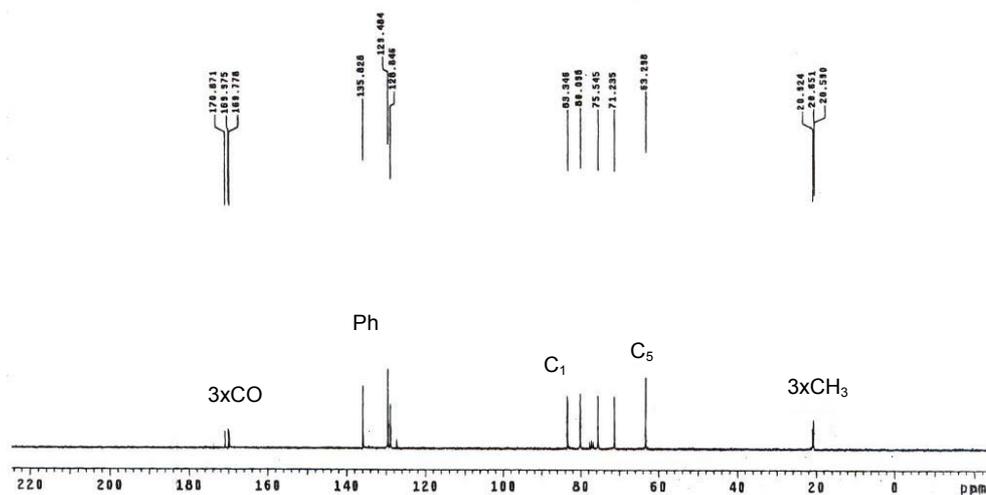
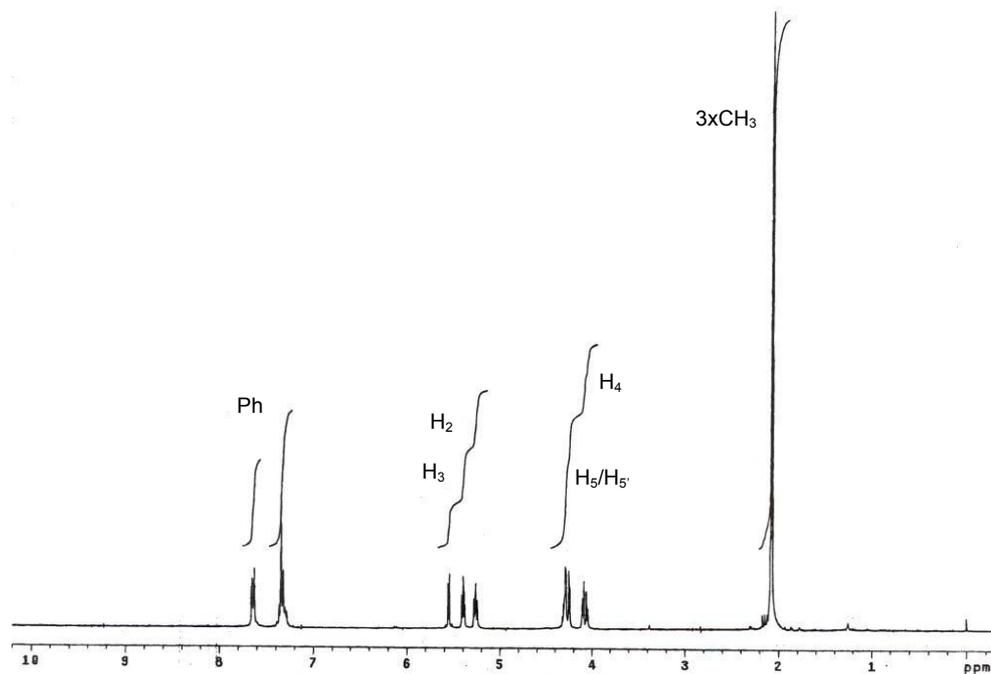
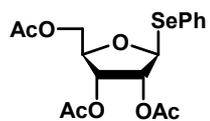
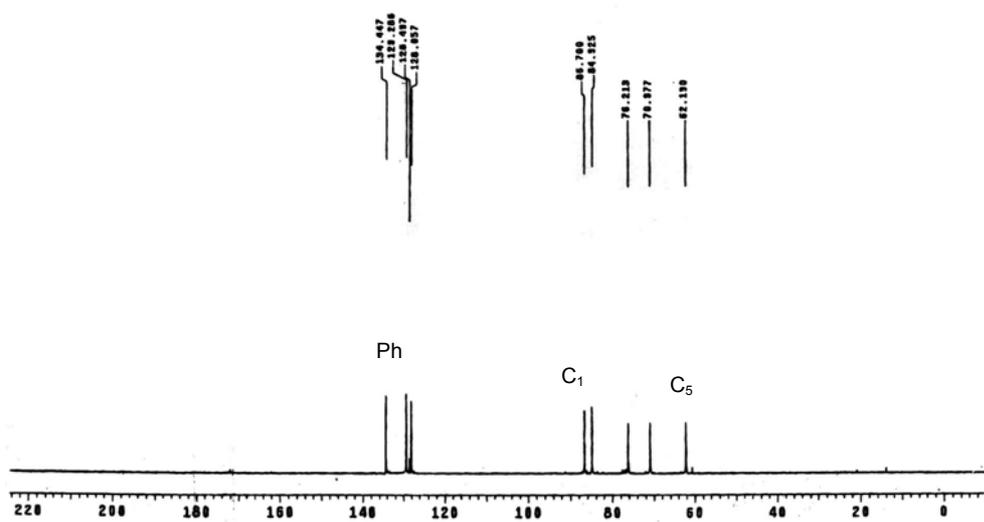
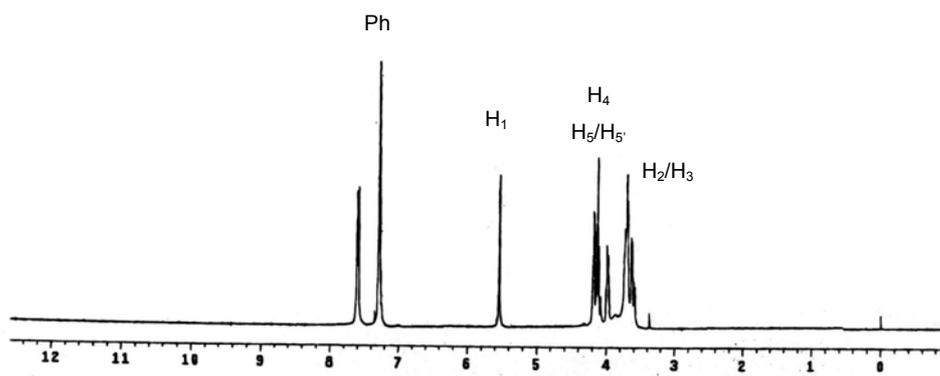
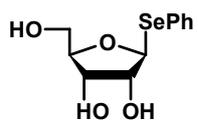


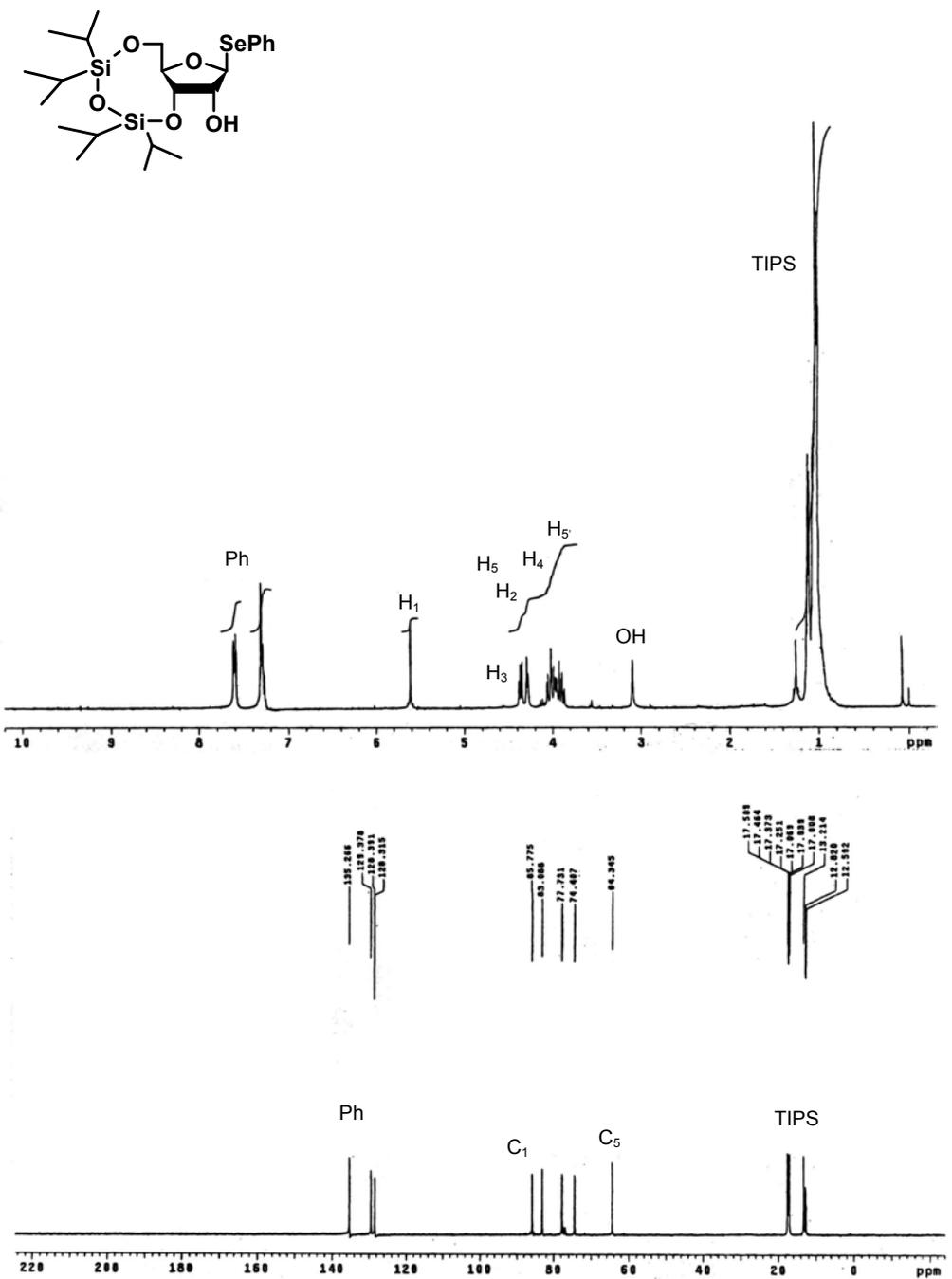
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del fenil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-seleno- β -*D*-ribofuranósido (2).



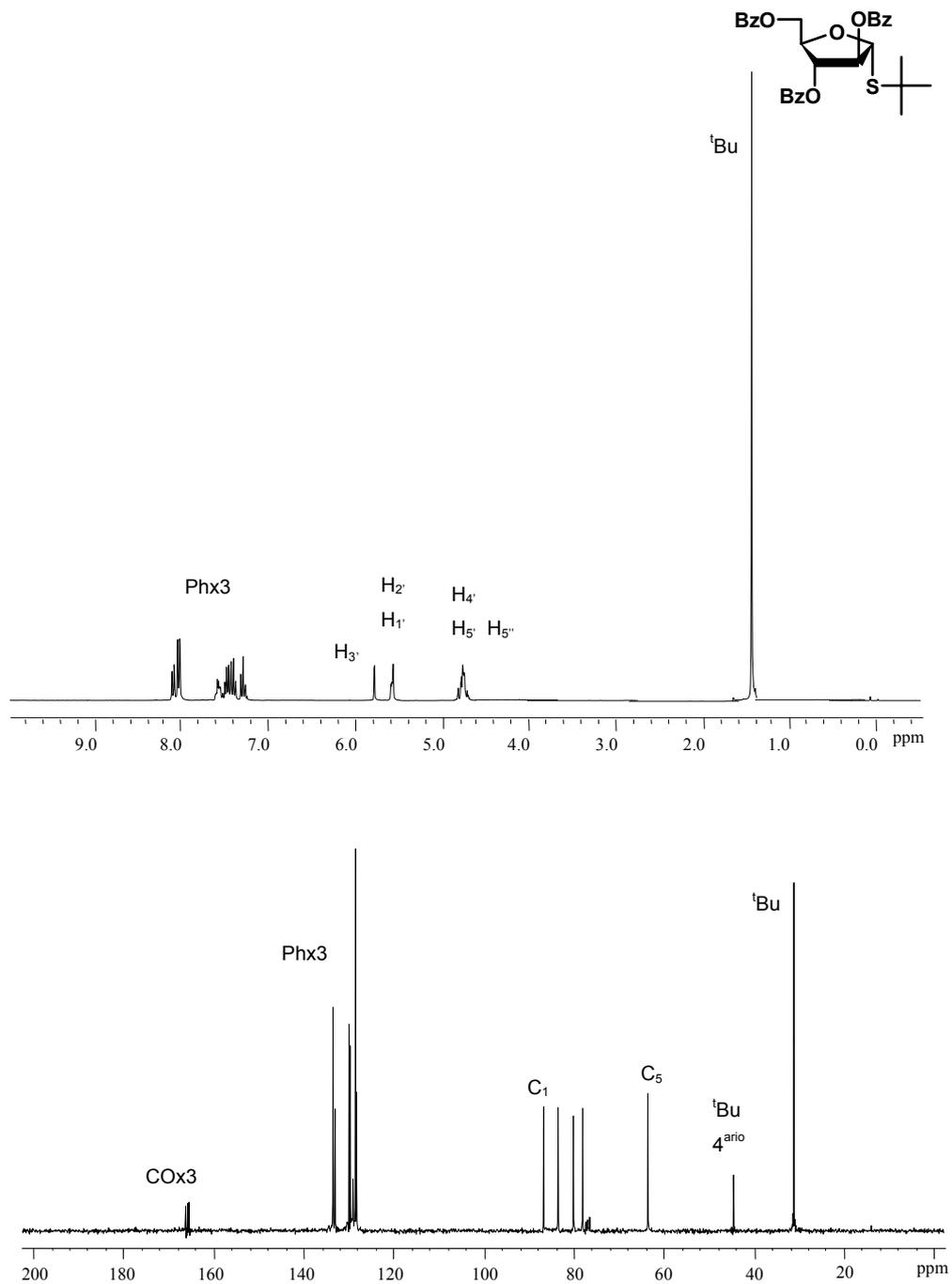
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del fenil 1-seleno- β -D-ribo-furanósido (7).



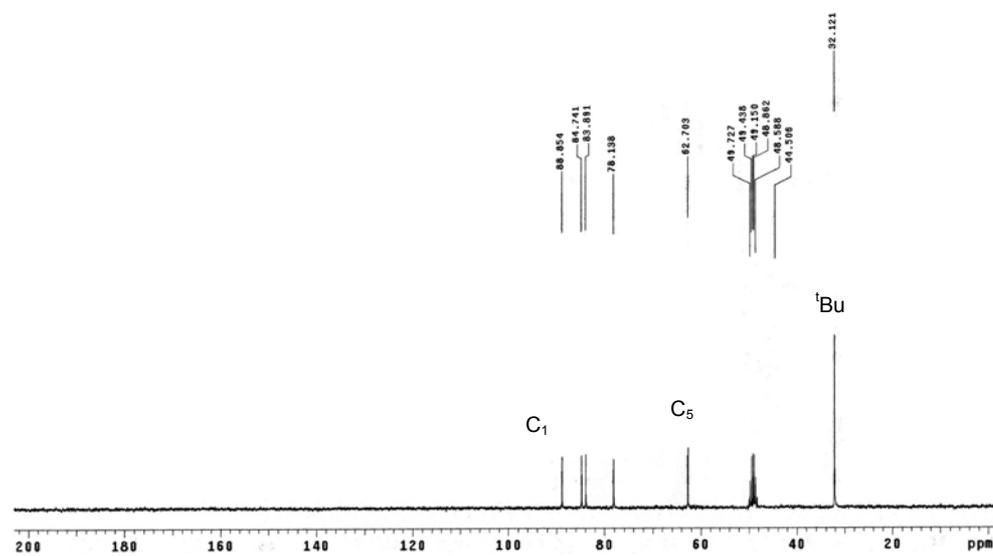
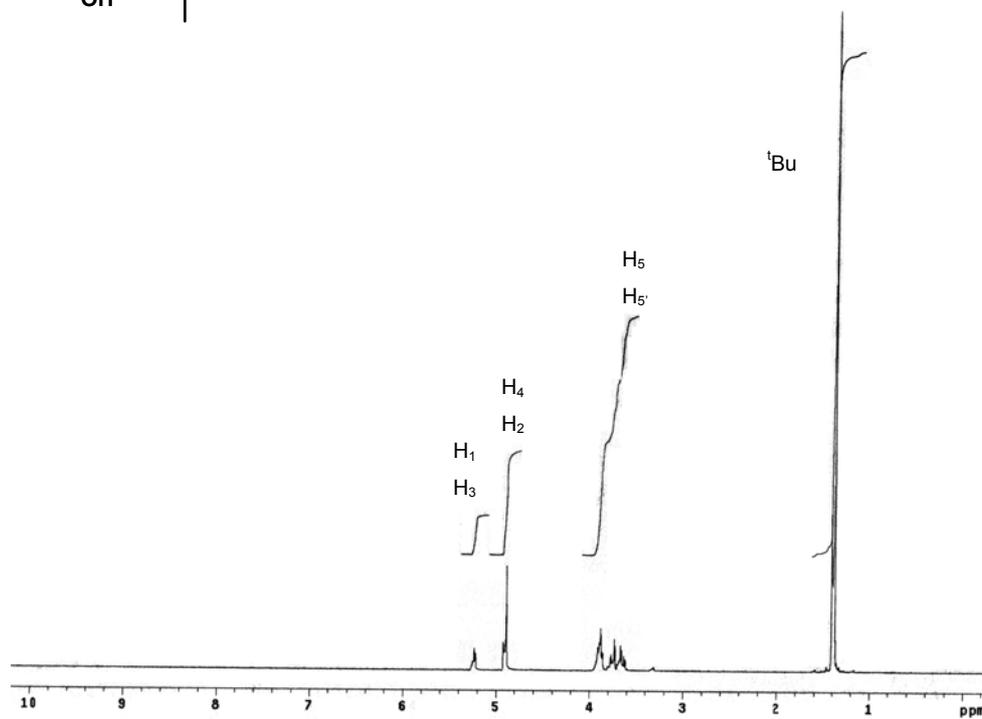
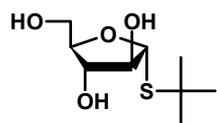
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del fenil 3,5-*O*-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-seleno- β -*D*-ribo-furanósido (12).



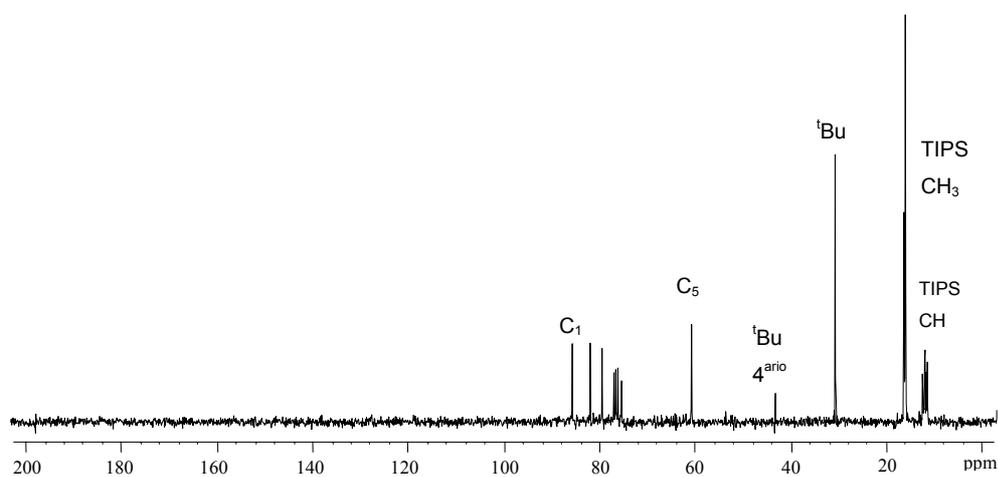
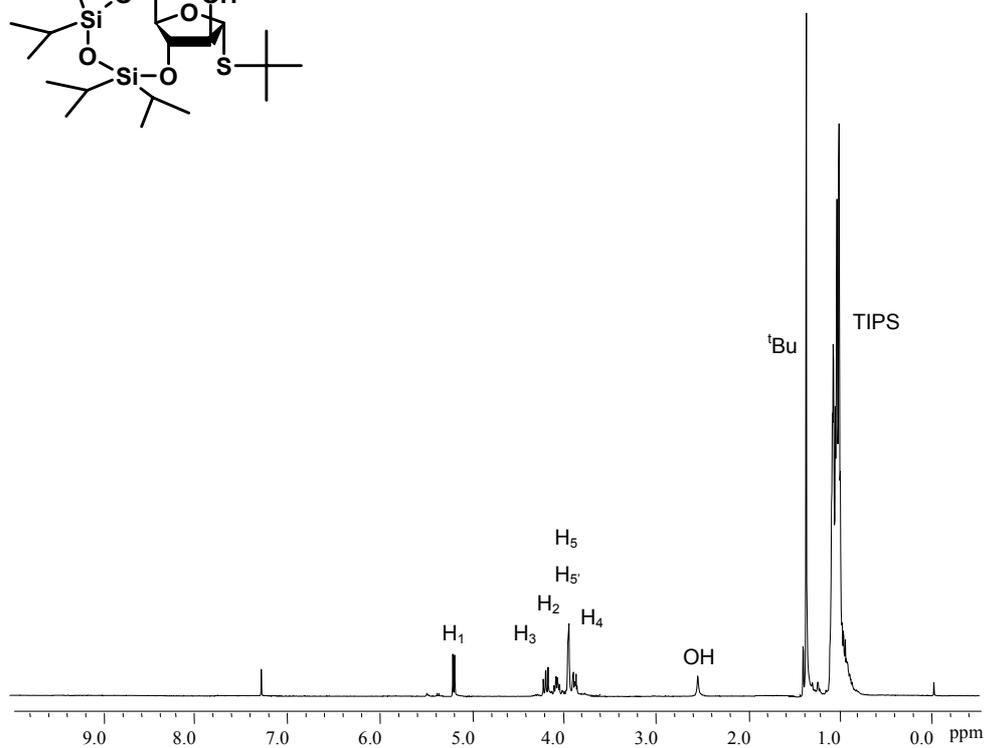
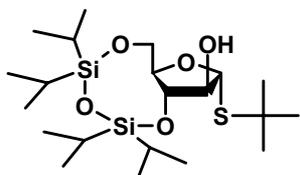
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del *tert*-butil 2,3,5-tri-*O*-benzoil-1-tio- α -*D*-arabino-furanósido (23 α).



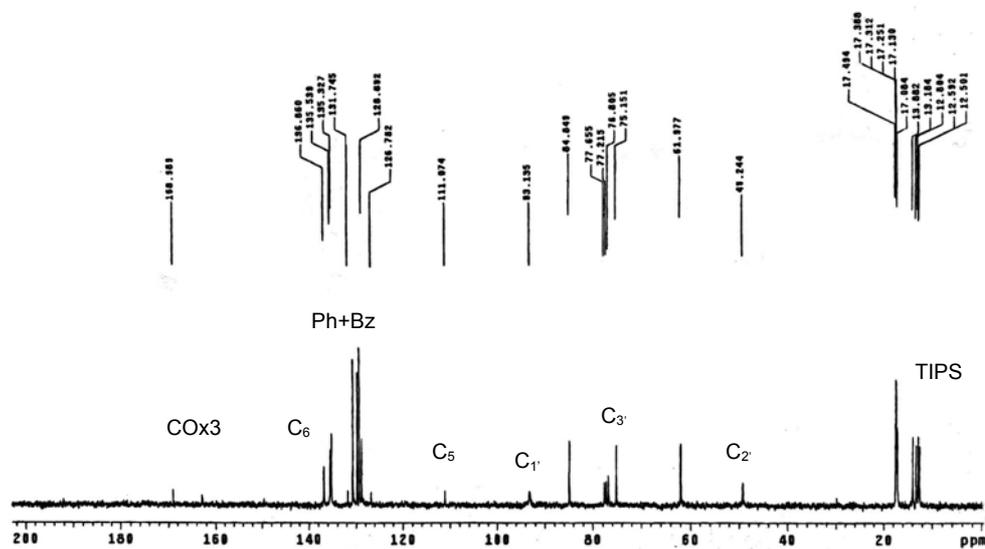
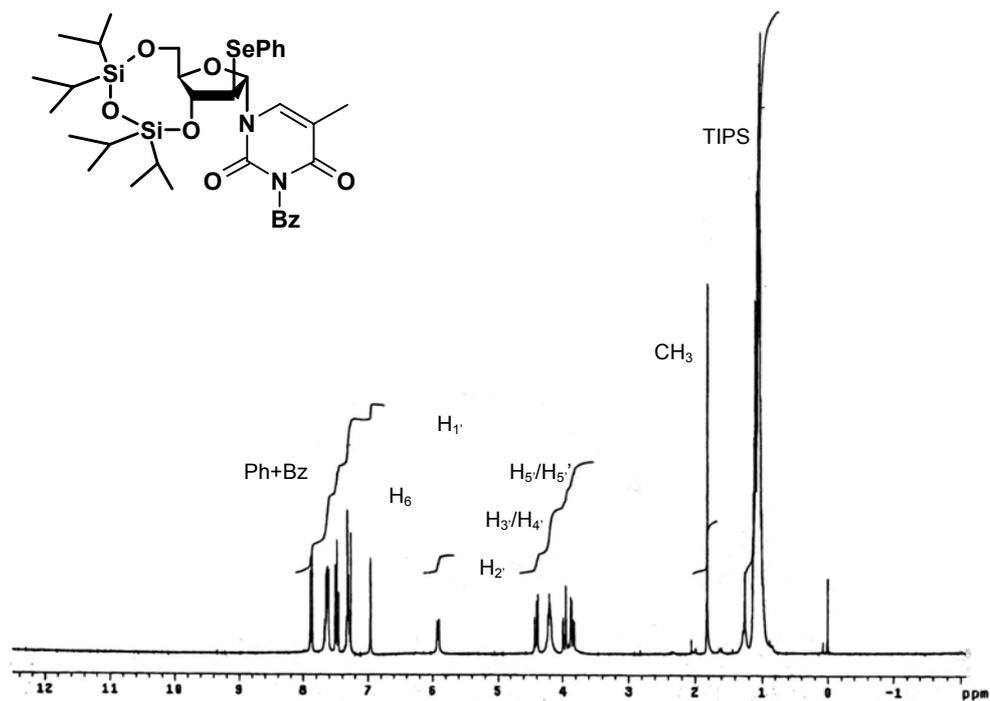
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del *tert*-butil 1-tio- α -D-arabino-furanósido (26).



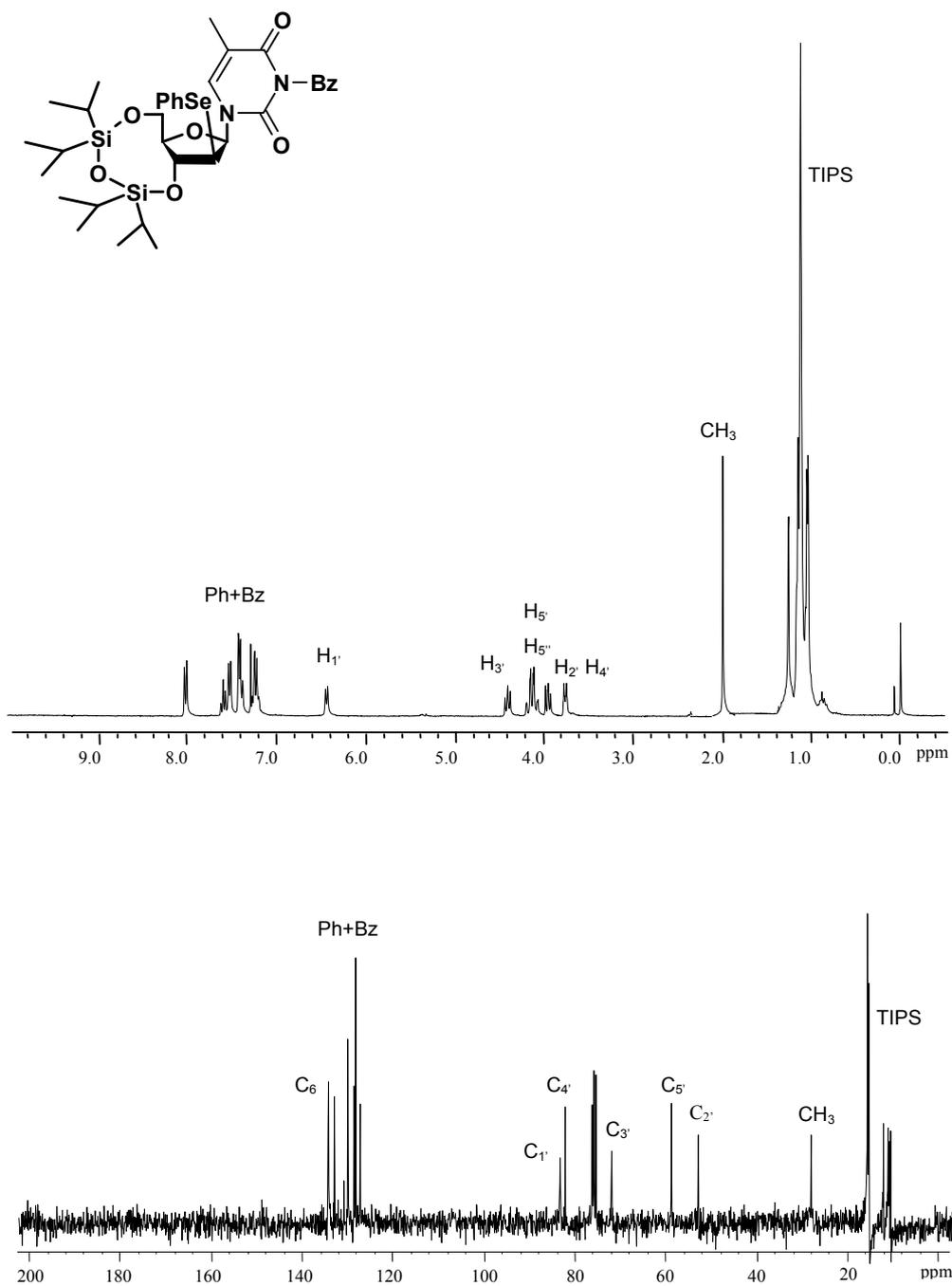
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del *tert*-butil 3,5-*O*-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-tio- α -*D*-arabino-furanósido (29).



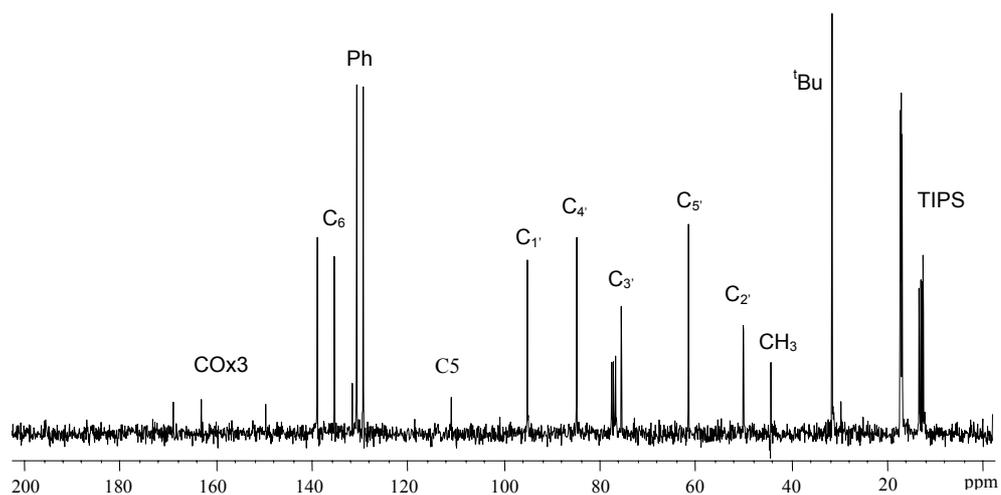
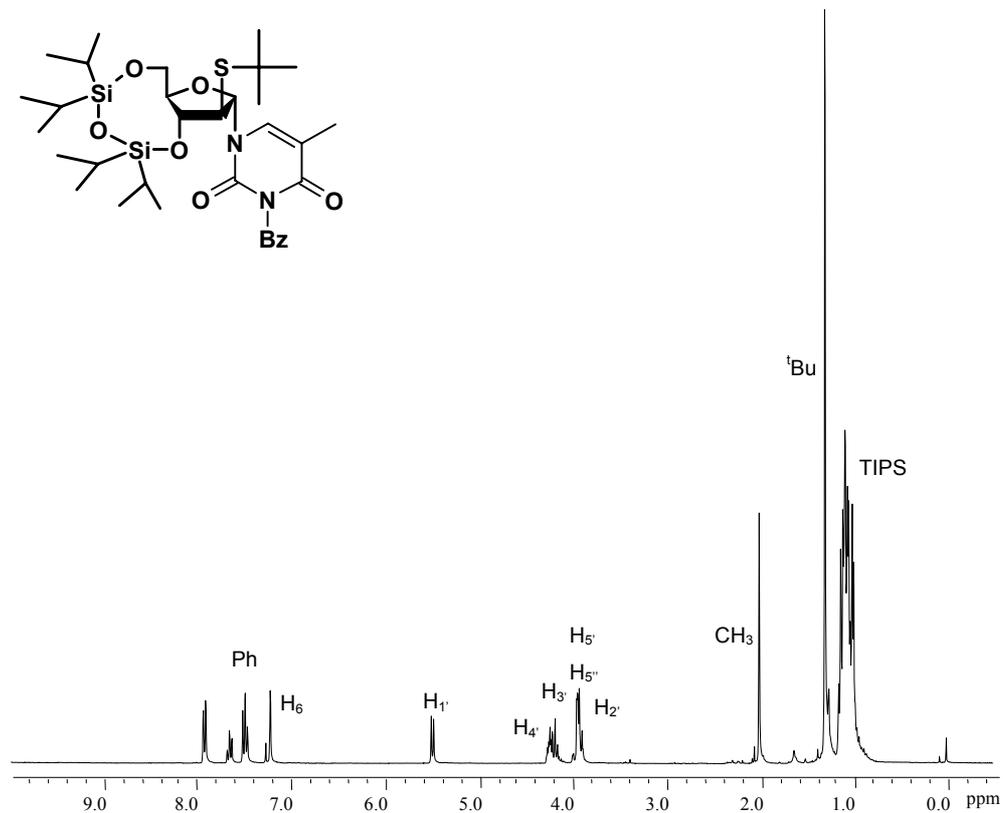
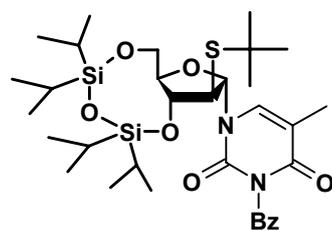
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 1-(2-fenilselenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α -*D*-arabino-furanosil)- N^3 -benzoyltimina (32 α).



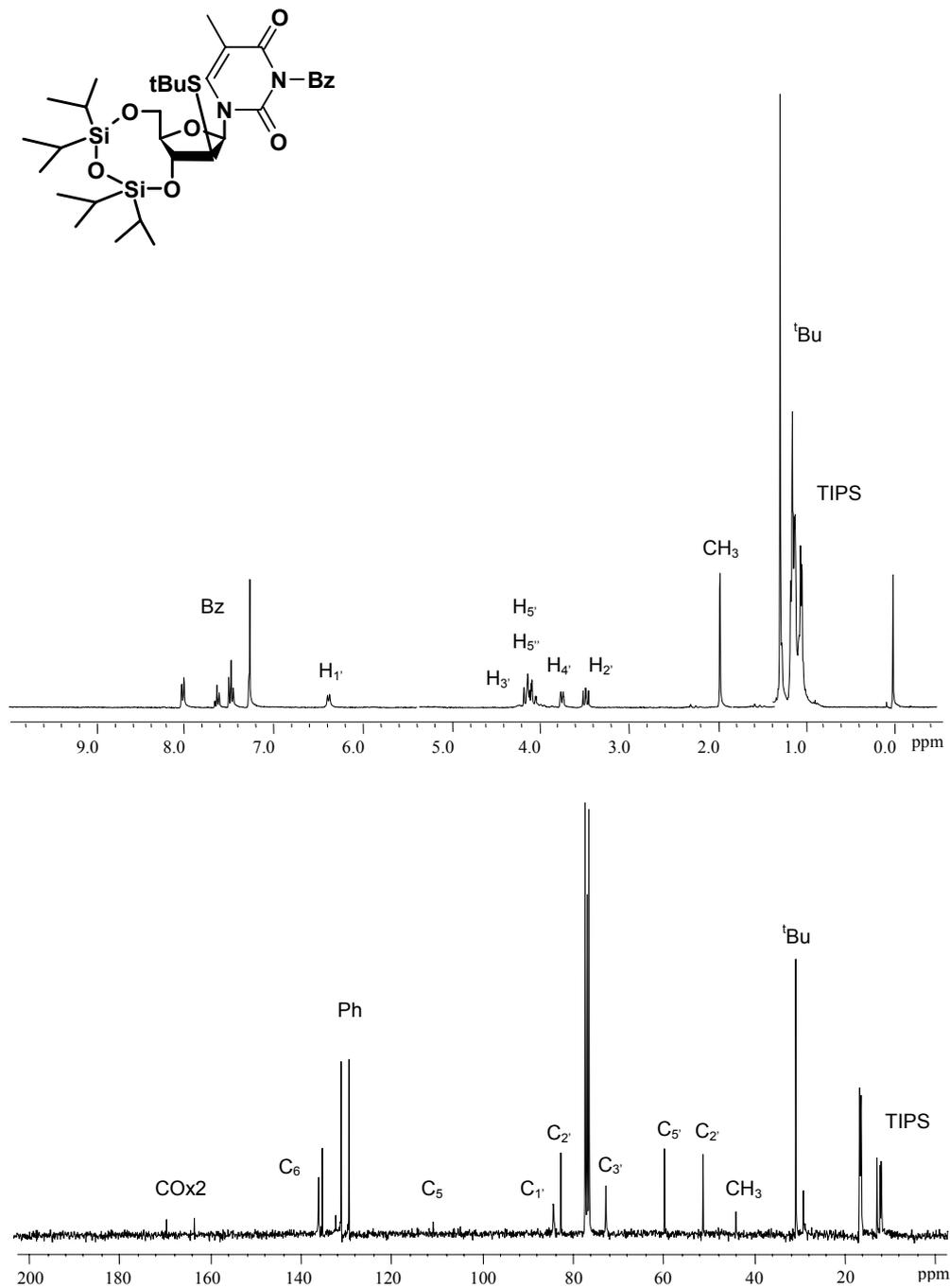
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 1-(2-fenilselenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- β -*D*-arabino-furanosil)- N^3 -benzoyltimina (32 β).



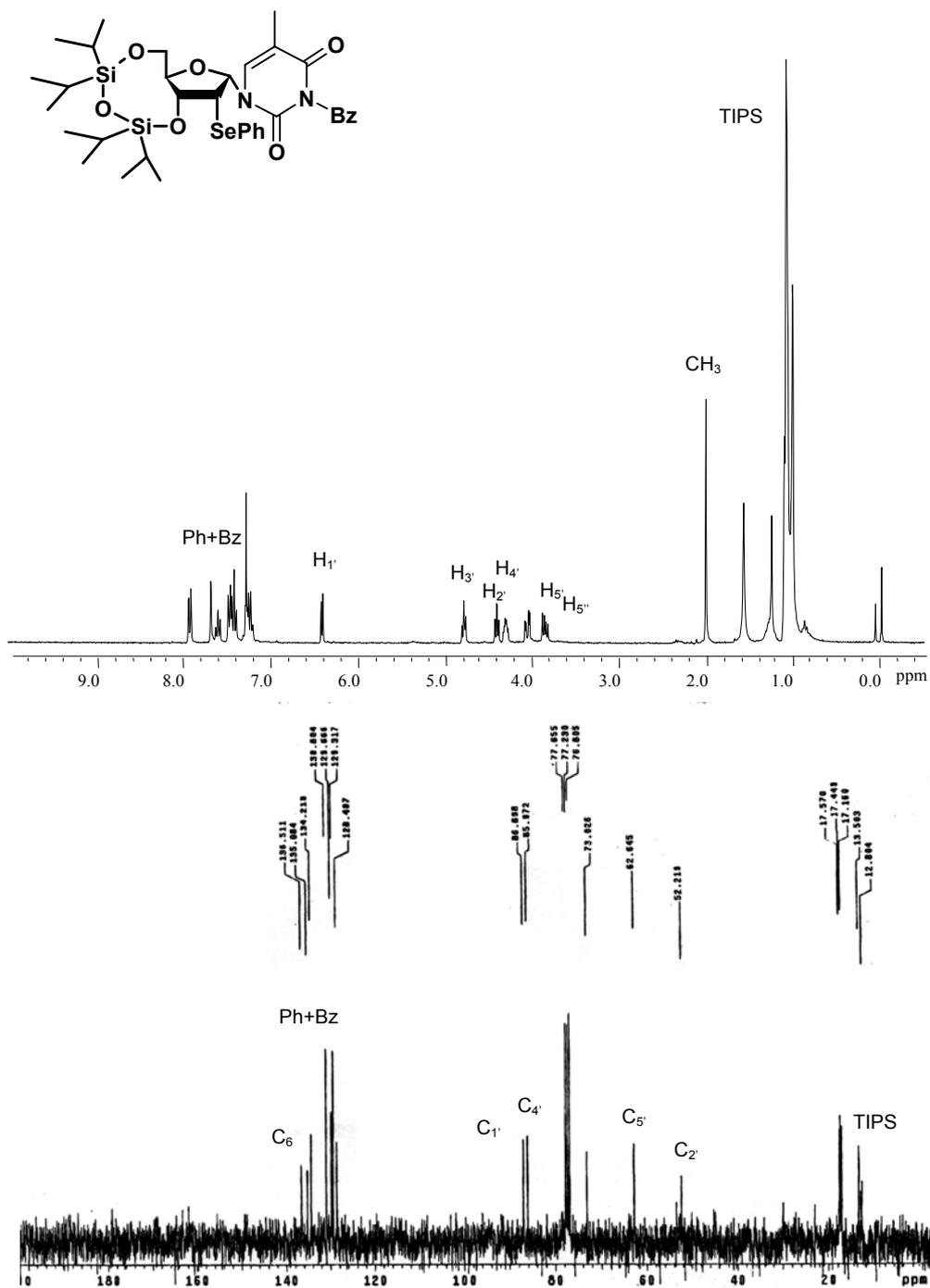
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 1-(2-*tert*-butilsufenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -*D*-arabino-furanosil)-*N*³-benzoyltimina (36 α).



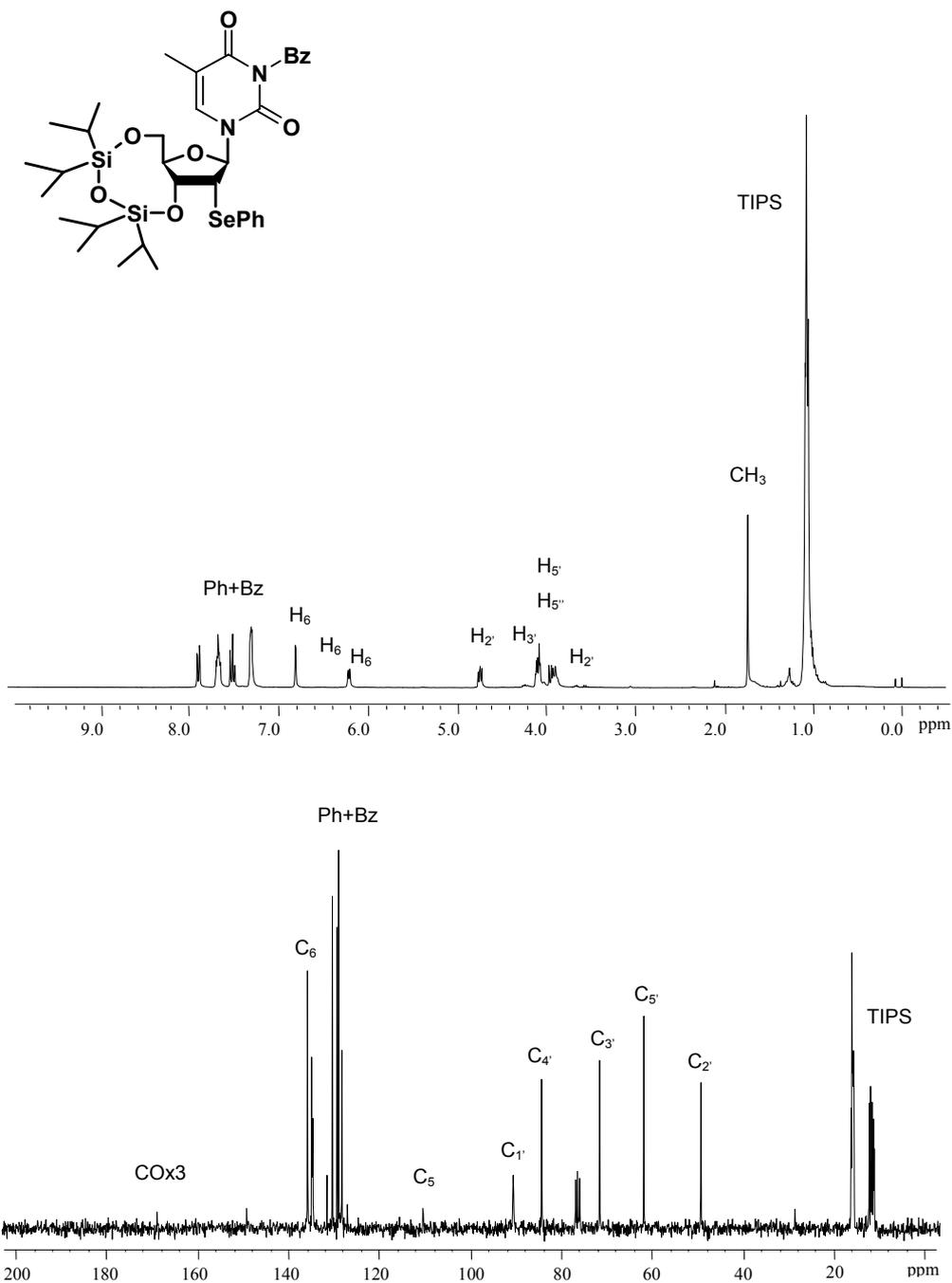
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 1-(2-*tert*-butilsufenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- β -*D*-arabino-furanosil)- N^3 -benzoyltimina (36 β).



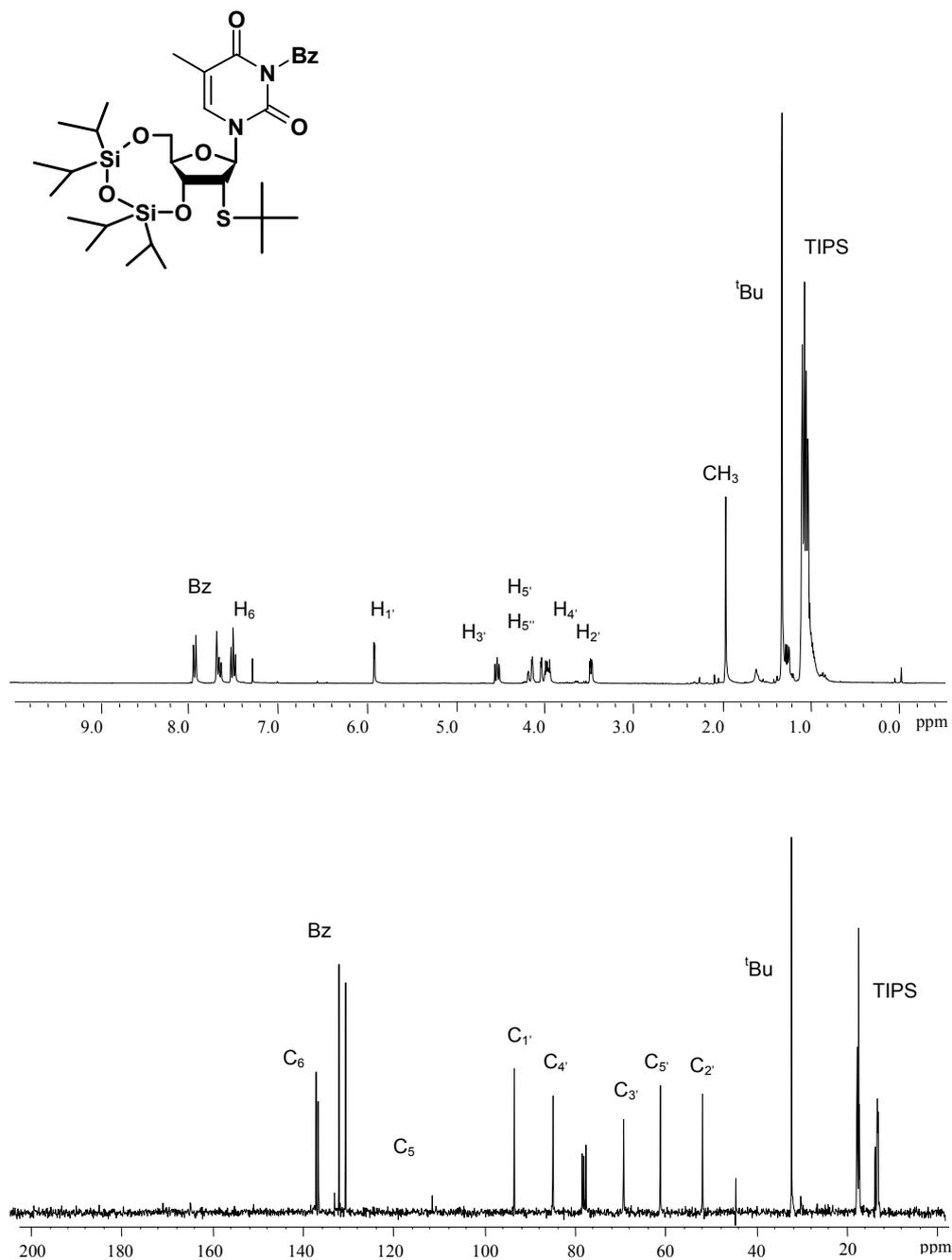
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 1-(2-fenilselenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -*D*-ribo-furanosil)- N^3 -benzoyltimina (38α).



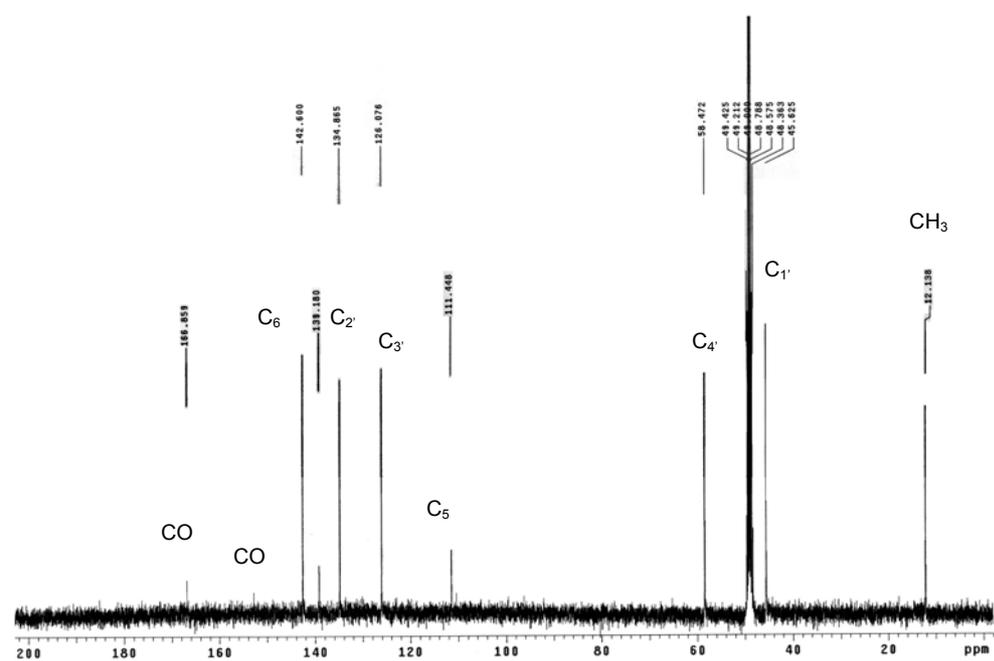
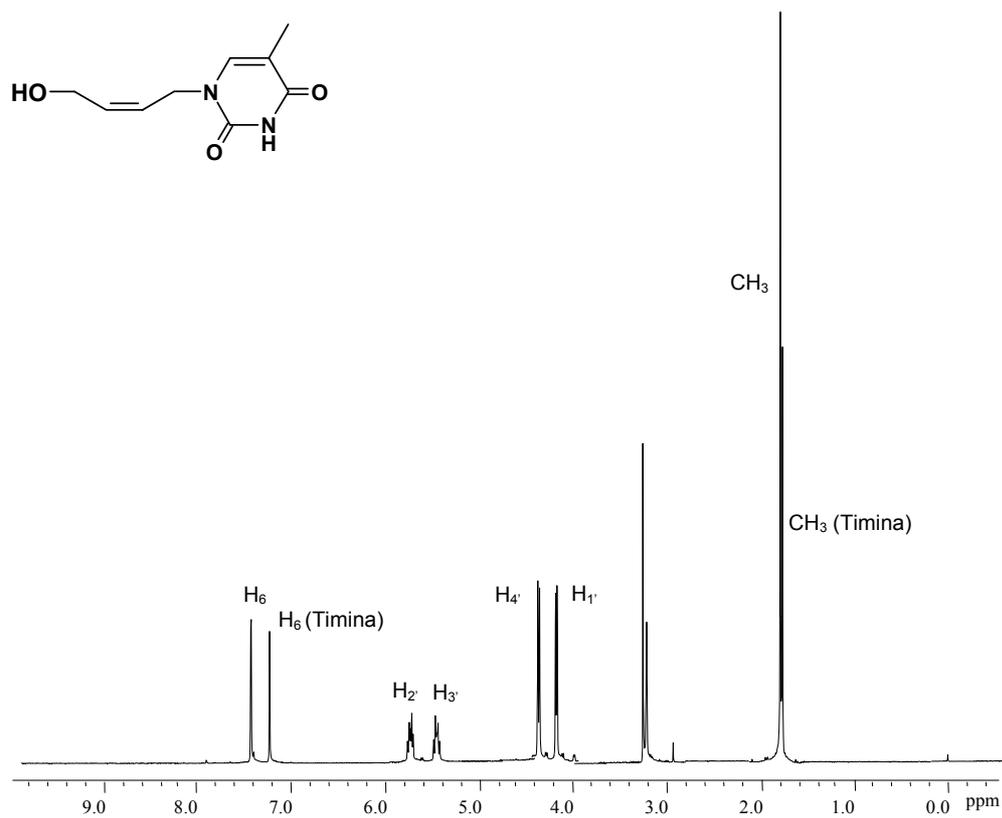
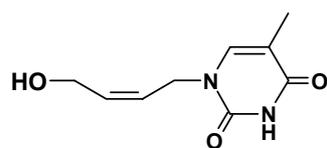
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 1-(2-fenilselenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -*D*-ribo-furanosil)- N^3 -benzoyltimina (38β).



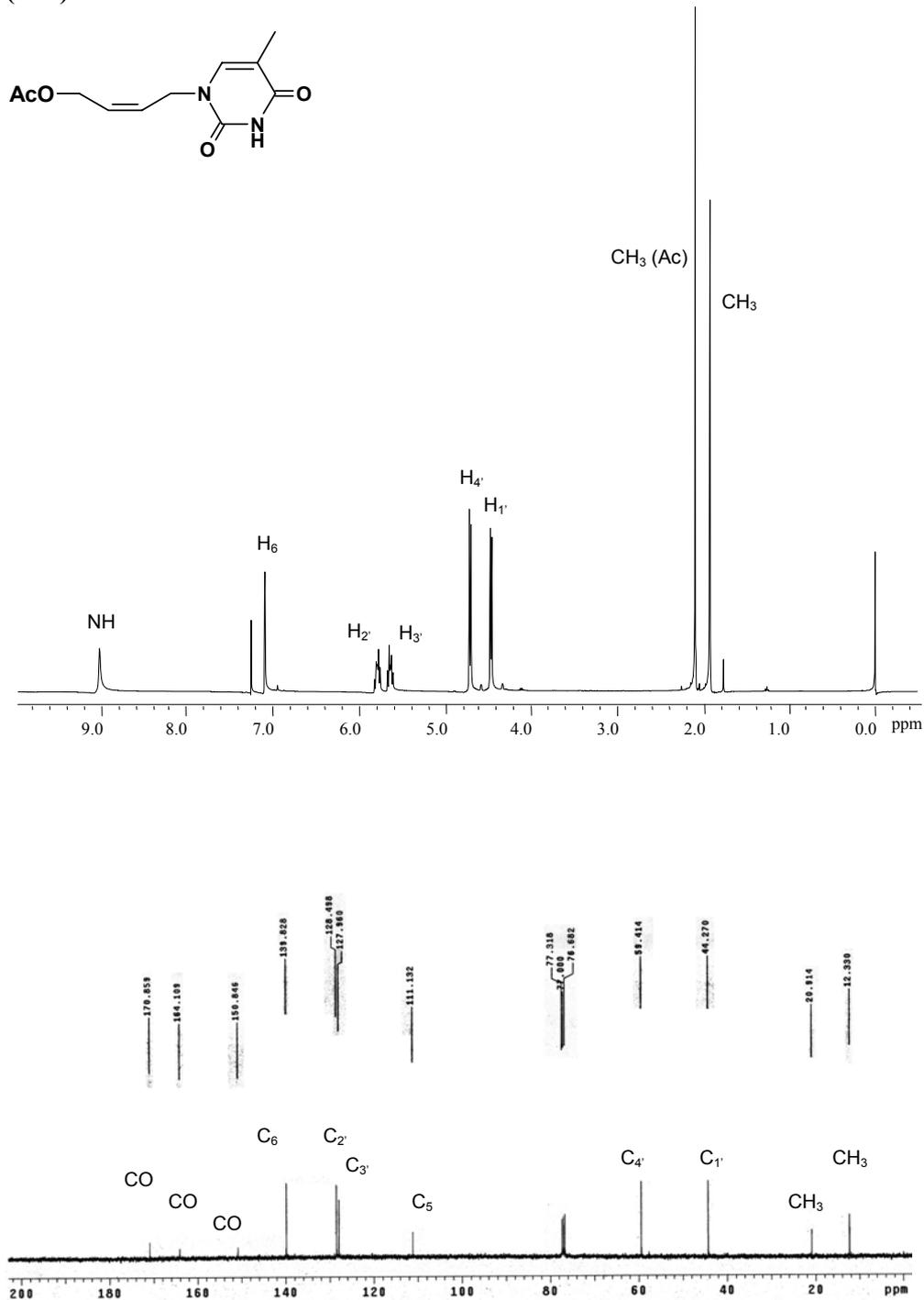
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C 1-(2-*tert*-butilsulfenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- β -*D*-ribo-furanosil)- N^3 -benzoyltimina (41).



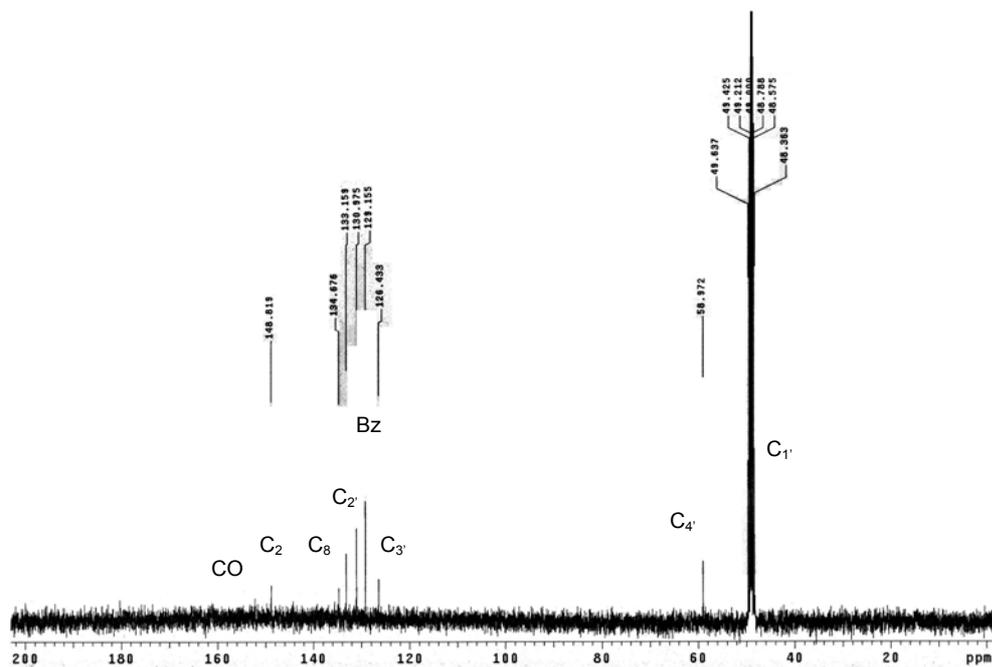
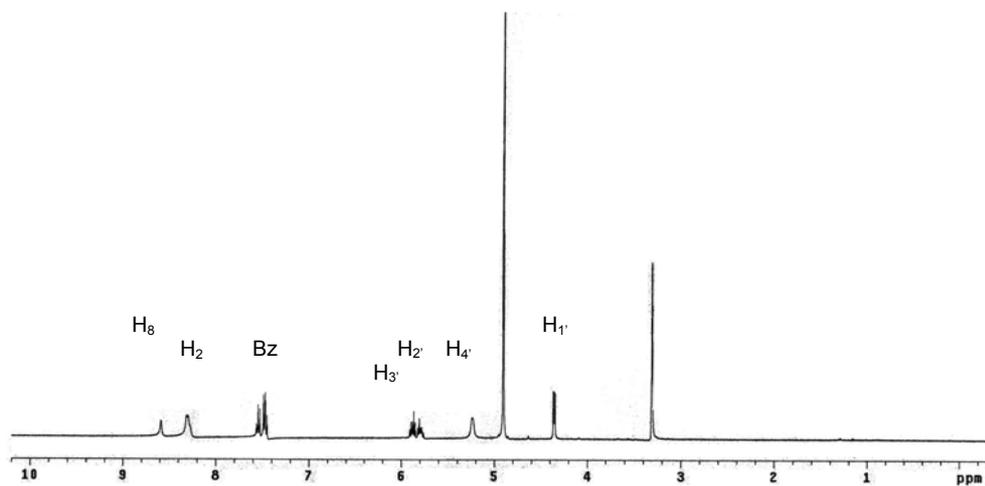
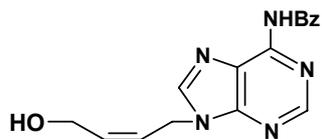
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de 1'-[(2'Z)-2'-buten-4'-ol-1'-il]-timina (75Z).



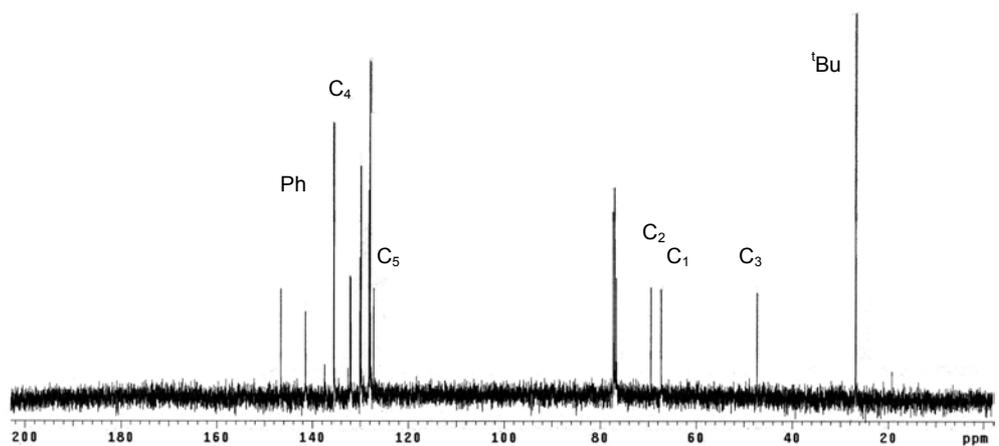
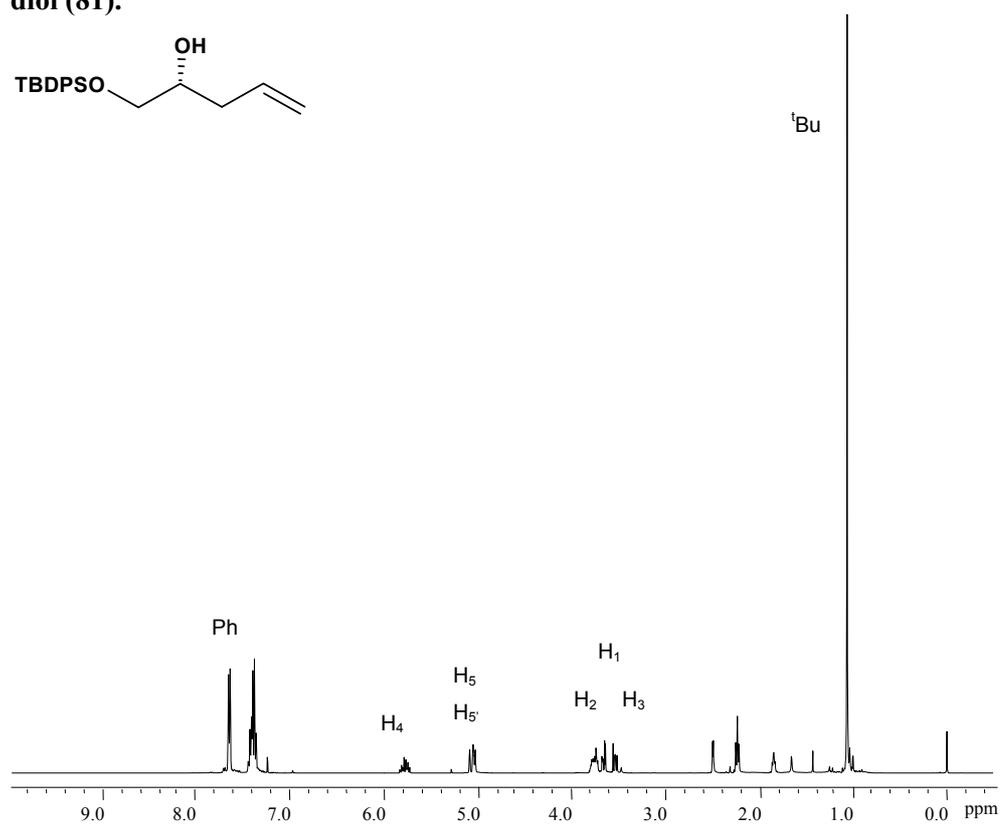
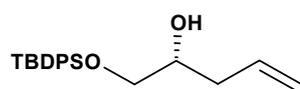
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de 1'-[(2'Z)-2'-buten-4'-acetoxi-1'-il]-timina (76Z).



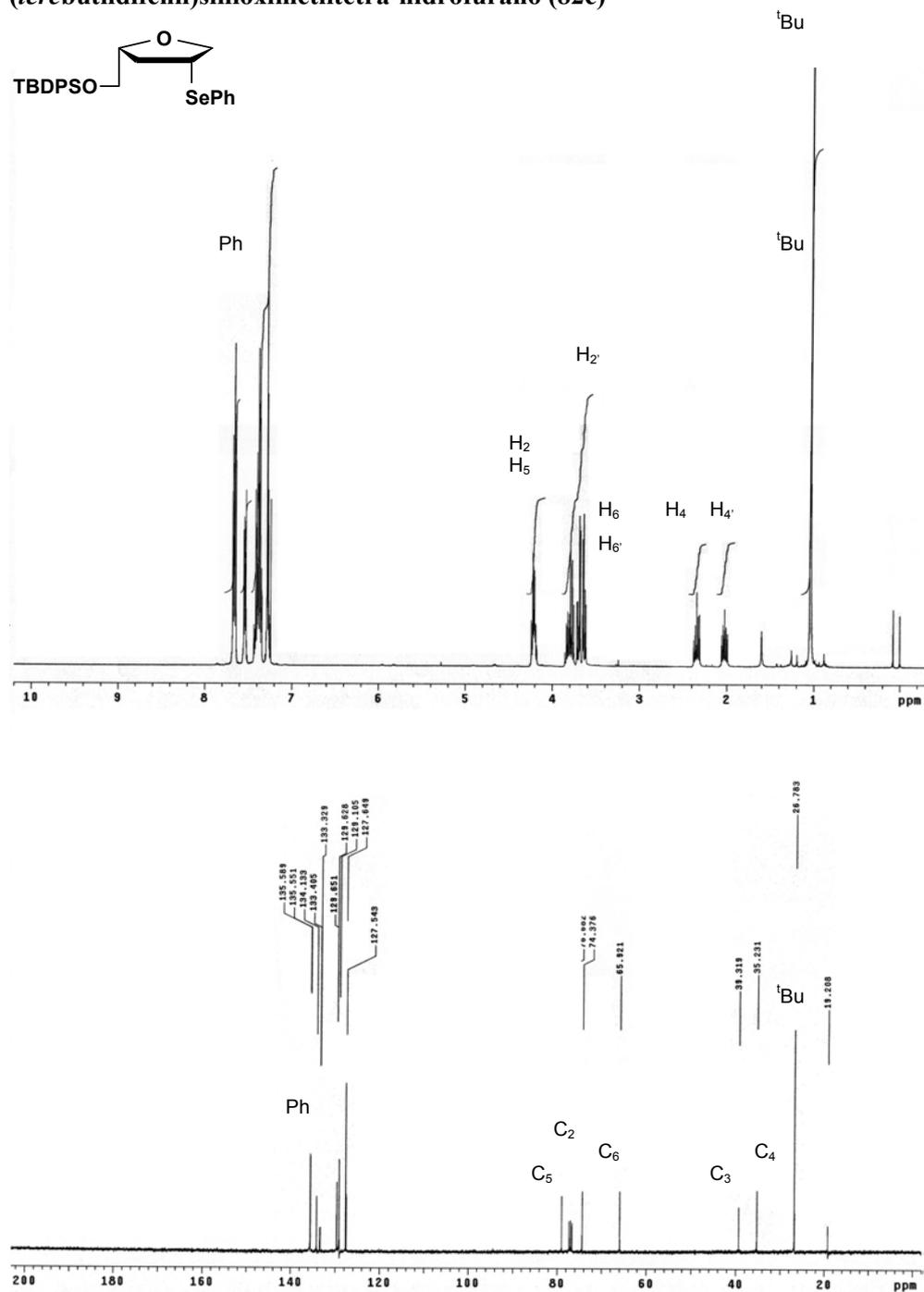
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 1'-[(2'Z)-2'-buten-4'-ol-1'-il]-N⁶-benzoyl-adenina (78Z).



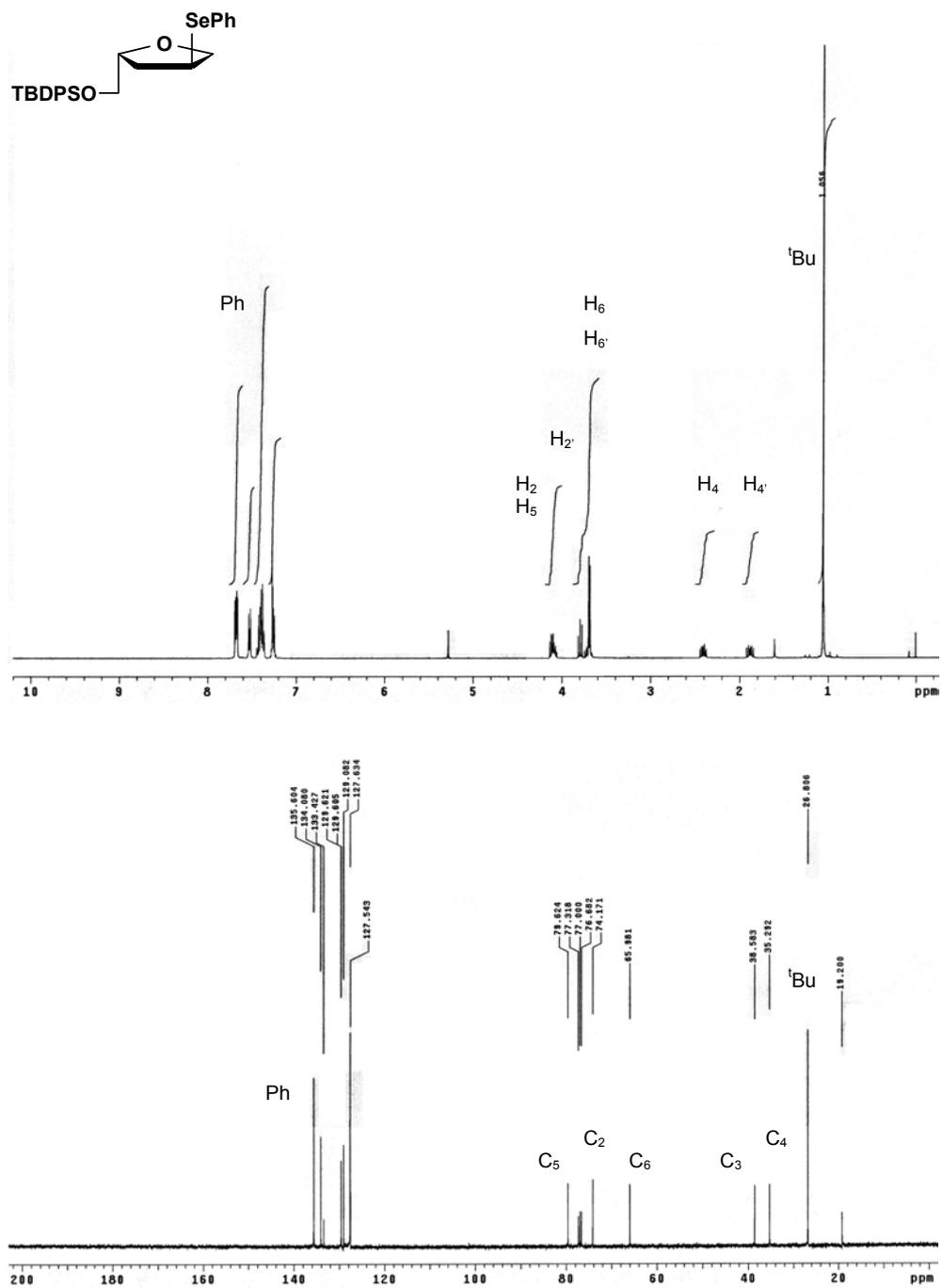
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (R)-1-*O*-(terc-butildifenilsilil)-4-penten-1,2-diol (81).



