensamente estudiadas en estos últimos años con objeto de obtener más información sobre sus isómeros rotacionales.

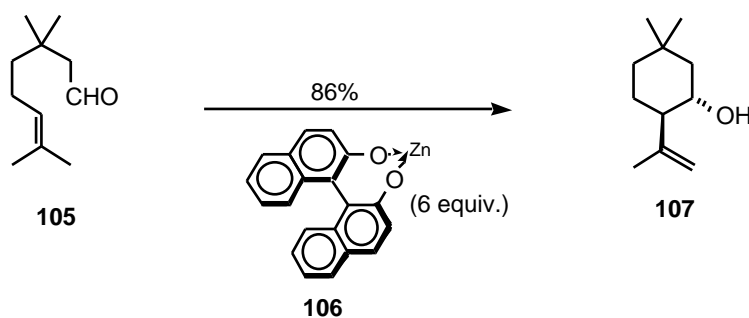
### 1.1.2. Reactividad de los atropisómeros.

La mayor parte de los químicos orgánicos asume que una mezcla de rotámeros puede tratarse como un único compuesto, ya que no serán separables a temperatura ambiente. Sin embargo, algunos rotámeros guardan entre sí una relación diastereomérica y su reactividad debe ser, en principio, diferente.<sup>22</sup>

A menudo las estereoselectividades observadas en algunas reacciones orgánicas pueden explicarse considerando los efectos estéricos o torsionales de las conformaciones de los reactivos. Esta explicación puede ser satisfactoria cuando la conformación del estado de transición se parece a la de los reactivos, si bien el principio de Curtin-Hammett demuestra que el equilibrio conformacional puede no influir sobre el curso estérico. Es decir, es posible demostrar matemáticamente que si las constantes de velocidad para el equilibrio de los rotámeros A y B ( $K=k_1/k_{-1}$ ) son más grandes que las velocidades de reacción de esos rotámeros en un factor de 10, el principio de Curtin-Hammett será válido<sup>23</sup> y su población expresada en función de la constante de equilibrio será:  $[X]/[Y]=K \cdot k_B/k_A$

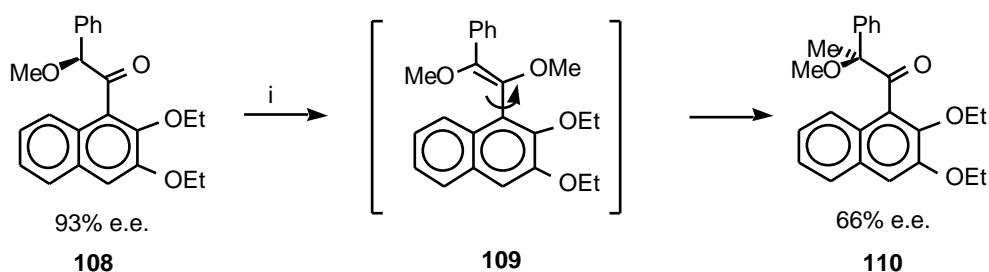


El análisis anterior no es necesario si los rotámeros pueden aislarse a temperatura ambiente y son configuracionalmente estables. De esta forma se han desarrollado en esta última década reacciones altamente estereoselectivas a partir de sustancias con quiralidad axial (“reacciones atroposelectivas”). Son ampliamente conocidos los versátiles binaftilos (como **106**), desarrollados por Noyori,<sup>24</sup> que pueden resolverse en sus enantiómeros y que han encontrado una gran aplicación en síntesis catalíticas enantioselectivas. Un ejemplo de este tipo de aplicaciones se recoge en el Esquema 6.



**Esquema 6**

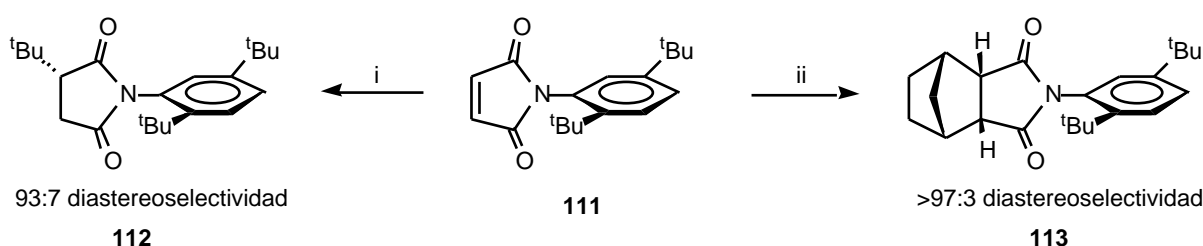
Uno de los primeros ejemplos en los que se observa el beneficio de una alta barrera de rotación sobre la estereoselectividad fue descrito por Fuji *et al.*,<sup>25</sup> en lo que los autores llamaron “memoria de quiralidad”. Así, la alquilación de una cetona ópticamente activa dio un producto también ópticamente activo, con retención de la configuración, a pesar de que el intermedio debería ser un enolato aquiral (Esquema 7).



**Esquema 7.** Reactivos: i, KH, MeI, 18-corona-6.

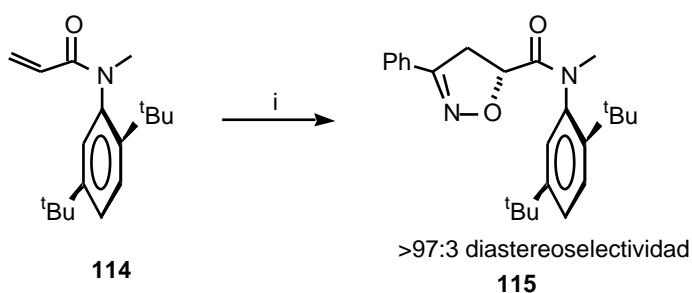
Los autores demostraron que este enol éter era quiral, como consecuencia de rotación restringida, y pudieron incluso recuperarlo enantioméricamente enriquecido. En otras palabras, los enantiómeros de este enolato son atropisómeros.<sup>2,11</sup>

El término “atroposelectividad” fue introducido por Curran en 1994, quién demostró que las maleimidias que comparten grupos arilo *o*-sustituídos podían reaccionar diastereoselectivamente, favoreciendo uno de los atropisómeros del producto.<sup>26</sup> De esta forma, la maleimida racémica **111** sufrió reacciones radicalarias y de cicloadición por la cara menos impedida por el grupo *tert*-butilo (Esquema 8).



**Esquema 8.** Reactivos: i,  $t\text{BuHgX}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeI}$ ; ii, ciclopentadieno.

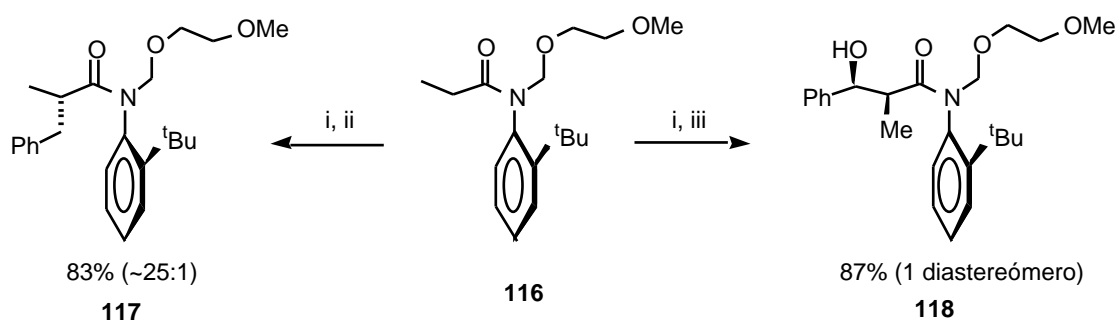
Otros compuestos acíclicos también reaccionan de manera atroposelectiva. Un ejemplo es la formación diastereoselectiva de isoxazolininas a partir de amidas y óxidos de nitrilo (Esquema 9).<sup>26</sup>



**Esquema 9.** Reactivos: i,  $\text{PhCNO}$ .

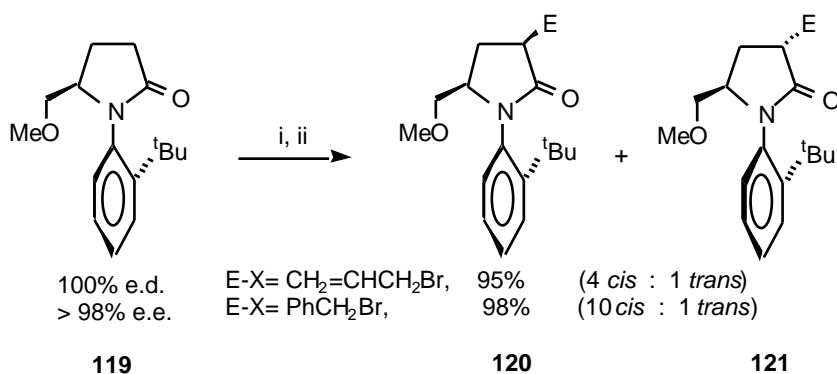
Otro ejemplo lo encontramos en la formación de un sólo diastereoisómero en la alquilación de la amida cíclica impedida **116** o en su reacción aldólica<sup>27</sup> (Esquema 10).

Estos resultados demuestran que las amidas atropisómeras constituyen una nueva familia de auxiliares quirales, siempre que dicho auxiliar pueda ser eliminado de forma efectiva con retención de su configuración axial.



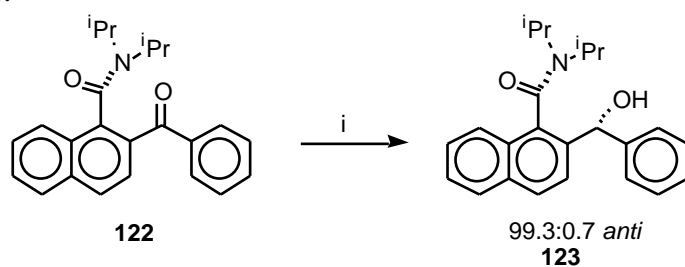
**Esquema 10.** *Reactivos:* i, LDA; ii, BnBr; iii, PhCHO.

En otro ejemplo muy reciente, debido a investigadores japoneses, la lactama ópticamente activa **119**, que posee tanto quiralidad axial como configuracional (*5S*) en el anillo de pirrolidinona, reacciona con diferentes electrófilos de una manera estereoselectiva a través de su enolato (Esquema 11).<sup>28</sup>



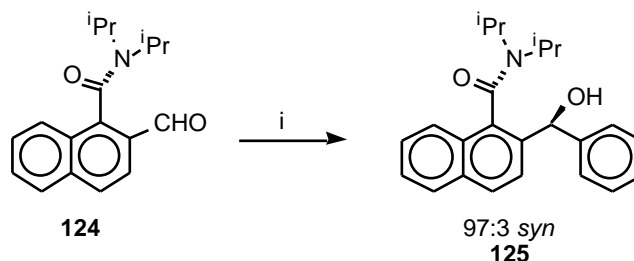
**Esquema 11.** *Reactivos:* i, Li-TMP, THF, -95°C; ii, E-X.

También pueden llevarse a cabo adiciones atroposelectivas a grupos carbonilos usando amidas con rotación restringida en torno al enlace C-CO. Así, la reducción de la cetonaftamida **122** procede con una alta estereoselectividad por ataque *anti* al voluminoso grupo *N,N*-dialquilo (Esquema 12).<sup>29</sup>



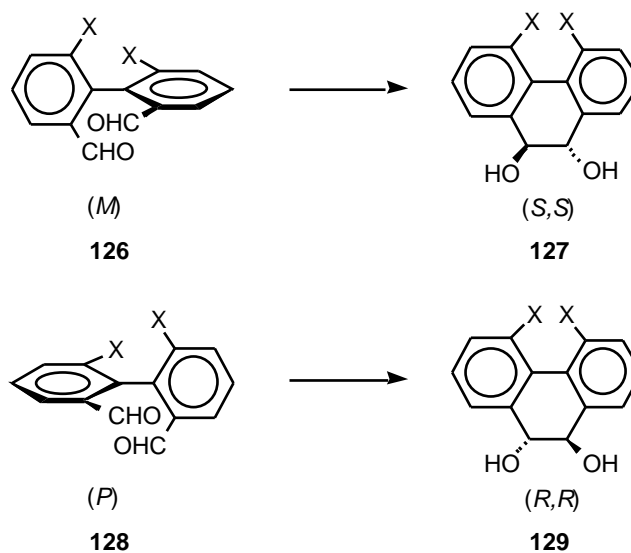
**Esquema 12.** *Reactivos:* i, LiBHET<sub>3</sub>, THF, 0°C.

La reacción de adición del bromuro de fenilmagnesio al aldehído **124** origina el otro diastereoisómero atroposelectivamente.



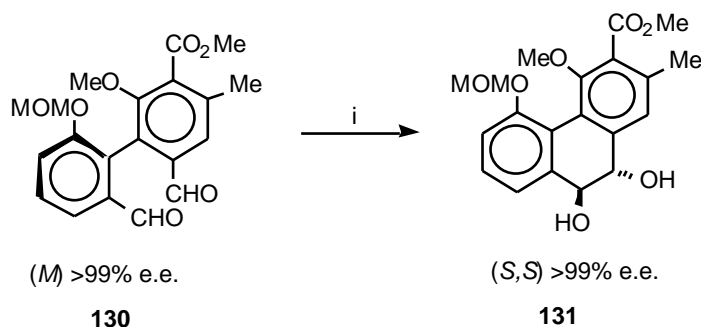
**Esquema 13.** *Reactivos:* i, PhMgBr, THF, -78°C.

Otros ejemplos de atroposelectividad se han recogido recientemente en la literatura.<sup>30</sup> Conviene mencionar aquí una de las últimas contribuciones, muy interesante desde un punto de vista conceptual: la transmisión de quiralidad axial a quiralidad de centros estereogénicos. Para ello, autores japoneses han usado la ciclación pinacolínica de 2,2'-biarildicarbaldehídos.<sup>31</sup> Utilizando bifenilos configuracionalmente estables se comprobó que la ciclación era estereoselectiva, originando sólo el diol *trans*, y estereoespecífica, transmitiendo la quiralidad axial a los dos centros estereogénicos del producto (Esquema 14).



**Esquema 14**

Conviene señalar que entre los posibles modos de transmisión quiral, el modo (*M*) (*S,S*) y (*P*) (*R,R*) fueron los únicos encontrados. Esto indica que tanto la diastereoselectividad como la enantioselectividad están controladas por la quiralidad axial del sustrato. Los autores usaron varios reactivos metálicos para la ciclación, pero los mejores resultados se consiguieron con Ti(0), V(0) y sobre todo SmI<sub>2</sub>. (Esquema 15).



**Esquema 15.** *Reactivos:* i, SmI<sub>2</sub>, THF, 0°C, 5 min.

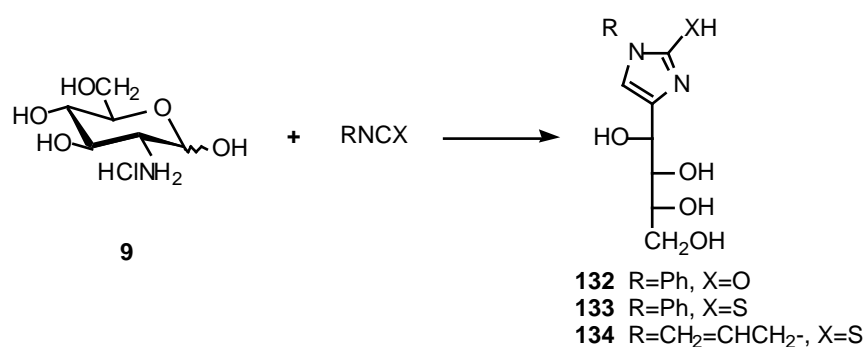
Un aspecto estrechamente relacionado con el control de la rotación es la posibilidad de diseñar moléculas que podrían funcionar como máquinas en miniatura.<sup>32</sup> Se han descrito algunos modelos que mimetizan el comportamiento de frenos, engranajes, hélices o torniquetes.<sup>33</sup> Estas moléculas podrían encontrar aplicaciones mecánicas, eléctricas, etc. para la fabricación de sensores, transistores, microprocesadores.

En esta Memoria se explorará la síntesis y separación de nuevas moléculas atropisoméricamente puras que combinan la quiralidad axial, a través de una rotación restringida, con la presencia de centros quirales suministrados por un fragmento procedente de un carbohidrato. Esto puede tener importancia no sólo de cara a controlar la diastereoselectividad en reacciones de estos sustratos, sino también por la posibilidad de utilizar el azúcar como un vector capaz de atravesar las membranas celulares. En este contexto la actividad biológica de los atropisómeros está en su infancia, lo que contrasta con la bien conocida biodiscriminación que presentan los estereoisómeros dotados de centros quirales.



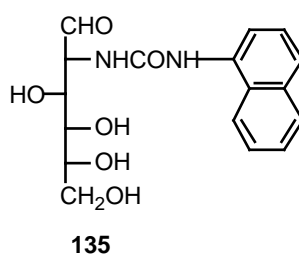
## 1.2. Reacción de isocianatos e isotiocianatos con 2-amino-2-desoxialdosas.

Las reacciones de 2-amino-2-desoxialdosas con isocianatos e isotiocianatos han sido estudiadas extensamente<sup>3-6,34,35</sup> y han seguido un desarrollo paralelo a lo largo del tiempo. Los primeros trabajos de este tipo fueron realizados en 1901 por Steudel<sup>36</sup>, quien propuso la estructura de 1-fenil-2-hidroxi-4-D-*arabino*-tetrahidroxibutilimidazo(**132**) para el producto de condensación de la D-glucosamina(**9**) con fenil isocianato, y por Neuberg y Wolf<sup>37</sup>, quienes asignaron una estructura análoga para los productos aislados en la reacción de **9** con fenil y alil isotiocianatos (**133** y **134**).

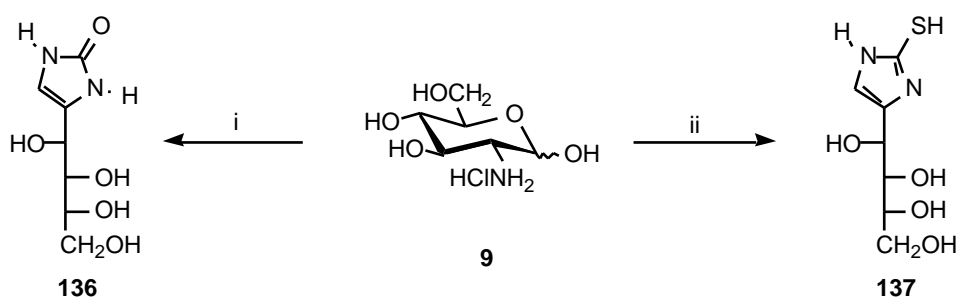


Esquema 16

En contraste con la propuesta de Steudel, Neuberg y Hirschberg<sup>38</sup> sugieren la estructura **135** para el producto de reacción de **9** con el 1-naftil isocianato, al comprobar que posee propiedades reductoras.

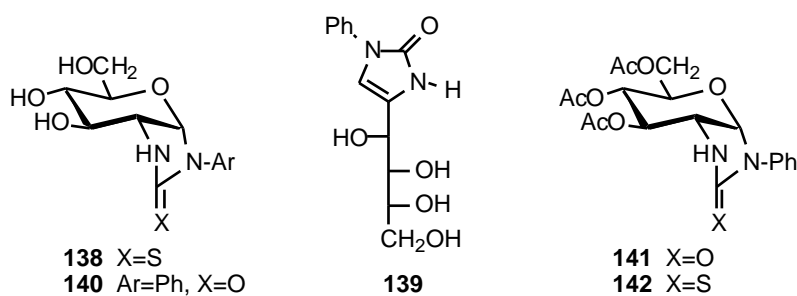


Sin embargo, Pauly y Ludwig<sup>39</sup> asignan la estructura de imidazolina-2-ona **136** al producto de reacción de **9** con cianato de plata. Estos mismos investigadores y también Ishifuku<sup>40</sup> describen como un 2-mercaptoimidazol, **137**, el correspondiente aducto de **9** con tiocianato potásico.

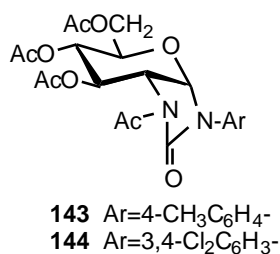


**Esquema 17.** Reactivos: i, AgNCO; ii, KNCS.

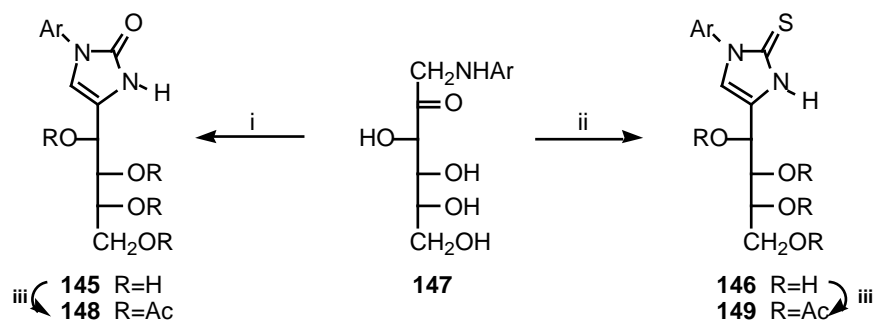
Más tarde, trabajos de valoración oxidante con peryodato llevan a García González y *col.*<sup>41</sup> a proponer una estructura de 1-aryl-4,5-(1,2-D-glucopirano)imidazolidina-2-tiona (**138**) para los productos de reacción de aril isotiocianatos con **9**. Por otro lado, aunque Heyns y Meinecke<sup>42</sup> asignan la estructura **139** al producto obtenido por Steudel (**132**), Micheel y Lengsfeld<sup>43</sup> la vuelven a modificar, proponiendo la estructura **140**, análoga a **138**, al lograr preparar su triacetato **141**.



También García González y *col.*<sup>44</sup> comunican la obtención de **141**, así como de su tioanálogo **142**; sin embargo, Morel<sup>45</sup> describe la formación de tetraacetatos de este tipo de sustancias (por ejemplo **143** y **144**).

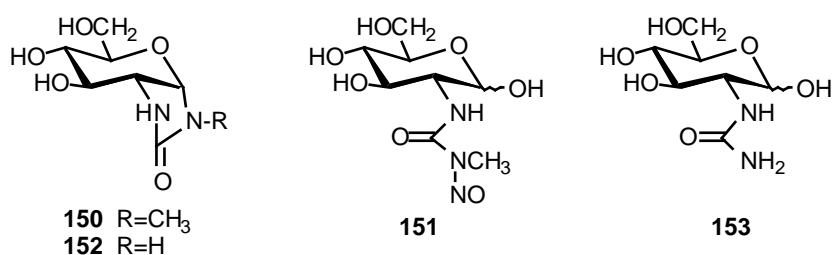


Las estructuras isoméricas monocíclicas **148** y **149** quedan descartadas al poderse preparar los correspondientes compuestos desacetilados (**145** y **146**), por reacción de 1-aryl-amino-1-desoxi-D-fructosa (**147**) con cianatos o tiocianatos alcalinos o amónicos<sup>46-48</sup>, o por isomerización catalizada por ácidos<sup>49-51</sup> de las estructuras bicíclicas anteriores y posterior acetilación.



**Esquema 18.** Reactivos: i,  $\text{OCN}^-$ ; ii,  $\text{SCN}^-$ ; iii,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ .

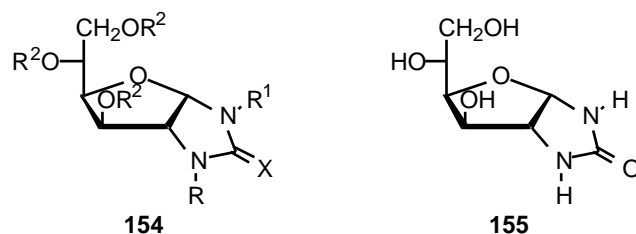
Diversos autores<sup>41,44,45,49,52-54</sup> han aceptado y utilizado las estructuras bicíclicas glucopiránicas. Además, se ha propuesto la estructura **150** para uno de los productos de degradación en medio ácido del antibiótico estreptozotocina (**151**)<sup>55,56</sup>; mientras que **152** lo ha sido para el antibiótico SF-1993 (**153**)<sup>57</sup>.



Finalmente se ha establecido la estructura glucofuránica **154** por espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN<sup>58,59</sup>, oxidación con peryodato<sup>58,60</sup> y tetraacetato de plomo<sup>60</sup> y por cristalografía de Rayos X<sup>61-64</sup>.

Más recientemente, en nuestro Departamento<sup>65,66</sup> se ha llevado a cabo un amplio estudio estructural y espectroscópico de este tipo de sustancias, corrigiendo estructuras erróneamente descritas en la literatura. También se ha demostrado<sup>67</sup> que la verdadera estructura del producto de reacción de **9** con cianato de plata (Esquema 17) y del producto de degradación de **153** es la

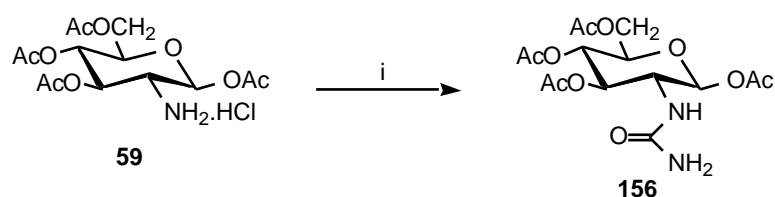
de la D-glucofuranoimidazolidina-2-ona **155** y no **136** o **152**, como se había sugerido previamente.



En nuestro laboratorio hemos preparado derivados bicíclicos análogos por reacción de 2-amino- y 2-alquilamino-2-desoxialdosas con aril isocianatos<sup>65</sup> y aril isotiocianatos<sup>3,4,66,68-72</sup>.

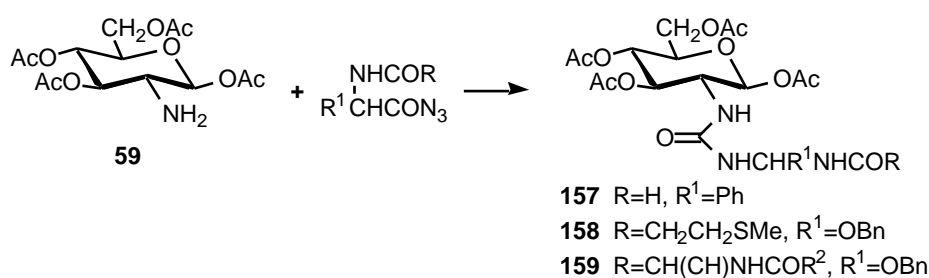
Estos compuestos, que en realidad son ureas y tioureas cíclicas, proceden de la ciclación intramolecular de las 2-[3-alquil(aril)ureido]- y 2-[3-alquil(aril)tioureido]-2-desoxialdosas, que son los productos inicialmente formados en la acilación selectiva de las 2-amino-2-desoxialdosas con isocianatos e isotiocianatos, pero que no se solían aislar en este tipo de reacciones.

Los primeros antecedentes bibliográficos sobre auténticas ureas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (**9**) se hallan en un trabajo de Bromund y Herbst<sup>73</sup>, quienes en 1945 prepararon la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-ureido-*D*-glucopiranososa (**156**), por reacción del clorhidrato de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-*D*-glucopiranososa (**59**) con cianato de plata.



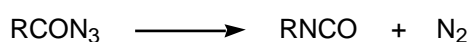
Esquema 19. Reactivos: i, AgOCN.

En 1953, Popenoe y *col.*<sup>74</sup> obtienen las ureas **157-159** cuando hacen reaccionar **59** con diversas azidas derivadas de aminoácidos con la intención de obtener *N*-aminoacil-derivados.



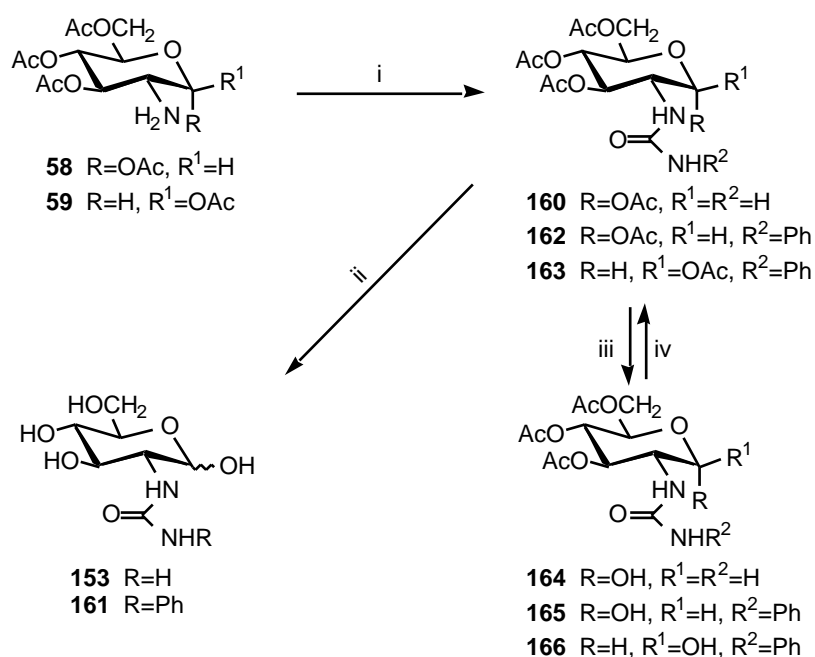
Esquema 20

En las condiciones de reacción las acilazidas sufren la transposición de Curtius a los correspondientes isocyanatos, que posteriormente se adicionan a **59**.



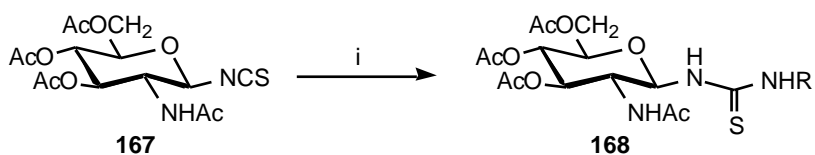
Tres años más tarde Micheel y Lengsfeld<sup>43</sup> obtienen el ureido derivado **160** a partir del bromhidrato de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-*D*-glucopiranososa (**58**), mediante el mismo método utilizado para preparar **156**. Asimismo, con fenil isocianato obtienen las ureas acetiladas **162** y **163**. El tratamiento de estas ureas con una cantidad catalítica de metóxido sódico en metanol produjo las ureas desacetiladas en el carbono anomérico **164-166**, que por acetilación regeneraron las ureas de partida.

Además, por desacetilación de **160** con NH<sub>3</sub>/MeOH obtuvieron la urea no protegida **153**, cuya estructura no prueban; en cambio, por desacetilación de **162** se obtuvo **140** en lugar de **161**. No obstante, **161** ha debido de ser obtenido por Steudel<sup>36</sup>, por Heyns y Meinecke<sup>42</sup>, y por Micheel y Lengsfeld<sup>43</sup>. Estos investigadores describen la formación de un producto sólido por reacción directa de 2-amino-2-desoxi-*D*-glucosa y fenil isocianato (presumiblemente **161**, pero cuya estructura no analizan), que transforman en **132** según el primero y en **139** según los demás.



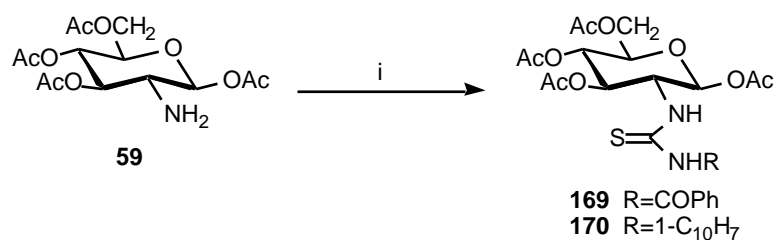
**Esquema 21.** *Reactivos:* i, R<sup>2</sup>NCO; ii, NH<sub>3</sub>, MeOH; iii, NaOMe, MeOH; iv, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

También Micheel y Lengsfeld<sup>43</sup> preparan el 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-*-D*-glucopiranosil isotiocianato (**167**), que convierten en glicosiltioureas (**168**) al condensarlo con diversos aminocompuestos.

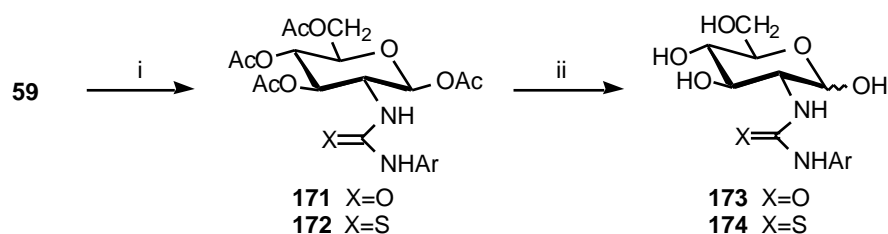


**Esquema 22.** *Reactivos:* i, RNH<sub>2</sub>.

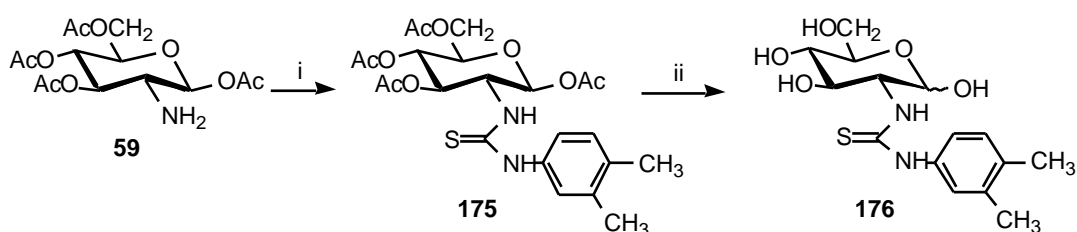
Sin embargo, fueron García González y *col.*<sup>44</sup> los primeros en describir derivados de la 2-amino-2-desoxi-*D*-glucosa (**9**) que portan la agrupación de tiourea en el carbono 2, al preparar en 1959 las 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-(3-benzoiltioureido)- y 2-[3-(1-naftil)tioureido]-2-desoxi-*-D*-glucopiranosas (**169** y **170**), por reacción de **59** con benzoil isotiocianato y 1-naftil isotiocianato, respectivamente.

**Esquema 23.** *Reactivos:* i, RNCS.

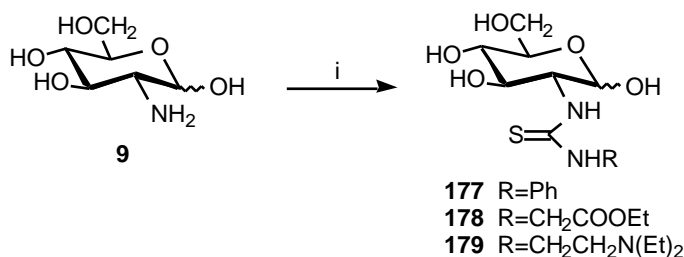
Posteriormente, Morel<sup>45</sup> utiliza los procedimientos anteriores para obtener una amplia serie de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-(3-arylureido)- y 2-(3-arithioureido)-2-desoxi- -D-glucopiranosas **171** y **172** y, por posterior desacetilación, prepara las correspondientes ureas y tioureas no protegidas **173** y **174**.

**Esquema 24.** *Reactivos:* i, ArNCS; ii, NH<sub>3</sub>, MeOH.

Casi simultáneamente Geigy<sup>53a</sup> patenta la síntesis de las tioureas **175** y **176**, que estaban incluidas entre las descritas por Morel<sup>45</sup>.

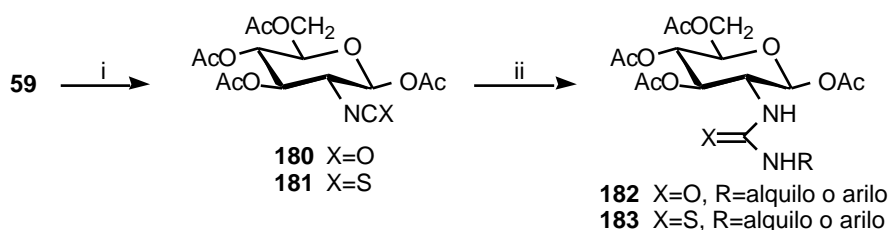
**Esquema 25.** *Reactivos:* i, 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NCS; ii, NH<sub>3</sub>, MeOH.

Son Krüger y Rudy<sup>49</sup> en 1963 los primeros en describir la preparación de tioureas no acetiladas (**177-179**) por reacción directa de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (**9**) con isotiocianatos en medio alcohólico.



**Esquema 26.** Reactivos: i, RNCS, EtOH.

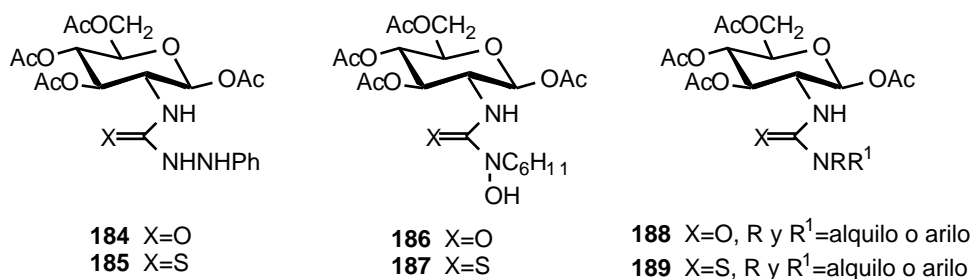
En 1966 Jochims y Seeliger<sup>75</sup> prepararon las 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-isocianato y 2-isotiocianato-*D*-glucopiranosas (**180** y **181**), por reacción de **59** con fosgeno y tiofosgeno, respectivamente. A partir de estas sustancias obtienen ureas y tioureas (**182** y **183**) por adición de aminas primarias tanto alifáticas como aromáticas.



**Esquema 27.** Reactivos: i, Cl<sub>2</sub>CX; ii, RNH<sub>2</sub>.

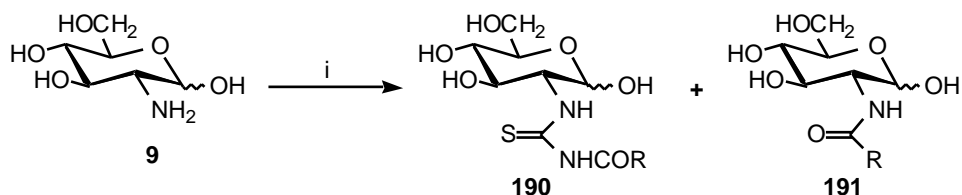
Además, la condensación con fenilhidrazina condujo a las correspondientes semicarbazida (**184**) y tiosemicarbazida (**185**), mientras que por condensación con *N*-ciclohexilhidroxilamina obtuvieron las correspondientes *N*-hidroxiurea (**186**) y *N*-hidroxitiourea (**187**).

Los compuestos **180** y **181** permiten la síntesis de ureas y tioureas *N,N'*-disustituidas (**188** y **189**) por reacción con aminas secundarias. Estos compuestos no podían ser obtenidos por los métodos anteriores.



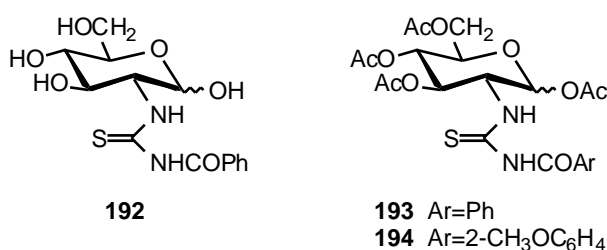


Al año siguiente Krüger y Rudy<sup>76</sup> prepararon una amplia serie de *N*-aciltioureas, **190**, por reacción de **9** con acil isotiocianatos. Sin embargo, la reacción tiene ciertas limitaciones sintéticas, ya que en muchos casos obtienen la correspondiente 2-acilamino-2-desoxi-D-glucosa (**191**), formada por sustitución de la agrupación de isotiocianato, en lugar del producto de adición **190** o una mezcla de ambos.

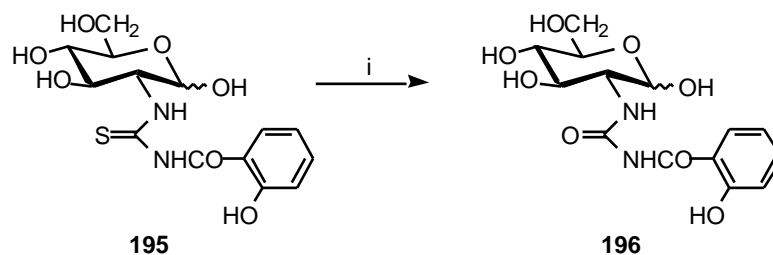


**Esquema 28.** Reactivos: i, RCONCS.

Por tratamiento de la benzoiltiourea **192** con anhídrido acético en piridina obtienen un tetraacetato, posiblemente **193**, y por reacción de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa con 2-metoxibenzoil isotiocianato preparan **194**. En ninguno de los dos casos especifican la configuración anomérica, aunque probablemente se trata del anómero  $\alpha$  en el primer caso y del anómero  $\beta$  en el segundo.

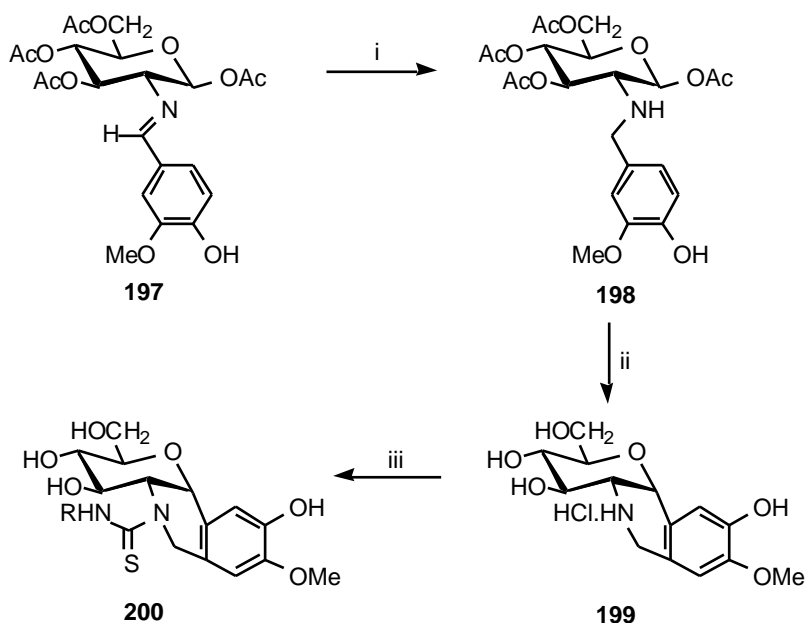


También describen la transformación de la tiourea **195** en la urea **196** por tratamiento con óxido de mercurio.



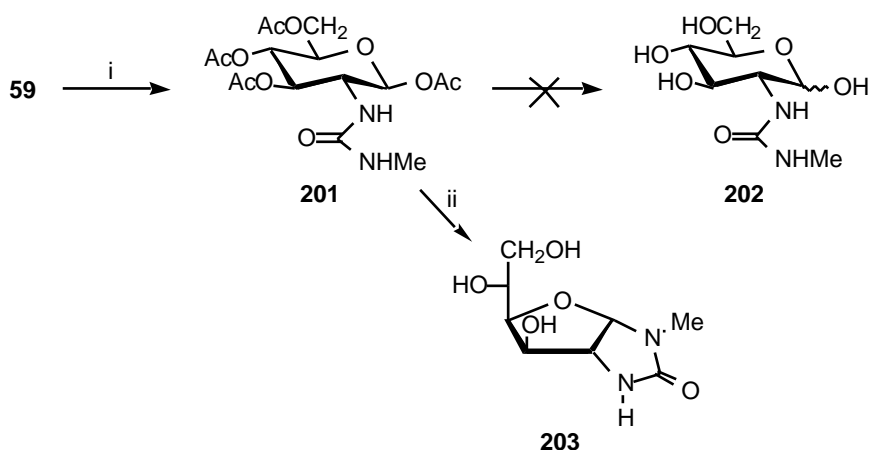
**Esquema 29.** Reactivos: i, HgO.

Wacker y Fritz<sup>77</sup> preparan la tiourea tricíclica **200** a partir del aminoazúcar **199**, obtenido por reducción y posterior hidrólisis de la base de Schiff **197**.



**Esquema 30.** Reactivos: i,  $H_2/Pd$ ; ii,  $HCl$  2.5 M; iii,  $RNCS$ .

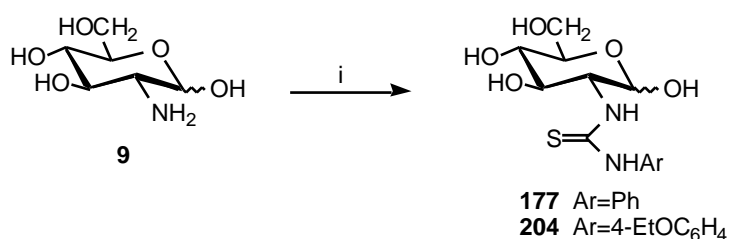
El interés despertado por el aislamiento del potente antibiótico y antitumoral estreptozotocina (**151**) lleva a diversos grupos de investigación a tratar de sintetizarlo. Así, a partir de **59** se prepara, como materia intermedia, la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-(3-metilureido)- $\beta$ -D-glucopiranososa (**201**)<sup>55,78</sup>.



**Esquema 31.** Reactivos: i,  $MeNCO$ ; ii,  $NH_3$ ,  $MeOH$ .

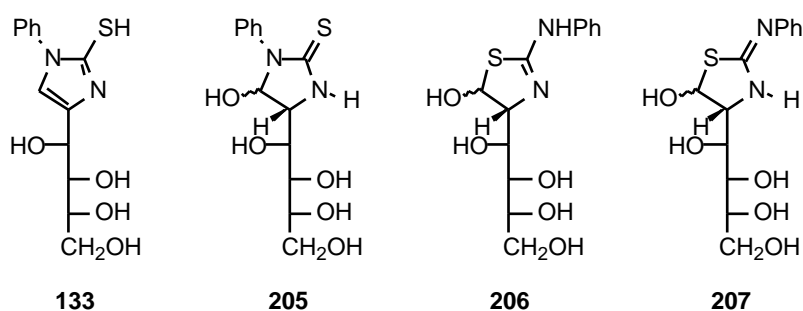
Según Herr y col.<sup>55</sup> el tratamiento con amoníaco en metanol produjo el biciclo **150** (en realidad **203**<sup>59</sup>) en lugar de la urea **202**, en abierta contradicción con los resultados de Morel<sup>45</sup>, quien afirma obtener ureas por desacetilación de sus correspondientes acetilderivados.

En un trabajo publicado en 1968, destinado a la obtención de sustancias con la estructura bicíclica **138**, García González y col.<sup>79</sup> describen el aislamiento inesperado de las tioureas **177** y **204**, generadas por reacción directa de **9** con fenil y 4-etoxifenil isotiocianato en medio acuoso-acetónico.

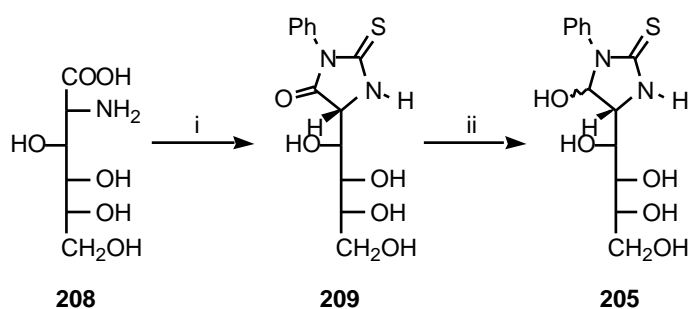


**Esquema 32.** *Reactivos:* i, ArNCS, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>.

En la mayor parte de las investigaciones que hemos citado, las pruebas aportadas en favor de las estructuras piranósicas propuestas para las ureas y tioureas no acetiladas apenas van más allá del análisis elemental y constantes físicas (p.f. y  $[\alpha]_D$ ), y se han basado fundamentalmente en la forma de obtención y en algunas propiedades químicas (por ejemplo, propiedades reductoras y transformación en los sistemas bicíclicos del tipo **154**). Sin embargo, no se aportan estudios estructurales concluyentes. De hecho, Scott<sup>80</sup> en 1962, basándose en estudios de comportamiento electroforético, había avanzado tímidamente la idea de que la estructura de los productos formados por la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (**9**) y la 2-amino-2-desoxi-D-galactosa con fenil isotiocianato no debían tener la estructura bicíclica piranósica inicialmente propuesta, sino la de un tetrahidroxibutil-2-mercaptoimidazol (**133**). En trabajos posteriores<sup>81,82</sup> abandona esta estructura y, por consideraciones electroforéticas y espectroscópicas, propone una estructura de 1-fenil-5-hidroxi-4-tetrahidroxibutilimidazolidina-2-tiona (**205**) para el producto de condensación de **9** con fenil isotiocianato. Al mismo tiempo, descarta una estructura de tiazolina **206** o tiazolidina **207**, por la baja basicidad observada.



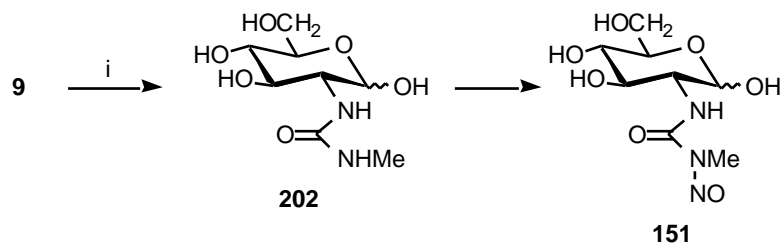
Además, Scott<sup>81</sup> comprueba que el producto de reducción con borohidruro sódico de la feniltiohidantoína **209**, derivada del ácido 2-amino-2-desoxi-D-glucónico (**208**), muestra la misma movilidad ionoforética que la supuesta feniltiourea de **9**, lo que según dicho autor<sup>83</sup> apoya su propuesta. A similares conclusiones llega para la reacción de otros isotiocianatos con 2-amino-2-desoxihexosas.



**Esquema 33.** *Reactivos:* i, PhNCS; ii, NaBH<sub>4</sub>.

A pesar de su interesante propuesta, Scott infiere, pero no demuestra, la existencia de estas estructuras monocíclicas derivadas de la 5-hidroxiimidazolina-2-tiona.

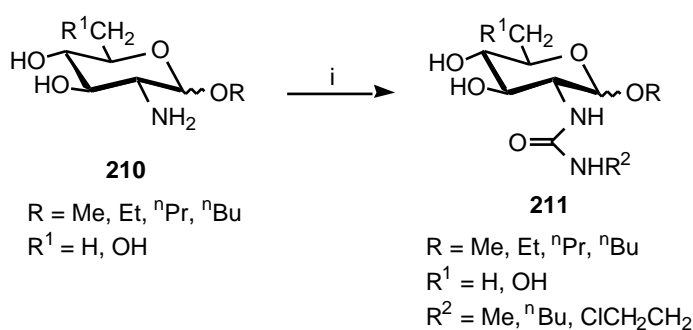
También en 1970, Hessler y Jahnke<sup>84</sup> sintetizan la 2-desoxi-2-metilureido-D-glucopiranososa (**202**) por reacción directa de **9** con metil isocianato en medio acuoso y, sin aislarla, la transforman en la estreptozotocina (**151**). Análoga síntesis realizarán McQuinn y col.<sup>85</sup> años después.



**Esquema 34.** *Reactivos:* i, MeNCO, H<sub>2</sub>O.

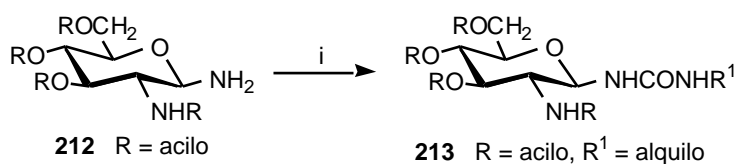
Con parecidos propósitos intentan Heindel y *col.*<sup>54</sup> la reacción directa de aril isocianatos con el clorhidrato de **9** en piridina; pero el tratamiento de la mezcla de reacción con anhídrido acético condujo a productos bicíclicos en lugar de a los esperados tetra-*O*-acetilureidoderivados **171**, que sin embargo preparan sin dificultad a partir de **59**.

Cuando se usan *O*-glicósidos derivados de aminoazúcares, la síntesis de ureas por reacción directa con isocianatos no ofrece problemas, como reflejan diversos trabajos y patentes<sup>86-90</sup> en los que se preparan compuestos de este tipo (**211**) como intermedios en la síntesis de nitrosoureas.



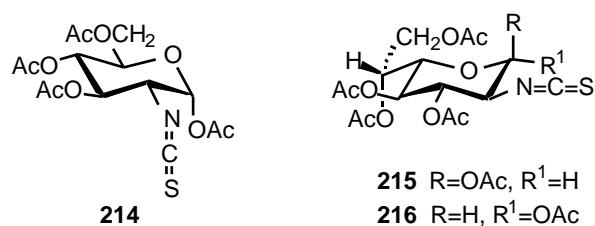
Esquema 35. Reactivos:  $i, R^2NCO$ .

Así mismo, se han descrito<sup>91</sup> glicosilureas (**213**) derivadas de **9**, preparadas por condensación de glicosilaminas (**212**) con isocianatos, que posteriormente se transforman en nitrosoureas.

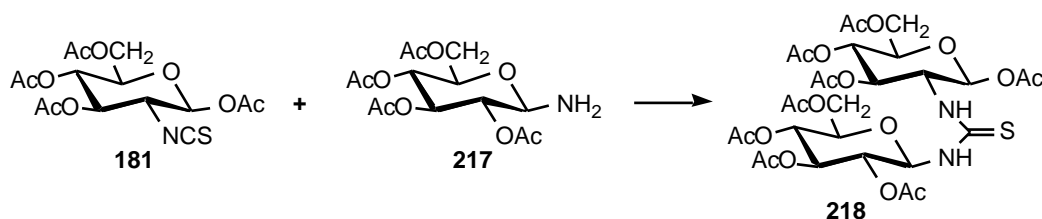


Esquema 36. Reactivos:  $i, R^1NCO$ .

La síntesis indirecta de tioureas que utiliza como materias primas per-*O*-acetil-aminoazúcares (por ejemplo **58** y **59**) o per-*O*-acetilisotiocianatos (por ejemplo **181**) ha sido ampliamente utilizada<sup>92</sup>. Así, no sólo se han preparado nuevas alquil y ariltioureas derivadas de **181**<sup>93,94</sup>, sino que nuestro grupo de investigación ha sintetizado los isotiocianatos **214-216**, que se han transformado en una amplia variedad de tioureas<sup>95-100</sup>.

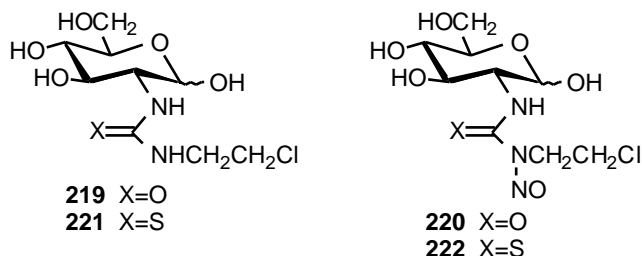


Cuando el grupo amino pertenece también a un derivado de azúcar se obtienen análogos de disacáridos<sup>75,99</sup>; por ejemplo, **218** a partir de **181** y **217** (Esquema 37).

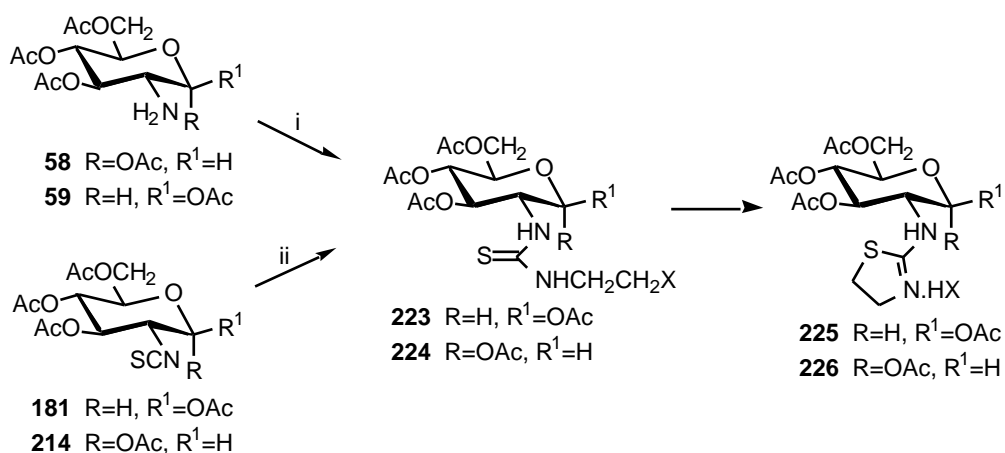


**Esquema 37**

Mientras que la síntesis de derivados de la 2-cloroetilurea **219**, utilizados en la preparación del potente antitumoral clorzotocina **220**<sup>101</sup>, no entraña ningún problema, todos los intentos de obtener su correspondiente tioanálogo (**221**) y preparar la tioclorozotocina (**222**) han resultado infructuosos, debido a la anómala reactividad de estas tioureas<sup>102</sup>.

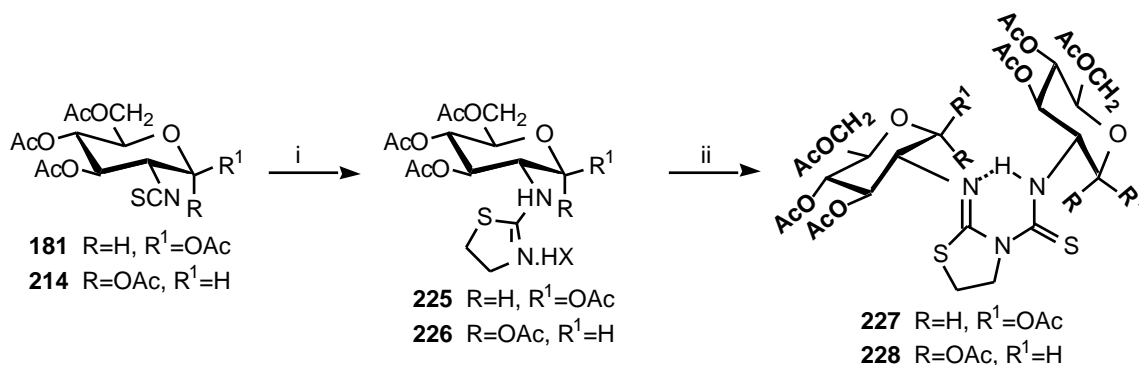


Así, la reacción de **58** y **59** con el 2-cloroetil o el 2-bromoetil isotiocianato produjo<sup>100</sup> las 2-aminotiazolinas **225** y **226**, formadas por ciclación intramolecular espontánea de las correspondientes tioureas **223** y **224**. Al mismo resultado se llegó cuando se hizo reaccionar los isotiocianatos **181** y **214** con una disolución etérea de 2-cloroetilamina.

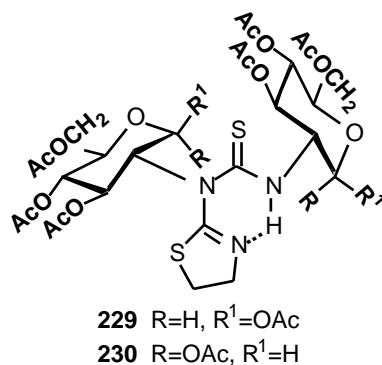


**Esquema 38.** *Reactivos:* i, XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCS; ii, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O.

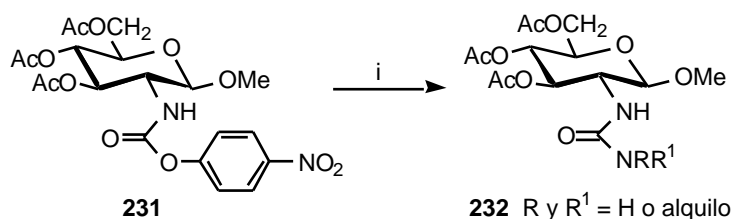
Por otro lado, cuando esta última reacción se realizó en piridina, para liberar la 2-haloetilamina de sus halohidratos correspondientes, se obtuvieron las tioureas complejas **227** y **228**, a las que inicialmente<sup>100</sup> se asignaron las estructuras **229** y **230**, pero que más tarde se corrigieron<sup>103</sup>. Obviamente estos nuevos compuestos se forman por ataque de una segunda molécula de los isotiocyanatos **181** o **214** a la base libre de **225** o **226**, generada por la piridina.



**Esquema 39.** *Reactivos:* i, XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.HX, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; ii, **181** o **214**, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

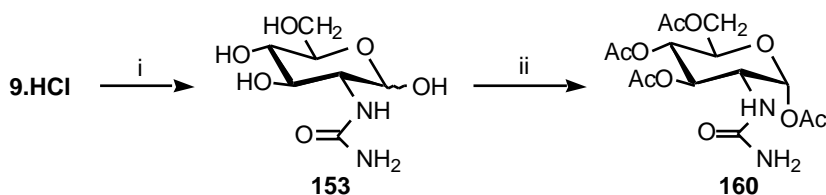


La síntesis de isocianatos y ureas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas no ha tenido un desarrollo tan extenso al experimentado por sus tioanálogos, en parte por el problema que supone usar en la síntesis de los isocianatos el peligrosísimo fosgeno. Sin embargo, recientemente se ha puesto a punto un nuevo método<sup>104</sup> que utiliza un 4-nitrofenilcarbamato de azúcar (**231**) como equivalente sintético del correspondiente isocianato y que se transformó en diversas ureas por reacción con aminas y ésteres de aminoácidos.



Esquema 40. Reactivos: i, HNRR<sup>1</sup>.

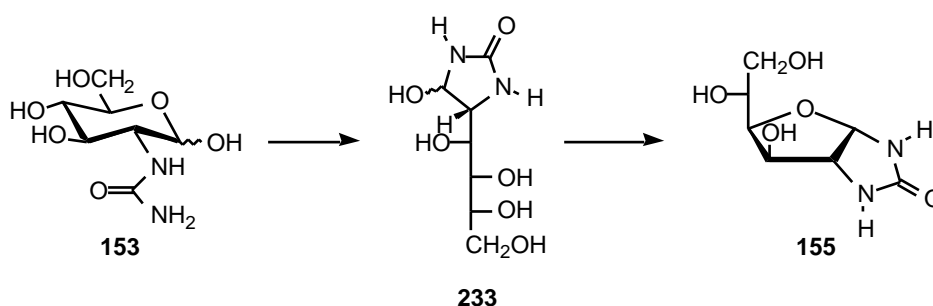
En 1979 un grupo de investigadores japoneses aislan<sup>105</sup> de un cultivo de *Streptomyces halstedii* una sustancia con propiedades antibióticas (antibiótico SF-1993), que identifican<sup>57</sup> como la 2-desoxi-2-ureido-D-glucopiranososa (**153**). Sintetizan este producto, que ya había sido preparado<sup>43</sup> con anterioridad, por reacción del clorhidrato de **9** con cianato potásico. Su acetilación condujo exclusivamente al anómero de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ureido-D-glucopiranososa (**160**).



Esquema 41. Reactivos: i, KNCO; ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

En 1987, otro grupo de japoneses aisla<sup>106</sup> el antibiótico CV-1, también de un cultivo de *Streptomyces*, isómero de **153**, al que asignan<sup>107</sup> la estructura 5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-ona (**233**). Demuestran que **233** se forma por ciclación espontánea de **153** en medio acuoso y pH neutro; sin embargo, es inestable en estas condiciones y se transforma posteriormente en el biciclo biológicamente inactivo **155**.



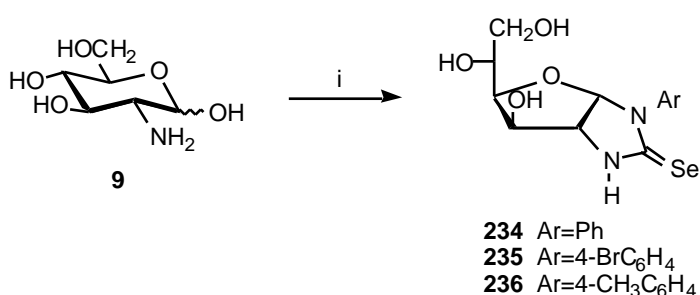


Esquema 42

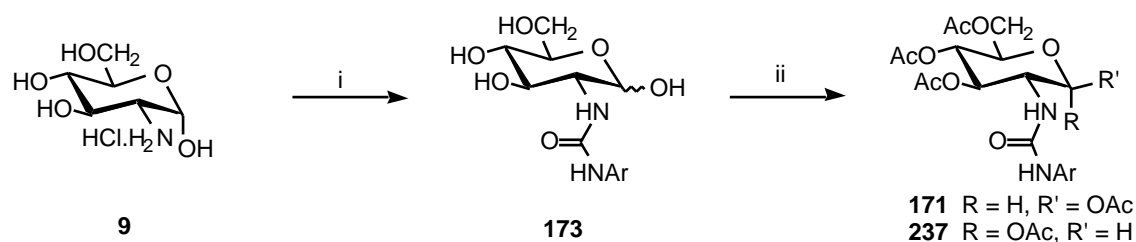
El interés del monociclo **233** reside en que su estructura es análoga a la propuesta por Scott<sup>81</sup> para **205**.

Más recientemente, Fernández-Bolaños y *col.*<sup>108</sup> han demostrado por difracción de rayos X que el producto de reacción entre **9** y fenil isotiocianato, obtenido por el método de Krüger y Rudy<sup>49</sup>, tiene la estructura monocíclica **205**.

Estos mismos autores<sup>109</sup> estudian la reacción de **9** con aril isoselenocianatos en medio ácido, aislando los productos **234-236** y demostrando<sup>110</sup>, de nuevo mediante difracción de rayos X, que poseen una estructura bicíclica furanósica.

Esquema 43. Reactivos: i, ArNCSe, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

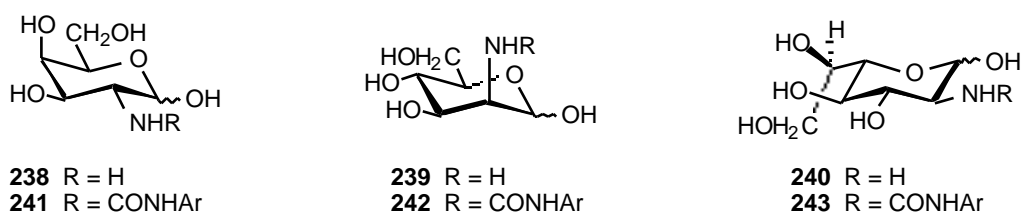
En trabajos recientes<sup>3,4,6</sup> realizados en nuestro laboratorio hemos demostrado que el primer producto formado en la reacción del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (**9**) con aril isocianatos en medio acuoso es el correspondiente 2-arilureido derivado **173**, que se aísla con alto rendimiento. Su acetilación conduce a una mezcla de anómeros (**171** y **237**) en la que predomina extensamente el anómero (**237**) (Esquema 44).



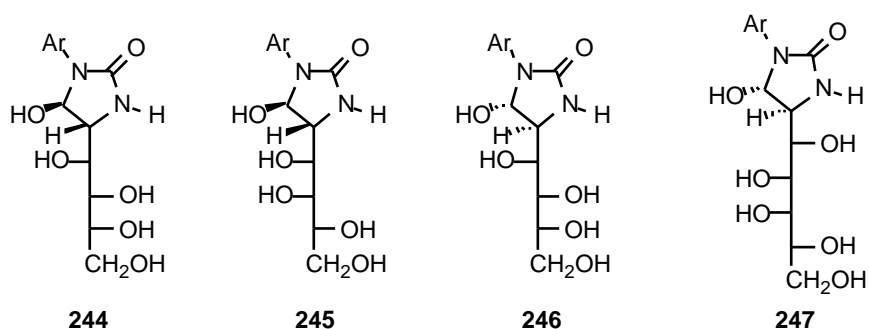
**Esquema 44.** *Reactivos:* i, ArNCO, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, dioxano; ii, Ac<sub>2</sub>O/C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

Esta ventajosa ruta sintética en dos pasos permite un rápido acceso a estos compuestos, que antes se preparaban por la ruta empleada por Morel<sup>45</sup> (Esquema 24).

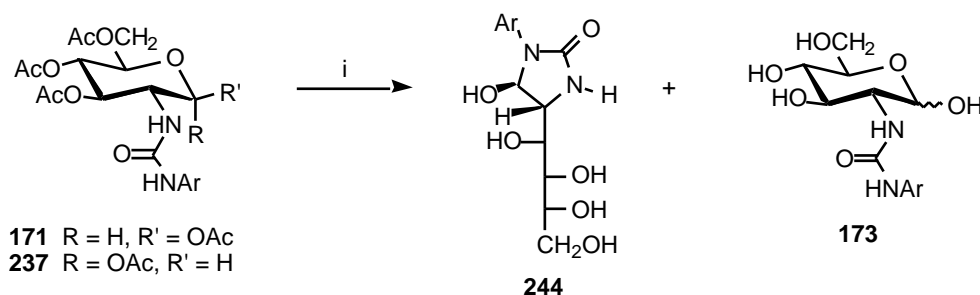
De forma análoga, se han preparado<sup>3,4,6</sup> ureas (**241-243**) derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-galactopiranososa (**238**), 2-amino-2-desoxi-D-manopiranososa (**239**) y 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**240**).



Las ureas **173** y **241-243** en disolución acuosa se transforman a pH > 7 (tanto más rápidamente cuanto más alto es el pH) en las imidazolidina-2-onas **244-247**, respectivamente.



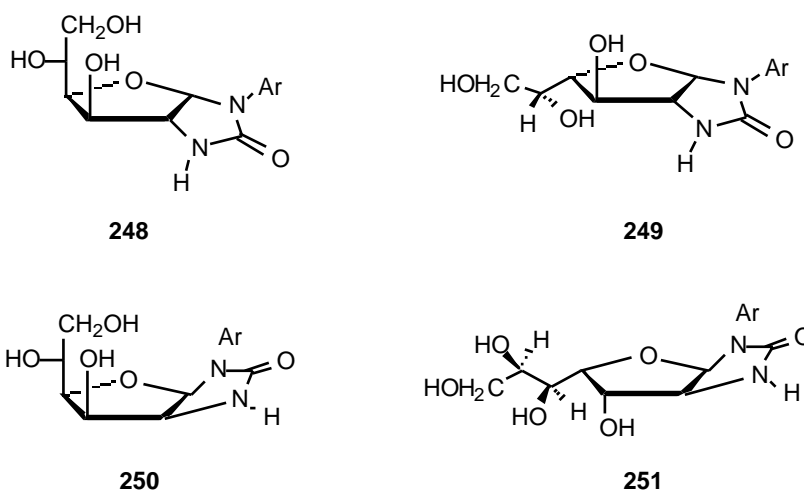
Cuando se lleva a cabo la desacetilación con amoníaco en metanol de los per-*O*-acetilureido derivados, **171** o **237** (Esquema 45) se obtienen estos mismos compuestos (**244**), a veces acompañados por pequeñas cantidades de la correspondiente urea (**173**).



