



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y CENTRO DE QUÍMICA- INSTITUTO DE  
CIENCIAS**

**POSGRADO EN CIENCIAS QUIMICAS**

**NUEVOS BICICLOS DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS. SÍNTESIS Y  
EVALUACIÓN BIOLÓGICA.**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS EN EL AREA DE QUÍMICA ORGÁNICA.**

**PRESENTA:**

**QUIM. MARTHA VELUETA VIVEROS**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. SARA MONTIEL SMITH**

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. PENÉLOPE MERINO MONTIEL**

**PUEBLA, PUEBLA**

**DICIEMBRE 2016**

**Agradecimientos**

**A CONACYT:**

Por la beca otorgada de maestría, numero de becario **328773**.

Por la beca de Movilidad al Extranjero (**290936**).

**A la VIEP:**

Por el apoyo económico recibo para realizar la estancia en el extranjero.

Por el apoyo económico recibido para la participación en:

XLIX Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas y VII Congreso Internacional de  
Ciencias Farmacéuticas

**Al Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla:**

Por la beca de titulación otorgada: número de expediente: 140M Velueta Viveros Martha

**Universidad de Sevilla, España:**

Facultad de Química

Departamento de *Química Fina de Carbohidratos* (FQM-134)

Por permitirme realizar una estancia de síntesis, caracterización de compuestos con fragmento  
selenazolina.

**A mis asesoras de tesis**

Dra. Sara Montiel Smith y Dra. Penélope Merino Montiel por la dirección en esta tesis, por su gran paciencia durante mi estancia en el laboratorio, y sobre todo por su apoyo en los momentos cruciales en la elaboración de esta tesis. Sé que a veces es difícil tratar conmigo, pero gracias por aguantarme en todas mis facetas, gracias por el apoyo moral que recibí cuando más lo necesitaba. Son excelentes personas.

**A los miembros de la comisión revisora**

Dra. Esmeralda García Díaz, Dra. Rosa Luisa Meza León, Dr. Víctor Gómez Calvario, Dr. Óscar López López, gracias por el tiempo invertido en la revisión de esta tesis, por dedicar su tiempo y esfuerzo en tan poco tiempo.

**Dr. Jose Maria Boñalos**

Coordinador del departamento de *Química Fina de Carbohidratos* (FQM-134) por permitirme pertenecer a su grupo de trabajo, por hacer tan amigable mi estancia en su laboratorio.

**Dr. Óscar López López**

Gracias por los consejos, por estar al pendiente de todo lo relacionado en cuanto la síntesis de mis productos, y sobre todo quiero agradecer la hospitalidad que tuvo conmigo durante la estancia. En verdad que valoro ese apoyo que recibí.

### **A mis padres Alfredo y Martha**

Por todo el apoyo que me han dado en cada una de las etapas que he vivido, por su paciencia en estos dos años, sé que no ha sido fácil estar conmigo, gracias por todo el amor que me han dado, gracias por sus consejos y sobre gracias por no dejarme nunca sola y estar siempre conmigo cuando más lo necesitaba, gracias por darme una segunda oportunidad, sin eso, no estaría aquí ahora. Los quiero mucho y siempre voy a estar agradecida por todo lo que me han enseñado, por permanecer conmigo a pesar todo. Por más que lo intente jamás voy a poder pagarles todo.

### **A mi hermano Alfredo**

Por su apoyo y su ayuda cuando más lo necesitaba, gracias por preocuparte por mí en la etapa más difícil que he vivido en mi vida.

### **A mi familia**

A mi abuela, a mis tíos, mis primos, por estar al pendiente de mí, por darme ánimos, y sobre por estar conmigo en cada una de mis etapas.

### **A mis compañeros de laboratorio**

Gracias por ser unos excelentes compañeros, por todos los momentos divertidos.

### **A mis amigos de siempre**

Carmen, Silvia, Ivan, Monica, Jesus, gracias por todos los momentos que vivimos.

**Matthew Cheesbrough y Paloma Begines**

Gracias por hacer de mi estancia en España una de las mejores experiencias de mi vida, no solo fueron compañeros si no mis amigos, gracias por brindarme su amistad, su tiempo en los viajes.

**Laura Romero**

Gracias por demostrarme que la verdadera amistad aún existe, jamás creí que llegaría a tener a una excelente compañera, sino que también gane una amiga. Gracias por tu amistad y por tu apoyo dentro y fuera del laboratorio.

**Roxana Martínez**

Gracias primero por ser una compañera de mesa excelente, por tenerme confianza, y sobre todo por ser una muy buena compañera y amiga, gracias sinceramente por todo el apoyo que me diste en la etapa más problemática de mi vida, gracias por no dejarme sola, por preocuparte por mí, y sobre todo gracias por tu amistad. Te quiero mucho amiga.

**José Manuel Ramírez**

Tantos años de amistad y siempre has estado conmigo, gracias por salvarme de una vida que no era la mía, te quiero mucho amigo.

**A mis increíbles amigos que conocí en las rodadas**

Ely, Moises, Ángel, Cesar (Abu), Richard (Papá Richard), José Luis (Alemán), Luis, Rigoberto, Gabriel, Mike, Joshua, Adrián, Hugo (Padrino), y a todos los amigos de Biciopolis (Si los menciono a todos no termino son muchos).

### **A la Orquesta Sinfónica Ollin**

Gracias por permitirme ser parte de su familia, por darme responsabilidades y sobre todo por confiar en mí, en serio que llegaron a mi vida cuando más lo necesitaba, cada uno de los integrantes me ha salvado la vida, me dieron un motivo por el cual luchar.

Y a todas aquellas pasajeras de mi vida, que bien o mal, en algún momento fueron mi apoyo durante el transcurso de estos dos años.

¡Gracias!

Porque sin ustedes nada de esto hubiera sido posible



**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. Rosa Luisa Meza León, Dra. Esmeralda García Díaz, Dr. Víctor Gómez Calvario y Dr. Oscar López López, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **"Nuevos biclos derivados de carbohidratos. Síntesis y evaluación biológica"**, que presenta la alumna **Martha Velueta Viveros** con número de matrícula **214471337** para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los dieciocho días del mes de noviembre del año dos mil dieciséis.

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dra. Esmeralda García Díaz

Dr. Víctor Gómez Calvario

Dr. Oscar López López



Posgrado en Ciencias Químicas  
Facultad de Ciencias Químicas  
Instituto de Ciencias (ICUAP)

Edificio FCQ 10,  
Ciudad Universitaria  
Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570  
01 (222) 229 55 00 Ext. 7397  
posgrado.quimica@correo.buap.mx

## Índice

• Abreviaturas	2
• Resumen	4
• Introducción	6
• Antecedentes	16
• Objetivos	28
• Discusión de resultados	29
• Conclusiones	70
• Métodos Generales	71
• Reactivos Comerciales	73
• Materias primas	74
• Método general para la formación de tioureas	89
• Método general para la formación de isoureas cíclicas	91
• Método general para la desprotección de isoureas cíclicas	93
• 1:2,4:5-Di- <i>O</i> -isopropilideno-3- <i>C</i> -diclorometil- $\beta$ -D-fructopiranososa	95
• (8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )-8,9-Dimetilmetilenodioxo-12-cloro-1,3,6,11-tetraoxa [4.4.2.0]	96
• 3-Azido-3-desoxi-1:2,4:5-di- <i>O</i> -isopropilideno-3- <i>C</i> -- $\beta$ -D-fructopiranososa	97
• 1:2,4:5-di- <i>O</i> -isopropilideno-3- <i>C</i> -triclorometil- $\beta$ -D-fructopiranososa	99
• (5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> )-8,9-Dimetilmetilenodioxo-12-dicloro-1,3,6,11-tetraoxa [4.4.2.0]	100
• Método general para la formación de selenoureas	101
• Método general para la formación de 2-aminoselenazolininas	106
• Método general para la desprotección de 2-aminoselenazolininas	112
• Espectros representativos	118



## ABREVIATURAS

• °C	Grados Celcius
• µL	Microlitros
• AFA	Anhídrido acético formico
• c.c.f	Cromatografía en capa fina
• d	Doblete
• DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
• ddd	doble de dobles de dobles
• DMF	Dimetilformamida
• g	Gramos
• GICNAc	<i>N</i> -acetilglucosamina
• Hz	Hertz
• IR	Espectroscopia de infrarrojo
• J	Constante de acoplamiento
• <i>K<sub>i</sub></i>	Constante de inhibición
• LiHMDS.	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
• M	Molar
• m	Multiplete
• <i>m/z</i>	Relación masa/carga
• mg	Miligramos
• MHz	Megahertz
• min	Minutos
• mL	Mililitros
• mmol	Milimoles
• NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
• PCC	Clorocromato de piridinio
• ppm	Partes por millón
• RMN	Resonancia Magnética Nuclear

- s Singulete
- t.a. Temperatura ambiente
- TBAI Yoduro de tetrabutilamonio
- TFA Ácido trifluoroacético
- THF Tetrahidrofurano
- TMSCN Cianuro de trimetilsililo
- $\delta$  Desplazamiento químico

## Resumen

En esta tesis se describe la síntesis de bicíclidos derivados de carbohidratos, conteniendo heteroátomos de N, S y/o Se.

La primera ruta planteada se realizó utilizando como materia prima, D-fructosa, llevando a cabo la protección regio y estereoselectiva de los hidroxilos 1,2,4 y 5 mediante la formación de dos acetales, posteriormente se llevó a cabo la oxidación del OH-3, para obtener la ulosa correspondiente. Esta cetona será usada como materia prima para las 3 rutas planteadas.

1. Se llevó a cabo la síntesis de espiroisoureas, a través de la adición estereoselectiva del ion  $\text{CN}^-$ , para dar la correspondiente cianohidrina, la cual se redujo para formar un aminoalcohol; este aminoalcohol fue utilizado como materia prima para el acoplamiento con diferentes isotiocianatos, proporcionando las diferentes tioureas, las cuales mediante una ciclodesulfuración oxidativa dieron origen a las isoureas cíclicas correspondientes, finalmente se llevó a cabo la desprotección de los heterociclos obtenidos mediante un tratamiento en medio ácido.
2. Por otra parte, usando como materia prima la ulosa derivada de D-fructosa, se llevó a cabo la adición del ion  $\text{CHCl}_2^-$  de forma estereoselectiva, Se estudiaron diversas condiciones de reacción para la obtención de un cloroóxirano espiránico y se estudió su versatilidad como intermediario en la obtención de diversos grupos funcionales.
3. Se llevó a cabo la formación de un tricloro derivado, usando la cetona como materia prima, mediante la adición estereoselectiva del ion  $\text{CCl}_3^-$ , posteriormente se ensayaron condiciones para la obtención de un azido ester. El tricloroderivado al ser tratado en medio básico en presencia de tiourea y urea dio origen a un triespiroderivado lactonizado.

Como segunda ruta para la obtención de 2-aminoselenazolininas, se utilizó como materia prima el hidrocloreto de la D-glucosamina per-O-acetilada como intermedio clave. Este compuesto es fácilmente accesible mediante una protección quimíoselectiva del grupo amino del hidrocloreto de la D-glucosamina en forma de imina, lo cual fija la configuración  $\beta$  en el derivado, seguido de acetilación convencional de los hidroxilos, y desprotección final de la imina en medio ácido.

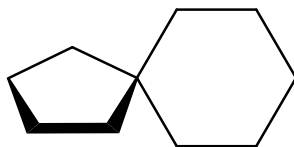
1. Posteriormente se realizó el acoplamiento con diferentes isoselenocianatos de arilo para dar como resultado las correspondientes selenoureas, que mediante su tratamiento a reflujo en tolueno dieron como resultado las 2-arilaminoselenazolininas bicíclicas. Posteriormente se llevó a cabo la desprotección de todos los biciclos preparados mediante tratamiento con una disolución metanólica de NaOMe.
2. Por otro lado, el hidrocloreto de la D-glucosamina per-O-acetilada se hizo reaccionar con anhídrido acético-fórmico (AFA) para dar la formamida, que posteriormente se utilizó para la formación del isoselenocianato utilizando trifosgeno como agente deshidratante seguido de adición *in situ* de Se negro; el acoplamiento posterior con hidrocloreto de metilamina proporcionó la selenourea, que mediante su calentamiento en tolueno seguido de la desprotección en medio básico originó la 2-metilaminoselenazolinina.
3. Las selenazolininas bicíclicas fueron evaluadas como inhibidores de diferentes glicosidasas siendo la 2-metilaminoiselenazolinina un buen inhibidor de tipo mixto de la enzima hexosaminidasa ( $K_{ia} = 14 \mu\text{M}$ ,  $K_{ib} = 17 \mu\text{M}$ ).

## Introducción

### 1.1 Compuestos bicíclicos

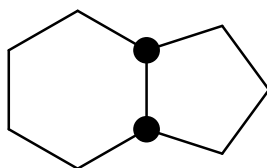
Los compuestos bicíclicos según la definición de la IUPAC son aquellos que contienen dos anillos. Existen 4 tipos posibles de arreglos para los biciclos, en este caso sólo hablaremos de dos tipos en especial:

1.- Dos anillos con un átomo en común (sistema de anillo espiro). El átomo de conexión es llamado espiroátomo, siendo este un carbono cuaternario. Los anillos pueden ser de diferente tamaño, contener diferentes sustituyentes e incluso los anillos pueden ser heterociclos.



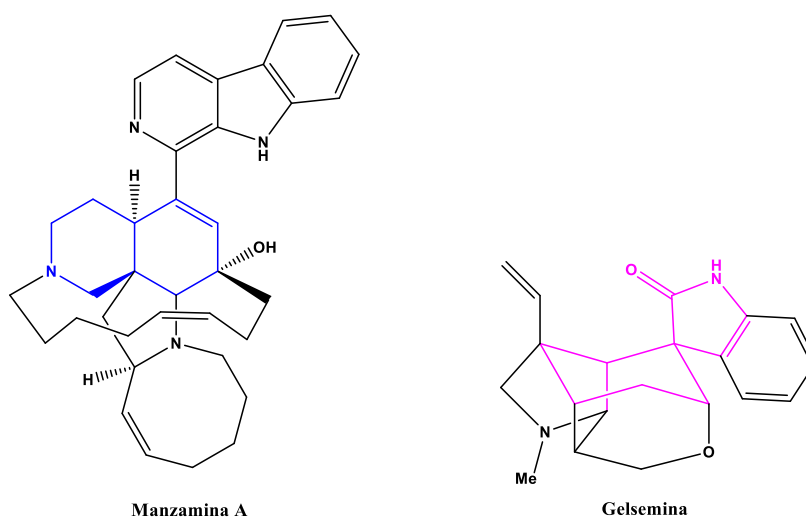
**Figura 1. Sistema Espiránico**

2.- Compuestos bicíclicos conteniendo dos anillos fusionados entre sí. Dos anillos que comparten dos átomos comunes se llaman anillos fusionados; cada uno de los dos átomos comunes se llaman átomo de cabeza de puente, y hay dos átomos cabeza de puente; los anillos pueden ser de cualquier tamaño, pueden comenzar con cuatro átomos en el anillo.



**Figura 2. Sistema bicíclico fusionado compartiendo dos átomos.**

En la naturaleza podemos encontrar diferentes compuestos policíclicos con actividad biológica, a modo de ejemplo podemos mencionar la manzamina A (**Figura 3**), aislada por primera vez por Tatsuo Higa en 1986 a partir de una esponja *Haliclona sp* cerca de Okinawa.<sup>1</sup> Este compuesto tiene propiedades anti-tumorales, insecticidas, bactericidas, antimaláricas y actividad como anti-inflamatorio. Por otro lado, el compuesto gelsemina (**Figura 3**) fue aislado por primera vez de extractos de *Gelsemium Sempervirens* en 1870 por Wormley<sup>2</sup>. Aunque en un principio se creía que no tenía determinadas actividades biológicas, un informe reciente demuestra que la gelsemina exhibió una potente y específica actividad ante el dolor crónico, actuando en los tres receptores de glicina espinales,<sup>3</sup> además de que su mecanismo de acción es diferente al de la morfina por lo que no causa adicción.



**Figura 3. Compuestos policíclicos con actividad biológica.**

<sup>1</sup> Sakai, R.; Higa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404-6405.

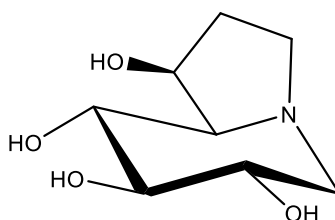
<sup>2</sup> Wormley, T. G. *Am. J. Pharm.* **1870**, *42*, 1-16.

<sup>3</sup> Zhang, J.Y., Gong, N.; Huang, J. L.; Guo, L. C.; Wang, Y. X. *Pain* **2013**, *154*, 2452-2462.

## 1.2 Derivados de carbohidratos conteniendo bicíclicos

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza. Casi todas las plantas y animales sintetizan y metabolizan carbohidratos utilizándolos para almacenar energía y repartirla en sus células.<sup>4</sup>

Los derivados de azúcares han demostrado tener una gran importancia en procesos biológicos, a modo de ejemplo podemos citar la castanospermina (**Figura 4**), que ha demostrado una potente actividad inhibitoria de glicosidasas, teniendo una inhibición específica de  $\alpha$  y  $\beta$ -glicosidasas, presentando también actividades como antiviral, anticancerígena y propiedades antidiabéticas<sup>5</sup>.



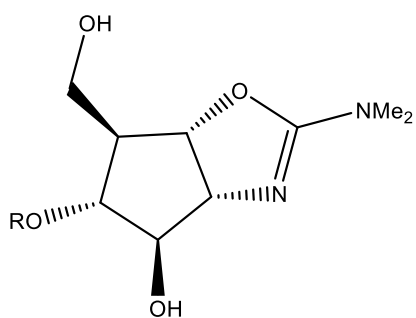
**Figura 4. Castanospermina**

Otro ejemplo es la alosamidina (**Figura 5**), que es un potente inhibidor de glicosidasas, este glicósido desempeña un papel importante en procesos intra e intercelulares, incluyendo la adhesión celular y el reconocimiento celular y el transporte de membrana. En consecuencia, el uso de este compuesto o análogos como inhibidores de glicosidasas tienen importantes implicaciones en la inmunología, virología y oncología<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Wade, Jr., L. G. *Organic Chemistry*, 3ra ed.; Prentice-Hall: London, **1999**, Capítulo 23.

<sup>5</sup> Tyler, P. C., & Winchester B. G., in *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, Capítulo 7. **1999**, 125-155.

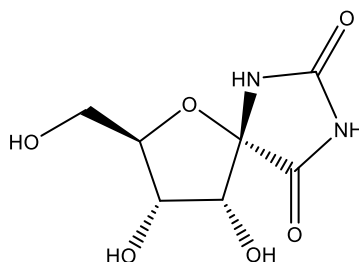
<sup>6</sup> Elbein, A. D. *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, 56, 497-534



**Figura 5. Alosamidina**

### 1.3 Derivados de carbohidratos con fragmento tipo hidantoína

La síntesis de este tipo de derivados se produjo<sup>7,8</sup> a partir de los años 90, tras el aislamiento de los cultivos de *Streptomyces Hygroscopicus*<sup>9</sup> de la (+)-hidantocidina (**Figura 6**), un biciclo con un fragmento novedoso de tipo hidantoína que compartía un carbono con el C-1 del anillo de D-ribosa. Este compuesto posee una interesante actividad como herbicida y como regulador del crecimiento vegetal,<sup>10</sup> sin toxicidad para los mamíferos. La inusual estructura y actividad biológica de la (+)-hidantocidina impulsó el estudio de nuevos espiro nucleósidos.



**Figura 6. (+)-Hidantocidina**

<sup>7</sup> de la Fuente, C.; Krulle, T. M.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Synlett* **1997**, 485-487.

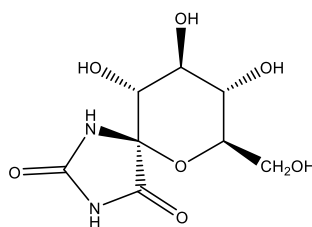
<sup>8</sup> Estevez, J. C.; Smith, M. D.; Wormald, M. R.; Besra, G. S.; Bernnan, P. J.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 391-394.

<sup>9</sup> Nakajima, N.; Itoi, K.; Takamutsu, Y.; Okazaki, H.; Kinoshita, T.; Shindou, M.; Kawakubo, K.; Honma, T.; Toujigamori, M.; Haneishi, T. *J. Antibiot.* **1991**, 44, 293-300.

<sup>10</sup> Mio, S.; Ichinose, R.; Goto, K.; Sugai, S.; Sato, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2111-2120.

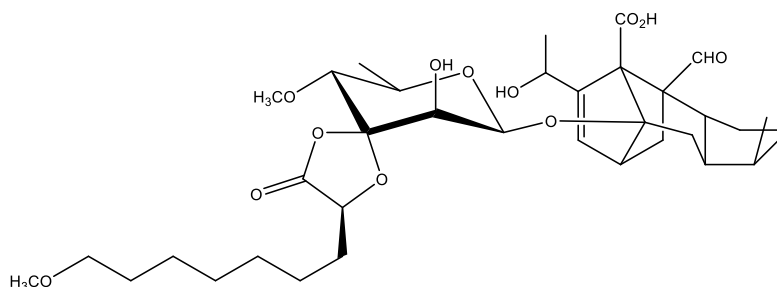


El análogo de hidantocidina glucopiranososa (**Figura 7**), es la primera espirohidantoína de una piranososa reportada como el inhibidor más potente de glucógeno fosforilasa con una  $K_i = 3\mu\text{M}$ .<sup>11</sup>



**Figura 7. Análogo de la hidantocidina**

La introducción de anillos espiránicos en la posición 3 de carbohidratos ha sido un objetivo poco estudiado en la búsqueda de nuevas estructuras con actividad biológica, a pesar de que estructuras de este tipo se encuentran en la naturaleza. Un ejemplo es la moriniafungina (**Figura 8**), aislada por Basilio y *col.*<sup>12</sup> en 2006 de un cultivo fúngico identificado como *morinia pestalozzioides*; el espirocompuesto presentó una potente actividad como antifúngico de amplio espectro.

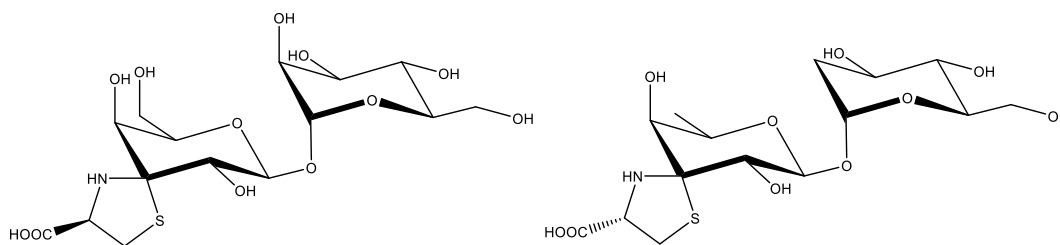


**Figura 8. Moriniafungina**

<sup>11</sup> Birchard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148.

<sup>12</sup> Basilio, A.; Justice, M.; Harris, G.; Bills, G.; Collado, J.; de la Cruz,, M.; Diez, M. T.; Hernandez, P.; Liberator, P.; Nielsen kahn, J.; Pelaez, F.; Platas, G.; Schmatz, D.; Shastry, M.; Tormo, J. R.; Andersenc, G. R.; Vicente, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 560-566.

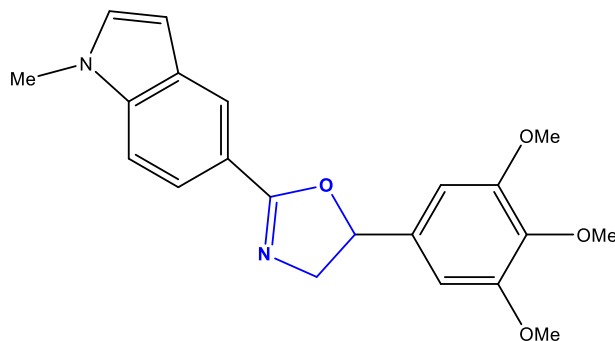
Shibata y *col.*<sup>13</sup> describieron la síntesis de miméticos del sialil Lewis X (sLeX) (**Figura 9**), en los que se introdujo un anillo espiránico con objeto de fijar la orientación del grupo carboxilo e imitar el conformero que interacciona con las L y E/P selectinas.



**Figura 9. Inhibidores de selectinas**

### 1.3 Derivados con fragmento oxazolina

Las oxazolinas aparecen en un gran número de compuestos farmacológicamente activos y en productos naturales de importancia biológica, a modo de ejemplo podemos citar el A-289099 (**Figura 10**) un potente antitumoral con actividad antimicótica<sup>14</sup>.

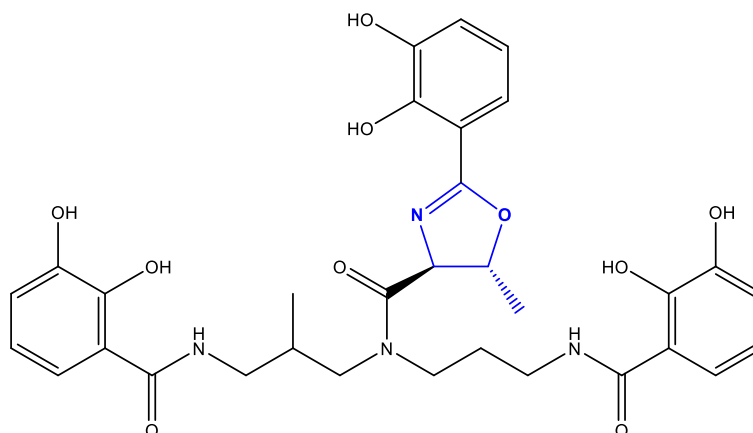


**Figura 10. Isoxazolina con actividad biológica**

<sup>13</sup> Shibata, K.; Hiruma, K.; Kanie, O.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2393-2398.

<sup>14</sup> Li, Q.; Woods, K. W.; Claiborne, A.; Gwaltney, S. L.; Barr, K. J.; Liu, G.; Gehrke, L.; Credo, R. B.; Hui, Y. H.; Lee, J.; Warner, R. B.; Kovar, P.; Nukkala, M.A.; Zielinski, N. A.; Tahir, S. K.; Fitzgerald, M.; Kim, K. H.; Marsh, K.; Frost, D.; Ng, S.C.; Rosenberg, S.; Sham, H. L. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 465-469.

Sakakura y *col.*<sup>15</sup> describieron la síntesis total del *fluvibactina* (**Figura 11**), un péptido no ribosomal cuya actividad consiste en quelar iones metálicos.

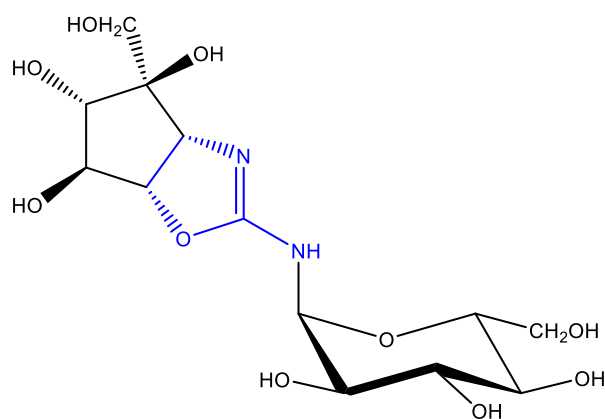


**Figura 11. Fluvibactina**

Enzimas como las glicosiltransferasas y glicosidasas regulan las actividades de los carbohidratos conjugados en los procesos celulares. En 1991 Ando y *col.* reportaron el aislamiento de la trehazolina (**Figura 12**) del caldo de cultivo de *Micromonospora sp.* de la cepa SANK 62390; este compuesto ha demostrado ser un potente inhibidor de las enzimas glicosidasas llamadas quitinasas, y como tal ha demostrado propiedades como insecticida y agente antifúngico.<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Sakakura, A.; Umemura, S.; Ishihara, K. *Chem. Commun.*, **2008**, 3561-3563.

<sup>16</sup> De Castro, M.; Marzabadi, C.H. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, 179-185.



**Figura 12. Trehazolina**

#### 1.4 Derivados con fragmento tipo selenazolina

El Selenio fue descubierto en 1817 por el químico sueco Berzelius<sup>17</sup>, se predijo que el selenio era peligroso causando envenenamiento, hasta que fue reconocido como un nutriente esencial de los animales y los seres humanos, encontrándose en algunas selenoproteínas.<sup>18</sup> Los beneficios del selenio en el cuerpo humano dependen de la concentración, una concentración de 1 mg de Se/Kg puede inducir intoxicación, mientras que una concentración de 0.1 mg de Se/Kg lleva a una deficiencia<sup>19</sup>, por lo que para un adulto la ingesta es de 55µg de Se/ día para ambos sexos.

Los compuestos organoselénicos han mostrado un interés incesante desde los años 70; por un lado, se trata de reactivos e intermedios clave en todo un arsenal de procesos relevantes en Síntesis Orgánica.<sup>20</sup> Además, se han asociado numerosas actividades biológicas a este metaloide y sus derivados, al que actualmente se considera un micronutriente esencial,<sup>21</sup> y cuya carencia conduce al desarrollo de una serie de enfermedades.<sup>22</sup> Se han descubierto más de 30 selenoproteínas, donde se comprueba que el selenio juega un papel crucial en numerosas

<sup>17</sup> Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi*. **1818**, 42.

<sup>18</sup> Wessjohann, L. A.; Shneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W. *Biol. Chem.* **2007**, 388, 997-1006.

<sup>19</sup> Smrkolj, P.; Pograjc, I.; Hlastan-Rib, C.; Stibilj, V. *Food Chemistry*, **2005**, 691-697

<sup>20</sup> Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649-1664.

<sup>21</sup> Iwaoka, M.; Arai, K. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 2-24.

<sup>22</sup> Peng, X., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Pan, K., Lai, W. and Zhou, Y. *Biol. Trace Elem. Res.*, **2012**, 148, 182-186.

funciones biológicas,<sup>23</sup> por ejemplo, al mantener el estado redox celular (ej. glutatión peroxidasa), o en la producción de la hormona tiroidea.<sup>24</sup>

En este contexto, numerosos compuestos organoselénicos, tanto naturales, como sintéticos, se comportan como excelentes agentes antioxidantes,<sup>25</sup> útiles en el control del estrés oxidativo; se trata este de un estado celular donde existe una elevada concentración de especies pro-oxidantes, las llamadas especies reactivas del oxígeno (ROS) o del nitrógeno (RNS).<sup>26</sup> Estas sustancias (ej. radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radicales alquilperóxido, óxido nítrico, o peroxinitrito) se generan de manera endógena (especialmente en el proceso de respiración mitocondrial), o son inducidas por agentes exógenos (ej. tabaco, ciertos contaminantes). Cuando existe un desequilibrio entre la formación de estas sustancias, y la acción de los antioxidantes naturales, se produce el estrés oxidativo, que puede provocar la alteración de cualquier biomolécula. El estrés oxidativo está relacionado directamente con procesos de inflamación crónica, y con una amplia variedad de procesos degenerativos, como el envejecimiento celular, daño cardíaco, o enfermedades tipo Parkinson o Alzheimer.<sup>27</sup> Además, una concentración excesiva de ROS también se relaciona con los estados iniciales de propagación de numerosos tipos de células tumorales.<sup>28</sup>

En este contexto, a mediados de los años 80 fue descrita la síntesis de la selenazofurina y su dinucleótido SSD (**Figura 13**), que presentaron actividad inhibitoria de la inosina monofosfato deshidrogenasa tumoral (IMPD) de la línea celular P388.<sup>29</sup>

---

<sup>23</sup> Tiekink, E. R. T. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6390-6395.

<sup>24</sup> Tinggi, U. *Environ. Health Prev. Med.* **2008**, *13*, 102-108.

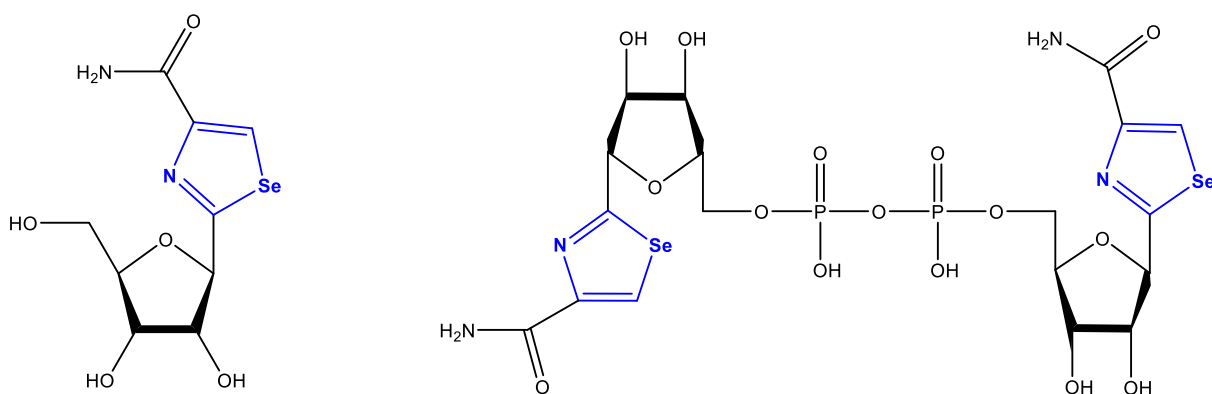
<sup>25</sup> a) Ibrahim, M.; Hassan, W.; Deobald, A. M.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, *149*, 399-404.  
b) Bhabak, K. P.; Muges, G. *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 1408-1419.

<sup>26</sup> Kohen, R.; Nyska, A. *Toxicol. Pathol.* **2002**, *30*, 620-650.

<sup>27</sup> a) Li, J.; O, W.; Li, W.; Jiang, Z-G. Ghanbari, H. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 24438-24475. b) Costa, V. M.; Carvalho, F.; Duarte, J.A.; Bastos, M. L.; Remião, F. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26*, 1285-1311.

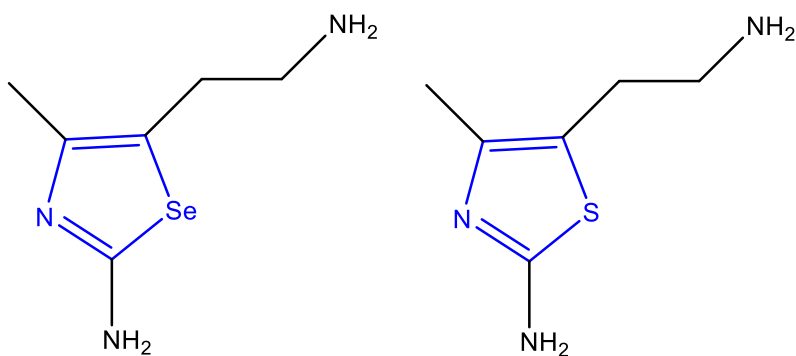
<sup>28</sup> Mencalha, A.; Victorino, V. J.; Cecchini, R.; Panis, C. *Anticancer Res.* **2014**, *34*, 1127-1140.

<sup>29</sup> Gebeyehu, G.; Marquez, V. E.; Cott, A. V.; Cooney, D. A.; Kelley, J. A.; Jayaram, H. N.; Ahluwalia, G. S.; Dion, R. L.; Wilson, Y. A.; Johns, D. G. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 99-105.



**Figura 13. Selenazofurina y el dinucleótido SSD.**

Otro ejemplo lo podemos ver en la alselamina (**Figura 14**) un potente y selectivo agonista H<sub>2</sub>R. Esto porque el anillo del alselamina muestra ser mucho más básico en comparación con el anillo del tiazol en la antamina. Además de que la alselamina muestra afinidad por H<sub>2</sub>R en células CHO<sup>30</sup>.



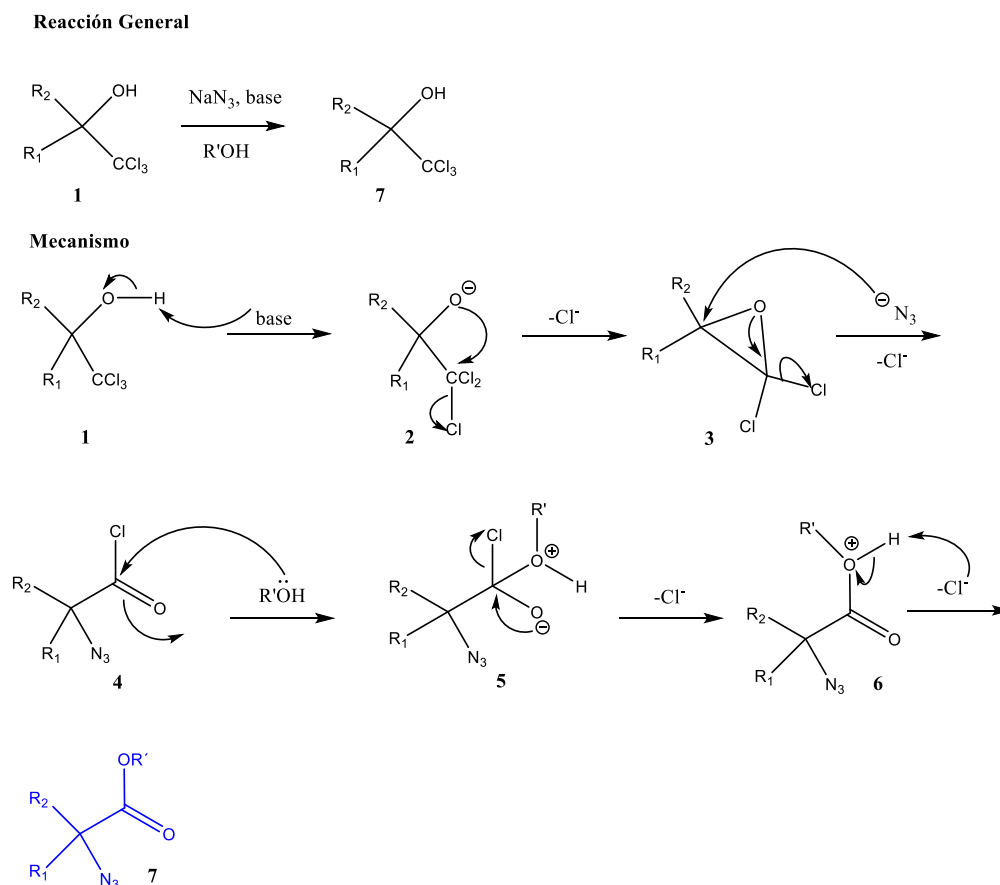
**Figura 14. Alselamina y Amtamina**

<sup>30</sup> Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255, 2968-2990.

## Antecedentes

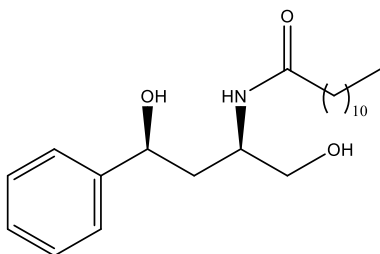
### Reacción de Corey-Link

El acceso a los derivados de hidantoína, se puede obtener mediante la síntesis de un intermediario a través de una reacción de Corey-Link; esta reacción fue descrita por Corey y Link en 1992<sup>31</sup> y describe la síntesis enantioselectiva de  $\alpha$ -azidoésteres a partir de cetonas, con adición de anión triclorometilo, seguido de su tratamiento con una base y azida de sodio. En el **Esquema 1** se muestra la reacción y el mecanismo propuesto para la obtención de  $\alpha$ -azidoesteres.



<sup>31</sup> Corey, E. J.; Link, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1906-1908.

Esta estrategia sintética ha sido utilizada en numerosas ocasiones para la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos. Por ejemplo, Jason y *col.*<sup>32</sup> desarrollaron una novedosa ruta sintética del aminoácido (*1R, 3S*)-HPA-12 (**Figura 15**), inhibidor de la proteína CERT (proteína de transferencia de ceramida).



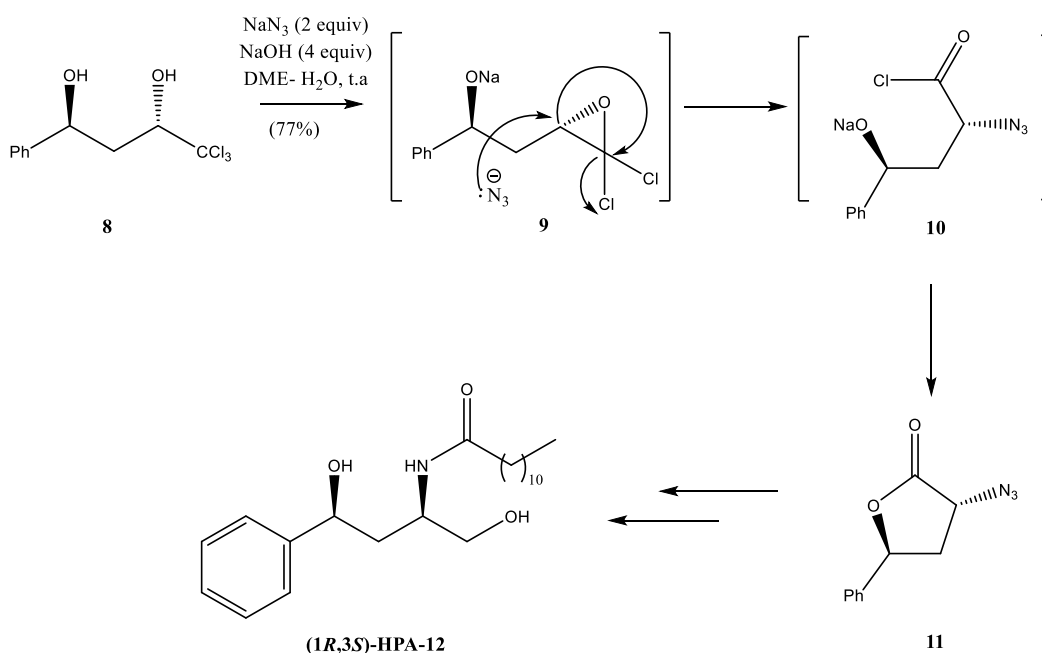
**Figura 15.** (*1R, 3S*)-HPA-12

La síntesis se llevó a cabo en cinco pasos de reacción, usando como materia prima el tricloroalcohol **8**, teniendo como paso clave la formación del dicloroepóxido **9** que es abierto por el anión azido para formar el intermedirario **10** que cicla espontáneamente para formar la azidolactona **11**, precursor del aminoácido (*1R, 3S*)-HPA-12 (**Esquema 2**).

---

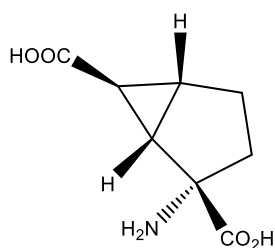
<sup>32</sup> Snider, J. R.; Entekin, J. T.; Snowden, T. S.; Dolliver, D. *Synthesis*, **2013**, 45, 1899-1903.





**Esquema 2. Síntesis del aminoácido (1R,3S)-HPA-12 a través de la reacción de Corey-Link**

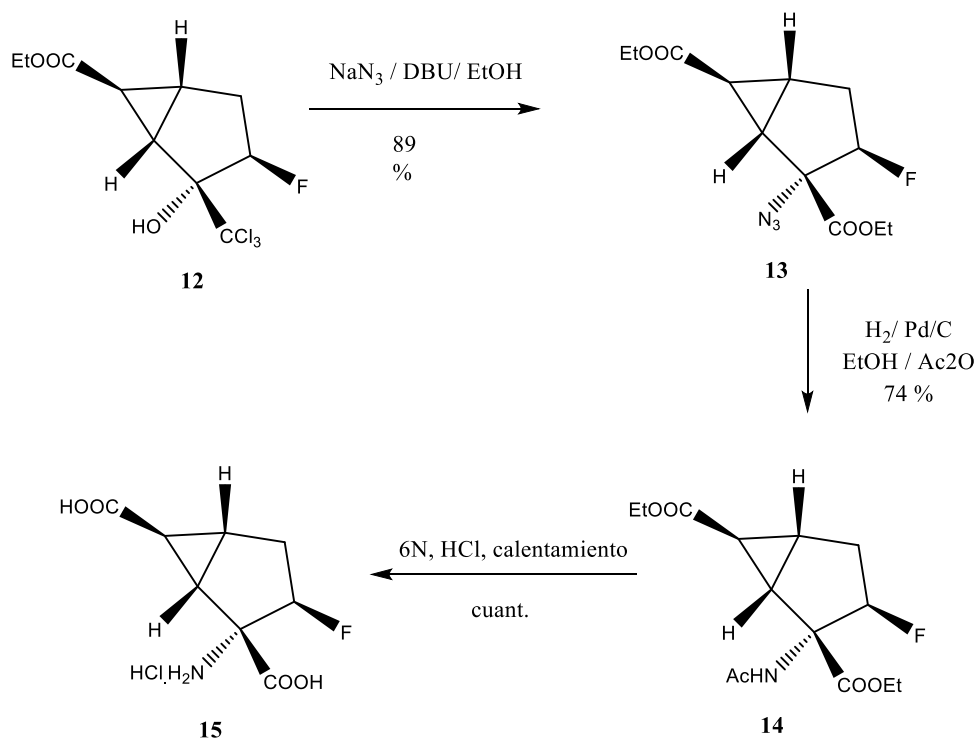
Por otra parte, Pedregal y Prowse<sup>33</sup> describieron la síntesis de 3-β-fluoro derivado de LY354740 (**Figura 16**), el cual es un análogo de glutamato conformacionalmente restringido, este compuesto del grupo 2-metabotrópicos de glutamato, es un potente anticonvulsivo y ansiolítico selectivo y activo mediante vía oral.



**Figura 16. (+) LY354740.**

<sup>33</sup> Pedregal, C.; Prowse, W. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 433-436.

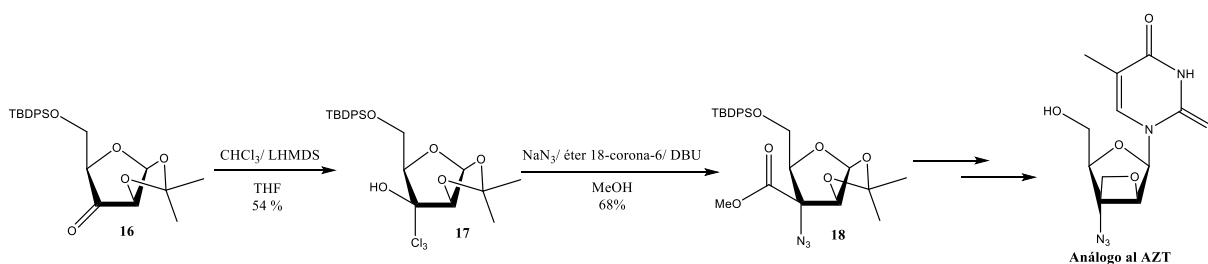
La síntesis estereoselectiva del 3-β-fluoro derivados **15** se realizó siguiendo la metodología descrita por Corey-Link para crear el centro estereogénico aminoácido. (**Esquema 3**).



**Esquema 3. Síntesis del aminoácido LY354740 a través de la reacción de Corey-Link**

Sørensen y *col.*<sup>34</sup> describieron la síntesis de [3.2.0]biciclos β-nucleosidos, análogos del medicamento anti-VIH ATZ, mediante un intermediario tipo azidoéster sintetizado a partir de D-arabinosa a través de la modificación de la reacción de Corey-Link incorporando estereoselectivamente el ion azida. (**Esquema 4**).