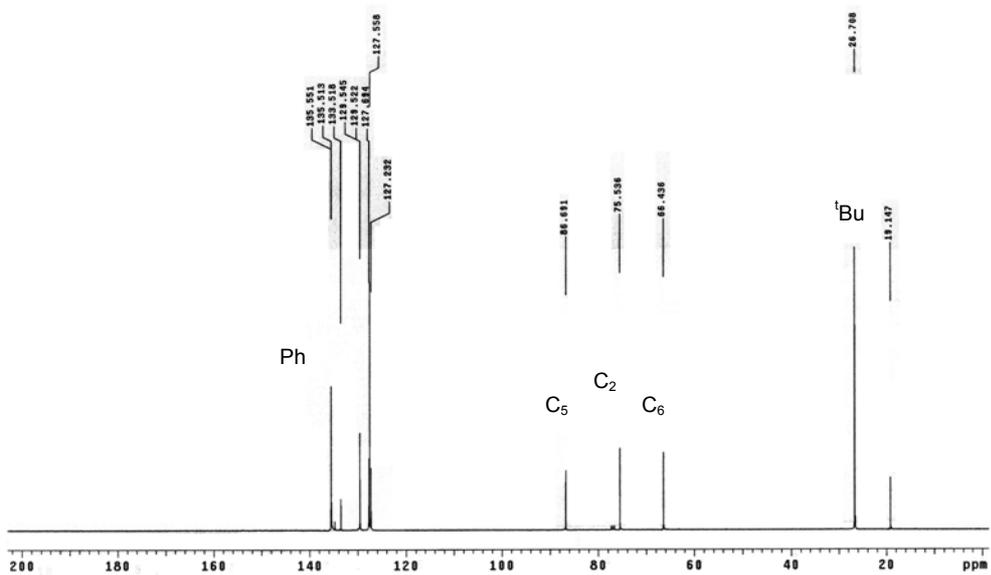
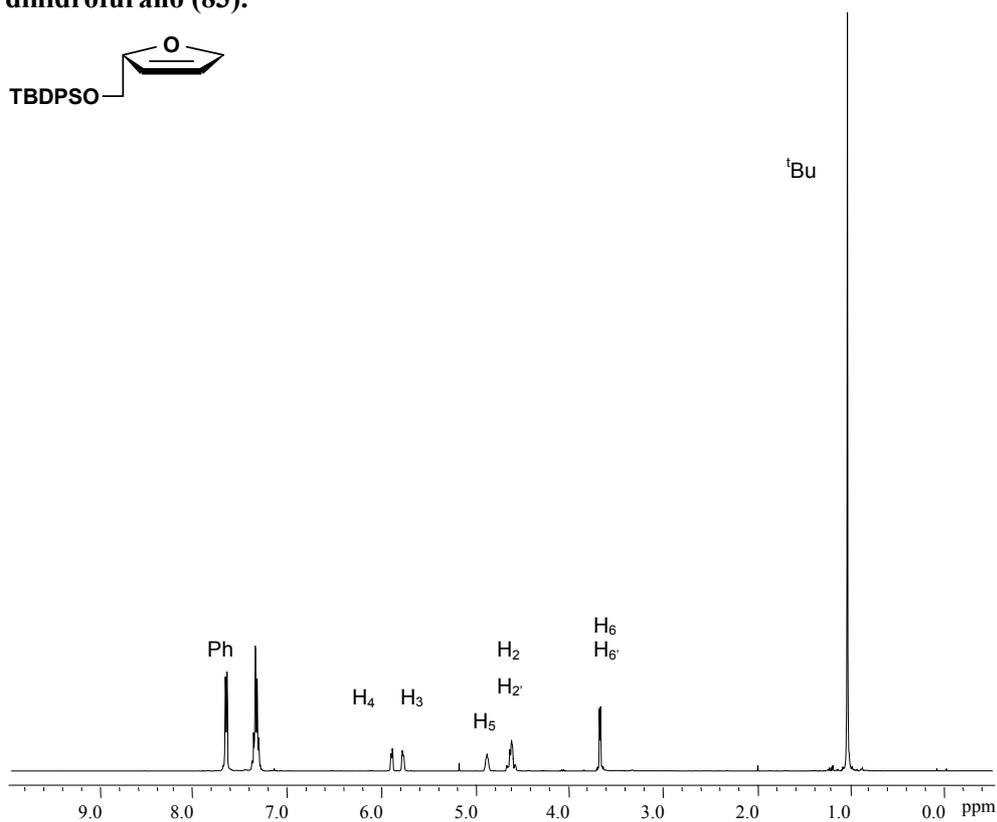
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (3*R*,5*R*)-3-fenilselenenil-5-(*tert*butildifenil)sililoximetiltetra-hidrofurano (82c)



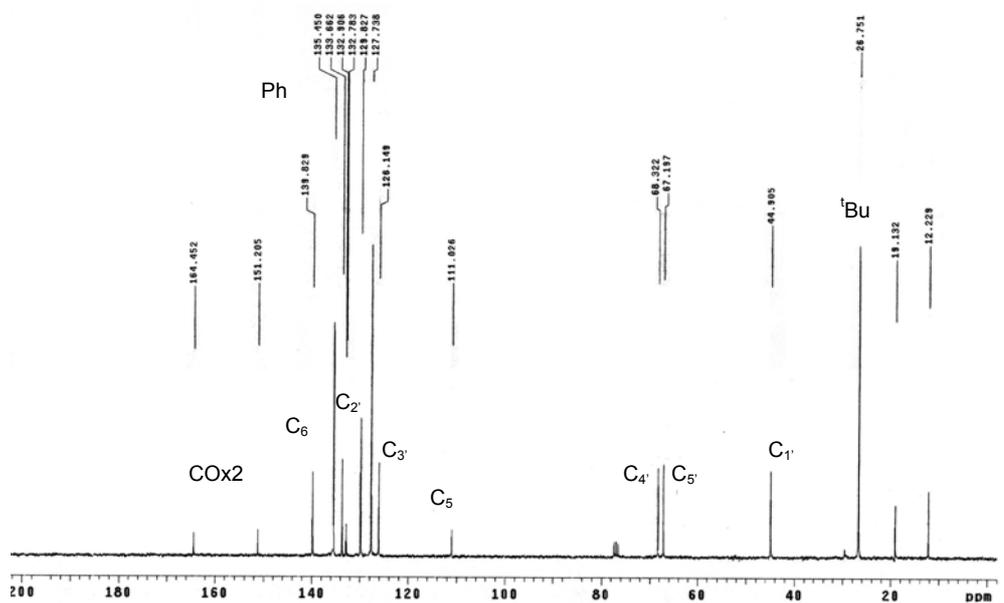
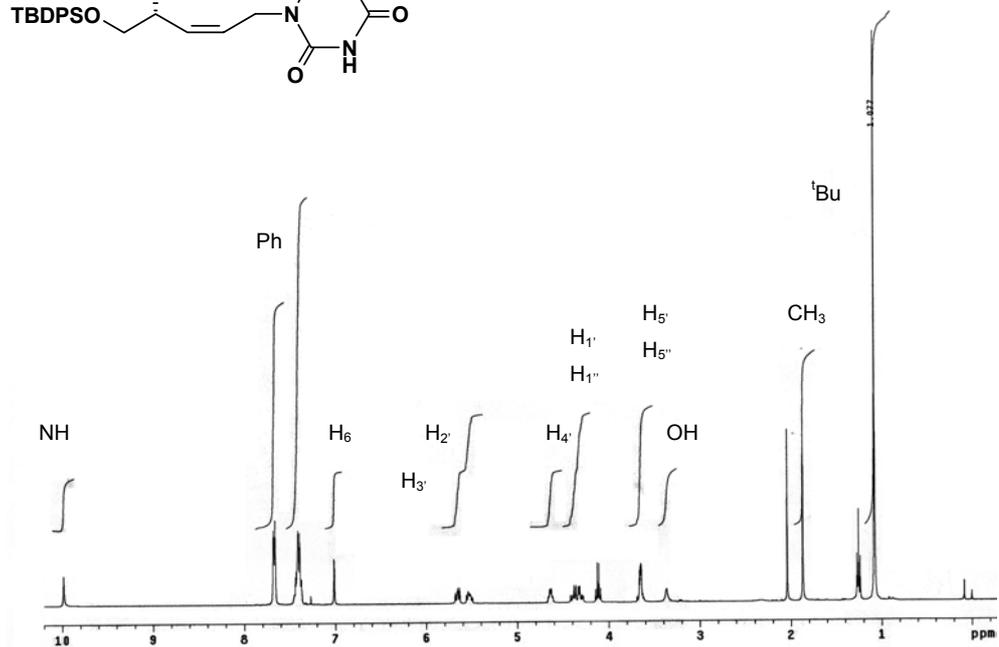
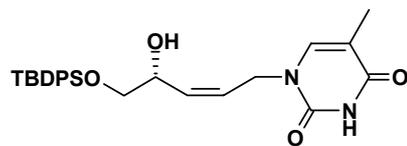
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (3*S*,5*R*)-3-fenilselenenil-5-(*terc*butildifenil)siloximetiltetrahydro-furano (82t).



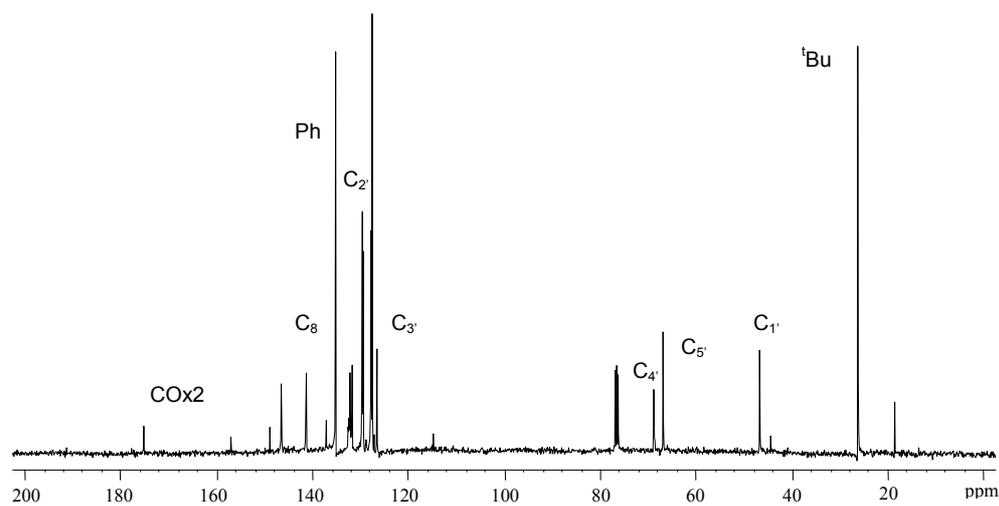
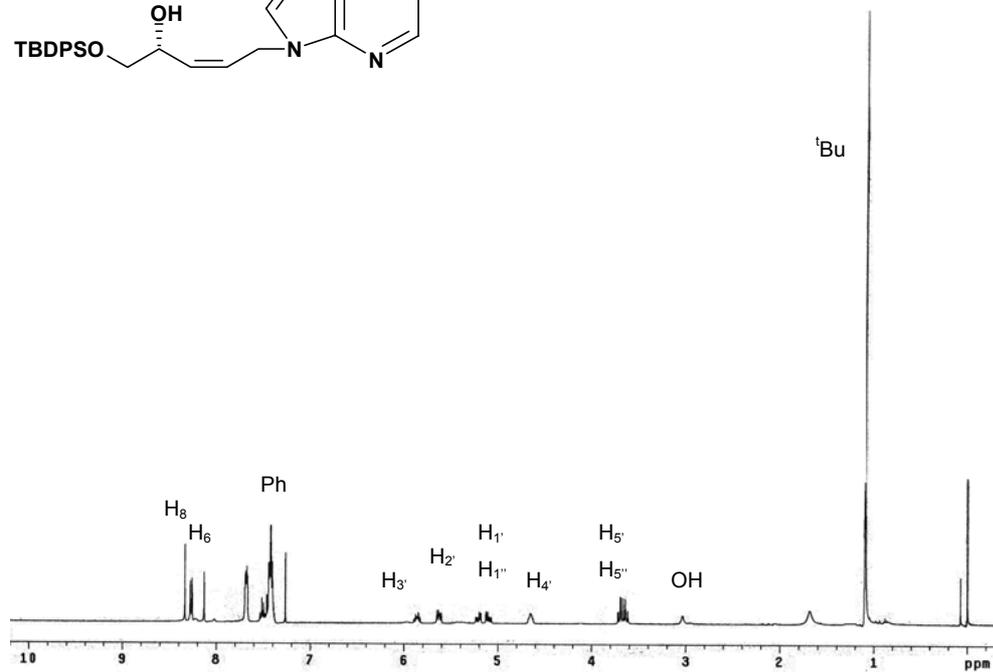
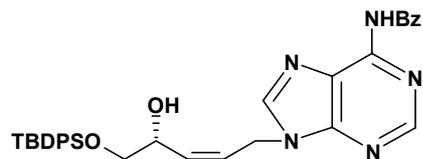
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (*5R*)-5-(*terc*-butildifenil)siloximetil-2,5-dihidrofurano (83).

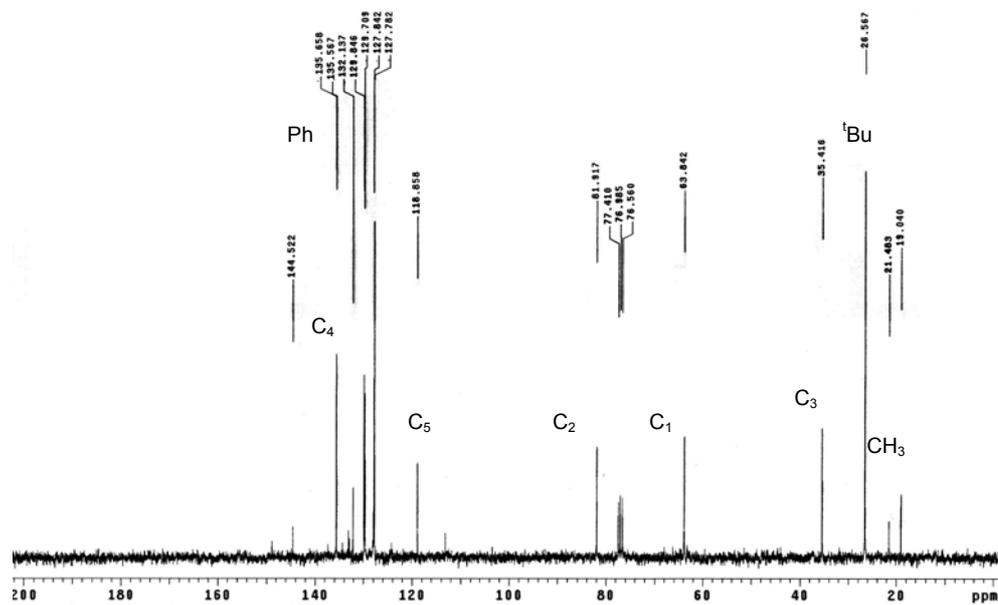
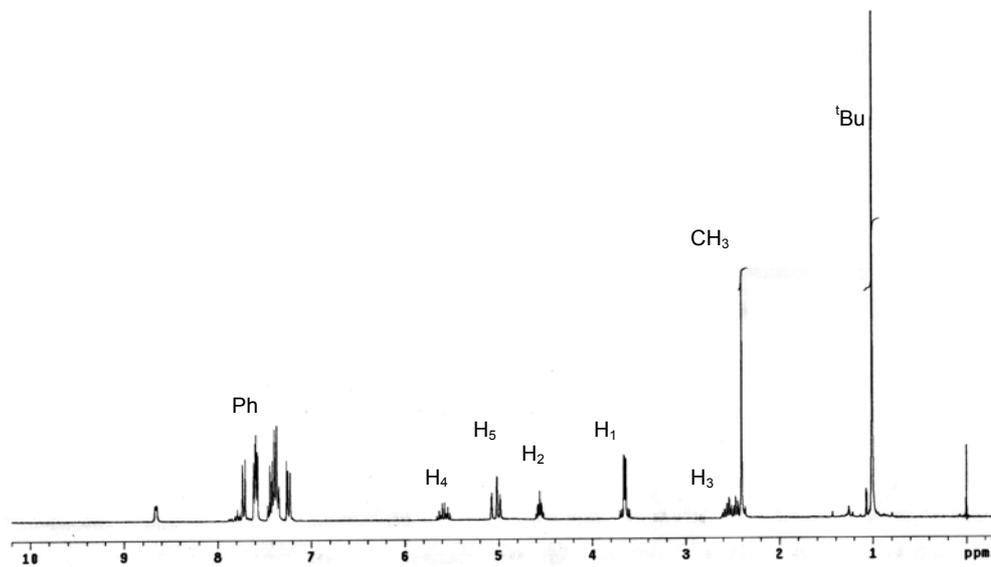
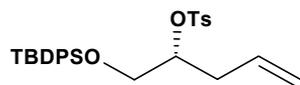


Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (4'R)-1'(5'-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2'-penten-4',5'-diol-1'-il)-timina (84).

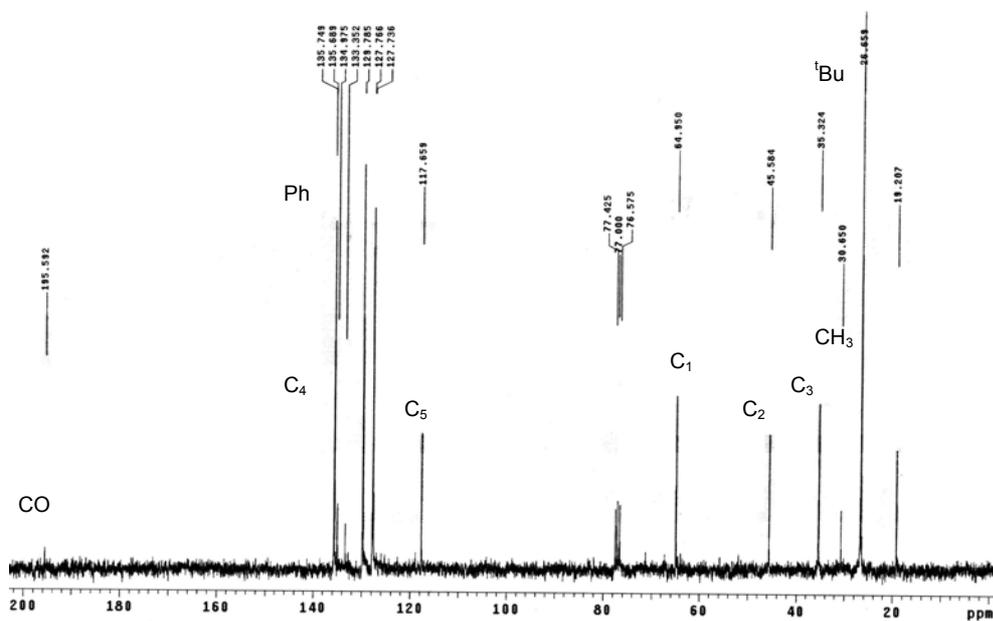
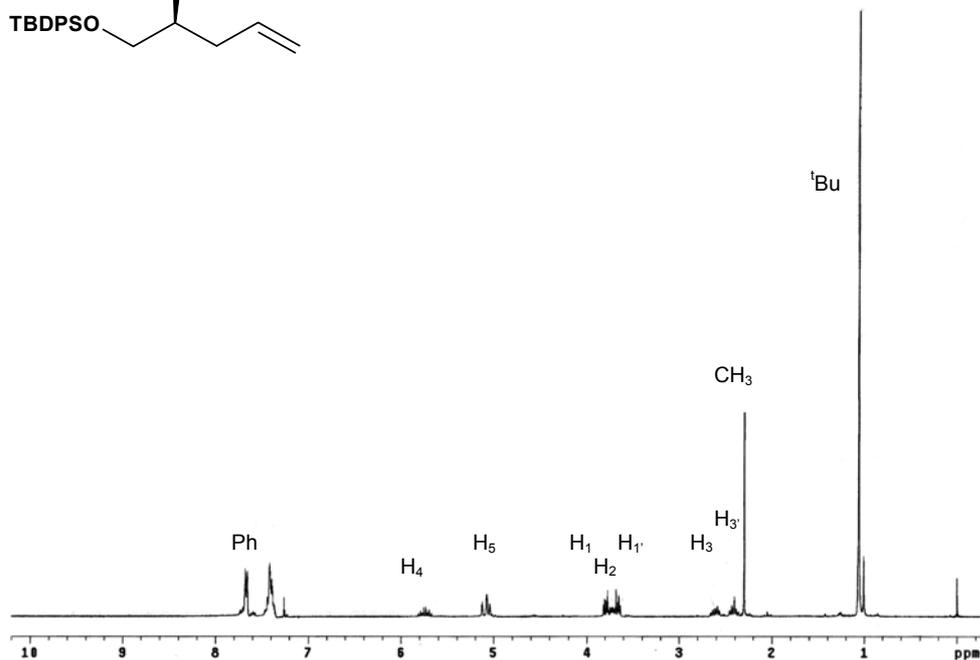
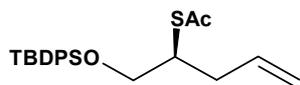


Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (4'R)-1'(5'-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2'-penten-4',5'-diol-1'-yl)- N^6 -benzoyl -adenina (85).

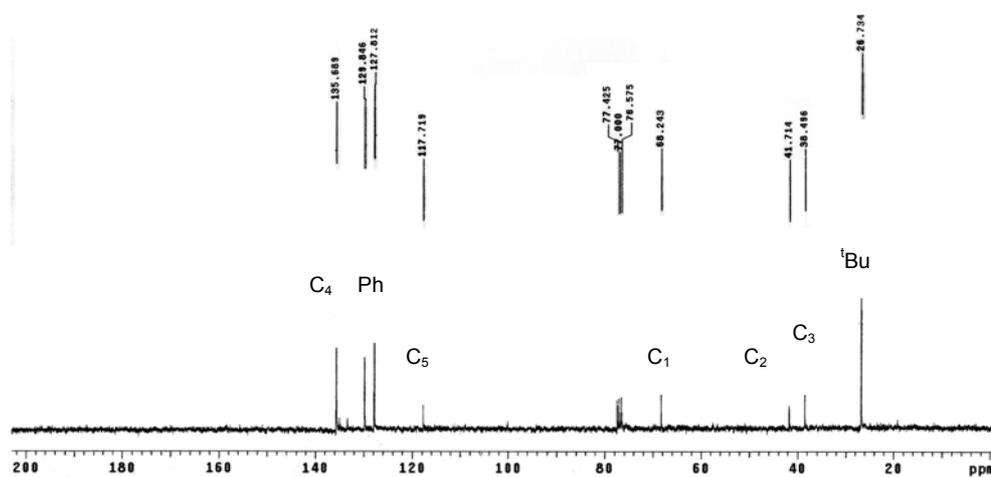
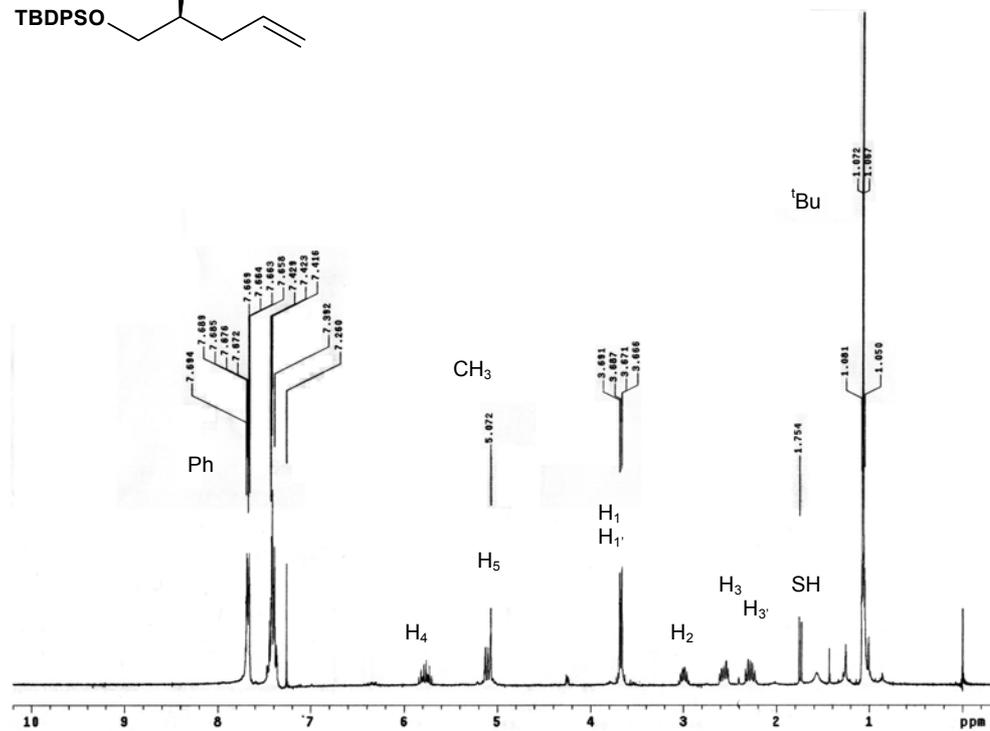
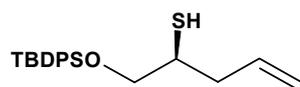


Síntesis de (R)-1-O-(*tert*-butil-difenilsilil)-2-O-(*p*-toluensulfonil)-4-penten-1,2-diol (89).

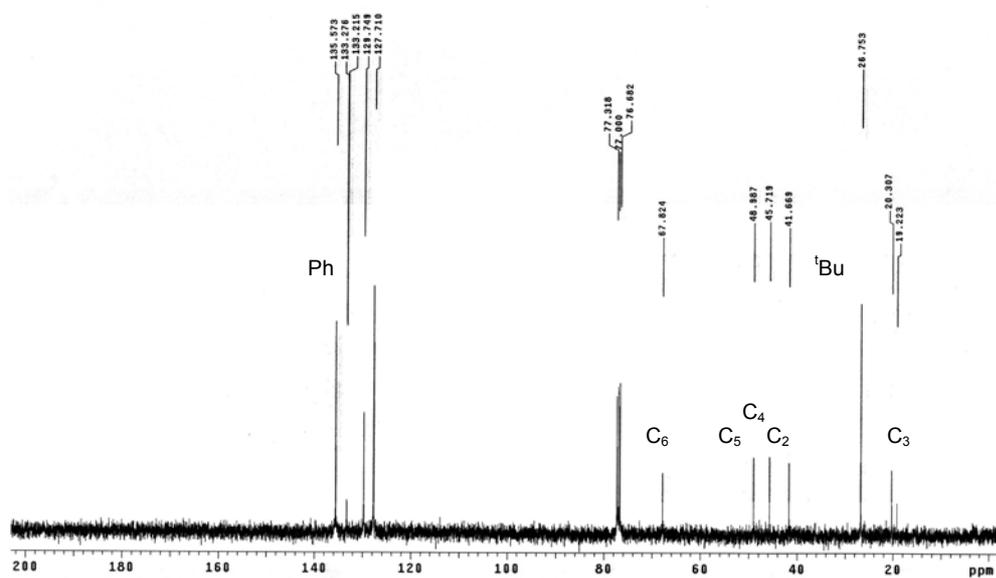
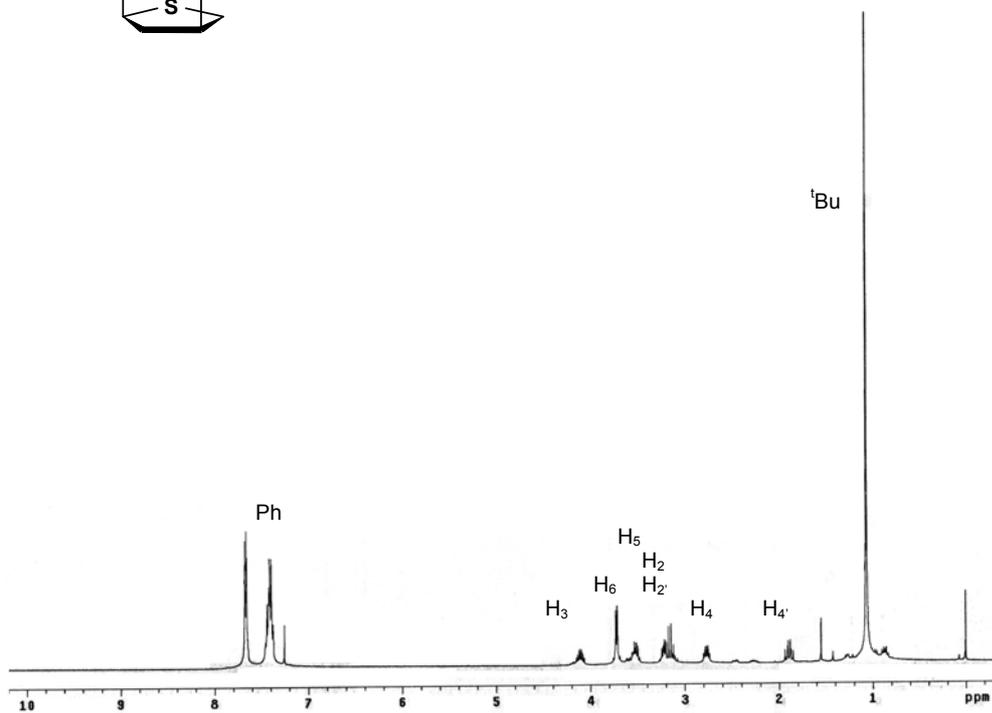
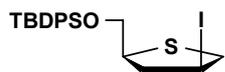
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (S)-2-S-Acetil-1-O-(*tert*butildifenilsilil)-2-mercapto-4-penten-1-ol (90)



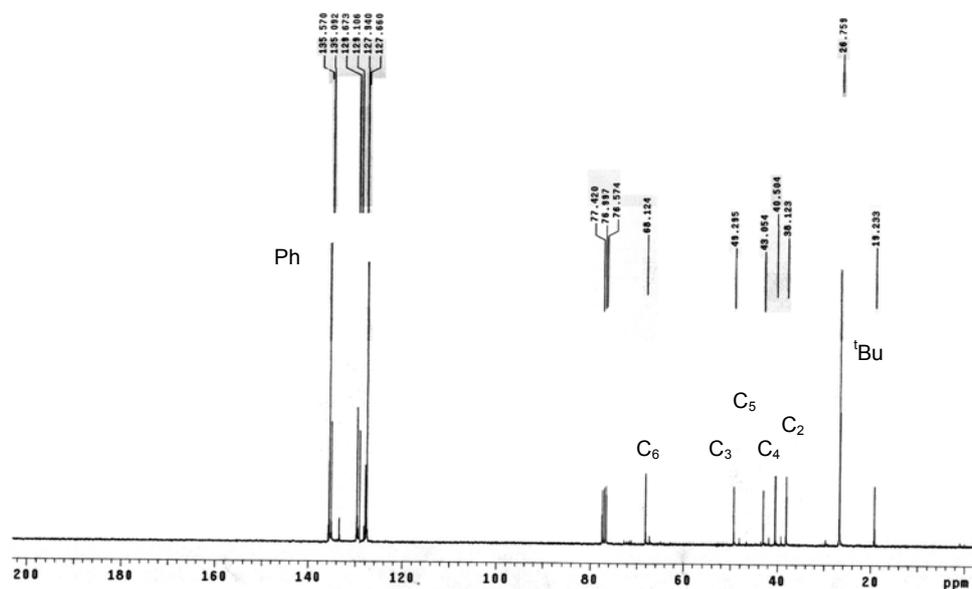
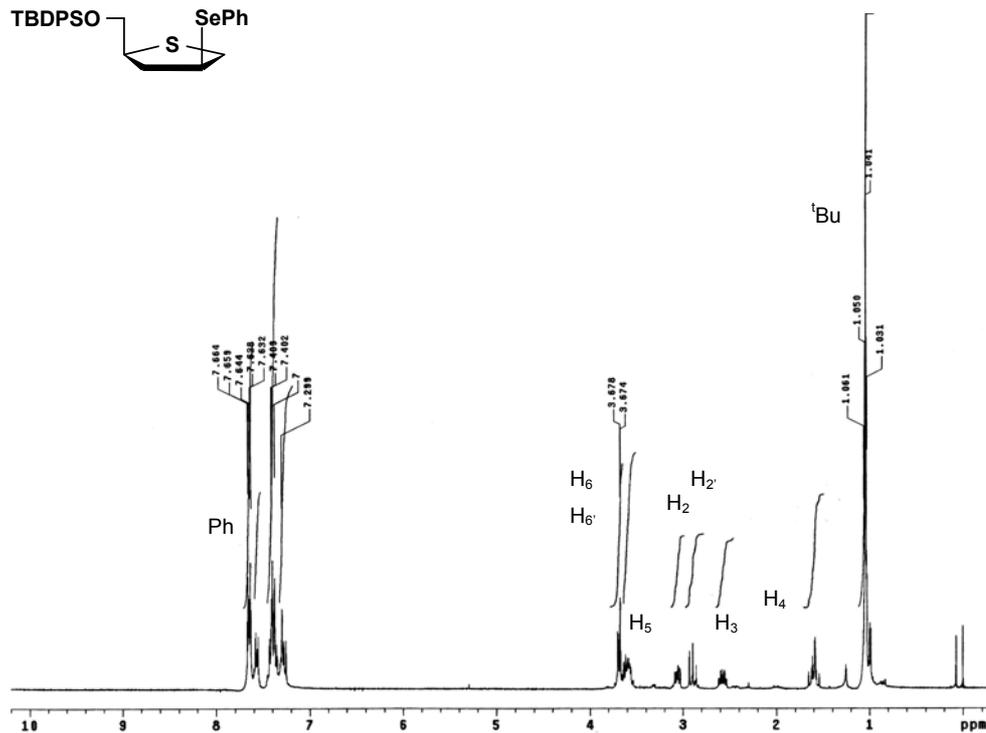
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (S)-1-O-(*tert*-butil-difenilsilil)-2-mercapto-4-penten-1-ol (91)



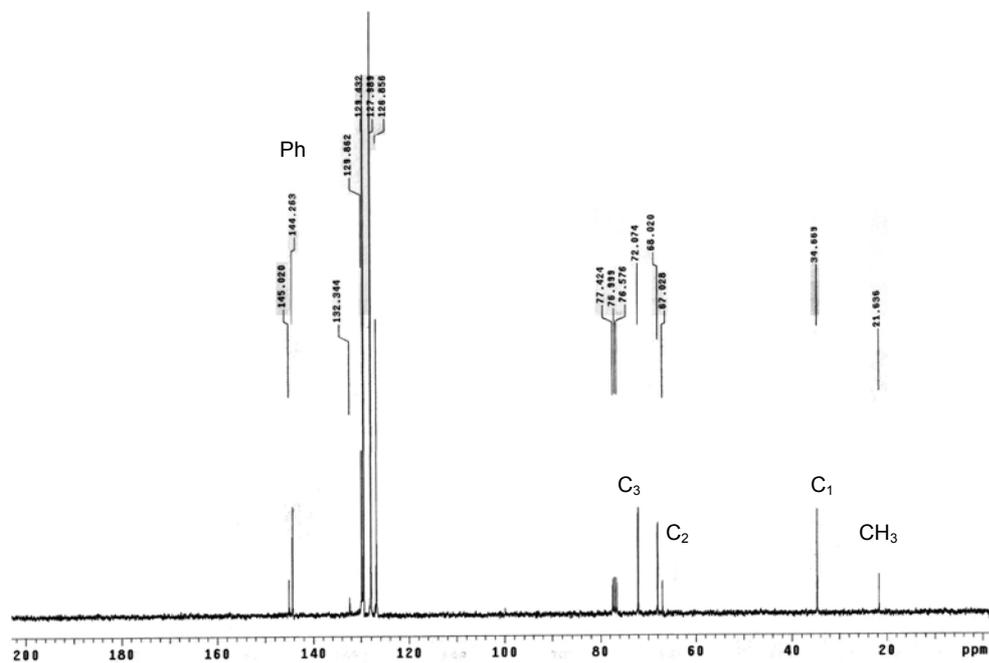
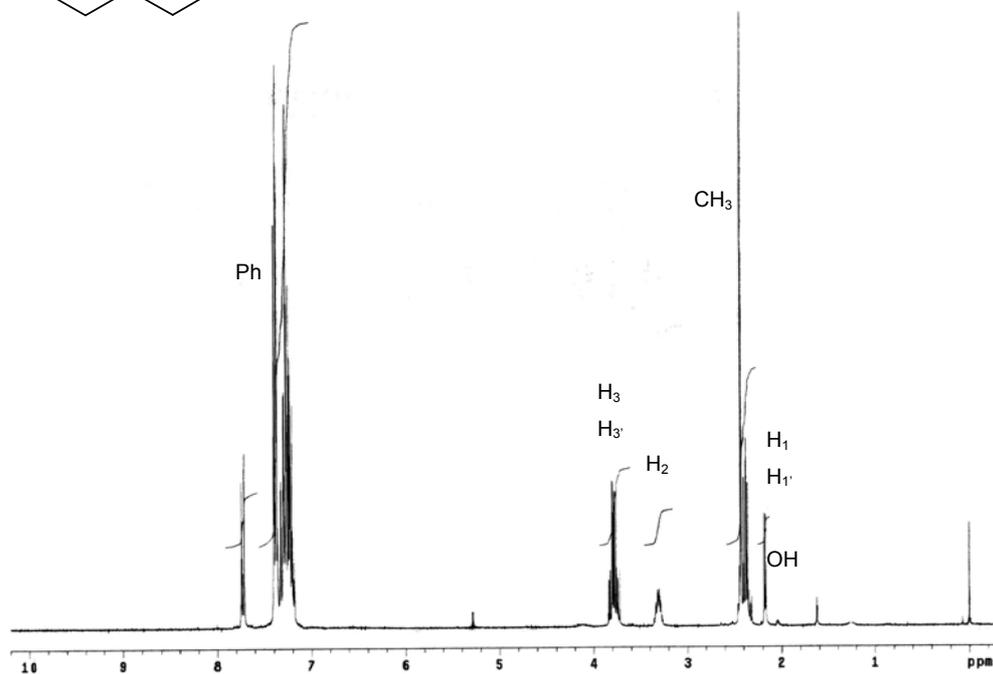
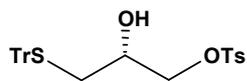
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (3*S*,5*S*)-[(5-*tert*-butildifenilsilil)hidroximetil]-3-yodo-tetrahidrotiofeno (93)



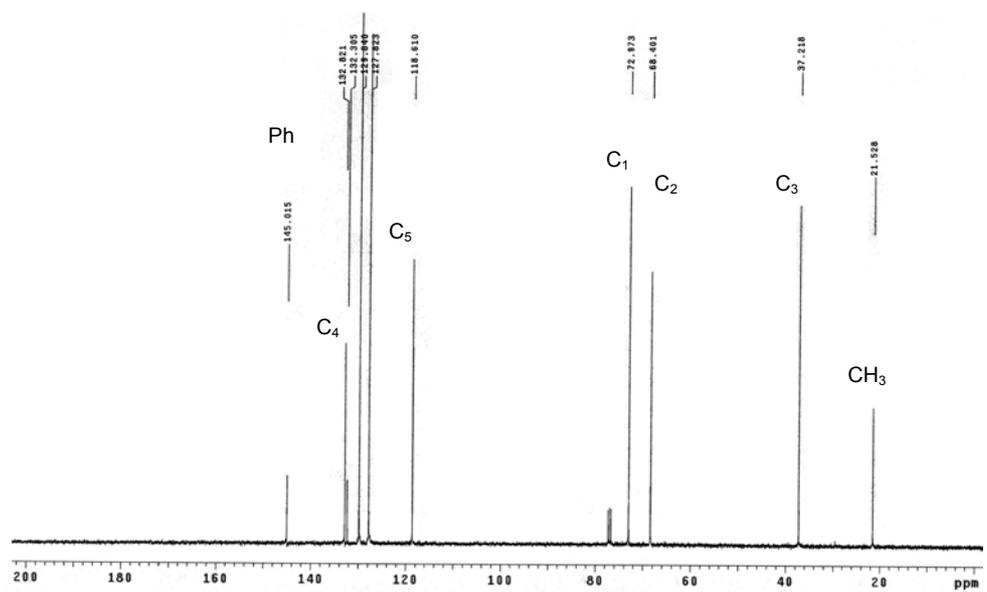
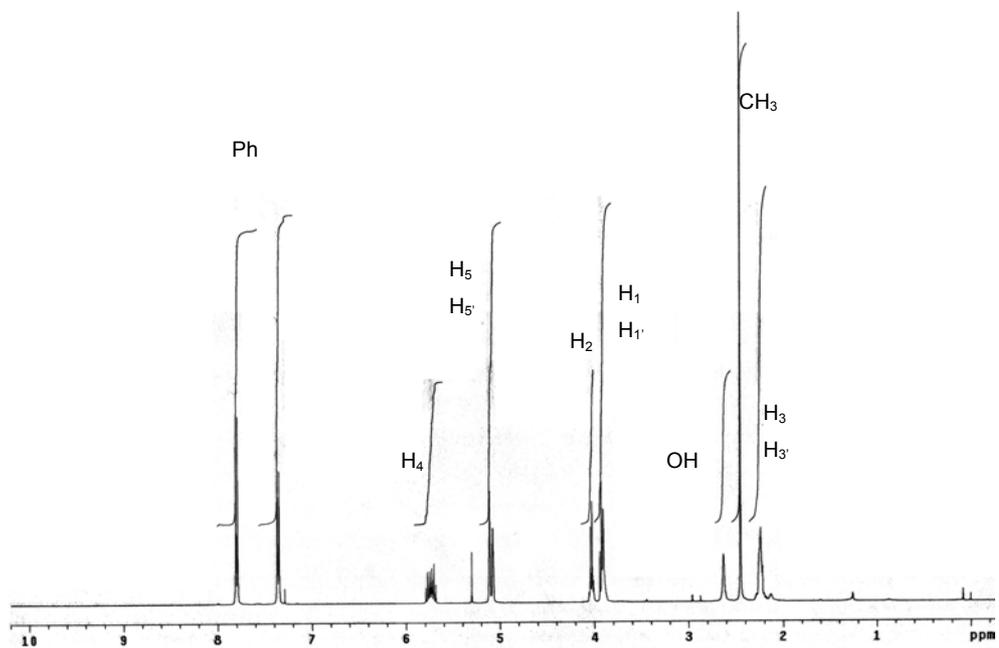
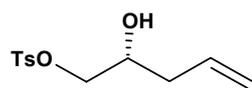
spectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (3*S*,5*S*)-[(5-*tert*-butildifenilsilil)hidroximetil]-3-fenilselenenil-tetrahidrotiofeno (96)



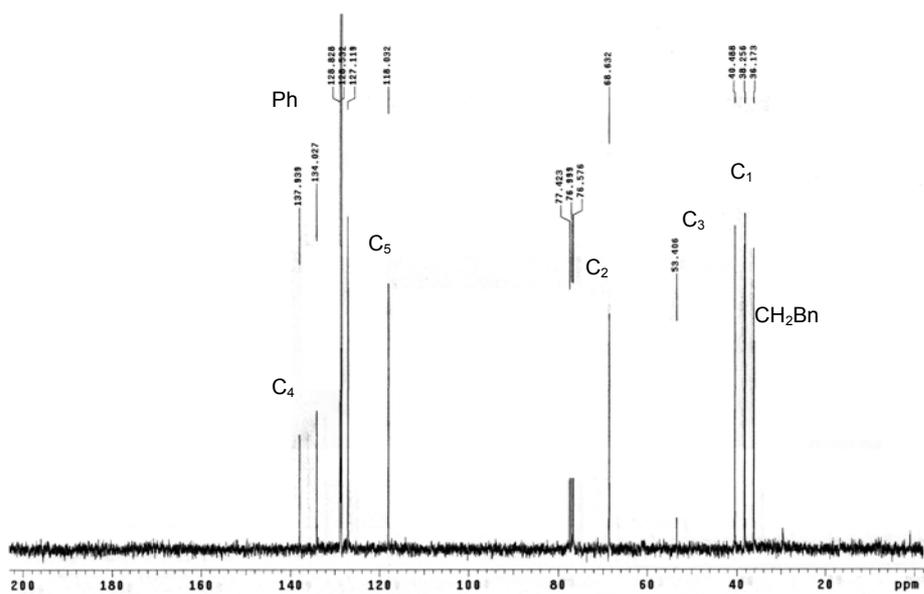
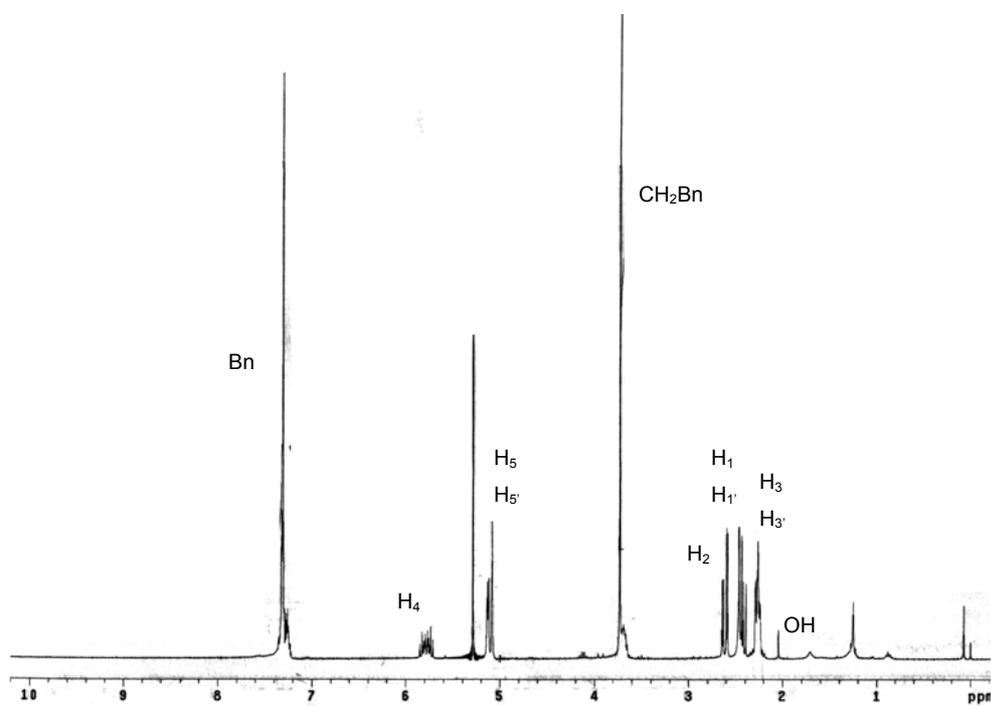
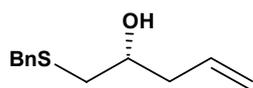
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del (R)-1-tritilmercaptan-3-O-tosil-propan-2-ol (99).



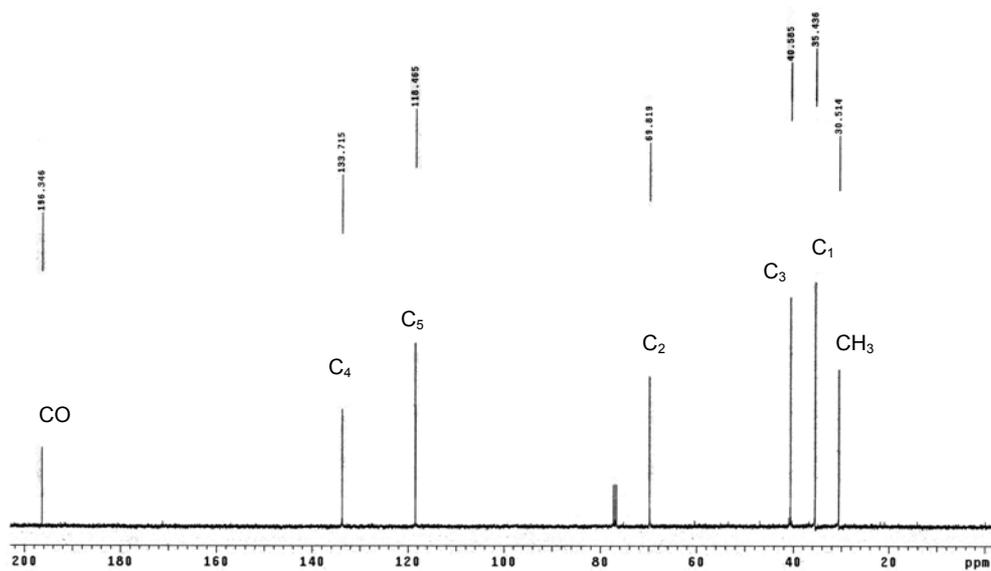
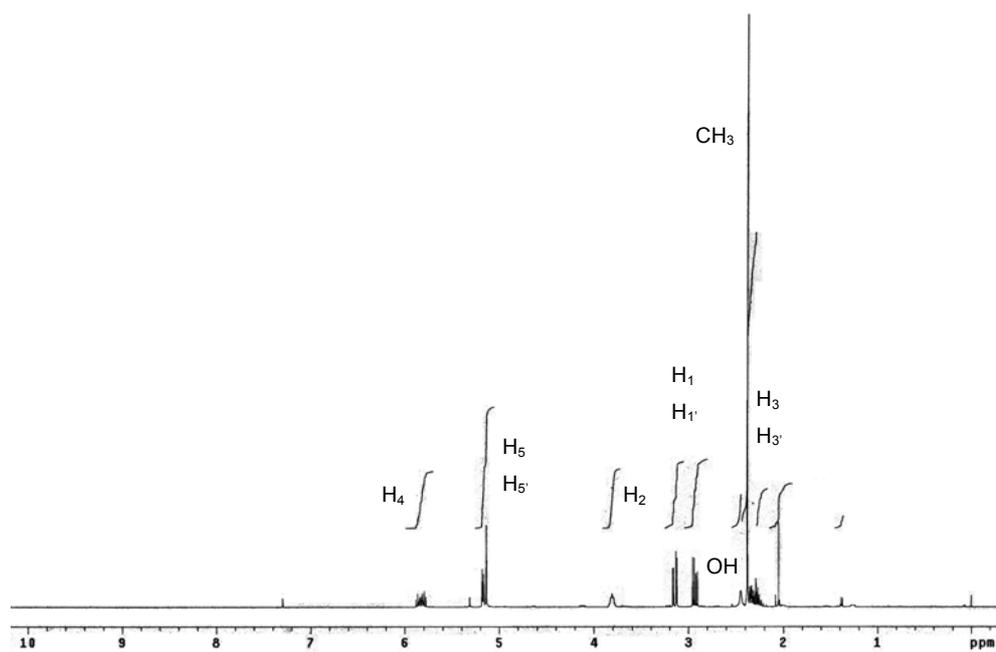
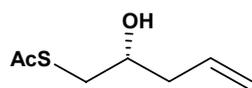
Síntesis de (R)-1-O-tosil-4-penten-2-ol (105).



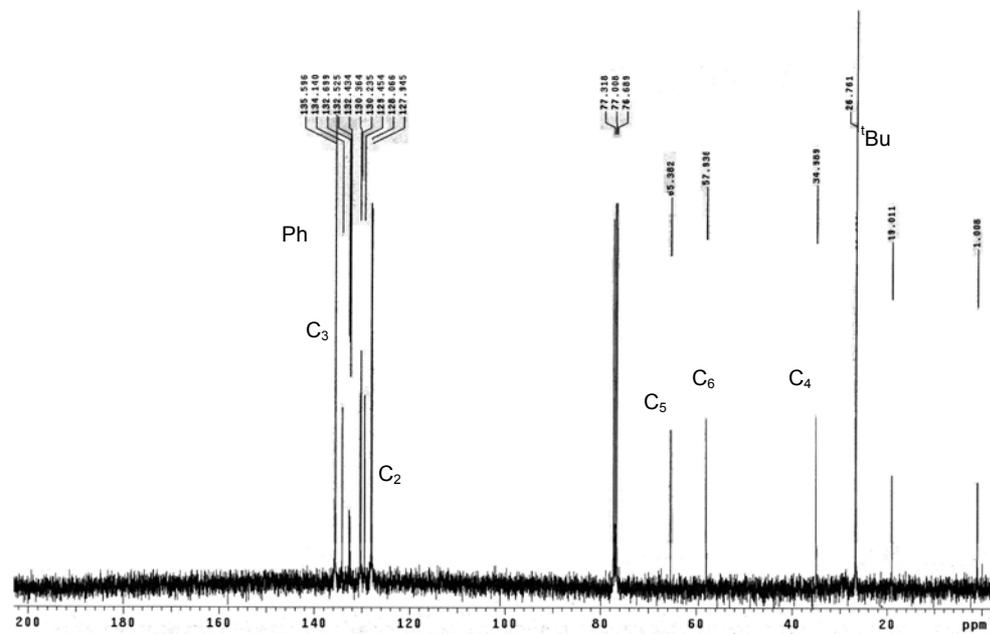
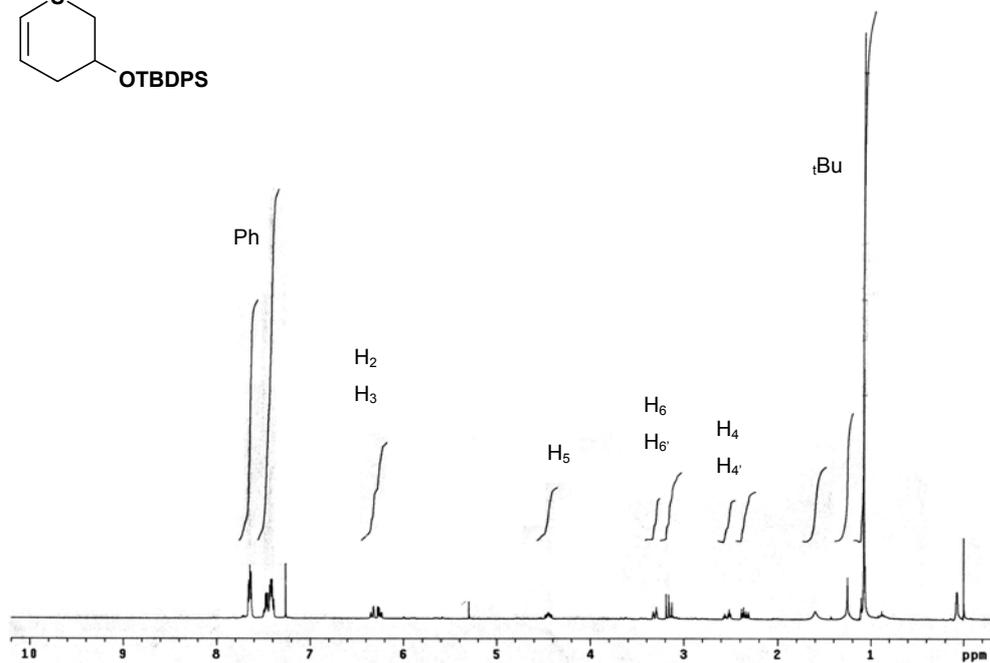
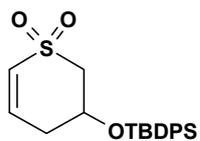
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (R)-1-S-tiobencil-4-penten-2-ol (108).



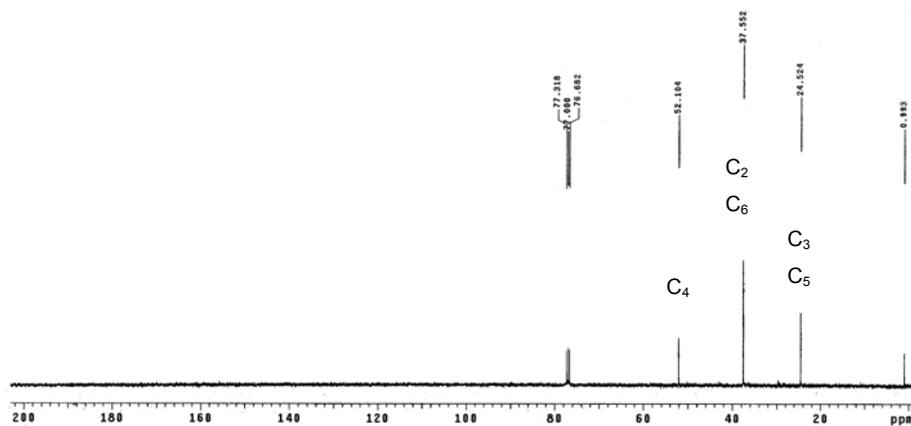
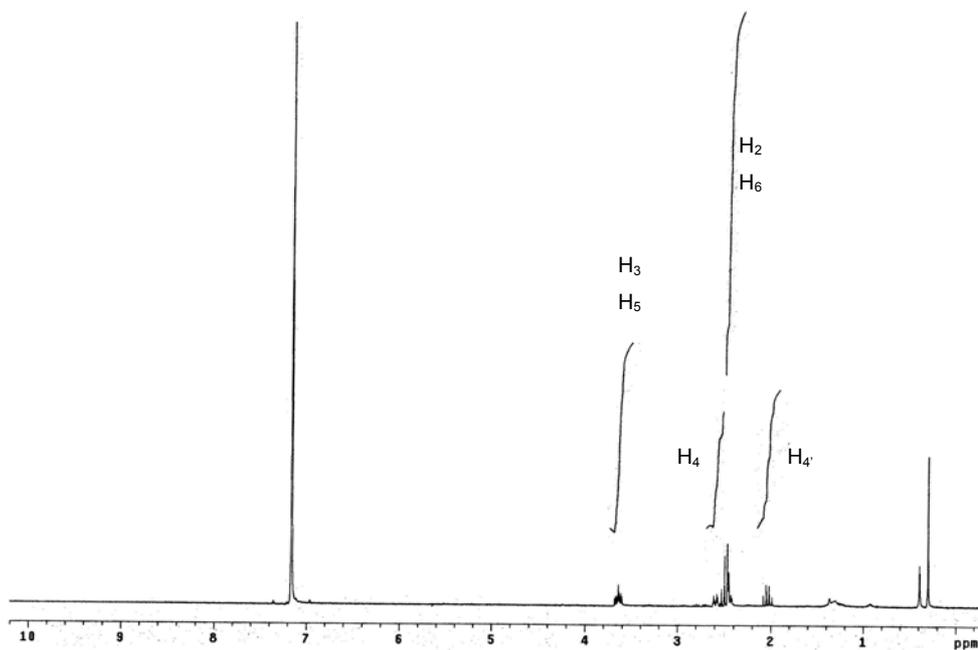
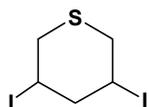
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (R)-1-S-tioacetil-4-penten-2-ol (109).



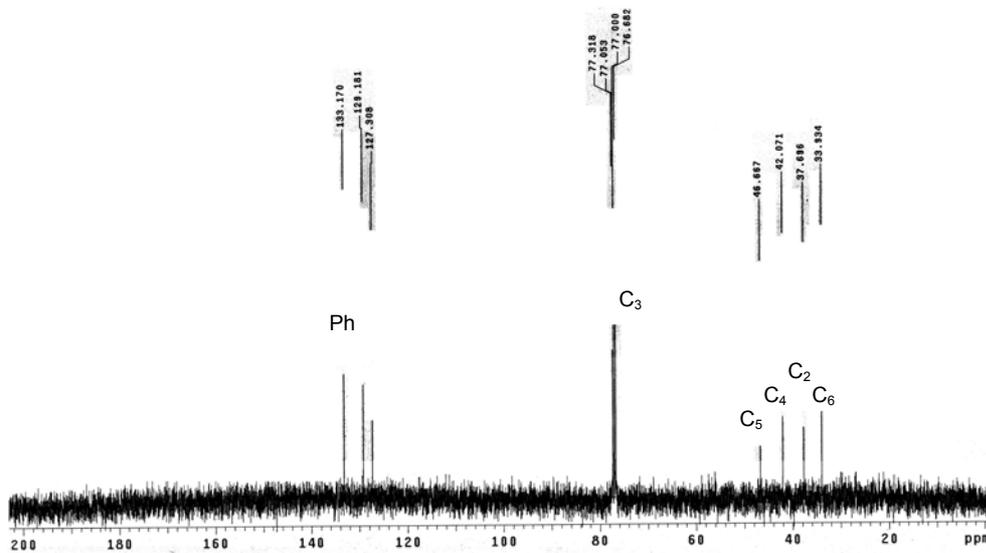
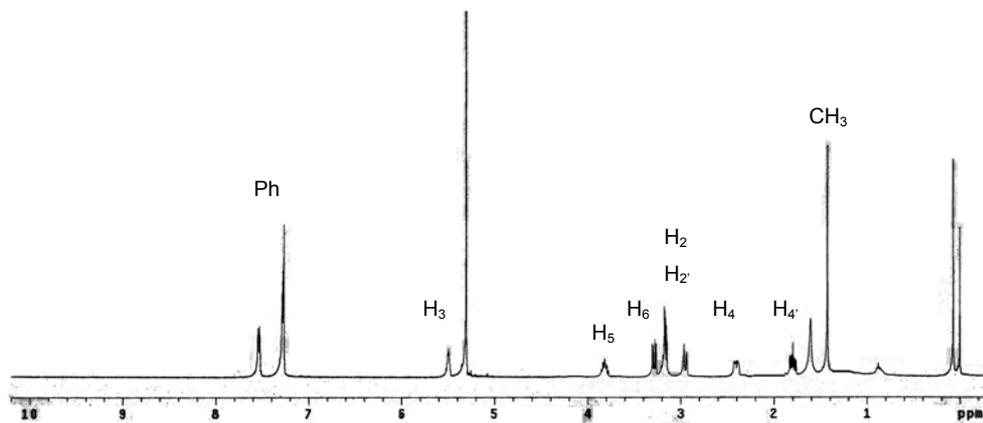
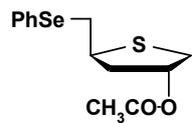
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de 2H-3-*O-terc*-butildifenilsilil-3,4-dihidrotiopiran-1,1-dióxido (111)



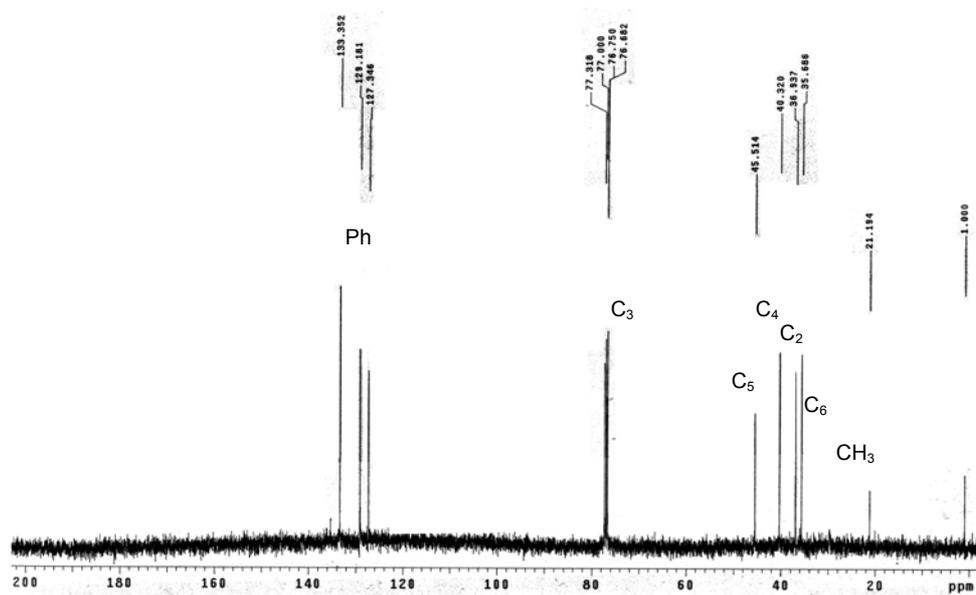
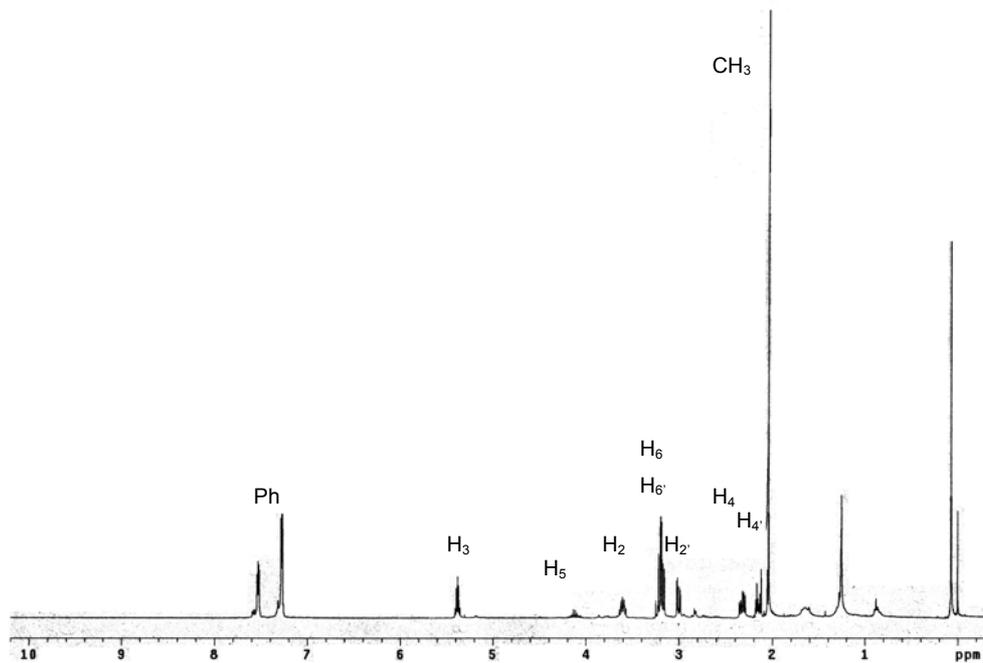
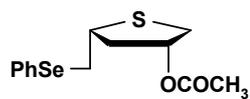
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de 3,5-diyodo-tetrahidrotiopirano (112)



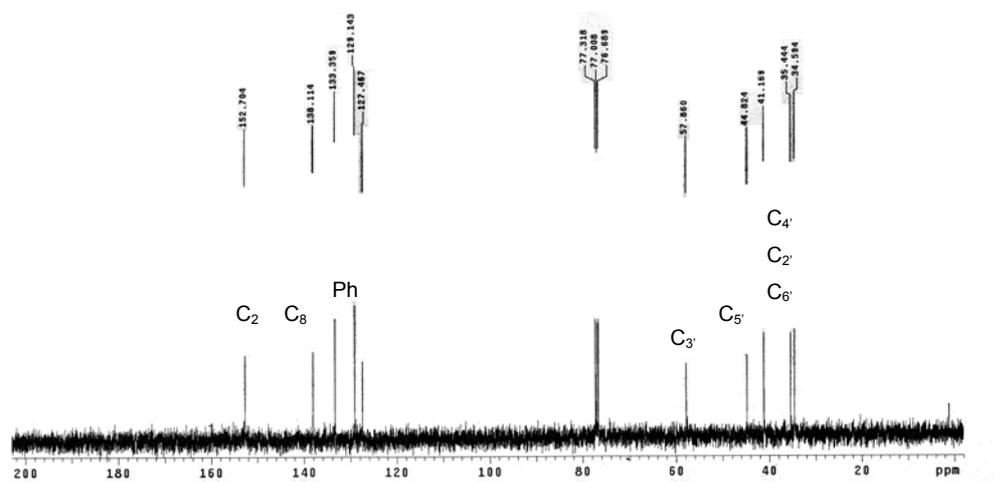
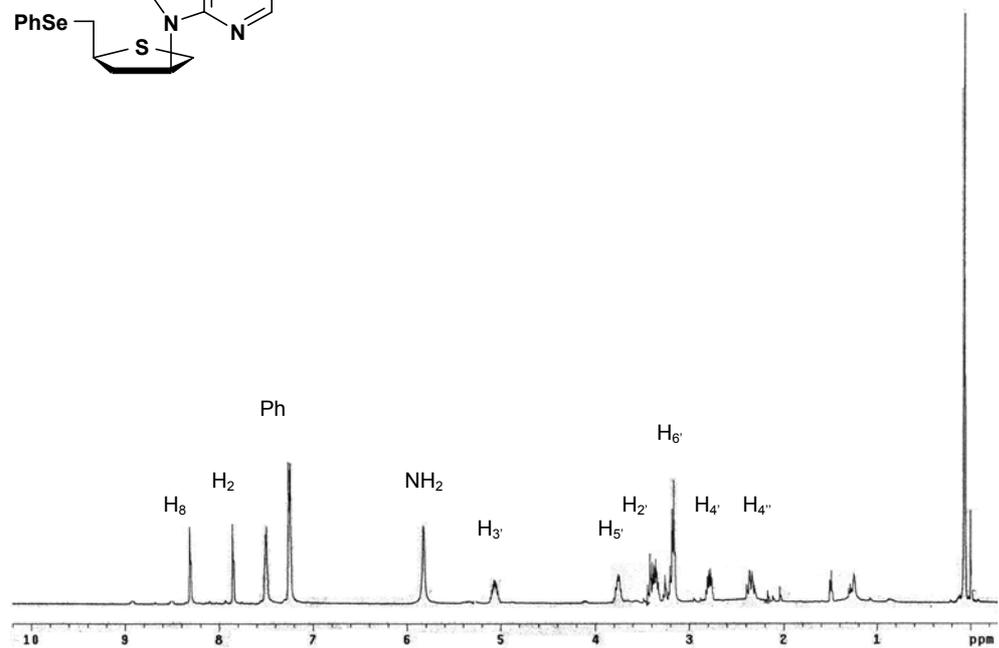
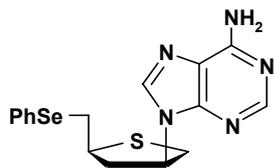
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de (3*S*,5*S*)-5-fenilselenenilmetil-tetrahidrotiofen-3-*O*-acetil (114).



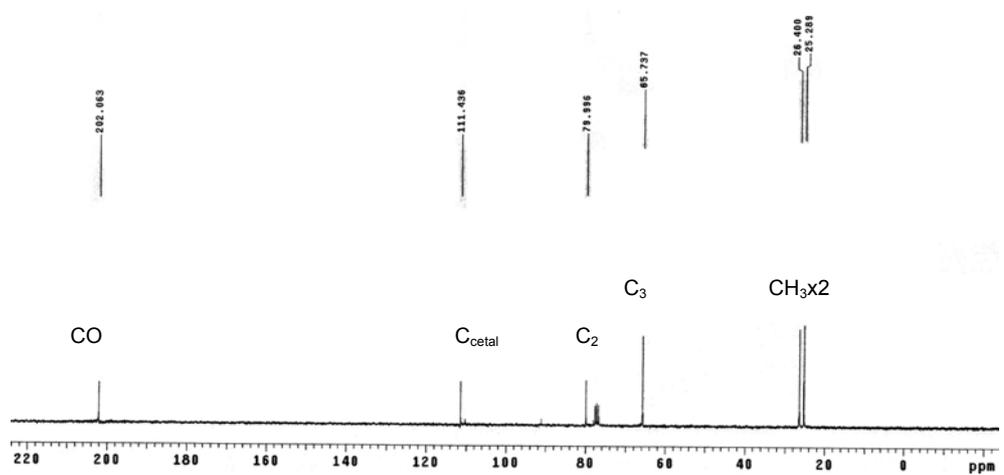
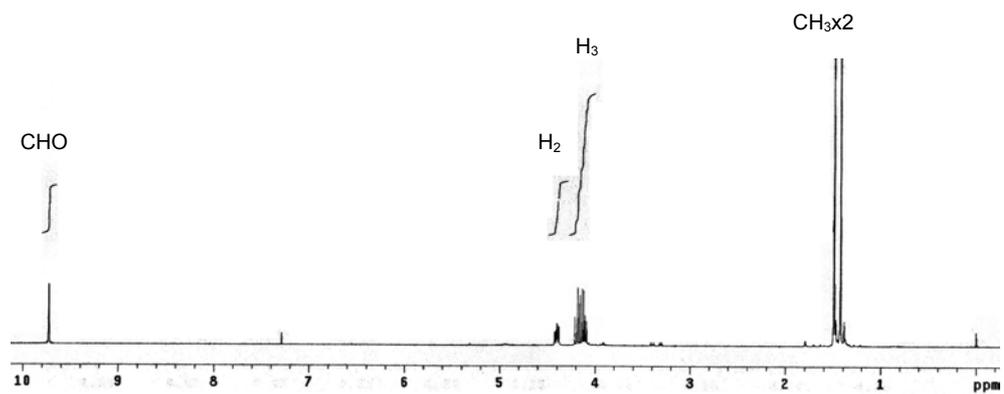
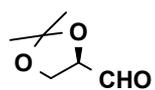
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del (3*S*,5*R*)-5-fenilselenenilmetil-tetrahidrotiofen-3-*O*-acetil (115).



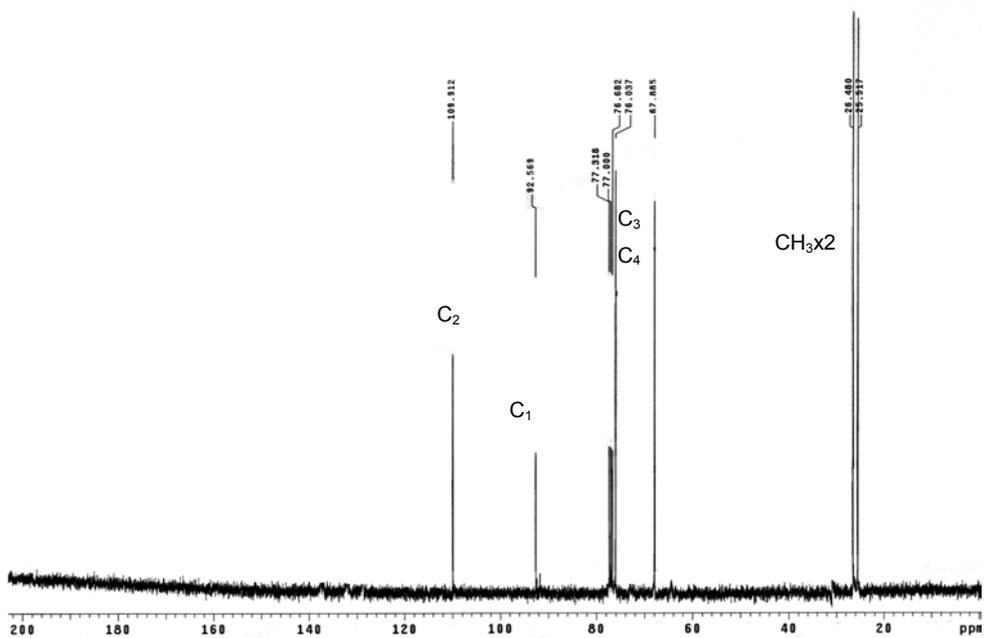
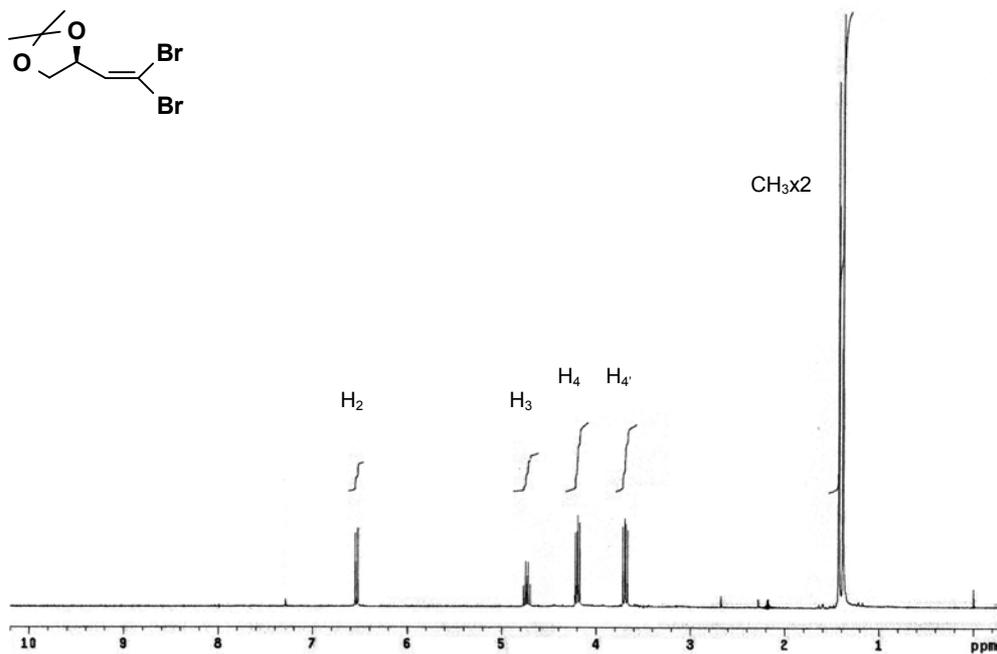
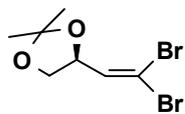
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 9-[(3*S*, 5*S*)-5-fenilselenenilmetil-tetrahidrotiofen-3'-il] adenina(118).



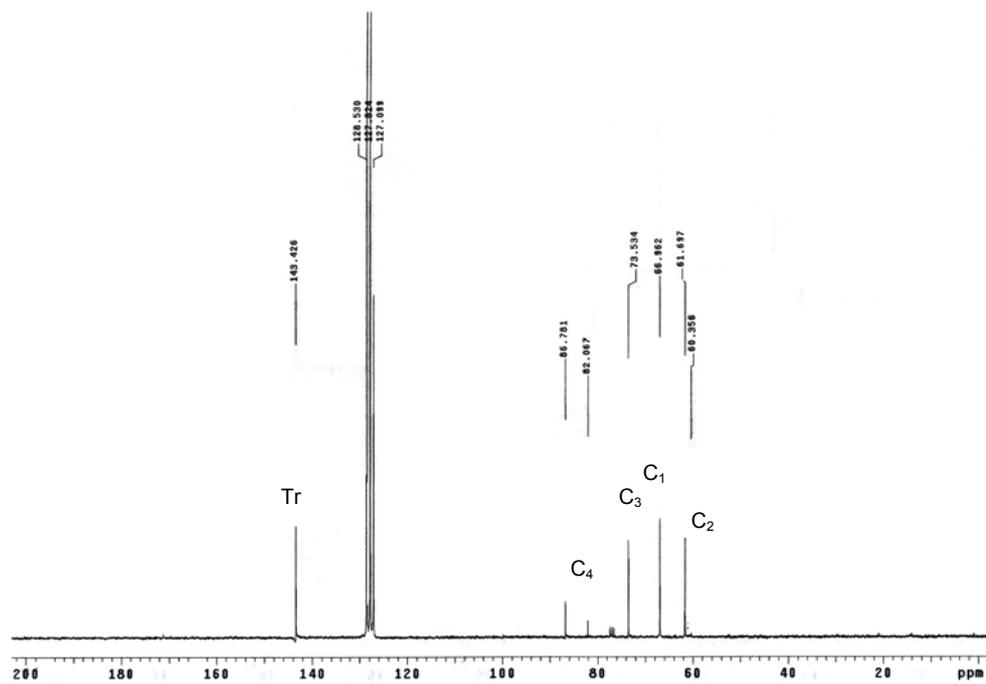
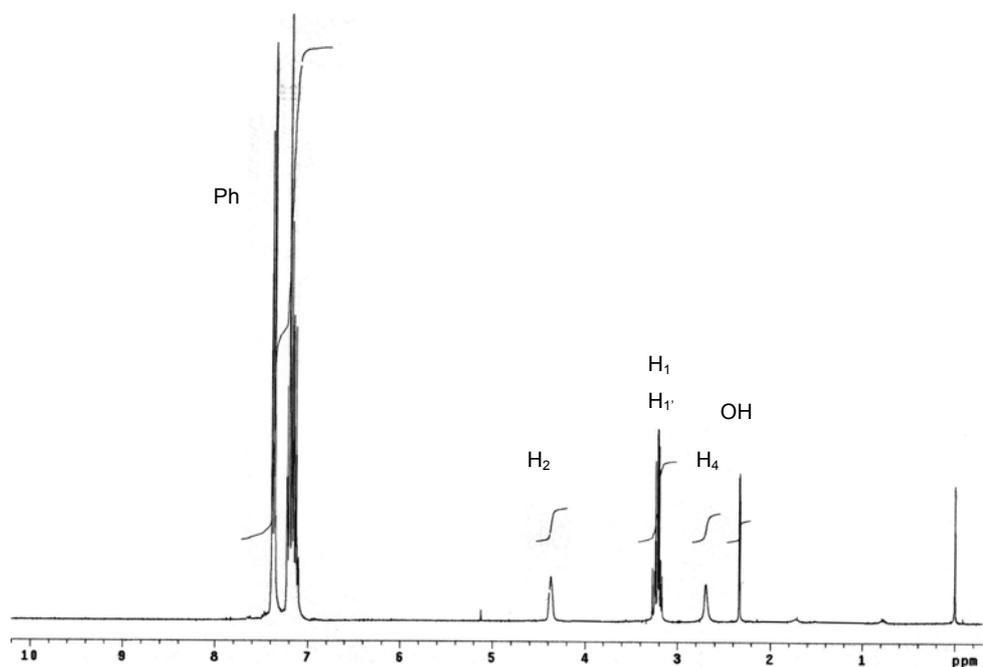
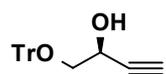
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del 2,3-*O*-isopropilidén-*D*-gliceraldehído (121).



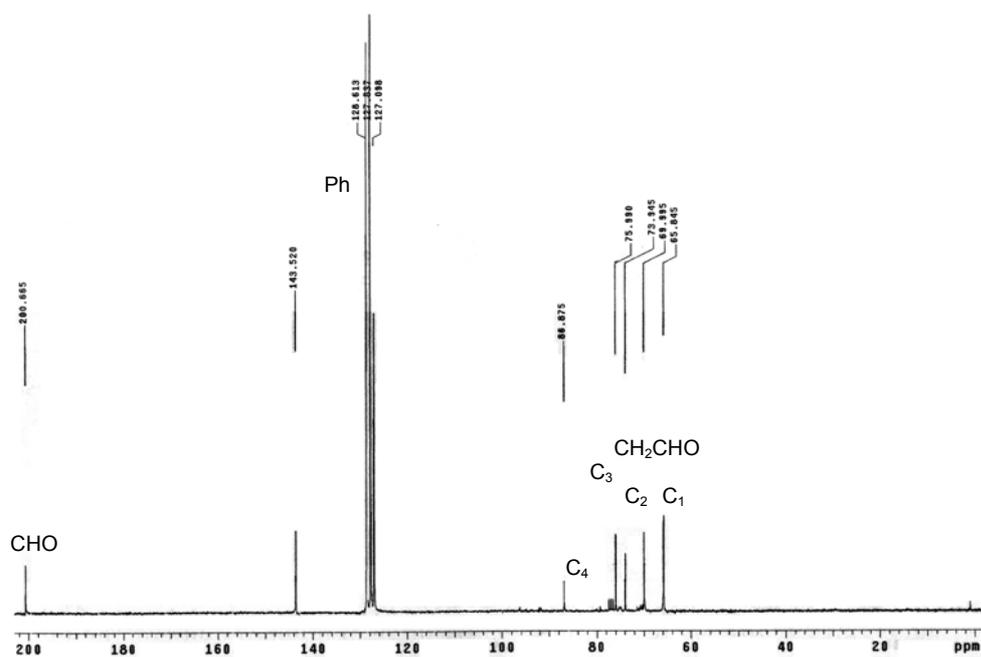
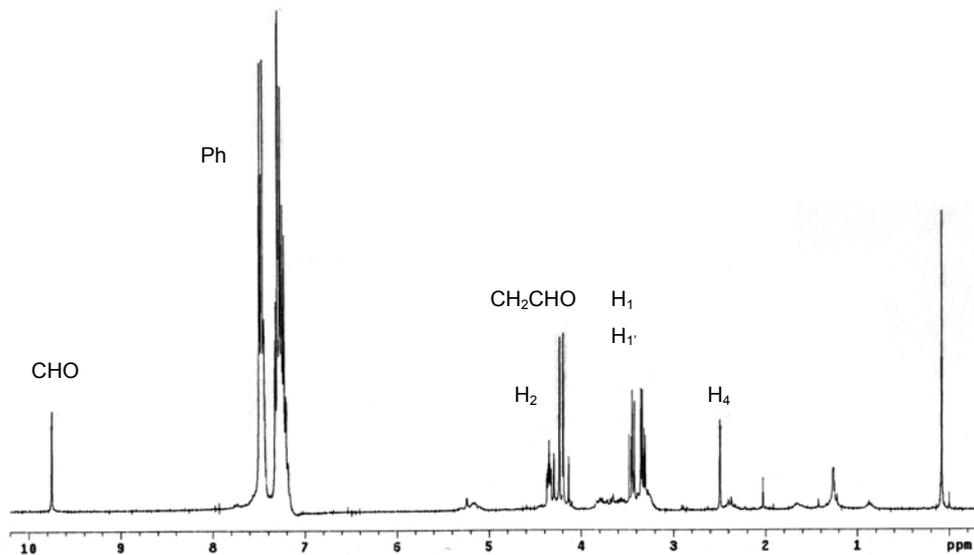
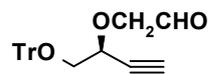
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del (S)-1,1-dibromo-3,4-O-isopropiliden-but-1-eno (122).



Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del (S)-1-O-tritil-3-butin-1,2-diol (130).



Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del (S)-1-O-trítol-2-O-(2-oxoetil)-3-butin-1,2-diol (132).



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2',3'-didesoxinucleósidos.....	3
Nucleósidos acíclicos.....	8
Isonucleósidos.....	10
Tionucleósidos.....	11
2. OBJETIVOS	15
3. SÍNTESIS DE 2'-DESOXINUCLEÓSIDOS	19
Generalidades y antecedentes.....	21
Discusión de resultados.....	28
Síntesis de 1-tio y 1-seleno- <i>ribo</i> -glicósidos.....	30
Síntesis de 1-tio y 1-seleno- <i>arabino</i> -glicósidos.....	36
Ensayos de glicosilación (Reacción de Mitsunobu).....	39
<i>Mecanismo de la reacción de Mitsunobu</i>	39
<i>Glicosilación de bases púricas y pirimidínicas con 1-tio y 1-seleno-β-D-ribo-</i> <i>furanósidos en condiciones de Mitsunobu</i>	43
<i>Glicosilación de bases púricas y pirimidínicas con 1-tio y 1-seleno-α-D arabino-</i> <i>furanósidos en condiciones de Mitsunobu</i>	48
<i>Elucidación estructural</i>	53
Cálculos teóricos.....	56
<i>Detalles Computacionales</i>	60
<i>Resultados y Discusión</i>	61
4. SÍNTESIS DE ACICLONUCLEÓSIDOS RELACIONADOS CON EL d4T	81
Antecedentes.....	83
Actividad biológica de los derivados acíclicos del d4T.....	84
Síntesis descritas de los derivados acíclicos del d4T.....	87

Síntesis de acilonucleósidos insaturados de configuración Z.....	89
Determinación estructural.....	94
5. SÍNTESIS DE ISONUCLEÓSIDOS.....	97
Métodos generales de síntesis de isonucleósidos.....	99
Tio-isonucleósidos.....	104
Antecedentes. Métodos de síntesis de tio-isonucleósidos.....	104
<i>4'</i> -Tionucleósidos.....	104
<i>Oxotiolanil</i> y <i>ditiolanil nucleósidos</i>	106
Tio-isonucleósidos.....	107
Discusión de Resultados.....	108
<i>Síntesis de tetrahidrotiofenos por ciclación de 2-tio-4-pentenoles</i>	110
<i>Síntesis de tetrahidrotiofenos por ciclación de 1-tio-4-pentenoles</i>	115
<i>Síntesis de tio-isonucleósidos</i>	124
<i>Elucidación estructural</i>	124
3-metilén-isonucleósidos.....	127
Antecedentes. Métodos de síntesis de 3-metilén-isonucleósidos.....	127
Discusión de Resultados.....	129
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	137
Técnicas experimentales.....	139
Síntesis de 1-tio y 1-seleno <i>ribo</i> -furanósidos.....	141
Síntesis de 1-tio y 1-seleno <i>arabino</i> -furanósidos.....	157
Glicosilación 1-tio y 1-seleno furanósidos en condiciones de Mitsunobu..	166
Síntesis de acilonucleósidos relacionados con el d4T.....	180
Síntesis de tio-isonucleósidos.....	191
Síntesis de 3-metilén-isodidesoxinucleósidos.....	215
7. CONCLUSIONES.....	227
8. ANEXO I. TABLAS.....	231
9. ANEXO II. ESPECTROS SELECCIONADOS.....	239

Agradecimientos

Éste es el punto donde tradicionalmente va la sección de agradecimientos, pero es tanto lo que debo, y a tantas personas, que es realmente difícil expresarlo en unas pocas líneas.

Primero y en muy destacado lugar, quiero agradecer al Dr. Sergio Castellón la confianza que me ha dado durante estos años, tanto dentro como fuera de los laboratorios de síntesis. Al igual que su apoyo en los momentos difíciles y sus consejos sobre la química y la vida.

De igual manera, quiero agradecer a la Dra. Yolanda Díaz su amistad, y su forma de hacerme replantearme una y otra vez los no pocos atascos sintéticos del día a día. A la Dra. Maribel Matheu sus consejos y amistad, y por haber sido la persona que me inició el mundo de la Química Orgánica.

Al Dr. Nicolai Poopeiko, que a pesar que no fue mucho el tiempo que estuvo con nosotros, dejó una profunda huella en los que entonces nos estrenábamos en los laboratorios de síntesis. Quiero agradecerle que compartiera con nosotros su experiencia.

Al Dr. Carles Bo por la colaboración prestada en este trabajo, sin él no hubieran sido posibles los cálculos de modelización molecular. Gracias a él ahora podemos abordar algunos problemas de síntesis desde un punto de vista teórico. Los cálculos son el fruto del trabajo con mis compañeros y amigos: Fernando, Eva y Pineda a los que no tengo palabras para agradecerles todo lo que me han ayudado, por su amistad y por compartir todos esos momentos en el labo.

Por supuesto, a mis compañeros de nuestro grupo de investigación: Ester, Carol, Silvia, Xavi, Mohamed, Marga y Nuria. A nuestros post-doc Dr. Gour Hari Jana y Alain. Y a los compañeros y profesores poliméricos, en especial a Dr. Joan Carles Ronda, a la Lourdes y al David (espero que mantengamos el contacto, ni que sea para que os pase azucarillos), Josep Maria, Paca y Robert, por acompañarme en el trabajo del “turno de noche” del laboratorio, a la Gemma, Cristina y Juanjo, y por último al Alex, Jordi y Pere por ayudarme con los constantes problemas informáticos.

En resumen, a todos los integrantes del área de Química Orgánica por haber aportado cada uno su granito de arena y hacer que me sintiera como en casa.

Al personal del SRC, en especial a Ramón, por su gran ayuda con el equipo de resonancia.

A Tere, y Guadalupe por aguantarnos cada día.

A mis compañeros de carrera y de doctorado: Javi, Sergio, Joan, Alicia, Rosana y Margarita (ánimo, que ya os queda poco).

A mis amigos, especialmente a los del C.V. Tarragona, que entre lesiones y escritura de esta memoria hace tiempo que no me ven el pelo.

A mi familia, por haberme dado la educación y los estudios necesarios para estar hoy escribiendo esta memoria.

Por último, a la persona que ha estado a mi lado todo este tiempo, sufriendo estoicamente mis horarios. Gracias Pili, por estar siempre a mi lado, especialmente en los momentos difíciles. TQMPAM.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2',3'-didesoxinucleósidos.....	3
Nucleósidos acíclicos.....	8
Isonucleósidos.....	10
Tionucleósidos.....	11
2. OBJETIVOS	15
3. SÍNTESIS DE 2'-DESOXINUCLEÓSIDOS	19
Generalidades y antecedentes.....	21
Discusión de resultados.....	28
Síntesis de 1-tio y 1-seleno- <i>ribo</i> -glicósidos.....	30
Síntesis de 1-tio y 1-seleno- <i>arabino</i> -glicósidos.....	36
Ensayos de glicosilación (Reacción de Mitsunobu).....	39
<i>Mecanismo de la reacción de Mitsunobu</i>	39
<i>Glicosilación de bases púricas y pirimidínicas con 1-tio y 1-seleno-β-D-ribo- furanósidos en condiciones de Mitsunobu</i>	43
<i>Glicosilación de bases púricas y pirimidínicas con 1-tio y 1-seleno-α-D arabino- furanósidos en condiciones de Mitsunobu</i>	48
<i>Elucidación estructural</i>	53
Cálculos teóricos.....	56
<i>Detalles Computacionales</i>	60
<i>Resultados y Discusión</i>	61
4. SÍNTESIS DE ACICLONUCLEÓSIDOS RELACIONADOS CON EL d4T	81
Antecedentes.....	83
Actividad biológica de los derivados acíclicos del d4T.....	84
Síntesis descritas de los derivados acíclicos del d4T.....	87

Síntesis de aciclonucleósidos insaturados de configuración Z.....	89
Determinación estructural.....	94
5. SÍNTESIS DE ISONUCLEÓSIDOS.....	97
Métodos generales de síntesis de isonucleósidos.....	99
Tio-isonucleósidos.....	104
Antecedentes. Métodos de síntesis de tio-isonucleósidos.....	104
<i>4'-Tionucleósidos</i>	104
<i>Oxotiolanil y ditiolanil nucleósidos</i>	106
<i>Tio-isonucleósidos</i>	107
Discusión de Resultados.....	108
<i>Síntesis de tetrahidrotiofenos por ciclación de 2-tio-4-pentenoles</i>	110
<i>Síntesis de tetrahidrotiofenos por ciclación de 1-tio-4-pentenoles</i>	115
<i>Síntesis de tio-isonucleósidos</i>	124
<i>Elucidación estructural</i>	124
3-metilén-isonucleósidos.....	127
Antecedentes. Métodos de síntesis de 3-metilén-isonucleósidos.....	127
Discusión de Resultados.....	129
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	137
Técnicas experimentales.....	139
Síntesis de 1-tio y 1-seleno <i>ribo</i> -furanósidos.....	141
Síntesis de 1-tio y 1-seleno <i>arabino</i> -furanósidos.....	157
Glicosilación 1-tio y 1-seleno furanósidos en condiciones de Mitsunobu..	166
Síntesis de aciclonucleósidos relacionados con el d4T.....	180
Síntesis de tio-isonucleósidos.....	191
Síntesis de 3-metilén-isodidesoxinucleósidos.....	215
7. CONCLUSIONES.....	227
8. ANEXO I. TABLAS.....	231
9. ANEXO II. ESPECTROS SELECCIONADOS.....	239

Abreviaturas y acrónimos

A	adenina
Å	Ångstrom
Ac	acetilo
ax	axial
Bn	bencilo
Bz	benzoílo
CCF	cromatografía de capa fina
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CD ₃ OD	metanol deuterado
6-Cl-purina	6-cloropurina
Comp.	compuesto
CSA	ácido alcánforsulfónico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano
DEAD	dietilazodicarboxilato
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
Disolv.	disolvente
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ec.	ecuatorial
eq.	equivalente
EtOH	etanol
HMDS	hexametildisilazano
Hz	herzios
IR	infrarrojo
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MPLC	cromatografía líquida de mediana presión
N ⁶ -dmam-A	N ⁶ -(dimetilamino)metilidenadenina

N ³ -Bz-T	N ³ -benzoíltimina
NIS	N-yodosuccinimida
N-PSP	N-fenilselenoftalimida
Nu	nucleófilo
PCC	clorocromato de piridinio
PDC	dicromato de piridinio
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
py	piridina
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto.	rendimiento
T	timina
T (°C)	temperatura (grados centígrados)
t (h)	tiempo de reacción (horas)
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
^t Bu	<i>terc</i> -butilo
TIPS	tetraisopropildisiloxano
TfO	triflato
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
Tr	tritulo
Ts	tosilo
UV	ultravioleta

La investigación en química de nucleósidos ha sido siempre objeto de gran atención, debido al relevante papel biológico que juegan estos compuestos. Entre estas funciones biológicas destacan la transmisión y expresión del código genético, el almacenamiento y liberación de energía (ATP) y su actuación como coenzima en las reacciones de óxido-reducción (NAD). Esta investigación, en una primera etapa, se centró en el estudio de la reactividad y el desarrollo de métodos generales de síntesis. Sin embargo, el descubrimiento de algunos análogos de nucleósidos, integrantes del ARN de microorganismos, con interesantes propiedades biológicas y las expectativas terapéuticas generadas en torno a los oligonucleótidos antisentido dirigió la investigación hacia la obtención de una gran variedad de análogos de nucleósidos.

2',3'-didesoxinucleósidos

Las infecciones de origen vírico constituyen una de las causas más importantes de mortalidad en todo el mundo. Desde finales del siglo XIX, la inmunoterapia representada por la vacunación, ha constituido la primera respuesta terapéutica eficaz contra la patogénesis viral. Sin embargo, la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), producido por el Virus de Inmunodeficiencia Humana¹ (VIH, un retrovirus humano del grupo de los lentivirus), orientó el tratamiento hacia otras formas terapéuticas, ya que la posibilidad de encontrar una vacuna eficaz en este caso se halla dificultada por la particular problemática que plantea el virus:

¹ a) F. Barré-Sinoussi, J.C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, T. Gruest, C. Dauguet, C. Alex-Blin, F. Bizinet-Brun, C. Rouxioux, W. Rozenbaum, L. Montaigner *Science* **1983**, 220, 868. b) R. C. Gallo, S. Z. Salahuddin, M. Popovic, G. M. Shearer, G. M. Kaplan, B. F. Haynes, T. J. Palker, R. Redfield, J. Oleska, B. Safai, G. White, P. Foster, P. D. Markhan *Science* **1984**, 224, 500. c) H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman, M. H. St. Clair, S. N. Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry, S. Broder *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **1985**, 82, 7092. d) P. A. Furman, J. A. Fyle, M. H. St. Clair, K. Wein, J. I. Rideout, G. A. Freeman, S. N. Lehrman, D. P. Bolognesi, S. Broder, H. Mitsuya, d. W. Barry *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 8333.

- Un número discreto de partículas víricas puede ser suficiente para establecer la infección.
- Las células T, que son las que intervienen principalmente en la protección contra un virus, son precisamente las células destruidas por el VIH.
- La heterogeneidad de la cubierta vírica le permite evadirse de los anticuerpos neutralizantes.

Por estas razones la terapia antivírica se basa en un conocimiento detallado del ciclo de replicación del virus y su interferencia. Por el momento, se han encontrado que los agentes antivíricos de mayor éxito actúan en la etapa de formación del provirus de ADN. Concretamente mediante la inhibición de la transcriptasa inversa, sintetizada por la célula huésped según las informaciones del ARN vírico, y que efectúa la transcripción inversa del ARN vírico en un ADN complementario, y mediante la inhibición de la proteasa.

Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa destacan los 2',3'-didesoxinucleósidos. Estos compuestos tras ser fosforilados por la acción de las quinasas celulares forman el derivado 5'-trifosfato y compiten con los 2'-desoxinucleótidos normales para enlazarse a la transcriptasa inversa o bien se incorporan a la cadena de ADN vírico en formación, finalizando así su crecimiento debido a la carencia de un grupo hidroxilo en C-3' que es el que permite la elongación de la cadena por la formación de un puente fosfato con un nuevo nucleótido. Actualmente, los inhibidores de la transcriptasa inversa 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina² (AZT), 2',3'-didesoxiinosina³ (ddI), 2',3'-didesoxicitidina⁴

² J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2076.

³ a) R. Yarchoan, H. Mitsuya, R. V. Thomas, J. M. Pluda, N. R. Hartman, C. F. Perno, K. S. Marczyk, J. P. Allain, D. G. Johns, S. Broder *Science* **1989**, 245, 412. b) A. C. Collier, S. Bozzette, R. V. Combs *N. Engl. J. Med.* **1990**, 323, 1015.

⁴ a) H. Mitsuya, S. Broder *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 1911. b) R. Yarchoan, R. V. Thomas, J. P. Allain, N. McAtree, R. Dublinsky, H. Mitsuya, T. J. Lawley, B. Safai, C. E. Meyer, C. F. Perno, R. W. Keecker, R. J. Willis, M. A. Fischl, M. C. MaNeely, J. M. Pluda, M. Leuther, J. M. Collins, S. Broder *Lancet* **1988**, 1, 76.

(ddC), 2',3'-dideshidrotimina⁵ (d4T) y 2'-desoxi-3'-tiacitidina⁶ (3TC), junto con la reciente incorporación del Abacavir⁷ (ABC) son los productos aprobados por la FDA americana en el tratamiento clínico del SIDA en combinación con otros productos (Figura 1.1).

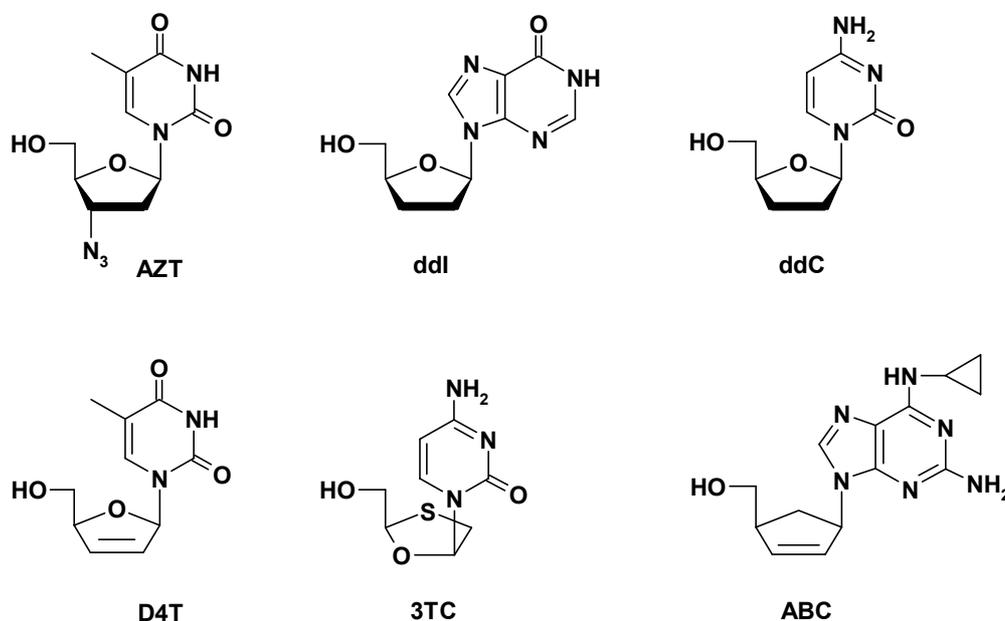


Figura 1.1

- ⁵ a) J. Balzarini, R. Pauwels, P. Herdewijn, E. De Clercq, D. A. Cooney, G. J. Kang, M. Dalal, D. G. Johns, S. Broeder *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, 140, 735. b) T. S. Lin, R. F. Schinazi, W. H. Prusoff *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 2713. c) Y. Hammamoto, H. Nakashima, T. Matsui, A. Matsuda, T. Ueda, N. Yamamoto *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, 31, 907. d) M. M. Mansuri, J. E. Starret Jr., I. Ghazzouli, M. J. M. Hitchcock, R. Z. Sterzycki, V. Brankovan, T. S. Lin, E. M. August, W. H. Prusoff, J. P. Sommadossi, J. C. Martin *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 461.
- ⁶ a) S.-L. Poong, C.-H. Tsai, R. F. Schinazi, D. C. Liotta, Y.-C. Chen *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 8495. b) B. A. V. Coates, N. Cammack, H. J. Jenkinson, I. M. Mutton, B. A. Pearson, R. Storer, J. M. Cameron, C. R. Penn *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 202. c) R. F. Schinazi, C. K. Chu, A. Peck, A. McMillan, R. Mathis, D. Cannon, L. S. Leong, J. W. Beach, W. B. Choi, S. Yeola *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 672.
- ⁷ a) S. M Daluge "Therapeutic Nucleosides" U.S. Patent 5.034.394, **1991**. b) S. M. Daluge, S. S. Good, M. B. Faletto, W. H. Miller, M. H. St. Clair, L. R. Boone, M. Tisdale, N. Parry, J. Reardon, R. E. Dornsife, D. R. Averett, T. A. Krenitsky *Antimicrob. Agents Chem.* **1997**, 41, 1082. c) S. M. Daluge, M. T. Martin, B. R. Sickles, D. A. Livingston *Nucleosides & Nucleotides* **2000**, 19, 297.

Aunque los 2',3'-*didesoxinucleósidos* han mostrado ser los agentes antivirales más potentes, su utilidad terapéutica se ve limitada por la labilidad del enlace glicosídico en medio ácido. Esta labilidad se explica por la ausencia del efecto inductivo electroattractor de los grupos 2' y 3'-hidroxílicos y por la implicación del átomo de oxígeno endocíclico en la hidrólisis. Esta degradación es todavía mayor en el caso de los 2',3'-*didesoxinucleósidos púricos*, de forma que se restringe por completo su administración oral debido a las condiciones ácidas del entorno gástrico. Otro factor determinante es el relacionado con los procesos de desaminación enzimática. En el caso del ddA, esta desaminación conduce a su metabolito ddI, el cual es fortuitamente activo contra el VIH. Sin embargo, esta inestabilidad no siempre resulta deseable, y en los casos de uso prolongado de estos compuestos es la responsable de los efectos tóxicos asociados, como toxicidad de la médula ósea, neuropatía periférica, pancreatitis y hepatotoxicidad, así como del desarrollo de cepas resistentes y de la resistencia cruzada a nucleósidos relacionados^{1c,3a,4a,6b,8}.

Todo esto, ha hecho necesario el desarrollo de nuevos análogos de nucleósidos modificados que sean estables tanto a los medios ácidos como a la acción de las desaminasas, de manera que sin dejar de ser reconocidos por las quinasas celulares, y tras ser fosforilados, se enlacen a la transcriptasa inversa. Entre las modificaciones llevadas a cabo se incluyen los C-nucleósidos y análogos

⁸ a) Mitsuya, R. F. Jarret, M. Matsukura, F. D. M. Veronese, A. L. DeVico, M. G. Sarngafharan, D. G. Johns, M. S. Reitz, S. Broder *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 2033. b) J. P. Sommadossi, R. Carlisle *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 452. c) M. C. Starnes, Y. C. Cheng *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 988. d) C. K. Chu, R. F. Schinazi, B. H. Arnold, D. L. Cannon, B. Doboszewski, V. B. Bhadti, Z. Gu, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 3543. e) E. De Clercq, A. Van Aershot, P. Herdewijn, M. Baba, R. Pauwels, J. Balzarini *Nucleosides & Nucleotides* **1989**, *8*, 659. f) H. T. Ho, M. J. M. Hitchcock *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 844. g) B. A. Larder, G. Darby, D. D. Richman *Science* **1989**, *243*, 1731. h) M. H. St. Clair, J. L. Martín, G. Tudor-Williams, M. C. Bach, C. L. Vavro, D. M. King, P. Kellam, S. D. Kemp, B. A. Larder *Science* **1991**, *253*, 1557. i) E. De Clercq *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *47*, 155. j) E. De Clercq *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, *13*, 1271.

carbocíclicos, destacando el Carbovir⁹ y el Abacavir⁷, unos potentes y selectivos agentes anti-VIH. Desgraciadamente, estos compuestos son una excepción, ya que los derivados carbocíclicos han resultado ser en general decepcionantes agentes anti-VIH¹⁰. También ha sido ampliamente estudiada la sustitución de un grupo CH₂ por un átomo de oxígeno como el dioxolano-T¹¹ y el *L*-1,3-dioxolanil uracilo (efectivo contra el virus de Epstein Barr)¹², los *L*-nucleósidos como el 3TC, el FTC¹³ y el *L*-FMAU¹⁴ activos frente al virus de la hepatitis B (VHB) y que parecen

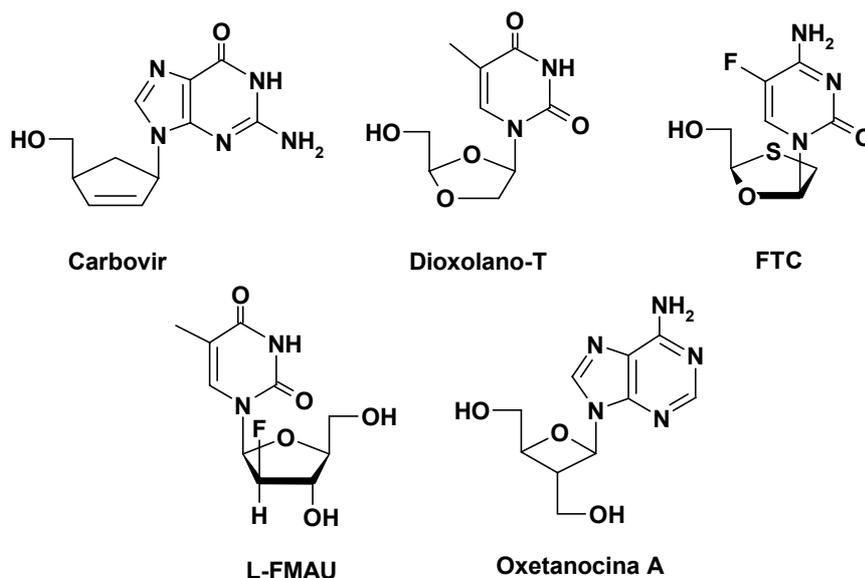


Figura 1.2

- ⁹ a) C. Williamson, M. F. Jones, C. L. Mo, P. L. Myers, I. L. Paternoster, R. Storer Presentación en el "Internacional Symposium on Chemotherapy", Porto Cervo, Cerdeña, Italia, Octubre 1-15, **1989**. b) R. Vince, H. Hua *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17.
- ¹⁰ D. M. Coe, P. L. Myers, D. M. Parry, S. M. Roberts, R. Storer *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 151.
- ¹¹ D. W. Norbeck, S. Spanton, S. Broder, H. Mitsuya *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6263.
- ¹² J. S. Lin, T. Kira, E. Gullen, Y. Choi, F. C. Qu, C. K. Chu, Y. C. Cheng *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2212.
- ¹³ R. F. Shihazi, A. McMillan, D. Cannon, R. Mathis, R. Loyd, A. Peck, J. P. Sommadossi, M. St. Clair, J. Wilson, P. A. Furman, G. Painter, W. B. Choi, D. C. Liotta *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 2423.
- ¹⁴ C. K. Chu, T. W. Ma, K. Shanmuganathan, C. G. Wang, Y. J. Xiang, S. B. Pai, G. Q. Yao, J. P. Sommadossi, Y. C. Cheng *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 979.

no ser reconocidos por las desaminasas pero sí por las enzimas víricas, la variación en el tamaño del anillo de carbohidrato como la oxetanocina-A¹⁵ y la modificación en la base heterocíclica¹⁶ (ver Figura 1.2).

Nucleósidos acíclicos

Fue a raíz del descubrimiento del potente agente antiherpes aciclovir¹⁷ en 1977, cuando se despertó el interés de los químicos y especialistas en virología hacia el estudio de los *aciclonucleósidos*. Como consecuencia de este estudio se

¹⁵ a) N. Shimada, S. Hasegawa, T. Harada, T. Tomisawa, A. Fujii, T. Takita *J. Antibiotics* **1986**, 39, 1623. b) H. Hochino, N. Shimada, N. Shimada, T. Takita, T. Takinchi *J. Antibiotics* **1987**, 40, 1077. c) N. Shimada, S. Hasegawa, S. Saito, T. Nishikiori, A. Fujii, T. Takita *J. Antibiotics* **1987**, 40, 1788. d) Y. Wang, G. W. J. Fleet, R. Storer, P. L. Myers, C. J. Wallis, O. Doherty, D. J. Watkin, K. Vogt, D. Witty, F. X. Wilson, J. M. Peach *Tetrahedron:Asymmetry* **1990**, 1, 527. e) G. S. Bisacchi, A. Braitman, C. W. Cianci, J. M. Clark, A. K. Field, M. E. Hagan, D. R. Hockstein, M. F. Malley, T. Mitt, W. A. Slusarchyk, J. E. Sundeen, B. J. Terry, A. V. Tuomari, E. R. Weaver, M. G. Young, R. Zahler *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1415. f) A. Matsuda, M. Kitagawa, A. Tanaka, S. Saito, N. Shimada, R. Ikeda, H. Hoshino, T. Daikoku, Y. Nishiyama *J. Antibiotics*. **1993**, 46, 1034.

¹⁶ V. Nair en *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Ed. C. K. Chu y D. C. Baker, Plenum Press, New York, **1993**, 127-140.

¹⁷ a) G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. de Miranda, L. Beauchamp, H. J. Schaeffer *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1977**, 74, 5716. b) H. J. Schaeffer, L. Beauchamp, P. De Miranda, G. B. Elion, D. J. Bauer, P. Collins *Nature (London)* **1978**, 272, 583. c) The Proceeding of a Symposium on Aciclovir, *J.Am. Med.* **1982**, 73 (1H). d) H. Gao, A. K. Mitra *Synthesis* **2000**, 329.

descubrieron nuevos *aciclonucleósidos* como el ganciclovir¹⁸, famciclovir¹⁹ y el penciclovir²⁰ (Figura 1.3), los cuales presentan un amplio espectro de actividad

¹⁸ a) E. K. Field, M. E. Davies, C. DeWitt, H. C. Perry, R. Liou, J. Germershausen, J. D. Karkas, W. T. Ashton, D. B. R. Johnston, R. L. Tolma *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1983**, *80*, 4139. b) J. C. Martin, C. A. Dvorak, D. F. Smee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 759. c) D. F. Smee, J. C. Martin, J. P. H. Verheyden, T. R. Matthews *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *23*, 676. d) K. K. Biron, P. J. Stenbuck, J. B. Sorrell *Herpesvirus*; Ed. F. Rapp, New York, **1984**, 677. e) A. T. Cohen, J. G. O'Grady, S. Sutherland, R. Sallie, K. C. Tam, R. Williams *J. Med. Virol.* **1993**, *40*, 5. f) H. Gao, A. K. Mitra *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1131.

¹⁹ R. A. Vere Hodge, D. Sutton, M. R. Boyd, M. R. Harnden, R. L. Harvest *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1765.

²⁰ a) M. R. Harnden, R. L. Javest, T. H. Bacon, M. R. Boyd *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1636. b) R. A. V. Hodge, R. M. Perkins *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 223.

antiviral. Estos estudios asimismo mostraron que una posible diana en el diseño de compuestos con actividad antiviral sería mimetizando los grupos 3'-OH y 5'-OH de los 2'-desoxinucleósidos, aunque en este caso sin la rigidez que da el anillo de furanosa. En este sentido, el aciclo derivado del 5-fluorouracilo **A** incrementó en un 75% la supervivencia de ratones frente la leucemia P388²¹, y el derivado del 5-etil-6-tiofeniluracilo **B** mostró ser un potente inhibidor del VHS-1²². Sin embargo, los aciclo derivados **C** sustituidos en 5 mostraron una pequeña o nula actividad frente al virus herpes simple (VHS-1) y otros virus, presuntamente debido a que no son fosforilados por parte de la timidina kinasa²³. El cidofovir, en cambio, al no requerir activación por parte de la quinasa, es particularmente efectivo contra las infecciones de los citomegalovirus (Figura 1.3)²⁴.

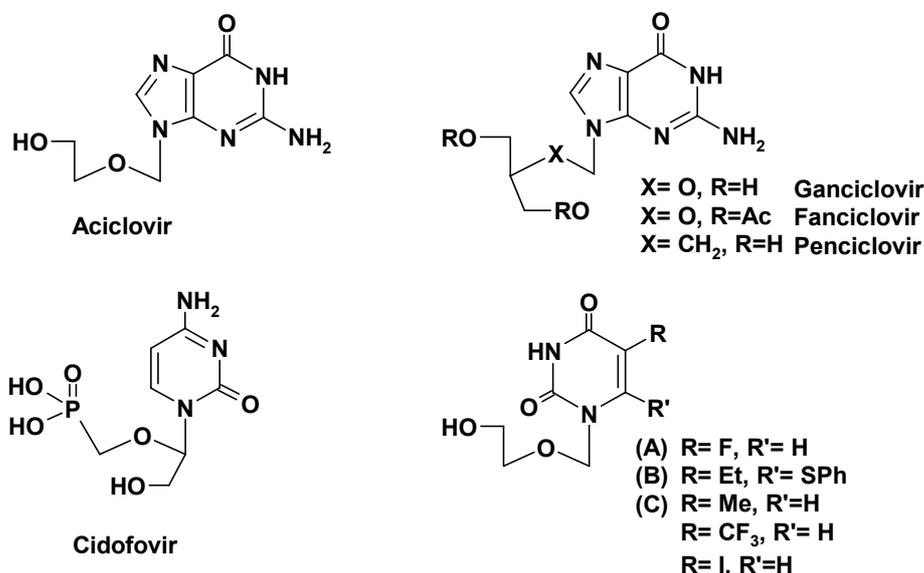


Figura 1.3

²¹ A. Rosowsky, S.-H. Kim, M. Wick *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1177.

²² M. Baba, E. De Clercq, H. Tanaka, M. Ubasawa, H. Takashima, K. Sekiya, I. Nitta, K. Umezū, H. Nakashima, S. Mori, S. Shigeta, R. Walker, T. Miyasaka *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **1991**, *88*, 2356.

²³ J. L. Kelly, J. E. Kelsey, W. R. Hall, M. P. Krochmal, H. J. Schaeffer *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 756.

²⁴ a) E. De Clercq, T. Sakuma, M. Baba, R. Pauwels, J. Balzarini, I. Rosenberg, A. Holy *Antiviral Res.* **1987**, *8*, 261. b) D. B. Mendel, T. Cihlar, K. Moon, M. S. Chen *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 641.

Isonucleósidos

Otra posible modificación de los nucleósidos especialmente interesante es la de los *isonucleósidos*²⁵, en la que la base no está unida a la posición 1 del anillo de carbohidrato pero mantiene al mismo tiempo una relación *cis* con el grupo hidroximetilo 5'. En este grupo destacan el (*R,R*)-iso-ddA y el (*S,S*)-iso-ddA (Figura 1.4), activos frente al VIH-1, presentando este último también actividad anti-VIH-2. Ambos compuestos son estables frente a la hidrólisis y a la acción de las desaminasas. Por otra parte, se ha descrito la síntesis de isopiranosil nucleósidos con una potente actividad antivírica. En particular, los 5-yodo y 5-etiluracil derivados mostraron una actividad comparable a la del aciclovir contra el virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2)²⁶. Además, algunos estudios muestran que

-
- ²⁵ a) D. M. Huryn, B. C. Sluboski, S. Y. Tam, L. J. Todaro, M. Weigele *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6259. b) M. F. Jones, S. A. Noble, C. A. Robertson, R. Storer, R. M. Highcock, R. B. Lamont *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1427. c) V. Nair, Z. M. Nuesca *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7951. d) T. V. Sells, V. Nair *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7639. e) D. M. Huryn, B. C. Sluboski, S. T. Tam, M. Weigele, I. Sim, B. C. Anderson, H. Mitsuya, S. Broder *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2347. f) J. A. Tino, J. M. Clark, A. K. Field, G. A. Jacobs, K. A. Lis, T. L. Michalik, B. MacGeever-Rubin, W. A. Slusarchyk, S. H. Spergel, J. E. Sundeen, A. V. Tuomari, E. R. Weaver, M. B. Young, R. Zahler *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1221. g) T. V. Sells, V. Nair *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3527. h) V. Nair, C. K. Chu, D. C. Baker "Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral agents" Ed. Plenum Press: New York, 127, **1993**. i) K. Sujino, H. Sugimura *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2541. j) T. B. Sells, V. Nair *Tetrahedron* **1994**, *50*, 117. k) P. J. Bolon, T. B. Sells, Z. M. Nuesca, D. F. Purdy, V. Nair *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7747. l) A. Kakefuda, S. Shuto, T. Nagahata, J. Seki, T. Sasaki, A. Matsuda *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10167. m) Z. M. Nuesca, V. Nair *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2485. n) D. F. Purdy, L. B. Zintek, V. Nair *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, *13*, 109. ñ) C. Scheuer-Larsen, H. M. Pfundheller, J. Wengel *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7298. o) V. Nair, T. S. Jahnke *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 1017. p) N. Navarre, P. N. Preston, A. V. Tsytoich, R. H. Wightman *J. Chem. Res.* **1996**, 444. q) G. S. Jeon, V. Nair *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12643. r) L. B. Zintek, T. S. Jahnke, V. Nair *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, *15*, 69. s) L. Pickering, V. Nair *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, *15*, 1751. t) M. W. Andersen, S. M. Daluge, L. Kerremans, P. Herdewijn *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8147.
- ²⁶ a) I. Verheggen, A. Van Aerschot, S. Toppet, R. Snoeck, G. Janssen, J. Balzarini, E. De Clercq, P. Herdewijn *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2033. b) I. Verheggen, A. Van Aerschot, Van Meervelt, J. Rozenski, L. Wiebe, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, P. Claes, E. De Clercq, P. Herdewijn *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 826.

oligonucleótidos con isonucleósidos en su cadena son estables frente a la digestión de las nucleasas, lo que permitiría ampliar el espectro de actividad biológica de los oligonucleótidos. Todas estas propiedades sugieren que los isonucleósidos se encuentran entre los más prometedores agentes antivíricos.

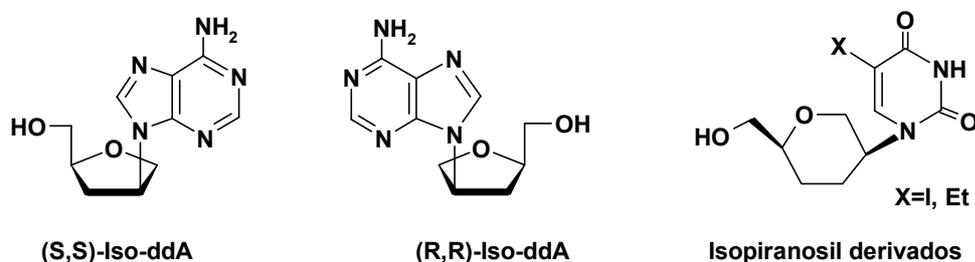


Figura 1.4

Tionucleósidos

Por último, otro tipo de modificación habitualmente explorada es la incorporación de átomos de azufre en el anillo de carbohidrato, entre los que destacan los 4'-tionucleósidos donde se ha sustituido el átomo de oxígeno endocíclico por un átomo de azufre. Los tionucleósidos se sintetizaron por primera vez en los años 60, mostrando interesantes propiedades biológicas²⁷, pero sus elevadas citotoxicidades los excluyeron en un primer momento de las aplicaciones biológicas. Fue a raíz del descubrimiento del tionucleósido albomicina δ_1

²⁷ a) E. J. Reist, D. E. Gueffroy, L. Goddman *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5658. b) M. Bobek, R. L. Whisler, A. Bloch *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 411. c) M. Bobek, R. L. Whisler, A. Bloch *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 168. d) N. Otatani, R. L. Whisler, A. Bloch *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 535. e) M. Bobek, A. Bloch, R. Parthasarathy, R. L. Whisler *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 784.

(antibiótico natural)²⁸, aislado a partir de *Streptomyces Spec.*, que el interés farmacológico de estos compuestos creció de forma importante²⁹. Desde entonces,

²⁸ a) G. Benz *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1399. b) G. Benz, L. Born, M. Brieden, R. Grosser, J. Kurz, H. Paulsen, V. Sinnwell, B. Weber *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1408.

²⁹ M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, A. D. Swanepoel *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2759.

se han descrito un gran número de estos compuestos, destacando los 4'-tionucleósidos análogos del AZT, ddI, ddC, (E)-5-(2-bromo-vinil)-2'-desoxiuridina (BVDU) y los 4'-tio derivados de los 2'-desoxinucleósidos naturales, algunos los cuales poseen actividad antivírica³⁰ (Figura 1.5). La investigación hacia nuevos análogos con propiedades terapéuticas se ha extendido a nucleósidos de configuración *L*^{30l,m}. Así el descubrimiento del (±)-β-D,L-3TC (BCH-189), didesoxinucleósido en el que ha sido sustituido un CH₂ del carbohidrato por un átomo de azufre (oxotiolanil nucleósidos), constituye el primer ejemplo de nucleósido para el que es más potente anti-HIV el isómero de configuración *L* que su correspondiente isómero *D*. Su síntesis fue descrita por primera vez por Belleau y col.³¹, y el desarrollo posterior de este tipo de compuestos³² ha llevado al descubrimiento del (-)-3TC, que se utiliza actualmente en el tratamiento de las infecciones de SIDA y

³⁰ a) J. A. Secrist III, K. N. Tiwari, J. M. Riordan, J. A. Montgomery *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2361. b) M. R. Dyson, P. L. Coe, R. T. Walker *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 741. c) J. Uenishi, M. Motoyama, Y. Nishiyama, S. Wakabayashi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1421. d) M. R. Dyson, P. L. Coe, R. T. Walker *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2782. e) I. A. O'Neil, K. M. Hamilton *Synlett*, **1992**, 1421. f) J. A. Secrist III, R. M. Riggs, K. N. Tiwari, J. A. Montgomery *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 533. g) L. Bellon, J. L. Barascut, J. L. Imbach *Nucleosides & Nucleotides* **1992**, *11*, 1467. h) D. M. Huryn, M. Okabe *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745. i) B. Huang, Y. Hui *Nucleosides & Nucleotides* **1993**, *12*, 139. j) K. N. Tiwari, J. A. Montgomery, J. A. Secrist III *Nucleosides & Nucleotides* **1993**, *12*, 841. k) L. Bellon, C. Leydier, J. M. Barascut, J. L. Imbach *Nucleosides & Nucleotides* **1993**, *12*, 847. l) J. Brånalt, I. Kvarnström, G. Niklasson, S. C. T. Svensson, B. Classon, B. Samuelson *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1783. m) J. Uenishi, M. Motoyama, K. Takakashi *Tetrahedron: Asym.* **1994**, *5*, 101. n) K. S. Jandhu, D. L. Selwood *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5170. ñ) S. Shaw-Ponter, G. Mills, M. Robertson, R. D. Bostwick, G. W. Hardy, R. J. Young *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1867. o) S. Shaw-Ponter, P. Rider, R. J. Young *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1871.

³¹ H. Soudeyns, X.-J. Yao, Q. Gao, B. Belleau, J. L. Kraus, N. Nguyen-Ba, B. Spira, M. A. Wainberg, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1386.

³² a) W. B. Choi, L. J. Wilson, S. Yeola, D. C. Liotta, R. F. Schinazi *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9377. b) J. W. Beach, L. S. Jeong, A. J. Alves, D. Pohl, H. O. Kim, C. N. Chang, S. L. Doong, R. F. Schinazi, Y. C. Cheng, C. K. Chu *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2217. c) L. S. Jeong, R. F. Schinazi, J. W. Beach, H. O. Kim, S. Nampali, K. Shanmuganathan, A. J. Alves, A. McMillan, C. K. Chu, R. Mathis *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 181. d) L. S. Jeong, R. F. Schinazi, J. W. Beach, H. O. Kim, S. Nampali, K. Shanmuganathan, W. K. Chun, B. G. Choi, C. K. Chu *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2627.

VHB³³, y de su 5-fluoro análogo(-)-FTC³⁴. Los *L*-nucleósidos de estas series de compuestos resultaron ser más activos y menos tóxicos que los correspondientes enantiómeros *D*³⁵. Investigaciones posteriores en esta clase de compuestos ha conducido a algunos productos con actividad antivírica in vitro³⁶, siendo la última generación de éstos la formada por los ditiolanil nucleósidos³⁷.

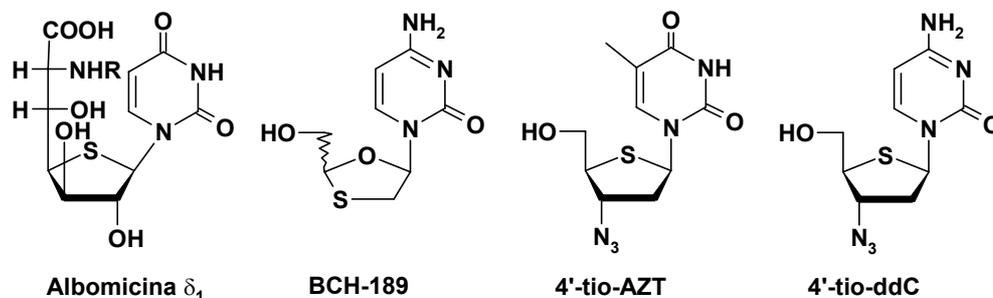


Figura 1.5

- ³³ a) J. A. V. Coates, N. Cammack, H. J. Jenkinson et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 202. b) L. S. Jeong, R. F. Schinazi, J. W. Beach et al. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2627. c) H. Jin, M. A. Siddiqui, C. A. Evans, H. L. A. Tse, T. S. Mansour, M. D. Goodyear, P. Ravenscroft, C. D. Beels *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2621. d) Staszewski, C. Loveday, J. J. Picazo, P. Dellamonica, P. Skimhoj, M. A. Johnson, S. A. Danner, P. R. Harrigan, A. M. Hill, L. Verity, M. Mc Dade *J. Am. Med. Assoc.* **1996**, 276, 111.
- ³⁴ a) R. F. Schinazi, A. McMillan, D. Cannon *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 2423. b) P. A. Furman, M. Davis, L. C. Liotta *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 2686. c) L. W. Frick, L. St. John, L. C. Taylor, G. R. Painter, P. A. Furman, D. C. Liotta, E. S. Furfine, D. J. Nelson *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 2285.
- ³⁵ W. B. Parker, Y.-C. Cheng *J. Natl. Inst. Health Res.* **1994**, 6, 57.
- ³⁶ a) B. Belleau, L. Brasili, L. Chan, M. P. DiMarco, B. Zacharie, N. Nguyen-Ba, H. J. Jenkinson, A. V. Coates, J. M. Cameron *Biorganic Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1723. b) W. Wang, H. Jin, T. S. Mansour *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4739. c) T. S. Mansour, H. Jing, W. Wang, E. U. Hooker, C. Ashman, N. Cammack, H. Salomon, A. R. Belmonte, M. A. Wainberg *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1. d) J. Brånalt, I. Kvarnström, B. Classon, B. Samuelson *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3611. e) P. Wang, J. H. Hong, J. S. Cooperwood, C. K. Chu *Antiviral Res.* **1998**, 40, 19.
- ³⁷ J. Brånalt, I. Kvarnström, B. Classon, B. Samuelson *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3611.

La presente Tesis Doctoral persigue contribuir al desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la obtención de 2'-desoxinucleósidos, aciclonucleósidos e isonucleósidos. Para ello, nos planteamos los siguientes objetivos concretos:

1. La puesta a punto de la síntesis de 2'-desoxinucleósidos a partir de 1-tio y 1-selenoglicósidos utilizando como etapa clave una reacción de Mitsunobu. Se pretende explorar la influencia de los factores electrónicos y estéricos en la estereoselectividad de la reacción.
2. El estudio de los intermedios en la reacción de glicosilación partiendo de piranosas y furanosas con heteroátomos dadores en la posición 2 del anillo de carbohidrato mediante el empleo de cálculos mecanocuánticos.
3. La obtención de aciclonucleósidos de configuración *Z* por apertura en medio ácido de 2,4-dihidrofuranos en presencia de bases púricas y pirimidínicas.
4. El desarrollo de nuevos métodos de obtención de tetrahidrotiofenos sustituidos mediante reacciones de ciclación electrófila y su conversión en los correspondientes tio-isonucleósidos.
5. Explorar la síntesis de los 3-metilén-didesoxi-isonucleósidos.

Generalidades y Antecedentes

Como se ha visto en la introducción, muchos de los nucleósidos biológicamente activos están desoxigenados en la posición 2'. Uno de los principales problemas que presenta la síntesis de los 2'-desoxinucleósidos es el control de la estereoselectividad en la reacción de glicosilación, ya que los procedimientos generales de glicosilación conducen a mezclas α/β cuando se aplican a la obtención de 2'-desoxi- o 2',3'-didesoxinucleósidos³⁸. En general, la síntesis de estos nucleósidos se lleva a cabo mediante dos estrategias generales:

1. Desoxigenación o reducción de la posición C-2' de furanosil-nucleósidos naturales convenientemente protegidos (Esquema 3.1).

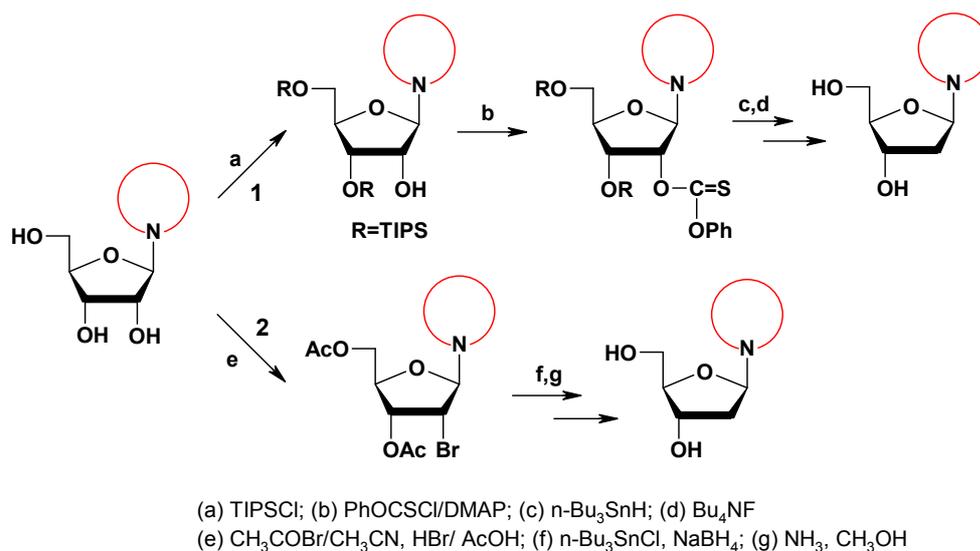
1.1. Por desoxigenación del hidroxilo de la posición C-2' mediante una reacción tipo Barton³⁹. Esta vía implica 4 etapas, protección de las posiciones 3' y 5', formación del derivado 2'-tiocarbonato o xantato, reacción con el hidruro de tributilestaño y por último la desprotección (Esquema 3.1.1).

1.2. Por reducción de un 2'-haloderivado⁴⁰, el cual se obtiene directamente a partir del nucleósido natural por reacción con AcBr (Esquema 3.1.2).

³⁸ Reviews sobre síntesis de 2',3'-didesoxinucleósidos: a) K. L. Duelholm, E. B. Pedersen *Synthesis* **1992**, 1-21. b) L. J. Wilson, M. W. Hager, Y. A. El-Kattan, D. C. Liotta *Synthesis* **1995**, 1465-1479.

³⁹ a) A. A. G. M. Barret, D. H. R. Barton, R. Bielski *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1978**, 2378. b) M. J. Robins, J. S. Wilson, F. Hansske *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059.

⁴⁰ a) S. Greenberg, J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4016. b) M. M. Mansuri, J. E. Sharrett Jr, J. A. Wos, D. R. Tortolini, P. R. Brodfuenhner, H. G. Howell, J. C. Martin *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4780. c) H. Huang, K. C. Chu *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 1039.


Esquema 3.1

2. *Glicosilación de una base con un 2'-desoxicarbohidrato.* Estos métodos proporcionan mayor flexibilidad para conseguir las modificaciones estructurales deseadas.

2.1. A partir de 2'-desoxicarbohidratos vía carbocatión⁴¹ (Esquema 3.2). La aproximación más común implica el uso de ácidos de Lewis ($\text{E}=\text{sales de plata ó estaño, TMSOTf}$)^{42,43,44} en conjunción con 1-*O*-acil/alquil furanósidos ($\text{X}=\text{OAc}$, OMe) la cual transcurre a través del ión oxonio intermedio. Un segundo método utiliza grupos salientes que puedan activarse por electrófilos diferentes de

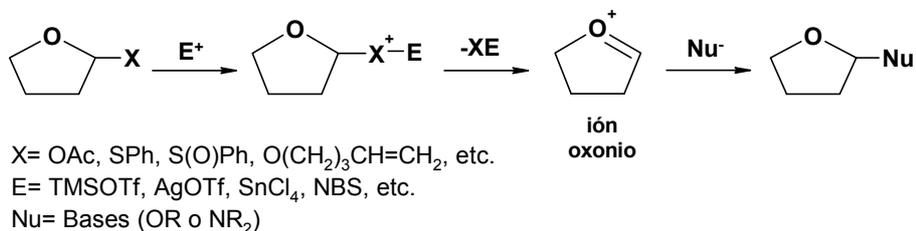
⁴¹ a) J. Ben-Hatter, J. Jirincy *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3211. b) T. Okauchi, H. Kubota, K. Narasaka *Chem. Lett.* **1989**, 301. c) M.V. Baud, C. Chavis, M. Lucas, J. L. Imbach *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4437. d) P. Herdewijn, A. Van Aerchort, J. Balzarini, E. De Clerq *Nucleosides & Nucleotides* **1991**, *10*, 119. e) A. Van Aerchort, L. Kerremons, J. Balzarini, E. De Clerq *Nucleosides & Nucleotides* **1991**, *10*, 589. f) T. F. Jenny, S. A. Benner *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6119. h) C. Sahlburg *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 679.

⁴² H. Vorbrüggen, K. Kroikiewicz, B. Bennua *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234.

⁴³ T. Mukaiyama, M. Katsurada, T. Takashima *Chem. Lett.* **1991**, 985.

⁴⁴ a) H. Paulsen, H. Tietz *Angew. Chem.* **1985**, *24*, 128. b) T. Mukaiyama, K. Matsubara, S. Suda *Chem. Lett.* **1991**, 981.

ácidos de Lewis (X/E= S(O)Ph/Tf₂O,⁴⁵ PhS/NBS,⁴⁶ MeS/NOBF₄,⁴⁷ O-(4-pentenil)/NBS)⁴⁸. En estos casos la formación del producto resulta bien por un desplazamiento nucleofílico directo o a través del ión oxonio. Todos estos métodos conducen habitualmente a mezclas α/β en proporciones similares.



Esquema 3.2

2.2. Vía reacción S_N2 sobre 2-desoxi-1- α -halofuranosas⁴⁹. El problema reside en la obtención del producto de partida y también en el hecho de hacer suficientemente nucleófila la base púrica o pirimidínica, lo cual implica con frecuencia el uso de sales metálicas.

2.3. Por acción de un catalizador metálico complejoado sobre la posición 3 del carbohidrato. Este método desarrollado por Liotta y col.^{32a}, es de gran eficacia para la síntesis de oxotiolanil o dioxolanil nucleósidos, pero de momento parece solamente aplicable a dichas familias de compuestos. La alta estereoselectividad

⁴⁵ D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *105*, 6881.

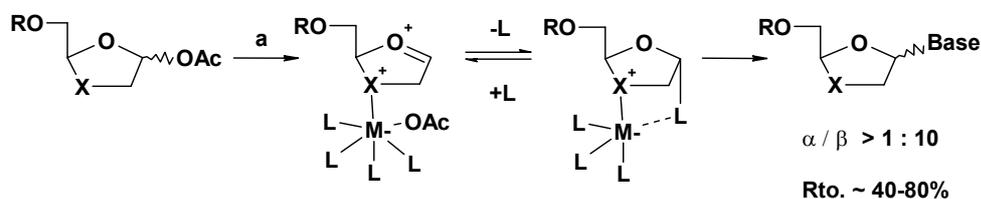
⁴⁶ a) K. C. Nicolau, S. P. Seitz, D. P. Papahatjis *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430. b) H. Sugimura, K. Osumi, T. Yamazaki, Y. Yamaya *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1809. c) H. Sugimura, K. Osumi, T. Yamazaki, T. Yamaya *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1813.

⁴⁷ V. Pozsgay, H. J. Jennings *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4637.

⁴⁸ A. J. Radcliffe, P. Konradsson, B. Fraser-Reid *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5665.

⁴⁹ a) H. D. Winkeler, F. Seela *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3119. b) A. J. Hubbard, A. S. Jones, R. T. Walker *Nucleic Acid. Res.* **1984**, *12*, 6827. c) H. Aoyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2073. d) F. Seela, W. Borgeois, *Synthesis* **1989**, 912. e) H. Matsushita, M. Shibagaki, Y. Naoi, K. Itoh, H. Nawakami *Chem. Lett.* **1989**, 1365. f) B. M. Trost, C. Nübling *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 1.

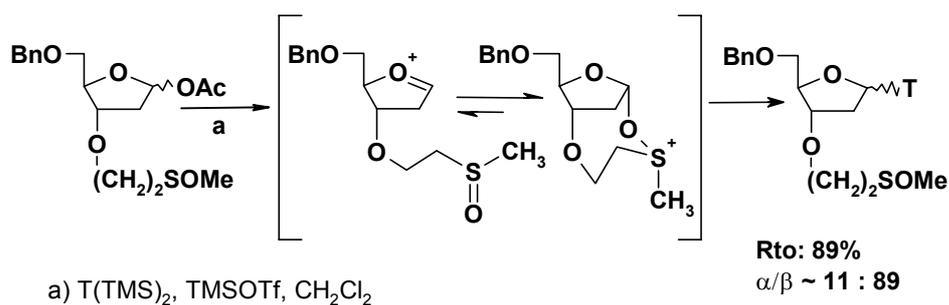
observada en la reacción viene determinada por la complejación “in situ” del heteroátomo del carbohidrato con el metal del catalizador (Esquema 3.3).



R= TBDPS ; (a) Base sililada, Cat(M).
X= S, O ; M= Sn, Ti ; L= Cl, O⁻Pr.

Esquema 3.3

2.4. Asistencia anquimérica a larga distancia⁵⁰. En este caso el control de la estereoselectividad se realiza por asistencia anquimérica de un grupo O-etilmetilsulfóxido en la posición 3 del carbohidrato, que genera un intermedio cíclico de 8 miembros que bloquea de forma efectiva la cara α y promovería el ataque en β de la base sililada (Esquema 3.4).

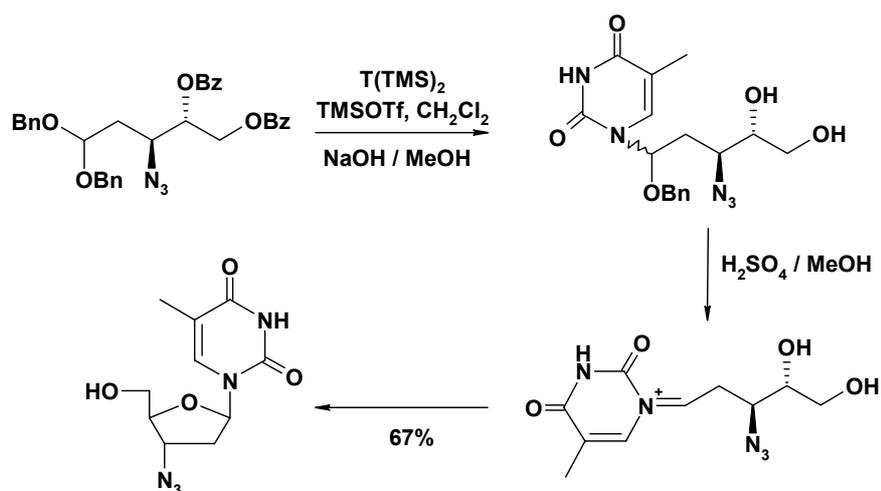


a) T(TMS)₂, TMSOTf, CH₂Cl₂

Esquema 3.4

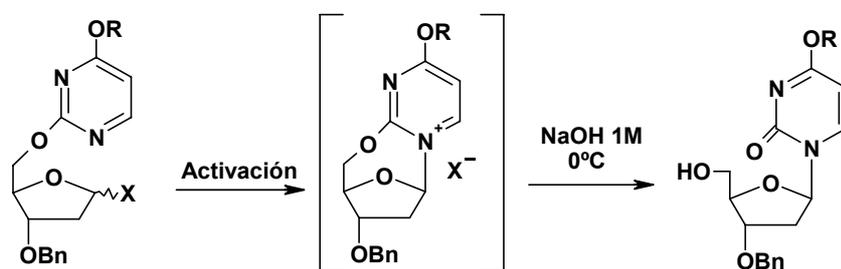
2.5. A partir de nucleósidos acíclicos mediante una reacción de ciclación. Un ejemplo es una ruta convergente única, desarrollada por Hager y Liotta⁵¹, que implica la construcción estereoselectiva de AZT a partir de precursores no carbohidratos (Esquema 3.5).

⁵⁰ T. Okauchi, H. Kubota, K. Narasaka *Chem. Lett.* **1989**, 801.



Esquema 3.5

2.6. Glicosilación intramolecular⁵². En este caso, la base pirimidínica, unida al C-5' del pseudoazúcar por el O-2, es transferida estereoselectivamente dando lugar al nucleósido β exclusivamente (Esquema 3.6). La utilización de esta vía se ha limitado a los derivados 2,4-oxopirimidínicos.



Esquema 3.6

⁵¹ M. W. Hager, D. C. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5117.

⁵² a) K. Sujino, H. Sugimura *Chem. Lett.* **1993**, 1187. b) M. E. Jung, C. J. Castro *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 807. c) K. Sujino, H. Sugimura *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1883. d) B. H. Lipshutz, H. Hayakawa, K. Kaneyoshi, R. F. Lowe, K. L. Stevens *Synthesis* **1994**, 1476. e) X. Xia, J. Wang, M. W. Hager, N. Sisti, D. C. Liotta *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1111. f) J. Lluís, M. I. Matheu, S. Castellón *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1807.

2.7. Glicosilaciones reguladas por enzimas⁵³. La transferencia enzimática de un furanosido entre bases púricas y pirimidínicas es un método eficiente que permite un estereocontrol completo en la formación del enlace glicosídico en análogos de nucleósidos.

2.8. Asistencia anquimérica de heteroátomos dadores de electrones en la posición 2 del anillo del carbohidrato. Para esto se han utilizado reactivos electrófilos de S^{54,55}, Se^{56,57} y I⁵⁸, que posteriormente son fácilmente sustituidos. En la gran mayoría de ejemplos descritos, la introducción del reactivo de azufre o selenio se ha llevado a cabo a través del enolato de la γ -lactona. Este método se detalla en el Esquema 3.7 y supone 5 etapas para la síntesis del nucleósido, resultando una baja estereoselectividad.

⁵³ A. Holy, Y. Votruba *Nucl. Acids Res. Symp. Ser.* **1987**, 18, 69.

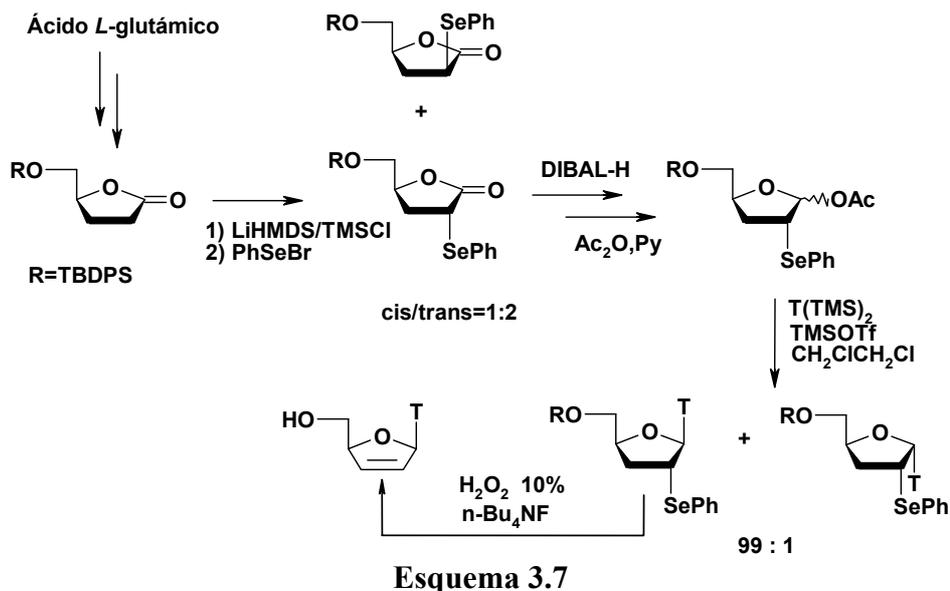
⁵⁴ Partiendo de lactonas: a) L. J. Wilson, D. C. Liotta *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1815. b) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh *Chem. Lett.* **1990**, 1459. c) L. J. Wilson, D. C. Liotta *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1948.

⁵⁵ Partiendo de glicales: a) J. Wang, J. A. Wurster, L. J. Wilson, D. Liotta *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4881. b) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh, *Heterocycles* **1993**, 36, 665. c) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh, *Heterocycles* **1993**, 36, 2765.

⁵⁶ Partiendo de lactonas: a) C. K. Chu, J. R. Babu, J. W. Beach, S. K. Ahn, H. Huang, L. S. Jeong, S. J. Lee *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1418. b) J. W. Beach, H. O. Kim, L. S. Jeong, S. Nampalli, Q. Islam, S. K. Ahn, J. R. Babu, C. K. Chu *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3887.

⁵⁷ Partiendo de glicales: a) A. El-Laghdach, Y. Diaz, S. Castellón *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2821. b) A. El-Laghdach, M. I. Matheu, S. Castellón *Tetrahedron* **1994**, 50, 12219. c) Y. Díaz, A. El-Laghdach, S. Castellón *Tetrahedron* **1997**, 52, 10921. d) Y. Díaz, A. El-Laghdach, M. I. Matheu, S. Castellón *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501.

⁵⁸ a) C. U. Kim, P. F. Misco *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5733. b) McDonald, F.E.; Gleason, M. M. *Angew. Chem.* **1995**, 34, 350. c) F. E. McDonald, M. M. Gleason *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6648. d) Q. Chao, J. Zhang, L. Pickering, T. S. Jahnke, V. Nair *Tetrahedron* **1998**, 54, 3113.

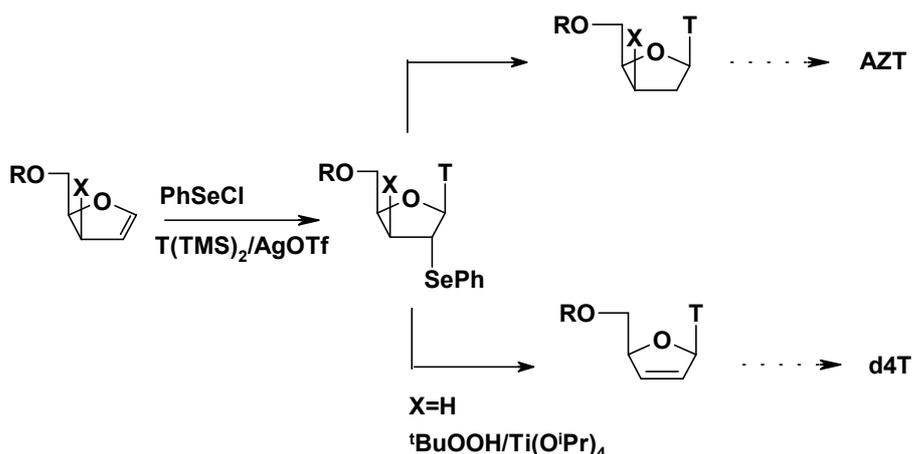


Recientemente, en este campo, se puso a punto en nuestro laboratorio una alternativa para la síntesis de 2'-desoxinucleósidos a partir de glicales piranósicos^{57b} y furanósicos^{57a,c-d}, que ha permitido la obtención de los nucleósidos en dos etapas y con mejor selectividad, eludiendo el uso de condiciones drásticas. De igual manera, a partir de 3-desoxiglicales furanósicos, se han obtenido 2',3'-desoxinucleósidos y 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos mediante la adición de PhSeCl y glicosilación consecutivas (Esquema 3.8). Esto ha permitido descubrir nuevas vías de síntesis de AZT^{57a}, d4T^{57d} y ddi^{57d}. Esta aproximación ha sido también estudiada por otros grupos utilizando electrófilos de azufre⁵⁵ y yodo⁵⁸.

Por otro lado, se han obtenido 2',3'-didesoxi-2'-fenilselenenil nucleósidos partiendo de fenil 3-desoxi-3-fluoro-1-seleno- α -D-arabino-furanósidos, mediante una serie de reacciones consecutivas "one pot", consistentes en activación del hidroxilo 2' en condiciones de Mitsunobu⁵⁹, transposición 1,2 y glicosilación (Esquema 3.9, vía c)⁶⁰.

⁵⁹ D. L. Hughes *Organic Reactions* **1992**, 42, 335-636.

⁶⁰ N. Poopeiko, R. Fernández, M. I. Barrena, S. Castellón, J. Forniés, C. J. Cardin *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1375.



Esquema 3.8

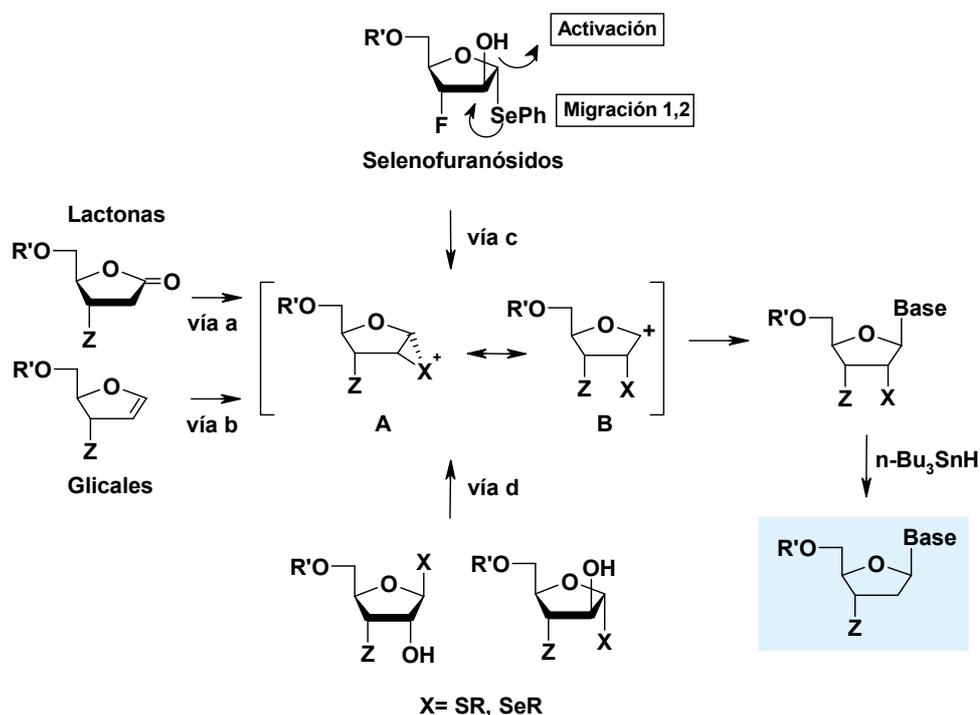
Discusión de Resultados

A la vista de estos resultados, nos propusimos la generalización de esta última vía sintética indicada en el Esquema 3.9 (vía c). Se pretendió extender la reacción a carbohidratos sencillos como la ribosa y arabinosa, y explorar el uso de tioglicósidos⁶¹ además de selenoglicósidos (vía d). Asimismo, se pretendía estudiar la influencia de los factores electrónicos y estéricos del grupo sulfuro en la estereoselectividad de la reacción⁶². El control de la estereoselectividad se lleva a cabo mediante la formación de un ión cíclico tipo **A**, aunque algunos autores sugieren un catión oxonio **B** como intermedio real⁶³.

⁶¹ 1-tio-glicósidos en síntesis de glicósidos: a) K. C. Nicolau, T. Ladduwerhetty, J. L. Randall, A. Chucholowsky *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466. b) H. M. Zuurmond, P. A. M. van der Klein, G. A. van der Marel, J. H. van Boom *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6501. c) B. Yu, Z. Yang *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2961. d) B. D. Johnston, B. M. Pinto *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4607.

⁶² A. Viso, N. Poopeiko, S. Castellón *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 407.

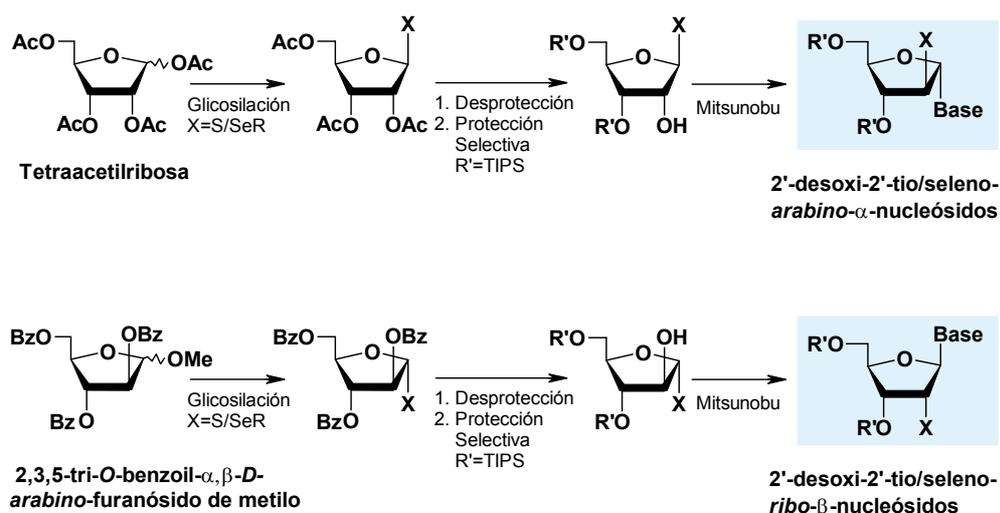
⁶³ a) D. K. Jones, D. C. Liotta *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7209. b) T. J. Dudley, I. P. Smoliakova, M. R. Hoffmann *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1247. c) M. Fachini, V. Lucchini, G. Modena, M. Pasi, L. Pasquato *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3944.



Esquema 3.9

En el Esquema 3.10 se resume el procedimiento que se piensa seguir para la preparación de los 1-tio y 1-seleno-*ribo* y *arabino*-furanósidos sobre los que se ensayará la reacción de Mitsunobu. Se partirá de la tetraacetilribosa y del 2,3,5-tri-*O*-benzoil- α,β -*D*-*arabino*-furanósido de metilo, que se glicosilarán de forma estereoselectiva⁶⁴ para obtener los 1-tio y 1-selenoglicósidos correspondientes, la posterior desprotección y protección con TIPSCl deberá proporcionar los 1-tio y 1-selenoglicósidos protegidos selectivamente en las posiciones C-3 y C-5. Estos compuestos serán sometidos a condiciones de Mitsunobu para obtener los nucleósidos.

⁶⁴ a) S. Hünig *Angew. Chem.* **1964**, 3, 548. b) T. Okauchi, H. Kubota, K. Narasaka *Chem. Lett.* **1989**, 801. c) T. H. Fife, R. Bembi, R. Natarajan *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12956. d) T. Nukada, A. Berces, M. Z. Zgierski, D. M. Whitfield *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13291.



Esquema 3.10

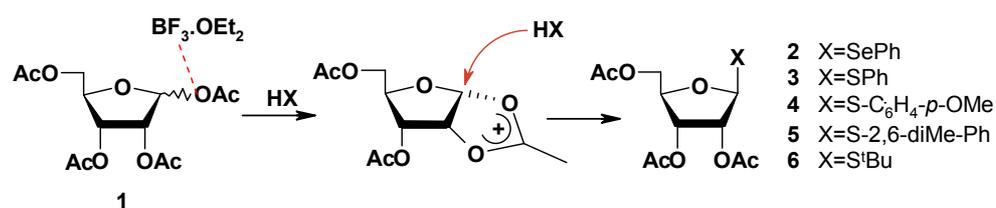
Síntesis de 1-tio y 1-seleno-ribo-glicósidos

Como se ha comentado anteriormente, se pensó en preparar una serie de tio y selenoglicósidos que respondieran a los siguientes criterios:

- Utilización de grupos dadores de carga en el anillo bencénico buscando estabilizar la formación del intermedio episulfonio (**A**) tras la activación en condiciones de Mitsunobu. Para ello se pensó en el tiofenol, para comparar con el fenilselenol, y en el *p*-metoxi-tiofenol.
- Utilización de grupos voluminosos, para favorecer la estereoselectividad en el caso en que la reacción transcurriera a través del ión oxonio (**B**). Para este fin se escogió el *terc*-butil-mercaptano y el 2,6-dimetiltiofenol, que conjuga el impedimento estérico de los dos grupos metilo, con el carácter dador de carga debido a la sustitución del anillo.

Así, la tetraacetilribosa **1** se trató con fenilselenol, tiofenol, *p*-metoxi-tiofenol, y *terc*-butiltiol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, para obtener de forma estereoselectiva, los glicósidos **2-6** con rendimientos de moderados a buenos (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Síntesis de los 1-tio y 1-seleno- β -*D*-ribo-glicósidos **2-6** a partir de tetraacetilribosa **1**^[a].



Entrada	HX ^[b]	Producto	t (h)	Rto.(%)	α/β
1		2	0.8	77	1:99
2		3	1.5	75	1:99
3		4α/4β	2.5	53	33:67
4		5	2.4	72	1:99
5		6α/6β	1.0	80	33:67

^[a]Todos ensayos se realizaron en CH_2Cl_2 a 0°C , excepto el ensayo 5 que se llevó a cabo a -20°C .

^[b]Tetraacetilribosa **1** / $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ / RH=1.0:1.5:2.0.

El control de la estereoselectividad se realiza por la participación del grupo acetato adyacente⁶⁴. El ácido de Lewis escogido fue el BF₃.OEt₂ ya que es el método más ampliamente utilizado en la bibliografía⁶⁵, y en nuestro laboratorio ya se había utilizado con éxito para la síntesis de fenil selenofuranósidos a partir de 2-desoxi-ribósidos de metilo⁶⁶. En la glicosilación con *p*-metoxi-fenol y *tert*-butilmercaptano se obtuvieron bajas estereoselectividades. En el caso del *tert*-butilmercaptano, se realizaron una serie de ensayos a diferentes temperaturas con el fin de mejorar la estereoselectividad, obteniéndose los mejores resultados en diclorometano a -20°C (α/β 1:2). En ambos casos, los dos anómeros no pudieron ser separados con los sistemas de elusión ensayados, de forma que, se optó por su separación tras la desprotección de los grupos acetato.

El desplazamiento a campos más altos del protón anomérico debido a la influencia del S/Se en RMN de ¹H (5.09-5.93 ppm) y del C-1 en el RMN de ¹³C (83.3-89.4 ppm) permitió confirmar la formación de los glicósidos.