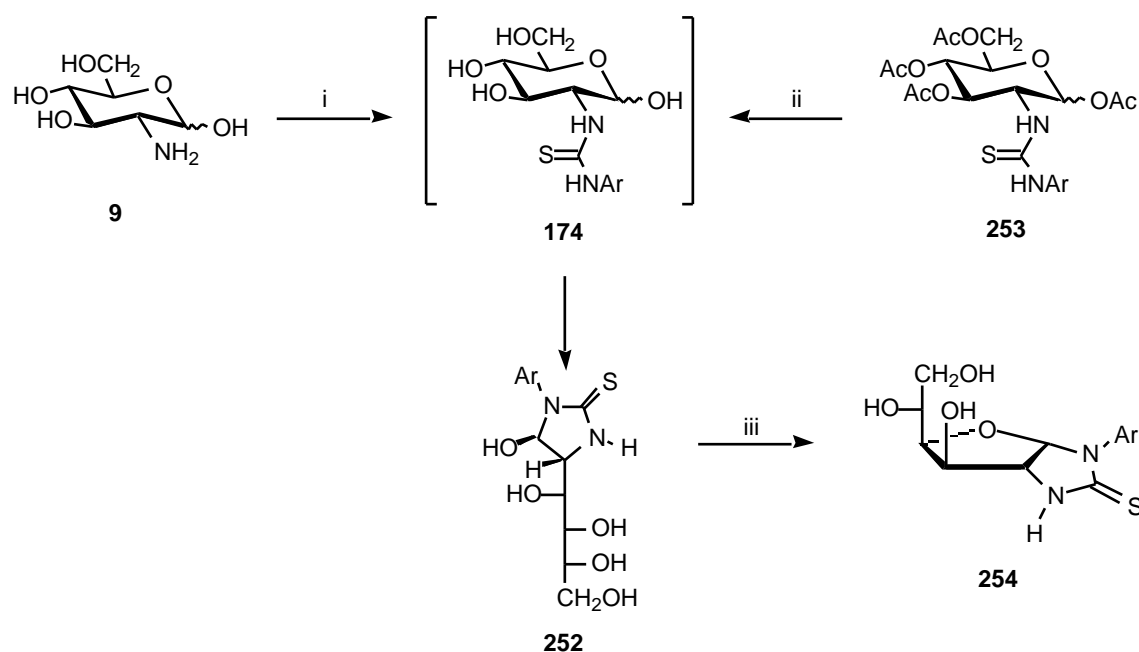
**Esquema 45.** *Reactivos:* i, NH<sub>3</sub>/MeOH.

Estos resultados demuestran que el procedimiento utilizado por Morel<sup>45</sup> (ver Esquema 24) para obtener ureido derivados no protegidos (**173**) no es válido; los productos descritos por él deben de tener la estructura **244**. En consecuencia, la única síntesis general para las ureas **173** y **241-243** es la mostrada en el Esquema 44.

El tratamiento con ácidos diluidos de las ureas **173** y **241-243** y de los monociclos **244-247** conduce con elevados rendimientos a las estructuras bicíclicas **248-251** respectivamente.



En cuanto a la reacción de 2-amino-2-desoxialdosas con isotiocyanatos, hemos comprobado<sup>5,6</sup> que cuando se utilizan acil isotiocyanatos se obtienen *N*-aciltioureas (**190**), tal como describen Krüger y Rudy<sup>76</sup> (ver Esquema 28), pero si se utilizan aril isotiocyanatos el primer producto aislable es una 1-aryl-5-hidroxi-4-(*D*-arabino-tetrahidroxibutil)imidazolidina-2-tiona (**252**) (Esquema 46), probablemente debido a la elevada reactividad de la tiourea **174** inicialmente formada, que cicla en las condiciones de reacción. La baja nucleofilia de las acil tioureas **190** debe ser la responsable de que estos compuestos puedan aislarse.



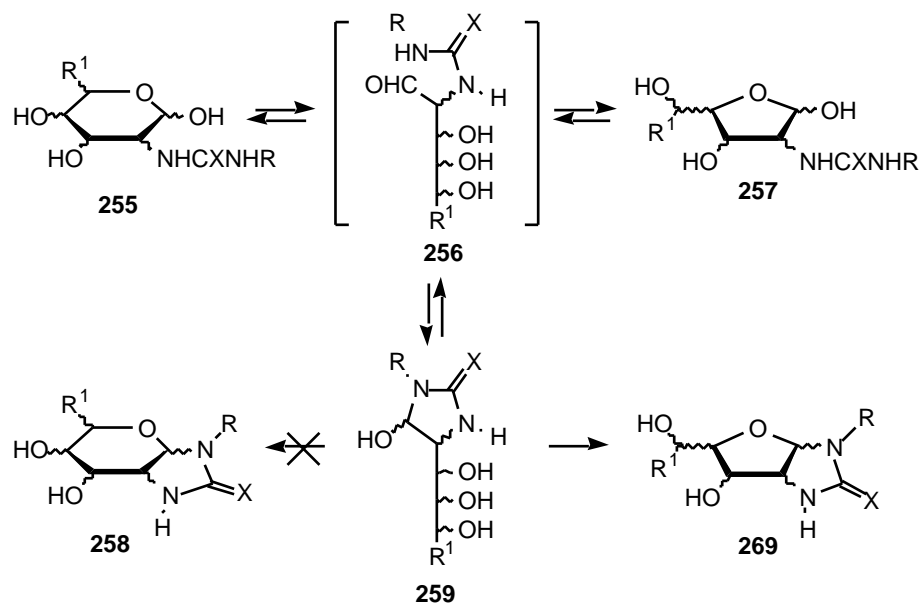
**Esquema 46.** *Reactivos:* i, ArNCS, H<sub>2</sub>O; ii, NH<sub>3</sub>/MeOH; iii, AcOH 30%.

La desacetilación de los per-*O*-acetiltioureido derivados **253** con amoníaco en metanol conduce también a las estructuras monocíclicas **252**, haciendo impracticable esta vía para la síntesis de las tioureas no protegidas **174**.

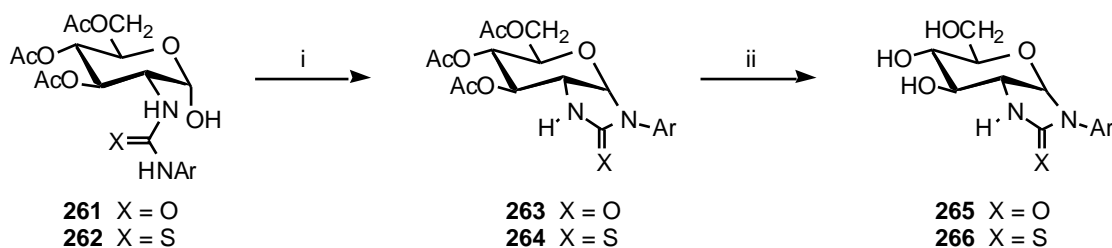
En consecuencia los compuestos **174** y **176**, preparados por Morel<sup>45</sup> y Geigy<sup>53a</sup>, los compuestos **177-179**, descritos por Krüger y Rudy<sup>49</sup>, y los compuestos **177** y **204**, aislados por García González y col.<sup>79</sup>, poseen en realidad la estructura **252** y no la **174**.

En presencia de ácidos las imidazolidina-2-tionas **252** se transforman en las glicofuranoimidazolidina-2-tionas **254** (Esquema 46).

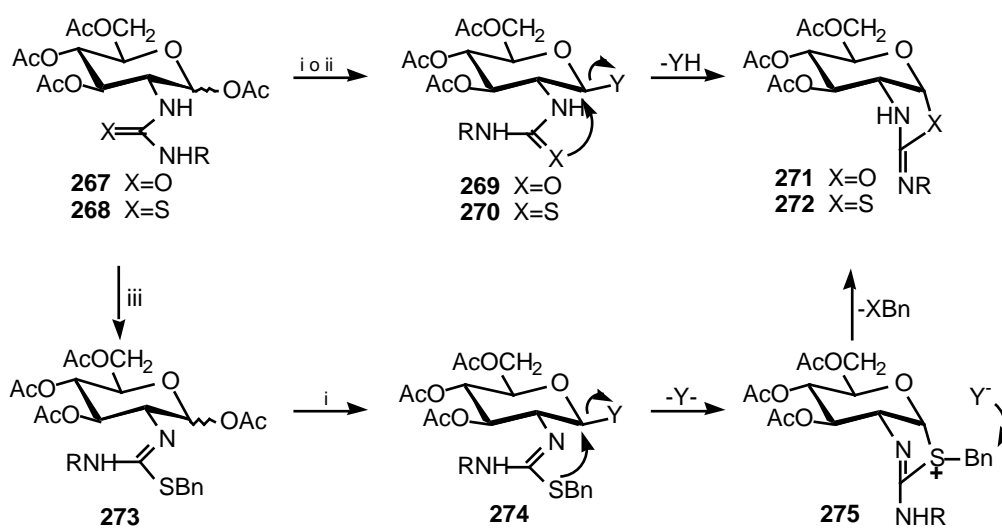
Estos resultados nos han permitido proponer<sup>3-6</sup> un mecanismo de formación de estos derivados heterocíclicos que se muestra en el Esquema 47.



El conocimiento de este mecanismo nos ha permitido diseñar una ruta de síntesis de glicopiranoimidazolidina-2-onas (**265**) y 2-tionas (**266**), que utiliza como materia de partida clave los ureido y tioureido derivados **261** y **262**, anoméricamente desprotegidos (Esquema 48).



También el conocimiento de este mecanismo explica por qué se forman glicopiranooxazolidinas (**271**) o tiazolidinas (**272**) en la ciclación de per-*O*-acetil ureido (**267**), tioureido (**268**) e isotioureido (**273**) derivados con tetracloruro de estaño o HBr/AcOH; en estos casos la reacción transcurre mediante un mecanismo S<sub>N</sub>i sobre el haluro de glicosilo formado (**269**, **270** o **274**) (Esquema 49).



**Esquema 49.** *Reactivos:* i, HBr, AcOH; ii, SnCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;  
 iii, BnCl, NaHCO<sub>3</sub>, MeOH, .

## **II. 2. Nuevas Investigaciones**

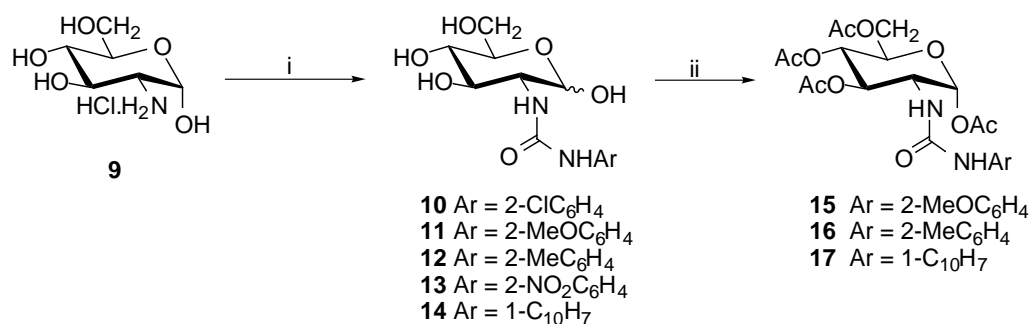




## 2.1. 1-Aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas procedentes de aril isocianatos monosustituidos en posición *orto*.

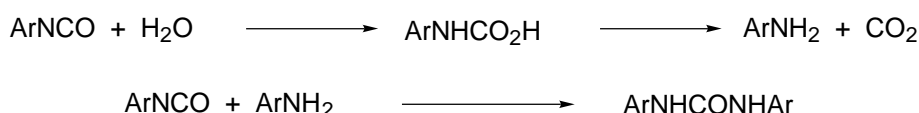
### 2.1.1. Reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosa con aril isocianatos.

La reacción directa de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa (**9**) con aril isocianatos monosustituidos en posición *orto*, procede rápidamente a temperatura ambiente en disolución acuosa de bicarbonato-dioxano, precipitando como productos insolubles las correspondientes 2-(3-arylureido)-2-desoxi-D-glucopiranosas **10-14** (Esquema 50).



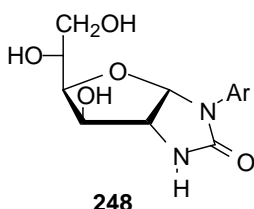
**Esquema 50.** *Reactivos:* i, ArNCO, NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O; ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

El procedimiento seguido ha consistido en disolver el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa (**9**) en agua y tratarlo con un equivalente de bicarbonato sódico, para liberar la base. Al cabo de unos quince minutos se añade, con agitación vigorosa, el aril isocianato y una pequeña cantidad de dioxano para aumentar la solubilidad del isocianato en el medio acuoso. En pocos minutos se separa un abundante sólido, de aspecto gelatinoso, que suele retener algo de disolvente. El producto se filtra y se lava con agua fría, para eliminar los restos de sales inorgánicas y de aminoazúcar sin reaccionar, y luego se lava con etanol-acetona, para eliminar los restos de *N,N'*-diarilurea que siempre se forma en pequeña proporción por hidrólisis del aril isocianato de partida (Esquema 51). Finalmente, se lava con éter etílico para secar el sólido filtrado. El producto crudo así obtenido es la correspondiente 2-(3-arylureido)-2-desoxi-D-glucopiranosa, a veces levemente impurificada por la *N,N'*-diarilurea, que puede utilizarse en síntesis posteriores sin necesidad de volver a purificarlo.



Esquema 51

La presencia de estas impurezas en los productos crudos puede detectarse fácilmente por espectroscopía de RMN. En algunos casos la recristalización no pudo eliminar totalmente estos contaminantes y, además, puede provocar su transformación en 1-aryl-4,5-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas (**248**). Por eso, en estos casos, el análisis elemental de las ureas no resultó totalmente satisfactorio.



La naftilurea **14** ya había sido preparada por Neuberg y Hirschberg<sup>38</sup> en 1910, quienes le asignaron correctamente la estructura de urea **135**, aunque todavía no era conocida la estructura cíclica hemiacetálica de los carbohidratos.

La estructura asignada a las arilureas **10-14** está de acuerdo con sus datos espectroscópicos de IR y <sup>13</sup>C-RMN. En sus espectros IR destacan las absorciones debidas a la vibración de tensión del grupo CO de urea a ~1630 cm<sup>-1</sup> y a la vibración de deformación del NH a ~1560 cm<sup>-1</sup>.

Sin embargo, sus espectros de <sup>13</sup>C-RMN son los que permiten determinar de forma inequívoca su estructura. Los espectros en DMSO-*d*<sub>6</sub> de algunos compuestos muestran dos conjuntos de señales de muy distinta intensidad, demostrando que se trata de una mezcla de dos productos (Tabla1). La parte del espectro correspondiente a los carbonos glicosídicos es análoga a la del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (**9**) en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Por tanto, se trata de una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de **10-14**, en la que predomina extensamente el anómero  $\alpha$ . Las asignaciones se realizaron por comparación con los datos publicados<sup>111,112</sup> para **9**, para algunos de sus derivados<sup>113</sup> en D<sub>2</sub>O, ya que en ambos disolventes **9** muestra espectros muy similares, y para otras ureas ya descritas<sup>3,4</sup>.

**Tabla 1.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **10-17**<sup>a</sup>.

Comp.	Anómero	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>10</b>	$\alpha$	91.2	54.6	71.3	71.3	72.2	61.2
	$\beta$	96.1	58.1	74.7	71.0	77.0	61.2
<b>11</b>	$\alpha$	91.4	54.6	71.0	71.4	72.2	61.3
<b>12</b>	$\alpha$	91.6	54.8	71.5	71.9	72.4	61.5
	$\beta$	96.6	58.4	75.0	71.2	76.9	62.3
<b>13</b>	$\alpha$	91.1	55.0	71.3	71.1	72.3	61.2
<b>14</b>	$\alpha$	91.4	54.7	71.3	71.7	72.4	61.3
	$\beta$	96.4	58.5	74.9	71.1	76.9	61.3
<b>15</b>	$\alpha$	91.1	51.3	70.9	67.6	69.5	61.6
<b>16</b>	$\alpha$	91.0	51.4	70.7	67.4	69.6	61.5
<b>17</b>	$\alpha$	90.9	51.6	70.6	67.4	69.6	61.5

<sup>a</sup> A 50.33 MHz en DMSO- $d_6$ .

### 2.1.2. Per-O-acetil-2-(3-arilureido)-2-desoxialdosas.

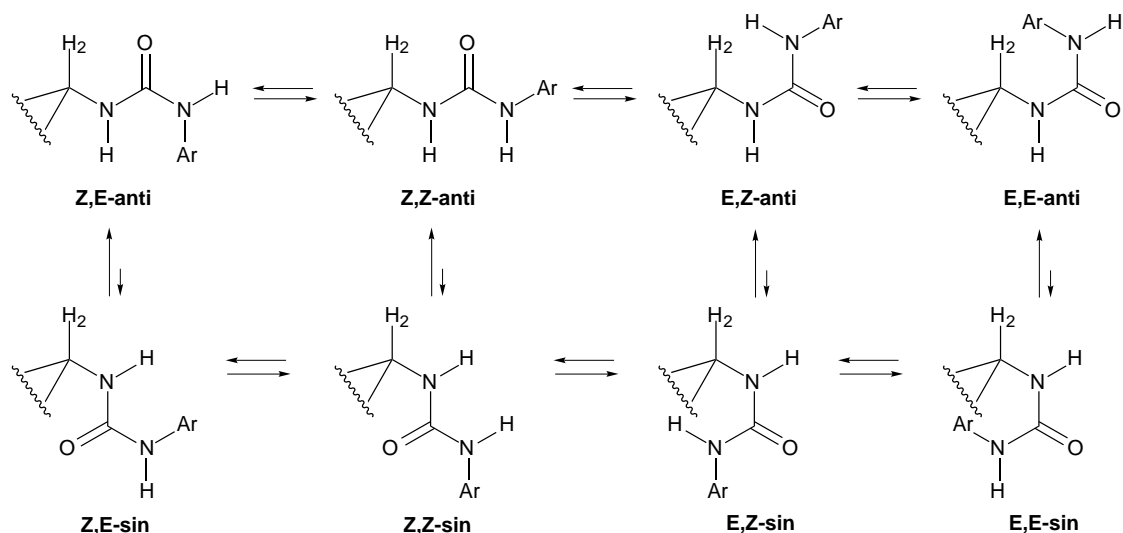
La estructura glicopiránica de las ureas **10-14** se confirmó al transformar algunas de ellas en sus correspondientes per-*O*-acetilderivados, que se obtuvieron con elevados rendimientos (80-90%) como mezclas de anómeros. Por cristalización fraccionada se separaron los anómeros mayoritarios  $\alpha$  **15-17**.

La estructura asignada a las ureas **15-17** está apoyada por sus análisis elementales, datos polarimétricos y espectroscópicos. En los espectros IR se observan las absorciones correspondientes a la vibración de tensión (3400-3300  $\text{cm}^{-1}$ ) y a la vibración de deformación ( $\sim 1550 \text{ cm}^{-1}$ ) características de la agrupación NH, así como la vibración de tensión del carbonilo de urea ( $\sim 1690 \text{ cm}^{-1}$ ), distintas de los carbonilos de éster ( $\sim 1750 \text{ cm}^{-1}$ ). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN presentan características similares a los de otras ureas previamente descritas<sup>3,4,6</sup>.

Las grandes constantes de acoplamiento  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  y  $J_{4,5}$  (9.5-9.7 Hz) están en consonancia con una estructura piranósica con configuración D-*gluco* en conformación  $^4C_1$ . La anomería se asignó en función del valor de  $J_{1,2}$ , que presentó un valor pequeño ( $\sim 3.6$  Hz) para **15-17**, indicando que la disposición relativa entre los protones H-1 y H-2 era *gauche*.

También los valores de  $[\alpha]_D$  están completamente de acuerdo con las configuraciones anoméricas de estos compuestos, es decir, valores absolutos altos para los anómeros  $\alpha$ , **15-17**.

El desplazamiento químico del protón H-2, similar al del correspondiente protón del isómero *Z* en formamidas de azúcares<sup>114</sup>, y las grandes constantes de acoplamiento observadas  $J_{2,NH}$  ( $\sim 9$  Hz) indican una disposición *anti* para estos protones en la conformación más estable en disolución que presentan las ureas (Figura 2).



**Figura 2.** Disposiciones relativas de la agrupación arilureido y del anillo piranósico.

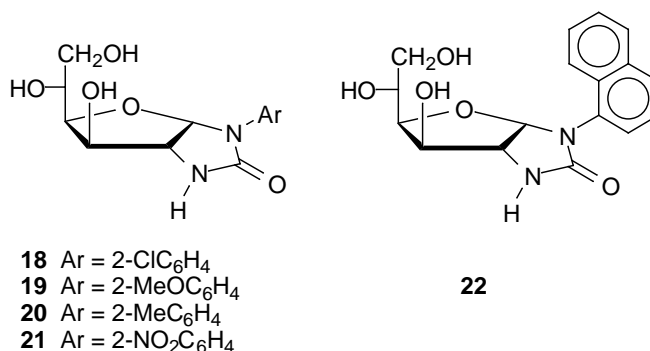
En una disposición *sin* el grupo  $ArNHCO$  causaría interacciones 1,3-diaxiales e induciría, al igual que las conformaciones *E,Z-anti* y *E,E-anti*, variaciones muy marcadas<sup>115</sup> en los desplazamientos químicos de H-2. Por tanto, el único conformero observado (RMN) en disolución debe de ser el *Z,Z-anti*, pues presenta menos impedimentos estéricos que el *Z,E-anti*<sup>115</sup>.

Los espectros de  $^{13}C$ -RMN también están de acuerdo con la estructura asignada, presentando valores para los desplazamientos químicos en total concordancia con los mostrados por ureas<sup>3,4,6</sup> y tioureas<sup>5,95-100</sup> análogas ya descritas (Tabla 1). El desplazamiento de C-1 ( $\sim 91$  ppm) es el esperado para un anómero  $\alpha$ ; los anómeros  $\beta$  presentarían valores más altos ( $\sim 93$  ppm).<sup>3</sup>

### 2.1.3. Síntesis de 1-aryl-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-onas monosustituidas en posición orto.

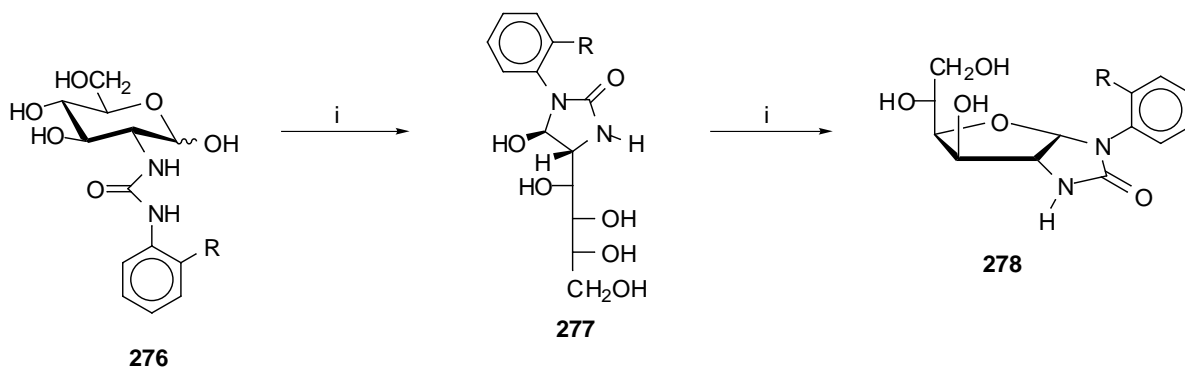
El tratamiento de las 2-(3-arylureido)-2-desoxi-D-glucopiranosas **10-14** con ácido acético diluido y caliente produjo, con buenos rendimientos, las correspondientes 1-aryl-(1,2-dide-

soxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas **18-22**.



El procedimiento seguido ha consistido en calentar una suspensión de la urea correspondiente en ácido acético al 30% durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo se filtran posibles impurezas sólidas y la disolución obtenida se deja enfriar o se concentra, cristalizando las imidazolidina-2-onas bicíclicas.

La formación de **18-22** debe transcurrir a través de las estructuras monocíclicas **277**, como se representa en el mecanismo indicado en el Esquema 52 y que se ha demostrado<sup>3,4,6</sup> que opera en reacciones similares.

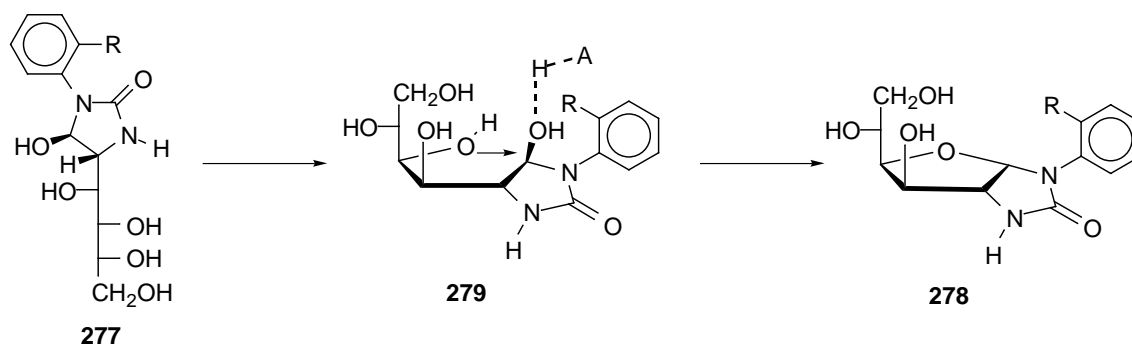


**Esquema 52.** Reactivos: i, AcOH 30%, 80 °C.

El cierre del anillo en estas condiciones ácidas tan suaves (ácido acético al 30%), está de acuerdo con un desplazamiento intramolecular del grupo hidroxilo heterocíclico asociado por puente de hidrógeno al catalizador<sup>5</sup>. (Esquema 53).

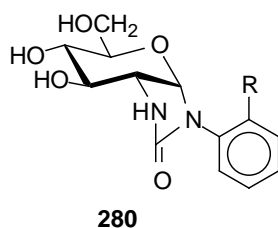
La disposición relativa *trans* entre este hidroxilo y la cadena polihidroxílica facilita que la fusión de los dos anillos de cinco miembros siempre sea *cis*. Por otro lado, la ciclación 5-*exotetragonal*<sup>116</sup> que conduce a compuestos furanósicos está entrópicamente favorecida sobre

una ciclación 6-*exotetragonal*<sup>116</sup> que conduciría a compuestos piranósicos, lo que explica la exclusiva formación de estructuras furanósicas como **278** y no de las piranósicas isómeras **280**.



Esquema 53

Las estructuras asignadas **18-22** están de acuerdo con sus análisis elementales, datos físicos y espectroscópicos. Así, los espectros de IR muestran la absorción característica de la agrupación de urea a 1700-1650  $\text{cm}^{-1}$  y, al igual que en otros compuestos de este tipo<sup>3,4</sup>, no se observa la banda de NH a  $\sim 1550 \text{ cm}^{-1}$  que siempre está presente en las 2-(3-arilureido)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas progenitoras **10-14**. Por otra parte, el pequeño valor de la constante de acoplamiento  $J_{2,3}$  ( $\sim 0 \text{ Hz}$ ) es incompatible<sup>3,4</sup> con una estructura piranósica, demostrando la naturaleza furanósica de **18-22** en la que H-2 y H-3 mantienen entre sí una orientación *trans*. Una orientación *cis* debería presentar valores intermedios para  $J_{2,3}$  (5-7 Hz), como ocurre entre H-1 y H-2. Por tanto, los valores de  $J_{1,2}$  (6-7.5 Hz) demuestran que la fusión de ambos anillos es *cis*.



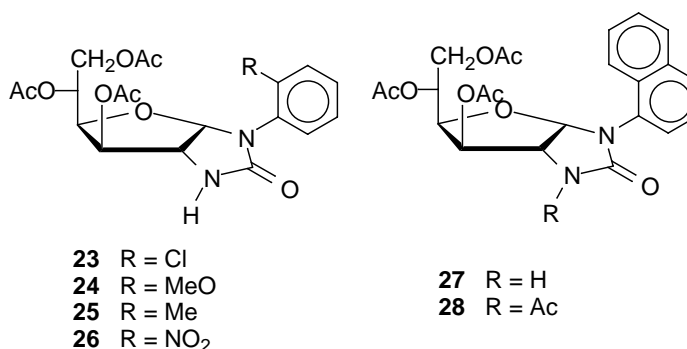
Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de estos compuestos muestran que la señal de C-4 está más desapantallada que la de C-5, lo que de nuevo indica que el anillo de azúcar es furanósico (Tabla 2).

**Tabla 2.**  $^1\text{H}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **18-22** (DMSO- $d_6$ , a 200 MHz)

Comp.	H-1	OH-3	OH-5	OH-6	H-2,3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>18</b>	5.79d	5.25d	4.78d	4.51d	4.06m	3.86dd	3.76m	3.56m	3.37m
<b>19</b>	5.76d	5.20d	4.76d	4.48t	4.03-3.97m	3.75m	3.75m	3.51m	3.33m
<b>20</b>	5.76d	5.22d	4.75d	4.50m	4.04m	3.84dd	3.75m	3.57m	3.38m
<b>21</b>	6.08d	5.36d	4.84d	4.58t	4.11m	3.91dd	3.84m	3.65m	3.47m
<b>22</b>	5.82d	5.26d	4.79d	4.52t	4.20d, 4.13m	4.00d	3.76m	3.55m	3.42m

#### 2.1.4. Acetil derivados de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas.

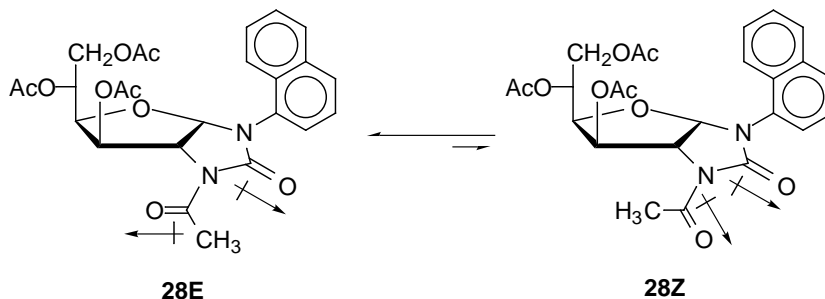
Los biciclos **18-22** se caracterizaron preparando sus acetilderivados **23-27** por tratamiento con anhídrido acético y piridina a una temperatura de  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ . En estas condiciones sólo se produce la *O*-acetilación. Sin embargo, el tratamiento con anhídrido acético y cloruro de zinc anhídrido produjo además la *N*-acetilación, conduciendo al derivado **28**.



Los datos espectroscópicos de estos derivados acetilados fueron similares a los ya discutidos para los productos de partida **18-22**. Los espectros de IR de **23-27** muestran a  $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$  la señal del NH, que está ausente en el espectro de **28**.

Los resultados que se deducen de los espectros de RMN son coincidentes con los de **18-22** (Tablas 3, 4 y 5). No obstante, debemos destacar el desplazamiento inusual de la señal del grupo metilo del NAc ( $\sim 2.6\text{ ppm}$ ) de **28**, causado por su proximidad al enlace C=O del heterociclo en la conformación más estable del grupo acetamido (**28E**), colocándose el grupo metilo en la zona de desapantallamiento del enlace  $\pi$  del grupo carbonilo. La conformación **28Z** se encuentra desestabilizada por la repulsión dipolo-dipolo de los enlaces C=O<sup>117-119</sup> (Figura 3).

La comparación de los  $[\alpha]_D$  de **27** y **28** pone de manifiesto que la presencia del grupo *N*-acetilo provoca un descenso muy acusado del poder rotatorio, ( $\sim 63^\circ$ )



**Figura 3**

**Tabla 3.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **18-28**<sup>a</sup>.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>18</b> <sup>b</sup>	90.3	61.8	74.6	79.2	68.5	64.1
<b>19</b> <sup>b</sup>	89.9	61.5	74.8	78.9	68.7	64.2
<b>20</b> <sup>b</sup>	91.3	61.7	74.6	79.0	68.5	64.0
<b>21</b> <sup>b</sup>	90.3	62.0	74.3	79.6	68.6	64.2
<b>22</b> <sup>b</sup>	91.5	61.8	74.5	79.1	68.4	64.0
<b>23</b> <sup>c</sup>	91.0	60.4	75.6	75.4	67.2	63.0
<b>24</b> <sup>c</sup>	90.7	60.2	75.7	75.3	67.2	63.2
<b>25</b> <sup>c</sup>	91.9	60.3	75.3	75.3	67.2	62.8
<b>26</b> <sup>c</sup>	91.5	60.7	76.2	75.4	67.5	63.2
<b>27</b> <sup>c</sup>	92.0	60.6	75.6	75.6	67.3	63.0
<b>28</b> <sup>c</sup>	87.8	62.3	73.4	75.6	66.8	62.3

<sup>a</sup> A 50.33 MHz. <sup>b</sup> En DMSO- $d_6$ . <sup>c</sup> En  $\text{CDCl}_3$ .

La estructura de **26**, dilucidada inequívocamente por difracción de rayos X de monocristal, se muestra en la Figura 4 con la numeración cristalográfica. Puede observarse que el único atropisómero encontrado en estado sólido es el *P* o aS. Las coordenadas atómicas de esta estructura han sido depositadas en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge.

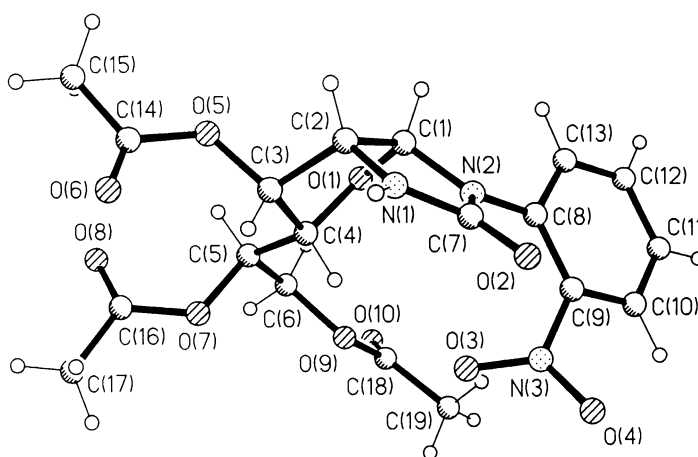


**Tabla 4.**  $^1\text{H-RMN}$ : Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **23-28** (en  $\text{CDCl}_3$ ).

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>23<sup>a</sup></b>	5.95d	4.26dd	5.33d	4.54m	5.21m	4.54m	4.08dd	6.86d
<b>24<sup>a</sup></b>	5.99d	4.19dd	5.30d	4.44dd	5.20m	4.50dd	4.05dd	6.85d
<b>25<sup>a</sup></b>	5.83d	4.19d	5.32d	4.53dd	5.19m	4.58dd	4.08dd	6.96s
<b>26<sup>a</sup></b>	6.02d	4.34dd	5.34d	4.56dd	5.27m	4.53dd	4.18dd	6.65s
<b>27<sup>b</sup></b>	5.89d	4.29dd	5.37d	4.64dd	5.20m	4.59dd	4.09dd	6.75d
<b>28<sup>b</sup></b>	5.95d	4.84d	5.83d	4.49dd	5.19m	4.56dd	4.06dd	

<sup>a</sup> A 400 MHz. <sup>b</sup> A 200 MHz.**Tabla 5.**  $^1\text{H-RMN}$ : Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **23-28** (en  $\text{CDCl}_3$ )

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6''}$	$J_{2,\text{NH}}$
<b>23<sup>a</sup></b>	6.3	0	2.7	-	-	4.8	12.4	1.7
<b>24<sup>a</sup></b>	6.4	0	2.7	9.4	2.3	5.2	12.3	1.9
<b>25<sup>a</sup></b>	6.3	0	2.5	9.4	1.7	4.4	12.3	0
<b>26<sup>a</sup></b>	6.3	0	2.8	9.4	2.5	5.0	12.4	1.8
<b>27<sup>b</sup></b>	6.3	0	2.8	9.8	2.3	4.5	12.4	1.8
<b>28<sup>b</sup></b>	6.5	0	2.9	9.6	2.2	4.0	12.3	-

<sup>a</sup> A 400 MHz. <sup>b</sup> A 200 MHz.**Figura 4.** Estructura de **26** determinada por análisis de difracción de rayos X.

La Tabla 6 muestra los ángulos de torsión más representativos para la estructura de **26** en estado sólido. El anillo de imidazolidina está sólo ligeramente plegado y se presenta próximo a una conformación "sobre", el átomo C(1) está a 0,102 Å fuera del plano C(2)-N(1)-C(7)-N(2) [máxima desviación del plano medio para C(1) y C(2) = 0,003 Å]. Esta geometría está de acuerdo con el valor de los parámetros de plegamiento  $q_2 = 0,061$  Å y  $\Phi_2 = 102,4^\circ$ , calculados según Cremer y Pople,<sup>120</sup> ya que valores de  $\Phi_2 = 108 \pm n36^\circ$  corresponden a conformaciones "sobre", mientras que valores de  $\Phi_2 = 90 \pm n36^\circ$  corresponden a conformaciones "semisilla".

**Tabla 6.** Angulos de torsión representativos para la estructura en estado sólido de **26**.

Angulo de torsión	Grados
C(8)-C(9)-N(3)-O(3)	40.1
C(8)-C(9)-N(3)-O(4)	-143.8
C(1)-N(2)-C(7)-O(2)	-174.4
C(8)-N(2)-C(7)-O(2)	2.5
C(13)-C(8)-N(2)-C(7)	-135.7
C(2)-C(1)-N(2)-C(7)	-6.7
N(2)-C(1)-C(2)-N(1)	5.7
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	6.1

El anillo de furanosa está más plegado. Los parámetros de plegamiento ( $q_2 = 0,389$  Å y  $\Phi_2 = 151,2^\circ$ ) corresponden a una conformación intermedia entre las conformaciones "semisilla" y "sobre", aunque más próxima a esta última, con C(4) y O(1) desviados 0,462 y 0,145 Å por encima y por debajo del plano C(1)-C(2)-C(3), respectivamente.

También se han encontrado dos enlaces intermoleculares por puente de hidrógeno, en los que están implicados diferentes átomos aceptores (Tabla 7).

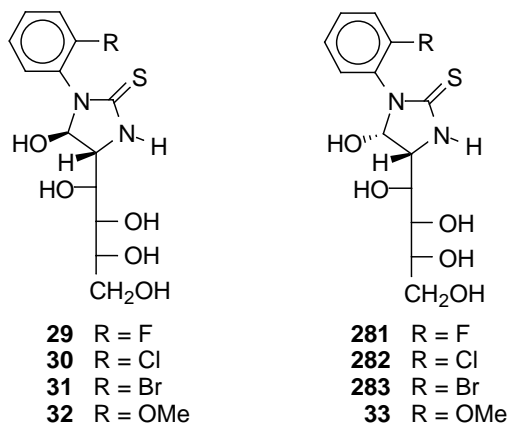
**Tabla 7.** Enlaces intermoleculares por puente de hidrógeno de **26**.

Enlace A...H-D	Posición del átomo D	A...D(Å)	A...H-D(°)
O(4)...H(1B)-N(1)	-0.5+x, 2.5-y, 2-z	3.191(5)	152.3(1)
O(2)...H(1B)-N(1)	-0.5+x, 2.5-y, 2-z	3.151(5)	124.8(1)

## 2.2. 1-Aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tionas procedentes de aril isotiocianatos monosustituidos en posición *orto*.

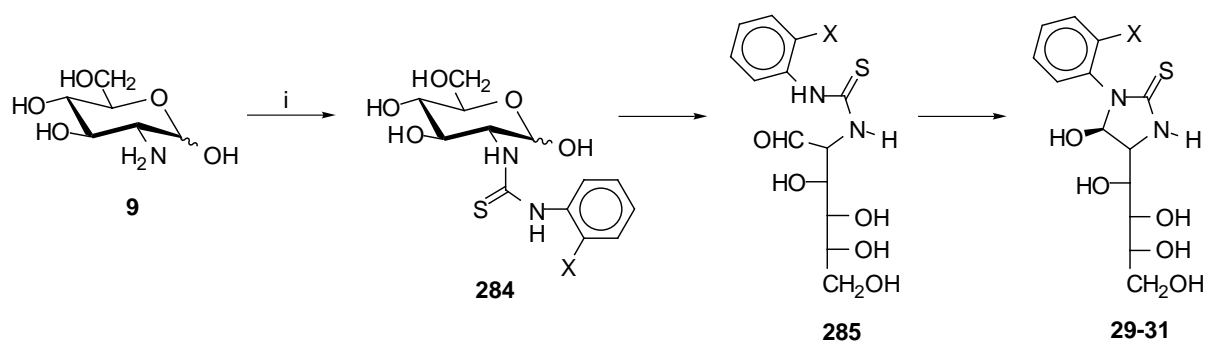
### 2.2.1. Reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosa con aril isotiocianatos monosustituidos en posición *orto*.

La reacción de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa (**9**) con 2-fluoro, 2-cloro y 2-bromofenil isotiocianatos en medio acuoso-alcohólico a  $\sim 45^\circ\text{C}$  durante 30 minutos produjo con altos rendimientos, las correspondientes 1-(2-halofenil)-5-hidroxi-4-(D-*arabino*-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tionas (**29-31**), con configuración *R* en el carbono que porta el grupo hidroxilo del heterociclo, que se insolubilizaron espontáneamente en el medio de reacción al enfriar, y no los isómeros *S* **281-283**. En cambio, la reacción análoga con el 2-metoxifenil isotiocianato no condujo al isómero *R* (**32**) sino al *S* (**33**).



Tal y como hemos demostrado<sup>5</sup> para casos similares, la reacción debe de transcurrir con la formación inicial de los correspondientes tioureidos (**284**) que, en las condiciones de reacción, no se aislan y ciclan rápidamente a las imidazolidina-2-tionas **29-31** a través del intermedio acíclico **285** (Esquema 54).

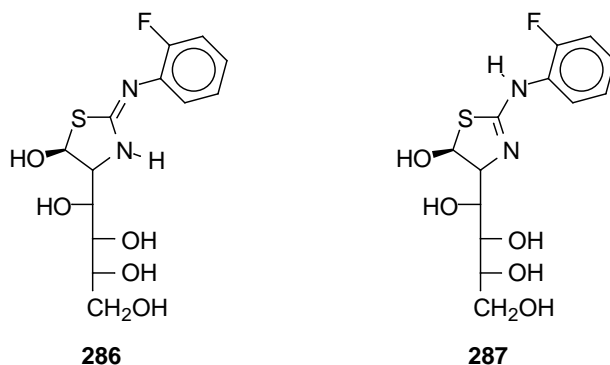
La estructura monocíclica asignada a **29-31** y **33** está soportada por su análisis elemental, datos espectroscópicos, preparación del derivado per-*O*-acetilado (ver apartado 2.2.2) y antecedentes<sup>5,6</sup> sobre este tipo de reacciones.



**Esquema 54.** *Reactivos:* i, 2- $\text{XC}_6\text{H}_5\text{NCS}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH,  $\text{NaHCO}_3$ , 45 °C.

El espectro de IR no aporta ningún dato significativo; en cambio, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN sí, aunque su interpretación completa es difícil. Se observan claramente las señales del protón del NH, que es la que aparece a campo más bajo (~8.6 ppm), de los protones aromáticos, de H-1 (~5.20 ppm), y de los protones hidroxílicos, que aparecen bien diferenciados como dobletes, a excepción del OH terminal en C-5 que se presenta como triplete. El número de resonancias de protones de OH está de acuerdo con las estructuras monocíclicas **29-31** y **33** y no con una estructura bicíclica glucofuránica. El resto de los protones dan lugar a un multiplete complejo que no pudo interpretarse. Las señales del NH y de los grupos OH se identificaron inequívocamente al observar su desaparición al añadir  $\text{D}_2\text{O}$ .

Por otro lado, el desplazamiento químico de C-1 (~86 ppm) está muy próximo al que mostraría el C-1 de una 2-desoxi-2-tioureido-D-glucopiranosa y, por tanto, esa señal no tiene valor diagnóstico definitivo para asignar una estructura monocíclica; sin embargo, los desplazamientos químicos casi idénticos de C-3, C-4 y C-5 están de acuerdo con la presencia de una cadena polihidroxílica acíclica<sup>111</sup> (Tabla 8). La señal del C=S a 180.9 ppm descarta estructuras isómeras derivadas de la 2-imino-tiazolidina **286** o de la 2-aminotiazolina **287**.

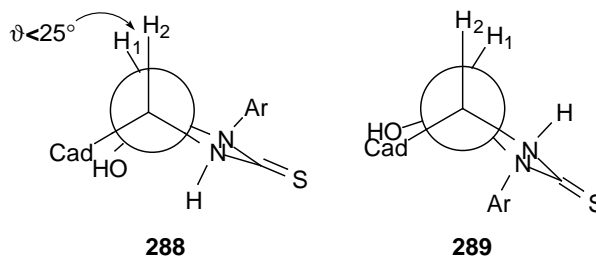


**Tabla 8.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **29-31** y **33-41**.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>29</b> <sup>a,c</sup>	87.3	65.7	71.4	70.4	69.4	63.5	-
<b>30</b> <sup>a,c</sup>	86.1	65.6	71.2	70.2	69.6	63.5	-
<b>31</b> <sup>b,c</sup>	85.9	65.5	71.1	70.0	69.7	63.5	-
<b>33</b> <sup>b,c</sup>	86.3	65.3	71.3	70.2	69.6	63.7	-
<b>34</b> <sup>a,d</sup>	86.8	61.5	68.9	68.7	68.4	61.1	-
<b>35</b> <sup>a,d</sup>	84.7	60.9	68.4	68.1	67.7	61.0	-
<b>36</b> <sup>b,d</sup>	84.2	60.4	68.4	68.1	67.3	61.1	-
<b>37</b> <sup>b,d</sup>	86.3	61.4	69.2	68.8	68.4	61.3	-
<b>38</b> <sup>b,d</sup>	82.4	57.2	68.2	68.0	67.4	60.8	-
<b>39</b> <sup>a,d,e</sup>	86.0	60.8	69.4	68.3	67.9	60.9	-
<b>39</b> <sup>a,d,f</sup>	89.4	61.5	69.0	68.3	68.1	61.2	-
<b>40</b> <sup>b,d,e</sup>	86.0	62.1	69.3	67.9	67.4	67.3	62.2
<b>40</b> <sup>b,d,f</sup>	90.6	60.9	69.0	67.7	67.5	67.3	61.9
<b>41</b> <sup>b,d</sup>	82.7	61.3	68.3	68.6	68.3	61.7	-

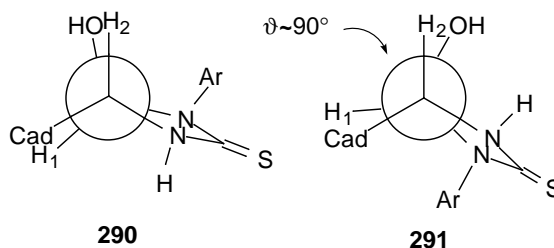
<sup>a</sup> A 50.33 MHz. <sup>b</sup> A 100 MHz. <sup>c</sup> En DMSO- $d_6$ . <sup>d</sup> En  $\text{CDCl}_3$ . <sup>e</sup> Rotámero mayoritario. <sup>f</sup> Rotámero minoritario.

La configuración en C-1 se pudo asignar a partir del valor de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$ . La magnitud de los valores observados para las constantes de acoplamiento pueden racionalizarse fácilmente, no sólo en función de la estereoquímica relativa de los protones H-1 y H-2, sino también de la conformación adoptada por el anillo heterocíclico. Así, para una disposición relativa *cis* de estos protones las dos conformaciones posibles son **288** y **289**, existiendo poca diferencia entre ambas. En los dos casos el ángulo diedro entre ambos protones es pequeño<sup>121</sup> ( $\theta < 25^\circ$ ), correspondiéndole<sup>122</sup> una constante de acoplamiento relativamente grande.

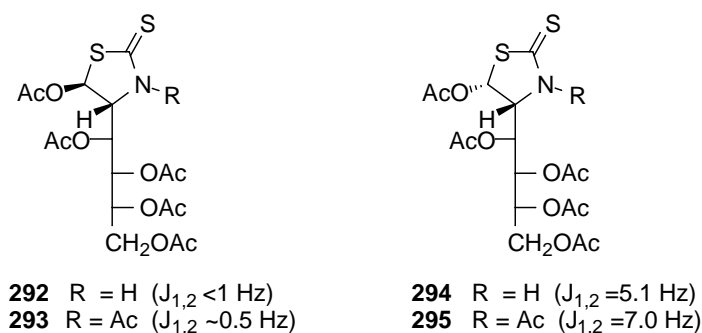


Si la estereoquímica relativa entre los protones es *trans*, también son posibles dos conformaciones: **290** y **291**.

Pero ahora, la conformación **291** es mucho más estable que la **290** ya que los grupos voluminosos se encuentran más alejados. El ángulo diedro  $\theta$  que separa a los protones H-1 y H-2 en esta conformación está próximo a  $90^\circ$ , correspondiéndole<sup>121</sup> una constante de acoplamiento próxima a 0 Hz.



Por lo tanto, la ausencia de constante de acoplamiento entre los protones unidos a C-1 y C-2 ( $J_{1,2} \sim 0$  Hz) estaría de acuerdo con una disposición relativa *trans* entre estos protones, mientras que una disposición relativa *cis* conduciría a un valor alto de la constante de acoplamiento ( $J_{1,2} \sim 5-6$  Hz), como se ha descrito<sup>123</sup> para estructuras monocíclicas similares, tales como **292-295**, u otras imidazolidina-2-onas o 2-tionas monocíclicas<sup>3-5</sup>.

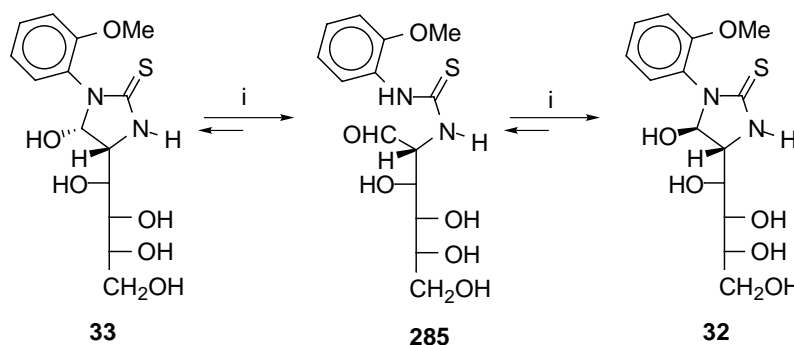


En nuestro caso, al registrar los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de **29-31** intercambiados con  $\text{D}_2\text{O}$  se observa que la señal a  $\sim 5.20$  ppm se simplifica mostrando una pequeña constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (0-2.5 Hz). Esto significa que los protones H-1 y H-2 mantienen entre si una estereoquímica *trans* y, por tanto, la configuración absoluta de C-1 es *R*.

Sin embargo, la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  medida para el compuesto **33** fué de 7.4 Hz. Este alto valor de  $J_{1,2}$  revela una disposición *cis*, demostrando que la configuración en C-1 es *S*.

Hasta donde conocemos, **33** es la primera 1-aryl-5-hidroxi-4-(polihidroxi-alkil)imidazolidina-2-tiona aislada pura que muestra una disposición estereoquímica *cis*.

No obstante, este isómero es menos estable que el *trans*, lo que se puso de manifiesto al observar por espectroscopía de RMN de protones que, a temperatura ambiente en disolución de DMSO- $d_6$ , **33** se epimeriza a **32**. Esta transformación debe ocurrir a través del intermedio acíclico **285** (Esquema 55).



Esquema 55. Reactivos: i, DMSO- $d_6$ , 23 °C.

El seguimiento de la epimerización a lo largo del tiempo (Fig. 5) ha permitido realizar un estudio cinético de la transformación de **33** en **32**.

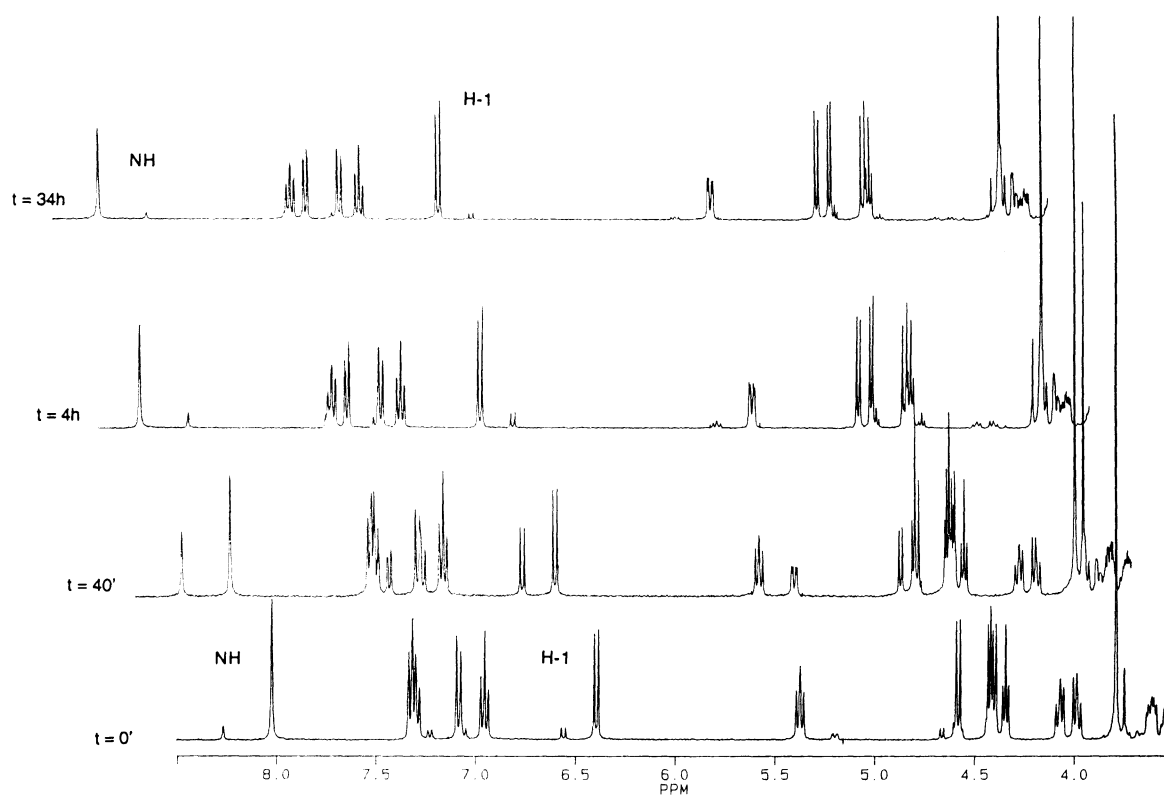
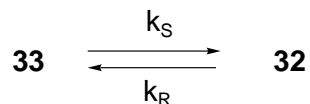


Figura 5. Interconversión del compuesto **33** en su epímero **32**.

Como no se han detectado intermedios podemos considerar dicha isomerización como un proceso reversible de primer orden:



Las constantes de velocidad  $k_S$  y  $k_R$  se determinaron utilizando las ecuaciones 1 y 2; donde  $a$  es la concentración inicial de **33**,  $x_e$  y  $(a-x_e)$  son las concentraciones en el equilibrio de **32** y **33**, respectivamente, y  $x$  es la concentración de **32** al tiempo  $t$ .

$$\ln[x_e/(x_e-x)] = (k_S + k_R)t \quad (1)$$

$$K_e = k_S/k_R = x_e/(a-x_e) \quad (2)$$

La aplicación de estas ecuaciones a los datos recopilados en la tabla 9, a la temperatura de 23° C, condujo a los siguientes valores:

$$k_S + k_R = 0.0127 \quad (r > 0.99)$$

$$K_e = k_S/k_R = 9.85$$

de los cuales se deduce que:

$$k_S = 1.92 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ y } k_R = 1.95 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

**Tabla 9.** Variación en el tiempo de las proporciones relativas de los isómeros **32** y **33** ( $^1\text{H-RMN}$ ).

t (min)	<b>33</b> (%)	<b>32</b> (%)
0	100.0	0.0
5	89.0	11.0
20	84.1	15.9
40	71.6	28.4
120	28.9	71.1
240	9.2	90.8
2040	10.8	89.2

La relativa facilidad de la epimerización de los isómeros *cis* y la mayor estabilidad de los derivados *trans* explican por qué estos últimos isómeros se aíslan preferentemente.

En los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  de **29-31** puede detectarse la presencia de los isómeros



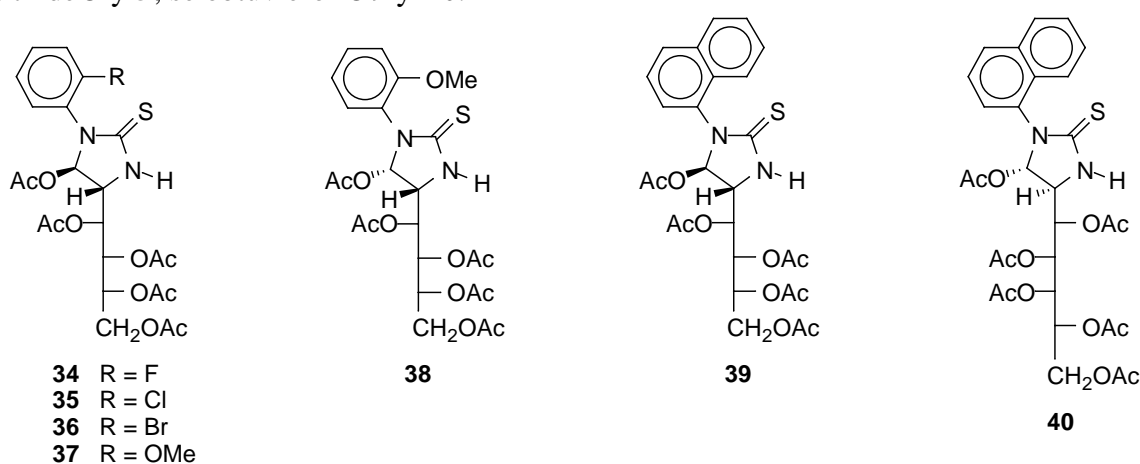
*cis* **281-283** en muy baja concentración. Así, por ejemplo, en el caso de **29** se observó la señal del NH del isómero *cis* a 8.39 ppm. De la integración de la intensidad de las señales se dedujo que se encontraban en proporción ~1:12, lo que corresponde a un predominio de ~ 95% del isómero *trans*.

### 2.2.2. Acetilderivados de 1-aril-5-hidroxi-4-(polihidroxialquil)imidazolidina-2-tionas.

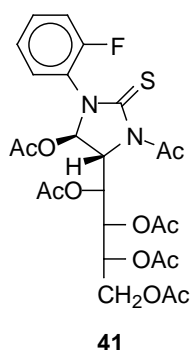
Para evitar ambigüedades en la asignación estructural, debido a la incompleta interpretación de los espectros de RMN, decidimos caracterizar las imidazolidina-2-tionas monocíclicas obtenidas preparando sus per-*O*-acetil derivados en condiciones en las que se preserva su organización estructural original.

La acetilación de los compuestos monocíclicos se llevó a cabo tratándolos con una mezcla de anhídrido acético y piridina a una temperatura inferior a -15° C durante 24 horas. De esta forma se acetilan todos los grupos hidroxilo sin que lo haga el NH heterocíclico y, lo que es aún mejor, conservando íntegra su estructura y su estereoquímica. Así, a partir de **29-31** y **33** se obtuvieron los per-*O*-acetil derivados **34-36** y **38** con elevados rendimientos.

También se obtuvo el compuesto **37**, epímero de **38** en C-1, dejando estar una disolución de **33** en DMSO a temperatura ambiente durante 30 horas, para que se pudiera convertir en **32**, y tratando posteriormente esta disolución con anhídrido acético y piridina. Además, a partir de **3** y **5**, se obtuvieron **39** y **40**.



Cuando la acetilación se realiza calentando (~ 80° C) se puede acetilar también el NH heterocíclico; así, a partir de **29** se obtuvo **41**.



Las estructuras asignadas a **34-41** están sustentadas por sus análisis elementales y datos espectroscópicos. Los espectros de IR muestran la absorción de la vibración de tensión de la agrupación NH a  $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$ , indicando la ausencia de *N*-acetilación. En cambio, en el espectro de IR de **41** no se observó la absorción del NH y sí la de amida a  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN confirmaron plenamente la estructura monocíclica de **34-40**. Así, los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN mostraron que la señal del NH era la que aparecía a campo más bajo ( $\sim 7.5\text{-}8.5\text{ ppm}$ ). Después de los protones aromáticos ( $> 7.0\text{ ppm}$ ) el protón H-1 es el más desapantallado ( $\sim 6.5\text{ ppm}$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10.**  $^1\text{H}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **34-41** (en  $\text{CDCl}_3$ ).

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	H-7'	NH
<b>34</b> <sup>a</sup>	6.45s	4.02d	5.52dd	5.38dd	5.11m	4.28dd	4.16dd	-	-	7.72s
<b>35</b> <sup>b</sup>	6.63s	4.14d	5.63dd	5.45dd	5.11m	4.30dd	4.18dd	-	-	8.70s
<b>36</b> <sup>a</sup>	6.58s	3.88d	5.63d	5.34d	5.03m	4.22m	4.22m	-	-	8.45s
<b>37</b> <sup>a</sup>	6.53s	3.92d	5.59dd	5.41dd	5.10m	4.26dd	4.17dd	-	-	6.81s
<b>38</b> <sup>a</sup>	6.93d	4.22m	5.65dd	5.10dd	4.88m	4.22m	4.22m	-	-	7.65s
<b>39</b> <sup>b,c</sup>	6.42d	4.06d	5.63dd	5.34dd	5.09m	4.26dd	4.16dd	-	-	8.04s
<b>39</b> <sup>b,d</sup>	6.62d	4.08m	5.55dd	5.43dd	5.17m	-	4.14dd	-	-	7.29s
<b>40</b> <sup>a,c</sup>	6.49s	3.87d	5.48dd	5.29-5.24m	5.40m	5.29-5.34m	-	4.28dd	3.79dd	8.09s
<b>40</b> <sup>a,d</sup>	6.63d	3.98d	5.43dd	5.21dd	5.40m	5.29-5.34m	-	4.27dd	3.85dd	7.10s
<b>41</b> <sup>a</sup>	6.38s	4.96d	5.60dd	5.41dd	5.33m	4.31dd	4.17dd	-	-	-

<sup>a</sup> A 400 MHz. <sup>b</sup> A 200 MHz. <sup>c</sup> Rotámero mayoritario. <sup>d</sup> Rotámero minoritario.

El grupo *N*-acetilo de **41** induce un acusado desplazamiento a campo bajo de la señal de H-2 ( $\Delta\delta \sim 0.94\text{ ppm}$ ) cuando se compara con **34**. También la señal del metilo del grupo acetamido presenta un desapantallamiento ( $\Delta\delta \sim 0.7\text{ ppm}$ ), análogo al mostrado por **28** (ver aparta-

do 2.1.4.) y generado por las mismas causas. El grupo *N*-acetilo ejerce un marcado efecto en los valores de  $[\alpha]_D$ ; por ello el valor de  $[\alpha]_D$  de **34** es superior al de **41** en 46°.

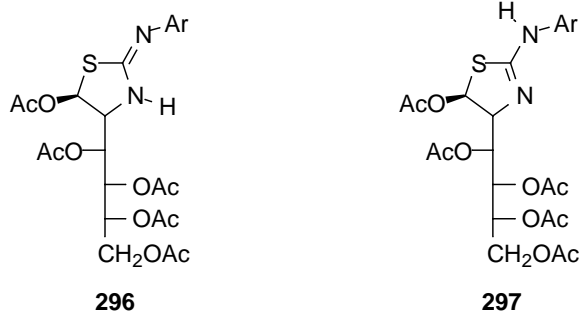
La medición de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  ha permitido determinar la estereoquímica absoluta en C-1 (Tabla 11). El valor de  $J_{1,2} \sim 0$  Hz para **34-37**, **39** y **40** demuestra que H-1 y H-2 mantienen una disposición relativa *trans* entre sí, por lo que la configuración del carbono que porta el grupo acetoxilo del heterociclo es *R*. En cambio, para **38**  $J_{1,2} = 6,7$  Hz, lo que indica una disposición *cis* para H-1 y H-2 y, por tanto, una estereoquímica *S* para C-1. Estas configuraciones están en total concordancia con las asignadas a los productos de partida **3**, **5** y **29-33**. Así mismo, se confirma que en las condiciones en que se lleva a cabo la acetilación se retienen la estructura y estereoquímica iniciales.

**Tabla 11.**  $^1\text{H}$ -RMN: Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **34-41** (en  $\text{CDCl}_3$ )

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{6,7}$	$J_{6,7'}$	$J_{7,7'}$	$J_{2,\text{NH}}$
<b>34<sup>a</sup></b>	0	5.3	3.5	7.8	2.9	4.4	12.6	-	-	-	0
<b>35<sup>b</sup></b>	0	8.9	2.3	8.4	3.1	4.6	12.5	-	-	-	0
<b>36<sup>a</sup></b>	0	9.1	0	8.8	-	-	-	-	-	-	0
<b>37<sup>a</sup></b>	0	5.5	2.9	8.2	2.7	4.5	12.5	-	-	-	0
<b>38<sup>a</sup></b>	6.7	10.2	1.0	9.2	-	-	-	-	-	-	0
<b>39<sup>b,c</sup></b>	0	7.4	3.2	7.9	2.9	4.2	12.6	-	-	-	0
<b>39<sup>b,d</sup></b>	0	4.4	2.9	8.4	-	4.1	12.7	-	-	-	0
<b>40<sup>a,c</sup></b>	0	8.8	1.2	-	-	-	-	2.6	7.5	11.8	0
<b>40<sup>a,d</sup></b>	0.9	2.7	3.4	9.9	-	-	-	3.3	7.5	11.8	0
<b>41<sup>a</sup></b>	0	7.3	3.4	7.7	2.7	5.1	12.4	-	-	-	0

<sup>a</sup> A 400 MHz. <sup>b</sup> A 200 MHz. <sup>c</sup> Rotámero mayoritario. <sup>d</sup> Rotámero minoritario.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 8) muestran una señal a  $\sim 181$  ppm, asignable al carbono tiocarbonílico, que descarta estructuras isoméricas derivadas del núcleo de 2-imino-tiazolidina o 2-aminotiazolina como **296** y **297**.

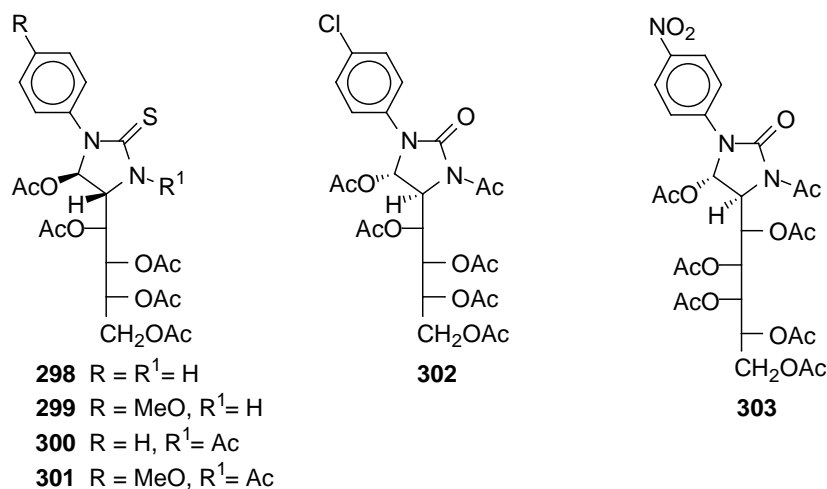


El desplazamiento químico que muestra C-1 (83-91 ppm), análogo al que presenta en los monociclos no acetilados **3**, **5** y **29-33**, es algo menor que el mostrado por las imidazolidina-2-tionas bicíclicas (93-97 ppm)<sup>5</sup>; sin embargo, esta diferencia tan pequeña impide que este desplazamiento químico permita asignar una estructura monocíclica a los aductos aminoazúcar–isotiocianato. Por otro lado, los desplazamientos químicos casi idénticos de los carbonos de la cadena poliacetoxílica están de acuerdo con que en todos los casos ésta sea acíclica<sup>11</sup>. Cuando se compara **41** con **34**, se observa que el grupo *N*-acetilo induce desplazamientos a campos altos, de ~ 4 ppm, de las señales de C-1 y del carbono del C=S.

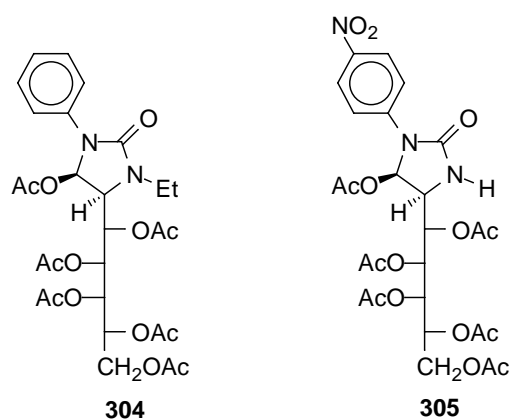
### 2.2.3. Análisis conformacional de las 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas y de sus oxoanálogos.

A partir de las constantes de acoplamiento hemos realizado un estudio conformacional en disolución de las imidazolidina-2-tionas monocíclicas per-*O*-acetiladas **34-41** y lo hemos comparado con compuestos análogos ya descritos por nosotros<sup>2,3</sup> (**298-303**), derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, de la 2-amino-2-desoxi-D-manosa y de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranosas; todos ellos exhiben una disposición relativa *trans* dentro del anillo heterocíclico.