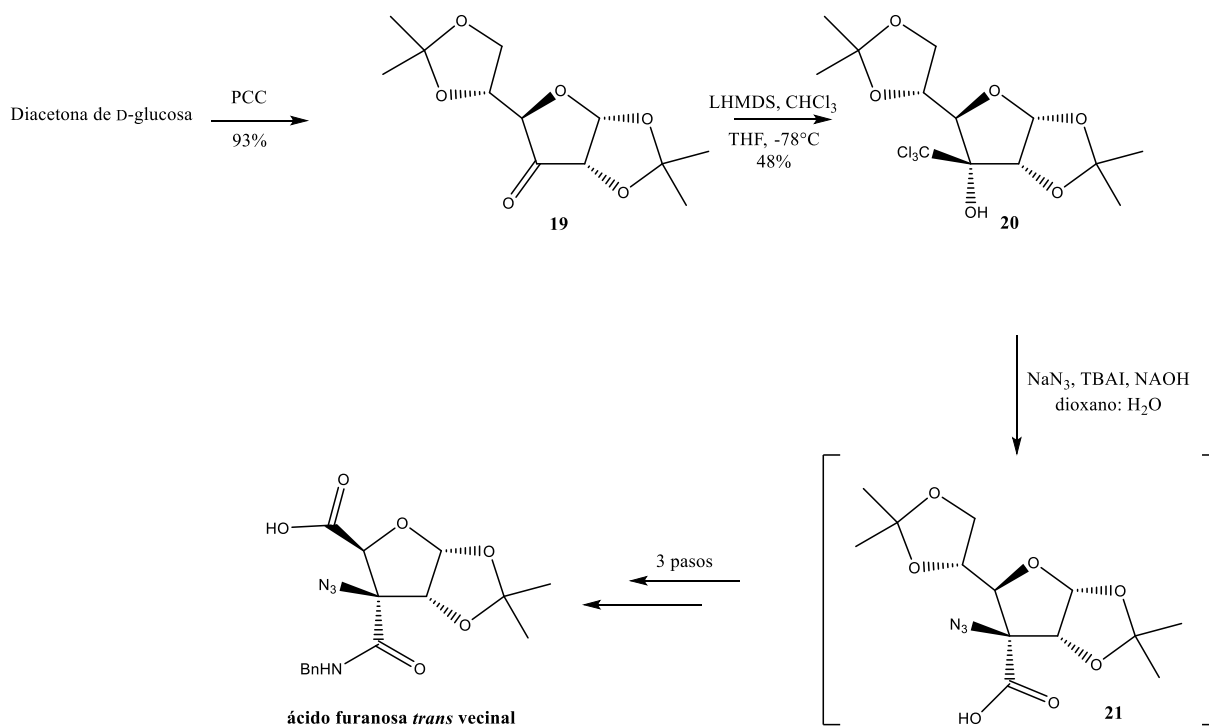
<sup>34</sup> Sørensen, M. H.; Nielsen, C.; Nielsen, P. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4878-4886



**Esquema 4. Síntesis del azidoéster 11 a través de la reacción de Corey-Link**

Vangala y *col.*<sup>35</sup> describieron un método sencillo para la síntesis de un diácido de furanosa *trans* vecinal (**Esquema 5**), partiendo del diacetono de glucosa como materia prima, se realizó la oxidación del alcohol libre, para obtener la ulosa **19** correspondiente, a la cual se le adiciono el anión triclorometilo, para obtener el compuesto tricolorado **20** como el único diastereoisómero. Posteriormente se llevó a cabo el tratamiento del compuesto tricloroderivado en condiciones de la reacción de Corey-Link, para dar nuevamente como único diastereoisómero el azido acido carboxílico **21**, intermediario clave para la síntesis del diácido objetivo.

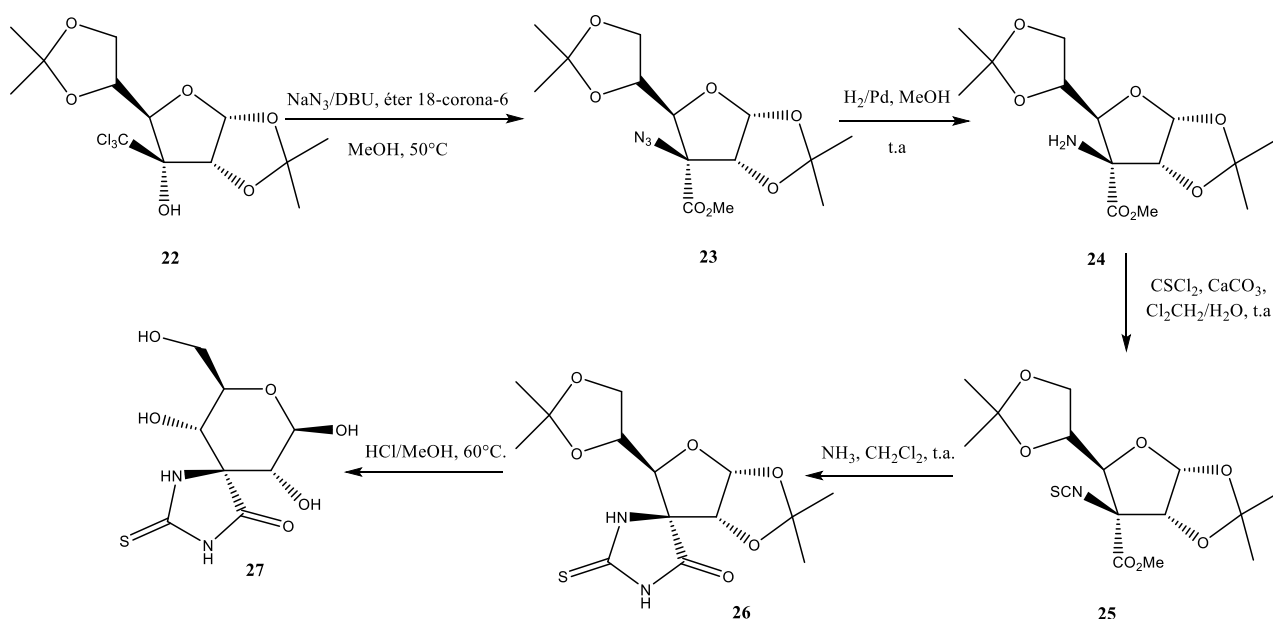
<sup>35</sup> Vangala, M.; Dhokale, S. A.; Gawade, R. L.; Pattuparambil, R. R.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D.; *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 6874-6878.



**Esquema 5. Síntesis del azidoéster 14 a través de la reacción de Corey-Link**

Gasch y *col*<sup>36</sup>. describieron la síntesis de 3-espironucleosidos con un fragmento tiohidantoína **27** a partir de D-ribo-hexosafuranos-3-ulosos, siendo uno de los pasos importantes en la síntesis, la reacción de Corey-Link para la obtención del azidoéster **23**. (Esquema 6).

<sup>36</sup> Gasch, C.; Illangua, J. M.; Merino-Montiel, P.; Fuentes, J. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4149-4155.



**Esquema 6. Síntesis del azidoéster 16 a través de la reacción de Corey-Link**

### Obtención de oxazolinas.

Las oxazolinas (**Figura 17**), son heterociclos nitrogenados que forman parte de diversos sistemas biológicos;<sup>37,38</sup> la introducción de un grupo amino en la posición 2 del ciclo da lugar a una 2-amino-oxazolina o isourea cíclica **29** (**Figura 17**). La presencia de dos átomos de N en este último sistema confiere nuevas propiedades biológicas, dando lugar a compuestos anticancerígenos,<sup>39</sup> antihistamínicos<sup>40</sup> o antidepresivos.<sup>41</sup>

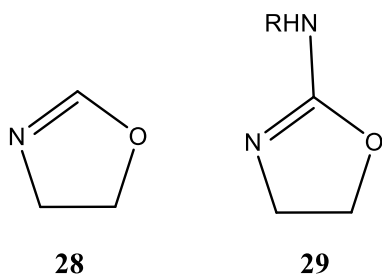
<sup>37</sup> Rising, T. W. D. F.; Claridge, T. D. W.; Moir, J. W. B.; Fairbanks, A. J. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1177-1180.

<sup>38</sup> Laphookhieo, S.; Phungpanya, C.; Tantapakul, C.; Techa, S.; Tha-in, S.; Narmdorkmai, W. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 176-178.

<sup>39</sup> Trapero, A.; Alfonso, I.; Butters, T. D.; Llebaria, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5474-5484.

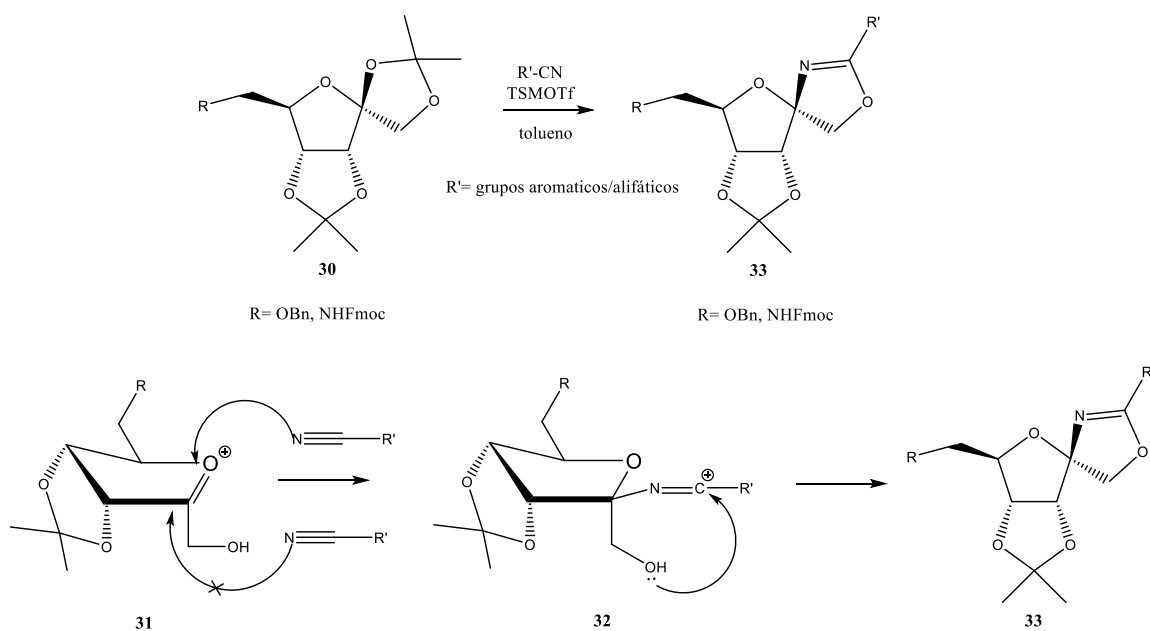
<sup>40</sup> Bosc, J. J.; Pourageaud, F.; Girodet, P. O.; Molimard, M.; Jarry, C. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 139-145.

<sup>41</sup> Bosc, J. J.; Forfar, I.; Jarry, C.; Laguerre, M.; Carpy, A. *Arch. Pharm.* **1994**, *327*, 187-192.



**Figura 17. Oxazolinas.**

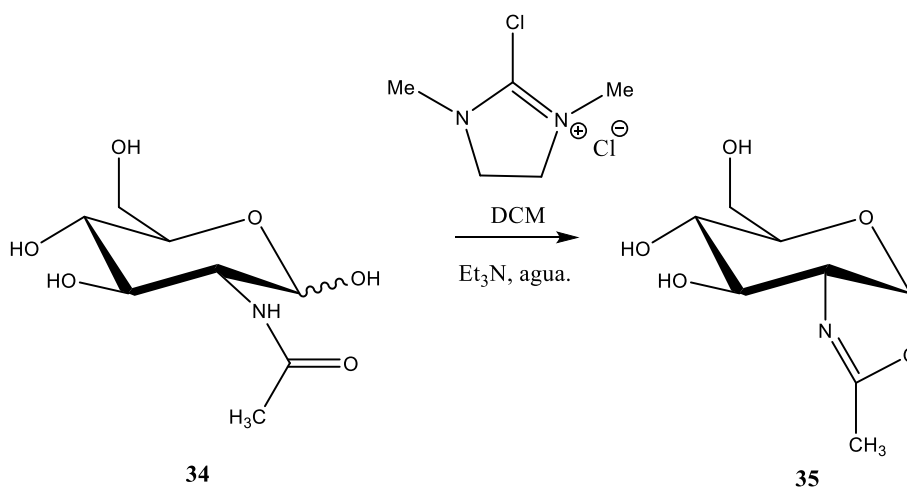
Vangala y Shinde<sup>42</sup> realizaron la síntesis de 2-oxazolinas utilizando una reacción tipo Ritter en tolueno a través de la adición nucleofílica de nitrilos ricos en electrones al ion oxocarbenio intermedio **31**, con la posterior adición del grupo hidroximetilo C-2 al carbono electrofílico del nitrilo **32**. (Esquema 7).



**Esquema 7. Mecanismo para obtención de oxazolinas a través de una reacción tipo Ritter**

<sup>42</sup> Vangala, M.; Shinde, G. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 2289-2296.

Noguchi y *col.*<sup>43</sup> describieron una metodología extremadamente fácil y práctica para la formación de derivados tipo oxazolina a partir de los correspondientes 2-acetamido-2-deoxiazúcares **34**, en presencia de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolonio (DMC), como agente deshidratante. Se ensayaron diferentes bases, siendo la Et<sub>3</sub>N la que mejor rendimiento proporcionaba (90%) (Esquema 8)



BASE	RENDIMIENTO
4.3 M Me <sub>3</sub> N aq	74%
(Me) <sub>2</sub> NEt	72%
4.3 M Et <sub>3</sub> n aq.	86%

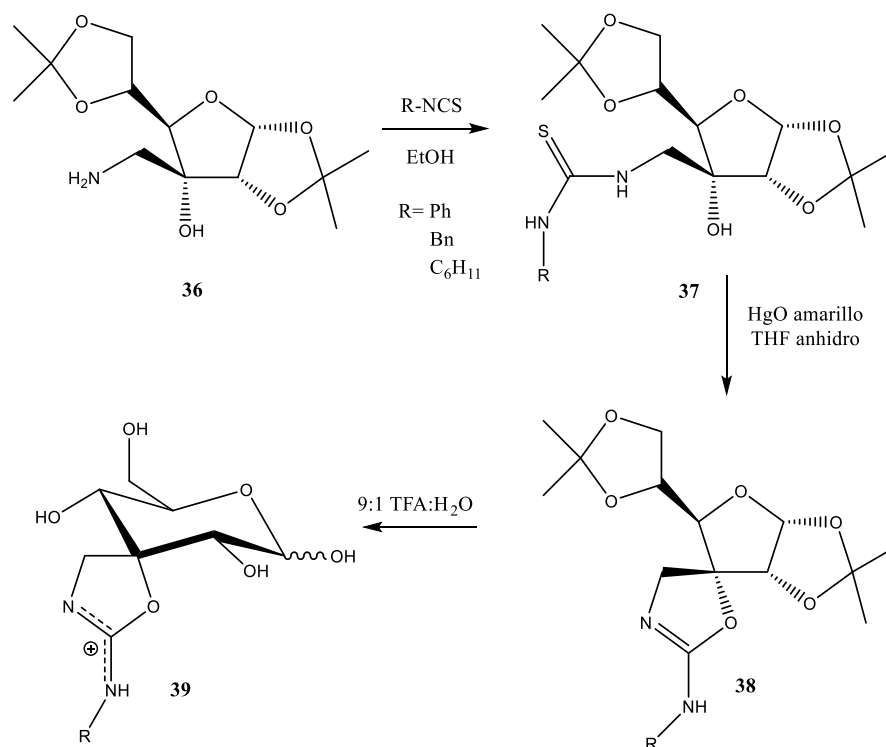
### Esquema 8. Síntesis de 2-acetamido-2-desoxiazúcares

Merino-Montiel y *col.*<sup>44</sup> describieron la formación de isoureas cíclicas partiendo del aminoalcohol **36** el cual se trató con diferentes isotiocianatos (fenilo, bencilo y ciclohexilo) para dar las correspondientes hidroxitioureas **37**, a continuación, se llevó a cabo la ciclodesulfuración intramolecular de las hidroxitioureas con el hidroxilo libre del azúcar en presencia de HgO amarillo comercial como agente desulfurante, para dar lugar a la formación de las 2-amino-2-oxazolininas **38**, el tratamiento de las isoureas espiránicas con TFA acuoso condujo a la

<sup>43</sup> Noguchi, M.; Tamaka, T.; Gyakushi, H.; Kobayashi, A.; Shoda, S. *J Org. Chem.*, **2009**, 2210-2212.

<sup>44</sup> Merino-Montiel, P.; López, Ó.; Fernandez-Bolaños, J. G. *RSC Adv* **2012**, 11326- 1335.

formación de los espiro azúcares desprotegidos **39** como una mezcla de anómeros  $\alpha/\beta$ . (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de 2-amino-oxazolinas espiránicas

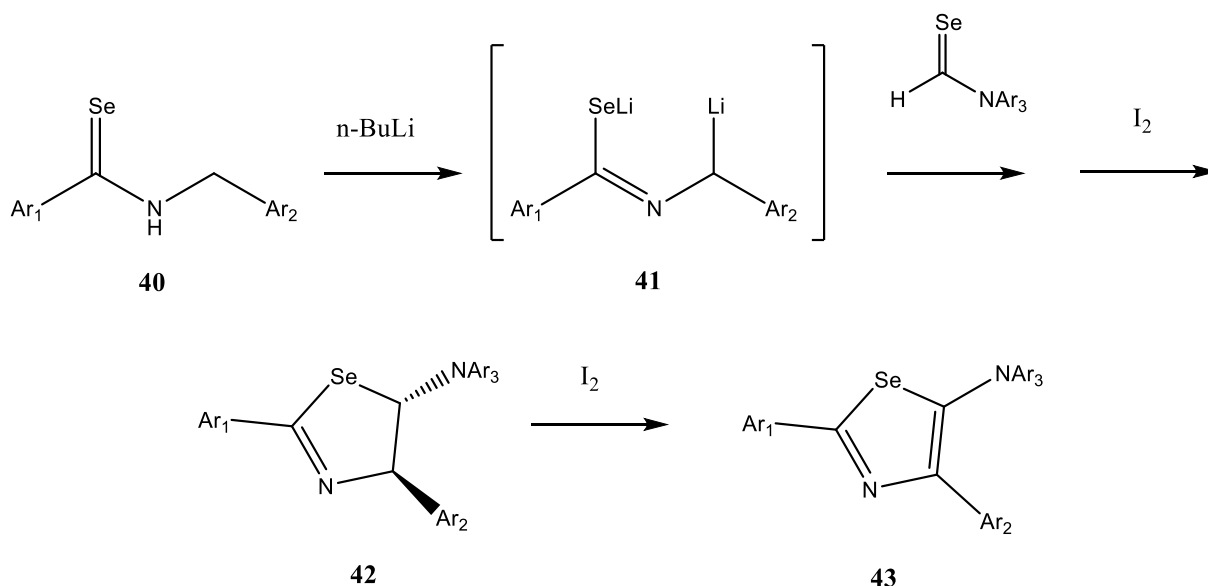
### Obtención de selenazolinas

Las selenazolinas **43** (Esquema 10) son un grupo interesante de heterociclos que contienen selenio y nitrógeno debido a sus propiedades únicas,<sup>45</sup> sin embargo no han sido tan estudiadas como otros heterociclos que contienen selenio.

<sup>45</sup> Murai, T.; Yamaguchi, K.; Hori, F.; Maruyama T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4930–4939.

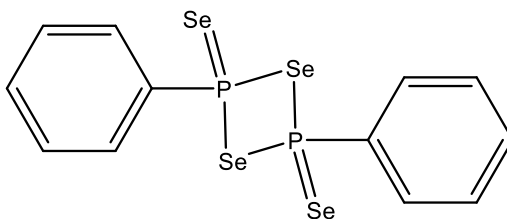


Recientemente Muray y col.<sup>45</sup> describieron la síntesis de 5-amino-2-selenazolininas mediante la reacción de dianiones selenoamida generados a partir de selenoamidas secundarias y BuLi con tio o selenoformamidas terciarias seguido del tratamiento con yodo (**Esquema 10**)



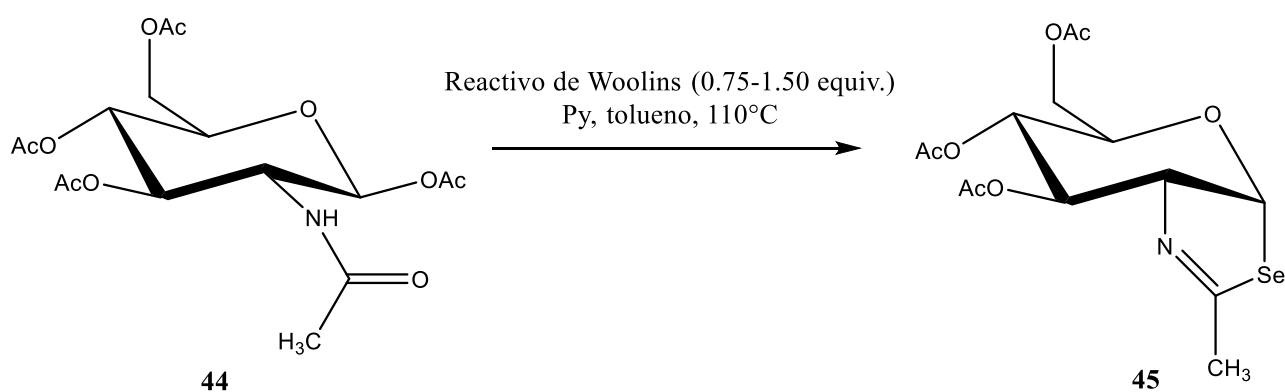
**Esquema 10. Síntesis de 5-amino-2-selenazolininas**

El reactivo de Woollins (**Figura 18**) se puede usar para convertir diversos ácidos carboxílicos en ácidos selenocarboxílicos y amidas en selenoamidas. Este reactivo se puede almacenar a temperatura ambiente durante semanas sin descomposición aparente.



**Figura 18. Reactivo de Woollins**

Darout & Knapp<sup>46</sup> describieron la síntesis de GlcNAc selenazolina (**45**), utilizando como materia prima la glucosamina pentaacetilada **44** con el reactivo de Woollins y una base proporcionando **45** con buenos rendimientos (**Esquema 11**).



**Esquema 11. Síntesis de GlcNAc selenazolina**

<sup>46</sup> Darout, E.; Knapp, S. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2007**.

## Objetivos

### Objetivo general

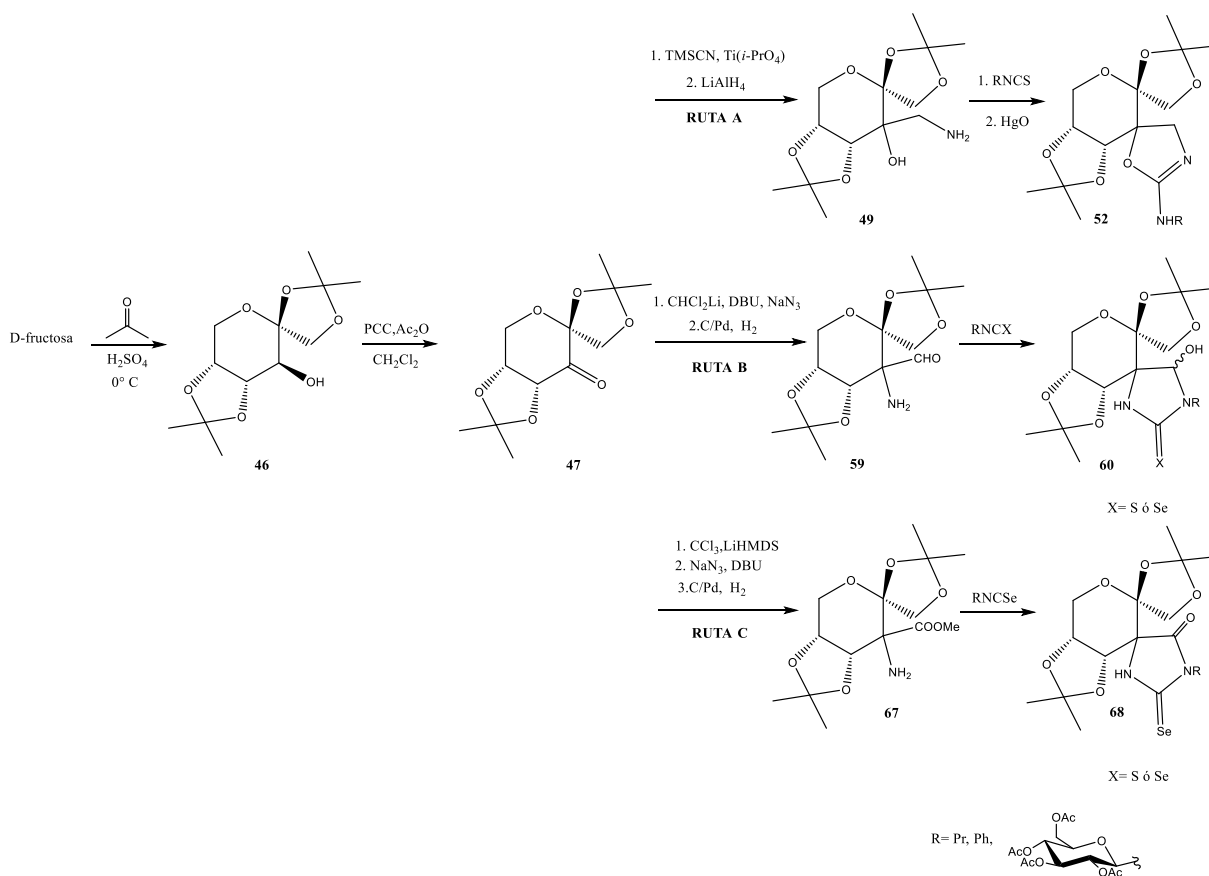
Realizar la síntesis de una familia de bicíclicos introduciendo heteroátomos N, S O y/o Se, utilizando como materias primas D-fructosa y D-glucosamina.

### Objetivos particulares

1. Desarrollar la metodología óptima para la obtención regio y estereoselectiva de los intermediarios clave tipo aminoalcohol, dicloroalcohol, azidoaldehído y tricloroalcohol y selenoureas.
2. Ensayar diferentes estrategias para la ciclación que den origen a nuevos heterociclos.
3. Caracterizar por medios físicos y espectroscópicos todos los productos que se obtengan.
4. Realizar estudios de inhibición enzimática y de antioxidación.

## Discusión de Resultados

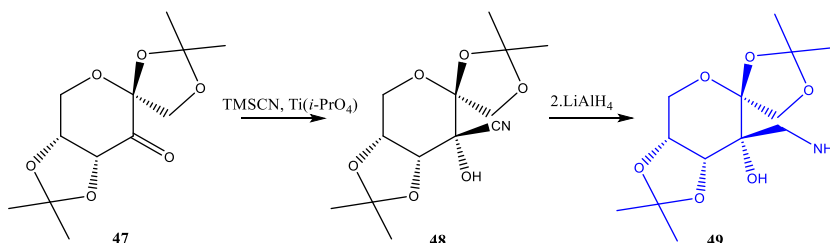
Para la obtención de los biclos derivados de oxazolina, imidazolidina y de piperazina se planteó la siguiente ruta sintética (**Esquema 12**). Se utilizó como materia prima para las tres familias de los diferentes espiro nucleósidos el compuesto **47**, el cual se obtuvo a partir de D-fructosa comercial, llevando a cabo la protección regioselectiva de los hidroxilos 1, 2, 4 y 5 mediante la formación del diacetónido<sup>15</sup> **46** el hidroxilo libre en la posición 3 se oxida para dar lugar a la ulosa **47**.



**Esquema 12. Ruta de síntesis propuesta para la obtención de heterociclos espiro nucleósidos.**

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de espiroisoureas siguiendo la ruta sintética mostrada en el **Esquema 12 A**, el intermedio clave para la obtención de isoureas espiro nucleósidos es el aminoalcohol **49**, el precursor de este compuesto es la cianohidrina **48** la cual se obtuvo mediante una reacción estereoselectiva de adición del ion cianuro sobre el carbonilo de la cetona

47. (Esquema 13) La reacción catalizada por un ácido de Lewis conduce a un solo producto que fue confirmado por RMN.



Esquema 13.

A continuación, se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  donde podemos destacar como señales importantes del producto **48**, en un desplazamiento químico de 3.35 ppm, la señal perteneciente al -OH en la posición C-3, además se observan las señales correspondiente al H-4 en 4.55 ppm con una multiplicidad doble y las señales correspondientes a los dos  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$  en la región de 1.62-1.43 ppm, como señales simples. (Figura 19)

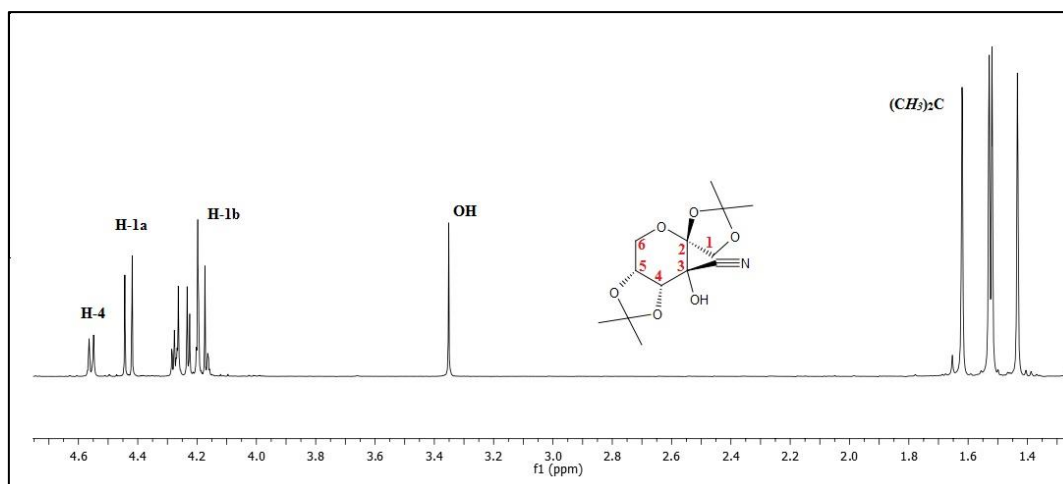
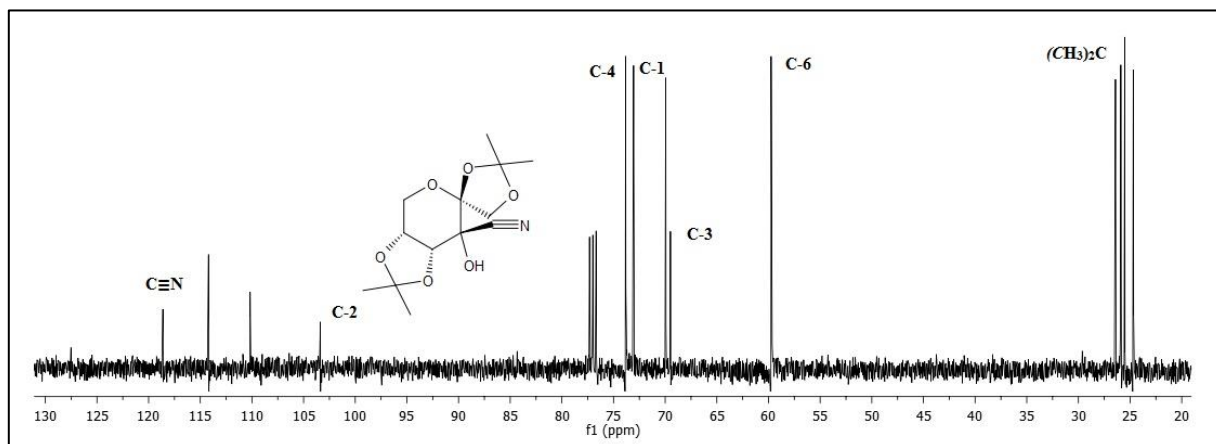


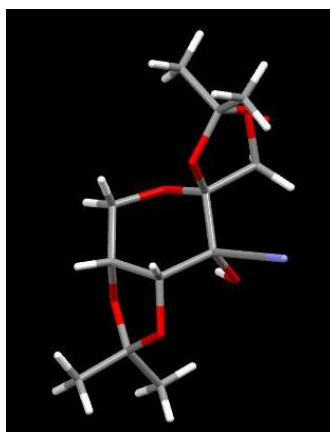
Figura 19. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **48**.

Por otro lado, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  proporciona información valiosa, ya que únicamente se observa un juego de señales para cada carbono, lo cual indica la presencia de un solo diastereoisómero. También se puede destacar la presencia de la señal correspondiente al  $\text{C}\equiv\text{N}$  en 118.6 ppm, que es una región característica para este tipo de carbonos. (**Figura 20**).



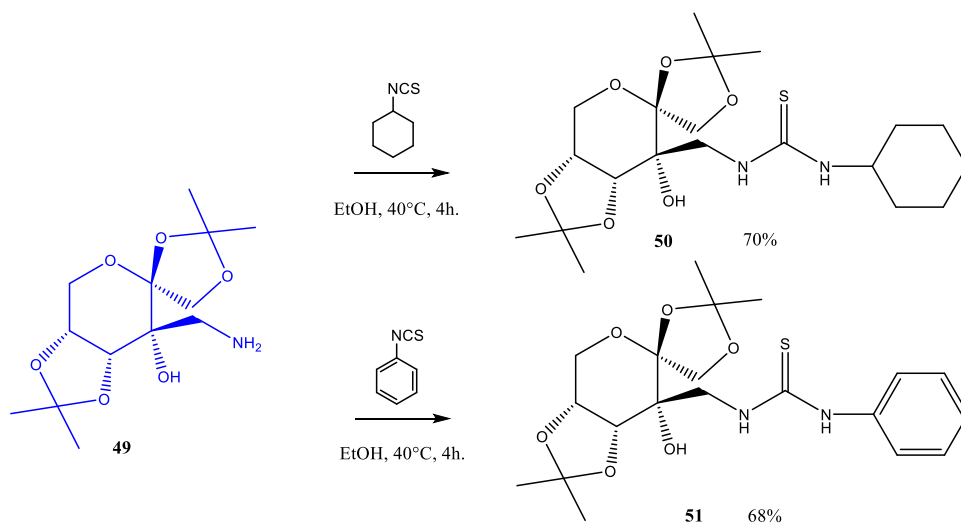
**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 48.

La estereoquímica (*R*) del compuesto fue elucidada mediante difracción de rayos X (**Figura 21**).



**Figura 21.** Estructura ORTEP del producto 48.

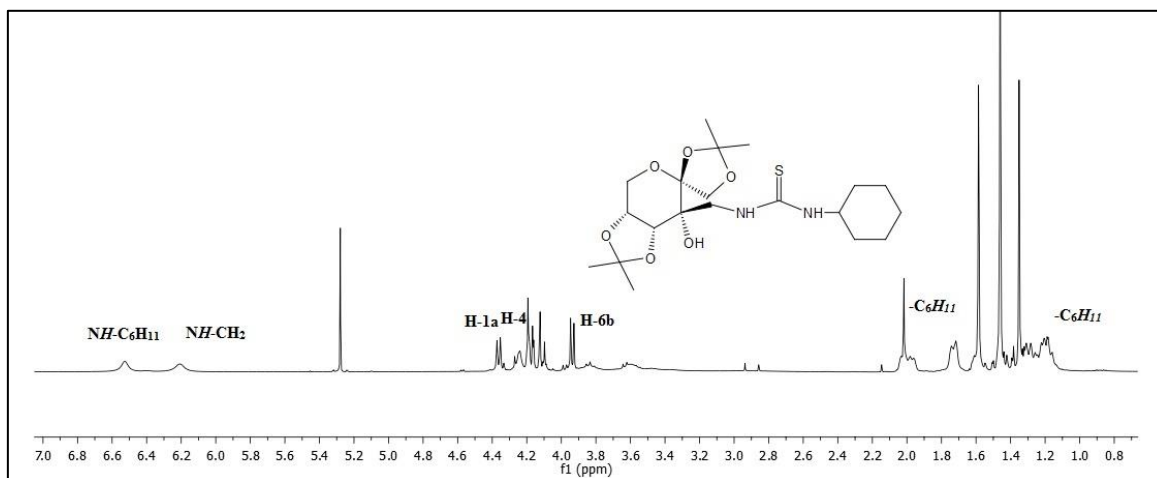
Posteriormente la reducción del grupo nitrilo dio origen al aminoalcohol **49**, el crudo de reacción se filtro sobre gel de sílice para eliminar las sales y se continuo con el siguiente paso de síntesis. El compuesto **49** se acopló a los isotiocianatos de ciclohexilo y de fenilo para dar las correspondientes tioureas **50** y **51** (**Esquema 14**).



**Esquema 14. Síntesis de tioureas**

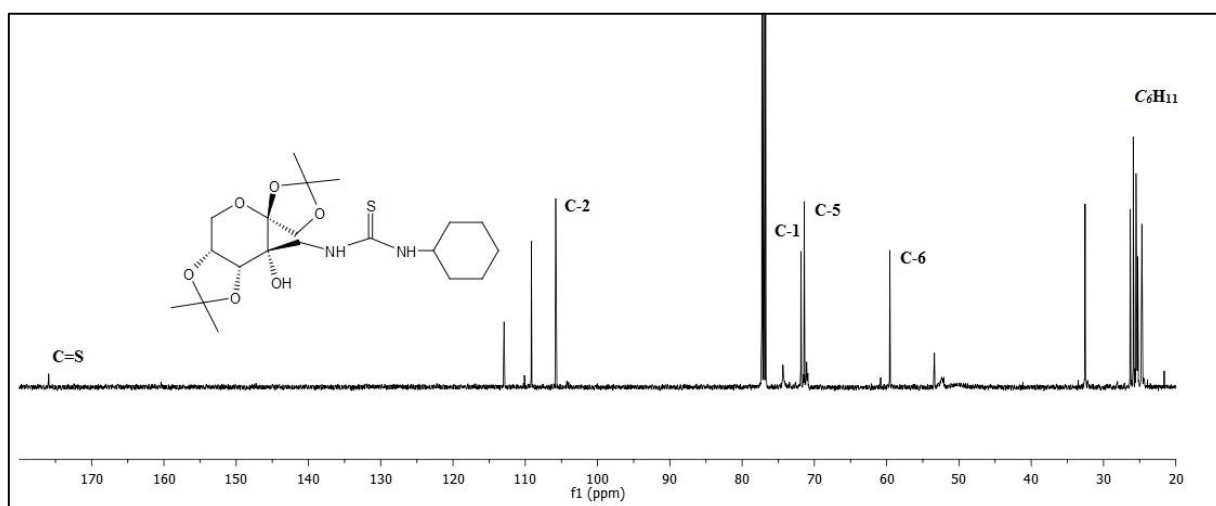
La formación de cada una de las tioureas se llevó a cabo mediante el ataque nucleofílico por parte de la amina primaria hacia el carbono electrofílico del isotiocianato correspondiente, dando como resultado las tioureas correspondientes.

A continuación, se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la tiourea de ciclohexilo (**Figura 22**), donde se pueden destacar entre las señales más importantes que comprueban la formación del producto **50**, con un desplazamiento químico de 6.25 y 6.20 los protones  $-\text{NH}$  de la tiourea, además se observa como una señal múltiple en la región que corresponde a 1.72 - 1.15 ppm los protones correspondientes al ciclohexilo. También se observan las señales correspondientes al azúcar, como son H-1a en 4.36, H-4 en 4.25, y H-6b en 4.11 ppm, al igual que los metilos de los acetales como señales simples con un desplazamiento químico de 1.58, 1.46 y 1.35 ppm.



**Figura 22. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **50**.**

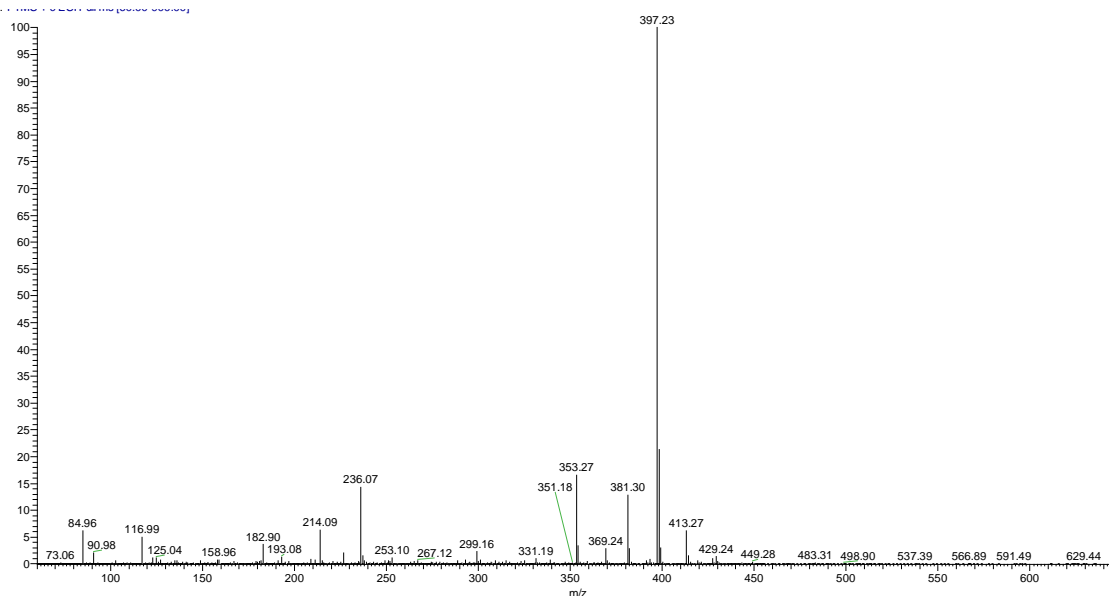
El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  muestra como señal sobresaliente de la obtención del producto **50**, la señal correspondiente al  $\text{C}=\text{S}$  con un desplazamiento químico de 175.9 ppm, señal que indica la formación de la tiourea junto con las señales observadas entre 25.3-24.6 correspondientes a los carbonos pertenecientes al ciclohexilo.



**Figura 23. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **49**.**



En el espectro de RMN tanto de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  no se observan las señales que corresponden a  $\text{CH}_2\text{-NH}$ , por lo que se realizó el estudio de espectrometría de masas, la masa calculada para el producto 49 es de 430.2138, en el espectro se puede observar un pico en 429.24 lo cual coincide con la formula  $[\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}]^+$ . (**Figura 24**)



**Figura 24. Espectro de masas del compuesto 49.**

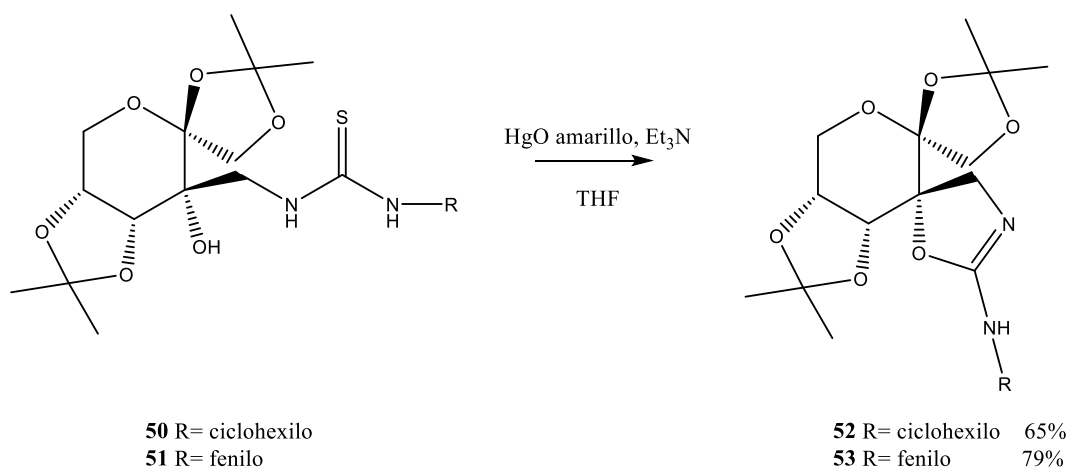
A continuación, se muestra una tabla donde se recolectan los desplazamientos químicos de los compuestos **50** y **51**, de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Como se puede observar, el sistema sacarídico no se ve afectado en gran medida por el cambio del radical alquílico toda vez que los desplazamientos químicos de **50** y **51** son similares. (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Selección de datos de RMN ( $\delta$  en ppm) de los compuestos 49 y 50.**

Compuesto	H-1a	H-4	H-6a	C=S	C-2	C-3
-----------	------	-----	------	-----	-----	-----

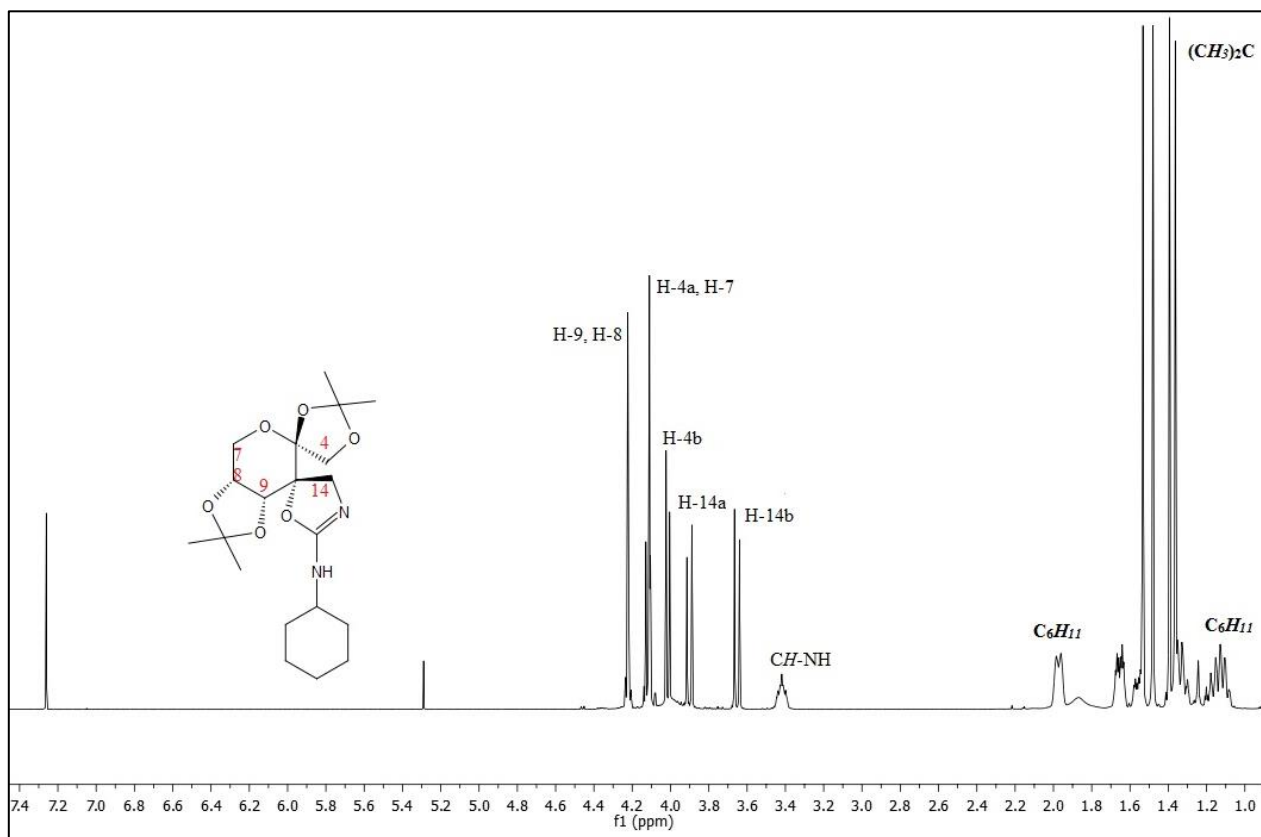
<b>50</b>	4.36	4.25	4.18	175.9	105.7	-
<b>51</b>	4.31	4.25	4.51	180.4	105.7	70.6

Las tioureas **50** y **51** fueron sometidas a una reacción de ciclodesulfuración en presencia de HgO amarillo en THF, mediante una ciclación intramolecular dando como resultado las correspondientes isoureas espiránicas. Ambas reacciones se llevaron en un tiempo de 24 horas a reflujo. (**Esquema 15**)



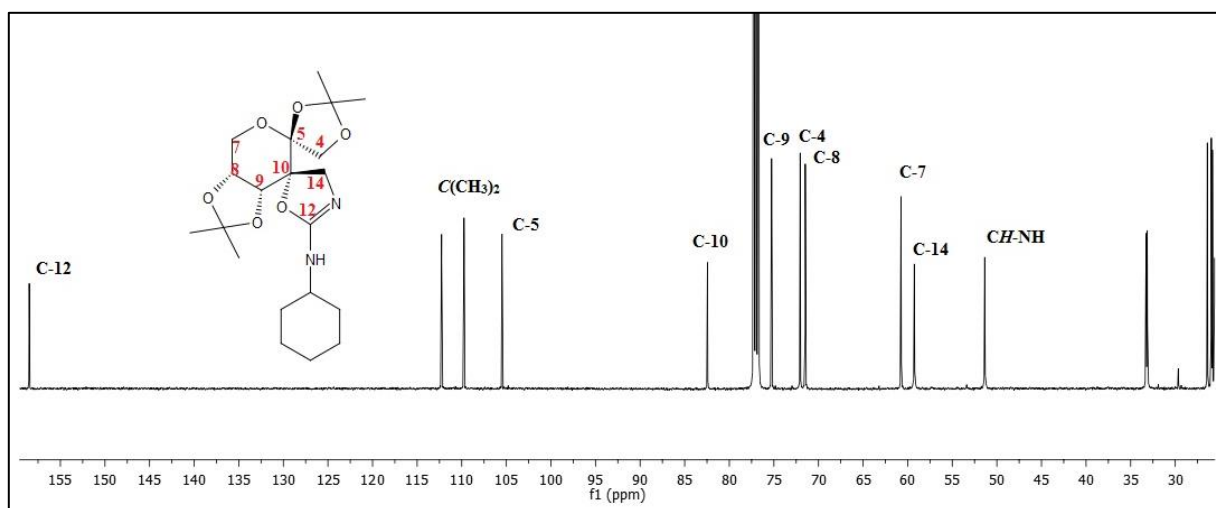
### Esquema 15. Síntesis de Isoureas espiránicas

A modo de ejemplo se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto **52** (**Figura 25**), en el que se puede observar la desaparición de las señales correspondientes de los protones de la tiourea alrededor de 6.2 ppm, además se observan las señales correspondientes al ciclohexilo entre 2.0 ppm y 1.0 ppm por lo que se puede concluir que la reacción de ciclodesulfuración no afectó al ciclohexilo. Se observa el desplazamiento de la señal correspondiente al metileno adyacente al nitrógeno hacia frecuencias más bajas, que ahora aparece como dos señales dobles con  $J_{H14a-H-12b} = 9.37$  Hz debido a la restricción conformacional que genera el sistema espiránico.