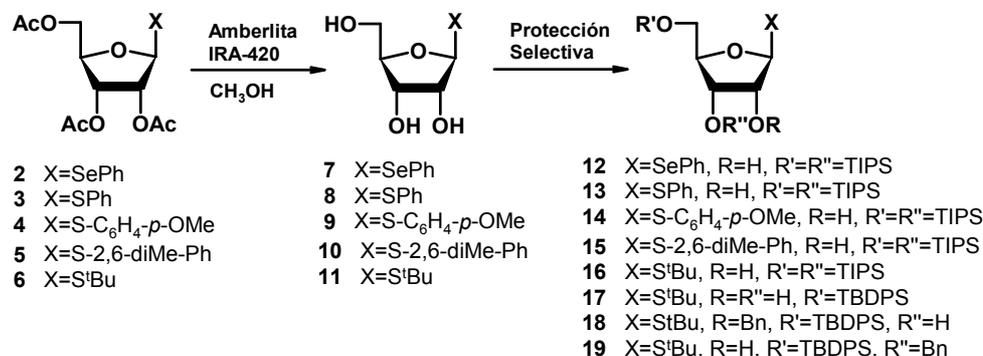
La desprotección de los grupos acetato de los tio y seleno-glicósidos se llevó a cabo por tratamiento con metanol en presencia de resina básica Amberlita® IRA-420 (Esquema 3.11). La desprotección de acetatos, habitualmente se lleva a cabo, mediante una hidrólisis básica con una solución de amoníaco en metanol⁶⁷, pero este método tiene el inconveniente que posteriormente hay que separar el producto de la acetamida formada. En cambio, con resina básica, el producto que se forma en la desprotección es acetato de metilo, con lo cual, la purificación del producto desprotegido tan solo consiste en filtrar la resina y evaporar el acetato de metilo y metanol a presión reducida. En todos los casos se obtuvieron los productos desprotegidos con un rendimiento cuantitativo. Los trioles se obtuvieron en forma

⁶⁵ a) Z. J. Witczak, R. L. Whistler *Heterocycles* **1982**, *19*, 1719S. b) Mehta, M. Pinto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3269.

⁶⁶ M. Kassou, S. Castellón *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5513.

⁶⁷ a) T. Neilson, E. S. Werstiuk *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 493. b) B. E. Griffin, M. Jarmen, C. B. Reese *Tetrahedron* **1998**, *24*, 639.

de sólido, y pudieron ser recrystalizados en acetato de etilo en caliente, aislándose únicamente los anómeros mayoritarios (β) en forma de agujas blancas. Para los *tert*-butil-tioglicósidos fue necesaria una cromatografía, ya que los intentos de recrystalización con los disolventes utilizados no fueron eficaces.



Esquema 3.11

En nuestra estrategia de síntesis se requiere disponer del 2-OH libre y de los hidroxilos 3 y 5 protegidos. La problemática reside en la dificultad de diferenciación de los alcoholes secundarios de las posiciones C-2 y C-3 de la ribosa, de forma que, en la bibliografía los métodos de protección habituales conducen muy mayoritariamente al C-5/C-2 protegido frente al C-5/C-3, que es el que se necesita en el esquema de síntesis planteado. Así por ejemplo, en nuestro laboratorio ya se había intentado proteger selectivamente la uridina con cloruro de tritilo en piridina⁶⁸ conduciéndose a una mezcla de 3'5'- y 2'5'-di-*O*-tritiluridina en proporción 1:2.5, siendo el producto de nuestro interés el minoritario, que fue obtenido con un rendimiento del 15%. Por otra parte existe la posibilidad de desproteger regio-selectivamente la posición 2 del glicósido por reacción con hidracina monohidratada en una solución de AcOH/piridina (1:4)⁶⁹. Ésta sería una vía directa para la obtención de tio/selenu glicósidos desprotegidos únicamente en C-2, pero desafortunadamente al estudiar esta metodología se obtuvieron

⁶⁸ A. F. Cook, J. G. Moffat *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2697.

⁶⁹ Y. Ishido, N. Nakazaki, N. Sakairi *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2088.

rendimientos muy bajos y mezclas de compuestos 2,3 y 3,5-diacetilados que resultaron muy difíciles de separar por cromatografía. Así pues esta vía quedó desestimada.

A este efecto, la mejor opción es la utilización del dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (reactivo de Markiewich)⁷⁰. También existe la posibilidad de utilizar protectores similares como el di-*terc*-butil-diclorosilano o el correspondiente difenil derivado, pero estos reactivos aunque actúan de la misma forma y son igualmente selectivos, son mucho menos reactivos y es necesario la activación con triflato de plata en éter⁷¹. Así se ensayó la reacción de los trioles **7-11** (Esquema 3.11) con cloruro de 1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano en DMF y piridina anhidra siguiendo los procedimientos descritos. De forma general, los mejores rendimientos se obtuvieron en piridina, y los resultados se recogen en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Protección de los 1-tio 1-seleno- β -D-ribo-furanósidos **7-11** con el reactivo de Markiewich^[a].

Entrada	Material de partida	Producto	t (h)	Rto. (%)
1	7	12	3.8	62
2	8	13	1.5	80
3	9	14	1.0	61
4	10	15	1.0	68
5	11	16	1.0	68

^[a]Los ensayos se realizaron en py a t.a., con una relación molar de glicósido/TIPS=1.0:1.1.

⁷⁰ TIPDSCl₂, DMF, imidazol: a) W.T. Markiewicz, *J. Chem. Res. Synop.* **1979**, 24. b) E. Ohtsuka, M. Ohkubo, A. Yamane, M. Ikaraba *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1910. c) J. P. Schaumberg, G. C. Hokanson, J. C. French, E. Smal, D. C. Baker *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1651. TIPDSCl₂, piridina: d) C. A. Van Boeckel, J. H. van Boom, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4545. e) J. Thiem, V. Duckstein, A. Prahst, M. Matzke *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 289. f) J. S. Davies, E. J. Tremeer, R. C. Treadgold *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1107.

⁷¹ K. Furasawa, K. Ueno, T. Katsura *Chem. Lett.* **1990**, 97.

La estructura de los productos protegidos **12-16** se confirmó por RMN de ^1H y ^{13}C , siendo los datos más significativos los siguientes:

- En el espectro de ^1H : La aparición de los metilos del grupo protector disiloxano sobre 1.0 ppm que integran 24 H, y la aparición de una única señal de alcohol sobre 3.0 ppm.
- En el espectro de ^{13}C : La aparición de 4 señales de CH y 8 señales más de CH_3 a 12 ppm y 17 ppm respectivamente, correspondientes al grupo protector.

Una vez realizados los ensayos de Mitsunobu sobre los glicósidos sintetizados **12-16** (Esquema 3.11), se consideró que el grupo protector TIPS podría generar un fuerte impedimento estérico en la activación del alcohol en el C-2 por la cara α del anillo de ribosa. De forma que se pensó en proteger el alcohol primario del 1-tio- β -D-ribo-furanósido de *terc*-butilo **11 β** en forma de *terc*-butil-difenilsilil éter, y el alcohol secundario como bencil éter.

Así pues, se hizo reaccionar el 1-tio- β -D-ribo-furanósido de *terc*-butilo **11 β** en DMF anhidra con TBDPSCl e imidazol a 0°C obteniéndose el compuesto **17** en un 58% de rendimiento. La adición de los reactivos se realizó rápidamente, ya que en caso contrario se observaron mezclas. Una vez obtenido el producto protegido en el alcohol primario **17**, se procedió a la protección del C-3 en forma de bencil éter. Como grupo protector se escogió el bencilo debido a que la presencia de grupos carbonilo, como en el acetato o benzoato, podría interferir en la reacción de Mitsunobu produciéndose una transesterificación entre el alcohol libre en C-2 y el grupo acetato/benzoato en la posición C-3.

Esta reacción de bencilación selectiva, se realizó en dos etapas, en la primera aprovechando que se tenían los dos alcoholes secundarios en *cis* se genera

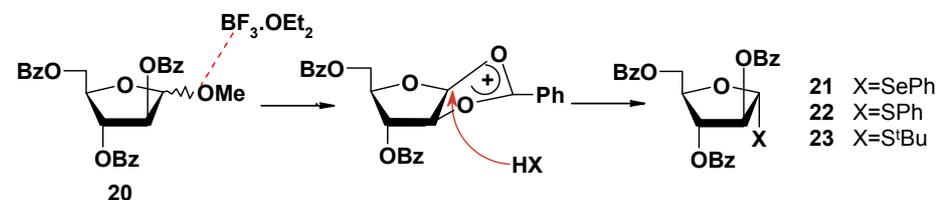
el estanilén acetal⁷² haciendo reaccionar el diol con un equivalente de óxido de dibutilestaño en metanol a reflujo. Posteriormente, en la segunda etapa, se solubiliza el estanileno en DMF, se añade el bromuro de bencilo, y se calienta la suspensión a 100°C, generando el 3-*O*-bencil derivado **19** en un 25% de rendimiento, junto con el 2-*O*-bencil derivado **18** con un rendimiento del 50% (Esquema 3.11).

Síntesis de 1-tio y 1-seleno-*arabino*-glicósidos.

Al igual que en la serie de la ribosa, la primera etapa consiste en la glicosilación estereoselectiva partiendo en este caso del 2,3,5-tri-*O*-benzoil- α,β -*D*-*arabino*-furanósido de metilo **20**. Como el producto de partida es un metil furanósido, la glicosilación necesitará condiciones más drásticas, de manera que para evitar la formación de los ditio o diseleno derivados, se utilizaron sólo dos equivalentes de reactivo. Las reacciones se iniciaron a 0°C y se dejaron evolucionar hasta temperatura ambiente. La glicosilación se realizó en diclorometano y se utilizó como ácido de Lewis BF₃.OEt₂⁶⁵. La elección de los nucleófilos se realizó en función de los resultados que se obtuvieron en la serie de la ribosa, así que se escogieron fenilselenol, tiofenol y *terc*-butilmercaptano. Al igual que en el caso de la serie ribo, con el *terc*-butilmercaptano se obtienen mezclas difícilmente separables mediante cromatografía, en cambio con el fenilselenol y el tiofenol la reacción es muy estereoselectiva. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.3.

⁷² a) D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 24. b) G. Ritmann, R. S. Klein, D. H. Hollenberg, J. J. Fox *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 227. c) S. David, A. Thieffry, A. Veyrières *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 1568. d) S. David, A. Thieffry, A. Veyrières *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 1796. e) T. L. Su, R. S. Klein, J. J. Fox *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1506. f) P. J. Garegg, B. Lindberg, I. Kvarnström, S. C. T. Swenson *Carbohydr. Res.* **1988**, 173, 205. g) R. K. Ness, H. W. Diehl, H. G. Fletcher *Carbohydr. Res.* **1970**, 13, 23. h) T. B. Grindley, R. Thangarasa *Can. J. Chem.* **1990**, 58, 1007. i) T. B. Grindley, R. Thangarasa *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1007. j) T. S. Cameron, P. K. Bakshi, R. Thangarasa, T. Grindley *Can. J. Chem.* **1991**, 70, 1623.

Tabla 3.3. Síntesis de los 1-tio y 1-seleno- α -D-arabino-glicósidos **21-23** a partir del 2,3,5-tri-O-benzoíl- α,β -D-arabino-furanósido de metilo **20**^[a].



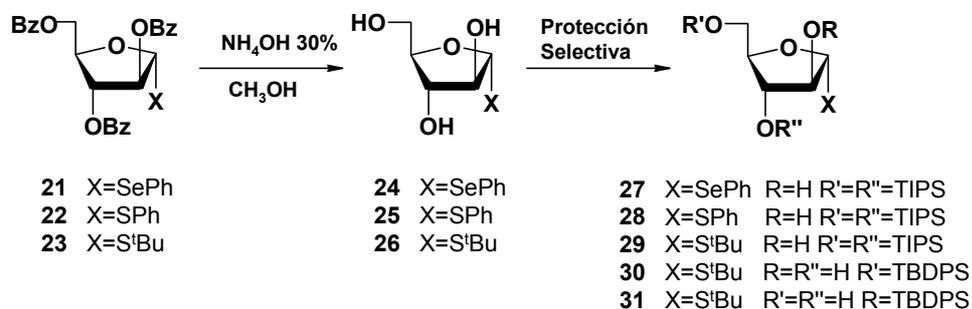
Entrada	HX	Producto	t (h)	Rto (%)	α/β
1		21	24	96	1:0
2		22	24	95	1:0
3		23	30	95	80:20

^[a]Los ensayos se realizaron en CH₂Cl₂ a 0°C. La relación molar de **20**/BF₃·OEt₂/RH=1.0:1.5:2.0.

La estructura de los productos obtenidos se confirmó mediante RMN de ¹H y ¹³C en función de los siguientes datos:

- La desaparición de la señal del grupo metoxi y la consiguiente aparición de las señales características del grupo X introducido (SR/SeR), en el espectro de ¹H y de ¹³C.
- El desplazamiento hacia campos más altos del protón anomérico debido a la influencia del átomo de azufre o selenio en RMN de ¹H (5.6-6.0 ppm) y del C-1 en RMN de ¹³C (91.4-87.0 ppm).

La desprotección de los compuestos **21-23** se llevó a cabo mediante amonólisis obteniendo los glicósidos **24-26** con rendimientos cuantitativos (Esquema 3.12).



Esquema 3.12

La protección de los 1-tio/seleno α -D-arabino-furanósidos **24-26** al igual que para la serie de la ribosa, se llevó a cabo por reacción con 1.1 equivalentes de dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano en piridina anhidra para obtener los compuestos **27-29** con rendimientos entre buenos y excelentes (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Protección de los 1-tio 1-seleno α -D-arabino-furanósidos **24-26** con el reactivo de Markiewich^[a].

Entrada	Material de partida	Producto	t(h)	Rto. (%)
1	24	27	1.5	68
2	25	28	1.5	75
3	26	29	1.5	92

^[a]Los ensayos se realizaron en py a t.a., con una relación molar de glicósido/TIPS=1.0:1.1.

Cuando el *terc*-butil-1-tio- α -D-arabino-furanósido **29** se glicosiló en condiciones de Mitsunobu, dio un único nucleósido (β), pero el rendimiento fue bajo. Con el fin de aumentarlo, se propuso cambiar el grupo protector para

disminuir el impedimento estérico que genera en la transposición 1,2 del grupo SR. Así pues, se protegió selectivamente el alcohol primario con TBDPSCI para realizar una glicosilación con los dos alcoholes secundarios libres y esperando que el alcohol en el C-3 no interfiriera en el proceso, ya que existen casos en la bibliografía de activación selectiva del alcohol en C-2 frente al alcohol en C-3 mediante una reacción de Mitsunobu en una furanosa^{73,74}.

La protección se llevó a cabo en DMF anhidra a 0°C, y la adición del cloruro de *tert*-butil-difenilsililo y del imidazol se realizó de forma rápida para evitar la formación de mezclas. En la práctica, estas precauciones no fueron suficientes ya que se obtuvo el compuesto **30** protegido en el alcohol C-5 en un 42% de rendimiento, junto con el compuesto **31** (21%), protegido en el alcohol C-2 (Esquema 3.12).

Ensayos de glicosilación (Reacción de Mitsunobu)

Mecanismo de la reacción de Mitsunobu

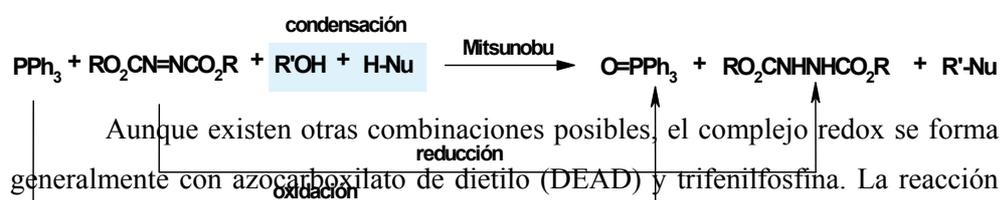
Las fosfinas reaccionan con compuestos que tienen enlaces diheteroatómicos débiles tales como O-O, S-S, etc., y con compuestos azo para formar sales de fosfonio reactivas. Éstas evolucionan dando reacciones de condensación con compuestos que tienen H activos (reacción redox). La reacción de condensación de alcoholes que utiliza el complejo redox de un triaril- o trialquilfosfina y un dialquil azocarboxilato se conoce con el nombre de reacción

⁷³ J. A. Secrist *Nucleosides & Nucleotides* **1987**, 6, 73.

⁷⁴ K. Minamoto, K. Azuma, T. Tanaka, H. Iwasaki, S. Eguchi, S. Kadoya, R. Moroi *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 2955.

de Mitsunobu. Sus inicios se remontan a los trabajos realizados por el propio Mitsunobu al final de los años 60⁷⁵.

Esta reacción está esquematizada en el Esquema 3.13, donde el alcohol R'OH y el compuesto ácido H-Nu se condensan para formar el producto R'-Nu, mientras que la trifenilfosfina se oxida a óxido de trifenilfosfina y el azocarboxilato se reduce a hidrazo.



Aunque existen otras combinaciones posibles, el complejo redox se forma generalmente con azocarboxilato de dietilo (DEAD) y trifenilfosfina. La reacción está limitada para alcoholes primarios y secundarios aunque en la bibliografía existen algunos casos con alcoholes terciarios en reacciones intramoleculares⁷⁶ e intermoleculares⁷⁷. Para los alcoholes secundarios generalmente la reacción transcurre con inversión de la configuración. El componente ácido de la reacción (H-Nu en el Esquema 3.13) debe tener un $\text{pK}_a < 15$, pero se han observado excepciones en reacciones intramoleculares. Ejemplos de H-Nu con oxígeno nucleófilo son los ácidos carboxílicos y fenoles; con nitrógeno, imidas y heterociclos; con azufre, tioles y tioamidas; y con carbono, β -cetoesteres. Además

⁷⁵ Primeros trabajos con la reacción de Mitsunobu: a) O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935. b) O. Mitsunobu, M. Yamada *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380. c) O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427.

⁷⁶ W. A. Slunsarchyk, T. Dejneka, J. Gougoutas, W. H. Koster, D. R. Kronenthal, M. Malley, M. G. Perri, F. L. Routh, J. E. Sundeen, E. R. Weaver, R. Zahler *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2789.

⁷⁷ a) R. S. Subramanian, K. K. Balasubramanian *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1255. b) R. S. Subramanian, K. K. Balasubramanian *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2207. c) H. Brunner, P. Hankofer, B. Treittinger *Chem. Ber.* **1990**, 1029.

existe la posibilidad de reemplazar el grupo hidroxilo por un halógeno utilizando como reactivos trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, trifenilfosfina/yodometano o trifenilfosfina/ N-halosuccinimida⁷⁸.

Mitsunobu propuso que el mecanismo de la sustitución de alcoholes utilizando DEAD y R₃P consistía en 3 pasos:

1. Formación del aducto. Reacción de la R₃P con el DEAD en presencia de un componente ácido para formar un enlace fósforo-nitrógeno.

2. Activación del alcohol. El aducto formado reacciona con el alcohol generando un ión oxofosfonio intermedio.

3. Reacción S_N2 generando el producto de inversión y el óxido de fosfina.

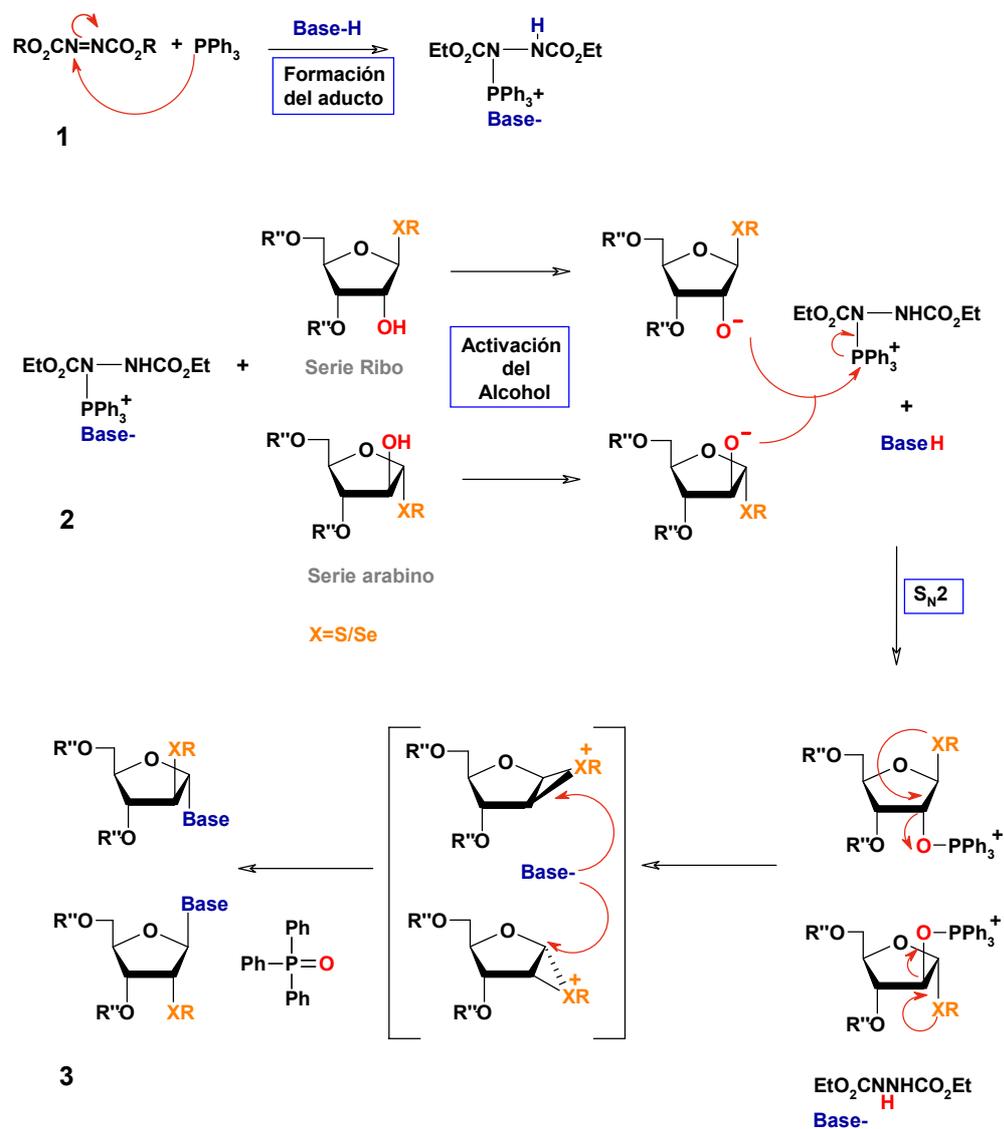
En general, las ventajas de la activación del hidroxilo mediante la reacción de Mitsunobu frente a otros métodos son:

- ✓ Rendimientos buenos con elevada estereoselectividad (inversión).
- ✓ La activación del alcohol y el posterior desplazamiento por parte del nucleófilo tiene lugar en una sola etapa.
- ✓ Compatibilidad con un gran número de grupos funcionales.

Uno de los mayores inconvenientes es la dificultad de separar óxido de trifenilfosfina y la hidrazina del bruto cuando se trabaja con grandes cantidades y la utilización de la cromatografía no es posible.

⁷⁸ B. R. Castro *Org. React.* **1983**, 29, 1.

En el caso concreto de los productos objeto de estudio, la reacción se espera que transcurra a través del mecanismo que se muestra en el Esquema 3.14.



Glicosilación de bases púricas y pirimidínicas con 1-tio y 1-seleno- β -*D*-ribo-furanósidos en condiciones de Mitsunobu.

Como se ha comentado en los apartados anteriores, se han preparado una serie de tio y selenoglicósidos con distintas propiedades electrónicas y estéricas, con el fin de estudiar la formación de 2'-desoxinucleósidos mediante una secuencia de reacciones que supone la activación del 2-OH en condiciones de Mitsunobu, transposición 1,2 del grupo anomérico y glicosilación.

Para hacer los ensayos la base pirimidínica escogida fue la N³-benzoíltimina⁷⁹ y las púricas la 6-cloropurina y N⁶-(dimetilamino)metilidenadenina⁸⁰, de manera que solo existiese un único H ácido en la molécula. Esta última base heterocíclica, cuenta con un grupo voluminoso en la posición 6 con el fin de mejorar la selectividad N-9/N-7.

Los resultados obtenidos con los 1-seleno y 1-tio- β -*D*-ribo-furanósidos se recogen en la Tabla 3.5. Inicialmente, se ensayó la reacción del 1-seleno-ribo-glicósido **12** con N³-benzoíltimina (N³-Bz-T) en condiciones de Mitsunobu (DEAD/PPh₃) utilizando DMF como disolvente, obteniéndose el *arabino*-nucleósido **32** en un 60% de rendimiento y una estereoselectividad $\alpha/\beta=75:25$ (ensayo 1). Cuando el 1-tio-ribo-glicósido **13** se hizo reaccionar en condiciones similares, la reacción no finalizó pasadas 72 horas (ensayo 2). Sin embargo, al aumentar la temperatura a 50°C se obtuvo el nucleósido **33** con un 65% de rendimiento en tan solo 30 minutos aunque con una baja estereoselectividad (ensayo 3). En este punto, nos propusimos realizar la reacción en otros disolventes

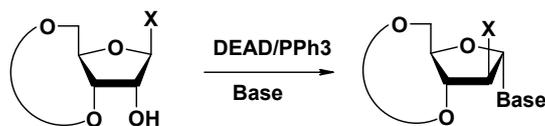
⁷⁹ K. A. Cruickshank, J. Jiricny, C. B. Reese *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 681.

⁸⁰ a) J. Zemlicka, S. Chládek, A. Holý, J. Smrt *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1966**, 31, 3198. b) C.-S. Chen, J.-W. Chern *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, 15, 1253. b) F. Seela, P. Leonard *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, 16, 669.

como THF a temperatura ambiente (ensayos 4-5) y a reflujo (ensayo 6) obteniéndose mejores estereoselectividades pero bajos rendimientos. Cuando se empleó dicloroetano como disolvente el rendimiento aumentó sensiblemente aunque la estereoselectividad en este caso fue nula (ensayo 7). En todos los casos se obtuvieron mezclas α/β de *arabino*-nucleósidos sugiriendo que el intermedio de la reacción es un catión oxonio y no un episulfonio. Al utilizar bases púricas, sólo se aisló producto de reacción con la 6-cloropurina (6-Cl-purina) cuando se forzaron las condiciones de reacción, obteniéndose el nucleósido **37** con un 28% rendimiento y una baja estereoselectividad (ensayos 8-11).

Con el fin de intentar forzar la formación del catión episulfonio se preparó el *p*-metoxifenil 1-tio-*ribo*-glicósido **14** que tiene mayor densidad electrónica en el azufre. Sin embargo, cuando éste fue utilizado como material de partida en la glicosilación no se mejoró ni la estereoselectividad ni el rendimiento (ensayos 12-13). Entonces, se prepararon los 1-tio-*ribo*-glicósidos **15** y **16** que poseen un sustituyente que ejerce un gran impedimento estérico en la posición anomérica. El compuesto **15** no reaccionó ni cuando se aumentó la temperatura a 80°C durante varios días (ensayo 14). Sin embargo, el *terc*-butil 1-tioglicósido **16** dio lugar al nucleósido **36** en un 64% de rendimiento y con una estereoselectividad $\alpha/\beta=91:9$ cuando se realizó la reacción en DMF a temperatura ambiente (ensayo 15). Cuando se aumentó la temperatura (ensayo 16) o se cambió el disolvente (ensayos 17-18), el rendimiento y la estereoselectividad fueron peores. En este caso no se observó reacción cuando se utilizaron bases púricas (ensayos 19-21).

El hecho de que la reacción a partir del 2,6-dimetilfenil tioglicósido **15** (ensayo 13) no tuviera lugar, puede justificarse por la dificultad en la transposición 1,2 del sustituyente anomérico debido al impedimento estérico provocado por los grupos metilo.

Tabla 3.5. Síntesis de α -arabino-nucleósidos **32-37** a partir de los β -ribofuranósidos **12-16**^[a].

12 X=SePh	32 X=SePh	Base=N ³ -Bz-T
13 X=SPh	33 X=SPh	Base=N ³ -Bz-T
14 X=S-C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OMe	34 X=S-C ₆ H ₄ - <i>p</i> -OMe	Base=N ³ -Bz-T
15 X=S-2,6-diMe-Ph	35 X=S-2,6-diMe-Ph	Base=N ³ -Bz-T
16 X=S ^t Bu	36 X=S ^t Bu	Base=N ³ -Bz-T
	37 X=SPh	Base=6-Cl-Pur

Ensayo	Glicósido	Base	Disolv.	T(°C)	t(h)	Comp.	Rto(%)	α/β
1	12	N ³ -Bz-T	DMF	25	0.5	32	60	75:25
2	13	N ³ -Bz-T	DMF	25 ^[b]	72	33	65	50:50
3	13	N ³ -Bz-T	DMF	50	0.5	33	65	67:33
4	13	N ³ -Bz-T	THF	25	3	33	11	82:12
5	13	N ³ -Bz-T	THF	25	72	33	11	82:12
6	13	N ³ -Bz-T	THF	refl.	4	33	40	75:25
7	13	N ³ -Bz-T	DCE	refl	0.5	33	60	50:50
8	13	6-Cl-Purina	DMF	25 ^[b]	72	---	---	---
9	13	6-Cl-Purina ^[c]	DMF	50	24	37	28	71:29
10	13	N ⁶ -dmamA	DMF	25 ^[b]	72	---	---	---
11	13	N ⁶ -dmamA	THF	refl	72	---	---	---
12	14	N ³ -Bz-T	DMF	25 ^[b]	72	34	trazas	72:25
13	14	N ³ -Bz-T	DMF	50	1	34	54	71:29
14	15	N ³ -Bz-T	DMF	25 ^[b]	72	---	---	---
15	16	N ³ -Bz-T	DMF	25	12	36	64	91:9
16	16	N ³ -Bz-T	DMF	50	1	36	64	84:16
17	16	N ³ -Bz-T	THF	25 ^[b]	24	36	10	60:40
18	16	N ³ -Bz-T	DCE	25 ^[b]	24	36	25	60:40
19	16	6-Cl-Purina	DMF	25 ^b	72	---	---	---
20	16	6-Cl-Purina ^[c]	DMF	50	24	---	---	---
21	16	N ⁶ -dmamA	DMF	50 ^[b]	72	---	---	---

^[a]Todos los ensayos se llevaron a cabo con una relación de glicósido/PPh₃/DEAD/Base 1:1.9:2:4.

^[b]Se aumentó la temperatura hasta 80°C durante varios días. ^[c]Procedimiento 3 (parte experimental).

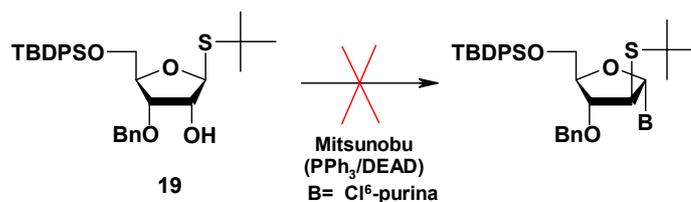
En resumen, los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se utilizaron disolventes polares y apróticos que solubilizan mejor las bases heterocíclicas, como es el caso de la DMF⁸¹. Así, cuando se utilizaron disolventes poco polares la reacción transcurrió muy lentamente y con bajos rendimientos. La DMF probablemente, por un lado solubiliza la base pero además estabiliza el intermedio oxonio, incrementándose así la velocidad de la reacción.

En los ensayos con las bases púricas, solo se aisló producto de reacción con el glicósido **13** (X=SPh) cuando la base heterocíclica utilizada fue la 6-cloropurina, aunque el rendimiento fue bajo. Un análisis mediante modelos moleculares sugirió, como posible causa el fuerte impedimento estérico provocado por el grupo disiloxano en la entrada de la base por cara inferior del anillo de furanosa. Por último, en ningún caso se aislaron productos de *O*-glicosilación, a diferencia de otros trabajos que se recogen en la bibliografía de reacciones de Mitsunobu con bases pirimidínicas⁸².

Con el fin de determinar si el impedimento estérico ejercido por el grupo protector disiloxano era la causa de la escasa reactividad de las bases púricas, se ensayó la glicosilación en condiciones de Mitsunobu sobre el β -*D*-ribo-furanósido **19**, protegido selectivamente en C-3 y C-5 con grupos menos voluminosos, utilizando DMF como disolvente y 6-cloropurina como base (Esquema 3.15). La reacción no evolucionó así que la hipótesis del impedimento estérico en el caso de las bases púricas no se pudo confirmar.

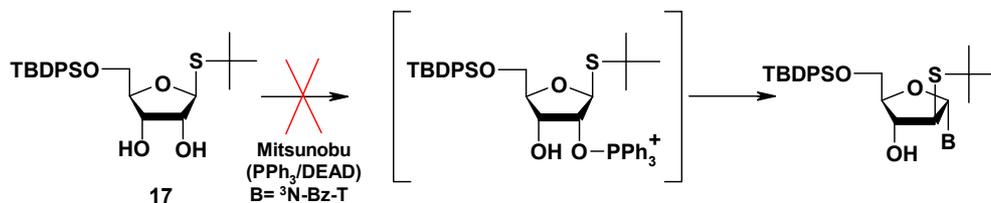
⁸¹ a) S. Bottle, I. D. Jenkins *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 385. b) R. D. Guthrie, I. D. Jenkins, S. Thang, R. Yamasaki *Carbohydr. Res.* **1983**, *121*, 109. c) R. D. Guthrie, I. D. Jenkins *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1997. d) D. A. Otero, R. Simpson *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 79.

⁸² a) C. Bonnal, C. Charis, M. Lucas *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 1401. b) L. Schmitt, C. A. Caparelli *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, *16(2)*, 2165. c) Y. Díaz, F. Bravo, S. Castellón *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6508.



Esquema 3.15

También se realizó un ensayo de glicosilación de N^3 -benzoíl-timina con el β -*D*-ribo-furanósido **17**, monoprotectado en forma de *tert*-butildifenilsilil éter, ya que existían evidencias en la bibliografía que la reacción podía funcionar con compuestos polihidroxílicos⁸³, pero en este caso la reacción tampoco evolucionó (Esquema 3.16).

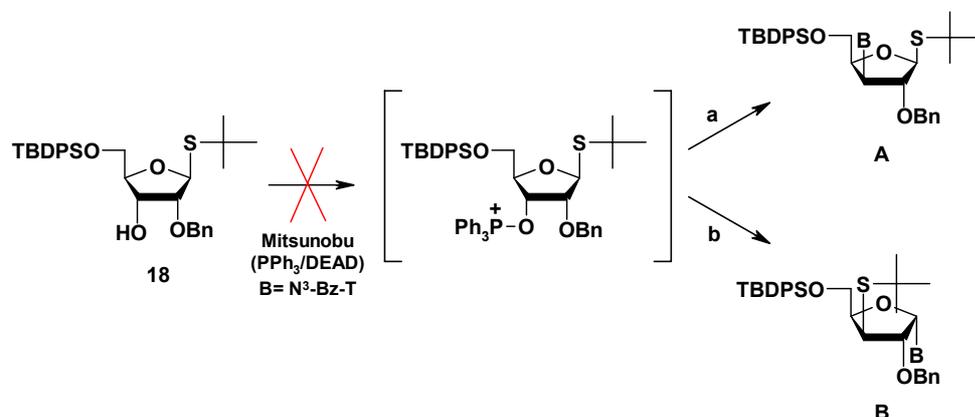


Esquema 3.16

Por último el producto mayoritario de la bencilación del derivado estanileno **18**, se hizo reaccionar con N^3 -benzoíl-timina en DMF con el fin de obtener el isonucleósido **A** por inversión del hidroxilo en el C-3 (Esquema 3.17, vía a). También podría producirse el nucleósido **B** mediante la participación del

⁸³ a) M. L. Swain, R. W. Turner *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 840. b) A. Dereault, I. Tranchepain, J. C. Depezay *Synthesis* **1987**, 491. c) G. L. Bundy, D. R. Morton, D. C. Peterson, E. E. Nishizawa, W. L. Miller *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 790.

átomo de azufre, de forma similar a como se produce con los tio-nucleósidos⁸⁴, de forma que, se daría una transposición 1,3 del heteroátomo y la base entraría por la cara α (Esquema 3.17, vía b). En cualquier caso, no se aislaron productos de interés en esta reacción.

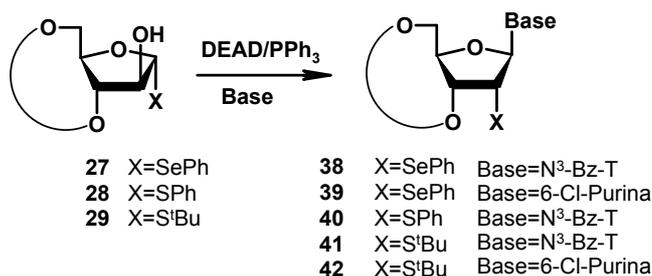


Esquema 3.17

Glicosilación de bases púricas y pirimidínicas con 1-tio y 1-seleno- α -D-arabino-furanósidos en condiciones de Mitsunobu.

A la vista de los resultados obtenidos con los 1-seleno y 1-tio-*ribo*-glicósidos, se sintetizaron el 1-seleno-*arabino*-glicósido **27** y los 1-tio-*arabino*-glicósidos **28** y **29**. En estos casos, la transposición 1,2 del heteroátomo (S/Se) tiene lugar por la cara más impedida del anillo de furanosa (α), dando lugar a los nucleósidos de configuración *ribo*. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.6.

⁸⁴ a) Y. Yoshimura, K. Kitano, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 822. b) Y. Yoshimura, K. Kitano, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3140. c) Y. Yoshimura, M. Watanabe, H. Satoh, N. Ashida, K. Ijichi, S. Sakata, H. Machida, A. Matsuda *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2177. d) K. Yamada, S. Sakata, Y. Yoshimura *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6891. e) L. S. Jeong, S. J. Yoo, H. R. Moon, Y. H. Kim, M. W. Chun *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3325.

Tabla 3.6. Síntesis de los β -*ribo*-nucleósidos **38-42** a partir de los α -*D*-arabino-furanósidos **27-29**^[a].

Ensayo	Glicósido	Base	Disolv.	T(°C)	t(h)	Comp.	Rto(%)	α/β
22	27	N ³ -BzT	DMF	t.a.	4	38	48	12:88
23	27	6-Cl-Purina	DMF	t.a. ^[b]	24	---	---	---
24	27	6-Cl-Purina	DMF ^[c]	t.a. ^[b]	24	---	---	---
25	27	N ⁶ -Bz-A	DMF	t.a.	24	---	---	---
26	27	N ⁶ -Bz-A	DMF ^[c]	t.a.	24	---	---	---
27	27	6-Cl-Purina	DMF ^d	50	24	39	42	12:88
28	28	N ³ -Bz-T	DMF	t.a.	5	40	71	9:91
29	28	N ³ -Bz-T	CH ₃ CN	t.a.	5	40	70	33:67
30	28	N ³ -Bz-T	CH ₃ CN ^[c]	t.a.	5	40	70	33:67
31	29	N ³ -Bz-T	DMF	t.a.	72	41	19	0:1
32	29	N ³ -Bz-T	DMF	50	0.5	41	26	0:1
33	29	N ³ -Bz-T	DMF ^[c]	t.a.	2	41	52	0:1
34	29	N ³ -Bz-T	THF	t.a. ^[b]	72	41	trazas	0:1
35	29	N ³ -Bz-T	THF	refl.	24	41	trazas	0:1
36	29	N ³ -Bz-T	THF ^[d]	refl.	24	41	trazas	0:1
37	29	6-Cl-Purina	DMF ^[d]	50	24	42	50	7:93 ^[e]

^[a]Todos los ensayos se llevaron a cabo con una relación de glicósido/PPH₃/DEAD/Base 1:1.9:2:4.

^[b]Se aumentó la temperatura hasta 80°C durante varios días. ^[c]Procedimiento 2. ^[d]Procedimiento 3 (Parte experimental). ^[e]Para el derivado N9. (N9/N7=5:1).

La reacción del fenil 1-seleno- α -D-*arabino*-furanósido **27** con N³-Bz-T en DMF a temperatura ambiente dio lugar al nucleósido **38** con un 48% de rendimiento y una relación $\alpha/\beta=12:88$ (ensayo 22). La glicosilación de 6-cloropurina y N⁶-Bz-A no transcurre a temperatura ambiente (ensayos 23-26), sin embargo al aumentar la temperatura a 50°C la reacción con la 6-cloro-purina dio lugar al nucleósido **39** con un 42% de rendimiento y una estereoselectividad $\alpha/\beta=12:88$ (ensayo 27). Cuando se ensayó la reacción con el fenil 1-tio- α -D-*arabino*-furanósido **28** se obtuvo el nucleósido **40** con un 71% y la estereoselectividad del proceso aumentó hasta una relación α/β de 9:91 (ensayo 28). Al cambiar el disolvente por acetonitrilo la estereoselectividad disminuyó drásticamente (ensayos 29-30).

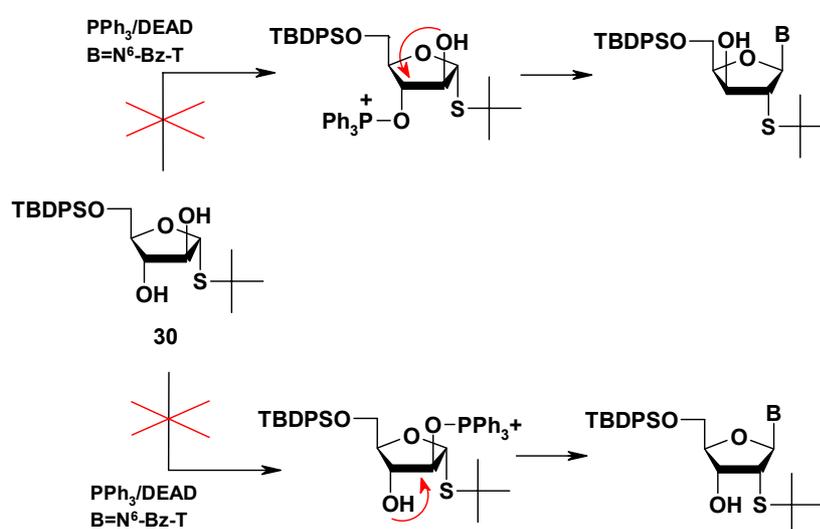
Cabe destacar, que la glicosilación de N³-Bz-T con *tert*-butil 1-tio- α -D-*arabino*-furanósido **29** condujo únicamente al nucleósido β **41** con un 19% de rendimiento (ensayo 31). Con el fin de mejorar el rendimiento, se aumentó la temperatura hasta 50°C, ya que la reacción a temperatura ambiente no finalizó, pero el aumento de rendimiento en este caso no fue significativo (26%, ensayo 32). Se pensó entonces, que el DEAD debido a su fuerte carácter oxidante, aceptor de Michael y dienófilo podría ser el causante de estos bajos rendimientos. Así que, se disminuyó la concentración adicionándolo diluido al 10% en DMF y gota a gota, consiguiendo aumentar el rendimiento hasta el 52% (ensayo 33). Otra alternativa para disminuir la concentración de DEAD, sería generando el complejo DEAD-trifenilfosfina en una etapa previa y añadiendo el alcohol y el nucleófilo posteriormente^{85,86}. Se ensayó esta alternativa para la adición de los reactivos: Adicionando el glicósido disuelto en THF sobre una disolución de PPh₃ y DEAD en THF anhidro a -50°C, y dejando subir lentamente la temperatura. Sin embargo, la reacción no evolucionó ni a temperatura ambiente (ensayo 34) ni a reflujo (ensayo 35-36). Cuando el furanósido **29** se hizo reaccionar con 6-cloro-purina se

⁸⁵ R. P. Volante *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3119.

⁸⁶ A. B. Smith, K. J. Hale, R. A. Rivero *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5813.

obtuvo el nucleósido **42** con un rendimiento del 50% y una estereoselectividad $\alpha/\beta=7:93$. La excelente estereoselectividad observada cuando el grupo anómero es *tert*-butil-mercaptano se puede explicar por el fuerte impedimento estérico que ejerce en la cara inferior del anillo de furanosa.

En resumen, al igual que en la serie de la ribosa, los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó como disolvente DMF. En este caso cuando se empleó la 6-cloropurina los resultados fueron comparables a las bases pirimidínicas, probablemente debido a que la introducción de la base se produce mayoritariamente por la cara menos impedida del anillo de furanosa (β).

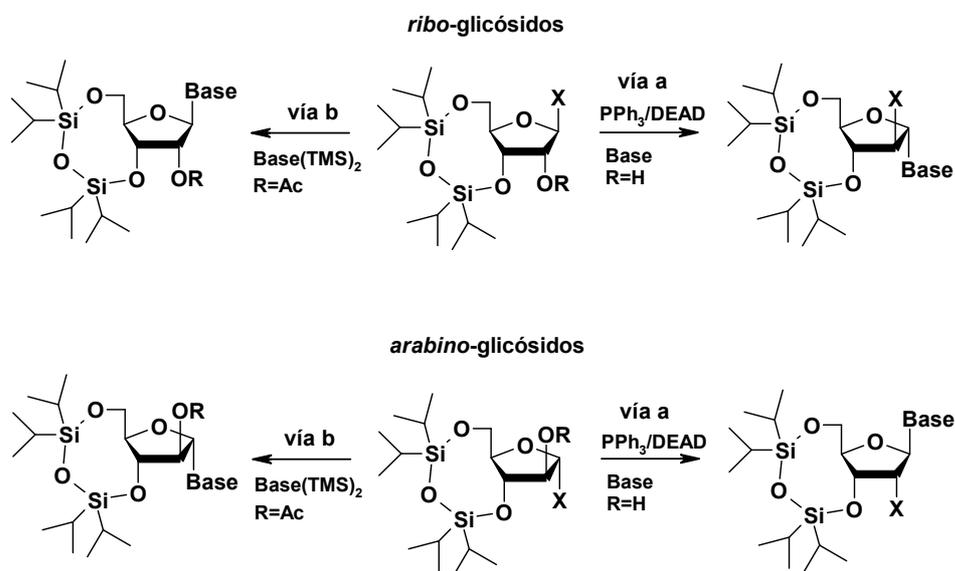


Esquema 3.18

Por último, se sintetizó el *tert*-butil 5-*tert*-butil-difenil-sililoxi-1-tio- α -D-*arabino*-furanósido **30** (Esquema 3.18) que cuenta con los 2-OH y 3-OH sin proteger, y en disposición relativa *trans*. La glicosilación en condiciones de Mitsunobu podría conducir a los β -*ribo*-nucleósidos a través de una transposición 1,2 y glicosilación o bien, por formación de un epóxido intermedio y posterior

apertura del mismo⁸⁷. Sin embargo, la reacción no evolucionó ni aumentando la temperatura hasta 100°C durante varios días.

En general, si comparamos los resultados de la serie *ribo* con los de la serie *arabino* se observa que, en esta última las reacciones transcurren a temperatura ambiente y se obtienen mejores rendimientos y selectividades debido a que la entrada de la base se produce por la cara menos impedida del anillo de furanosa. Excepcionalmente, con el *terc*-butil-1-tio- α -D-*arabino*-furanósido **29** se obtienen peores rendimientos que con su análogo *ribo* **16**, debido a que la transposición 1,2 del grupo *terc*-butilo en este caso está más impedida. Sin embargo, cabe destacar la excelente estereoselectividad en el caso de los derivados *arabino*, obteniéndose únicamente el β -nucleósido.



Esquema 3.19

⁸⁷a) R. D. Guthrie, I. D. Jenkins, S. Thang, R. Yamasaki, *Carbohydr. Res.* **1983**, 1997. b) R. J. Ferrier, P. Prasit, G. J. Gainsford *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 1629.

Así pues, se ha puesto a punto un método alternativo de síntesis de 2'-desoxinucleósidos a partir de 1-seleno y tio-glicósidos haciendo uso de una reacción de Mitsunobu (Esquema 3.19, vía a). Desde el punto de vista de la estereoselectividad de la reacción, el método es complementario a la glicosilación convencional cuando R=Ac, que conduce al anómero β para los derivados *ribo* y a los α para los *arabino* (Esquema 3.19, vía b). La desoxigenación o desulfuración de la posición 2 conduciría en cada caso al anómero β (α para los *arabino*) y α (β para los *arabino*).

Elucidación Estructural

1. La presencia de la base pirimidínica (³N-benzoíl-timina) en el espectro de RMN de ¹H se constató por la señal que aparece a 6.7-7.9 ppm correspondiente a H-6 y en el espectro de RMN de ¹³C por las señales sobre 110 y 136 ppm asignadas a los carbonos C-5 y C-6 respectivamente. La presencia del grupo tio o seleno en el azúcar se confirmó por la presencia de los protones aromáticos en los espectros de ¹H (en el caso del *terc*-butil-tiol por la existencia de un singulete hacia 1.3 ppm correspondiente al grupo *terc*-butilo) y por la presencia de una señal en el espectro de RMN de ¹³C a 49-64 ppm asignada a C-2, típica de carbono unido a S/Se.

2. Del análisis de las $J_{1,2'}$ y $J_{1,3'}$ de los nucleósidos no se pudo extraer conclusiones sobre la configuración de dichas posiciones. Así pues, fueron necesarios experimentos NOE para confirmar la configuración de los productos (Figura 3.1). En los nucleósidos con los protones H-1' y H-2' en disposición relativa *cis* (α -*ribo* y β -*arabino*), se observaron incrementos grandes en uno de los protones cuando se irradió el otro. En cambio cuando la disposición fue *trans* (α -*arabino* y β -*ribo*), se observaron incrementos pequeños o inapreciables. El incremento de la señal del protón H-4' al irradiar el protón anomérico confirmó la

configuración β de los nucleósidos. Además, el protón H-6 de la base experimentó un incremento en su señal al irradiar el H-4' en el caso de los α -nucleósidos.

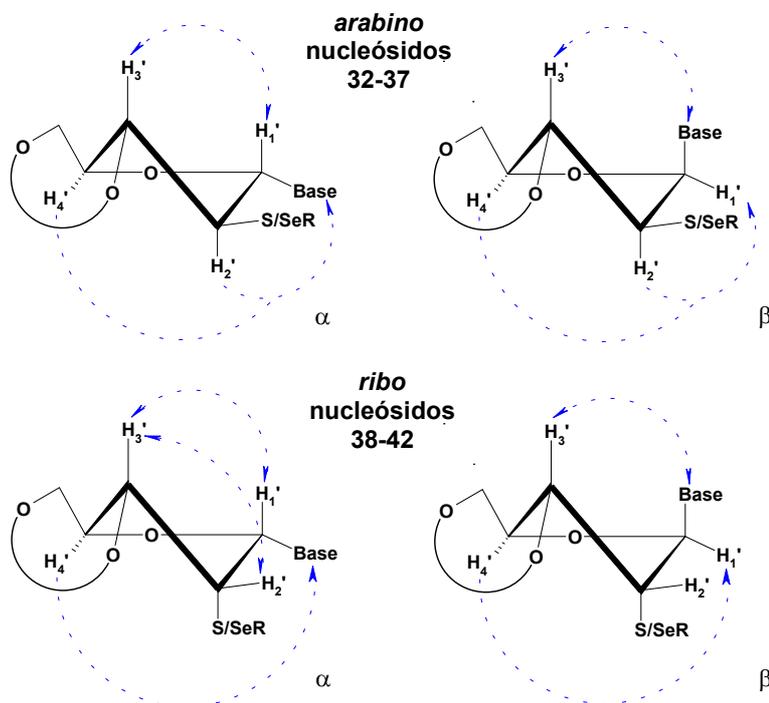


Figura 3.1. Experimentos NOE para los nucleósidos 32-42

3. En el análisis de la conformación de los productos obtenidos es necesario tener en cuenta las siguientes consideraciones previas:

*Los anillos de furanosa no son planos, sino que están plegados dando lugar a diferentes conformaciones. Así pues, tenemos una conformación en forma de “sobre” (*E*), cuando un átomo se desplaza 0.5 Å del plano que conforman los otros 4 átomos, y una conformación en forma de “media silla” (*T*) cuando dos átomos adyacentes se desplazan a los lados contrarios del plano que conforman los otros tres átomos. Los átomos que se desplazan de los planos de 3 ó 4 átomos hacia el mismo lado que el C-5 se denominan *endo*; aquellos que lo hacen hacia el lado contrario se denominan *exo*. Esta forma de describir el plegamiento de las furanosas es sólo aproximada, y resulta inadecuada si se consideran formas

retorcidas del anillo. Consecuentemente, el plegamiento de los anillos furanósicos se ha tratado analíticamente de una forma elegante mediante el concepto de pseudorotación, inicialmente aplicado al ciclopentano⁸⁸ y posteriormente aplicado a las furanosas sustituidas⁸⁹. En el ciclopentano, el plegamiento se va alternando virtualmente sin barreras energéticas, dando lugar a un infinito número de conformaciones, las cuales se describen en función del ángulo de torsión máximo (grado de plegamiento) v_{max} y el ángulo de fase de pseudorotación P . En las furanosas sustituidas, como es el caso de los nucleósidos, se crean umbrales de energía que limitan la pseudorotación, lo cual lleva a modos de plegamiento preferidos. Estos modos principales de plegamiento son el C3'-*endo* (N) y C2'-*endo* (S)⁹⁰, y alrededor de cada uno de éstos existe una familia de modos de plegamiento muy estrechamente relacionados⁹¹. En solución existe un rápido equilibrio entre estos dos estados y la tendencia de las furanosas a favorecer una forma u otra está determinada principalmente por la clase y la orientación de los sustituyentes en las posiciones 2 y 3 del anillo. En este sentido, los sustituyentes electronegativos tienden a adoptar preferentemente una orientación pseudoaxial (efecto gauche)^{92,93}.

Para los *arabino*-furanosil derivados, los valores de $J_{2,3}$ tuvieron carácter diagnóstico, dando valores de 7.2-10.2 Hz que corresponden a una orientación pseudo-antiperiplanar, confirmando que la conformación preferida es la Norte (C3'-*endo*). Sin embargo, para los *ribo*-furanosil derivados los datos de la constante de acoplamiento entre H-2' y H-3' carece de valor diagnóstico, por lo que no se pudo precisar la conformación preferida.

⁸⁸ a) J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer, R. Spitzer *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2483. b) K. S. Pitzer, W. E. Donath *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3213.

⁸⁹ L. D. Hall, P. R. Steiner, C. Pedersen *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1155.

⁹⁰ C. Altona, M. Sundaralingam *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8205.

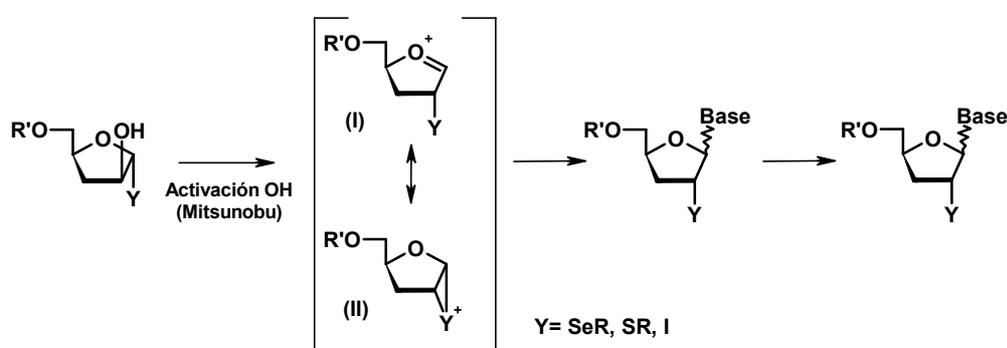
⁹¹ W. Saeger *Angew. Chem.* **1973**, 12, 591.

⁹² a) W. K. Olson, J. L. Sussman *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 207. b) W. K. Olson *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 278.

⁹³ J. Plavec, W. Tong, J. Chattopadhyaya *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9734.

Cálculos Teóricos

Una vez realizado el estudio de la reacción de Mitsunobu aplicada a la síntesis estereoselectiva de nucleósidos, se concluyó que la formación de ambos anómeros debía ser consecuencia de la existencia de un intermedio tipo oxonio (I) y no de intermedios episulfonio o selenonio (II) como generalmente se postulaba. Como generalmente la síntesis de 2'-desoxinucleósidos se lleva a cabo en condiciones cinéticas, la estereoselectividad del proceso debería estar controlada por la estabilidad relativa de los intermedios I y II (Esquema 3.20).

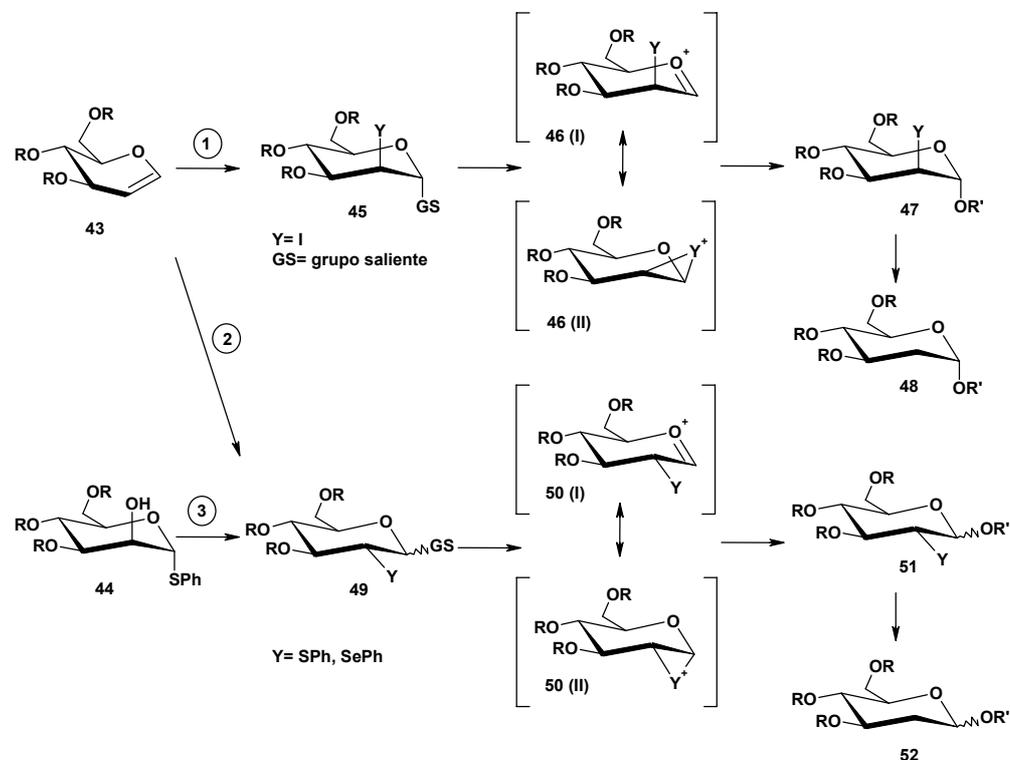


Esquema 3.20

Un comportamiento similar ha sido observado en la síntesis de nucleósidos y 4'-tio nucleósidos a partir de glicales^{55,57} y de tioglicales⁹⁴ respectivamente, lo que sugiere una tendencia similar para los diferentes heteroátomos presentes en el anillo.

⁹⁴ a) J. Brånalt, S. C. T. Kvarnstrom, B. Svensson, B. Classon, B. Samuelsson *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4430. b) K. Haraguchi, A. Nishikawa, E. Sasakura, H. Tanaka, K. T. Nakamura, T. Miyasaka *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3713. c) J. A. Miller, A. W. Pugh, g. M. Ullah *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3265.

En el campo de las piranosas, la estrategia más común para la síntesis de 2-desoxi- α y 2-desoxi- β -glicósidos también implica la participación de un grupo vecino en C-2 en axial (Y=I) o ecuatorial (Y=Br, SPh, SePh, OAc o NHCHO), y posterior reducción de los mismos.



Esquema 3.21

El grupo electrodonador es introducido normalmente a partir del glicol 43 generándose los glicosil dadores 45^{95,96} (Esquema 3.21, vía 1) y 49 (Y=SPh⁹⁷,

⁹⁵ W. R. Roush, C. E. Bennett *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3541.

⁹⁶ Síntesis de 2-desoxi- α y 2-desoxi- β -glicósidos con Y=I: a) W. R. Roush, B. W. Gung, C. E. Bennett *Org. Lett.* **1999**, *1*, 891. b) W. R. Roush, S. Narayan, C. E. Bennett, K. Briner *Org. Lett.* **1999**, *1*, 895. c) W. R. Roush, S. Narayan *Org. Lett.* **1999**, *1*, 899.

⁹⁷ a) R. Preuss, R. R. Schmidt *Synthesis* **1988** 694. b) Y. Ito, T. Ogawa *Tetrahedron* **1990**, *46*, 89. c) W.R. Roush, S. F. Lin, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5740. d) D. P. Sedesta, W. R. Roush *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4799. e) S. Hashimoto, Y. Yanagiya, T. Honda, S. Ikegami *Chem. Lett.* **1992**, 1511. f) W. R. Roush, D. P. Sebesta, C. E. Bennett *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8825. g) W. R. Roush, D. P. Sebesta, R. A. James *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8837. h) W. R. Roush, R. A. Hartz, D. J. Gustin *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1990.

SePh^{97c,98}) (Esquema 3.21, vía 2). Éstos, a través de una reacción de glicosilación darán lugar a los glicósidos **47** y **51**. Por último, una reducción en condiciones radicalarias permitirá la obtención de los 2-desoxiglicósidos **48** y **52**. Los cationes **46 (II)** y **50 (II)** han sido propuestos como intermedios para estas reacciones de glicosilación. Estos también son los intermedios de reacción en la síntesis de los glicosiladores **45** y **49** a partir de los glicales. La adición de reactivos de azufre o selenio conduce al compuesto con el grupo Y en disposición ecuatorial, mientras que el yodo da lugar al yododerivado axial. No obstante en condiciones termodinámicas la cantidad de yododerivado ecuatorial obtenida aumenta⁹⁵. En la estereoquímica de estos compuestos influyen factores de conformación del anillo y del tipo de configuración en los sustituyentes de las posiciones 4 y 6^{97f,57b}. La isomerización entre 2-β-Y y el 2-α-Y también debe tenerse en cuenta.

Cuando se parte de 2-fenilsulfenil- o 2-fenilselenenil-glicosiladores **49** la glicosilación conduce a mezcla α/β en proporciones variables, dependiendo de múltiples factores y de la estructura del alcohol aceptor. Los compuestos α-gluco no pueden justificarse a partir del intermedio **50(II)**, de forma que el intermedio oxonio **50(I)** debe tomar parte en el proceso^{97g}.

Los glicósidos **47** y **51** han sido sintetizados en dos etapas consecutivas partiendo del glical **43**, por adición del electrófilo promotor ($[I^+]^{99}$, $[S^+]^{100}$, $[Se^+]^{101}$) y el glicosil aceptor. Este procedimiento ha sido también utilizado para la síntesis de 2-desoxi-β-piranosil nucleósidos^{57b}.

⁹⁸ a) Y. Ito, T. Ogawa *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6221. b) M. Perez, J. M. Beau *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 75. c) W. R. Roush, X-F. Lin *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6829.

⁹⁹ a) K. Toshima, K. Tatsuta *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503. b) S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau *Angew. Chem.* **1996**, *35*, 1380.

¹⁰⁰ a) Y. Ito, Y. Ogawa *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4701. b) S. Ramesh, N. Kaila, G. Grewal, R. W. Franck *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5. c) G. Grewal, N. Kaila, R. W. Franck *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2084.

¹⁰¹ a) G. Jaurand, J. M. Beau, P. Sinaÿ *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 572. b) J. M. Beau, G. Jaurand, J. Esnault, P. Sinaÿ *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1105.

Otra forma de obtener los glicosiladores **49** (X=SPh) es partir de los fenil 1-tio-glicósidos por activación del 2-OH y migración 1,2 (Esquema 3.21, vía 3).⁶¹ En estos casos también se han utilizado procedimientos “one-pot”^{61c,d}.

Recientemente, se han publicado estudios computacionales sobre los intermedios en la glicosilación de piranosas con un azufre en la posición 2. Un estudio semiempírico (hamiltoniano MNDO¹⁰² implementado en el programa de cálculo MOPAC 5.0¹⁰³) del catión **53** (Figura 3.2), intermedio en la glicosilación de 2-desoxi-2-arilsulfenil-piranosas, sugirió que ambos intermedios (episulfonio y oxonio) son mínimos en la superficie de energía potencial, pero que el catión oxonio es más estable^{63a}.

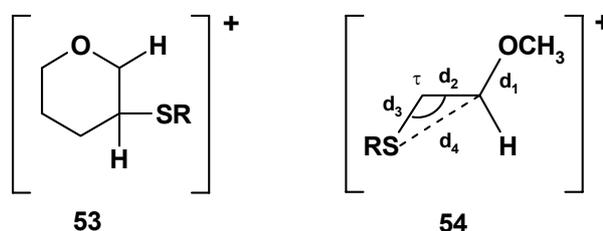


Figura 3.2. Modelo catiónico **53**, para los intermedios de glicosilación partiendo de 2'-desoxi-2-arilsulfenilpiranosas y modelo **54**, utilizado como referencia^{63c}.

Un estudio más reciente basado en métodos *ab initio* (HF, MP2 y QCISD) para los cationes **54** (R=H, Me) como sistemas modelo, mostró que los cationes S-C-C-O tienen una estructura tipo oxonio y la presencia de grupos alquilo en el azufre podría producir cambios en la geometría^{63b}. Además, existen evidencias de la existencia de iones episulfonio en adiciones electrófilas a alquenos y alquinos^{63c}.

¹⁰² M. J. S. Dewar, W. Thiel *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 32, 2601.

¹⁰³ QCPD Program No. 455, Versión 5.0

A la vista de todos estos resultados, nos propusimos realizar un estudio general y sistemático, basado en cálculos DFT¹⁰⁴, de los intermedios de glicosilación partiendo de furanosas y piranosas con heteroátomos dadores en la posición 2 del anillo de carbohidrato. Con el fin de intentar explicar el comportamiento de estos sistemas, se estudiaron furanosas con los heteroátomos más comunes en los derivados de nucleósidos (oxígeno, azufre y nitrógeno), piranosas, y carbociclos, y como heteroátomos externos, azufre, selenio y yodo.

Más recientemente D. M. Whitfield et al.¹⁰⁵ han explorado, utilizando las mismas herramientas de cálculo que nosotros, el mecanismo de la asistencia anquimérica aplicada a reacciones de glicosilación.

Detalles Computacionales

Los cálculos DFT se llevaron a cabo mediante el programa ADF (Amsterdam Density Functional) versión 2.3, fruto de los trabajos de Baerends et al.¹⁰⁶ y desarrollado en la Universidad Libre de Amsterdam¹⁰⁷ y en la Universidad de Calgary¹⁰⁸. Los orbitales atómicos fueron descritos con una base tipo Slater de

¹⁰⁴ W. Kohn, L. Sham *Phys. Rev. A* **1965**, *140*, 1133.

¹⁰⁵ T. Nukada, A. Berces, M. Z. Zgierski, D. M. Whitfield *J. Org. Chem.* **1998**, *120*, 13291.

¹⁰⁶ E. J. Baerends, D. E. Ellis, P. Ros *Chem. Phys.* **1973**, *2*, 41.

¹⁰⁷ a) W. Ravenek In *Algorithms and Applications on Vector and Parallel Computers*; H. J. J. te Riele, Th. J. Dekker; H. A. van de Vorst, Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1987**. b) P. M. Boerrigter; G. te Velde, E. J. Baerends *J. Int. J. Quantum Chem.* **1988**, *33*, 87. c) G. te Velde, E. J. Baerends *J. Comput. Phys.* **1992**, *99*, 84. d) C. Fonseca Guerra, J. G. Snijders, G. te Velde, J. Baerends *Theor. Chim. Acta* **1998**, *99*, 391.

¹⁰⁸ a) L. Fan, T. Ziegler, L. Versluis, E. Baerends, W. Ravenek *Int. J. Quantum Chem.* **1988**, *S22*, 173. b) L. Versluis, T. Ziegler *J. Chem. Phys.* **1988**, *88*, 322. c) L. Fan, T. Ziegler *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6057. d) L. Fan, T. Ziegler *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 7401. e) L. Fan, T. Ziegler *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 9005. f) L. Fan, T. Ziegler *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6937.

calidad doble ξ más polarización, extraídas de la biblioteca ADF (base tipo III). Los electrones internos fueron tratados con la aproximación “frozen core”, es decir

los 1s de carbono, oxígeno y nitrógeno, los 1s2s2p del azufre, los 1s2s2p3s3p del selenio, y los [1s-5p] del yodo. Un conjunto auxiliar de funciones Slater s, p, d, f, g y h centradas en los núcleos se utilizaron para ajustar la densidad electrónica, y para evaluar los potenciales de intercambio y de Coulomb de forma eficiente en cada ciclo SCF. La parte local del potencial V_{xc} (LDA) se describió utilizando la parametrización VWN¹⁰⁹, mientras que la parte no local (GGA) es una combinación del funcional de Becke's¹¹⁰ y del de Perdew's¹¹¹ para la correlación, conocido como el funcional BP86. La aproximación GGA fue aplicada de forma autoconsistente en los ciclos SCF y durante la optimización de la geometría. Las segundas derivadas fueron evaluadas numéricamente por una fórmula de 2 puntos.

Resultados y Discusión

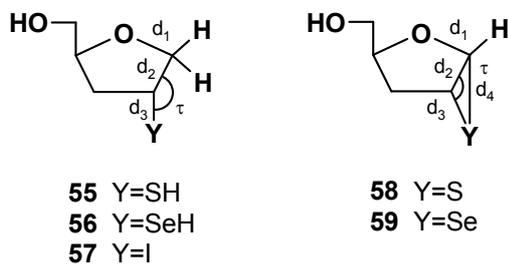
El primer objetivo propuesto fue el estudio de la estabilidad relativa de los intermedios de reacción **I** y **II** (Esquema 3.20) bajo la influencia de diferentes heteroátomos externos. Estas especies catiónicas corresponden a dos estructuras límite: abierta (tipo oxonio, **I**) y cíclica (**II**). Los compuestos neutros **55**, **56**, **57**, y **58**, **59** son buenos modelos para estos cationes y proporcionarán datos geométricos de referencia para la discusión posterior. La Tabla 3.7 muestra que la principal diferencia entre los compuestos **55**, **56**, **57** y **58**, **59** reside en el ángulo τ y en la distancia d4 (la diferencia entre distancia de enlace d4 y d3 (d4-d3) es aproximadamente 1Å en los productos abiertos **55**, **56** y **57**, y prácticamente cero en los productos ciclados **58** y **59**).

¹⁰⁹ a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair *Can J. Phys.* **1980**, 58, 1200.

¹¹⁰ A. D. Becke *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.

¹¹¹ a) J. P. Perdew *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822. b) J. P. Perdew *Phys. Rev. B* **1986**, 34, 7046.

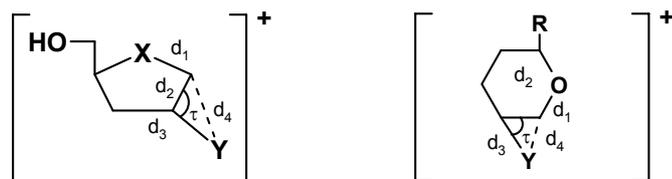
Tabla 3.7. Parámetros geométricos seleccionados para los tetrahidrofuranos **55**, **56** y **57**, y 2,3-episulfonio- y 2,3-episelenonio-tetrahidrofuranos **58** y **59**^[a].



	55	56	57	58	59
d1	1.437	1.440	1.436	1.385	1.376
d2	1.523	1.523	1.517	1.471	1.460
d3	1.870	2.013	2.275	1.871	2.010
d4	2.850	2.965	3.173	1.905	2.078
τ	113.9	113.2	112.0	68.3	71.5
d4-d3	0.980	0.972	0.893	0.034	0.068

^[a]Las distancias de enlace d1, d2, d3 y d4 están expresadas en Å y el ángulo τ en grados.

La Tabla 3.8 muestra los resultados para el catión **60** (X=O, Y=SH, Figura 3.3), que está estructuralmente relacionado con el **55** y el **58**. Así, cuando Y=SH se observó una d4-d3 de 0.4 Å (situación intermedia) y una d1 de 1.288 Å (dC-O=1.41Å, dC=O=1.21Å), lo que parece indicar que el enlace O-C₁ posee un carácter parcial de doble enlace. Además, el ángulo τ (90.1°) también apunta hacia una situación intermedia entre las dos estructuras límite.



- 60** X=O, Y=SR,SeR,I
61 X=NH, Y=SR,SeR,I
62 X=N-CHO, Y=SeH
63 X=N(O)Me, Y=SeH
64 X=S, Y=SR,SeR,I
65 X=SO, Y=SeH
66 X=SO₂, Y=SeH
67 X=CH₂, Y=SR,SeR,I

- 68** Y=SPh, R'=CH₂OCCF₃
69 Y=SeR, R'=H
70 Y=SePh, R'=CH₂OCCF₃
71 Y=I, R'=H
72 Y=I, R'=CH₂OCCF₃

Figura 3.3. Intermedios de los derivados de furanosa **60-66**, carbociclos **67** y de piranosas **68-72**.

Después de varios intentos para conseguir obtener un mínimo en la superficie de potencial que correspondiese a un catión episulfonio considerando el catión **73** (Figura 3.4) con un grupo tiol en la posición anomérica, se obtuvo una optimización parcial congelando el ángulo S-C1-C2, pero la estructura con un gradiente inferior de 0.01, evolucionó hacia el 2-tio catión **60** (Y=SH).

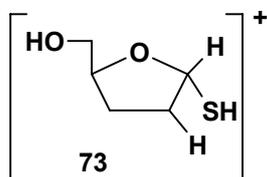


Figura 3.4. Catión **73**, con un tiol en la posición 1.

La optimización de la geometría de los cationes oxonio/episelenonio **60** para Y=SeH (Tabla 3.8) también convergen en una estructura promedio entre los modelos límite neutros **56** y **59** (Tabla 3.7). Una situación similar se observó para los cationes yodonio (**60**, Y=I). La naturaleza de estos intermedios fue confirmada mediante un cálculo de frecuencias de vibración, los cuales resultaron positivos, lo

que indica que corresponden a un mínimo en la superficie de energía potencial. Esto resultó así no sólo en este caso sino también para X=S, NH y CH₂.

Tabla 3.8. Parámetros geométricos para los cationes **60**. Las distancias d1, d2, d3 y d4 se expresan en Å y el ángulo τ en grados^[a].

Y	SR				SeR				I	
	R	H	Me ^[b]	Ph	^t Bu	H	Me ^[b]	Ph		^t Bu ^[b]
d1		1.288	1.299 (1.303)	1.300	1.304	1.297	1.305 (1.310)	1.306	1.310 (1.315)	1.284
d2		1.462	1.459 (1.459)	1.452	1.458	1.456	1.454 (1.454)	1.447	1.453 (1.453)	1.455
d3		1.895	1.888 (1.887)	1.914	1.880	2.039	2.035 (2.037)	2.059	2.030 (2.030)	2.284
d4		2.396	2.309 (2.293)	2.347	2.280	2.467	2.406 (2.362)	2.444	2.378 (2.356)	2.794
τ		90.1	86.2 (85.5)	87.3	85.4	88.1	85.0 (84.3)	86.5	84.4 (83.4)	94.1
d4-d3		0.501	0.421 (0.406)	0.433	0.400	0.428	0.371 (0.325)	0.385	0.348 (0.326)	0.510

^[a]Ver Figura 3.3. ^[b]Los datos entre paréntesis corresponden a los compuestos con un grupo trifluoroacetato en O5.

En este punto, se consideró la influencia de diferentes sustituyentes en el azufre y el selenio, resultando que para el azufre cuando los sustituyentes son Ph, Me y ^tBu, la distancia d4 disminuye respecto a cuando el sustituyente es H en 0.049, 0.093 y 0.116 Å respectivamente. Para el selenio esta diferencia fue de 0.023, 0.061 y 0.089, respectivamente, para los mismos sustituyentes. El ángulo τ sufre un efecto similar. Estos datos muestran que existe un fuerte efecto electrónico que depende del sustituyente en el azufre o selenio. Por lo tanto, cuanto más

electrodonor es el sustituyente, más se aproxima el grupo 2-tio o 2-seleno hacia el C1, de lo que se puede deducir que el intermedio de reacción tiene más carácter **II** (Figura 3.20). Este efecto también se refleja en la distancia d1. Cuanto más pequeña es la diferencia entre d4 y d3, más aumenta la distancia d1. Ésto está de acuerdo con nuestros resultados experimentales, que mostraban que las mejores estereoselectividades en la síntesis de nucleósidos se daban cuando partíamos de *tert*-butilglicósidos⁶².

Con el fin de limitar la participación de los electrones del oxígeno en la estabilización del catión, introdujimos un grupo electroceptor (trifluoroacetato) en el O5 (Y=S, R=Me; Y=Se, R=Me, R=^tBu) (Tabla 3.8). Los grupos tio o seleno y el C1 se aproximaron ligeramente, como muestra la disminución del valor de d4 y del ángulo τ .

Como el efecto electrónico que depende del sustituyente en el átomo de azufre o selenio parece relativamente importante, se decidió extender el estudio mediante la introducción de grupos p o s electroadores y electroceptores en el selenio (Tabla 3.9). En general, cuando se introdujeron grupos electroadores la distancia de enlace d4 disminuyó. Si se tienen en cuenta los resultados de las Tablas 3.8 y 3.9, se observa que la distancia d4-d3, que indica la tendencia de formación del catión selenonio varía de la siguiente forma: R=Ph(Me)₃>Si(Me)₃>Ph(OMe)₃>^tBu>*m*-Ph(OMe)₂>*p*-Ph-Sn(Me)₃>Me>*p*-Ph(OMe)>Ph>*p*-PhNO₂>H (Figura 3.5). Los grupos electroadores o electroceptores están claramente delimitados por el fenilo. La diferencia d4-d3 disminuye cuando el número de grupos electroadores se incrementa (ver el caso de 3 grupos metoxi en el fenilo).

Los valores obtenidos sobre los intermedios de reacción para Y=SR y SeR muestran que la elevada estereoselectividad observada en la obtención de nucleósidos cuando R=S-2,6-di-ⁱPrPh^{54c} no sólo podría justificarse por factores estéricos sino también por factores electrónicos (el intermedio de reacción se aproxima hacia el episulfonio).

Tabla 3.9. Efecto de los sustituyentes electroceptores en la geometría de **60** para Y=SeR. Las distancias de enlace d1, d2, d3 y d4 se expresan en Å y el ángulo τ en grados^[a].