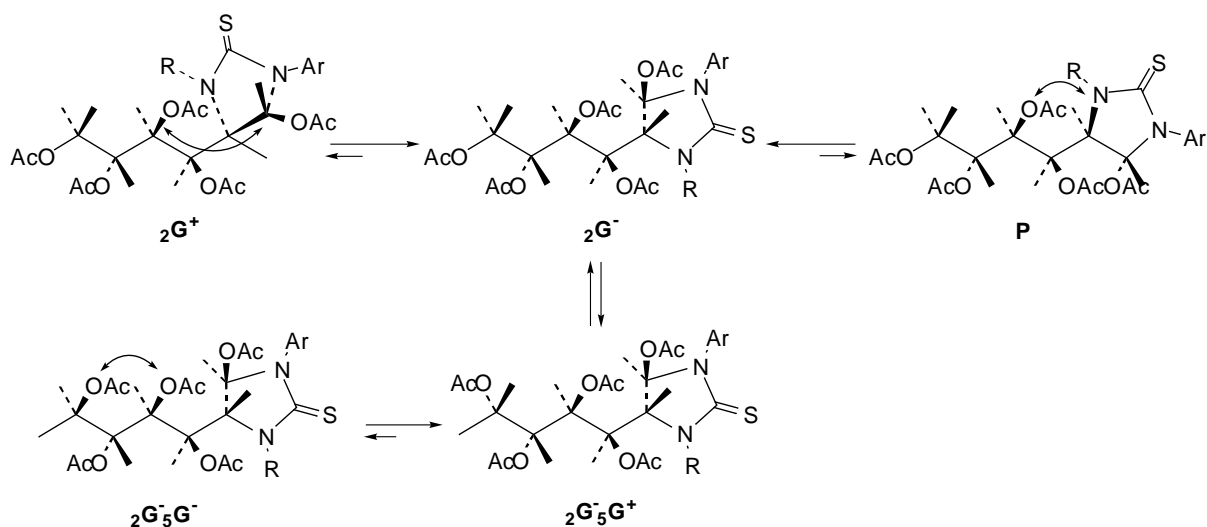
Asimismo, hemos considerado los compuestos **304** y **305**, únicos ejemplos descritos junto con los preparados en esta Tesis Doctoral, que presentan una estereoquímica relativa *cis* entre los sustituyentes del heterociclo.



En el Esquema 56 se representan las posibles conformaciones que pueden mostrar los compuestos **34-37** y **39**. En la conformación  $P^{124}$ , es decir, aquella que presenta una disposición en zig-zag de la cadena incluyendo a los carbonos del heterociclo, aparece una interacción desestabilizante 1,3-diaxial entre el enlace C2-N y el acetato en C-4. Esta interacción puede eliminarse mediante un giro de  $120^\circ$  alrededor del enlace C2-C3. En la nueva conformación  ${}_2G^-$  los hidrógenos H-2 y H-3, así como H-4 y H-5 quedan en una disposición antiperiplana, lo que se refleja en constantes de acoplamiento relativamente grandes ( $J_{2,3}$  y  $J_{4,5} \geq 6$  Hz), mientras que la disposición *gauche* entre H-3 y H-4 conduce a un valor pequeño de  $J_{3,4}$  ( $\sim 3$  Hz).



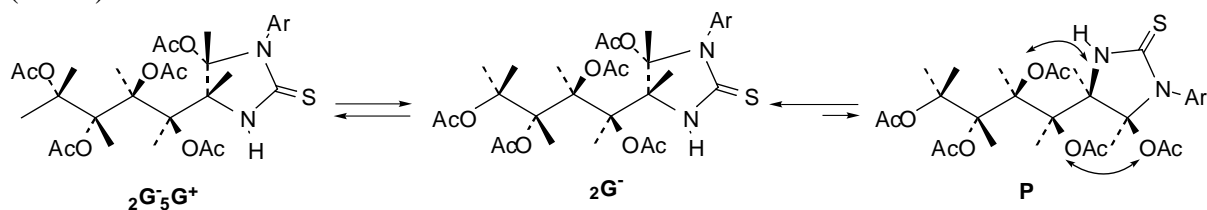
El giro alrededor de C2-C3 en sentido contrario conduce a la conformación  ${}_2G^+$ , también muy impedida por una interacción 1,3-diaxial entre el acetato en C-4 y el heterociclo.



Esquema 56

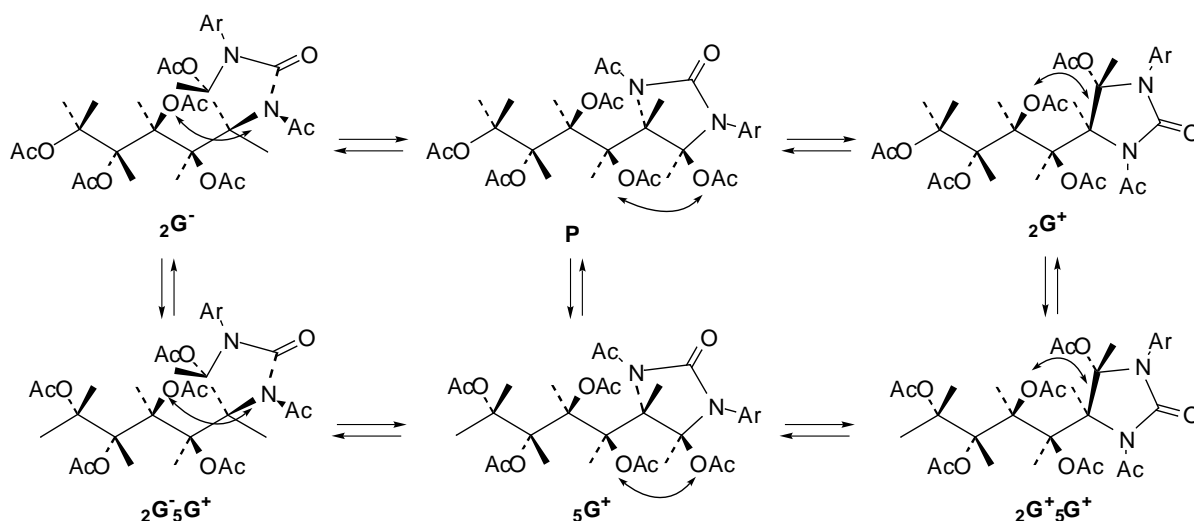
Diversas variaciones estructurales pueden alterar estos equilibrios; así, se observa para **34-36** que el predominio de la conformación  ${}_2G^-$  se intensifica al aumentar el volumen del halógeno ( $J_{2,3}$  5.2, 8.9 y 9.1 Hz, respectivamente), pero disminuye en ausencia de sustituyentes en *orto* en el anillo aromático, como ocurre con los monociclos descritos **298** y **299** ( $J_{2,3}$  3.4 Hz). La presencia de grupos *N*-acetilo en el heterociclo, como en **41**, **300** y **301**, vuelve a favorecer a la conformación  ${}_2G^-$  ( $J_{2,3}$  6.1 Hz).

Los valores medios de  $J_{5,6'}$  (~ 5 Hz) deben corresponder a un valor promedio entre los esperados para la conformación  ${}_2G^-$  (H-5 y H-6' en *anti*,  $J_{5,6'}$  ~ 8 Hz) y la conformación  ${}_2G^-_5G^+$  (H-5 y H-6' en *gauche*,  $J_{5,6'}$  ~ 2.5 Hz). La otra conformación posible  ${}_2G^-_5G^-$  presentaría una interacción 1,3-diaxial entre los acetatos en C-5 y C-6. Además, se ha demostrado<sup>125</sup> que una disposición *gauche* entre acetatos vecinos es más estable que una disposición *anti*, lo que no es más que una manifestación del "efecto *gauche* atractivo"<sup>126,127</sup>. El isómero *cis* **38**, presenta una interacción 1,3-diaxial adicional entre los acetatos en C-1 y C-3 en la conformación *P* (Esquema 57). El equilibrio favorece aún más la conformación  ${}_2G^-$  y por ello el valor de  $J_{2,3}$  (10 Hz) aumenta.



Esquema 57

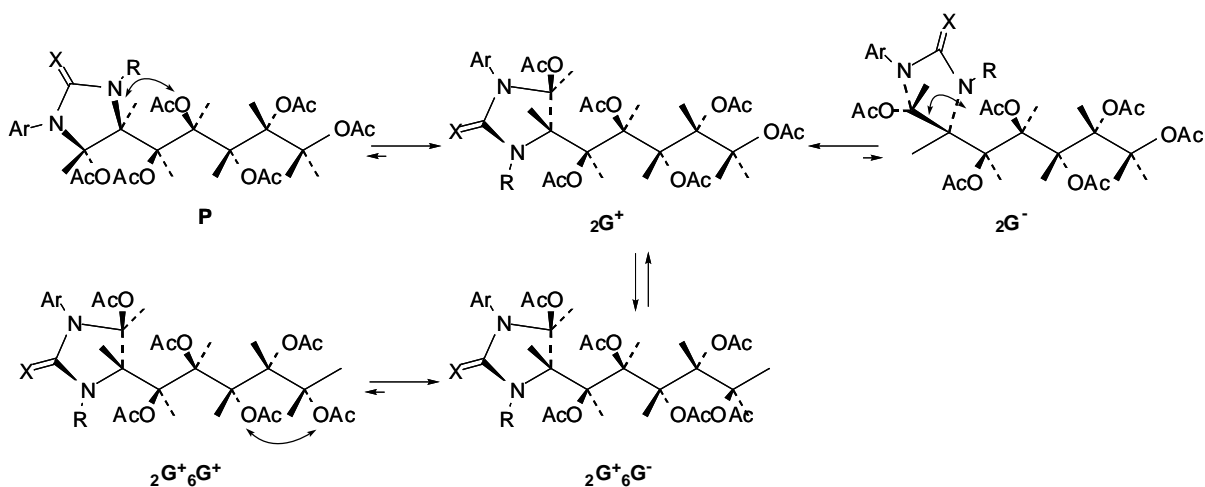
El cambio de configuración en C-2 que presenta **302** en comparación con su tioanálogo **38** provoca un complejo equilibrio conformacional, como indican las constantes de acoplamiento (Esquema 58). Las tres conformaciones,  ${}_2G^-$ ,  $P$  y  ${}_2G^+$ , presentan interacciones 1,3-diaxiales sin que predomine ninguna de ellas. Esto explica que el valor promediado de  $J_{2,3}$  sea pequeño (1 Hz).



Esquema 58

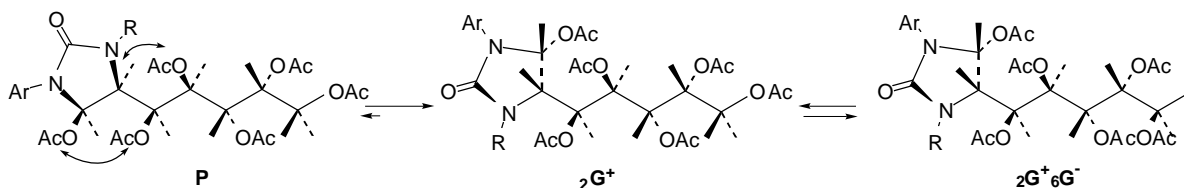
También el acetoxilo terminal muestra movilidad conformacional participando en el equilibrio las conformaciones que poseen el componente  ${}_5G^+$ . En la otra opción,  ${}_5G^-$ , aparecerían interacciones 1,3-diaxiales entre los acetatos en C-4 y C-6.

La conformación  ${}_2G^+$  es la predominante para los compuestos **40**, **305** y **302** con esteoquímica relativa *trans* en el heterociclo. En esta conformación se eliminan las interacciones 1,3-diaxiales que presentarían las conformaciones  $P$  y  ${}_2G^-$ . Su abundancia se manifiesta en el elevado valor de  $J_{2,3}$ ,  $J_{4,5}$  y  $J_{6,7}$  ( $\sim 7$  Hz) que refleja el predominio en el equilibrio conformacional de una relación antiperiplana para H-2 y H-3, H-4 y H-5 y H-6 y H-7 (Esquema 59).



Esquema 59

El alto valor de  $J_{2,3}$  ( $\sim 10$  Hz) que presentan los isómeros *cis* **307** y **305**, al igual que ocurría con **38**, es consecuencia de una desestabilización 1,3-diaxial adicional entre los acetatos en C-1 y C-3 en la conformación *P* (Esquema 60), que favorece a la conformación  ${}_2G^+$ .



Esquema 60

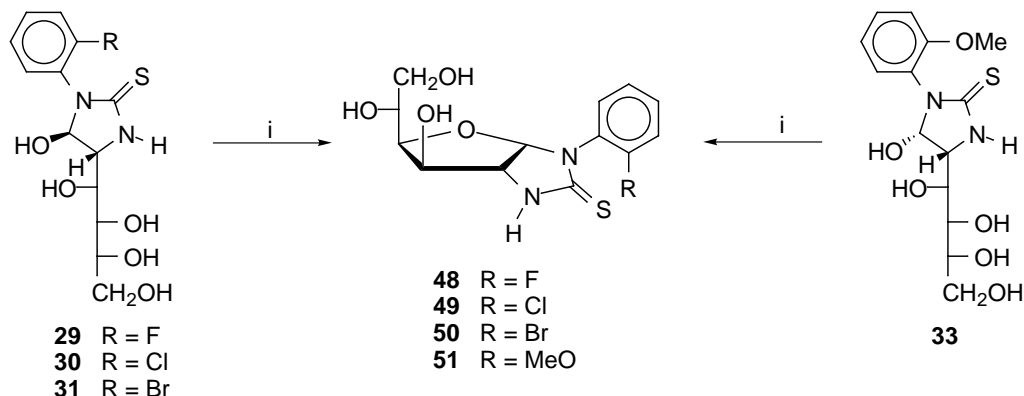
En todos los casos el grupo acetoxílico terminal muestra un equilibrio entre  ${}_2G^+$  y  ${}_2G^+_6G^-$ . La conformación  ${}_2G^+_6G^+$  es menos estable, ya que presenta una interacción desestabilizante entre los acetatos en C-5 y C-7.

#### 2.2.4. Síntesis de 1-aryl-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tionas monosustituidas en posición orto.

El tratamiento de los compuestos **29-31** y **33** con ácido acético al 30% caliente durante 30 minutos provocó su transformación en los biciclos **48-51**, que se aislaron con elevados rendimientos (Esquema 61). Como las imidazolidina-2-tionas monocíclicas **29-33** pueden transformarse en estructuras bicíclicas por tratamiento con ácido acético<sup>5</sup>, tratamos de sintetizar estas últimas en un sólo paso de reacción; para ello llevamos a cabo nuevas condensaciones de



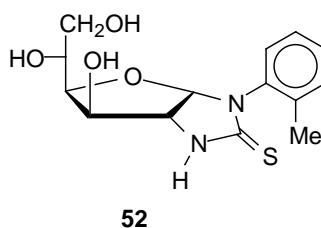
**9** con diversos aril isotiocianatos añadiendo ácido acético al medio de reacción y calentando a 100° C, con objeto de provocar la ciclación de los monociclos intermedios.



**Esquema 61.** *Reactivos:* i, AcOH 30%, 30 °C.

Cuando se utilizaron tiempos de reacción de 30 min., en forma similar a como se preparan otros biciclos,<sup>5,66</sup> se formaron mezclas de imidazolidinas-2-tionas mono y bicíclicas, que se separaron por cristalización fraccionada, o bien sólo estructuras bicíclicas.

Así, cuando se utilizó el 2-clorofenil isotiocianato y el 2-bromofenil isotiocianato los primeros productos obtenidos en cada caso fueron **30** y **31**, respectivamente. De las aguas madres respectivas se aislaron también los biciclos **49** y **50**. En cambio, a partir del 2-metoxifenil isotiocianato y del 2-tolil isotiocianato sólo se obtuvieron **51** y **52**.

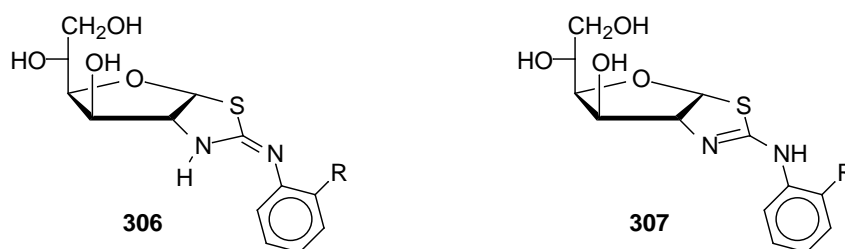


La incompleta transformación puede ser debida a los impedimentos estéricos causados por los sustituyentes en la posición *orto* del fenilo. En efecto, cuando se repitieron las reacciones con tiempos de reacción más prolongados y cantidades mayores de ácido acético sólo se aislaron los compuestos **48-52**.

Las estructuras asignadas a estos compuestos están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos (Tablas 12 y 13). El valor de  $J_{2,3}$  (0 Hz) descarta una estructura piranósica y está de acuerdo con el carácter furanósico de estos biciclos. Por otro lado, los va-

lores relativamente altos de  $J_{1,2}$  (~6 Hz) demuestran que la fusión de ambos biciclos es *cis*.

La señal a ~181 ppm que se observa en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, correspondiente al carbono tiocarbonílico, descarta estructuras isoméricas derivadas del núcleo de 2-imino-tiazolidina o 2-aminotiazolina como **306** y **307**.



**Tabla 12.**  $^1\text{H}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **48-52** (en  $\text{DMSO-d}_6$ , a 200 MHz)

Comp.	H-1	OH-3	OH-5	OH-6	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>48</b>	5.94d	5.52d	4.84d	4.57t	4.26d	4.14d	-----	3.72-3-37m	-----		9.27s
<b>49</b>	5.91s	5.40d	4.83d	4.57s	4.28d	4.16d	-----	3.79m	-----	3.56m 3.44m	9.24s
<b>50</b>	5.84d	5.38m	4.80sa	4.58m	4.27d	4.13d	-----	3.74m	-----	3.56m 3.42m	9.24s
<b>51</b>	5.87d	5.33d	4.79d	4.50t	4.19d	4.10d	-----	3.69m	-----	3.51m 3.35m	9.02s
<b>52</b>	5.89sa	5.37d	4.80m	4.55sa	4.24d	4.14d	-----	3.75m	-----	3.57m 3.44m	9.05s

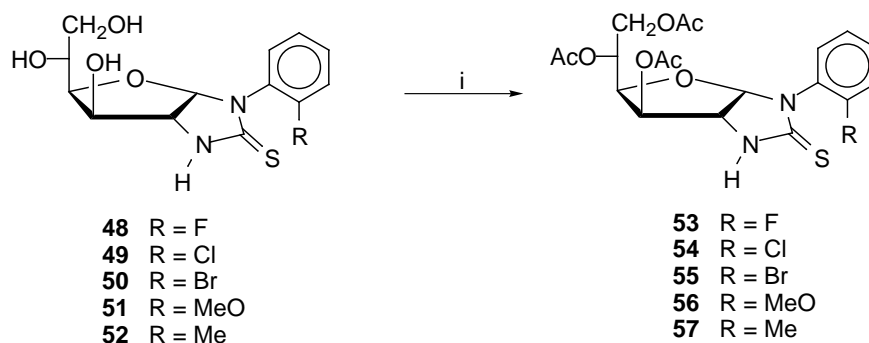
**Tabla 13.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **48-57**.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>48</b> <sup>a,c</sup>	94.1	65.9	74.1	79.6	68.3	64.0
<b>49</b> <sup>a,c</sup>	93.1	66.1	74.2	79.5	68.3	64.0
<b>50</b> <sup>a,c</sup>	92.8	66.0	74.0	79.1	67.9	63.7
<b>51</b> <sup>a,c</sup>	93.4	65.5	74.3	79.3	68.3	64.0
<b>52</b> <sup>a,c</sup>	93.4	65.8	74.1	79.7	68.2	63.8
<b>53</b> <sup>b,d</sup>	95.0	64.3	76.1	75.5	67.3	63.0
<b>54</b> <sup>b,d</sup>	94.1	64.2	76.2	75.5	67.4	63.0
<b>55</b> <sup>b,d</sup>	94.1	64.3	76.1	75.4	67.3	63.0
<b>56</b> <sup>b,d</sup>	94.1	63.8	75.8	75.3	67.1	63.0
<b>57</b> <sup>b,d</sup>	97.1	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> A 50.33 MHz. <sup>b</sup> A 100 MHz. <sup>c</sup> En  $\text{DMSO-d}_6$ . <sup>d</sup> En  $\text{CDCl}_3$ .

### 2.2.5. Acetilderivados de 1-aryl-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tionas monosustituídas en posición orto.

Por tratamiento con anhídrido acético y piridina a una temperatura de  $-15^{\circ}\text{C}$  las imidazolidina-2-tionas bicíclicas **48-52** se transformaron en sus per-*O*-acetil derivados **53-57** con elevados rendimientos.



**Esquema 62.** Reactivos: i, AcOH 30%,  $30^{\circ}\text{C}$ .

La estructura asignada a estos derivados acetilados está de acuerdo con sus análisis elementales y datos físicos y espectroscópicos. Es interesante destacar que los compuestos **56** y **57** cristalizan con una y con media molécula de agua, respectivamente. Los espectros IR de **53-55** muestran una intensa señal a  $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la señal del NH, lo que demostró que sólo se había producido la acetilación de los grupos hidroxilo. Sin embargo, los compuestos **56** y **57** presentaron bandas de absorción por encima de  $3400\text{ cm}^{-1}$ , sólo atribuibles a la presencia del agua de cristalización. Esto se confirmó al observar también una absorción de pequeña intensidad a  $\sim 1620\text{ cm}^{-1}$  típica<sup>128</sup> del agua de cristalización.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN muestran características coincidentes con las de sus oxoanálogos **23-27**, con excepción de la señal del carbono tiocarbonílico que aparece a  $\sim 183$  ppm. La magnitud de las constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  ( $\sim 6.5\text{ Hz}$ ) y  $J_{2,3}$  ( $0\text{ Hz}$ ) demostraron la fusión en *cis* y la naturaleza furanósica del anillo de azúcar (Tablas 13-15).

**Tabla 14.**  $^1\text{H}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **53-57** (en  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz).

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>53</b>	6.04d	4.42dd	5.32d	4.46dd	5.27m	4.50dd	4.09dd	7.65s
<b>54</b>	6.09d	4.45m	5.32d	4.45m	5.27m	4.58dd	4.07m	7.03s
<b>55</b>	6.10d	4.45m	5.33d	4.45m	5.28m	4.59dd	4.09m	7.14s
<b>56</b>	6.10d	4.39m	5.30d	4.39m	5.26m	4.52dd	4.03m	7.82s
<b>57<sup>a</sup></b>	6.06d	4.49m	5.36sa	4.49m	5.26m	4.61dd	4.10m	7.58s
<b>57<sup>b</sup></b>	5.99d	4.49m	5.33sa	4.49m	5.21m	4.61dd	3.99dd	7.57s

<sup>a</sup> Rotámero mayoritario. <sup>b</sup> Rotámero minoritario.

**Tabla 15.**  $^1\text{H}$ -RMN: Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **53-57** (en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)

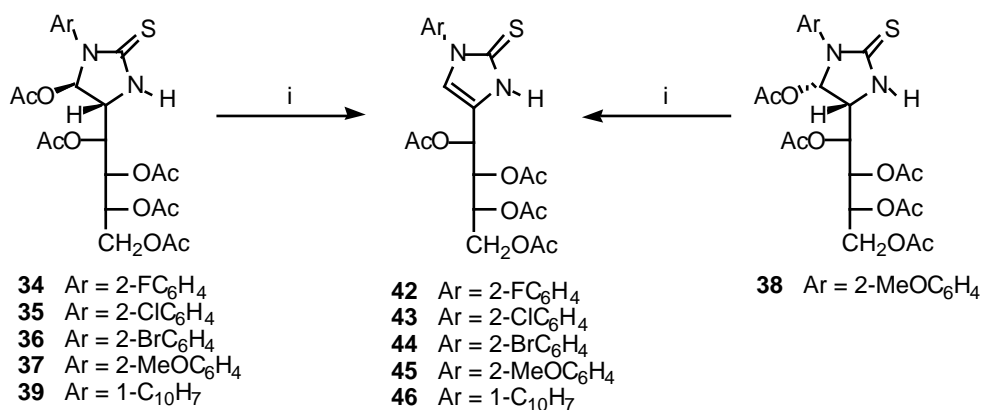
Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>53</b>	6.5	0	2.9	9.4	2.2	4.8	12.5
<b>54</b>	6.5	0	2.9	-	2.3	-	12.4
<b>55</b>	6.3	0	2.8	-	3.9	-	12.3
<b>56</b>	6.6	0	2.3	-	-	5.2	11.3
<b>57<sup>a</sup></b>	6.6	0	-	-	4.4	3.8	12.2
<b>57<sup>b</sup></b>	6.4	0	-	-	4.4	3.6	12.5

<sup>a</sup> Rotámero mayoritario. <sup>b</sup> Rotámero minoritario.

### 2.3. 4-(Poliacetoxialquil)-1-arilimidazolina-2-tionas derivadas de aril isotiocianatos monosustituidos en *orto*.

#### 2.3.1. Transformación de 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas en 4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolina-2-tionas.

Hemos observado que cuando se calienta moderadamente una disolución de las imidazolidina-2-tionas monocíclicas per-*O*-acetiladas **34-37** y **39** en DMSO- $d_6$ , éstas sufren una suave y rápida eliminación del acetato heterocíclico, obteniéndose las correspondientes 4-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1-il)-1-arilimidazolina-2-tionas **42-46** (Esquema 63).

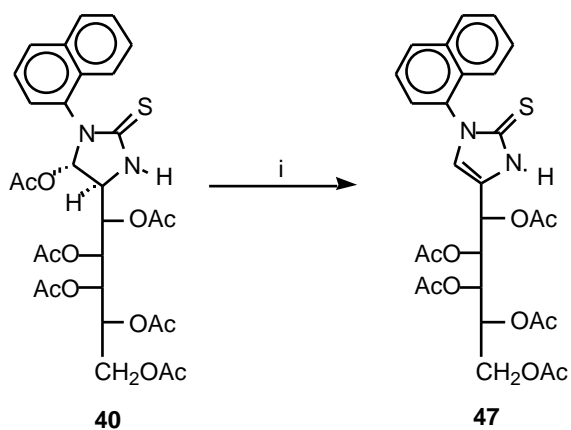


Esquema 63. Reactivos: i, DMSO- $d_6$ .

La transformación del monociclo *cis* **38** produjo, al igual que su isómero *trans* **37**, el compuesto insaturado **45**, lo que demuestra que la estereoquímica del anillo heterocíclico no influye en dicha transformación.

Asimismo, a partir de **40** se obtuvo **47** (Esquema 64). Sorprendentemente, el compuesto *N*-acetilado **41** no sufrió eliminación de ácido acético, ni siquiera al calentar a alta temperatura (152 °C en DMSO- $d_6$ ), y se recuperó inalterado.

Registros sucesivos de <sup>1</sup>H-RMN muestran que estas transformaciones son cuantitativas. Como ejemplo, en la Figura 6 se muestra la transformación de **39** en **46**. A temperatura ambiente **46** mostró dos conjuntos de señales correspondientes a ambos atropisómeros.



Esquema 64. Reactivos: i, DMSO- $d_6$ .

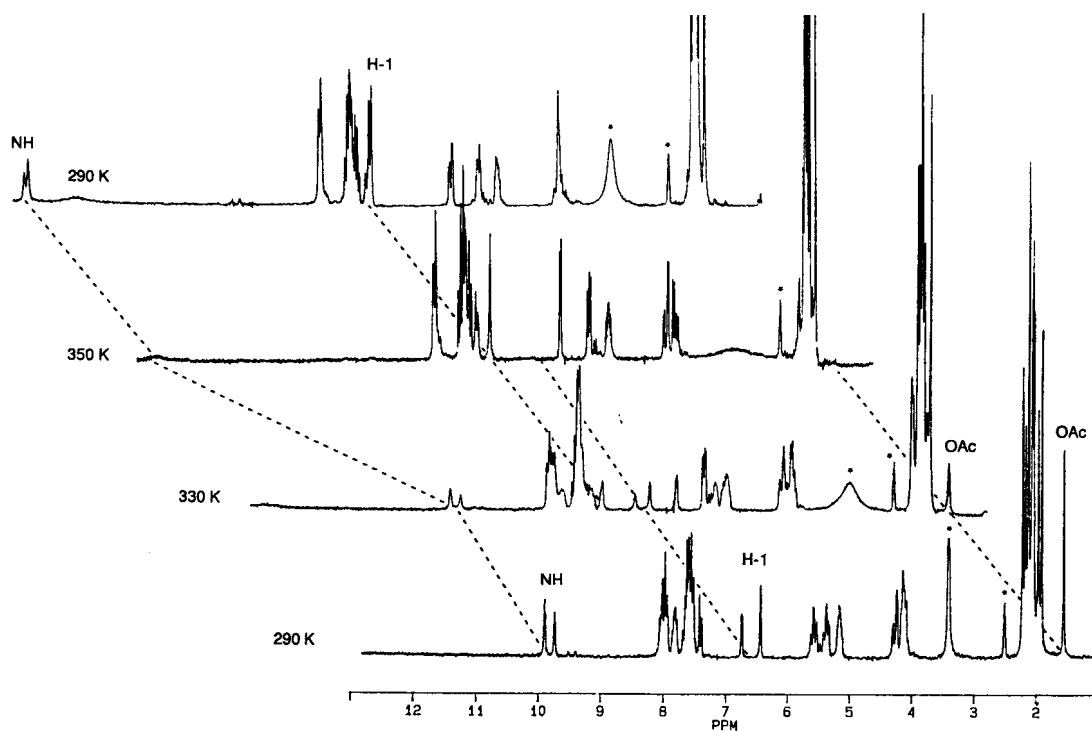


Figura 6. Transformación térmica de 39 en 46.

Cuando se comparan los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de 42-47 con los de 34-40, se observa la ausencia de H-2 y un desplazamiento a campo bajo de H-3 de  $\sim 0.5$  ppm, debido a su naturaleza alílica (Tablas 16 y 17).

**Tabla 16.** <sup>1</sup>H-RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **42-47**<sup>a</sup>.

Comp.	H-1	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	H-7'	NH
<b>42</b> <sup>b</sup>	7.14s	5.92d	5.48dd	5.18m	4.27dd	4.13dd	-	-	-
<b>42</b> <sup>c</sup>	6.82s	6.04d	5.53dd	5.21m	4.26dd	4.13dd	-	-	-
<b>43</b> <sup>b</sup>	7.18s	5.89d	5.47dd	5.15m	4.19dd	4.14dd	-	-	12.67s
<b>43</b> <sup>c</sup>	6.76s	6.04s	5.52d	5.21m	4.25dd	4.12dd	-	-	11.92s
<b>44</b> <sup>b</sup>	7.15s	5.90d	5.48dd	5.15m	4.22dd	4.13dd	-	-	12.64s
<b>44</b> <sup>c</sup>	6.74s	6.03d	5.52dd	5.20m	4.25dd	4.12dd	-	-	11.80s
<b>45</b> <sup>b</sup>	7.05s	5.88d	5.47dd	5.14m	4.21dd	4.12dd	-	-	12.05s
<b>46</b> <sup>b,d</sup>	7.16s	6.02d	5.56dd	5.25m	4.34dd	4.19dd	-	-	10.20s
<b>47</b> <sup>b,e</sup>	7.05s	5.89d	5.39dd	5.46dd	5.26ddd	-	4.23dd	4.00dd	12.34s

<sup>a</sup> A 400 MHz y 298 K. <sup>b</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub>. <sup>c</sup> En CDCl<sub>3</sub>. <sup>d</sup> A 350 K. <sup>e</sup> A 375 K.

Por otro lado, las estructuras de **42-47** están de acuerdo con las resonancias olefínicas de C-1 y C-2 observadas a ~ 118 y ~ 124 ppm, respectivamente, y con el desplazamiento a campo alto de la señal del C=S (~ 163 ppm) si se compara con la correspondiente señal de los monociclos progenitores **34-40** (Tabla 18).

**Tabla 17.** <sup>1</sup>H-RMN: Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **42-47**<sup>a</sup>.

Comp.	<i>J</i> <sub>2,4</sub>	<i>J</i> <sub>4,5</sub>	<i>J</i> <sub>5,6</sub>	<i>J</i> <sub>5,6'</sub>	<i>J</i> <sub>6,6'</sub>	<i>J</i> <sub>6,7</sub>	<i>J</i> <sub>6,7'</sub>	<i>J</i> <sub>7,7'</sub>
<b>42</b> <sup>b</sup>	4.3	7.3	3.1	5.8	12.3	-	-	-
<b>42</b> <sup>c</sup>	3.6	8.3	2.7	4.9	12.4	-	-	-
<b>43</b> <sup>b</sup>	3.6	7.8	2.5	5.4	-	-	-	-
<b>43</b> <sup>c</sup>	4.4	0	2.8	4.8	12.6	-	-	-
<b>44</b> <sup>b</sup>	3.8	7.8	1.8	5.5	12.4	-	-	-
<b>44</b> <sup>c</sup>	3.0	7.8	2.7	4.9	12.5	-	-	-
<b>45</b> <sup>b</sup>	4.4	7.9	2.8	5.5	12.4	-	-	-
<b>46</b> <sup>b,d</sup>	4.1	7.2	3.1	5.6	12.3	-	-	-
<b>47</b> <sup>b,e</sup>	2.3	8.8	2.9	-	-	4.7	6.9	11.7

<sup>a</sup> A 400 MHz y 298 K. <sup>b</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub>. <sup>c</sup> En CDCl<sub>3</sub>. <sup>d</sup> A 350 K. <sup>e</sup> A 375 K.

**Tabla 18.** RMC: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **42-47**.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>42</b> <sup>a,c</sup>	118.4	124.0	64.9	69.4	68.1	61.6	-
<b>42</b> <sup>a,d</sup>	117.7	124.1	64.4	70.2	68.4	61.5	-
<b>43</b> <sup>b,c</sup>	118.3	124.1	65.1	69.6	68.3	61.8	-
<b>43</b> <sup>b,d</sup>	117.3	124.0	64.4	70.3	68.3	61.5	-
<b>44</b> <sup>b,c</sup>	118.1	124.0	65.1	69.6	68.4	61.7	-
<b>44</b> <sup>b,d</sup>	117.2	124.0	64.4	70.3	68.4	61.5	-
<b>45</b> <sup>a,c</sup>	119.2	123.1	65.1	69.6	68.4	61.7	-
<b>46</b> <sup>a,c,e</sup>	119.0	124.4	65.0	69.5	68.0	61.7	-
<b>46</b> <sup>a,c,f</sup>	119.2	124.1	65.0	70.1	68.2	61.7	-
<b>47</b> <sup>b,c,e</sup>	118.9	124.7	67.7	68.7	67.7	64.8	62.1
<b>47</b> <sup>b,c,f</sup>	119.0	124.4	67.7	69.2	67.7	64.9	62.1

<sup>a</sup> A 50.33 MHz. <sup>b</sup> A 100 MHz. <sup>c</sup> En DMSO-d<sub>6</sub>. <sup>d</sup> En CDCl<sub>3</sub>. <sup>e</sup> Rotámero mayoritario. <sup>f</sup> Rotámero minoritario.

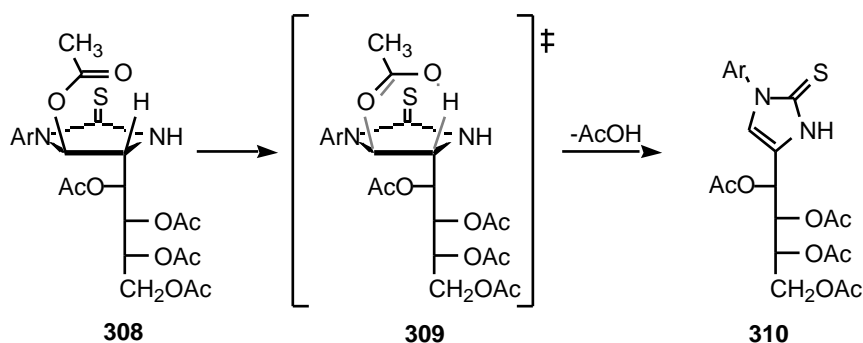
### 2.3.2. Síntesis de 4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolina-2-tionas.

La fácil eliminación de ácido acético al elevar la temperatura explica por qué la síntesis de **34-40** conviene realizarla a baja temperatura. La acetilación en condiciones suaves (-15°C), además de preservar la estructura y estereoquímica originales, permite disponer de productos en los que ha aumentado el tamaño del sustituyente en C-1, mientras que la eliminación de ácido acético para dar la correspondiente imidazolina-2-tiona lo reduce. Todos estos derivados nos permitirán comprobar qué efecto tiene esta variación de volumen sobre la posible existencia de atropisomería.

Respecto de la reacción de eliminación, ya habíamos adelantado<sup>3</sup> que podía transcurrir a través de un proceso pericíclico en el que se formaría un estado de transición de seis miembros (**309**) (Esquema 65).

Con objeto de poner a punto una nueva síntesis de 4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolina-2-tionas y de obtener información sobre el mecanismo de eliminación, hemos realizado un estudio de las condiciones en que puede llevarse a cabo esta reacción.





Esquema 65

Cuando se utilizó como disolvente benceno, diclorometano o cloroformo a temperatura ambiente no se observó ningún cambio apreciable, pero al calentar a reflujo se encontró que tenía lugar la eliminación, aunque no cuantitativamente, y que la extensión con que lo hacía dependía del sustituyente en el anillo bencénico. Así, tras calentar a reflujo en benceno o cloroformo durante 20 y 30 h, respectivamente, eliminar el disolvente y analizar la mezcla por  $^1\text{H}$ -RMN, se obtuvieron los resultados recogidos en la Tabla 19.

Tabla 19. Porcentaje de transformación (%) de **308** en **310**.

Disolvente	Productos	Sustituyente X			
		F	Cl	MeO	Br
$\text{Cl}_3\text{CH}^a$	<b>310</b>	0	26	52	73
	<b>308</b>	100	74	48	27
$\text{C}_6\text{H}_6^b$	<b>310</b>	0	53	c	71
	<b>308</b>	100	47	c	29

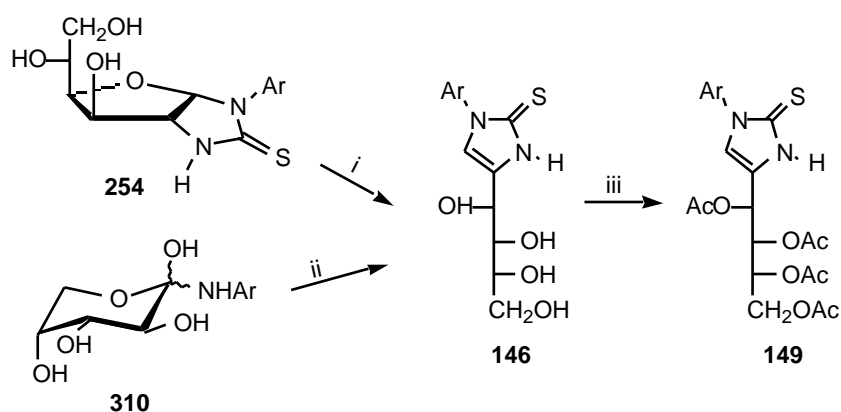
<sup>a</sup> Reflujo, 30 h; <sup>b</sup> Reflujo, 20 h; <sup>c</sup> No determinado.

De esta tabla se deduce que la extensión de la reacción aumenta al disminuir la electronegatividad y/o al aumentar el volumen del sustituyente en *orto*. En las condiciones indicadas el 2-fluoroderivado **34** no reacciona pero, al igual que los demás, lo hace cuantitativamente en disolventes más polares como el DMSO o la mezcla de anhídrido acético-ácido acético. La eliminación en estos disolventes se acelera calentando moderadamente ( $\sim 80^\circ \text{C}$ ), pero transcurre también a velocidad muy apreciable a temperatura ambiente. En cambio, cuándo se usó una mezcla de anhídrido acético-piridina a  $80^\circ \text{C}$  se produjo la *N*-acetilación, obteniéndose **41**.

Acabamos de ver que la reacción de eliminación transcurre cuantitativamente en DMSO y en la mezcla de anhídrido acético-ácido acético, pero estos disolventes no son prácticos a la

hora de aislar las imidazolidina-2-tionas. La eliminación también es cuantitativa cuando se realiza en cloroformo o benceno a reflujo en presencia de bicarbonato potásico sólido. Probablemente la base añadida elimina el ácido acético formado, impidiendo que se alcance el equilibrio. El protocolo de aislamiento es sencillo y, como ejemplo, se han preparado **42-44** con rendimientos moderados (30-50%).

Estos resultados abren una nueva vía de síntesis de las poliacetoxialquilimidazolina-2-tionas **149**, productos que son materias primas en la síntesis de *C*-nucleósidos acíclicos a través de derivados mesoiónicos<sup>129</sup> y que, hasta ahora, sólo se habían podido preparar por isomerización<sup>49,72,79,130</sup> en medio muy ácido de las imidazolidina-2-tionas bicíclicas **254** o por reacción de las fructosaminas (1-amino-1-desoxi-D-fructosa) **310** con ion tiocianato<sup>46,51,131</sup> y posterior acetilación de **146** (Esquema 66).

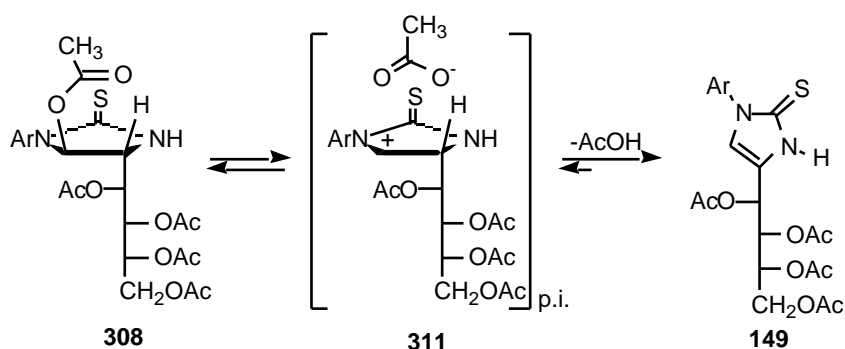


**Esquema 66.** Reactivos: i, AcOH glacial o CF<sub>3</sub>COOH, ; ii, KSCN; iii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

### 2.3.3. Mecanismo de eliminación de ácido acético en 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-aril-imidazolidina-2-tionas y en sus oxoanálogos.

Desde un punto de vista mecanístico podemos observar que la configuración *trans* de los monociclos acetilados **34-37**, **39** y **40** permitiría una cómoda eliminación pirolítica *syn* de ácido acético (ciclo-D<sub>H</sub>D<sub>N</sub>A<sub>H</sub>)<sup>132</sup> a través de un proceso concertado, con un estado de transición de seis miembros como **309** (Esquema 65). Sin embargo, según los estudios realizados y descritos en el apartado anterior, la reacción de eliminación, aparentemente, muestra una gran dependencia de la polaridad del disolvente.

Estos resultados no parecen estar de acuerdo con un proceso pericíclico como el indicado en el Esquema 65, para el que sería de esperar que la naturaleza del disolvente tuviera poca influencia<sup>133</sup>. Un mecanismo E1cb ( $A_{Xh}D_H+D_N$ )<sup>132</sup> parece poco probable, puesto que H-2 no tiene carácter ácido; en cambio, podrían explicarse por un mecanismo E1 ( $D_N+A_{Xh}D_H$ ) que transcurriera con la formación inicial de un par iónico **311**, que o bien colapsa para dar de nuevo el producto de partida o bien el contraión acetato, gracias a su proximidad, actúa como base eliminando el protón y generando el doble enlace (Esquema 67).



Esquema 67

El carbocatión formado **311** puede ser estabilizado por el par de electrones del nitrógeno contiguo. La disponibilidad de los mismos para interactuar con el centro carbocatiónico y estabilizarlo aumenta al disminuir la electronegatividad. Por otro lado, el volumen del sustituyente *orto* provoca el giro del plano del anillo bencénico con respecto al del anillo heterocíclico, generando una inhibición estérica de la resonancia y dejando disponible el par de electrones. Esta disponibilidad debe de aumentar con el volumen del sustituyente. En estas condiciones el par de electrones de N-Ar estabilizaría al carbocatión y no participaría en una deslocalización con el enlace C=S, ya que éste lo puede hacer con el par de electrones del nitrógeno no sustituido (Fig. 7).

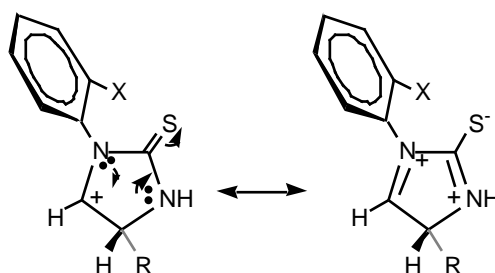


Figura 7

Si esta deslocalización no fuera posible por no estar disponibles el par de electrones del otro átomo de N, (por ejemplo, en **41**), el par de electrones de N-Ar competiría por estabilizar el carbocatión o por deslocalizarse con el C=S (Fig. 8). Con esta desestabilización del carbocatión sería lógico esperar que la eliminación transcurriera con dificultad o que no tuviera lugar. Hemos comprobado que esto último es lo que ocurre cuando se trata de provocar la eliminación en **41**. Tras calentar a 152° C una disolución de **41** en DMSO- $d_6$ , condiciones más drásticas que las utilizadas en la preparación de **42-47**, no se observó eliminación de ácido acético, permaneciendo inalterado el producto de partida.

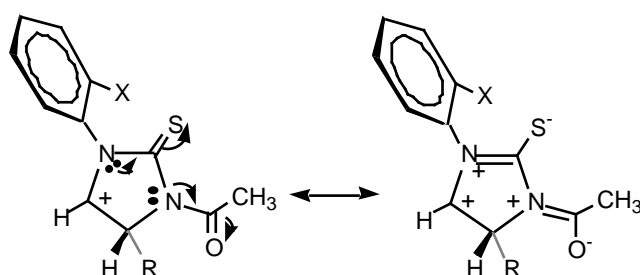
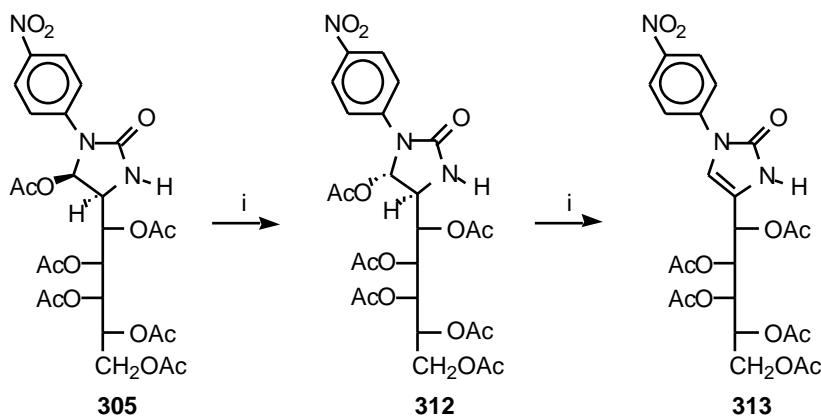


Figura 8

La eliminación podría transcurrir por un mecanismo distinto en el caso en que el grupo acetato y el hidrógeno a eliminar del heterociclo mantuvieran una estereoquímica relativa *anti*. Por ello, hemos estudiado la eliminación de **38**, isómero de **37** que presenta esta disposición estereoquímica. Cuando se calentó su disolución en DMSO- $d_6$  se comprobó que también se transformaba cuantitativamente en **45**, sin que se apreciase por  $^1\text{H-RMN}$  la formación de productos intermedios (Fig. 9).

Este tipo de eliminaciones las habíamos observado<sup>2</sup> en la síntesis de imidazolidina-2-onas monocíclicas per-*O*-acetiladas, es decir, los oxoanálogos de **308**. Presumiblemente los mecanismos deben de ser idénticos; por ello, decidimos estudiar la eliminación de **305**, otro compuesto cuya estereoquímica relativa del acetato y del hidrógeno a eliminar del heterociclo también es *trans* como indicamos en el apartado 2.2.3. En este caso, cuando llevamos a cabo el calentamiento progresivo de una disolución de **305** en DMSO- $d_6$ , y realizamos un registro secuencial de los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  para estudiar su evolución (Fig. 10), comprobamos que **305** ( $_{\text{H-1}}$  7.01 ppm,  $J_{1,2} = 5.8$  Hz) se transformaba primero en su isómero *trans* **312** ( $_{\text{H-1}}$

6.71 ppm,  $J_{1,2} = 0.0$  Hz), quién a continuación sufría la eliminación de ácido acético para obtener cuantitativamente **313** ( $\text{H-1}$  7.19 ppm)<sup>4</sup> (Esquema 68).



Esquema 68. Reactivos: i, DMSO- $d_6$ .

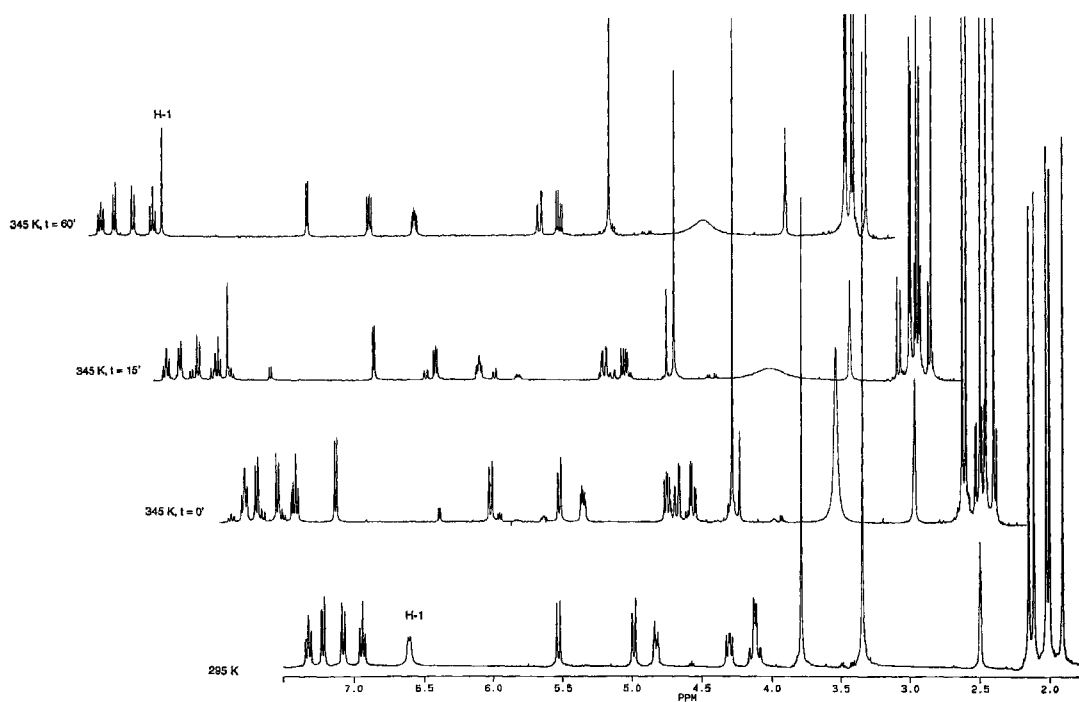


Figura 9. Transformación térmica de **38** en **45**.

Un posible mecanismo concertado E2 ( $A_{xH}D_{HDN}$ ) no puede tener lugar, ya que no puede alcanzarse el requisito stereoelectrónico de una disposición antiperiplana, debido a la casi total planaridad y rigidez del anillo de imidazolidina-2-tiona, y no explicaría la formación de **312**.

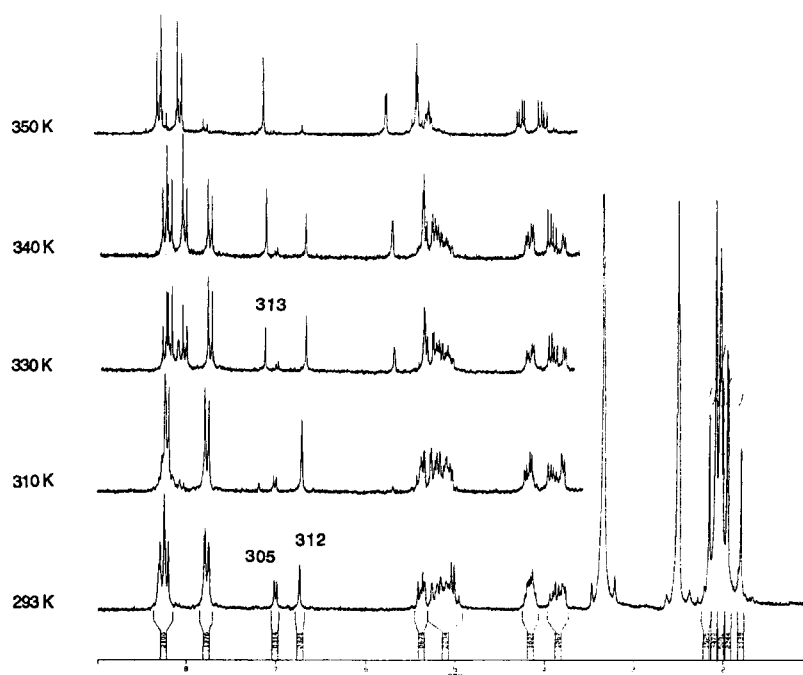
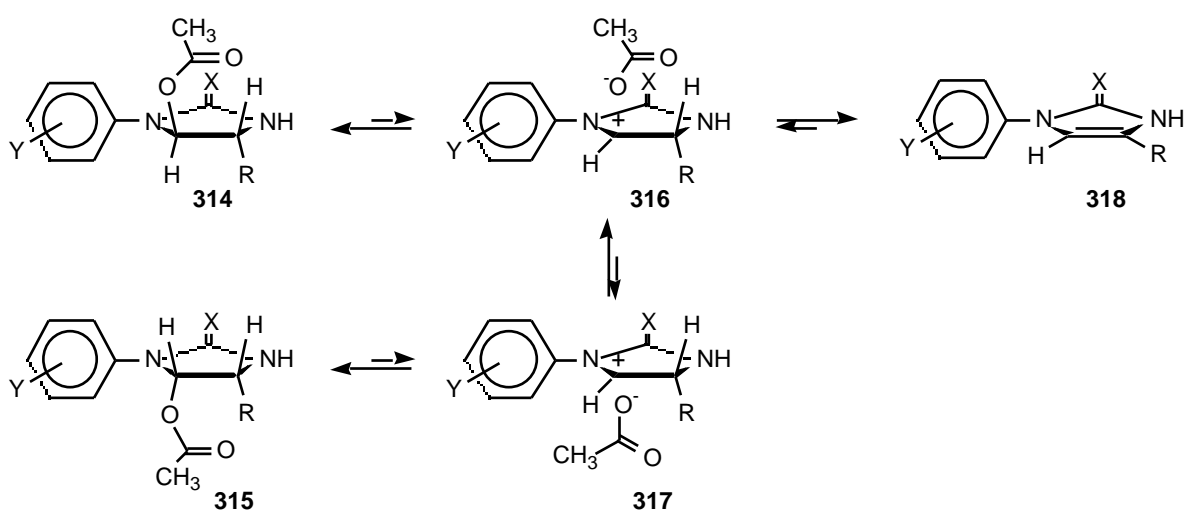


Figura 10. Transformación térmica de 305 en 312 y en 313.

Los resultados anteriores están en total concordancia con el mecanismo E1 ( $D_N + A_{Xh}D_H$ ) (Esquema 69). Tanto si la estereoquímica relativa en el heterociclo es *trans* (**314**) como *cis* (**315**), inicialmente se forma un par iónico (**316** o **317**). El par iónico *cis* **317** se transforma en el *trans* **316**, siendo éste el que sufre la eliminación para dar **318** o colapsa al compuesto *trans* **314**.



Esquema 69

La formación de otros heterociclos monocíclicos insaturados derivados de carbohidratos descritos en la literatura<sup>134-136</sup> probablemente transcurra a través de un mecanismo similar.

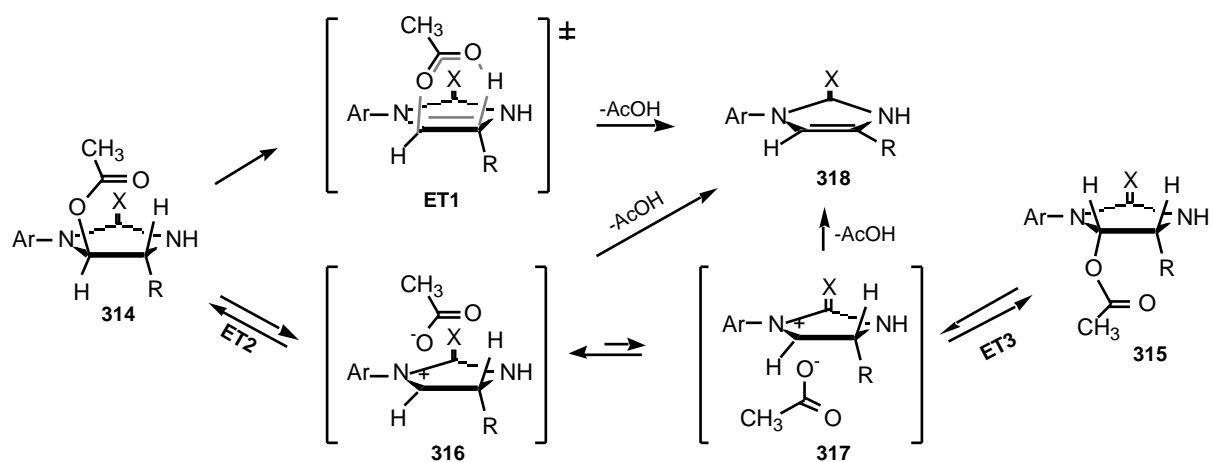
#### 2.3.4. Estudio teórico del mecanismo de eliminación de ácido acético en 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-tionas y en sus oxoanálogos.

Para poder arrojar luz sobre él o los mecanismos que actúan en la eliminación de ácido acético en las 5-acetoxi-4-(poliacetoxialquil)-1-arilimidazolidina-2-onas y 2-tionas se ha llevado a cabo un estudio teórico sobre esta reacción.

Con objeto de acortar los tiempos de cálculo hemos modelizado las moléculas a estudiar reduciendo el tamaño de la cadena poliactoxílica a un sólo átomo de carbono ( $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), sin que por ello se altere de forma significativa el resultado y, por tanto, pierda validez o fiabilidad.

Sin embargo, debido al número tan elevado de átomos pesados que aún contienen los modelos, no hemos podido utilizar métodos mecanico-cuánticos *ab initio*. Por ello, los resultados que a continuación se exponen proceden de un tratamiento teórico, realizado a nivel semiempírico PM3<sup>137</sup>, incorporado en el paquete de programas GAUSSIAN 94W.<sup>138</sup>

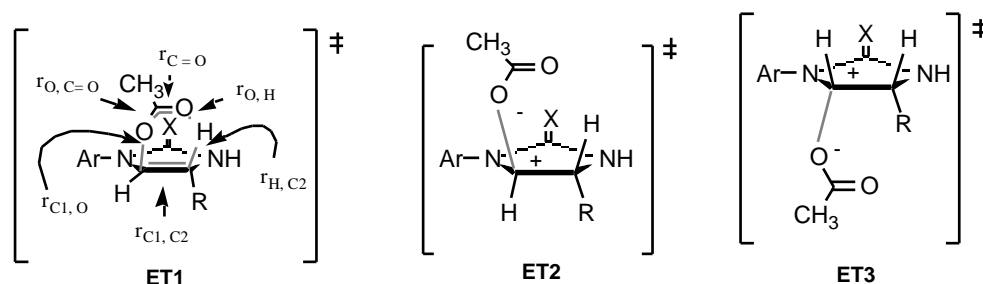
En el Esquema 70 se resumen las posibilidades mecanísticas consideradas en los cálculos, definiéndose los tres estados de transición fundamentales: ET1, ET2 y ET3.



Esquema 70

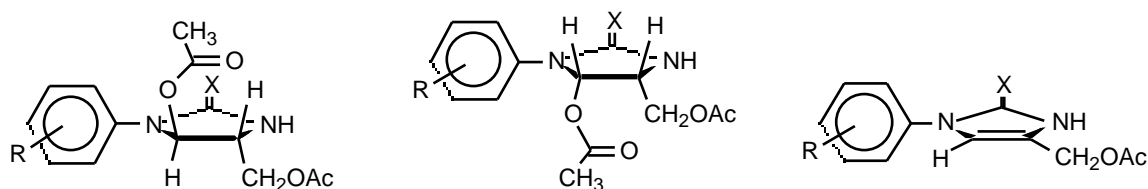
ET1 es el estado de transición concertado de la transformación pericíclica del compuesto *trans*-**314** en **318**. En la otra opción mecanística se formaría primero el par iónico **316** a tra-

vés del estado de transición ET2, el cuál define la energía de activación del proceso. En un paso rápido posterior, **316** pierde un protón para generar el doble enlace.



El compuesto *cis*-**315** sólo puede disociarse al par iónico **317**, a través del estado de transición ET3, que también debe marcar la magnitud de la energía de activación de este proceso. La pérdida posterior del protón puede ocurrir isomerizándose previamente al par iónico **316**, que puede transformarse en **318** bien directamente o bien a través de ET1, colapsando previamente al compuesto *trans*-**314**.

En este estudio hemos considerado como reactivos las *trans*-5-acetoxi-4-acetoximetil-1-arilimidazolidina-2-(ti)onas **319-324**, junto con sus diastereómeros de configuración *cis* **325-330**. Las estructuras **331-336** representan los productos de reacción obtenidos tras la eliminación de ácido acético.



**319** R = 2-Br, X=O

**320** R = 2-MeO, X=O

**321** R = 4-NO<sub>2</sub>, X=O

**322** R = 2-Br, X=S

**323** R = 2-MeO, X=S

**324** R = 4-NO<sub>2</sub>, X=S

**325** R = 2-Br, X=O

**326** R = 2-MeO, X=O

**327** R = 4-NO<sub>2</sub>, X=O

**328** R = 2-Br, X=S

**329** R = 2-MeO, X=S

**330** R = 4-NO<sub>2</sub>, X=S

**331** R = 2-Br, X=O

**332** R = 2-MeO, X=O

**333** R = 4-NO<sub>2</sub>, X=O

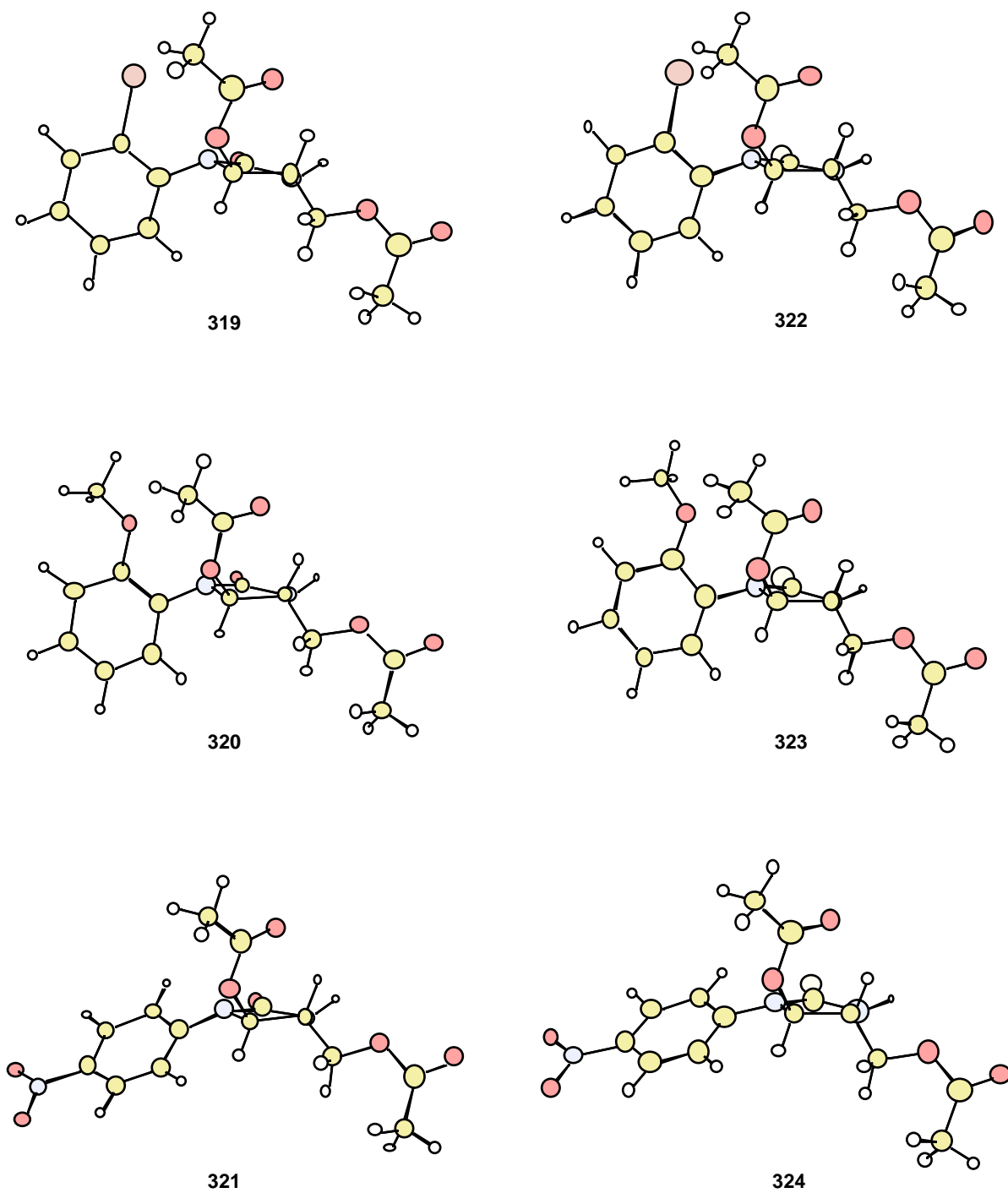
**334** R = 2-Br, X=S

**335** R = 2-MeO, X=S

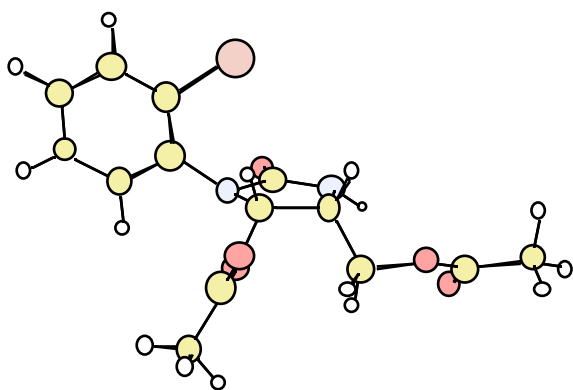
**336** R = 4-NO<sub>2</sub>, X=S

Las Figuras 11 y 12 muestran las geometrías optimizadas de las estructuras *trans* **319-324** y *cis* **325-330**. Las Figuras 13-15 muestran las de los correspondientes estados de transición ET1, ET2 y ET3.

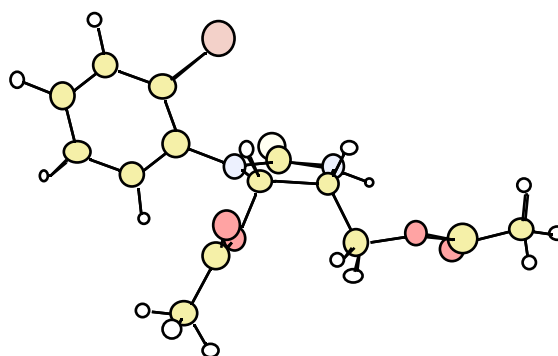




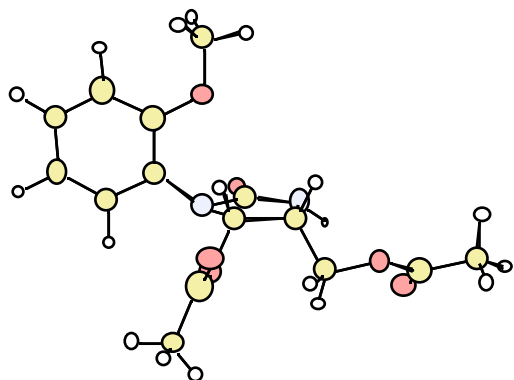
**Figura 11.** Geometrías optimizadas de 319-324 (fase gaseosa).