**Figura 25. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 52.**

Por otra parte, en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C, se observa el desplazamiento de la señal del C=S a 175 ppm hacia frecuencias más bajas (158.4 ppm), siendo ahora un carbono de C=N. A su vez se observa también como señal característica la del C-14 en 59.2 ppm, señal que no se encontraba en el espectro de la tiourea, y que ahora se observa claramente.



**Figura 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 52.**

En la tabla 2 se presenta una selección de desplazamientos químicos para los compuestos **52**, **53** y para el derivado con sustituyente propilo descrito previamente.<sup>47</sup> Se observa un efecto de desprotección a causa del anillo aromático de las señales correspondientes a C-12 y C-10 que se desplazan en aproximadamente 3.6 ppm y 0.8 ppm respectivamente hacia frecuencias más bajas. Por el contrario, los protones diastereotópicos H-14a se observan desplazados hacia frecuencias más altas en aproximadamente 0.16 ppm.

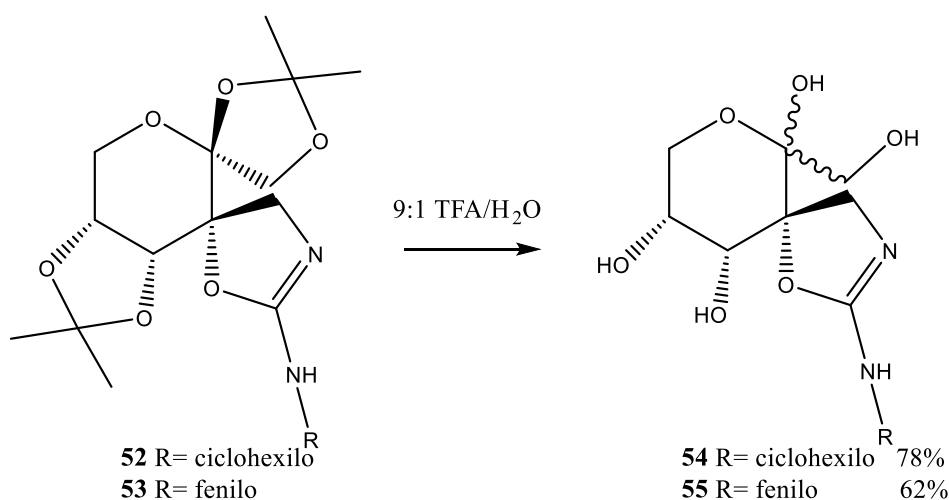
**Tabla 2. Selección de datos de RMN ( $\delta$  en ppm) de isoureas espiránicas**

Compuesto	H-9	H-14a	C-12	C-14	C-10
<b>ciclohexilo</b>	4.22	3.90	158.4	59.2	82.4
<b>fenilo</b>	4.27	4.06	155.1	59.5	81.7

<sup>47</sup> M. Velueta., Tesis de licenciatura, *Obtención estereoselectiva de Heterociclos espiránicos a partir de  $\beta$ -aminoalcoholes derivados de D-Furctosa*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, **2014**.

<b>propilo<sup>1</sup></b>	4.24	3.90	159.1	58.9	82.6
----------------------------	------	------	-------	------	------

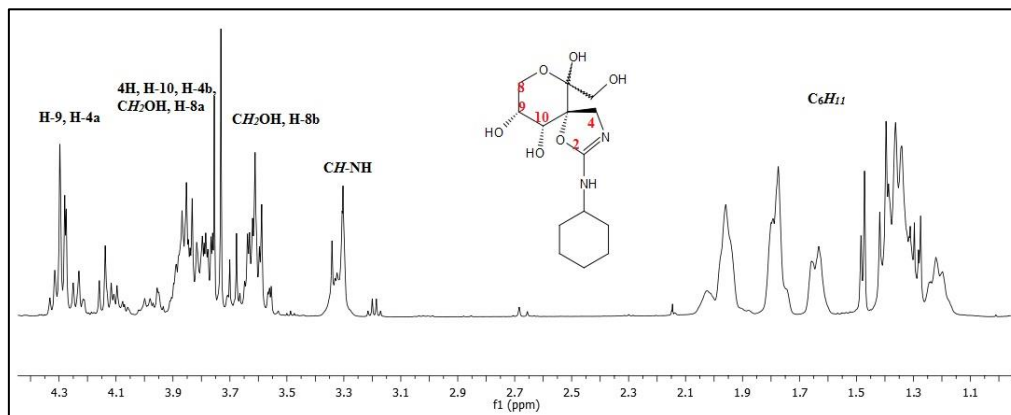
Posteriormente se llevó a cabo la desprotección de las isoureas espiránicas utilizando una mezcla 9:1 TFA-H<sub>2</sub>O, la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter etílico y se procedió a su caracterización. Proporcionando las isoureas desprotegidas **54** y **55** (**Esquema 16**) como una mezcla de isómeros  $\alpha/\beta$ .



**Esquema 16.**

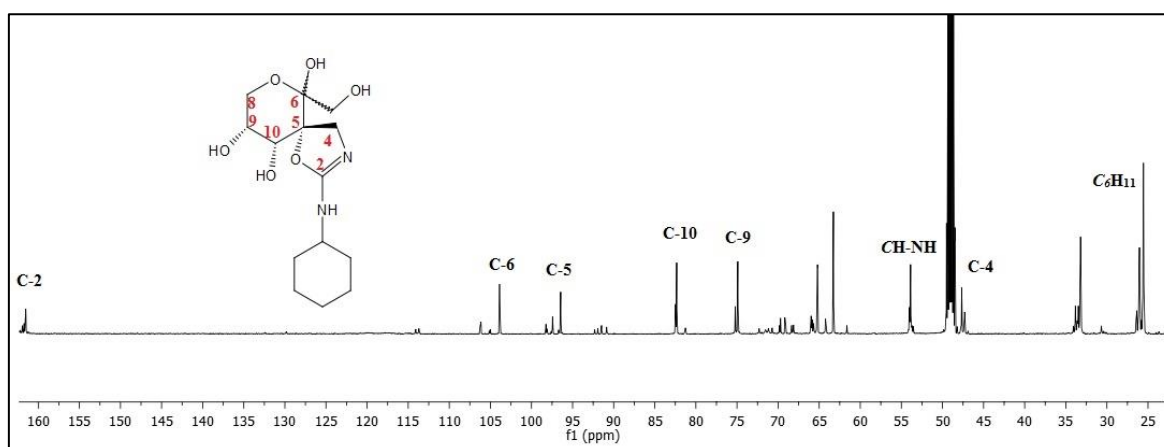
A modo de ejemplo se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del producto **54** (**Figura 27**), en el que se puede observar la desaparición de las señales simples alrededor de 1.2 ppm correspondientes a los metilos de los acetales de la materia prima, además de las señales múltiples entre 1 y 2 ppm correspondientes a los CH<sub>2</sub> del ciclohexilo. En la región entre 4.5 y 3.5 ppm se observan las señales correspondientes al anillo sacarídico como una serie de multipletes solpados a causa de la presencia los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  en sus formas pirano y furano, siguiendo el patrón de equilibrio anomérico típico para la D-fructosa<sup>48</sup>.

<sup>48</sup> Jaseja, M.; Perlin, A. S.; Dais, P. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 283-289.



**Figura 27. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 54.**

Por otra parte, en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , se puede observar la señal correspondiente al  $\text{C}=\text{N}$  (C-2) en 161.5 ppm, así como las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-6 y C-5 en 103.8 y 96.5 ppm respectivamente, y los carbonos pertenecientes al ciclohexilo en una región entre 25 y 35 ppm.



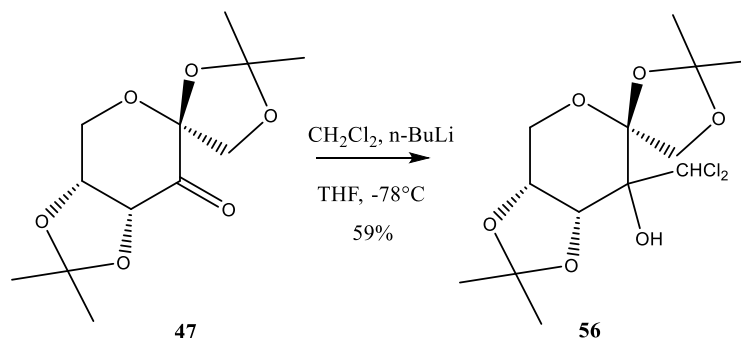
**Figura 28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 54.**

A continuación, se muestra la **Tabla 3**, donde se recolectan los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN entre los compuestos **54** y **55**.

**Tabla 3. Selección de datos de  $^{13}\text{C}$ - RMN ( $\delta$  en ppm) de los compuestos **53** y **54**.**

Compuesto	C-2	C-6	C-10
<b>54</b>	161.5	103.8	82.3
<b>55</b>	161.4	103.8	82.4

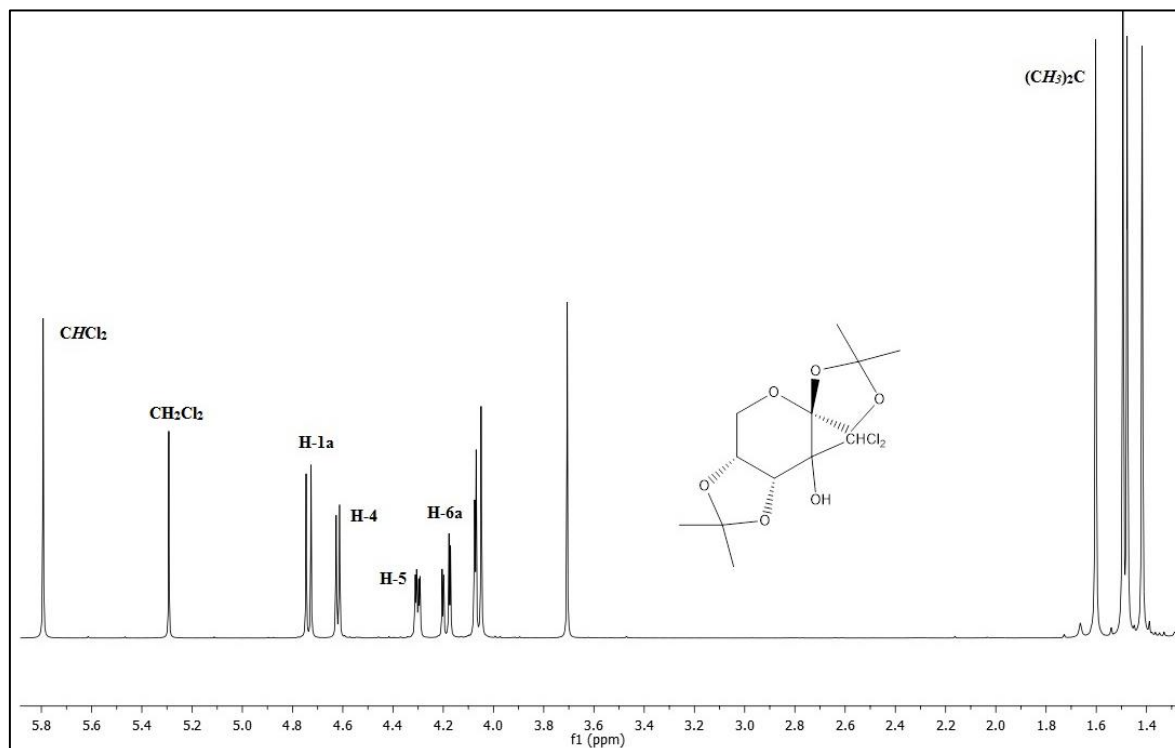
Por otra parte, el tratamiento de la cetona **47** en presencia de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $n\text{-BuLi}$  condujo a la formación del dicloroderivado **56** (**Esquema 17**) mediante la adición estereoselectiva del anión diclorometano sobre el carbonilo de la ulosa **47**.



**Esquema 17.**

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **56** se observa la formación de un solo isómero (**Figura 29**). El espectro muestra cuatro señales simples entre 1.41 y 1.69 ppm correspondientes a los metilos de los acetales, además se observan dos señales importantes que confirman que la adición del ion diclorometano, una en 5.79 ppm perteneciente al  $\text{CHCl}_2$ , como una señal simple y otra señal simple en 3.70 ppm correspondiente al hidroxilo, se puede confirmar que el sistema

piranósico se mantiene intacto, al observar las señales pertenecientes al cuerpo del azúcar como lo son H-1a, H-4, H-5 y H-6a con un desplazamiento químico de 4.73, 4.61, 4.30 y 4.18 respectivamente., con constantes de acoplamiento que indican una conformación tipo  ${}^1C_4$  ( $J_{4,5}=6.7$  Hz,  $J_{5,6a}=6.7$  Hz y  $J_{5,6b}=2.4$ Hz).

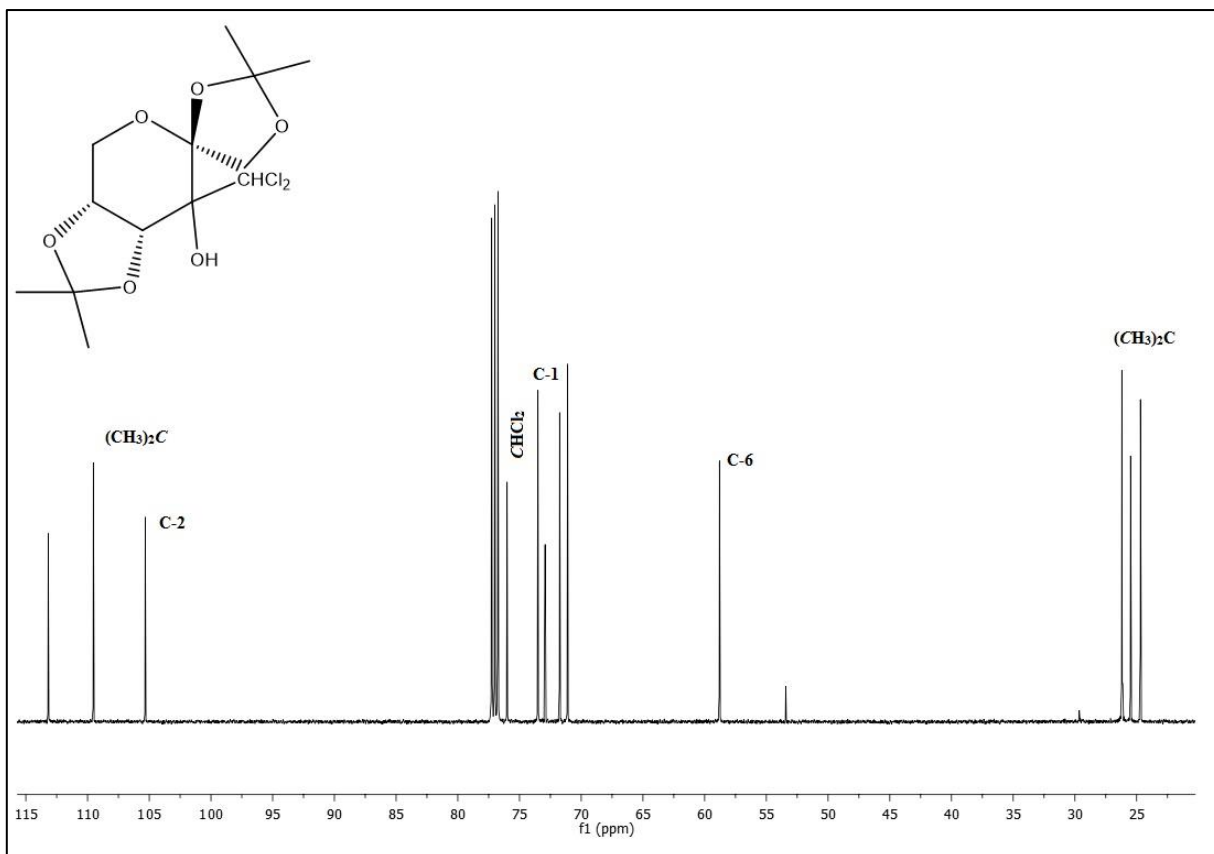


**Figura 29. Espectro de RMN de  ${}^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) del producto 56.**

Por otro lado, el espectro de RMN de  ${}^{13}C$  (**figura 30**) proporciona información muy valiosa; en primer lugar confirmar la presencia de un solo diastereoisómero al observarse únicamente las 13 señales esperadas, además se pueden destacar señales características con un desplazamiento químico de 113.1 y 109.5 ppm los carbonos cuaternarios pertenecientes a los acetales, por otro lado podemos observar el carbono espiránico C-2 con un desplazamiento químico de 105.3 ppm,

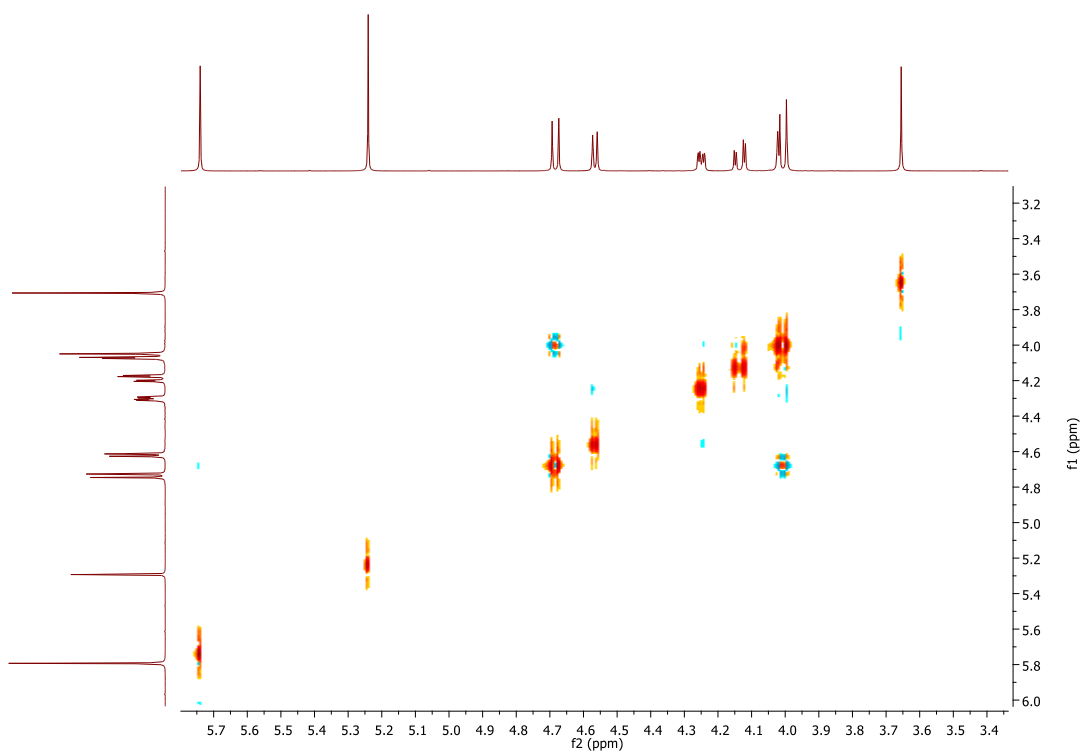


una señal importante es la perteneciente a  $\text{CHCl}_2$  en 76.0 ppm, este desplazamiento químico es común para los carbonos sustituidos con halógenos.<sup>49</sup>

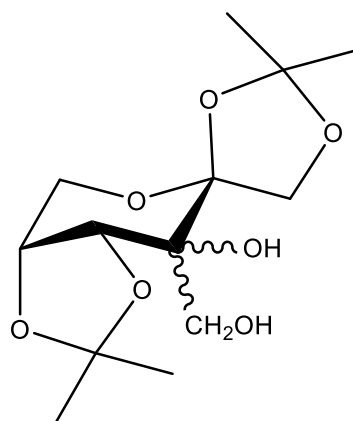


**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 56.

Se llevó a cabo un experimento NOESY (**Figura 31**) para determinar la estereoquímica de este nuevo centro quiral, sin embargo, en el espectro el único acoplamiento espacial que se observa es entre los protones H-1a y H-1b.



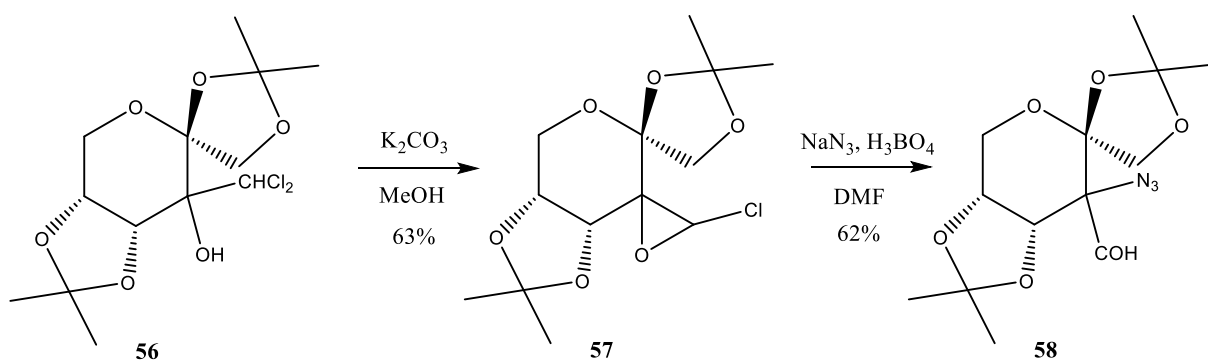
**Figura 31. Espectro de NOESY de RMN de 500 MHz del producto 56.**



**Figura 32. Silla  $^1C_4$  del compuesto 56**

A continuación, se llevó a cabo la formación del azidoaldehído **58**. En primer lugar, se llevó a cabo un ensayo colocando el compuesto diclorado **56** en presencia de Me<sub>2</sub>SO y NaN<sub>3</sub> siguiendo la metodología descrita por Forman y *col.*<sup>50</sup> que conduciría a un intermediario tipo cloroepóxido generado *in situ* que posteriormente se abre con el anión azido; se realizaron dos ensayos a 80 °C primero en presencia de DMF como disolvente y el segundo sin DMF. Sin embargo, no se observó cambio en la materia prima.

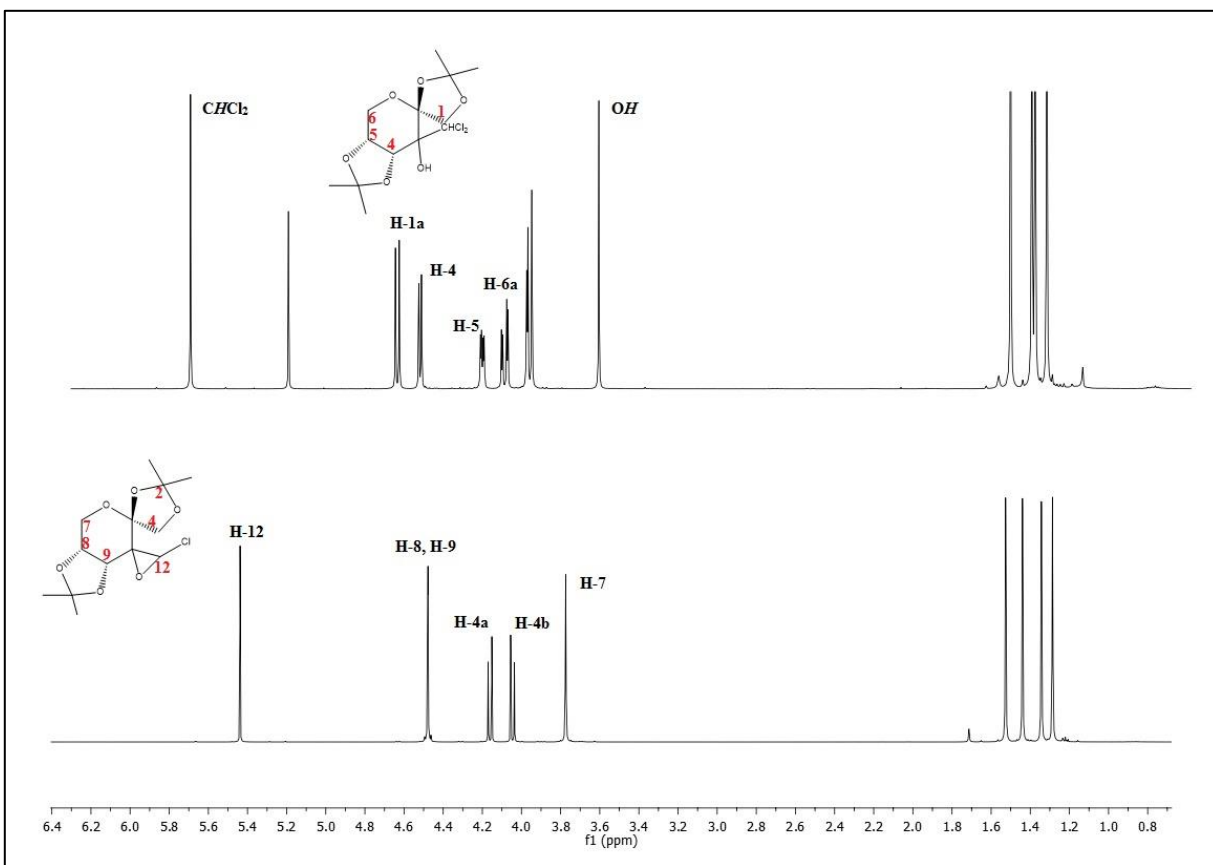
Alternativamente, el compuesto **56** se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equivalentes) en MeOH que condujo a la formación del epóxido **57** (Esquema 19).



**Esquema 19. Síntesis diastereoselectiva del azidoaldehído 47.**

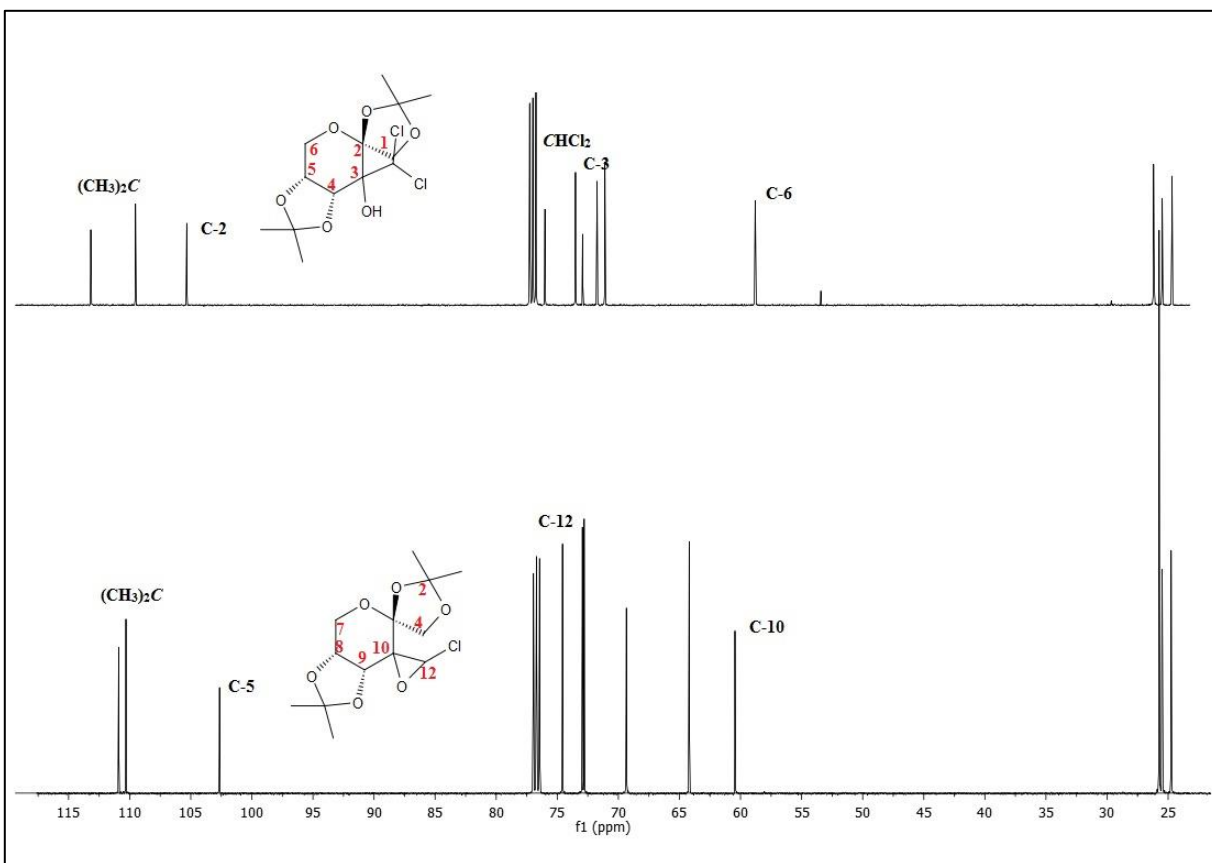
El compuesto **57** resultó ser estable a temperatura ambiente, a continuación se muestra una comparación entre los espectros de RMN de <sup>1</sup>H del dicloroderivado **56** y el epóxido **57** (Figura 33), donde se puede observar en primer lugar un cambio en el desplazamiento del protón HC-Cl que va de un 5.79 a 5.43 ppm, además el espectro sugiere un cambio en la conformación del triciclo **56** al observarse las señales correspondientes a los protones del azúcar H-4, H-5 y H-6 como señales simples, insinuando ángulos dihedrales próximos a cero.

<sup>50</sup> Forman, G.S.; Scaffidi, A.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 25-28.



**Figura 33. Comparación de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) entre los productos 56 y 57.**

En los espectros de <sup>13</sup>C-RMN se puede resaltar el desplazamiento a frecuencias más bajas del C-2 en 2.4 ppm, aún más evidente resulta el desplazamiento del C-3 hacia campos altos en 12.2 ppm debido a la formación del sistema espiránico.



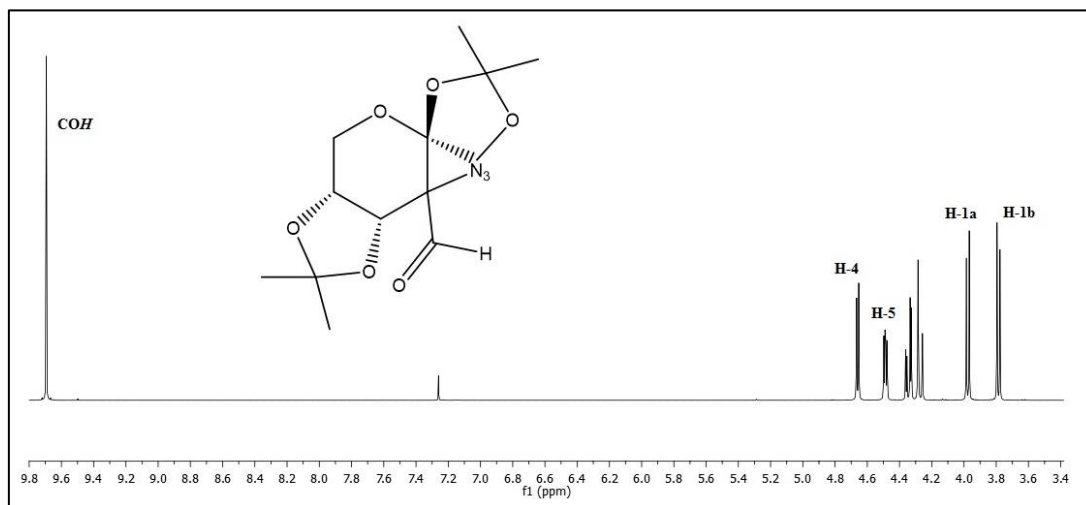
**Figura 34. Comparación de los espectros de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) entre los productos 56 y 57.**

Posteriormente se llevó a cabo la apertura del epóxido **57** para dar el azido aldehído **58**. En primer lugar se llevó a cabo el tratamiento de **57** con NaN<sub>3</sub> en presencia de éter 16-corona-6 en THF, la mezcla de reacción se mantuvo 5 días a temperatura ambiente sin observarse cambios en la materia prima. Un segundo ensayo se realizó elevando la temperatura a reflujo durante 10 horas sin observarse cambios. Se realizó un tercer ensayo ahora con NaN<sub>3</sub> en presencia de un ácido en DMF a temperatura elevada y atmósfera de argón, a la 1 hora se observó que la materia prima iba consumiéndose apareciendo un producto mucho más polar, finalmente a las 4 horas la materia prima fue consumida por completo; en la **tabla 4** se puede observar que los mejores resultados se obtuvieron al usar TBAI como catalizador.

**Tabla 4. Condiciones de reacción para la obtención del producto 47**

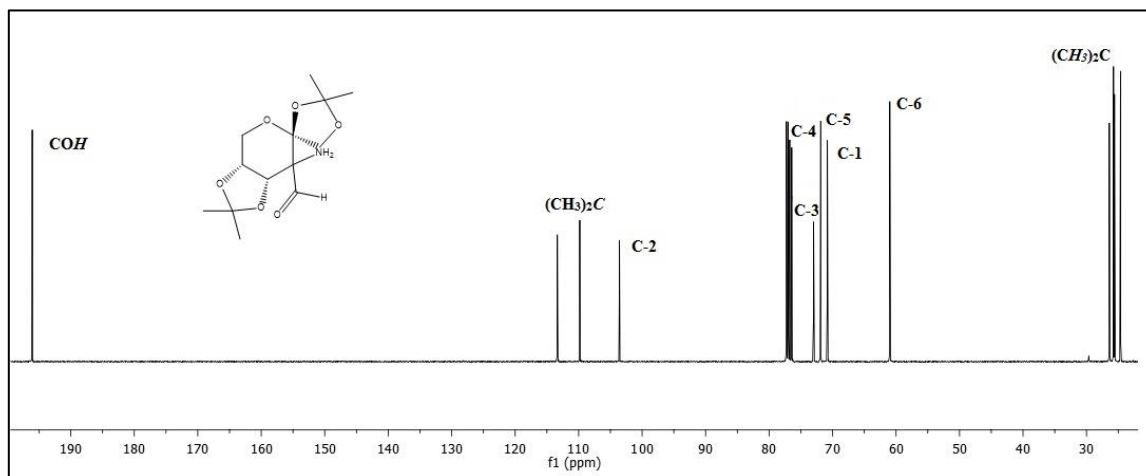
Condiciones	Disolvente	Temperatura
NaN <sub>3</sub> , éter 16-corona-6	THF	t.a
NaN <sub>3</sub> , éter 16-corona-6	THF	Reflujo
NaN <sub>3</sub> , H <sub>3</sub> BO <sub>4</sub>	DMF	Reflujo
NaN <sub>3</sub> , TBAI	DMF	110°C

A continuación, se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **58** donde se puede observar como señal evidente de la formación del azido aldehído, con un desplazamiento químico de 9.69 ppm el protón perteneciente a COH, región característica para los protones de los aldehídos, por otra parte, como señales características se puede encontrar H-4 en 4.65 ppm como una señal doble y el H-5 en 4.48 ppm como una señal doble de dobles. El patrón de acoplamiento que se observa en este compuesto indica la recuperación de la conformación tipo silla consecuyente de la apertura del epóxido espiránico.



**Figura 35. Expansión del espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) región 9.8-3.4 ppm del producto 58.**

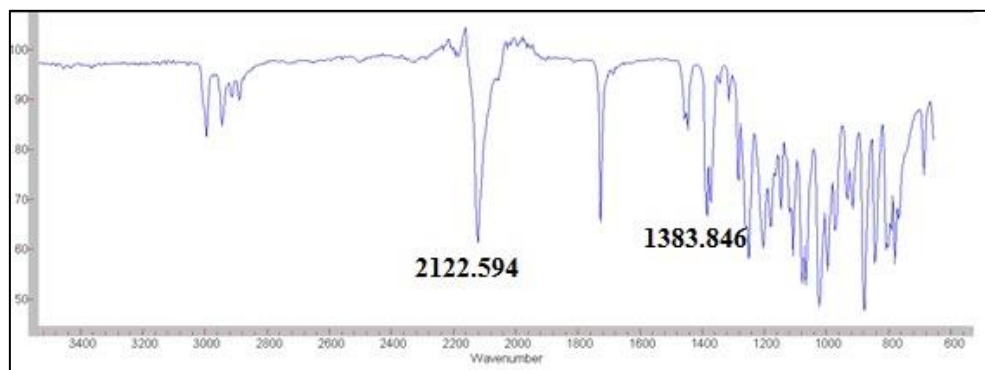
Mientras que en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , se puede observar como evidencia de la formación de este aldehído en 196.0 ppm el C=O, por otra parte, también se observa que los carbonos C-4 y C-3 se encuentran nuevamente desplazados hacia campos más altos, debido a la desaparición del sistema espiránico.



**Figura 36. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 58.**

Para confirmar la estructura se llevó a cabo un espectro de IR. El grupo azido  $-\text{N}_3$  se puede identificar en el espectro de IR mediante su absorción de estiramiento asimétrico<sup>51</sup> el cual ocurre en la región cercana a  $2130\text{ cm}^{-1}$ . En la figura 31 se observa una fuerte banda de absorción en  $2122\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo azido.

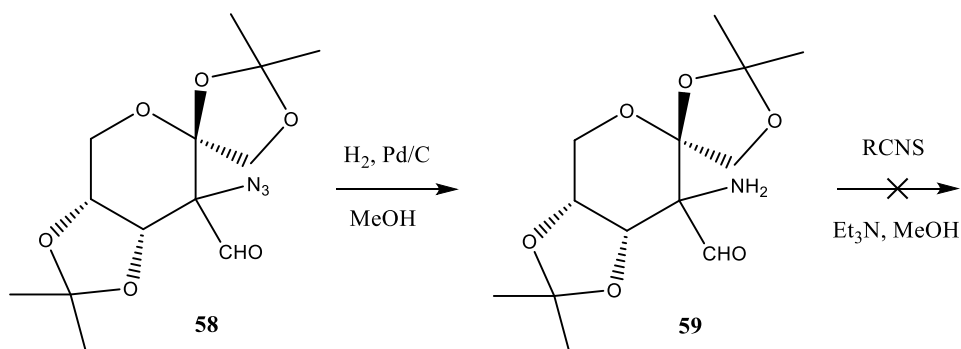
<sup>51</sup> Lieber E.; Rao, C. N. R.; CHAO, T. S.; Hoffman, C. W. W. *Anal. Chem.*, **1957**, 29, 916–918.



**Figura 37. IR del producto 58.**

A partir del azido derivado **58** se ensayaron condiciones *click chemistry* para una cicloadición 1,3 dipolar de la azida con alquinos terminales en presencia de ascorbato sódico y  $\text{CuSO}_4$  en una mezcla acetona-agua para la obtención de triazolil aldehídos, sin embargo, tras un largo periodo de tiempo y aumento de la temperatura no se observó cambio de la materia prima.

Adicionalmente se realizó la reducción del grupo azido con  $\text{H}_2$  en presencia de Pd/C dando origen al aminoaldehído **59**, sin embargo, no se pudo aislar de forma pura; el crudo de reacción se trató con isotiocianatos de arilo y alquilo con la intención de formar tioureas en la posición  $\alpha$  al carbonilo que posteriormente dieran origen a hidroxitioureas espiránicas, pero tras largos periodos de reacción, la adición de una base y el aumento de la temperatura no se observó cambio en la materia prima.



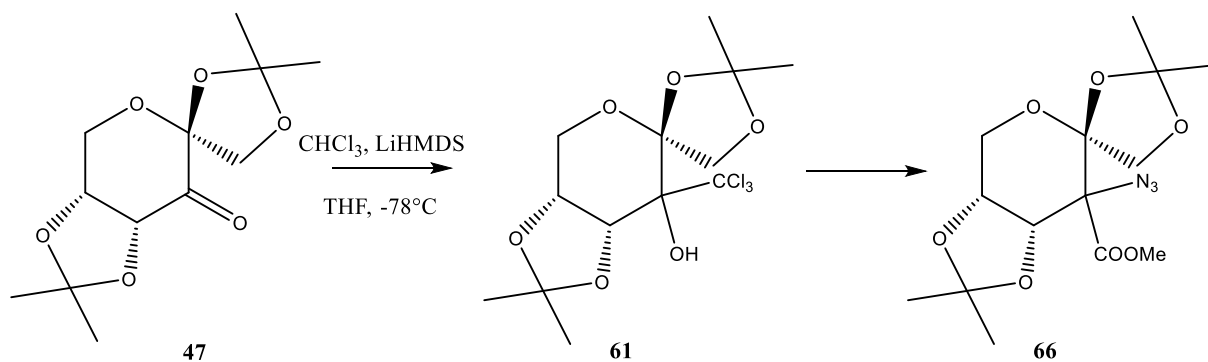
**Esquema 20.**



Viendo los resultados anteriores se propuso llevar a cabo la formación del isotiocianato de azúcar en presencia de trifosgeno y  $\text{CaCO}_3$  y posteriormente acoplarlo con diferentes aminas para obtener las correspondientes tioureas, pero al igual que en los casos anteriores no hubo reacción, por lo que se llegó a la conclusión de que la amina se encuentra muy impedida estéricamente lo cual no permite su reacción.

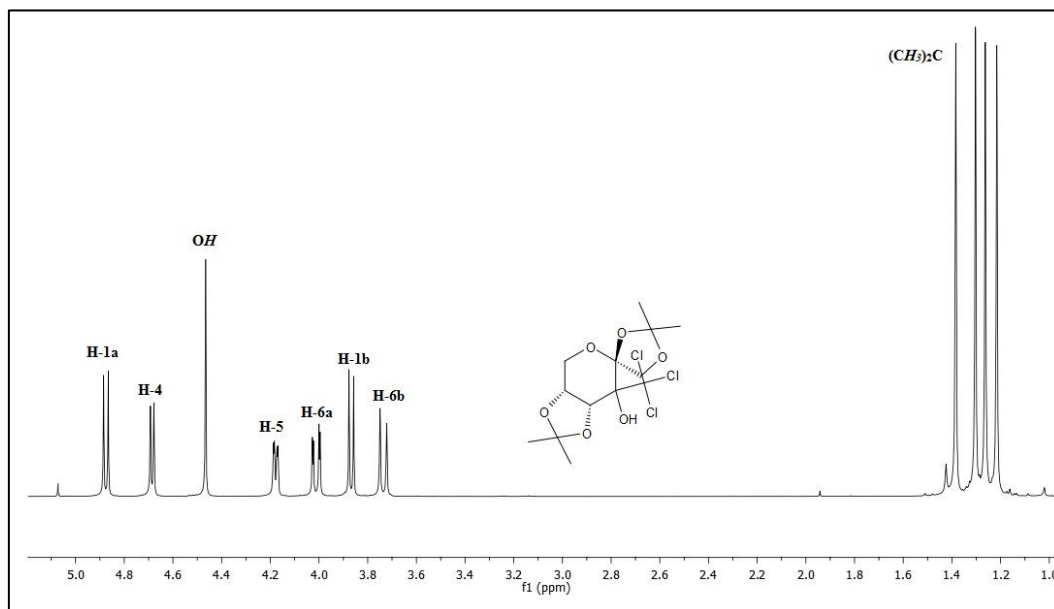
Considerando la posibilidad de eliminar el efecto estérico, se contempló la posibilidad de introducir un átomo de carbono entre el anillo de azúcar y la amina, para ello se propuso la apertura del epóxido **57** con el ion cianuro, así pues, la introducción de este ion y su posterior reducción darían como resultado una amina primaria, la cual mediante su tratamiento con los diferentes isotiocianatos y su posterior ciclación darían acceso a los espirociclos de seis miembros. Desafortunadamente la apertura del epóxido no dio resultados en ninguno de los dos ensayos realizados, en primer lugar, se utilizó  $\text{TMSCN}$  como fuente de cianuro sin embargo no hubo cambio en la materia prima. Pensando en eliminar el impedimento que podría genera un contra ion voluminoso se empleó  $\text{KCN}$  como fuente de cianuro, sin embargo, no hubo cambio en el proceso de reacción. Siendo pues evidente la dificultad de funcionalizar esta posición, se terminó la ruta de síntesis en este punto.

Para la síntesis de seleno y tiohidantoínas espiránicas se partió de la cetona **47** y se llevó a cabo la formación del compuesto triclorado **61** mediante y la adición estereoselectiva del ion triclorometilo al carbonilo de la ulosa promovido por  $\text{LiHMDS}$ .