Y	SeR						
	<i>p</i> -Ph-OMe	<i>p</i> -Ph-(OMe) ₂	<i>p</i> -Ph-(OMe) ₃	Ph-(Me) ₃	Si(Me) ₃	<i>p</i> -Ph-Sn(Me) ₃	<i>p</i> -Ph-NO ₂
d1	1.309	1.309	1.315	1.311	1.310	1.309	1.301
d2	1.440	1.447	1.458	1.464	1.453	1.445	1.449
d3	2.086	2.063	2.030	2.032	2.038	2.068	2.058
d4	2.465	2.417	2.377	2.361	2.374	2.422	2.463
τ	86.7	85.1	84.2	83.2	83.9	85.2	87.4
d4-d3	0.379	0.354	0.347	0.329	0.336	0.354	0.405

^[a]Ver Figura 3.3

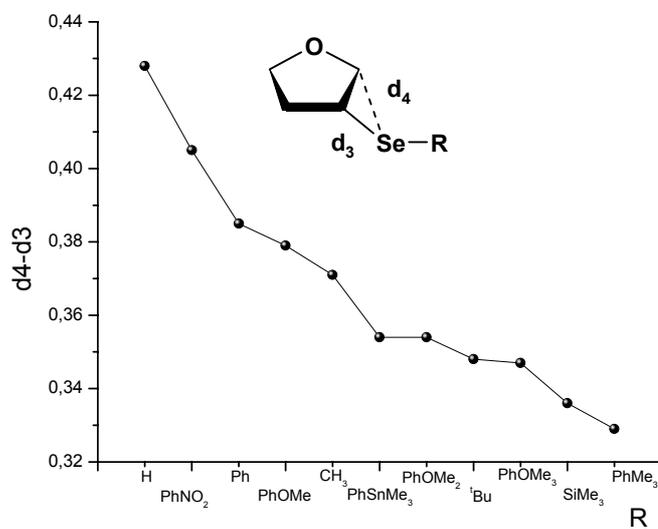


Figura 3.5

Tabla 3.10. Comparación de los parámetros geométricos del compuesto **54** obtenidos mediante DFT y MP2/6-31G(d)^{63b[a]}

R	H		Me	
	DFT	MP2	DFT	MP2
d1	1.285	1.275	1.301	1.301
d2	1.460	1.462	1.455	1.457
d3	1.876	1.845	1.870	1.842
d4	2.386	2.409	2.260	2.147
τ	90.5	92.8	84.7	80.3
d4-d3	0.510	0.564	0.390	0.305

^[a]Ver Figura 3.2

Como se mencionó con anterioridad la estructura del catión **54** ya fue determinada por Hoffmann et al., y como muestra la Tabla 3.10 nuestros resultados proporcionan unos datos estructurales similares. Así, las distancias de enlace d1 y d2 son prácticamente idénticas en ambos cálculos, aunque nuestros datos para la distancia d3 son ligeramente superiores. Una mayor discrepancia se observó para la distancia d4 cuando R=Me, ésto se observa también en el valor del ángulo τ . Al igual que estos autores se observó una disminución de d4 cuando R=Me. Ellos sugirieron que un grupo más voluminoso en el azufre, como el grupo fenilo, podría llegar a estabilizar el catión episulfonio (tipo **II**, Esquema 3.20). Nuestros resultados confirman esta previsión, aunque los valores obtenidos muestran una clara tendencia hacia un intermedio de tipo episulfonio cuando tenemos sustituyentes electrodoadores en el azufre y el selenio.

Tabla 3.11. Parámetros geométricos de los cationes **61**.^[a] Las distancias d1, d2, d3 y d4 se expresan en Å y el ángulo τ en grados.

Y	SR			SeR			I
	R	H	Ph	^t Bu	H	Ph	
d1	1.299	1.304	1.307	1.305	1.309	1.314	1.299
d2	1.475	1.466	1.471	1.468	1.459	1.465	1.465
d3	1.884	1.896	1.874	2.029	2.044	2.021	2.276
d4	2.555	2.528	2.486	2.642	2.619	2.568	2.913
τ	98.2	96.7	95.3	96.8	95.3	93.8	100.0
d4-d3	0.671	0.632	0.612	0.613	0.575	0.574	0.637

^[a]Ver Figura 3.3

A continuación se consideraron los tetrahidropirroles **61-63** y tetrahidrotiofenos **64-66**, con el fin de confirmar si el comportamiento observado era general. La Tabla 3.11 muestra los valores para los tetrahidropirroles **61** (X=NH, azacarbohidratos). La diferencia d4-d3 (para Y=SH) es mayor que para las furanosas. Además, el valor de d1~1.30Å (d_{C-N}=1.47Å, d_{C=N}=1.30Å) indica la existencia de doble enlace O=C1, a diferencia del carácter parcial mostrado por las furanosas. Además el ángulo $\tau \approx 100^\circ$ parece indicar que la estructura del intermedio para los azacarbohidratos corresponde a un catión iminio (tipo **I**, Esquema 3.20). De hecho, la menor electronegatividad del nitrógeno permite una mayor participación del par de electrones libres en la estabilización del carbocatión, y esto se manifiesta claramente por la piramidalización de este átomo (el ángulo diedro H-N-C1-H es aproximadamente cero).

Una situación similar se observó para los cationes **61** (Y=SPh, S^tBu, SeH, SePh, Se^tBu, I), los cuales dieron unos parámetros geométricos que corresponden a un catión iminio. Los sustituyentes electronegativos en el S y Se tienden a acortar la distancia d4 y el ángulo τ , pero apenas se afecta d1, lo que parece indicar que el catión iminio prevalece en todos los casos. En el catión **61** se pueden introducir otros sustituyentes en el nitrógeno. Así cuando se introdujo un grupo electroattractor como es el grupo formilo para restringir la participación del par de electrones libres del nitrógeno, se observó una aproximación de grupo selenenilo hacia el C1 en el catión **62** (Tabla 3.12, ver datos para d4 y τ). Sin embargo, para el catión N-óxido **63** se encontró que la estructura más estable correspondía a un catión episelenonio (tipo **II**), ya que los valores de d1 correspondieron a un enlace sencillo N-C, los valores para las distancias de enlace d3 y d4 fueron similares, y el ángulo τ fue de 65.5°.

Tabla 3.12. Parámetros geométricos de los cationes **62** y **63**. Las distancias d1, d2, d3 y d4 se expresan en Å y el ángulo τ en grados^[a].

	62	63
d1	1.326	1.539
d2	1.461	1.451
d3	2.031	2.132
d4	2.545	2.022
τ	92.1	65.6
d4-d3	0.514	-0.110

^[a] Ver Figura 3.3

La situación para el catión tetrahidrotiofeno **64** (Tabla 3.13) fue similar al de los tetrahidrofuranos **60** (Tabla 3.10). Así, el enlace S-C1 presenta un carácter parcial de doble enlace el valor de $d1 \sim 1.7 \text{ \AA}$ ($d_{C-S} = 1.87 \text{ \AA}$, $d_{C-S} = 1.62 \text{ \AA}$), τ dio un valor alrededor de 90° , y $d4-d3 \sim 0.4 \text{ \AA}$. Estos datos confirman también en este caso que el intermedio de reacción tiene una estructura entre el catión tipo **I** y el tipo **II**. Los grupos electrodonadores ($H < Ph < ^tBu$) redujeron $d4-d3$ y τ , como en el caso de las tetrahidrofuranos. Además, la geometría más próxima al catión tipo episulfonio y episelenonio se encontró para $R = ^tBu$. Como en el casos de los azacarbhidratos, se exploraron dos sistemas que modificaron el entorno electrónico del azufre endocíclico. Así se estudiaron el sulfóxido **65** y la sulfona **66** (Tabla 3.14), siendo en ambos casos una geometría que corresponde a un catión episelenonio (tipo **II**).

Tabla 3.13. Parámetros geométricos del catión **64**. Las distancias $d1$, $d2$, $d3$ y $d4$ se expresan en Å y el ángulo τ en grados^[a].

Y	SR			SeR			I	
	R	H	Ph	^t Bu	H	Ph		^t Bu
d1		1.684	1.697	1.706	1.696	1.713	1.718	1.681
d2		1.467	1.458	1.464	1.461	1.452	1.460	1.457
d3		1.893	1.917	1.880	2.041	2.062	2.026	2.297
d4		2.433	2.378	2.298	2.510	2.429	2.358	2.828
τ		91.9	88.5	85.9	90.0	85.6	83.5	95.1
d4-d3		0.540	0.461	0.412	0.469	0.367	0.332	0.531

^[a]Ver Figura 3.3

Como era de esperar, los cationes carbocíclicos **67** mostraron unas estructuras de episulfonio, episelenonio y yodonio. Los datos de la Tabla 3.15 confirman la existencia de estos cationes ($d_3=d_4$, $\tau \sim 70^\circ$).

Tabla 3.14. Parámetros geométricos para **65** y **66**.^[a] Las distancias d1, d2, d3 y d4 están en Å y el ángulo τ en grados.

	65	66
d1	1.895	1.870
d2	1.456	1.454
d3	2.102	2.113
d4	2.032	2.038
τ	66.8	66.8
d4-d3	-0.070	-0.075

^[a]Ver Figura 3.4

Tabla 3.15. Parámetros geométricos para **67**.^[a] Las distancias d1, d2, d3 y d4 se expresan en Å y el ángulo τ en grados.

Y	SR			SeR			I
	H	Ph	^t Bu	H	Ph	^t Bu	
R							---
d1	1.507	1.507	1.512	1.506	1.508	1.510	1.494
d2	1.466	1.465	1.471	1.464	1.460	1.468	1.450
d3	1.966	1.954	1.922	2.091	2.094	2.062	2.407
d4	1.947	1.948	1.921	2.090	2.093	2.065	2.383
τ	67.3	67.7	67.4	69.5	69.5	69.3	71.5
d4-d3	-0.019	-0.006	-0.001	-0.001	-0.001	0.003	-0.024

^[a]Ver Figura 3.3

Las frecuencias de vibración armónicas calculadas para $Y=SeH$, $X=O$ (**60**), $X=NH$ (**61**), $X=S$ (**64**), $X=CH_2$ (**67**) (Figuras 3.7-3.10) confirman el carácter parcial de doble enlace para $C=O$ y $C=S$ en los derivados tetrahidrofuranos y tetrahidrotiofenos, y un doble enlace más localizado para el $C=N$ en los derivados tetrahidropirrólicos. Esto se deduce de los valores de frecuencia correspondientes al enlace $X-C1$. Así, $\nu_{C=O}$ y $\nu_{C=S}$ dieron valores inferiores a los esperados: $\nu_{C=O(\text{encontrado})}=1459 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=O(\text{cetona})}=1775-1650 \text{ cm}^{-1}$), $\nu_{C=S(\text{encontrado})}=838 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=S(\text{tiocetona})}=1275-1030 \text{ cm}^{-1}$), mientras que $\nu_{C=N}$ dieron valores en el rango típico de las iminas $\nu_{C=N(\text{encontrado})}=1568 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{C=N(\text{imina})}=1690-1580 \text{ cm}^{-1}$).

Si se comparan las tablas 3.8 y 3.11, podemos concluir que existe una relación entre $d1$ y $d4-d3$ en todos los casos. Anteriormente se ha mencionado que los sustituyentes en el S o Se afectan a $d1$ en **60**. Si ahora comparamos de nuevo $d4-d3$ cuando el heteroátomo endocíclico es N o S (compuestos **61** y **64**) el efecto electrónico es claramente el mismo. En general, los cationes con O endocíclico tienen valores menores de $d4-d3$ (Figura 3.6). El orden para estos valores $d4-d3$ es el siguiente: $O < S < NH$. Este efecto electrónico será discutido más tarde.

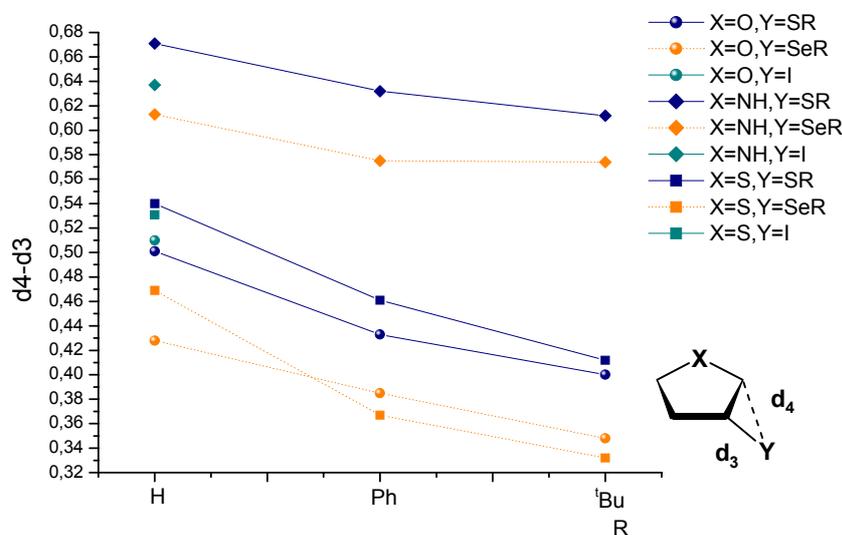


Figura 3.6

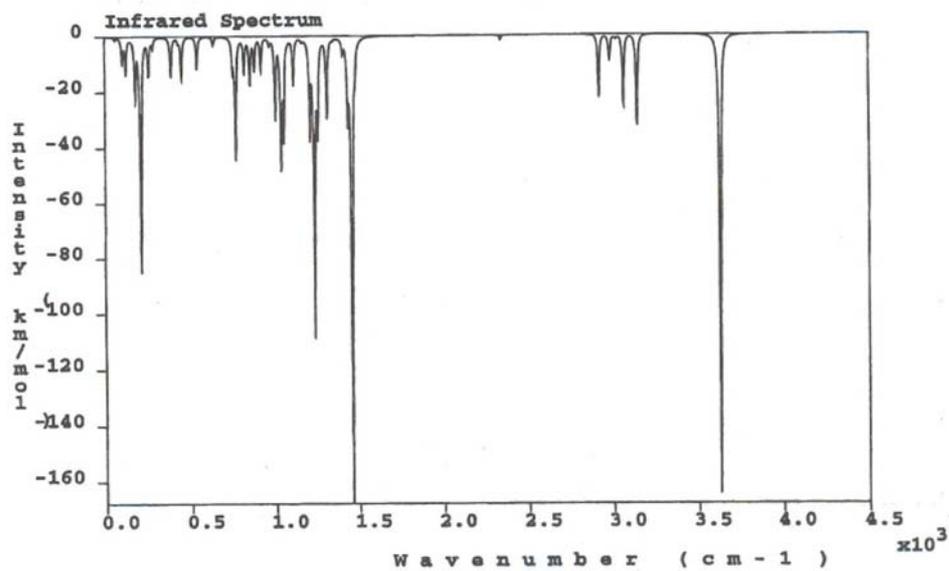


Figura 3.7. Espectros IR teóricos, resultantes de los cálculos de frecuencias para $Y=SeH$ y $X=O$ (60).

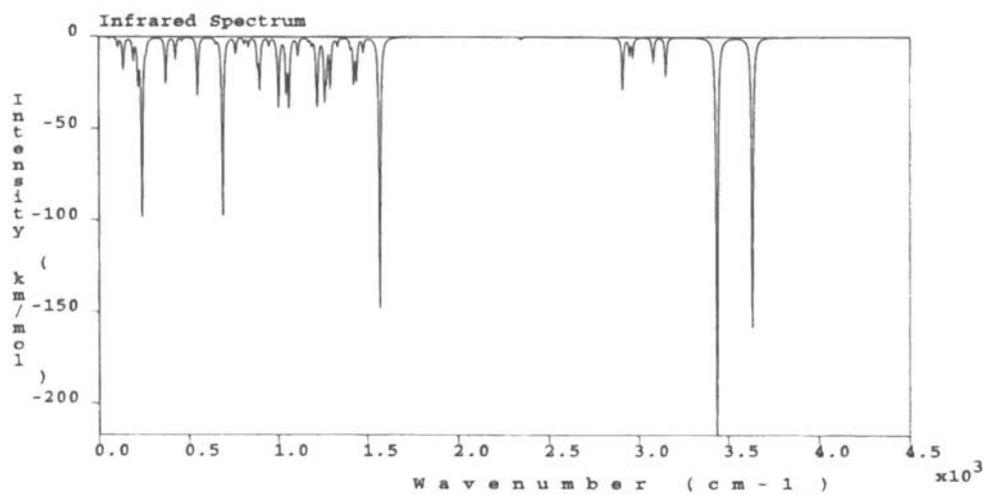


Figura 3.8. Espectros IR teóricos, resultantes de los cálculos de frecuencias para $Y=SeH$ y $X=NH$ (61).

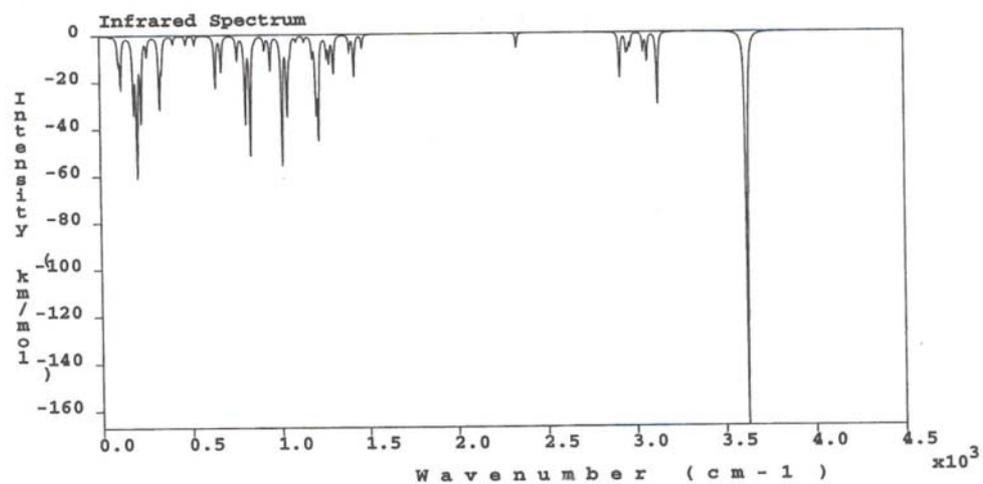


Figura 3.9. Espectros IR teórico, resultantes de los cálculos de frecuencias para $Y=SeH$ y $X=S$ (64).

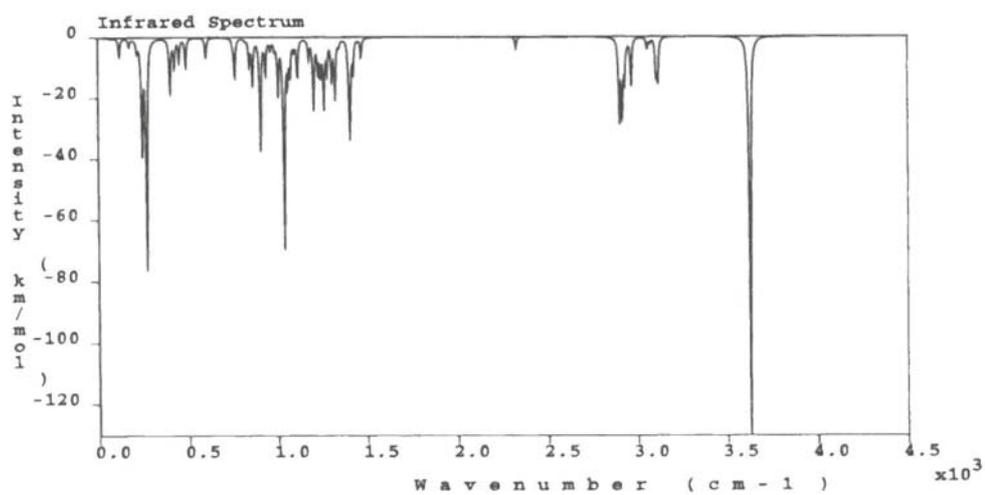


Figura 3.10. Espectros IR teórico, resultantes de los cálculos de frecuencias para $Y=SeH$ y $X=CH_2$ (67).

Finalmente, se extendió el estudio a las piranosas **53** (Figura 3.2) y **68-72** (Figura 3.3) las cuales están relacionadas con furanosas descritas y con el modelo descrito en la literatura.^{63a} Contrariamente a los resultados de los métodos semiempíricos^{63a} para la piranosa **53**, no hay evidencias de la existencia de un intermedio estable correspondiente a una estructura tipo episulfonio (Tabla 3.16). A modo de comparación, se consideraron los cationes **69** y **71**. La tendencia general mostrada de estas piranosas fue similar al de las furanosas. Así, la diferencia d4-d3 muestra la tendencia observada previamente: H>Ph>Me>^tBu> para Y=S, Se. Los derivados trifluoroacetato **68**, **70** y **72**, los cuales están más relacionados con los piranosil dados comunes tienen geometría similar a **53**, **69** y **71**, respectivamente, aunque la d4 fue ligeramente menor en **68**, **70** y **72**. A pesar que la distancia del grupo trifluoroacetato al oxígeno endocíclico es grade, el efecto es bastante claro.

Hasta ahora se han presentado una discusión basada en parámetros geométricos. La estructura electrónica del catión **60** se puede visualizar como un conjunto de estructuras resonantes (Figura 3.11), en las que la carga positiva está estabilizada por el par electrones libres del oxígeno (oxonio) o por el par de electrones de heteroátomo exocíclico. Desde un punto de vista teórico, el peso relativo de cada una de las estructuras puede ser obtenido con un tratamiento del enlace de valencia, el cual está fuera del alcance de este trabajo. El análisis de la población atómica fue llevado a cabo en el marco de la teoría de los orbitales moleculares, la cual da una idea de la distribución electrónica media en el sistema. Todas las cargas atómicas Mulliken^{112,113} para el oxígeno en este estudio (Tabla 3.17) fueron negativas, al igual que para el sistema modelo **54** de Dudley et al.^{63a} Esta elevada carga en el oxígeno parece indicar que la estructura resonante del oxonio no contribuye significativamente a la estabilización del carbocatión. Sin embargo, esto es contrario a la conclusión extraída del análisis de los parámetros geométricos.

¹¹² R. S Mulliken *J. Chem. Phys* **1955**, *23*, 1833, 1841, 2338, 2343.

¹¹³ K. B. Wiberg, P. R. Rablen *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1504.

Tabla 3.16. Parámetros geométricos para **53**^[a], **68-72**^[b]. Las distancias d1, d2, d3 y d4 se expresan en Å y el ángulo τ en grados.

Y	53				68	69				70	71	72
	H	Me	Ph	^t Bu		H	Me	Ph	^t Bu			
d1	1.283	1.295	1.296	1.301	1.302	1.292	1.300	1.300	1.306	1.305	1.282	1.285
d2	1.468	1.464	1.457	1.463	1.456	1.460	1.459	1.451	1.459	1.449	1.456	1.455
d3	1.890	1.892	1.921	1.894	1.924	2.045	2.036	2.068	2.039	2.070	2.307	2.307
d4	2.397	2.300	2.335	2.257	2.311	2.458	2.411	2.455	2.384	2.433	2.770	2.767
τ	90.2	85.5	86.3	83.4	85.1	87.4	85.5	86.6	84.1	85.6	92.0	91.9
d4-d3	0.507	0.408	0.414	0.363	0.387	0.413	0.375	0.387	0.345	0.363	0.463	0.460

^[a]Ver Figura 3.2 ^[b]Ver Figura 3.3

Tabla 3.17. Valores de δ para **55**, **58**^[a] y **60**^[b] (Y=SH, ^tBu).

	$\delta(\text{O-endocíclico})^{[c]}$	$\delta(\text{C1})^{[c]}$	$\delta(\text{S})^{[c]}$	$\delta(\text{S-C1})^{[d]}$
55	-0.70 (0)	+0.32 (0)	-0.21 (0)	-0.074
60 (Y=SH)	-0.57 (+0.13)	+0.63 (+0.31)	+0.02 (+0.23)	-0.018
60 (Y=S ^t Bu)	-0.58 (+0.12)	+0.58 (+0.26)	+0.07 (+0.28)	-0.004
58	-0.66 (+0.04)	+0.41 (+0.09)	-0.26 (-0.05)	+0.168

^[a]Ver Figura 3.2. ^[b]Ver Figura 3.3. ^[c]Cargas Mulliken (en paréntesis los valores diferencia con **55**).
^[d]Población interatómica.

La Tabla 3.17 también muestra las cargas atómicas Mulliken en C-1 y en el heteroátomo exocíclico para los sistemas modelo neutros **55**, **58** y para los cationes **60** (R=H, ^tBu). Puesto que, el oxígeno tiene una elevada carga negativa, los datos relativos son más ilustrativos. Así, aparentemente el oxígeno tiene menos carga negativa en los cationes que en los compuestos neutros. De igual forma, la carga positiva en el C1 y el azufre disminuye de la misma forma. Además es interesante observar, que cuando se substituye el SH por un S^tBu en el compuesto **60**, el oxígeno y el C1 están menos positivamente cargados, mientras que la carga en el azufre aumenta. Esto puede ser interpretado como un incremento en la contribución de la estructura resonante C (Figura 3.11), esto es obviamente reflejado en los parámetros geométricos d_4 , d_3 y τ (ver Tablas 3.8 y 3.17). Otra prueba del incremento de la interacción S/C1 es la población interatómica. Así, cuando tenemos un enlace simple S-C1 en la estructura **58**, la población interatómica es +0.168, mientras que para la estructura abierta **55** es -0.074. Los valores para los cationes **60** permanecen entre estos límites, pero para el ^tBu se acerca más al **58** que al **55**. Con todo esto, podemos concluir que hay algún tipo de interacción entre el azufre y el C1 que ayuda a estabilizar el catión. Por otra parte, la *Teoría de*

Átomos en Moléculas (AIM)¹¹⁴, basada en un análisis topológico de la densidad de carga, proporciona un procedimiento para caracterizar enlaces entre átomos. Así, si dos átomos tienen una interacción directa, existirá entre ellos un punto crítico. En nuestro caso, y para la mayor interacción Y-C1 encontrada (Y=Se^tBu) no se encontró un punto crítico entre el Se y el C1. De todas formas, existen cantidad de ejemplos en la literatura que muestran que las interacciones débiles son algunas veces difíciles de caracterizar, como es el caso de enlaces metal-metal¹¹⁵ y interacciones agósticas¹¹⁶.

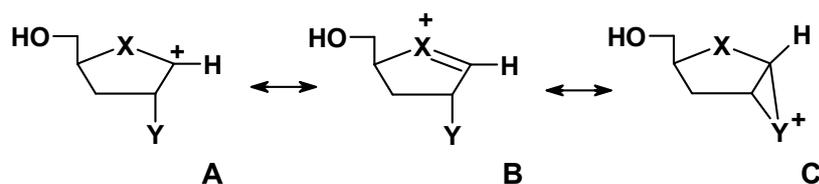


Figura 3.11. Estructuras resonantes para el catión **60**

La Figura 3.12 muestra los orbitales moleculares para los cationes **60** (R=H, ^tBu). El orbital molecular HOMO de ambos cationes corresponde con el par de electrones libres del oxígeno endocíclico, así que este no puede contribuir a la discusión. Sin embargo, los orbitales moleculares HOMO-1 y el LUMO, los cuales son combinaciones enlazantes y antienlazantes de π^* (O=C1) y del par de electrones libres del azufre, nos da mucha información. El solapamiento entre el par de electrones del azufre y el lóbulo del orbital π^* (O=C1) centrado en el C1 es claramente visible en el HOMO-1 cuando R=H (Figura 3.12, B). Este solapamiento es todavía mayor cuando R=^tBu (Figura 3.12, D), lo que confirma la observación

¹¹⁴ R. F. Bader *Atoms in Molecules. A quantum Theory*. Clarendon Press, Oxford **1990**.

¹¹⁵ C. Bo, M. Costas, J. M. Poblet, M.-M. Rohmer, M. Bénard *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3298.

¹¹⁶ P. L. A. Popelier, G. Logothetis *J. Organomet. Chem.* **1998**, *555*, 101.

previa de que el azufre contribuye a la estabilización de la carga positiva en el C1. El LUMO (Figura 3.12, C) indica que el ataque nucleófilo tiene lugar en el C1, aunque no existe una gran diferencia en las contribuciones del orbital atómico p en el C1 por encima y por debajo del plano. Parece que el lóbulo en C-1 es ligeramente superior por encima del plano, pero esto no es suficiente para justificar la dirección del ataque nucleófilo.

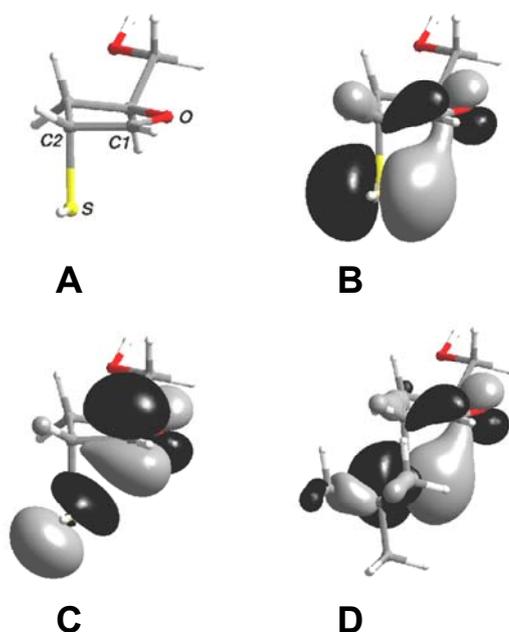


Figura 3.12. Orbitales moleculares (MO) para el catión **60**. A) Estructura 3D para $R=H$. Todos los OMs están representados en la misma orientación. B) HOMO-1 para $R=H$. C) LUMO para $R=H$. D) HOMO-1 para $R=tBu$.

En resumen, los cálculos DFT son una metodología simple y eficiente para determinar los intermedios de reacción en las reacciones de glicosilación. Nuestros resultados muestran que existe una estructura intermedia entre el tipo I y el tipo II para los intermedios catiónicos **53** (Figura 3.2), **60**, **62**, **64** y **68-72** (Figura 3.3), sin tener en cuenta la presencia de S, Se o I en la posición 2. Esto es una consecuencia

de la débil interacción entre el heteroátomo y el C1, el cual ayuda a estabilizar el catión. Los sustituyentes electrodonadores anclados al heteroátomo externo (R en SR y SeR) o los grupos electroaceptores en el O5, producen un cambio importante en la geometría: el intermedio de reacción se acerca más a un catión episulfonio, episelenonio o yodonio. El grupo *terc*-butilo, los grupos 2,4,6-trimetil-, 2,4,6-trimetoxifenil y el trimetilsilil producen un gran efecto en este sentido. Junto con los factores estéricos, los factores electrónicos producidos por un sustituyente electrodonador en la posición 2 y grupos electroaceptores en la posición 4/5 (para furanosas y piranosas, respectivamente) tienen una gran influencia en el control de la estereoselectividad. La tendencia general es que la geometría de estos intermedios tienda hacia cationes episulfonio, episelenonio o yodonio. Todos estos factores se deben tener en cuenta cuando se pretendía mejorar las reacciones de glicosilación asistidas con un heteroátomo vecino. Sin embargo, muchos otros factores como el disolvente, la conformación del glicosil donador, etc., deben también ser considerados, porque pueden influir de manera decisiva en la estabilización del intermedio de reacción, así como el tamaño del glicosil aceptor, el cual afecta la cinética del proceso^{97g}.

La estructura del catión **61** (Figura 3.3, azaderivados) corresponde a un intermedio iminio (tipo **I**). Esto está de acuerdo con las propiedades electrodonoras del nitrógeno, las cuales son mayores que para el oxígeno y el azufre.

Cuando existen grupos fuertemente electroattractores anclados en el heteroátomo endocíclico, o cuando no existen pares de electrones libres, como es el caso de los cationes **63**, **65** y **66**, las estructuras obtenidas corresponden a cationes de tipo episulfonio, episelenonio y yodonio. Obviamente, esto también es así para los derivados carbocíclicos **67** (Figura 3.3).

Antecedentes

En las dos últimas décadas se ha despertado un creciente interés en la síntesis de nucleósidos acíclicos¹¹⁷, debido al descubrimiento de nucleósidos como el aciclovir¹⁷ o el ganciclovir¹⁸ (ver Figura 1.3), que presentan una elevada actividad contra el virus del herpes simplex (HSV).

Una gran cantidad de aciclonucleósidos han sido sintetizados como derivados acíclicos de nucleósidos “normales” que presentan actividad biológica. En particular, los aciclonucleósidos que incorporan un doble enlace¹¹⁸ (Figura 4.1, **A** y **B**) pueden ser considerados formalmente derivados del d4T⁵, por eliminación del O endocíclico o por rotura del enlace O-C₁ respectivamente. El d4T es un potente agente anti-VIH, aceptado como medicamento en el tratamiento del SIDA.

¹¹⁷a) M. Legraverend, H. Boumchita, A. Zerial, C. Huel, M. Lemaitre, E. Bisagni *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2476. b) A. Van Aershot, N. Zhigang, J. Rozenski, P. Claes, E. De Clercq, P. Herdewijn *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, *13*, 1791. c) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany *Adv. Het. Chem.* **1996**, *67*, 391. d) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany *Adv. Het. Chem.* **1997**, *67*, 391. e) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany *Adv. Het. Chem.* **1997**, *68*, 1. f) L. Naesens, E. de Clercq *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, *16*, 983. g) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany *Adv. Het. Chem.* **1997**, *69*, 129. h) E. De Clercq, *J. Med. Microbiol.* **1998**, *47*, 1. i) E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany *Adv. Het. Chem.* **1998**, *69*, 129. j) S. C. Bergmeier, S. L. Fundy, J. C. Drach *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 227. k) I. F. Zeid, A. A.-H. Abdel-Rahman, A. E.-S. Abdel-Megied, A.-A. SH. El.Etrawy *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 95. l) T. Onishi, C. Mukai, R. Nakagawa, T. Sekiyama, M. Aoki, K. Suzuki, H. Nakazawa, N. Ono, Y. Ohmura, S. Iwayama, M. Okunishi, T. Tsuji *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 278. m) Z.-X. Wang, W. Duan, L. I. Wiebe, E. De Clercq, J. Balzarini, E. E. Knaus *Nucleosides & Nucleotides* **2000**, *19*, 1397.

¹¹⁸ Publicaciones recientes de aciclonucleósidos insaturados: a) A. Esposito, M. Taddei *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 985. b) A. Rochdi, M. Taourirte, N. Redwane, H. B. Lazrek, J. L. Barascut, J. L. Imbach *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 673. c) A. Rochdi, M. Taourirte, H. B. Lazrek, J. L. Barascut, J. L. Imbach *Molecules* **2000**, *5*, 1139. d) Z. Janeba, A. Holy, M. Masojidkova *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1698. e) M. Hocek, A. Holy, I. Votruba, H. Dvorakova *Collect. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1683. f) P. V. P. Pragnacharyulu, V. Varkhedkar, M. A. Curtis, I. F. Chang, E. Abushanab *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4694.

Estos compuestos, además, podrían también considerarse como derivados de la neoplacina-A¹¹⁹ (Figura 4.1), un potente agente antivírico que inhibe la S-adenosil-

¹¹⁹ V. E. Marquez, M. I. Lim *Med. Res. Rev.* **1986**, 6, 1.

homocisteína-hidrolasa (AdoHcy-asa); el mecanismo de acción de este nucleósido carbocíclico es muy diferente al de los nucleósidos “naturales”, puesto que el propio nucleósido es el que inhibe la enzima sin fosforilación previa. La inhibición de la AdoHcy-asa implica, a su vez, inhibición de la maduración del ARN viral¹²⁰.

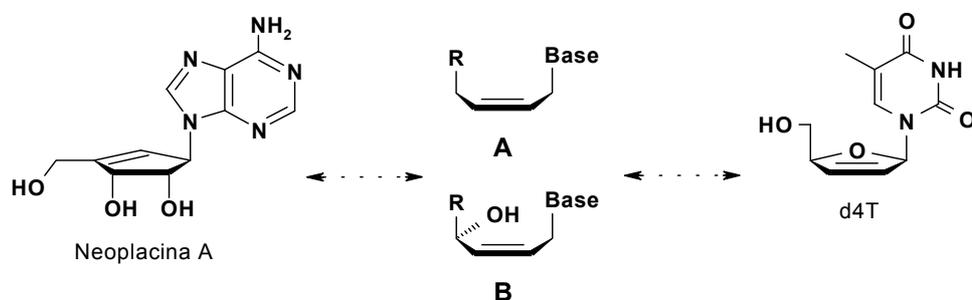


Figura 4.1

Actividad biológica de los derivados acíclicos del d4T

Este tipo de nucleósidos presentan una actividad biológica baja o moderada. En concreto, aunque los compuestos **B** de la Figura 4.1 (R=CH₂OH, base=adenina o 3-desazaadenina) presentan más afinidad hacia la AdoHcy-asa que los correspondientes compuestos en los que R=H, esta inhibición es mucho menor que en el caso de la Neoplacina-A¹²¹. Por otro lado, la actividad anti-herpes del compuesto **A** de la Figura 4.1 (R=OH) es baja. Únicamente el nucleósido que cuenta con guanina como base es moderadamente efectivo (anti-HSV-1: IC₅₀=12-25 μM; anti-HSV-2: IC₅₀=50-100 μM), aunque en mucha menor medida que el aciclovir y el ganciclovir^{122,123}. En cambio, si en lugar de un OH terminal presentan

¹²⁰ E. De Clercq, M. Cools *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, 129, 306.

¹²¹ D. R. Borcharding, S. Narayanan, M. Hasobe, J. G. McKee, B. T. Keller, R. T. Borchardt *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1729.

¹²² W. T. Ashton, L. C. Meurer, C. L. Cantone, A. K. Field, J. Hannah, J. D. Karkas, R. Liou, G. F. Patel, H. C. Perry, A. F. Wagner, E. Walton, R. L. Tolman *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2304.

un Cl, estos nucleósidos presentan una actividad antitumoral moderada^{123,124} ($IC_{50}=10-12 \mu M$ en células Murine Leukemia L1210). Los nucleósidos análogos recogidos en la Figura 4.2 presentan, asimismo, un rango de actividad biológica bajo en la mayoría de los casos^{121,122,125}.

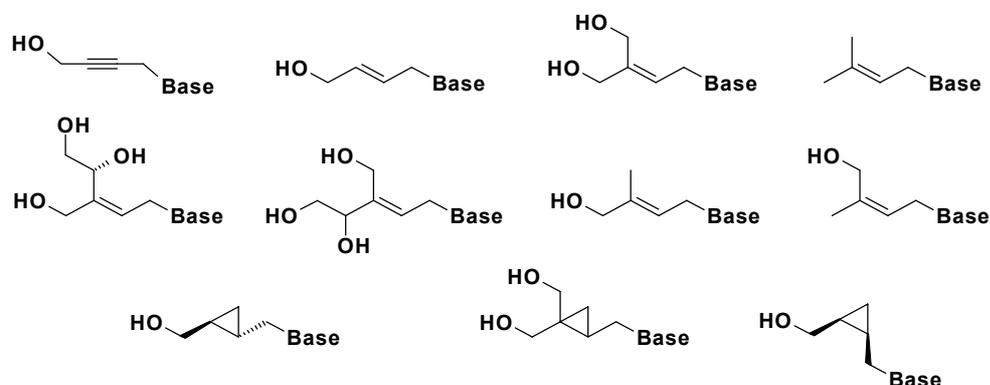


Figura 4.2

Sin embargo, modificaciones en estos nucleósidos permiten aumentar la actividad considerablemente. Cuando se protege el alcohol primario en forma de fosforalaninato, entonces el derivado acíclico del d4T presentado en el Esquema 4.1 presenta actividad anti-HIV considerable¹²⁶ ($EC_{50}<1 \mu M$ en células ATH8). Una posible explicación para su mayor actividad con respecto al nucleósido se recoge en el Esquema 4.1. La protección del alcohol primario permite aumentar su lipofilia, lo cual le permite atravesar más fácilmente la membrana lipídica celular, a continuación se produce la hidrólisis del éster, seguida de hidrólisis del fosforamidato, probablemente con participación del grupo ácido, para proporcionar el nucleótido. Según esta secuencia, además, se elude la primera etapa de

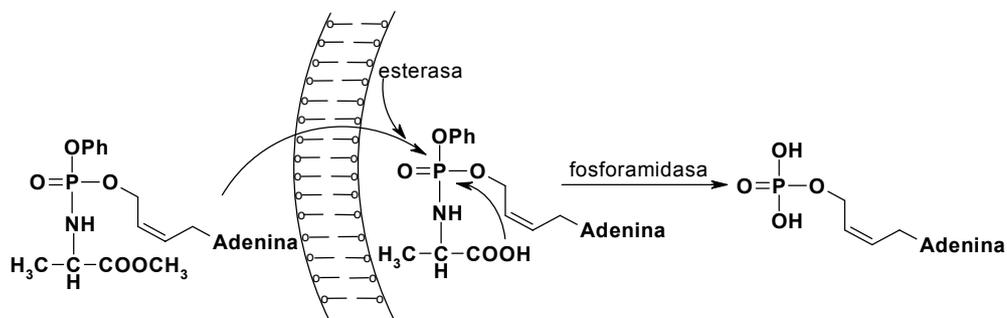
¹²³ S. Phadtare, D. Kessel, T. H. Corbett, H. E. Renis, B. A. Court, J. Zemlicka *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 421.

¹²⁴ S. Phadtare, D. Kessel, J. Zemlicka *Nucleosides&Nucleotides* **1989**, 8, 907.

¹²⁵ a) M. Hua, P. M. Korowski, R. Vince *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 198. b) S. Phadtare, J. Zemlicka *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 437. c) D. R. Haines, C. K. H. Tseng, V. E. Marquez *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 943.

¹²⁶ a) H. Winter, Y. Maeda, H. Mitsuya, J. Zemlicka *Nucleotides&Nucleosides* **1997**, 16, 1341. b) H. Winter, Y. Maeda, H. Uchida, H. Mitsuya, J. Zemlicka *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2191.

fosforilación por las quinasas celulares (que es la etapa más lenta y limitante¹²⁷). De hecho, la protección de manera similar del AZT y el d4T se ha utilizado con éxito como forma de transporte del intermedio 5'-fosforilado a través de la membrana celular¹²⁸.



Esquema 4.1

De forma parecida, los nucleótidos tipo **A** que se presentan en la Figura 4.3 se han mostrado como eficientes terminadores de cadena en las transcriptasas inversas del HIV y el Avian Microblastosis Virus (AMV); sin embargo, este tipo de compuestos no tienen una actividad específica frente a las transcriptasas inversas, y son sustratos terminadores de cadena en ADN-polimerasas como HSV-1, citomegalovirus¹²⁹ (CMV) y las ADN polimerasas humanas α , β y ϵ . En contraste, los correspondientes nucleósidos no muestran actividad inhibitoria sobre el HIV, lo cual parece indicar que no se fosforilan en el interior de la célula¹³⁰. Como análogos de éstos, se han sintetizado los fosfonatos tipo **B**^{130,131} (ver Figura 4.3). Este tipo de compuestos son terminadores de cadena en la síntesis de ADN catalizada por la HIV-1 transcriptasa inversa y la AMV transcriptasa inversa (IC_{50} =1.2-1.3 μ M), siendo de 1.3-1.4 veces menos activos que los homólogos A de

¹²⁷ X. Zheng, V. Nair *Tetrahedron* **1999**, 55, 11803.

¹²⁸ a) C. McGuigan, R. N. Pathirana, J. Balzarini, E. De Clercq *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048. b) C. McGuigan, D. Cahard, H. M. Sheeka, E. De Clercq, J. Balzarini *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1748.

¹²⁹ A. Martínez, A. Castro, C. Gil, C. Pérez *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 227.

¹³⁰ E. A. Shirokova, N. B. Tarussova, A. V. Shipitsin, D. G. Semizarov, A. A. Krayevsky *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3739.

la Figura 4.3. Sin embargo, a diferencia de estos últimos, los fosfonatos B de la Figura 4.3 no se incorporan a la cadena de ADN sintetizada por las ADN-polimerasas HSV-1, CMV, humana α , β del hígado de rata y ADN-polimerasa I de la *E. coli*. Es decir, son ligeramente menos activos frente a los retrovirus, pero, por contra, son altamente específicos en su acción. Estos resultados también ponen en relieve la dificultad que tienen las quinasas celulares de ejercer la primera fosforilación en el medio citoplasmático.

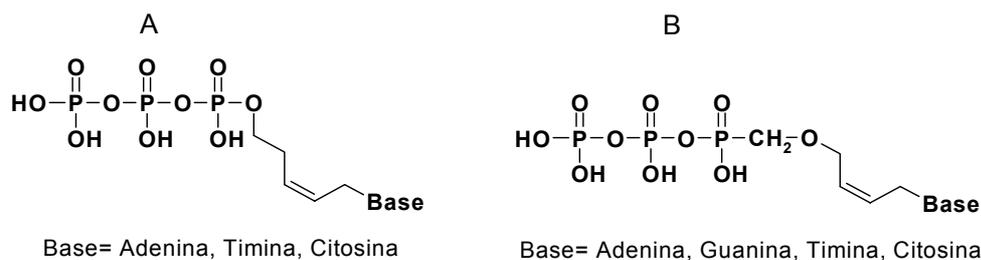


Figura 4.3

Síntesis descritas de los derivados acíclicos del d4T

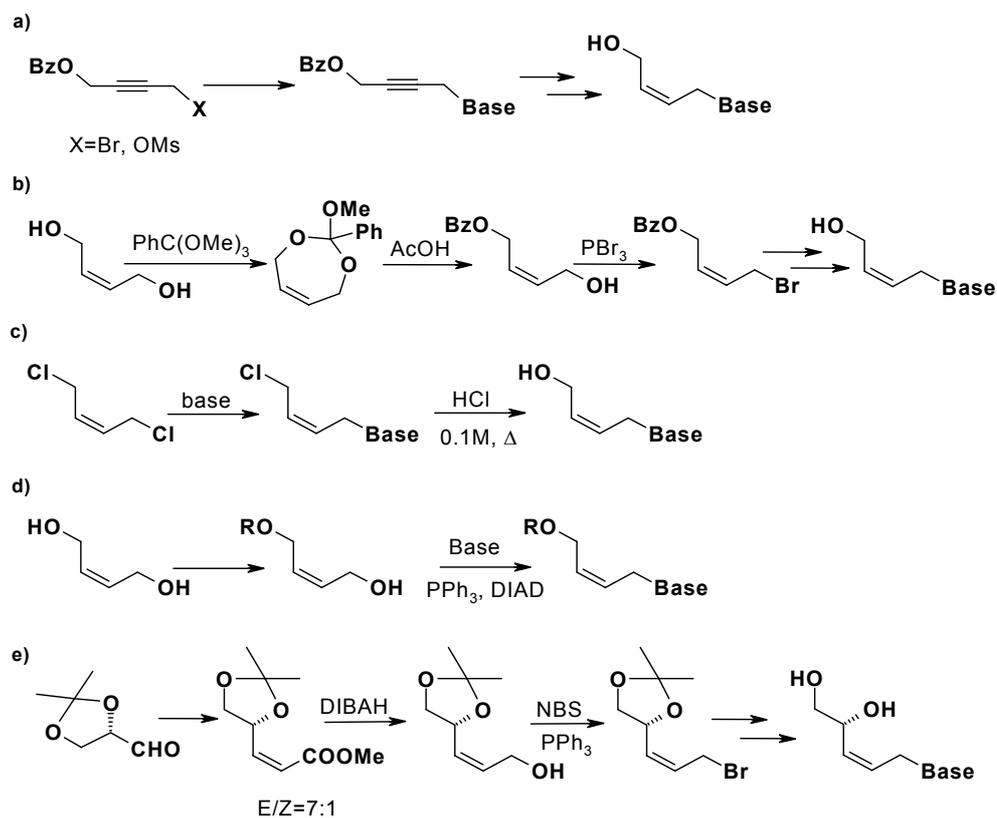
Los aciclonucleósidos de configuración *Z* generalmente se preparan mediante los siguientes procedimientos: a) por sustitución nucleófila de propargil derivados protegidos seguida de reducción^{130,131} (Esquema 4.2), b) por protección selectiva del 2-buten-1,4-diol, seguida de halogenación y sustitución^{122,126}, c) a partir del 1,4-diclorobuteno^{123,132}, d) a partir del (*Z*)-2-buten-1,4-diol convenientemente monoprottegido, utilizando una reacción de Mitsunobu¹³³ para la

¹³¹ E. A. Shirokova, N. B. Tarusova, A. V. Shipitsin, D. G. Semizarov, H. Hieber, A. A. Krayevsky *Nucleotides & Nucleosides* **1995**, *14*, 749.

¹³² a) E. De Clerq *Intervirology* **1998**, *40*, 295. b) E. De Clerq *J. Med. Microb.* **1999**, *47*, 1. c) A. Browska, E. Kulikowska, D. Shugar *Pharmacology and Therapeutics* **2000**, *88*, 349.

¹³³ a) T. F. Jenny, N. Previsani, S. A. Benner *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7029. b) J. Du, G. Wang *Nucleosides & Nucleotides* **2000**, *19*, 867.

incorporación de la base¹³⁴, o en el caso de derivados quirales, e) a partir del gliceraldehído por reacción de Wittig para dar el ester metílico insaturado, reducción, bromación y sustitución¹²¹. Estas secuencias sintéticas implican, en general, un considerable número de etapas y bajos rendimientos globales (Esquema 4.2).



Esquema 4.2

¹³⁴ A. Esteban-Gamboa, J. Balzarini, R. Esnouf, E. De Clercq, M. J. Camarasa, M. J. Pérez *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 971.

Síntesis de aciclonucleósidos insaturados de configuración Z

Aunque la apertura de tetrahidrofuranos en medio ácido es bien conocida¹³⁵, hay pocos ejemplos de apertura en medio ácido de 2,5-dihidrofuranos. En la bibliografía, se ha utilizado en estos casos ácido acético/anhídrido *p*-toluensulfónico¹³⁶, cloruro de acetilo junto con CoCl₂¹³⁷ o Mo(CO)₆¹³⁸ como catalizador, bromuro de acetilo¹³⁹, o bien Et₂NSiMe₃/MeI como un equivalente de yoduro de trimetilsililo¹⁴⁰. El yoduro de trimetilsilano es un eficiente reactivo de desprotección de éteres¹⁴¹, y ha sido utilizado como promotor de glicosilación en la síntesis de nucleósidos¹⁴² y oligosacaridos¹⁴³, así como en la síntesis de aciclonucleósidos a partir de donores acíclicos¹⁴⁴. Con estos antecedentes, pensamos que este reactivo sería eficiente para la apertura de 2,5-dihidrofuranos dando lugar a un yododerivado, que en presencia de una base heterocíclica generaría el aciclonucleósido correspondiente. De esta forma, inicialmente se trató el dihidrofurano comercial **74** con bis(trimetilsilil)timina¹⁴⁵ en presencia de Me₃SiI

¹³⁵ "Reagents for Organic Synthesis", Ed. Louis F. Fieser & Mary Fieser, John Wiley & Sons, New York **1967**, 1, 1141.

¹³⁶ a) M. H. Karger, Y. Mazur *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 532. b) E. J. Corey, H. A. Kirst *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 667.

¹³⁷ J. Iqbal, R. R. Srivastana *Tetrahedron* **1991**, 47, 3155.

¹³⁸ H. Alper, C. C. Huang *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 64.

¹³⁹ a) A. G. Steining, A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1333. b) H. Hrebabecky, A. Holy *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, 64, 1485.

¹⁴⁰ J. Oshita, A. Iwata, F. Kanetami, A. Kunai *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8024.

¹⁴¹ a) T.-L. Ho, G. A. Olah. *Angew. Chem.* **1976**, 15, 774-75. b) Ho, T.-L.; Olah, G.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, 75, 4-6. c) M. Jung, M. Lyster *Org. Synth.* **1980**, 59, 35-41. d) G. A. Olah, Prakash; Krishnamurti, *Adv. Silicon Chem.* **1991**, 1, 1-64. e) A. Kamal, E. Laxman, N. V. Rao *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 371-372.

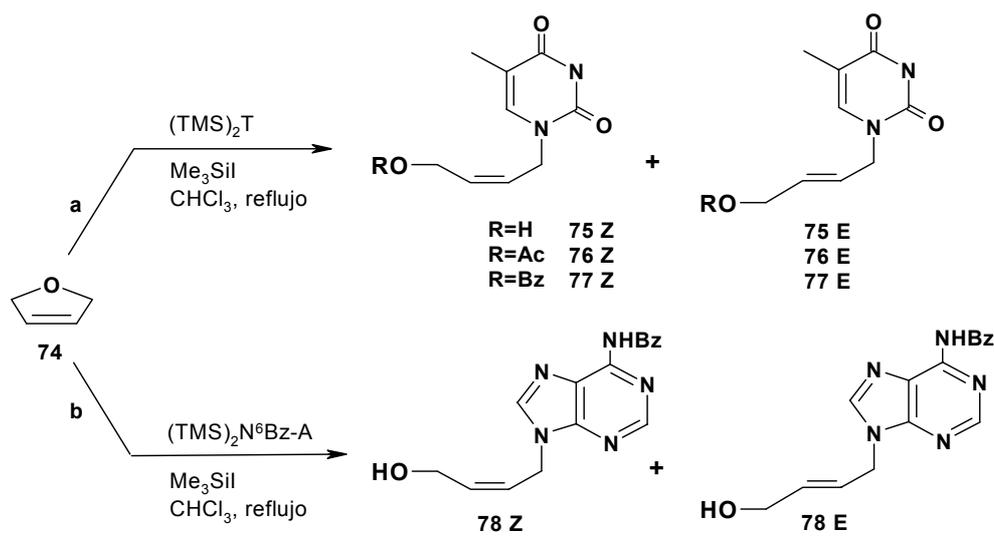
¹⁴² K. Ohsawa, T. Shiozawa, K. Achiwa, Y. Terao *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 1906.

¹⁴³ a) T. Uchiyama, O. Hindsgaul *Synlett* **1996**, 499. b) J. Gervay, M. J. Hadd *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6961.

¹⁴⁴ M. Ubasawa, H. Takashima, K. Sekiya *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, 17, 2241.

¹⁴⁵ a) H. Vorbrüggen, U. Niedballa *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3654. b) H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, B. Bennua *Chem. Ber.* **1981**, 114, 1234. c) T. Muyaizama, M. Nagai, T. Matsutani, N. Shimomura *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, 15, 17.

en cloromoformo a reflujo, y se observó que el compuesto **75** se formaba con rapidez (Esquema 4.3, vía a). Se detectaron cantidades variables del isómero E en el crudo de reacción, dependiendo del tiempo de reacción^{123,125}, Z/E=72:28 a las 12 h, Z/E=80:20 a las 3h, Z/E=90:10 a los 30 minutos y Z/E=96:4 a los 10 minutos (Tabla 4.1, ensayos 1-4). También se detectó el isómero E cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, aunque en este caso la reacción fue mucho más lenta (Tabla 4.1, ensayos 5-6).



Esquema 4.3

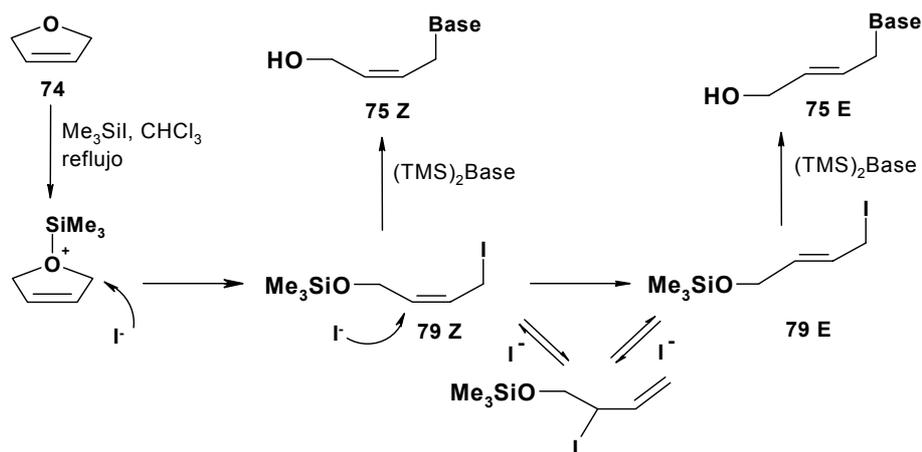
En la bibliografía, se describe que la reacción del 2,5-dihidrofurano **74** con Et_2NSiMe_3/MeI a reflujo conduce casi exclusivamente al (E)-1-O-trimetilsilil-4-yodo-2-butenal (**79E**)¹⁴⁰. Sin embargo, en nuestro caso cuando la reacción se realiza en un exceso de base sililada el isómero Z (**75Z**) es siempre el mayoritario, debido probablemente a que el intermedio **79Z**, formado inicialmente, se transforma en el correspondiente aciclonucleósido antes de su isomerización al intermedio **79E** (Esquema 4.4). Cuando se utilizó TMSOTf en lugar del TMSI, no se obtuvo aciclonucleósido resultado de la apertura del éter, y sólo se recuperó un 64% del producto de partida (Tabla 4.1, ensayo 7). El hecho que la reacción se

produzca con TMSI y no con TMSOTf sugiere que efectivamente en una primera instancia es el yoduro el que posibilita la ruptura del éter, generándose el intermedio yodado, que posteriormente es sustituido por la base herocíclica dando lugar al correspondiente aciclonucleósido (Esquema 4.4).

Tabla 4.1. Síntesis de los aciclonucleósidos **75-78** y **84-85** por reacción de los 2,4-dihidrofuranos **74** y **83** con TMSI y $(\text{TMS})_2\text{Base}$ en CHCl_3 ^[a].

Ensayo	Furano	Base ^[b]	Condiciones reacción	Producto	Rto. (%)	Z/E ^[c]
1	74	A	reflujo 10 min.	75Z/E	68 ^[d]	96:4
2	74	A	reflujo 0.5h	75Z/E	^[e]	90:10
3	74	A	reflujo 3h	75Z/E	^[e]	80:20
4	74	A	reflujo 12h	75Z/E	60 ^[f]	72:28
5	74	A	t.a. 2h	75Z/E	trazas	1:0
6	74	A	t.a. 12 h	75Z/E	37	96:4
7	74	A	t.a. 12 h	---	---	---
8	74	A	t.a. 24h ^[g]	75Z/E	---	---
9	74	A	reflujo 0.5h ^[g]	75Z/E	---	---
10	74	B	reflujo 0.5h	78Z/E	60 ^[h]	84:16
11	83	A	reflujo 0.5h	84	92	1:0
12	83	B	reflujo 24h	85	71	1:0

^[a]1.3 eq. base sil. y 3.0 eq. furano. ^[b]A= $(\text{TMS})_2\text{T}$ B= $(\text{TMS})_2\text{N}^6\text{-Bz-A}$. ^[c]Relación obtenida por RMN de ¹H del crudo. ^[d]Rendimiento del **76Z** puro. ^[e]Rendimiento no calculado. ^[f]Rendimiento del **77Z** puro. ^[g]1.0 eq. T(TMS)₂ y 4.0 eq. furano. ^[h]Rendimiento del **78Z**.



Esquema 4.4

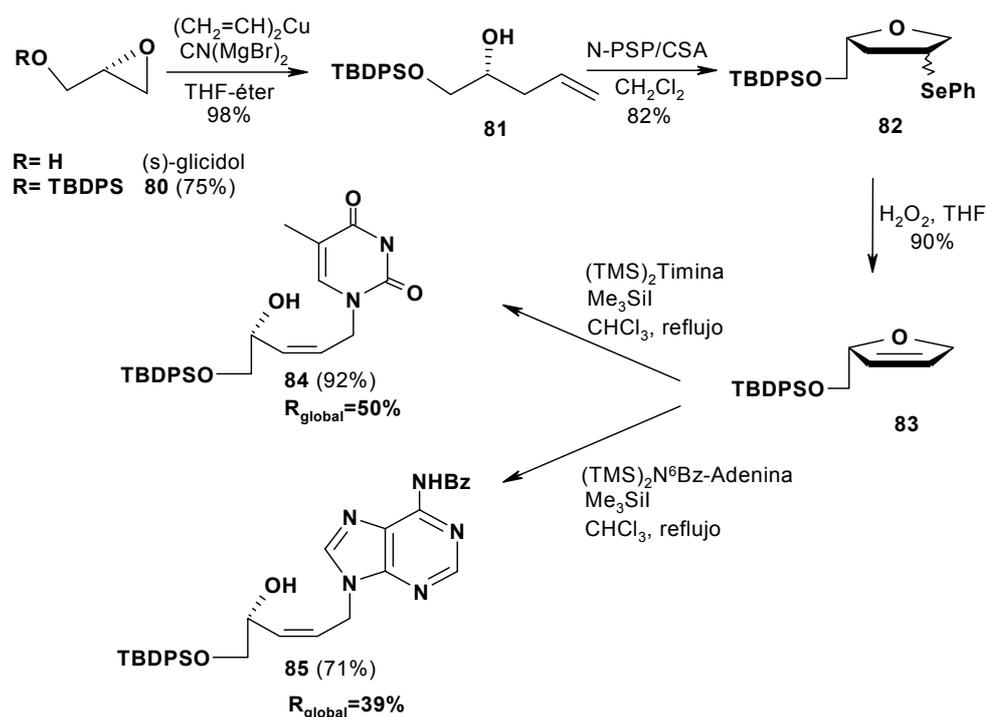
Los aciclonucleósidos **75Z/E** obtenidos no pudieron ser separados eficazmente del exceso de base con los eluyentes ensayados debido a la elevada polaridad de estos productos, de forma que se pensó en utilizar la base heterocíclica como reactivo limitante, pero en este caso no se pudo aislar los producto de interés (ensayos 8-9). Así que fue necesaria la generación de los correspondientes acetyl y benzoil derivados **76Z/E** y **77Z/E**, pudiendo entonces separar la base en exceso mediante técnicas cromatográficas, y posteriormente obteniendo los isómeros mayoritarios **76Z** y **77Z** en un 68% y 60% respectivamente. De forma similar, cuando se utilizó la N⁶-benzoil-N⁶,N⁹-bis(trimetilsilil) adenina^{145b-c,146}, se aisló el compuesto **78Z/E** en un 85% de rendimiento y una relación Z/E=84:16 (ensayo 10). El isómero Z fue obtenido puro por cristalización en un 60% de rendimiento (Esquema 4.3,vía b).

¹⁴⁶ a) F. W. Lichtenthaler, P. Voss, A. Heerd *Tetrahedron Lett.* **1974**, 24, 2141. b) N. C. R. VanStraten, G. A. VanderMarel, J. H. VanBoom *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3599.

Una vez obtenidos los aciclonucleósidos de configuración *Z* **75-78**, nos propusimos extender la síntesis a los aciclonucleósidos quirales **84** y **85** (Esquema 4.5), empleando la experiencia que nuestro grupo de investigación tenía en la ciclación electrófila de 4-pentenoles. Así, los electrófilos de yodo generalmente reaccionan por el hidroxilo primario, dando lugar a los productos de ciclación 5-*exo*, mientras que los electrófilos de selenio dan los productos de ciclación 5-*endo* al reaccionar por el alcohol secundario¹⁴⁷. Por otro lado, es bien conocido que los selenóxidos dan reacciones de eliminación preferentemente hacia el C-C¹⁴⁸. En este contexto, se protegió el (*S*)-glicidol en forma de sililéter obteniéndose el compuesto **80** en un 75% de rendimiento. Seguidamente, este (*S*)-glicidol protegido **80** se trató con un vinilcianocuprato dando lugar al alquenol **81** en un excelente rendimiento^{82c}. El alquenol **81** se hizo reaccionar con *N*-fenilselenoftalimida (N-PSP) en medio ácido para obtener el tetrahidrofurano **82** como una mezcla diastereoisomérica en un 82% de rendimiento como resultado de una ciclación 5-*endo*¹⁴⁷. Entonces, la mezcla de los estos seleno derivados se oxidaron con peróxido de hidrógeno para generar exclusivamente el dihidrofurano quiral **83**, resultado de la eliminación hacia el C-C. No se detectaron productos de eliminación hacia el C-O. Este dihidrofurano quiral **83** se hizo reaccionar con bis(trimetilsilil)timina y con N⁶-benzoil-N⁶-9-bis(trimetilsilil) adenina en presencia de Me₃SiI para dar los aciclonucleósidos quirales **84** y **85** en un 92% y 71% de rendimiento, respectivamente (Esquema 4.5). Cabe destacar que la reacción fue mucho más lenta que en el caso de los aciclonucleósidos **75-78**, y da lugar exclusivamente los isómeros *Z*.

¹⁴⁷ F. Bravo, S. Castellón *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 507.

¹⁴⁸ a) K. B. Sharpless, M. W. Young, R. F. Lauer *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1979. b) K. C. Nicolau, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 331. c) K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1257. d) K. C. Nicolau, R. L. Magolda, W. J. Sipio, W. E. Barnette, Z. Lysenko, M. M. Jouille *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3784. e) L. A. Paquette, J. Ezquerro, W. He *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1435..



Determinación estructural

La estructura de los aciclonucleósidos **75-78** y **84-85** se determinó por RMN de ^1H y ^{13}C , en función de los siguientes datos (ver Figura 4.4):

- Señales correspondientes a la base heterocíclica. Para la timina, aparición de un grupo metilo en ^1H y ^{13}C sobre 1.2 y 12.3 ppm respectivamente, señales correspondientes al protón H-6 y a los carbonos H-5 y H-6 a campos bajos, y la presencia de dos carbonilos en RMN de ^{13}C . En el caso de la N^6 -benzoíl-Adenina, señales correspondientes al grupo benzoílo en RMN de ^1H y ^{13}C , la aparición de 2 señales correspondientes al H-2 y H-8 en RMN de ^1H , y sus correspondientes señales en RMN de ^{13}C .

- La existencia de un grupo hidroxilo, que se pone de manifiesto tanto en espectroscopia como por reacción del compuesto **75** con anhídrido acético y cloruro de benzoilo para dar los compuestos **76** y **77**, respectivamente.

- Las señales de doble enlace aparecen como dos grupos de señales entre 5.53-6.07 ppm en RMN de ^1H , a diferencia del singule a 5.9 ppm del dihidrofurano de partida. En RMN de ^{13}C aparecen dos señales sobre 126 ppm y 134 ppm ($\delta_{2'}$ y $\delta_{3'}$), a diferencia de la única señal de doble enlace en el producto de partida, que aparece a 126.1 ppm. Para los aciclonucleósidos mayoritarios el valor de $J_{2',3'}$ es de 10.8-11.2 Hz (bibliografía, derivados $Z=J_{2',3'}=10.9-11.5$ Hz), mientras que para los aciclonucleósidos minoritarios el valor de $J_{2',3'}$ es del orden de 15.6 Hz (bibliografía, derivados $E=J_{2',3'}=14.0-15.5$ Hz).

En resumen, se ha puesto a punto un nuevo método altamente eficiente y estereoselectivo para la obtención de aciclonucleósidos de configuración *Z*, por reacción de 2,5-dihidrofuranos con yodotrimetilsilano en presencia de bases púricas y pirimidínicas sililadas; así como un método muy directo para la obtención de los 2,5-dihidrofuranos enantiopuros precursores. El proceso tiene lugar mediante dos reacciones consecutivas, apertura del dihidrofurano por el Me_3SiI y sustitución del yodo por la base heterocíclica.

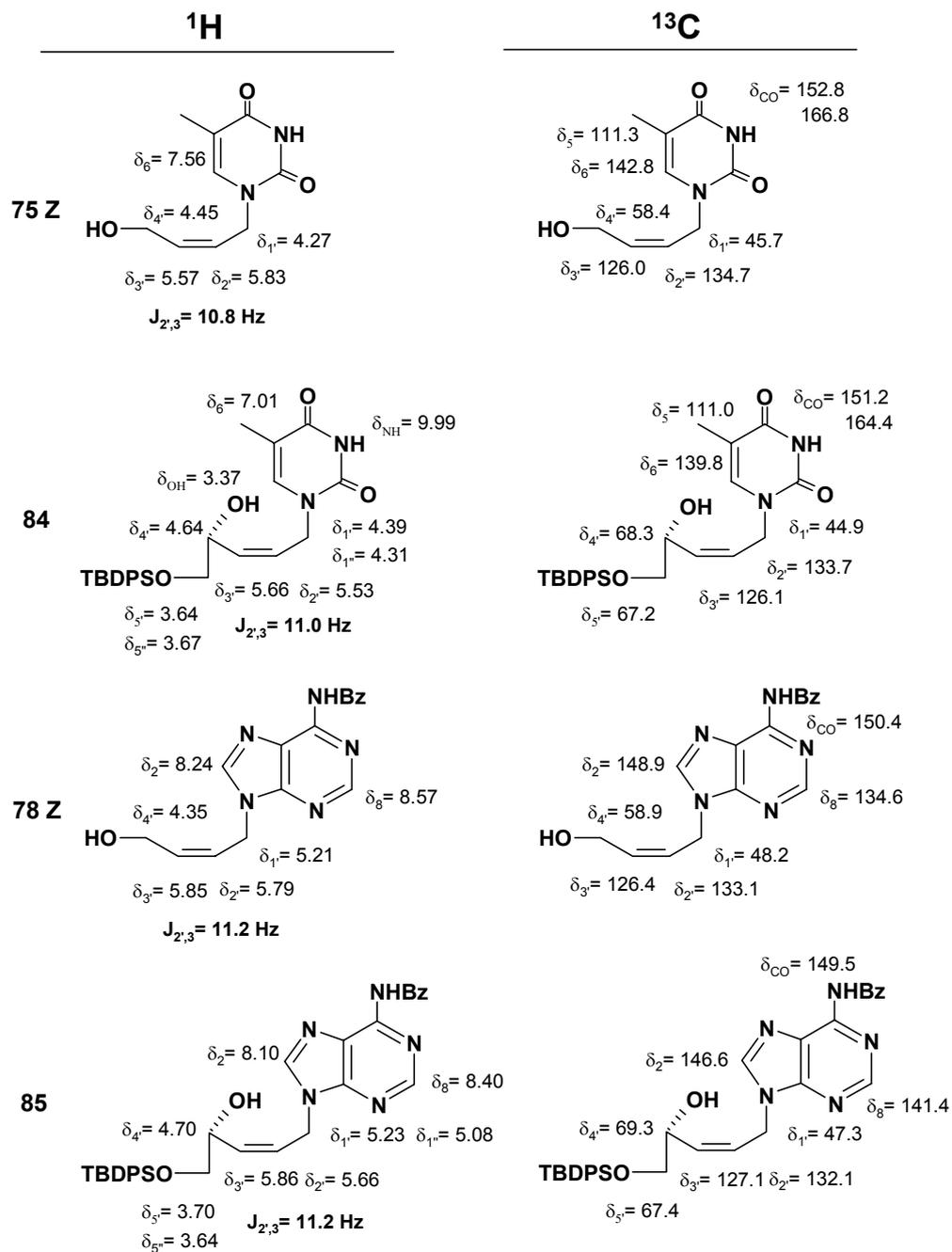
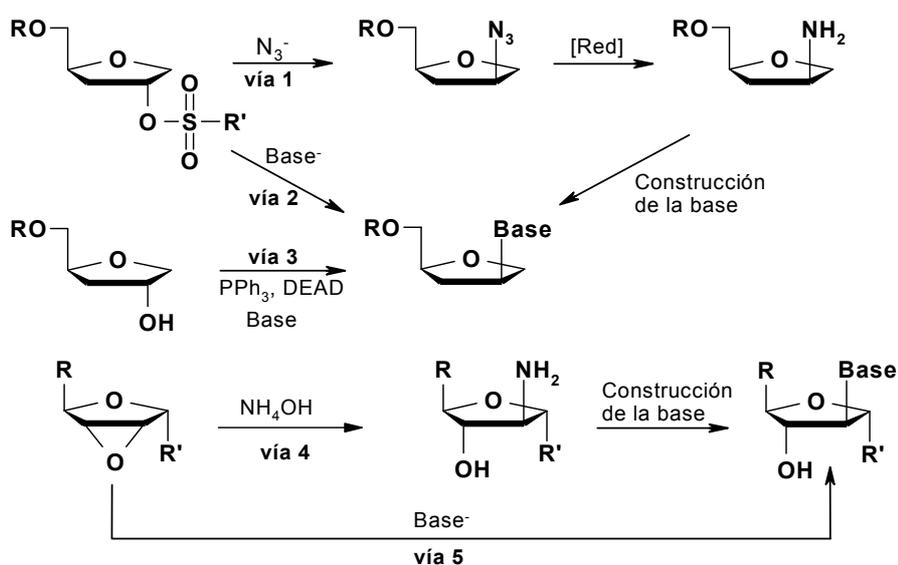


Figura 4.4

Métodos generales de síntesis de isonucleósidos

El término de isonucleósido fue empleado por primera vez en el año 1975¹⁴⁹, con motivo de la publicación de un nucleósido que contaba con la base nitrogenada en una posición distinta a la anomérica. Aunque el término isonucleósido se ha aplicado también a compuestos en los que se altera la posición del grupo hidroximetilo en 4'¹⁵⁰ u otros¹⁵¹, la discusión siguiente se limitará a aquellos análogos de nucleósidos en los que la base no ocupe la posición anomérica. En estos compuestos se genera un enlace C-N mediante una reacción tipo S_N2, a diferencia del enlace O-C-N tipo cetal de los nucleósidos normales generado habitualmente por reacción tipo S_N1.



Esquema 5.1

¹⁴⁹ J. A. Montgomery, S. D. Clayton, H. J. Thomas *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1923.

¹⁵⁰ a) T. B. Sells, V. Nair *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7639. b) T. B. Sells, V. Nair *Tetrahedron* **1994**, *50*, 117. c) M. E. Jung, A. Toyota *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3577.

Así, el acoplamiento del carbohidrato con la base heterocíclica para generar los isonucleósidos²⁵ suele realizarse a partir de los correspondientes tosilatos (mesilatos o triflatos) mediante desplazamiento nucleófilo del ion azida, seguida de reducción catalítica a amina y posterior construcción de la base heterocíclica¹⁵² (Esquema 5.1, vía 1) o por empleo de la sal de la base heterocíclica¹⁵³ (Esquema 5.1, vía 2). En general, la segunda estrategia permite obtener los isonucleósidos púricos con buenos rendimientos; en cambio, los isonucleósidos pirimidínicos se obtienen con bajos rendimientos, de forma que el método general empleado para éstos es el primero^{153d-f}.

Otras estrategias de introducción de la base heterocíclica se basan en la inversión de la estereoquímica de los correspondientes alcoholes en condiciones de Mitsunobu^{153k,152d,154} (vía 3) y en la apertura de epóxidos con la sal de la base

¹⁵¹ a) T. B. Sells, V. Nair *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3527. b) C. Scheuer-Larsen, H. M. Pfundheller, J. Wengel *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7268.

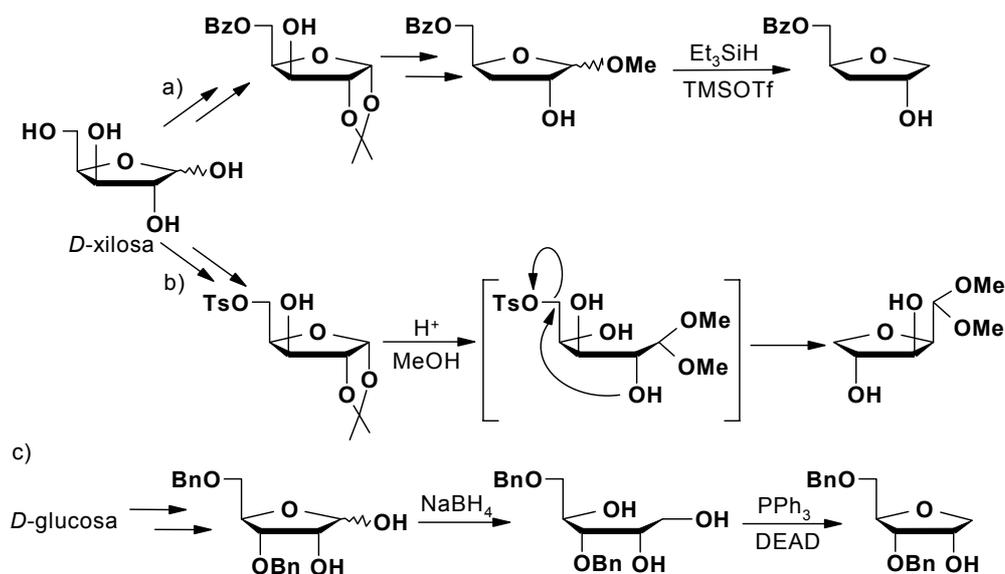
¹⁵² a) D. E. Purdy, L. B. Zintek, V. Nair *Nucleosides&Nucleotides* **1994**, *13*, 109. b) L. Pickering, V. Nair *Nucleosides&Nucleotides* **1996**, *15*, 1751. c) M. W. Andersen, S. M. Daluge, L. Kerremans, P. Herdewijn *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8147 (isonucleósidos piranósicos). d) R. R. Talekar, R. H. Wightman *Nucleosides&Nucleotides* **1997**, *16*, 495.

¹⁵³ a) J. R. Medich, K. B. Kunnan, C. R. Johnson *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4131. b) D. M. Hury, B. C. Sluboski, S. Y. Tam, L. J. Todaro, M. Weigele *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6259. c) M. F. Jones, S. A. Noble, C. A. Robertson, R. Storer, R. M. Highcock, R. B. Lamont *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1427 (isonucleósidos y iso-tionucleósidos). d) V. Nair, Z. M. Nuesca *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7951. e) P. J. Bolon, T. B. Sells, Z. M. Nuesca, D. F. Purdy, V. Nair *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7747. f) A. Katefuda, S. Shuto, T. Nagahata, J. Seki, T. Sasaki, A. Matsuda *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10167. g) Z. M. Nuesca, V. Nair *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2485. h) L. B. Zintek, T. S. Jahnke, V. Nair *Nucleosides&Nucleotides* **1996**, *15*, 69. i) G. S. Geon, V. Nair *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12643. j) N. Navarre, P. N. Preston, A. V. Tsytoich, R. H. Wightman *J. Chem. Research (S)* **1996**, 444. k) B. DeBouvere, L. Kerremans, C. Hendrix, H. De Winter, G. Cshepers, A. Van Aerschot, P. Herdewijn *Nucleosides&Nucleotides* **1997**, *16*, 973 (isonucleósidos piranósicos). l) J. Zhang, V. Nair *Nucleosides&Nucleotides* **1997**, *16*, 1091. m) M. E. Jung, O. Kretschik *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2975 (isonucleósidos y iso-tionucleósidos). n) M. E. Jung, M. Kiankarini *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8163. o) X. Zheng, V. Nair *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11803. p) M. E. Jung, C. J. Nichools, O. Kretschik, Y. Xu *Nucleosides, Nucleotides&Nucleic Acids* **1999**, *18*, 541 (isonucleósidos y iso-tionucleósidos). q) G. A. Freeman, D. W. Selleseth, J. L. Rideout, R. J. Harvey *Nucleosides, Nucleotides&Nucleic Acids* **2000**, *19*, 155.

¹⁵⁴ K. Yamada, S. Sakata, Y. Yoshimura *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6891 (iso-tionucleósidos).

heterocíclica¹⁵⁵ (vía 5) o con hidróxido de amonio seguida de la construcción de la base^{149,156} (vía 4). Además para la síntesis de isonucleósidos piranósicos se describen casos de adiciones tipo Michael¹⁵⁷ o de ataque intramolecular de una base anclada en el azúcar a un carbocatión alílico¹⁵⁸.

Los pasos claves en las metodologías expuestas implican la síntesis de precursores apropiados (unidad de azúcar), preparados generalmente a partir de derivados de carbohidratos. Los métodos más habituales emplean como etapa clave una reducción de un metilglucósido con trietilsilano en presencia de un ácido de Lewis^{153c-e,g,l,p;152a,d} (Esquema 5.2, vía a), una estrategia de apertura y cierre de ciclo^{153b,i;154} (Esquema 5.2, vía b), una reacción de Mitsunobu^{153f} (Esquema 5.2, vía c), o ciclaciones intramoleculares para dar isonucleósidos bicíclicos^{152b}.



¹⁵⁵ a) Z. J. Yang, H. W. Yu, J. M. Min, L. T. Ma, L. H. Zhang *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, 8, 2739. b) H.-W. Yu, H.-Y. Zhang, Z.-J. Yang, J.-M. Min, L.-T. Ma, L.-H. Zhang *Pure&Appl. Chem.* **1998**, 70, 435.