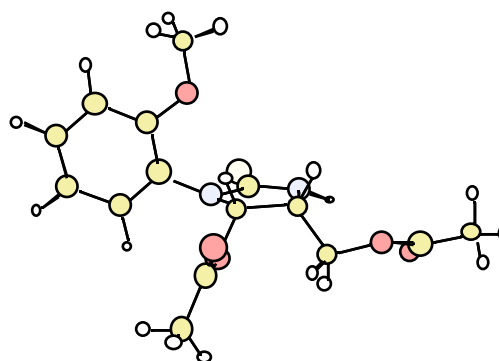
325



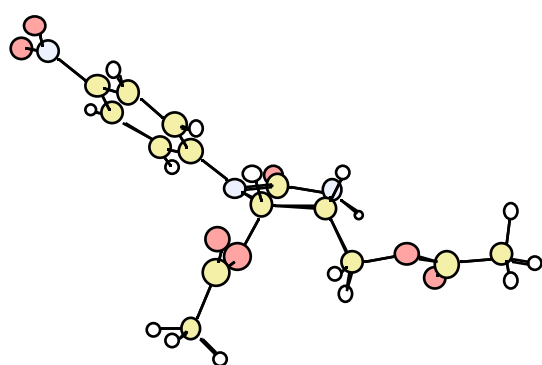
328



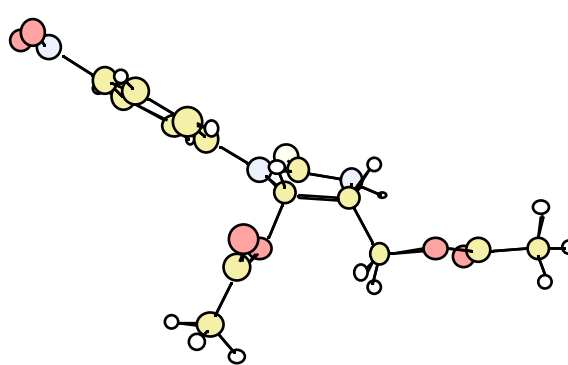
326



329

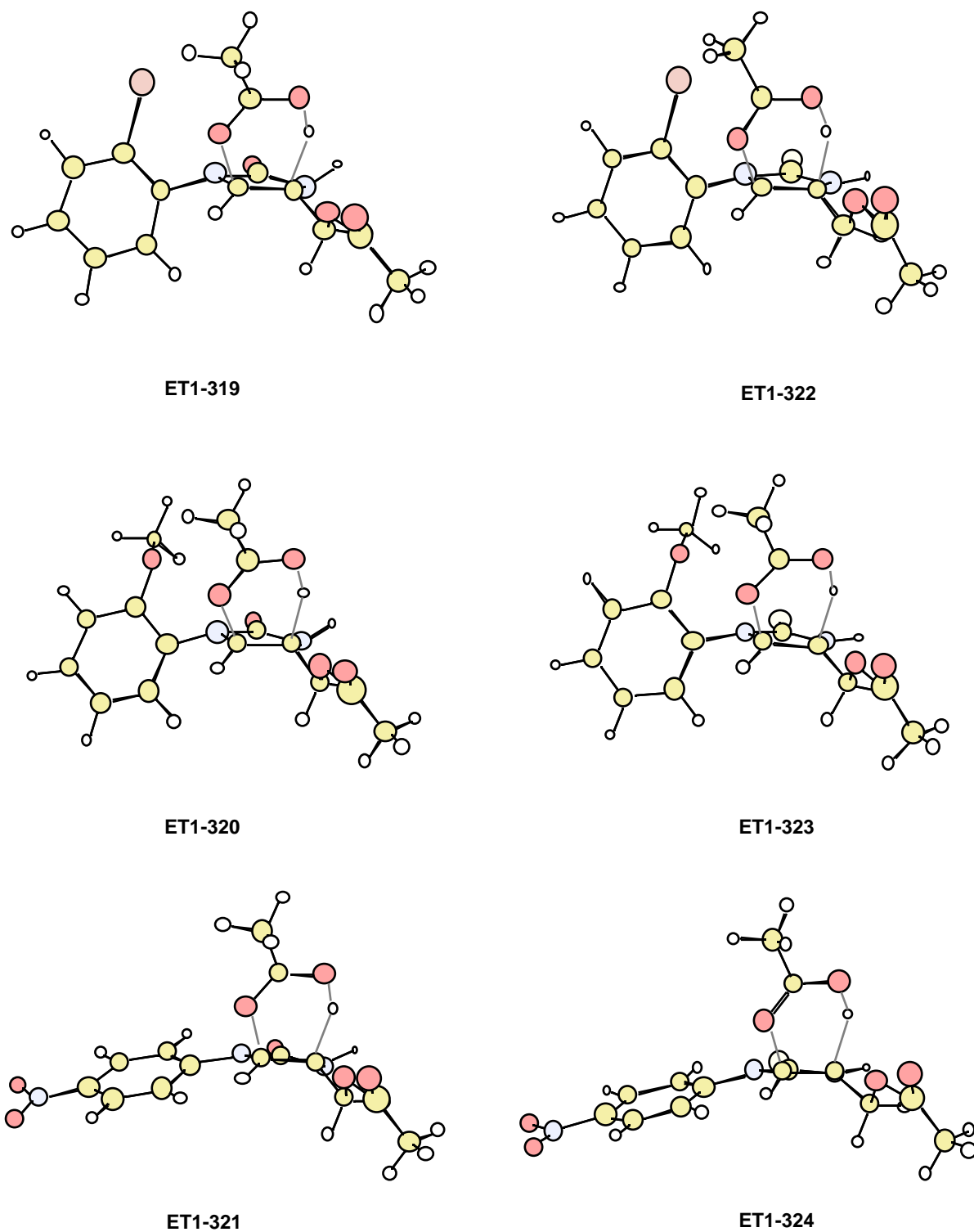


327

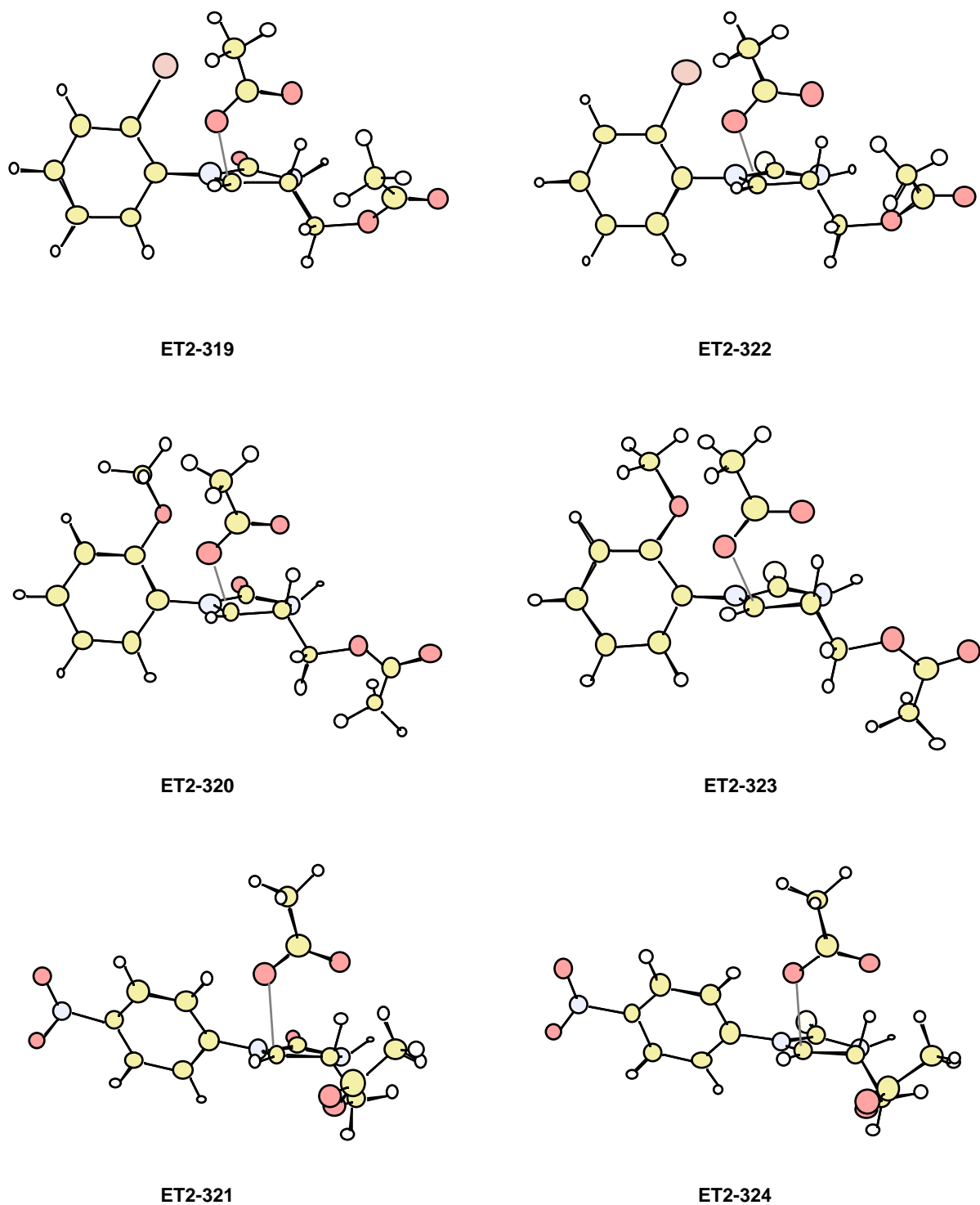


330

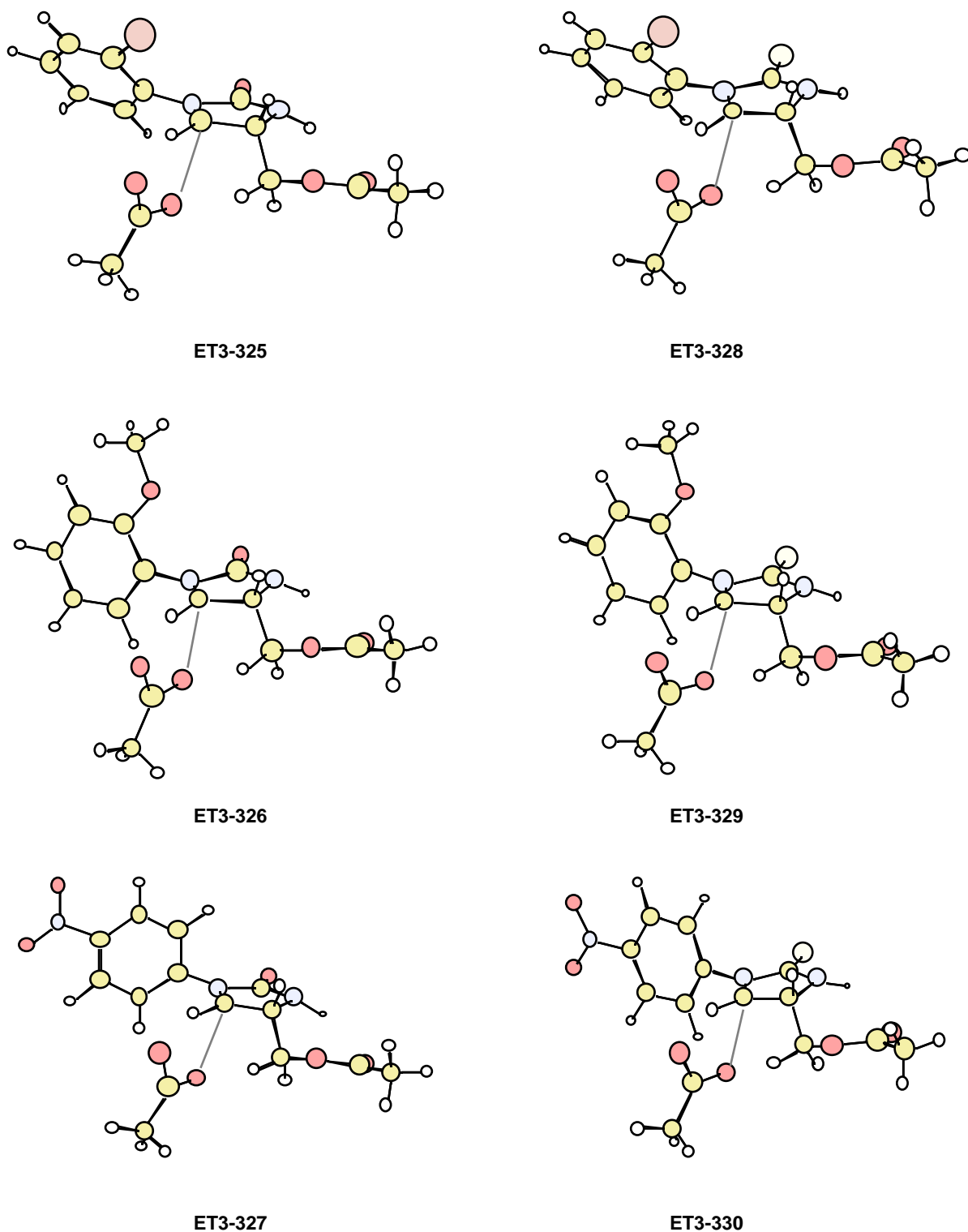
**Figura 12.** Geometrías optimizadas de **325-330** (fase gaseosa).



**Figura 13.** Estados de Transición del Proceso Concertado (ET1) para 319-324 (fase gaseosa).



**Figura 14.** Estados de Transición del Proceso E1 (ET2) para 319-324 (fase gaseosa).



**Figura 15.** Estados de Transición del Proceso E1 (ET3) para 325-330 (fase gaseosa).

En las Figuras 11 y 12 puede observarse que para las estructuras *orto*-monosustituidas la disposición del anillo aromático es casi perpendicular al plano del anillo heterocíclico y esta geometría se mantiene en los correspondientes estados de transición (Figuras 13-15). En cambio, en las estructuras de partida *para*-nitrosustituidas estos anillos están coplanares o muy próximos a la coplanaridad (Figuras 11 y 12) y se mantienen así en los correspondientes estados de transición concertados ET1 (Figura 13). Sin embargo, se disponen prácticamente perpendiculares en los correspondientes estados de transición ET2 y ET3 (Figuras 14 y 15). Probablemente, de esta forma el par de electrones libres de N-Ar puede estabilizar por conjugación el incipiente carbocatión que se está generando en C-1.

Las Tablas 20-25 recogen los datos más significativos procedentes de la optimización de las geometrías de los productos de partida y de sus correspondientes estados de transición en fase gaseosa, que se caracterizaron por mostrar una sola frecuencia imaginaria, la correspondiente a la coordenada de reacción.

**Tabla 20.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **319** y **325** (Fase gaseosa).

	<b>319</b>	<b>325</b>	ET1	ET2	ET3	<b>331</b>
H <sub>f</sub>	-167.77	-169.26	-128.16	-127.40	-128.03	-72.05
r <sub>C1, O</sub>	1.41	1.42	1.69	2.28	2.46	-
r <sub>O, C=O</sub>	1.38	1.37	1.28	1.27	1.26	-
r <sub>C=O</sub>	1.21	1.21	1.30	1.27	1.27	-
r <sub>O, H</sub>	1.88	3.81	1.02	1.67	4.21	-
r <sub>H, C2</sub>	1.14	1.12	1.64	1.20	1.12	-
r <sub>C1, C2</sub>	1.56	1.56	1.45	1.48	1.51	1.36

Distancias de enlace en Å y H<sub>f</sub> en kcal/mol. H<sub>f</sub> para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

**Tabla 21.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **320** y **326** (Fase gaseosa).

	<b>320</b>	<b>326</b>	ET1	ET2	ET3	<b>332</b>
H <sub>f</sub>	-213.19	-215.56	-174.22	-172.35	-177.01	-116.49
r <sub>C1, O</sub>	1.42	1.42	1.68	2.29	2.38	-
r <sub>O, C=O</sub>	1.37	1.37	1.28	1.27	1.27	-
r <sub>C=O</sub>	1.22	1.21	1.30	1.26	1.27	-
r <sub>O, H</sub>	1.89	3.83	1.03	1.67	4.19	-
r <sub>H, C2</sub>	1.14	1.12	1.63	1.21	1.12	-
r <sub>C1, C2</sub>	1.56	1.56	1.46	1.48	1.51	1.36

Distancias de enlace en Å y H<sub>f</sub> en kcal/mol. H<sub>f</sub> para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

**Tabla 22.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **321** y **327** (Fase gaseosa).

	<b>321</b>	<b>327</b>	ET1	ET2	ET3	<b>333</b>
H <sub>f</sub>	-187.09	-189.35	-148.48	-149.10	-144.98	-90.06
r <sub>C1, O</sub>	1.42	1.42	1.68	2.38	2.44	-
r <sub>O, C=O</sub>	1.37	1.37	1.28	1.27	1.27	-
r <sub>C=O</sub>	1.22	1.21	1.30	1.27	1.27	-
r <sub>O, H</sub>	1.90	4.04	1.02	1.65	4.18	-
r <sub>H, C2</sub>	1.14	1.12	1.64	1.21	1.12	-
r <sub>C1, C2</sub>	1.55	1.56	1.45	1.48	1.51	1.36

Distancias de enlace en Å y H<sub>f</sub> en kcal/mol. H<sub>f</sub> para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

**Tabla 23.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **322** y **328** (Fase gaseosa).

	<b>322</b>	<b>328</b>	ET1	ET2	ET3	<b>334</b>
H <sub>f</sub>	-97.29	-99.53	-61.20	-56.93	-56.15	-7.63
r <sub>C1, O</sub>	1.41	1.42	1.64	2.23	2.46	-
r <sub>O, C=O</sub>	1.38	1.37	1.29	1.27	1.26	-
r <sub>C=O</sub>	1.22	1.21	1.30	1.26	1.27	-
r <sub>O, H</sub>	1.86	3.84	1.01	1.65	4.21	-
r <sub>H, C2</sub>	1.14	1.12	1.69	1.22	1.12	-
r <sub>C1, C2</sub>	1.55	1.55	1.45	1.48	1.50	1.37

Distancias de enlace en Å y H<sub>f</sub> en kcal/mol. H<sub>f</sub> para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

**Tabla 24.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **323** y **329** (Fase gaseosa).

	<b>323</b>	<b>329</b>	ET1	ET2	ET3	<b>335</b>
H <sub>f</sub>	-143.34	-145.78	-108.80	-100.62	-105.17	-53.41
r <sub>C1, O</sub>	1.41	1.42	1.64	2.24	2.39	-
r <sub>O, C=O</sub>	1.38	1.37	1.28	1.27	1.27	-
r <sub>C=O</sub>	1.21	1.21	1.30	1.26	1.27	-
r <sub>O, H</sub>	1.88	3.84	1.01	1.64	4.20	-
r <sub>H, C2</sub>	1.14	1.12	1.67	1.23	1.12	-
r <sub>C1, C2</sub>	1.55	1.56	1.46	1.48	1.50	1.37

Distancias de enlace en Å y H<sub>f</sub> en kcal/mol. H<sub>f</sub> para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

**Tabla 25.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **324** y **330** (Fase gaseosa).

	<b>324</b>	<b>330</b>	ET1	ET2	ET3	<b>336</b>
$H_f$	-116.03	-118.78	-82.37	-77.43	-73.02	-26.00
$r_{C1, O}$	1.42	1.42	1.64	2.30	2.44	-
$r_{O, C=O}$	1.38	1.37	1.28	1.30	1.27	-
$r_{C=O}$	1.21	1.21	1.30	1.27	1.27	-
$r_{O, H}$	1.88	4.08	1.01	1.64	4.20	-
$r_{H, C2}$	1.14	1.12	1.67	1.22	1.12	-
$r_{C1, C2}$	1.54	1.55	1.45	1.47	1.50	1.37

Distancias de enlace en Å y  $H_f$  en kcal/mol.  $H_f$  para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

Finalmente la Tabla 26 resume las energías de activación para **319-330**.

**Tabla 26.** Energías de activación en fase gaseosa para **319 - 330** (kcal/mol).

Comp.	X	Ar	ET1	ET2	ET3
<b>319 y 325</b>	O	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	39.61	40.37	41.23
<b>320 y 326</b>	O	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	38.98	40.84	38.55
<b>321 y 327</b>	O	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	38.61	37.99	44.37
<b>322 y 328</b>	S	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	36.10	40.36	43.38
<b>323 y 329</b>	S	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	34.55	42.73	40.61
<b>324 y 330</b>	S	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	33.66	38.60	45.76

De estas Tablas pueden extraerse algunas conclusiones generales. Las estructuras *cis* **325-330** son más estables que las *trans* **319-324**. Cuando los sustituyentes en el heterociclo adoptan una disposición relativa *trans*, los cálculos revelan que en fase gaseosa el proceso pericíclico está claramente favorecido para los derivados de la imidazolidina-2-tiona (X=S); sin embargo, para sus análogos oxigenados (X=O), tanto el proceso pericíclico como la eliminación E1 muestran energías de activación similares.

De las Tablas 19-24 puede deducirse que los estados de transición pericíclicos son muy similares. Como era de esperar los enlaces C1-O, C=O y C2-H se han alargado significativamente, mientras que los enlaces O-C(=O), O-H y C1-C2 se han acortado. Sin embargo, los estados de transición pericíclicos encontrados son muy asíncronos y, sorprendentemente, con un fuerte carácter E1cb, ya que el átomo de hidrógeno en C-2 está casi totalmente transferido al oxígeno del grupo acetato ( $r_{O, H} = 1.01$  Å;  $r_{H, C2} \sim 0.5$  Å). Esto se pone de manifiesto en la fuerte carga negativa que se ha formado sobre C-2 (-0.75) y la pequeña positiva sobre C-1



(+0.14).

ET2 y ET3 se caracterizan por una rotura casi total del enlace C1-OAc poseyendo un fuerte carácter de carbocatión. No obstante, la rotura en ET3 es mayor ( $r_{C1, O} \sim 1.0 \text{ \AA}$ ) que en ET2 ( $r_{C1, O} \sim 0.8 \text{ \AA}$ ). Es interesante destacar que las distancias C2-H son mayores en ET2 ( $r_{H, C2} = 1.22 \text{ \AA}$ ) que en ET3 ( $r_{H, C2} = 1.12 \text{ \AA}$ ); en estos últimos coinciden con las distancias C2-H de los productos de partida. Una posible explicación puede encontrarse en que en ET2 el enlace C2-H puede interactuar con el avanzado centro carbocatiónico que se ha generado en C2, estabilizándolo por hiperconjugación. Gracias a que el enlace que se rompe C1-O y el enlace C2-H están completamente eclipsados, es factible la hiperconjugación (Figura 16).

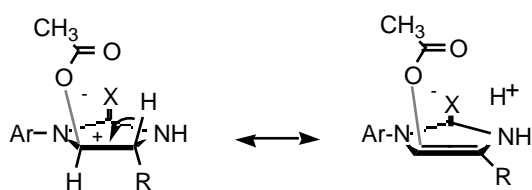


Figura 16

En cambio, en ET3 la disposición relativa entre los enlaces C1-O y C2-H hace imposible que se alcance este requisito estereoelectrónico. La menor distancia C1-C2 en ET2 con respecto a la misma distancia en ET3 está de acuerdo con el aumento de carácter de doble enlace entre C1-C2 cuando tiene lugar la hiperconjugación (Figura 16).

Con objeto de determinar la influencia que el disolvente pueda tener en las reacciones de eliminación, hemos realizado los cálculos semiempíricos utilizando el programa AMSOL<sup>139</sup>. Este programa permite optimizar geometrías y buscar estados de transición considerando las energías de solvatación. Introduciendo los datos correspondientes al DMSO ( $\epsilon = 46.7$ ), se han optimizado las geometrías de los productos de partida para las estructuras **321** y **323** y sus isómeros respectivos **327** y **329**, así como sus estados de transición. Para éstos, de nuevo se ha encontrado una sólo frecuencia negativa, correspondiente a la coordenada de reacción. Los datos obtenidos se recogen en las Tablas 27 y 28.

**Tabla 27.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **321** y **327** (DMSO).

	<b>321</b>	<b>327</b>	ET1	ET2	ET3	<b>333</b>
H <sub>f</sub>	-213.29	-208.37	-171.39	-174.53	-70.52	-111.89
r <sub>C1, O</sub>	1.42	1.42	1.68	2.27	2.31	-
r <sub>O, C=O</sub>	1.37	1.37	1.28	1.27	1.27	-
r <sub>C=O</sub>	1.22	1.22	1.30	1.26	1.26	-
r <sub>O, H</sub>	2.58	4.24	1.01	3.22	5.13	-
r <sub>H, C2</sub>	1.12	1.12	1.67	1.12	1.13	-
r <sub>C1, C2</sub>	1.56	1.56	1.45	1.51	1.51	1.36

Distancias de enlace en Å y H<sub>f</sub> en kcal/mol. H<sub>f</sub> para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

**Tabla 28.** Datos teóricos correspondientes a la reacción de eliminación de **323** y **329** (DMSO).

	<b>323</b>	<b>329</b>	ET1	ET2	ET3	<b>335</b>
H <sub>f</sub>	-173.50	-170.36	-139.55	-134.47	-132.29	-82.65
r <sub>C1, O</sub>	1.41	1.42	1.62	2.24	2.32	-
r <sub>O, C=O</sub>	1.37	1.37	1.29	1.27	1.27	-
r <sub>C=O</sub>	1.22	1.22	1.31	1.26	1.26	-
r <sub>O, H</sub>	2.52	4.21	1.00	2.46	4.87	-
r <sub>H, C2</sub>	1.12	1.12	1.72	1.13	1.13	-
r <sub>C1, C2</sub>	1.55	1.56	1.46	1.50	1.51	1.38

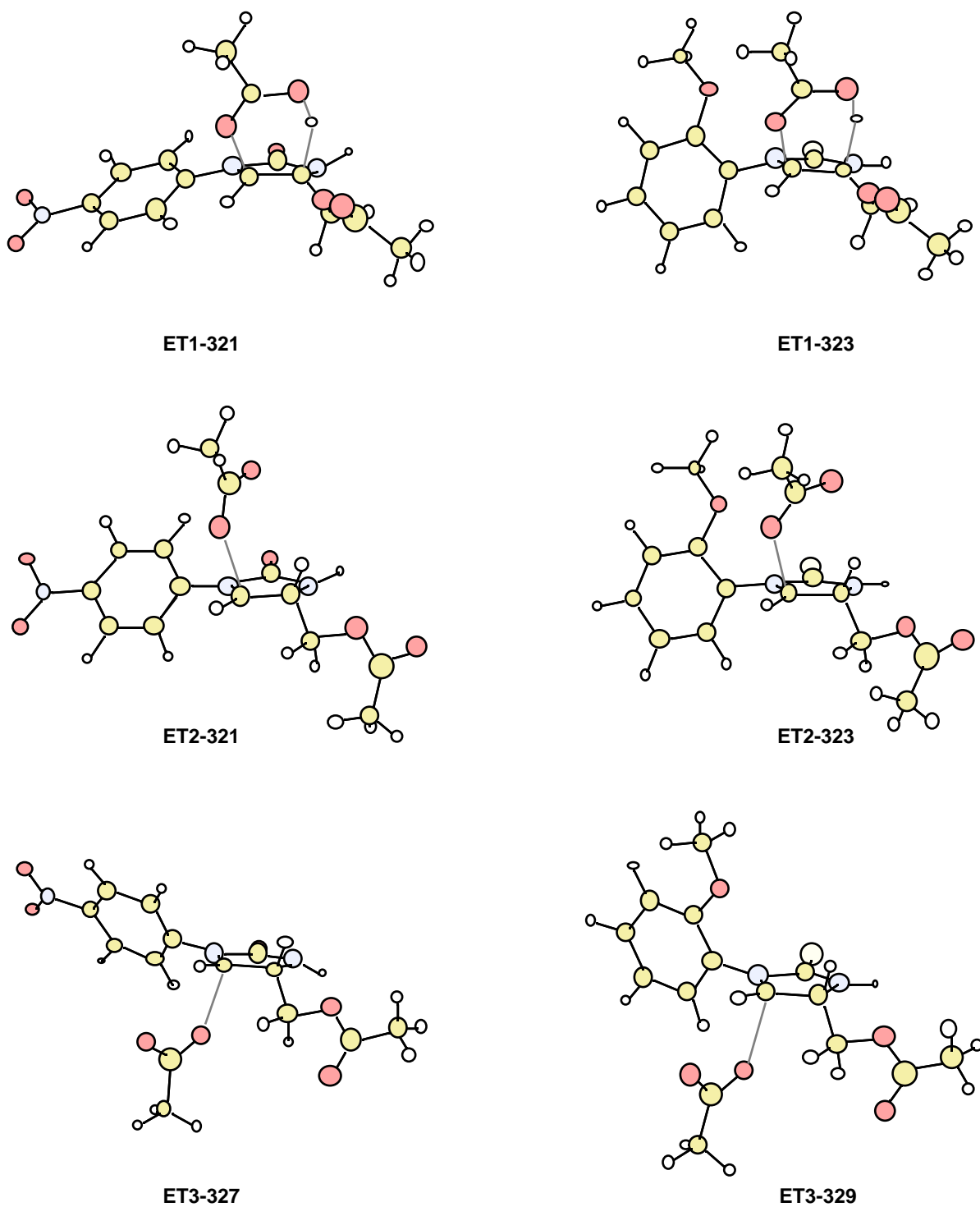
Distancias de enlace en Å y H<sub>f</sub> en kcal/mol. H<sub>f</sub> para el ácido acético = -101.94 kcal/mol.

Las energías correspondientes a los estados de transición se recogen en la Tabla 29.

**Tabla 29.** Energías de activación en DMSO para **321**, **327**, **323** y **329** (kcal/mol)

Comp.	X	Ar	ET1	ET2	ET3
<b>321</b> y <b>327</b>	O	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	41.90	38.75	37.85
<b>323</b> y <b>329</b>	S	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	33.95	39.03	38.07

De los resultados obtenidos se deduce que la eliminación concertada en DMSO sigue estando favorecida para **323**, sin embargo, el mecanismo por pasos es el favorecido en el caso de **321**. Las geometrías de los estados de transición calculados de los tres procesos posibles, para los compuestos **321** y **323** y sus isómeros **327** y **329**, utilizando el programa de cálculo AMSOL, que considera la solvatación del dimetilsulfóxido como disolvente, se muestran en la Figura 17.



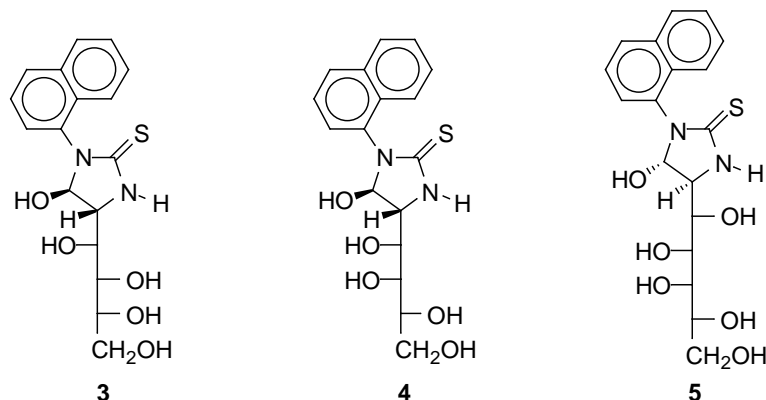
**Figura 17.** Estados de Transición de los procesos concertado y E1 para 321, 323, 327 y 329 en dimetilsulfóxido (AMSOL).



## 2.4. Estudio de la atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-onas, 1-arilimidazolidina-2-onas y en sus tioanálogos.

### 2.4.1. Introducción.

Hemos llevado a cabo un estudio experimental y teórico sobre la posibilidad de que los productos preparados en los capítulos anteriores presenten atropisomería. La observación inicial de que este tipo de productos podía presentarla tuvo lugar al estudiar recientemente<sup>5,6</sup> los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de las 1-naftilimidazolidina-2-tionas monocíclicas **3-5** derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa, 2-amino-2-desoxi-D-galactopiranososa y 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa, respectivamente.



Los espectros presentaban duplicidad de las señales; los similares desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento indicaban que se trataba de una mezcla de dos compuestos con estructura de 5-hidroxiimidazolidina-2-tiona. Sin embargo, no se trataba de una mezcla de epímeros en C-1, ya que la estereoquímica era *R* en ambos casos por ser  $J_{1,2} \sim 0$ . Por lo tanto, la diferencia entre ambos se debía a la rotación restringida alrededor del enlace sencillo carbono aromático-nitrógeno, es decir, se trataba de una pareja de atropisómeros.

Con objeto de determinar los aspectos estructurales que intervienen en la aparición de la atropisomería en estos productos hemos sintetizado los derivados de la imidazolidina-2-on(a) y de la imidazolidina-2-tiona descritos en los apartados 2.1 a 2.3.

Las modificaciones estructurales realizadas incluyen:

- a) Distinta longitud del enlace C=O frente a la del enlace C=S.

- b) Tipo de sustituyentes en C-1: OH para **3-5**, **29-33**, OAc para **34-41**, H para **42-47**, y unión del oxígeno con el ciclo de furanosa para **6-8**, **18-28** y **48-57**.
- c) Naturaleza de los grupos en las posiciones *orto* de los anillos bencénicos: F, Cl, Br, Me, MeO, NO<sub>2</sub> y 1-naftilo.

#### 2.4.2. Determinación experimental de la barrera de rotación.

Una vez sintetizados los productos, se ha tratado de cuantificar experimentalmente la magnitud de la barrera energética de rotación mediante experiencias de RMN a temperatura variable, con objeto de determinar la temperatura de coalescencia de las señales correspondientes a ambos atropisómeros.

A la temperatura de coalescencia, la constante de velocidad entre dos estados en equilibrio igualmente poblados y no acoplados viene dada por la expresión<sup>140</sup>:

$$k = \frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}} \quad (3)$$

donde  $\Delta\nu$  representa la diferencia de frecuencia entre las señales análogas, correspondientes a ambos atropisómeros cuando la interconversión no es posible o es muy lenta, que coalescen a la temperatura absoluta  $T_c$ . Esta expresión no es exacta cuando el equilibrio tiene lugar entre estados desigualmente poblados, pero puede usarse para obtener un valor estimativo de la barrera de interconversión, ya que el error suele ser pequeño.

Por otro lado, la Teoría del Estado de Transición propone para la variación de la constante de velocidad de un paso elemental de reacción con la temperatura<sup>141</sup>:

$$k = \left( \frac{k_B T_c}{h} \right) e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT_c}} \quad (4)$$

donde  $R$ ,  $k_B$  y  $h$  son las constantes de los gases perfectos, Boltzmann y Planck, respectivamente.

A partir de las ecuaciones 3 y 4 puede deducirse el valor de la barrera igualando ambas ecuaciones en su forma logarítmica:

$$\ln \left[ \frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}} \right] = \ln \frac{k_B T_c}{h} - \frac{\Delta G^\ddagger}{RT_c} \quad (5)$$

y reordenando términos:

$$\frac{\Delta G^\ddagger}{RT_c} = \ln \left[ \frac{k_B T_c \sqrt{2}}{\pi h \Delta \nu} \right] \quad (6)$$

por tanto, la expresión que resulta para la barrera de rotación es:

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \ln \left( \frac{k_B T_c \sqrt{2}}{\pi h \Delta \nu} \right) \quad (7)$$

Introduciendo los valores de las constantes se obtiene la siguiente expresión:

$$\Delta G^\ddagger (\text{cal.mol}^{-1}) = 1.987 T_c \left[ 22.62 + \ln \frac{T_c}{\Delta \nu} \right] \quad (8)$$

que es la que hemos utilizado en nuestros cálculos.

Las energías libres de activación  $\Delta G^\ddagger$  se calcularon introduciendo en la ecuación 8 los valores de la temperatura de coalescencia  $T_c$  y de la diferencia de desplazamiento químico  $\Delta \nu$  (en unidades de frecuencia) lejos del punto de coalescencia. En la Tabla 30 se recogen los datos utilizados en estas determinaciones, así como los resultados obtenidos.

**Tabla 30.** Barreras de rotación (kcal/mol) determinadas por RMN dinámica.<sup>a</sup>

Comp.	$\Delta \nu$ (Hz)	$T_c$ (K)	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta G^0$
3	33.79	340	16.84	c
4	38.03	355	17.77	0.74
5	43.89	345	16.92	c
7	17.26	330	16.77	c
8	30.04	330	16.63	0.53
8 <sup>b</sup>	31.54	330	16.60	c
8 <sup>b</sup>	25.06	330	16.75	c
27	55.76	250	12.02	0.12
28	49.30	264	12.75	0.12
46	7.92	330	17.28	c
47	23.06	345	17.36	1.02
54	34.55	280	13.75	c
57	10.03	298	15.40	c

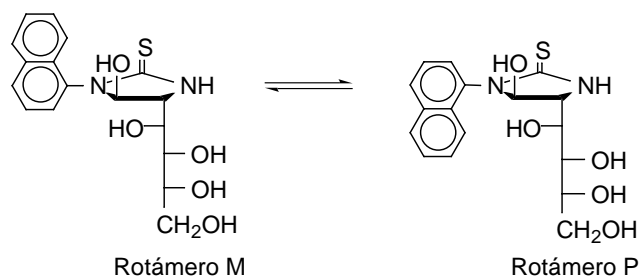
$\Delta G^0 = |\Delta G_M^0 - \Delta G_P^0|$ ; <sup>a</sup>A partir del espectro de <sup>1</sup>H-RMN,

<sup>b</sup> A partir del espectro de <sup>13</sup>C-RMN en diferentes señales de carbono.

<sup>c</sup> No determinada.

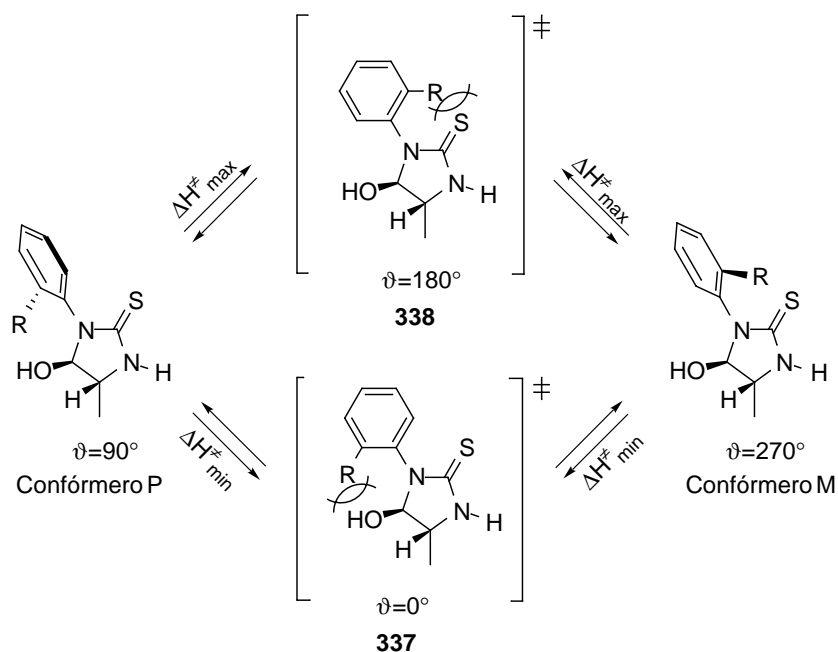
### 2.4.3. Determinación de la barrera de rotación por cálculos de mecánica molecular.

La interconversión de los atropisómeros intercambia la asimetría conformacional de *M* (*aR*) a *P* (*aS*) y viceversa<sup>1</sup>. En el Esquema 71 se representan los atropisómeros de **3**.



**Esquema 71.** Rotámeros *M* y *P* de **3**.

Estas interconversiones tienen lugar por rotación alrededor del enlace N-C<sub>arilo</sub> y los estados de transición corresponden a los máximos de energía encontrados a lo largo de una rotación de 360°, lo que ocurrirá cuando el anillo bencénico y el heterociclo sean aproximadamente coplanares. En la Figura 18 se ha representado el caso de una imidazolidina-2-tiona monocíclica que porta un sustituyente en posición *orto*.



**Figura 18.** Estados de transición para la interconversión de los rotámeros *P* y *M*.

Sería particularmente interesante comparar las geometrías y energías de los hipotéticos estados de transición planares. Son posibles dos estados de transición isoméricos **337** y **338**,



desigualmente poblados, uno en el que el sustituyente en *orto* pasa frente al azufre exocíclico (**338**) y otro en el que pasa el hidrógeno de la otra posición *orto* (**337**). Como se verá más adelante son estas interacciones las responsables fundamentales de la altura de la barrera de rotación.

Al igual que para cualquier otra reacción, para comprender esta transformación deberíamos conocer la variación de la energía potencial del sistema estudiado en función de la coordenada de reacción. En este caso dicha coordenada se corresponde con el ángulo de giro alrededor del enlace N-C<sub>arilo</sub> y la energía potencial puede determinarse fácilmente para cada ángulo dado mediante cálculos de mecánica molecular (MM2).<sup>142,143</sup> Para ello, partiendo de una estructura de energía mínima (confórmero *P*) se ha simulado la rotación del anillo de naftilo variando el ángulo diedro  $\vartheta$  [C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-N<sub>(sp<sup>2</sup>)</sub>-C<sub>(sp<sup>2</sup>)</sub>-C<sub>(sp<sup>2</sup>)</sub>] de 30° en 30° hasta completar 360°, minimizando las demás coordenadas internas. Con objeto de determinar con mayor precisión los máximos de energía se ha realizado un segundo cálculo, variando el ángulo de rotación de 5° en 5° en el intervalo entre -30° y +30° alrededor de los máximos encontrados en el primer cálculo. Los resultados quedan reflejados en la Tabla 31.

Se observa que los puntos de menor energía a lo largo de este eje están localizados a ~90° (*E<sub>P</sub>*) y a ~270° (*E<sub>M</sub>*). La diferencia de energía entre ambos atropisómeros, es decir,  $\Delta H^\circ = |E_P - E_M|$ , suele ser muy pequeña, en general, próxima a 0 kcal/mol.

Los puntos más altos están a ~0° (*E<sub>min</sub><sup>‡</sup>*) y ~180° (*E<sub>max</sub><sup>‡</sup>*); de ellos, como veremos más adelante, el correspondiente a ~180° es mucho mayor, lo que indica que la interacción del sustituyente en *orto* con el átomo de azufre ( $\Delta H_{\text{max}}^\ddagger = E_{\text{max}}^\ddagger - E_P$ ) es mayor que con el átomo de oxígeno en C-1 ( $\Delta H_{\text{min}}^\ddagger = E_{\text{min}}^\ddagger - E_P$ ).

Los cálculos de mecánica molecular permiten calcular  $\Delta H^\ddagger$ , que pueden compararse con los valores de  $\Delta G^\ddagger$  calculados por RMN dinámica, si admitimos como primera aproximación que los valores de  $\Delta S^\ddagger$  para estas reacciones son despreciables. En estas condiciones se cumple:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \approx \Delta H^\ddagger$$

Los resultados encontrados se comentan en los apartados siguientes.

**Tabla 31.** Barreras de rotación (kcal/mol) determinadas por MM2.

Comp.	$E_M$	$E_P$	$\Delta H_{\min}^\ddagger$	$\Delta H_{\max}^\ddagger$	$\Delta\Delta H^\ddagger$	$\Delta H^0$
<b>3</b>	13.97	13.80	15.70	38.60	22.90	0.17
<b>4</b>	14.81	14.42	17.01	38.09	21.08	0.39
<b>6</b>	18.81	18.99	16.05	42.37	26.32	0.18
<b>7</b>	19.47	17.31	18.35	45.20	26.85	2.16
<b>8</b>	18.62	18.95	15.29	44.88	29.59	0.33
<b>18</b>	24.79	24.76	13.80	16.78	2.98	0.03
<b>19</b>	29.42	29.55	11.81	14.32	2.51	0.13
<b>20</b>	23.91	23.82	12.33	16.68	4.35	0.49
<b>27</b>	34.19	33.75	11.10	16.94	5.84	0.44
<b>28E</b>	31.88	30.94	11.88	17.33	5.45	0.94
<b>28Z</b>	34.10	33.26	11.75	17.05	5.30	0.84
<b>49</b>	25.21	25.24	15.07	20.69	5.62	0.03
<b>51</b>	29.84	29.20	16.99	18.02	1.03	0.64
<b>52</b>	24.36	24.27	14.83	20.71	5.88	0.09
<b>339</b>	7.30	7.13	24.77	45.43	20.66	0.17
<b>340</b>	6.80	6.64	12.36	18.39	6.03	0.16

$E_M$  o  $E_P$  denotan la energía potencial de los confórmeros  $M$  o  $P$ ;  $E_{\min}^\ddagger$  ( $E_{\max}^\ddagger$ ) son la energía potencial de las estructuras de transición de menor (mayor) energía;  $\Delta H^0 = |E_M - E_P|$ ;

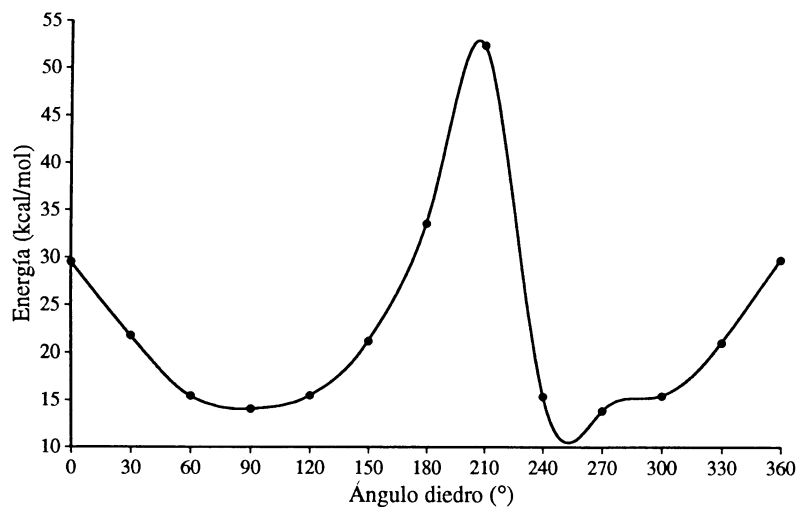
$$\Delta H_{\min}^\ddagger (\Delta H_{\max}^\ddagger) = E_{\min}^\ddagger (E_{\max}^\ddagger) - E_P; \Delta\Delta H^\ddagger = \Delta H_{\max}^\ddagger - \Delta H_{\min}^\ddagger.$$

#### 2.4.4. Atropisomería en 1-aril-5-hidroxiimidazolidina-2-tionas y 1-arilimidazolidina-2-tionas monocíclicas.

Comenzamos nuestro estudio con las 1-aril-5-hidroxiimidazolidina-2-tionas<sup>3-5</sup>, productos en los que inicialmente habíamos descubierto<sup>5,6</sup> la existencia de atropisómeros. Los experimentos de RMN de temperatura variable nos han permitido establecer que las barreras experimentales de rotación de **3-5** son de ~17-18 kcal/mol (Tabla 30).

Los valores de la energía potencial en función del ángulo de rotación encontrados para **3**, así como el correspondiente diagrama de energía potencial se muestran en la Figura 19.

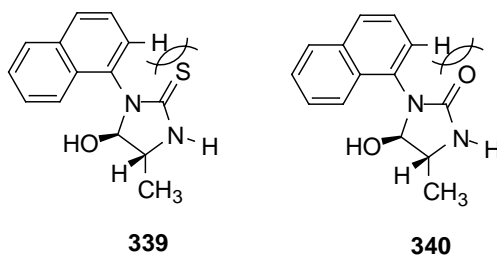
Se observa el distinto valor que tienen los dos estados de transición: uno de mayor energía, de ~ 38 kcal/mol, y otro de menor energía, de ~ 16-17 kcal/mol. Puede observarse el excelente acuerdo alcanzado entre la magnitud de la barrera calculada por mecánica molecular y la determinada por RMN dinámica.



**Figura 19.** Diagrama de energía conformacional (MM2) para el compuesto **3**.

La rotación del anillo aromático es demasiado rápida para permitir la separación de los diastereoisómeros a temperatura ambiente, de acuerdo con la magnitud de las barreras de rotación determinadas, ya que es necesaria<sup>144</sup> una barrera superior a 23 kcal/mol para que puedan separarse y ser estables a temperatura ambiente; sin embargo, la duplicidad de señales para los protones y carbonos indica una lenta interconversión en la escala de tiempo de la RMN.

Los cálculos sobre los modelos simplificados **339** y **340** demuestran que el tamaño de la cadena acíclica unida a C-2 no ejerce efecto apreciable sobre la magnitud de las barreras de rotación.



La diferencia de energía ( $\Delta\Delta H^\ddagger = \Delta H^\ddagger_{\max} - \Delta H^\ddagger_{\min}$ ) entre ambos estados de transición ( $>21$  kcal/mol) asegura que el mecanismo de interconversión es un movimiento de abanico desde  $+90^\circ$  a  $-90^\circ$  pasando por  $0^\circ$  y no por  $180^\circ$  (Figura 20).

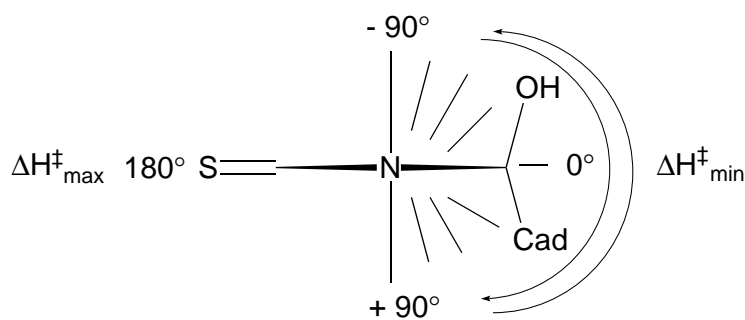
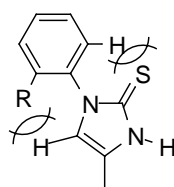


Figura 20

Del resto de las 1-aril-5-hidroxiimidazolidina-2-tionas monosustituidas en posición *orto* sintetizadas, **29-33**, también **32** y **33** presentan multiplicidad de algunas señales. Sin embargo, de los *per-O*-acetil derivados **34-41**, sólo presentaron atropisomería a temperatura ambiente los naftilderivados **39** y **40** y sus barreras de rotación no pudieron determinarse por RMN dinámica porque se transformaron muy rápidamente en **46** y **47**, respectivamente.

La presencia de los grupos hidroxilo o acetiloxi en el heterociclo no es esencial para la existencia de atropisomería. Esto se pone de manifiesto al observar que las imidazolidina-2-tionas **46** y **47** presentan duplicidad de señales en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a temperatura ambiente, mientras que esta duplicidad desaparece al subir la temperatura (Fig. 6).

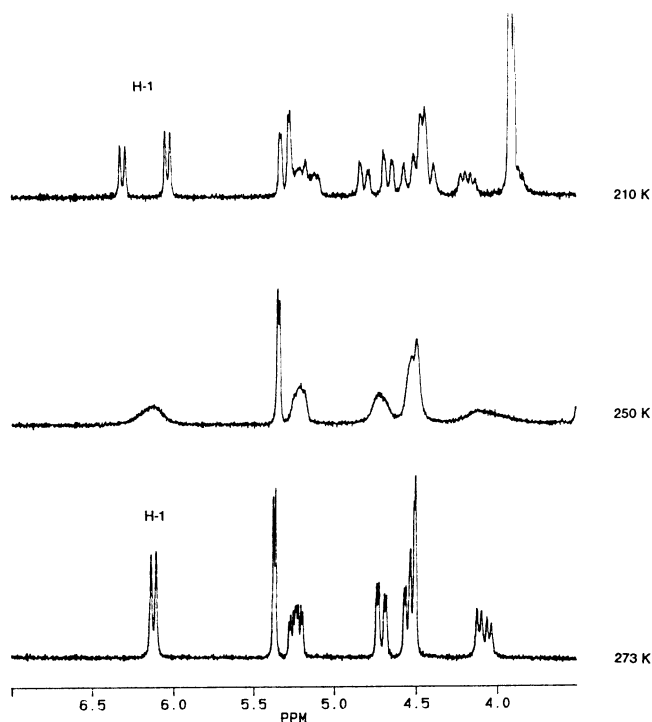
La barrera de rotación de  $\sim 17$  kcal/mol medida para **46** y **47** no se ha alterado con respecto a **3** y **5** por la pérdida del sustituyente en C-5 (Tabla 30). Sin duda se compensa el descenso de volumen del sustituyente no coplanar en C-1 de **3**, **5**, **39** y **40** con la interacción del hidrógeno en C-1, que ahora es coplanar con el anillo aromático, en **46** y **47**. Un diagrama esquemático de esta situación se muestra en la estructura **341**.



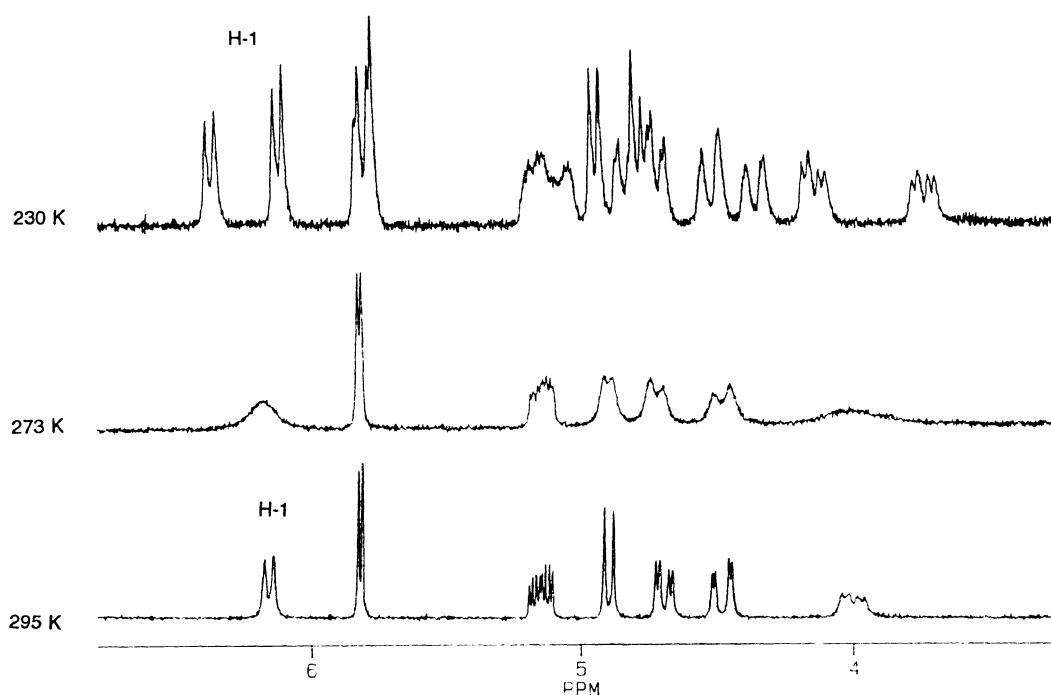
341

### 2.4.5. Atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-onas bicíclicas monosustituidas en posición orto.

Para estudiar la influencia que la presencia del enlace C=S puede tener en la existencia de atropisomería a temperatura ambiente en los productos estudiados en el apartado anterior (2.4.4), se prepararon sus homólogos oxigenados **18-22** y sus acetyl derivados **23-28**. Ninguno de ellos mostró atropisomería a temperatura ambiente; sin embargo, ambos atropisómeros pudieron detectarse para **27** y **28** al disminuir la temperatura (Figs. 21 y 22). La barrera de rotación experimental (~11 kcal/mol) es más pequeña que las de sus tioanálogos y son casi coincidentes con los valores calculados con MM2 (Tablas 30 y 31). En consecuencia, la rotación del anillo en **27** y **28** es muy rápida a temperatura ambiente y no se observa duplicidad de señales para los protones y átomos de carbono.



**Figura 21.** Experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN a temperatura variable para **27** en  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , mostrando el desdoblamiento de señales debido a la lenta rotación alrededor del enlace C-N.



**Figura 22.** Experimentos de  $^1\text{H}$ -RMN a temperatura variable para **28**.

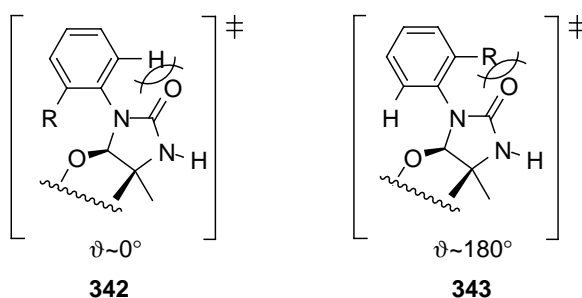
La menor diferencia en la magnitud de las barreras de rotación ( $\Delta\Delta H^\ddagger \sim 5\text{-}6$  kcal/mol), comparada con los valores obtenidos para las imidazolidina-2-tionas **3** y **4** ( $\Delta\Delta H^\ddagger > 21$  kcal/mol) puede atribuirse a que el átomo de azufre tiene mayor tamaño ( $r_{\text{vw}} 1.85$  Å) que el átomo de oxígeno ( $r_{\text{vw}} 1.4$  Å) y a que la longitud del enlace C=S ( $1.71$  Å)<sup>110</sup> es mayor que la del enlace C=O ( $1.22$  Å).

**Tabla 32.** Barreras de rotación (kcal/mol) de **18-20**, **49**, **51**, **52** y **347**.

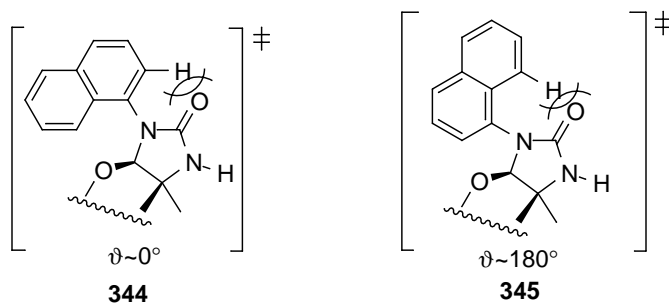
Comp.	$E_M$	$E_P$	$\Delta H^\ddagger_M$	$\Delta H^\ddagger_P$	$\Delta\Delta H^\ddagger$	$\Delta H^0$
<b>18</b>	24.79	24.76	13.80	16.78	2.98	0.03
<b>19</b>	29.42	29.55	11.81	14.32	2.51	0.13
<b>20</b>	23.91	23.82	12.33	16.68	4.35	0.49
<b>49</b>	25.21	25.24	15.07	20.69	5.62	0.03
<b>51</b>	29.84	29.20	16.99	18.02	1.03	0.64
<b>52</b>	24.36	24.27	14.83	20.71	5.88	0.09
<b>347</b>	24.26	24.17	15.68	21.76	6.08	0.09

Cuando los cálculos MM2 se aplican a los compuestos **18-20**, sistemas bicíclicos que no portan el grupo naftilo, se comprueba (Tabla 32) que las dos barreras de rotación, corres-

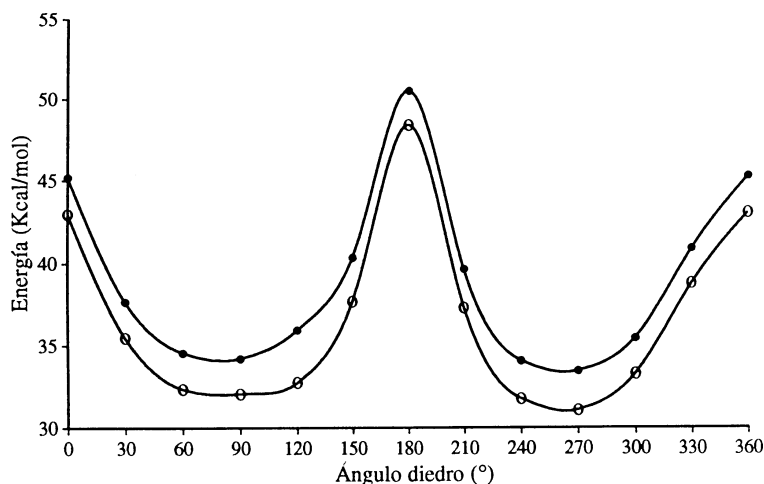
pondientes a los estados de transición **342** y **343**, son muy parecidas en energía ( $\Delta\Delta H^\ddagger < 5$  kcal/mol), siendo la más pequeña análoga a la encontrada en los naftilderivados anteriormente discutidos, ya que en ambos casos la interacción del átomo de oxígeno del C=O es con un hidrógeno en *orto* (comparar con **344** y **345**).



El enorme descenso de la barrera más alta, correspondiente a **343**, indica que la interacción del grupo R (OMe, Me, Cl, F, NO<sub>2</sub>) con el átomo de oxígeno es menor que la provocada por el segundo anillo bencénico en los naftilderivados (estado de transición **345**). Efectivamente, los espectros de RMN de **18-21** y **23-26** sólo muestran un conjunto de señales. En el caso del nitroderivado **26** no se observó variación en su espectro, ni siquiera a -25 °C (248 K).

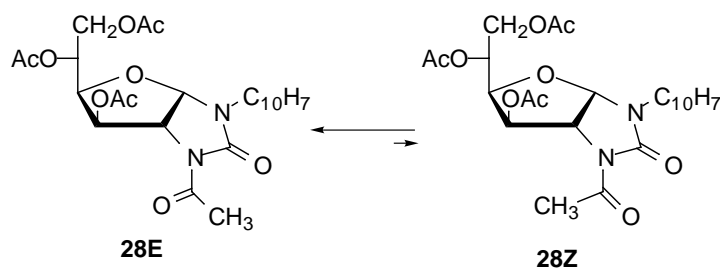


En el caso del *N*-acetilderivado **28** hemos calculado además las energías de los conformeros con los grupos carbonilos en *anti* (rotámero *E*), **28E**, y en *sin* (rotámero *Z*), **28Z** (Fig. 23). Tal como avanzamos en el apartado 2.1.4 (ver Figura 3), el primero minimiza las interacciones dipolares en el estado de transición debido a que los enlaces C=O polares adoptan una disposición antiparalela, por lo que es más estable que el segundo.



**Figura 23.** Variación de energía potencial en función del ángulo de rotación (MM2) para los rotámeros **28E** (○-○-○) y **28Z** (△-△-△).

La diferencia hallada entre ambos rotámeros de ~2.2 kcal/mol, corresponde a un predominio del ~98% del rotámero **28E**, lo que prácticamente asegura su exclusividad a temperatura ambiente.



**Esquema 72**

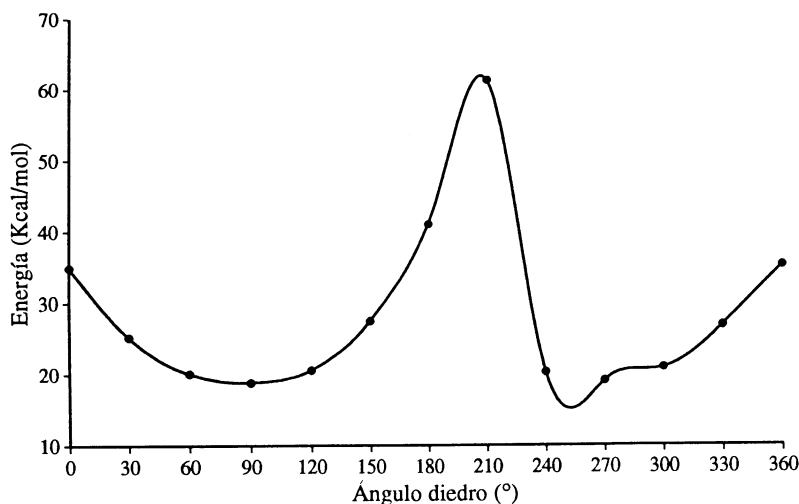
#### 2.4.6. Atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-tionas bicíclicas monosustituidas en posición orto.

Con la intención de estudiar otros ejemplos de atropisomería hemos preparado y estudiado no sólo los naftil derivados **6-8** sino también las 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucifurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tionas **48-52** y sus acetil derivados **53-57**.

Los compuestos **6-8** presentaron atropisomería a temperatura ambiente, en total concordancia con la magnitud de sus barreras de rotación determinadas por RMN dinámica, que coin-



ció con la calculada por MM2 (Tabla 30). En la Figura 24 se muestra el diagrama de energía potencial de **6**.

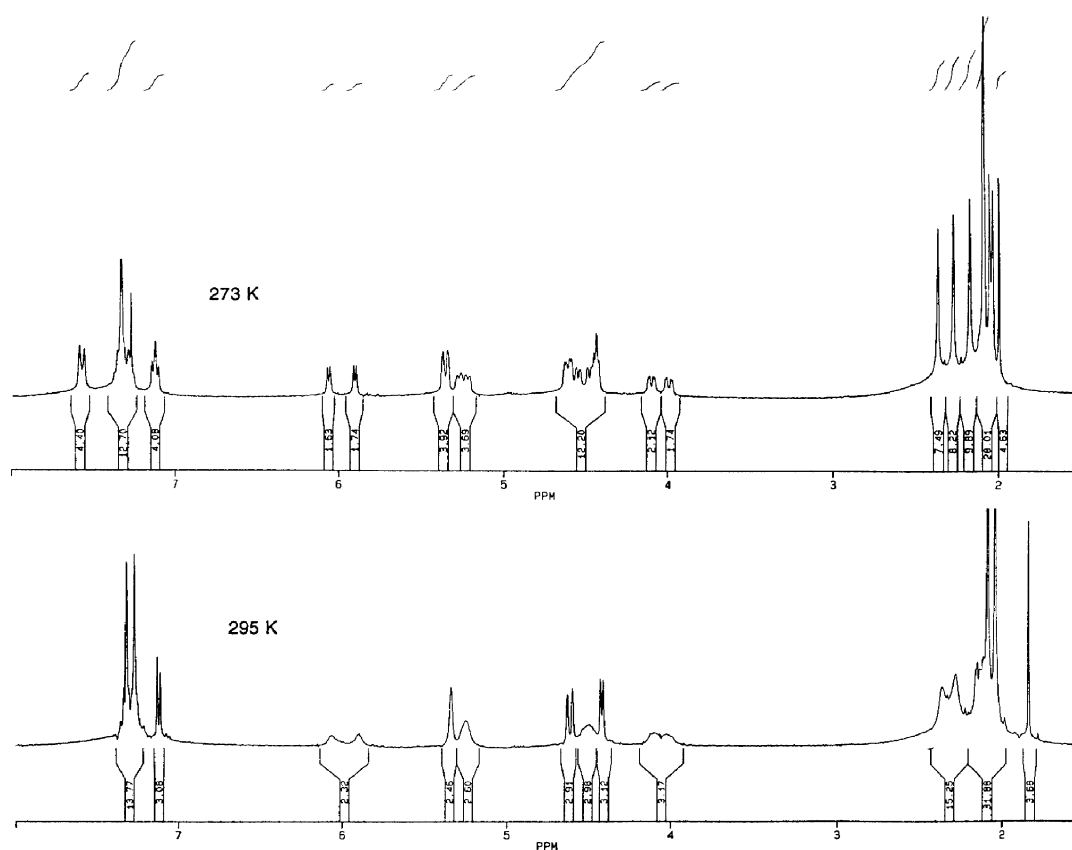


**Figura 24.** Variación de energía potencial en función del ángulo de rotación (MM2) para **6**.

También presentaron duplicidad, de todas o algunas señales a temperatura ambiente, los bicíclicos que portaban en *orto* los sustituyentes Cl (**49**), Br (**50**) y Me (**52**). Sin embargo, de los acetil derivados **53-57**, sólo **54** y **57** presentó duplicadas algunas señales a temperatura ambiente, pero al disminuir la temperatura a 0 °C (273 K) se pudieron observar todas las señales de ambos atropisómeros (Figura 25).

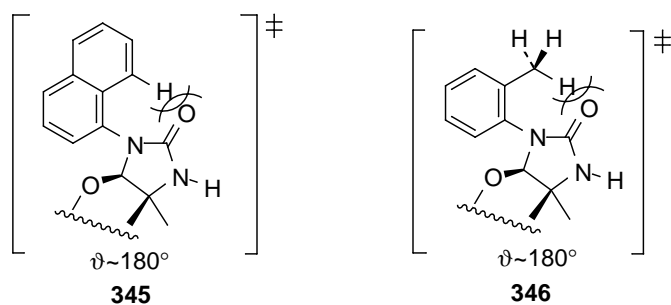
Como era de esperar, la magnitud de las barreras calculadas para **49**, **51** y **52** (Tabla 32), superior a la de sus análogos oxigenados (apartado 2.4.5) pero similar a la de **6-8**, explica el comportamiento observado.

Hay que destacar el enorme descenso de la barrera de rotación más alta cuando se comparan derivados que portan un grupo naftilo con respecto a aquellos que portan un sustituyente en *orto*. Así, el *orto*-tolil derivado **52** muestra un valor de  $\Delta H_{\text{max}}^{\ddagger} = 20.71$  kcal/mol, mientras que para el compuesto **6** la barrera de rotación se estimó en  $\Delta H_{\text{max}}^{\ddagger} = 42.37$  kcal/mol. El grupo naftilo puede considerarse un grupo metilo en el que la conformación de uno de los hidrógenos está fijada sin que cambie el volumen (**345** y **346**).



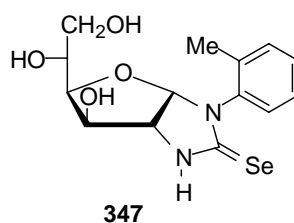
**Figura 25.**  $^1\text{H}$ -RMN de **57** a) 22 °C, b) 0 °C.

Esta conformación fija incrementa la barrera alrededor de  $\sim 22$  kcal/mol y pone de manifiesto la mayor flexibilidad conformacional del grupo metilo en el estado de transición. Esta libertad de flexión puede evitar fuertes interacciones estéricas con el azufre tiocarbonílico, por ejemplo, por una rotación del grupo metilo o por deformación del enlace C-C. El mecanismo que acabamos de describir está restringido considerablemente en derivados del naftilo.



### 2.4.7. Predicción de atropisomería en derivados de 1-arilimidazolidina-2-selonas bicyclicas.

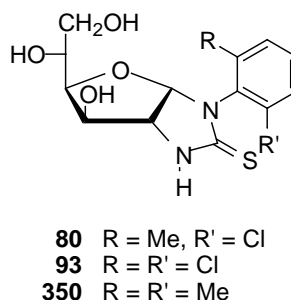
Una posibilidad interesante podría consistir en preparar derivados *orto*-sustituídos de 1-arilimidazolidina-2-selonas<sup>109</sup> (como **234-236**); es decir, monociclos o biciclos en los que el átomo de azufre se ha sustituido por un átomo de selenio. Puesto que la longitud del enlace C=Se es algo mayor ( $d_{\text{C=Se}} 1.84 \text{ \AA}$ )<sup>110</sup> que la correspondiente distancia C=S, podría esperarse que la barrera de rotación fuera superior. No obstante, los cálculos MM2 para **347** (Tabla 32) indican que el aumento será poco significativo.

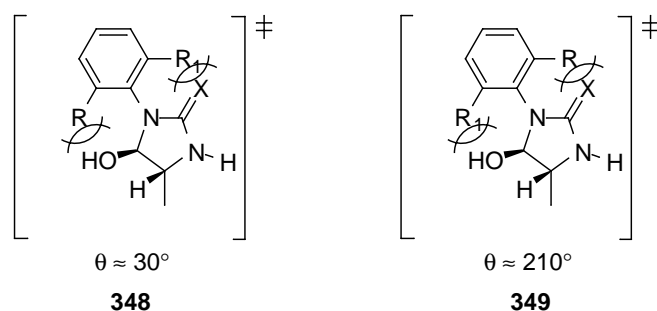


### 2.4.8. Predicción de atropisomería en 1-arilimidazolidina-2-onas y 2-tionas disustituídas en posición *orto*.

En todos los casos hasta ahora comentados, las barreras de rotación son tan bajas que los atropisómeros pueden interconvertirse a una velocidad suficientemente alta como para que no sean configuracionalmente estables, es decir, que no se pueden aislar.

Los cálculos de mecánica molecular para **68-70** y para sus tioanálogos **80**, **93** y **350**, muestran que para conseguir que la barrera sea superior a 23 kcal/mol y que los rotámeros puedan aislarse a temperatura ambiente, deberíamos introducir sustituyentes en ambas posiciones *orto*, de esta manera siempre habría una interacción grande con el átomo de S o de O en cualquiera de los dos estados de transición, **348** o **349** (Tabla 33).