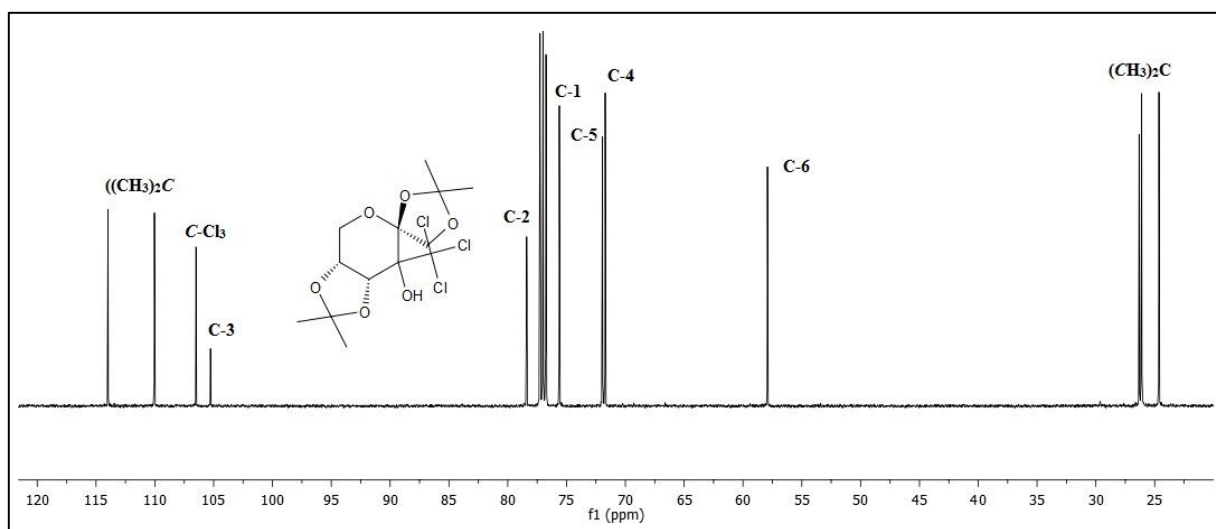
**Esquema 21.**

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del producto **61** se observan como señales características con un desplazamiento químico de 1.60, 1.52, 1.48, 1.43 ppm señales simples que integran para 3H cada una, perteneciente a los metilos de los acetales, una señal importante en 4.58 ppm, perteneciente al  $-\text{OH}$  en la posición C-3 del azúcar.



**Figura 38. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **61**.**

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN proporciona información valiosa entre ella, el cambio en el desplazamiento de C-3, que pasa de ser un carbonilo a ser un carbono base de oxígeno, con un desplazamiento de 105.2 ppm, por otra parte, se puede observar el  $\text{CCl}_3$  en 106.4 ppm.



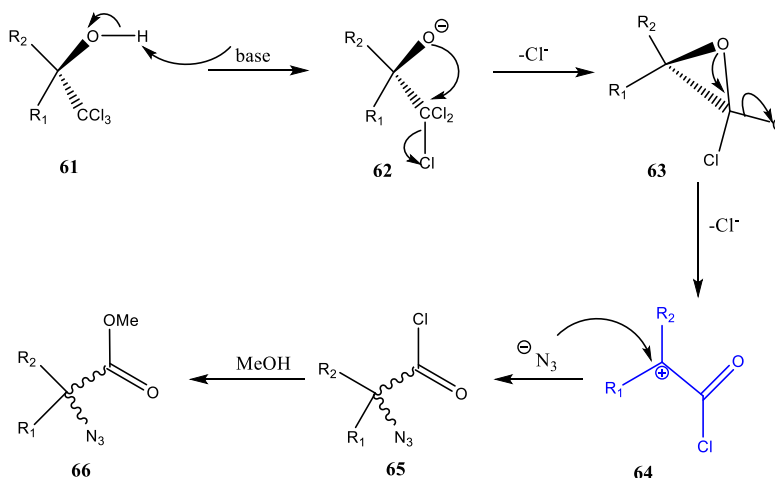
**Figura 39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **61**.**

Este tricloro derivado **61** se utilizó para la formación del azido ester, mediante una modificación de la reacción de Corey-Link, usando como base DBU. En la bibliografía esta ampliamente descrito que la reacción de Corey-Link conduce a la formación de un azidoester como un sólo diastereoisómero a través de un intermediario tipo dicloroepóxido. Siguiendo esta metodología, se trató el compuesto **61** con  $\text{NaN}_3$ , éter 16-corona-6 y DBU en metanol anhidro a  $50^\circ\text{C}$ , sin embargo, se observó que la obtención del azidoéster como una mezcla diastereoisomérica. Con la finalidad de aumentar la estereoselectividad de la reacción, en la presente tesis se ensayaron 4 condiciones de reacción para la formación diastereoselectiva del azidoéster (**Tabla 5**), sin embargo, la modificación de la temperatura no mejoró la diastereoselectividad.

**Tabla 5. Relacion diastereoisomerica en la obtención de **66****

Temperatura ( $^\circ\text{C}$ )	relación <i>R/S</i>
50	1:1
22	1:1
0	1:1

La estereoselectividad de la reacción de Corey-Link<sup>28</sup> se basa en la formación de un intermediario tipo *gem*-diclorooxirano y el posterior ataque *anti* del anión azido en una reacción de tipo S<sub>N</sub>2. Sin embargo, los resultados obtenidos sugieren un mecanismo de reacción tipo S<sub>N</sub>1, donde en primer lugar se lleva a cabo la apertura del epóxido generando un carbocatión **64**, que es atacado por ambas caras por el anión azido (**Esquema 22**).



**Esquema 22.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación del azidoéster **66**

A continuación, se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del producto **66**, en el que se puede observar con un desplazamiento químico de 172.4 y 172.2 ppm el carbono del éster, lo cual indica la formación de los dos isómeros, además que todas las señales que pertenecen al azúcar se encuentran dobles.

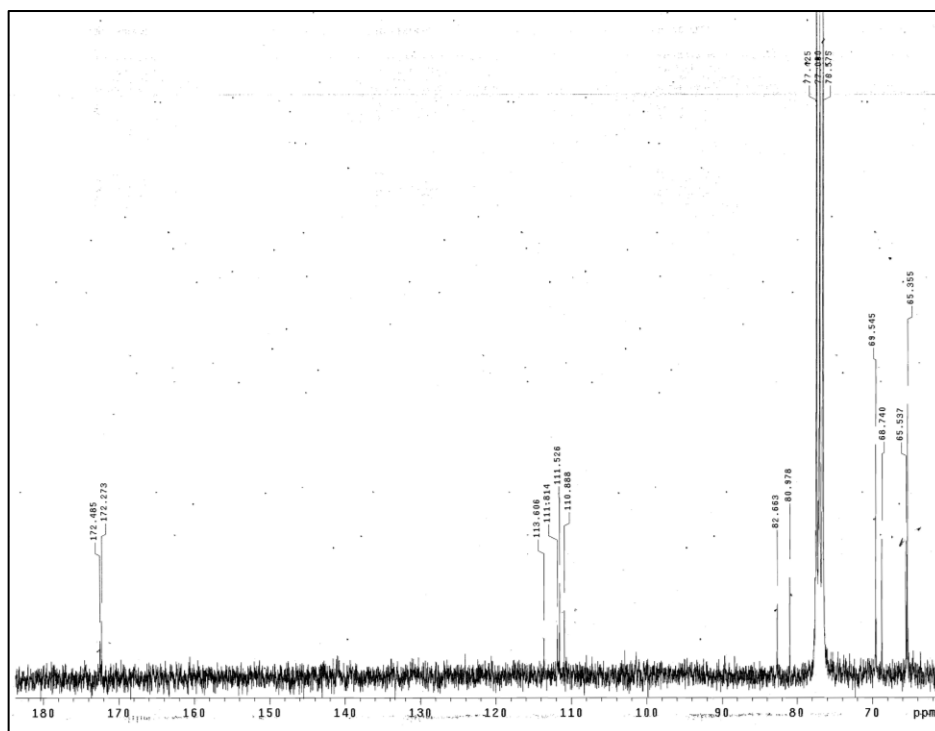
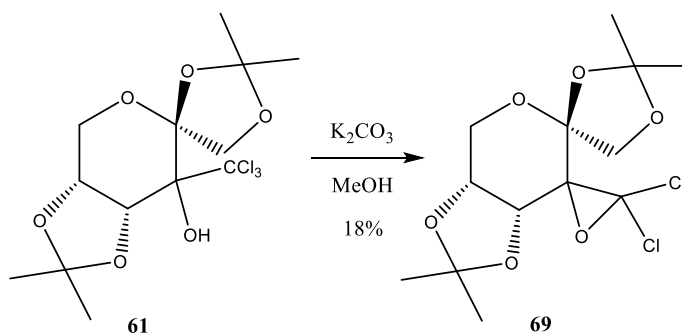


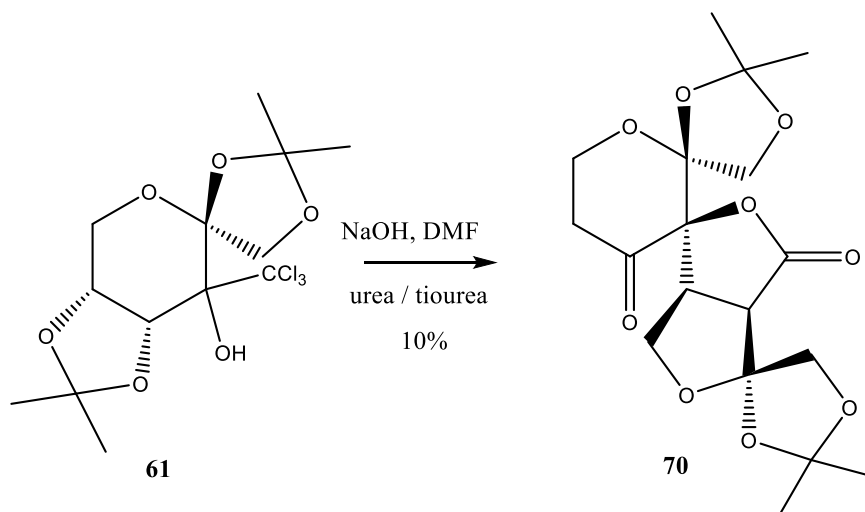
Figura 40. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 66.

Con la finalidad de obtener un azidoéster diastereoisoméricamente puro se propuso llevar a cabo el aislamiento del dicloroepóxido **69** para después ensayar la reacción de apertura diastereoselectiva. El compuesto **61** se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en MeOH, tras 2 horas de reacción y purificación por cromatografía en columna se aisló el dicloroepóxido **69** con un 18% de rendimiento. Puesto el pobre rendimiento obtenido se decidió terminar en este punto la ruta sintética.



Esquema 23

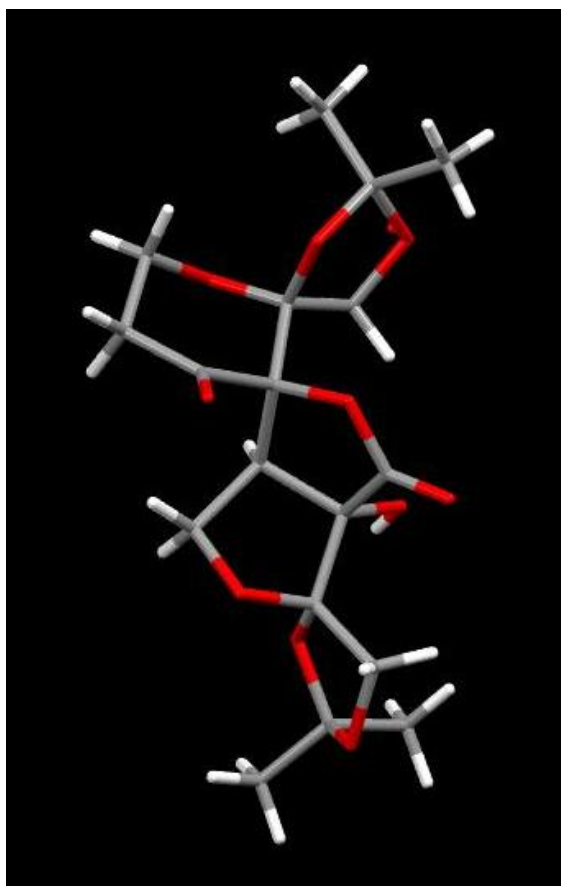
La reacción de Bargenilli propone el uso de un dicloroepóxido en presencia de compuestos binucleofílicos que realizan un doble ataque al carbono diclorado generando aductos heterocíclicos.<sup>52</sup> De esta manera se planteó la síntesis de (tio)hidantoínas espiránicas mediante la formación *in situ* del dicloroepóxido **63** y la subsecuente adición de tiourea o urea, correspondientemente en presencia de NaOH. Los ensayos se siguieron mediante CCF hasta la desaparición de la materia prima, tras purificación por cromatografía en columna se aisló un compuesto con un RF idéntico en ambos ensayos (**Esquema 24**).



**Esquema 24. Obtención del compuesto trispiránico 70**

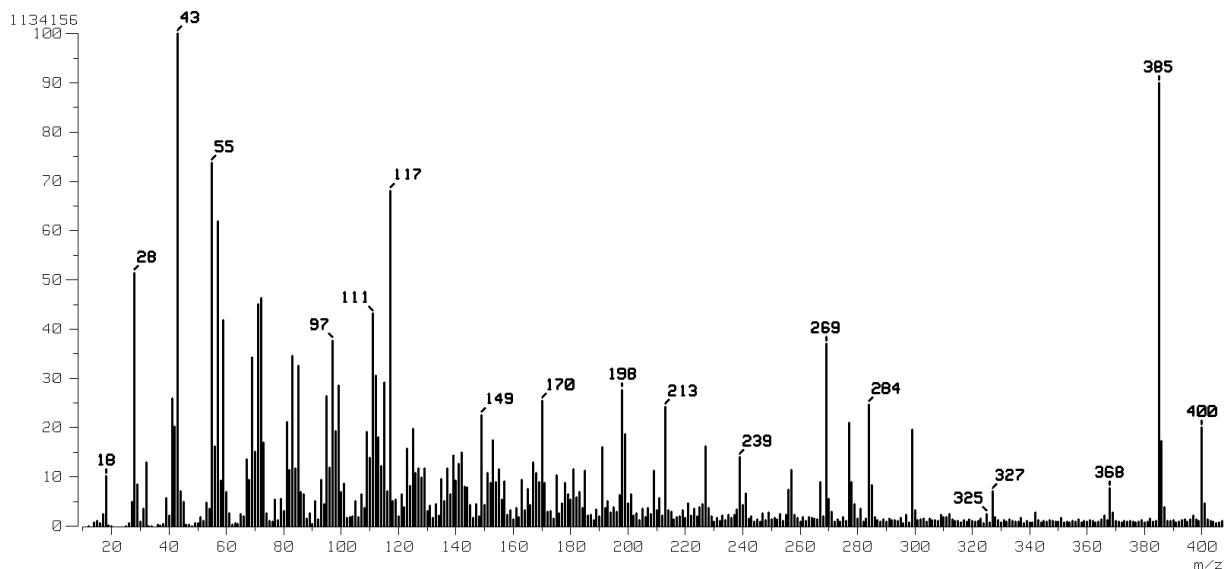
La espectroscopia de RMN confirmó que se trataba del compuesto trispiránico **66**. La estructura fue comprobada por difracción de rayos X para cristales obtenidos en los dos ensayos (**Figura 41**).

<sup>52</sup> M, Majdavi., M, Asadi., M, Saeedi., Z, Rezaei., H, Moghbel., A, Foroumadi., A, Shafiee., *Synlett*, **2012**, 2521-2525.



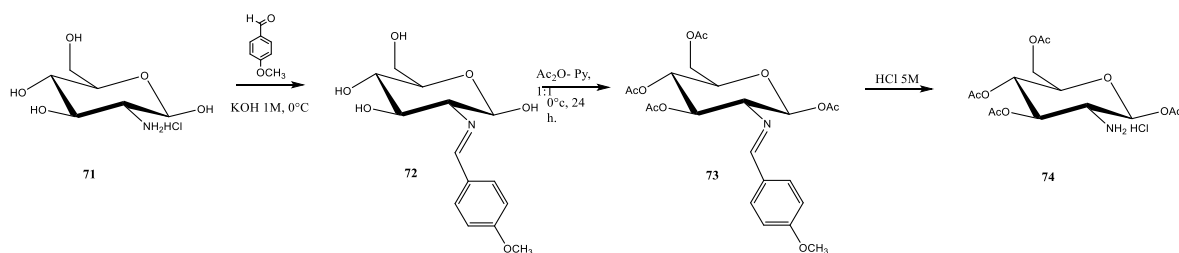
**Figura 41. Estructura ORTEP del producto 70.**

El estudio de la espectrometría de masas dio como resultado una relación  $m/z$  observada de 400.1366 mientras que la estimada fue de 400.1369 lo que coincide con la estructura molecular  $C_{18}H_{24}O_{10}$ , a continuación, se muestra el espectro de masas donde se puede observar el ion molecular del producto **70**.



**Figura 42. Espectrometría de masas del producto 70.**

Por otro lado, la obtención de 2-aminoselenazolininas se llevó a cabo usando el hidrocloreto de la D-glucosamina per-*O*-acetilada **74** como intermedio clave. Este compuesto es fácilmente accesible mediante una protección quimioselectiva del grupo amino del hidrocloreto de la D-glucosamina **71** en forma de imina **72**, lo cual fija la configuración  $\beta$  en el derivado, seguido de acetilación convencional de los hidroxilos **73**, y desprotección final de la imina en medio ácido.

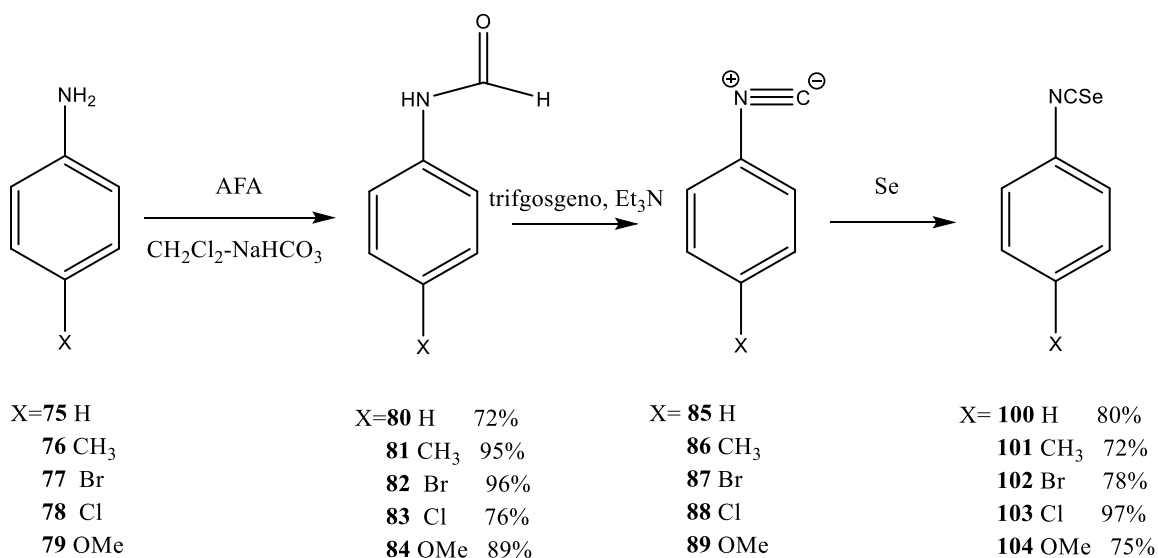


**Esquema 25. Obtención del hidrocloreto de la D-glucosamina 74**

Para llevar a cabo la síntesis de selenazolininas *N*-sustituidas se planteó como intermediario la síntesis de selenoureas, a partir del acoplamiento de **74** con diferentes isoselenocianatos de arilo.



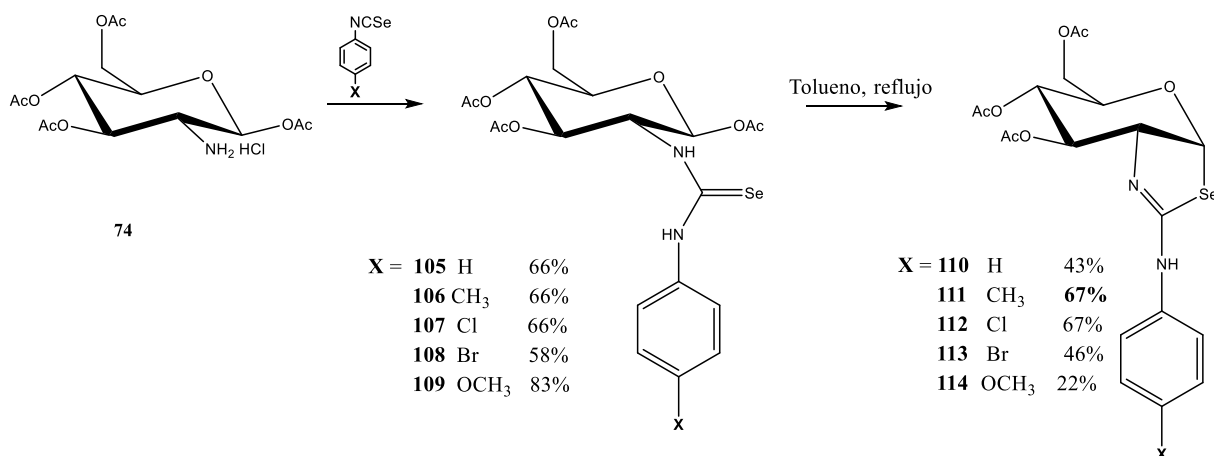
Para ello se sintetizaron los isoselenocianatos de arilo **100-104** siguiendo la metodología descrita por López y col.<sup>53</sup> A partir de las aminas comerciales **75-79** se llevó a cabo una formilación en presencia de AFA para dar lugar a las amidas **80-84**, posteriormente se realizó una deshidratación en presencia de trifosgeno y Et<sub>3</sub>N que generó la formación de los isonitrilos intermediarios **85-89** no aislados, que tras la adición de Se condujo a la formación de los isoselenocianatos **100-104** con buenos rendimientos. (Esquema 26)



**Esquema 26.**

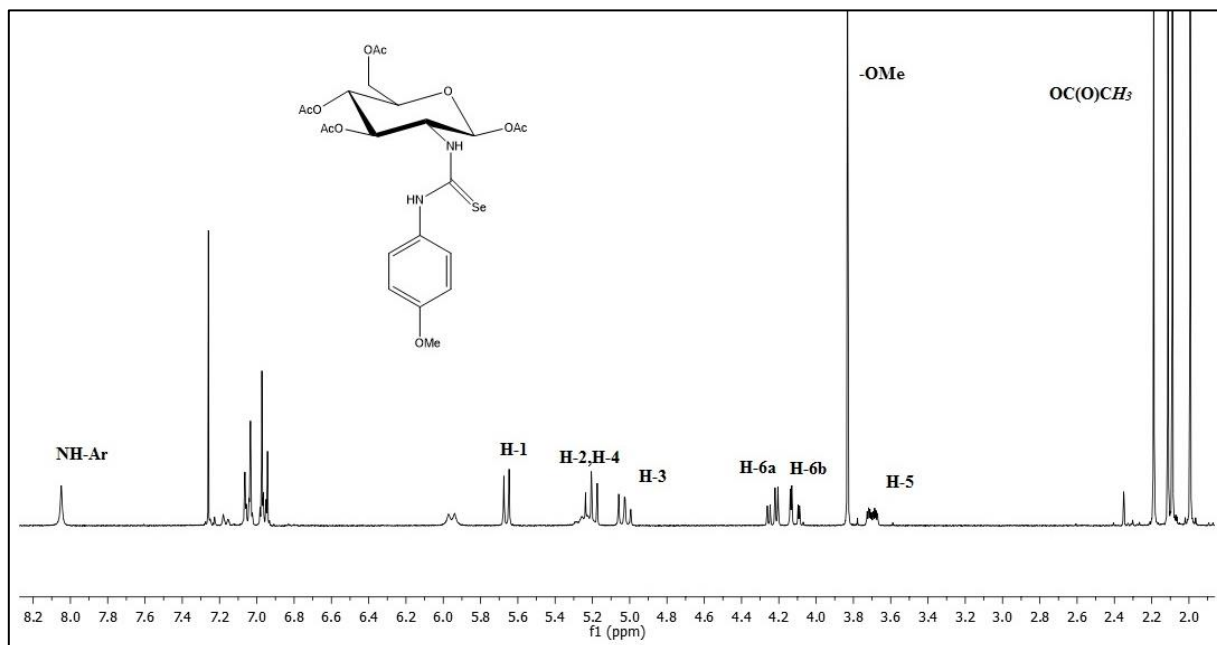
Posteriormente se llevó a cabo el acoplamiento de **74** con diferentes isoselenocianatos de arilo para dar como resultado las selenoureas **105-109**.

<sup>53</sup> López, Ó.; Maza, S.; Ulgar, V.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2556-2655.



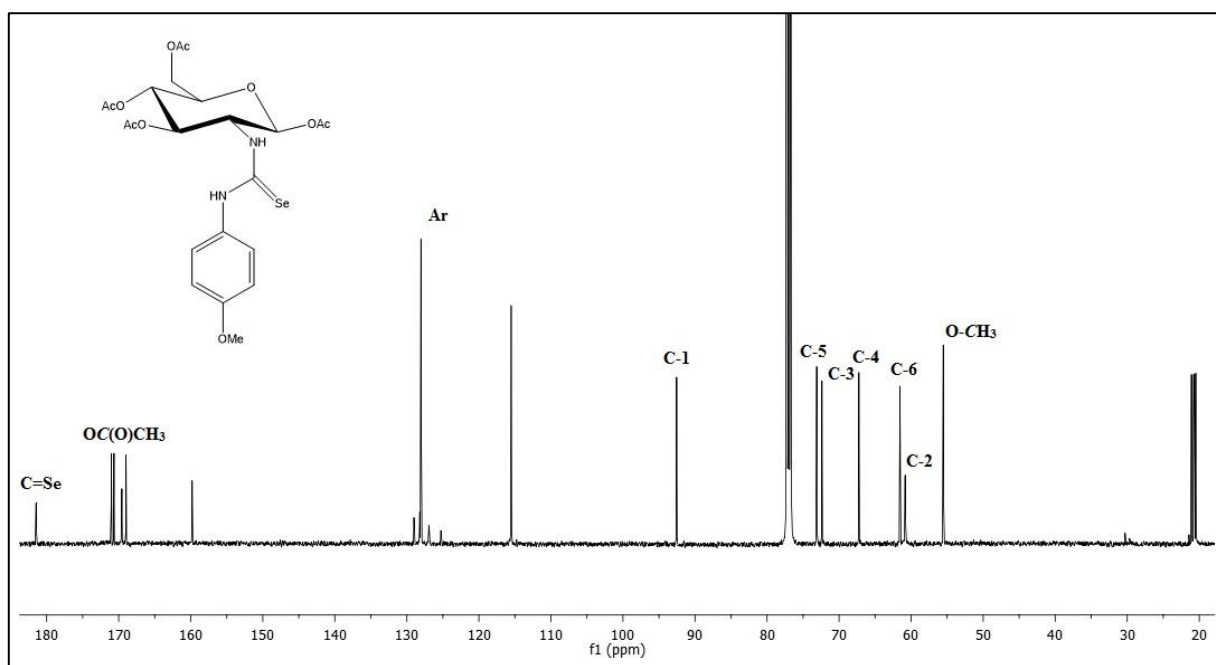
### Esquema 27. Síntesis de selenazolinas *N*-sustituidas

A modo de ejemplo se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H para la selenourea **109** donde se pueden observar la señal perteneciente al NH-Ar en 8.04 ppm, una señal simple en 3.83 ppm, que integra para 3H, perteneciente a OCH<sub>3</sub> las señales del anillo de azúcar entre 1.9-2.2 ppm y 4 señales simples que integran para 3H para los 4 x OC(O)CH<sub>3</sub>.



**Figura 43. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 109.**

Por otra parte, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  muestra señales importantes de la formación de esta selenourea. Se pueden destacar entre las señales más importantes, la señal en 181.4 ppm característica de  $\text{C}=\text{Se}$  y en la región entre 159 y 115 ppm los carbonos pertenecientes al Ar.



**Figura 44. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 109.**

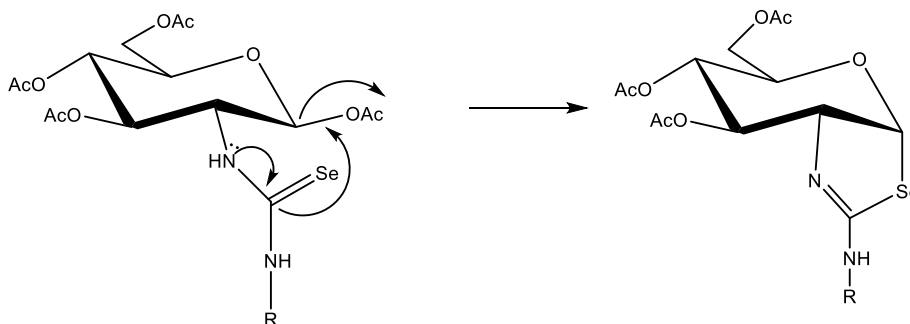
A continuación, se muestra una tabla de recolección de datos para todas las selenoureas obtenidas. Donde se puede observar que la modificación del sustituyente del anillo aromático no causa ningún efecto sobre las señales de los compuestos.

**Tabla 6. Selección de los datos de RMN ( $\delta$  ppm) de los compuestos 63- 67.**

Compuesto	NH-Ar	NH-	H-1	$J_{1,2}$	C=Se	C-1	C-2
105	8.21	6.13	5.69	8.15	181.2	92.5	60.8

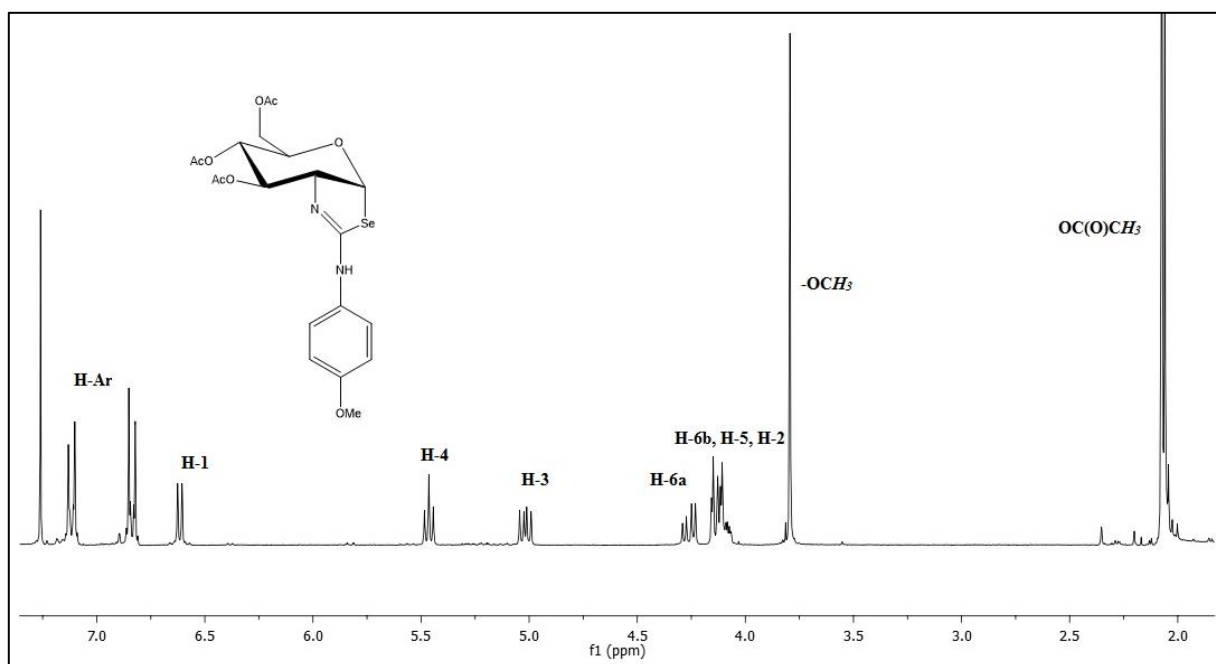
<b>106</b>	8.25	6.06	5.61	8.3	181.0	92.4	60.6
<b>108</b>	8.45	6.25	5.71	8.25	181.1	92.4	60.8
<b>109</b>	8.04	8.04	5.66	8.4	181.4	92.5	60.8

Las selenouras **105-109** se sometieron a un tratamiento a reflujo en tolueno y dieron como resultado los biclos **110-114**, estos compuestos son el resultado de un ataque nucleofílico intramolecular del átomo de selenio de la selenourea sobre el carbono anomérico del azúcar, con la pérdida de un acetato en dicha posición. (**Esquema 28**).



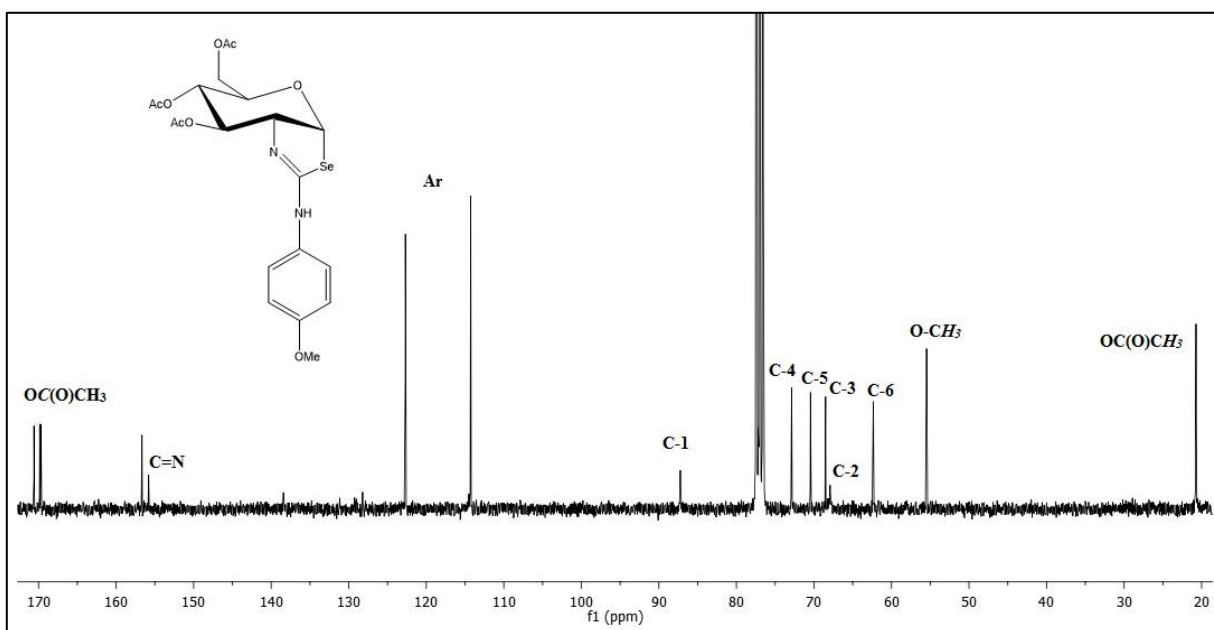
**Esquema 28. Mecanismo de formación de los biclos.**

A modo de ejemplo se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la selenazolina **114** (**Figura 45**) donde podemos observar un cambio en el desplazamiento del H-1, de 5.66 a 6.61, esto se debe a que el C-1 ya no es un C base de oxígeno, sino que ahora es base de Se, y al cambio en la estereoquímica de este protón, esto último se pone de manifiesto por el cambio en la constante de acoplamiento de 8.4 Hz a 6.1 Hz. Por otra parte es evidente el desplazamiento hacia frecuencias más bajas de la señal correspondiente a H-2 en aproximadamente 1 ppm y el efecto de desprotección del H-5 que se desplaza aproximadamente 0.4 ppm hacia campos bajos



**Figura 45. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 114.**

Por otra parte, el espectro de RMN de <sup>13</sup>C muestra señales importantes de la formación de este biciclo, se puede observar el desplazamiento de la señal a 181 ppm correspondiente a C=Se a 155 ppm ahora correspondiente a Se-C=N, además del desplazamiento en 7 ppm del C-2 hacía frecuencias más altas por efecto de desprotección y en 5.3 ppm hacía frecuencias más bajas del C-1 indicando el cambio de la configuración anomérica. Adicionalmente también se puede constatar la eliminación de un grupo acetato puesto que únicamente se observan tres señales para el carbonilo del éster.



**Figura 46. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 114.**

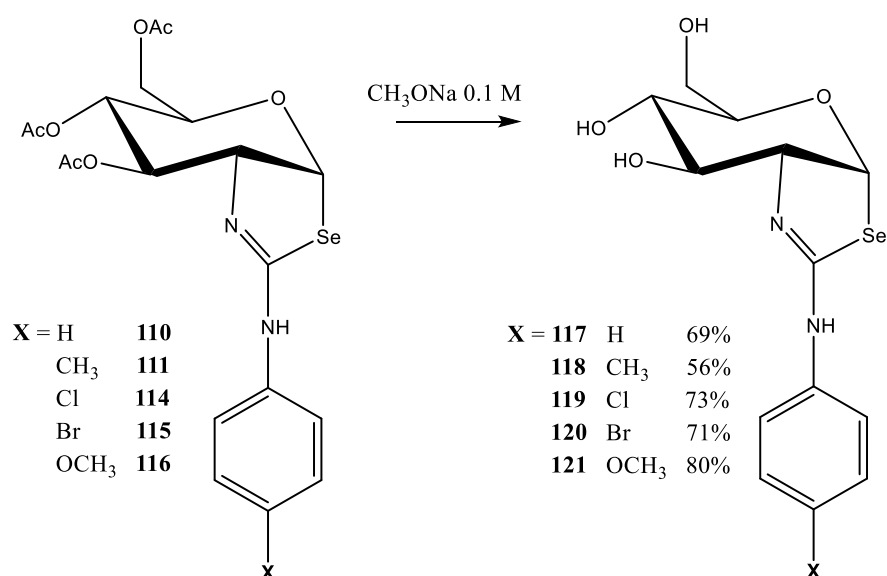
A continuación, se muestra una tabla de recolección de datos de RMN de todas las selenoureas obtenidas donde se observa consistencia en los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del protón anomérico así como de las señales correspondientes al C=N, C-1 y C-2 (Tabla 7).

**Tabla 7. Selección de los datos de RMN ( $\delta$  ppm) de los compuestos 110-114.**

Compuesto	H-1	$J_{1,2}$	C=N	C-1	C-2
<b>110</b>	6.52	6.15	156.0	86.4	66.6
<b>111</b>	6.60	6.15	155.6	86.8	67.4
<b>112</b>	6.55	7.4	155.3	86.3	66.2

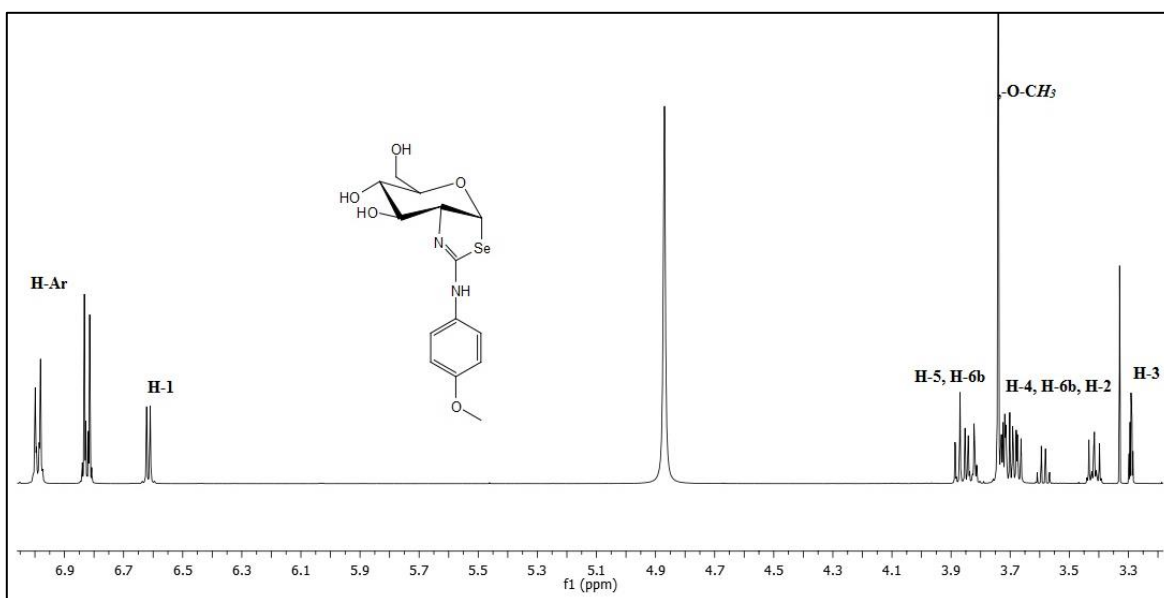
<b>113</b>	6.60	6.1	155.6	86.2	65.9
<b>114</b>	6.61	6.1	155.8	87.2	67.8

Posteriormente se llevó a cabo la desprotección de todos los biciclos preparados mediante tratamiento con una disolución metanólica de NaOMe para dar los productos **117-121**.



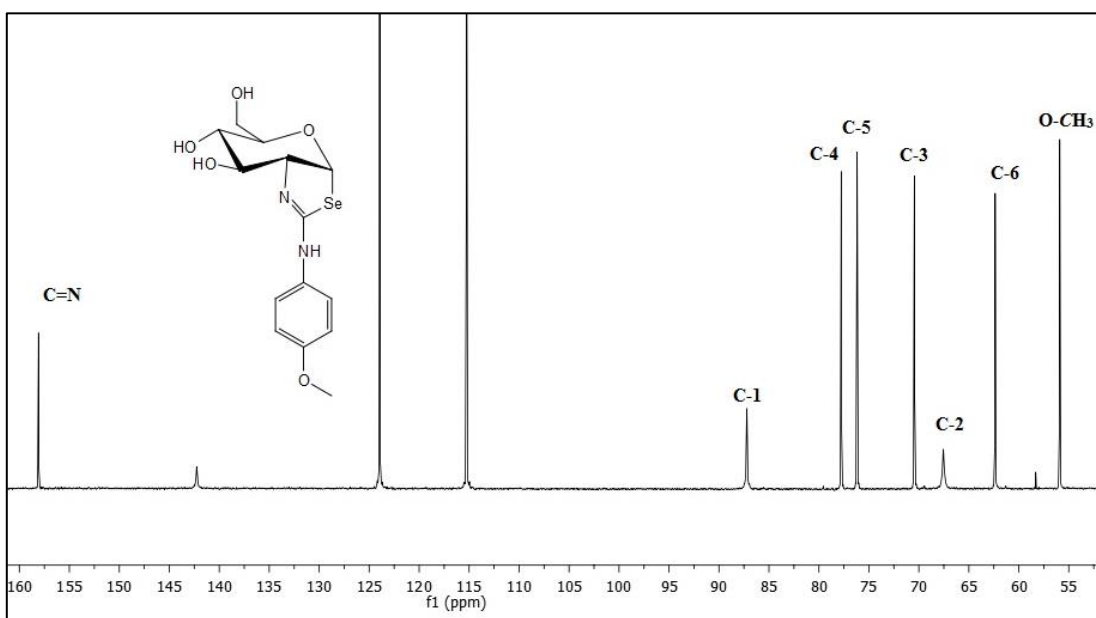
**Esquema 29.**

A modo de ejemplo se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el producto **121** donde se pueden observar las señales pertenecientes al cuerpo del azúcar en la región de 3.2 – 4.0 ppm y los protones aromáticos en la región 6.7-6.9 ppm. Es importante destacar que H-1 se mantiene con un desplazamiento químico de 6.61 ppm y que su  $J_{1,2} = 6.1$ , lo cual indica que el biciclo sigue intacto.



**Figura 47. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 121.**

Por otra parte, en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 48**) se puede destacar la ausencia de las señales de los ésteres, el resto de las señales se mantienen prácticamente sin cambios.



**Figura 48 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 121.**

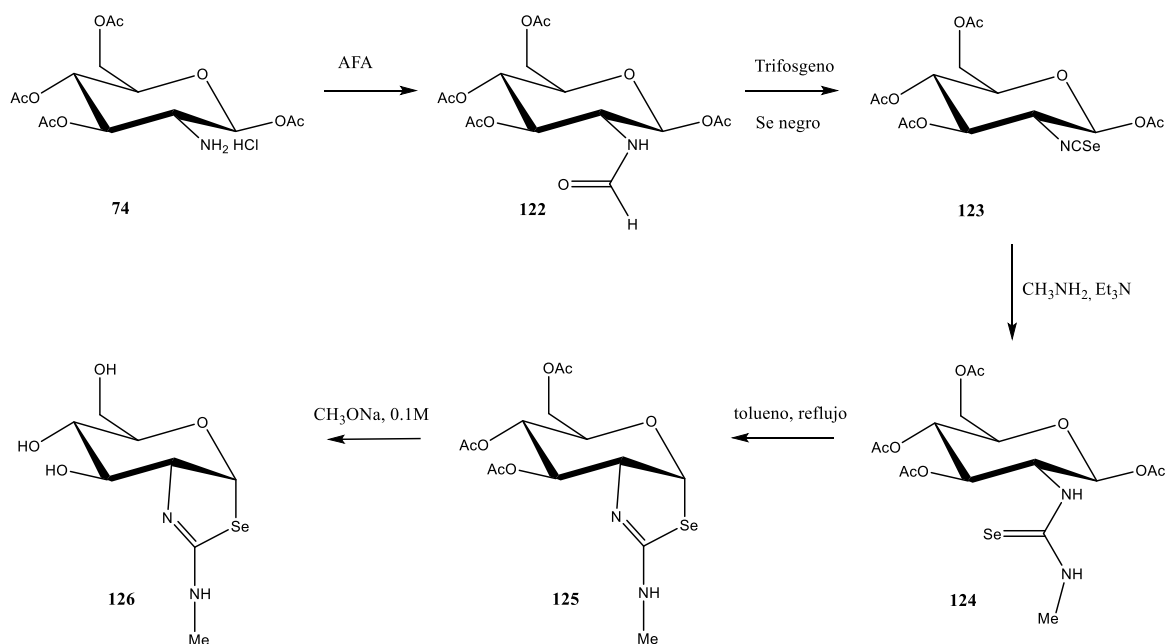


A continuación, se muestra una tabla de recolección de datos para todas las selenazolininas obtenidas donde se puede constatar que el sustituyente del anillo aromático no tiene efectos sobre el anillo sacarídico.

**Tabla 8. Selección de los datos de RMN ( $\delta$  ppm) de los compuestos 117-121.**

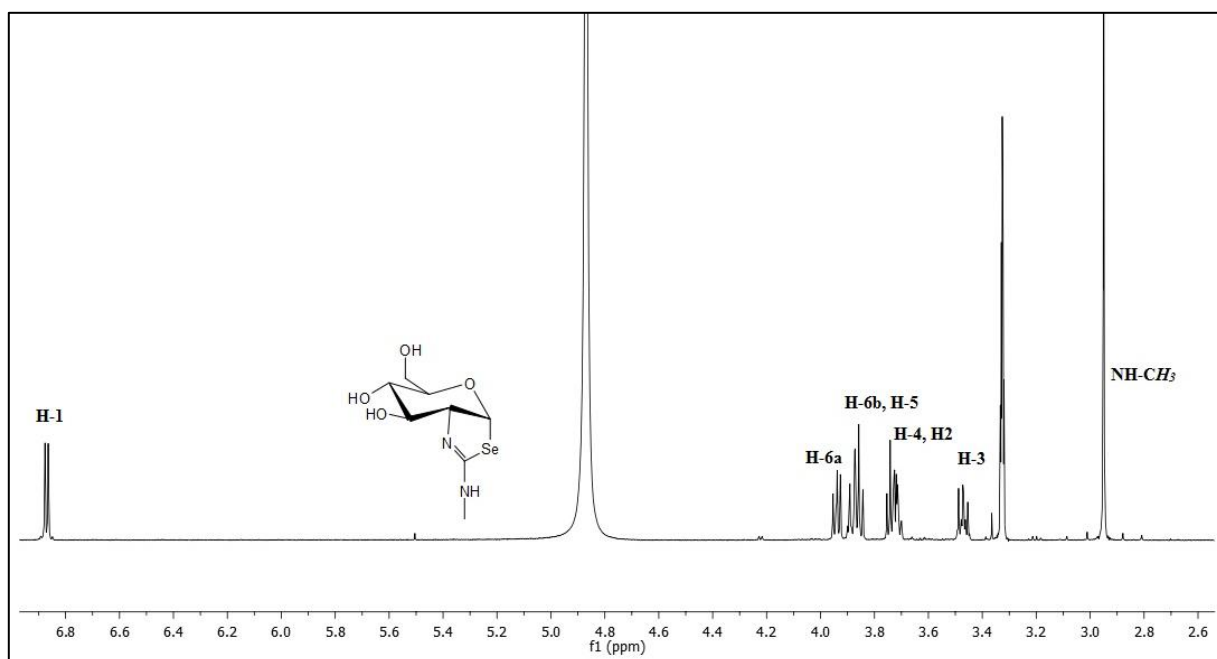
Compuesto	H-1	C=N	C-1	C-2
<b>117</b>	6.67		77.6	64.4
<b>118</b>	6.66	160.5	87.4	68.2
<b>119</b>	6.68	159.7	87.8	68.6
<b>120</b>	6.68	159.5	87.9	68.4
<b>121</b>	6.61	158.0	87.2	67.5

Por otro lado, compuesto **62** se hizo reaccionar con anhídrido acético-formico (AFA) para dar la formamida **122**, que posteriormente se utilizó para la formación del isoselenocianato **123** utilizando trifosgeno como agente deshidratante seguido de adición *in situ* de Se negro, el acoplamiento posterior con hidrocloreuro de metilamina proporciono la selenourea **124**, que mediante su calentamiento en tolueno seguido de la desprotección en medio básico origino la 2-metilaminoselenazolina **125**.