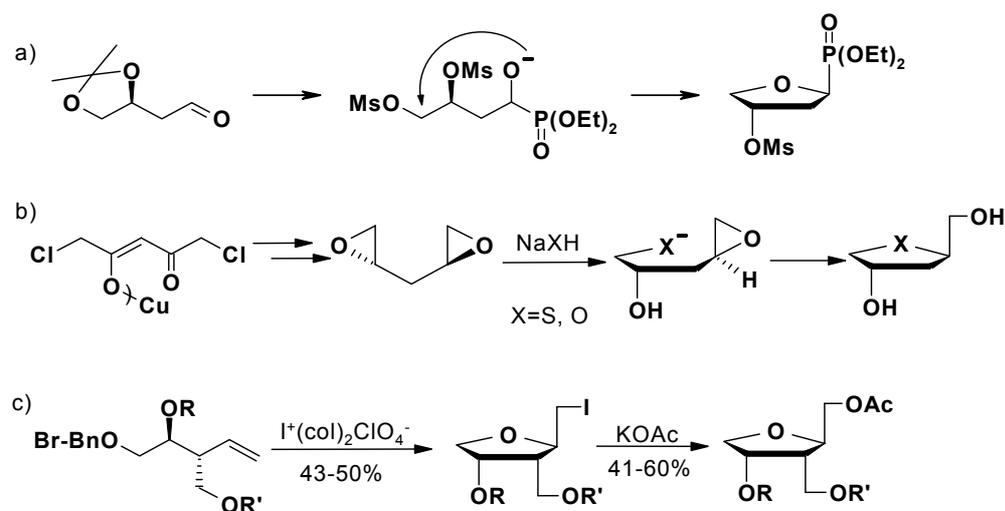
¹⁵⁶ J. A. Montgomery, H. J. Thomas *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 541.

¹⁵⁷ N. Prévost, F. Rouessac *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2325.

¹⁵⁸ H. Sugimura *Nucleosides & Nucleotides* **2000**, 19, 629.

Esquema 5.2

Existen además, ejemplos de síntesis del fragmento de carbohidrato que no parten de carbohidratos. Así, Nair utiliza (2S)-1,2,4-butanotriol en la síntesis de fosfonato-isonucleósidos^{153o} (Esquema 5.3, vía a); Jung emplea un bis-epóxido, obtenido por síntesis asimétrica, para la síntesis de isonucleósidos y isonucleósidos^{153m,p} (vía b) y también un alquenol protegido para la obtención de la unidad de tetrahidrofurano por ciclación electrofílica inducida por yodo¹⁵⁹ (vía c).



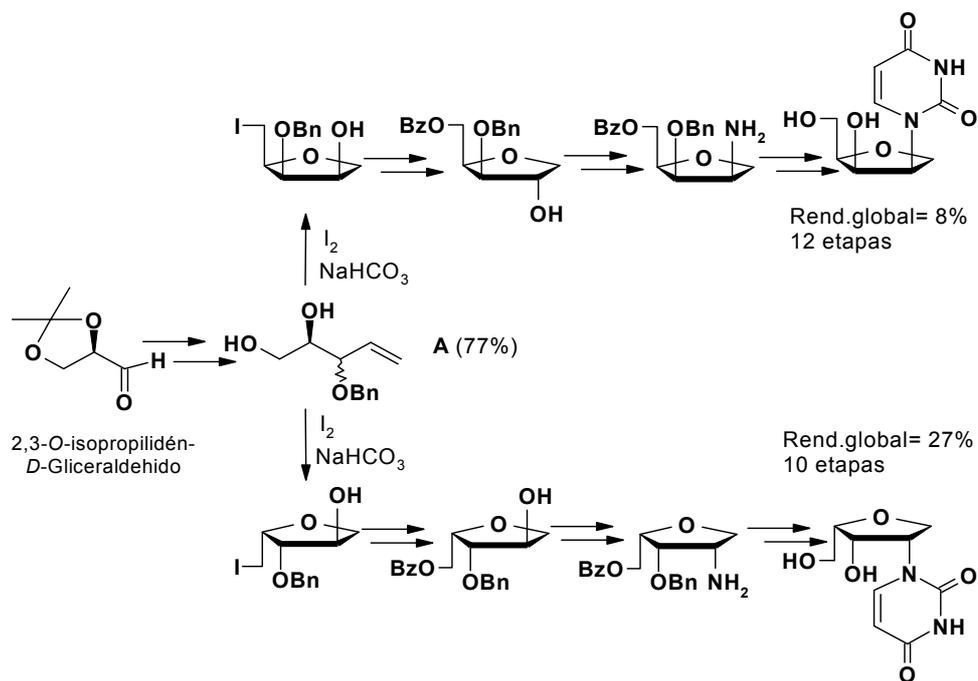
Esquema 5.3.

Relacionado con este último método sintético descrito por Jung, recientemente se ha puesto a punto en nuestro laboratorio la síntesis de isonucleósidos pirimidínicos enantioméricos de configuración *treo* a partir de alquenoles **A** (Esquema 5.4), utilizando como etapa clave una yodoeterificación¹⁶⁰. En este caso fue necesaria la construcción de la base a partir de la amina (Esquema 5.1, vía 1), ya que la reacción de sustitución por desplazamiento del tosilato con la

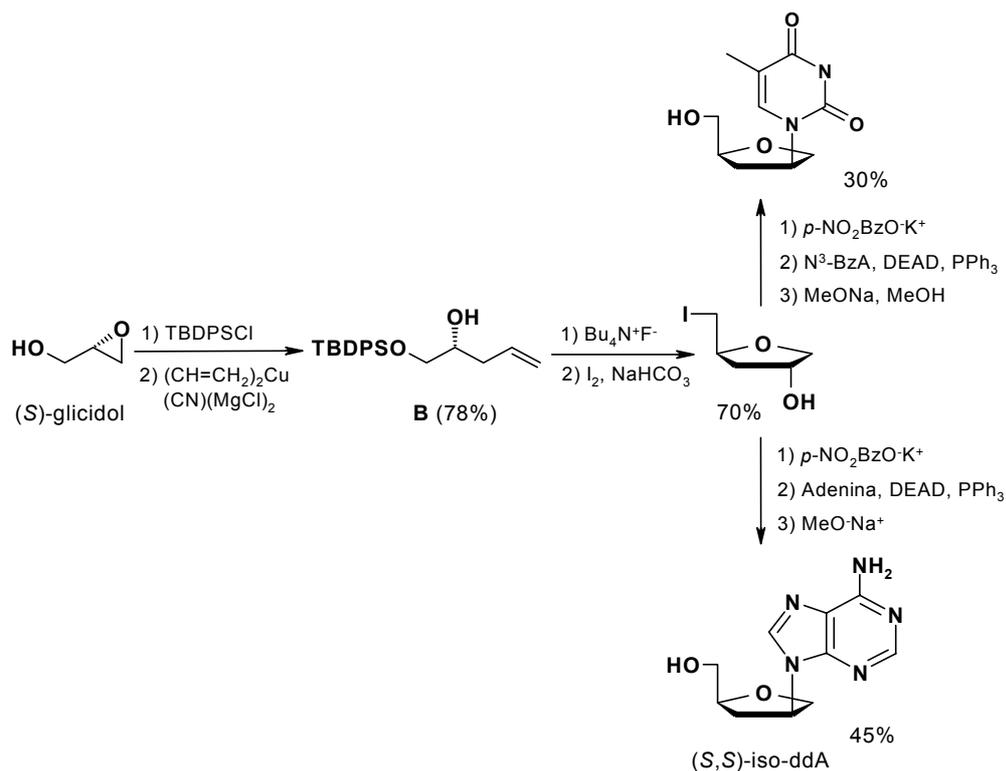
¹⁵⁹M. E. Jung, C. J. Nichols *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 347.

¹⁶⁰F. Bravo, Y. Díaz, S. Castillón *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 1635.

sal de la base (Esquema 5.1, vía 2) y la reacción de Mitsunobu (Esquema 5.1, vía 3) no tuvo lugar debido a la elevada congestión estérica en el precursor.



Esquema 5.4



Esquema 5.5

Además nuestro grupo de investigación ha realizado la síntesis de isodidesoxinucleósidos^{82c} a partir del (S)-glicidol, utilizando de igual forma como etapa clave una reacción de yodoeterificación¹⁴⁷ del alquenol **B** desoxigenado en el C-3 (Esquema 5.5). Cabe destacar que según nuestro conocimiento esta es la síntesis del iso-ddA^{153b-e} más eficiente y directa descrita hasta ahora.

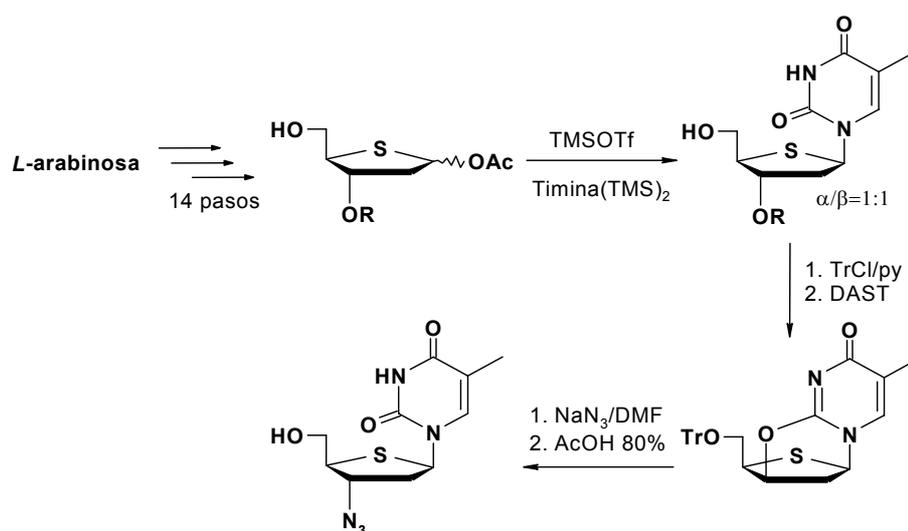
Tio-isonucleósidos

Antecedentes. Métodos de síntesis de tionucleósidos

4'-Tionucleósidos

La síntesis de los 4'-tionucleósidos^{27-30,154,161} implica la glicosilación de sales mercúricas de las bases nitrogenadas con los tiocarbohidratos mediante reacciones de sustitución nucleófila bimolecular o bien el acoplamiento clásico de Hilbert-Johnson (Esquema 5.6). La limitación de estos procedimientos es el elevado número de etapas necesarias para la preparación de los correspondientes tiocarbohidratos precursores.

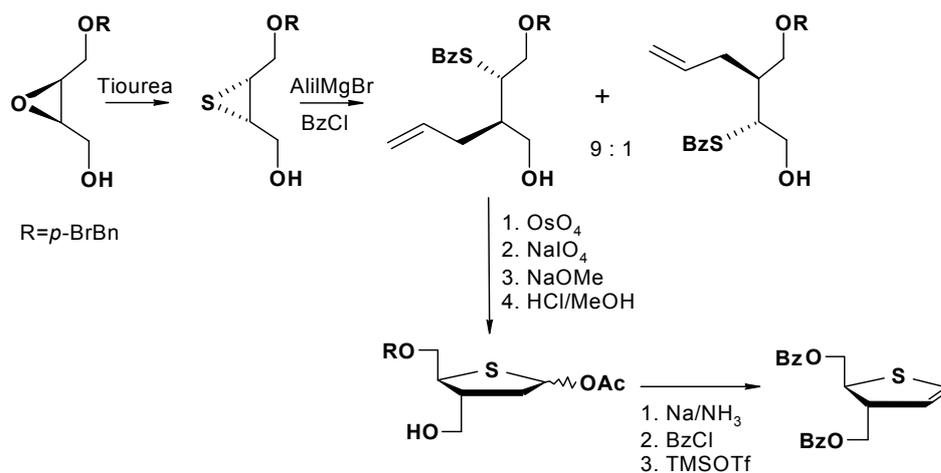
Una estrategia original para la obtención de los tiocarbohidratos implica la obtención de un tiirano a partir de un epóxido quiral. La etapa clave de este procedimiento es la apertura de este tiirano con bromuro de alilmagnesio¹⁶², que procede con una alta estereoselectividad y un buen rendimiento (Esquema 5.7). Recientemente se ha descrito la síntesis de 4'-tionucleósidos a partir de tioglicales⁹⁴.



Esquema 5.6

¹⁶¹ a) Y. Yoshimura, K. Kitano, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, T. Sasaki, A. Matsuda *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 822. b) L. S. Jeong, H. R. Moon, Y. J. Choi, M. W. Chun, H. O. Kim *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4821.

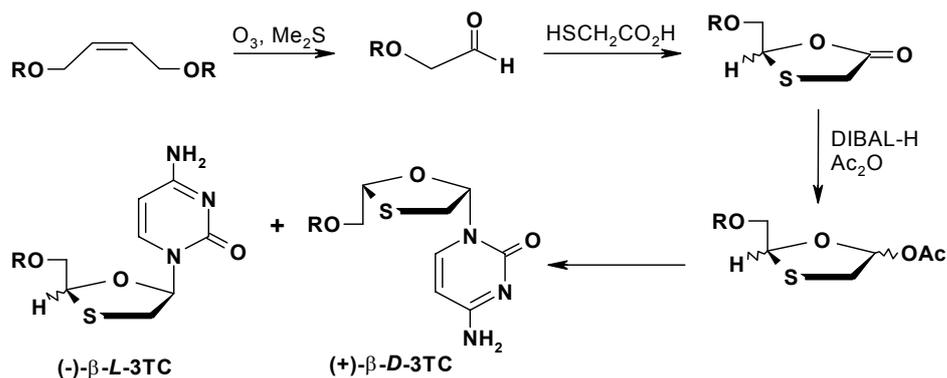
¹⁶² J. Brånalt, I. Kvarnström, S. C. T. Svensson, B. Classon, B. Samuelsson *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4431.



Esquema 5.7

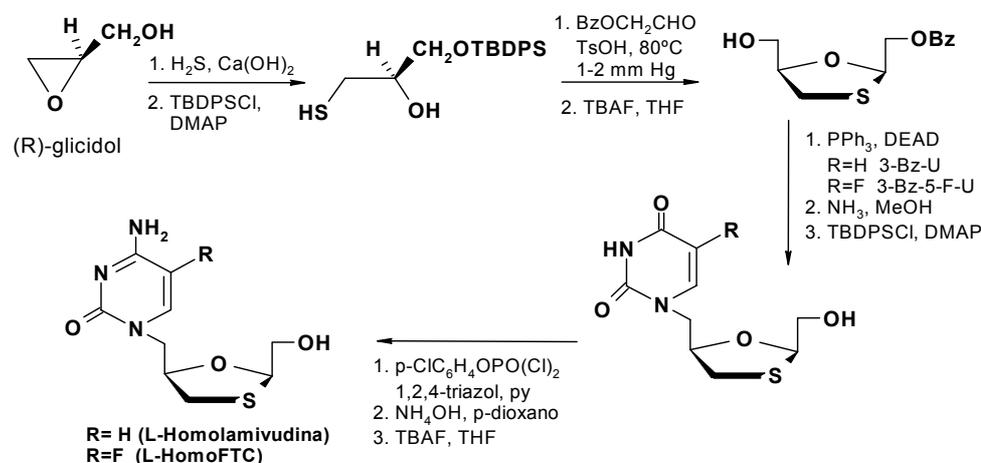
Oxotiolanil y ditiolanil nucleósidos.

Al igual que con los 4'-tioneucleósidos, el paso clave en la síntesis de esta clase de compuestos es la síntesis del correspondiente tiocarbohidrato. Liotta et al.^{32a} desarrollaron un procedimiento para la síntesis del 3TC en el que el tioglicósido precursor se obtuvo a partir de una tiolactona sintetizada a partir del 2-buten-1,4-diol protegido, mediante ozonólisis y posterior condensación con el ácido tioacético y ciclación (Esquema 5.8).



Esquema 5.8

Chu^{32b-d} sintetizó los estereoisómeros enantioméricamente puros del 3TC, aunque necesitó un gran número de etapas para la obtención de los tioglicósidos precursores. Samuelson et al.^{36a,d,37} por su parte sintetizaron los tioglicósidos precursores mediante la apertura de epóxidos quirales con nucleófilos de azufre. Más recientemente, Scheiner et al. partiendo del (R)-glicidol han sintetizado la *L*-homolamivudina y su 5-fluoro análogo (*L*-homoFTC) utilizando como etapa clave una ciclotionoacetilización en medio ácido (Esquema 5.9)¹⁶³.



Esquema 5.9

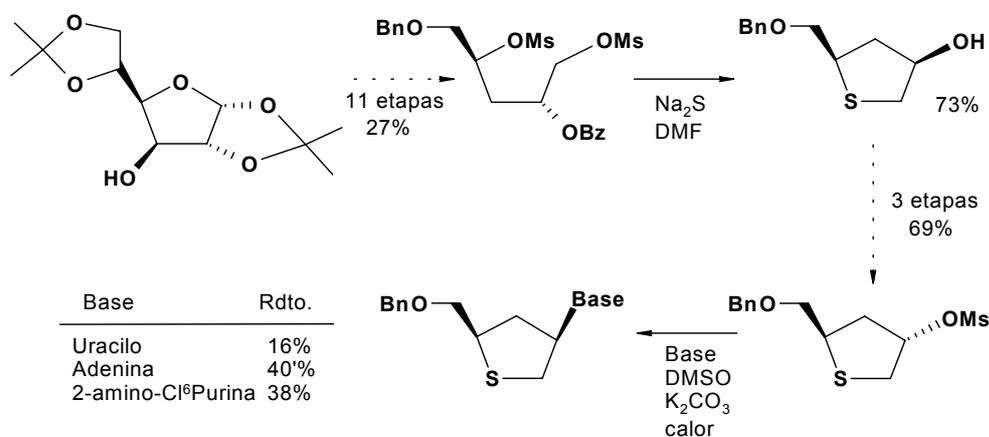
Tio-isonucleósidos.

Ya en 1991 Jones describió la síntesis de *R,R*-tioisonucleósidos (Esquema 5.10) a partir del diacetónido de la *D*-glucosa mediante una ciclación de un bis-mesilato derivado con un anión disulfuro^{25b,164}. Como se ha comentado con anterioridad, recientemente Jung ha puesto a punto un nuevo método de síntesis de

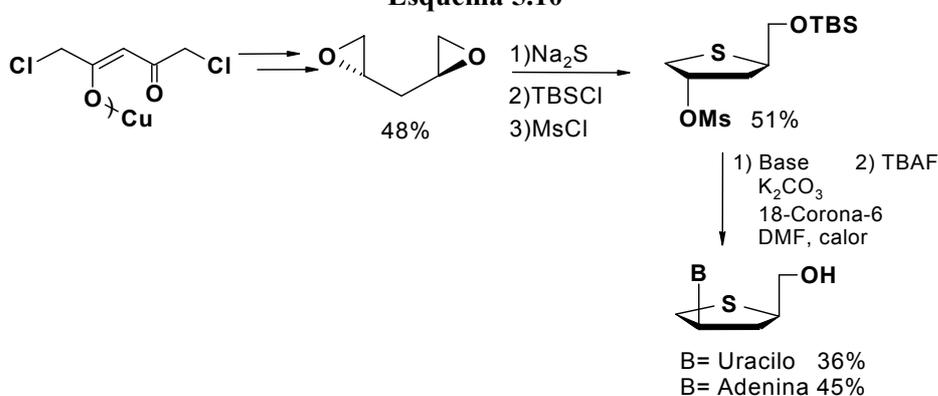
¹⁶³ N. Khan, S. R. Bastola, K. G. Witter P. Scheiner *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8989.

¹⁶⁴ M. F. Jones, S. A. Noble, C. A. Robertson, R. Storer *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 247.

L-2',3'-didesoxitioisonucleósidos vía apertura regioselectiva de un bis-epóxido quiral^{153m,p} (Esquema 5.11).



Esquema 5.10

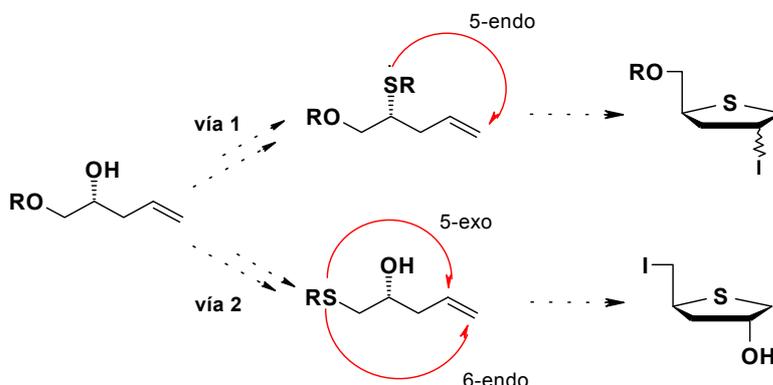


Esquema 5.11

Discusión de resultados

Como puede observarse en la revisión bibliográfica comentada más arriba, no existen procedimientos de síntesis de tio-isonucleósidos basados en una reacción de ciclación intramolecular inducida por electrófilos. Así que, y como continuación de los estudios realizados en la ciclación intramolecular de 4-pentén-1,2-dioles, nos planteamos explorar la síntesis de tetrahidrotiofenos por ciclación de 2-tio-4-pentenoles y 1-tio-4-penten-2-oles (Esquema 5.12). Es decir, los

compuestos que resultarían de sustituir los hidroxilos del 4-pentén-1,2-diol por el grupo tio.



Esquema 5.12

Las ciclaciones electrófilas intramoleculares de alquenos lineales que implican heteroátomos constituyen una vía importante para la construcción de heterociclos. Así, este método ha sido ampliamente utilizado cuando el heteroátomo es O o NH¹⁶⁵, aunque existen pocos ejemplos de utilización de esta reacción para preparar heterociclos con S^{166,167}.

¹⁶⁵ a) K. C. Nicolau, W. E. Barnette, R. L. Magolda *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3480. b) P. A. Bartlett "Olefin Cyclization Processes That Form Carbon-Heteroatom Bonds" in *Asymmetric Synthesis*; J.D. Morrison Academic Press: New York, **1984**.

¹⁶⁶ a) R. B. Morin, B. G. Jackson, R. A. Mueller, E. R. Lavagnino, W. B. Scanlon, S. L. Andrews *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1896. b) T. Kamiya, T. Teraji, Y. Saito, M. Hashimoto, O. Nakaguchi, T. Oku *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3001. c) P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Lollar, M. R. Uskokovic *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5936. d) M. Narisada, H. Onoue, M. Ohtani, F. Watanabe, T. Okada, W. Nagata *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1755. e) M. Shibasaki, S. Ikegami *Tetrahedron Lett.* **1978**, 559. f) E. Vedejs, M. J. Mullins, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2947. g) K. C. Nicolau, W. E. Barnette, R. L. Magolda *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3472. h) K. C. Nicolau, W. E. Barnette, R. L. Magolda *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3486. i) E. Turos, M. Parvez, R. S. Garigipati S. M. Weinreb *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1116. j) H. Takahata, T. Suzuki, M. Maruyama, K. Moriyama, M. Mozumi, T. Takamatsu, T. Yamazaki *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4777. k) E. Vedejs, R. A. Buchanan, P. C. Conrad, G. P. Meier, M. J. Mullins, J. G. Schaffhausen, C. E. Schwartz *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8421. l) L. Engman *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3425. m) J. H. Hutchinson, E. J. McEachern, J. Scheigetz, D. McDonald, M. Therien *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4713. n) V. Farina, J. Kant *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3559. ñ) X.-F. Ren, I. Konaklieva, E. Turos, L. M. Krajkowski, C. H. Lake, T. S. Janik, M. R. Churchill *J. Org. Chem.* **1995**, *60*,

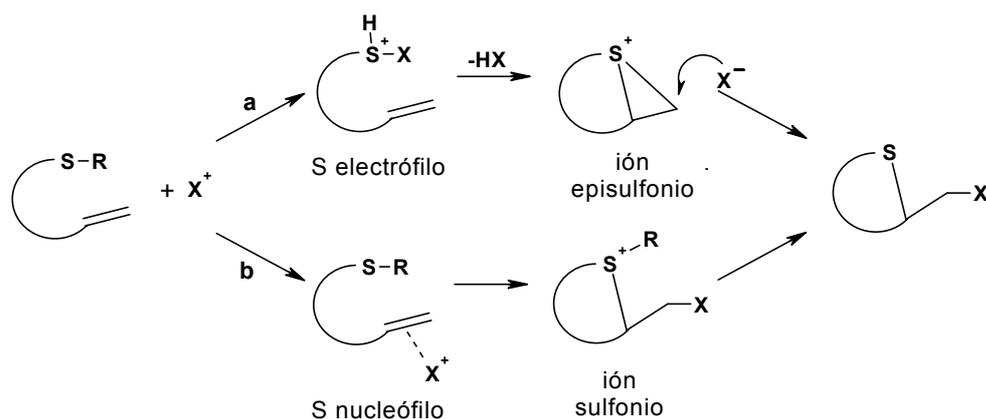


Figura 5.1

Desde el punto de vista mecanístico las ciclaciones con O o N se pueden visualizar como una secuencia de adición del electrófilo al doble enlace, ataque del heteroátomo al catión intermedio, y desalquilación o desprotonación. Estas ciclaciones transcurren generalmente bajo control cinético y la regioselectividad se puede predecir mediante las reglas de Baldwin¹⁶⁸, aunque existen muchas excepciones en el caso de las ciclaciones inducidas por electrófilos. En el caso de las ciclaciones que implican tioles, en el mecanismo más ampliamente aceptado, la reacción se inicia por la interacción del electrófilo (yodo generalmente) con el azufre que genera un ión sulfonio (Figura 5.1, vía a)^{166,169}. Este ión se adiciona posteriormente al alqueno formando un ión episulfonio el cual es abierto finalmente por ataque nucleófilo. Cuando el azufre existe en forma de sulfuro, la

6484. o) X.-F. Ren, M. I. Konaklieva, H. Shi, S. Dickey, D. V. Lim, J. González, E. Turos *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8898.

¹⁶⁷ a) X.-F. Ren, E. Turos *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1575. b) X.-F. Ren, E. Turos *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5858. c) X.-F. Ren, E. Turos, C. H. Lake, M. R. Churchill *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468.

¹⁶⁸ a) J. E. Baldwin *J. Am. Chem. Soc.*, Chem. Comun. **1976**, 734. b) J. E. Baldwin *J. Am. Chem. Soc.*, Chem. Comun. **1976**, 736. c) J. E. Baldwin *J. Am. Chem. Soc.*, Chem. Comun. **1976**, 738.

¹⁶⁹ a) W. H. Mueller, P. E. Burtler *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2866. b) W. A. Smit, A. S. Gybin, V. S. Bogdanov, M. Z. Krimer, E. A. Vorobieva *Tetrahedron Lett.* **1978**, *12*, 1085. c) V. R. Kartashov, E. V. Skorobogatova, E. Grudzinskaja, E. Yu, N. F. Akimikina, N. S. Zefirov, R. Caple *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5219.

ciclación tiene lugar normalmente a través del mecanismo clásico que supone la interacción inicial del electrófilo con el doble enlace (Figura 5.1, vía b)^{167, 170}.

Síntesis de tetrahidrotiofenos por ciclación de 2-tio-4-pentenoles (vía 1)^{171, 172}.

Para la síntesis de 2-tio-4-pentenoles en nuestro laboratorio se habían explorado con anterioridad dos procedimientos. El primero a partir de tiiranos¹⁷¹ y el segundo por sustitución del alcohol secundario en 4-pentén-1,2-dioles¹⁷².

A partir del (S)-glicidol se preparó el tiirano **86**¹⁷³ (Esquema 5.13), y la reacción de este con diferentes organometálicos, bromuro de vinilmagnesio, y los correspondientes cupratos de Gilman y de orden superior, en combinación o no con ácidos de Lewis¹⁷⁴, condujo en todos los casos al producto de desulfuración **87**. Dicha reacción es ya conocida en la bibliografía¹⁷⁵, no obstante es de señalar que un trabajo comentado anteriormente (Esquema 5.7) describe la apertura de un tiirano con bromuro de alilmagnesio¹⁶². Se pensó que el ataque de un nucleófilo más blando podría conducir a la apertura del tiirano. Por ello se hizo reaccionar **86** con acetiluro de litio, obteniendo el compuesto **88**, con un 36% de rendimiento

¹⁷⁰ a) R. G. Bennett, J. T. Doi, W. K. Musker *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2048. b) A. R. Chamberlin, R. L. Mulholland Jr., S. D. Kahn, W. J. Hehre *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672.

¹⁷¹ Yolanda Díaz *Tesis Doctoral*, **1997**.

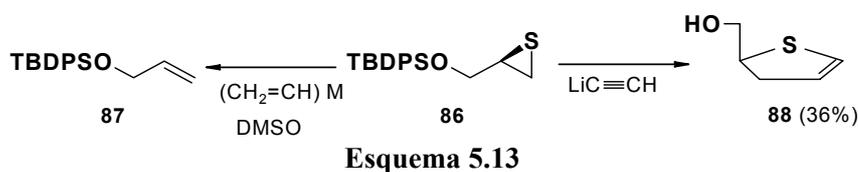
¹⁷² Gourhari Jana. Resultados no publicados, **2001**.

¹⁷³ a) F. G. Bordwell, H. M. Andersen *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4959. b) M. Sander *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 297. c) E. Vedejs, G. A. Krafft *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2857. d) W. Pickenhagen, H. Brönnner-Schildler *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 947. e) H. Bouda, M. E. Borredon, M. Delmas, A. Gaset *Synthetic Commun.* **1987**, *17*, 943. f) Y. Gao, K. B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4114. g) H. Bouda, M. E. Borredon, M. Delmas, A. Gaset *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 491.

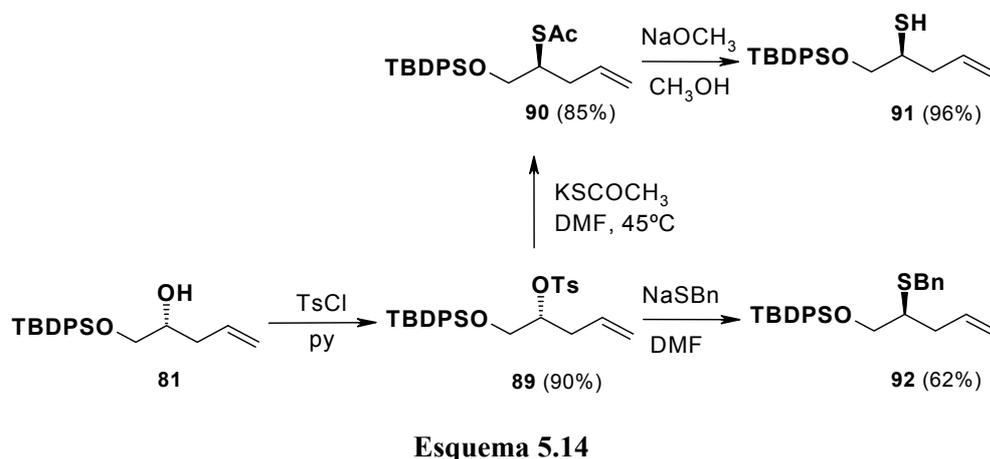
¹⁷⁴ B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, T. J. Siahhan *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1351.

¹⁷⁵ a) F. G. Bordwell, H. M. Andersen, B. M. Pitt *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1082. b) N. P. Neureiter, F. G. Bordwell *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 578.

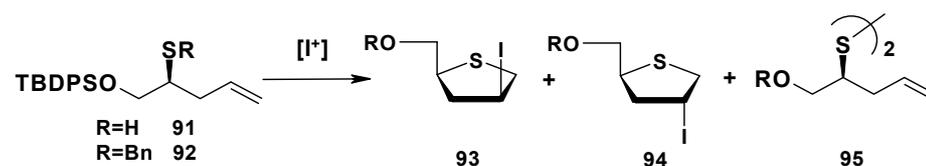
como resultado de la apertura del tiorano por el acetiluro, ciclación 5-*endo*-dig y desprotección del grupo sililo (Esquema 5.13).



Ante el fracaso de esta aproximación, se planteó introducir el azufre por sustitución nucleófila a partir del compuesto **81**^{82c,172}. Así, el compuesto **81** se trató con TsCl para dar el tosil derivado **89** y éste se trató con tioacetato potásico y con bencilsulfuro de sodio obteniendo los compuestos **90** y **92** respectivamente. La hidrólisis del tioacetato condujo al tiol **91** (Esquema 5.14).



Cuando la ciclación del tiol **91** inducida por yodo se realizó en presencia de K_2CO_3 y a $-78^\circ C$, se obtuvo el compuesto **93** como único estereoisómero con un 41% de rendimiento, resultado de una ciclación 5-*endo* (Tabla 5.1, entrada 1). Cuando la reacción se llevó a cabo a $-20^\circ C$ el rendimiento no mejoró y se obtuvo una mezcla de los diastereoisómeros **93/94** (entrada 2). Se realizaron diferentes ensayos, cambiando la base, el disolvente, o el reactivo de yodo, y no se mejoró dicho resultado, detectando en muchos casos cantidades variables de disulfuro **95**.

Tabla 5.1. Ciclación inducida por $[I^+]$ de los compuestos **91** y **92**.

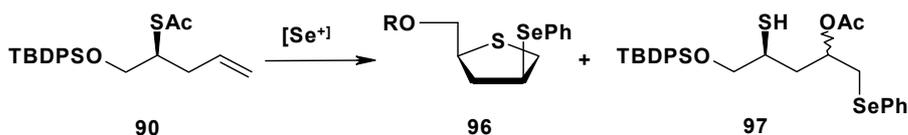
Entrada	Substrato	Condiciones	Producto	Relación	Rto.(%)
1	91	I_2 , K_2CO_3 , DCM, $-78^\circ C$	93/94	100:0	41 ^[a]
2	91	I_2 , K_2CO_3 , DCM, $-20^\circ C$	93/94	80:20	40 ^[a]
3	92	I_2 , K_2CO_3 , DCM, $0^\circ C$ -t.a	93/94	58:42	75

^[a]Se obtuvieron cantidades variables no cuantificadas de disulfuro derivado **95**.

La ciclación del sulfuro **92**, en condiciones similares pero a $0^\circ C$, condujo a mejores rendimientos pero la estereoselectividad fue prácticamente nula (entrada 3). La reacción con yodo del tioacetato **90** condujo al compuesto **93** con muy bajo rendimiento.

Se decidió entonces explorar la ciclación del tioacetato **90** inducida por reactivos electrófilos de selenio. Así, la reacción de **90** con PhSeCl en diclorometano condujo a una mezcla del compuesto de ciclación *5-endo* **96**, y del compuesto lineal **97**, resultado de la adición del grupo PhSe y del acetato al doble enlace (Tabla 5.2, entrada 1). Cuando se utilizaron otros disolventes la reacción no transcurrió o lo hizo en muy bajos rendimientos. Con el fin de evitar posibles reacciones de equilibrio, se realizó la reacción en presencia de AgOTf, pero aunque la selectividad mejoró, se obtuvo un rendimiento muy bajo (entrada 2). Cuando se utilizó N-fenilselenoftalimida en medio ácido como agente electrófilo, se obtuvo exclusivamente el compuesto **97** (entrada 3).

Tabla 5.2. Ciclación inducida por $[Se^+]$ del tioacetato **90**.

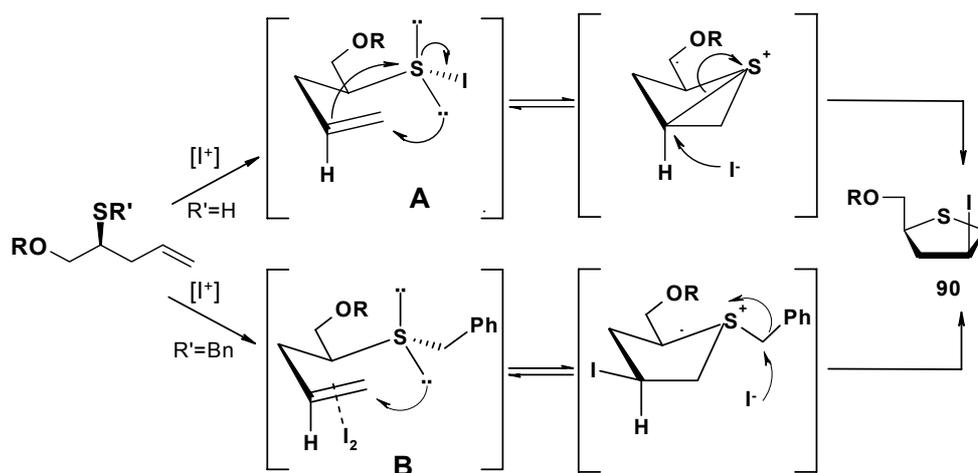


Entrada	Substrato	Condiciones	Relación 96/97	Rto.(%)
1	90	PhSeCl, DCM, -78%	90:10	48
2	90	PhSeCl/AgOTf, MeCN	100:0	9
3	90	N-PSP, CSA, DCM	0:100	56

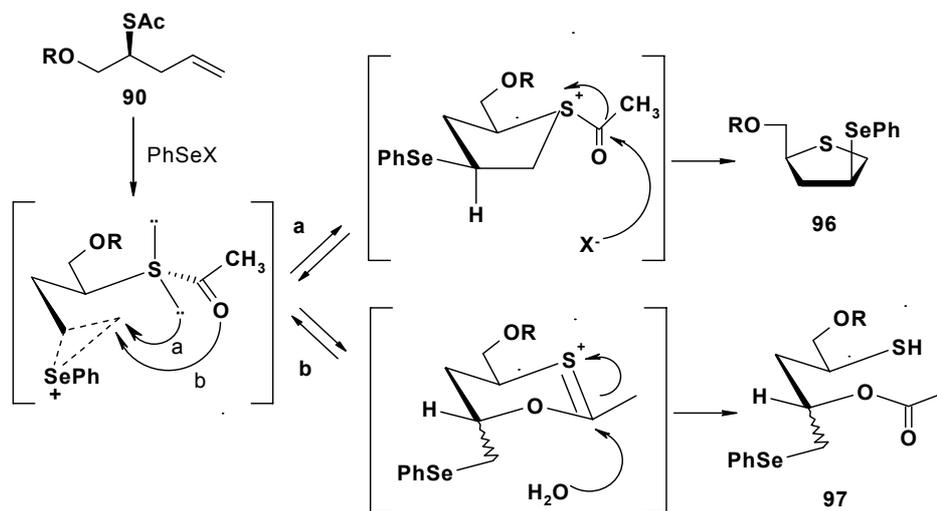
El bajo rendimiento obtenido a partir de los tioles **91** se podría explicar por la tensión del sistema bicíclico que se generaría si inicialmente se activa el azufre (Esquema 5.15, A). Sin embargo, la formación de este biciclo sería el responsable de la elevada estereoselectividad observada. La ciclación del sulfuro **92** podría transcurrir a través de un intermedio menos tensionado (Esquema 5.15, B), pero la adición de yodo al doble enlace puede tener lugar por ambas caras del mismo. Estos hechos justificarían el mejor rendimiento y la baja estereoselectividad obtenida.

En el caso de la ciclación del tioacetato **90** en presencia de PhSeX, la formación del producto de ciclación y del lineal se puede explicar según se muestra en el Esquema 5.16. La formación de uno u otro dependerá de si el ataque al ión selenonio se produce por parte del azufre o del oxígeno carbonílico. Ambos intermedios se obtienen de forma reversible, por lo que la utilización de un anión poco nucleófilo y medio ácido favorecerá la formación del compuesto **97**.

En todos los casos las reacciones de ciclación son totalmente regioselectivas, obteniéndose exclusivamente los productos *5-endo*. No se detectan trazas de productos *4-exo* ni productos *5-exo*, por ciclación del oxígeno^{82c}. Sorprendentemente, no solo el rendimiento sino también la estereoquímica parece estar relacionada con el grupo protector en el átomo de azufre.



Esquema 5.15



Esquema 5.16

Síntesis de tetrahidrotiofenos por ciclación de 1-tio-4-pentenoles (vía 2)

A la vista de los resultados que se habían obtenido en el apartado anterior, en los que la ciclación siempre se producía a través de átomo de azufre y mediante un proceso *5-endo*, lo que condicionaba tanto el rendimiento como la estereoselectividad de la reacción, se planteó la preparación de 1-tio-4-pentén-2-oles, con la pretensión de que se pudiera producir la ciclación *5-exo* conformacionalmente más favorecida (Esquema 5.12).

Para la síntesis de 1-tio-4-pentén-2-oles se partió asimismo de (S)-glicidol, el cual se convirtió en el tosil derivado¹⁷⁶ **98** (Esquema 5.17) por reacción con cloruro de tosilo. La reacción de **98** con tritil mercaptano en presencia de fluoruro potásico permitió la apertura selectiva del epóxido generándose el tosilpropanol **99**¹⁷⁷ en un 80% de rendimiento. Los grupos sulfonatos son susceptibles del ataque de un cuprato de Gilman¹⁷⁸, pero para sustratos altamente funcionalizados, especialmente si son oxigenados, se recomienda la utilización de cianocupratos de orden superior.¹⁷⁹ Así, optamos por la utilización del vinilcianocuprato para substituir el grupo tosilo del compuesto **99**, pero esta reacción condujo a mezclas del producto de interés **101** junto con un producto de adición de bromuro **102** como producto mayoritario. Estos productos no pudieron ser separados con los sistemas de elución empleados, de forma que se pensó en generar el epóxido **100**, el cual se obtuvo con un 91% de rendimiento, haciendo reaccionar el tosilpropanol **99** con DBU. El empleo de cianocupratos de orden superior para la apertura de epóxidos

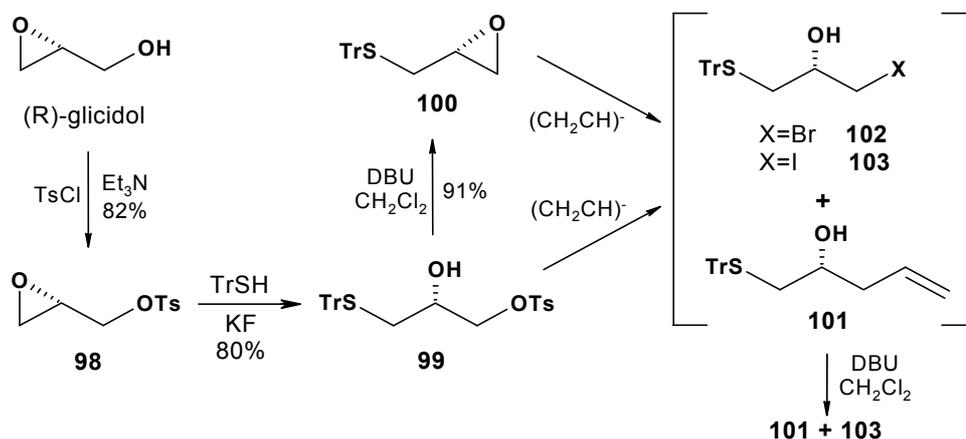
¹⁷⁶ a) J. M. Klunder, S. Y. Ko, K. B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1986**, 51(19), 3710. b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765. c) J. M. Klunder, T. Onami, K. B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1295.

¹⁷⁷ K. Paulvannan, T. Chen *Synlett* **1999**, 9, 1371.

¹⁷⁸ Uso de cianocupratos para el desplazamiento de tosيلات: a) C. R. Johnson, G. A. Dutra *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7777. b) C. R. Johnson, G. A. Dutra *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7783.

¹⁷⁹ Uso de organocianocupratos para el desplazamiento de tosيلات: a) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672. b) B. H. Lipshutz, D. Parker, J. A. Kozlowski, R. D. Miller *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3334. c) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski *Tetrahedron* **1984**, 40, 5005. d) S. Hanessian, B. Thavonekham, B. DeHoff *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5831. e) P. Quinton, T. Le Gall *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4909.

es ampliamente conocido^{179c,180}, así que se intentó abrir el epóxido **100** con cianocuprato de vinilmagnesio, pero de nuevo la reacción dio lugar a mezclas de los compuestos **101** y **102** en proporciones variables, dependiendo de las condiciones de reacción. En todos los casos el producto de adición del grupo vinilo fue el producto minoritario. Por último, se optó por el empleo de cupratos de Gilman¹⁸¹, proporcionando una mezcla equimolar del producto de adición del vinilo **101** y del producto de adición de un yoduro **103**. Estos productos de adición de bromuro (**102**) y yoduro (**103**) al epóxido **100** se confirmaron por reacción de la mezcla obtenida con DBU, generándose de nuevo el epóxido de partida por desplazamiento del Br o I por parte del alcoholato formado, junto con el tioalquenol **101** que permaneció sin reaccionar.



¹⁸⁰ Uso de organocianocupratos para la apertura de epóxidos: a) R. D. Acker *Tetrahedron Lett.* **1977**, 39, 3407. b) B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, R. S. Wilhelm *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2305. c) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, D. Parker *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3928. d) A. B. Smith III, B. A. Salvatore, K. G. Hull, J. J-W Duan *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4859.

¹⁸¹ Uso de cupratos para la apertura de epóxidos: a) C. Huynh, F. Derguini, G. Linstrumelle *Tetrahedron Lett.* **1979**, 17, 1503. b) T. Fujisawa, T. Itoh, M. Nakai, T. Sato *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 771.

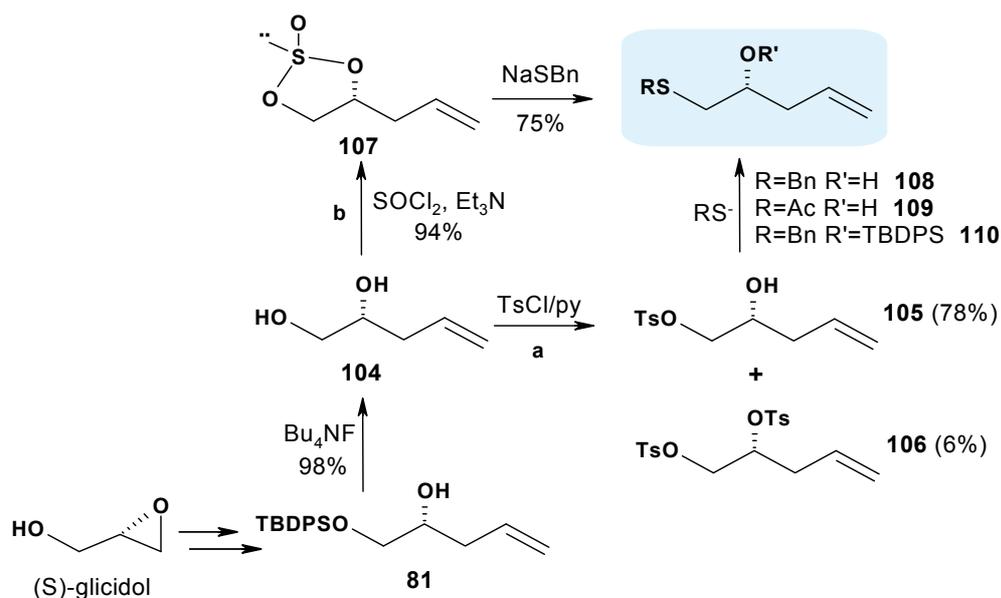
Debido a los problemas para obtener el vinilderivado **101** mediante reacción de sustitución de los compuestos **99** y **100**, decidimos reconducir la síntesis introduciendo el azufre sobre un compuesto que contara con el doble enlace incorporado en su estructura (Esquema 5.18). Para ello se preparó el alquenol **81** utilizado en la vía 1, y se desprotegió con fluoruro de tetrabutilamonio para dar el diol **104** (98%). El tratamiento del diol con cloruro de tosilo en piridina generó el producto de monotosilación **105** en un 78% junto con un 6% de producto de ditosilación **106**. El desplazamiento del grupo tosilo por la sal sódica del bencilmercaptano y del tioacetato de potasio dio lugar a la formación de los tioalquenos **108** y **109** respectivamente, en rendimientos cuantitativos (Esquema 5.18, vía a).

Para evitar la siempre engorrosa separación de los productos de tosilación se pensó en la obtención de un ciclosulfito derivado¹⁸², que por apertura regioselectiva daría lugar de igual modo a los tioalquenos de interés. Así, se hizo reaccionar el diol **104** con cloruro de tionilo y trietilamina generándose una mezcla diastereoisomérica del (2R)-1,2-ciclosulfito-4-penteno **107** en un 94% de rendimiento. La apertura del ciclosulfito con la sal del bencilmercaptano permitió la obtención del compuesto **108** en un 75% de rendimiento (Esquema 5.18, vía b).

Una vez obtenidos los tioalquenos **101**, **108** y **109**, se procedió a la ciclación electrófila de los mismos con yodo. Así, inicialmente el tritiltiopentanol **101** se sometió a la reacción de ciclación empleando las condiciones de Bartlett¹⁸³ (3 equivalentes de I₂ y NaHCO₃) en acetonitrilo anhidro, pero tras el tratamiento solo se pudo recuperar un residuo que correspondía al grupo protector. Con el fin de evitar los posibles procesos de descomposición asociados a la desprotección del grupo tritilo en las condiciones de reacción, se decidió explorar la ciclación del benciltiopentanol **108**, pero no se consiguió aislar ningún producto de ciclación en las condiciones ensayadas (Tabla 5.3, ensayos 2-4). El empleo de Br₂ y N-yodosuccinimida tampoco condujo a los productos deseados, obteniéndose en todos los casos mezclas complejas de reacción (ensayos 5-6). Se realizaron ensayos a baja temperatura, pero en estos casos tan sólo se pudo recuperar el producto de partida junto con otros productos de descomposición (ensayos 7-8).

¹⁸² a) M. B. Goren, M. E. Kochansky *J. Org. Chem.* **1973**, 33, 3510. b) T. J. Tewson *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3507. c) Y. Gao, K. B. Sharpless *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538. d) B. M. Kim, K. B. Sharpless *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 655. e) J. A. Calvo, F. G. Calvo, J. M. Exposito, F. Hernández, J. García, J. Isac, F. Santoyo, A. Vargas *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1079. f) F. G. Calvo, P. García, F. Hernández, J. Isac, F. Santoyo *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3944. g) J. Isac, F. G. Calvo, F. Hernández, F. Santoyo *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1512. h) M. P. Molas, M. I. Matheu, J. Isac, F. H. Mateo, F. G. Calvo, F. Santoyo, S. Castellón *Tetrahedron* **1999**, 55, 14649.

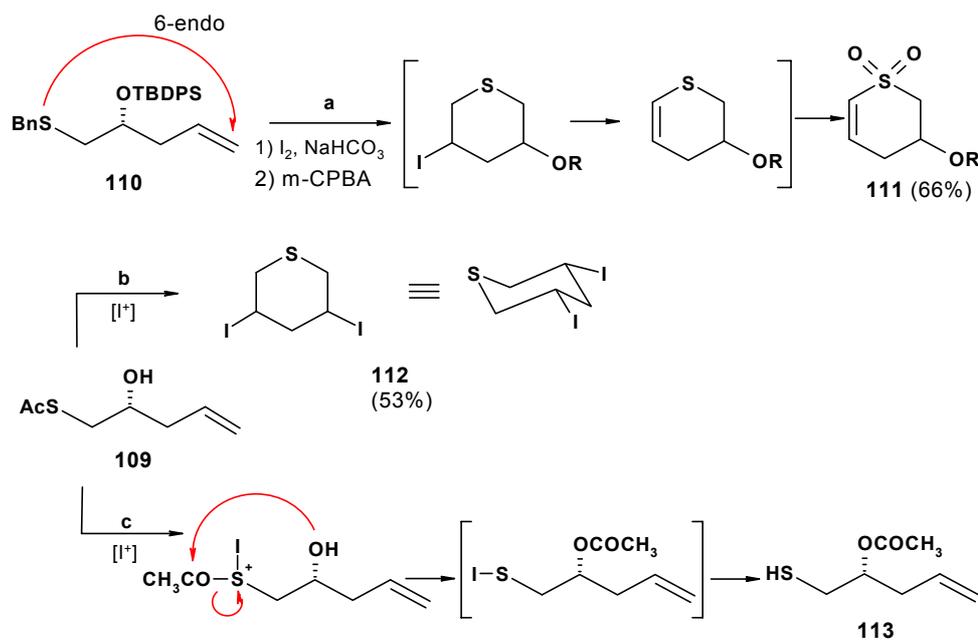
¹⁸³ P.A. Bartlett, J. Myerson *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 3950.



Esquema 5.18

En este punto, nos planteamos proteger el alcohol del tioalquenol **108** en forma de *tert*-butildifenilsilil éter, así se hizo reaccionar con cloruro de *tert*-butildifenilsililo obteniéndose el tioalquenol protegido **110** en un 81% de rendimiento (Esquema 5.18). De nuevo los ensayos de ciclación sobre el compuesto **110** con yodo y NIS proporcionaron productos de descomposición (ensayos 9-12), pero al oxidar el crudo con *m*-CPBA se aisló un compuesto al que se le asignó la estructura **111** (66%) (ensayo13). Los datos espectroscópicos más relevantes en los que sustenta dicha asignación son los siguientes: a) presencia en el espectro de RMN de ^1H de señales a 6.33 y 6.25 ppm y $J=10.8$ Hz características de un doble enlace 1,2-disustituido; b) datos que indican la presencia del grupo TBPDS; c) existencia en el espectro de RMN de ^{13}C de un CH unido a oxígeno (65.4 ppm) y de dos CH_2 (57.9 y 35.0 ppm), d) La señal a 57.9 ppm correlaciona (HSQC) con dos protones a 3.15 y 3.31 ppm, lo que junto con los datos de δ del doble enlace sugiere la presencia de un grupo sulfona.

Este compuesto **111** es el resultado de una ciclación 6-*endo*, eliminación del yodo y oxidación del azufre (Esquema 5.19, vía a).



Esquema 5.19

Por último, se procedió a la ciclación del acetotiopentanol **109** ensayando inicialmente las condiciones de Bartlett. En este caso pudo aislarse el producto **112** en forma de sólido cristalino (53%), que fue caracterizado atendiendo a los siguientes datos espectroscópicos: a) En EM aparece el $IM=354$ y dos picos a 227 (-I, pico base) y 100 (-2I) que indica que existen dos átomos de yodo, b) en el espectro de RMN de ^{13}C aparecen únicamente 3 señales correspondientes a un CH y dos CH_2 , lo que indica que se trata de una molécula simétrica, c) En el espectro RMN de 1H , aparece una señal a 3.64 ppm (CH-I) con $J= 12.4, 11.0, 4.4, 3.6$ Hz, es decir $2 J_{ax-ax}$ y $2 J_{ax-ec}$, lo que indica que dicho protón es axial.

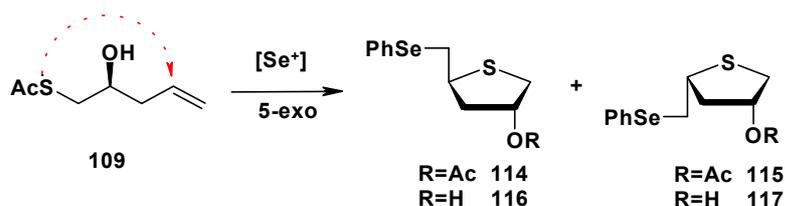
La formación de **112** puede explicarse por medio de una ciclación *6-endo* seguida de una sustitución del grupo acetato por parte del yoduro generado en el medio (ensayo 14) (Esquema 5.19, vía b). La utilización de metanol anhidro y desoxigenado como disolvente (ensayos 15-17) dio lugar a la formación del compuesto **113**, producto de la transacetilación del yoduro de sulfenilo intermedio (Esquema 5.19, vía c).

En resumen, hasta ahora los pocos resultados positivos obtenidos indican que la ciclación de los tioalquenos sintetizados es totalmente regioselectiva, no observándose productos de ciclación del alcohol secundario, reaccionando siempre por el azufre y de modo 6-*endo*, a diferencia de lo observado para los pentenodios, en los que la ciclación se producía siempre de modo 5-*exo*.

Tabla 5.3. Yodociclación inducida por $[I^+]$ de los tioalquenos **101**, **108-110**.

Ensayo	Tioalquenol	Electrófilo	Condiciones de reacción ^a		Producto
1	101	I ₂	A	3h a 0°C	---
2	108	I ₂	A	3h a 0°C	p.partida
3	108	I ₂	A	24h de 0°C a 25°C	p.descomposición
4	108	I ₂	B	4h a 25°C	p.descomposición
5	108	Br ₂	B	4h a 25°C	mezcla compleja
6	108	NIS		4h a 0°C	p.descomposición
7	108	I ₂	B	3h de -78°C a 0°C	p.partida
8	108	NIS		6h de -78°C a 0°C	p.partida
9	110	I ₂	B	24h de -78°C a 25°C	p.descomposición
10	110	I ₂		éter 0°C a rt	p.descomposición
11	110	NIS		4h de -78°C a 0°C	p.partida
12	110	NIS		4h a 0°C	p.descomposición
13	110	I ₂	B	+ oxidación <i>m</i> CPBA	111 (66%)
14	109	I ₂	B	24h de 0°C a 25°C	112 (53%)
15	109	I ₂	C	6h de -78°C a 0°C	113
16	109	I ₂	C	16h de -78°C a 25°C	mezcla compleja
17	109	NIS	C	1h a -78°C	113

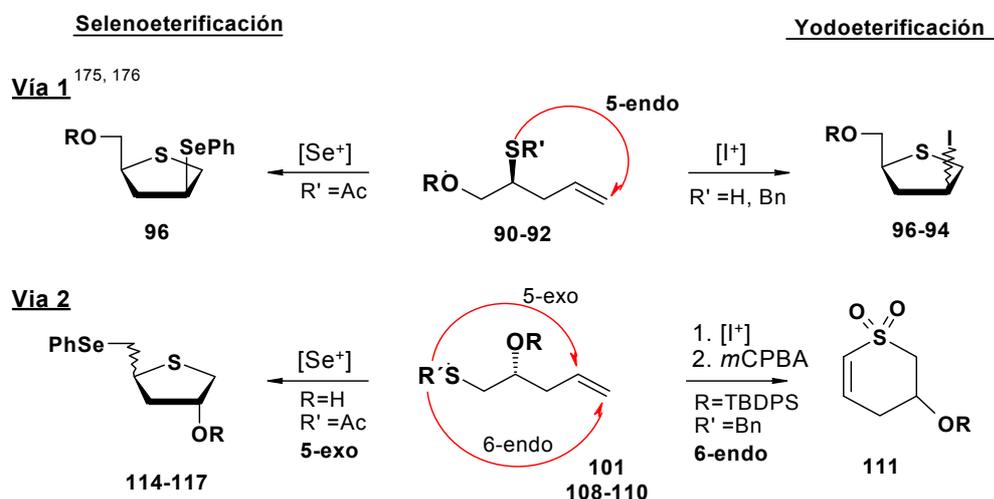
^aA¹⁸³: 3.0 eq. de I₂, 3.0 eq. de NaHCO₃, en CH₃CN a 0°C. B^{167c}: 1.0 eq. de I₂ o Br₂ en CH₂Cl₂ a 25°C. C: CH₃OH, 3.0 eq. de NaHCO₃.

Tabla 5.4. Tiociclación del tioacetato **109** inducida por $[\text{Se}^+]$.

Entrada	Substrato	Reactivos	Producto	Relación	Rto.(%)
1	109	PhSeCl, DCM, t.a	114/115	57:43	67
2	109	PhSeCl, MeOH, t.a	116/117	70:30	38
3	109	N-PSP, CSA, DCM, t.a	114/115	64:36	32
4	109	N-PSP, CSA, MeOH, t.a	116/117	76:24	47

Dados los decepcionantes resultados obtenidos en la ciclación electrófila inducida por electrófilos de yodo sobre los compuestos **101**, **108-110**, se optó por ensayar las reacciones de selenotioeterificación sobre el tioacetato **109**. Para ello, se hizo reaccionar inicialmente con 1.1 equivalentes de cloruro de fenilselenenilo en diclorometano obteniéndose una mezcla diastereoisomérica de los productos **114** y **115** (Tabla 5.4, ensayo 1), en una relación de 57:43 y con un rendimiento del 67%, fruto de la ciclación 5-*exo* y posterior acetilación del alcohol por parte del yoduro de acetilo generado en el transcurso de la reacción. Para evitar la acetilación de los grupos hidroxilo se ensayó la reacción en metanol (Tabla 5.4, ensayo 2), obteniéndose en este caso los productos desprotegidos **116** y **117** con mejor estereoselectividad (70:30) pero con peor rendimiento (38%). Cuando se ensayó la selenotioeterificación en condiciones ácidas, utilizando como electrófilo N-fenilselenoftalimida y ácido alcanforsulfónico utilizando como disolvente diclorometano (ensayo 3), se obtuvieron de nuevo los productos acetilados **114** y **115** con una relación de 64:36 y con un rendimiento del 32%, junto con ftalimida que no pudo ser separada mediante los sistemas de elución ensayados. Al utilizar

como disolvente metanol (ensayo 4) se obtuvieron los productos desprotegidos **116** y **117** con mejor estereoselectividad (76:24), y esta vez también con mejor rendimiento (47%). En resumen, la reacción es completamente regioselectiva, obteniéndose exclusivamente los productos de ciclación 5-*exo*.

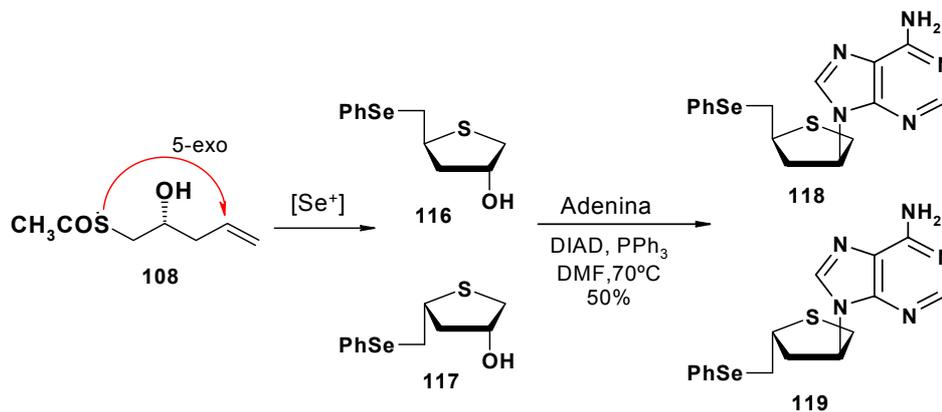


Esquema 5.20. Resumen de la reactividad de 1-tio y 2-tio-pentenoles frente a las reacciones de yodo y selenoeterificación.

Si comparamos los resultados obtenidos en las ciclaciones de los penten-1,2-dioles con electrófilos de selenio y yodo¹⁶⁰ con los resultados de los 1-tio y 2-tio-pentenoles obtenidos en el presente trabajo, podemos observar que en el caso de los tio-pentenoles, la ciclación es completamente regioselectiva, obteniéndose siempre el producto de adición del azufre, debido a su mayor nucleofilia respecto al oxígeno (Esquema 5.20). En cuanto al modo de ciclación, los 2-tio-pentenoles siguen siempre un camino de reacción 5-*endo* (Esquema 5.20, vía 1), a diferencia de los 1-tio-pentenoles, en los que el modo de ciclación depende del electrófilo, obteniéndose el producto de ciclación 5-*exo* cuando se utiliza PhSeX como electrófilo y el producto de ciclación 6-*endo* cuando se utiliza yodo (Esquema 5.20, vía 2).

Síntesis de tio-isonucleósidos

La reacción en condiciones de Mitsunobu de la mezcla de alcoholes **116** y **117** (relación 2:1), obtenida por ciclación del tioacetato **108**, y adenina en DMF proporcionó los correspondientes N⁹-tio-isonucleósidos **118** y **119** con un rendimiento del 50% (relación 1:1) junto con un 8% de los N⁷-tio-isonucleósidos (Esquema 5.21). El compuesto **118** pudo ser aislado y caracterizado por RMN de ¹H y ¹³C, y por espectroscopia de UV ($\lambda_{\text{max}} = 262 \text{ nm}$).



Esquema 5.21

Elucidación Estructural

Se decidió adoptar la numeración para los tetrahidrotiofenos que se recoge en la Figura 5.2, con el fin de simplificar y para facilitar la comparación de datos espectroscópicos, independientemente de que la modificación de los tetrahidrotiofenos suponga un cambio en las reglas de preferencia.

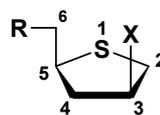


Figura 5.2

La asignación de los protones y carbonos se llevó a cabo utilizando las técnicas siguientes:

- Irradiaciones selectivas y experimentos de correlación homonuclear gCOSY para deducir la conectividad.
- Experimentos de transferencia de polarización DEPT, con el objeto de diferenciar los diferentes tipos de carbonos.
- Experimentos de correlación heteronuclear gHSQC y gHMBC, en el caso de los tetrahidrotiofenos **93-94**, **96**, **114-117**, y tiopiranos **111-112** para asignar inequívocamente los carbonos.

El modo de ciclación de los productos ciclados se determinó por la presencia de un carbono a campos altos, hacia 20.6 ppm (característico de CH-I) para los compuestos **93-94**, y 49.3 ppm (CH-Se) en el caso del producto **96**, y hacia 31.1-35.7 (característico de CH₂-Se) para los productos **114-119** (Figura 5.3). Por último la estereoquímica del grupo yoduro y fenilselenenilo se determinó mediante experimentos NOE y NOESY (Figuras 5.4).

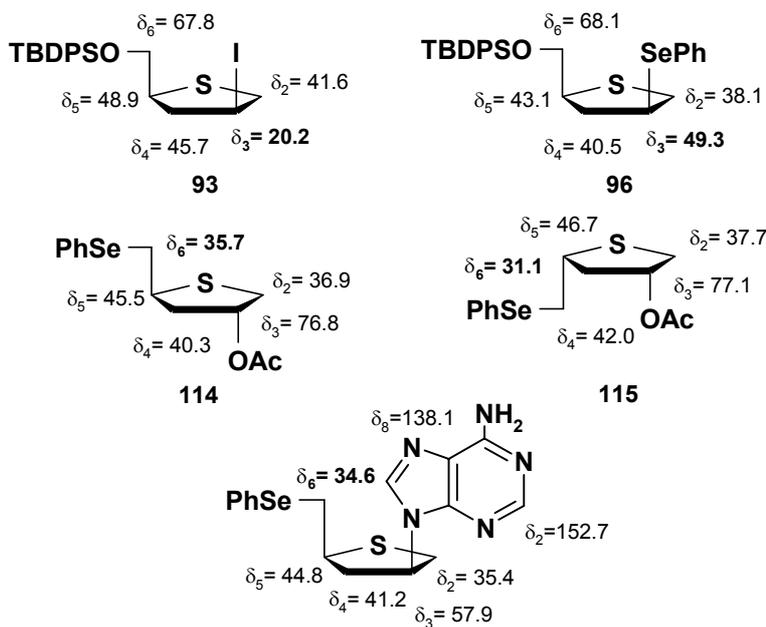


Figura 5.3

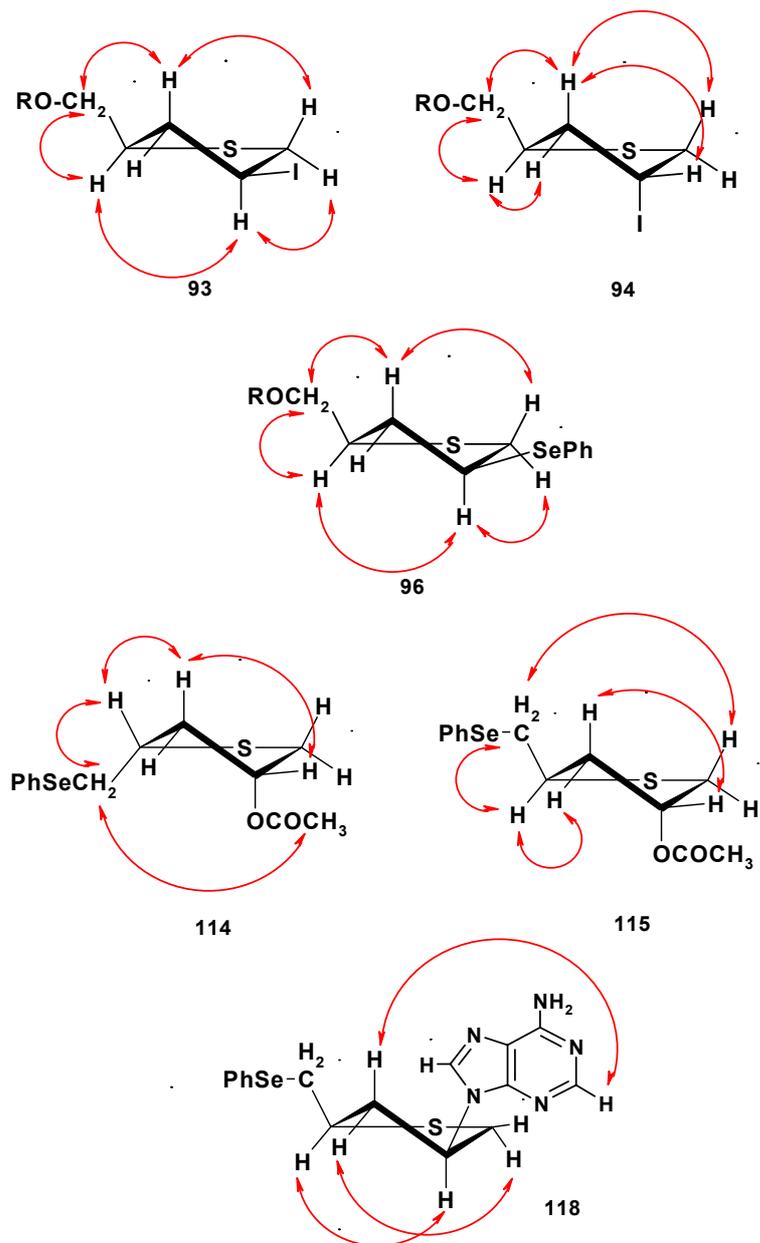


Figura 5.4. Experimentos NOE para los compuestos 93-94 y 96 y experimentos NOESY efectuados sobre los compuestos 114, 115 y 118.

3-Metilén-isodidesoxinucleósidos

Antecedentes. Síntesis de 3-Metilén-isodesoxinucleósidos

Desde que Nair et al. sintetizaron el (S,S)-iso-ddA^{25c,m}, un isonucleósido con una potente actividad anti-HIV-1 y HIV-2¹⁸⁴, han sido muchos los grupos de investigación que han dirigido su esfuerzo en obtener análogos de isonucleósidos con propiedades antivirales y antitumorales.

Por otro lado, la presencia en un nucleósido de un grupo metileno exocíclico ha resultado producir mejoras en la actividad biológica, de forma que, tras fijar la atención en las propiedades anti-HIV y anti-HBV de los nucleósidos carbocíclicos **A**¹⁸⁵ (Figura 5.5) y de la actividad anti-HIV de los dioxolanil nucleósidos **B** y **C**¹⁸⁶, ha cobrado interés el obtener el didesoxi-isonucleósido derivado con un grupo metileno exocíclico¹⁸⁷ **D**, el cual puede considerarse además análogo del iso-ddA, relacionado con A y con B y C, por sustitución de un oxígeno endocíclico por un grupo OH exocíclico y por sustitución del doble enlace exocíclico por un oxígeno, respectivamente (ver Figura 5.5).

¹⁸⁴ V. Nair, M. St. Clair, J. E. Reardon, H. C. Krasny, R. J. Hazen, M. T. Paff, L. R. Bonne, M. Tisdale, I. Najera, R. E. Dornsife, D. R. Everett, K. Borroto-Esoda, J. L. Yale, T. P. Zimmmerman, J. L. Rideout, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 1993.

¹⁸⁵ G. S. Bisacchi, T. Chao, C. Bachard, J. P. Daris, S. Innaimo, G. A. Jacobs, O. Kocy, P. Lapointe, A. Martel, Z. Merchant, W. A. Slusarchyk, J. E. Sundeed, M. G. Young, R. Colonno, R. Zahler *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 127.

¹⁸⁶ a) C. K. Chu, S. K. Ahn, H. O. Kim, J. W. Beach, A. J. Alves, , L. S. Jeong, Q. Islam, P. Van Roey, R. F. Schinazi *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3791. b) H. O. Kim, S. K. Ahn, J. Alves, J. W. Beach, L. S. Jeong, B. G. Choi, P. Van Roey, R. F. Schinazi, C. K. Chu *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1987. c) H. O Kim, R. F. Schinazi, K. Shanmuganathan, L. S. Jeong, J. W. Beach, S. Nampali, D. Cannon, C. K. Chu *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 519.

¹⁸⁷ a) S. Czernecki, A. Ezzitouni *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7325.

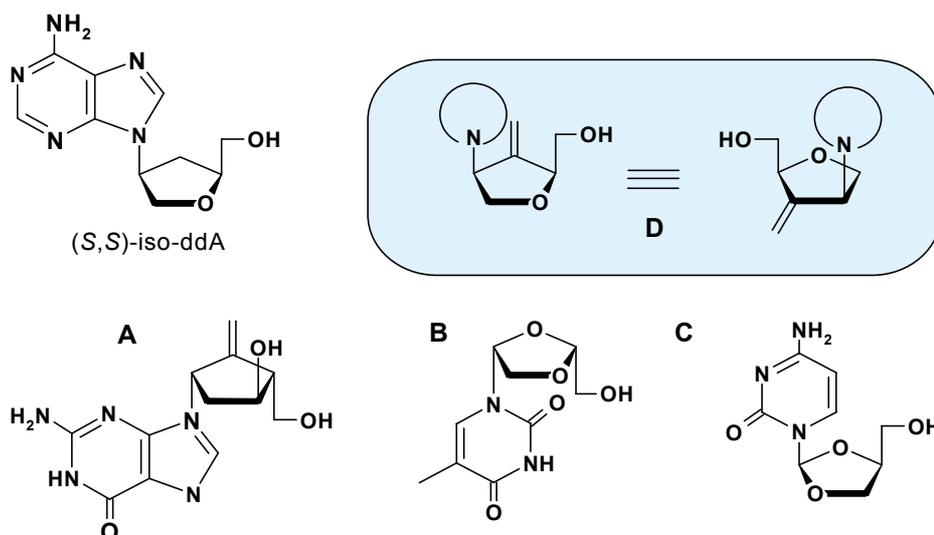
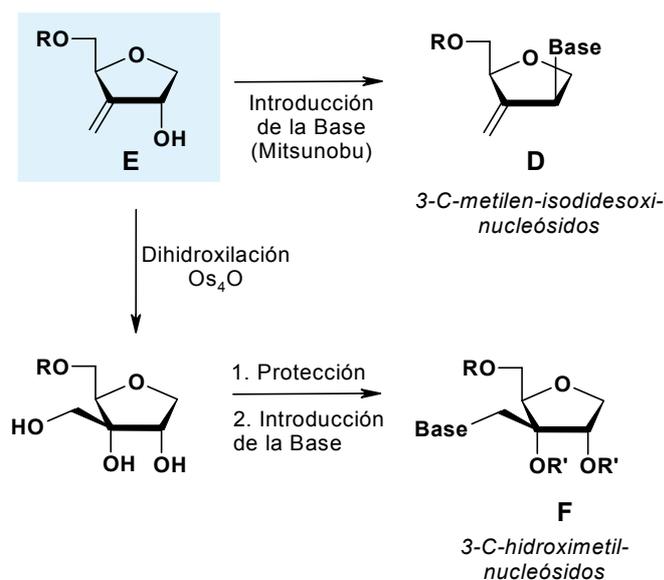


Figura 5.5

Los isonucleósidos *D* se obtienen normalmente a partir del alditol **E**. Este compuesto puede ser asimismo el material de partida para la obtención de 3-hidroxi-3-C-metil-nucleósidos **F**^{151b} (Esquema 5.22), mediante una reacción de hidroxilación con tetraóxido de osmio en medio básico, utilizando como cooxidante N-óxido de N-metilmorfolina¹⁸⁸, seguida de la introducción de la base en el alcohol primario. El interés de este último tipo de compuestos, que contienen un espaciador de un átomo entre el anillo de furanosa y la base heterocíclica, se debe al descubrimiento de que análogos de oligodesoxinucleótidos que contienen 3'-C-(hidroximetil)timidina poseen una excelente estabilidad térmica¹⁸⁹.

¹⁸⁸ a) N. A. Milas, S. J. Sussman *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2345. b) Van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973. c) M. Schröder *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187. d) R. Ray, D. S. Matteson *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 499.

¹⁸⁹ a) P. N. Jørgensen, P. C. Stein, J. Wengel *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2231. b) P. N. Jørgensen, M. L. Svendsen, C. Scheuer-Larsen, J. Wengel *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2155.



Esquema 5.22

Discusión de Resultados

Síntesis de 3-C-metilén-tetrahidrofuranos como intermedios clave en la síntesis de nuevos isonucleósidos modificados.

Imbach y Gosselin demostraron que ciertos L-nucleósidos poseen actividad como antivirales¹⁹⁰. Uno de los objetivos de nuestro grupo de trabajo es desarrollar procedimientos de síntesis compatibles con la preparación de los nucleósidos D y L. En este contexto nos propusimos sintetizar 3-metilén-didesoxi-isonucleósidos por un método aplicable a la preparación de ambos enantiómeros. Para ello, nuestro primer objetivo sintético era la preparación del metilén-tetrahidrofurano **E** (Esquema 5.22), ya que la introducción de la base debería poder realizarse por sustitución nucleófila.

¹⁹⁰ G. Gosselin, J. L. Imbach, C. Mathe *Carbohydrate Res.* **2000**, 323, 226.

En el Esquema 5.23 se presenta un posible esquema retrosintético en el cual el ciclo de metilén-tetrahidrofurano, se presentaría por ciclación inducida por SmI_2 ^{191,192} de un radical cetilo sobre un triple enlace, y el derivado acetilénico^{193,194} se obtendría a su vez a partir de D-gliceraldehído mediante un método descrito por

¹⁹¹ Ciclaciones radicalarias cetil-olefina inducidas por SmI_2 : a) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693. b) G. A. Molander, C. Kenny *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4367. c) G. A. Molander, C. Kenny *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2132. d) T. L. Fevig, R. L. Elliot, D. P. Curran *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064. e) G. A. Molander, C. Kenny *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236. f) E. J. Enholm, A. Trivellas *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1063. g) E. J. Enholm, A. Trivellas *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6463. h) E. J. Enholm, H. Satici, A. Trivellas *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5841. i) K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, K. Tomimori, Y. Kato, S. Kurozumi, R. Noyori *Tetrahedron* **1990**, *31*, 6689. j) G. A. Molander, C. Kenny *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439. k) G. A. Molander, J. A. McKie *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132. l) J. E. Baldwin, S. C. Mackenzie Turner, M. G. Moloney *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1517. m) K. Tadano, Y. Isshiki, M. Minami, S. Ogawa *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7899. n) D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben *Synlett* **1992**, 943. ñ) K. Tadano, Y. Isshiki, M. Minami, S. Ogawa *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6266. o) G. A. Molander, J. A. McKie *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186. p) E. J. Enholm, A. Trivellas *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1627. q) J. E. Baldwin, S. C. Mackenzie Turner, M. G. Moloney *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9411. r) J. E. Baldwin, S. C. Mackenzie Turner, M. G. Moloney *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9425. s) G. A. Molander, J. A. McKie *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872. t) G. A. Molander, S. R. Shakya *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5885. u) G. A. Molander, C. R. Harris *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4059. v) G. A. Molander, J. C. McWilliams, G. C. Noll *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265. w) N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, T. Nakata *Tetrahedron Lett.* **1999**, 2811.