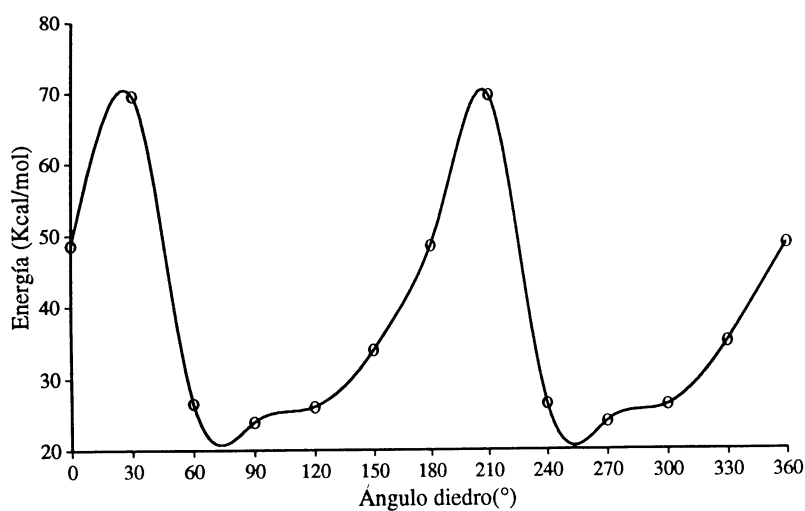


**Tabla 33.** Barreras de rotación (kcal/mol) de **68-70**, **80**, **93** y **350**.

Comp.	$E_M$	$E_P$	$\Delta H_M^\ddagger$	$\Delta H_P^\ddagger$	$\Delta\Delta H^\ddagger$	$\Delta H^0$
<b>68</b>	23.60		36.48		0.00	0.00
<b>69</b>	25.36		34.85		0.00	0.00
<b>70</b>	24.39	24.52	30.31	34.69	4.38	0.13
<b>80</b>	24.87	24.74	37.91	43.09	5.18	0.10
<b>93</b>	25.73		42.36		0.00	0.00
<b>350</b>	23.94		50.35		0.00	0.00

$$\Delta\Delta H^\ddagger = |\Delta H_M^\ddagger - \Delta H_P^\ddagger|$$

Sin embargo, como consecuencia de la presencia de dos sustituyentes *orto*, ahora los máximos de energía no se encuentran a  $\theta = 0^\circ$  y  $180^\circ$  sino a  $\theta = 40^\circ$  y  $220^\circ$ , aproximadamente, como indica el diagrama de energía rotacional (MM2) recogido en la Figura 26.



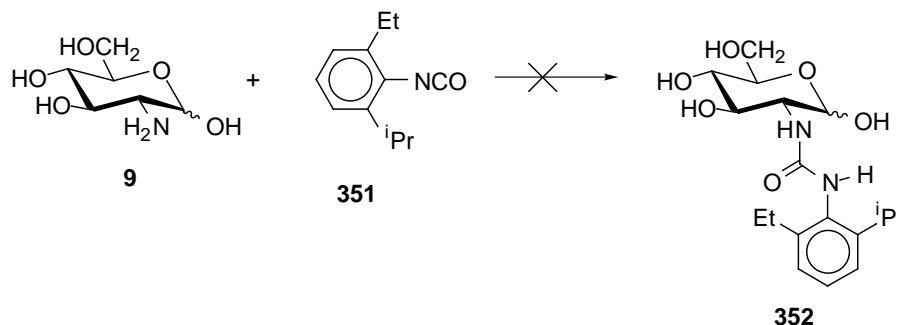
**Figura 26.** Variación de energía potencial en función del ángulo de rotación (MM2) para **350**.

Para verificar los cálculos realizados hemos sintetizado imidazolidina-2-onas y 2-tionas que portan estas características estructurales y que se describen en los capítulos siguientes.

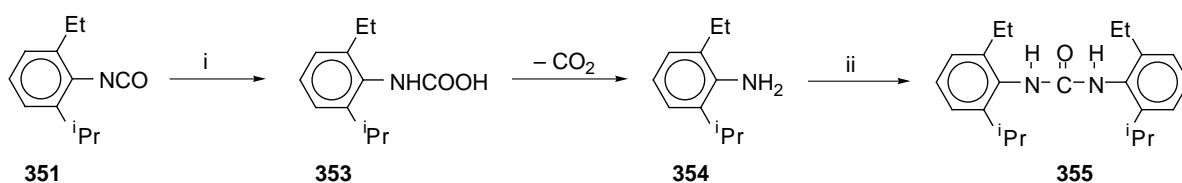
## 2.5. 1-Aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas procedentes de aril isocianatos disustituidos en posición *orto*.

### 2.5.1. Reacción de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa con aril isocianatos disustituidos en posición *orto*.

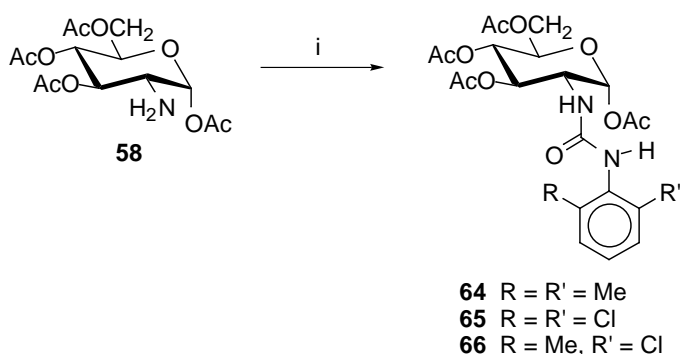
Iniciamos la síntesis de 1-aryl-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas disustituidas en ambas posiciones *orto* por el mismo procedimiento descrito en el apartado 2.1. para los correspondientes análogos monosustituidos. Sin embargo, la reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosa (**9**) con aril isocianatos disustituidos en posición *orto* no transcurre igual que con los aril isocianatos monosustituidos. Así, por ejemplo, la reacción de **9** con el 2-etil-6-isopropilfenil isocianato (**351**) conduce exclusivamente al aislamiento de la 1,3-bis(2-etil-6-isopropilfenil)urea (**355**). La no formación del ureido derivado esperado **352** se debe, probablemente, a impedimentos estéricos que dificultan que la voluminosa molécula **9** pueda acercarse y adicionarse a la agrupación de isocianato de **351**.



En estas condiciones la adición de las pequeñas moléculas de agua se vuelve dominante y tiene lugar la hidrólisis del isocianato, que forma la *N,N'*-diarilurea **355** a través del ácido carbámico intermedio **353** (Esquema 74).

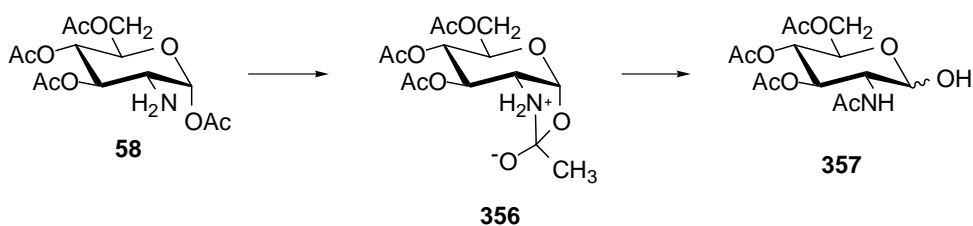


Puesto que esta ruta directa de acceso a las estructuras bicíclicas deseadas no es viable, hemos utilizado una ruta indirecta<sup>3</sup>. Esta consiste en utilizar como materia de partida la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa<sup>145</sup> (**58**), que se condensa con el aril isocianato apropiado en un disolvente aprótico. De esta forma se elimina la hidrólisis del isocianato y sólo es posible la reacción de condensación con **58**. Así, a partir de los 2,6-dimetilfenil, 2,6-diclorofenil y 2-cloro-6-metilfenil isocianatos (**60-62**) se obtuvieron los correspondiente arilureido derivados **64-66** (Esquema 75).



**Esquema 75.** *Reactivos:* i, 2-R-6-R'C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NCO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\Delta$ .

Aunque los rendimientos suelen ser de buenos a excelentes, con frecuencia y de una forma aparentemente aleatoria, los compuestos **64-66** se obtienen contaminados con cantidades variables de la 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucopiranosa (**357**). Este producto se debe formar, probablemente, por migración intramolecular del acetilo del acetato anomérico de **58** al grupo amino libre en C-2, a través del intermedio **356** (Esquema 76).

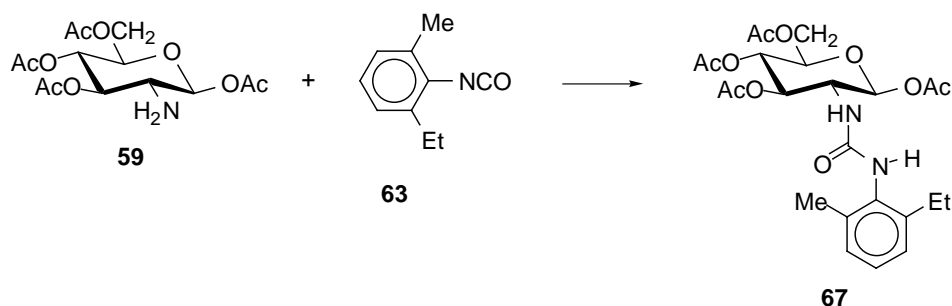


**Esquema 76**

La estructura de **357** se ha identificado inequívocamente por la coincidencia de los datos físicos y espectroscópicos con una muestra auténtica.

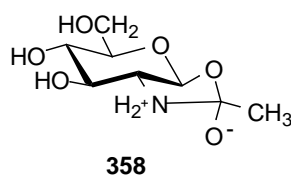
Con objeto de evitar este problema hemos adoptado como material de partida idóneo el

isómero  $\beta$  de **58**, es decir, la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino- $\beta$ -D-glucopiranosa<sup>146</sup> (**59**). De esta forma, por condensación con el 2-etil-6-metilfenil isocianato (**63**) hemos obtenido el correspondiente ureido derivado **67**, con buen rendimiento (Esquema 77).



Esquema 77

Las reacciones realizadas a partir de **59** no muestran contaminación por **357**, en este caso la relación *trans* entre el acetato anomérico y el grupo amino en C-2 impide o dificulta el reordenamiento, ya que el intermedio **358** es menos estable que **356** al estar más tensionado.



Las estructuras de **64-67** están de acuerdo con sus propiedades físicas y espectroscópicas y datos polarimétricos. Así, los datos espectroscópicos de **64-66** son coincidentes con los determinados para los per-*O*-acetilureido derivados **15-17** (Tablas 34-36).

Tabla 34. <sup>1</sup>H-RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **64-67** y **86**.

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	AzNH	ArNH
<b>64</b>	6.15d	4.34m	5.15-5.04m		3.90m	4.20dd	4.01dd	5.15-5.04m	6.98sa
<b>65</b>	6.24d	4.41ddd	5.22m		3.99m	4.24dd	4.05dd	5.40sa	7.20m
<b>66</b>	6.21d	4.39m	5.22-5.14m		3.96m	4.22dd	4.04dd	5.22-5.14m	7.01s
<b>67<sup>b</sup></b>	5.77d	4.00m	5.26t	5.04t	3.84m	4.23dd	4.07dd	-	6.92sa
<b>86<sup>M</sup></b>	6.27s	3.80da	5.53dd	5.34dd	5.03m	4.23dd	4.17dd	-	6.20sa
<b>86<sup>P</sup></b>	6.31s	3.78da	5.51dd	5.36dd	5.03m	4.23dd	4.17dd	-	6.27s

<sup>a</sup>En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz. <sup>b</sup>A 200 MHz..

**Tabla 35.**  $^1\text{H}$ -RMN: Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **64-67**<sup>a</sup>.

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{2,\text{NH}}$
<b>64</b>	2.8	-	-	-	4.1	2.0	12.5	-
<b>65</b>	3.7	9.1	-	-	4.4	-	12.4	10.2
<b>66</b>	3.6	-	-	-	4.3	2.1	12.5	-
<b>67<sup>b</sup></b>	8.7	9.5	9.5	9.5	4.5	-	12.4	-
<b>86M</b>	-	7.5	2.5	8.5	2.4	4.2	12.6	-
<b>86P</b>	-	9.5	2.4	8.2	2.4	4.2	12.6	-

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz. <sup>b</sup> A 200 MHz.

**Tabla 36.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **64-67** y **84-86**<sup>a</sup>.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C=O
<b>64</b>	90.7	51.3	70.4	67.5	69.5	61.4	156.0
<b>65</b>	90.9	51.7	70.5	67.6	69.6	61.8	154.7
<b>66</b>	90.8	51.7	70.4	67.5	69.5	61.6	155.4
<b>67<sup>b</sup></b>	92.4	53.6	72.3	68.3	72.3	61.7	156.0
<b>84</b>	91.5	54.9	71.4	71.9	72.4	61.4	156.8
<b>85M</b>	84.1	62.3	71.5	71.3	69.8	63.6	158.4
<b>85P</b>	84.6	62.3	71.4	71.3	69.9	63.6	158.6
<b>86M</b>	84.4	57.4	69.2	68.5	68.4	61.2	158.6
<b>86P</b>	83.8	57.5	69.3	68.5	68.4	61.2	158.6

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz. <sup>b</sup> A 50.33 MHz

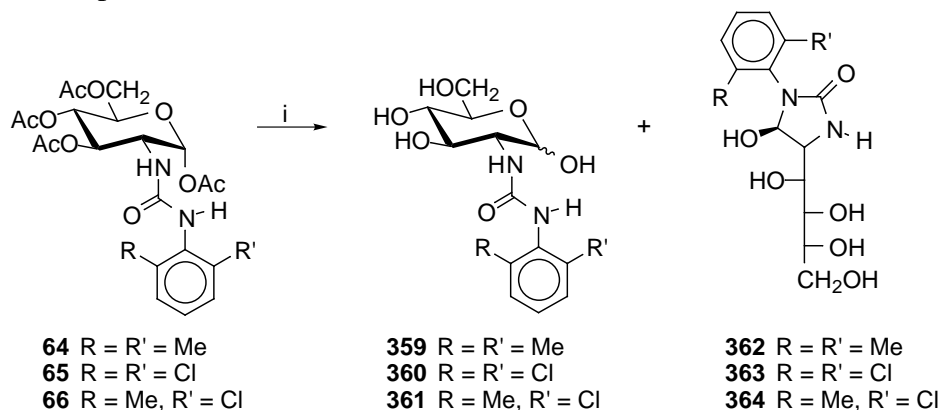
Los compuestos **66** y **67** no mostraron atropisomería a temperatura ambiente, aunque el espectro de RMN de **67** mostró muy ensanchadas algunas señales correspondientes al anillo aromático, lo que indica que la agrupación ureido presenta una cierta dificultad a la rotación.

### 2.5.2. Síntesis de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-onas disustituidas en posición orto.

El paso siguiente consistió en tratar los compuestos **64-66** con amoníaco en metanol a temperatura ambiente. En estas condiciones se produce la desacetilación total, generándose los ureido derivados no protegidos **359-361** que ciclan fácilmente a las correspondientes 5-hidroxiimidazolidina-2-onas **362-364**, obteniéndose mezclas en proporciones variables de ambos



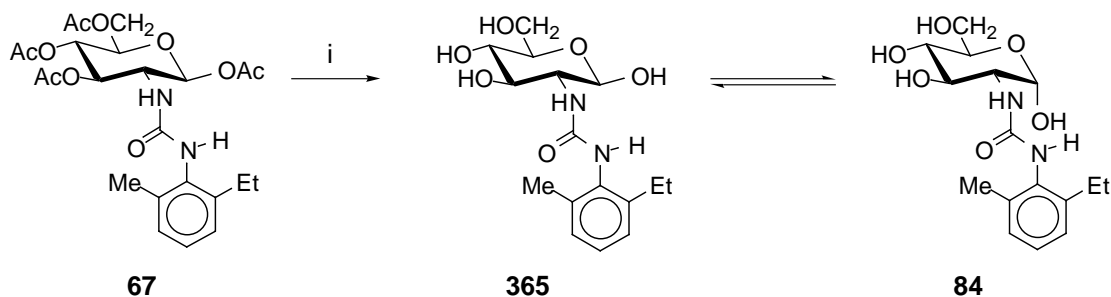
compuestos (Esquema 78). Estas mezclas se utilizaron en pasos posteriores de síntesis, sin que sus componentes fueran aislados ni caracterizados, aunque se identificaron a través de sus datos espectroscópicos.



Esquema 78. Reactivos: i,  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ .

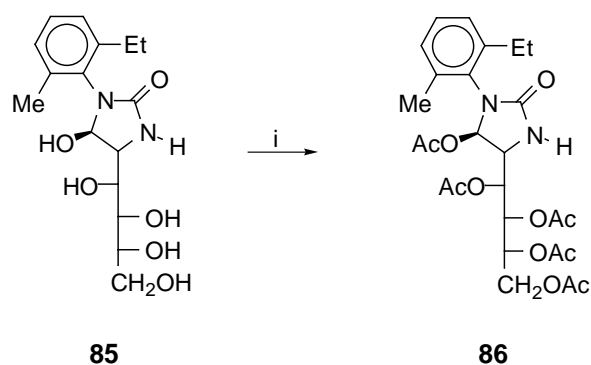
En la desacetilación de **67** también se formó una mezcla de ureas y monociclos. Sin embargo, en este caso, de las diversas fracciones cristalizadas se obtuvo una de la urea  $\alpha$  **84** pura. La formación de **84** no sólo implica la desacetilación de **67** para dar **365**, sino también un cambio de anomería. Su estructura de glucopiranososa está fundamentada en su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, coincidente con los de **10-14**, y su anomería  $\alpha$  queda reflejada en el valor de  $J_{1,2}$  (3.6 Hz) (Tabla 36).

También pudo obtenerse puro el monociclo **85**, procedente de la ciclación de las ureas **84** y **365**, como una mezcla de rotámeros, tal y como se deduce de la duplicidad de señales en los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 36). El desplazamiento químico de C-1 ( $\sim 85$  ppm) descarta una estructura de ureido derivado, ya que este valor no se corresponde con el esperado para un carbono unido a dos átomos de oxígeno, como ocurre con **84** ( $\delta_{\text{C-1}}$  91.5 ppm).



Esquema 79. Reactivos: i,  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ .

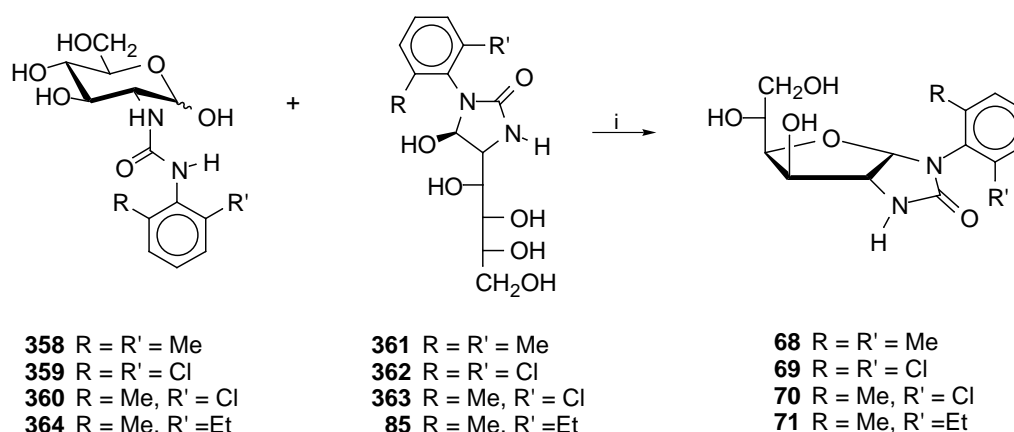
Tampoco está de acuerdo con una estructura bicíclica como **18-22**, pues debería mostrar un mayor desplazamiento químico ( $\delta_{C-1} \sim 90$  ppm). La casi coincidencia de los desplazamientos químicos de C-3, C-4 y C-5 está de acuerdo con la presencia de una cadena polihidroxílica acíclica.<sup>111</sup> La estereoquímica *R* del carbono hidroxílico heterocíclico queda de manifiesto por el valor de  $J_{1,2}$  de 0 Hz. La proporción en que se hayan ambos rotámeros es prácticamente 1:1, cristalizando con una molécula de etanol como demuestran los datos espectrales. La ausencia total de diastereoselectividad mostrada en la formación de **85** pone de manifiesto que el efecto estérico provocado por los grupos Me y Et es prácticamente idéntico (parámetros estéricos  $E_s$  para Me -1.24 y para Et -1.31).<sup>147</sup> La estructura de **85** se confirmó al preparar su per-*O*-acetilderivado **86**, como una mezcla de rotámeros (Tablas 34 y 36).



**Esquema 80.** *Reactivos:* i,  $Ac_2O$ ,  $C_5H_5N$ ,  $-20$  °C.

Los hidrógenos metilénicos de los grupos etilo son diastereotópicos y presentan señales complejas en sus espectros de  $^1H$ -RMN. Uno de los rotámeros (*M*) muestra ambos protones claramente diferenciados, como multipletes de seis líneas, simétricos el uno del otro, y con una apreciable diferencia de desplazamiento químico ( $\Delta\delta_{CH_2}$  0.15 ppm para **85** y 0.12 ppm para **86**). Los hidrógenos del  $CH_2$  del otro rotámero (*P*) tienen desplazamientos químicos mucho más próximos y muestran un único multiplete simétrico, de unas ocho o diez líneas, que no permite un análisis de primer orden. Para la asignación de la estereoquímica absoluta *M* o *P* de los atropisómeros ver el capítulo 2.7.

El tratamiento de las mezclas crudas **358-364** y **85**, procedentes de la desacetilación de **64-67**, con ácido acético acuoso caliente condujo a la formación de las imidazolidina-2-onas bicíclicas **68-71**. Los rendimientos fueron elevados en el caso de **69** y **70**.



**Esquema 81.** *Reactivos:* i, AcOH 30%,  $\Delta$ .

Las estructuras de los compuestos **68-71** están de acuerdo con sus análisis elementales, poderes rotatorios y datos espectroscópicos. Estos últimos son análogos a los que presentan los bicíclicos **18-22**. Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de **70** y **71** presentaron duplicadas las señales esperadas, con desplazamientos químicos similares, demostrando que eran mezclas de dos atropisómeros, que no se lograron separar por cristalización (Tablas 37 y 38).

**Tabla 37.**  $^1\text{H}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **68-71**<sup>a</sup>.

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>68</b>	5.65d	4.10-4.07m		3.86dd	3.72m	3.55m	3.34m	7.21d
<b>69</b>	5.79d	4.11d	4.07m	3.93dd	3.78m	3.53m	3.33m	7.59-7.40m
<b>70P</b>	5.71d	4.08m		3.94dd	3.72m	3.55m	3.33m	7.40-7.16m
<b>70M</b>	5.73d	4.08m		3.87dd	3.72m	3.55m	3.33m	7.40-7.16m
<b>71M</b>	5.60d	4.10m		3.86dd	3.71m	3.55m	3.33m	7.23-7.10m
<b>71P</b>	5.60d	4.10m		3.81dd	3.71m	3.55m	3.33m	7.23-7.10m

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

El bicíclico **70** se presentó como una mezcla de rotámeros en proporción  $\sim 2:1$  (*P:M*), mientras que la proporción para **71** fue  $\sim 1:1$  (ver Figura 29a más adelante). Al igual que ocurría con **85** y **86**, cada atropisómero de **71** mostró un patrón de acoplamiento muy distinto para los hidrógenos de los  $\text{CH}_2$  de los grupos etilo. Uno de ellos (*P*) presenta para cada protón diastereotópico un multiplete de seis líneas con una diferencia de desplazamiento químico de 0.11 ppm (Figura 29b). En cambio, el otro atropisómero (*M*) muestra un cuadruplete típico de un grupo  $\text{CH}_2$  con los dos hidrógenos equivalentes. Esta diferencia de comportamiento tan

grande indica que en el segundo caso el grupo etilo tiene una gran libertad conformacional y gira libremente; en cambio, en el atropisómero con los hidrógenos diastereotópicos no equivalentes (*P*), probablemente el grupo etilo está sometido a una restricción conformacional elevada.

**Tabla 38.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **68-75**.

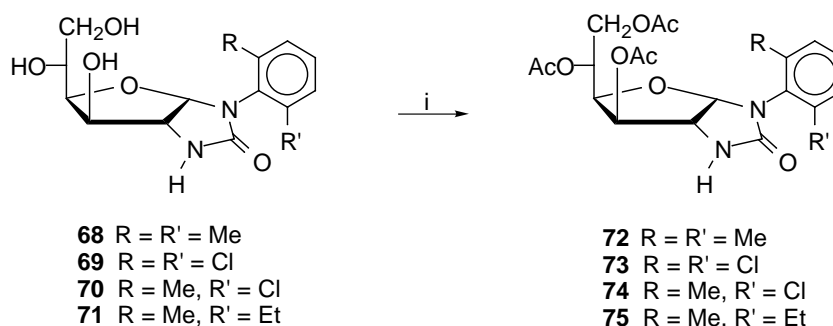
Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-C=O
<b>68</b>	91.1	61.8	74.5	79.7	68.8	64.1	158.3
<b>69</b>	89.9	62.2	74.6	80.2	68.9	64.5	157.0
<b>70P</b>	90.2	62.0	74.7	80.2	69.0	64.7	157.6
<b>70M</b>	90.7	62.1	74.4	79.8	68.6	64.1	157.9
<b>71M</b>	91.4	61.8	74.5	79.9	68.7	64.3	158.9
<b>71P</b>	91.8	61.9	74.4	79.7	68.7	64.2	158.6

En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

### 2.5.3. Separación de atropisómeros estables de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofuran)[2,1-d]imidazolidina-2-onas per-O-acetiladas disustituidas en posición orto.

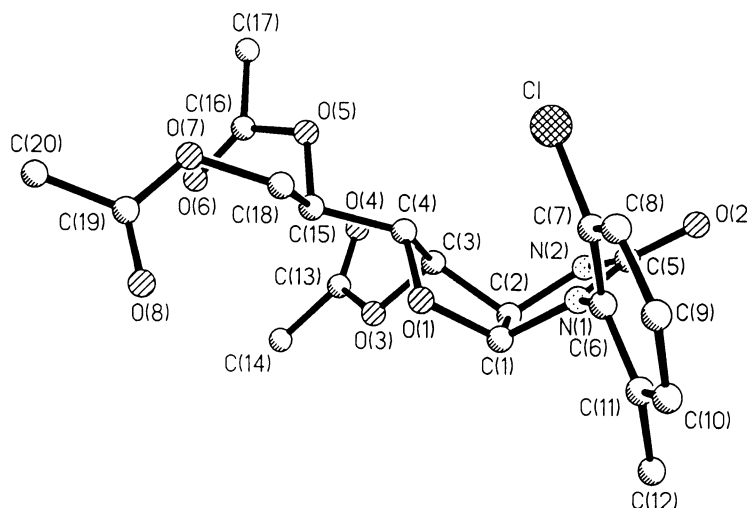
Nos propusimos intentar la separación de los rotámeros a través de algún derivado. Así, el tratamiento de los biciclo **68-71** con anhídrido acético y piridina a baja temperatura permitió preparar sus *O*-acetilderivados **72-75** con elevados rendimientos (Esquema 82).

Los espectros de RMN mostraron que **74** y **75** eran mezclas de dos compuestos con estructuras similares, como corresponde a una mezcla de atropisómeros. Los atropisómeros *M* y *P* de **74** se separaron por c.c.f. preparativa utilizando benceno-acetona 3:1, extrayendo con acetato de etilo y cristalizándolos de etanol. Las estructuras de ambos rotámeros están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos, similares a los de los biciclo **23-27**.



**Esquema 82.** Reactivos: i,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $-15^\circ\text{C}$ .

La estereoquímica absoluta del atropisómero mayoritario de **74**, ( $R_f = 0.3$ ), se determinó de forma inequívoca por espectrometría de difracción de rayos X. Este rotámero resultó poseer una quiralidad axial *P*. En la Fig. 27 se muestra la estructura obtenida.



**Figura 27.** Estructura de **74 P** determinada por difracción de Rayos X.

También se separaron los atropisómeros de **75**, utilizando como eluyente éter etílico (Figura 28). Cuando la extracción de la sílica gel se hace con acetato de etilo se obtienen ambos rotámeros. Si la extracción se realiza con metanol se observa que el rotámero *P*, de  $R_f$  bajo (0.5), se desacetila, obteniéndose el rotámero *P* puro de **71** (Figura 29b), mientras que el rotámero *M*, de  $R_f$  alto (0.6), no se desacetila. El resultado es curioso aunque no sorprendente, pues son bien conocidas las propiedades desacetilantes de la mezcla de sílica gel con metanol.<sup>148</sup> De nuevo, uno de los atropisómeros (*P*) de **75** presenta multipletes separados para cada protón del grupo  $\text{CH}_2$  del etilo, ( $\Delta\delta_{\text{CH}_2}$  0.15 ppm), mientras que el otro atropisómero (*M*) exhibe un único multiplete (Figura 28).

Las estructuras asignadas están plenamente de acuerdo con los datos espectroscópicos (Tablas 39-41). En el capítulo 2.7 se explica como se ha podido determinar la quiralidad axial de cada atropisómero.

**Tabla 39.**  $^1\text{H}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **7 2-7 5**<sup>a</sup>.

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>7 2</b> <sup>b</sup>	5.80d	4.29dd	5.36d	4.59m	5.20m	4.59m	4.04dd	6.13d
<b>7 3</b>	6.06d	4.31dd	5.34d	4.70dd	5.24m	4.55dd	4.03dd	6.17d
<b>7 4P</b>	5.85d	4.29dd	5.33d	4.74dd	5.24m	4.56dd	4.04dd	5.80d
<b>7 4M</b>	5.99d	4.33dd	5.35d	4.58m	5.21m	4.58m	4.04dd	6.35sa
<b>7 5P</b>	6.77d	4.26dd	5.33d	4.55dd	5.23m	4.64dd	3.99dd	5.49sa
<b>7 5M</b>	5.81d	4.32dd	5.35d	4.61m	5.22m	4.58dd	4.04dd	5.49d

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz. <sup>b</sup>A 200 MHz.**Tabla 40.**  $^1\text{H}$ -RMN: Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **7 2-7 5**<sup>a</sup>

Comp.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{2,\text{NH}}$
<b>7 2</b>	6.4	0	2.8	-	-	4.3	12.4	2.3
<b>7 3</b>	6.5	0	2.8	9.4	2.4	5.4	12.3	1.7
<b>7 4P</b>	6.4	0	2.8	9.4	2.4	5.6	12.3	2.2
<b>7 4M</b>	6.4	0	2.7	-	-	4.4	12.4	2.1
<b>7 5P</b>	6.3	0	2.8	9.2	2.5	4.8	12.3	2.3
<b>7 5M</b>	6.3	0	2.8	9.6	2.2	4.4	12.4	2.3

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz. <sup>b</sup> A 200 MHz.**Tabla 41.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **7 2-7 5**<sup>a</sup>

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-C=O
<b>7 2</b>	92.1	60.5	75.8	75.7	67.6	62.9	158.9
<b>7 3</b>	90.5	60.7	76.2	75.7	67.5	63.1	157.4
<b>7 4P</b>	90.9	60.5	76.3	76.0	67.7	63.2	157.7
<b>7 4M</b>	91.9	60.7	75.9	75.6	67.6	63.0	158.7
<b>7 5P</b>	92.4	60.4	75.9	75.7	67.7	62.8	159.0
<b>7 5M</b>	92.8	60.3	75.8	75.6	67.6	62.8	158.7

En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

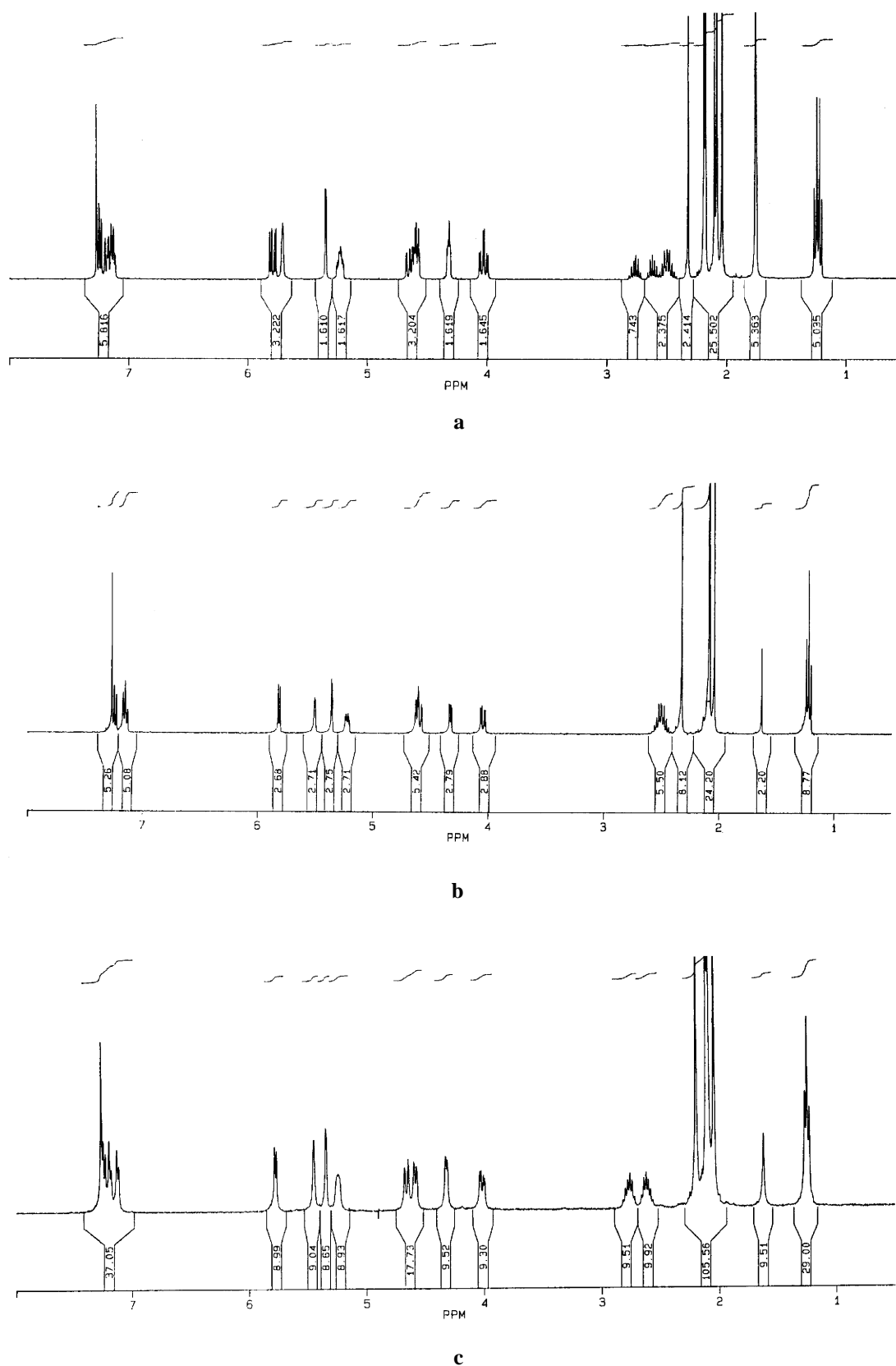
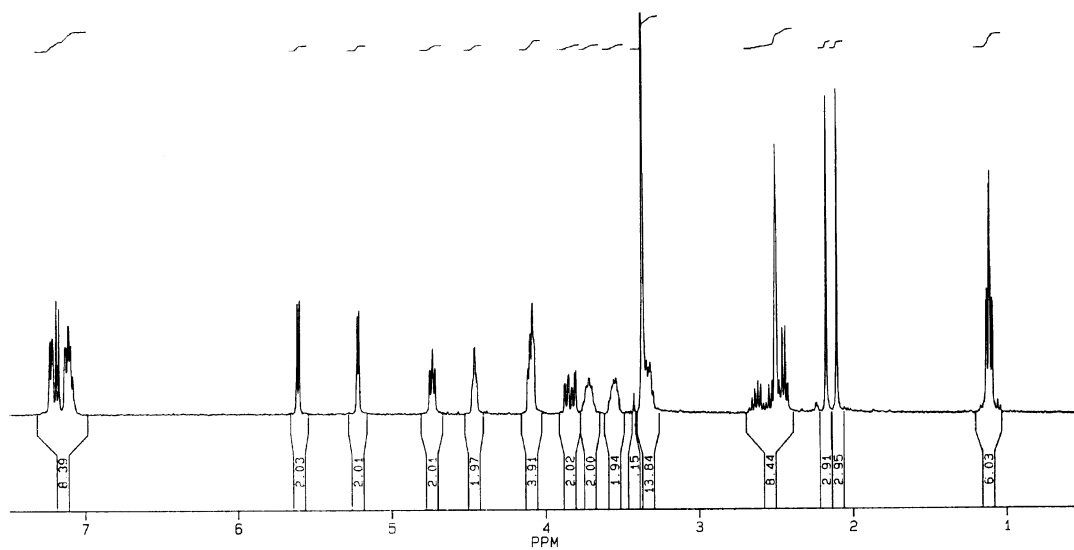
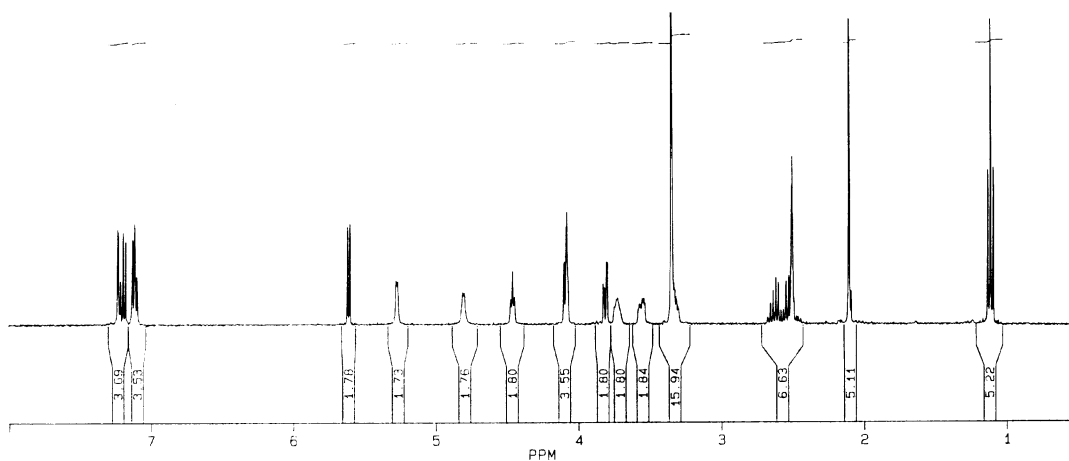


Figura 28. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de: a) mezcla de atropisómeros de **75**, b) **75M**, c) **75P**.



**a**



**b**

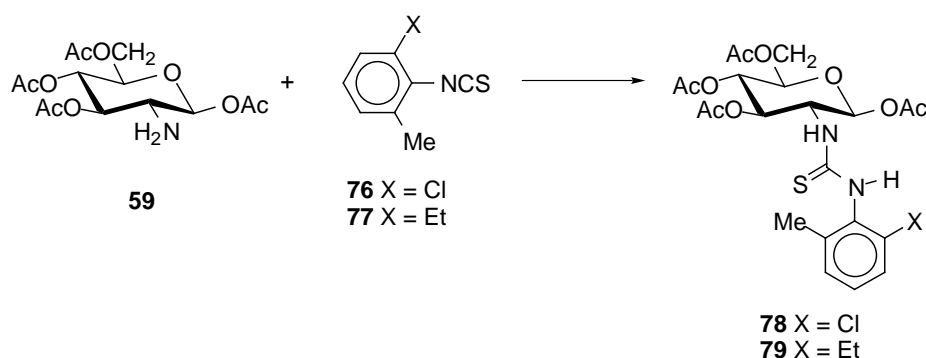
**Figura 29.** Espectros de <sup>1</sup>H-RMN de: a) mezcla de atropisómeros de **71**, b) **71P**.



## 2.6. 1-Aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tionas procedentes de aril isotiocianatos disustituídos en posición *orto*.

### 2.6.1. Reacción de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosa con aril isotiocianatos disustituídos en posición *orto*.

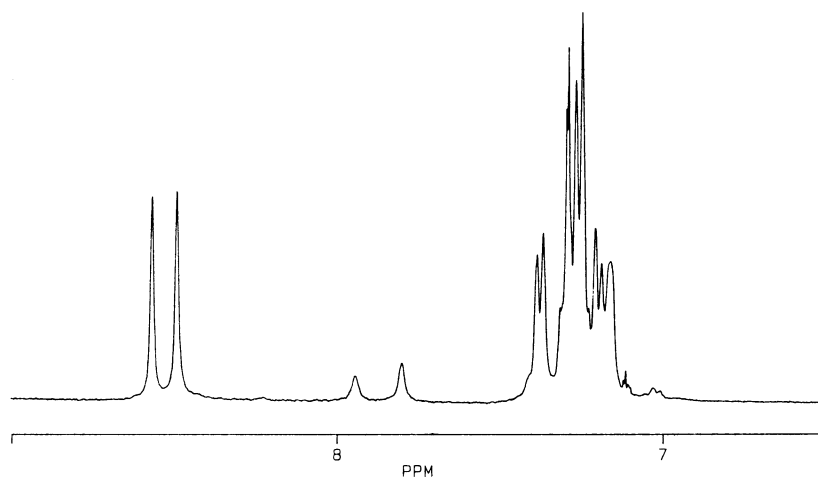
Teniendo en cuenta la experiencia adquirida en la investigación descrita en el apartado 2.5.1, desarrollamos inicialmente una estrategia sintética análoga a la descrita allí, que utiliza como producto de partida el aminoazúcar protegido **59**. Su condensación con el 2-cloro-6-metilfenil isotiocianato (**76**) y con el 2-etil-6-metilfenil isotiocianato (**77**) permitió preparar los tioureido derivados **78** y **79**, respectivamente (Esquema 83).



Esquema 83

Las estructuras de **78** y **79** están soportadas por sus análisis elementales, poderes rotatorios y datos espectroscópicos. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **78** a temperatura ambiente muestra señales muy ensanchadas y poco definidas, indicando una barrera de rotación apreciable para la agrupación de tiourea. Cuando el registro del espectro se hizo a  $60^\circ\text{C}$  todas las señales coalescieron, mientras que a  $-15^\circ\text{C}$ , se pudieron apreciar las señales correspondientes a los dos atropisómeros (Fig. 30).

Por el contrario, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **79** a temperatura ambiente muestra perfectamente separadas y nítidas las señales de los dos atropisómeros. Éstos se encuentran en una proporción  $\sim 1:1$ , por lo que resulta imposible asignar las señales de los protones a uno u otro atropisómero. La formación de ambos atropisómeros en proporciones similares nos indica, una vez más, la práctica igualdad de los efectos estéricos generados por los grupos Me y Et.<sup>147</sup>

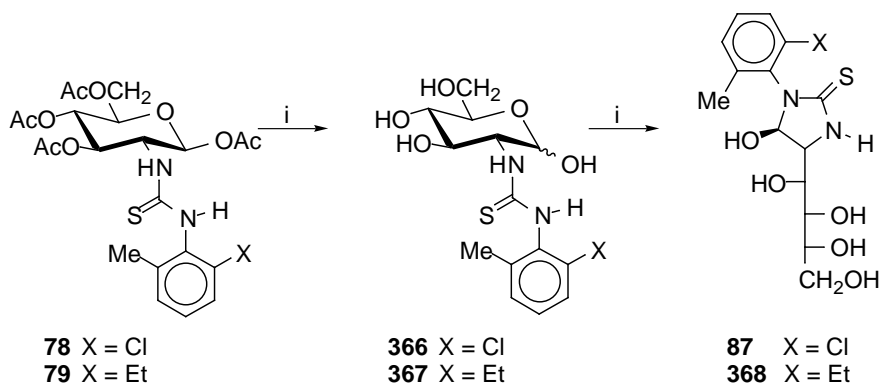


**Figura 30.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN a  $-15^\circ\text{C}$  de **78**: ampliación de la zona de los NH.

Parece evidente que la barrera de rotación de **79** es apreciablemente más alta que la de **78**, lo que pone de manifiesto que el efecto estérico generado por el grupo etilo es mayor que el generado por el átomo de cloro, desestabilizando probablemente el estado de transición, (parámetros estéricos  $E_s$  para Me -1.24 y para Cl -0.97).<sup>147</sup>

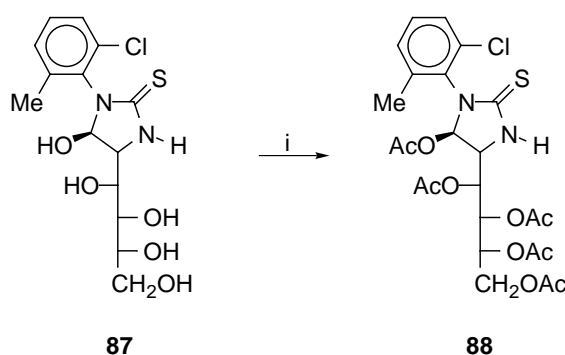
### 2.6.2. Síntesis de 1-aril-5-hidroxiimidazolidina-2-tionas disustituidas en ambas posiciones orto.

El tratamiento de **78** y **79** con amoníaco en metanol a temperatura ambiente condujo a las imidazolidina-2-tionas **87** y **368**, probablemente a través de las tioureas no protegidas **366** y **367** (Esquema 84). Sin embargo, sólo pudo aislarse puro **87**, con un elevado rendimiento.



**Esquema 84.** Reactivos: i,  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ .

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de mezclas brutas de **87** muestran la presencia de dos compuestos en proporción 70:30 (*M:P*), correspondientes a los dos atropisómeros de **87**, que poseen una estereoquímica *R* en el carbono hidroxílico heterocíclico, ya que al intercambiar con  $\text{D}_2\text{O}$  mostraron una  $J_{1,2} = 0$  Hz. La caracterización de **87** se realizó preparando su per-*O*-acetil derivado. Así, por tratamiento con anhídrido acético y piridina a baja temperatura se obtuvo **88**, con rendimiento prácticamente cuantitativo, como una mezcla de atropisómeros de la que por cristalización fraccionada pudo separarse puro el rotámero mayoritario **88P**. Nuevamente el valor de  $J_{1,2}$  (0 Hz) indicó que la estereoquímica en C-1 era *R*.

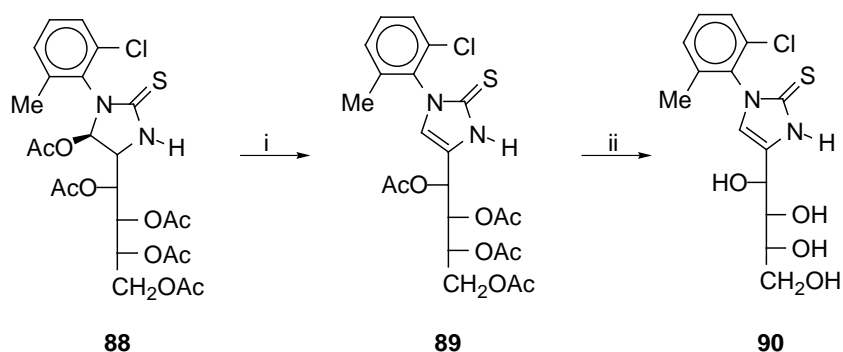


**Esquema 85.** *Reactivos:* i,  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $-20^\circ\text{C}$ .

A partir de la mezcla de atropisómeros de **88** y utilizando el procedimiento descrito en el capítulo 2.3 se ha obtenido el compuesto insaturado **89**, de nuevo como una mezcla de atropisómeros en proporción 85:15, de la cuál se aisló puro el rotámero mayoritario *P* por cristalización fraccionada con un rendimiento del 42%.

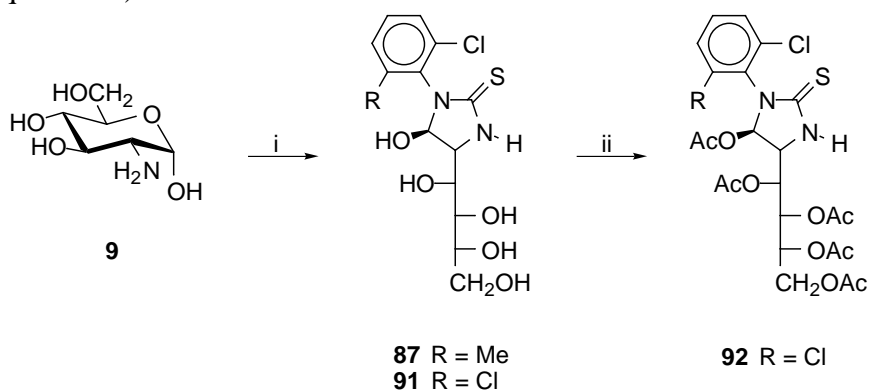
Finalmente, el tratamiento de este rotámero *P* puro de **89** con amoníaco en metanol condujo al correspondiente rotámero *P* puro desacetilado de **90** (Esquema 86). En el capítulo 2.7 se discute la asignación de la estereoquímica absoluta *M* o *P* de los atropisómeros.

Las estructuras de **87-90** están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos (Tabla 42). Los compuestos **87** y **368** son importantes porque son los intermedios a partir de los cuales se obtienen las estructuras bicíclicas de imidazolidina-2-tionas que buscamos. Por ello, hemos tratado de prepararlos por una ruta sintética distinta, más corta.



**Esquema 86.** *Reactivos:* i,  $\text{K}_2\text{CO}_3 / \text{C}_6\text{H}_6, \Delta$ ; ii,  $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ .

En el apartado 2.5.1 comentamos que los aril isotiocianatos disustituídos en *orto* se destruyen en presencia de agua, haciendo inviable la reacción directa con aminoazúcares. Sin embargo, es bien conocido que los aril isotiocianatos se hidrolizan con extrema lentitud en este medio. Por tanto, hemos realizado pruebas para determinar si sería viable la reacción de los aril isotiocianatos disustituídos en *orto* en medio acuoso-etanólico, encontrando que el procedimiento es completamente satisfactorio. Así, por reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**9**) con 2,6-diclorofenil isotiocianato hemos obtenido el monociclo **91** con muy buen rendimiento (Esquema 87).



**Esquema 87.** *Reactivos:* i, 2-Cl-6- $\text{RC}_6\text{H}_3\text{NCX}$ ; ii,  $\text{Ac}_2\text{O} / \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ .

Aunque la disustitución simétrica en **91** no permite la existencia de atropisomería, hemos llevado a cabo la reacción para comprobar la viabilidad de esta condensación. Cuando realizamos la reacción con 2-cloro-6-metilfenil isotiocianato (**76**) obtuvimos **87** con buen rendimiento. Estos resultados ponen de manifiesto que esta es la ruta sintética más sencilla y ventajosa para preparar compuestos monocíclicos como **87** y **91**.

La estructura de **91** está de acuerdo con su análisis elemental y datos espectroscópicos (Tabla 42), análogos a los de **29-33**, y se caracterizó a través de su per-*O*-acetil derivado **92**.

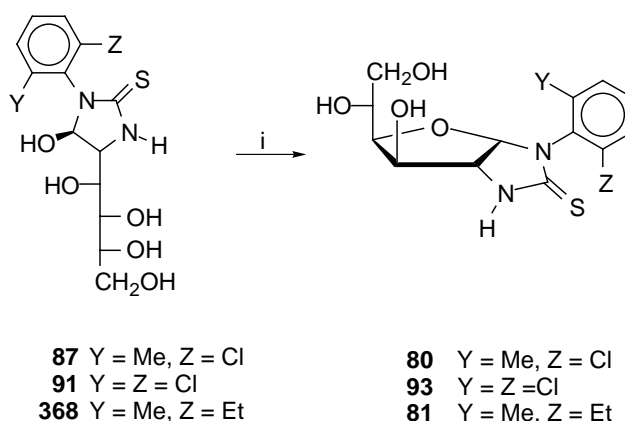
**Tabla 42.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **87-92**<sup>a</sup>.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-C=O
<b>87P</b> <sup>1</sup>	87.0	65.7	71.2	70.2	70.0	63.6	180.2
<b>87M</b> <sup>1</sup>	87.7	66.1	71.4	70.2	69.7	63.4	180.6
<b>88P</b> <sup>2</sup>	85.6	61.1	68.3	68.7	67.6	61.2	182.7
<b>89P</b> <sup>2</sup>	116.1	124.5	64.4	70.6	68.2	61.5	163.3
<b>90P</b> <sup>1</sup>	115.2	127.6	64.4	73.5	71.4	63.4	161.7
<b>91</b> <sup>1</sup>	87.0	65.9	71.2	70.4	69.9	63.6	180.3
<b>92</b> <sup>2</sup>	84.4	61.0	68.5	68.1	67.1	61.1	182.4

<sup>a</sup>A 100 MHz, <sup>1</sup>en DMSO-*d*<sub>6</sub>, <sup>2</sup>en CDCl<sub>3</sub>

### 2.6.3. 1-Aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tionas disustituidas en posición orto.

El tratamiento en caliente de **87**, **91** y **368** con ácido acético acuoso del 30% permitió preparar las imidazolidina-2-tionas bicíclicas **80**, **93** y **81**, respectivamente (Esquema 88). Los compuestos **80** y **93** se obtuvieron con buenos rendimientos, pero **81** no superó el 25%.



**Esquema 88.** *Reactivos:* i, AcOH 30%,  $\Delta$ .

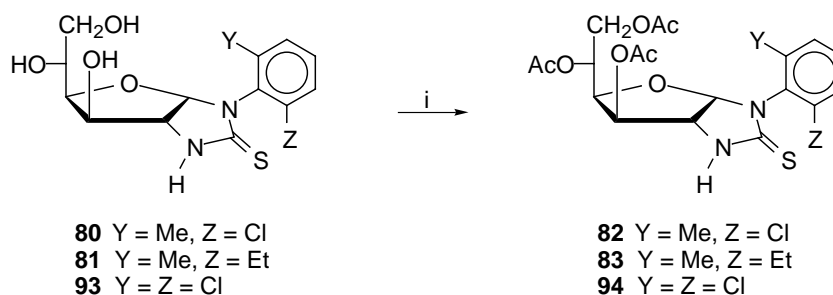
Las estructuras de **80**, **81** y **93** están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos. Los espectros de RMN mostraron que tanto **80** como **81** eran una mezcla de dos rotámeros, muy desigual en el caso de **80**, mientras que para **81** la proporción era ~1:1

(Tabla 43). Tras varias cristalizaciones de etanol del 96% se aisló puro el atropisómero mayoritario de **80**, al que se asignó la configuración axial *P*, como se indica más adelante (cap. 2.7).

Los atropisómeros de **81** mostraron señales complejas para los protones metilénicos diastereotópicos del grupo etilo. La señal del metileno que aparece a campo más bajo (rotámero *P*), pone de manifiesto una mayor desigualdad de desplazamiento químico entre los protones metilénicos.

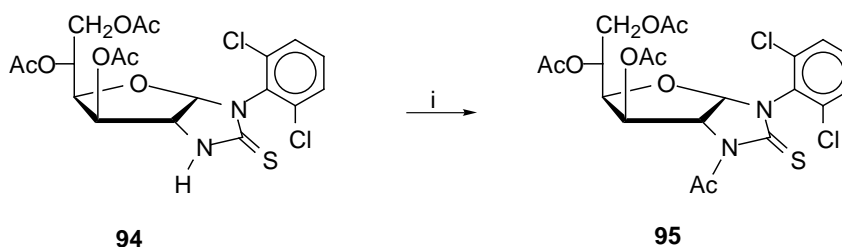
#### 2.6.4. Separación de atropisómeros estables de 1-aryl-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tionas per-*O*-acetiladas disustituidas en posición orto.

La acetilación convencional de **80**, **81** y **93** condujo a los per-*O*-acetil derivados **82**, **83** y **94**.



**Esquema 89.** Reactivos: i, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, - 20 °C.

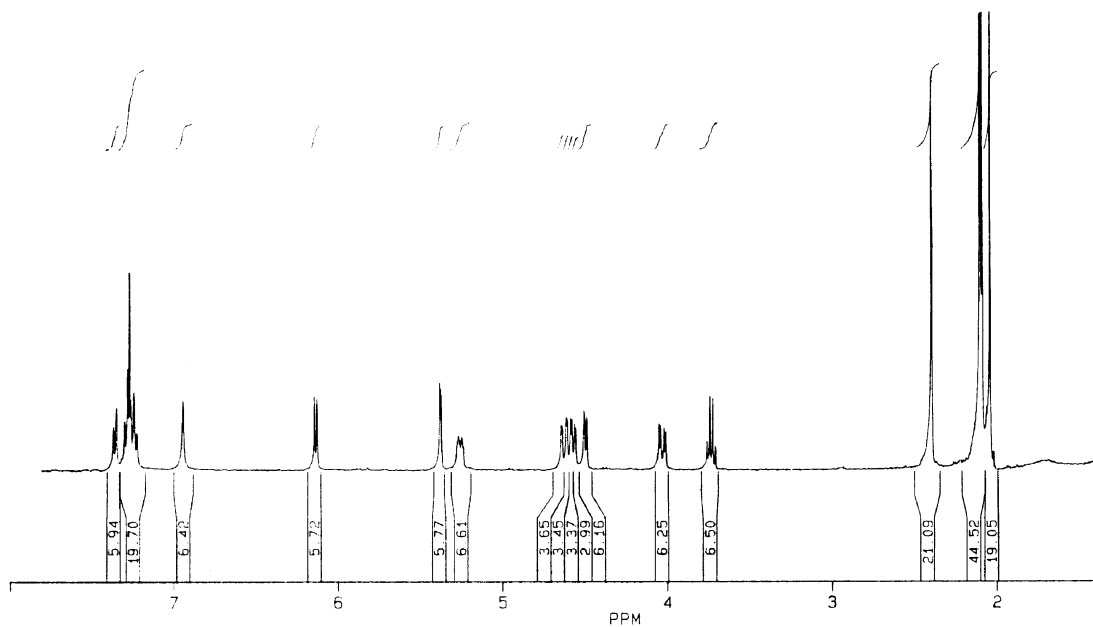
La preparación de estos derivados cumple dos objetivos: el primero es poder caracterizar los compuestos **80**, **81** y **93** y el segundo intentar la separación de los atropisómeros de **80** y **81**. Todos los intentos de cristalizar **94** resultaron infructuosos, por lo que se transformó en su *N*-acetil derivado **95**, realizando la acetilación a 40 °C. (Esquema 90).



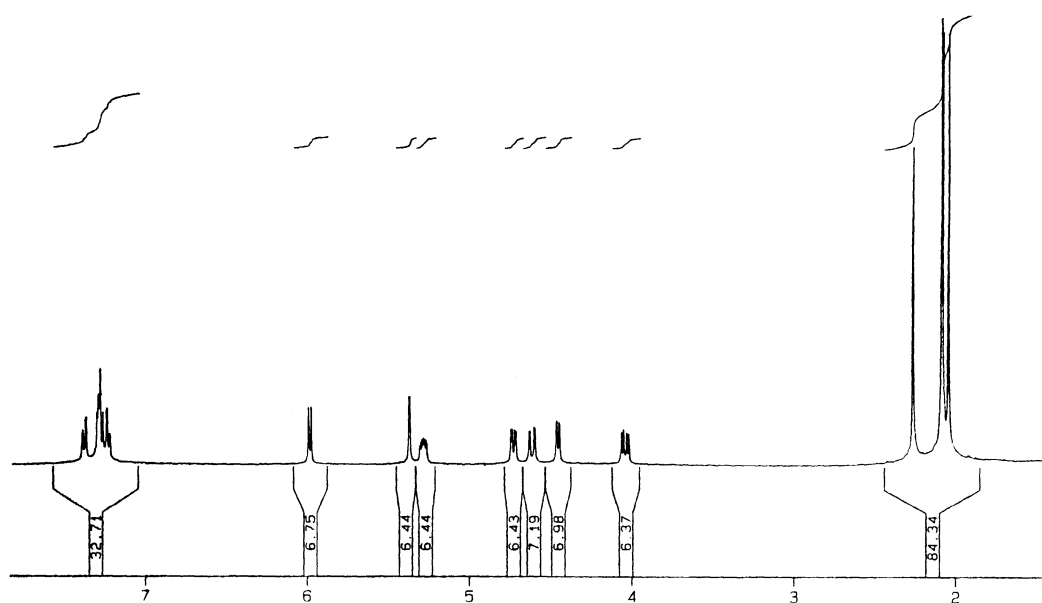
**Esquema 90.** Reactivos: i, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, 40 °C.

Los atropisómeros de **82** se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice, (eluyente, acetato de etilo-*n*-hexano 1:2).

En las Figuras 31 y 32 se muestran los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los atropisómeros *M* y *P* de **82**, respectivamente.



**Figura 31.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **82M**.



**Figura 32.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **82P**.

Pudimos determinar inequívocamente la estereoquímica axial de estos atropisómeros de la siguiente forma. Los atropisómeros *M* y *P* de **82** se desacetilaron, por tratamiento con amoníaco en metanol a temperatura ambiente, a los correspondiente rotámeros puros *M* y *P* de **80**. El hecho de que los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de éstos mostraran un sólo grupo de señales nos demostró que la reacción de desacetilación no había alterado la estereoquímica axial original de los atropisómeros de **82** (Tabla 43).

**Tabla 43.**  $^{13}\text{C}$ -RMN: Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **80-83**, **93-95**.

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	N-C=S
<b>80P</b> <sup>1</sup>	94.1	66.3	72.3	78.7	67.0	62.7	179.7
<b>80M</b> <sup>1</sup>	94.4	66.3	73.9	80.3	68.3	63.9	181.6
<b>81P</b> <sup>1</sup>	94.9	66.0	74.0	80.3	68.6	64.1	185.2
<b>81M</b> <sup>1</sup>	95.5	65.9	74.0	80.3	68.6	64.0	182.4
<b>82P</b> <sup>3</sup>	94.7	64.3	76.7	75.4	67.5	62.9	182.9
<b>82M</b> <sup>3</sup>	95.4	64.5	76.4	75.1	67.4	62.7	183.6
<b>83P</b> <sup>3</sup>	95.7	64.1	75.2	76.7	67.5	62.6	184.1
<b>83M</b> <sup>3</sup>	96.3	64.0	75.1	76.3	67.4	62.6	-
<b>93</b> <sup>2</sup>	93.8	66.5	74.1	80.6	68.7	64.4	181.4
<b>94</b> <sup>4</sup>	94.4	64.6	76.6	76.3	67.4	62.9	182.6
<b>95</b> <sup>3</sup>	90.0	67.0	73.9	76.9	67.0	63.0	178.6

<sup>1</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz, <sup>2</sup>en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 50 MHz, <sup>3</sup>en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz, <sup>4</sup>en CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz.

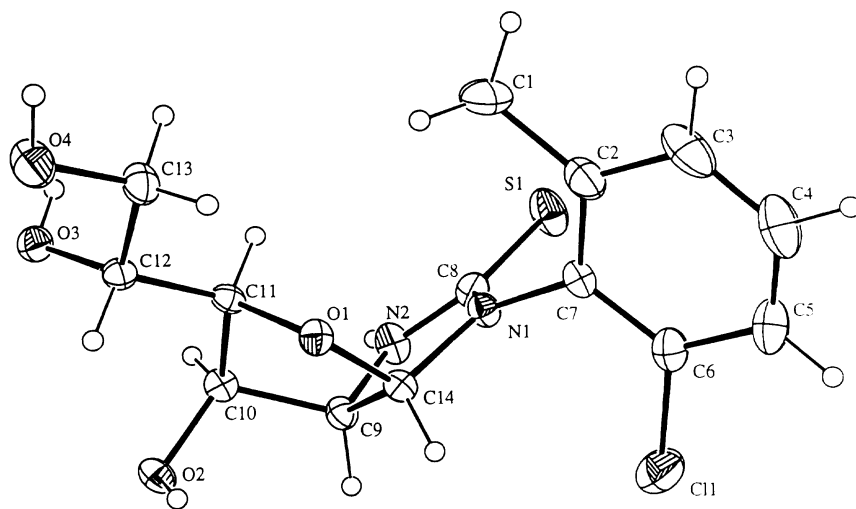
La estructura de los rotámeros de **80** pudo determinarse inequívocamente por difracción de rayos X, lo que automáticamente determinó cuál era la estereoquímica absoluta de los atropisómeros de **82** iniciales.

En las Figuras 33 y 34 se muestran las estructuras resultantes de la difracción de rayos X de los atropisómeros *M* y *P* de **80**. El rotámero mayoritario de **80** resultó tener quiralidad axial *P* y ya había sido obtenido puro por cristalización fraccionada (apartado 2.6.3).

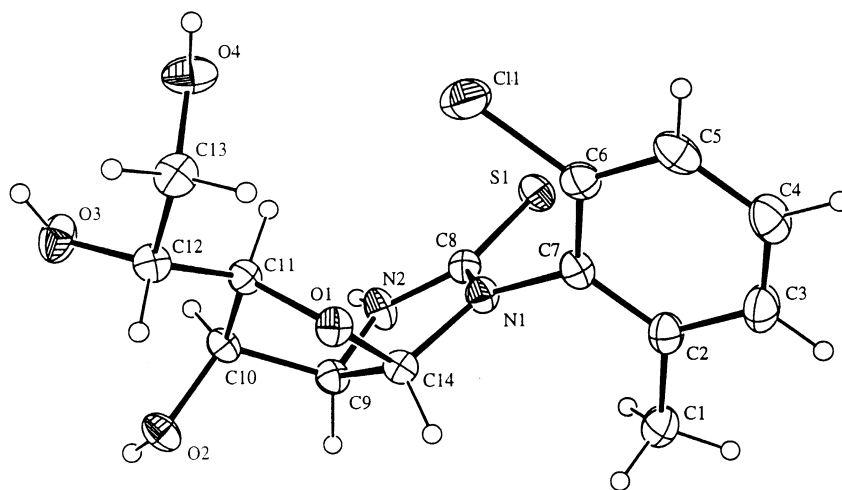
Las estructuras asignadas están de acuerdo con los análisis elementales y datos espectroscópicos (Tabla 43), análogos a los que presentan otras estructuras similares como **53-57**.

También **83** se obtuvo como mezcla de atropisómeros (Figura 35) y por recristalización de etanol acuoso se obtuvo puro uno de ellos (*P*) (Figura 36). Las señales complejas de los protones metilénicos de estos atropisómeros son similares a las que presentan los de **81**.

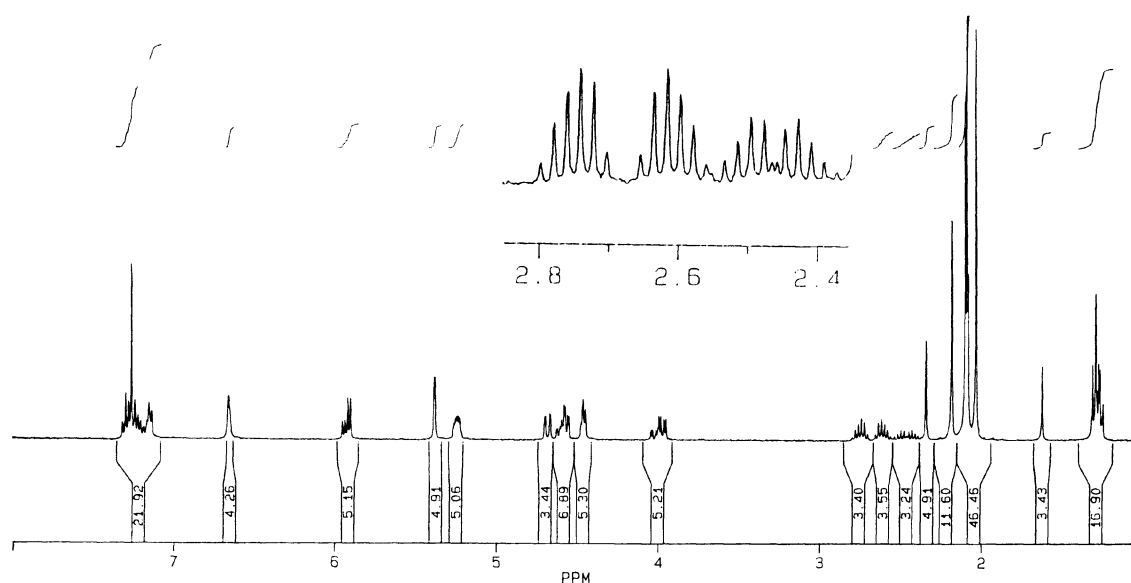




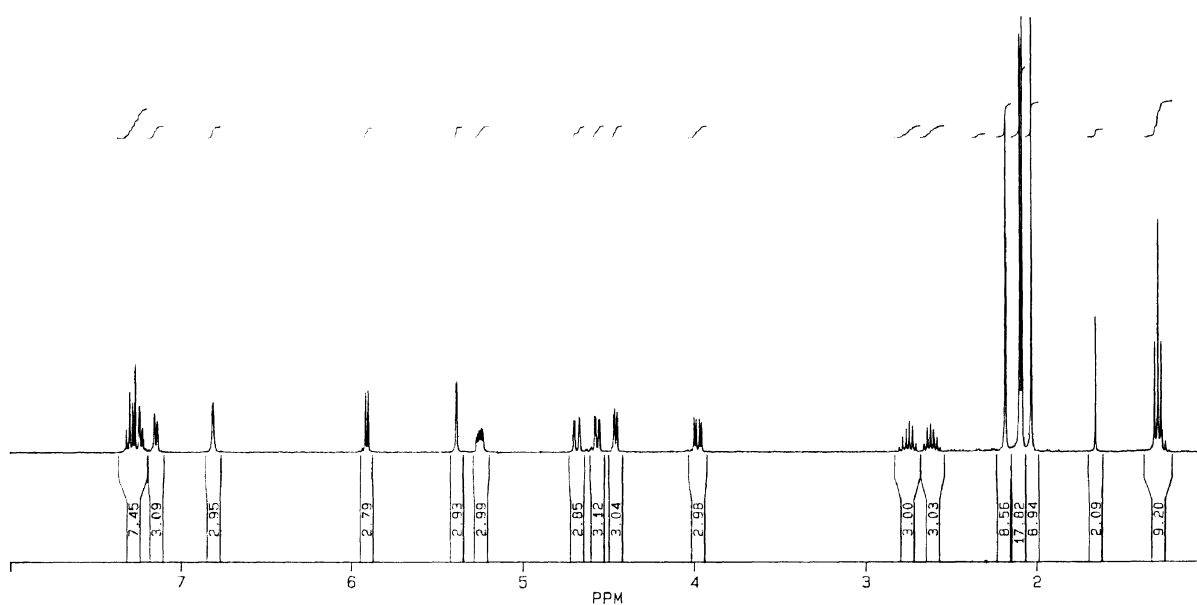
**Figura 33.** Estructura de **80M** determinada por difracción de rayos X.



**Figura 34.** Estructura de **80P** determinada por difracción de rayos X.



**Figura 35.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de atropisómeros de **83**. Ampliación de las señales de los protones metilénicos.