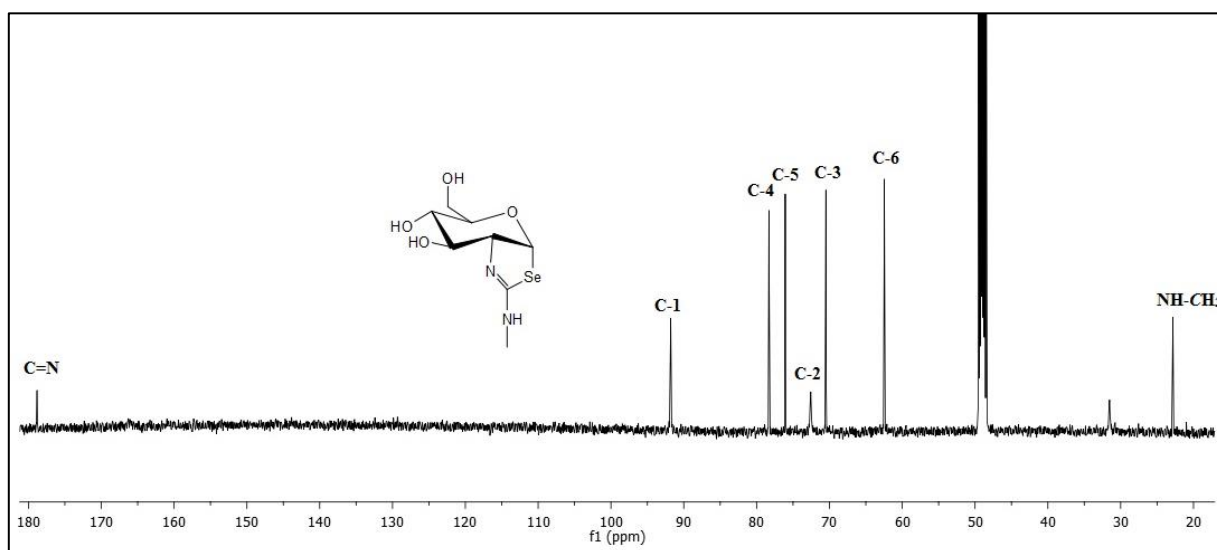
**Esquema 30.**

A continuación, se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el producto **126** donde se pueden destacar como señales importantes, H-1 que como en los casos anteriores, se encuentra en un desplazamiento de 6.87 ppm, el cual coincide con los biciclos obtenidos anteriormente, con una  $J_{1,2}=5.4$  Hz, además se observa también como señal característica NH- $\text{CH}_3$  en 2.97 ppm, siendo esta una señal simple.



**Figura 49. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 126.**

Por otra parte, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  muestra señales importantes de la formación del producto, en 178.0 ppm que pertenece a  $\text{C}=\text{N}$ , y el C-1 que se encuentra en 91.8 ppm.



**Figura 50. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 126.**

Los compuestos **117-121** y **126** han sido evaluados como potenciales inhibidores de glicosidasas (alfa y beta-glucosidasas, hexosaminidasa), usando el correspondiente *p*-nitrofenil glicósido como sustrato modelo; la reacción se ha seguido espectrofotométricamente a 400 nm.

Para los derivados **117-121**, con un sustituyente de tipo *N*-arilo no se ha encontrado actividad alguna para ninguna de las enzimas ensayadas, independientemente del efecto electrónico del sustituyente existente sobre el anillo de fenilo.

Los resultados preliminares muestran que el compuesto **126**, con un sustituyente de tipo *N*-metilo es un buen inhibidor de tipo mixto de la enzima hexosaminidasa ( $K_{ia} = 14 \mu\text{M}$ ,  $K_{ib} = 17 \mu\text{M}$ ); esta inhibición fue selectiva, ya que no se observó actividad alguna para las otras glicosidasas ensayadas. Además, pone de manifiesto el papel fundamental del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno exocíclico, donde presumiblemente un incremento del impedimento estérico provoca una disminución acusada de la actividad inhibitoria.

## Conclusiones

1. Se desarrolló una metodología regio y estereoselectiva para la obtención de los intermediarios tipo aminoalcohol y aminoaldehído.
2. Se llevó a cabo la síntesis de 2-amino-oxazolinas *N*-sustituidas, en una ruta sintética de 7 pasos, teniendo como paso clave la formación del aminoalcohol **38**.
3. Se obtuvo diastereoselectivamente un cloroxirano espiránico que sirve de intermediario sintético para la introducción de diferentes grupos funcionales
4. Se llevó a cabo la obtención de un compuesto trispiránico cuya estructura fue confirmada por difracción de rayos X.
5. Se llevó a cabo la síntesis de selenazolinas bicíclicas. Esta síntesis consistió en una ruta lineal, siendo el paso clave la ciclación intramolecular del átomo de selenio del grupo selenoureido de la posición 2 del azúcar sobre el carbono anomérico.
6. Los resultados preliminares muestran que el compuesto **126**, con un sustituyente de tipo *N*-metilo es un buen inhibidor de tipo mixto de la enzima hexosaminidasa ( $K_{ia} = 14 \mu\text{M}$ ,  $K_{ib} = 17 \mu\text{M}$ ); esta inhibición fue selectiva, ya que no se observó actividad alguna para las otras glicosidasas ensayadas. Además, pone de manifiesto el papel fundamental del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno exocíclico, donde presumiblemente un incremento del impedimento estérico provoca una disminución acusada de la actividad inhibitoria.

## Métodos Generales

### Secado de disolventes

Los disolventes anhidros THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, DMF, se adquirieron directamente a la casa comercial indicada en el apartado de productos comerciales.

### Difracción de Rayos X

La difracción de rayos X se realizó en un espectrómetro 293(2) K Xcalibur, Atlas, Gemini. La estructura fue resuelta mediante métodos directos y refinada empleando SHELXL-97.

### Cromatografía analítica en capa fina (c.c.f)

La cromatografía analítica en capa fina (c.c.f) se realizó empleando placas comerciales de gel de sílice grado 60 con espesor de capa de 0.25 mm que contiene indicador de fluorescencias (F<sub>254</sub>) y como fase móvil sistemas de elución acetato de etilo-hexano. Para su revelado se empleó luz ultravioleta de onda corta (254 nm, lámpara de UV-G-54) o por calcinación de las placas previamente empapadas con ácido sulfúrico al 5%, ninhidrina en EtOH al 0.1%, revelador de vainillina (2 g de vainillina y 1 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 100 mL de EtOH).

### Cromatografía en columna

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mallas) Merck de acuerdo a la técnica de cromatografía en columna tipo flash, eluyendo por gravedad o sometiendo una ligera presión utilizando un sistema de eluyentes hexano/ acetato de etilo.

### Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN Y <sup>13</sup>C-RMN se han realizado en un espectrómetro VARIAN-MERCURY (multinuclear de 400 MHz) y BRUCKER (multinuclear de 500 MHz).

Se han empleado como disolventes CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se dan en ppm y los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hertz (Hz). Los espectros se han calibrado usando tetrametilsilano ( $\delta=0$ ) o las señales del disolvente como referencias internas.

La multiplicidad de las señales de los diferentes espectros de <sup>1</sup>H están asignadas de la siguiente manera s (señal simple), d (señal doble), dd (doble de dobles), ddd (doble de dobles de dobles) m (señal múltiple).

La asignación de las señales de  $^1\text{H}$ -RMN se ha realizado mediante experimentos de COSY (correlated Spectroscopy).

La asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$  se ha realizado mediante técnicas de correlación heteronuclear 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ : HSQC ( $^1\text{H}$  detection mode Heteronuclear single- quantum correlation) y HMBC (heteronuclear multiple bond correlation)

### **Espectrometría de masas**

Los espectros de masas de baja y alta resolución se realizaron en un equipo Jeol-JMS-700 *MS Station spectrometer*.

## Reactivos Comerciales

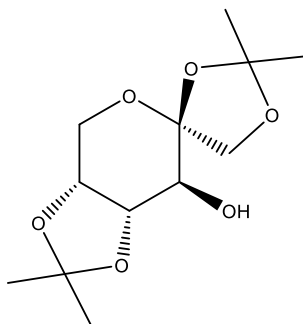
### Casa Comercial Sigma-Aldrich

- D-fructosa
- Acetona
- PCC
- $\text{Ti}(i\text{-OPr})_4$
- TMSCN
- $\text{LiAlH}_4$
- Trifosgeno
- Se negro
- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro
- Isotiocianato de fenilo
- Isotiocinato de ciclohexilo
- THF anhidro
- HgO amarillo
- N,N-diisopropilamina
- n-BuLi
- $\text{CHCl}_3$  anhidro
- 1 M de LiHMDS en THF



## Materias Primas

### Preparación de 1,2:4,5 -di-*O*-isopropilideno- $\beta$ -D-fructopiranososa.



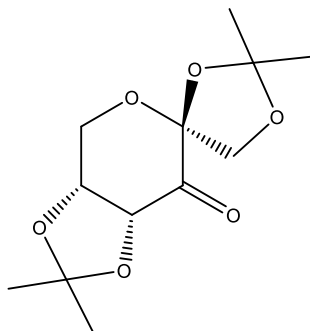
Se prepara según el método descrito por Brady<sup>54</sup> a una suspensión de D-fructosa (2 g, 11.10 mmol) en 40 mL acetona enfriada a 0 °C, se añade gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.15 mL). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez pasado este tiempo la reacción se enfría a 0 °C y se añade trietilamina hasta alcanzar un pH básico. A continuación, la reacción se concentra a sequedad y el sólido formado se disuelve con AcOEt. Se lava con agua se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza en éter etílico

Rendimiento: 1.75 g, 60 %

---

<sup>54</sup> Brady, R. F. Jr. *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 35-40.

### Preparación de 1,2,4:5-di-*O*-isopropilideno-3-oxo- $\beta$ -D-fructopiranososa.



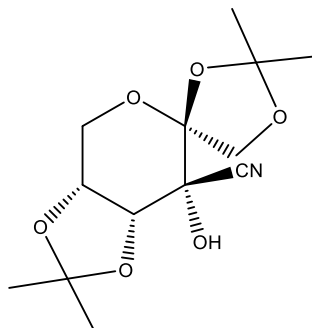
Se prepara según el método descrito por Saito y col<sup>55</sup>. A una suspensión de 1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno- $\beta$ -D-fructopiranososa (300 mg, 1.15 mmol) en diclorometano comercial (4 mL), se añade anhídrido acético gota a gota (0.45 mL), posteriormente se agrega PCC (0.75 g, 3.47 mmol). La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Una vez pasado este tiempo la mezcla resultante es filtrada sobre celita y se evapora a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/ AcOEt 7:3)

Rendimiento: 0.297g, 94%

---

<sup>55</sup> Saito, Y.; Zevanco, T. A.; Agrofoglio, L.A. *Tetrahedron*, **2002**, 47, 9593.

### Preparación de 3-C-Ciano-1:2,4:5-di-*O*-isopropilideno-β-D-fructopiranososa.



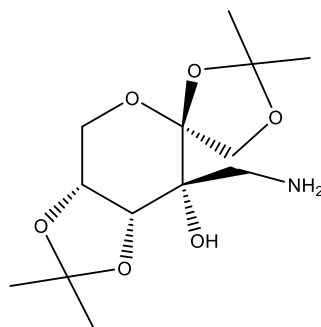
Se prepara según el método descrito por Van Nhien y Col<sup>56</sup>. A una disolución de la cetona (0.22 g, 0.85 mmol) en metanol (1.3 mL) se añade Ti(*i*-OPr)<sub>4</sub> (0.15 mL), posteriormente se agrega TMSCN (0.15 mL) y la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo se añade agua (10 ml), y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 X 10 mL), el tratamiento debe de hacerse en frío. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se filtra sobre sílica gel y el residuo se lleva a sequedad.

Rendimiento: 0.244 g, 84 %

---

<sup>56</sup> Van Nhien, A. N.; Dominguez, L.; Tomassi, C.; Torres, M. R.; Len, C.; Postel, D.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron*, **2009**, *60*, 4709.

### Preparación de 3-C-Aminometil--1:2,4:5-di-O-isopropilideno-β-D-fructopiranosas.



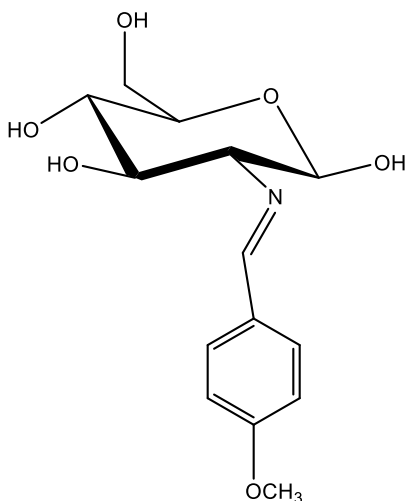
Se prepara según el método descrito por Gasch y col <sup>57</sup>. A una disolución de cianohidrina (142 mg, 0.49 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidro (3.45 ml) enfriada a 0°C se añade LiAlH<sub>4</sub> (42 mg) y se mantiene a 0°C durante 30 minutos; pasado este tiempo, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente con agitación por 24 horas. Pasado este tiempo se añade una disolución 1M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (275 μl) y el residuo se filtra sobre silica gel con un sistema CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH en una proporción 40:1, con 1% de trietilamina. El residuo se concentra a sequedad. El crudo de reacción se lleva a la siguiente etapa de síntesis sin purificar.

Rendimiento: 91 mg, 63 %

---

<sup>57</sup> Gasch, C.; Illangua, J. M.; Merino-Montiel, P.; Fuentes, J. *Tetrahedron* **2009**, *69*, 4149.

### Desoxi-2-(*p*-metoxibencilidenamino)-β-D-glucopiranosa

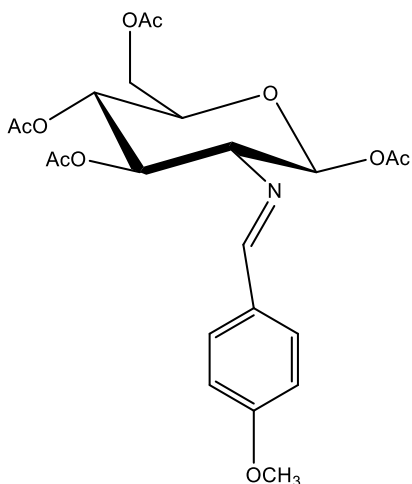


Se obtiene siguiendo el procedimiento descrito por Bergman y Zervas<sup>58</sup>. Una suspensión de hidrocloreto de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (4.0 g, 18.5 mmol) y anisaldehído (2.25 mL, 37.1 mmol) en KOH 1M (20 mL) se agita vigorosamente a 0°C hasta la formación de una masa cristalina. Se mantiene a esa temperatura durante 3 h y a continuación se filtra y se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>O a 0°C, EtOH y Et<sub>2</sub>O, se seca y se usa directamente para la siguiente reacción.

Rendimiento: 4.3 g, 78%

<sup>58</sup> Bergmann, M.; Zervas, L. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64B*, 975-980.

### 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(*p*-metoxibencilidenamino)-β-D-glucopiranososa

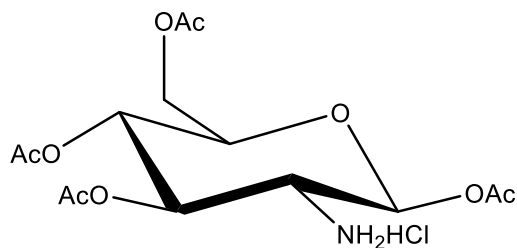


Se prepara según el procedimiento descrito por Bergman y Zervas<sup>59</sup>. Una disolución de 2-desoxi-2-(*p*-metoxibencilidenamino)-β-D-glucopiranososa (6.8 g, 22.8 mmol), en Ac<sub>2</sub>O-Py 1:1 (68 mL) se mantiene a 0°C durante 24 h. A continuación, se vierte sobre agua-hielo, precipitando un sólido que se filtra, se lava con agua y se seca. Las aguas madres se lavan con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), se separa la fase orgánica y se lava con HCl 1M (2 X 30mL), NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (1X 30 mL) y agua (1X 30 mL), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad.

Rendimiento: 8.3 g, 78%.

<sup>59</sup> Bergmann, M.; Zervas, L. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64B*, 975-980.

## Hidrocloreuro de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa

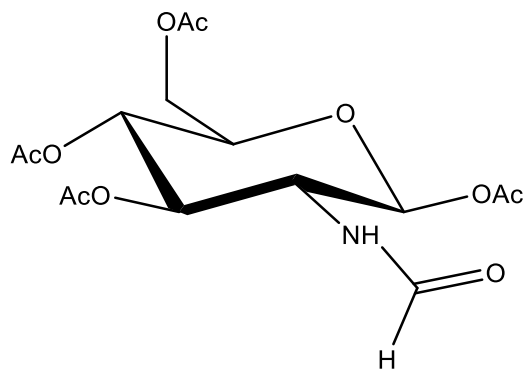


Se prepara según una modificación del procedimiento descrito por Medgyes y *col*<sup>60</sup>. Una suspensión del 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(*p*-metoxibencilidenamino)-β-D-glucopiranososa (4 g, 8.5 mmol) en acetona (18 mL) se calienta a ebullición hasta disolución total. Fuera de la fuente de calor se adiciona HCl 5M (1.86 mL), formándose una masa cristalina que se agita con Et<sub>2</sub>O (10 mL), se filtra y se lava con el mismo disolvente.

Rendimiento: 2.5g, 76 %.

<sup>60</sup> Medgyes, A.; Farkas, E.; Lipták, A.; Pozsgay, V. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4159-4178.

### 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-formamido- β-D-glucopiranososa

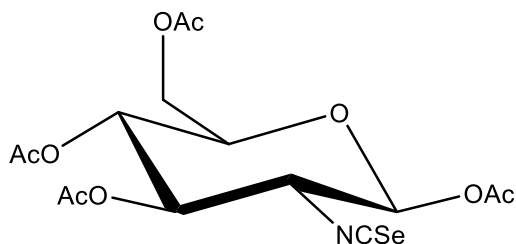


A una disolución del Hidrocloruro de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (900 mg, 2.34 mmol), en una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (36 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0°C, se adiciona AFA (1.84 mL, mmol). La agitación se mantiene a t.a durante 2.5 h y transcurrido ese tiempo se separa la capa acuosa que se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones orgánicas se unen, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza en Et<sub>2</sub>O.

Rendimiento: 840 mg, 95 %.



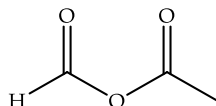
### 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil $\beta$ -D-glucopiranosil isoselenocianato



A una disolución de formamida (320 mg, 0.85 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.610 mL, 4.37 mmol) en tolueno seco (8 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , con tamiz molecular de 4 Å y bajo atmosfera de Ar, se adiciona gota a gota durante 30 min una disolución de trifosgeno (212 mg, 0.71 mmol) en tolueno seco (8 mL). Tras la adición, la mezcla se mantiene con agitación a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 min y a continuación se calienta a  $90^\circ\text{C}$  durante 7 h dando lugar al isocianuro no aislado. A este medio de reacción se adiciona Se negro (102 mg, 1.29 mmol), manteniéndose la mezcla en la oscuridad a  $90^\circ\text{C}$  durante 15 h. A continuación, se filtra sobre un lecho de Celita y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se trata con  $\text{Et}_2\text{O}$  para eliminar las sales insolubles y el filtrado se purifica mediante cromatografía en columna (hexano  $\rightarrow$  hexano/  $\text{Et}_2\text{O}$  1:1)

Rendimiento: 200 mg, 61 %.

## Anhídrido Acético- fórmico (AFA)

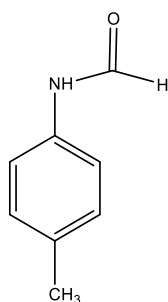


Se sigue el procedimiento recogido en el review de Strazzolini y col.<sup>61</sup> Una disolución de Ac<sub>2</sub>O (10 mL, 0.11 mol) y ácido fórmico (4 mL, 0.11 mol) se calienta a 45 °C durante 1 h, formándose una mezcla que contiene el anhídrido mixto como producto mayoritario. El crudo de reacción se usa directamente sin ninguna purificación adicional.

### Método general para la formación de formamidas de fenilo *p*-sustituidas

A una disolución (1.5 g, 14.00 mmol), en una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (60 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0°C, se adiciona AFA (5.6 mL). La agitación se mantiene a t.a durante 2.5 h y transcurrido ese tiempo se separa la capa acuosa que se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones orgánicas se unen, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se lleva a la siguiente reacción sin purificación adicional.

### *N*-(*p*-metilfenil)formamida

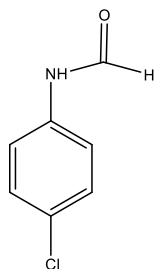


Rendimiento: 1.80 g, 95%.

<sup>61</sup> Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Cauci, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1081-1118.

### ***N*-(*p*-clorofenil)formamida**

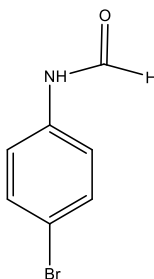
(1.5 g, 11.80 mmol), en una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (60 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0°C, se adiciona AFA (4.72 mL).



Rendimiento: 1.40 g, 76%.

### ***N*-(*p*-bromofenil)formamida**

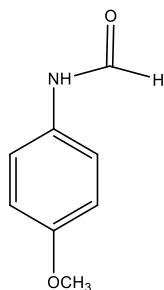
(1.5 g, 8.73 mmol), en una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (60 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0°C, se adiciona AFA (3.5 mL).



Rendimiento: 1.5 g, 96 %.

### ***N*-(*p*-metoxifenil)formamida**

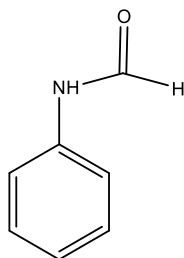
(1.5 g, 12.18 mmol), en una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (60 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0°C, se adiciona AFA (4.78 mL).



Rendimiento: 1.60g, 89 %.

### **Fenilformamida**

(1.5 g, 16.11 mmol), en una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- NaHCO<sub>3</sub> (aq) saturado (60 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0°C, se adiciona AFA (6.44 mL).

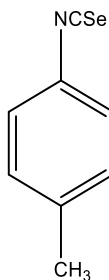


Rendimiento: 1.40 g, 72 %.

### Método general para la formación de isoselenocianatos de fenilo *p*-sustituídos

Se prepara según el método descrito por López y col.<sup>53</sup> Una disolución de trifosgeno (2.08 g, 7.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (30 mL) se le añade gota a gota durante 1 h sobre una disolución a reflujo de la *N*-(*p*-metilfenil)formamida (1.8 g, 13.32 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8.0 mL, 57.68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (15 mL), en presencia de tamiz molecular de 4 Å y bajo atmósfera inerte. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 h, se añade Se negro (2.0 g, 26.51 mmol) y se calienta a reflujo en la oscuridad durante 12 h. A continuación, se filtra sobre Celita, el filtrado se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano)

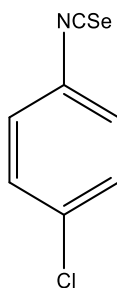
#### Isoselenocianato de *p*-metilfenilo



Rendimiento: 1.90 g, 72%.

#### Isoselenocianato de *p*-clorofenilo

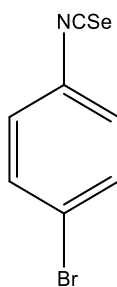
Una disolución de trifosgeno (1.41 g, 4.77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) se le añade gota a gota durante 1 h sobre una disolución a reflujo de la *N*-(*p*-clorofenil)formamida (1.4 g, 9.03 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5.45 mL, 39.10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL), en presencia de tamiz molecular de 4 Å y bajo atmósfera inerte. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 h, se añade Se negro (1.41 g, 17.97 mmol) y se calienta a reflujo en la oscuridad durante 12 h.



Rendimiento: 1.5 g, 97%.

### Isoselenocianato de *p*-bromofenilo

Una disolución de trifosgeno (1.18 g, 3.98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (18 mL) se le añade gota a gota durante 1 h sobre una disolución a reflujo de la *N*-(*p*-bromofenil)formamida **260** (1.5 g, 7.53 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4.58 mL, 32.85 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (9 mL), en presencia de tamiz molecular de 4 Å y bajo atmósfera inerte. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 h, se añade Se negro (1.19 g, 15.12 mmol) y se calienta a reflujo en la oscuridad durante 12 h.

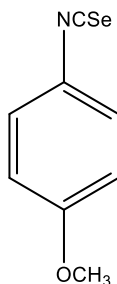


Rendimiento: 1.53 g, 78%.

### Isoselenocianato de *p*-metoxifenilo

Una disolución de trifosgeno (1.86 g, 6.29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (26 mL) se le añade gota a gota durante 1 h sobre una disolución a reflujo de la *N*-(*p*-metoxifenil)formamida (1.8 g, 11.91 mmol) y Et<sub>3</sub>N (7.81 mL, 51.57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (13 mL), en presencia de tamiz molecular de 4 Å y bajo atmósfera inerte. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo

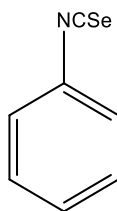
durante 2.5 h, se añade Se negro (1.87 g, 23.71 mmol) y se calienta a reflujo en la oscuridad durante 12 h.



Rendimiento: 1.90, 75%.

### Isoselenocianato de fenilo

Una disolución de trifosgeno (1.81 g, 61.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (26 mL) se le añade gota a gota durante 1 h sobre una disolución a reflujo de la feniformamida (1.4 g, 11.56 mmol) y Et<sub>3</sub>N (6.97 mL, 50.06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (13 mL), en presencia de tamiz molecular de 4 Å y bajo atmósfera inerte. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 h, se añade Se negro (1.81 g, 23.01 mmol) y se calienta a reflujo en la oscuridad durante 12 h.

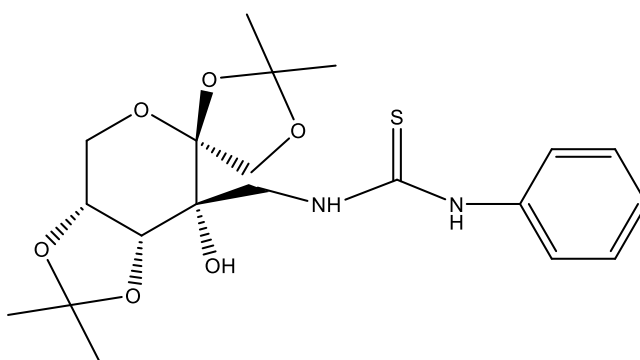


Rendimiento: 1.70g, 80%.

## Método general para la formación de tioureas

### 3-C-[(3'-feniltioureido)metil]-1:2,4:5-di-O-isopropilideno-β-D-psicopiranososa

A una disolución de 3-C-Aminometil--1:2,4:5-di-O-isopropilideno-β-D-fructopiranososa. (304 mg, 1.05 mmol) en EtOH (12 mL) se añade isotiocinato de fenilo (125 μL, 1.04 mmol) y se mantiene en agitación a una temperatura de 40°C durante 4 horas. Pasado este tiempo, la reacción se lleva a sequedad, para posteriormente purificar mediante cromatografía en columna.



Rendimiento: 0.304g, 68 %

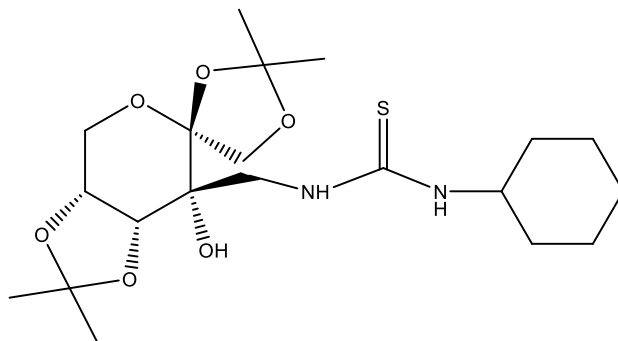
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H,  $\text{NH-C}_6\text{H}_5$ ), 7.40 (m, 2H, H-Ar), 7.28 (m, 3H, H-Ar), 7.01 (s, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ), 4.31 (d, 1H,  $J_{\text{H-1a}, \text{H-1b}} = 9.7$  Hz, H-1a), 4.25 (d, 1H,  $J_{\text{H-4}, \text{H-5}} = 5.6$  Hz, H-4), 4.51 (m, 2H, H-6a, H-5), 4.08 (d, 1H, H-6b), 4.00 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 3.93 (d, 1H, H-1b), 3.69 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 1.46, 1.45, 1.25 (s, 12H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.4 (C=S), 136.1, 129.7, 126.8, 125.4 (C-Ar), 112.9, 108.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105.7 (C-2), 74.2 (C-4), 71.8 (C-1), 71.2 (C-5), 70.6 (C-3), 59.4 (C-6), 50.8 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 26.1, 25.4, 25.4, 25.2 ( $\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).



### 3-C-[(3'-Ciclohexiltioureido)metil]-1,2,4:5-di-O-isopropilideno-β-D-psicopiranososa

(250 mg, 0.862 mmol) 3-C-Aminometil--1,2,4:5-di-O-isopropilideno-β-D-fructopiranososa en EtOH (12 mL) se añade isotiocinato de ciclohexilo (122 μL, 0.862 mmol)



Rendimiento: 260 mg, 70%

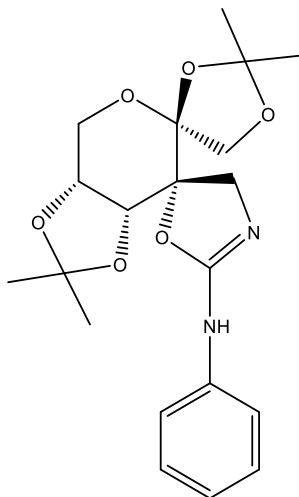
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.52 (s, 1H,  $\text{NH-C}_6\text{H}_{11}$ ), 6.20 (s, 1H,  $\text{NH-CH}_2$ ), 4.36 (d, 1H,  $J_{\text{H-1a,H-1b}}=9.75$ , H-1a), 4.25 (d, 1H, H-4), 4.18 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.11 (d, 1H, H-6b), 3.93 (d, 1H, H-1b), 1.99, 1.72 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 1.58, 1.46, 1.5 (s, 12H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.33-1.15 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9 (C=S), 112.9, 109.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105.7 (C-2), 74.3 (C-4), 71.8 (C-1), 71.4 (C-5), 59.5 (C-6), 32.5 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 26.3, 25.8, 25.4 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.3, 25.2, 24.6 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )

### Método general para la formación de isoureas cíclicas.

#### (5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-12-fenilamino-1,3,6,11-tetraoxa-13-azaspiro[4.4.4.0]tetradec-12-eno

Las correspondientes tioureas (277 mg, 0.653 mmol) se disuelve en THF anhidro (27 mL) bajo atmosfera inerte y se agrega HgO (1.91 g, 0.653 mmol) y se agrega trietilamina (91  $\mu$ L, 0.653 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 40°C con agitación vigorosa y en la obscuridad, la reacción se mantiene así por 24 horas. Posteriormente la reacción se filtra sobre celita, el filtrado se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando un sistema Hexano/ AcOEt.



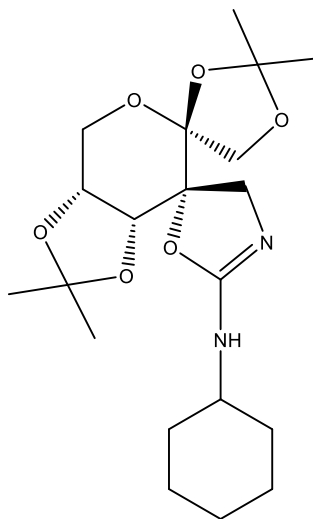
Rendimiento: 200 mg, 79%.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d, 2H, H-Ar), 7.27 (t, 3H, H-Ar), 6.99 (d, 1H, H-Ar), 4.27 (m, 2H, H-9, H-8), 4.17 (d, 2H, H-7, H-4a), 4.06 (d, 2H, H-14a, H-4b), 3.85 (d, 1H, H-14b), 1.54, 1.50, 1.41, 1.38 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1 (C-12), 138.73, 128.94, 122.4, 117.7 (C-Ar), 112.3, 109.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105.2 (C-5), 81.7 (C-10), 75.0 (C-9), 71.9 (C-4), 71.3 (C-8), 60.7 (C-7), 59.5 (C-14), 26.3, 25.9, 25.6, 25.5 ( $\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

**(5*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-12-ciclohexilamino-1,3,6,11-tetraoxa-13-azaspiro[4.4.4.0]tetradec-12-eno**

Tiourea de ciclohexilo (150 mg, 0.349 mmol) se disuelve en THF anhidro (15 mL) bajo atmosfera inerte y se agrega HgO (1.0 g, 0.349 mmol) y se agrega trietilamina (50  $\mu$ L, 0.349 mmol).



Rendimiento: 90 mg, 65%.

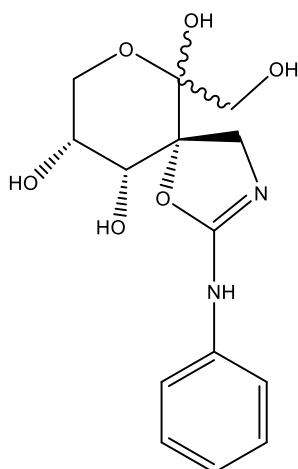
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22 (s, 1H, H-9, H-8), 4.11 (t, 2H, H-4a, H-7), 4.01 (d, 1H,  $J_{\text{H}4\text{b}-\text{H}4\text{a}} = 9.35$  Hz, H-4b), 3.90 (d, 1H,  $J_{\text{H}14\text{a}-\text{H}12\text{b}} = 9.37$  Hz, H-14a), 3.65 (d, 1H, H-14b), 3.41 (m, 1H, CH-NH), 1.97 1.65 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 1.53, 1.47, 1.39, 1.36 (s, 12H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.32, 1.16 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ),

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (C-12), 112.2, 109.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105.4 (C-5), 82.4 (C-10), 75.2 (C-9), 72.0 (C-4), 71.4 (C-8), 60.7 (C-7), 59.2 (C-14), 51.3 (CN-NH), 33.2, 33.1 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 26.4, 25.9, 25.8, 25.6 ( $\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 25.5, 24.5 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ).

## Método general para la desprotección de isoureas

### (5*S*,6*R* y 6*S*,9*R*,10*R*)-6,9,10-trihidroxi-6-hidroximetil-2-fenilamino-1,7-dioxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-eno.

Una disolución de las isourea protegida (190 mg, 0.486 mmol) en una mezcla 9:1 de TFA-H<sub>2</sub>O (20 mL) se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente el disolvente se elimina bajo presión reducida y se co-evapora con tolueno repetidas veces. El residuo es lavado varias veces con éter etílico frío.



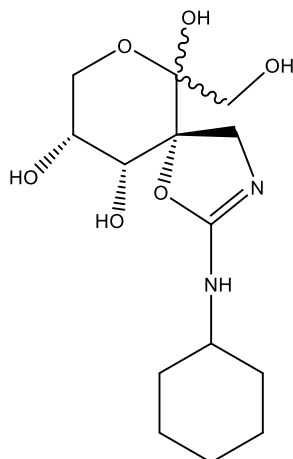
Rendimiento: 93 mg, 62 %

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (m, 5H, H-Ar), 4.33 (m, 2H, H-4a, H-9), 3.92 (m, 2H, H-4b, H-10), 3.78 (m, 2H, H-8a, CH<sub>2</sub>-OH), 3.63 (m, 2H, H-8b, CH<sub>2</sub>-OH).

<sup>13</sup>C-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4 (C-2), 135.4, 130.8, 128.2, 124.7 (C-Ar), 103.8 (C-6), 98.1 (C-5), 82.4 (C-10), 74.9 (C-9), 65.3, 63.1, 47.6 (C-4)

**(5*S*,6*R* y 6*S*,9*R*,10*R*)-6,9,10-trihidroxi-6-hidroximetil-2-ciclohexilamino-1,7-dioxa-3-azaespiro[4.5]dec-2-eno.**

Isourea de ciclohexilo protegida (52 mg, 0.131 mmol) en una mezcla 9:1 de TFA-H<sub>2</sub>O (5 mL) se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas.

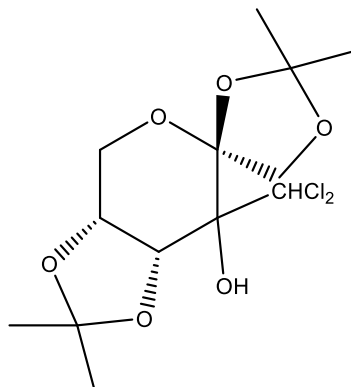


Rendimiento: 32 mg, 78%.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.30 (m, 2H, H-9, H-4a), 3.81 (m, 4H, H-10, H-4b, CH<sub>2</sub>OH, H-8a), 3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH, H-8b), 3.32 (m, 1H, CH-NH), 1.99, 1.78, 1.64, 1.30 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5 (C-2), 103.8 (C-6), 96.4 (C-5), 82.3 (C-10), 74.9 (C-9), 65.2, 63.2, 53.8 (CH-NH), 47.6 (C-4), 33.2, 26.03, 25.5 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

### 1:2,4:5-di-*O*-isopropilideno-3-*C*-diclorometil-β-*D*-fructopiranososa



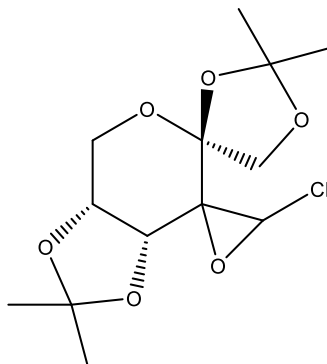
A una solución de *N,N*-diisopropilamina (0.944 mL, 5.41 mmol), en THF (24 mL) se añadió *n*-BuLi (4.22 mL, 0.051 mol), la mezcla se mantiene en agitación durante una hora a  $-78^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió una solución de 63% (4.30 mL), en THF (3.0 mL) y una solución del azúcar (433 mg, 1.67 mmol) en THF (6.0 mL). Después de una hora, la mezcla fue agregada a una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El producto fue extraído con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavado con salmuera y secado con  $\text{NaSO}_4$  y concentrado al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna para dar el producto como un aceite viscoso.

Rendimiento: 340 mg, 59%.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.79 (s, 1H,  $\text{CHCl}_2$ ), 4.73 (d, 1H,  $J_{\text{H-1a},\text{H-1b}}=9.85$  Hz, H-1a), 4.61 (d, 1H,  $J_{\text{H-4},\text{H-5}}=6.7$  Hz, H-4), 4.30 (dd, 1H, H-5), 4.18 (ddd, 1H, H-6a), 4.06 (m, 2H, H-1b, H-6b), 3.70 (s, 1H, OH), 1.60, 1.49, 1.42, 1.41 (s, 12,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  113.1, 109.5 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 105.3 (C-2), 76.0 ( $\text{CHCl}_2$ ), 73.5 (C-1), 72.9 (C-3), 71.7 (C-4), 71.1 (C-5), 58.7 (C-6), 26.2, 26.1, 25.4, 24.6 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ )

**(5*S*,8*R*,9*R*)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-12-cloro-1,3,6,11-tetraoxa [4.4.2.0]**



Se prepara según el método descrito por Masaki y *col*<sup>62</sup> a una solución del dicloroderivado (160 mg, 0.465 mmol) en MeOH (5 mL) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.230 g, 5 eq.) la mezcla se mantiene en a temperatura ambiente por 2 horas. Pasado este tiempo la reacción se lleva a sequedad, para posteriormente purificar mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 90 mg, 63%.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.43 (s, 1H, H-12), 4.47 (s, 2H, H-8, H-9), 4.16 (d, 1H, *J*<sub>1*a*,1*b*</sub>= 9.5 Hz, H-4*a*), 4.04 (d, 1H, H-4*b*), 3.77 (s, 2H, H-7), 1.52, 1.44, 1.34, 1.28 (s, 12, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

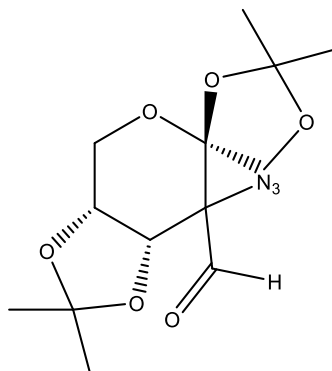
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 111.2, 110.6 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 102.9 (C-5), 74.8 (C-8), 73.2 (C-9), 73.1 (C-4), 69.6 (C-12), 64.4 (C-7), 60.7 (C-10), 26.0, 25.7, 25.0 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

---

<sup>62</sup> Yukio, M.; Hideki, A.; Masashi, I. *Chemistry Letters* **2003**, 32, No.1, 4-5

### 3-Azido-3-desoxi-1:2,4:5-di-O-isopropilideno-3-C--β-D-fructopiranososa

#### Metodo A



Se prepara según el método descrito por Lam y *col.*<sup>63</sup> A una mezcla del oxirano (152 mg, 0.496 mmol), con NaN<sub>3</sub> (324 mg, 4.98 mmol), y H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> pulverizado (129 mg, 2.08 mmol), en DMF (5 mL) se mantiene a reflujo durante 4 horas, bajo atmosfera de argón. La mezcla de reacción fue añadida en H<sub>2</sub>O y extraída con éter etílico. El extracto fue lavado con agua y salmuera, secado con MgSO<sub>4</sub> y evaporado al vacío, para posteriormente purificar mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 94 mg, 62 %.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69 (s, 1H, COH), 4.65(d, H1,  $J_{H-4,H-5}$  = 6.4 Hz, H-4), 4.48 (dd, 1H,  $J$ , H-5), 4.34 (dd, 1H, H-6a), 4.27 (d, 1H, H-6b), 3.97 (d, 1H,  $J_{H-1a,H-1b}$  = 9.1, H-1a), 3.78 (d, 1H, H-1b), 1.47, 1.43, 1.42, 1.32 (s, 12, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.0 (C=O), 113.3, 109.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 103.5 (C-2), 76.4 (C-4), 72.9 (C-3), 71.8 (C-5), 70.8 (C-1), 60.9 (C-6), 26.3, 25.7, 25.5, 24.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

<sup>63</sup> Lam, P.; Begleiter, A.; Golfenberg, G. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 200-202.



## Método B

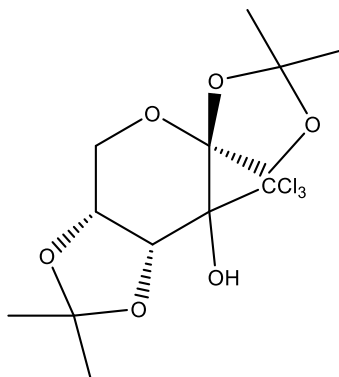
Se prepara según el método descrito por Parihar y *col.*<sup>64</sup> A una solución del dicloroderivado (57 mg, 0.168 mmol), en DMF anhidra (0.5 mL), se añade NaN<sub>3</sub> (33 mg, 0.168 mmol), TBAI (31 mg, 0.168 mmol), y la mezcla de reacción se calienta hasta 110 °C, durante 4 horas. Pasado este tiempo, la reacción es llevada a sequedad, posteriormente el residuo es extraído con AcOEt, la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 38 mg, 73%.

---

<sup>64</sup> Parihar, V.; Pawar, N. J.; Ghosh, S.; Chopade, B.; Kumbhara, N.; Dhavale, D. *RCS Adv.* **2015**, *5*, 52907-52915.

### 1:2,4:5-di-*O*-isopropilideno-3-*C*-triclorometil-β-*D*-fructopiranososa



Se prepara según el método descrito por Forman y col.<sup>65</sup> A una disolución de la ulosa (206 mg, 0.798 mmol) en THF anhidro (3.5 mL) y CHCl<sub>3</sub> anhidro (0.350 mL), enfriada a -78 °C bajo atmósfera inerte, se adiciona gota a gota una disolución 1 M de LiHMDS en THF (2.9 mL). La mezcla se mantiene con agitación a esa temperatura durante 2 horas; transcurrido ese tiempo el crudo de reacción se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) a 0 °C. Se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 50 mL), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

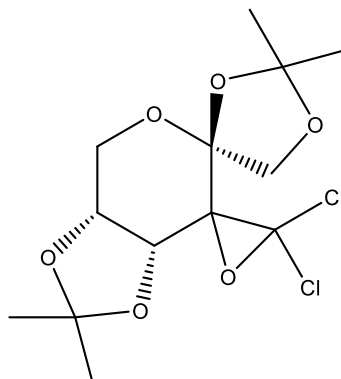
Rendimiento: 190 mg, 63%.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.09 (d, 1H,  $J_{H-1a,H-1b}=9.5$ , H-1a), 4.90 (d, 1H,  $J_{H-4,H-5}=7.2$ , H-4), 4.58 (s, 1H, -OH), 4.17 (dd, 1H,  $J_{H-5,H-4}=$ , H-5), 4.01 (dd, 1H, H-6a), 3.86 (d, 1H, H-1b), 3.73 (d, 1H, H-6b), 1.60, 1.52, 1.48, 1.43 ((s, 12, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 113.9, 110.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 106.4 (C-Cl<sub>3</sub>), 105.2 (C-3), 78.3 (C-2), 75.6 (C-1), 71.9 (C-5), 71.7 (C-4), 57.9 (C-6), 26.3, 26.1, 24.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

<sup>65</sup> Forman, G. S.; Scaffidi, A.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 25-28.

**(5*S*,8*R*,9*R*)-8,9-Dimetilmetilenodioxi-12-dicloro-1,3,6,11-tetraoxa [4.4.2.0]**



Se prepara según el método descrito por Yukio Masaki y *col*<sup>66</sup> a una solución del dicloroderivado (220 mg, 0.58 mmol) en MeOH (5 mL) se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.400 g, 5 eq.) la mezcla se mantiene en a temperatura ambiente por 2 horas. Pasado este tiempo la reacción se lleva a sequedad, para posteriormente purificar mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 34 mg, 18%

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.63 (d, H1, *J*<sub>H-4,H-5</sub>=6.3 Hz, H-4), 4.42 (m, 1H, H-5), 4.34 (d, 1H, *J*<sub>H-1a-H1b</sub>= 9.8 Hz, H-1a), 4.12 (dd, 1H, xx, H-6a), 4.03 (d, 1H, H-1b), 3.98 (d, 1H, H-6b), 1.49, 1.48, 1.44, 1.36 (s, 12, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

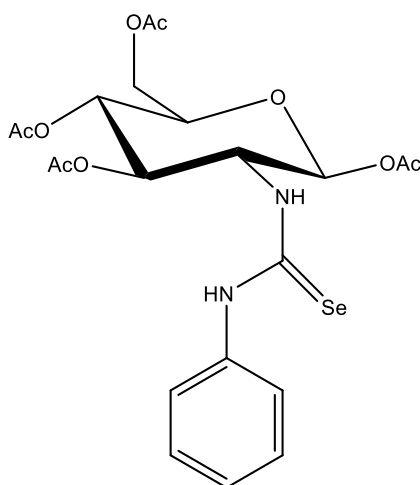
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 113.1, 111.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 104.5 (C(Cl)<sub>2</sub>), 88.3 (C-3), 74.1 (C-1), 73.3 (C-5), 71.8 (C-4), 66.4 (C-2), 61.5 (C-6), 26.2, 26.1, 25.9, 25.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

<sup>66</sup> Yukio, M.; Hideki, A.; Masashi, I. *Chemistry Letters* **2003**, 32, No.1, 4-5

### Método general para la formación de selenoureas

A una disolución del hidrocloreuro de amina (0.3 g, 0.78 mmol) en 5 mL MeOH anhidro se añade trietilamina (0.327 mL, 2.3 mmol) y el isoselenocianato correspondiente. La mezcla se mantiene en la obscuridad a t.a y bajo atmosfera de Ar durante el tiempo indicado en cada caso. A continuación se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno/ éter etílico 1:1) obteniéndose la selenourea como un sólido amorfo.