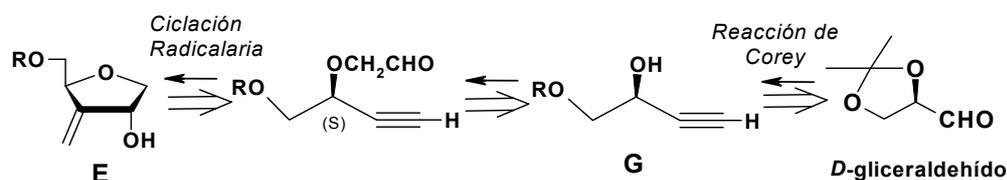
¹⁹² Reviews: a) H. B. Kagan, J. L. Namy *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573. b) G. A. Molander In *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*; H. R. Hartley, S. Patai; Wiley & Sons: New York, **1989**, *5*, 319. c) H. B. Kagan *New J. Chem.* **1990**, *14*, 53. d) G. A. Molander *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost., I. Fleming, Pergamon Press: Oxford, Great Britain, **1991**, *1*, 251. e) J. A. Soderquist *Aldrichimica Acta* **1991**, *24*, 14. f) G. A. Molander *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29. g) T. Imamoto *Lanthanides in Organic Synthesis*; Academic Press: London, Great Britain, **1994**. h) G. A. Molander, C. R. Harris *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307.

¹⁹³ Síntesis descritas para el (S)-3-butin-2-ol protegido: a) J. P. Vigneron, R. Meric *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3521. b) S. Takano, M. Setoh, O. Yamada, K. Ogasawara *Synthesis* **1993**, 1253. c) O. W. Gooding, C. C. Beard, G. F. Cooper, D. Y. Jackson *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3681 (a partir del benciloxi-acetaldehído). d) O. W. Gooding, C. C. Beard, D. Y. Jackson, D. L. Wren, G. F. Cooper *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1083. (a partir del D-gliceraldehído).

¹⁹⁴ Síntesis descritas para el (R)-3-butin-2-ol protegido: a) S. Takano, T. Sugihara, K. Samizu, M. Akiyama, K. Ogasawara *Chem. Lett.* **1989**, 178. b) S. Takano, K. Samizu, T. Sugihara, K. Ogasawara *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1344 (a partir del (E)-1-benciloxibuten-2-ol). c) E. C. Taylor, R. Dötzer *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1816. d) T. Kanger, P. Niidas, A.-M. Müürisepp, T. Pehk, M. Lopp *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 2499 (a partir del ácido tartárico). e) Ref. 59b-c. (a partir del benciloxi-acetaldehído).

Corey¹⁹⁵. El enantiómero L se prepararía a partir del L-gliceraldehído mediante una secuencia sintética similar.

En el transcurso de la realización del presente proyecto V.Nair publicó un método de obtención de los 3-metilén-didesoxi-nucleósidos **D** objetivo de nuestro trabajo¹⁹⁶. Dicho método parte del 1,2-isopropilidén-*D*-xilo-furanósido¹⁹⁷, que tras una oxidación del grupo 3-OH con DMSO y P₂O₅¹⁹⁸ seguida de una reacción de Wittig¹⁹⁹ en la cetona resultante con NaH y (Ph₃PMe)Br en DMSO produce el alqueno correspondiente (Esquema 5.24). Una metanolisis ácida^{153c} del acetónido da lugar a los α y β-*D*-glicósidos. Seguidamente se protegen los alcoholes en forma de trimetilsilil éteres, se desoxigena la posición anomérica por reacción con Me₃SiOSO₂CF₃/Et₃SiH²⁰⁰ y tras la desprotección de los alcoholes, se protege selectivamente el alcohol primario²⁰¹ dando lugar a las 3-metilén-furanosas **E**. Por último la introducción de la base se realiza vía reacción de Mitsunobu, obteniéndose los isodidesoxinucleósidos púricos y pirimidínicos **D**.



Esquema 5.23

¹⁹⁵ E. J. Corey, P. L. Fuchs *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.

¹⁹⁶ a) L. S. Jeong, S. J. Yoo, H. R. Moon, M. W. Chun, C.-K. Lee *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 655. b) S. Bera, V. Nair *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1398.

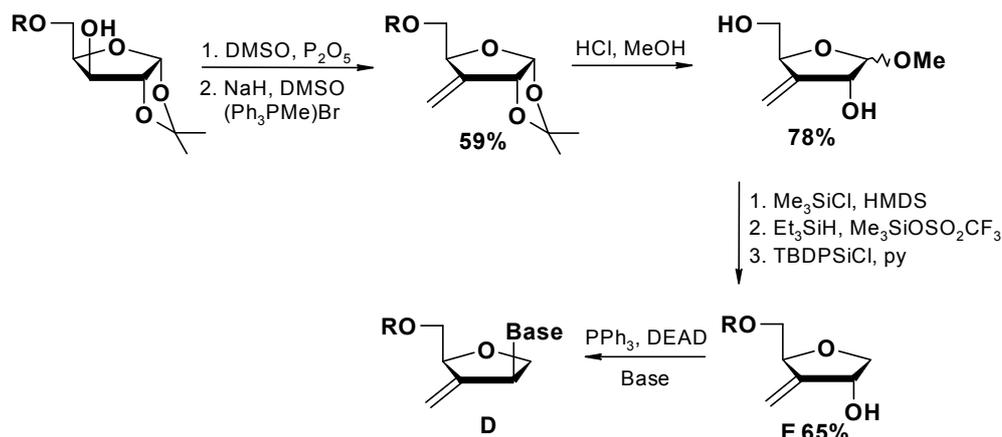
¹⁹⁷ a) P. A. Levene, A. L. Raymond *J. Biol. Chem.* **1933**, *102*, 331. b) V. Nair, D. J. Emanuel *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1571.

¹⁹⁸ K. Onodera, S. Hirano, N. Kashimura *Carbohydrate Res.* **1968**, *6*, 276.

¹⁹⁹ a) A. Rosenthal, D. A. Baker *Tetrahedron Lett.* **1969**, 397. b) A. Rosenthal, M. Sprinzi *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3941.

²⁰⁰ a) D. F. Pudrý, L. B. Zintek, V. Nair *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, *13*, 109. b) J. A. Bennek, G. R. Gary *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 892.

²⁰¹ T. Wenzel, V. Nair *Bioconjugate Chem.* **1998**, *9*, 683.



Esquema 5.24

Como dicho procedimiento no era compatible con la preparación de ambos enantiómeros, continuamos la exploración del método propuesto en el Esquema 5.23. El *D*-gliceraldehído^{202,203} se prepara por rotura oxidante del 1,2;5,6-diisopropilén-*D*-manitol con tetraacetato de plomo²⁰⁴ o peryodato sódico²⁰⁵. Así, siguiendo el procedimiento de Hertel²⁰⁶ se hizo reaccionar el *D*-manitol con

²⁰² *D*-gliceraldehído: a) S. B. Baker *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 827. b) M. E. Jung, T. J. Show *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6304. c) G. J. McGarvey, M. Kimura, T. Oh, J. M. Williams *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 125. d) J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer *Tetrahedron* **1986**, 42, 447. e) C. R. Schmid, D. A. Bradley *Synthesis* **1992**, 587 f) C. R. Schmid, J. D. Bryant *Org. Synthesis* **1993**, 72, 6. g) M. J. Earle, A. Abdur-Rashid, N. D. Priestley *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5697.

²⁰³ *L*-gliceraldehído: a) M. Janson, I. Kvarnstroem, S. C. T. Svensson, B. Classon B. Samuelsson *Synthesis* **1993**, 129. b) C. Hubschwerlen, J.-L. Specklin, J. Higelin *J. Org. Chem.* **1995**, 72,1. c) L. Ermolenko, N. A. Sasaki, P. Potier *Synlett* **2001**, 10, 1565.

²⁰⁴ a) E. Baer, H. O. L. Fisher *J. Biol. Chem.* **1939**, 128, 463; b) E. Baer *Biochem. Prep.* **1952**, 2, 31; c) R. Kierstead, A. Faraone, F. Mennona, J. Mullin, R. W. Guthrie, H. Crowley, B. Simko, L. C. Blaber *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1561.

²⁰⁵ a) J. LeCocq, C. E. Ballou *Biochemistry* **1964**, 3, 976; b) B. T. Golding, P. V. Ioannou *Synthesis* **1977**, 423; c) J. J. Baldwin, A. W. Raab, K. Mensler, B. H. Arison, D. E. McClure *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4876; d) H. Eibl *Chem. Phys. Lipids* **1981**, 28, 1; e) G. Hirth, W. Walther *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1863; f) S. Takano, A. Kurotaki, M. Takahashi, K. Ogasawara *Synthesis* **1986**, 403. f) J. W. Coe *Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology*, **1988**.

²⁰⁶ L. W. Hertel, C. S. Grossman, J. S. Kroin *Synth. Commun.* **1991**, 21, 151.

acetona y ZnCl_2 obteniendo el diisopropilidén derivado **120**²⁰⁷. Dado que la formación del cetal se trata de un equilibrio en el cual se forma agua, se decidió añadir a la disolución tamiz molecular de 4Å en polvo, consiguiendo aumentar el rendimiento del 55% que describe Hertel al 65% (Esquema 5.25).

Algunos de los principales problemas que comporta la preparación del 2,3-*O*-isopropilidén-*D*-gliceraldehído **121** son su relativa volatilidad, su alta solubilidad en agua y la polimerización que experimenta en presencia de ácidos o al exponerlo al aire. El peryodato de sodio fue el agente oxidante de elección, dado que el tetraacetato de plomo es contaminante, genera residuos tóxicos y, además, en la reacción se forman dos equivalentes de ácido acético. Con el fin de evitar los medios acuosos, nos centramos en un método publicado por Jackson²⁰⁸, el cual emplea diclorometano como disolvente y en la mejora posterior de Schmid²⁰⁹. La reacción fue realizada en diferentes ocasiones, y, una vez puesto a punto el método, se obtuvieron siempre rendimientos superiores al 85%.

Una vez obtenido el 2,3-*O*-isopropilidén-*D*-gliceraldehído **121**, se procedió a la formación del acetileno terminal por reacción de Corey^{195,210,211}, haciéndolo reaccionar con un complejo $\text{CBr}_4\text{-PPh}_3$ en diclorometano, para la obtención de la dibromo-olefina **122**. Este último compuesto sin aislar, se hizo reaccionar con dos equivalentes de BuLi para dar el acetilén derivado **123**, el cual fue

²⁰⁷ Síntesis de 1,2;5,6-di-*O*-diisopropilidén-*D*-manitol: a) R. S. Tipson, A. Cohen *Carbohydr. Res.* **1968**, 7, 232. b) G. Kohan, G. Just *Synthesis* **1974**, 192. c) G. J. F. Chittenden *Carbohydr. Res.* **1980**, 84, 350. d) G. J. F. Chittenden *Carbohydr. Res.* **1980**, 87, 219. e) J.-L. Debost, J. Gelas, D. Horton *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1381. f) J. Kuszmann, E. Tomori, I. Meerwald *Carbohydr. Res.* **1984**, 128, 87. g) C. Morpain, B. Nasser, B. Laude, N. Latruffe *Org. Prep. Proc. Intl.* **1990**, 22, 540. Síntesis de 1,2;5,6-di-*O*-dicrohexilidén-*D*-manitol: J. Yoshida, M. Nakagawa, H. Seki, T. Hino *J. Chem. Soc., Perkin I* **1992**, 343.

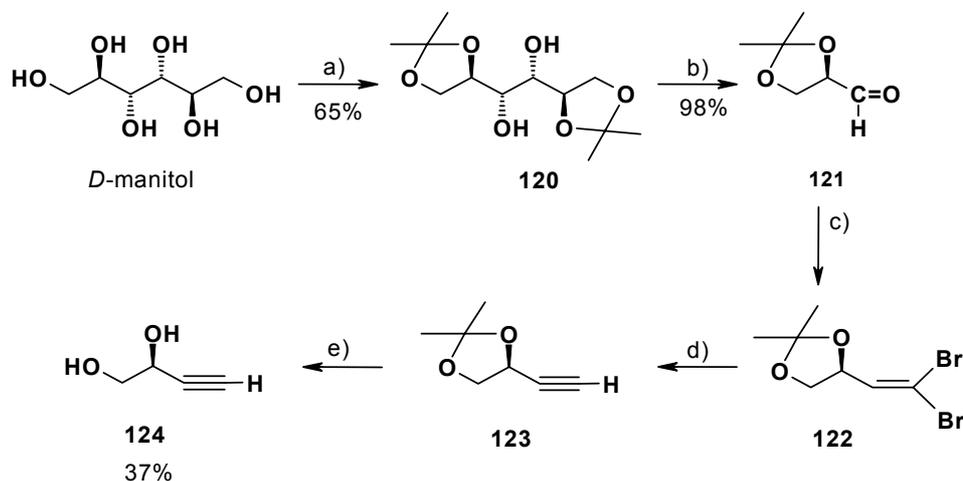
²⁰⁸ D. Y. Jackson *Synth. Commun.* **1988**, 18, 337.

²⁰⁹ C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzedah, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, C. S. Vianco *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056.

²¹⁰ a) M. R. Ord, C. M. Piggan, V. Thaller *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 687. b) M. Ahmed, G. J. Broad, S. E. R. H. Jones, A. A. Taha, V. Thaller *J. Chem. Res. Synop.* **1982**, 8, 199.

²¹¹ Para un método alternativo, ver: L. Van Hijfte, M. Kolb, P. Witz *Tetrahedron Lett.* **1989**, 3655.

inmediatamente hidrolizado utilizando la resina ácida Dowex 50 en metanol, obteniéndose el correspondiente diol **124** en un 37% de rendimiento a partir del aldehído **121** (todos los intentos de aislar 1,2-*O*-isopropilidén-3-butino **123**, provocaron una pérdida considerable de rendimiento debido a su volatilidad).



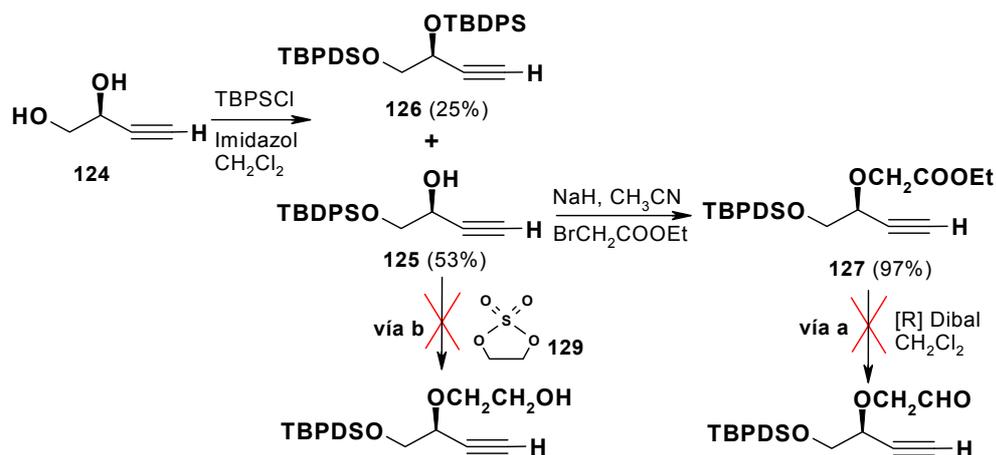
a) Acetona, ZnCl₂, Tamiz 4A; b) NaIO₄, CH₂Cl₂, H₂O (4%);
 c) PPh₃, Zn, CH₂Cl₂, 0°C, CBr₄; d) 2 BuLi, eter etílico, 0°C;
 e) MeOH, Resina ácida Dowex 50

Esquema 5.25

La protección selectiva del alcohol primario con cloruro de *tert*-butildifenilsililo e imidazol en diclorometano dio lugar a la obtención de un 53% de producto monoprotegido **125** junto con un 25% del compuesto diprotegido **126** (Esquema 5.26). Con el fin de introducir la cadena de acetaldehído, se pensó en una primera instancia en hacer reaccionar el alquenol monoprotegido **125** con bromoacetato de etilo, a través de la sustitución nucleófila por parte del alcoholato sobre el C-Br, generando el éster derivado **127** en un 97% de rendimiento. Todos los intentos de reducir el éster obtenido a aldehído con DIBAL²¹² no dieron el resultado esperado, y tan sólo pudo recuperarse parte del producto de partida sin reaccionar (Esquema 5.26, vía a).

²¹² a) L. I. Zakharkin, M. Khorlina *Tetrahedron Lett.* **1962**, 619. b) C. Szantay, L. Toke *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1447.

Como alternativa a la introducción de la cadena de acetaldehído por reducción del ester, se pensó en la oxidación de un alcohol derivado (Esquema 5.26, vía b). Así se hizo reaccionar el alquínol **125** con el etilén sulfato¹⁸² **129**, preparado a partir del correspondiente sulfito **128**, en DMF utilizando como base carbonato de potasio/ éter 18-corona-6 o bien NaH, pero en ninguno de los dos casos se pudo aislar el producto de interés. Tan solo se pudo recuperar un residuo que correspondió al grupo protector *tert*-butildifenilsilanol.

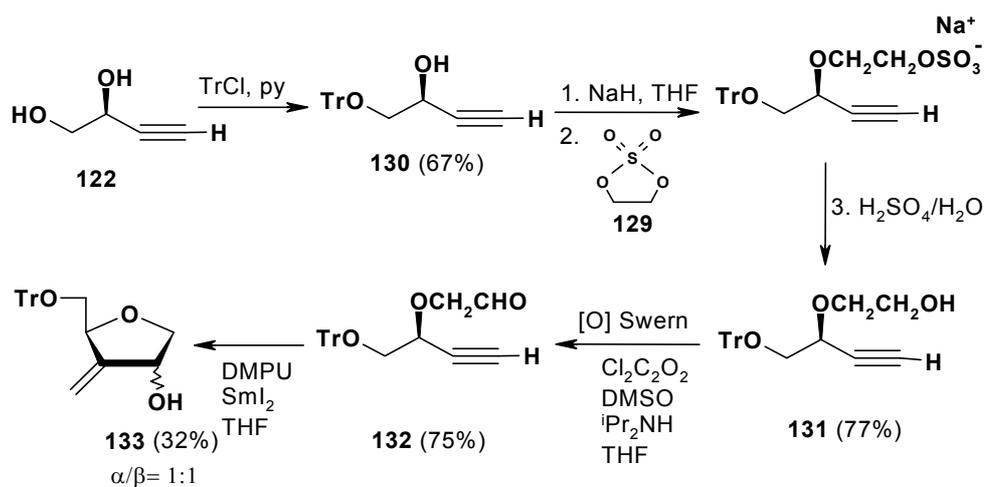


Esquema 5.26

En este punto, se decidió cambiar el grupo protector, así que se partió de nuevo del diol **124**, que se protegió en forma de tritilo, obteniéndose el producto de monotritilación **130** en un 67% de rendimiento (Esquema 5.27). En este caso, la reacción con etilén sulfato **129**, previa formación del alcoholato correspondiente con NaH, dio lugar a la sal sódica proveniente de la apertura del sulfato cíclico, que inmediatamente se hidrolizó al alcohol **131** (77%) utilizando 0.3 eq. de H₂SO₄ y 0.5 eq. de H₂O en THF. Con el fin de oxidar el alcohol primario a aldehído, se ensayó la oxidación con PDC²¹³, pero la reacción no evolucionó, y al forzar las

²¹³ a) E. J. Corey, G. Schmidt *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399. b) G. Cainelli, G. Cardillo *Chromium Oxidation in Organic Chemistry*; Springer: Berlin, **1984**. c) S. Czernecki, C. Georgoulis, C. L. Stevens, K. Vijayakumaran *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1699.

condiciones se obtuvo el producto desprotegido. En cambio, al utilizar las condiciones de oxidación de Swern²¹⁴ (cloruro de oxalilo/DMSO/*i*Pr₂NH), se obtuvo el aldehído **132** en un 75% de rendimiento. Por último la ciclación radicalaria se llevó a cabo con SmI₂ y DMPU en condiciones estrictamente anhidras y en ausencia de oxígeno, obteniéndose la 3-metilén-furanosa **133** en un 32% de rendimiento como una mezcla de epímeros 1:1. Llegados a este punto consideramos que nuestro método, aunque compatible con la obtención de isómeros L, era menos eficaz que el descrito, por lo que no se prosiguió el trabajo.



²¹⁴ a) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. b) W. R. Roush *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390.

Técnicas experimentales

Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro VARIAN GEMINI-300, de 300MHz y un espectrómetro VARIAN MERCURY-400 de 400 MHz. Los datos de desplazamiento químico se encuentran expresados en partes por millón (ppm), referenciados respecto al TMS.

Los análisis cuantitativos de carbono, hidrógeno y nitrógeno fueron obtenidos en un microanalizador Carlo Erba EA 1108.

La rotación específica se midió en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC en celdas de 10 cm.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Prespect IR PRS de Midac Corporation.

Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Tottoli de la marca Büchi 510 y no han sido corregidos.

La cromatografía en capa fina para el control de las reacciones se realizó sobre placas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck con indicador fluorescente. Los métodos de revelado empleados fueron: rociado con una mezcla de EtOH/H₂SO₄=300/20 y posterior calcinación (compuestos que contienen enlace C-O), rociado con una mezcla de permanganato de potasio (1%)/bicarbonato de sodio (1%) en agua (compuestos con dobles enlaces u otros grupos susceptibles de ser oxidados), rociado con una mezcla de rojo de metilo (0.5g) y yoduro de sodio (5g) en 100 ml de *n*-butanol (revelador de epóxidos)²¹⁵, rociado con una mezcla de cloruro de paladio(II) (0.5g) en 100 ml de EtOH/H₂SO₄ 15:1 (compuestos que contengan azufre) y/o mediante luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm) (compuestos con grupos cromóforos).

En la cromatografía en columna "flash" se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 ACC Chromagel con tamaño de partícula de 35 a 70 micrones de SDS, y gel de sílice 60 de pH 6.5-7.5 con un tamaño de partícula de 40 a 63

²¹⁵ J. C. Buchanan, J. C. Schwartz *J. Chem. Soc.* **1962**, 4773.

micrones de Merck, eluyendo bajo presión de aire. La cromatografía radial se llevó a cabo mediante un dispositivo Chromatotron modelo 7924T de la marca Harrison Research, empleándose discos de $r=14$ cm de vidrio que soportaban una capa de 1mm, 2mm ó 4mm de espesor de sílica gel con yeso (60F254), de Merck. La separación de las bandas se siguió por espectroscopía UV. La cromatografía líquida de mediana presión (MPLC) se llevó a cabo en un equipo integrado por columnas de borosilicato 3.3 de diferentes diámetros y longitudes, una bomba de cromatografía Büchi 688, un detector UV/vis Gilson 118, un colector de fracciones FC 204 de Gilson y un registrador SE 120 de ABB; se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 ACC Chromagel de SDS, con un tamaño de partícula de 6-35 micrones.

Los reactivos y disolventes empleados fueron asequibles comercialmente. El secado de los diferentes disolventes se realizó por métodos convencionales²¹⁶.

La N^3 -benzoiltimina se preparó siguiendo el método de Reese⁷⁹, por dibenzoilación de timina y posterior monohidrólisis del benzoato en N^1 , controlando esta última reacción de hidrólisis a intervalos regulares por RMN. Para la obtención de la N^6 -(dimetilamino)metilidenadenina⁸⁰ se partió de la adenina seca y se agitó con 1.2 equivalentes de N,N -dimetilformamida dimetilacetal en DMF anhidra a 80°C durante 30 minutos, borboteando argón para desplazar el metanol que se genera.

La sililación de las bases se llevó a cabo por calentamiento a reflujo de la base, sulfato amónico (0.03 eq.) y cloruro de trimetilsililo (10 μ l por 1.06 mmol de base) en hexametildisilazano (concentración de la base $\sim 0.3M$). Transcurridas dos horas la mezcla presenta un aspecto transparente. El disolvente se evapora en un rotavapor, manteniendo siempre el producto bajo atmósfera de argón. La base sililada se trasvasa al matraz de reacción con el disolvente de elección.

²¹⁶ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1989**, 3rd. Ed. (reimp.).

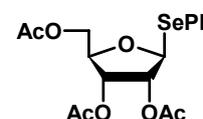
Síntesis de 1-tio y 1-seleno *ribo*-furanósidos

Método general de sililación.

Sobre una disolución del alcohol (1.43 mmol) en DMF anhidra (10 ml por gramo de alcohol) enfriada a 0°C, se añadieron, bajo atmósfera de argón, imidazol (3 mmol) y, seguidamente, cloruro de *terc*-butildifenilsililo (1.57 mmol). La reacción se controló por CCF y, cuando se completó, se eliminó el disolvente a presión reducida. El bruto se diluyó con diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano. La combinación de fases orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó un residuo que fue purificado por cromatografía flash.

Síntesis del fenil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-seleno - β -*D*-ribo-furanósido (2).

Un total de 1g (3.1 mmoles) de tetraacetilribosa **1** se disolvieron en 15ml de CH₂Cl₂ anhidro. Seguidamente se enfriaron en un baño de hielo durante 10min. Transcurrido ese tiempo, y sin retirar el baño, se añadieron 594 μ l (4.7 mmoles) de BF₃.OEt₃ bajo atmósfera de argón. A continuación, tras enfriar la disolución a 0°C durante 10 minutos, se añadieron 666 μ l (6.3 mmoles) de fenilselenol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, observándose la formación de un nuevo producto en la CCF (hexano/AcOEt 6:4). Para eliminar el fenol en exceso se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃ (3x30ml), se lavó con agua (3x30ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró evaporando el disolvente a presión



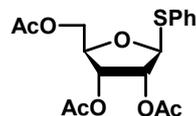
reducida y crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash (hexano/AcOEt 3:1) obteniéndose 1.0 g (77%) del producto **2**.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.66-7.63 (dd, 2H, Ph); 7.34-7.32 (m, 3H, Ph); 5.56 (d, 1H, $J_{1,2}=3.9$ Hz, H-1); 5.40 (dd, 1H, $J_{2,1}=3.9$ Hz, $J_{2,3}=5.1$ Hz, H-2); 5.26 (t, 1H, $J_{3,2}=5.1$ Hz, $J_{3,4}=5.4$ Hz, H-3); 4.32-4.24 (m, 2H, H-5, H-5'); 4.11-4.05 (m, 1H, H-4); 2.09 (s, 1H, CH_3CO); 2.08 (s, 1H, CH_3CO); 2.07 (s, 1H, CH_3CO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 170.9 (CO); 169.9 (CO); 169.8 (CO); 135.8-127.3 (Ph); 83.4; 80.1; 75.5; 71.2; 63.3; 20.9-20.6 ($3\times\text{CH}_3$).

Síntesis del fenil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-tio- β -*D*-ribo-furanósido (**3**).

En un matraz de 250ml provisto de agitación magnética se preparó una disolución de 6 g de tetraacetilribosa **1** (18.8 mmoles) en 100 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Seguidamente se enfrió en un baño de hielo y se mantuvo en agitación durante 10 min. Tras ese tiempo, y sin retirar el baño, se añadieron 3.6 ml de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (28.3 mmoles) bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadieron 3.9 ml de tiofenol (37.7 mmoles), previo enfriamiento durante 10 min. Se retiró el baño de hielo, y se agitó durante 1.5 h. Transcurrido ese tiempo la CCF indicó que la reacción se había completado. Para eliminar el tiofenol en exceso se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 ($3\times 30\text{ml}$), se limpió con agua ($3\times 30\text{ml}$), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró evaporando el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/AcOEt 12:1) y se obtuvieron 5.2 g de producto **3** (rendimiento del 75%).



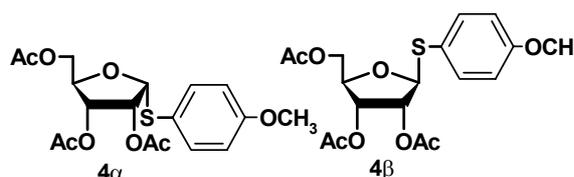
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.66-7.63 (dd, 2H, Ph); 7.34-7.32 (m, 3H, Ph); 5.56 (d, 1H, $J_{1,2}=3.9$ Hz, H-1); 5.40 (dd, 1H, $J_{2,1}=3.9$ Hz, $J_{2,3}=5.1$ Hz, H-2); 5.26 (t, 1H, $J_{3,2}=5.1$ Hz, $J_{3,4}=5.4$ Hz, H-3); 4.32-4.24 (m,

2H, H-5, H-5'); 4.11-4.05 (m, 1H, H-4); 2.09 (s, 1H, CH₃CO); 2.08 (s, 1H, CH₃CO); 2.07 (s, 1H, CH₃CO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 170.9 (CO); 169.9 (CO); 169.8 (CO); 135.8-127.3 (Ph); 83.4; 80.1; 75.5; 71.2; 63.3; 20.9-20.6 (3xCH₃).

Síntesis de los anómeros *p*-metoxi-fenil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-tio-β-*D*-ribo-furanósido (4β) y *p*-metoxi-fenil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-tio-α-*D*-ribo-furanósido (4α).

A una solución agitada de 3 g (9.4 mmoles) de tetraacetilribosa **1** en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidro y



enfriada en un baño de hielo durante 10 minutos, se le añadieron 1.8 ml (14.2 mmoles) de BF₃·OEt₂ bajo atmósfera de argón. A continuación, previo enfriamiento durante 10 minutos, se añadió 2.3 ml (18.8 mmoles) de *p*-metoxitiofenol. La reacción se mantuvo en atmósfera de argón durante 2.5 h. Transcurrido ese tiempo la CCF indicó que la reacción se había completado. Para eliminar el tiofenol en exceso se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃ (3x30ml), se lavó con agua (3x30ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró evaporando el disolvente a presión reducida. La cromatografía sobre sílica gel flash utilizando un sistema (hexano/AcOEt 2:1) como eluyente permitió recuperar 2.0 g (53%) de mezcla de anómeros **4α** y **4β** con una relación α/β=1:2.

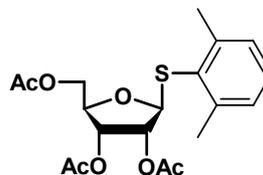
Datos espectroscópicos para el compuesto **4β obtenidos de la mezcla α/β:**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.47, 7.27, 6.87, 6.83 (d, 2H, J_{orto}=9.0 Hz, Ph); 5.96 (d, 1H, J_{1,2}=2.4 Hz, H-1'); 5.93 (d, 1H, J_{1,2}=2.1 Hz, H-1'); 5.43-5.40 (m, 2H, 2xH-2'); 5.17-5.14 (m, 2H, 2xH-3'); 4.35-4.30 (m, 2H, 2xH-4'); 4.24-4.04 (m, 4H, 2xH-5', 2xH-5''); 3.81, 3.80 (s, 3H, CH₃O); 2.15, 2.11, 2.08, 2.07, 2.04, 1.83 (s, 3H, CH₃CO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 135.9, 136.0, 135.1, 134.8 (2xPh); 87.9; 79.8; 73.4; 71.3; 70.9; 69.1; 66.1; 63.4; 61.6; 55.5 (OCH_3); 55.2 (OCH_3); 21.3, 20.7, 20.5 (3x CH_3CO).

Síntesis del 1,3-dimetilfenil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-tio- β -*D*-ribo-furanósido (**5**).

En un matraz de 25ml provisto de agitación magnética se preparó una disolución de 500 mg (1.6 mmoles) de tetraacetilribosa **1** en 8 ml de CH_2Cl_2 anhidro, y se enfrió en un baño de hielo durante 10 minutos. Tras



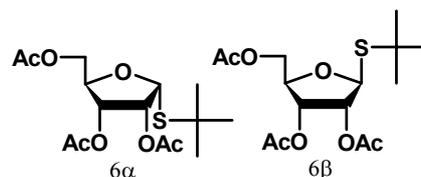
ese tiempo, y sin retirar el baño, se añadieron 300 μl (2.4 mmoles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bajo atmósfera de argón, y seguidamente previo enfriamiento a 0°C 420 μl (3.1 mmoles) de 1,3-dimetil-tiofenol. La reacción se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante 2.4 h y la CCF (hexano/ AcOEt 6:4) indicó que la reacción se había completado. Para eliminar el fenol en exceso se extrajo con una solución saturada de NaHCO_3 (3x30ml), se lavó con agua (3x30ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró evaporando el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se cromatografía sobre sílica gel flash (hexano/ AcOEt 3:1) aislándose 447mg (72%) de producto **5**.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.18-7.11 (m, 3H, Ph); 5.32-5.29 (m, 1H, H-3); 5.19 (m, 1H, H-2); 5.09 (d, $J_{1,2}=5.1$ Hz, H-1); 5.30 (dd, 1H, $J_{5,4}=3.3$ Hz, $J_{5,5'}=11.7$ Hz, H-5); 4.21 (m, 1H, H-4); 4.09 (dd, 1H, $J_{5',4}=4.5$ Hz, $J_{5',5}=11.7$ Hz, H-5'); 2.55 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$); 2.11 (s, 1H, CH_3CO); 2.09 (s, 1H, CH_3CO); 2.07 (s, 1H, CH_3CO).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 170.9 (CO); 170.1 (CO); 169.9 (CO); 144.3, 130.3, 129.6, 129.1, 128.6 (Ph); 89.4; 80.1; 74.9; 71.5; 63.6; 22.4 (2x CH_3 , Ph); 20.8 (CH_3CO); 20.6 (2x CH_3CO).

Síntesis de los anómeros *tert*-butil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-tio - β -*D*-ribo-furanósido (6 β) y *tert*-butil 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-tio - α -*D*-ribo-furanósido (6 α).

En un matraz de 100 ml provisto de agitación magnética se preparó una disolución de 3 g de tetraacetilribosa **1** (9.4



mmoles) en 50ml de CH₂Cl₂ anhidro. Seguidamente se enfrió en un baño de hielo durante 10min. Tras ese tiempo, y sin retirar el baño, se añadieron 1.8 ml de BF₃.OEt₃ (14.2 mmoles) bajo atmósfera de argón. A continuación, previo enfriamiento durante 10 minutos, se añadieron 2.1 ml de *tert*-butil-tiol (18.8 mmoles), se retiró el baño de hielo, y se agitó mecánicamente en atmósfera de argón durante 1h. En ese momento pareció que la reacción se había concluido por CCF. Se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃ (3x30ml), se lavó con agua (3x30ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado resultante se concentró evaporando el disolvente a presión reducida y mediante cromatografía de columna sobre sílica gel flash eluyendo con hexano/acetato de etilo 6:4, se aislaron 2.64 g (80%) de una mezcla de compuestos **6** α/β en relación 1:2.

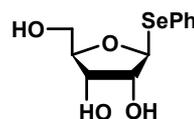
Datos espectroscópicos del compuesto 6 α obtenidos de la mezcla α/β :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 5.69 (d, 1H, J_{1,2}=5.1 Hz, H-1); 5.31 (dd, 1H, J_{3,2}=5.1 Hz, J_{3,4}=3.9 Hz, H-3); 5.19 (t, 1H, J_{2,3}=J_{2,1}=5.1 Hz, H-2); 4.35 (dd, 1H, J_{5,4}=3.6 Hz, J_{5,5'}=11.7 Hz, H-5); 4.26-4.22 (m, 1H, H-4); 4.16 (dd, 1H, J_{5',4}=4.5 Hz, J_{5,5'}=11.7 Hz, H5'); 2.13 (s, 1H, CH₃CO); 2.11 (s, 1H, CH₃CO); 2.10 (s, 1H, CH₃CO); 1.39 (s, 3H, ^tBu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 170.8 (CO); 169.9 (CO); 169.7 (CO); 84.0; 79.7; 75.3; 71.7; 63.7; 44.3 (^tBu, 4^{ario}); 31.4 (3xCH₃, ^tBu); 20.8 (CH₃CO); 20.4 (2xCH₃CO).

Síntesis del fenil 1-seleno-β-D-ribo-furanósido (7).

Se preparó una disolución de 1g (2.3 mmoles) del compuesto **2** en 30ml de metanol a la que se le adicionaron 0.2 g de resina básica Amberlita® IRA-420. La suspensión formada se agitó suavemente a temperatura ambiente durante una noche. Transcurrido ese tiempo la CCF reveló que la reacción se había completado. Se filtró la resina y el acetato de metilo formado se eliminó, evaporándolo a presión reducida, obteniéndose 607 mg del producto **7** en forma de sólido blanco en rendimiento cuantitativo. El producto se recrystalizó en acetato de etilo en caliente obteniéndose 460 mg del producto en forma de agujas de color blanco.

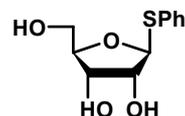


RMN ¹H (CDCl₃ + 5 gotas CH₃OH, 300 MHz) δ en ppm: 7.60 (m, 2H, Ph); 7.28 (m, 3H, Ph); 5.54 (d, 1H, J_{1,2}=3.3 Hz, H-1); 4.20-4.10 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); 3.74-3.59 (ddd, 2H, J_{5,4}=3.6 Hz, J_{5',4}=4.8 Hz, J_{5,5'}=J_{5',5}=12.0 Hz, H-5, H-5').

RMN ¹³C (CDCl₃ + 5 gotas CH₃OH, 75.4 MHz) δ en ppm: 134.4, 129.3, 128.5, 128.1 (Ph); 86.7; 84.9; 76.2; 70.9; 62.2.

Síntesis del fenil 1-tio-β-D-ribo-furanósido (8).

A una solución agitada magnéticamente de 942 mg (2.6 mmoles) del compuesto **3** en 50 ml de metanol se le adicionaron 0.2 g de resina básica Amberlita® IRA-420 y se dejó la suspensión en agitación suave a temperatura ambiente durante una noche. Transcurrido ese tiempo la CCF (hexano/AcOEt 1:3) reveló que la reacción se había completado. Se filtró la resina y el acetato de metilo formado se eliminó, evaporándolo a presión reducida, obteniéndose 607 mg del compuesto **8** en forma de jarabe anaranjado en rendimiento cuantitativo. El producto se cristalizó en acetato de etilo en caliente y se obtuvo el producto cristalino en forma de agujas blancas.



p.f.= 99-101°C

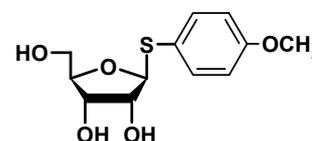
C₁₁H₁₄O₄S (242.20): calc. C 54.55, H 5.83, S 13.23; exp. C 54.39, H 5.90, S 13.18.

RMN ¹H (CDCl₃ + 5 gotas CH₃OH, 300 MHz) δ en ppm: 7.51 (m, 2H, Ph); 7.30 (m, 3H, Ph); 5.26 (d, 1H, J_{1,2}=4.2 Hz, H-1); 4.09-3.97 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); 3.72 (dd, 1H, J_{5,4}=3.7 Hz, J_{5,5'}=12.0 Hz, H-5); 3.63 (dd, 1H, J_{5',4}=4.5 Hz, J_{5',5}=12.0 Hz, H-5').

RMN ¹³C (CDCl₃ + 5 gotas CH₃OH, 75.4 MHz) δ en ppm: 133.4, 131.4, 128.9, 127.3 (Ph); 90.1; 84.9; 74.8; 70.7; 62.0.

Síntesis del p-metoxi-fenil 1-tio-β-D-ribo-furanósido (9β).

En un matraz de 100 ml provisto con agitación magnética, se preparó una disolución con 2g (5.02 mmoles) del compuesto 4α/β en 50ml de



metanol. Seguidamente se adicionaron 0.4g de resina básica Amberlita® IRA-420 y se dejó la suspensión en agitación suave a temperatura ambiente durante una noche. Transcurrido ese tiempo la CCF reveló que la reacción se había completado. Se filtró la resina y el acetato de metilo formado se eliminó, evaporándolo a presión reducida, obteniéndose el compuesto 9α/β en forma de sólido blanco, en rendimiento cuantitativo. Una recrystalización en acetato de etilo permitió recuperar 710 mg del anómero β puro (52%) en forma de agujas blancas.

p.f.: 108-110°C

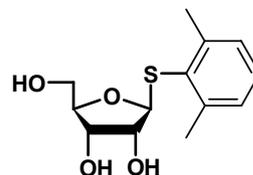
C₁₂H₁₆O₅S (272.32): calc. C 52.93, H 5.92, S 11.77; exp. C 52.03, H 5.95, S 11.94.

RMN ¹H (CDCl₃ + 5 gotas CH₃OH, 300 MHz) δ en ppm: 7.47 (d, 2H, J_{orto}=9.0 Hz, Ph); 6.88 (d, 2H, J_{orto}=9.0 Hz, Ph); 5.09 (d, 1H, J_{1,2}=4.2 Hz, H-1); 3.98-3.96 (m, 3H, J_{2,1}=4.2 Hz, H-2, H-3, H-4); 3.81 (s, 3H, CH₃O); 3.68 (dd, 1H, J_{5,4}=3.6 Hz, J_{5,5'}=12.9 Hz, H-5); 3.59 (dd, 1H, J_{5',4}=4.5 Hz, J_{5',5}=12.9 Hz, H-5').

RMN ^{13}C (CDCl_3 + 5 gotas CH_3OH , 75.4 MHz) δ en ppm: 135.1, 122.5, 114.3 (Ph); 90.7; 84.7; 74.5; 70.8; 62.1; 54.9 (CH_3O).

Síntesis del 1,3-dimetil-fenil 1-tio- β -D-ribo-furanósido (10).

En un matraz de 25 ml provisto con agitación magnética, se preparó una disolución con 440 mg (1.1 mmoles) del compuesto **5** en 15 ml de metanol.



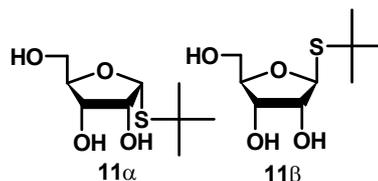
Seguidamente se adicionaron 0.1 g de resina básica Amberlita® IRA-420 y se dejó la suspensión en agitación suave a temperatura ambiente durante una noche. Transcurrido ese tiempo la CCF (hexano/ AcOEt 1:3) reveló que la reacción se había completado. Se filtró la resina y el acetato de metilo formado se eliminó, evaporándolo a presión reducida, obteniéndose el compuesto **10** en forma sólido blanco, en rendimiento cuantitativo.

RMN ^1H (CDCl_3 + 5 gotas CH_3OH , 300 MHz) δ en ppm: 7.14 (s, 3H, Ph); 4.96 (d, 1H, $J_{1,2}=4.2$ Hz, H-1); 4.51 (s, 3H, 3xOH); 4.12 (m, 1H, H-3); 4.04 (m, 1H, H-2); 3.90 (m, 1H, H-4); 3.72-3.62 (m, 2H, $J_{5,4}=4.2$ Hz, $J_{5',4}=4.8$ Hz, $J_{5,5'}=J_{5',5}=12.0$ Hz, H-5, H-5'); 2.57 (s, 6H, 2x CH_3 , Ph).

RMN ^{13}C (CDCl_3 + 5 gotas CH_3OH , 75.4 MHz) δ en ppm: 143.6 (4^{ario} , Ph); 128.8, 128.1 (Ph); 91.7; 84.6; 75.6; 71.0; 62.5; 21.9 (2x CH_3 , Ph).

Síntesis del *tert*-butil 1-tio- β -D-ribo-furanósido (11 β) y *tert*-butil 1-tio- α -D-ribo-furanósido (11 α).

A una disolución agitada con 2 g (5.7 mmoles) de la mezcla de anómeros $6\alpha/\beta$ en



50ml de metanol se adicionaron 0.4 g de resina básica Amberlita® IRA-420 y la suspensión se agitó suavemente a temperatura ambiente durante una noche.

Transcurrido ese tiempo la CCF (hexano/AcOEt 1:10) reveló que la reacción se había completado. Se filtró la resina y el acetato de metilo formado se eliminó, evaporándolo a presión reducida, obteniéndose un jarabe anaranjado, que se purificó por cromatografía flash (gradiente lineal de hexano/AcOEt 1:2 a hexano/AcOEt 1:8) obteniéndose 784 mg (61%) del producto **11β** y 370 mg (29%) del producto **11α** en forma de sólido blanco.

Compuesto 11β (Rf mayor):

p.f.=111-113°C

C₉H₁₈O₄S (222.31): calc. C 48.63, H 8.16, S 14.42; exp. C 48.63, H=8.47, S 14.87.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 5.69 (d, 1H, J_{1,2}=5.1 Hz, H-1); 5.31 (dd, 1H, J_{3,2}=5.1 Hz, J_{3,4}=3.9 Hz, H-3); 5.19 (t, 1H, J_{2,3}=J_{2,1}=5.1 Hz, H-2); 4.35 (dd, 1H, J_{5,4}=3.6 Hz, J_{5,5'}=11.7 Hz, H-5); 4.26-4.22 (m, 1H, H-4); 4.16 (dd, 1H, J_{5',4}=4.5 Hz, J_{5',5}=11.7 Hz, H5'); 2.13 (s, 1H, CH₃CO); 2.11 (s, 1H, CH₃CO); 2.10 (s, 1H, CH₃CO); 1.39 (s, 3H, ^tBu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 86.1; 84.5; 76.2; 71.3; 62.2; 44.4 (^tBu, 4^{ario}); 31.5 (3xCH₃, ^tBu).

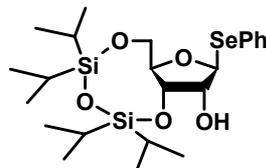
Compuesto 11α (Rf menor):

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 5.55 (d, 1H, J₁₂=5.1 Hz, H-1); 4.29 (m, 1H, H-2); 4.12 (m, 1H, H-4); 4.05 (m, 1H, H-3); 3.87-3.75 (m, 2H, H-5, H-5'); 3.18 (sd, 3xOH); 1.40 (s, 9H, 3xCH₃, ^tBu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 85.7; 82.4; 72.6; 70.9; 61.9 (C-5'); 43.3 (^tBu, 4^{ario}); 31.4 (3xCH₃, ^tBu).

Síntesis del fenil 3,5-*O*-(1,1,3,3,-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-seleno-β-*D*-ribo-furanósido (12).

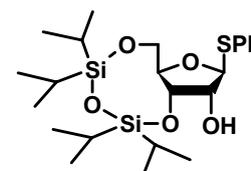
El compuesto **7** (241 mg, 0.9 mmoles), previamente tratado en bomba de alto vacío durante tres horas, se disolvió en 10 ml de piridina anhidra y posteriormente se añadieron, gota a gota y bajo atmósfera de argón 328 μl (1.0 mmoles) de tetraiso-propildisiloxano. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3.7 horas y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la reacción se había completado. El bruto se concentró hasta 2-3 ml evaporando el disolvente a presión reducida, se diluyó en 30 ml de AcOEt y se lavó sucesivamente con H₂O (3x15ml), HCl 1N (10ml), H₂O (3x15ml), NaHCO₃ sat. (3x30ml), NaCl sat. (3x15ml), H₂O (15ml). Tras secar la fase etérea con MgSO₄ anhidro, evaporar el disolvente a presión reducida y coevaporar con tolueno (3x15ml) se obtuvieron 582 mg de jarabe anaranjado que se purificaron por cromatografía flash (hexano/AcOEt 12:1 0.1% MeOH v/v), obteniéndose 289 mg del compuesto **12** (62%).



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.62-7.58 (m, 2H, Ph); 7.31-7.26 (m, 3H, Ph); 5.61 (d, 1H, J_{1,2}=1.5 Hz, H-1); 4.35 (dd, 1H, J_{3,2}=4.8 Hz, J_{3,4}=6.6 Hz, H-3); 4.27 (d, 1H, J_{2,3}=4.8 Hz, H-2); 4.06-3.86 (m, 3H, J_{5,4}=3.0 Hz, J_{5',4}=7.2 Hz, J_{5,5'}=J_{5',5}=10.2 Hz, H-4, H-5, H-5'); 3.05 (sd, 1H, OH); 1.10-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.3, 129.4, 128.3 (Ph); 85.8; 83.0; 77.0; 74.4; 64.3; 17.5-17.0 (8xCH₃, TIPS); 13.2-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis del fenil 3,5-O-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-tio-β-D-ribo-furanósido (13).



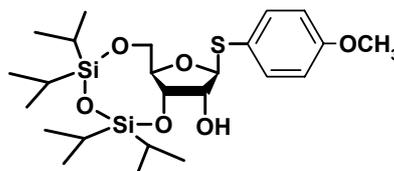
El compuesto **8** (500 mg, 2.1 mmoles), previamente tratado en bomba de alto vacío durante tres horas, se disolvió en 20 ml de piridina anhidra y posteriormente se adicionó 727 μ l (2.3 mmoles) de dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano, gota a gota y bajo atmósfera de argón. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1.5 h y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la reacción se había completado. El crudo resultante se concentró hasta 2-3 ml evaporando el disolvente a presión reducida y seguidamente se diluyó en 30ml de AcOEt y se lavó sucesivamente con H₂O (3x15ml), con HCl 1N (10ml), con H₂O (3x15ml), con NaHCO₃ sat. (3x30ml), con NaCl sat. (3x15ml) y finalmente de nuevo con H₂O (15ml). La fase etérea se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró evaporando el disolvente a presión reducida. A continuación el crudo resultante se coevaporó con tolueno (3x15ml) con el fin de eliminar trazas de piridina, obteniéndose 1.16 g de un jarabe anaranjado. La purificación se realizó mediante MPLC con un gradiente lineal hexano → hexano/AcOEt 13:1, obteniéndose 800 mg de producto **13** (80%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.51-7.48 (m, 2H, Ph); 7.31-7.28 (m, 3H, Ph); 5.30 (d, 1H, J₁₂=2.1 Hz, H-1); 4.29 (m, 1H, J₃₂=J₃₄=6.0 Hz, H-3); 4.14 (m, 1H, J₂₃=6.0 Hz, J_{2,OH}=2.4 Hz, H-2); 4.07-4.03 (m, 1H, H-4); 3.99-3.87 (ddd, 2H, J₅₄=6.6 Hz, J_{5'4}=7.5 Hz, J_{55'}=J_{5'5}=10.2 Hz, H-5, H-5'); 3.02 (d, 1H, J_{2,OH}=2.4 Hz, OH); 1.10-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 133.3 (4^{ario}, Ph); 132.7, 129.2, 127.9 (Ph); 90.2; 83.2; 76.5; 74.1; 64.5; 17.5-17.1 (8xCH₃, TIPS); 13.3-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis del *p*-metoxi-fenil 3,5-*O*-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-tio-β-*D*-ribo-furanósido (14).

Una vez eliminadas las trazas de metanol de 480 mg (1.8 mmoles) del producto **9** en bomba de alto vacío durante



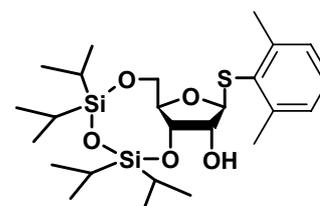
tres horas, se disolvió el producto en 12ml de piridina anhidra. Seguidamente se adicionaron 621 μl (1.9 mmoles) de tetraiso-propildisiloxano, gota a gota y bajo atmósfera de argón. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1h y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la reacción se había completado. El crudo resultante se concentró hasta 2-3 ml evaporando el disolvente a presión reducida y se diluyó en 30ml de AcOEt y se lavó sucesivamente con H₂O (3x15ml), HCl 1N (10ml), H₂O (3x15ml), NaHCO₃ sat. (3x30ml), NaCl sat. (3x15ml) y H₂O (15ml). La fase etérea se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra evaporando el disolvente a presión reducida. A continuación tras coevaporar con tolueno (3x15ml) con el fin de eliminar trazas de piridina, se recuperaron 805 mg de un jarabe anaranjado. La purificación se realizó mediante MPLC, eluyendo con un gradiente lineal (de hexano a hexano/AcOEt 10:1 a hexano/AcOEt 5:1). Finalmente, se recuperaron 550 mg de **14** (61%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.45 (d, 2H, J_{orto}=8.7, Ph); 6.85 (d, 2H, J_{orto}=8.7 Hz, Ph); 5.14 (d, 1H, J_{1,2}=1.5 Hz, H-1); 4.11-4.09 (m, 2H, H-2, H-3); 4.05 (dd, 1H, J_{5,4}=2.4 Hz, J_{5,5'}=10.2 Hz, H-5); 3.95-3.84 (m, 2H, H-4, H-5'); 3.80 (s, 3H, CH₃O, Ph); 3.04 (s, 1H, J_{2,OH}=1.5 Hz, OH); 1.11-0.97 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 160.4 (4^{ario}, Ph); 136.4 (Ph); 122.7 (4^{ario}, Ph); 114.7 (Ph); 90.6; 82.8; 76.5; 74.2; 64.5; 55.4 (CH₃O, Ph); 17.5-17.1 (8xCH₃, TIPS); 13.2-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1,3-dimetil-fenil 1-tio-3,5-*O*-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- β -*D*-ribo-furanósido (15).

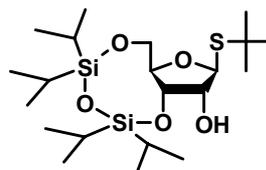
Inicialmente el producto **10** se trató a vacío de bomba rotatoria durante 3 h con el fin de eliminar las trazas de metanol. Transcurrido ese tiempo se



disolvieron 102 mg (0.4 mmoles) de dicho compuesto en 4 ml de piridina anhidra y adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de argón 133 μ l (0.4 mmoles) de dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1h. y la CCF reveló que la reacción se había completado. El bruto se concentró hasta 2-3 ml evaporando el disolvente a presión reducida, seguidamente se diluyó en 30ml de AcOEt y se lavó sucesivamente con H₂O (3x15ml), HCl 1N (10ml), H₂O (3x15ml), NaHCO₃ sat. (3x30ml), NaCl sat. (3x15ml) y H₂O (15ml). La fase etérea se secó con MgSO₄ anhidro, se concentró evaporando el disolvente a presión reducida y a continuación se coevaporó con tolueno (3x15ml) con el fin de eliminar trazas de piridina que hayan podido quedar. La purificación se llevó a cabo por cromatografía radial (hexano/ AcOEt 35:1), obteniéndose 130 mg del producto **15** (68%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.15-7.08 (m, 3H, Ph); 5.05 (d, 1H, J_{1,2}=2.1 Hz, H-1); 4.42 (dd, 1H, J_{3,2}=6.6 Hz, J_{3,4}=5.7 Hz, H-3); 4.09 (m, 1H, J_{2,1}=2.1 Hz, J_{2,3}=6.6 Hz, H-2); 4.04-3.97 (m, 1H, H-4); 3.93-3.85 (m, 2H, H-5, H-5'); 2.95 (d, 1H, OH); 2.57 (s, 6H, 2xCH₃); 1.15-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 144.1, 130.9 (4^{ario}, Ph); 129.2, 128.5 (Ph); 90.9; 82.9; 76.6; 73.6; 64.0; 22.6 (2xCH₃, Ph); 17.6-17.0 (8xCH₃, TIPS); 13.3-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis del *tert*-butil 3,5-*O*-(1,1,3,3,-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-tio- β -*D*-ribo-furanósido (16).

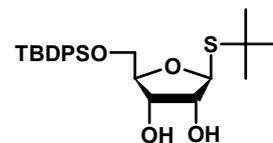
Tras la eliminación de las trazas de metanol en bomba de alto vacío durante 3h, 500 mg (2.2 mmoles) del producto **11 β** se disolvieron en 15ml de piridina anhidra y se adicionaron 793 μ l (2.48 mmoles) de dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano, gota a gota y bajo atmósfera de argón. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1h y transcurrido ese tiempo la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la reacción se había completado. El crudo resultante se concentró hasta 2-3 ml evaporando el disolvente a presión reducida y se diluyó en 30ml de AcOEt, seguidamente se procedió al lavado con H₂O (3x15ml), HCl 1N (10ml), H₂O (3x15ml), NaHCO₃ sat. (3x30ml), NaCl sat. (3x15ml) y H₂O (15ml). La fase etérea se secó con MgSO₄ anhidro, se concentró evaporando el disolvente a presión reducida y se coevaporó con tolueno (3x15ml) con el fin de eliminar trazas de piridina. La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash (hexano/AcOEt 25:1 0.1% MeOH v/v), obteniéndose 625 mg de producto **16** (68%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 5.21 (d, 1H, J_{1,2}=3.0 Hz, H-1); 4.42 (m, 1H, J_{3,2}=J_{3,4}=5.4 Hz, H-3); 4.05-3.92 (m, 4H, H-2, H-4, H-5, H-5'); 3.10 (d, 1H, J_{2,OH}=3.0 Hz, OH); 1.37 (s, 9H, 3xCH₃, ^tBu); 1.10-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 86.5; 83.5; 77.2; 75.0; 65.5; 44.3 (4^{ario}, ^tBu); 31.8 (3xCH₃, ^tBu); 17.7-17.2 (8xCH₃, TIPS); 13.4-12.7 (4xCH, TIPS).

Síntesis del *tert*-butil 5-(*tert*-butildifenil)silil-1-tio-β-*D*-ribo-furanósido (17).

Siguiendo el procedimiento general de sililación, se trataron 176 mg del triol **11β** (0.80 mmoles) en 2 ml dimetilformamida anhidra junto con 108 mg de imidazol



(1.60 mmoles) y 227 μl de cloruro de *tert*-butildifenilsililo (0.90 mmoles). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante dos días y la CCF (hexano/AcOEt 1:5) indicó que la reacción no evolucionaba más. Tras el tratamiento de la reacción y la purificación por MPLC, utilizando como eluyente un gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 3:1) se obtuvieron 212 mg del producto de interés **17** (58% de rendimiento).

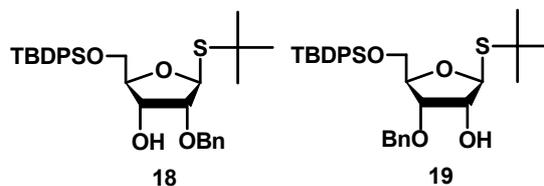
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.75-7.67 (m, 4H, 2xPh, TBDPS); 7.46-7.35 (m, 6H, 2xPh, TBDPS); 5.13 (d, 1H, J_{1,2}=3.6 Hz, H-1); 4.27 (m, 1H, J_{3,2}=J_{3,4}=4.2 Hz, H-3); 4.03 (m, 2H, H-2, H-4); 3.78 (dd, 1H, J_{5,4}=4.2 Hz, J_{5,5'}=10.8 Hz, H-5); 3.72 (dd, J_{5',4}=5.1 Hz, J_{5',5}=10.8 Hz, H-5'); 2.88 (sd, 1H, OH); 2.76 (sd, 1H, OH); 1.39 (s, 9H, 3xCH₃, ^tBu); 1.05 (s, 9H, 3xCH₃, TBDPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 136.0, 135.9 (Ph); 133.4, 133.2 (4^{ario}, Ph); 130.1, 130.0, 128.0, 127.9 (Ph); 85.7; 84.9; 75.9; 72.6; 64.7; 44.0 (4^{ario}, ^tBu); 31.8 (3xCH₃, ^tBu); 26.9 (3xCH₃, TBDPS); 19.3 (4^{ario}, TBDPS).

Síntesis de *tert*-butil 2-*O*-bencil-5-(*tert*-butildifenil)silil-1-tio-β-*D*-ribofuranósido (18) y de *tert*-butil 3-*O*-bencil-5-(*tert*-butildifenil)sililoxi-1-tio-β-*D*-ribofuranósido (19).

En un matraz de 25 ml provisto de agitación magnética,

se disolvieron 104 mg (0.2 mmoles) del producto **17** en 11 ml de metanol. Seguidamente, se adicionaron 57 mg (0.2 mmoles) de óxido de dibutylestaño y la



suspensión formada, se calentó a reflujo durante 0.5 h, resultando una solución incolora. El bruto se concentró evaporando el metanol a presión reducida, y finalmente las últimas trazas se eliminaron a vacío de bomba rotatoria durante toda una noche, obteniéndose 150 mg de 2,3-*O*-(dibutilestanileno), que se disolvieron en 2 ml de DMF anhidra. A continuación se adicionaron 51 μ l (0.4 mmoles) de bromuro de bencilo. La solución se calentó a 100°C durante 5 horas, y transcurrido ese tiempo la CCF (hexano/AcOEt 1:1 1% MeOH) reveló que la reacción había finalizado. La purificación del producto se llevó a cabo en dos etapas, primero se realizó un MPLC con un gradiente lineal (de hexano a hexano/AcOEt 20:1 a 15:1 a 10:1). La fracción de mezcla obtenida se purificó mediante una cromatografía radial utilizando como sistema éter de petróleo/CH₃OH 50:1 a 25:1 ($V_{\text{total}}=200$ ml). Finalmente se aislaron 60 mg del compuesto **18** (50%) y 30 mg del compuesto **19** (25%).

Compuesto 18 (Rf mayor):

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.75-7.66 (m, 4H, 2xPh, TBPDS); 7.43-7.33 (m, 11H, 2xPh+Bn); 5.27 (d, 1H, $J_{1,2}=6.0$ Hz, H-1); 4.72 (dd, 2H, $^4J_{\text{CH}_2\text{Ph}}=12.0$ Hz, $^2J_{\text{CH}_2\text{Ph}}=54.0$ Hz, CH₂Ph); 4.16 (m, 1H, $J_{3,2}=5.4$ Hz, $J_{3,4}=3.6$ Hz, H-3); 4.02 (m, 1H, $J_{4,3}=3.6$ Hz, $J_{4,5}=J_{4,5'}=4.2$ Hz, H-4); 3.94 (m, 1H, $J_{2,3}=5.4$ Hz, $J_{2,1}=6.0$ Hz, H-2); 3.77-3.97 (m, 2H, $J_{5,4}=J_{5',4}=4.2$ Hz, $J_{5,5'}=J_{5',5}=11.4$ Hz, H-5, H-5'); 2.65 (sd, 1H, OH); 1.40 (s, 9H, 3xCH₃, ^tBu); 1.05 (s, 9H, 3xCH₃, TBPDS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 137.6 (⁴ario, Bn); 136.1, 135.9 (Ph+Bn); 133.6, 133.3 (⁴ario, Ph+Bn); 130.0, 129.9, 128.9, 128.2, 128.0, 127.9 (Ph+Bn); 85.6; 84.0; 83.3 (CH₂Ph); 73.3; 71.3; 64.5; 44.1 (⁴ario; ^tBu); 31.8 (3xCH₃, ^tBu); 26.9 (3xCH₃, TBPDS); 19.2 (⁴ario, TBPDS).

Compuesto 19 (Rf menor):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -42.9$ (CHCl₃, $c=0.93$)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.75-7.66 (m, 4H, 2xPh, TBPDS); 7.43-7.33 (m, 11H, 2xPh+Bn); 5.09 (d, 1H, $J_{1,2}=6.6$ Hz, H-1); 4.62 (dd, 2H,

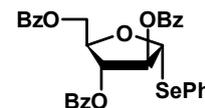
$^4J_{\text{CH}_2\text{Ph}}=11.7$ Hz, $^2J_{\text{CH}_2\text{Ph}}=31.5$ Hz, CH₂Ph); 4.10 (m, 2H, $J_{3,2}=5.1$ Hz, H-3, H-4); 3.96 (dd, 1H, $J_{2,3}=5.1$ Hz, $J_{2,1}=6.6$ Hz, H-2); 3.71 (dd, 1H, $J_{5,4}=4.2$ Hz, $J_{5,5'}=10.8$ Hz, H-5); 3.66 (dd, 1H, $J_{5',4}=5.4$ Hz, $J_{5',5}=10.8$ Hz, H-5'); 2.86 (d, 1H, $J_{\text{H}_2,\text{OH}}=6.9$ Hz, OH); 1.39 (s, 9H, 3xCH₃, ^tBu); 1.05 (s, 9H, 3xCH₃, TBPDS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 137.4 (4^{ario}, Bn); 136.0, 135.9, 135.8 (4^{ario}, Ph); 133.3, 130.1, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9 (2xPh+Bn); 86.3; 83.2; 79.2 (CH₂Ph); 75.0; 72.6; 64.4; 43.9 (4^{ario}, ^tBu); 31.8 (3xCH₃, ^tBu); 29.8 (3xCH₃, TBPDS); 19.3 (4^{ario}, TBPDS).

Síntesis de 1-tio y 1-seleno *arabino*-furanósidos

Síntesis del fenil 2,3,5-tri-*O*-benzoíl-1-seleno- α -*D*-*arabino*-furanósido (21).

En un matraz de 50 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, se preparó una disolución de 1.6 g (3.30 mmoles) de 2,3,5-tri-*O*-benzoíl-1-*O*-metil- α -*D*-*arabino*-furanósido **20** en 17 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Seguidamente, tras un enfriamiento en un baño de hielo durante 10 minutos, se añadieron, bajo atmósfera de argón, 624 μ l (5.0 mmoles) de BF₃.OEt₂ y 525 μ l de fenilselenol (5.0 mmoles). Se dejó evolucionar la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente, finalizando al cabo de 24 horas (control por CCF hexano/AcOEt 2x5:1). A continuación, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3x30ml), con agua (3x30ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró evaporando el disolvente a presión reducida obteniéndose un jarabe anaranjado, que se purificó mediante una sencilla filtración (hexano/AcOEt 10:1, 100ml) obteniéndose 1.90 g (96%) de **21**.

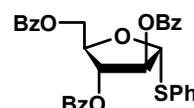


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 8.13-7.95 (m, 6H, 3xBz); 7.68-7.22 (m, 14H, 3xBz+Ph); 6.08 (m, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.62 (m, 1H); 4.87-4.70 (m, 3H, H-5, H-5').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 166.5 (CO); 165.9 (CO); 165.7 (CO); 134.7, 134.0, 133.9, 133.4 (3xBz+Ph); 130.3, 130.2, 130.0, 129.5 (3xBz+Ph); 129.9, 129.4, 129.1, 129.0 (4^{ario}, 3xBz+Ph); 128.9, 128.8, 128.6, 128.3 (3xBz+Ph); 87.5; 83.3; 82.2; 78.1; 63.5.

Síntesis del fenil 2,3,5-tri-*O*-benzoil-1-tio- α -*D*-arabino-furanósido (**22**).

Una disolución de 1.60 g (3.4 mmoles) de 2,3,5-tri-*O*-benzoil-1-*O*-metil- α -*D*-arabino-furanósido **20** en 17 ml de CH₂Cl₂ anhidro se enfriaron en un baño de hielo durante 10 minutos. Seguidamente se añadieron, bajo atmósfera de argón, 631 μ l (5.0 mmoles) de BF₃.OEt₃ y 514 μ l de tiofenol (5.0 mmoles). La reacción se dejó evolucionar hasta alcanzar la temperatura ambiente, finalizando al cabo de 24 horas (control por CCF hexano/AcOEt 2x5:1). A continuación, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3x30ml), con agua (3x30ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró evaporando el disolvente a presión reducida obteniéndose un jarabe anaranjado, que se purificó mediante una sencilla filtración (hexano/AcOEt 10:1, 100ml) obteniéndose 1.77 g (95%) de **22**.

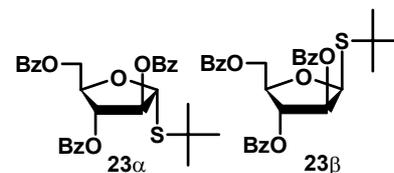


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 8.18-8.03 (m, 6H, 3xBz); 7.60-7.22 (m, 14H, 3xBz+Ph); 5.87 (d, 1H, J_{1,2}=0.6 Hz, H-1); 5.75 (t, 1H, J=1.5 Hz, H-3); 5.68 (ddd, 1H, J_{4,5}=0.9 Hz, J_{4,3}=1.5 Hz, J_{4,5}=4.8 Hz, H-4); 4.92-4.72 (m, 3H, H-2, H-5, H-5').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 166.3 (CO); 165.7 (CO); 165.5 (CO); 133.8-127.9 (3xBz+Ph); 91.4; 82.5; 81.1; 77.9; 63.4.

Síntesis del *tert*-butil 2,3,5-tri-*O*-benzoíl-1-tio- α -*D*-arabino-furanósido (23 α**) y del *tert*-butil 2,3,5-tri-*O*-benzoíl-1-tio- α -*D*-arabino-furanósido (**23 β**).**

Se preparó una disolución de 1.28 g (2.7 mmoles) de 2,3,5-tri-*O*-benzoíl-1-*O*-metil- α -*D*-arabino-furanósido **20** en 14 ml de CH₂Cl₂



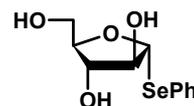
anhidro. Seguidamente, tras enfriar la mezcla durante 10 minutos a 0°C, se añadieron bajo atmósfera de argón 510 μ l (4.0 mmoles) de BF₃.OEt₂ y 460 μ l (4.0 mmoles) de *tert*-butil-tiol. Posteriormente, se dejó subir la temperatura lentamente hasta 25°C y la reacción se mantuvo en agitación durante 30h. La CCF (hexano/AcOEt 2x5:1) indicó que la reacción no evolucionaba más, así que con el fin de eliminar el tiol en exceso, el crudo resultante se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3x30ml), con agua (3x30ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró evaporando el disolvente a presión reducida obteniéndose un jarabe anaranjado que se purificó mediante MPLC (de hexano a hexano/AcOEt 20:1 a hexano/AcOEt 15:1), obteniéndose 954 mg (66%) del producto **23 α** y 400 mg (28%) de una mezcla **23 α /** β =1.0:2.3.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 8.13-8.03 (m, 6H, 3xBz); 7.60-7.28 (m, 9H, 3xBz); 5.80 (m, 1H, J_{3,4}=J_{3,2}=1.2 Hz, H-3); 5.61-5.57 (m, 2H, J_{2,1}=3.6 Hz, J_{2,3}=1.2 Hz, H-1, H-2); 4.84-4.71 (m, 3H, J_{5,4}=2.4 Hz, J_{5,5'}=11.1 Hz, H-4, H-5, H-5'); 1.42 (s, 9H, 3xCH₃, ^tBu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 166.5 (CO); 166.0 (CO); 165.8 (CO); 133.8, 133.7, 133.3, 130.3, 130.2, 130.0 (3xBz); 129.4, 129.3 (4^{ario}, 2xBz); 128.8 (2xBz); 128.6 (Bz); 87.0; 83.8; 80.4; 78.4; 63.9; 44.9 (4^{ario}, ^tBu); 31.5 (3xCH₃, ^tBu).

Síntesis del fenil 1-seleno- α -D-arabino-furanósido (24).

Un total de 1.9 g (3.8 mmol) del producto **21** se disolvieron en 30 ml de metanol y se adicionaron 30 ml de NH₃ al 30%. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 h. y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la desprotección se había completado. El producto de reacción se concentra hasta sequedad evaporando el disolvente a presión reducida formándose un producto sólido que se homogeneizó con gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:5). Finalmente se obtuvieron 872 mg (95%) de producto **24**.

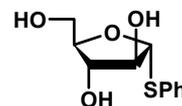


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.61-7.58 (m, 2H, Ph); 7.26-7.23 (m, 3H, Ph); 5.70 (d, 1H, $J_{1,2}$ =2.4 Hz, H-1); 4.29 (sd, 1H); 4.16 (sd, 2H, H-2); 3.84-3.72 (m, 2H, $J_{5,5'}$ = $J_{5',5}$ =11.7 Hz, H-5, H-5'); 2.93 (s, 2H, 2xOH); 2.86 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 134.3, 129.4, 128.0 (Ph); 89.3; 84.8; 82.9; 77.2; 61.2.

Síntesis del fenil 1-tio- α -D-arabino-furanósido (25).

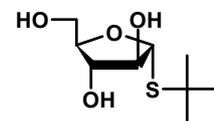
Un total de 1.5 g (2.7 mmol) del producto **22** se disolvieron en 30 ml de metanol y se adicionaron 30 ml de NH₃ al 30%. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 h. y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la desprotección se había completado. El producto de reacción se concentra hasta sequedad evaporando el disolvente a presión reducida formándose un producto sólido que se homogeneizó con gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía flash (hexano/AcOEt 1:5). Finalmente se obtuvieron 600 mg (92%) de producto **25**.



RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 113.6, 134.5, 128.9, 127.4 (Ph); 130.6 (Ph, 4^{ario}); 91.2; 82.4; 81.6; 76.1; 60.5.

Síntesis del *tert*-butil 1-tio- α -D-arabino-furanósido (**26**).

En un matraz de 100 ml provisto de agitación magnética, se disolvieron 950 mg (1.78 mmol) del producto **23 α** en 30 ml de metanol. Seguidamente, se adicionaron 30 ml de NH_3 al 30% y la mezcla se agitó vigorosamente durante 24 h. Transcurrido ese tiempo la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la desprotección se había completado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad evaporando el disolvente a presión reducida y se obtuvo un producto sólido que se homogeneizó con gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía flash en gel de sílice, utilizando como eluyente un sistema de disolvente hexano/AcOEt 1:5. Finalmente, se obtuvo el producto **26** con un rendimiento cuantitativo en forma de sólido blanco. El producto se recrystalizó en AcOEt/heptano obteniéndose el producto **26** en forma de agujas blancas.



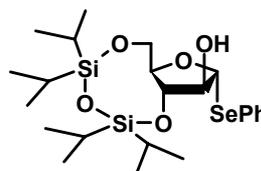
$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (222.31): calc. C 48.63, H 8.16, S 14.42; C 48.03, H 8.78, S 14.55.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 5.26-5.22 (m, 1H); 4.92 (m, 1H); 3.91-3.86 (m, 2H); 3.70-3.60 (m, 2H, $J_{5',4}=4.2$ Hz, $J_{5',5}=12.3$ Hz, H-5, H-5'); 1.38 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, ^tBu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 88.8; 84.7; 83.9; 78.1; 62.7; 44.5 (4^{ario} , ^tBu); 32.1 ($3\times\text{CH}_3$, ^tBu).

Síntesis del fenil 3,5-O-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-seleno- α -D-arabino-furanósido (27).

A una disolución agitada de 336 mg (1.2 mmoles) de producto **24** seco en 12 ml de piridina anhidra, se



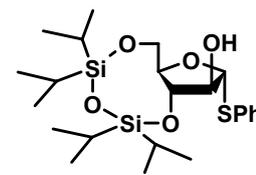
adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de argón 415 μ l

(1.3 mmoles) de dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano. La reacción se agitó durante 1.4 h a temperatura ambiente y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la reacción se había completado. El producto de reacción se concentró hasta 2-3 ml evaporando el disolvente a presión reducida y diluyéndolo posteriormente en 30ml de AcOEt. A continuación, se lavó sucesivamente con H₂O (3x15ml), HCl 1N (10ml), H₂O (3x15ml), NaHCO₃ sat. (3x30ml), NaCl sat. (3x15ml) y H₂O (15ml). La fase etérea se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró evaporando el disolvente a presión reducida y coevaporó con tolueno (3x15ml) con el fin de eliminar trazas de piridina, obteniéndose 687 mg de un jarabe anaranjado. La purificación del producto se llevó a cabo mediante MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/AcOEt 25:1 a hexano/AcOEt 10:1). Finalmente, se recuperaron 417 mg (68%) de **27**.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.64-7.60 (m, 2H, Ph); 7.29-7.25 (m, 3H, Ph); 5.61 (d, 1H, J_{1,2}=4.5 Hz, H-1); 4.33 (dd, J_{2,1}=4.5 Hz, J_{2,3}=10.0 Hz, H-2); 4.23-4.18 (m, 1H, H-3); 4.02-3.95 (m, 3H, H-4, H-5, H-5'); 2.34 (sd, 1H, OH); 1.10-1.00 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 134.1, 129.4, 127.9 (Ph); 130.3 (4^{ario}, Ph); 88.4; 83.2; 81.9; 77.2; 61.8; 17.6-17.1 (8xCH₃, TIPS); 13.6-12.7 (4xCH, TIPS).

Síntesis del fenil 3,5-O-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-tio- α -D-arabino-furanósido (28).



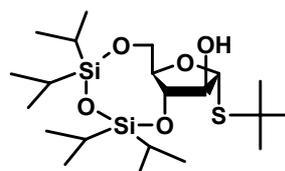
A una disolución agitada de 400 mg (1.6 mmoles) de producto **25** seco en 15 ml de piridina anhidra, se adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de argón 580 μ l (1.8 mmoles) de dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano. La reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que la reacción se había completado. El producto de reacción se concentró hasta 2-3 ml evaporando el disolvente a presión reducida y diluyéndolo posteriormente en 30 ml de AcOEt. A continuación, se lavó sucesivamente con H₂O (3x15ml), HCl 1N (10ml), H₂O (3x15ml), NaHCO₃ sat. (3x30ml), NaCl sat. (3x15ml) y H₂O (15ml). La fase etérea se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró evaporando el disolvente a presión reducida y coevaporó con tolueno (3x15ml) con el fin de eliminar trazas de piridina, obteniéndose 687 mg de un jarabe anaranjado. La purificación del producto se llevó a cabo mediante MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/AcOEt 25:1 a hexano/AcOEt 10:1). Finalmente, se obtuvieron 598 mg (75%) de producto **28**.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.52-7.48 (m, 2H, Ph); 7.31-7.23 (m, 3H, Ph); 5.48 (d, 1H, J_{1,2}=6.0 Hz, H-1); 4.31-4.19 (m, 2H, H-2, H-3); 4.03-3.94 (m, 3H, H-4, H-5, H-5'); 2.48 (sd, 1H, OH); 1.12-0.96 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 134.9 (4^{ario}, Ph); 131.3, 129.2, 127.4 (Ph); 90.9; 81.9; 80.6; 76.0; 61.1; 17.5-17.1 (8xCH₃, TIPS); 13.5-12.5 (4xCH, TIPS).

Síntesis del *tert*-butil 3,5-*O*-(1,1,3,3,-dicloruro de 1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano-1,3-diil)-1-tio- α -*D*-arabino-furanósido (29).

Inicialmente, el producto **26** se trató a vacío de bomba rotatoria durante tres horas, con el fin de eliminar



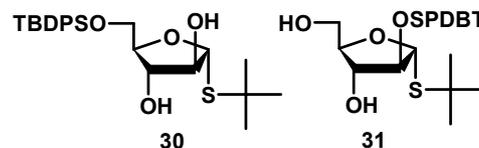
las trazas de metanol. Transcurrido ese tiempo se disolvieron 168 mg (0.8 mmoles) de dicho compuesto en 7.5 ml de piridina anhidra y adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de argón 266 μ l (0.8 mmoles) de tetra-isopropildisiloxano. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1.6 h, y la CCF (hexano/AcOEt 3:1) reveló que todo el producto de partida había reaccionado. El producto de reacción se concentró hasta 2-3 ml, evaporando el disolvente a presión reducida y diluyéndolo posteriormente en 30ml de AcOEt. A continuación, se lavó sucesivamente con H₂O (3x15ml), HCl 1N (10ml), H₂O (3x15ml), NaHCO₃ sat. (3x30ml), NaCl sat. (3x15ml) y H₂O (15ml). La fase etérea se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró evaporando el disolvente a presión reducida. El bruto resultante, se coevaporó con tolueno (3x15ml) con el fin de eliminar trazas de piridina, obteniéndose un jarabe anaranjado que se purificó de forma sencilla, mediante una filtración en sílica gel con un sistema (hexano/AcOEt 5:1, 50ml). Finalmente se obtuvieron 315 mg (92%) de producto **29**.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 5.19 (d, 1H, J₁₂=6.0, H-1); 4-19 (dd, 1H, J_{3,2}=6.9 Hz, J_{3,4}=8.4 Hz, H-3); 4.10-4.05 (m, 1H, J_{2,1}=6.0 Hz, H-2); 3.96-3.94 (m, 2H, H-5, H-5'); 3.97-3.86 (m, 1H, J_{4,5}=J_{4,5'}=3.3 Hz, J_{4,3}=8.4 Hz, H-4); 2.57 (sd, 1H, OH); 1.39 (s, 9H, 3xCH₃, ^tBu); 1.10-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 86.3; 82.5; 80.1; 76.0; 61.5; 44.1 (4^{ario}, ^tBu); 31.7 (3xCH₃; ^tBu); 17.5-17.1 (8xCH₃, TIPS); 13.6-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis del *tert*-butil 5-(*tert*-butildifenil)sililoxi-1-tio- α -D-arabino-furanósido (30) y *tert*-butil 2-(*tert*-butildifenil)silil-1-tio- α -D-arabino-furanósido (31)

Un total de 100 mg (0.4 mmoles) de producto **26** seco se disolvieron en 1.5 ml DMF anhidra, se enfriaron en un baño



de hielo y sobre ellos se adicionaron 60 mg (0.9 mmoles) de imidazol. Seguidamente, se introdujeron 128 μ l (0.5 mmoles) de cloruro de *tert*-butildifenilsililo bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente poco a poco y la CCF (hexano/AcOEt 1:5) indicó que a las 1.8 horas el producto de partida se había consumido. El producto de reacción se diluyó en 30 ml de CH₂Cl₂, se lavó con agua (3x15 ml), las fases acuosas se extrajeron con más CH₂Cl₂ (3x15 ml) y se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 130 mg (64%) de mezcla de **30/31** con una relación 2:1. Finalmente, se empleó una cromatografía radial (hexano/AcOEt 20:1), recuperándose 86 mg (42%) del compuesto **30** y 43 mg (21%) del compuesto **31**.