**Figura 36.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de atropisómeros de **83P**.

El grupo N-Ac de **95** se puso de manifiesto por la presencia de sus señales características: una banda de amida en el IR a  $1675\text{ cm}^{-1}$  y las señales de RMN a 2.92 ppm y 27.1 ppm, correspondientes a los protones y carbono metílicos, respectivamente. Al igual que ocurría con los compuestos **28** y **41**, la introducción del grupo acetilo en **94** para generar **95** provoca un acusado descenso del poder rotatorio ( $\sim 28^\circ$ ).

## 2.7. Determinación de la estereoquímica absoluta de atropisómeros derivados de la imidazolidina-2-ona, imidazolina-2-ona y de sus tioanálogos.

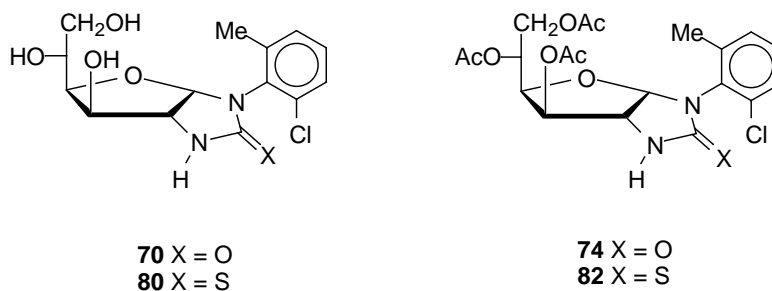
### 2.7.1. Introducción.

El aspecto fundamental de la determinación estructural de los atropisómeros descritos en los capítulos 2.5 y 2.6 es el establecimiento de su estereoquímica axial absoluta. Obviamente, en este sentido la técnica definitiva es la utilización de la difracción de rayos X de monocristal. Sin embargo, la limitación de su uso no sólo radica en su accesibilidad, sino también en la necesidad de disponer de cristales adecuados. Estos requisitos no siempre se cumplen, por lo que es un método apropiado establecer correlaciones estereoquímicas con productos cuya estructura sea plenamente conocida.

Aprovechando que las estructuras de algunos de los atropisómeros que hemos separado han sido inequívocamente determinadas, hemos podido realizar una asignación de la estereoquímica axial para todos los atropisómeros sintetizados.

### 2.7.2. Estereoquímica axial en 1-arilimidazolidina-2-ona y 2-tionas derivadas del 2-cloro-6-metilfenil isocianato e isotiocianato.

Ya hemos descrito la preparación de las estructuras bicíclicas **70** y **74**, derivadas del 2-cloro-6-metil fenilisocianato, y de sus tioanálogos **80** y **82**. Los atropisómeros de **74**, **80** y **82** pudieron aislarse puros y se determinó la estereoquímica absoluta de tres de ellos utilizando la difracción de rayos X: los dos rotámeros de **80** y el rotámero *P* de **74**.



Estas estructuras, inambiguamente conocidas, han sido las utilizadas para intentar establecer una correlación estereoquímica con los demás atropisómeros preparados.

En un intento de establecer una pauta para poder llevar a cabo estas correlaciones se estudiaron, fundamentalmente, los datos espectroscópicos procedentes de los espectros de RMN. La Tabla 44 recoge diversos datos de los atropisómeros de **70**, **74**, **80** y **82**. La estereoquímica axial que les corresponde se recoge en la última columna.

**Tabla 44.** Datos seleccionados de los compuestos **70**, **74**, **80** y **82**.

Comp.	Rf <sup>a</sup>	<sup>1</sup> H-RMN			<sup>13</sup> C-RMN		Abund. <sup>b</sup>	Estereoq. Axial
		$\delta$ CH <sub>3</sub>	$\Delta\delta$ CH <sub>3</sub>	$\delta$ H-1	$\delta$ CH <sub>3</sub>	$\Delta\delta$ CH <sub>3</sub>		
<b>70</b> <sup>c</sup>	+	2.24		5.73	18.5		-	<i>M</i>
	-	2.20	0.04	5.71	18.0	0.5	+	<i>P</i>
<b>74</b> <sup>d</sup>	+	2.36		5.99	18.6		-	<i>M</i>
	-	2.27	0.09	5.85	18.2	0.4	+	<i>P</i>
<b>80</b> <sup>c</sup>	+	2.29		5.85	18.8		-	<i>M</i>
	-	2.17	0.12	5.88	17.9	0.9	+	<i>P</i>
<b>82</b> <sup>d</sup>	+	2.39		6.12	18.6		-	<i>M</i>
	-	2.25	0.14	5.97	18.1	0.5	+	<i>P</i>

<sup>a</sup> El símbolo + (-) indica el producto de Rf alto (bajo), <sup>b</sup> El símbolo + (-) indica el atropisómero mayoritario (minoritario). <sup>c</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub>, <sup>d</sup> en CDCl<sub>3</sub>.

Esta asignación inambigua se ha establecido de la siguiente forma. La estereoquímica absoluta de los atropisómeros de **80** se ha determinado por difracción de rayos X, como ya habíamos indicado (Figuras 31 y 32). A su vez, la estereoquímica axial de los dos atropisómeros de **82** ha quedado inequívocamente determinada al transformarse cada uno de ellos en el correspondiente atropisómero de **80**. Obviamente, la desacetilación no altera la estereoquímica axial del atropisómero.

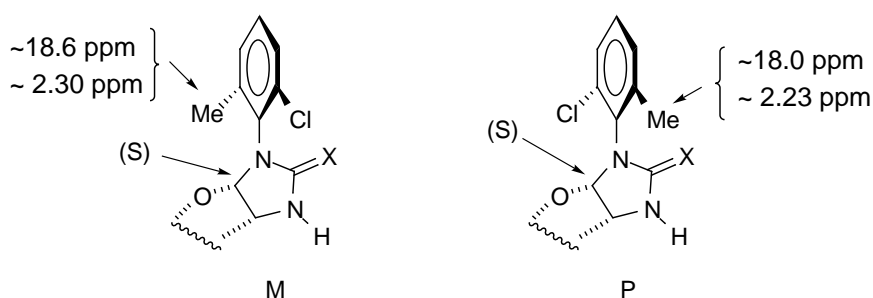
Puede observarse que el atropisómero mayoritario de **80** se corresponde, como es lógico, con el mayoritario de **82**, poseyendo ambos una configuración axial *P* (la existencia o no de grupos aceto no cambia las prioridades de los sustituyentes al aplicar las reglas de Cahn-Ingold-Prelog).

Por otro lado, la difracción de rayos X ha demostrado que el atropisómero mayoritario de **74** tiene una configuración *P* (Figura 27), lo que automáticamente determina como *M* la del componente minoritario. De nuevo, y puesto que la reacción de acetilación no altera la estereoquímica axial, a los atropisómeros mayoritario y minoritario de **70** les corresponden las estereoquímicas *P* y *M*, respectivamente.

Teniendo en cuenta que conocemos la estereoquímica absoluta de los rotámeros de **70**, **74**, **80** y **82**, hemos estudiado los datos de la Tabla 44, observándose regularidades que pueden ser utilizadas con carácter predictivo. Así, todos los rotámeros mayoritarios poseen estereoquímica axial *P* y exhiben desplazamientos químicos del grupo metilo del anillo aromático a campos más altos que los que poseen estereoquímica *M*, tanto en  $^1\text{H}$ - como en  $^{13}\text{C}$ -RMN.

Aunque las diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta_{\text{CH}_3}$ ) no son muy grandes, se mantiene constante la secuencia de los desplazamientos químicos. En cambio, esto no ocurre con las señales de H-1.

Merece la pena comentar la consistencia interna de estos datos, así como el origen de sus diferencias. Puesto que la única diferencia entre una pareja de atropisómeros es de tipo estereoquímico, el distinto desplazamiento químico que presenta el grupo metilo sólo puede ser debido al entorno en que se encuentra. El cambio de entorno químico que sufre el grupo metilo cuando se compara un rotámero *M* con uno *P* es similar para todas las parejas de atropisómeros recogidas en la Tabla 44. Es decir, cuando el grupo metilo se proyecta dentro de la concavidad generada por los planos definidos por los dos anillos heterocíclicos, atropisómero *M*, sufre un cierto desapantallamiento. En cambio, cuando la orientación espacial es la opuesta, atropisómero *P*, las señales aparecen más apantalladas (Figura 37).

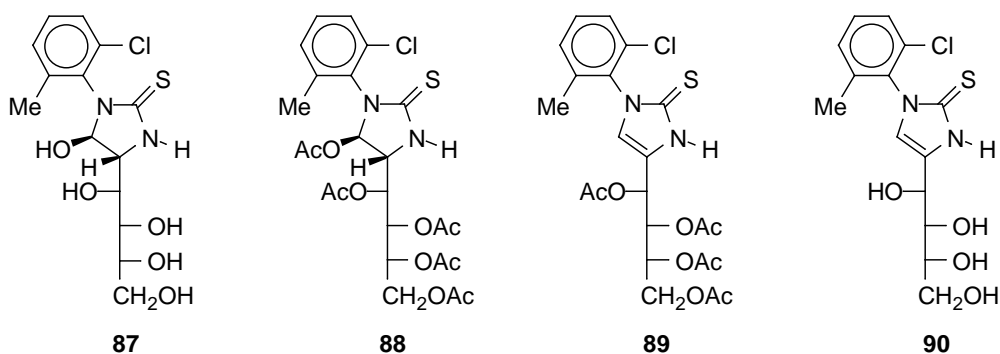


**Figura 37.** Valores medios de  $\delta_{\text{CH}_3}$  ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN).

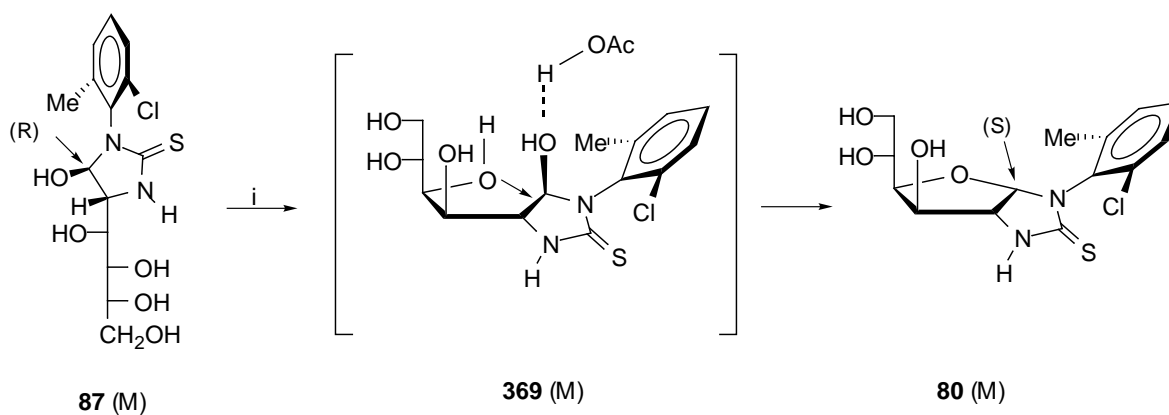
Estas dos disposiciones espaciales están presentes al mismo tiempo en los grupos metilo que ocupan ambas posiciones *orto* en los compuestos **68** y **72**. Por ello, las diferencias de desplazamiento químico que presentan los protones y carbonos de los dos grupos metilo coinciden con las recogidas en la Figura 37.

### 2.7.3. Estereoquímica axial en 1-arilimidazolidina-2-tionas e imidazolina-2-tionas monocíclicas derivadas del 2-cloro-6-metilfenil isotiocianato.

Utilizando los conocimientos adquiridos en el apartado anterior hemos podido asignar la estereoquímica axial a los atropisómeros de **87-90**.



En la Tabla 45 se recogen los datos correspondientes a estos productos. Para asignar la estereoquímica de los atropisómeros de **87** hemos de tener en cuenta que este producto es el precursor de **80**, el cual se forma por ciclación en medio ácido del primero.



**Esquema 91.** Reactivos: i, AcOH 30%,  $\Delta$ .

También debemos realizar algunas consideraciones sobre el mecanismo de esta transformación. Si el mecanismo que opera fuera un desplazamiento  $S_Ni$  asistido por catálisis ácida (**369**), como ha sido sugerido con anterioridad<sup>3-5</sup>, entonces la ciclación no afectaría a la estereoquímica axial de **87**, que quedaría preservada en **80**. Es decir, el atropisómero *M* de **87** se transformaría estereoespecíficamente en el atropisómero *M* de **80** (Esquema 91), mientras que el *P* de **80** procedería del *P* de **87**.

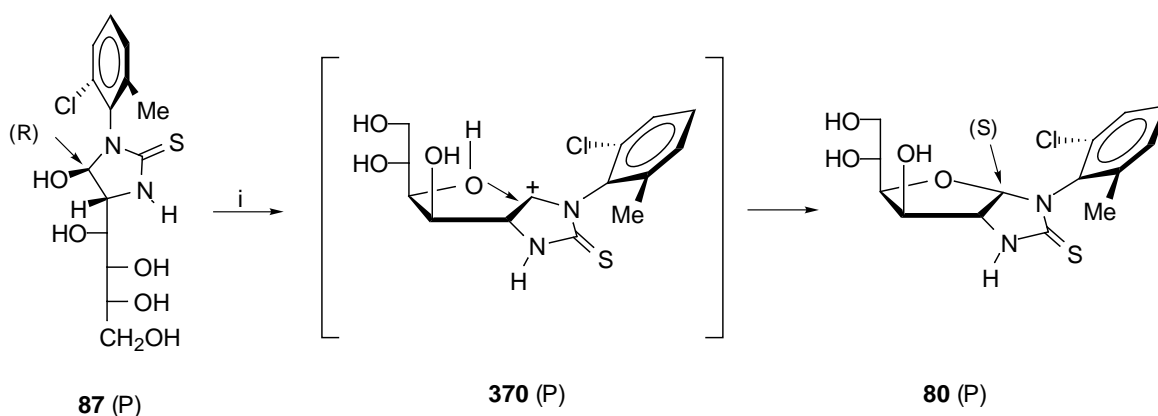
Por tanto, al igual que ocurre con **80**, el atropisómero mayoritario de **87** será el *P* y, por acetilación, producirá al mayoritario de **88**, que también será *P*. De esta manera, quedan asignadas las estereoquímicas axiales a los atropisómeros de **87** y **88**.

**Tabla 45.** Datos seleccionados de los compuestos **87-90**.

Comp.	<sup>1</sup> H-RMN			<sup>13</sup> C-RMN		Abund. <sup>a</sup>	Estereoq. Axial
	δCH <sub>3</sub>	ΔδCH <sub>3</sub>	δH-1	δCH <sub>3</sub>	ΔδCH <sub>3</sub>		
<b>87<sup>b</sup></b>	2.36	0.08	6.79	19.3	0.12	+	<i>P</i>
	2.18		6.61	18.1			<i>M</i>
<b>88<sup>c</sup></b>	2.37	0.04	6.58	18.7		+	<i>P</i>
	2.33		6.41				<i>M</i>
<b>89<sup>c</sup></b>	2.17		6.64	18.3		+	<i>P</i>
			6.62				<i>M</i>
<b>90<sup>b</sup></b>	2.08		6.82	18.3		+	<i>P</i>

<sup>a</sup> El símbolo + (-) indica el atropisómero mayoritario (minoritario). <sup>b</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub>, <sup>c</sup> en CDCl<sub>3</sub>.

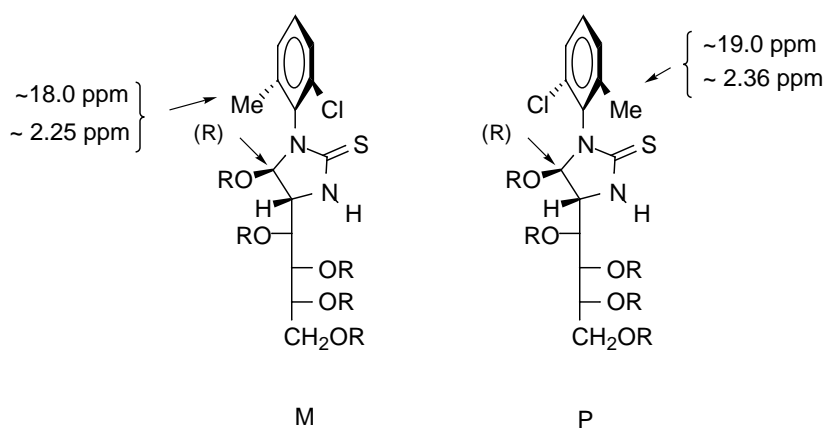
A la misma conclusión llegamos si consideramos que es un mecanismo S<sub>N</sub>1 el que opera en la ciclación de **87** a **80** (Esquema 92). En este caso, la formación del carbocatión intermedio **370** no implica la pérdida de la pureza estereoquímica axial, ya que la geometría planar del centro carbocatiónico debe ser análoga a la del C-1 de **89**, que sabemos que posee atropisómeros *M* y *P* estables y que han podido ser aislados. Es decir, la reacción a través del carbocatión también sería estereoespecífica desde el punto de vista de la quiralidad axial.



**Esquema 92.** Reactivos: i, AcOH 30%, Δ.

Por extensión se puede asignar la estereoquímica de los atropisómeros de **89** y **90** y, al igual que ocurre con **87** y **88**, el atropisómero mayoritario poseerá quiralidad *P*. Obsérvese que a esta conclusión se llega cualquiera que sea el mecanismo que opere en la reacción de eliminación que provoca la transformación de **88** en **89**. Si se trata de un mecanismo concertado (E2 o pericíclico), no influirá en la estereoquímica axial de los atropisómeros y si opera un mecanismo E1, las consideraciones acerca del carbocatión intermedio serán las mismas que las argumentadas para la ciclación de **87**.

Cuando se analizan los datos de la Tabla 45 y se comparan con los de la Tabla 44 se observa, sin embargo, que las secuencias de los desplazamientos químicos del grupo metilo se han invertido. Ahora son los atropisómeros *P* de **87** y **88** los que exhiben las señales más desapantalladas (Figura 38).



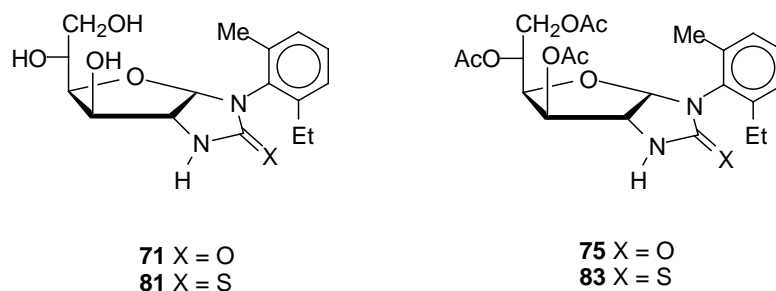
**Figura 38.** Valores medios de  $\delta_{\text{CH}_3}$  ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN).

Sin embargo, este cambio está totalmente justificado cuando comprobamos que la configuración en C-1 se invierte al comparar **80** (*S*) con **87** (*R*) y, por consiguiente, también se intercambia la interacción espacial que existe entre el grupo metilo del núcleo bencénico y el sustituyente oxigenado en C-1.

#### 2.7.4. Estereoquímica axial en 1-arilimidazolidina-2-onas y 2-tionas monocíclicas derivadas del 2-etil-6-metilfenil isocianato e isotiocianato.

Los datos correspondientes a las estructuras bicíclicas **71** y **75**, derivadas del 2-etil-6-metilfenil isocianato, y de sus tioanálogos **81** y **83** se recogen en la Tabla 46.





Como los rotámeros *M* y *P* de **71** y de **81** se forman en proporciones prácticamente iguales, ahora no podemos utilizar su abundancia relativa para correlacionarlos con los rotámeros *M* y *P* de sus acetil derivados **75** y **83**.

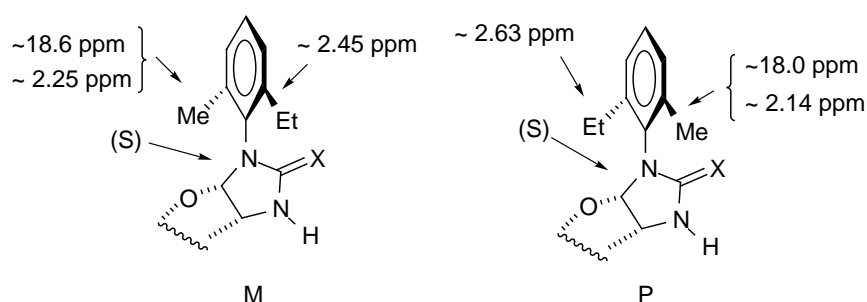
**Tabla 46.** Datos seleccionados de los compuestos **71**, **75**, **81** y **83**.

Comp.	Rf <sup>a</sup>	<sup>1</sup> H-RMN					<sup>13</sup> C-RMN					Estereoq. Axial
		δCH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	ΔδCH <sub>3</sub>	δH-1	δCH <sub>2</sub>	ΔδCH <sub>2</sub>	δCH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	ΔδCH <sub>3</sub>	δEt <sup>c</sup>	ΔδEt		
<b>71</b> <sup>d</sup>	+	2.17		5.60	2.45		18.6		15.0		<i>M</i>	
	-	2.10	0.07	5.60	2.57	-0.12	17.9	0.5	14.7	0.3	<i>P</i>	
<b>75</b> <sup>e</sup>	+	2.32		5.80	2.49		18.4		14.6		<i>M</i>	
	-	2.19	0.13	5.77	2.69	-0.20	18.0	0.4	14.7	-0.1	<i>P</i>	
<b>81</b> <sup>d</sup>		2.23		5.76	2.41		18.8		14.7		<i>M</i>	
		2.09	0.14	5.78	2.59	-0.18	17.8	0.9	14.1	0.6	<i>P</i>	
<b>83</b> <sup>e</sup>	+	2.34		5.94	2.46		18.6		14.4		<i>M</i>	
	-	2.18	0.16	5.91	2.68	-0.22	17.9	0.5	14.2	0.2	<i>P</i>	

<sup>a</sup> El símbolo + (-) indica el producto de Rf alto (bajo), <sup>b</sup> δ de ArCH<sub>3</sub>, <sup>c</sup> δCH<sub>3</sub> del grupo Et, <sup>d</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub>, <sup>e</sup> en CDCl<sub>3</sub>.

Sin embargo, el comportamiento que deben mostrar los desplazamientos químicos del grupo metilo del anillo aromático debe ser paralelo al que mostraban en los compuestos **70**, **74**, **80** y **82** (apartado 2.7.2). Por tanto, como el cambio del átomo de cloro por la agrupación etilo no altera las prioridades de los sustituyentes al aplicar la regla de Cahn-Ingold-Prelog, las señales del grupo metilo que aparecen a campo más alto corresponden de nuevo a los atropisómeros *P* (Figura 39).

Los datos espectroscópicos pertenecientes al grupo metileno muestran la coherencia de las configuraciones estereoquímicas asignadas. Así, como era de esperar, el desplazamiento químico del metileno del grupo etilo sigue la pauta inversa a la mostrada por el grupo metilo. Por otro lado, el patrón de acoplamiento que presentan los protones de los metilenos de los grupos etilo refuerza la asignación realizada.



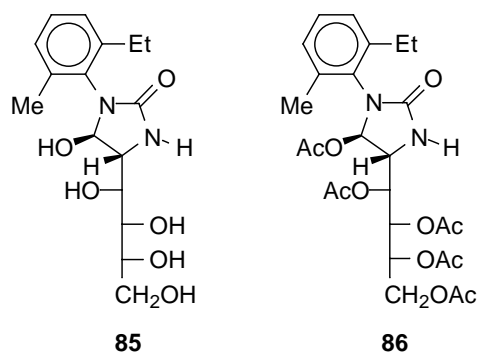
**Figura 39.** Valores medios de  $\delta_{\text{CH}_3}$  y  $\delta_{\text{CH}_2}$  ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN).

Como vimos en los capítulos 2.5 y 2.6, estos protones son diastereotópicos, por lo que sus desplazamientos químicos son distintos, y son siempre los atropisómeros *P* los que exhiben el grupo metileno sometido a mayor anisotropía diamagnética. Muy probablemente, el motivo es una mayor rigidez conformacional del grupo etilo en los atropisómeros *P* que en los *M*. Esta conclusión está plenamente justificada si observamos la Figura 39. Es evidente que en el atropisómero *P* el grupo Et está situado en la concavidad generada por la unión de los planos medios de los anillos de furanosa y de imidazolidina. Su libertad conformacional queda más comprometida que cuando se sitúa en la zona convexa, como ocurre en los atropisómeros *M*.

En conclusión, para asignar la estereoquímica de los atropisómeros podemos usar también el patrón de acoplamiento de los protones metilénicos causado por la mayor o menor anisotropía diamagnética que sufren.

### 2.7.5. Estereoquímica axial en 1-aryl imidazolidina-2-onas monocíclicas derivadas del 2-etil-6-metilfenil isocianato.

La Tabla 47 resume los datos correspondientes a la 5-hidroxiimidazolidina-2-ona **85** y su acetilderivado **86**.

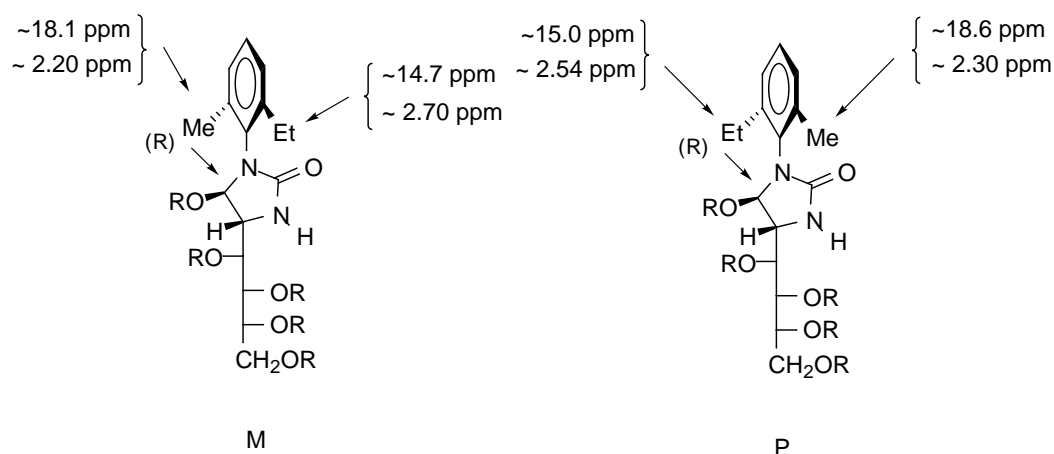


**Tabla 47.** Datos seleccionados de los compuestos **85** y **86**.

Comp.	<sup>1</sup> H-RMN				<sup>13</sup> C-RMN				Estereoq. Axial	
	$\delta\text{CH}_3^a$	$\Delta\delta\text{CH}_3$	$\delta\text{H-1}$	$\delta\text{CH}_2$	$\Delta\delta\text{CH}_2$	$\delta\text{CH}_3^a$	$\Delta\delta\text{CH}_3$	$\delta\text{Et}^b$		$\Delta\delta\text{Et}$
<b>85</b> <sup>c</sup>	2.25		6.29*	2.48		18.8		15.3		<i>P</i>
	2.13	0.12	6.28*	2.69	-0.19	18.2	0.6	14.9	0.4	<i>M</i>
<b>86</b> <sup>d</sup>	2.31		6.31	2.59		18.4		14.6		<i>P</i>
	2.27	0.04	6.27	2.68	-0.09	18.1	0.3	14.4	0.2	<i>M</i>

\* Señales que pueden estar intercambiadas, <sup>a</sup>  $\delta$  de ArCH<sub>3</sub>, <sup>b</sup>  $\delta\text{CH}_3$  del grupo Et, <sup>c</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub>, <sup>d</sup> en CDCl<sub>3</sub>.

Puede observarse que, al igual que ocurría con los compuestos **87-90**, las secuencias de los desplazamientos de los grupos metilo y metileno se han invertido con respecto a las estructuras bicíclicas **71**, **75**, **81** y **83**. Así, el atropisómero *P* es aquel que presenta el desplazamiento de los grupos metilo a campo más bajo, tanto en <sup>1</sup>H como <sup>13</sup>C-RMN, y los protones del metileno desplazados a campo más alto. Lo contrario se aplicaría para el atropisómero *M*.

**Figura 40.** Valores medios de  $\delta\text{CH}_3$  y  $\delta\text{CH}_2$  (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN).

La explicación de esta inversión de los desplazamientos químicos es la misma que la propuesta en el apartado 2.7.3, es decir, la inversión de la configuración del carbono hidroxílico (acetoxílico) del heterociclo de **85** (**86**).



### **III. PARTE EXPERIMENTAL**



### **III. 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 Torr.

#### PUNTOS DE FUSIÓN .

Los puntos de fusión se han determinado en los aparatos Electrothermal 8100 y Gallenkamp de Sanyo y están sin corregir.

#### CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA .

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo y también como método preparativo, utilizando gel de sílice Merck 60 GF<sub>254</sub>.

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 COLUMNA .

Se utilizó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como "flash chromatography" por Still *et al.*<sup>149</sup> Como soporte se empleó gel de sílice Merck 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

#### ROTACIÓN ÓPTICA .

Los poderes rotatorios se midieron a  $18 \pm 2$  °C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con luz de sodio (línea D, 589 nm), utilizándose como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión  $[\alpha]_D$ .

#### ANÁLISIS ELEMENTALES .

Los análisis elementales cuantitativos fueron realizados en el Servei de Microanàlisi del CSIC, en Barcelona, en la Universidad de Sevilla (C,H,N) y en un equipo Leco CHNS 932 de nuestro Departamento.

#### ESPECTROS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN .

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR), mediante la técnica de Ionización Química, 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 registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 399 y en un espectrofotómetro FT-IR MIDAC Corporation en el rango de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck para espectroscopía. En la Parte Experimental se dan los valores de número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ ) a los que aparecen los máximos de absorción más significativos.

#### ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR .

Se registraron en los espectrómetros Bruker AC 200 E (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50.33 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Bruker 400 AC/PC (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Como disolventes se utilizaron deuterocloroformo, dimetilsulfóxido hexadeuterado, acetona hexadeuterada y óxido de deuterio. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) están referidos al tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ , TMS) como referencia interna ( $\delta=0.00$ ). 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, doblete; ddd, doblete de dobletes; da, doblete ancho; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

- a) Desacoplamiento spin-spin.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio
- c) Correlación heteronuclear
- d) Correlación homonuclear
- e) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)

f) Experiencias de temperatura variable.

#### CÁLCULOS TEÓRICOS.

Los cálculos de mecánica molecular se realizaron con el programa MM2<sup>141, 143</sup> en un ordenador compatible IBM-AT. Los cálculos semiempíricos (PM3) se llevaron a cabo con los programas Gaussian94<sup>138</sup> y AMSOL<sup>139</sup> en ordenadores personales y en una estación de trabajo IBM Risc-6000.

#### ESPECTROS DE RAYOS X.

Las difracciones de rayos X de monocristal, cuyos diagramas ORTEP aparecen en esta memoria, se realizaron en el Departamento de Química Inorgánica de esta Universidad, así como en el Department of Chemistry de la University of Southampton (Reino Unido).



## **III. 2. Nuevas Investigaciones**



**Procedimiento general para la preparación de 2-(3-arilureido)-2-desoxi-D-glucopiranosas.** A una disolución del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas, **9**, (6.48 g, 30.0 mmol) en agua (33.0 mL), se añadió sucesivamente y con agitación vigorosa, bicarbonato sódico (2.52 g, 30.0 mmol) y una disolución de aril isocianato (36.0 mmol) en dioxano (7.5 mL). La suspensión resultante se agitó durante 30 min, después se filtró y el sólido se lavó con agua fría, acetona-etanol, y dietil eter. Los siguientes compuestos se prepararon según este protocolo.

**2-[3-(2-Clorofenil)ureido]-2-desoxi-D-glucopiranosas (10).** Se obtuvo a partir de 2-clorofenil isocianato (80%), p.f. 191-192 °C,  $[\alpha]_D +49^\circ$  (c 1.0, *N,N*-dimetilformamida) [lit.<sup>45</sup> p.f. 189-192 °C,  $[\alpha]_D +56^\circ$  (c 1.0 *N,N*-dimetilformamida)];  $\nu_{\max}$  3600-3100 (OH, NH), 1635 (C=O), 1585 (NH), 860  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  **10** $\alpha$ : 155.0 (C=O), 137.0, 129.2, 127.5, 122.4, 121.1, 120.8 (aromáticos), 91.2 (C-1), 72.2 (C-5), 71.3 (C-3, C-4), 61.2 (C-6), 54.6 (C-2); **10** $\beta$ : 155.7 (C=O), 136.9, 129.5, 127.6, 122.7, 121.1 (aromáticos), 96.1 (C-1), 77.0 (C-5), 74.7 (C-3), 71.0 (C-4), 61.2 (C-6), 58.1 (C-2).

**2-Desoxi-2-[3-(2-metoxifenil)ureido]-D-glucopiranosas (11).** A partir de 2-metoxifenil isocianato (67%), p.f. 173-175 °C,  $[\alpha]_D +53^\circ$  (c 1.0, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3500-3100 (OH, NH), 1645 (C=O), 1567 (NH), 1259 (OCH<sub>3</sub>), 1606, 1490, 741  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  **11** $\alpha$ : 155.5 (C=O), 147.6, 129.7, 121.1, 120.6, 118.3, 110.8 (aromáticos), 91.4 (C-1), 72.2 (C-5), 71.4 (C-4), 71.0 (C-3), 61.3 (C-6), 54.6 (C-2); Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 51.22; H, 6.14; N, 8.53. Encontrado: C, 50.93; H, 6.22; N, 8.39.

**2-Desoxi-2-[3-(2-tolil)ureido]-D-glucopiranosas (12).** A partir de 2-tolil isocianato (85%), p.f. 192-194 °C (etanol-agua),  $[\alpha]_D +41^\circ$  (c 1.0, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3500-3200 (OH, NH), 1637 (C=O), 1583 (NH), 1459, 749  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  **12** $\alpha$ : 155.6 (C=O), 138.4, 130.2, 126.2, 121.6, 120.0 (aromáticos), 91.6 (C-1), 72.4 (C-5), 71.9 (C-4), 71.5 (C-3), 61.5 (C-6), 54.8 (C-2), 18.1 (CH<sub>3</sub>); **12** $\beta$ : 157.0 (C=O), 138.2, 130.2, 126.7, 122.0, 120.5 (aromáticos), 96.6 (C-1), 76.9 (C-5), 75.0 (C-3), 71.2 (C-4), 62.3 (C-6), 58.4 (C-2), 18.3 (CH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 53.84; H, 6.45; N, 8.97. Encontrado: C, 53.67; H, 6.32; N, 8.88.

**2-Desoxi-2-[3-(2-nitrofenil)ureido]-D-glucopiranososa (13).** A partir de 2-nitrofenil isocianato (60%), p.f. 190-192 °C,  $[\alpha]_D +59^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3500-3000 (OH, NH), 1640 (C=O), 1580 (NH), 1530, 1330 (NO<sub>2</sub>), 1600, 1490, 860, 840 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  **13** $\alpha$ : 154.5 (C=O), 137.1, 135.8, 134.9, 125.4, 122.4, 121.5 (aromáticos), 91.1 (C-1), 72.3 (C-5), 71.3 (C-3), 71.1 (C-4), 61.2 (C-6), 55.0 (C-2). Anal. calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O: C, 44.32; H, 5.14; N, 11.92. Encontrado: C, 44.14; H, 4.91; N, 11.98.

**2-Desoxi-2-[3-(1-naftil)ureido]-D-glucopiranososa (14).** A partir de 1-naftil isocianato (90%), p.f. 235-237 °C (etanol-agua),  $[\alpha]_D +36^\circ$  (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida) [lit.<sup>38</sup> p.f. 234-236 °C];  $\nu_{\max}$  3500-3200 (OH, NH), 1640 (C=O), 1570 (NH), 1610, 1500, 790, 770 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  **14** $\alpha$ : 155.8 (C=O), 135.4, 133.9, 128.6, 126.1, 125.9, 125.5, 125.2, 121.9, 121.4, 115.9 (aromáticos), 91.4 (C-1), 72.4 (C-5), 71.7 (C-4), 71.3 (C-3), 61.3 (C-6), 54.7 (C-2); **14** $\beta$ : 156.9 (C=O), 135.4, 133.9, 128.6, 126.1, 125.9, 125.5, 125.2, 121.9, 121.4, 115.9 (aromáticos), 96.4 (C-1), 76.9 (C-5), 74.9 (C-3), 71.1 (C-4), 61.3 (C-6), 58.5 (C-2).

**Procedimiento general para la preparación de per-O-acetil-2-(3-arilureido)-2-desoxi-D-glucopiranosas.** A una disolución de la correspondiente 2-(3-arilureido)-2-desoxi-D-glucopiranososa (20.0 mmol) en piridina (18.0 mL) se añadió anhídrido acético (30.0 mL). Después de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo para dar una mezcla de anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  que se lavó con agua fría. La cristalización conduce, en general, al anómero  $\alpha$  puro.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[3-(2-metoxifenil)ureido]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (15).** La mezcla de anómeros (70%) se obtuvo a partir del compuesto **11**. El anómero  $\alpha$  (**15**, 56%) se aisló por cristalización de etanol 96%, p.f. 183-185 °C,  $[\alpha]_D +91^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}$  3390 y 1540 (NH), 1760 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1718 (C=O urea), 1610, 1495, 770 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.01 (m, 1H, Ar), 7.20 (s, 1H, Ar-NH), 6.98-6.73 (m, 3H, Ar), 6.24 (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 5.72 (d,  $J_{2,NH} = 9.4$  Hz, 1H, NH azúcar), 5.37-5.22 (m, 2H, H-3, H-4), 4.51 (ddd,  $J_{1,2} = 3.6$ ,  $J_{2,3} = 9.5$ ,  $J_{2,NH} = 9.4$  Hz, 1H, H-2), 4.26 (dd,  $J_{5,6} = 4.1$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.09 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc),



2.01 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 170.7 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 169.0 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 168.6 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 154.4 (NH-CO-NH), 147.8, 127.8, 122.7, 120.9, 119.3, 109.9 (aromáticos), 91.1 (C-1), 70.9 (C-3), 69.5 (C-5), 67.6 (C-4), 61.6 (C-6), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.3 (C-2), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : C, 53.22; H, 5.68; N, 5.64. Encontrado: C, 53.19; H, 5.75; N, 5.57.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[3-(2-tolil)ureido]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (16).** El compuesto **12** dio lugar a una mezcla de anómeros (81%). El anómero  $\alpha$  (**16**, 49%) se aisló por cristalización de etanol 96%, p.f. 154-156 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +82^\circ$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3320, 1560 (NH), 1745 (C=O, éster), 1240 (C-O-C, éster), 1660 (C=O urea), 1590, 1490, 750  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.10 (m, 4H, Ar), 7.03 (s, 1H, Ar-NH), 6.25 (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 5.29 (sa, 1H, NH azúcar), 5.24-5.14 (m, 2H, H-3, H-4), 4.44 (ddd,  $J_{1,2} = 3.6$ ,  $J_{2,3} = 9.5$ ,  $J_{2,\text{NH}} = 9.5$  Hz, 1H, H-2), 4.27 (dd,  $J_{5,6} = 3.9$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.10-4.00 (m, 2H, H-5, H-6'), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.1 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 170.7 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 169.0 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 168.6 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 155.7 (NH-CO-NH), 135.3, 132.4, 130.8, 126.8, 126.1, 125.2 (aromáticos), 91.0 (C-1), 70.7 (C-3), 69.6 (C-5), 67.4 (C-4), 61.5 (C-6), 51.4 (C-2), 20.6 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{10}$ : C, 55.00; H, 5.87; N, 5.83. Encontrado: C, 54.99; H, 5.90; N, 5.96.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[3-(1-naftil)ureido]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (17).** A partir del compuesto **14** se obtuvo una mezcla de anómeros (61%). El anómero  $\alpha$  (**17**, 38%) se aisló por cristalización de etanol-agua, p.f. 128-130 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +115^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3440, 3300 (NH), 1740 (C=O, éster), 1220 (C-O-C, éster), 1650 (C=O urea), 1550 (NH), 790, 760  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92-7.40 (m, 7H, Ar), 7.55 (s, 1H, Ar-NH), 6.20 (d,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-1), 5.21 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 9.1$  Hz, 1H, NH azúcar), 5.16 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 5.07 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, H-4), 4.41 (ddd,  $J_{1,2} = 3.7$ ,  $J_{2,3} = 9.7$ ,  $J_{2,\text{NH}} = 9.1$  Hz, 1H, H-2), 4.20 (dd,  $J_{5,6} = 4.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.01 (dd,  $J_{5,6'} = 2.0$ ,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.90 (m, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H, OAc), 1.97 (s, 3H, OAc), 1.92 (s, 3H, OAc), 1.85 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.1 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 170.7 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 169.0 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 168.5 ( $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 156.3 (NH-CO-NH), 134.3, 132.4, 129.1, 128.4, 126.9, 126.6, 126.3, 125.6, 123.2, 121.6 (aromáticos), 90.9 (C-1), 70.6 (C-3), 69.6 (C-5), 67.4 (C-4), 61.5 (C-6), 51.6 (C-2), 20.6

(CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.4 (CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 58.14; H, 5.46; N, 5.42. Encontrado: C, 57.75; H, 5.60; N, 5.34.

**Procedimiento general para la preparación de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas.** A una suspensión de la correspondiente 2-arilureido-2-desoxi-D-glucopiranososa (10.7 mmol) en agua (12.0 mL) se añadió ácido acético (3.5 mL) [más etanol (7.0 mL) para los compuestos **18** y **21**], y la mezcla se calentó a ~100° C (baño externo) durante 30-60 min. La disolución se filtró en caliente y al enfriar cristalizaron los compuestos del título. Las muestras analíticas se obtuvieron por cristalización de etanol 96%.

**1-(2-Clorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (**18**).** A partir de **10** se obtuvo el compuesto **18** (25%), p.f. 246-248 °C,  $[\alpha]_D +89^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida) [lit.<sup>45</sup> p.f. 260-261 °C,  $[\alpha]_D +87^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida)];  $\nu_{\max}$  3560-3100 (OH, NH), 1670 (C=O), 1460 (NH), 1590, 1490, 770, 730 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.56-7.33 (m, 5H, Ar, NH), 5.79 (d,  $J_{1,2} = 6.2$  Hz, 1H, H-1), 5.25 (d,  $J_{3,OH} = 4.9$  Hz, 1H, C3-OH), 4.78 (d,  $J_{5,OH} = 5.4$  Hz, 1H, C5-OH), 4.51 (t,  $J_{6,OH} = J_{6',OH} = 5.3$  Hz, 1H, C6-OH), 4.06 (m, 2H, H-2, H-3), 3.86 (dd,  $J_{3,4} = 1.8$ ,  $J_{4,5} = 8.8$  Hz, 1H, H-4), 3.76 (m, 1H, H-5), 3.56 (m, 1H, H-6), 3.37 (m, 1H, H-6'); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  157.6 (C=O), 134.9, 133.1, 131.6, 129.9, 129.2, 127.9 (aromáticos), 90.3 (C-1), 79.2 (C-4), 74.6 (C-3), 68.5 (C-5), 64.1 (C-6), 61.8 (C-2).

**1-(2-Metoxifenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (**19**).** Se obtuvo a partir de **11** (60%), p.f. 228-230 °C,  $[\alpha]_D +95.5^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3500-3000 (OH, NH), 2920, 2860, 2820, 1240 (OCH<sub>3</sub>), 1675 (C=O), 1460 (NH), 1590, 1505, 750 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.31-6.89 (m, 4H, Ar), 7.19 (s, 1H, NH), 5.76 (d,  $J_{1,2} = 6.2$  Hz, 1H, H-1), 5.20 (d,  $J_{3,OH} = 5.0$  Hz, 1H, C3-OH), 4.76 (d,  $J_{5,OH} = 5.1$  Hz, 1H, C5-OH), 4.48 (t,  $J_{6,OH} = J_{6',OH} = 5.5$  Hz, 1H, C6-OH), 4.03-3.97 (m, 2H, H-2, H-3), 3.75 (m, 5H, H-4, H-5, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (m, 1H, H-6), 3.33 (m, 1H, H-6'); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  158.3 (C=O), 155.6, 130.5, 128.4, 125.7, 120.3, 112.1 (aromáticos), 89.9 (C-1), 78.9 (C-4), 74.8 (C-3), 68.7 (C-5), 64.2 (C-6), 61.5 (C-2), 55.6 (OCH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 54.19 H, 5.85; N, 9.03. Encontrado: C, ; H, ; N, .

**1-(2-Tolil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (20).**

Se obtuvo a partir de **12** (66%), p.f. 232-234 °C,  $[\alpha]_D +78.5^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3600-3100 (OH, NH), 1670 (C=O), 1470 (NH), 1600, 1500, 760  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.21 (m, 5H, Ar, NH), 5.76 (d,  $J_{1,2} = 6.2$  Hz, 1H, H-1), 5.22 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.7$  Hz, 1H, C3-OH), 4.75 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 3.8$  Hz, 1H, C5-OH), 4.50 (m, 1H, C6-OH), 4.04 (m, 2H, H-2, H-3), 3.84 (dd,  $J_{3,4} = 2.0$ ,  $J_{4,5} = 8.6$  Hz, 1H, H-4), 3.75 (m, 1H, H-5), 3.57 (m, 1H, H-6), 3.38 (m, 1H, H-6'), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-RMN}$  (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.0 (C=O), 137.3, 136.6, 130.5, 128.8, 127.5, 126.5 (aromáticos), 91.3 (C-1), 79.0 (C-4), 74.5 (C-3), 68.5 (C-5), 64.0 (C-6), 61.7 (C-2). Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O: C, 55.44; H, 6.31; N, 9.24. Encontrado: C, 55.12; H, 6.11; N, 9.09.

**1-(2-Nitrofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (21).** Se obtuvo a partir de **13** (69%), p.f. 235-237 °C,  $[\alpha]_D +61^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3500-3000 (OH, NH), 1690 (C=O), 1530, 1360 (NO<sub>2</sub>), 1450 (NH), 1600, 1490, 790, 780, 710  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96-7.43 (m, 5H, Ar, NH), 6.08 (d,  $J_{1,2} = 6.2$  Hz, 1H, H-1), 5.36 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.8$  Hz, 1H, C3-OH), 4.84 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 5.4$  Hz, 1H, C5-OH), 4.58 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.5$  Hz, 1H, C6-OH), 4.11 (m, 2H, H-2, H-3), 3.91 (dd,  $J_{3,4} = 1.7$ ,  $J_{4,5} = 8.5$  Hz, 1H, H-4), 3.84 (m, 1H, H-5), 3.65 (m, 1H, H-6), 3.47 (m, 1H, H-6');  $^{13}\text{C-RMN}$  (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.8 (C=O), 145.5, 134.0, 131.1, 127.4, 126.9, 125.1 (aromáticos), 90.3 (C-1), 79.6 (C-4), 74.3 (C-3), 68.6 (C-5), 64.2 (C-6), 62.0 (C-2). Anal. calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: C, 48.00; H, 4.65; N, 12.92. Encontrado: C, 47.85; H, 4.64; N, 12.75.

**1-Naftil-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (22).**

Una suspensión de **14** (1.7 g, 5.0 mmol) en ácido acético acuoso al 30% (35.0 mL) y etanol (8.0 mL) se calentó a ~100 °C durante 30 min. La *N,N'*-bis(1-naftil)urea insoluble (0.163 g) se filtró y el compuesto de título (0.96 g, 60%) cristalizó de la disolución al enfriar, p.f. 264-266 °C (etanol 96%),  $[\alpha]_D +85^\circ$  (*c* 0.5, piridina);  $\nu_{\max}$  3500-3100 (OH, NH), 1660 (C=O), 1590, 1500, 770  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99-7.41 (m, 8H, Ar, NH), 5.82 (d,  $J_{1,2} = 6.1$  Hz, 1H, H-1), 5.26 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.8$  Hz, 1H, C3-OH), 4.79 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 5.8$  Hz, 1H, C5-OH), 4.52 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.3$  Hz, 1H, C6-OH), 4.20 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-2), 4.13 (m, 1H, H-3), 4.00 (dd,  $J_{3,4} = 1.8$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4), 3.76 (m, 1H, H-5), 3.55 (m, 1H, H-6), 3.42 (m, 1H, H-6');  $^{13}\text{C-RMN}$  (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.7 (C=O), 134.4, 133.9, 131.3, 128.0, 127.8, 126.8 (2C), 126.3, 125.8, 123.7 (aromáticos), 91.5 (C-

cos), 91.5 (C-1), 79.1 (C-4), 74.5 (C-3), 68.4 (C-5), 64.0 (C-6), 61.8 (C-2). Anal. calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O_5$ : C, 61.81; H, 5.49; N, 8.48. Encontrado: C, 61.47; H, 5.62; N, 8.63.

**Procedimiento general para la preparación de 1-aril-(3,5,6-tri-*O*-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona.** A una disolución de la correspondiente 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (3.0 mmoles) en piridina (10.0 mL), enfriada a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió anhídrido acético (6.0 mL) y la mezcla de reacción se guardó a esa temperatura durante 24 h. Después se vertió sobre agua-hielo y el sólido resultante se filtró y lavó con agua fría. Se obtuvieron muestras analíticas por cristalización de etanol 96%.

**1-(2-Clorofenil)-(3,5,6-tri-*O*-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (23).** Se obtuvo a partir de **18** (71%), p.f.  $204\text{-}206\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{+95}$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3420 (NH), 1750, 1730 (C=O), 1225 (C-O-C, éster), 1585, 1485, 770, 735, 710 (aromáticos), 1065, 1030 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.28 (m, 4H, Ar), 6.86 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 1.7\text{ Hz}$ , 1H, N-H), 5.95 (d,  $J_{1,2} = 6.3\text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.33 (d,  $J_{3,4} = 2.7\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.21 (m, 1H, H-5), 4.54 (m, 2H, H-4, H-6), 4.26 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 1.9$ ,  $J_{1,2} = 6.3\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.08 (dd,  $J_{5,6'} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.4\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 158.5 (C=O), 133.4, 133.3, 130.9, 130.3, 129.6, 127.6 (aromáticos), 91.0 (C-1), 75.6 (C-3), 75.4 (C-4), 67.2 (C-5), 63.0 (C-6), 60.4 (C-2), 20.7 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $C_{19}H_{21}ClN_2O_8$ : C, 51.77; H, 4.80; N, 6.35. Encontrado: C, 51.63; H, 4.87; N, 6.22.

**1-(2-Metoxifenil)-(3,5,6-tri-*O*-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (24).** Se obtuvo a partir de **19** (60%), p.f.  $157\text{-}159\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{+102.5}$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3350 (NH), 2835 ( $\text{OCH}_3$ ), 1740, 1720, 1710 (C=O, éster), 1690 (NC=O), 1260, 1230, 1210 (C-O-C, éster), 1590, 1500, 750 (aromáticos), 1060, 1040, 1030, 1015, 1000 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-6.96 (m, 4H, Ar), 6.85 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 1.9\text{ Hz}$ , 1H, N-H), 5.99 (d,  $J_{1,2} = 6.4\text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.30 (d,  $J_{3,4} = 2.7\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.20 (m, 1H, H-5), 4.50 (dd,  $J_{5,6} = 2.3$ ,  $J_{6,6'} = 12.3\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.44 (dd,  $J_{3,4} = 2.7$ ,  $J_{4,5} = 9.4\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.19 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 2.1$ ,  $J_{1,2} = 6.4\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.05 (dd,  $J_{5,6'} = 5.2$ ,  $J_{6,6'} = 12.3\text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H,

OAc), 2.03 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 159.3 (C=O), 155.3, 130.2, 129.2, 124.1, 120.7, 111.7 (aromáticos), 90.7 (C-1), 75.7 (C-3), 75.3 (C-4), 67.2 (C-5), 63.2 (C-6), 60.2 (C-2), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$ : C, 55.04; H, 5.54; N, 6.42. Encontrado: C, 54.93; H, 5.59; N, 6.43.

**1-(2-Tolil)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-ona (25).** Se preparó a partir de **20** (77%), p.f. 165-167 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +97.5^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3390 (NH), 2820 ( $\text{CH}_3$ ), 1740, 1720, (C=O), 1235, 1215, (C-O-C, éster), 1595, 1490, 750, 740 (aromáticos), 1060, 1025 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.14 (m, 4H, Ar), 6.96 (s, 1H, NH), 5.83 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-1), 5.32 (d,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz, 1H, H-3), 5.19 (m, 1H, H-5), 4.58 (dd,  $J_{5,6} = 1.7$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.53 (dd,  $J_{3,4} = 2.5$ ,  $J_{4,5} = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 4.19 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-2), 4.08 (dd,  $J_{5,6'} = 4.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 158.9 (C=O), 137.0, 134.7, 130.9, 128.5, 128.3, 126.7 (aromáticos), 91.9 (C-1), 75.3 (2C, C-3, C-4), 67.2 (C-5), 62.8 (C-6), 60.3 (C-2), 20.6 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ : C, 57.14; H, 5.75; N, 6.66. Encontrado: C, 57.01; H, 5.77; N, 6.67.

**1-(2-Nitrofenil)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-ona (26).** Se obtuvo a partir de **21** (91%), p.f. 178-179 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +47.5^\circ$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3420 (NH), 1740, 1700, (C=O), 1230 (C-O-C, éster), 1520, 1370 ( $\text{NO}_2$ ), 1600, 1580, 1490, 745 (aromáticos), 1060, 1045, 1020 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98-7.47 (m, 4H, Ar), 6.65 (sa, 1H, N-H), 6.02 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-1), 5.34 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.27 (m, 1H, H-5), 4.56 (dd,  $J_{3,4} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 4.53 (dd,  $J_{5,6} = 2.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.34 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 1.8$ ,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-2), 4.18 (dd,  $J_{5,6'} = 5.0$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.07 (s, 6H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 157.8 (C=O), 146.3, 133.8, 130.4, 129.0, 128.0, 125.5 (aromáticos), 91.5 (C-1), 76.2 (C-3), 75.4 (C-4), 67.5 (C-5), 63.2 (C-6), 60.7 (C-2), 20.7 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_{10}$ : C, 50.56; H, 4.69; N, 9.31. Encontrado: C, 50.50; H, 4.78; N, 9.25.

**1-Naftil-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-ona (27).** Una disolución de **22** (0.16 g, 0.5 mmol) en piridina (3.0 mL) y anhídrido acético (1.5 mL) se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 h. Después se vertió sobre agua-hielo, separándose **27** como un sólido blanco, que se filtró y lavó con agua fría (0.2 g, 90%). Se recristalizó de etanol 96%, p.f. 192-193 °C,  $[\alpha]_D^{+115}$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}$  3380 (NH), 1750, 1740 (C=O, éster), 1260, 1250, 1230, 1220 (C-O-C, éster), 1720 (NC=O), 1600, 1500, 790, 780, 760, 750 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.93-7.39 (m, 7H, Ar), 6.75 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 1.8$  Hz, 1H, NH), 5.89 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-1), 5.37 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.20 (m, 1H, H-5), 4.64 (dd,  $J_{3,4} = 2.7$ ,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, H-4), 4.59 (dd,  $J_{5,6} = 2.3$ ,  $J_{6,6'} = 12.7$  Hz, 1H, H-6), 4.29 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 2.0$ ,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-2), 4.09 (dd,  $J_{5,6'} = 4.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 6H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 159.6 (C=O), 134.6, 132.4, 130.9, 129.1, 128.6, 127.0, 126.8, 126.4, 125.5, 122.5 (aromáticos), 92.0 (C-1), 75.7 (C-3), 75.6 (C-4), 67.4 (C-5), 63.0 (C-6), 60.6 (C-2), 20.8 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO); EMAR: calculado para M<sup>+</sup>(C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>): 456.1532. Encontrado: 456.1521. Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 60.52; H, 5.30; N, 6.14. Encontrado: C, 60.49; H, 5.32; N, 5.98.

**1-Acetil-3-(1-naftil)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-ona (28).** El compuesto **22** (0.24 g, 0.75 mmol) se trató con anhídrido acético (3.0 mL) y cloruro de cinc (II) recién fundido (0.1 g). Después de 12 h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre agua-hielo obteniéndose **28**, que se filtró y lavó con agua fría (0.4 g, 99%). Se recristalizó de etanol 96%, p.f. 230-232 °C,  $[\alpha]_D^{+51.4}$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}$  1745 (C=O, éster), 1260, 1250, 1230, 1210 (C-O-C, éster), 1685 (NC=O), 1590, 780, 760 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.96-7.38 (m, 7H, Ar), 5.95 (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-1), 5.83 (d,  $J_{3,4} = 2.9$  Hz, 1H, H-3), 5.19 (m, 1H, H-5), 4.84 (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-2), 4.56 (dd,  $J_{5,6} = 2.2$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.49 (dd,  $J_{3,4} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 4.06 (dd,  $J_{5,6'} = 4.0$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6'), 2.61 (s, 3H, NAc), 2.11 (s, 6H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.3 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 168.5 (N-CO), 152.9 (C=O), 134.4, 131.1, 130.1, 129.7, 128.7, 127.1, 126.5, 125.4, 121.7 (aromáticos), 87.8 (C-1), 75.6 (C-4), 73.4 (C-3), 66.8 (C-5), 62.8 (C-6), 62.3 (C-2), 23.9 (CH<sub>3</sub>-CO-N), 20.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: C, 60.24; H, 5.26; N, 5.62. Encontrado: C, 60.40; H, 5.40; N, 5.65.

**Procedimiento general para la preparación de 1-aril-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tionas.** A una disolución del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa, **9**, (10.8 g, 50.0 mmol) en agua (60.0 mL) se añadió bicarbonato sódico (4.6 g, 55.0 mmol) y el correspondiente aril isotiocianato (50.0 mmol) bajo fuerte agitación. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (90.0 mL), hasta una disolución homogénea, y se calentó a  $\sim 45$  °C (baño externo) durante 30 min. En general, al enfriar se obtuvieron sólidos blancos, que se filtraron y lavaron con etanol frío y éter etílico, si no se especifica algo distinto.

**(4R, 5R)-1-(2-Fluorofenil)-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (29).** Este compuesto se obtuvo a partir de 2-fluorofenil isotiocianato (73%) por cristalización espontánea al enfriar la mezcla de reacción: p.f. 183-184 °C (etanol 96%),  $[\alpha]_D -8.8^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3450-3000 (OH, NH), 1450 (NH), 1490, 740, 710  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H, NH), 7.40-7.21 (m, 4H, Ar), 6.81 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 8.3$  Hz, 1H, C5-OH), 5.30 (dd,  $J_{4,5} = 2.2$ ,  $J_{5,\text{OH}} = 8.2$  Hz, 1H, H-5), 4.84 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 6.1$  Hz, 1H, C1'-OH), 4.60 (d,  $J_{2',\text{OH}} = 5.8$  Hz, 1H, C2'-OH), 4.54 (d,  $J_{3',\text{OH}} = 8.0$  Hz, 1H, C3'-OH), 4.46 (t,  $J_{4',\text{OH}} = J_{4'',\text{OH}} = 5.5$  Hz, 1H, C4'-OH), 3.75-3.35 (m, 6H, H-4, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4'');  $^{13}\text{C-RMN}$  (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  180.9 (C=S), 158.6 (d,  $J_{\text{C}_2,\text{F}} = 249.1$  Hz), 132.1 (C6ar), 129.6 (d,  $J_{\text{C}_4,\text{F}} = 7.3$  Hz), 126.3 (d,  $J_{\text{C}_1,\text{F}} = 12.0$  Hz), 124.4 (C5ar), 116.2 (d,  $J_{\text{C}_3,\text{F}} = 17.9$  Hz) (aromáticos), 87.3 (C-5), 71.4 (C-1'), 70.4 (C-2'), 69.4 (C-3'), 65.7 (C-4), 63.5 (C-4'). Anal. calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 46.98; H, 5.16; N, 8.43; S, 9.65. Encontrado: C, 46.82; H, 5.18; N, 8.29; S, 9.44.

**(4R, 5R)-1-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (30).** Este compuesto se obtuvo a partir del 2-clorofenil isotiocianato (76%) por cristalización espontánea al enfriar la mezcla de reacción: p.f. 177-179 °C (etanol 99%),  $[\alpha]_D -24.0^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3480-3000 (OH, NH), 1460 (NH), 1490, 750, 710  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (sa, 1H, NH), 7.56-7.36 (m, 4H, Ar), 6.81 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 8.0$  Hz, 1H, C5-OH), 5.21 (sa, 1H, H-5), 4.78 (s, 1H, C1'-OH), 4.60 (d,  $J_{2',\text{OH}} = 5.4$  Hz, 1H, C2'-OH), 4.53 (d,  $J_{3',\text{OH}} = 7.9$  Hz, 1H, C3'-OH), 4.45 (t,  $J_{4',\text{OH}} = J_{4'',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C4'-OH), 3.79-3.32 (m, 6H, H-4, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4'');  $^{13}\text{C-RMN}$  (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  180.7 (C=S), 135.5, 134.1, 132.7, 129.7, 129.6, 127.4 (aromáticos), 86.1 (C-5), 71.2 (C-1'), 70.2 (C-2'), 69.6 (C-3'), 65.6 (C-4), 63.5 (C-4'). Anal. calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 44.77; H, 4.91; N, 8.03; S,

9.19. Encontrado: C, 44.59; H, 4.92; N, 7.87; S, 8.96.

**(4R, 5R)-1-(2-Bromofenil)-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (31).** Este compuesto se preparó a partir de 2-bromofenil isotiocianato (65%) por cristalización espontánea al enfriar la mezcla de reacción: p.f. 178-181 °C (etanol 99%),  $[\alpha]_D -21.0^\circ$  ( $c$  1.0, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3500-3000 (OH, NH), 1490, 750, 720  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H, NH), 7.73-7.29 (m, 4H, Ar), 6.83 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 8.4$  Hz, 1H, C5-OH), 5.18 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 7.7$  Hz 1H, H-5), 4.73 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 6.5$  Hz, 1H, C1'-OH), 4.59 (d,  $J_{2',\text{OH}} = 5.7$  Hz, 1H, C2'-OH), 4.52 (d,  $J_{3',\text{OH}} = 8.0$  Hz, 1H, C3'-OH), 4.42 (t,  $J_{4',\text{OH}} = J_{4'',\text{OH}} = 5.5$  Hz, 1H, C4'-OH), 3.85-3.35 (m, 6H, H-4, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4'');  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  180.6 (C=S), 136.7, 134.5, 132.7, 129.9, 127.9, 123.4 (aromáticos), 85.9 (C-5), 71.1 (C-1'), 70.0 (C-2'), 69.7 (C-3'), 65.5 (C-4), 63.5 (C-4'). Anal. calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 39.71; H, 4.36; N, 7.12; S, 8.15. Encontrado: C, 39.85; H, 4.38; N, 6.96; S, 7.99.

**(4R, 5S)-5-Hidroxi-1-(2-metoxifenil)-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (33).** Este compuesto se obtuvo a partir de 2-metoxifenil isotiocianato (68%) después de concentrar la mezcla de reacción: p.f. 196-198 °C (desc., etanol acuoso),  $[\alpha]_D +12.5^\circ$  ( $t=10$  min),  $[\alpha]_D -28.5^\circ$  (valor final) ( $c$  0.3, DMSO),  $\nu_{\max}$  3450-3000 (OH, NH), 1450 (NH), 1490, 750 y 720  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H, NH), 7.33-6.94 (m, 4H, Ar), 6.40 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 8.2$  Hz, 1H, C5-OH), 5.37 (t,  $J_{4,5} = 7.4$  Hz, 1H, H-5), 4.60 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 7.5$  Hz, 1H, C1'-OH), 4.44 (d,  $J_{2',\text{OH}} = 5.8$  Hz, 1H, C2'-OH), 4.41 (d,  $J_{3',\text{OH}} = 6.0$  Hz, 1H, C3'-OH), 4.36 (t,  $J_{4',\text{OH}} = J_{4'',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C4'-OH), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68-3.33 (m, 6H, H-4, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4''). Anal. calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : C, 48.83; H, 5.85; N, 8.13; S, 9.31. Encontrado: C, 48.68; H, 5.81; N, 8.07; S, 9.18.

**Epimerización de (4R, 5S)-5-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (33).** Una disolución de **33** (0.03 g) en  $\text{DMSO-}d_6$  (0.5 mL) se controló por  $^1\text{H-RMN}$ , observándose una completa conversión en (4R,5R)-5-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (**32**).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H, NH), 7.31-6.93 (m, 4H, Ar), 6.56 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 8.5$  Hz, 1H, C5-OH), 5.18 (dd,  $J_{4,5} = 2.5$ ,  $J_{5,\text{OH}} = 8.4$  Hz, 1H, H-5), 4.66 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 6.8$  Hz, 1H, C1'-OH), 4.60 (d,  $J_{2',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C2'-OH), 4.43 (d,  $J_{3',\text{OH}} = 8.4$  Hz, 1H, C3'-OH), 4.40 (t,



$J_{4',OH} = J_{4'',OH} = 5.4$  Hz, 1H, C4-OH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77-3.29 (m, 6H, H-4, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4''); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 181.2 (C=S), 155.6, 132.6, 129.0, 126.9, 120.1, 112.3 (aromáticos), 86.3 (C-5), 71.3 (C-1'), 70.2 (C-2'), 69.6 (C-3'), 65.3 (C-4), 63.7 (C-4'), 55.8 (OCH<sub>3</sub>).

**Procedimiento general para la preparación de 4-(per-*O*-acetil-*D*-alditol-1-il)-5-acetoxi-1-arilimidazolidina-2-tionas.** A una disolución del correspondiente 1-aril-5-hidroxi-4-(*D*-alditol-1-il)imidazolidina-2-tiona (2.4 mmol) en piridina (10.0 mL), enfriada a -20 °C durante 15 min, se añadió anhídrido acético (6.0 mL) y la mezcla de reacción se guardó a esa temperatura durante 24 h. Después se vertió sobre agua-hielo y el sólido resultante se filtró y lavó con agua fría. Las muestras analíticas se cristalizaron de etanol 96%, a menos que se especifique lo contrario.

**(4*R*, 5*R*)-4-(1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-fluorofenil)imidazolidina-2-tiona (34).** Este compuesto se obtuvo, de acuerdo con el procedimiento general, a partir de **29** (98%): p.f. 154-155 °C,  $[\alpha]_D +40.5^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{max}$  3300 (NH), 1740, 1720 (C=O, éster), 1240, 1220, 1200 (C-O-C, éster), 1500, 760, 720 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (s, 1H, NH), 7.42-7.15 (m, 4H, Ar), 6.45 (s, 1H, H-5), 5.52 (dd,  $J_{4,1'} = 5.3$ ,  $J_{1',2'} = 3.5$  Hz, 1H, H-1'), 5.38 (dd,  $J_{1',2'} = 3.4$ ,  $J_{2',3'} = 7.8$  Hz, 1H, H-2'), 5.11 (m, 1H, H-3'), 4.28 (dd,  $J_{3',4'} = 2.9$ ,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 1H, H-4'), 4.16 (dd,  $J_{3',4''} = 4.4$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4''), 4.02 (d,  $J_{4,1'} = 5.2$  Hz, 1H, H-4), 2.15 (s, 6H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.8 (C=S), 170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.0 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.6 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 158.4 (d,  $J_{C2,F} = 251.1$  Hz), 131.3 (C6ar), 130.5 (d,  $J_{C4,F} = 8.1$  Hz), 124.3, 124.0, 116.4 (d,  $J_{C3,F} = 19.8$  Hz) (aromáticos), 86.8 (C-5), 68.9 (C-2'), 68.7 (C-1'), 68.4 (C-3'), 61.5 (C-4), 61.1 (C-4'), 20.5 (5C, CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S: C, 50.92; H, 5.02; N, 5.16; S, 5.91. Encontrado: C, 50.92; H, 5.04; N, 5.03; S, 5.69.

**(4*R*, 5*R*)-4-(1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-clorofenil)imidazolidina-2-tiona (35).** Este compuesto se preparó a partir de **30** (75%): p.f. 174-176 °C,  $[\alpha]_D +47.0^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{max}$  3300 (NH), 1730, 1710 (C=O, éster), 1235, 1220, 1195 (C-O-C, éster), 1490, 710 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  8.70 (s, 1H, NH), 7.58-7.32 (m, 4H, Ar), 6.63 (s, 1H, H-5), 5.63 (dd,  $J_{4,1'} = 8.9$ ,  $J_{1',2'} = 2.3$  Hz, 1H, H-1'), 5.45 (dd,  $J_{1',2'} = 2.3$ ,  $J_{2',3'} = 8.4$  Hz, 1H, H-2'), 5.11 (m, 1H, H-3'), 4.30 (dd,  $J_{3',4'} = 3.1$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4'), 4.18 (dd,  $J_{3',4''} = 4.6$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4''), 4.14 (d,  $J_{4,1'} = 8.9$  Hz, 1H, H-4), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 6H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.1 (C=S), 170.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 133.8, 133.4, 131.9, 130.3, 130.2, 127.5 (aromáticos), 84.7 (C-5), 68.4 (C-2'), 68.1 (C-1'), 67.7 (C-3'), 61.0 (C-4'), 60.9 (C-4), 20.7 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_{10}\text{S}$ : C, 49.42; H, 4.87; N, 5.01; S, 5.74. Encontrado: C, 49.46; H, 4.96; N, 4.93; S, 5.75.

**(4R, 5R)-4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-bromofenil)imidazolidina-2-tiona (36)**. Este compuesto se obtuvo a partir de **31** (70%): p.f. 177-179 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +50.0^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  3300 (NH), 1740, 1720 (C=O, éster), 1230, 1210, 1190 (C-O-C, éster) 1490, 720  $\text{cm}^{-1}$  (aromático);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H, NH), 7.70-7.28 (m, 4H, Ar), 6.58 (s, 1H, H-5), 5.63 (d,  $J_{4,1'} = 9.1$  Hz, 1H, H-1'), 5.34 (d,  $J_{2',3'} = 8.8$  Hz, 1H, H-2'), 5.03 (m, 1H, H-3'), 4.22 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.88 (d,  $J_{4,1'} = 9.1$  Hz, 1H, H-4), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 6H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.0 (C=S), 170.6 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 135.1, 133.4, 132.3, 130.6, 128.2, 123.7 (aromáticos), 84.2 (C-5), 68.4 (C-2'), 68.1 (C-1'), 67.3 (C-3'), 61.1 (C-4'), 60.7 (C-4), 20.8 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_{10}\text{S}$ : C, 45.78; H, 4.51; N, 4.64; S, 5.31. Encontrado: C, 45.66; H, 4.43; N, 4.52 ; S, 5.10.