#### *N*-(Fenil)-*N'*-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)selenourea.



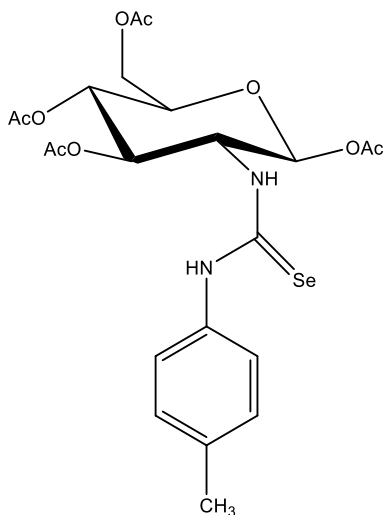
Se utiliza isoselenocianato de fenilo (0.216g, 1.18mmol). La reacción transcurre por 24 horas.

Rendimiento: 0.275 g ,66 %

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H, NHAr), 7.47 (t, 2H, Ar-H), 7.39(t, 1H, Ar-H), 7.14(d,2H, Ar-H), 6.13 (s, 1H, NH), 5.69 (d, 1H,  $J_{1,2}=8.15$  Hz, H-1), 5.20 (m, 2H, H-2, H-4), 5.05 (t, 1H, H-3), 4.24 (dd, 1H,  $J_{5,6a}=4.65$  Hz,  $J_{6a,6b}=12.47$ , H-6a), 4.12 (dd,  $J_{5,6b}=2.45$  Hz, H-6b), 3.72 (m, 1H, H-5), 2.18, 2.10, 2.09, 1.99 (s, 12H,  $\text{OC(O)CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.2 (C=Se), 171.0, 170.6, 169.5, 169.0 ( $\text{OC(O)CH}_3$ ), 130.4, 128.6, 125.8 (C-Ar), 92.5 (C-1), 73.1 (C-5), 72.3 (C-3), 67.2(C-4), 61.5(C-6), 60.8 (C-2), 21.0, 20.79, 20.71, 20.4 ( $\text{OC(O)CH}_3$ )

***N*-(*p*-Metilfenil)-*N'*-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)selenourea.**



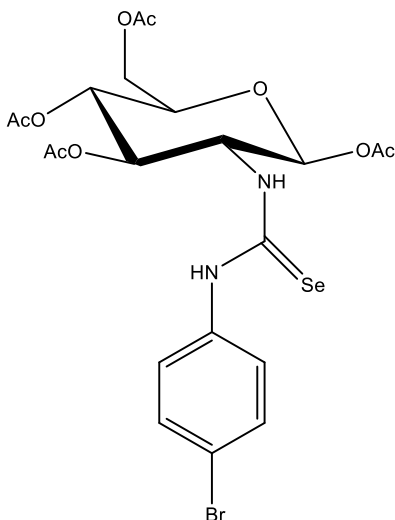
Se emplea el isoselenocianato de tolilo (0.232g, 1.17 mmol). La mezcla se mantiene en la oscuridad a t.a y bajo atmosfera de Ar por 24 horas.

Rendimiento: 0.282 g, 66 %

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H, NH-Ar), 7.18 (d, 2H, Ar-H), 6.93 (d, 2H, Ar-H), 6.06 (d, 1H,  $J_{\text{NH},2}=10.2$  Hz, NH), 5.61 (d, 1H,  $J_{1,2}=8.3$  Hz, H-1), 5.12 (m, 2H, H-2, H-4), 4.99 (t, 1H, H-3), 4.16 (dd, 1H,  $J_{6a,5}=4.6$  Hz,  $J_{6a,6b}=12.4$  Hz, H-6a), 4.04 (dd, 1H,  $J_{6b,5}=2.4$  Hz), 3.64 (m, 1H, H-5), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ar), 2.10, 2.02, 2.01, 1.92 (s, 12H,  $\text{OC(O)CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.0 (C=Se), 171.0, 170.6, 169.5, 169.0 ( $\text{OC(O)CH}_3$ ), 138.8, 132.0, 130.9, 125.8 (C-Ar), 92.4 (C-1), 72.9 (C-5), 72.2 (C-3), 67.3 (C-4), 61.5 (C-6), 60.6 (C-2), 21.1 ( $\text{CH}_3$ -Ar), 21.0, 20.7, 20.6, 20.4 ( $\text{OC(O)CH}_3$ )

***N*-(*p*-Bromofenil)-*N'*-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)selenourea.**



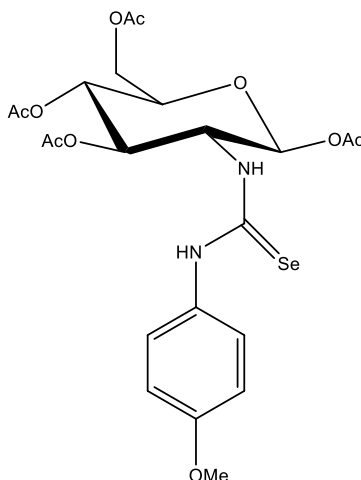
Se emplea el 1-bromo-4-isoselenocianato de fenilo (0.3081g, 1.18 mmol). La mezcla se mantiene en la obscuridad a t.a y bajo atmosfera de Ar por 24 horas.

Rendimiento: 0.276 g, 58%

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H, NH-Ar), 7.57 (d, 2H, H-Ar), 7.0 (d, 2H, Ar-H), 6.25 (s, 1H, NH), 5.71(d, 1H,  $J_{1,2}=8.25$ , H-1), 5.14 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.23 (dd, 1H,  $J_{6a,5}=4.6$  Hz,  $J_{6a,6b}=12.4$  Hz, 6a), 4.11(dd, H1,  $J_{6b,5}=2.4$  Hz, H-6b), 3.73 (m, 1H, H-5), 2.15, 2.07, 1.99 (s, 12H,  $\text{OC(O)CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.1 (C=Se), 171.1, 170.6, 169.5, 169.0 ( $\text{OC(O)CH}_3$ ), 134.0, 133.4, 127.4, 122.1 (C-Ar), 92.4 (C-1), 73.0 (C-5), 72.3 (C-3), 67.2 (C-4), 61.5 (C-6), 60.8 (C-2), 21.0, 20.7, 20.6, 20.4 ( $\text{OC(O)CH}_3$ )

***N*-(*p*-Metoxifenil)-*N'*-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)selenourea.**



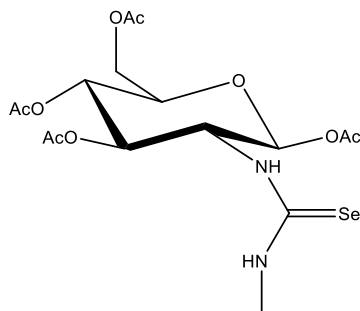
Se emplea el hidrocloreuro de amina (0.5 g, 1.30 mmol) en 5 mL MeOH anhidro se añade trietilamina (0.548 mL, 3.9 mmol) y posteriormente el 1-isoselenocianato4-metoxi de fenilo (0.419g, 1.96 mmol). La mezcla se mantiene en la obscuridad a t.a y bajo atmosfera de Ar por 24 horas.

Rendimiento: 0.6079 g, 83 %

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H, NH-Ar), 7.04 (d, 2H, H-Ar), 6.95 (d, 2H, Ar-H), 5.95 (d, 1H,  $J_{\text{NH},2}= 10.3$  Hz, NH), 5.66(d, 1H,  $J_{1,2}=8.4$  Hz, H-1), 5.20 (m, 2H, H-2, H-4), 5.02 (t, 1H, H-3), 4.23 (dd, 1H,  $J_{6a,5}= 4.6$  Hz,  $J_{6a,6b}= 12.4$  Hz, H-6a), 4.11 (dd, 1H,  $J_{6b,5}=2.4$  Hz, H-6b), 3.83 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 2.18, 2.11, 2.08, 1.99 (s, 12H,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.4 (C=Se), 171.0, 170.0, 169.5, 168.9 ( $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 159.8, 129.0, 128.0, 115.5 (C-Ar), 92.5 (C-1), 73.1 (C-5), 72.38 (C-3), 67.25 (C-4), 61.5 (C-6), 60.8 (C-2), 55.53(O- $\text{CH}_3$ ), 21.0, 20.8, 20.7, 20.4 ( $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ )

***N*-(Metil)-*N'*-(1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)selenourea.**



Se emplea el isoselenocianato de azúcar (0.091 g, 0.209 mmol) en 5 mL MeOH anhidro se añade trietilamina (0.087 mL, 0.62 mmol) y posteriormente se añade el hidrocloreuro de amina (0.021 g, 0.3146 mmol). La mezcla se mantiene en la obscuridad a t.a y bajo atmosfera de Ar por 24 horas.

Rendimiento: 0.107g, cuantitativo

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.81 (s, 1H, H-1), 5.81s, 1H, H-3), 5.22 (m, 2H, H-4, H-2), 4.27 (dd, 1H, H-6a), 4.13 (m, 1H, H-6b), 3.84 (m, 1H, H-5), 2.15, 2.10, 2.08, 2.05

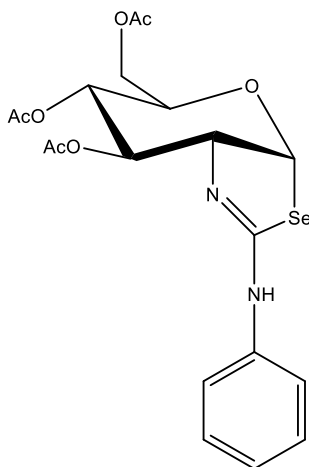
<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.6, 169.1 (OC(O)CH<sub>3</sub>), 92.7 (C-1), 73.0 (C-5), 72.7 (C-3), 67.4 (C-4), 61.6 (C-6), 60.3 (C-2), 21.07, 20.8, 20.7, 20.5 (OC(O)CH<sub>3</sub>)



### Método general para la formación de 2-aminoselenazolininas protegidas

A una disolución de las selenoureas correspondientes (0.137 g, 0.258mmol) en 15 mL tolueno a reflujo, la mezcla se mantiene en la obscuridad y bajo atmosfera de Ar 24 horas. A continuación se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno/ éter etílico 1:1) obteniéndose la 2-aminoselenazolininas como un sólido amorfo.

#### 2-Fenilamino-(3,4,6-tri-O-acetil-1,2didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosio)[2,1-*d*]selenazolina

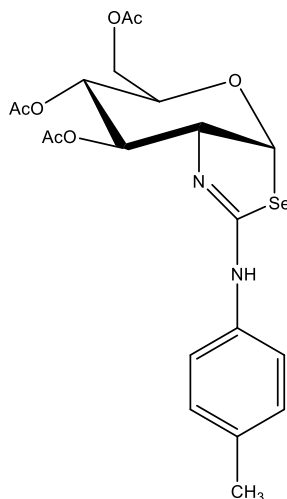


Rendimiento: 0.052 g, 43 %

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (m, 5H, H-Ar), 6.52 (d, 1H,  $J_{1,2}= 6.15$  Hz, H-1), 5.41 (t, H1, H-4), 4.93 (dd, 1H,  $J_3, = 6.24$  Hz,  $J_3, = 9.72$  Hz), 4.19 (dd, 1H,  $J_{6a,5}= 6.2$  Hz,  $J_{6a,6b}= 12.4$  Hz, H-6a), 4.04 (m, H3, H-6b, H-5, H-2), 1.99, 1.96, 1.91 (s, 9H,  $\text{OC(O)CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 169.8, 169.6 ( $\text{OC(O)CH}_3$ ), 156.0 (C=N), 128.9, 128.1, 124.0, 120 (C-Ar), 86.4 (C-1), 72.6 (C-4), 70.5 (C-5), 68.3 (C-3), 66.6 (C-2), 62.2 (C-6), 20.65, 20.60 ( $\text{OC(O)CH}_3$ )

**2-(p-metilfenilamino)-(3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosos)[2,1-*d*]selenazolina**



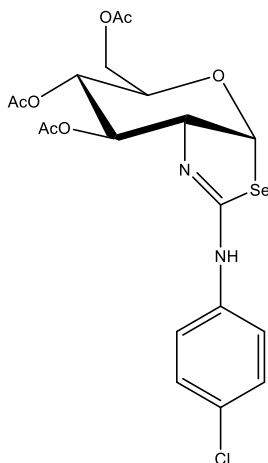
(0.196 g, 0.37 mmol)

Rendimiento: 0.117 g, 67 %

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (m, 4H, H-Ar), 6.60 (d, 1H,  $J_{1,2}=6.15$  Hz, H-1), 5.47 (t, 1H, H-4), 5.00 (dd, 1H,  $J_3=6.0$  Hz,  $J_3=9.6$  Hz, H-3), 4.25 (dd, H1,  $J_{6a,5}=5.1$  Hz,  $J_{6a,6b}=12.3$  Hz, H-6a), 4.10 (m, 3H, H-6b, H-5, H-2), 2.31 (s, H1,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2.06, 2.04, 2.02 (s, 9H,  $\text{OC(O)CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 169.8, 169.6 ( $\text{OC(O)CH}_3$ ), 155.6 (C=N), 143.0, 133.7, 129.6, 120.8 (C-Ar), 86.8 (C-1), 72.7 (C-4), 70.4 (C-5), 68.4 (C-3), 67.4 (C-2), 62.3 (C-6), 20.8, 20.7 ( $\text{OC(O)CH}_3$ )

**2-(p-clorofenilamino)-(3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosos)[2,1-*d*]selenazolina**



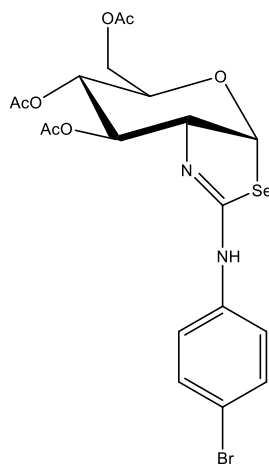
(0.6336 g, 1.12 mmol)

Rendimiento: 0.379 g, 67%

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.03(d, 2H, H-Ar), 6.55 (d, 1H,  $J_{1,2}=7.4$  Hz, H-1), 5.39 (t, 1H, H-4), 4.95 (dd, 1H,  $J_3=6.4$  Hz,  $J_3=9.8$  Hz, H-3), 4.20 (dd, 1H,  $J_{6a,5}=5.1$  Hz,  $J_{6a,6b}=12.5$  Hz, H-6a), 4.04 (m, 3H, H-6b, H-5, H-2), 2.00, 1.98, 1.97 (s, 9H,  $\text{OC(O)CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 169.8, 169.6 ( $\text{OC(O)CH}_3$ ), 155.3 (C=N), 145.0, 129.1, 128.2, 121.9 (C-Ar), 86.3 (C-1), 72.5 (C-4), 70.7 (C-5), 68.2 (C-3), 66.2 (C-2), 62.1 (C-6), 20.7, 20.6 ( $\text{OC(O)CH}_3$ )

**2-(p-bromofenilamino)-(3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosos)[2,1-*d*]selenazolina**



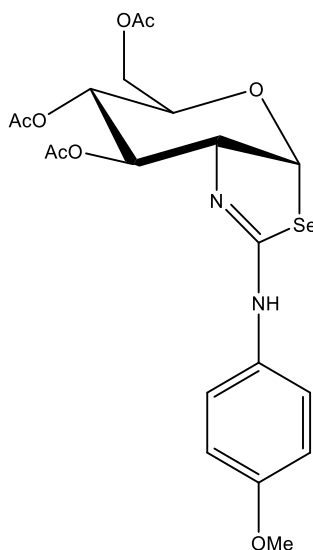
(0.2246 g, 0.369 mmol)

Rendimiento: 0.094 g, 46 %

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d, 2H, H-Ar), 7.03 (d, 2H, H-Ar), 6.60 (d, 1H,  $J_{1,2}=6.1$  Hz, H-1), 5.45 (t, 1H, H-4), 5.01 (dd, 1H,  $J_3=6.5$  Hz,  $J_3=9.8$  Hz, H-3), 4.25 (dd, 1H,  $J_{6a,5}=6.5$  Hz,  $J_{6a,6b}=12.5$  Hz, H-6a), 4.09 (m, 3H, H-6b, H-5, H-2), 2.07, 2.04, 2.03 (s, 9H,  $\text{OC(O)CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.05, 169.8, 169.6 ( $\text{OC(O)CH}_3$ ), 155.6 (C=N), 145.6, 132.0, 122.3, 116.8 (C-Ar), 86.2 (C-1), 72.75 (C-4), 70.7 (C-3), 65.9 (C-2), 62.1 (C-6), 20.7, 20.6 ( $\text{OC(O)CH}_3$ )

**2-(p-metoxifenilamino)-(3,4,6-tri-O-acetil-1,2didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosos)[2,1-d]selenazolina**



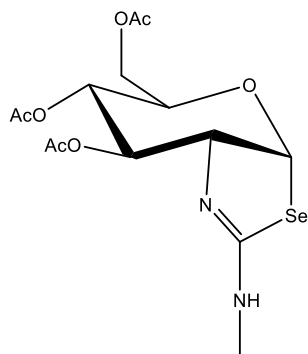
(0.508 g, 0.907 mmol)

Rendimiento: 0.100 g, 22 %

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13-6.82 (m, 4H, H-Ar), 6.61 (d, 1H,  $J_{1,2}=6.1$  Hz, H-1), 5.46 (t, 1H, H-4), 5.01 (dd, (1H,  $J_3 = 5.9$  Hz,  $J_3 = 9.8$  Hz, H-3), 4.26 (dd, 1H,  $J_{6a,5} = 5.2$  Hz,  $J_{6a,6b} = 12.5$  Hz, H-6a), 4.11 (m, 3H, H-6B, H-5, H-2), 3.79 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 2.08, 2.07, 2.05 (s, 9H,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 169.8, 169.6 ( $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 156.66 ( $\text{C-OCH}_3$ ), 155.8 ( $\text{C=N}$ ), 122.6, 114.2 ( $\text{C-Ar}$ ), 87.2 ( $\text{C-1}$ ), 72.8 ( $\text{C-4}$ ), 70.4 ( $\text{C-3}$ ), 68.5 ( $\text{C-3}$ ), 67.8 ( $\text{C-2}$ ), 62.3 ( $\text{C-6}$ ), 55.4 ( $\text{O-CH}_3$ ), 20.8, 20.7 ( $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ )

**2-metilamino-(3,4,6-tri-O-acetil-1,2didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosos)[2,1-d]selenazolina**



(0.083 g, 0.117 mmol)

Rendimiento: 0.0346 g, 72 %

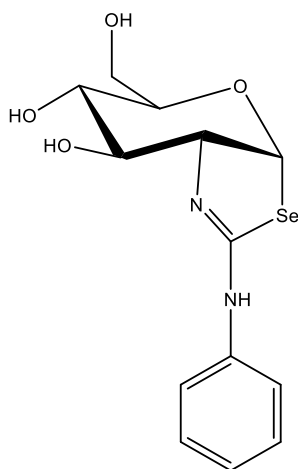
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.72 (d, 1H,  $J_{1,2}=6.0$  Hz, H-1), 5.42 (t, 1H, H-4), 4.99 (dd, 1H,  $J_3 = 4.6$  Hz,  $J_3 = 9.5$  Hz, H-3), 4.25 (t, 1H, H-2), 4.21 (dd, 1H,  $J_{6a,5} = 5.4$  Hz,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz, H-6a), 4.13 (dd, 1H,  $J_{6b,5} = 2.5$  Hz, H-6b), 3.98 (m, 1H, H-5), 2.91 (s, 3H, NH- $\text{CH}_3$ ), 2.09, 2.08, 2.06 (s, 9H, OC(O) $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6 (C=N), 169.6 (OC(O) $\text{CH}_3$ ), 92.7 (C-1), 74.7 (C-4), 72.9 (C-5), 70.1 (C-3), 68.9 (C-2), 62.6 (C-6), 31.5 (NH- $\text{CH}_3$ ), 20.9, 20.8, 20.7 (OC(O) $\text{CH}_3$ )

### Método general para la desprotección de 2-aminoselenazolininas

A una disolución de las 2-aminoselenazolininas correspondientes (0.338 g, 0.720 mmol) en 10 mL de MeOH, se agrega una solución metanólica de de NaOMe 0.1 M (7.2 mL), la mezcla se mantiene en la obscuridad y bajo atmosfera de Ar durante 2 horas. A continuación se añade AcOH hasta pH neutro, se concentra a sequedad, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 10:1 → 7:1) obteniéndose las 2-aminoselenazolininas desprotegidas como un aceite.

**2-Fenilamino-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosos)[2,1-*d*]selenazolina**

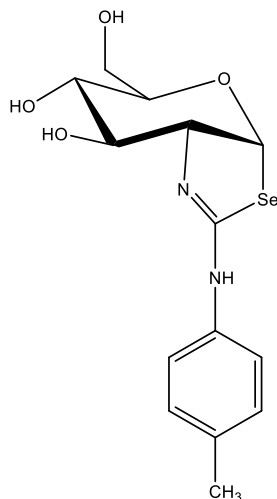


Rendimiento: 0.170 g, 69 %

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 (m, 3H, Ar-H), 7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.67 (d, 1H,  $J_{1,2}$ =6.0 Hz, H-1), 3.92 (t, 1H, H-5), 3.87 (m, 1H, H-6a), 3.76 (m, 3H, H-4, H-6b, H-2), 3.45 (m, 1H, H-3)

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  129.9, 124.6, 122.1 (C-Ar), 77.6 (C-1), 76.2 (C-4), 73.8 (C-5), 70.6 (C-3), 64.4 (C-2), 62.4 (C-6)

**2-(*p*-metilfenilamino)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosos)[2,1-*d*]selenazolina**



(0.0738 g, 0.153 mmol)

1.17 mL de NaOMe 0.1 M

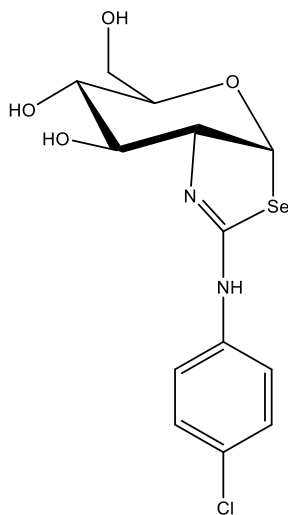
Rendimiento: 0.030 g, 56 %

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d, 2H, H-Ar), 7.00 (d, 2H, H-Ar), 6.66 (d, 1H,  $J_{1,2}=6.0$  Hz, H-1), 3.93 (t, 1H, H-5), 3.87 (m, 1H, H-6a), 3.74 (M, 3H, H-4, -H6b, H-2), 3.43 (m, 1h, h-3), 2.31 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5 (C=N), 134.5, 130.4, 122.3 (C-Ar), 87.4 (C-1), 77.7 (C-4), 76.2 (C-5), 70.5 (C-3), 68.2 (C-2), 62.4 (C-6), 20.88 ( $\text{CH}_3\text{-Ar}$ )

**2-(p-clorofenilamino)-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranos)[2,1-d]selenazolina**





(0.268 g, 0.532 mmol)

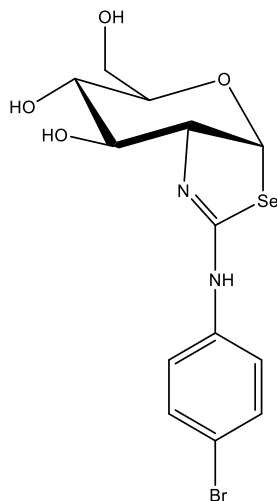
5.32 NaOMe 0.1 M

Rendimiento: 0.146 g, 73 %

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (m, 2H, H-Ar), 7.12 (d, 2H, H-Ar), 6.68 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 6.1$  Hz, H-1), 3.90 (t, 1H, H-3), 3.86 (m, 1H, H-6a), 3.75 (m, 3H, H-4, H-6b, H-2), 3.45 (m, 1H, H-3)

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7 (C=N), 129.8, 129.5, 123.5 (C-Ar), 87.8 (C-1), 77.7 (C-4), 76.2 (C-5), 70.5 (C-3), 68.6 (C-2), 62.4 (C-6)

**2-(p-bromofenilamino)-(1,2-dideoxi- $\alpha$ -D-glucopiranos)[2,1-*d*]selenazolina**



(0.072 g, 0.131 mmol)

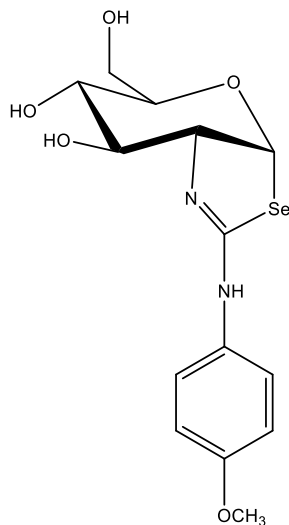
1.014 mL NaOMe 0.1 M

Rendimiento: 0.039 g, 71 %

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (m, 2H, H-Ar), 7.06 (d, 2H, H-Ar), 6.68 (d, 1H, *J*<sub>1,2</sub>=6.0 Hz, H-1), 3.88 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.74 (m, 3H, H-4, H-6b, H-2), 3.45 (m, 1H, H-3)

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5 (C=N), 148.8, 132.0, 123.9, 117.0 (C-Ar), 87.9 (C-1), 77.7 (C-4), 76.2 (C-5), 70.5 (C-3), 68.4 (C-2), 62.4 (C-6)

**2-(p-metoxifenilamino)-(1,2-dideoxi-α-D-glucopiranosos)[2,1-d]selenazolina**



(0.165 g, 0.330 mmol)

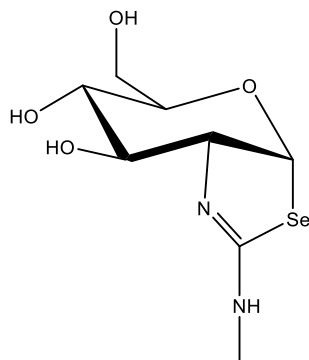
3.30 NaOMe 0.1 M

Rendimiento: 0.098 g, 80 %

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (m, 2H, H-Ar), 6.82 (m, 2H, H-Ar), 6.61 (d, 1H,  $J_{1,2}=6.1$  Hz, H-1), 3.86 (t, 1H, H-5), 3.82 (m, 1H, H-6a), 3.74 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.72 (m, 2H, H-4, H-6b), 3.67 (m, 1H, H-2), 3.41 (m, 1H, H-3)

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0 (C=N), 123.9, 115.25 (C-Ar), 87.2 (C-1), 77.7 (C-4), 76.1 (C-5), 70.4 (C-3), 67.5 (C-2), 62.3 (C-6), 55.9 (O- $\text{CH}_3$ )

**2-metilamino-(1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosio)[2,1-*d*]selenazolina**



(0.0255 g, 0.062 mmol)

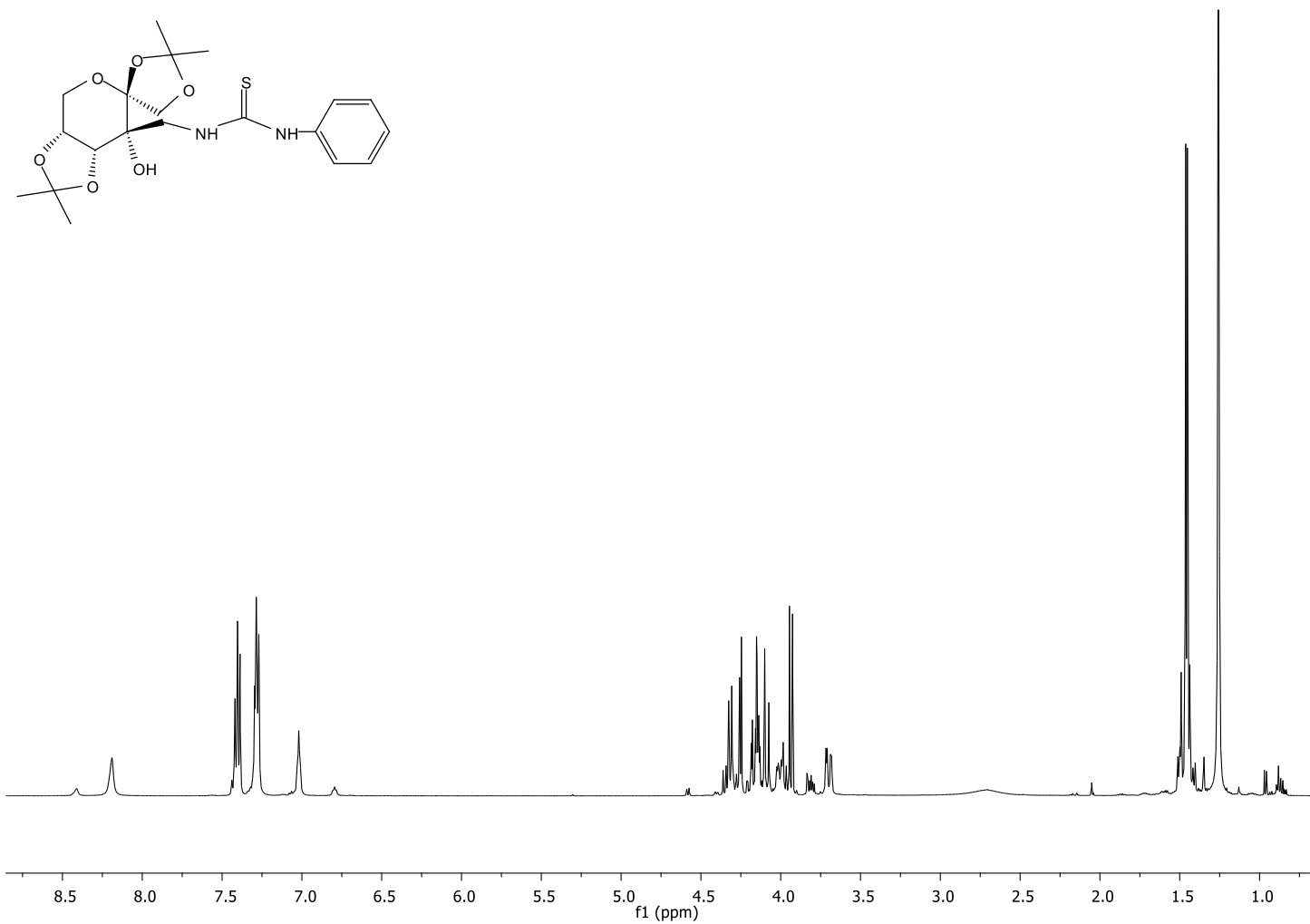
0.624 mL de NaOMe 0.1 M

Rendimiento: 0.005g, 30 %

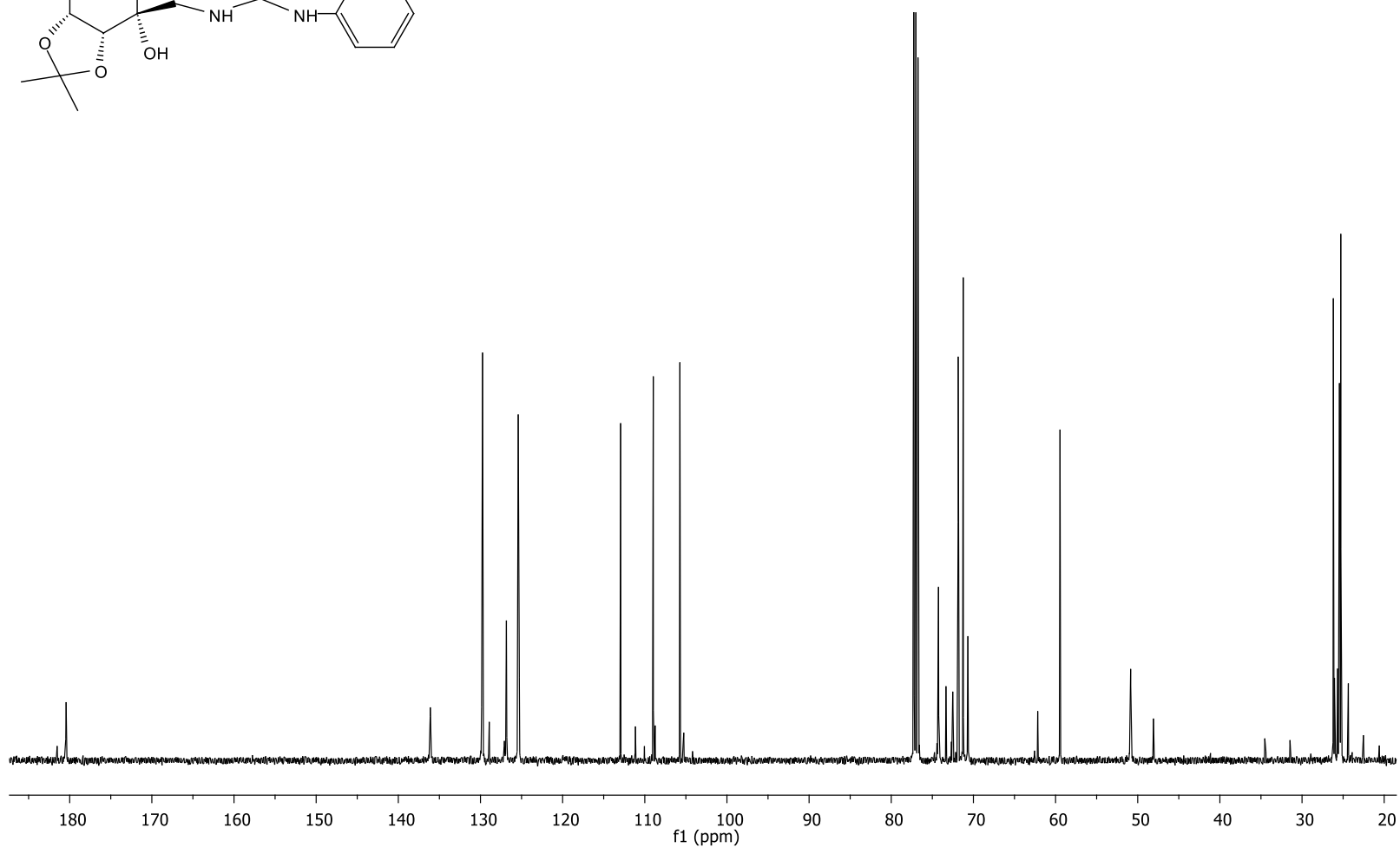
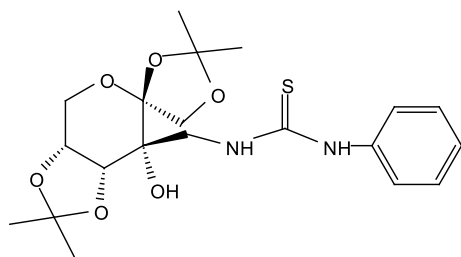
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (d, 1H,  $J_{1,2}=5.4$  Hz, H-1), 3.94 (m, 1H, H-6a), 3.86 (m, 2H, H-6b, H-5), 3.72 (m, 2H, H-4, H-2), 3.47 (m, 1H, H-3) 2.97 (s, 3H, NH- $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.8 (C=N), 91.8 (C-1), 78.3 (C-4), 76.0 (C-5), 72.5 (C-2), 70.4 (C-3), 62.4 (C-6), 22.8 (NH- $\text{CH}_3$ )

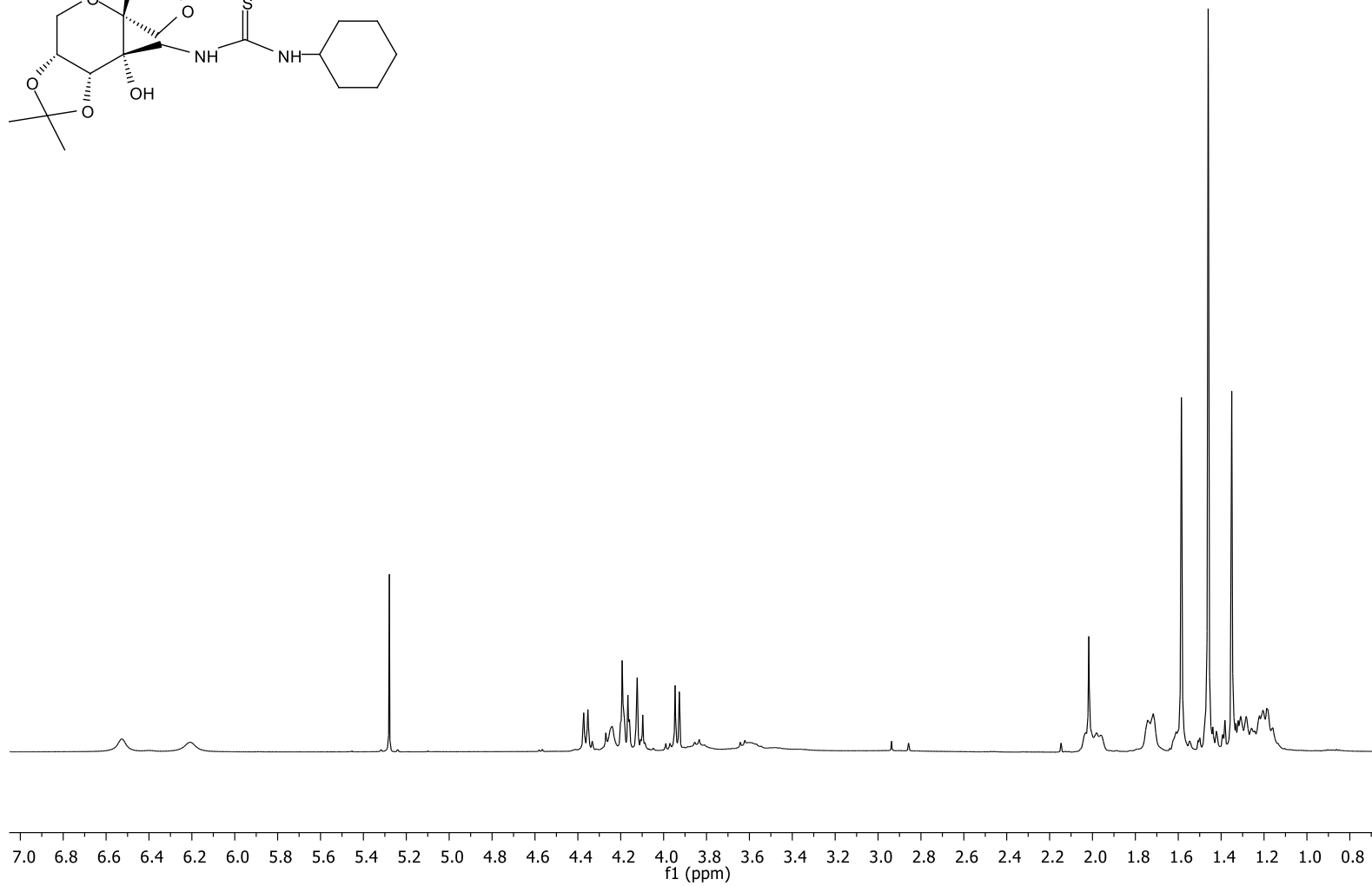
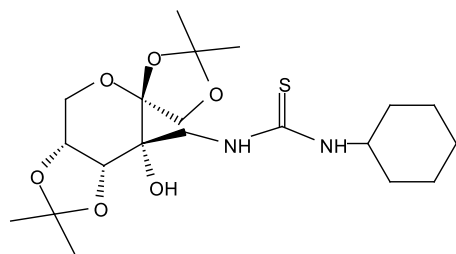
## Espectros representativos



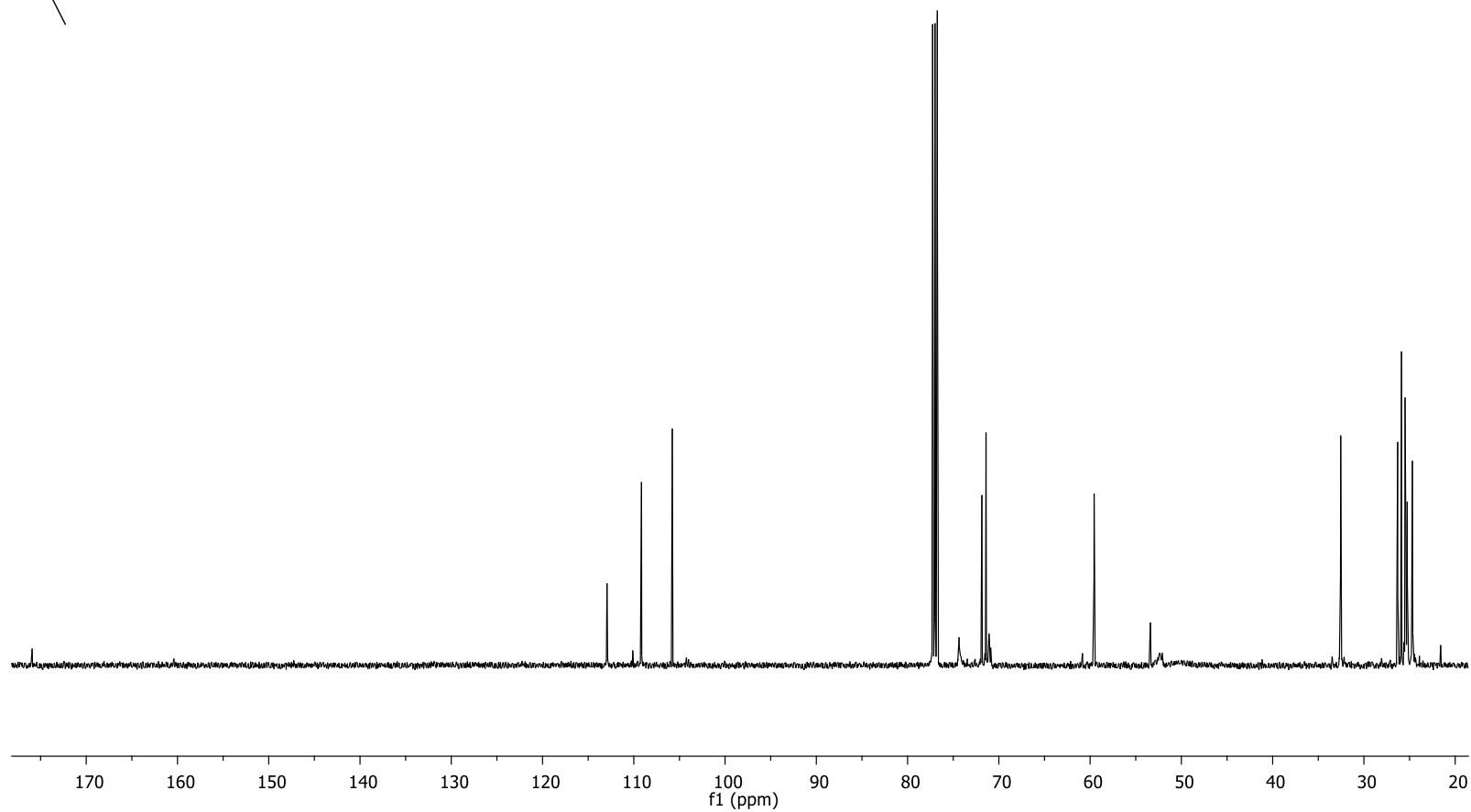
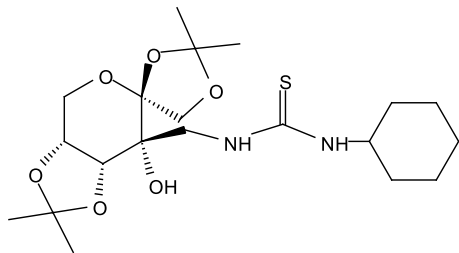
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 51.



**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 51**

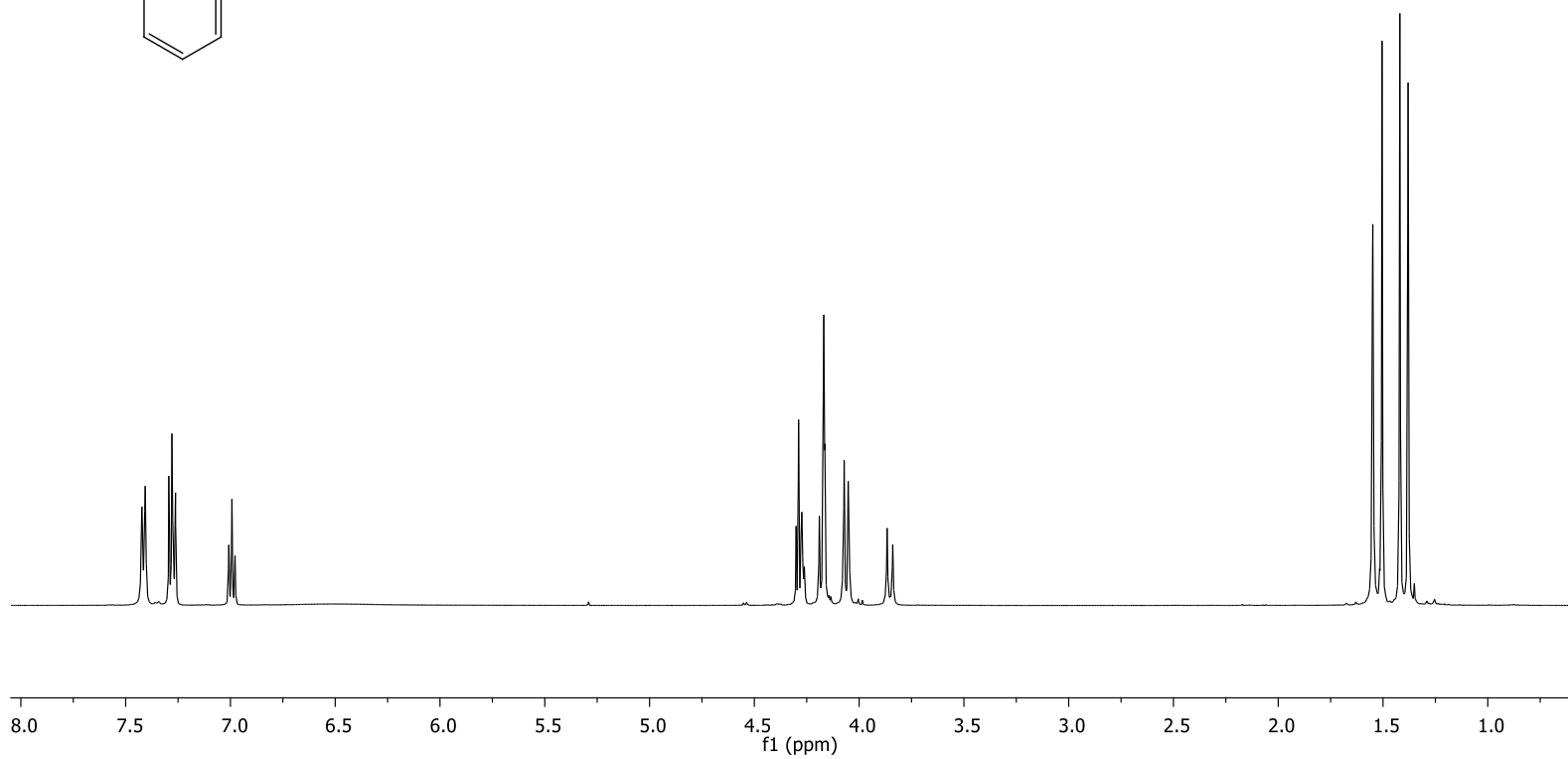
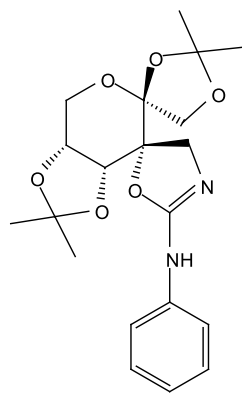


**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 50.**

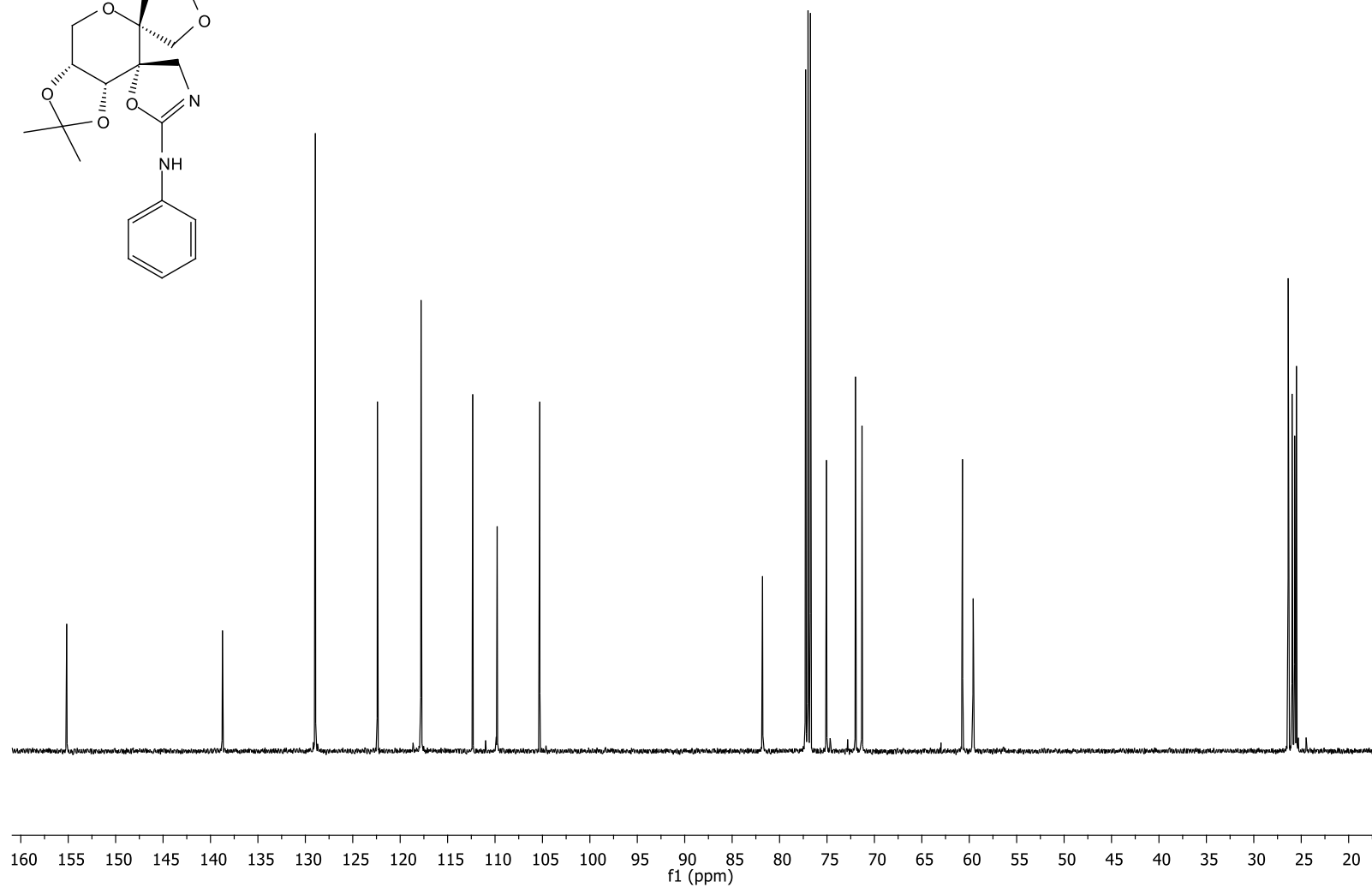
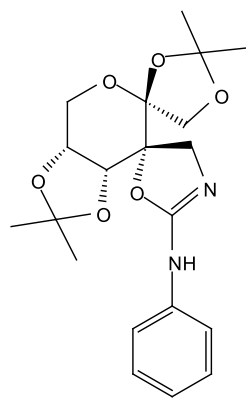


**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 50.**

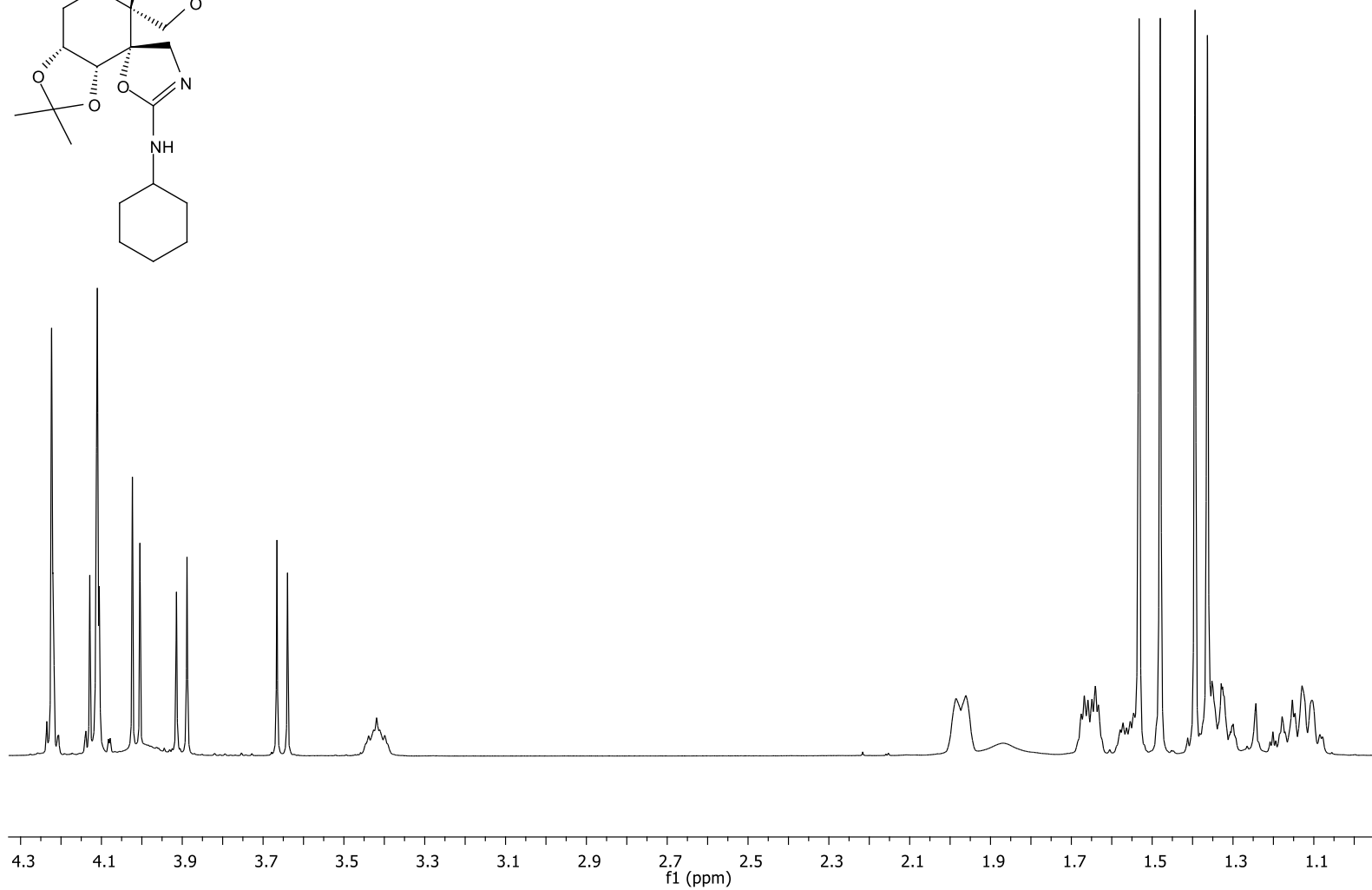
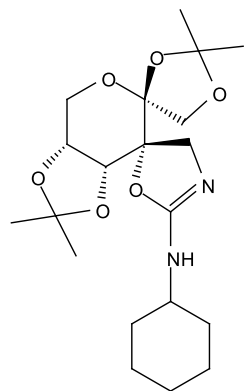




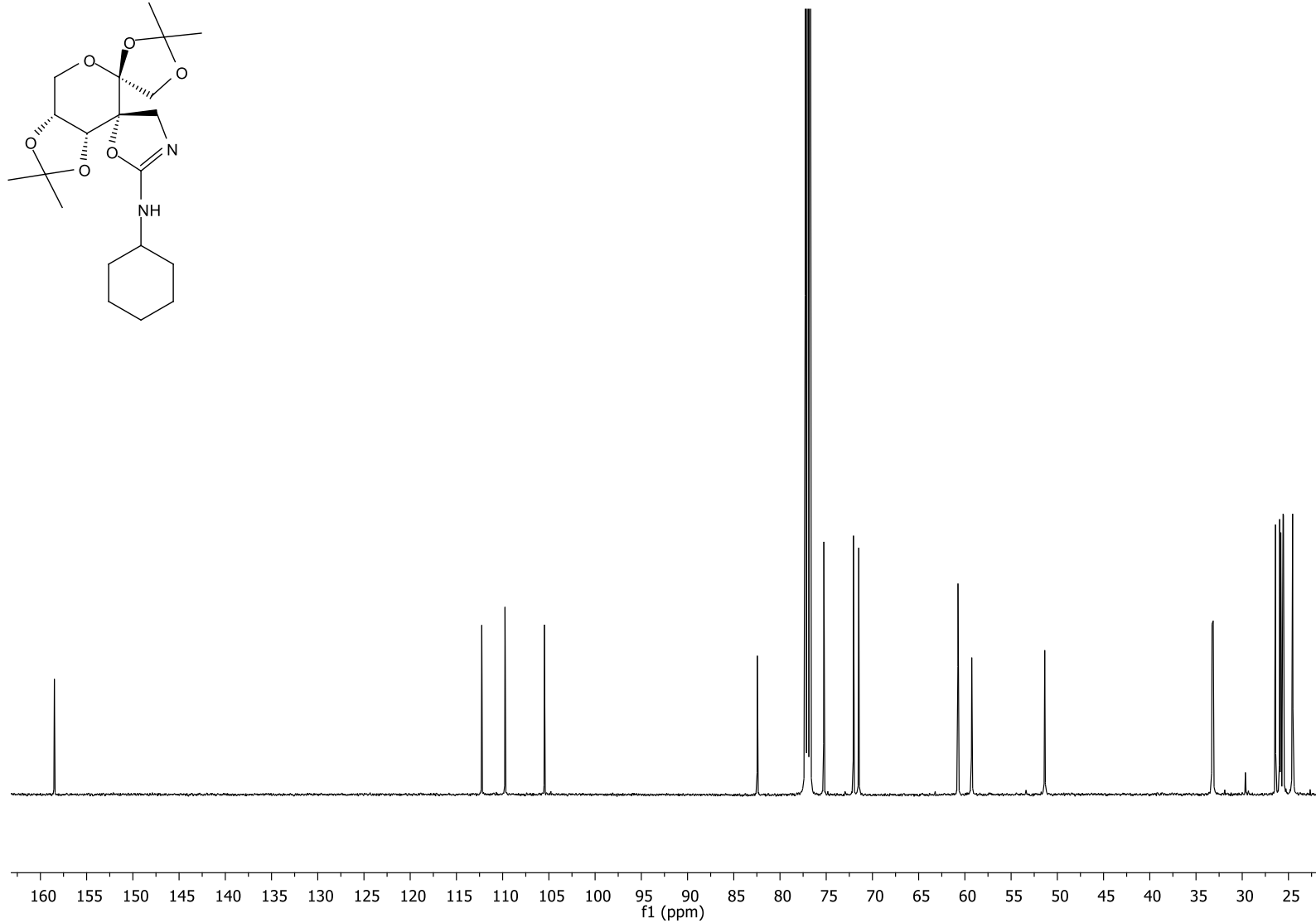
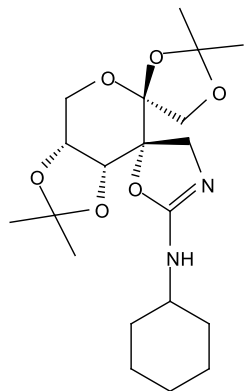
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 53.**



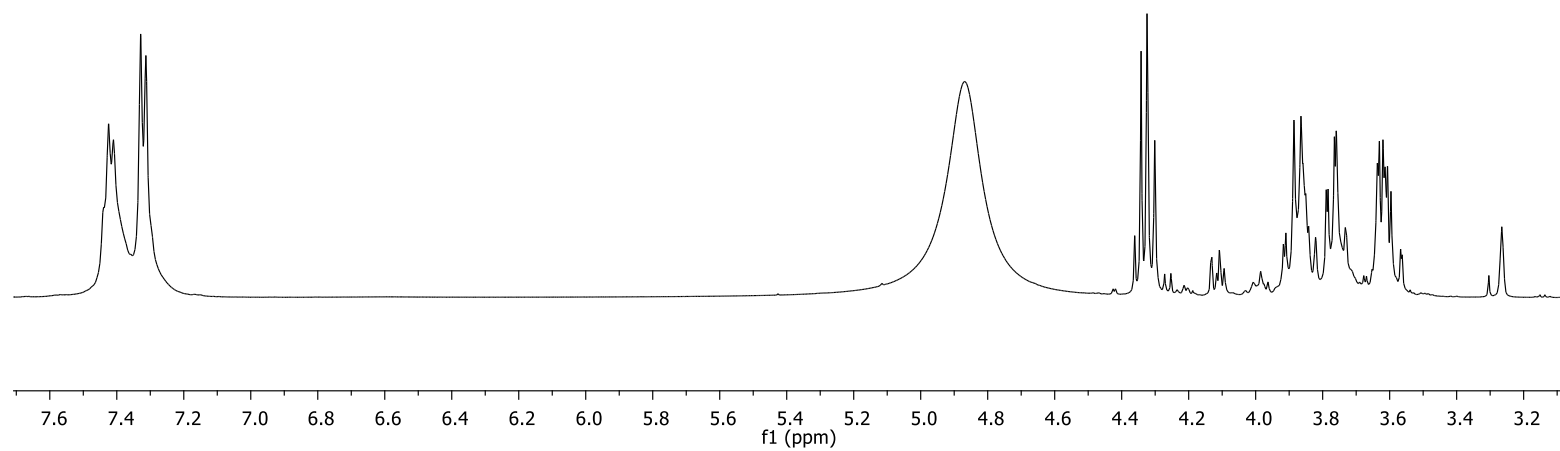
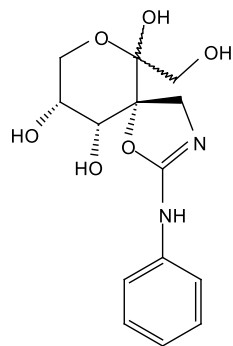
**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 53.**



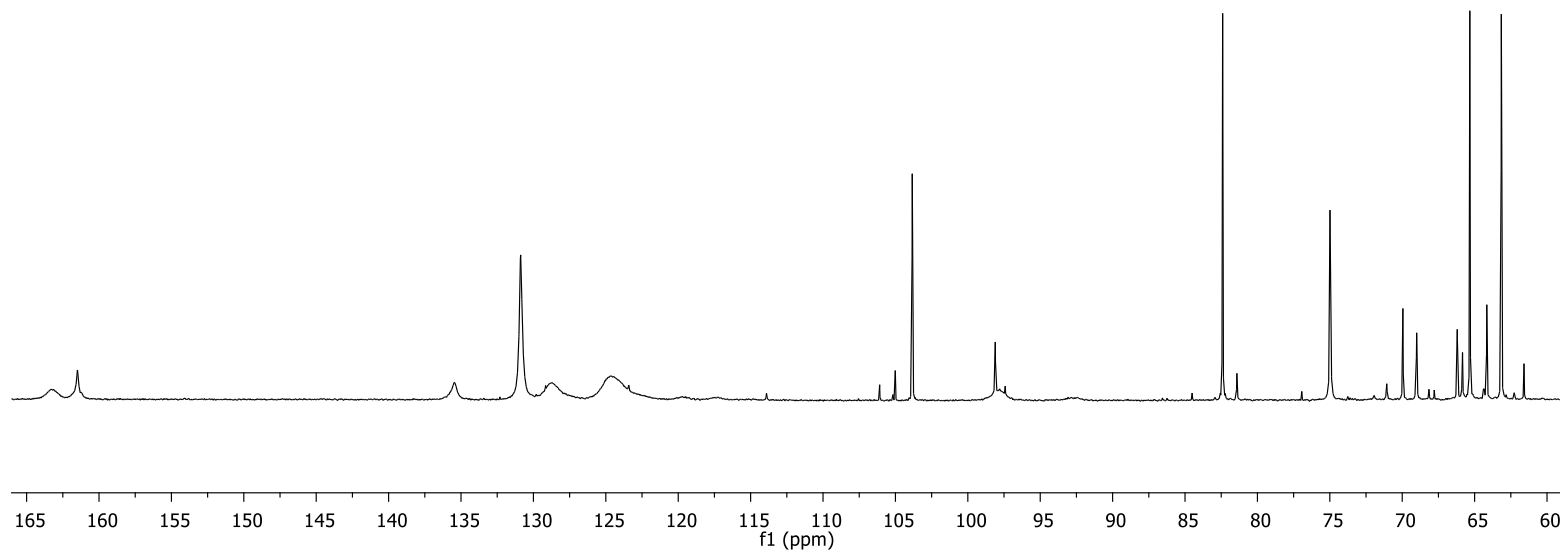
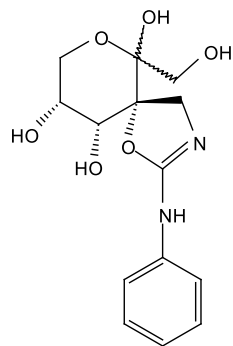
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 52.**



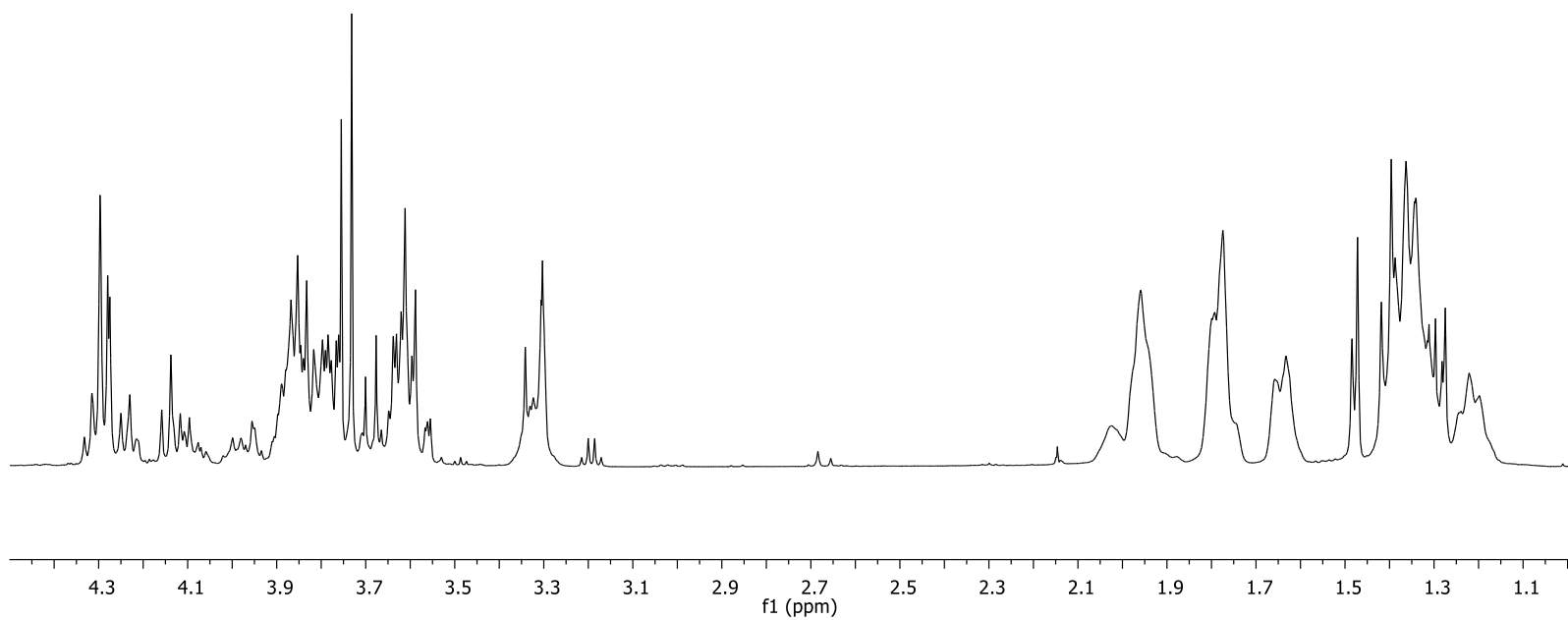
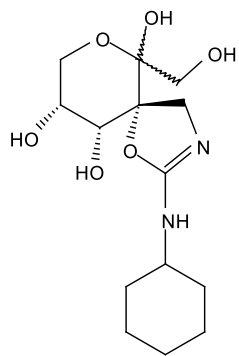
**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 52.**



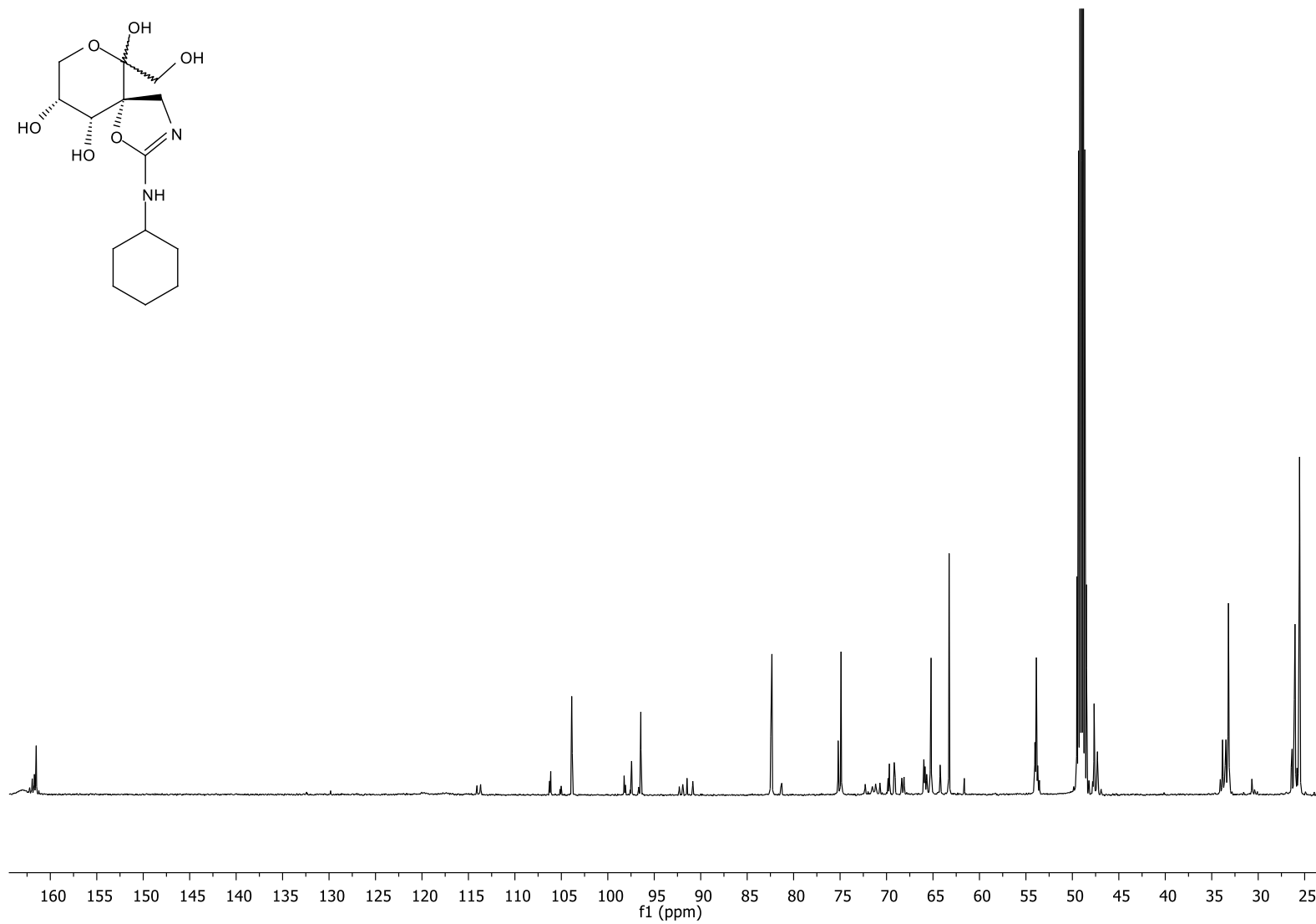
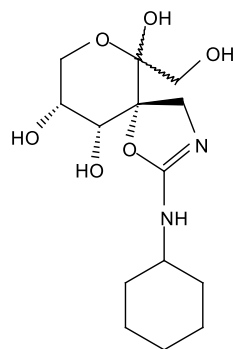
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) del producto 55.**



**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 55.**

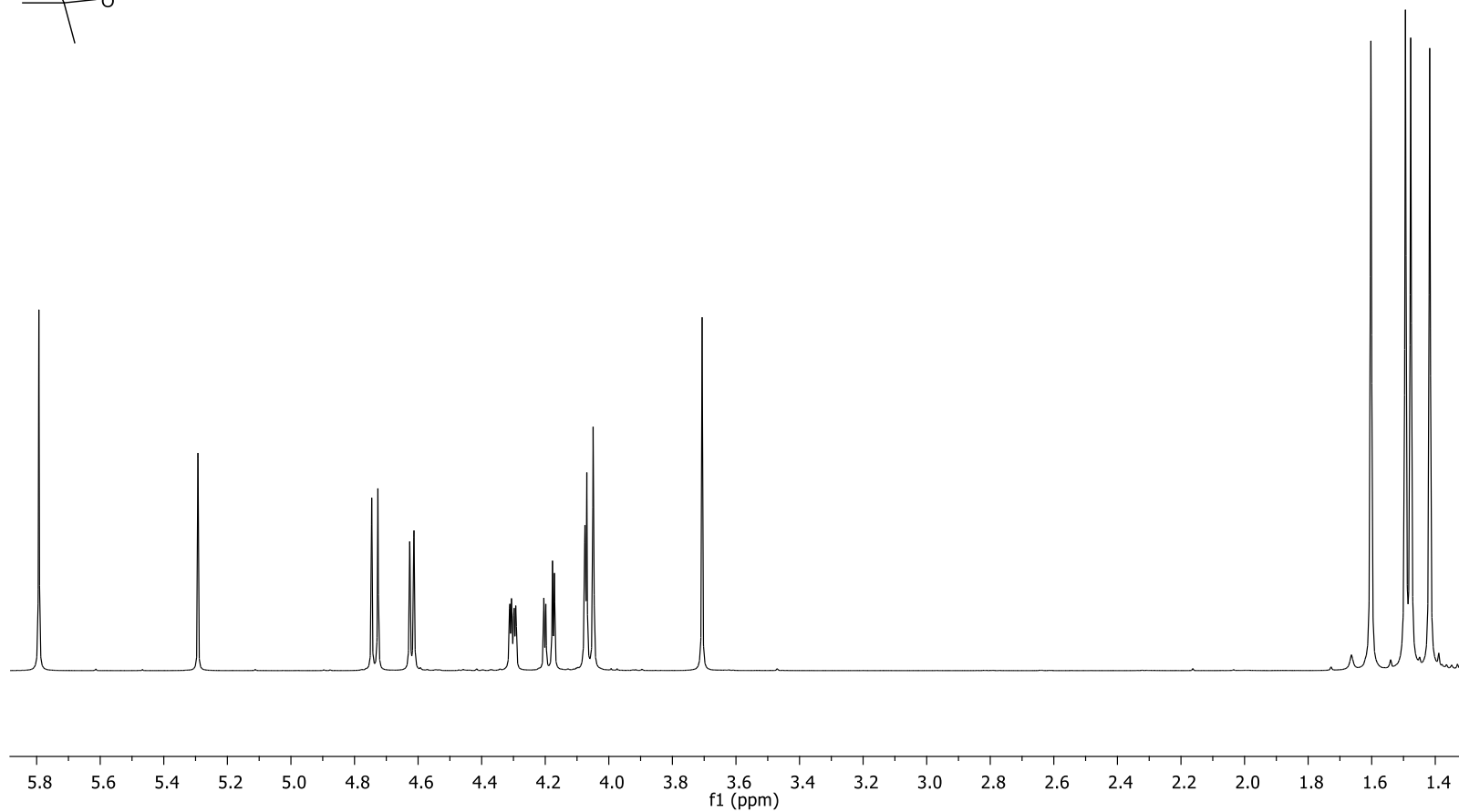
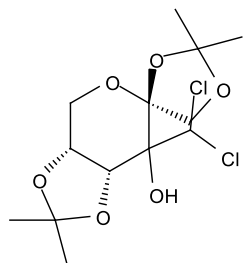


**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 54.**

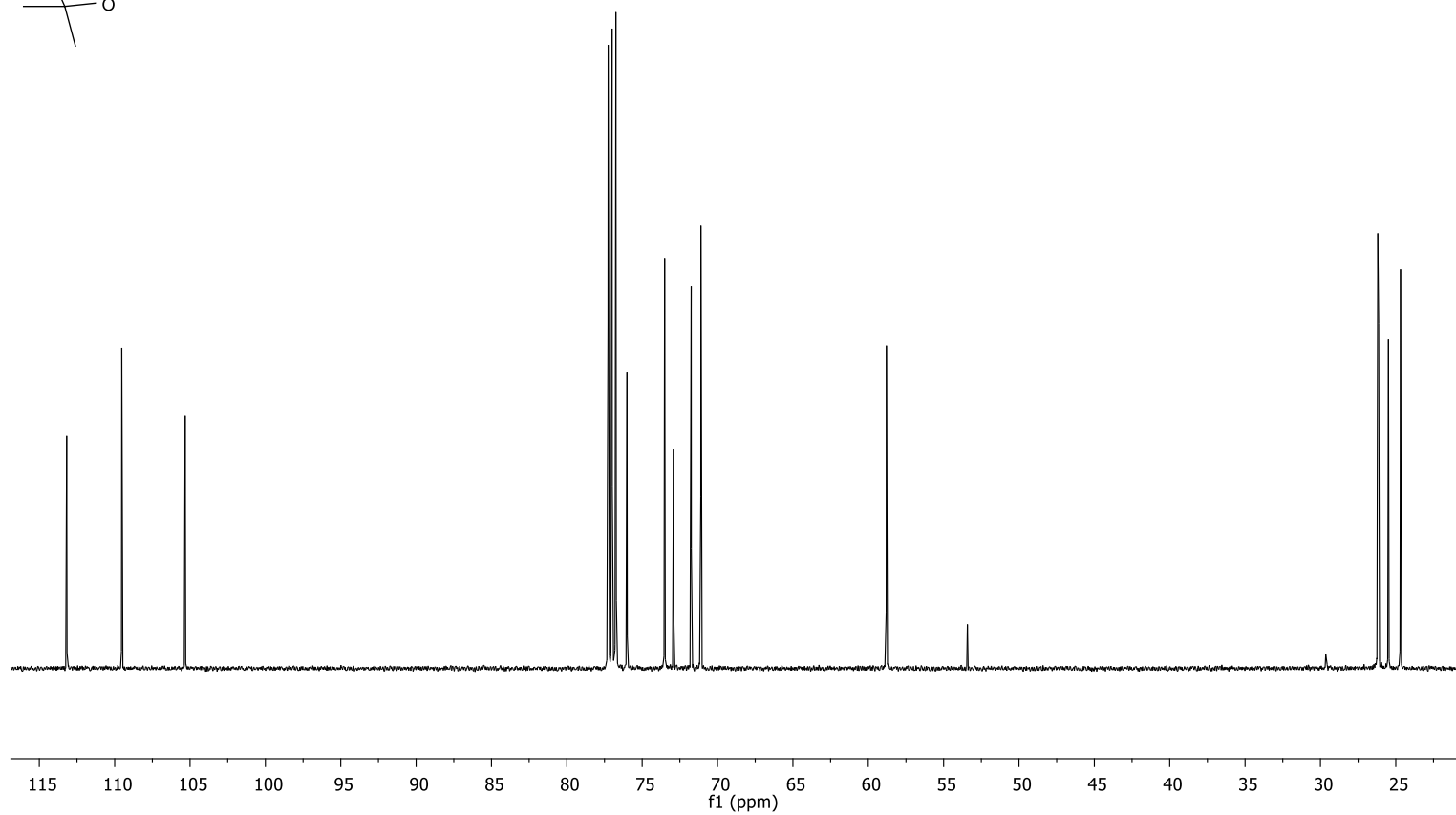
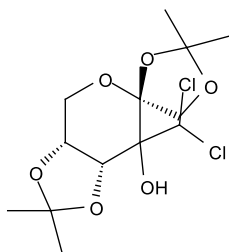


**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 54.**

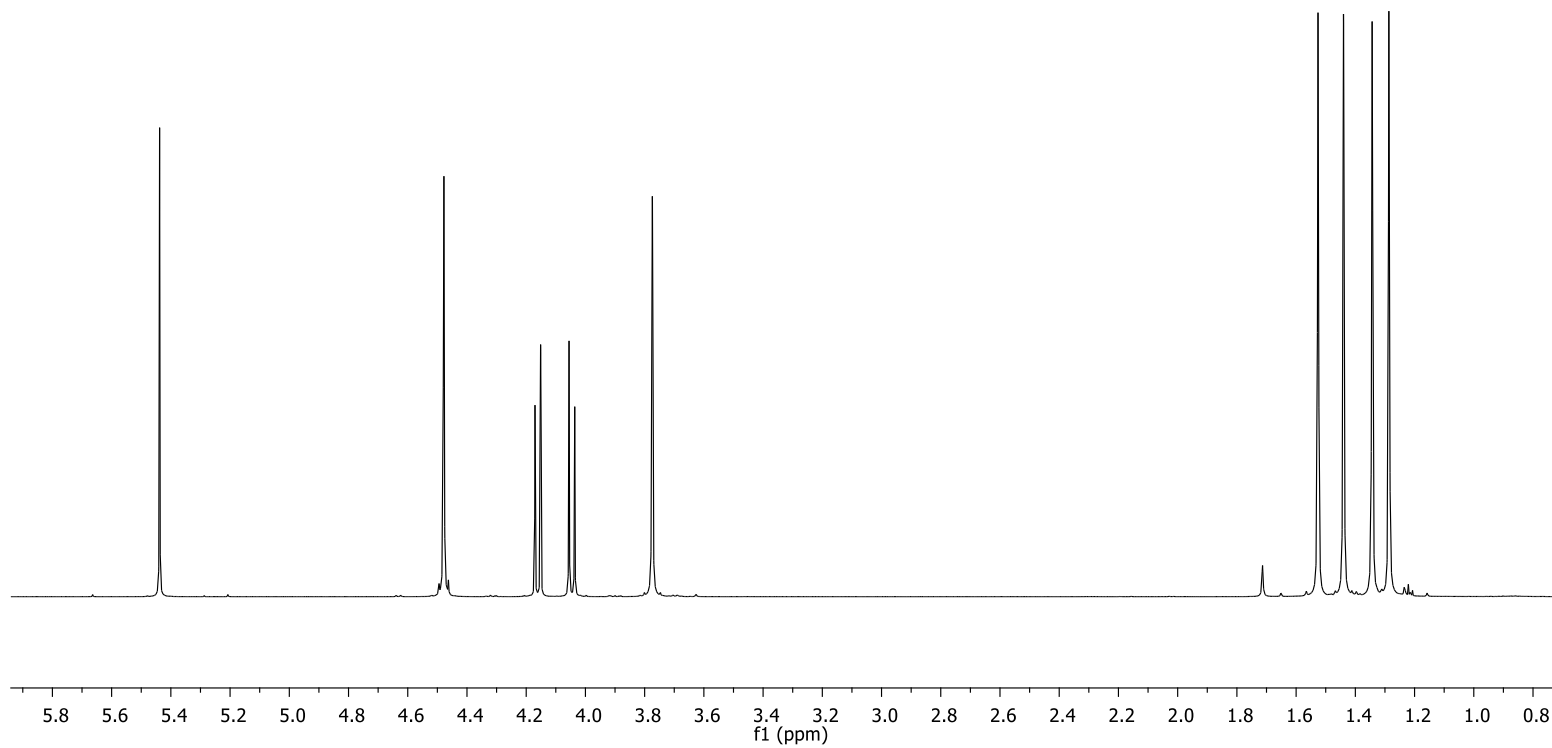
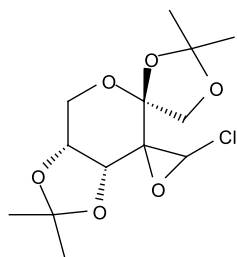




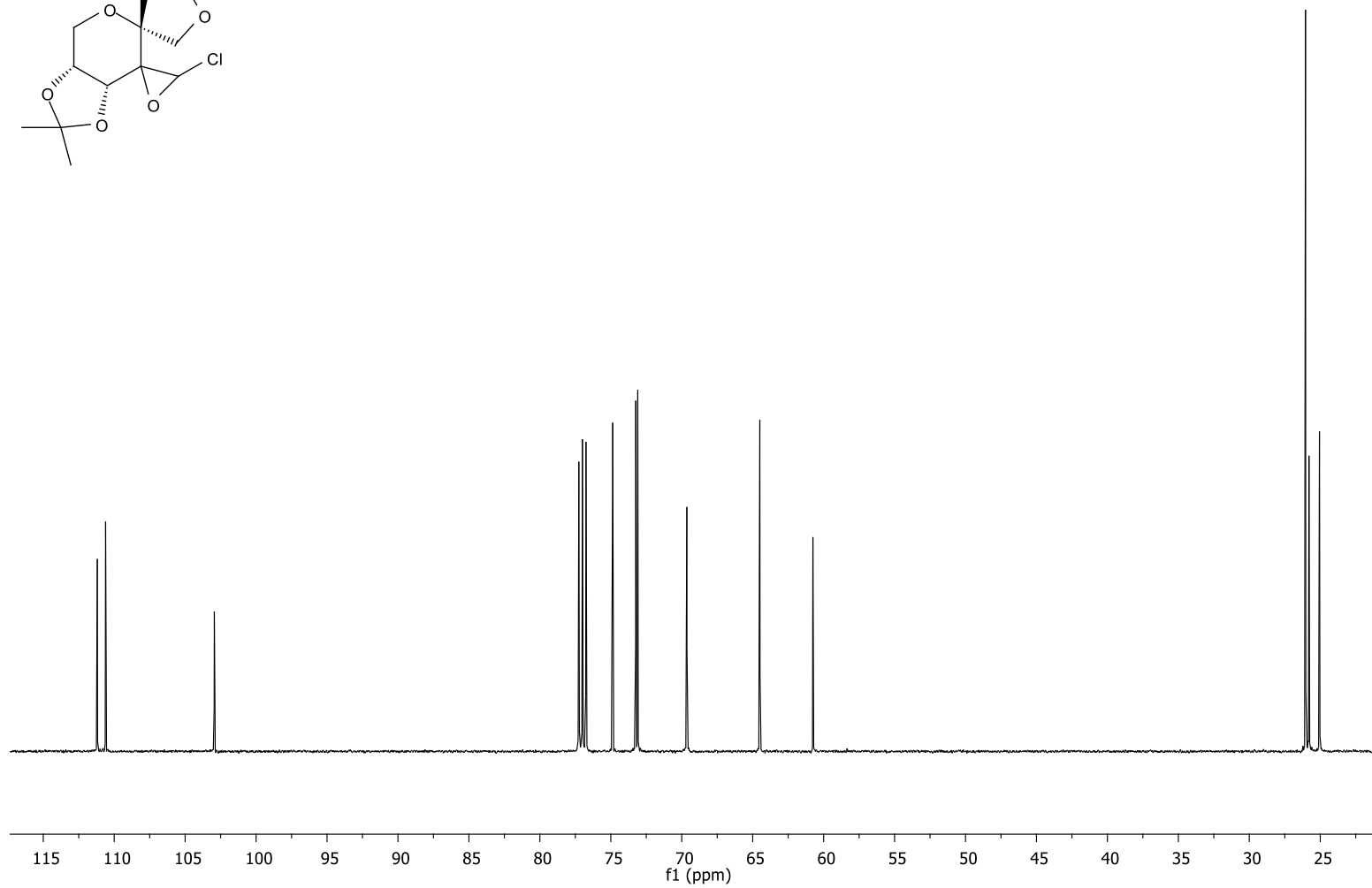
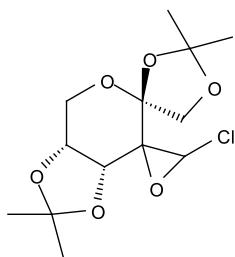
**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 56**



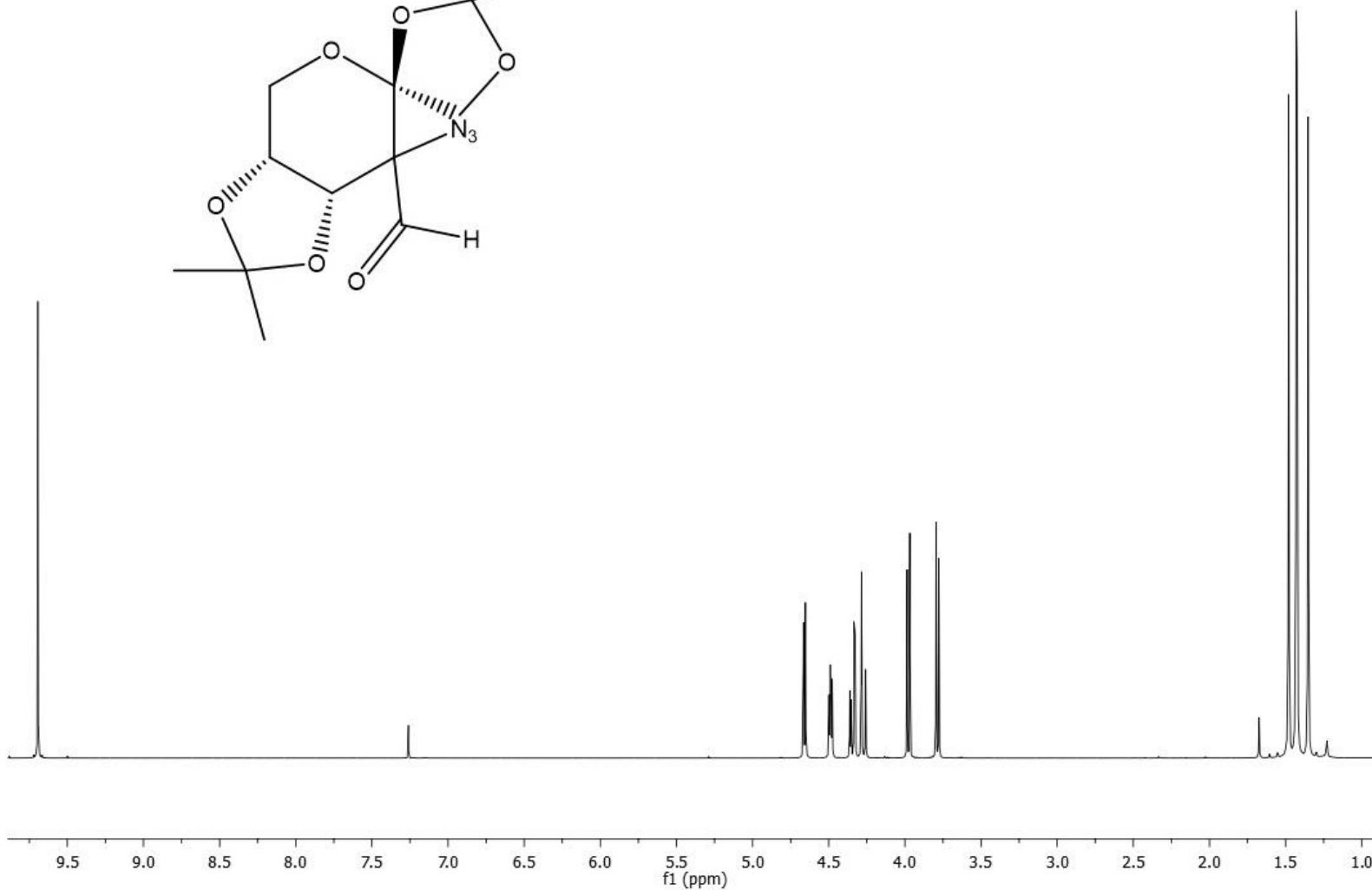
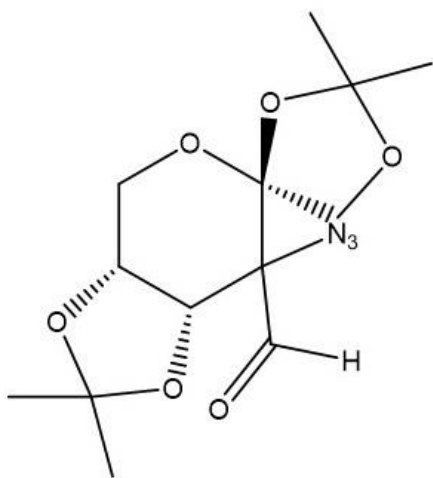
**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 56**