**(4R, 5R)-4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-metoxifenil)imidazolidina-2-tiona (37)**. Una disolución de (4R,5S)-5-hidroxi-1-(2-metoxifenil)-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (**33**) (0.25 g, 0.73 mmol) en DMSO (3.0 mL) se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 h, produciéndose su completa transformación en su epímero (4R,5R) **32**. Se añadió luego piridina (3.0 mL) y anhídrido acético (1.8 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo a -20 °C durante 40 h. La mezcla se vertió sobre agua-hielo y el sólido resultante se filtró y lavó con agua fría (0.22 g, 55%), p.f. 68-71 °C. Se obtuvo una muestra analítica tras su cristalización de éter; p.f. 99-102 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +13^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  3300 (NH), 2930 ( $\text{OCH}_3$ ) 1750 (C=O, éster), 1150-1300 (C-O-C, éster), 1590,

1500 y 750  $\text{cm}^{-1}$  (aromático);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-6.93 (m, 4H, Ar), 6.81 (s, 1H, NH), 6.53 (s 1H, H-5), 5.59 (dd,  $J_{4,1'} = 5.5$ ,  $J_{1',2'} = 2.9$  Hz, 1H, H-1'), 5.41 (dd,  $J_{1',2'} = 2.8$ ,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.10 (m, 1H, H-3'), 4.26 (dd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4'), 4.17 (dd,  $J_{3',4''} = 4.5$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4''), 3.92 (d,  $J_{4,1'} = 5.4$  Hz, 1H, H-4), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.48 (c,  $\text{CH}_2$ , éter de cristalización), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.21 (t,  $\text{CH}_3$ , éter de cristalización);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.5 (C=S), 170.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.8 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 155.1, 131.2, 130.0, 125.5, 120.5, 112.0 (aromáticos), 86.3 (C-5), 69.2 (C-2'), 68.8 (C-1'), 68.4 (C-3'), 61.4 (C-4), 61.3 (C-4'), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.4 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). EMAR:  $m/z$  555.1682. Calculado para  $\text{M}+\text{H}^+$  de  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ : 555.1649. Anal. calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}\cdot 1/2 \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ : C, 52.78; H, 5.96; N, 4.73; S, 5.42. Encontrado: C, 52.60; H, 5.79; N, 4.76; S, 5.40.

**(4R, 5S)-4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-metoxifenil)imidazolidina-2-tiona (38)**. Esta sustancia se obtuvo a partir de **33** (81%), utilizando el procedimiento general: p.f. 131-133 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +11^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  3640-3200 ( $\text{H}_2\text{O}$ , NH), 2930 ( $\text{OCH}_3$ ) 1750 (C=O, éster), 1610 ( $\text{H}_2\text{O}$ ),<sup>128</sup> 1170-1250 (C-O-C, éster), 1590, 1500 y 730  $\text{cm}^{-1}$  (aromático);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H, NH), 7.36-6.94 (m, 4H, Ar), 6.93 (d,  $J_{4,5} = 6.7$  Hz, 1H, H-5), 5.65 (dd,  $J_{4,1'} = 10.2$ ,  $J_{1',2'} = 1.0$  Hz, 1H, H-1'), 5.10 (dd,  $J_{1',2'} = 0.7$ ,  $J_{2',3'} = 9.2$  Hz, 1H, H-2'), 4.88 (m, 1H, H-3'), 4.22 (m, 3H, H-4, H-4', H-4''), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.3 (C=S), 170.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ) 169.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 168.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 155.2, 130.7, 130.0, 124.6, 120.2, 111.9 (aromáticos), 82.4 (C-5), 68.2 (C-2'), 68.0 (C-1'), 67.4 (C-3'), 60.8 (C-4'), 57.2 (C-4), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}\cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 50.34; H, 5.63; N, 4.89; S, 5.60. Encontrado: C, 50.71; H, 5.43; N, 5.15; S, 5.49.

**(4R, 5R)-4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(1-naftil)imidazolidina-2-tiona (39)**. Este compuesto se obtuvo a partir de **35**,<sup>82</sup> (94%): p.f. 151-152 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +43.5^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  3180 (NH), 1750 (C=O, éster), 1425 (NH), 1240, 1210 (C-O-C, éster), 1595, 1505, 770  $\text{cm}^{-1}$  (aromático);  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H, NH, **a**), 7.97-7.41 (m, 14H, Ar, **a** y **b**), 7.29 (s, 1H, NH, **b**), 6.62 (s, 1H, H-5,

**b**), 6.42 (s, 1H, H-5, **a**), 5.63 (dd,  $J_{4,1'} = 7.4$ ,  $J_{1',2'} = 3.2$  Hz, 1H, H-1', **a**), 5.55 (dd,  $J_{4,1'} = 4.4$ ,  $J_{1',2'} = 2.9$  Hz, 1H, H-1', **b**), 5.43 (dd,  $J_{1',2'} = 2.9$ ,  $J_{2',3'} = 8.4$  Hz, 1H, H-2', **b**), 5.34 (dd,  $J_{1',2'} = 3.2$ ,  $J_{2',3'} = 7.9$  Hz, 1H, H-2', **a**), 5.17 (m, 1H, H-3', **b**), 5.09 (m, 1H, H-3', **a**), 4.26 (dd,  $J_{3',4'} = 2.9$ ,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 1H, H-4', **a**), 4.16 (dd,  $J_{3',4''} = 4.2$ ,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 1H, H-4'', **a**), 4.14 (dd,  $J_{3',4''} = 4.1$ ,  $J_{4',4''} = 12.7$  Hz, 1H, H-4'', **b**), 4.08 (m, 1H, H-4, **b**), 4.06 (d, 1H, H-4, **a**), 2.23 (s, 3H, OAc), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 6H, 2 OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.76 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.3 (C=S, **b**), 184.1 (C=S, **a**), 170.5 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.4 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.2 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.2 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 134.4, 134.1, 133.8, 132.5, 131.5, 130.3, 129.6 (2C), 129.2, 128.7, 128.1, 128.0, 127.0, 126.4, 126.2, 125.9, 125.6, 125.2, 123.8, 121.9 (aromáticos), 89.4 (C-5, **b**), 86.0 (C-5, **a**), 69.4 (C-2', **a**), 69.0 (C-2', **b**), 68.3 (2C, C-1', **a** y **b**), 68.1 (C-3', **b**), 67.9 (C-3', **a**), 61.5 (C-4, **b**), 61.2 (C-4', **b**), 60.9 (C-4', **a**), 60.8 (C-4, **a**), 20.7 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.4 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.3 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ). Anal. calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ : C, 56.44; H, 5.26; N, 4.87. Encontrado: C, 56.65; H, 5.52; N, 4.87.

**(4S, 5S)-4-(1,2,3,4,5-Penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-5-acetoxi-1-(1-naftil)imidazolidina-2-tiona (40)**. Este compuesto se obtuvo a partir de **5**<sup>5</sup> (87%): p.f. 120-122 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} -17.4^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  3180 (NH), 1750 (C=O, éster), 1425 (NH), 1240, 1210 (C-O-C, éster), 1595, 1505, 770  $\text{cm}^{-1}$  (aromático);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H, NH, **a**), 7.94-7.43 (m, 14H, Ar, **a** y **b**), 7.10 (s, 1H, NH, **b**), 6.63 (d,  $J_{4,5} = 0.9$ , 1H, H-5, **b**), 6.49 (s, 1H, H-5, **a**), 5.48 (dd,  $J_{4,1'} = 8.8$ ,  $J_{1',2'} = 1.2$  Hz, 1H, H-1', **a**), 5.43 (dd,  $J_{4,1'} = 2.7$ ,  $J_{1',2'} = 3.4$ , 1H, H-1', **b**), 5.40 (m, 2H, H-3', **a** y **b**), 5.29-5.24 (m, 3H, H-2', **a**; H-4', **a** y **b**), 5.21 (dd,  $J_{1',2'} = 1.2$ ,  $J_{2',3'} = 9.9$  Hz, 1H, H-2', **b**), 4.28 (dd,  $J_{4',5'} = 2.6$ ,  $J_{5',5''} = 11.8$ , 1H, H-5', **a**), 4.27 (dd,  $J_{4',5'} = 3.3$ ,  $J_{5',5''} = 11.8$ , 1H, H-5', **b**), 3.98 (d,  $J_{4,1'} = 2.7$ , 1H, H-4, **b**), 3.87 (d, 1H, H-4, **a**), 3.85 (dd,  $J_{4',5''} = 7.5$ ,  $J_{5',5''} = 11.6$  Hz, 1H, H-5'', **b**), 3.79 (dd,  $J_{4',5''} = 7.5$ ,  $J_{5',5''} = 11.7$  Hz, 1H, H-5'', **a**), 2.23 (s, 3H, OAc), 2.22 (s, 3H, OAc), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 6H, 2 OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.76 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.9 (C=S, **b**), 184.3 (C=S, **a**), 170.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.4 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.2 (4C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.6 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.2 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 134.6, 134.3, 133.8, 132.6, 131.5, 130.4, 129.8 (3C), 128.8, 128.2, 127.9, 127.2, 126.5, 126.4, 125.7 (2C), 125.3, 123.9, 122.0 (aromáticos), 90.6 (C-5, **b**),

86.0 (C-5, **a**), 69.3 (C-2', **a**), 69.0 (C-2', **b**), 67.9 (C-1', **a**), 67.7 (C-1', **b**), 67.5 (C-3', **b**), 67.4 (C-3', **a**), 67.3 (2C, C-4', **a** y **b**), 62.2 (C-5', **a**), 62.1 (C-4, **a**), 61.9 (C-5', **b**), 60.9 (C-4, **b**), 20.8, 20.6, 20.5, 20.4 (12C, CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S: C, 55.72; H, 5.30; N, 4.33; S, 4.96. Encontrado: C, 55.16; H, 5.29; N, 4.44; S, 4.82.

**(4R,5R)-1-Acetil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-4-acetoxi-3-(2-fluorofenil)imidazolidina-2-tiona (41).** Una disolución de (4R,5R)-4-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-fluorofenil)imidazolidina-2-tiona (**34**) (0.13 g, 0.23 mmol) en una mezcla de piridina-anhídrido acético 1:1, (2.0 mL) se calentó a 75-85 °C durante 10 horas, controlándose por c.c.f. (benceno-acetona 3:1). La mezcla se vertió sobre agua-hielo y el sólido resultante se filtró y lavó con agua fría (0.09 g, 67%). Recristalizado de etanol mostró p.f. 58-61 °C,  $[\alpha]_D$  -4.6° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3500 (OH, etanol de cristalización), 1740 (C=O, éster), 1700 (C=O, amida), 1220 (C-O-C, éster), 1500, 770, 740 cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.20 (m, 4H, Ar), 6.38 (s, 1H, H-4), 5.60 (dd,  $J_{5,1'} = 7.3$ ,  $J_{1',2'} = 3.4$  Hz, 1H, H-1'), 5.41 (dd,  $J_{1',2'} = 3.4$ ,  $J_{2',3'} = 7.7$  Hz, 1H, H-2'), 5.33 (m, 1H, H-3'), 4.96 (d,  $J_{5,1'} = 7.3$  Hz, 1H, H-5), 4.31 (dd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4'), 4.17 (dd,  $J_{3',4''} = 5.1$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4''), 3.72 (m, CH<sub>2</sub>, etanol de cristalización), 2.84 (s, 3H, N-COCH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.24 (t, CH<sub>3</sub>, etanol de cristalización); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.2 (C=S), 171.4 (N-COCH<sub>3</sub>), 170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.1 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.4 (CH<sub>3</sub>-CO), 158.4 (d,  $J_{C2,F} = 251.6$  Hz), 131.2 (d,  $J_{C4,F} = 9.0$  Hz), 130.7 (C6 ar), 124.8 (C5 ar), 124.5 (d,  $J_{C1,F} = 11.5$  Hz), 116.9 (d,  $J_{C3,F} = 20.2$  Hz) (aromáticos), 82.7 (C-4), 68.6 (C-2'), 68.3 (2C, C-1', C-3'), 61.7 (C-4'), 61.3 (C-5), 58.4 (CH<sub>2</sub>, etanol de cristalización), 26.5 (N-COCH<sub>3</sub>), 20.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.3 (CH<sub>3</sub>-CO), 18.4 (CH<sub>3</sub>, etanol de cristalización). Anal. calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S·1/2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH: C, 51.40; H, 5.31; N, 4.61. Encontrado: C, 51.09; H, 5.31; N, 4.60.

**Transformación de 4-(per-O-acetil-D-alditol-1-il)-5-acetoxi-1-arilimidazolidina-2-tiona en 4-(per-O-acetil-D-alditol-1-il)-1-arilimidazolidina-2-tiona.** Una disolución de 4-(per-O-acetil-D-alditol-1-il)-5-acetoxi-1-arilimidazolidina-2-tiona (0.23 mmol) en el disolvente apropiado (5 mL) se calentó a reflujo durante t h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el crudo se analizó por espectroscopía RMN, con objeto de determinar el grado de la transformación en el correspondiente 4-(per-O-acetil-D-alditol-1-il)-1-aril-

imidazolina-2-tiona: a) Disolvente:  $\text{CHCl}_3$ ,  $t = 30$  h. b) Disolvente: benceno,  $t = 20$  h. c) Disolvente:  $\text{CHCl}_3$  con  $\text{KHCO}_3$  (0.05 g),  $t = 9$  h. d) Disolvente: benceno con  $\text{KHCO}_3$  (0.05 g),  $t = 9$  h. e) Disolvente: anhídrido acético-ácido acético glacial (1:1),  $t = 30$  h.

f) Una disolución de 4-(per-*O*-acetil-D-alditol-1-il)-5-acetoxi-1-arilimidazolidina-2-tiona (0.08 g) en  $\text{DMSO-}d_6$  (0.5 mL) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  y la transformación se siguió por  $^1\text{H-RMN}$ . La 4-(per-*O*-acetil-D-alditol-1-il)-1-arilimidazolina-2-tiona resultante se caracterizó por espectroscopía de RMN.

**4-(1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-fluorofenil)imidazolina-2-tiona (42).** Este compuesto se formó a partir de **34**: a) 0%, b) 0%, c) 100%, d) 100%, e) 100%, f) 100%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , a 353 K)  $\delta$  7.53-7.30 (m, 4H, Ar), 7.14 (s, 1H, H-5), 5.92 (d,  $J_{1',2'} = 4.3$  Hz, 1H, H-1'), 5.48 (dd,  $J_{1',2'} = 4.5$ ,  $J_{2',3'} = 7.3$  Hz, 1H, H-2'), 5.18 (m, 1H, H-3'), 4.27 (dd,  $J_{3',4'} = 3.1$ ,  $J_{4',4''} = 12.3$  Hz, 1H, H-4'), 4.13 (dd,  $J_{3',4''} = 5.8$ ,  $J_{4',4''} = 12.3$  Hz, 1H, H-4''), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.91 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$  (50.33 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , a 298 K)  $\delta$  170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 163.6 (C=S), 156.6 (d,  $J_{2\text{ar},\text{F}} = 251.7$  Hz), 130.9, (d,  $J_{6\text{ar},\text{F}} = 7.9$  Hz), 130.0, 125.3, 124.9 (d,  $J_{\text{ar},\text{F}} = 9.4$  Hz), 116.6 (d,  $J_{2\text{ar},\text{F}} = 18.8$  Hz) (aromáticos), 124.0 (C-4), 118.4 (C-5), 69.4 (C-2'), 68.1 (C-3'), 64.9 (C-1'), 61.6 (C-4'), 20.5 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

**4-(1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-clorofenil)imidazolina-2-tiona (43).** Este compuesto se formó a partir de **35**: a) 26%, b) 53%, d) 100%, f) 100%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , a 298 K)  $\delta$  12.67 (s, 1H, NH) 7.65-7.43 (m, 4H, Ar), 7.18 (s, 1H, H-5), 5.89 (d,  $J_{1',2'} = 3.6$  Hz, 1H, H-1'), 5.47 (dd,  $J_{1',2'} = 3.8$ ,  $J_{2',3'} = 7.8$  Hz, 1H, H-2'), 5.15 (m, 1H, H-3'), 4.19 (d,  $J_{3',4'} = 2.5$  Hz, 1H, H-4'), 4.14 (d,  $J_{3',4''} = 5.4$  Hz, 1H, H-4''), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.90 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , a 298 K)  $\delta$  170.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 163.7 (C=S), 135.4, 131.5, 131.0, 130.9, 130.3, 128.2, (aromáticos), 124.1 (C-4), 118.3 (C-5), 69.6 (C-2'), 68.3 (C-3'), 65.1 (C-1'), 61.8 (C-4'), 20.8 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

**4-(1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-bromofenil)imidazolina-2-tiona (44).** Este compuesto se formó a partir de **36**: a) 73%, b) 71%, d) 100%, f) 100%.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , a 298 K)  $\delta$  12.64 (s, 1H, NH), 7.79-

7.38 (m, 4H, Ar), 7.15 (s, 1H, H-5), 5.90 (s, 1H, H-1'), 5.48 (dd,  $J_{1',2'} = 3.8$ ,  $J_{2',3'} = 7.8$  Hz, 1H, H-2'), 5.15 (m, 1H, H-3'), 4.22 (dd,  $J_{3',4'} = 1.8$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4'), 4.13 (dd,  $J_{3',4''} = 5.5$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4''), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ , a 298 K)  $\delta$  170.3 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 163.6 (C=S), 137.0, 133.4, 131.2, 130.9, 128.8, 121.8, (aromáticos), 124.0 (C-4), 118.1 (C-5), 69.7 (C-2'), 68.3 (C-3'), 65.1 (C-1'), 61.8 (C-4'), 20.8 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

**4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-metoxifenil)imidazolina-2-tiona (45).** Este compuesto se formó a partir de **37** o **38**: a) 52%, f) 100%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , a 298 K)  $\delta$  12.05 (s, 1H, NH), 7.43-7.00 (m, 4H, Ar), 7.05 (s, 1H, H-5), 5.88 (d,  $J_{1',2'} = 4.3$  Hz, 1H, H-1'), 5.47 (dd,  $J_{1',2'} = 4.4$ ,  $J_{2',3'} = 7.9$  Hz, 1H, H-2'), 5.14 (m, 1H, H-3'), 4.21 (dd,  $J_{3',4'} = 2.8$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4'), 4.12 (dd,  $J_{3',4''} = 5.5$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4''), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ , a 298 K)  $\delta$  170.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 163.4 (C=S), 154.4, 130.3, 129.6, 126.2, 120.4, 113.0, (aromáticos), 123.1 (C-4), 119.2 (C-5), 69.6 (C-2'), 68.4 (C-3'), 65.1 (C-1'), 61.7 (C-4'), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.7 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

**4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(1-naftil)imidazolina-2-tiona (46).** Este compuesto se formó a partir de **39**: f) 100%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ , a 350 K)  $\delta$  10.20 (s, 1H, NH), 8.07-7.35 (m, 7H, Ar), 7.16 (s, 1H, H-5), 6.02 (d,  $J_{1',2'} = 4.1$  Hz, 1H, H-1'), 5.56 (dd,  $J_{1',2'} = 4.1$ ,  $J_{2',3'} = 7.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.25 (m, 1H, H-3'), 4.34 (dd,  $J_{3',4'} = 3.1$ ,  $J_{4',4''} = 12.3$  Hz, 1H, H-4'), 4.19 (dd,  $J_{3',4''} = 5.6$ ,  $J_{4',4''} = 12.3$  Hz, 1H, H-4''), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.92 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ , a 298 K)  $\delta$  170.2 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.4 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 163.8 (C=S, **a**), 164.1 (C=S, **b**), 134.3 (2C), 134.2 (2C), 134.0 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 128.4 (2C), 127.1 (2C), 126.7, 126.4, 125.6 (2C), 122.9, 122.5, (aromáticos), 124.4 (C-4, **a**), 124.1 (C-4, **b**) 119.2 (C-5, **b**), 119.0 (C-5, **a**), 70.1 (C-2', **b**), 69.5 (C-2', **a**), 68.2 (C-3', **b**), 68.0 (C-3', **a**) 65.0 (2C, C-1' **a** y **b**), 61.7 (2C, C-4' **a** y **b**), 21.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 21.0 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

**4-(1,2,3,4,5-Penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-1-(1-naftil)imidazolina-2-tiona (47).** Este compuesto se formó a partir de **40**: f) 100%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , a 375 K)  $\delta$  12.34 (s, 1H, NH), 8.04-7.32 (m, 7H, Ar), 7.05 (s, 1H, H-5), 5.89 (d,  $J_{1',2'} = 2.3$  Hz, 1H, H-1'), 5.46 (dd,  $J_{2',3'} = 8.8$ ,  $J_{3',4'} = 2.9$  Hz, 1H, H-3'), 5.39 (dd, 1H, H-2'), 5.26 (ddd,  $J_{4',5'} = 4.7$ ,  $J_{4',5''} = 6.9$  Hz, 1H, H-4'), 4.23 (dd,  $J_{5',5''} = 11.7$  Hz, 1H, H-5'), 4.00 (dd, 1H, H-5''), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.91 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , a 295 K)  $\delta$  170.2 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ , **a**), 169.9 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ , **b**), 169.7 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ , **a**), 169.4 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ , **b**), 169.3 (C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ , **b**), 163.9 (C=S, **b**), 163.6 (C=S, **a**), 134.4 (2C, **b**), 134.1 (2C, **a**), 129.7 (2C, **b**), 129.5 (2C, **a**), 128.5 (**a**), 128.4 (**b**), 127.2 (2C, **a**), 126.9 (2C, **b**), 126.7 (**a**), 126.5 (**b**), 125.8 (2C, **a** y **b**), 123.1 (**b**), 122.6 (**a**) (aromáticos), 124.7 (C-4, **a**), 124.4 (C-4, **b**) 119.0 (C-5, **b**), 118.9 (C-5, **a**), 69.2 (C-2', **b**), 68.7 (C-2', **a**), 67.7 (4C, C-3', C-1', **a** y **b**), 64.9 (C-4', **b**) 64.8 (C-4', **a**), 62.1 (2C, C-5' **a** y **b**), 20.8 (4C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.7 (4C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ).

**Procedimiento general para la preparación de 4-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-arilimidazolina-2-tionas.** A una disolución de la correspondiente 4-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-arilimidazolidina-2-tiona (0.23 mmol) en benceno (5.0 mL) se añadió  $\text{KHCO}_3$  sólido (0.05 g) y se mantuvo a reflujo durante 9 h. El progreso de la reacción se controló por c.c.f. (benceno-acetona 3:1). Después, se filtró la sal inorgánica y la disolución se lavó dos veces con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro) y evaporó a sequedad, obteniéndose el compuesto del título como un sólido amorfo cromatográficamente puro.

**4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-fluorofenil)imidazolina-2-tiona (42).** Este compuesto se preparó a partir de **34** (51%), p. f. 88-90 °C,  $[\alpha]_D -31.8^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  3000 (NH), 1750 (C=O, éster), 1260, 1200 (C-O-C, éster), 1510 y 760  $\text{cm}^{-1}$  (aromático);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.22 (m, 4H, Ar), 6.82 (s, 1H, H-5), 6.04 (d  $J_{1',2'} = 3.6$  Hz, 1H, H-1'), 5.53 (dd,  $J_{1',2'} = 3.9$   $J_{2',3'} = 8.3$  Hz, 1H, H-2'), 5.21 (m, 1H, H-3'), 4.26 (dd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4'), 4.13 (dd,  $J_{3',4''} = 4.9$ ,  $J_{4',4''} = 12.7$  Hz, 1H, H-4''), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 164.1 (C=S), 156.7 (d,  $J_{2\text{ar},\text{F}} = 253.2$  Hz), 130.9 (d,  $J_{6\text{ar},\text{F}} =$



7.6 Hz), 129.5, 124.6 (d,  $J_{\text{ar,F}} = 19.4$  Hz), 124.5, 116.8 (d,  $J_{\text{ar,F}} = 19.6$  Hz), (aromáticos), 124.1 (C-4), 117.7 (C-5), 70.2 (C-2'), 68.4 (C-3'), 64.4 (C-1'), 61.5 (C-4'), 20.6 (4C, CH<sub>3</sub>-CO). EMAR: m/z 482.1185. Calculado para M<sup>+</sup> de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: 482.1159.

**4 - (1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-clorofenil)imidazolina-2-tiona (43).** Este compuesto se preparó a partir de **35** (40%), p. f. 99-101 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} -19.8^{\circ}$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{max}}$  3000 (NH), 1740 (C=O, éster), 1200 (C-O-C, éster), 1040 (C-O), 760, 720 cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.92 (s, 1H, NH), 7.55-7.27 (m, 4H, Ar), 6.76 (s, 1H, H-5), 6.04 (s, 1H, H-1'), 5.52 (d,  $J_{1',2'} = 4.4$  Hz, 1H, H-2'), 5.21 (m, 1H, H-3'), 4.25 (dd,  $J_{3',4'} = 2.8$ ,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 1H, H-4'), 4.12 (dd,  $J_{3',4''} = 4.8$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4''), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.4 (CH<sub>3</sub>-CO), 163.9 (C=S), 134.6, 131.9, 130.7, 130.3, 128.2, 127.6, (aromáticos), 124.0 (C-4), 117.3 (C-5), 70.3 (C-2'), 68.3 (C-3'), 64.4 (C-1'), 61.5 (C-4'), 20.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (2C, CH<sub>3</sub>-CO). EMAR: m/z 498.0888. calculado para M<sup>+</sup> de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: 498.0864 (<sup>35</sup>Cl). m/z 501.0963 y 499.0927. Calculado para M+H<sup>+</sup> de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: 501.0912 (<sup>37</sup>Cl) y 499.0942 (<sup>35</sup>Cl).

**4 - (1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-bromofenil)imidazolina-2-tiona (44).** Este compuesto se obtuvo a partir de **36** (30 %), p. f. 90-92 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} -32^{\circ}$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{max}}$  3000 (NH), 1740 (C=O, éster), 1220 (C-O-C, éster), 1030 (C-O), 760, 710 cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.8 (s, 1H, NH), 7.73-7.27 (m, 4H, Ar), 6.74 (s, 1H, H-5), 6.03 (d,  $J_{1',2'} = 3.0$  Hz, 1H, H-1'), 5.52 (dd,  $J_{1',2'} = 2.8$ ,  $J_{2',3'} = 7.8$  Hz, 1H, H-2'), 5.20 (m, 1H, H-3'), 4.25 (dd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4'), 4.12 (dd,  $J_{3',4''} = 4.9$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4''), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.4 (CH<sub>3</sub>-CO), 163.9 (C=S), 136.3, 133.7, 131.0, 130.2, 128.3, 121.9, (aromáticos), 124.0 (C-4), 117.2 (C-5), 70.3 (C-2'), 68.4 (C-3'), 64.4 (C-1'), 61.5 (C-4'), 20.8 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO). EMAR: m/z 542.0399. Calculado para M<sup>+</sup> de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: 542.0358 (<sup>79</sup>Br). m/z 545.0434 y 543.0438. Calculado para M+H<sup>+</sup> de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: 545.0416 (<sup>81</sup>Br) y 543.0437 (<sup>79</sup>Br).

**Transformación de (4*S*, 5*R*)-4-(1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)-5-acetoxi-1-(4-nitrofenil)imidazolidina-2-ona (305) en 4-(1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)-1-(4-nitrofenil)imidazolina-2-ona (313).** Una disolución de **305**<sup>4</sup> (0.08 g) en DMSO-*d*<sub>6</sub> (0.5 mL) se calentó a 80 °C y su transformación se siguió por espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN. Se observó inicialmente la formación del epímero (4*S*, 5*S*)-4-(1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)-5-acetoxi-1-(4-nitrofenil)imidazolidina-2-ona (**312**), y su posterior total conversión en 4-(1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)-1-(4-nitrofenil)imidazolina-2-ona (**313**), que se caracterizó espectroscópicamente por comparación con una muestra real.<sup>4</sup>

**Procedimiento general para la preparación de 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -*D*-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-*tionas*.**

**Procedimiento A:** A una disolución del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -*D*-glucopiranososa (10.8 g., 50.0 mmol) en agua (60.0 mL) se añadió bicarbonato sódico (4.62 g, 55.0 mmoles), después aril isotiocianato (50.0 mmol) con agitación y la mezcla de reacción se diluyó con etanol (100 mL). Se calentó a ~60 °C (baño externo) durante 30 min y se trató con ácido acético (20.0 mL), calentando a ~70 °C durante 80 min. La disolución se evaporó parcialmente y al enfriar cristalizó la correspondiente 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -*D*-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-*tiona*. El sólido se filtró y lavó con agua fría, etanol y éter etílico. Por concentración de las aguas madres puede obtenerse una segunda cosecha.

**Procedimiento B:** Como se describió en el procedimiento A, pero usando menos ácido acético (13 mL) y un tiempo de calentamiento menor (20 min).

**Procedimiento C:** Una suspensión de 1-aril-5-hidroxi-4-(*D*-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-*tiona* (10.0 mmoles) en ácido acético acuoso al 30% (100 mL) se calentó a ~100 °C (baño externo) durante 30 min.

**1-(2-Fluorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -*D*-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-*tiona* (48). Procedimiento A:** Se obtuvo a partir de 2-fluorofenil isotiocianato (69%), p.f. 210-212 °C,  $[\alpha]_D +106.5^\circ$  (*c* 1.0 *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3480-2980 (OH, NH), 1460 (NH), 1590, 1490, 750, 720 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.27 (s, 1H, NH), 7.43-7.20 (m, 4H, Ar), 5.94 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1), 5.42 (d,  $J_{3,OH} = 5.0$  Hz, 1H, C3-OH), 4.84 (d,  $J_{5,OH} = 5.3$  Hz, 1H, C5-OH), 4.57 (t,  $J_{6,OH} = J_{6',OH} = 5.3$  Hz, 1H, C6-OH), 4.26 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-2), 4.14 (d,  $J_{3,4} = 4.8$  Hz, 1H, H-3), 3.72-3.37

(m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6');  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181.9 (C=S), 158.7, 131.6, 130.1, 125.9, 124.7, 116.2 (aromáticos), 94.1 (d,  $J_{\text{C1,F}} = 19.8$  Hz, C-1), 79.6 (d,  $J_{\text{C4,F}} = 7.8$  Hz, C-4), 74.1 (d,  $J_{\text{C3,F}} = 12.2$  Hz, C-3), 68.3 (C-5), 65.9 (d,  $J_{\text{C2,F}} = 249.5$  Hz, C-2), 64.0 (C-6). Anal. calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 49.67; H, 4.81; N, 8.91; S, 10.20. Encontrado: C, 49.64; H, 4.82; N, 8.82; S, 10.17.

**Procedimiento C:** El compuesto **48** (93%), se obtuvo a partir de **29**. La disolución caliente resultante se filtró y evaporó hasta la aparición de cristales, que se filtraron y lavaron con etanol frío.

**1-(2-Clorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)-[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (**49**).** **Procedimiento A:** El compuesto **49** se obtuvo a partir de 2-clorofenil isotiocianato (67%), p.f. 216-218 °C (etanol 96%),  $[\alpha]_{\text{D}} +117^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida) [lit.<sup>45</sup> p.f. 215-216 °C (agua),  $[\alpha]_{\text{D}} +119.7^\circ$  (*c* 1.0 *N,N*-dimetilformamida)],  $\nu_{\text{max}}$  3400-3000 (OH, NH), 1475 (NH), 1500, 760, 720  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H, NH), 7.55-7.39 (m, 4H, Ar), 5.91 (sa, 1H, H-1), 5.40 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.4$  Hz, 1H, C3-OH), 4.83 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 4.0$  Hz, 1H, C5-OH), 4.57 (sa, 1H, C6-OH), 4.28 (d,  $J_{1,2} = 6.1$  Hz, 1H, H-2), 4.16 (d,  $J_{3,4} = 4.2$  Hz, 1H, H-3), 3.79 (m, 2H, H-4, H-5), 3.56 (m, 1H, H-6), 3.44 (m, 1H, H-6');  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181.7 (C=S), 135.5, 133.3, 129.9 (2C), 129.8, 127.9 (aromáticos), 93.1 (C-1), 79.5 (C-4), 74.2 (C-3), 68.3 (C-5), 66.1 (C-2), 64.0 (C-6).

**Procedimiento B:** Por cristalización se obtuvo **30** (41%). Una cristalización posterior a partir de las aguas madres proporcionó **49** (21%).

**Procedimiento C:** El compuesto **49** se obtuvo a partir de **30** (76%). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el sólido blanco resultante se cristalizó de etanol 96%.

**1-(2-Bromofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)-[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (**50**).** **Procedimiento A:** El compuesto **50** se obtuvo a partir de 2-bromofenil isotiocianato (46%), p.f. 210-212 °C (etanol 96%),  $[\alpha]_{\text{D}} +102^\circ$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida) [lit.<sup>45</sup> p.f. 215-216 °C (agua),  $[\alpha]_{\text{D}} +119.7^\circ$  (*c* 1.0 *N,N*-dimetilformamida)],  $\nu_{\text{max}}$  3560-3000 (OH, NH), 1480 (NH), 1070, 1030 (C-O), 1480, 1445, 760, 725, 710  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H, NH), 7.74-7.32 (m, 4H, Ar), 5.84 (d,  $J_{1,2} = 5.7$  Hz, 1H, H-1), 5.38 (m, 1H, C3-OH), 4.80 (sa, 1H, C5-OH), 4.58 (m, 1H, C6-OH), 4.27 (d,  $J_{1,2} = 5.4$  Hz, 1H, H-2), 4.13 (d,  $J_{3,4} = 4.7$  Hz, 1H, H-3), 3.74 (m, 2H, H-4, H-5), 3.56 (m, 1H, H-6), 3.42 (m, 1H, H-6');  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181.7 (C=S),

136.7, 133.6, 132.8, 130.2, 128.3, 123.4 (aromáticos), 92.8 (C-1), 79.1 (C-4), 74.0 (C-3), 67.9 (C-5), 66.0 (C-2), 63.7 (C-6). Anal. calculado para  $C_{13}H_{15}BrN_2O_4S$ : C, 41.61; H, 4.03; N, 7.47; S, 8.54. Encontrado: C, 41.75; H, 4.04; N, 7.39; S, 8.31.

**Procedimiento B:** Por cristalización se obtuvo **31** (39%). Cristalizaciones posteriores a partir de las aguas madres permitieron obtener **50** (7%).

**Procedimiento C:** Se obtuvo **50** a partir de **31** (74%). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar un sólido blanco que se cristalizó de etanol 96%.

**1-(2-Metoxifenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (**51**). **Procedimiento B:** Por cristalización se obtuvo **51** (45%) a partir de 2-metoxifenil isotiocianato, p.f. 210-213 °C (etanol),  $[\alpha]_D +137^\circ$  (c 1.0, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3500-3000 (OH, NH), 2930, 2860, 1240 (OCH<sub>3</sub>), 1460 (NH), 1590, 1500, 780, 735 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.02 (s, 1H, NH), 7.37-6.92 (m, 4H, Ar), 5.87 (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-1), 5.33 (d,  $J_{3,OH} = 5.1$  Hz, 1H, C3-OH), 4.79 (d,  $J_{5,OH} = 5.2$  Hz, 1H, C5-OH), 4.50 (t,  $J_{6,OH} = J_{6',OH} = 5.5$  Hz, 1H, C6-OH), 4.19 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-2), 4.10 (da,  $J_{3,OH} = 4.7$  Hz, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (m, 2H, H-4, H-5), 3.51 (m, 1H, H-6), 3.35 (m, 1H, H-6'); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  182.1 (C=S), 155.7, 131.6, 129.3, 126.3, 120.2, 112.2 (aromáticos), 93.4 (C-1), 79.3 (C-4), 74.3 (C-3), 68.3 (C-5), 65.5 (C-2), 64.0 (C-6), 55.7 (OCH<sub>3</sub>). Anal. calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_5S$ : C, 51.52; H, 5.56; N, 8.58; S, 9.82. Encontrado: C, 51.66; H, 5.60; N, 8.54; S, 9.70.**

**Procedimiento C:** El compuesto **51** se obtuvo a partir de **33** (78%). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar un sólido blanco que se cristalizó de etanol 96%.

**1-(2-Tolil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (**52**). **Procedimiento B:** Por cristalización se obtuvo **52** (43%) a partir de 2-tolil isotiocianato, p.f. 208-210 °C (etanol),  $[\alpha]_D +105^\circ$  (c 1.0, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3500-3000 (OH, NH), 1460 (NH), 1490, 720 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.05 (s, 1H, NH), 7.26 (m, 4H, Ar), 5.89 (sa, 1H, H-1), 5.37 (d,  $J_{3,OH} = 4.9$  Hz, 1H, C3-OH), 4.80 (m, 1H, C5-OH), 4.55 (sa, 1H, C6-OH), 4.24 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-2), 4.14 (d,  $J_{3,4} = 4.6$  Hz, 1H, H-3), 3.75 (m, 2H, H-4, H-5), 3.57 (m, 1H, H-6), 3.44 (m, 1H, H-6'), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  181.4 (C=S), 137.1, 130.5 (2C), 128.2 (2C), 126.5 (aromáticos), 93.4 (C-1), 79.7 (C-4), 74.1 (C-3), 68.2 (C-5), 65.8 (C-2), 63.8 (C-6). Anal. calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_4S$ : C, 54.18; H, 5.85; N, 9.03; S, 10.33. Encontrado: C, 54.12; H, 6.08; N, 9.03; S, 10.29.**

**Procedimiento general para la preparación de per-*O*-acetil-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tionas.** A una disolución de la correspondiente 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (3.0 mmol) en piridina (10.0 mL), enfriado a -20 °C durante 15 min, se añadió anhídrido acético (6.0 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo a esa temperatura durante 24 h. Después se vertió sobre agua-hielo y el sólido resultante se filtró y lavó con agua fría. Por cristalización de etanol 96% se obtuvieron muestras analíticas.

**3,5,6-Tri-*O*-acetil-1-(2-fluorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (53).** Este compuesto se obtuvo a partir de **48** (91%), p.f. 100-102 °C,  $[\alpha]_D +116^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3300 (NH), 1740, 1710 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1035 (C-O), 1500, 1450, 755, 725 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.65 (s, 1H NH), 7.44-7.18 (m, 4H, Ar), 6.04 (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-1), 5.32 (d,  $J_{3,4} = 2.9$  Hz, 1H, H-3), 5.27 (m, 1H, H-5), 4.50 (dd,  $J_{5,6} = 2.2$ ,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.46 (dd,  $J_{3,4} = 2.9$ ,  $J_{4,5} = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 4.42 (dd,  $J_{1,2} = 6.5$ ,  $J_{2,NH} = 1.0$  Hz, 1H, H-2), 4.09 (dd,  $J_{5,6'} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.5 (C=S), 170.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 158.9 (d,  $J = 250.9$  Hz), 130.9, 130.7 (d,  $J = 8.2$  Hz), 124.8 (2C), 116.8 (d,  $J = 19.2$  Hz) (aromáticos), 95.0 (C-1), 76.1 (C-3), 75.5 (C-4), 67.3 (C-5), 64.3 (C-2), 63.0 (C-6), 20.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 51.81; H, 4.81; N, 6.36; S, 7.28. Encontrado: C, 51.71; H, 4.83; N, 6.38; S, 7.09.

**3,5,6-Tri-*O*-acetil-1-(2-clorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (54).** Este compuesto se obtuvo a partir de **49** (67%), p.f. 94-96 °C,  $[\alpha]_D +123.0^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3350 (NH), 1750 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1035 (C-O), 1590, 1490, 760, 720 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54-7.26 (m, 4H, Ar), 7.03 (s, 1H, NH), 6.09 (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-1), 5.32 (d,  $J_{3,4} = 2.9$  Hz, 1H, H-3), 5.27 (m, 1H, H-5), 4.58 (dd,  $J_{5,6} = 2.3$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.45 (m, 2H, H-2, H-4), 4.07 (m, 1H, H-6'), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.4 (C=S), 170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.0 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 134.6, 132.5, 130.5, 130.4 (2C), 127.8 (aromáticos), 94.1 (C-1), 76.2 (C-3), 75.5 (C-4), 67.4 (C-5), 64.2 (C-2), 63.0 (C-6), 20.8 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 49.95; H, 4.63; N, 6.13; S, 7.02. Encontrado: C,

49.82; H, 4.61; N, 6.10; S, 6.98.

**3,5,6-Tri-O-acetil-1-(2-bromofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tiona (55).** Este compuesto se obtuvo a partir de **50** (69%), p.f. 98-100 °C,  $[\alpha]_D +113.5^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3340 (NH), 1745 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1030 (C-O), 1580, 1480, 760, 715 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72-7.25 (m, 4H, Ar), 7.14 (s, 1H, NH), 6.10 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-1), 5.33 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.28 (m, 1H, H-5), 4.59 (d,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.48-4.43 (m, 2H, H-2, H-4), 4.09 (dd,  $J_{5,6'} = 3.9$ ,  $J_{6,6'} = 12.2$  Hz, 1H, H-6'), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.5 (C=S), 170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 133.6, 132.7, 130.7 (2C), 128.4, 123.4 (aromáticos), 94.1 (C-1), 76.1 (C-3), 75.4 (C-4), 67.3 (C-5), 64.3 (C-2), 63.0 (C-6), 20.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 45.52; H, 4.22; N, 5.59; S, 6.39. Encontrado: C, 45.49; H, 4.12; N, 5.58; S, 6.22.

**3,5,6-Tri-O-acetil-1-(2-metoxifenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tiona (56).** Este compuesto se obtuvo a partir de **51** (99%), p.f. 140-142 °C,  $[\alpha]_D +132^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3570, 3470, 1625 (H<sub>2</sub>O),<sup>128</sup> 3300 (NH), 2840 (OCH<sub>3</sub>), 1740, 1715 (C=O, éster), 1240 (C-O-C, éster), 1070, 1040, 1020 (C-O), 1595, 1505, 1465, 760, 740, 690 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.82 (s, 1H NH), 7.40-7.00 (m, 4H, Ar), 6.10 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-1), 5.30 (d  $J_{3,4} = 2.3$  Hz, 1H, H-3), 5.26 (m, 1H, H-5), 4.52 (d,  $J_{6,6'} = 11.3$  Hz, 1H, H-6), 4.41-4.36 (m, 2H, H-2, H-4), 4.03 (dd,  $J_{5,6'} = 5.2$ ,  $J_{6,6'} = 12.2$  Hz, 1H, H-6'), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.4 (C=S), 170.4 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 155.3, 131.0, 130.0, 125.1, 120.5, 111.9 (aromáticos), 94.1 (C-1), 75.8 (C-3), 75.3 (C-4), 67.1 (C-5), 63.8 (C-2), 63.0 (C-6), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (2C, CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S·1/2 H<sub>2</sub>O: C, 52.01; H, 5.42; N, 6.07. Encontrado: C, 51.67; H, 5.28; N, 6.01.

**3,5,6-Tri-O-acetil-1-(2-tolil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tiona (57).** Este compuesto se obtuvo a partir de **52** (95%), p.f. 102-104 °C,  $[\alpha]_D +122.5^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3530, 3450, 1610 (H<sub>2</sub>O),<sup>128</sup> 3200 (NH), 1740, 1710 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1050, 1030 (C-O), 1490, 1450, 760, 750, 710 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 273 K: dos rotámeros)  $\delta$  7.58 (s, 1H NH), 7.57

(s, 1H NH), 7.35-7.10 (m, 8H, Ar), 6.06 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-1), 5.99 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1), 5.36 (sa, 1H, H-3), 5.33 (sa, 1H, H-3), 5.26 (m, 1H, H-5), 5.21 (m, 1H, H-5), 4.61 (d,  $J_{6,6'} = 12.2$  Hz, 1H, H-6), 4.60 (d,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.54 (d,  $J_{4,5} = 9.2$  Hz, 1H, H-4), 4.47 (d,  $J_{4,5} = 9.2$  Hz, 1H, H-4), 4.43 (m, 2H, H-2), 4.10 (dd,  $J_{5,6'} = 3.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 3.99 (dd,  $J_{5,6'} = 3.6$ ,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6'), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 6H, 2 OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 273 K)  $\delta$  182.9 (C=S), 182.8 (C=S), 170.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 138.3, 136.7, 136.5, 135.3, 131.2, 131.1, 130.3, 129.3, 129.2, 127.6, 127.4, 126.8 (aromáticos), 97.1 (C-1), 94.0 (C-1), 76.0 (C-3), 75.6 (C-3), 75.3 (C-4), 74.9 (C-4), 67.2 (C-5), 67.0 (C-5), 64.1 (C-2), 64.0 (C-2), 62.9 (C-6), 62.6 (C-6), 20.8 (6C, CH<sub>3</sub>CO), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S·H<sub>2</sub>O: C, 52.85; H, 5.77; N, 6.16. Encontrado: C, 52.98; H, 5.72; N, 6.16.

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[3-(2,6-dimetilfenil)ureido]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (64).**- A una disolución de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa<sup>145</sup> (**58**) (0.35 g, 1.0 mmol) en diclorometano (5 mL), se añadió 2,6-dimetilfenil isocianato (1.0 mmol). La reacción se controló por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente benceno-metanol 3:1. Al cabo de tres días se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se cristalizó de etanol del 96% obteniéndose **64** (83%), p.f. 196-198°C,  $[\alpha]_D +108.5^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}$  3600-3200 (H<sub>2</sub>O, NH),<sup>128</sup> 1540 (NH), 1740 (C=O, éster), 1220 (C-O-C, éster), 1630 (C=O urea), 1030, 1000 (C-O), 755 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30-7.10 (m, 3H, Ar), 6.98 (sa, 1H, Ar-NH), 6.15 (d,  $J_{1,2} = 2.8$  Hz, 1H, H-1), 5.15-5.04 (m, 3H, NH azúcar, H-3, H-4), 4.34 (m, 1H, H-2), 4.20 (dd,  $J_{5,6} = 4.1$ ,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.01 (dd,  $J_{5,6'} = 2.0$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 3.90 (m, 1H, H-5), 2.19 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.0 (CH<sub>3</sub>-CO), 168.4 (CH<sub>3</sub>-CO), 156.0 (NH-CO-NH), 137.0 (2C), 133.2 (2C), 128.5 (2C) (aromáticos), 90.7 (C-1), 70.4 (C-3), 69.5 (C-5), 67.5 (C-4), 61.4 (C-6), 51.3 (C-2), 20.5 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.4 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 17.8 (2C, CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O: C, 54.87; H, 6.20; N, 5.56. Encontrado: C, 54.98; H, 6.15; N, 5.62.

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[3-(2,6-diclorofenil)ureido]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (65).**- A partir del 2,6-diclorofenil isocianato y siguiendo el procedimiento descrito para **64** se obtuvo **65** (87%), p.f. 172-175° C,  $[\alpha]_D +77^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}$  3320, 1540 (NH), 1730 (C=O, éster), 1210 (C-O-C, éster), 1635 (C=O urea), 1030, 1000 (C-O), 760 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30-7.06 (m, 4H, Ar, Ar-NH), 6.24 (d,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-1), 5.40 (sa, 1H, NH azúcar), 5.22 (m, 2H, H-3, H-4), 4.41 (ddd,  $J_{1,2} = 3.7$ ,  $J_{2,\text{NH}} = 10.2$ ,  $J_{2,3} = 9.1$  Hz, 1H, H-2), 4.24 (dd,  $J_{5,6} = 4.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.05 (m, 1H, H-6'), 3.99 (m, 1H, H-5), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.4 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.1 (CH<sub>3</sub>-CO), 168.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 154.7 (NH-CO-NH), 134.3, 131.9, 128.4 (4C) (aromáticos), 90.9 (C-1), 70.5 (C-3), 69.6 (C-5), 67.6 (C-4), 61.8 (C-6), 51.7 (C-2), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.4 (CH<sub>3</sub>-CO). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 47.12; H, 4.52; N, 5.23. Encontrado: C, 47.00; H, 4.55; N, 5.15.

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-[3-(2-cloro-6-metilfenil)ureido]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (66).**- A partir del 2-cloro-6-metilfenil isocianato y siguiendo el procedimiento descrito para **64** se obtuvo **66** (99%), p.f. 162-165° C,  $[\alpha]_D +100^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}$  3340, 3270, 1550 (NH), 1740 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1645 (C=O urea), 1050, 1015 (C-O), 770 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31-7.10 (m, 3H, Ar), 7.01 (s, 1H, ArNH), 6.21 (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 5.22-5.14 (m, 3H, NH azúcar, H-3, H-4), 4.39 (m, 1H, H-2), 4.22 (dd,  $J_{5,6} = 4.3$ ,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.04 (dd,  $J_{5,6'} = 2.1$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 3.96 (m, 1H, H-5), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.2 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.0 (CH<sub>3</sub>-CO), 168.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 155.4 (NH-CO-NH), 139.0, 133.0, 132.3, 129.3, 128.3, 127.3 (aromáticos), 90.8 (C-1), 70.4 (C-3), 69.5 (C-5), 67.5 (C-4), 61.6 (C-6), 51.7 (C-2), 20.5 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.4 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 18.3 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 51.32; H, 5.29; N, 5.44. Encontrado: C, 51.35; H, 5.36; N, 5.59.

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[3-(2-etil-6-metilfenil)ureido]- $\beta$ -D-glucopiranososa (67).**- A una disolución de bicarbonato sódico (3.13 g, 37.3 mmol) en agua (150 mL) se añadió, con agitación, el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa<sup>146</sup>, **59**, (11.9 g, 31.0 mmol) y diclorometano (150 mL), manteniéndose la agitación 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 50 mL de diclorometano.



no. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron posteriormente con sulfato magnésico anhidro y se concentraron hasta aprox. 50 mL. A continuación se añadió 2-etil-6-metilfenil isocianato (5.0 g, 31.0 mmol) y la reacción se mantuvo 24 h a temperatura ambiente. El compuesto **67** se separó espontáneamente como un sólido blanco, que se filtró y lavó con éter etílico frío, (84%), p.f. 230-232°C (desc.),  $[\alpha]_D +13.5^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}$  3350 (NH), 1730 (C=O, éster), 1660 (C=O, urea), 1520 (NH), 1210 (C-O-C, éster), 1060, 1025 (C-O), 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.09 (sa, 3H, Ar), 6.92 (sa, 1H, ArNH), 5.77 (d,  $J_{1,2} = 8.7$  Hz, 1H, H-1), 5.26 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$  Hz, 1H, H-3), 5.04 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$  Hz, 1H, H-4), 4.23 (dd,  $J_{5,6} = 4.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.07 (d,  $J_{6,6'} = 12.2$  Hz, 1H, H-6'), 4.00 (m, 1H, H-2), 3.84 (m, 1H, H-5), 2.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.3 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.2 (CH<sub>3</sub>-CO), 156.0 (NH-CO-NH), 142.4, 136.9, 132.2, 128.4 (2C), 126.6 (aromáticos), 92.4 (C-1), 72.3 (2C, C-3, C-5), 68.3 (C-4), 61.7 (C-6), 53.6 (C-2), 24.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.4 (CH<sub>3</sub>-CO), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 56.67; H, 6.34; N, 5.51. Encontrado: C, 56.80; H, 6.30; N, 5.55.

**1-(2,6-Dimetilfenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (68).**- A una disolución de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[3-(2,6-dimetilfenil)-ureido]- $\alpha$ -D-glucopiranososa, **64**, (0.5 g, 1.0 mmol) en metanol absoluto (16 mL), se añadió otra disolución saturada de amoníaco en metanol (16 mL). La reacción se controló por c.c.f. utilizando como eluyente cloroformo-metanol 3:1. Al cabo de aproximadamente diez horas a temperatura ambiente se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se trató con ácido acético glacial al 30% (15 mL), calentando en baño de agua a ebullición durante 30 minutos. Después de concentrar a sequedad, el sólido obtenido se cristalizó de etanol del 96%, obteniéndose **68**, (0.17 g, 55%), p.f. 245-247°C (desc.),  $[\alpha]_D +96.5^\circ$  (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3480, 3380, 3250 (OH, NH), 1470 (NH), 1660 (C=O), 1080, 1030 (C-O), 1580, 790, 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.21 (d,  $J_{2,NH} = 1.2$  Hz, 1H, NH), 7.15-7.07 (m, 3H, Ar), 5.65 (d,  $J_{1,2} = 6.2$  Hz, 1H, H-1), 5.21 (d,  $J_{3,OH} = 4.8$  Hz, 1H, C3-OH), 4.72 (d,  $J_{5,OH} = 6.0$  Hz, 1H, C5-OH), 4.45 (t,  $J_{6,OH} = J_{6',OH} = 5.6$  Hz, 1H, C6-OH), 4.10-4.07 (m, 2H, H-2, H-3), 3.86 (dd,  $J_{3,4} = 2.2$ ,  $J_{4,5} = 8.6$  Hz, 1H, H-4), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.55 (m, 1H, H-6), 3.34 (m, 1H, H-6'), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  158.3 (C=O), 139.0, 136.7, 135.5, 128.2, 128.1, 127.8 (aromáti-

cos), 91.1 (C-1), 79.7 (C-4), 74.5 (C-3), 68.8 (C-5), 64.1 (C-6), 61.8 (C-2), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 17.7 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 58.43; H, 6.54; N, 9.09. Encontrado: C, 58.09; H, 6.64; N, 9.19.

**1-(2,6-Diclorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]-imidazolidina-2-ona (69).**- A partir de **65** y siguiendo el procedimiento descrito para **68**, se obtuvo **69**, (95%), p.f. 255-257°C (desc.),  $[\alpha]_D +89.0^\circ$  (c 0.5, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3300 (OH, NH), 1470 (NH), 1695 (C=O), 1080, 1020, 1010 (C-O), 775 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.59-7.40 (m, 4H, Ar, NH), 5.79 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1), 5.23 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 5.1$  Hz, 1H, C3-OH), 4.74 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 5.9$  Hz, 1H, C5-OH), 4.41 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C6-OH), 4.11 (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-2), 4.07 (m, 1H, H-3), 3.93 (dd,  $J_{3,4} = 2.0$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4), 3.78 (m, 1H, H-5), 3.53 (m, 1H, H-6), 3.33 (m, 1H, H-6'); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  157.0 (C=O), 137.1, 134.9, 132.7, 130.6, 129.2, 128.9 (aromáticos), 89.9 (C-1), 80.2 (C-4), 74.6 (C-3), 68.9 (C-5), 64.5 (C-6), 62.2 (C-2). Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 44.72; H, 4.04; N, 8.02. Encontrado: C, 44.59; H, 4.10; N, 7.87.

**1-(2-Cloro-6-metilfenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]-imidazolidina-2-ona (70).**- A partir de **66**, siguiendo el procedimiento descrito para **68**, se obtuvo **70** (83%), como una mezcla de rotámeros en proporción 35:65 (*M:P*), p.f. 252-254°C (desc.),  $[\alpha]_D +87.5^\circ$  (c 0.5, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3480, 3380, 3250 (OH, NH), 1475 (NH), 1660 (C=O), 1080, 1030, (C-O), 1585, 790, 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.40-7.16 (m, 8H, Ar, NH, *M* y *P*), 5.73 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1, *M*), 5.71 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-1, *P*), 5.24 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 5.2$  Hz, 1H, C3-OH, *M*), 5.19 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.8$  Hz, 1H, C3-OH, *P*), 4.73 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 6.2$  Hz, 1H, C5-OH, *M*), 4.70 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 5.8$  Hz, 1H, C5-OH, *P*), 4.46 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C6-OH, *M*), 4.38 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.7$  Hz, 1H, C6-OH, *P*), 4.08 (m, 4H, H-2, H-3, *M* y *P*), 3.94 (dd,  $J_{3,4} = 2.2$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4, *P*), 3.87 (dd,  $J_{3,4} = 2.2$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4, *M*), 3.72 (m, 2H, H-5, *M* y *P*), 3.55 (m, 2H, H-6, *M* y *P*), 3.33 (m, 2H, H-6', *M* y *P*), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *M*), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *P*); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  157.9 C=O, (*M*), 157.6 C=O, (*P*), 141.9, 139.8, 135.6, 133.7, 133.2, 129.6, 129.5, 129.3, 127.6, 127.5 (aromáticos), 90.7 C-1 (*M*), 90.2 C-1 (*P*), 80.2 C-4 (*P*), 79.8 C-4 (*M*), 74.7 C-3 (*P*), 74.4 C-3 (*M*), 69.0 C-5 (*P*), 68.6 C-5 (*M*), 64.7 C-6 (*P*), 64.1 C-6 (*M*), 62.1 C-2 (*M*), 62.0 C-2 (*P*), 18.5 CH<sub>3</sub> (*M*), 18.0 CH<sub>3</sub> (*P*). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 51.15; H, 5.21; N, 8.52.

Encontrado: C, 51.00; H, 5.24; N, 8.45.

**1-(2-Etil-6-metilfenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-ona (71).**- **Procedimiento A:** A una disolución de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[3-(2-etil-6-metilfenil)ureido]- $\beta$ -D-glucopiranososa, **67**, (2.0 g, 3.9 mmol) en metanol absoluto (70 mL), se añadió otra disolución saturada de amoníaco en metanol (80 mL). Se controló por c.c.f. (cloroformo-metanol 3:1) y después de 48 h se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se trató con ácido acético glacial al 30% (72 mL), calentando en baño de agua a ebullición durante 30 minutos. Después de concentrar a sequedad, el sólido obtenido se cristalizó de etanol del 96%, obteniéndose **71** (0.11 g, 13%), como mezcla de rotámeros en proporción ~1:1.

**Procedimiento B:** Una disolución de una mezcla de **84** y **85** (1.2 g, 3.5 mmol), en ácido acético glacial al 30% (44 mL), se calentó a ebullición en baño de agua durante 30 min. Después se concentró a sequedad y el residuo sólido se cristalizó de etanol 96% obteniéndose una mezcla de los rotámeros de **71** (0.6 g, 66%) en la proporción ~1:1, p.f. 207-209°C (desc.),  $[\alpha]_D^{+91.4^\circ}$  (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3500-3000 (OH, NH), 1470 (NH), 1690 (C=O), 1080, 1020 (C-O), 1590, 780  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.23-7.08 (m, 8H, Ar y NH **M** y **P**), 5.60 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 2H, H-1 **M** y **P**), 5.21 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.8$  Hz, 3H, C3-OH **M** y **P**), 4.74 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 6.9$  Hz, 1H, C5-OH **M**), 4.72 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 6.7$  Hz, 1H, C5-OH **P**), 4.46 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C6-OH **P**), 4.45 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.4$  Hz, 1H, C6-OH **M**), 4.10 (m, 4H, H-2, H-3 **M** y **P**), 3.86 (dd,  $J_{3,4} = 2.0$ ,  $J_{4,5} = 8.6$  Hz, 1H, H-4 **M**), 3.81 (dd,  $J_{3,4} = 2.1$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4 **P**), 3.71 (m, 2H, H-5 **M** y **P**), 3.55 (m, 2H, H-6 **M** y **P**), 3.33 (m, 2H, H-6' **M** y **P**), 2.61 (m,  $J_{\text{gem}} = 22.1$ ,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **P**), 2.51 (m,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **P**), 2.45 (c,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **M**), 2.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  **M**), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  **P**), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **M**), 1.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **P**);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.9 (C=O **M**), 158.6 (C=O **P**), 144.7, 142.6, 139.2, 136.9, 135.3, 134.8, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 126.5, 126.2 (aromáticos **M** y **P**), 91.8 (C-1 **P**), 91.4 (C-1 **M**), 79.9 (C-4 **M**), 79.7 (C-4 **P**), 74.5 (C-3 **M**), 74.4 (C-3 **P**), 68.7 (C-5 **M** y **P**), 64.3 (C-6 **M**), 64.2 (C-6 **P**), 61.9 (C-2 **P**), 61.8 (C-2 **M**), 23.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **M** y **P**), 18.6 ( $\text{CH}_3$  **M**), 17.9 ( $\text{CH}_3$  **P**), 15.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **M**), 14.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$  **P**). Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 59.62; H, 6.88; N, 8.69. Encontrado: C, 59.52; H, 6.93; N, 8.55.

**Procedimiento C:** El rotámero de  $R_f$  bajo **71P**, se obtuvo puro durante el proceso de separación por c.c.f. preparativa de la mezcla de rotámeros acetilada de **74**, debido a una desacetilación

ción de la fracción de  $R_f$  bajo provocada por la extracción con metanol (ver receta de **74**), p.f. 198-200°C (desc.),  $[\alpha]_D +83^\circ$  (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida);  $\nu_{\max}$  3600, 3200 (OH, NH),<sup>128</sup> 1475 (NH), 1650 (C=O), 1080, 1030 (C-O), 1590, 790, 730  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.23-7.09 (m, 4H, Ar y NH), 5.60 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1), 5.27 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 3.9$  Hz, 1H, C3-OH), 4.80 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 4.2$  Hz, 1H, C5-OH), 4.46 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.5$  Hz, 1H, C6-OH), 4.09 (m, 2H, H-2, H-3), 3.81 (dd,  $J_{3,4} = 2.2$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.54 (m, 1H, H-6), 3.32 (m, 1H, H-6'), 2.61 (m,  $J_{\text{gem}} = 26.1$ ,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.51 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.9 (C=O), 144.6, 136.8, 135.3, 128.2, 128.0, 126.1, (aromáticos), 91.4 (C-1), 79.7 (C-4), 74.5 (C-3), 68.7 (C-5), 64.3 (C-6), 61.9 (C-2), 23.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 55.00; H, 7.21; N, 8.02. Encontrado: C, 55.14; H, 7.19; N, 8.04.

**1-(2,6-Dimetilfenil)-(3,5,6-tri-*O*-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (72).**- A una disolución de la 1-(2,6-dimetilfenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona, **68**, (0.8 g, 2.6 mmol) en piridina (10.0 mL), enfriada a -20°C, se añadió anhídrido acético (8.0 mL) y se dejó reaccionar a esa temperatura durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, precipitando un sólido que se filtró y lavó con agua fría, y se identificó como **72**, (0.8 g, 71%). Recristalizado de etanol del 96% mostró p.f. 230-232°C (desc.),  $[\alpha]_D +116.0^\circ$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\max}$  3600-3100 ( $\text{H}_2\text{O}$ , NH),<sup>128</sup> 1435 (NH), 1750 (C=O, éster), 1710 (NC=O), 1230 (C-O-C, éster), 1030, (C-O), 1580, 1470, 770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.10 (m, 3H, Ar), 6.13 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 1.8$  Hz, 1H, NH), 5.80 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1), 5.36 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.20 (m, 1H, H-5), 4.59 (m, 2H, H-4, H-6), 4.29 (dd,  $J_{1,2} = 6.4$ ,  $J_{2,\text{NH}} = 2.3$  Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd,  $J_{5,6'} = 4.3$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 158.9 (C=O), 138.8, 136.2, 133.8, 128.9, 128.7 (2C) (aromáticos), 92.1 (C-1), 75.8 (C-3), 75.7 (C-4), 67.6 (C-5), 62.9 (C-6), 60.5 (C-2), 20.8 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 56.88; H, 6.14; N, 6.32. Encontrado: C, 56.56; H, 5.98; N, 5.92.

**1-(2,6-Diclorofenil)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (73).**- A partir de **69**, siguiendo el procedimiento indicado para **72**, se obtuvo **73** (96%), p.f. 214-216°C (desc.),  $[\alpha]_D +102.0^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3380 (NH), 1740 (C=O, éster), 1690 (NC=O), 1220 (C-O-C, éster), 1055, 1030, (C-O), 1560, 1470, 785, 770 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44-7.26 (m, 3H, Ar), 6.17 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 1.7$  Hz, 1H, NH), 6.06 (d,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-1), 5.34 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.24 (m, 1H, H-5), 4.70 (dd,  $J_{3,4} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 4.55 (dd,  $J_{5,6} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.31 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 2.2$ ,  $J_{1,2} = 6.5$  Hz, 1H, H-2), 4.03 (dd,  $J_{5,6'} = 5.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6'), 2.07 (s, 6H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 157.4 (C=O), 137.2, 135.1, 131.4, 130.2, 129.1, 128.7 (aromáticos), 90.5 (C-1), 76.2 (C-3), 75.7 (C-4), 67.5 (C-5), 63.1 (C-6), 60.7 (C-2), 20.8 (3C, CH<sub>3</sub>-CO). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 48.02; H, 4.24; N, 5.89. Encontrado: C, 47.82; H, 4.21; N, 5.90.

**1-(2-Cloro-6-metilfenil)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-ona (74).**- A partir de **70**, siguiendo el procedimiento descrito para **72**, se obtuvo **74** (88%), como una mezcla de rotámeros en proporción ~1:3 (*M:P*). Ambos rotámeros se separaron por cromatografía en capa fina preparativa, utilizando como eluyente benceno-acetona 3:1. Se extrajeron con acetato de etilo, se llevaron a sequedad y se cristalizaron de etanol del 96%.

**74P:** cristales cúbicos transparentes, por cristalización de etanol del 96%, p.f. 193-196°C,  $[\alpha]_D +93.5^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.3$  (c.c.f., benceno-acetona 3:1);  $\nu_{\max}$  3390 (NH), 1740 (C=O, éster), 1690 (NC=O) 1220 (C-O-C, éster), 1070, 1045, 1030 (C-O), 1590, 1560, 1470, 780, 750, y 710 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.18 (m, 3H, Ar), 5.85 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1), 5.80 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 1.6$  Hz, 1H, NH), 5.33 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.24 (m, 1H, H-5), 4.74 (dd,  $J_{3,4} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 4.56 (dd,  $J_{5,6} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.29 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 2.2$ ,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd,  $J_{5,6'} = 5.6$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6'), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 157.7 (C=O), 138.8, 135.8, 132.1, 129.6, 129.5, 128.2 (aromáticos), 90.9 (C-1), 76.3 (C-3), 76.0 (C-4), 67.7 (C-5), 63.2 (C-6), 60.5 (C-2), 20.8 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 18.2 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 52.81; H, 5.10; N, 6.16. Encontrado: C, 52.80; H, 5.06; N, 6.19.

**74M:** agujas, por cristalización de etanol del 96%, p.f. 170°C,  $[\alpha]_D +109^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$

= 0.4 (c.c.f., benceno- acetona 3:1),  $\nu_{\max}$  3300 (NH), 1730 (C=O, éster), 1690 (C=O) 1230 (C-O-C, éster), 1040 (C-O), 1590, 1570, 1480, 750  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.19 (m, 3H, Ar), 6.35 (s, 1H, NH), 5.99 (d,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-1), 5.35 (d,  $J_{3,4} = 2.7$  Hz, 1H, H-3), 5.21 (m, 1H, H-5), 4.58 (m, 2H, H-4, H-6), 4.33 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 2.1$ ,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd,  $J_{5,6'} = 4.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 158.7 (C=O), 141.3, 133.6, 132.8, 129.6 (2C), 127.8 (aromáticos), 91.9 (C-1), 75.9 (C-3), 75.6 (C-4), 67.6 (C-5), 63.0 (C-6), 60.7 (C-2), 20.7 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ). EMAR: m/z 455.1225. calculado para  $\text{M}+\text{H}^+$  de  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_8$ : 455.1221.

Cuando la extracción de la sílica gel de la cromatografía en capa fina preparativa se realizó con metanol **74M** no sufrió alteraciones; en cambio, se produjo la desacetilación de **74P**, obteniéndose puro **71P**.

**1-(2-Etil-6-metilfenil)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-ona (75).**- A una disolución de la 1-(2-etil-6-metilfenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-ona, **71**, (0.4 g, 1.2 mmol) en piridina (3.0 mL), enfriada a  $-20$  °C, se añadió anhídrido acético (3.1 mL) y se dejó reaccionar a esa temperatura durante una noche. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, precipitando un sólido que se filtró y lavó con agua fría, identificándose como una mezcla de los rotámeros de **75** (0.4 g, 73%), en proporción 52:48 (*P:M*). Ambos rotámeros se separaron por cromatografía en capa fina preparativa, utilizando como eluyente éter etílico. Se extrajeron con metanol, éste se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de etanol del 96%. **75P**:  $R_f = 0.5$ , p.f.  $174\text{-}176$  °C,  $[\alpha]_D +106.0^\circ$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\max}$  3500-3100 ( $\text{H}_2\text{O}$ , NH)<sup>128</sup>, 1750, 1720 (C=O, éster), 1690 (NC=O) 1240 (C-O-C, éster), 1040 (C-O), 1590, 1570, 790  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.11 (m, 3H, Ar), 5.77 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-1), 5.49 (s, 1H, NH), 5.33 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.23 (m, 1H, H-5), 4.64 (dd,  $J_{5,6} = 2.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.55 (dd,  $J_{3,4} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 9.2$  Hz, 1H, H-4), 4.26 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 2.3$ ,  $J_{1,2} = 6.4$  Hz, 1H, H-2), 3.99 (dd,  $J_{5,6'} = 4.8$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6'), 2.74 (m,  $J_{\text{gem}} = 22.3$ ,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.61 (m,  $J_{\text{gem}} = 22.3$ ,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 159.0 (C=O), 144.5, 136.1, 133.4, 128.9, 128.6,

126.7 (aromáticos), 92.4 (C-1), 75.9 (C-3), 75.7 (C-4), 67.7 (C-5), 62.8 (C-6), 60.4 (C-2), 24.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.7 (3C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.64; H, 6.48; N, 6.01. Encontrado: C, 56.45; H, 5.86; N, 6.28.