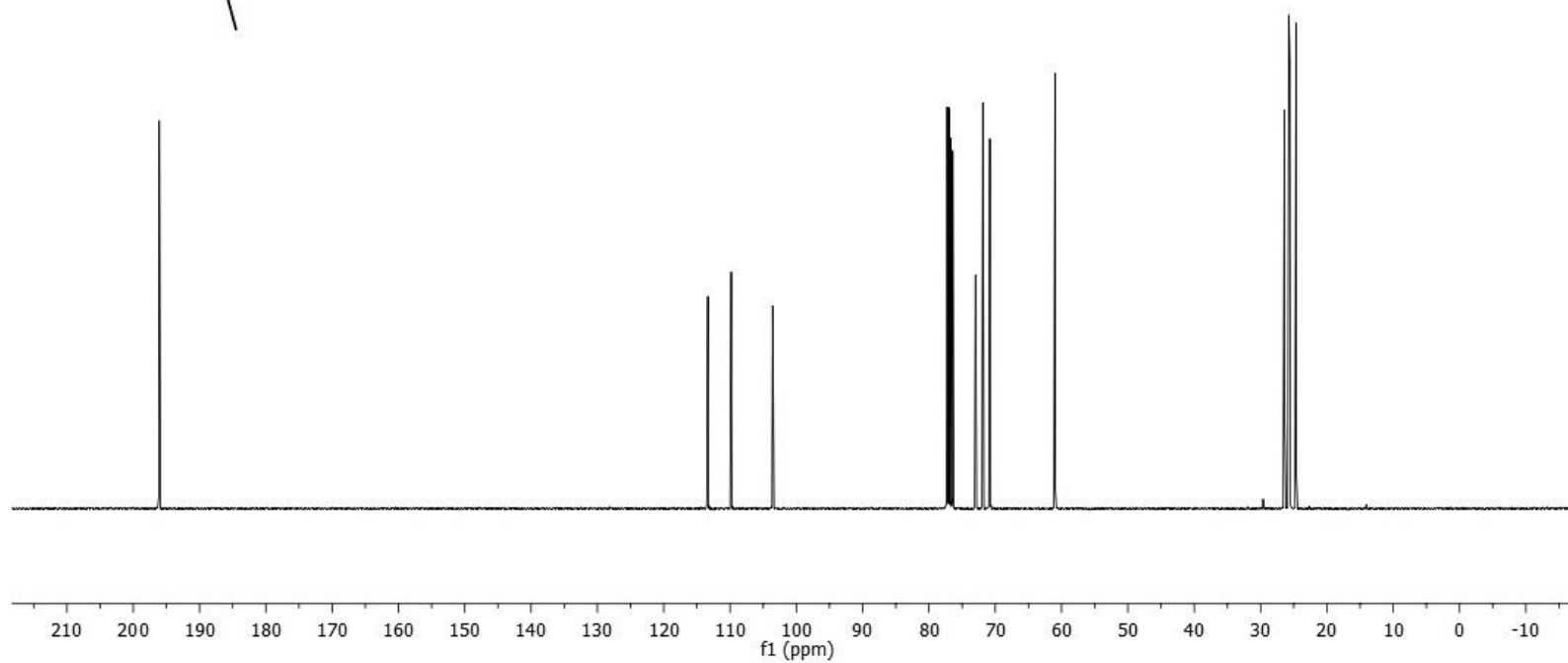
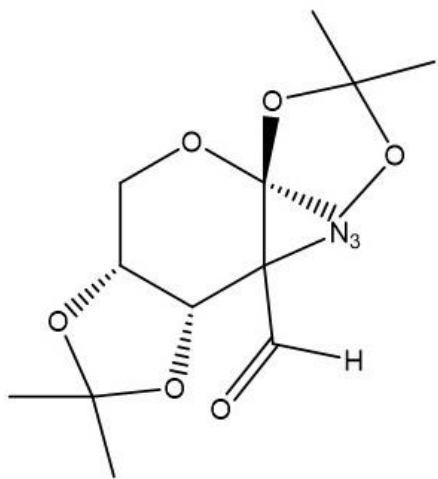
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 57**



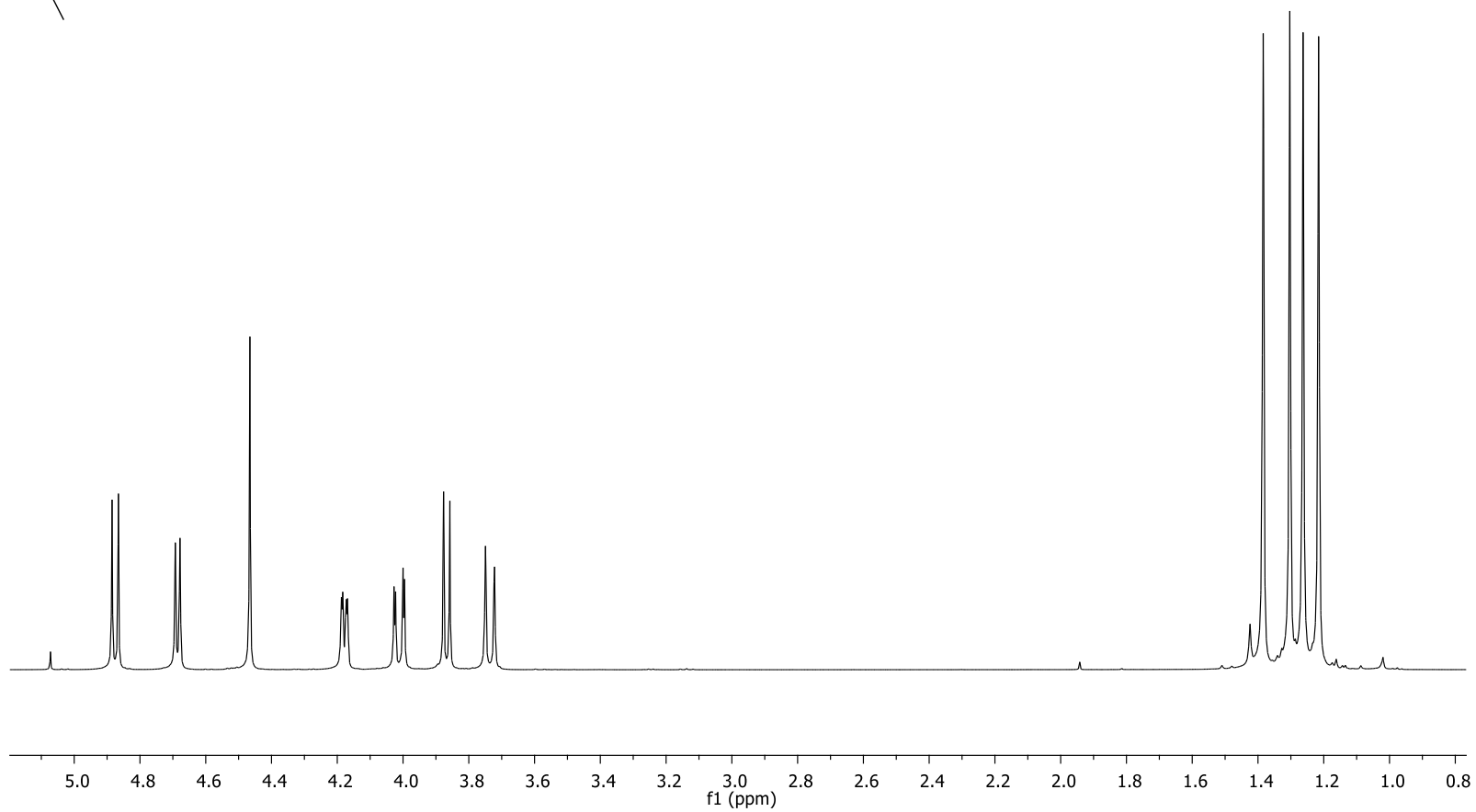
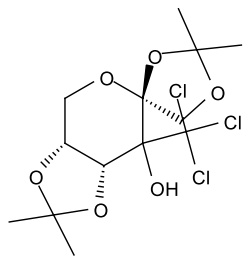
**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 57**



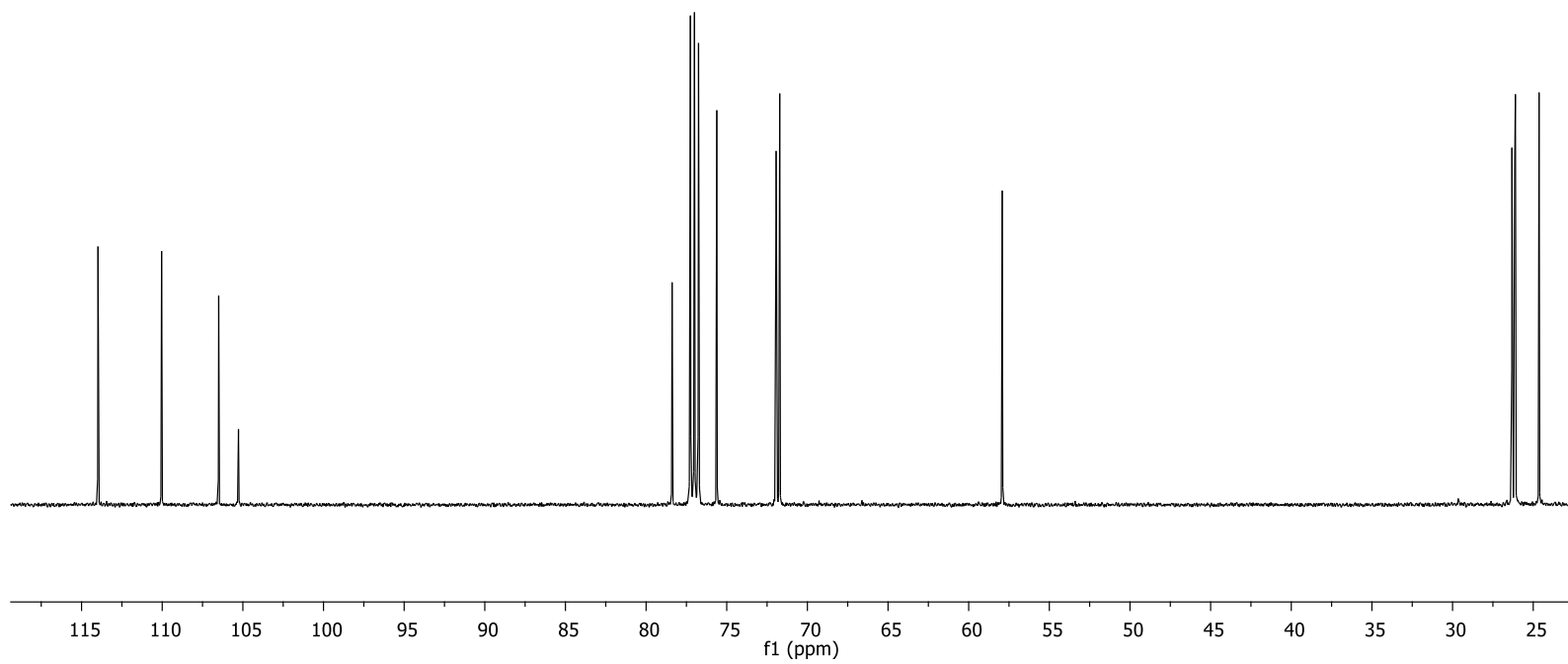
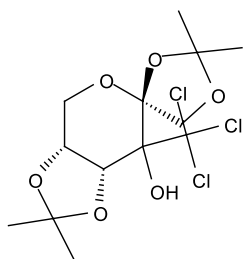
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 58**



**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 58**

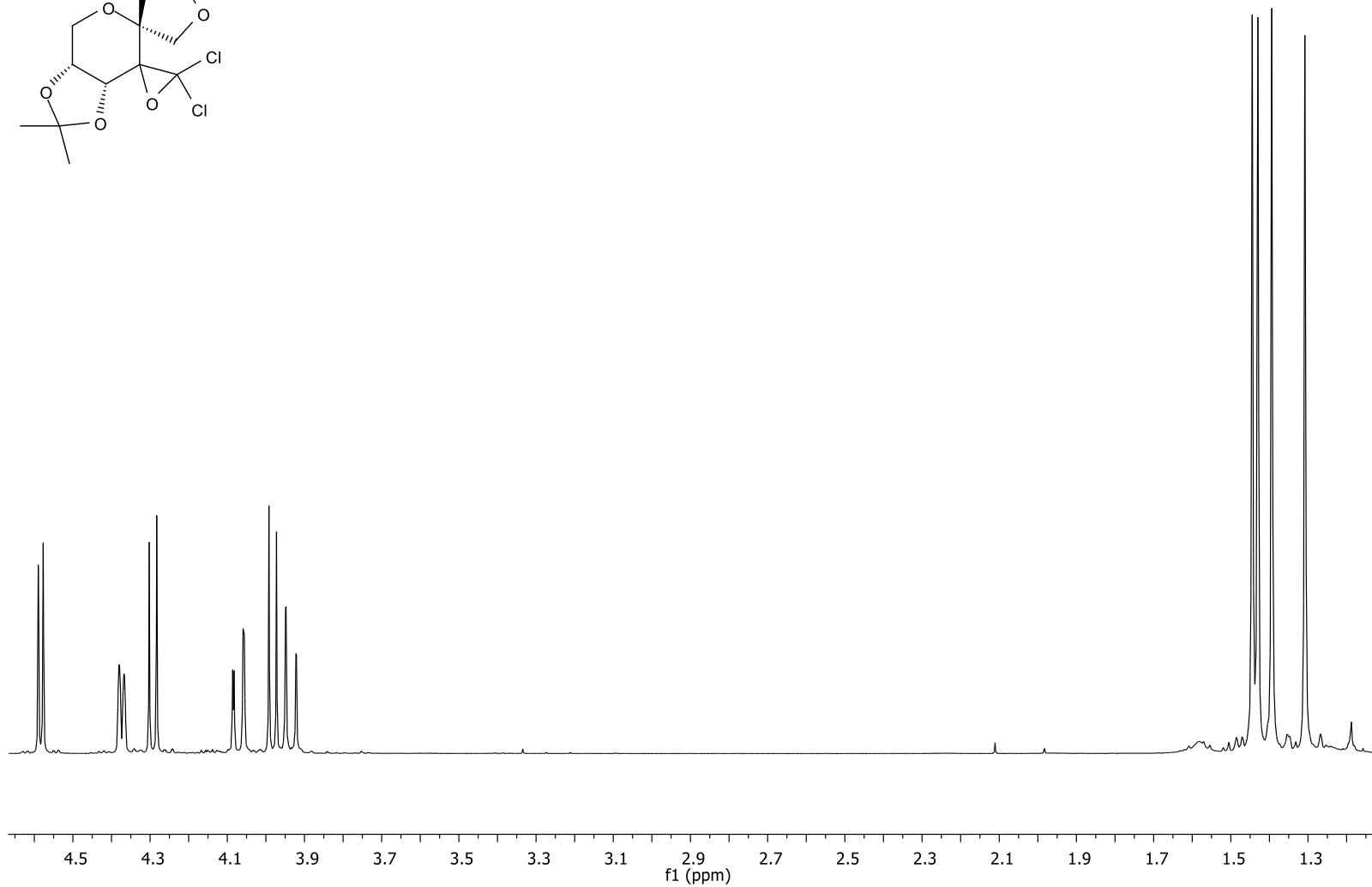
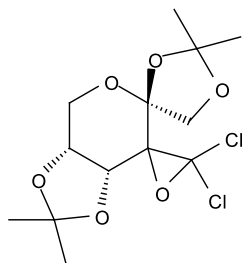


**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 61**

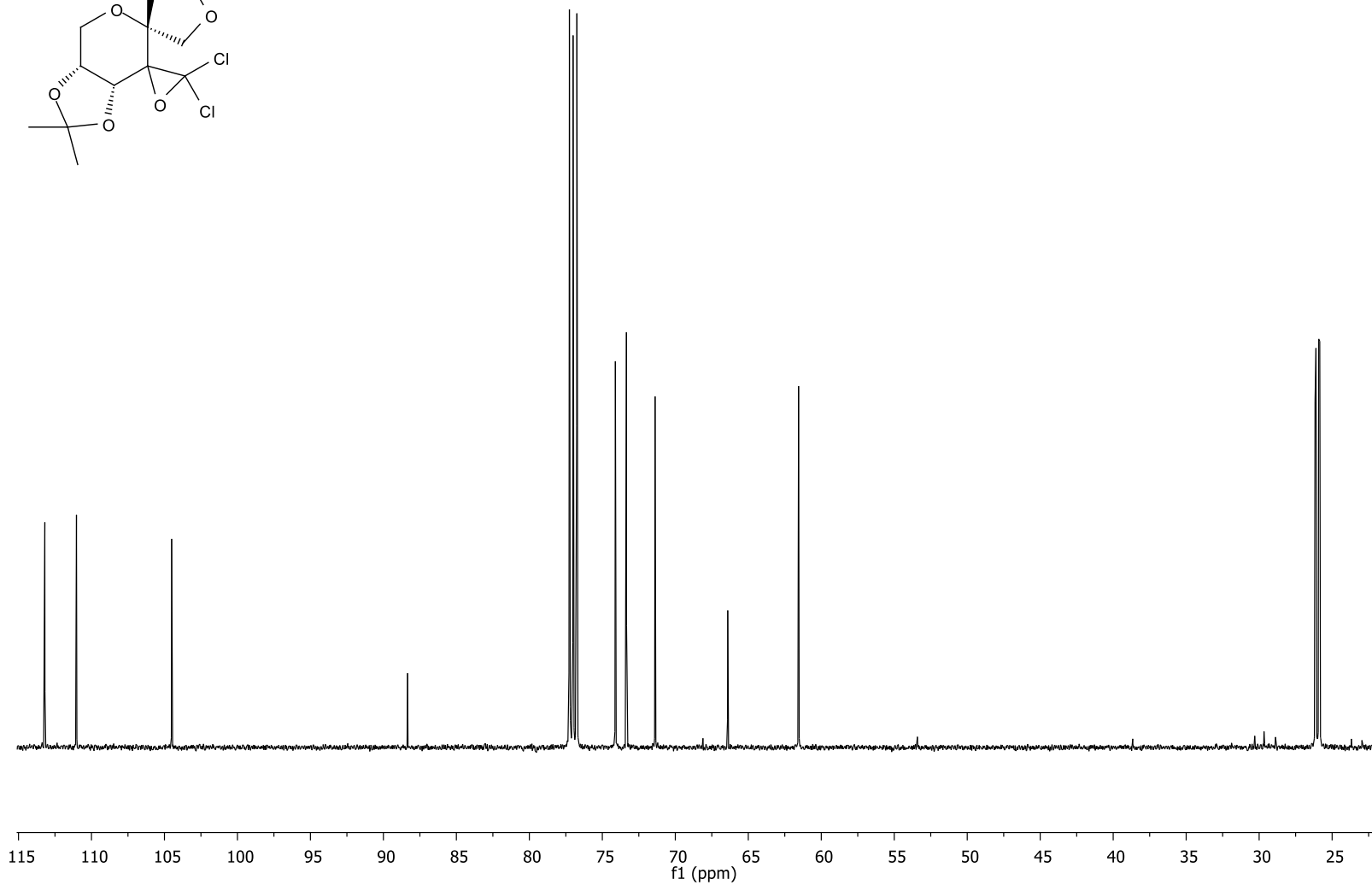
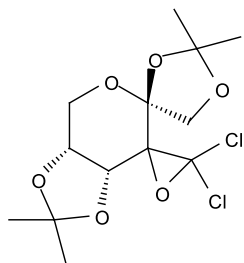


**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 61**

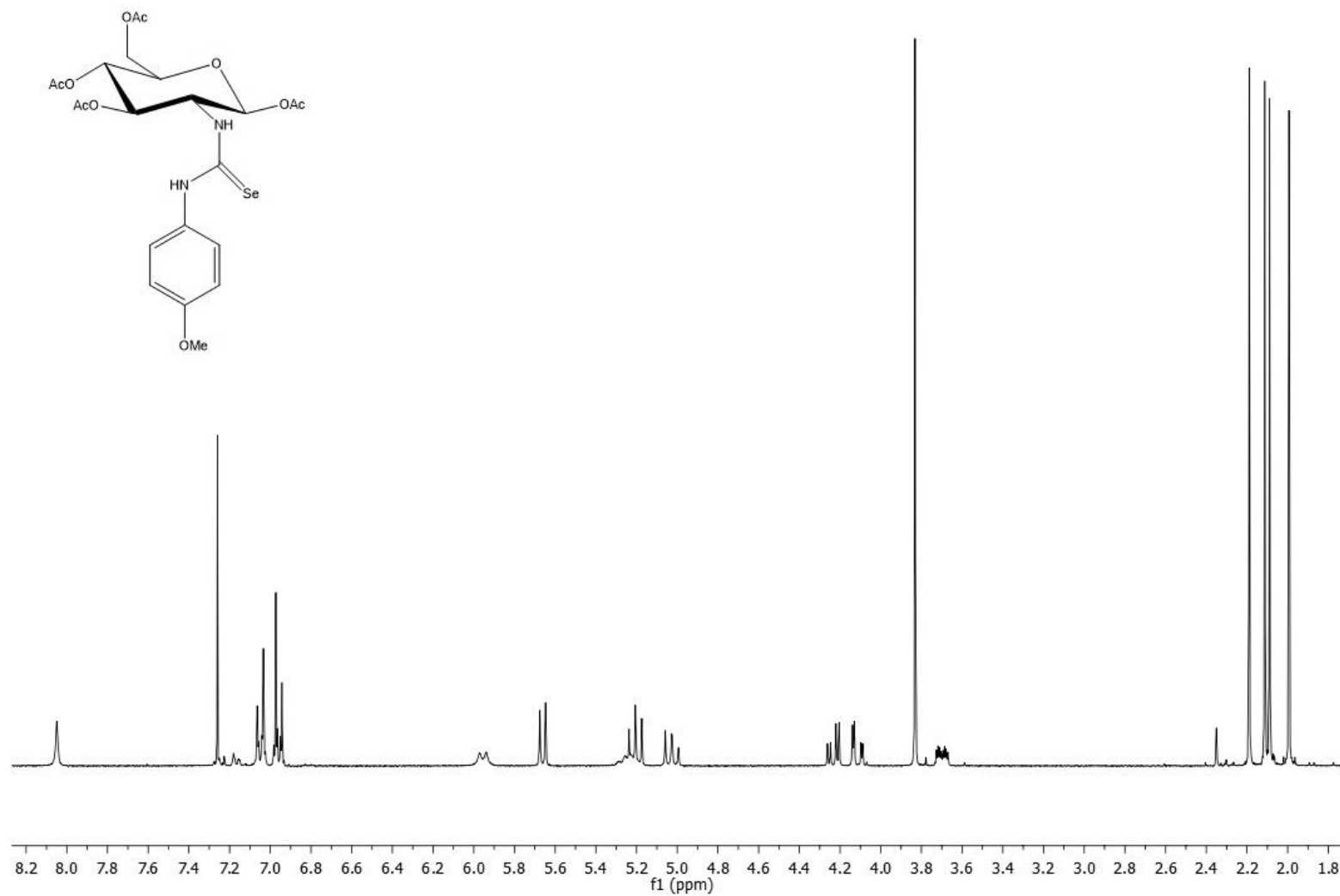




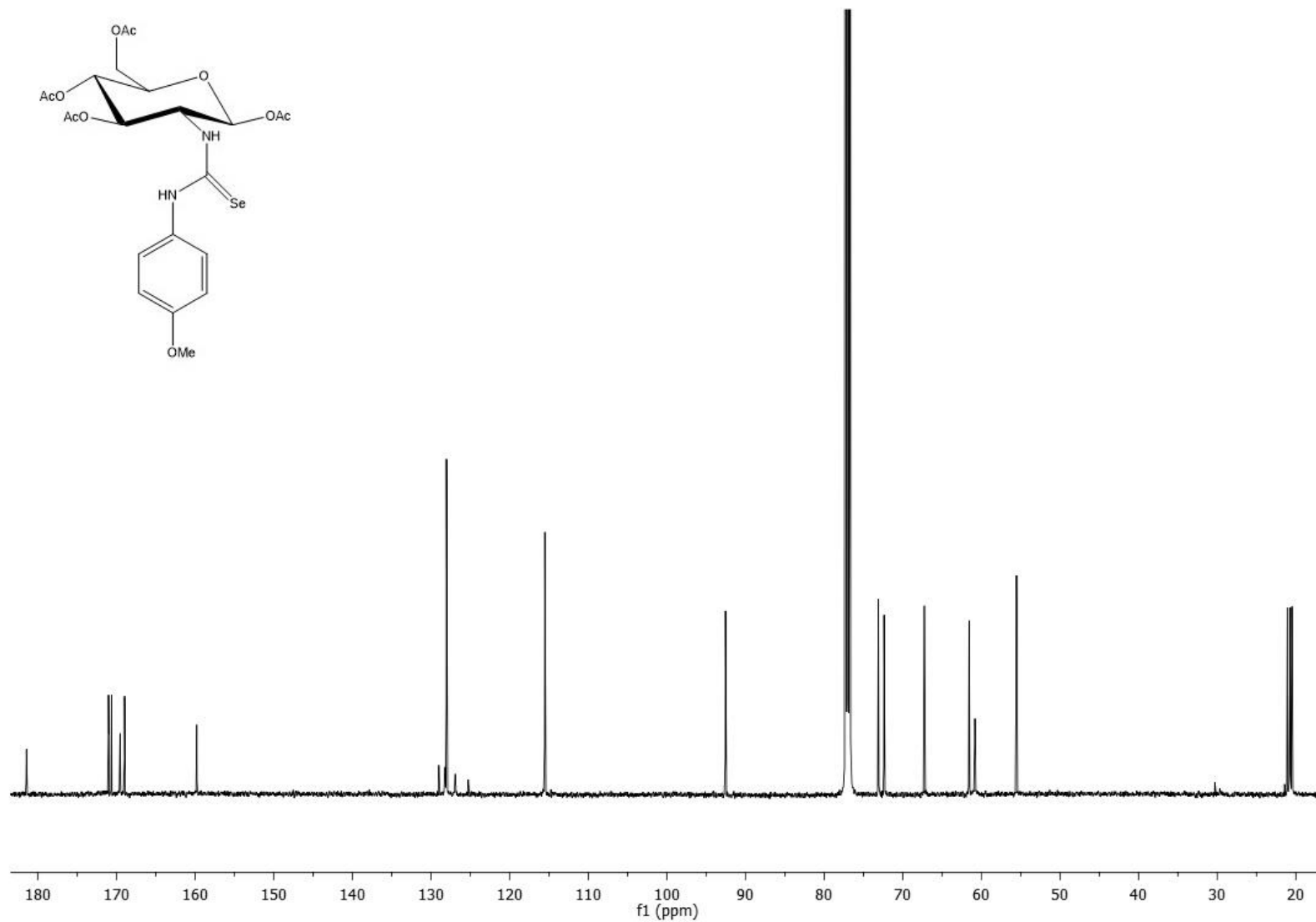
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 69**



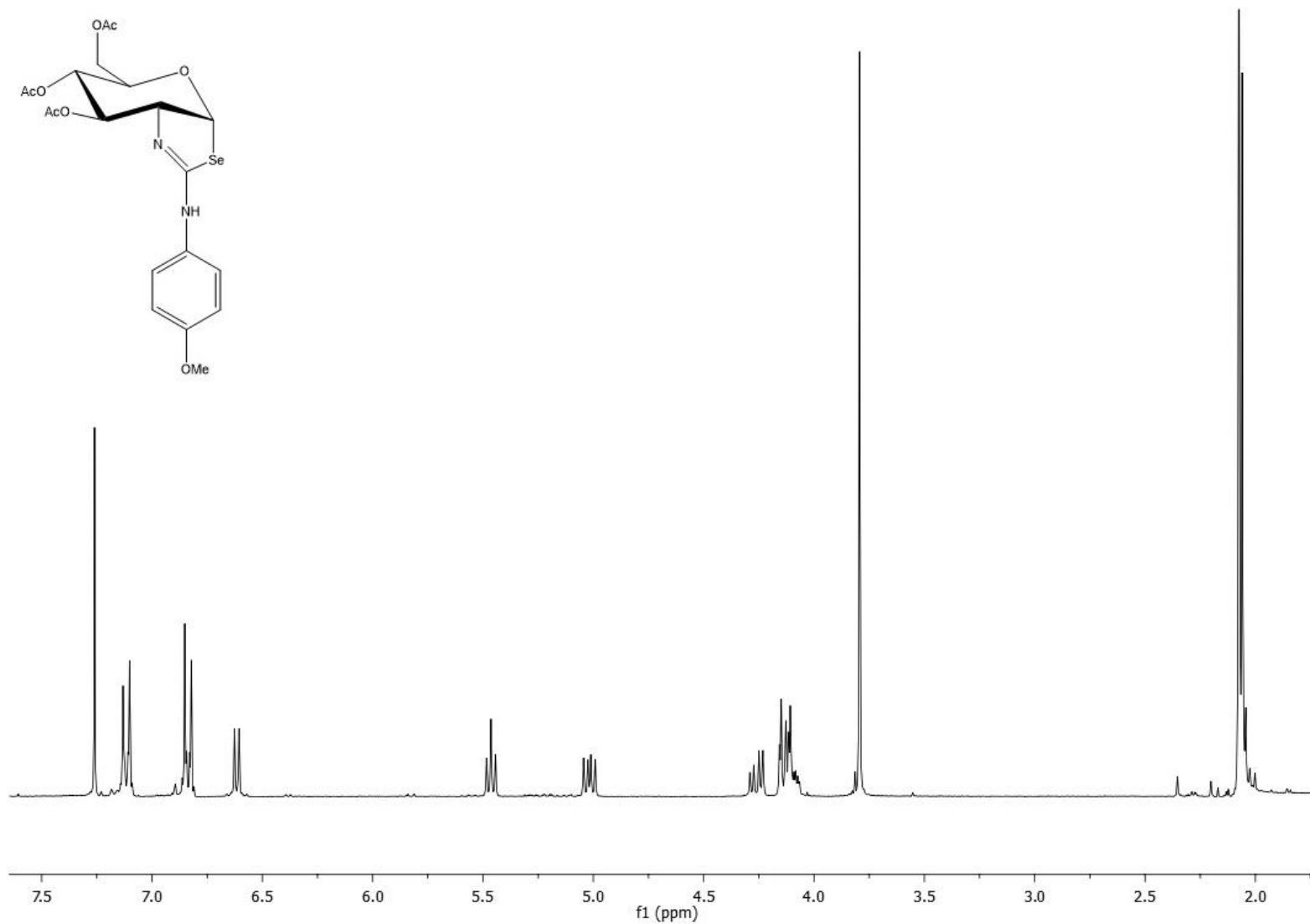
**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 69**



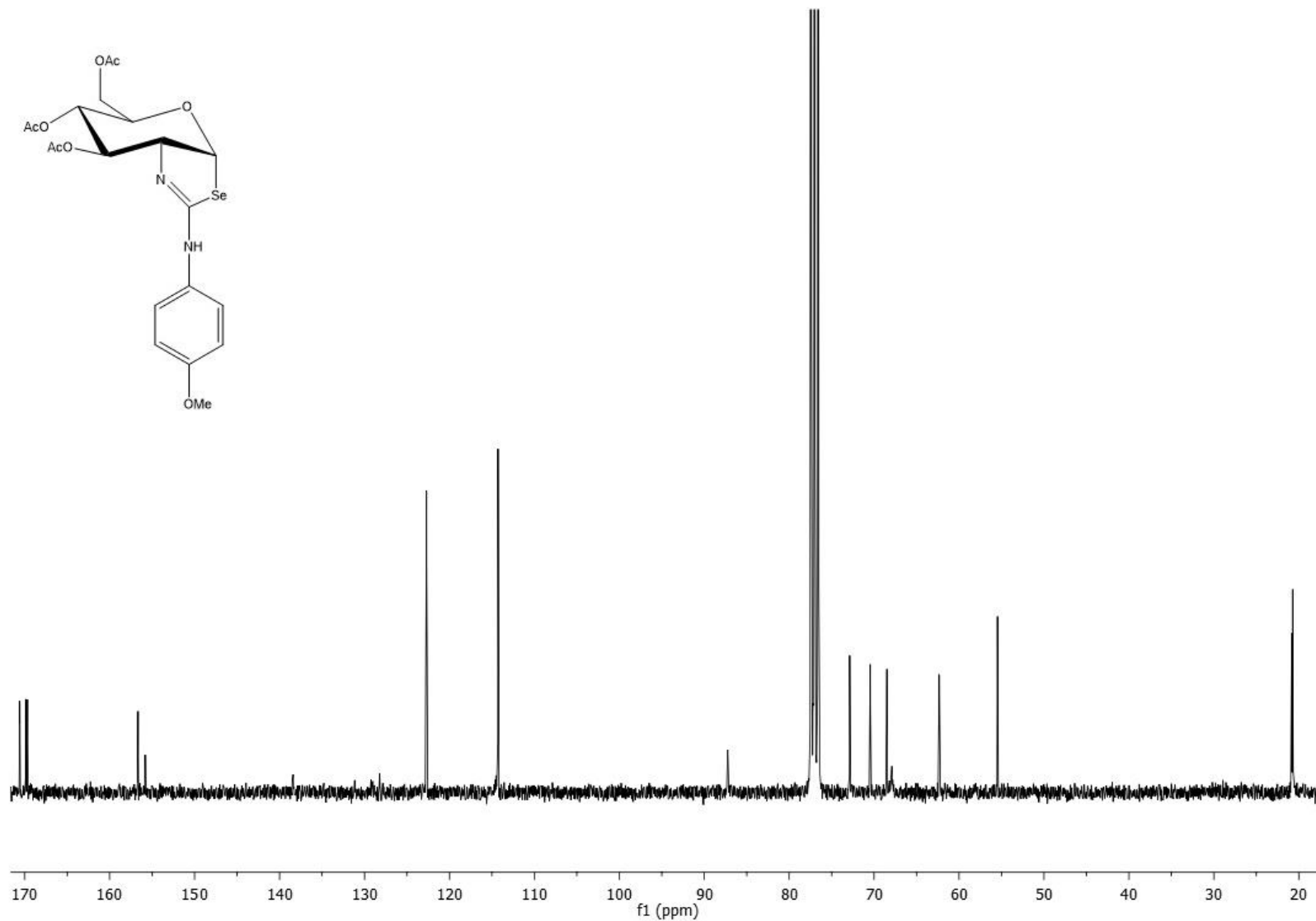
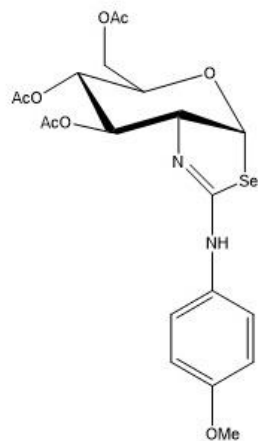
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 109**



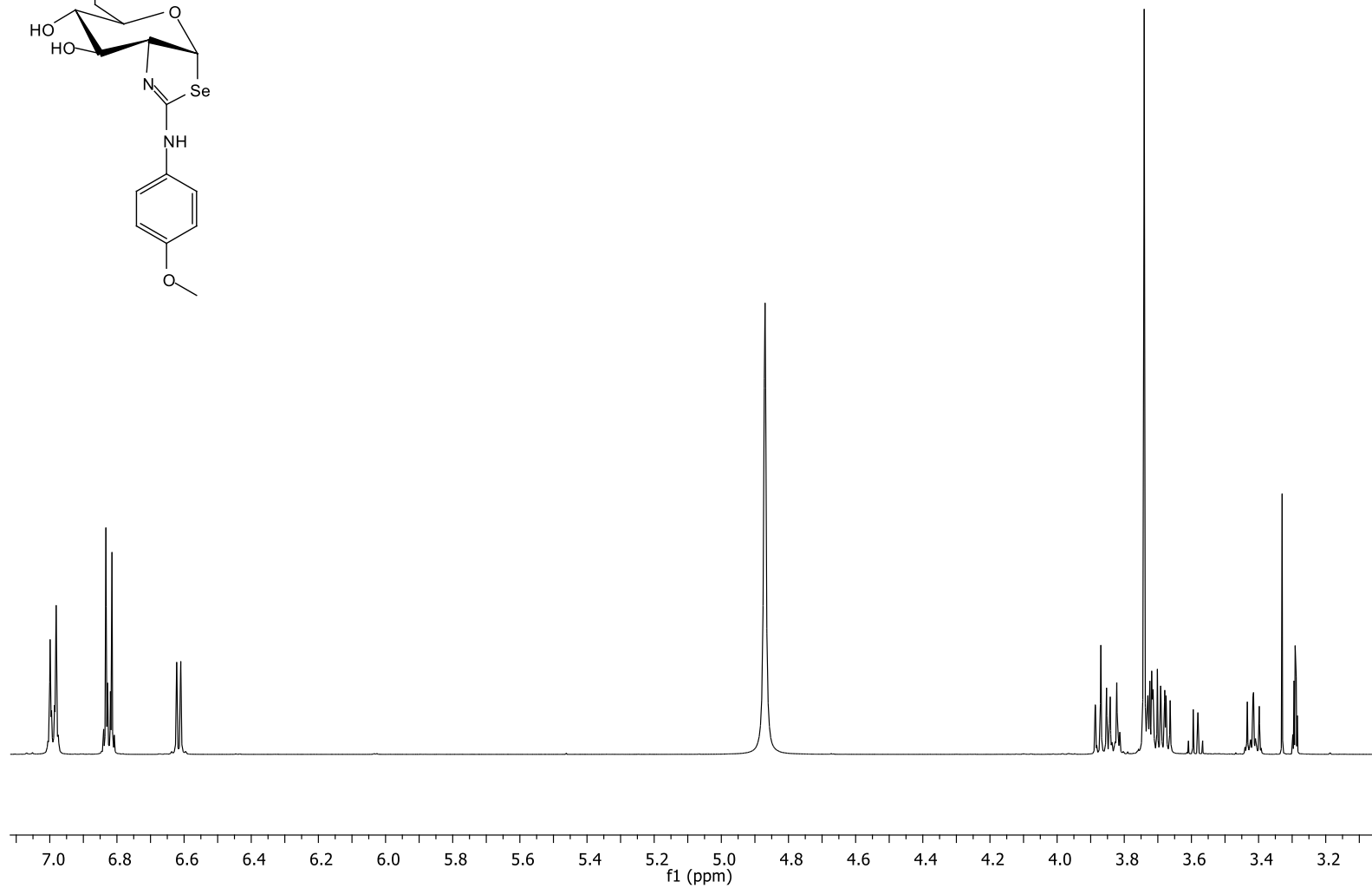
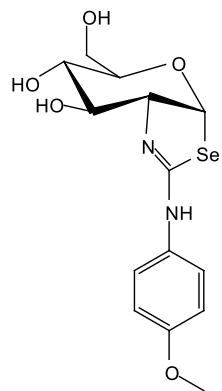
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 109



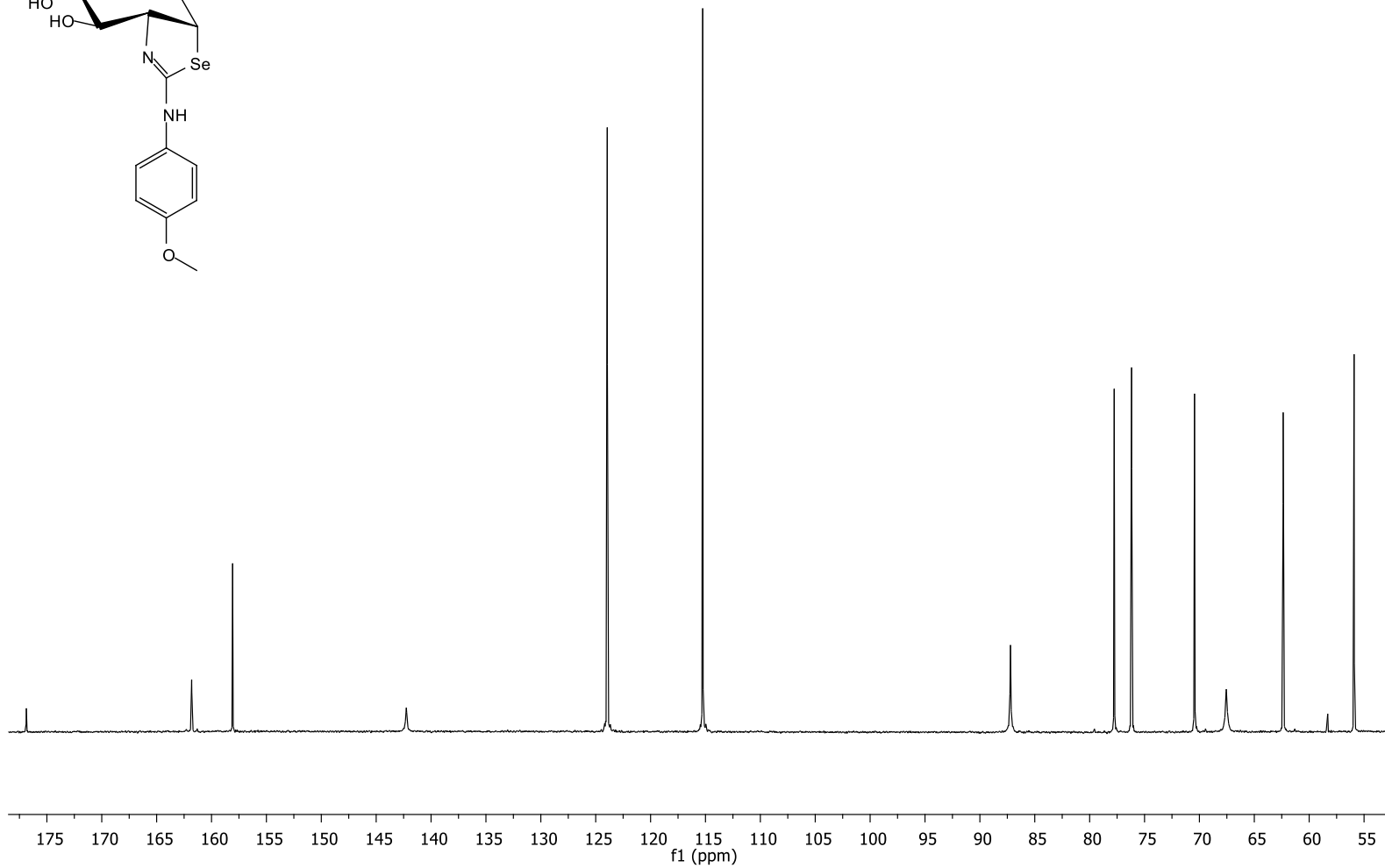
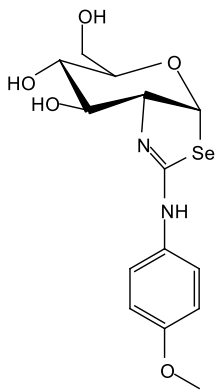
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 114**



**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 114**

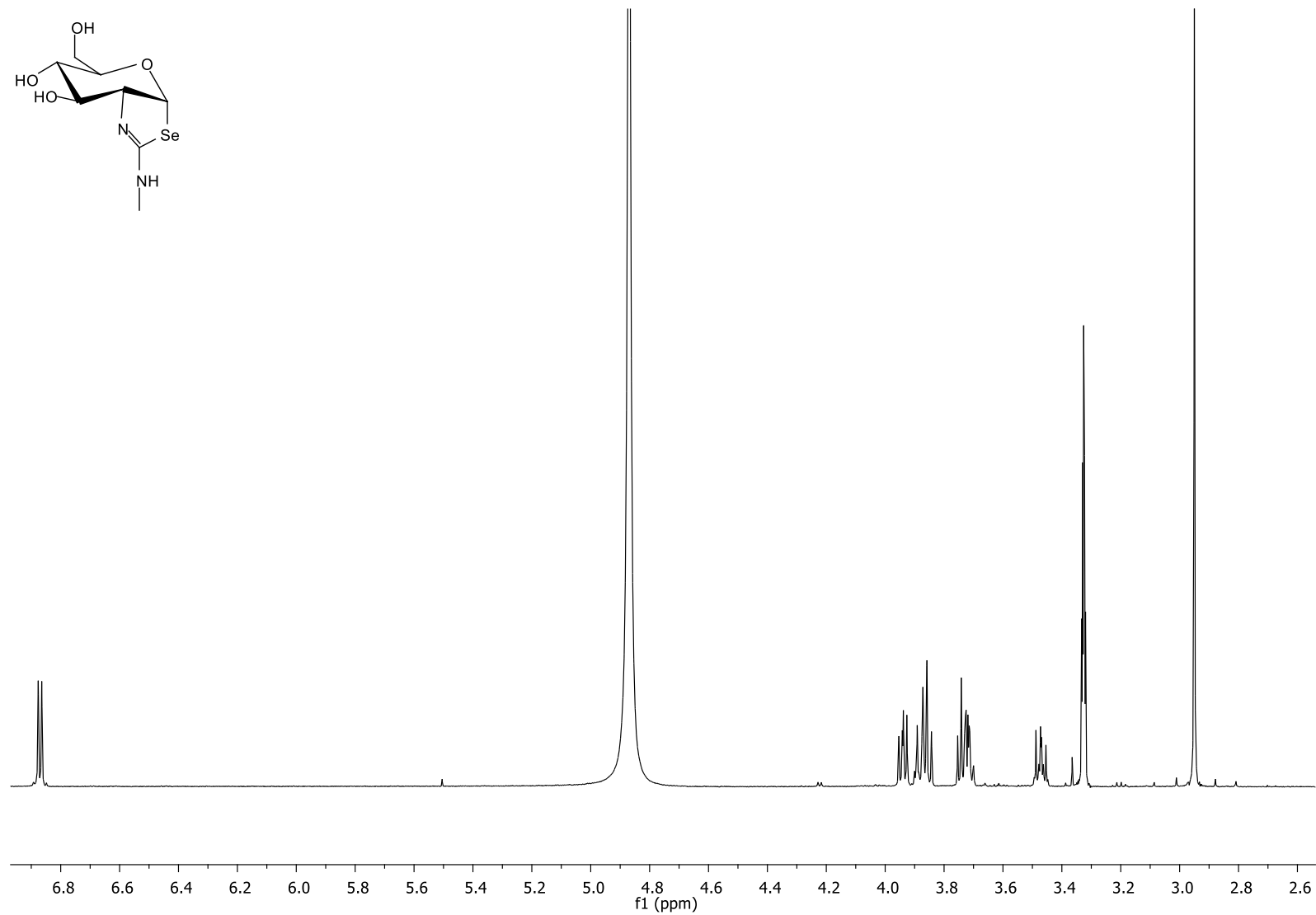
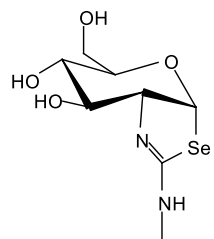


**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 121**

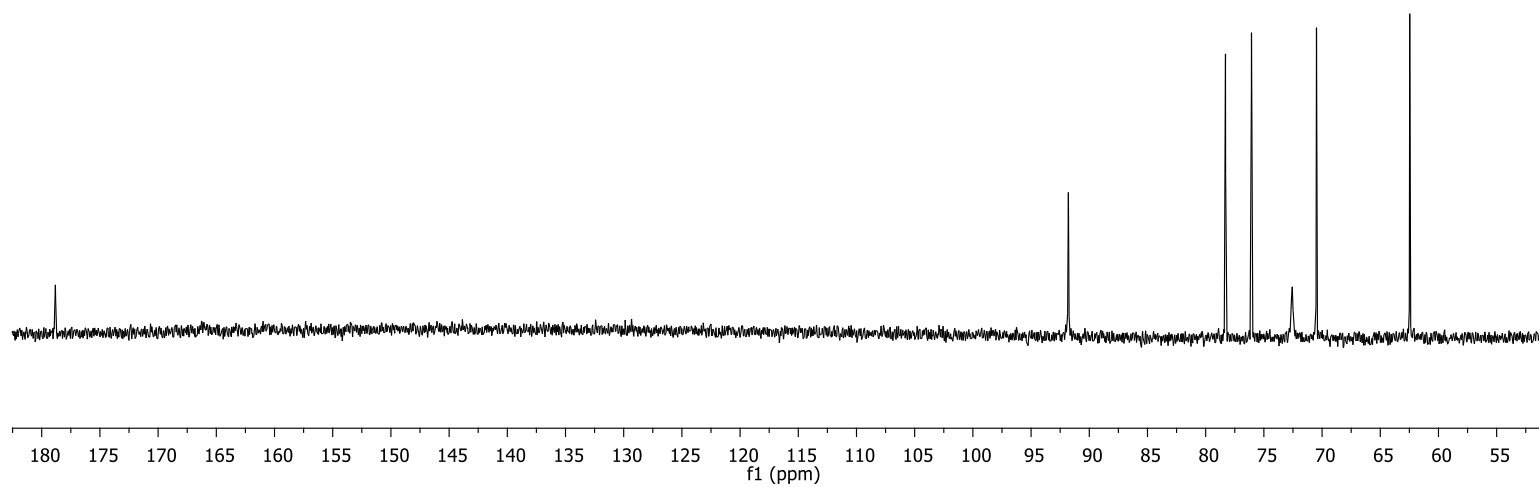
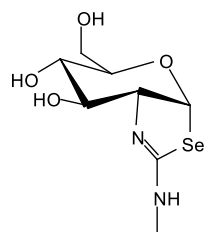


**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 121**





**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del producto 126**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto 126