**75M**: Rf = 0.6, p.f. 163-165 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +101.5^\circ$  ( $c$  0.4,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3500-3000 ( $\text{H}_2\text{O}$ , NH)<sup>128</sup>, 1750, 1740 (C=O, éster), 1680 (NC=O) 1230 (C-O-C, éster), 1040 (C-O), 1590, 790  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.13 (m, 3H, Ar), 5.81 (d,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-1), 5.49 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 1.8$  Hz, 1H, NH), 5.35 (d,  $J_{3,4} = 2.8$  Hz, 1H, H-3), 5.22 (m, 1H, H-5), 4.61 (dd,  $J_{3,4} = 2.8$ ,  $J_{4,5} = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 4.58 (dd,  $J_{5,6} = 2.2$ ,  $J_{6,6'} = 12.1$  Hz, 1H, H-6), 4.32 (dd,  $J_{2,\text{NH}} = 2.3$ ,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd,  $J_{5,6'} = 4.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 158.7 (C=O), 142.0, 138.7, 133.0, 128.9, 128.7, 126.7 (aromáticos), 92.8 (C-1), 75.8 (C-3), 75.6 (C-4), 67.6 (C-5), 62.8 (C-6), 60.3 (C-2), 24.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.8 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 57.76; H, 6.39; N, 6.12. Encontrado: C, 57.87; H, 6.65; N, 6.56.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-[3-(2-cloro-6-metilfenil)tioureido]-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (78)**.- A una disolución de bicarbonato sódico (2.74 g, 32.6 mmol) en agua (130 mL) se añadió con agitación el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa<sup>146</sup>, **59**, (10.4 g, 27.1 mmol) y diclorometano (130 mL), manteniéndose la agitación 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 50 mL de diclorometano. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron posteriormente con sulfato magnésico anhidro, se concentraron hasta aprox. 50 mL y se añadió 2-etil-6-metilfenil isotiocianato (5.0 g, 27.2 mmol) y la reacción se mantuvo 48 h a temperatura ambiente. Se separó un sólido blanco que se filtró y lavó con éter etílico frío que se identificó como **78** (75%), p.f. 174-176° C,  $[\alpha]_{\text{D}} -15.0^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3300, 2940, 1530 (NH), 1730 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1070, 1030 (C-O), 770  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , T = 333 K)  $\delta$  7.50 (d,  $J_{2,\text{NH}} = 6.4$  Hz, 1H, NH azúcar), 7.34-7.19 (m, 3H, Ar), 5.64 (d,  $J_{1,2} = 6.9$  Hz, 1H, H-1), 5.10 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.21 (dd,  $J_{5,6} = 4.7$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.12 (dd,  $J_{5,6'} = 2.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 3.77 (m, 1H, H-5), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 6H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , T = 295 K)  $\delta$  182.3 (C=S), 171.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.7 (2C,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 139.5, 133.9, 129.7 (2C), 128.1 (2C) (aromáticos), 92.5 (C-1), 72.6 (C-3, C-5), 68.1 (C-4), 61.6

(C-6), 57.8 (C-2), 20.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>-CO) 18.0 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S: C, 49.77; H, 5.13; N, 5.28; S, 6.04. Encontrado: C, 49.66; H, 5.16; N, 5.28; S, 5.80.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[3-(2-etil-6-metilfenil)tioureido]-β-D-glucopiranososa (79).**- Siguiendo el procedimiento descrito para **78** y utilizando 2-etil-6-metilfenil isotiocianato se obtuvo **79** (13%), como una mezcla de atropisómeros en proporción ~1:1, p.f. 173-175° C, [α]<sub>D</sub> -10.8° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); ν<sub>max</sub> 3300, 3190, 1530 (NH), 1740 (C=O, éster), 1210 (C-O-C, éster), 1060, 1030 (C-O), 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (s, 2H, NH-Ar), 7.32-7.14 (m, 6H, Ar), 5.55 (d, J<sub>1,2</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-1), 5.52 (d, J<sub>1,2</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-1), 5.28 (d, J<sub>2,NH</sub> = 9.5 Hz, 2H, NH azúcar), 5.18 (c, J<sub>1,2</sub> = 9.4 Hz, 2H, H-2), 5.13 (t, J<sub>4,5</sub> = J<sub>3,4</sub> = 9.3 Hz, 2H, H-4), 4.99 (t, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-3), 4.97 (t, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-3), 4.23 (dd, J<sub>5,6</sub> = 4.3, J<sub>6,6'</sub> = 12.5 Hz, 2H, H-6), 4.08 (da, J<sub>6,6'</sub> = 12.2 Hz, 2H, H-6'), 3.70 (ddd, J<sub>5,6'</sub> = 2.2, J<sub>4,5</sub> = 9.6, J<sub>5,6</sub> = 4.1 Hz, 2H, H-5), 2.52 (m, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.41 (m, J = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 6H, OAc), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 1.97 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.18 (t, J = 7.7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (t, J = 7.7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.3 (C=S), 170.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 169.2 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 136.9, 131.3 (2C), 129.7, 129.1, 127.2 (aromáticos), 92.3 (C-1), 72.4 (C-3), 72.2 (C-5), 67.9 (C-4), 61.5 (C-6), 57.2 (C-2), 24.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>-CO) 17.7 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S: C, 54.95; H, 6.15; N, 5.34; S, 6.11. Encontrado: C, 54.50; H, 6.08; N, 5.37; S, 6.00.

**1-(2-Cloro-6-metilfenil)-(1,2-didesoxi-α-D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tiona (80).** Una disolución de **87** (1.5 g, 4.13 mmol) en ácido acético glacial al 30% (53.0 mL) se calentó a ebullición en baño externo durante 30 min. Después se concentró a sequedad y el residuo se cristalizó de etanol 96%, obteniéndose un producto cristalino, que se filtró y lavó con gotas de etanol frío, resultando ser una mezcla de rotámeros de **80** (1.1 g, 75%).

**80P:** A partir de esta mezcla (1.8 g, 5.12 mmol) se separó el rotámero mayoritario (0.342 g, 19%) por cristalización fraccionada de etanol 96%. Una muestra analítica mostró R<sub>f</sub> = 0.6, p.f. 238-240 °C (desc.), [α]<sub>D</sub> +92° (c 0.5, N,N-dimetilformamida), ν<sub>max</sub> 3480, 3320, 3200 (OH, NH), 1475 (NH), 1040 (C-O), 790 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ



9.17 (s, 1H, NH), 7.36-7.27 (m, 3H, Ar), 5.88 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-1), 5.34 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.7$  Hz, 1H, C3-OH), 4.74 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 6.1$  Hz, 1H, C5-OH), 4.42 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C6-OH), 4.27 (d,  $J_{1,2} = 6.7$  Hz, 1H, H-2), 4.13 (m, 1H, H-3), 3.85 (dd,  $J_{3,4} = 2.3$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4), 3.75 (m, 1H, H-5), 3.62 (m, 1H, H-6), 3.31 (m, 1H, H-6'), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 181.5 (C=S), 139.6, 135.4, 134.8, 129.6, 129.5, 127.6 (aromáticos), 94.1 (C-1), 80.5 (C-4), 74.1 (C-3), 68.8 (C-5), 66.3 (C-2), 64.5 (C-6), 17.9 (CH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 48.77; H, 4.97; N, 8.12; S, 9.30. Encontrado: C, 49.07; H, 5.14; N, 8.23; S, 8.99.

El rotámero **80P** también se obtuvo por el siguiente procedimiento: a una disolución de **82P** (0.47 g, 0.99 mmol) en metanol (16 mL), se añadió una disolución saturada de amoníaco en metanol (16 mL) y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló por c.c.f. (cloroformo-metanol, 3:1). Después de este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de etanol 96%, obteniéndose **80P** (0.28 g, 81%).

**80M**: A una disolución de **82M** (0.15 g, 0.31 mmol) en metanol (5 mL), se añadió una disolución saturada de amoníaco en metanol (5 mL) y se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló por c.c.f. (cloroformo-metanol, 3:1). Después de este tiempo, se evaporó a sequedad y se cristalizó de etanol 96%, obteniéndose **80M** (0.07g, 64%),  $R_f = 0.7$ , p.f. 209-211 °C (desc.),  $[\alpha]_D^{25} +193.0^\circ$  (*c* 0.7, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\text{max}}$  3500-3000 (OH, NH), 1500 (NH), 1030 (C-O), 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H, NH), 7.42-7.27 (m, 3H, Ar), 5.85 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-1), 5.40 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 5.3$  Hz, 1H, C3-OH), 4.78 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 6.0$  Hz, 1H, C5-OH), 4.50 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6',\text{OH}} = 5.5$  Hz, 1H, C6-OH), 4.28 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd,  $J_{3,4} = 2.1$ ,  $J_{3,\text{OH}} = 5.2$  Hz, 1H, H-3), 3.78 (dd,  $J_{3,4} = 2.1$ ,  $J_{4,5} = 8.7$  Hz, 1H, H-4), 3.75-3.53 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 181.6 (C=S), 141.9, 134.8, 132.8, 129.8, 129.6, 127.4 (aromáticos), 94.4 (C-1), 80.3 (C-4), 73.9 (C-3), 68.3 (C-5), 66.3 (C-2), 63.9 (C-6), 18.8 (CH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 48.77; H, 4.97; N, 8.12; S, 9.30. Encontrado: C, 48.98; H, 5.11; N, 7.99; S, 8.93.

**1-(2-Etil-6-metilfenil)-(1,2-didesoxi-α-D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (81)**. A una disolución del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (2.44 g, 11.3 mmol) en agua (14 mL) se añade bicarbonato sódico (1.04 g, 12.4 mmol) y después de un período de agitación se añade 2-etil-6-metilfenil isotiocianato (2.0 g, 11.3 mmol) y etanol (72 mL). Se agita fuertemente y se calienta a 80 °C durante 2 horas y media. La reacción se controla por c.c.f. (cloroformo-metanol 3:1). La disolución se evapora a sequedad y el residuo

oscuro obtenido se disuelve en ácido acético glacial al 30% (100 mL) y se calienta a ebullición durante 30 min. Después de este tiempo se evapora a sequedad y por cristalización de etanol 96% se obtienen varias fracciones de un sólido de color marrón oscuro (rendimiento total 0.64 g, 25%). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, (cloro-formo-metanol, 4:1). El sólido blanco cristalino aislado se identificó como una mezcla de rotámeros de **81** en proporciones ~1:3 (*M:P*). Recristalizado de etanol del 96% mostró, p.f. 243-245 °C (desc.),  $[\alpha]_D +120^\circ$  (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3460, 3420, 3320 (OH, NH), 1480 (NH), 1030 (C-O), 770  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 1H, NH, *P*), 9.05 (s, 1H, NH, *M*), 7.24-7.11 (m, 6H, Ar, *P* y *M*), 5.78 (d,  $J_{1,2} = 6.9$  Hz, 1H, H-1, *P*), 5.76 (d,  $J_{1,2} = 8.1$  Hz, 1H, H-1, *M*), 5.38 (d,  $J_{3,\text{OH}} = 4.7$  Hz, 2H, C3-OH, *P* y *M*), 4.77 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 5.2$  Hz, 1H, C5-OH, *P*), 4.76 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 5.9$  Hz, 1H, C5-OH, *M*), 4.48 (t,  $J_{6,\text{OH}} = J_{6'-\text{OH}} = 5.5$  Hz, 2H, C6-OH, *P* y *M*), 4.30 (d,  $J_{1,2} = 7.2$  Hz, 1H, H-2, *M*), 4.28 (d,  $J_{1,2} = 7.2$  Hz, 1H, H-2, *P*), 4.17 (m, 2H, H-3, *P* y *M*), 3.77 (m, 4H, H-4, H-5, *P* y *M*), 3.55 (m, 2H, H-6, *P* y *M*), 3.34 (m, 2H, H-6', *P* y *M*), 2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , *P*), 2.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , *M*), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , *M*), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , *P*), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , *P*), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , *M*);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  185.2 (C=S, *M*), 182.4 (C=S, *P*), 144.0, 141.9, 136.3, 136.2, 135.9, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 126.3, 125.7 (2C) (aromáticos), 95.5 (C-1, *M*), 94.9 (C-1, *P*), 80.3 (C-4, *P* y *M*), 73.9 (C-3, *P* y *M*), 68.6 (C-5, *P* y *M*), 66.0 (C-2, *P*), 65.9 (C-2, *M*), 64.1 (C-6, *P*), 64.0 (C-6, *M*), 23.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , *P* y *M*), 18.8 ( $\text{CH}_3$ , *M*), 17.8 ( $\text{CH}_3$ , *P*), 14.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , *M*), 14.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , *P*). Anal. calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 56.79; H, 6.55; N, 8.28; S, 9.47. Encontrado: C, 56.71; H, 6.45; N, 8.23; S, 9.41.

**3,5,6-Tri-O-acetil-1-(2-cloro-6-metilfenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (**82**)**. A partir de **80**, siguiendo el procedimiento descrito para **53-57**, se obtuvo **82** (85%) como una mezcla de rotámeros en proporción ~1:4 (*M:P*). De una fracción de esta mezcla (1.3 g) se separaron los rotámeros mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano 1:2).

**82P**:  $R_f = 0.6$ , (1.0 g, 78%). Se recristalizó de etanol 96%, p.f. 173-175 °C,  $[\alpha]_D +125.4^\circ$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\max}$  3310 (NH), 1740 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1050, 1030 (C-O), 1480, 780  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.21 (m, 4H, Ar y NH), 5.97 (d,  $J_{1,2} = 6.7$  Hz, 1H, H-1), 5.36 (d,  $J_{3,4} = 2.9$  Hz, 1H, H-3), 5.27 (m, 1H, H-5), 4.72 (dd,  $J_{3,4} = 2.9$ ,  $J_{4,5} = 9.3$  Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd,  $J_{5,6} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.44 (dd,  $J_{1,2} = 6.6$ ,  $J_{2,3} = 1.0$  Hz, 1H, H-2), 4.03 (dd,  $J_{5,6'} = 5.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-

6'), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.9 (C=S), 170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 138.5, 135.6, 133.4, 129.9, 129.5, 128.2 (aromáticos), 94.7 (C-1), 76.7 (C-3), 75.4 (C-4), 67.5 (C-5), 64.3 (C-2), 62.9 (C-6), 20.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 18.1 (CH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 51.01; H, 4.92; N, 5.95; S, 6.81. Encontrado: C, 51.33; H, 4.81; N, 5.96; S, 6.86. EMAR: m/z 471.1001. calculado para M+H<sup>+</sup> de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S 471.0993.

**82M**: R<sub>f</sub> = 0.7, (0.20 g, 16%), sólido amorfo con p.f. 88 °C, [α]<sub>D</sub> +182° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), ν<sub>max</sub> 3320 (NH), 1740 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1030, (C-O), 1470, 770, 730 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.28 (m, 4H, Ar y NH), 6.18 (d, J<sub>1,2</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-1), 5.44 (d, J<sub>3,4</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-3), 5.31 (m, 1H, H-5), 4.68 (dd, J<sub>5,6</sub> = 2.3, J<sub>6,6'</sub> = 12.4 Hz, 1H, H-6), 4.61 (dd, J<sub>3,4</sub> = 2.9, J<sub>4,5</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-4), 4.55 (d, J<sub>1,2</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-2), 4.09 (dd, J<sub>5,6'</sub> = 4.3, J<sub>6,6'</sub> = 12.4 Hz, 1H, H-6'), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.6 (C=S), 170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 141.2, 133.9, 133.0, 129.9, 129.5, 127.7 (aromáticos), 95.4 (C-1), 76.4 (C-3), 75.1 (C-4), 67.4 (C-5), 64.5 (C-2), 62.7 (C-6), 20.6 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 18.6 (CH<sub>3</sub>). EMAR: m/z 471.0987. calculado para M+H<sup>+</sup> de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S 471.0993.

**3,5,6-Tri-O-acetil-1-(2-etil-6-metilfenil)-(1,2-didesoxi-α-D-glucofurano)[2,1-d]imidazolidina-2-tiona (83)**. A partir de **81** (mezcla de rotámeros ~1:1) y siguiendo el procedimiento descrito para **53-57**, se obtuvo **83** (75%), también como mezcla de rotámeros, en proporción ~1:1. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.13 (m, 8H, Ar y NH, **P** y **M**), 5.93 (d, J<sub>1,2</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-1, **M**), 5.90 (d, J<sub>1,2</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-1, **P**), 5.39 (d, J<sub>3,4</sub> = 2.8 Hz, 2H, H-3, **P** y **M**), 5.23 (m, 2H, H-5, **P** y **M**), 4.68 (dd, J<sub>5,6</sub> = 2.3, J<sub>6,6'</sub> = 12.3 Hz, 1H, H-6, **P**), 4.61 (dd, J<sub>5,6</sub> = 2.3, J<sub>6,6'</sub> = 10.8 Hz, 1H, H-6, **M**), 4.56 (dd, J<sub>3,4</sub> = 2.8, J<sub>4,5</sub> = 9.3 Hz, 2H, H-4, **P** y **M**), 4.47 (d, J<sub>1,2</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-2, **M**), 4.45 (dd, J<sub>2,NH</sub> = 0.9, J<sub>1,2</sub> = 5.9 Hz, 1H, H-2, **P**), 4.02 (dd, J<sub>5,6'</sub> = 4.3, J<sub>6,6'</sub> = 12.4 Hz, 1H, H-6', **M**), 3.97 (dd, J<sub>5,6'</sub> = 5.0, J<sub>6,6'</sub> = 12.4 Hz, 1H, H-6', **P**), 2.74 (m, J<sub>gem</sub> = 22.6, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **P**), 2.62 (m, J<sub>gem</sub> = 22.6, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **P**), 2.49 (m, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **M**), 2.43 (m, J<sub>gem</sub> = 22.5, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **M**), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **M**), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **P**), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 6H, OAc), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **P**), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **M**); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.2 (C=S, **P**), 183.5 (C=S,

**M**), 170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 149.2, 143.9, 141.2, 135.5, 134.8, 134.5, 129.2 (2C), 128.7, 128.6, 126.5, 126.4 (aromáticos), 96.3 (C-1, **M**), 95.7 (C-1, **P**), 76.3 (C-3, **P** y **M**), 75.2 (C-4, **P**), 75.1 (C-4, **M**), 67.5 (C-5, **P**), 67.4 (C-5, **M**), 64.1 (C-2, **P**), 64.0 (C-2, **M**), 62.6 (C-6, **P** y **M**), 23.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **P** y **M**), 20.7 (6C, CH<sub>3</sub>-CO), 18.6 (CH<sub>3</sub>, **M**), 17.9 (CH<sub>3</sub>, **P**), 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **M**), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **P**).

La recristalización de etanol 96% permitió la separación del rotámero **83P** (68%), R<sub>f</sub> = 0.5, p.f. 180-182 °C, [α]<sub>D</sub> +147° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), ν<sub>max</sub> 3440 (NH), 1740 (C=O, éster), 1240 (C-O-C, éster), 1040 (C-O), 1540, 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.13 (m, 3H, Ar), 6.81 (s, 1H, NH), 5.90 (d, J<sub>1,2</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-1), 5.38 (d, J<sub>3,4</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-3), 5.24 (m, 1H, H-5), 4.68 (dd, J<sub>5,6</sub> = 2.5, J<sub>6,6'</sub> = 12.3 Hz, 1H, H-6), 4.56 (dd, J<sub>3,4</sub> = 3.0, J<sub>4,5</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-4), 4.45 (dd, J<sub>2,NH</sub> = 1.5, J<sub>1,2</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, J<sub>5,6'</sub> = 4.9, J<sub>6,6'</sub> = 12.3 Hz, 1H, H-6'), 2.74 (m, J<sub>gem</sub> = 22.6, J = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62 (m, J<sub>gem</sub> = 22.6, J = 7.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.2 (C=S), 170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 143.9, 135.5, 134.8, 129.2, 128.6, 126.4 (aromáticos), 95.8 (C-1), 75.2 (C-3, C-4), 67.6 (C-5), 64.1 (C-2), 62.6 (C-6), 23.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 56.88; H, 6.08; N, 6.03; S, 6.90. Encontrado: C, ; H, ; N, ; S, .

**2-[3-(2-Etil-6-metilfenil)ureido]-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (84) y (4R, 5R)-1-(2-etil-6-metilfenil)-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)-imidazolidina-2-ona (85)**. A una disolución de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[3-(2-etil-6-metilfenil)ureido]-β-D-glucopiranososa, **67**, (10.0 g, 19.7 mmol), en metanol (310 mL), se añade una disolución saturada de amoníaco en metanol (315 mL) y se controla la reacción por c.c.f. (cloroformo-metanol, 3:1). La reacción se mantiene 24 h a temperatura ambiente, después se evapora a sequedad y el producto crudo obtenido se cristaliza de etanol 96%. Se recogen varias fracciones mezclas de **84** y **85** en proporciones variables. La tercera fracción de la cristalización está formada por el compuesto **84** puro (0.25 g, 7.0%), p.f. 188-190 °C (desc.), [α]<sub>D</sub> +40.0° (c 0.5, N,N-dimetilformamida); ν<sub>max</sub> 3500-3100 (OH, NH), 1600 (C=O, urea), 1560 (NH), 1065, 1015 (C-O), 760 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63 (s, 1H, ArNH), 7.04 (m, 3H, Ar), 6.54 (d, J<sub>1,OH</sub> = 4.0 Hz, 1H, C1-OH), 4.98 (t, J<sub>1,2</sub> = J<sub>1,OH</sub> = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.89 (d, J<sub>3,OH</sub> = 5.4 Hz, 1H, C3-OH), 4.74 (d, J<sub>4,OH</sub> = 5.3 Hz, 1H, C4-OH), 4.42 (t, J<sub>6,OH</sub> = J<sub>6',OH</sub> = 5.8 Hz, 1H, C6-OH), 3.60 (m, 2H, H-5, H-6), 3.48

(m, 2H, H-2, H-6'), 3.35 (m, 1H, H-4), 3.14 (m, 1H, H-3), 2.53 (c,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.15 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ );  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.8 (C=O), 141.6, 136.4, 135.6, 127.8, 126.1 (2C), (aromáticos), 91.5 (C-1), 72.4 (C-5), 71.9 (C-4), 71.4 (C-3), 61.4 (C-6), 54.9 (C-2), 24.6 ( $CH_2CH_3$ ), 18.6 ( $CH_3$ ), 15.0 ( $CH_2CH_3$ ); Anal. calculado para  $C_{16}H_{24}N_2O_6 \cdot 3/2 H_2O$ : C, 52.31; H, 7.41; N, 7.62. Encontrado: C, 52.28; H, 7.13; N, 7.71.

Por recristalización de etanol de la segunda fracción (0.7 g, 2.06 mmol) se obtiene el compuesto **85** como mezcla de rotámeros en proporción ~1:1, (0.23 g, 33%): p.f. 115-117 °C,  $[\alpha]_D +26.0^\circ$  (c 0.5, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{max}$  3600-3000 (OH, NH), 1680 (C=O), 1050, 1020 (C-O);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.19-7.07 (m, 6H, Ar, **M** y **P**), 6.29 (d,  $J_{5,OH} = 5.7$  Hz, 1H, C5-OH, **P**), 6.28 (d,  $J_{5,OH} = 6.5$  Hz, 1H, C5-OH, **M**), 6.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, etanol de cristalización), 5.06 (d,  $J_{5,OH} = 6.4$  Hz, 1H, H-5, **P**), 5.01 (dd,  $J_{4,5} = 3.0$ ,  $J_{5,OH} = 6.8$  Hz, 1H, H-5, **M**), 4.65-4.36 (m, 8H, C1'-OH, C2'-OH, C3'-OH, C4'-OH, **M** y **P**), 3.70-3.37 (m, 12H, H-4, H1', H-2', H-3', H-4' y H-4'', **M** y **P**), 2.75 (m,  $J_{gem} = 22.3$ ,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $CH_2CH_3$ , **M**), 2.60 (m,  $J_{gem} = 22.2$ ,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $CH_2CH_3$ , **M**), 2.48 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ , **P**), 2.25 (s, 3H,  $CH_3$ , **P**), 2.13 (s, 3H,  $CH_3$ , **M**), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ , **P**), 1.07 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ , **M**), 1.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, etanol de cristalización);  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.6 (C=O, **P**), 158.4 (C=O, **M**), 145.6, 143.3, 139.9, 137.3 (2C), 134.8, 134.6, 128.1, 127.9, 127.8, 126.4, 126.2 (aromáticos **M** y **P**), 84.6 (C-5, **P**), 84.1 (C-5, **M**), 71.5 (C-1', **M**), 71.4 (C-1', **P**), 71.3 (C-2', **M** y **P**), 69.9 (C-3', **P**), 69.8 (C-3', **M**), 63.6 (C-4', **M** y **P**), 62.3 (C-4, **M** y **P**), 56.3 ( $CH_2$  etanol de cristalización), 24.2 ( $CH_2CH_3$ , **M**), 23.9 ( $CH_2CH_3$ , **P**), 19.1 (etanol de cristalización), 18.8 ( $CH_3$ , **P**), 18.2 ( $CH_3$ , **M**), 15.3 ( $CH_2CH_3$ , **P**), 14.9 ( $CH_2CH_3$ , **M**). Anal. calculado para  $C_{16}H_{24}N_2O_6 \cdot C_2H_5OH \cdot H_2O$ : C, 53.46; H, 7.97; N, 6.93. Encontrado: C, 53.24; H, 8.20; N, 7.43.

**(4R, 5R)-4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-etil-6-metilfenil)imidazolidina-2-ona (86)**. A una disolución de (4R,5R)-1-(2-etil-6-metilfenil)-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-ona (**85**), (0.080 g, 0.24 mmol), en piridina (1 mL), enfriada a -20 °C durante 15 min, se añadió anhídrido acético (1.2 mL) y la mezcla de reacción se guardó a esa temperatura durante 24 h. Después se vertió sobre agua-hielo y el sólido resultante se filtró y lavó con agua fría obteniéndose **86** (0.08 g, 59%) como una mezcla de rotámeros en proporción ~2:3, p.f.: 123-125 °C,  $[\alpha]_D +58.5^\circ$  (c 0.5,  $CHCl_3$ ),  $\nu_{max}$  3360 (NH), 1740 (C=O, éster), 1260, 1220 (C-O-C, éster), 1480 y 780  $cm^{-1}$

(aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26-7.08 (m, 6H, Ar, **M** y **P**), 6.31 (s, 1H, H-5, **P**), 6.27 (s, 2H, H-5, **M** y NH, **P**), 6.20 (s, 1H, NH, **M**), 5.53 (dd,  $J_{1',2'} = 2.5$ ,  $J_{4,1'} = 7.4$  Hz, 1H, H-1', **M**), 5.51 (dd,  $J_{1',2'} = 2.4$ ,  $J_{4,1'} = 8.6$  Hz, 1H, H-1', **P**), 5.36 (dd,  $J_{1',2'} = 2.4$ ,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, 1H, H-2', **P**), 5.34 (dd,  $J_{1',2'} = 2.5$ ,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, 1H, H-2', **M**), 5.03 (m, 2H, H-3', **P** y **M**), 4.23 (dd,  $J_{3',4'} = 2.4$ ,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 2H, H-4', **P** y **M**), 4.17 (dd,  $J_{3',4''} = 4.2$ ,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 2H, H-4'', **P** y **M**), 3.80 (da,  $J_{4,1'} = 7.5$  Hz, 1H, H-4, **M**), 3.78 (da,  $J_{4,1'} = 9.5$  Hz, 1H, H-4, **P**), 2.76 (m,  $J_{\text{gem}} = 22.5$ ,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **M**), 2.62 (m,  $J_{\text{gem}} = 22.5$ ,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **M**), 2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **P**), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , **P**), 2.27 (s, 3H  $\text{CH}_3$ , **M**), 2.11 (s, 6H, OAc, **M**), 2.10 (s, 3H, OAc, **P**), 2.09 (s, 3H, OAc, **M**), 2.08 (s, 3H, OAc, **P**), 2.06 (s, 3H, OAc, **M**), 2.04 (s, 6H, OAc, **P** y **M**), 1.99 (s, 3H, OAc, **M**), 1.98 (s, 3H, OAc, **P**), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **P**), 1.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **M**);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ , **P** y **M**), 158.6 ( $\text{C=O}$ , **P** y **M**), 144.4, 142.5, 138.7, 136.5, 131.7, 131.6, 128.9, 128.8 (2C), 128.5, 126.6 (2C) (aromáticos, **P** y **M**), 84.4 (C-5, **M**), 83.8 (C-5, **P**), 69.3 (C-2', **P**), 69.2 (C-2', **M**), 68.5 (C-1', **P** y **M**), 68.4 (C-3', **P** y **M**), 61.2 (C-4', **P** y **M**), 57.5 (C-4, **P**), 57.4 (C-4, **M**), 24.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **P**), 23.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **M**), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ , **P** y **M**), 18.4 ( $\text{CH}_3$ , **M**), 18.1 ( $\text{CH}_3$ , **P**), 14.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **M**), 14.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , **P**). Anal. calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : C, 56.72; H, 6.23; N, 5.09. Encontrado: C, 57.00; H, 6.20; N, 5.34.

**(4R,5R)-1-(2-Cloro-6-metilfenil)-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (87).** **Procedimiento A:** Este compuesto se obtuvo a partir de 2-cloro-6-metilfenil isotiocianato, siguiendo el procedimiento general ya descrito para **29-33**, como mezcla de rotámeros, por cristalización espontánea al enfriar la mezcla de reacción (72%), en proporciones ~3:1(**P**:**M**), p.f. 173-175 °C (desc.) (etanol 96%),  $[\alpha]_{\text{D}} -23.5^\circ$  ( $c$  1.0, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\text{max}}$  3500-3000 (OH, NH), 1450 (NH), 1470 y 780  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.43 (s, 1H, NH, **P**), 8.17 (s, 1H, NH, **M**), 7.37-7.25 (m, 3H, Ar, **P** y **M**), 6.80 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 7.4$  Hz, 1H, C5-OH, **P**), 6.62 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 7.9$  Hz, 1H, C5-OH, **M**), 5.26 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 7.2$  Hz, 2H, H-5, **P** y **M**), 4.85 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 6.9$  Hz, 1H, C1'-OH, **M**), 4.74 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 6.5$  Hz, 1H, C1'-OH, **P**), 4.59 (d,  $J_{2',\text{OH}} = 5.6$  Hz, 1H, C2'-OH, **P**), 4.47 (d,  $J_{3',\text{OH}} = 8.3$  Hz, 1H, C3'-OH, **P**), 4.40 (t,  $J_{4',\text{OH}} = J_{4'',\text{OH}} = 5.7$  Hz, 1H, C4'-OH, **P**), 3.80-3.31 (m, 12H, H-4, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4'', **P** y **M**), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , **P**), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , **M**);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  180.6 ( $\text{C=S}$ , **M**), 180.2 ( $\text{C=S}$ , **P**), 142.7, 139.8, 136.1, 134.8, 134.6, 133.2, 129.4 (3C), 129.3, 127.6, 127.3 (aro-

máticos, **P** y **M**), 87.7 (C-5, **M**), 87.0 (C-5, **P**), 71.4 (C-1', **M**), 71.2 (C-1', **P**), 70.2 (C-2', **P** y **M**), 70.0 (C-3', **P**), 69.7 (C-3', **M**), 66.1 (C-4, **M**), 65.7 (C-4, **P**), 63.6 (C-4', **P**), 63.4 (C-4', **M**), 19.3 (CH<sub>3</sub>, **P**), 18.1 (CH<sub>3</sub>, **M**). Anal. calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 46.35; H, 5.28; N, 7.78; S, 8.84. Encontrado: C, 46.08; H, 5.34; N, 7.55; S, 8.63.

**Procedimiento B:** A una disolución de de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[3-(2-cloro-6-metilfenil)tioureido]-β-D-glucopiranos, **78**, (5.4 g, 10.2 mmol), en metanol (160 mL), con agitación vigorosa, se añade una disolución saturada de amoníaco en metanol (160 mL). Se controla por c.c.f. (cloroformo-metanol, 3:1). Transcurridas 6 h a temperatura ambiente, se evapora a sequedad. El producto crudo se cristaliza de etanol 96%. Se filtra y se lava con etanol 96% y éter fríos, (3.5 g, 94%).

**(4R, 5R)-4-(1,2,3,4-Tetra-*O*-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-cloro-6-metilfenil)imidazolidina-2-tiona (88P)**. A partir de **87**, siguiendo el procedimiento descrito para **34-40**, se obtuvo **88** (94%) como mezcla de rotámeros en proporción ~6:1 (**P**:**M**). La cristalización fraccionada en etanol 96% permitió la separación del rotámero mayoritario **88P**, p.f.: 181-183 °C, [α]<sub>D</sub> +28.0° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), ν<sub>max</sub> 3320 (NH), 1760, 1730 (C=O, éster), 1240, 1220, 1200 (C-O-C, éster), 1500, 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (s, 1H, NH), 7.35-7.19 (m, 3H, Ar), 6.58 (d, J<sub>4,5</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-5), 5.65 (dd, J<sub>4,1'</sub> = 8.8, J<sub>1',2'</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-1'), 5.32 (dd, J<sub>1',2'</sub> = 1.5, J<sub>2',3'</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-2'), 5.00 (m, 1H, H-3'), 4.21 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.93 (dd, J<sub>4,5</sub> = 1.4, J<sub>4,1'</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-4), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 6H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.7 (C=S), 170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 169.3 (CH<sub>3</sub>-CO), 141.3, 133.5, 132.8, 130.1, 129.5, 127.7, (aromáticos), 85.6 (C-5), 68.7 (C-2'), 68.3 (C-1'), 67.6 (C-3'), 61.2 (C-4'), 61.1 (C-4), 20.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (3C, CH<sub>3</sub>-CO), 18.7 (CH<sub>3</sub>). Anal. calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S: C, 50.31; H, 5.10; N, 4.89; S, 5.59. Encontrado: C, 50.58; H, 5.05; N, 4.96; S, 5.14.

**Transformación de (4R, 5R)-4-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2-cloro-6-metilfenil)imidazolidina-2-tiona (88) en 4-(1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-cloro-6-metilfenil)imidazolina-2-tiona (89)**. Una disolución de **88** (0.08 g) en DMSO-*d*<sub>6</sub> (0.5 mL) se calentó a 80 °C y la transformación se siguió por <sup>1</sup>H-RMN. El compuesto **89** se caracterizó por espectroscopía de RMN. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 295 K) δ 9.92 (s, 1H, NH), 7.46-7.32 (m, 6H, Ar, **P**

y **M**), 7.09 (s, 1H, H-5, **P**), 7.07 (s, 1H, H-5, **M**), 5.90 (d,  $J_{1',2'} = 2.7$  Hz, 1H, H-1', **M**), 5.89 (d,  $J_{1',2'} = 3.5$  Hz, 1H, H-1', **P**), 5.47 (dd,  $J_{1',2'} = 3.4$ ,  $J_{2',3'} = 8.1$ , 1H, H-2', **P**), 5.46 (dd,  $J_{1',2'} = 3.3$ ,  $J_{2',3'} = 8.0$ , 1H, H-2', **M**), 5.16 (m, 2H, H-3', **P** y **M**), 4.21 (dd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 2H, H-4', **P** y **M**), 4.15 (dd,  $J_{3',4'} = 5.0$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4'', **M**), 4.14 (dd,  $J_{3',4'} = 5.1$ ,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4'', **P**), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 6H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.97 (s, 3H, OAc), 1.95 (s, 6H, OAc).

**4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-1-(2-cloro-6-metilfenil)imidazolina-2-tiona (89P)**. A una disolución de **88** (0.6 g, 1.05 mmol) en benceno (23 mL) se le añaden 0.2 g de KHCO<sub>3</sub> y se calienta a reflujo con agitación durante 20 h. La reacción se controla por c.c.f. (benceno-acetona, 3:1). Se filtra la sal y la fase bencénica se lava dos veces con agua. Se seca con sulfato magnésico anhidro y después se evapora a sequedad. El producto crudo se cristaliza de etanol 96%, obteniéndose una mezcla de ambos rotámeros (0.32 g, 60%). Una recrystalización de etanol 96% permite aislar el rotámero mayoritario **P** puro (0.08 g, 42%), p.f.: 176-178 °C,  $[\alpha]_D -89.4^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3200 (NH), 1750 (C=O, éster), 1270, 1210 (C-O-C, éster), 780 cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.84 (s, 1H, NH), 7.38-7.25 (m, 3H, Ar), 6.64 (s, 1H, H-5), 6.07 (d,  $J_{1',2'} = 3.1$  Hz, 1H, H-1'), 5.48 (dd,  $J_{1',2'} = 3.1$ ,  $J_{2',3'} = 8.6$  Hz, 1H, H-2'), 5.20 (m, 1H, H-3'), 4.23 (dd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 1H, H-4'), 4.13 (dd,  $J_{3',4'} = 4.3$ ,  $J_{4',4''} = 12.5$  Hz, 1H, H-4''), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.9 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 163.3 (C=S), 139.2, 133.6, 132.7, 130.5, 129.4, 127.7 (aromáticos), 124.5 (C-4), 116.1 (C-5), 70.6 (C-2'), 68.2 (C-3'), 64.4 (C-1'), 61.5 (C-4'), 20.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 18.3 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: C; 51.51, H; 4.91, N; 5.46, S; 6.25. Encontrado: C; 50.14, H; 5.00, N; 5.60, S; 6.18.

**1-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolina-2-tiona (90P)**. Se disuelve **89P**, (0.11 g, 0.21 mmol) en metanol (3 mL) y se añade una disolución saturada de amoniaco en metanol (5.5 mL). Se mantiene a temperatura ambiente durante una noche y se controla por c.c.f. (cloroformo-metanol, 3:1). Después se evapora a sequedad y se cristaliza de etanol 96%, obteniéndose el compuesto **90P** puro, (0.05 g, 62%), p.f.: 207-209 °C,  $[\alpha]_D -73.4^\circ$  (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3530, 3500 (NH, OH), 1610 (C=C), 1120-1000 (C-O), 780 cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.13 (sa, 1H,



NH), 7.47-7.34 (m, 3H, Ar), 6.82 (s, 1H, H-5), 5.09 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 6.9$  Hz, 1H, C1'-OH), 4.71(d,  $J_{1',\text{OH}} = 5.9$  Hz, 1H, H-1'), 4.66 (s, 1H, C2'-OH), 4.60 (s, 1H, C3'-OH), 4.39 (t,  $J_{4',\text{OH}} = J_{4'',\text{OH}} = 5.3$  Hz, 1H, C4'-OH), 3.62-3.35 (m, 4H, H-2', H-3', H-4', H-4''), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161.7 (C=S), 139.2, 134.8, 132.2, 132.1, 130.3, 129.5 (aromáticos), 127.6 (C-4), 115.2 (C-5), 73.5 (C-2'), 71.4 (C-3'), 64.4 (C-1'), 63.4 (C-4'), 18.3 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C; 48.77, H; 4.97, N; 8.12, S; 9.30. Encontrado: C; 48.31, H; 5.00, N; 7.72, S; 9.18.

**(4R, 5R)-1-(2,6-Diclorofenil)-5-hidroxi-4-(D-arabino-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tiona (91).** A partir de 2,6-diclorofenil isotiocianato, siguiendo el procedimiento general descrito para **29-33**, se obtuvo **91** (71%), por cristalización espontánea al enfriar la mezcla de reacción: p.f. 201-202 °C (etanol 96%),  $[\alpha]_{\text{D}} -20.5^{\circ}$  (*c* 1.0, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\text{max}}$  3460-3000 (OH, NH), 1470 (NH), 1550 y 780 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H, NH), 7.56-7.39 (m, 3H, Ar), 6.75 (d,  $J_{5,\text{OH}} = 7.3$  Hz, 1H, C5-OH), 5.30 (dd,  $J_{4,5} = 3.5$ ,  $J_{5,\text{OH}} = 7.3$  Hz, 1H, H-5), 4.76 (d,  $J_{1',\text{OH}} = 6.7$  Hz, 1H, C1'-OH), 4.59 (d,  $J_{2',\text{OH}} = 5.1$  Hz, 1H, C2'-OH), 4.50 (d,  $J_{3',\text{OH}} = 8.0$  Hz, 1H, C3'-OH), 4.40 (t,  $J_{4',\text{OH}} = J_{4'',\text{OH}} = 4.9$  Hz, 1H, C4'-OH), 3.83-3.39 (m, 6H, H-4, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4''); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 180.3 (C=S), 137.9, 135.0, 133.8, 130.6, 129.1, 128.7 (aromáticos), 87.0 (C-5), 71.2 (C-1'), 70.4 (C-2'), 69.9 (C-3'), 65.9 (C-4), 63.6 (C-4'). Anal. calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 40.74; H, 4.21; N, 7.31; S, 8.37. Encontrado: C, 40.49; H, 4.02; N, 7.35; S, 8.61.

**(4R, 5R)-4-(1,2,3,4-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)-5-acetoxi-1-(2,6-diclorofenil)imidazolidina-2-tiona (92).** A partir de **91**, siguiendo el procedimiento descrito para **34-40**, se obtuvo **92** (97%), p.f.: 191-193 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +63.5^{\circ}$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\text{max}}$  3300 (NH), 1750, 1720 (C=O, éster), 1260, 1200 (C-O-C, éster), 780 cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H, NH), 7.46-7.27 (m, 3H, Ar), 6.50 (s, 1H, H-5), 5.60 (dd,  $J_{4,1'} = 9.5$ ,  $J_{1',2'} = 1.6$  Hz, 1H, H-1'), 5.34 (dd,  $J_{1',2'} = 1.6$ ,  $J_{2',3'} = 9.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.00 (m, 1H, H-3'), 4.20 (m, 2H, H-4', H-4''), 3.93 (d,  $J_{4,1'} = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.4 (C=S), 170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 169.5 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 137.1, 135.4, 132.8, 130.7, 129.0, 128.7 (aromáticos), 84.4 (C-5), 68.5 (C-1'), 68.1 (C-2'), 67.1 (C-3'), 61.1 (C-4'), 61.0 (C-4), 20.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 20.4 (CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para

$C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_{10}S$ : C, 46.55; H, 4.42; N, 4.72; S, 5.40. Encontrado: C, 46.40; H, 4.60; N, 4.79; S, 5.53.

**1-(2,6-Diclorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (93).** Una disolución de **91** (1.0 g, 2.61 mmol) en ácido acético glacial al 30% (33 mL), se calienta a ebullición durante 30 min. Después se concentra a sequedad y el residuo blanco se cristaliza de etanol 96% (0.67 g, 70%). Se obtiene una muestra analítica por recristalización de etanol 96%, p.f. 245-246 °C (desc.),  $[\alpha]_D +151.2^\circ$  (*c* 0.5, *N,N*-dimetilformamida),  $\nu_{\max}$  3400-3000 (OH, NH), 1560, 1295 (tioamida), 1440 (NH), 1500, 770  $cm^{-1}$  (aromáticos);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H, NH), 7.61-7.42 (m, 3H, Ar), 5.91 (d,  $J_{1,2} = 6.6$  Hz, 1H, H-1), 5.38 (d,  $J_{3,OH} = 5.0$  Hz, 1H, C3-OH), 4.77 (d,  $J_{5,OH} = 5.9$  Hz, 1H, C5-OH), 4.45 (t,  $J_{6,OH} = J_{6'-OH} = 5.5$  Hz, 1H, C6-OH), 4.29 (d,  $J_{1,2} = 6.7$  Hz, 1H, H-2), 4.14 (d,  $J_{3,4} = 2.4$  Hz, 1H, H-3), 3.86-3.30 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-6');  $^{13}C$ -RMN (50.33 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181.4 (C=S), 137.3, 134.8, 133.6, 131.0, 129.2, 128.9 (aromáticos), 93.8 (C-1), 80.6 (C-4), 74.1 (C-3), 68.7 (C-5), 66.5 (C-2), 64.4 (C-6). Anal. calculado para  $C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_4S$ : C, 42.75; H, 3.86; N, 7.67; S, 8.78. Encontrado: C, 42.68; H, 3.75; N, 7.74; S, 8.72.

**3,5,6-Tri-*O*-acetil-1-(2,6-diclorofenil)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-tiona (94).** A partir de **93**, siguiendo el procedimiento descrito para **53-57**, se obtuvo **94** (100%), p.f. 102-105 °C,  $[\alpha]_D +152.6^\circ$  (*c* 0.5,  $CHCl_3$ ),  $\nu_{\max}$  3300 (NH), 1740 (C=O, éster), 1230 (C-O-C, éster), 1040 (C-O), 1470, 1440, 780  $cm^{-1}$  (aromáticos);  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.47-7.27 (m, 4H, Ar, NH), 6.17 (d,  $J_{1,2} = 6.8$  Hz, 1H, H-1), 5.35 (d,  $J_{3,4} = 3.0$  Hz, 1H, H-3), 5.30 (m, 1H, H-5), 4.68 (dd,  $J_{3,4} = 3.0$ ,  $J_{4,5} = 9.3$  Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd,  $J_{5,6} = 2.4$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.47 (dd,  $J_{2,NH} = 1.5$ ,  $J_{1,2} = 6.9$  Hz, 1H, H-2), 4.02 (dd,  $J_{5,6'} = 5.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc);  $^{13}C$ -RMN (50.33 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  182.6 (C=S), 170.6 ( $CH_3$ -CO), 169.8 ( $CH_3$ -CO), 169.6 ( $CH_3$ -CO), 137.3, 134.8, 132.6, 130.6, 129.0, 128.7 (aromáticos), 94.4 (C-1), 76.6 (C-3), 76.3 (C-4), 67.4 (C-5), 64.6 (C-2), 62.9 (C-6), 20.8 ( $CH_3$ -CO), 20.7 ( $CH_3$ -CO), 20.6 ( $CH_3$ -CO). Anal. calculado para  $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_7S$ : C, 46.45; H, 4.10; N, 5.70; S, 6.52. Encontrado: C, 46.25; H, 3.96; N, 5.63; S, 6.38.

**1-Acetil-3-(2,6-diclorofenil)-(3,5,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucosfurano)[1,2-*d*]imidazolidina-2-tiona (95).** Una disolución de **94** (0.13 g, 0.27 mmol) en piridina (0.8 mL) y anhídrido acético (0.8 mL) se calienta a 40° C durante dos horas. Seguidamente la mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo, precipitando un producto blanco, que se filtra y lava con agua fría (0.12 g, 86%). Recristalizado de etanol 96% mostró p.f. 202-204 °C,  $[\alpha]_D +124.4^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>),  $\nu_{\max}$  3600-3100 (H<sub>2</sub>O de cristalización)<sup>128</sup>, 1735, 1715 (C=O, éster), 1675 (C=O, amida), 1240, 1220 (C-O-C, éster), 775 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49-7.27 (m, 3H, Ar), 6.06 (d,  $J_{1,2} = 7.0$  Hz, 1H, H-1), 5.79 (d,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz, 1H, H-3), 5.21 (m, 1H, H-5), 4.96 (d,  $J_{1,2} = 7.0$  Hz, 1H, H-2), 4.55 (m, 2H, H-4, H-6), 3.99 (dd,  $J_{5,6} = 5.5$ ,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6'), 2.92 (s, 3H, N-Ac), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.65 (sa, H<sub>2</sub>O de cristalización); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.6 (C=S), 171.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 170.6 (CH<sub>3</sub>-CO), 169.8 (CH<sub>3</sub>-CO), 168.5 (CH<sub>3</sub>-CO), 136.9, 134.2, 132.6, 130.9, 129.2, 129.0 (aromáticos), 90.0 (C-1), 76.9 (C-4), 73.9 (C-3), 67.0 (2C, C-2, C-5), 63.0 (C-6), 27.1 (N-Ac), 20.8 (2C, CH<sub>3</sub>-CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>-CO). Anal. calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S · 2 H<sub>2</sub>O: C, 44.30; H, 4.60; N, 4.92; S, 5.63. Encontrado: C, 44.29; H, 4.41; N, 4.67; S, 5.92.



## **IV. CONCLUSIONES**



**Primera.** La reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosas con arilisocianatos *o*-monosustituidos produce las correspondientes 2-(3-arilureido)-2-desoxi-D-glucopiranosas con alto rendimiento. En cambio, la correspondiente condensación con arilisocianatos *o,o'*-disustituidos falla, probablemente debido a impedimentos estéricos.

**Segunda.** La acetilación convencional de estas 2-(3-arilureido)-2-desoxi-D-glucopiranosas conduce a mezclas de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de los correspondientes per-*O*-acetil-derivados, en las que predomina extensamente el anómero  $\alpha$ . Éste puede aislarse con rendimientos aceptables por cristalización fraccionada.

**Tercera.** La reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosas con arilisotiocianatos *o*-monosustituidos y *o,o'*-disustituidos produce con buenos rendimientos las correspondientes 1-aril-5-hidroxi-4-(*D-arabino*-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tionas. La configuración del carbono hidroxílico del heterociclo resultó ser *R*, excepto en el derivado procedente del *o*-metoxifenil isotiocianato que fue *S*, siendo el primer compuesto de este tipo con esta estereoquímica que se aísla. No obstante, en disolución se epimeriza rápidamente al isómero de configuración *R*.

**Cuarta.** Por calentamiento, los per-*O*-acetil-derivados de las 1-aril-5-hidroxi-4-(*D-arabino*-tetritol-1-il)imidazolidina-2-tionas sufren con facilidad la pérdida de ácido acético para generar 1-aril-4-poliacetoxialquilimidazolina-2-tionas, lo que constituye una nueva ruta de síntesis para este tipo de compuestos.

**Quinta.** Cuando la estereoquímica relativa de los sustituyentes en el anillo de imidazolidina es *cis*, la reacción de eliminación de ácido acético debe de transcurrir por pasos (eliminación E1), como sugieren los datos experimentales y el estudio teórico a nivel semiempírico de los estados de transición (PM3).

En cambio, cuando la estereoquímica es *trans*, el mecanismo debe ser concertado (eliminación pericíclica) para los derivados de la imidazolidina-2-tiona, aunque en sus oxoanálogos parece estar favorecido de nuevo un mecanismo E1.

**Sexta.** Bajo catálisis ácida los ureidoderivados y las 5-hidroxiimidazolidinas citadas en las conclusiones primera y tercera ciclan a las correspondientes 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas y 2-tionas.

**Séptima.** Las 1-aril-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucofurano)[2,1-*d*]imidazolidina-2-onas *o,o'*-disustituidas se han podido preparar por una ruta sintética indirecta. Ésta consiste en: a) condensación de los arilisocianatos *o,o'*-disustituidos con derivados per-*O*-acetilados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa en medios apróticos, para evitar la destrucción del isocianato, b) desacetilación de los per-*O*-acetilureido derivados formados con amoníaco en metanol y c) tratamiento con ácido diluido caliente.

Algunos tioanálogos se han preparado siguiendo una ruta similar que utiliza arilisocianatos *o,o'*-disustituidos.

**Octava.** En las síntesis citadas en la conclusión anterior se han podido aislar diversas sustancias intermedias que apoyan el mecanismo propuesto para estas reacciones.

**Novena.** La acetilación con anhídrido acético y piridina a - 20° C de las imidazolidina-2-onas y 2-tionas a que hacen referencia las conclusiones tercera, sexta y séptima conduce a los per-*O*-acetilderivados correspondientes; en cambio, cuando la acetilación se realiza a ~80° C o con anhídrido acético y cloruro de zinc (II) anhidro se produce además *N*-acetilación.

**Décima.** Las barreras de rotación determinadas por RMN dinámica y cálculos de mecánica molecular (MM2) para los atropisómeros de los derivados *o*-monosustituidos o los portadores de grupos naftilo son inferiores a 18 kcal/mol, por lo que no pueden separarse a temperatura ambiente.

**Undécima.** Todos los compuestos *o,o'*-disustituidos con dos sustituyentes distintos, a los que hacen referencia las conclusiones tercera a novena, se presentaron como mezclas de atropisómeros, en proporciones variables, no interconvertibles a temperatura ambiente; habiénd-



dose logrado aislar puros varios de ellos. Estos resultados están de acuerdo con los cálculos MM2 que predicen barreras de rotación superiores a las 30 kcal/mol.

*Duodécima.* La configuración absoluta debida al eje quiral de los atropisómeros procedentes de derivados *o,o'*-disustituidos se ha podido asignar, bien por estudios de difracción de rayos X bien por correlación de sus datos espectroscópicos.



## **V. BIBLIOGRAFÍA**



- 1 Para uno de los textos más completo y moderno sobre estereoquímica: E. L. Eliel, S. H. Wilen y L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley, New York, 1994.
- 2 Para un tratado excelente sobre este tópico: M. Oki, *The Chemistry of Rotational Isomers*, en *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, K. Hafner, J. -M. Lehn, C. W. Rees, P. v. Ragué Schleyer, B. M. Trost y R. Zahradník, Eds. Springer-Verlag, Berlin, 1993, vol. 30.
- 3 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **49** (1993) 2655.
- 4 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **49** (1993) 2676.
- 5 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **50** (1994) 3273.
- 6 a) C. Valencia, *Preparación y aplicaciones sintéticas de 2-amino-2-desoxialdosas parcialmente acetiladas*, Tesis de Licenciatura, Universidad de Extremadura, 1990; b) *Reacción de 2-amino-2-desoxialdosas con isocianatos e isotiocianatos. Síntesis de glicopirano[2,1-d]heterociclos*, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, 1994.
- 7 V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21** (1982) 567.
- 8 referencia 1, capítulo 14, págs. 1121-1122.
- 9 G. H. Christie, J. H. Kenner, *J. Chem. Soc.*, **121** (1922) 614.
- 10 R. Kuhn, en "*Stereochemie*", K. Freudenberg Ed., Franz Deutike, Leipzig, 1933, pág. 803.
- 11 M. Oki, *Top. Stereochem.*, **14** (1983) 1.
- 12 D. Hofner, S. A. Lesko, G. Binsch, *Org. Magn. Reson.*, **11** (1978) 179.
- 13 F. R. Jensen, C. H. Bushweller, *J. Am. Chem. Soc.*, **88** (1966) 4279.
- 14 Para una discusión detallada véase ref. 2, capítulo 2, págs. 20-22.
- 15 D. G. Lister, J. N. MacDonald, N. L. Owen, *Internal Rotation and Inversion*,

- Academic Press, London, 1978.
- 16 J. Sandström, *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, London, 1982.
- 17 R. Adams, H. C. Juan, *Chem. Ber.*, **33** (1933) 261.
- 18 B. L. Hawkins, W. Remser, S. Borsic, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **93** (1971) 4472.
- 19 W. A. Gibbons, W. M. S. Gil, *Mol. Phys.*, **9** (1965) 163.
- 20 J. E. Anderson, R. W. Franck, W. L. Mandella, *J. Am. Chem. Soc.*, **94** (1972) 1880.
- 21 W. E. Stewart, T. H. Siddall, III, *Chem. Rev.*, **70** (1970) 517.
- 22 Para una discusión excelente sobre la reactividad de los isómeros rotacionales véase: ref. 2, págs. 15-18 y 98-165 y las referencias allí citadas.
- 23 J. I. Seeman, *Chem. Rev.*, **83** (1983) 83.
- 24 R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994.
- 25 T. Kawabata, K. Yahiro, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **113** (1991) 9694.
- 26 a) D. P. Curran, H. Qi, S. J. Geib, N. C. DeMello, *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994) 3131. b) Ver también: D. P. Curran, S. Geib, N. DeMello, *Tetrahedron*, **55** (1999) 5681.
- 27 A. D. Hughes, D. A. Price, O. Shishkin, N. S. Simpkins, *Tetrahedron*, **37** (1996) 7607.
- 28 M. Fujita, O. Kitagawa, H. Izawa, A. Dobashi, H. Fukaya, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, **40** (1999) 1949.
- 29 J. Clayden, N. Westlund, J. X. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, **37** (1996) 5577.
- 30 a) J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36** (1997) 941. b) O. Kitagawa, H. Izawa, K. Sato, A. Dobashi, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 2634.
- 31 K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38** (1999) 1226. Véase también: M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawasa, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38** (1999) 1229.
- 32 a) J. K. Gimzewski, C. Joachim, R. R. Schittler, V. Langlais, H. Tang, I. Johannsen, *Science*, **281** (1998) 531. b) V. Balzani, M. López-Gómez, J. Fraser-

- Stoddart. *Acc. Chem. Res.*, **31** (1998) 405.
- 33 a) T. R. Kelly, J. P. Sestelo, I. Tellitu, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 3655. b) A. M. Stevens, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.*, **38** (1997) 7805. c) J. Clayden, J. H. Pink, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37** (1998) 1937. d) T. C. Bedard, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **117** (1995) 10662.
- 34 Para una revisión con estructuras equivocadas ver: H. S. El Khadem, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **25** (1970) 351.
- 35 Para una revisión con estructuras corregidas ver: F. García González, J. Fernández Bolaños y F. J. López Aparicio, *ACS Symp. Ser.*, **39** (1976) 207.
- 36 H. Steudel, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **33** (1901) 223; *Ibid*, **34** (1902) 353.
- 37 C. Neuberg y H. Wolf, *Ber.*, **34** (1901) 3840.
- 38 C. Neuberg y E. Hirschberg, *Biochem. Z.*, **27** (1910) 339.
- 39 H. Pauly y E. Ludwig, *Hopped-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **121** (1922) 170.
- 40 K. Ishifuku, *Yakugaku Zasshi*, **48** (1928) 584.
- 41 F. Fernández González, J. Fernández-Bolaños y J. Ruiz Cruz, *An. Real. Soc. Esp. Fís. Quím., Ser.B*, **47** (1951) 299.
- 42 K. Heyns y K. H. Meinecke, *Chem. Ber.*, **816** (1953) 1453.
- 43 F. Micheel y W. Lengsfeld, *Chem. Ber.*, **89** (1956) 1246.
- 44 F. García González, J. Fernández-Bolaños y A. Paneque Guerrero, *Las Ciencias*, **29** (1959) 189.
- 45 Ch. J. Morel, *Helv. Chim. Acta*, **44** (1961) 403.
- 46 G. Huber, O. Schier y J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, **43** (1960) 713; *Ibid*, **43** (1960) 1787.
- 47 J. Druey y G. Huber, *Helv. Chim. Acta*, **40** (1957) 342.
- 48 J. Fernández-Bolaños y J. Viguera Rubio, *An. Quím., Ser.B*, **72** (1976) 991.
- 49 F. Kruger y H. Rudy, *Justus Liebigs, Ann. Chem.*, **669** (1963) 146.
- 50 F. García González, M. Menéndez, F. Ariza y C. Alvarez, *An. Real Soc. Esp. Fís.*

- Quím., Ser. B*, **64** (1968) 407.
- 51 J. Fernández-Bolaños, F. García González, J. Gasch Gómez y M. Menéndez, *Tetrahedron*, **19** (1963) 1883.
- 52 F. Micheel y E. Drescher, *Chem. Ber.*, **91** (1958) 668.
- 53 J. R. Geigy, a) Fr. M1544 (1962); *Chem Abstr.*, **58** (1963) 12661c. b) Belg. 615.024 (1962); *Chem. Abstr.*, **59** (1963) 2931f. c) Ger. Pat. 6.507.269 (1965); *Chem. Abstr.*, **65** (1966) 792f. d) Ger. Pat. 6.507.423 (1965); *Chem. Abstr.*, **65** (1966) 793a. e) Ger. Pat. 6.507.271 (1965); *Chem. Abstr.*, **65** (1966) 793e.
- 54 N. D. Heindel, D. H. Burns, T. Honda, V. R. Risch y L. W. Brady, *Org. Prep. Proced. Int.*, **7** (1975) 291.
- 55 R. R. Herr, H. K. Jahnke y A. D. Argoudelis, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (1967) 4808.
- 56 P. F. Wiley, D. L. McMichael, J. M. Koert y V. H. Wiley, *J. Antibiot.*, **29** (1976) 1218.
- 57 S. Omoto, T. Shomura, H. Suzuki y S. Inouye, *J. Antibiot.*, **32** (1979) 436.
- 58 H. Fritz, Ch. J. Morel y O. Wacker, *Helv. Chim. Acta*, **51** (1968) 569.
- 59 P. F. Wiley, R. R. Herr, H. K. Jahnke, C. G. Chidester, S. A. Mizsak, L. B. Spaulding y A. D. Argoudelis, *J. Org. Chem.*, **44** (1979) 9.
- 60 F. García González, J. Fernández-Bolaños y M. A. Pradera, *An. Quím.*, **70** (1974) 57.
- 61 R. Jiménez Garay, A. López Castro y R. Márquez, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **30** (1974) 1801; *Ibid*, **32** (1976) 2115.
- 62 R. Jiménez Garay, A. López Castro y V. Hernández Montis, *Crys. Struct. Commun.*, **5** (1976) 369.
- 63 R. Vega, V. Hernández y A. López Castro, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **32** (1976) 1363.
- 64 A. Conde, F. Bernier y R. Márquez, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **36** (1980) 3048.
- 65 M. Avalos González, P. Cintas Moreno, I. M. Gómez Monterrey, J. L. Jiménez



- Requejo, J. C. Palacios Albarrán, F. Rebolledo Vicente y J. Fuentes Mota, *Carbohydr. Res.*, **187** (1989) 1.
- 66 M. Avalos González, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarrán, M. D. Ramos Montero y J. A. Galbis Pérez, *Carbohydr. Res.*, **161** (1987) 49.
- 67 J. A. Galbis Pérez, F. Zamora Mata y P. Turmo Fernández, *Carbohydr. Res.*, **163** (1987) 132.
- 68 J. A. Galbis Pérez, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarrán, M. Avalos González y J. Fernández-Bolaños, *An. Quím., Ser. C*, **82** (1986) 11.
- 69 J. A. Galbis Pérez, J. C. Palacios Albarrán, J. L. Jiménez Requejo, M. Avalos González y J. M. Fernández-Bolaños, *Carbohydr. Res.*, **129** (1984) 131; *Ibid*, **131** (1984) 71.
- 70 F. García González, J. A. Galbis Pérez, J. I. Fernández García-Hierro y J. Fernández-Bolaños, *An. Quím.*, **75** (1979) 1002.
- 71 R. Babiano y J. A. Galbis, *An. Quím., Ser. C*, **82** (1986) 92.
- 72 J. Fuentes Mota, J. I. Fernández García-Hierro, P. Areces Bravo, F. Rebolledo Vicente y J. A. Galbis Pérez, *Nucleosides & Nucleotides*, **7** (1988) 457.
- 73 W. H. Bromund y R. M. Herbst, *J. Org. Chem.*, **10** (1945) 267.
- 74 E. A. Popenoe, D. G. Doherty y K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, **75** (1953) 3469.
- 75 J. C. Jochims y A. Seeliger, *Tetrahedron*, **21** (1965) 2611.
- 76 F. Kruger y H. Rudy, *Ann. Chem.*, **695** (1965) 214.
- 77 O. Wacker y H. Fritz, *Helv. Chim. Acta*, **50** (1967) 2481.
- 78 E. Hardegger, A. Meier y A. Stoos, *Helv. Chim. Acta*, **52** (1969) 2555.
- 79 F. García, M. Menéndez, F. Ariza y C. Alvarez, *An. Real. Soc. Esp. Fís. Quím.*, **64B** (1968) 407.
- 80 J. E. Scott, *Biochem. J.*, **82** (1962) 43P.
- 81 J. E. Scott, *Biochem. J.*, **92** (1964) 57P.
- 82 J. E. Scott, *Carbohydr. Res.*, **14** (1970) 389.
- 83 J. E. Scott y G. Henderson, *Biochem. J.*, **109** (1968) 209.
- 84 E. J. Hessler y H. K. Jahnke, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 245.

- 85 R. E. McQuinn, Y. Cheng y G. A. Digenis, *Synth. Commun.*, **9** (1979) 25.
- 86 T. Suami y T. Machinami, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **43** (1970) 3013.
- 87 T. Suami, *Brit.*, 1.353.513 (1974); *Chem. Abstr.*, **81** (1974) 63923w.
- 88 G. Kimura, J. Sekine y Y. Nagamatsu, Japan Kokai 74 36626 (1974); *Chem. Abstr.*, **81** (1974) 120940a.
- 89 T. Suami, Japan Kokai 77 83.418 (1977); *Chem. Abstr.*, **87** (1977) 202045a.
- 90 T. Morikawa, M. Takeda, Y. Arai y K. Tsujihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **30** (1982) 2386.
- 91 T. Suami, a) Ger. Pat. 2.738.498 (1978); *Chem. Abstr.*, **89** (1978) 44118m; b) Japan Kokai 78 31664 (1978); *Chem. Abstr.*, **89** (1978) 44126n.
- 92 Z. J. Witczak, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **44** (1986) 91.
- 93 J. Fuentes Mota y M. González Pérez, *An. Quím.*, **72** (1976) 996.
- 94 J. Fuentes, M. C. Ortiz, F. Segura, M.A. Pradera y A. Cert, *An. Quím.*, **79C** (1983) 221.
- 95 J. Fuentes Mota, M. Avalos González, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarrán e I. M. Gómez Monterrey, *An. Quím.*, **81C** (1985) 239.
- 96 M. Avalos González, J. Fuentes Mota, I. M. Gómez Monterrey, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarrán y M. C. Ortiz Mellet, *Carbohydr. Res.*, **154** (1986) 49.
- 97 J. Fuentes, M. C. Ortiz, J. M. García, M. A. Pradera e I. M. Gómez, *Carbohydr. Res.*, **162** (1987) 307.
- 98 M. Avalos González, P. Cintas Moreno, I. M. Gómez Monterrey, J. L. Jiménez Requejo, J. C. Palacios Albarrán y J. Fuentes Mota, *An. Quím.*, **84C** (1988) 5.
- 99 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1990) 495.
- 100 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *Carbohydr. Res.*, **198** (1990) 247.
- 101 Ch. F. Hammer, R. A. Loranger y P. S. Schein, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 1521.

- 102 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *Heterocycles*, **33** (1992) 973.
- 103 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Heterocycles*, **35** (1993) 1237.
- 104 B. Piekarska-Bartoszewicz y A. Temeriuse, *Carbohydr. Res.*, **203** (1990) 302; *Ibid.*, *J. Carbohydr. Chem.*, **12** (1993) 913.
- 105 T. Shomura, J. Yoshida, S. Amano, M. Kojima, S. Inouye y T. Niida, *J. Antibiot.*, **32** (1979) 427.
- 106 M. Ichimura, T. Koguchi, T. Yasuzawa y F. Tomita, *J. Antibiot.*, **40** (1987) 723.
- 107 T. Yasuzawa, M. Yoshida, M. Ichimura, K. Shirahata y H. Sano, *J. Antibiotics*, **40** (1987) 727.
- 108 J. Fernández-Bolaños, S. García, J. Fernández-Bolaños, M. J. Diánez y A. López Castro, *Carbohydr. Res.*, **210** (1991) 125.
- 109 J. Fernández-Bolaños, T. Skrydstrup, A. López Castro, M. J. Diánez y M. D. Estrada, *Carbohydr. Res.*, **237** (1992) 303.
- 110 M. J. Diánez, M. D. Estrada y A. López Castro, *Carbohydr. Res.*, **242** (1993) 265.
- 111 K. Bock y Ch. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **41** (1983) 54.
- 112 L. F. Johnson y W. C. Jankowsky, "*Carbon-13 NMR Spectra*", Robert E. Krieger Publishing Company, Huntington, New York, 1978; espectro nº 205.
- 113 S. J. Perkins, L. N. Johnson, D. C. Phillips y R. A. Dwek, *Carbohydr. Res.*, **59** (1977) 19.
- 114 R. Babiano, C. Durán, J. Plumet, E. Román, E. Sánchez, J. A. Serrano y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1989) 1923.
- 115 M. Avalos, R. Babiano, C. J. Durán, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1992) 2205.
- 116 F. A. Carey y R. J. Sundberg, "*Advanced Organic Chemistry*", Part. A, 3rd. ed. (1990), Plenum Press, New York, pp 163-165.
- 117 E. Fischer, *J. Chem. Soc.*, (1952) 4525.

- 118 C. M. Lee y W. D. Kumler, *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (1961) 4593 y 4596; *ibid*, **84** (1962) 565.
- 119 R. Greenhalgh y M. Weinberger, *Can. J. Chem.*, **43** (1965) 3340.
- 120 D. Cremer y J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, **97** (1975) 1354.
- 121 H. Kondo, D. Horiguchi, S. Ikeda, J. Sunamoto y K. Tsujii, *J. Org. Chem.*, **44** (1979) 4430.
- 122 B. Coxon, *Methods Carbohydr. Chem.*, **6** (1972) 513.
- 123 J. C. Jochims, *Chem. Ber.*, **108** (1975) 2320.
- 124 D. Horton y J. D. Wander, *J. Org. Chem.*, **39** (1974) 1859.
- 125 C. A. Kingsbury y C. R. Cowles, *J. Org. Chem.*, **40** (1975) 1302.
- 126 N. S. Zefirov, L. G. Gurvich, A. S. Shaskov, M. Z. Krimer y E. A. Vorob'eva, *Tetrahedron*, **32** (1976) 1211.
- 127 E. Juaristi, E. L. Eliel, P. A. Lehmann y X. A. Domínguez, "*Tópicos Modernos de Estereoquímica*", Limusa, México (1983). Cap. 5.
- 128 a) K. Nakanishi y P. H. Solomon, "*Infrared Absorption Spectroscopy*", 2ª edición, 1977, Holden-Day, San Francisco, p. 25; b) K. Nakamoto, "*Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*", 3ª edición, 1978, Wiley&Sons, New York, p. 227.
- 129 P. Areces, M. Avalos, R. Babiano, L. González, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y M. D. Pilo, *Carbohydr. Res.*, **222** (1991) 99.
- 130 M. A. Pradera, M. Yruela, J. Fuentes y J. Fernández-Bolaños, *An. Quím.*, **74** (1978) 945.
- 131 a) F. García, J. Fernández-Bolaños y J. Fuentes, *Carbohydr. Res.*, **22** (1972) 436; b) F. García, J. Fernández-Bolaños, J. Fuentes y M. A. Pradera, *Carbohydr. Res.*, **26** (1973) 427; c) J. Fernández-Bolaños, M. Trujillo, J. Fuentes, F. J. Viguera y A. Cert, *An. Quím.*, **81C** (1985) 147.
- 132 (a) IUPAC Commission on Physical Organic Chemistry, *Pure Appl. Chem.*, **61** (1989) 23. (b) *ibidem*, **61** (1989) 57. (c) R. D. Guthrie, W. P. Jencks, *Acc. Chem.*

- Res.*, **22** (1989) 343.
- 133 C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 2nd Ed.*; VCH: Weinheim, 1990; pág. 160-170.
- 134 L. K. Dalton, *Austr. J. Chem.*, **19** (1966) 445.
- 135 J. C. Jochims, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **5** (1966) 964.
- 136 J. Fernández-Bolaños, A. Blasco, J. Fuentes, *An. Quím.*, **86** (1990) 675.
- 137 Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.
- 138 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T. A.; Peterson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioloswski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andrés, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; González, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, Revision D.1; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 1995.
- 139 G. D. Hawkins, D. J. Giesen, G. C. Lynch, C. C. Chambers, I. Rossi, J. W. Storer, J. Li, T. Zhu, D. Rinaldi, D. A. Liotard, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *AMSOL*-versión 6.5.3, © University of Minnesota, 1998.
- 140 R. J. Abraham y P. Loftus, *"Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy"*, 1981, Heyden, London, p. 165.
- 141 H. E. Avery, *"Cinética Química Básica y Mecanismos de Reacción"*, Reverté, Barcelona (1982). Cap. 5.
- 142 N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99** (1977) 8127.
- 143 U. Burkert y N. L. Allinger, *"Molecular Mechanics"*, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, D. C., (1982).
- 144 H. Kalinowski y H. Kessler, *Top. Stereochem.*, **7** (1972) 295.
- 145 A. Gómez, M. Gómez y U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.*, **3** (1967) 486.
- 146 M. Bergmann y L. Zervas, *Ber.*, **64** (1931) 975.
- 147 J. March, *"Advanced Organic Chemistry"*, 4ª Edición, J. Wiley & Sons, N. Y.

- (1992), pág. 285.
- 148 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 1359.
- 149 W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 2923.