Compuesto 30 (Rf menor):

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.75-7.62 (m, 4H, 2xPh); 7.43-7.36 (m, 6H, 2xPh); 5.49 (s, 1H, H-1); 4.25 (sd, 1H, H-3); 4.14 (m, 1H, J_{4,3}=3.6 Hz, H-4); 4.08 (sd, 1H, H-2); 3.85 (dd, 1H, J_{5,4}=2.7 Hz, J_{5,5'}=11.4 Hz, H-5); 3.78 (dd, 1H, J_{5',4}=2.4 Hz, J_{5',5}=11.4 Hz, H-5'); 3.02 (sd, 1H, OH); 1.40 (s, 9H, 3xCH₃; ^tBu); 1.05 (s, 9H; 3xCH₃, TBPDS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.9, 135.8 (2xPh); 132.5, 132.4 (4^{ario}, 2xPh); 130.3, 130.2, 128.2, 128.1 (2xPh); 88.4, 85.2, 81.9, 78.5, 64.2, 44.7 (4^{ario}, ^tBu); 31.6 (3xCH₃, ^tBu); 26.8 (3xCH₃, TBPDS); 19.2 (4^{ario}, TBPDS).

Compuesto 31 (Rf mayor):

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.82-7.65 (m, 4H, 2xPh); 7.43-7.37 (m, 6H, 2xPh); 5.43 (d, 1H, $J_{1,2}=3.3$ Hz, H-1); 4.30 (sd, 1H, H-3); 4.03 (m, 1H, H-2); 3.97-3.92 (m, 1H, $J_{4,3}=6.9$ Hz, H-4); 3.82 (dd, 1H, $J_{5,4}=3.9$ Hz, $J_{5,5'}=11.1$ Hz, H-5); 3.71 (dd, 1H, $J_{5',4}=2.7$ Hz, $J_{5',5}=11.1$ Hz, H-5'); 2.56 (sd, 1H, OH); 1.42 (s, 9H, 3xCH₃; ^tBu); 1.04 (s, 9H; 3xCH₃, TBPDS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 136.2, 135.9 (2xPh); 132.7, 132.3 (4^{ario} , 2xPh); 130.3, 130.2, 128.1, 128.0 (2xPh); 86.3, 85.8, 79.7, 78.8, 64.9, 43.1 (4^{ario} , ^tBu); 31.9 (3xCH₃, ^tBu); 26.8 (3xCH₃, TBPDS); 19.1 (4^{ario} , TBPDS).

Glicosilación de 1-tio y 1-seleno-furanósidos en condiciones de Mitsunobu.

Procedimiento 1 (estándar): El azúcar (0.2 mmol), previamente activado a 50°C a vacío de bomba rotatoria durante 12 horas, se disolvió en 2x1.5ml de disolvente y se adicionó, bajo atmósfera de argón y vigorosa agitación, a la base heterocíclica (0.8 mmoles) junto con la PPh₃ (0.4 mmoles), activada de igual forma. A continuación se procedió a la adición del DEAD (0.4 mmoles) en baño de hielo, gota a gota y bajo atmósfera de argón. La reacción fue controlada por CCF (hexano/AcOEt 2:1).

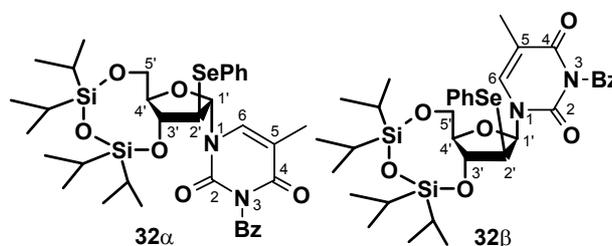
En el caso de utilizar DMF anhidra como disolvente, el producto de reacción se diluyó en 25 ml de AcOEt y se lavó con agua (3x10 ml). El extracto acuoso se lavó de nuevo con 10 ml de AcOEt y el extracto orgánico resultante se secó en MgSO₄ anhidro, evaporando posteriormente el AcOEt a presión reducida. En el caso de utilizar otros disolventes, el bruto de reacción fue concentrado a sequedad. En todos los casos, el residuo purificado mediante un MPLC equipado con una precolumna y un gradiente lineal AcOEt (0-75% v/v, 1.5 l) en hexano.

Procedimiento 2: Fue idéntico al descrito anteriormente, con la modificación de la adición del DEAD se realizó diluido al 10% en el disolvente utilizado, gota a gota durante aproximadamente 0.5 h y bajo atmósfera de argón.

Procedimiento 3 (bases púricas): 6-cloropurina (59 mg, 0.38 mmol), PPh₃ (79 mg, 0.3 mmol), DMF (2.5 mL), y DEAD (52 mg, 0.3 mmol) se adicionaron bajo atmósfera de argón sobre el azúcar (0.2 mmol), previamente activado a 50°C a vacío de bomba rotatoria durante 12 horas. El tratamiento de la reacción fue idéntico al que se describe en el procedimiento estándar.

Síntesis del 1-(2-fenilselenil-3,5-O-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -D-arabino-furanosil)-N³-benzoiltimina (32 α y 32 β).

Siguiendo el procedimiento estándar de glicosilación, se hicieron reaccionar 58 mg (0.1 mmol) del producto **12**, disueltos en 1.5 ml DMF



anhidra. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 0.5 h, y se aislaron 38 mg (44%) del compuesto **32 α** y 14 mg (16%) del compuesto **32 β** . La relación α/β fue de 3:1.

Compuesto **32 α** :

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -20.0 \quad (\text{CHCl}_3, c=1.70)$$

C₃₅H₄₇N₂O₇Si₂Se (742.89): calc. N 3.77, C 56.58, H 6.37; exp. N 3.46, C 56.03, H 6.84.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.87 (dd, 2H, Bz); 7.65-7.61 (m, 4H, Ph+Bz); 7.49 (tt, 2H, Bz); 6.96 (d, 1H, ³J_{H6,CH3}=1.2 Hz, H-6); 7.33-7.29 (m, 2H, Ph); 5.91 (d, 1H, J_{1,2}=7.2 Hz, H-1'); 4.40 (m, 1H, J_{2,1}=7.2 Hz, J_{2,3}=8.5 Hz,

H-2'); 4.22-4.17 (m, 2H, $J_{3,2}=8.5$ Hz, $J_{3,4}=6.9$ Hz, H-3', H-4'); 3.99 (dd, 1H, $J_{5,4}=3.3$ Hz, $J_{5,5'}=12.6$ Hz, H-5'); 3.85 (dd, 1H, $J_{5',4}=4.8$ Hz, $J_{5',5}=12.6$ Hz, H-5''); 1.82 (s, 3H, CH₃); 1.11-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 169.0 (CO); 162.8 (CO); 149.5 (CO); 136.8 (C-6); 135.5, 135.3, 130.7, 129.8, 129.4, 128.9 (Ph+Bz); 132.9, 126.8 (Ph+Bz, 4^{ario}); 111.1 (C-5); 93.1 (C-1'); 84.8 (C-4'); 75.2 (C-3'); 61.9 (C-5'); 49.2 (C-2'); 17.5-17.0 (8xCH₃, TIPS); 13.8 (CH₃); 13.1-12.5 (4xCH, TIPS).

Compuesto 32β:

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = -55.8$ (CHCl₃, $c=0.67$)

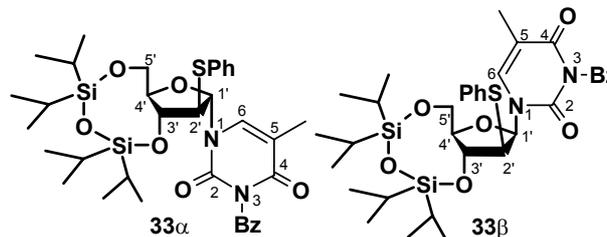
C₃₅H₄₇N₂O₇Si₂Se (742.89): calc. N 3.77, C 56.58, H 6.37; exp. N 3.69, C 56.55, H 6.62.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.99 (dd, 2H, Bz); 7.57 (tt, 1H, Bz); 7.52-7.49 (m, 2H, Ph); 7.41-7.36 (m, 3H, Ph+Bz); 7.23-7.18 (m, 2H, Ph); 6.42 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9$ Hz, H-1'); 4.39 (m, 1H, $J_{3,2}=9.6$ Hz, $J_{3,4}=8.1$ Hz, H-3'); 4.16 (dd, 1H, $J_{5,4}=2.4$ Hz, $J_{5,5'}=13.2$ Hz, H-5'); 4.09 (dd, 1H, $J_{5',4}=3.0$ Hz, $J_{5',5}=13.2$ Hz, H-5''); 3.94 (dd, 1H, $J_{2,1}=7.9$ Hz, $J_{2,3}=9.6$ Hz, H-2'); 3.79-3.73 (dt, 1H, $J_{4,3}=8.1$ Hz, H-4'); 1.99 (s, 3H, CH₃); 1.17-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 163.0 (CO); 135.2 (C-6); 133.8, 131.8, 130.9, 129.6, 129.2, 128.3 (Ph+Bz); 110.8 (C-5); 84.6 (C-1'); 83.5 (C-4'); 73.4 (C-3'); 60.3 (C-5'); 54.5 (C-2'); 17.5-17.1 (8xCH₃, TIPS); 13.8 (CH₃); 12.8 (CH₃); 14.0-12.5 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1-(2-fenilsulfenil-3,5-O-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -D-arabino-furanosil)-N³-benzoil timina (33 α y 33 β).

Se siguió el método general de glicosilación, partiendo de 55 mg (0.1 mmol) del producto **13**, utilizando DMF como



disolvente y manteniendo la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 h. Se aislaron 34 mg (43%) del compuesto **33 α** y 17 mg (22%) del compuesto **33 β** . La relación α/β fue 2:1.

Compuesto 33 α :

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -79.4 \quad (\text{CHCl}_3, c = 1.48)$$

$\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{S}$ (695.99): calc. N 4.02, C 60.40, H 6.81 S 4.60; exp. N 3.81, C 60.71, H 6.90, S 4.51.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.90 (dd, 2H, Bz); 7.62 (tt, 1H, Bz); 7.47-7.40 (m, 4H, Ph+Bz); 7.34 (s, 1H, H-6); 7.29-7.27 (m, 3H, Ph+Bz); 5.68 (d, 1H, $J_{1,2}=6.9$ Hz, H-1'); 5.36 (m, 1H, $J_{2,1}=6.9$ Hz, $J_{2,3}=7.2$ Hz, H-2'); 4.75 (m, 1H, $J_{3,2}=7.2$ Hz, $J_{3,4}=7.2$ Hz, H-3'); 4.13-4.06 (m, 2H, H-5', H-5''); 3.89-3.84 (m, 1H, $J_{4,3}=7.2$ Hz, H-4'); 1.98 (s, 3H, CH_3); 1.25-0.95 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 162.8 (CO); 150.5 (CO); 136.9 (C-6); 132.1, 130.8, 129.5, 129.4, 128.3 (Ph+Bz); 131.6, 129.0 (Ph+Bz, 4^{arrio}); 110.8 (C-5); 88.1 (C-1'); 83.2 (C-4'); 74.3 (C-3'); 64.4 (C-2'); 62.3 (C-5'); 17.5-16.9 (8x CH_3 , TIPS); 13.2 (CH_3); 14.3-12.7 (4xCH, TIPS).

Compuesto 33 β :

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = -57.6 \quad (\text{CHCl}_3, c = 0.50)$$

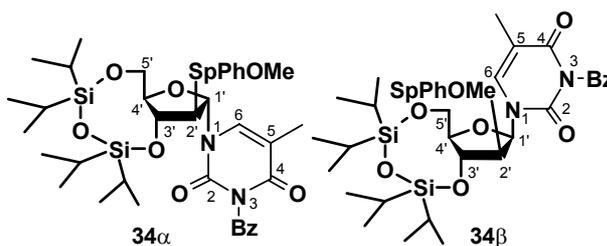
C₃₅H₄₇N₂O₇Si₂S (695.99): calc. N 4.02, C 60.40, H 6.81 S 4.60; exp. N 4.16, C 60.50, H 7.07, S 4.47.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.89 (dd, 2H, Bz); 7.63 (tt, 1H, Bz); 7.55-7.20 (m, 7H, Ph+Bz); 7.40 (s, 1H, H-6); 6.49 (d, 1H, J_{1,2}=7.2Hz, H-1'); 4.29 (m, 1H, J_{3,2}=9.6 Hz, J_{3,4}=8.4Hz, H-3'); 4.16 (dd, 1H, J_{5,4}=2.1 Hz, J_{5,5'}=13.2 Hz, H-5'); 4.07 (dd, 1H, J_{5',4}=2.7 Hz, J_{5,5'}=13.2 Hz, H-5''); 3.96 (dd, 1H, J_{2,1}=7.2 Hz, J_{2,3}=9.6 Hz, H-2'); 3.79-3.75 (dt, 1H, J_{4,3}=8.4 Hz, H-4'); 1.99 (s, 3H, CH₃); 1.20-1.00 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 171.0 (CO); 163.0 (CO); 149.5 (CO); 135.5 (C-6); 134.8, 133.8, 130.6, 130.3, 129.2, 128.9, 128.6, 127.4 (Ph+Bz); 110.8 (C-5); 83.8 (C-1'); 82.6 (C-4'); 72.7 (C-3'); 59.8 (C-2'); 58.2 (C-5'); 17.3-16.9 (8xCH₃, TIPS); 13.8 (CH₃); 13.7-12.2 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1-(2-*p*-metoxifenilsulfenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-dicloruro de 1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α/β -*D*-arabino-furanosil)-N³-benzoiltimina (34 α y 34 β).

Se siguió el método general de glicosilación, partiendo de 122 mg (0.2 mmol) del producto **14**,



utilizando DMF como disolvente y manteniendo la reacción a 50°C durante 1 h, se aislaron 66 mg (38%) del compuesto **34 α** y 28 mg (16%) del compuesto **34 β** . La relación $\alpha/\beta=2.5:1$.

Compuesto 34 α :

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25\text{°C}} = -15.3 \quad (\text{CHCl}_3, c=1.50)$$

C₃₆H₄₉N₂O₈Si₂S (726.01): calc. N 3.86, C 59.56, H 6.80 S 4.41; exp. N 3.50, C 60.01, H 7.15, S 4.59.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.86 (d, 2H, Bz); 7.65 (tt, 1H, Bz); 7.49 (d, 2H, Ph); 7.44 (m, 2H, Bz); 6.92 (s, 1H, H-6); 6.85 (d, 2H, $J_{\text{orto}}=9.0$ Hz, Ph); 5.79 (d, 1H, $J_{1,2}=7.2$ Hz, H-1'); 4.33 (m, 1H, $J_{3,2}=7.2$ Hz, $J_{3,4}=8.4$ Hz, H-3'); 4.22-4.17 (m, 1H, H-4'); 4.12 (dd, 1H, $J_{2,1}=7.2$ Hz, $J_{2,3}=7.2$ Hz, H-2'); 3.95 (dd, 1H, $J_{5,4}=3.3$ Hz, $J_{5,5'}=12.6$ Hz, H-5'); 3.86 (dd, 1H, $J_{5',4}=5.1$ Hz, $J_{5',5}=12.6$ Hz, H-5''); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 1.80 (s, 3H, CH_3); 1.17-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 136.9 (C-6); 135.9, 135.4, 131.8, 130.8, 129.4, 122.4, 115.2 (Ph+Bz); 111.0 (C-5); 93.2 (C-1'); 84.6 (C-4'); 74.4 (C-3'); 62.0 (C-5'); 56.5 (C-2'); 55.5 (OCH_3); 17.5-17.1 (8x CH_3 , TIPS); 12.8 (CH_3); 13.8-12.4 (4xCH, TIPS).

Compuesto 34 β :

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = -69.5 \quad (\text{CHCl}_3, c=0.70)$$

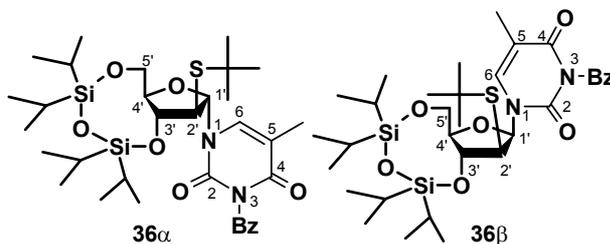
$\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2\text{S}$ (726.01): calc. N 3.86, C 59.56, H 6.80 S 4.41; exp. N 3.80, C 59.63, H 7.04, S 4.43.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.95 (d, 2H, Bz); 7.57 (tt, 1H, Bz); 7.40 (d, 2H, Ph); 7.29 (m, 2H, Bz); 7.32 (s, 1H, H-6); 6.75 (d, 2H, $J_{\text{orto}}=8.4$ Hz, Ph); 6.41 (d, 1H, $J_{1,2}=7.2$ Hz, H-1'); 4.27 (m, 1H, $J_{3,2}=9.6$ Hz, $J_{3,4}=7.8$ Hz, H-3'); 4.15 (dd, 1H, $J_{5,4}=2.1$ Hz, $J_{5,5'}=13.2$ Hz, H-5'); 4.07 (dd, 1H, $J_{5',4}=3.0$ Hz, $J_{5',5}=13.2$ Hz, H-5''); 3.80 (dd, 1H, $J_{2,1}=7.2$ Hz, $J_{2,3}=9.6$ Hz, H-2'); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 3.67 (m, 1H, H-4'); 1.99 (s, 3H, CH_3); 1.17-1.04 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 135.8 (C-6); 135.1, 134.0, 131.9, 130.9, 129.2, 115.0 (Ph+Bz); 111.0 (C-5); 84.2 (C-1'); 82.9 (C-4'); 72.9 (C-3'); 60.2 (C-5'); 60.0 (C-2'); 55.5 (OCH_3); 17.5-17.1 (8x CH_3 , TIPS); 12.8 (CH_3); 13.9-12.5 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1-(2-*tert*-butilsufenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -*D*-arabino-furanosil)-*N*³-benzoíltimina (36 α /36 β).

Se partió de 82 mg (0.2 mmol) del producto **16**, utilizando DMF como disolvente y manteniendo la reacción a temperatura



ambiente durante 12 h. Se aislaron 70 mg (44%) del compuesto **36 α** y 7 mg (16%) del compuesto **36 β** . La relación α/β fue 10:1.

Compuesto 36 α :

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = +12.9 \quad (\text{CHCl}_3, c = 0.90)$$

$\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{S}$ (675.99): calc. N 4.14, C 58.63, H 7.60, S 4.74; exp. N 4.00, C 58.64, H 8.11, S 4.36.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.92 (dd, 2H, Bz); 7.65 (tt, 1H, Bz); 7.52-7.46 (m, 2H, Bz); 7.22 (d, 1H, $^3J_{\text{H}_6,\text{CH}_3}=0.9$ Hz, H-6); 5.50 (d, 1H, $J_{1,2}=7.8$ Hz, H-1'); 4.27-4.16 (m, 2H, $J_{3,4}=J_{4,3}=7.5$ Hz, H-3', H-4'); 3.99-3.87 (m, 3H, $J_{2,1}=7.8$ Hz, $J_{4,5}=3.6$ Hz, $J_{4,5}=3.0$ Hz, $J_{5,5'}=J_{5',5}=12.6$ Hz, H-2', H-5', H-5''); 2.00 (s, 3H, CH_3); 1.30 (s, 3x CH_3 , ^tBu); 1.15-0.99 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 169.0 (CO); 163.2 (CO); 149.7 (CO); 135.4 (C-6); 138.9, 130.8, 129.4 (Bz); 131.7 (Bz, $4^{\text{arío}}$); 111.0 (C-5); 95.2 (C-1'); 84.9 (C-4'); 75.6 (C-3'); 61.6 (C-5'); 50.2 (C-2'); 44.4 (^tBu , $4^{\text{arío}}$); 31.7 (CH_3 , ^tBu); 17.5-17.0 (8x CH_3 , TIPS); 12.7 (CH_3); 13.5-12.6 (4xCH, TIPS).

Compuesto 36 β :

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^{\circ}\text{C}} = -28.3 \quad (\text{CHCl}_3, c = 0.30)$$

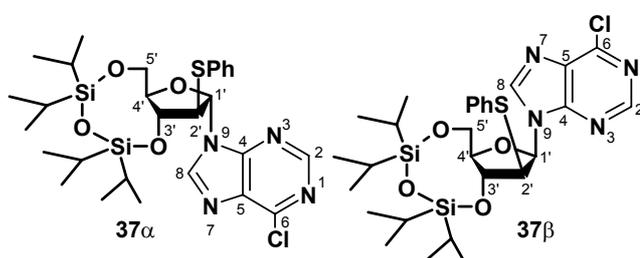
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 8.03 (dd, 2H, Bz); 7.65 (tt, 1H, Bz); 7.52-7.45 (m, 2H, Bz); 7.28 (d, 1H, H-6); 6.37 (d, 1H, $J_{1,2}=7.5$ Hz, H-1');

4.18-4.03 (m, 3H, $J_{5,4}=2.7$ Hz, $J_{5',4'}=1.8$ Hz; $J_{5,5'}=J_{5',5}=13.2$ Hz, H-3', H-5', H-5''); 3.73 (m, 1H, $J_{4,3}=8.7$ Hz, H-4'); 3.47 (dd, 1H, $J_{2,1}=8.7$ Hz, H-2'); 1.95 (s, 3H, CH₃); 1.27 (s, 3xCH₃, ^tBu); 1.16-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 169.2 (CO); 163.1 (CO); 135.9 (C-6); 135.0, 130.9, 129.2 (Bz); 132.2 (Bz, 4^{ario}); 110.8 (C-5); 84.5 (C-1'); 82.9 (C-4'); 73.1 (C-3'); 60.2 (C-5'); 51.8 (C-2'); 44.6 (^tBu, 4^{ario}); 31.5 (CH₃, ^tBu); 17.5-17.1 (8xCH₃, TIPS); 12.8 (CH₃); 13.7-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 9-(2-fenilsulfenil-3,5-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)- α,β -D-arabino-furanosil) 6-cloropurina (37 α y 37 β).

Empleando el procedimiento 3 de glicosilación, se hicieron reaccionar 164 mg (1.06 mmol) de 6-cloropurina,



200 mg (0.76 mmol) de PPh₃, 6.0 ml de DMF anhidra y 120 μ l (0.76 mmol) de DEAD con 245 mg (0.50 mmol) del glicósido **13** a 50°C de temperatura durante 24 horas, obteniéndose 25 mg (8%) del compuesto **37 β** y 63 mg (20%) del compuesto **37 α** en forma de jarabe.

Compuesto 37 α :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 8.73 (s, 1H, H-3); 8.01 (s, 1H, H-8); 7.27-7.24 (m, 2H, Ph); 7.15-7.07 (n, 3H, Ph); 6.15 (d, 1H, $J_{1,2}=6.3$ Hz, H-1'); 4.74 (dd, 1H, $J_{2,1}=6.3$ Hz, $J_{2,3}=8.1$ Hz, H-2'); 4.51 (m, 1H, $J_{3,2}=7.8$, H-3'); 4.44 (dd, 1H, $J_{4',5'}=4.2$ Hz, $J_{4',5''}=3.0$ Hz, H-4'); 4.04 (dd, 1H, $J_{5',4'}=3.0$ Hz, $J_{5',5''}=12.6$ Hz, H-5'); 3.96 (dd, 1H, $J_{5'',4'}=4.5$ Hz, $J_{5'',5'}=12.9$ Hz, H-5''); 1.11-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 152.1 (C-3); 144.3 (C-8); 132.4, 129.1, 128.3 (Ph), 89.5 (C-1'); 84.9 (C-4'); 74.9 (C-3'); 61.4 (C-5'); 56.4 (C-2'); 17.4-17.0 (8xCH₃, TIPS); 13.1-12.5 (4xCH, TIPS).

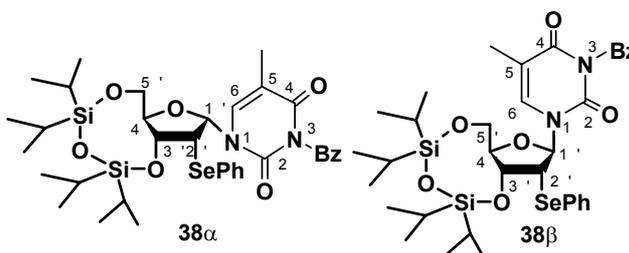
Compuesto 37 β :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 8.55 (s, 1H, H-3); 8.31 (s, 1H, H-8); 7.25-7.09 (m, 5H, Ph); 6.57 (d, 1H, $J_{12}=6.9$ Hz, H-1'); 4.72 (m, 1H, $J_{3',2'}=9.3$ Hz, H-3'); 4.51 (m, 1H, $J_{32}=7.8$, H-3'); 4.26 (dd, 1H, $J_{2',1'}=6.9$ Hz, $J_{2',3'}=9.3$ Hz, H-2'); 4.19 (dd, 1H, $J_{5',4'}=4.0$ Hz, $J_{5',5''}=12.9$ Hz, H-5'); 4.12 (dd, 1H, $J_{5'',4'}=3.0$ Hz, $J_{5',5''}=12.9$ Hz, H-5''); 3.96 (m, 1H, H-4'); 1.11-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 151.8 (C-3); 144.3 (C-8); 130.4, 128.9, 127.4 (Ph), 84.5 (C-1'); 83.7 (C-4'); 74.1 (C-3'); 61.3 (C-5'); 57.9 (C-2'); 17.3-17.0 (8xCH₃, TIPS); 13.3-12.4 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1-(2-fenilselenil-3,5-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)- α,β -D-ribo-furanosil)-N³-benzoíltimina (38 α y 38 β).

Se siguió el método general de glicosilación, partiendo de 88 mg (0.166 mmol) del producto 27, utilizando DMF como



disolvente y manteniendo a temperatura ambiente durante 3 días. Se aislaron 7 mg (6%) del compuesto 38 α y 52 mg (42%) del compuesto 38 β . La relación α/β fue 1:7.

Compuesto 38 β :

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25^\circ\text{C}} = +22.0 \quad (\text{CHCl}_3, c = 1.02)$$

$C_{35}H_{47}N_2O_7Si_2Se$ (742.89): calc. N 3.77, C 56.58, H 6.37; exp. N 3.37, C 56.53, H 6.88.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ en ppm: 7.86 (dd, 2H, Bz); 7.66-7.61 (m, 3H, Ph+Bz); 7.50-7.45 (m, 2H, Ph+Bz); 7.28-7.25 (m, 3H, Ph); 6.77 (s, 1H, H-6); 6.17 (d, 1H, $J_{1,2}=5.7$ Hz, H-1'); 4.71 (dd, 1H, $J_{4,3}=7.2$ Hz, H-4'); 4.09-4.04 (m, 2H, H-3', H-5'); 3.94-3.87 (m, 2H, H-2', H-5''); 1.77 (s, 3H, CH_3); 1.08-0.93 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.4 MHz) δ en ppm: 168.9 (CO); 162.7 (CO); 149.3 (CO); 136.1 (C-6); 135.2, 135.0, 131.9, 130.7, 129.7, 129.4, 128.6, 127.4 (Ph+Bz); 110.9 (C-5); 91.3 (C-1'); 85.0 (C-4'); 72.4 (C-3'); 62.8 (C-5'); 50.4 (C-2'); 17.5-16.9 (8x CH_3 , TIPS); 12.8 (CH_3); 13.6-12.5 (4xCH, TIPS).

Compuesto 38 α :

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = +55.8$ ($CHCl_3$, $c=0.41$)

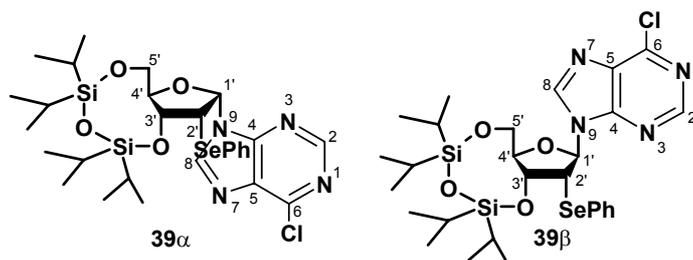
$C_{35}H_{47}N_2O_7Si_2Se$ (742.89): calc. N 3.77, C 56.58, H 6.37; exp. N 3.68, C 56.95, H 6.38.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ en ppm: 7.91 (dd, 2H, Bz); 7.59 (tt, 1H, Bz); 7.47-7.21 (m, 7H, Ph+Bz); 7.67 (s, 1H, H-6); 6.39 (d, 1H, $J_{1,2}=6.0$ Hz, H-1'); 4.77 (m, 1H, $J_{3,2}=J_{3,4}=6.0$ Hz, H-3'); 4.40 (m, 1H, $J_{2,1}=6.0$ Hz, $J_{2,3}=6.0$ Hz, H-2'); 4.32-4.27 (m, 1H, H-4'); 4.04 (dd, 1H, $J_{5,4}=3.0$ Hz, $J_{5,5'}=12.6$ Hz, H-5'); 3.84 (dd, 1H, $J_{5,4}=6.9$ Hz, $J_{5,5'}=12.6$ Hz, H-5''); 2.01 (s, 3H, CH_3); 1.15-1.04 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.4 MHz) δ en ppm: 136.5 (C-6); 135.1, 134.2, 130.8, 129.7, 129.3, 128.5 (Ph+Bz); 86.9 (C-1'); 85.9 (C-4'); 73.0 (C-3'); 62.6 (C-5'); 52.2 (C-2'); 17.5-17.1 (8x CH_3 , TIPS); 12.9 (CH_3); 13.5-12.8 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1-(2-fenilselenenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -*D*-ribo-furanosil)-6-cloropurina (39 α y 39 β).

Siguiendo el procedimiento 3 de glicosilación, se hicieron reaccionar 50 mg (0.32 mmol)



de 6-cloropurina, 60 mg (0.23 mmol) de PPh₃, 2.0 ml de DMF anhidra y 35 μ l (0.23 mmol) de DEAD con 80 mg (0.15 mmol) del glicósido **27** a 50°C de temperatura durante 24 horas, obteniéndose 40 mg (36%) del compuesto **41 β** y 6 mg (5%) del compuesto **41 α** en forma de jarabe.

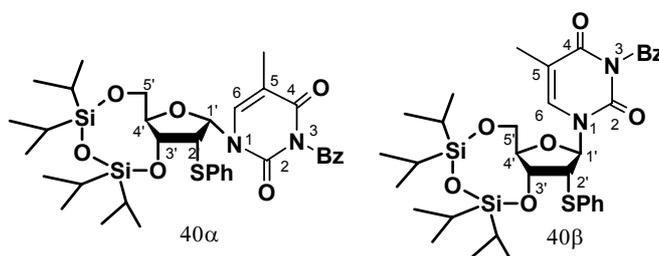
Compuesto 39 β :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 8.47 (s, 1H, H-3); 8.12 (s, 1H, H-8); 7.18-6.71 (m, 5H, Ph); 6.27 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.0$ Hz, H-1'); 4.98 (m, 1H, $J_{3',2'}=4.8$ Hz, H-3'); 4.48 (dd, 1H, $J_{2',3'}=4.8$ Hz, $J_{2',1'}=9.0$ Hz, H-2'); 4.05 (m, 1H, H-4'); 3.85 (m, 2H, H-5', H-5''); 1.10-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 151.1 (C-3); 145.3 (C-8); 134.4, 128.7, 126.1 (Ph), 94.2 (C-1'); 88.9 (C-4'); 75.0 (C-3'); 62.6 (C-5'); 50.7 (C-2'); 17.4-17.0 (8xCH₃, TIPS); 13.5-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1-(2-fenilsulfenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α,β -*D*-ribo-furanosil)-N³-benzoíltimina (40 α y 40 β).

Siguiendo el método general de glicosilación, se partieron de 111 mg



(0.2 mmol) del producto **28**, utilizando DMF como disolvente y manteniendo a temperatura ambiente durante 5 h, se aislaron 9 mg (0.6%) del compuesto **39 α** y 112 mg (70%) del compuesto **39 β** . La relación $\alpha/\beta=1:10$.

Compuesto 40 β :

$$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +24.6 \quad (\text{CHCl}_3, c = 1.39)$$

C₃₅H₄₇N₂O₇Si₂S (695.99): calc. N 4.02, C 60.40, H 6.81 S 4.60; exp. N 3.88, C 60.52, H 7.11, S 4.73.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.86 (dd, 2H, Bz); 7.63 (tt, 1H, Bz); 7.54-7.45 (m, 4H, Ph+Bz); 7.26-7.23 (m, 3H, Ph); 7.12 (s, 1H, H-6); 6.02 (d, 1H, J_{1,2}=4.2 Hz, H-1'); 4.68 (m, 1H, J_{3,2}=J_{3,4}=6.6 Hz, H-3'); 4.08-4.02 (m, 3H, H-4', H-5', H-5''); 3.83 (m, 1H, J_{2,1}=4.2 Hz, J_{2,3}=6.6 Hz, H-2'); 1.08 (d, 3H, ³J_{CH₃, H₆}=1.2 Hz, CH₃); 1.08-0.93 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 169.0 (CO); 162.8 (CO); 149.2 (CO); 135.3 (C-6); 135.0, 134.1, 133.4, 131.8, 130.8, 129.4, 129.3, 128.7, 128.3, 127.4 (Ph+Bz); 110.8 (C-5); 90.6 (C-1'); 84.1 (C-4'); 70.9 (C-3'); 61.6 (C-5'); 56.6 (C-2'); 17.5-16.9 (8xCH₃, TIPS); 12.8 (CH₃); 14.2-12.6 (4xCH, TIPS).

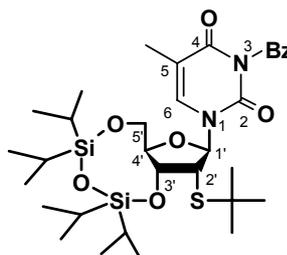
Compuesto 40 α :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.88 (dd, 2H, Bz); 7.58 (tt, 1H, Bz); 7.40-7.23 (m, 7H, Ph+Bz); 7.61 (d, 1H, ³J_{H₆-CH₃}=1.8 Hz, H-6); 6.35 (d, 1H, J_{1,2}=5.7 Hz, H-1'); 4.78 (m, 1H, J_{3,2}=J_{3,4}=6.6 Hz, H-3'); 4.37 (m, 1H, J_{2,1}=5.7 Hz, J_{2,3}=6.6 Hz, H-2'); 4.29-4.24 (m, 1H, J_{4,3}=6.6 Hz, H-4'); 4.06 (dd, 1H, J_{5,4}=3.3 Hz, J_{5,5'}=12.6 Hz, H-5'); 3.98 (dd, 1H, J_{5',4}=5.1 Hz, J_{5',5}=12.6 Hz, H-5''); 2.01(d, 3H, ³J_{CH₃, H₆}=1.8 Hz, CH₃); 1.09-0.92 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 136.2 (C-6); 135.1, 132.0, 130.8, 129.5, 129.3, 127.9 (Ph+Bz); 109.9 (C-5); 86.4 (C-1'); 84.4 (C-4'); 71.8 (C-3'); 61.6 (C-5'); 56.4 (C-2'); 17.5-16.9 (8xCH₃, TIPS); 12.9 (CH₃); 13.4-12.7 (4xCH, TIPS).

Síntesis de 1-(2-*tert*-butilsulfenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropildi-siloxano-1,3-diil)-β-*D*-ribo-furanosil)-*N*³-benzoíltimina (41).

Se siguió el procedimiento 2 de glicosilación en condiciones de Mitsunobu, partiendo de 51 mg (0.110 mmol) del producto **29**, utilizando DMF como disolvente y manteniendo a temperatura ambiente durante 2 h, se aislaron 37 mg (50%) del compuesto **40**. La relación α/β fue 0:1.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{25\text{C}} = +17.0 \quad (\text{CHCl}_3, c = 1.61)$$

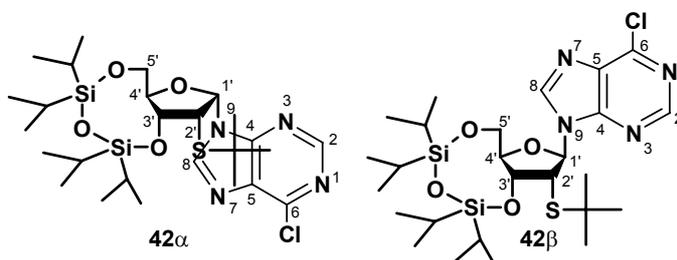
C₃₃H₅₁N₂O₇Si₂S (675.99): calc. N 4.14, C 58.63, H 7.60, S 4.74; exp. N 4.42, C 58.40, H 8.06, S 4.18.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.92 (dd, 2H, Bz); 7.63 (tt, 1H, Bz); 7.49 (m, 2H, Bz); 7.67 (d, 1H, H-6); 5.91 (d, 1H, J₁₂=2.7, H-1'); 4.53 (dd, 1H, J_{3,2}=6.3 Hz, J_{3,4}=8.1 Hz, H-3'); 4.16 (dd, 1H, J_{5,4}=2.7 Hz, J_{5,5'}=13.2 Hz, H-5'); 4.02 (dd, 1H, J_{5',4}=3.0 Hz, J_{5',5}=13.2 Hz, H-5''); 3.98-3.93 (m, 1H, J_{4,3}=8.1 Hz, J_{4,5}=2.7 Hz, J_{4,5'}=3.0 Hz, H-4'); 3.47 (dd, 1H, J_{2,1}=2.7 Hz, J_{2,3}=6.3 Hz, H-2'); 1.97 (s, 3H, ³J_{CH₃, H₆}=1.2 Hz, CH₃); 1.34 (s, 3xCH₃, ^tBu); 1.11-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 169.3 (CO); 163.3 (CO); 149.5 (CO); 135.8 (C-6); 135.3, 130.8, 129.4 (Bz); 131.8 (Bz, 4^{ario}); 110.4 (C-5); 92.5 (C-1'); 84.0 (C-4'); 68.5 (C-3'); 60.5 (C-5'); 51.3 (C-2'); 44.0 (^tBu, 4^{ario}); 31.8 (CH₃, ^tBu); 17.5-16.9 (8xCH₃, TIPS); 12.9 (CH₃); 13.5-12.8 (4xCH, TIPS).

Síntesis del 1-(2-*terc*-butilsulfenil-3,5-*O*-(1,1,3,3-tetraiso-propildisiloxano-1,3-diil)- α y β -*D*-ribo-furanosil) 6-cloropurina (42 α** y **42 β**).**

Siguiendo el procedimiento 3 de glicosilación, se hicieron reaccionar 58 mg (0.38 mmol) de 6-cloropurina,



70 mg (0.27 mmol) de PPh_3 , 2.0 ml de DMF anhidra y 42 μl (0.27 mmol) de DEAD con 83 mg (0.18 mmol) del glicósido **29** a 50°C de temperatura durante 24 horas, obteniéndose 46 mg (38%) del compuesto **42 β** y 4 mg (3%) del compuesto **42 α** . Además se aislaron 10 mg (8%) de los correspondientes N-7. La relación α/β de los N-9 fue de 12:1 y la relación N-9/N-7 fue de 5:1.

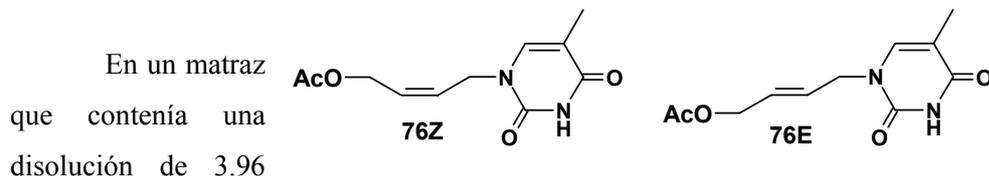
Compuesto 42 β :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 8.75 (s, 1H, H-3); 8.47 (s, 1H, H-8); 6.20 (d, 1H, $J_{12}=3.6$ Hz, H-1'); 4.87 (dd, 1H, $J_{3',2'}\approx J_{3',4'}=6.9$ Hz, H-3'); 4.18-4.01 (m, 4H, H-2', H-4', H-5', H-5''); 1.25 (s, 3x CH_3 , ^tBu); 1.11-1.03 (m, 28H, TIPS).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 152.2 (C-3); 144.6 (C-8); 92.2 (C-1'); 84.8 (C-4'); 69.7 (C-3'); 61.2 (C-5'); 50.4 (C-2'); 43.9 (^tBu , 4^{ario}); 31.6 (CH_3 , ^tBu); 17.6-17.0 (8x CH_3 , TIPS); 13.3-12.6 (4xCH, TIPS).

Síntesis de aciclonucleósidos relacionados con el d4T

Síntesis de 1'-[(2'Z)-2'-buten-4'-acetoxi-1'-il]-timina (**76Z**) y 1'-[(2'E)-2'-buten-4'-acetoxi-1'-il]-timina (**76E**).



mmol de bis-(trimetilsilil)timina en 2.5 ml cloroformo anhidro se añadieron 100 μ l (1.32 mmol) de 2,5-dihidrofurano. Seguidamente, se adicionaron 250 μ l (1.72 mmol) of yoduro de trimetilsililo y la mezcla resultante se llevó a ebullición durante 12h. La reaccion se interrumpió por la adición de bicarbonato, tiosulfato y metanol hasta la completa desaparición de la coloración de yodo. El residuo resultante se filtró sobre celita y se concentró a sequedad resultando una mezcla de **75Z** y **75E**, que no pudieron ser separados. Así, se procedió a la acetilación del crudo con anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente hasta que la CCF (diclorometano/metanol = 9:1) concluyó que la reacción había finalizado. Finalmente, el crudo se adicionó sobre una mezcla de agua-hielo y se extrajo con diclorometano, se secó un sulfato magnésico anhidro y se evaporó a sequedad. La mezcla resultante se purificó por MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 1:2, a hexano/acetato de etilo 1:3), recuperándose 241 mg (77%) de una mezcla de isómeros **76Z** y **76E** con una relación 4.0:1.0 en forma de sólido. El isómero mayoritario Z pudo recrystalizado selectivamente con acetato de etilo en caliente obteniendo 212 mg (68 %) en forma de cristales blancos.

Compuesto **75Z**:

RMN ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ en ppm: 7.56 (q, 1H, $J_{\text{H}_6,\text{CH}_3}=1.2$ Hz, H-6), 5.83 (dt, 1H, $J_{2',3'}=11.1$ Hz, $J_{2',1'}=6.3$ Hz, $J_{2',4'}=1.2$ Hz, H-2'), 5.57 (dt, 1H, $J_{3',2'}=10.8$ Hz, $J_{3',4'}=7.2$ Hz, $J_{3',1'}=1.5$ Hz, H-3'), 4.45 (dd, 1H, $J_{4',3'}=7.8$ Hz,

$J_{4',2'}=1.2$ Hz, H-4'), 4.27 (dd, 1H, $J_{1',2'}=6.3$ Hz, $J_{1',3'}=1.2$ Hz, H-1'), 1.88 (d, 3H, $J_{CH_3,H_6}=1.2$ Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CD₃OD, 75.4 MHz) δ en ppm: 166.8 (C=O), 152.8 (C=O), 142.8 (C-6), 134.7 (C-2'), 126.0 (C-3'), 111.3 (C-5), 58.4 (C-4'), 45.7 (C-1'), 12.1 (CH₃).

Compuesto 75E:

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ en ppm: 7.53 (q, 1H, $J_{H_6,CH_3}=1.2$ Hz, H-6), 5.83 (m, 1H, H-2'), 5.57 (m, 1H, H-3'), 4.38 (dd, 1H, $J_{4',3'}=5.7$ Hz, $J_{4',2'}=1.2$ Hz, H-4'), 4.08 (dd, 1H, $J_{1',2'}=4.8$ Hz, $J_{1',3'}=1.2$ Hz, H-1'), 1.88 (d, 3H, $J_{CH_3,H_6}=1.2$ Hz, CH₃).

Compuesto 76Z:

p.f.: 113-115°C

C₁₁H₁₃N₂O₄ (237.23): calc. C 55.69, H 5.52, N 11.80; exp. C 56.03, H 6.02, N 11.93.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ en ppm: 7.39 (q, 1H, $J_{H_6,CH_3}=1.2$ Hz, H-6), 5.71 (dt, 1H, $J_{2',3'}=10.8$ Hz, $J_{2',1'}=7.2$ Hz, $J_{2',4'}=1.2$ Hz, H-2'), 5.61 (dt, 1H, $J_{3',2'}=10.8$ Hz, $J_{3',4'}=7.2$ Hz, $J_{3',1'}=1.2$ Hz, H-3'), 4.70 (dd, 1H, $J_{4',3'}=6.8$ Hz, $J_{4',2'}=1.2$ Hz, H-4'), 4.41 (dd, 1H, $J_{1',2'}=7.2$ Hz, $J_{1',3'}=1.2$ Hz, H-1'), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.80 (d, 3H, $J_{CH_3,H_6}=1.2$ Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100.5 MHz) δ en ppm: 172.6 (C=O), 166.7 (C=O), 152.7 (C=O), 142.5 (C-6), 129.4 (C-2'), 129.0 (C-3'), 111.3 (C-5), 60.9 (C-4'), 45.6 (C-1'), 20.8 (CH₃), 12.3 (CH₃).

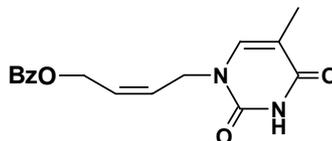
Compuesto 76E:

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ en ppm: 7.34 (q, 1H, $J_{H_6,CH_3}=1.2$ Hz, H-6), 5.77 (m, 2H, H-2',H-3'), 4.51 (d, 1H, $J_{4',3'}=4.4$ Hz, H-4'), 4.30 (d, 1H, $J_{1',2'}=4.4$ Hz, H-1'), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.80 (d, 3H, $J_{CH_3,H_6}=1.2$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100.5 MHz) δ en ppm: 172.4 (C=O), 166.7 (C=O), 152.7 (C=O), 142.5 (C-6), 129.5 (C-2'), 128.9 (C-3'), 111.4 (C-5), 64.9 (C-4'), 49.7 (C-1'), 20.7 (CH_3), 12.2 (CH_3).

Síntesis de 1'-[(2'Z)-buten-4'-benzoil-1'-il]-timina (77Z).

En un matraz que contenía una disolución de 3.96 mmol de bis-(trimetilsilil)timina en 2.5 ml cloroformo anhidro se añadieron 100 μl (1.32 mmol) de 2,5-dihidrofurano. Seguidamente, se adicionaron 250 μl (1.72 mmol) of yoduro de trimetilsililo y la mezcla resultante se llevó a ebullición durante 10 minutos. La reacción se interrumpió por la adición de bicarbonato, tiosulfato y metanol hasta la completa desaparición de la coloración de yodo. El residuo resultante se filtró sobre celita y se concentró a sequedad resultando una mezcla de productos que no pudieron ser separados. Así, se procedió a la benzoilación del crudo con cloruro de benzoilo y piridina a temperatura ambiente hasta que la CCF (diclorometano/metanol=9:1) concluyó que la reacción había finalizado. Finalmente, el crudo se adicionó sobre una mezcla de agua-hielo y se extrajo con diclorometano, se secó un sulfato magnésico anhidro y se evaporó a sequedad. La mezcla resultante se purificó por MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 1:1), recuperándose una mezcla de los compuestos 78Z y 78E con una relación Z/E=25:10. Una recrystalización en acetato de etilo permitió aislar 236 mg (60%) del compuesto **77Z** puro en forma de cristales blancos.



p.f.: 154-159°C

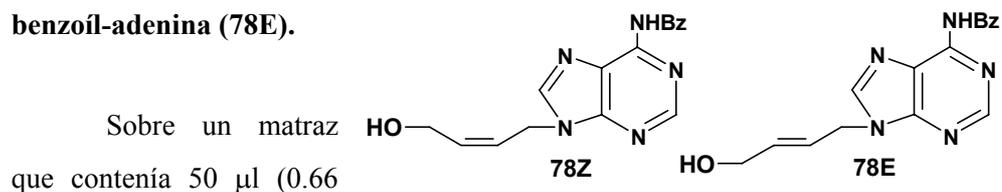
$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ (299.31): calc. C 64.20, H 5.05, N 9.36; exp. C 64.32, H 5.32, N 9.41.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 9.46 (s, 1H, NH), 8.07-7.44 (m, 5H, Ph), 7.20 (q, 1H, $J_{\text{H}_6,\text{CH}_3}=1.2$ Hz, H-6), 5.93 (dt, 1H, $J_{2',3'}=10.8$ Hz, $J_{2',1'}=7.2$

Hz, $J_{2',4'} = 1.2$ Hz, H-2'), 5.71 (dt, 1H, $J_{3',2'} = 10.8$ Hz, $J_{3',4'} = 7.2$ Hz, $J_{3',1'} = 1.6$ Hz, H-3'), 4.98 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 7.2$, $J_{4',2'} = 1.2$ Hz, H-4'), 4.57 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 7.2$ Hz, $J_{1',3'} = 1.6$ Hz, H-1'), 1.90 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3, \text{H}_6} = 1.2$ Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 166.4 (C=O), 164.4 (C=O), 150.9 (C=O), 140.0 (C-6), 129.6 (C-2'), 128.5 (C-3'), 111.1 (C-5), 59.8 (C-4'), 44.3 (C-1'), 12.3 (CH₃).

Síntesis de 1'-[(2'Z)-2'-buten-4'-ol-1'-il]-N⁶-benzoíl-adenina (78Z) y 1'-[(2'E)-2'-buten-4'-ol-1'-il]-N⁶-benzoíl-adenina (78E).



Compuesto 78Z:

p.f.: 174-176°C

C₁₆H₁₅N₅O₂ (309.33): calc. C 62.14, H 4.86, N 22.65; exp. C 62.29, H 5.00, N 22.71.

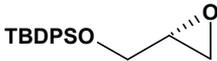
RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ en ppm: 8.57 (s, 1H, H-8), 8.27 (d, 2H, Ph), 8.24 (s, 1H, H-2), 7.54-7.42 (m, 3H, Ph), 5.85 (dt, 1H, J_{3',2'}=11.2 Hz, J_{3',4'}=6.0 Hz, J_{3',1'}=1.6 Hz, H-3'), 5.79 (dt, 1H, J_{2',3'}=11.2 Hz, J_{2',1'}=6.4 Hz, J_{2',4'}=1.2 Hz, H-2'), 5.35 (dd, 2H, J_{4',3'}=6.0 Hz, J_{4',2'}=1.2 Hz, H-4'), 5.21 (dd, 2H, J_{1',2'}=6.4 Hz, J_{1',3'}=1.6 Hz, H-1').

RMN ¹³C (CD₃OD, 100.5 MHz) δ en ppm: 150.4 (C=O), 148.9 (C-2), 134.6 (C-8), 138.3, 130.9, 129.1 (Ph), 133.1 (C-2'), 126.4 (C-3'), 58.9 (C-4'), 48.2 (C-1').

Compuesto 78E:

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ en ppm: 8.55 (s, 1H, H-8), 8.27 (d, 2H, Ph), 8.23 (s, 1H, H-2), 7.54-7.42 (m, 3H, Ph), 6.07 (dt, 1H, J_{3',2'}=15.6 Hz, J_{3',4'}=5.6 Hz, J_{3',1'}=1.6 Hz, H-3'), 5.95 (dt, 1H, J_{2',3'}=15.2 Hz, J_{2',1'}=4.8 Hz, J_{2',4'}=1.2 Hz, H-2'), 5.12 (dd, 2H, J_{4',3'}=5.6 Hz, J_{4',2'}=1.2 Hz, H-4'), 4.08 (dd, 2H, J_{1',2'}=4.8 Hz, J_{1',3'}=1.6 Hz, H-1').

Síntesis de (R)-1-O-(terc-butildifenilsilil)-2,3-epoxi-propan-1-ol (80).

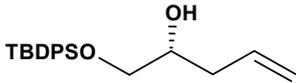
Siguiendo el procedimiento general de sililación,  pero utilizando como disolvente diclorometano, se hicieron reaccionar 2.50 g de (S)-glicidol (32.73 mmol) con 4.68 g (68.74 mmol) de imidazol y 9.56 ml de cloruro de terc-butil-difenilsililo (36.01 mmol) en 25 ml de diclorometano anhidro. Tras el tratamiento, una cromatografía flash (hexano/acetato de etilo 20:1) permitió recuperar 8.93 g del compuesto **80** puro (88%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.70-7.30 (m, 10H, Phx2), 3.86(dd, 1H, J_{1,1'}=11.8 Hz, J_{1,2'}=3.0 Hz, H-1), 3.71 (dd, 1H, J_{1,1'}=11.8 Hz, J_{1,2'}=4.6 Hz,

H-1'), 3.13 (tt, 1H, $J_{2,3} \approx J_{1,2} = 4.6$ Hz, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 2.9$ Hz, H-2), 2.75 (dd, 1H, $J_{3,3'} = 5.0$ Hz, $J_{3,2} = 3.9$ Hz, H-3), 2.62 (dd, 1H, $J_{3',3} = 5.0$ Hz, $J_{3',2} = 2.6$ Hz, H-3'), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.5, 133.2 (4^{ario}), 129.7, 127.7 (Ph), 64.2 (C-1), 52.3 (C-2), 44.4 (C-3), 26.7 (CH₃), 19.2 (4^{ario}).

Síntesis de (R)-1-O-(terc-butildifenilsilil)-4-penten-1,2-diol (**81**).

Se introdujeron 5.87 g de cianuro de cobre (I)  (65.60 mmol) en un matraz de tres bocas provisto de un refrigerante y un embudo de adición compensada y fueron secados a vacío y calentando a llama de bunsen. Tras el calentamiento, se dejó enfriar bajo corriente de argón. Este proceso se repitió tres veces y entonces se dispersó el cianuro de cobre (I) en 90 ml de éter etílico anhidro. Se enfrió entonces la mezcla hasta -78°C , y a esa temperatura se añadieron gota a gota 131 ml de cloruro de vinilmagnesio (131.21 mmol) durante un periodo de 15 minutos. Se dejó entonces que la mezcla alcanzara los -20°C , se agitó a esa temperatura unos minutos, y se volvió a enfriar el contenido del matraz a -78°C . Por el embudo de adición compensada se adicionó gota a gota una disolución de **80** (8.90 g, 28.52 mmol) en 90 ml de éter etílico anhidro. La reacción se llevó entonces a -60°C y se agitó durante 5 horas (CCF hexano/acetato de etilo=10:1), y se interrumpió por la adición de una disolución acuosa (10% de NH₄OH concentrado-90% de NH₄Cl saturado) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta la completa disolución del sólido formado. La mezcla se extrajo con éter etílico, y la combinación de fases orgánicas se lavó con eter agua y, seguidamente con cloruro de sodio. La fases orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, y el crudo resultante se filtró a través de sílica gel proporcionando 9.53 g (98%) del alcohol **81** como un jarabe.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.1 \quad (c \ 0.692, \text{CHCl}_3)$$

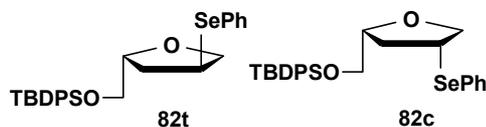
$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ (340.53): calc. C 74.07, H 8.29; exp. C 74.09, H 8.32.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.70-7.35 (m, 10H, Phx2), 5.78 (ddt, 1H, $J_{4,5;\text{trans}}=17.2$ Hz, $J_{4,5';\text{cis}}=10.2$ Hz, $J_{3,4}\approx J_{3',4'}=7.0$ Hz, H-4), 5.06 (ddd, $J_{5,4;\text{trans}}=17.2$ Hz, $J_{5,5';\text{gem}}=3.2$ Hz, $J_{3,5;\text{alil}}=1.5$ Hz, H-5), 5.03 (ddd, $J_{5',4;\text{cis}}=10.2$ Hz, $J_{5',5;\text{gem}}=3.2$ Hz, $J_{5',3;\text{alil}}=1.3$ Hz, H-5'), 3.78 (qd, 1H, $J_{2,1'}\approx J_{2,3}\approx J_{2,3'}=6.3$ Hz, $J_{1,2}=3.6$ Hz, H-2), 3.67(ddd, 1H, $J_{1,1'}=10.1$ Hz, $J_{1,2}=3.6$ Hz, $J_{1,3}=0.8$, H-1), 3.53 (ddd, 1H, $J_{1',1}=10.1$ Hz, $J_{1',2}=6.8$ Hz, $J_{1',3}=0.9$ Hz, H-1'), 2.24 (m, 2H, H-3, H-3'), 1.07 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 135.5, 134.3 (C-4), 133.0 (4^{ario}), 129.8, 127.7 (Ph), 117.4 (C-5), 71.2 (C-2), 67.2 (C-1), 37.5 (C-3), 26.8 (CH_3), 19.2 (4^{ario}).

Síntesis de (3*S*,5*R*)-3-fenilselenenil-5-(*terc*butildifenil)siloximetiltetrahydrofurano (82*t*) y (3*R*,5*R*)-3-fenilselenenil-5-(*terc*butildifenil)siloximetiltetrahydrofurano (82*c*)

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 510 mg de **81** (1.50 mmol) en 23 ml de



diclorometano anhidro bajo atmósfera de argón. A continuación, se introdujeron 104 mg de ácido alcanforsulfónico (0.45 mmol) y 544 mg de *N*-PSP (1.80 mmol). La mezcla se calentó a ebullición durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se dejó atemperar y se filtró sobre sílica gel, evaporando entonces el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 10:1, a hexano/acetato de etilo 5:1), para obtener 624 mg de la mezcla de diastereoisómeros **82t+82c** (84%) con relación 25:75. Ambos compuestos pudieron ser separados por cromatografía radial (hexano/acetato de etilo 10:1).

Compuesto 82t (Rf mayor):

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.6 \quad (c 1.705, \text{CHCl}_3)$$

C₂₇H₃₂O₂SeSi (495.59): calc. C 65.44, H 6.51; exp. C 65.53, H 6.65.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.8-7.0 (m, 15H, Ph), 4.25-4.15 (m, 2H, H-2, H-5), 4.90-3.74 (m, 2H, H-3, H-2'), 3.71 (dd, 1H, J_{6,6'}=10.8 Hz, J_{5,6}=4.5 Hz, H-6), 3.63 (dd, 1H, J_{6,6'}=10.8 Hz, J_{5,6}=4.2 Hz, H-6'), 2.35 (ddd, 1H, J_{4,4'}=13.2 Hz, J=6.9 Hz, J'=6.0 Hz, H-4), 2.02 (ddd, J_{4,4'}=13.2 Hz, J=7.5 Hz, J'=5.8 Hz, H-4'), 1.04 (s, 9H, 3xCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.7, 135.6, 134.2, 133.5, 129.7, 129.3, 129.2, 127.7, 127.6 (Ph), 79.0 (C-5), 74.4 (C-2), 65.9 (C-6), 39.3 (C-3), 35.1 (C-4), 26.7 (CH₃), 19.1 (4^{ario}).

Compuesto 82c:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.3 \quad (c 0.914, \text{CHCl}_3)$$

C₂₇H₃₂O₂SeSi (495.59): calc. C 65.44, H 6.51; exp. C 65.60, H 6.64.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.8-7.2 (m, 15H, Ph), 4.12 (dd, 1H, J_{2,2'}=8.4 Hz, J_{2,3}=6.6 Hz, H-2), 4.15-4.05 (m, 1H, H-5), 3.80 (td, 1H, J_{2,2'}=8.4 Hz, J_{2',3}=8.4 Hz, J_{2',4'}=1.5 Hz, H-2'), 3.8-3.6 (m, 3H, H-3, H-6, H-6'), 2.40 (dt, 1H, J_{4,4'}=12.9 Hz, J_{3,4}≈J_{4,5}=7.0 Hz, H-4), 1.88 (dtd, 1H, J_{4,4'}=12.9 Hz, J_{3,4}≈J_{4',5}=8.1 Hz, J_{2',4'}=1.5 Hz, H-4'), 1.06 (s, 9H, 3xCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.7, 134.9, 134.2, 133.5, 129.7, 129.2, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4 (Ph), 79.6 (C-5), 74.1 (C-2), 65.9 (C-6), 38.5 (C-3), 35.1 (C-4), 26.7 (CH₃), 19.1 (4^{ario}).

Síntesis de (5R)-5-(terc-butildifenil)siloximetil-2,5-dihidrofurano (83).

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación  magnética se preparó una disolución de 624 mg (1.26 mmol) de la mezcla de isómeros **82t**+**82c** (relación 25:75) en 8 ml de THF. El matraz se sumergió en un

baño de agua/hielo y a continuación se añadieron 8 gotas de piridina y, gota a gota, 2.4 ml de agua oxigenada al 10% (7.56 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por espacio de 1h (control CCF: hexano/acetato de etilo 3:1). Seguidamente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se secó el conjunto sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 5:1), recuperándose 391 mg (92%) del compuesto **83** en forma de sólido.

p.f.: 39-42°C

$[\alpha]_D^{25} = +69.3$ (c 0.878, CHCl₃)

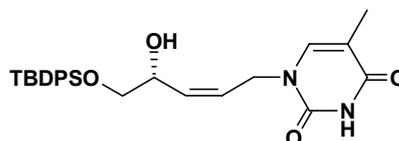
C₂₁H₂₆O₂Si (338.52): calc. C 74.51, H 7.74; exp. C 74.21, H 7.88.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.8-7.3 (m, 10H, Ph), 5.95 (ddd, 1H, J_{3,4}=6.3 Hz, J_{4,5}=3.6 Hz, J_{2,4}=1.8 Hz, H-4), 5.82 (dtd, 1H, J_{3,4}=6.3 Hz, J_{2,3}≈J_{2,3}=2.5 Hz, J_{3,5}=1.5 Hz, H-3), 4.91 (tddd, 1H, J_{5,6}≈J_{5,6}=4.8 Hz, J_{4,5}=3.6 Hz, J_{2,5}=1.8 Hz, J_{3,5}=1.5 Hz, H-5), 4.69 (ddd, 1H, J_{2,2}=12.8 Hz, J_{2,3}=2.5 Hz, J_{2,4}=1.8 Hz, H-2), 4.63 (ddd, 1H, J_{2,2}=12.8 Hz, J_{2,3}=2.5 Hz, J_{2,5}=1.8 Hz, H-2'), 3.72 (dd, 1H, J_{6,6}=10.5 Hz, J_{5,6}=4.8 Hz, H-6), 3.68 (dd, 1H, J_{6,6}=10.5 Hz, J_{5,6}=4.8 Hz, H-6'), 1.05 (s, 9H, 3xCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.7, 135.6, 133.7, 133.6, 129.6 (2 carbonos), 127.8 (C-4), 127.6 (2 carbonos), 127.4 (C-3), 86.6 (C-5), 75.6 (C-2), 66.5 (C-6), 26.6 (CH₃), 19.1 (4^{ario}).

Síntesis de (4'R)-1'(5'-O-terc-butildifenilsilil-2'-penten-4',5'-diol-1'-il)-timina (84).

Se añadió una disolución de 0.96 mmol de bis-(trimetilsilil)timina en 1.5 ml de cloroformo anhidro sobre un matraz que contenía 110 mg (0.32 mmol) del



compuesto **83**. Seguidamente, se añadieron 60 μl (0.42 mmol) de yoduro de trimetilsililo y la mezcla resultante se llevó a ebullición. Transcurridas 12 horas, la mezcla se vertió sobre una solución acuosa de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a vacío. El bruto de reacción se purificó por cromatografía radial (hexano/acetato de etilo 1:3), recuperándose 139 mg (92%) del compuesto **84** en forma de espuma higroscópica.

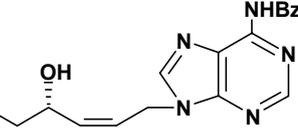
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.4 \quad (c \text{ 1.251, CHCl}_3)$$

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ (464.63): calc. C 67.21, H 6.94, N 6.03; exp. C 67.15, H 6.89, N 5.98.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 9.99 (s, 1H, NH), 7.7-7.3 (m, 10H, Ph), 7.01 (s, 1H, H-6), 5.66 (dd, 1H, $J_{2',3'}=11.0$ Hz, $J_{3',4'}=7.4$ Hz, H-3'), 5.53 (m, 1H, H-2'), 4.64 (q, 1H, $J_{3',4'}\approx J_{4',5'}\approx J_{4',5''}=6.3$ Hz, H-4'), 4.39 (dd, 1H, $J_{1',1''}=15.2$ Hz, $J_{1',2'}=8.4$ Hz, H-1'), 4.31 (ddd, 1H, $J_{1',1''}=15.2$ Hz, $J_{1'',2'}=6.0$ Hz, $J_{1'',3'}=1.2$ Hz, H-1''), 3.67 (dd, 1H, $J_{5',5''}=10.4$ Hz, $J_{4',5'}=6.8$ Hz, H-5'), 3.64 (dd, 1H, $J_{5',5''}=10.4$ Hz, $J_{4',5''}=5.2$ Hz, H-5''), 3.37 (sa, 1H, OH), 1.87 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 164.4 (C=O), 151.2 (C=O), 139.8 (C-6), 135.5, 135.4, 133.7 (C-2'), 132.9 ($4^{\text{arío}}$), 132.8 ($4^{\text{arío}}$), 129.9, 129.8, 127.7 (Ph), 126.1 (C-3'), 111.0 (C-5), 68.3 (C-4'), 67.2 (C-5'), 44.9 (C-1'), 26.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 ($4^{\text{arío}}$, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.2 (CH_3).

Síntesis de (4'R)-1'(5'-O-terc-butildifenilsilil-2'-penten-4',5'-diol-1'-yl)-N⁶-benzoíl-adenina (85).

Sobre un matraz que contenía 139 mg **TBDPSO**   (0.41 mmol) del compuesto **83** se adicionó una disolución de 1.23 mmol de bis-

(trimetilsilil)- N⁶-benzoíladenina en 2 ml de cloroformo anhidro. Seguidamente, se añadieron 70 μ l (0.55 mmol) de yoduro de trimetilsililo y la mezcla resultante se llevó a ebullición. Transcurridas 12 horas, la mezcla se vertió sobre una solución acuosa de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a vacío. El bruto de reacción se purificó por MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 1:1, a hexano/acetato de etilo 1:3), recuperándose 168 mg (71%) del compuesto **85** en forma de espuma higroscópica.

$$[\alpha]_D^{25} = -12.0 \text{ (c 0.910, CHCl}_3\text{)}$$

C₃₃H₃₅N₅O₃Si (580.24): calc. C 68.63, H 6.07, N 12.13; exp. C 68.42, H 6.85, N 12.36.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 8.4 (s, 1H, H-8), 8.2 (d, 2H, Ph), 8.1 (s, 1H, H-2), 7.7-7.6 (m, 4H, Ph), 7.5-7.1 (m, 9H, Ph), 5.86 (dddd, 1H, J_{2',3'}=11.2 Hz, J_{3',4'}=7.2 Hz, J_{3',5'}=6.4 Hz, J_{3',5''}=1.6 Hz, H-3'), 5.66 (ddt, 1H, J_{2',3'}=11.2 Hz, J_{2',1''}≈J_{2',1''}=6.4 Hz, J_{2',4'}=1.2 Hz, H-2'), 5.23 (ddd, 1H, J_{1',1''}=14.8 Hz, J_{1',2'}=6.4 Hz, J_{1',3'}=1.6 Hz, H-1'), 5.08 (ddd, 1H, J_{1',1''}=14.8 Hz, J_{1'',2'}=7.2 Hz, J_{1'',3'}=1.6 Hz, H-1''), 4.70 (m, 1H, H-4') 3.70 (dd, 1H, J_{5',5''}=10.4 Hz, J_{5',4'}=4.0 Hz, H-5'), 3.64 (dd, 1H, J_{5'',5'}=10.4 Hz, J_{5'',4'}=8.0 Hz, H-5''), 1.08 (s, 9H, 3xCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 149.5 (C=O), 146.6 (C-2), 141.4 (C-8), 132.1 (C-2'), 137.5, 135.6, 135.5, 131.9, 130.1, 130.0, 129.8, 128.1, 127.9 (Phx3), 127.1 (C-3'), 69.3 (C-4'), 67.4 (C-5'), 47.3 (C-1'), 26.8 (SiC(CH₃)₃), 19.2 (4^{ario}, SiC(CH₃)₃).

Síntesis de Tio-isonucleosidos

Procedimiento general de selenotioeterificación en condiciones básicas.

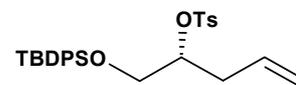
A una disolución de alquenol (1 mmol) en diclorometano seco (30ml, 1mmol), enfriada en un baño de CH₃OH/hielo seco, se adicionó (1.3 mmol) de cloruro fenilselenenilo. La evolución de la reacción se siguió por CCF, y una vez finalizada la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El bruto fue purificado por cromatografía.

Procedimiento general de selenotioeterificación en condiciones ácidas.

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 1 mmol del alquenol en 5 ml de diclorometano anhidro. Entonces se adicionaron *N*-fenilselenoftalimida (*N*-PSP) (1.2 mmol) y ácido alcanforsulfónico (CSA) (0.7 mmol, 0.3 mmol en el caso de contar con un silil-éter como grupo protector). La reacción se controló por CCF, y cuando se completó la mezcla se dejó atemperar y se filtró sobre sílica gel, evaporando entonces el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por columna.

Síntesis de (R)-1-*O*-(*terc*-butil-difenilsilil)-2-*O*-(*p*-toluensulfonil)-4-penten-1,2-diol (**89**).

Se preparó una disolución de 1.40 g (4.13 mmol) del alcohol **81** en 25ml de piridina anhidra. Seguidamente, se sumergió el matraz en un baño de hielo/agua y a continuación se añadieron 2.35 g (12.38 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo. La reacción se mantuvo a 4°C en nevera



durante 4 días, y transcurrido ese tiempo, se vertió sobre 100 ml de agua fría y se extrajo con eter (2x50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y de NaCl, se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía “flash” (hexano/acetato de etilo 95:5), recuperándose finalmente 1.84 g (90%) del compuesto **89** en forma de jarabe.

$$[\alpha]_D^{25} = +8.03 \text{ (c 1.320, CHCl}_3\text{)}$$

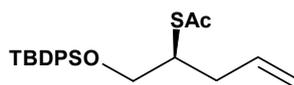
C₂₈H₃₄O₄SSi (494.72): calc. C 67.98, H 6.93, S 6.48; exp. C 68.22, H 6.96, S 6.46.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.75-7.20 (m, 14H, Ph), 5.58 (dddd, 1H, J=7.1, J=7.1, J=10.1, J=17.1 Hz, H-4), 5.08-4.97 (m, 2H, H-5), 4.55 (dddd, 1H, J=2,1=J_{2,1}'=4.7, J_{2,3}=J_{2,3}'=6.2 Hz, H-2), 3.62 (dd, 2H, J_{1,2}=4.7, J_{1,1}'=11.1 Hz, H-1), 2.61-2.42 (m, 2H, H-3), 2.40 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 144.4, 135.5, 135.4, 132.8 (Ph), 132.0 (C-4), 129.7, 129.6, 127.7, 127.6 (Ph), 118.5 (C-5), 81.9 (C-2), 63.8 (C-1), 35.5 (C-3), 26.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 19.1 (CSi).

Síntesis de (S)-2-S-Acetil-1-O-(*terc*butildifenilsilil)-2-tio-4-penten-1-ol (**90**)

Sobre una disolución de 1.23 g (2.5 mmol) del tosilato **89** en 15 ml de DMF anhidra se adicionaron



1.42 g (12.5 mmol) de tioacetato potasico. La reacción se mantuvo a 45°C durante 12 horas. Seguidamente, se dejó enfriar, se diluyó con 75 ml de agua y se extrajo con eter (2.25 ml). La combinación de extractos orgánicos se limpiaron con solución saturada de NaHCO₃ y de NaCl, y se secaron sobre MgSO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía

“flash” (hexano/acetato de etilo 95:5) y se aislaron 0.84 g (85%) de producto **90** en forma de jarabe incoloro.

$$[\alpha]_D^{25} = -15.14 \text{ (c 1.07, CHCl}_3\text{)}$$

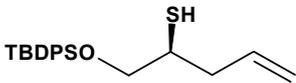
$$\text{IR} = 1692 \text{ cm}^{-1}$$

C₂₃H₃₀O₂SSi (398.63): calc. C 69.30, H 7.58, S 8.04; exp. C 69.52, H 7.61, S 8.00.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.71-7.33 (m, 10H, Ph), 5.74 (dddd, 1H, J=7.0, J=7.0, J=10.1, J=17.1 Hz, H-4), 5.20-5.04 (m, 2H, H-5), 3.79 (dd, 2H, J_{1,2}=4.7, J_{1,1'}=9.2 Hz, H-1), 3.76-3.68 (m, 1H, H-2), 3.67 (dd, 1H, J_{1,2}=5.3 Hz, J_{1,1'}=9.2 Hz, H-1'), 2.66-2.53 (m, 1H, H-3), 2.46-2.35 (m, 1H, H-3'), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 195.6 (CO), 135.7, 135.6 (Ph), 134.9 (C-4), 133.3, 129.7, 127.7, 127.6 (Ph), 117.6 (C-5), 64.9 (C-1), 45.6 (C-2), 35.4 (C-3), 30.7 (CH₃), 26.6 (CH₃), 19.3 (CSi).

Síntesis de (S)-1-O-(*tert*-butil-difenilsilil)-2-tio-4-penten-1-ol (**91**)

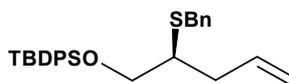
Una disolución de 199 mg (0.5 mmol) del  compuesto **90** en 5 ml de metanol anhidro se desgasificó haciendo pasar una corriente de argón durante 30 minutos. Seguidamente, se adicionaron 135 mg (2.5 mmol) de metóxido sódico y la reacción se agitó bajo atmósfera de argón. Una vez completada la reacción, se diluyó con 5 ml de agua y la solución básica se acidificó por adición de una solución de ácido oxálico 1N hasta pH 4. La solución acuosa se extrajo con éter (2x25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se limpiaron con solución saturada de NaCl, y se secaron sobre MgSO₄. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 177 mg (96%) de tiol **91** puro en forma de jarabe incoloro, que fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificar.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.66-7.22 (m, 10H, Ph), 5.69 (dddd, 1H, J=7.0, J=7.0, J=10.1, J=17.0 Hz, H-4), 5.07-4.98 (m, 2H, H-5), 3.62 (dd, 1H, J_{1,2}=6.0, J_{1,1'}=10.1 Hz, H-1), 3.58 (dd, 1H, J_{1,2}=6.1 Hz, J_{1,1'}=10.1 Hz, H-1'), 2.92 (dddd, 1H, J=1.4, 1.4, 5.3, 7.0, 14.2 Hz, H-2), 2.24 (dddd, 1H, J=1.4, 1.4, 5.3, 7.0, 14.2 Hz, H-3), 2.21 (dddd, 1H, J=1.2, 1.2, 7.0, 8.3, 14.2 Hz, H-3'), 1.75 (d, 1H, J=7.5 Hz, SH), 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 135.7, 135.6 (Ph), 135.0 (C-4), 133.4, 129.6, 127.6 (Ph), 117.2 (C-5), 64.9 (C-1), 41.7 (C-2), 38.5 (C-3), 26.7 (CH₃), 19.2 (CSi).

Síntesis de (S)-2-S-Bencil-1-O-(tercbutildifenilsilil)-2-tio-4-penten-1-ol (92).

Sobre una suspensión de sodio metal (0.16 g, 7.0 mmol) en 10 ml de DMF anhidra a 0°C, se adicionaron 0.74 g (6.0 mmol) de benciltiol. A continuación, se retiró el baño de agua/hielo y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se adicionó gota a gota durante un periodo de 5 minutos, una solución del compuesto **89** (2.5 g, 5 mmol) en 10 ml de DMF anhidra, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalmente, se vertió sobre 100 ml de agua y se extrajo con eter (2x50 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía “flash” (hexano/acetato de etilo 95:5) pudiendo aislar el compuesto **92** (1.39 g, 62%) y 0.270 g (18%) de producto de eliminación **92b**.



Compuesto 92:

$$[\alpha]_D^{25} = -20.68 \text{ (c 1.03, CHCl}_3\text{)}$$

C₂₈H₃₄OSSi (446.72): calc. C 75.35, H 7.62, S 7.17; exp. C 75.36, H 8.15, S 7.54.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.60-7.13 (m, 15H, Ph), 5.73-5.64 (m, 1H, H-4), 5.01-4.92 (m, 2H, H-5), 3.67 (dd, 1H, $J_{1,2}=5.1$ Hz, $J_{1,1'}=10.5$ Hz, H-1), 3.57-3.47 (m, 3H, SCH_2 , H-1'), 2.62 (ddd, 1H, $J=5.7, 7.2, 12.9$ Hz, H-2), 2.47 (ddd, 1H, $J=6.3, 7.2, 13.5$ Hz, H-3), 2.35 (ddd, 1H, $J=6.3, 7.2, 13.5$ Hz, H-3'), 1.05 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 135.6 (Ph), 135.2 (C-4), 133.5, 133.4, 129.6, 128.7, 128.4, 127.6, 126.8 (Ph), 116.9 (C-5), 65.9 (C-1), 46.3 (C-2), 35.6 (C-3, SCH_2Ph), 26.8 (CH_3), 19.2 (CSi).

Compuesto 92b:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.70-7.38 (m, 10H, Ph), 6.42-6.27 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 2H), 5.21-5.05 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 1.05 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 126.6, 135.5, 133.5, 132.8, 130.2, 129.6, 127.6, 116.6, 63.9, 26.7, 19.2.

Síntesis del (3S,5S)-[(5-*tert*-butildifenilsilil)hidroximetil]-3-yodo-tetrahidrotiofeno (93)



Sobre una disolución de 73 mg (0.2 mmol) del tiol homoalílico **91** en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro enfriada a -78°C , se adicionaron 138 mg (1 mmol) de K_2CO_3 y 152 mg (0.6 mmol) de yodo. La reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, el crudo se limpió con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%, con una solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, y el crudo resultante se purificó por cromatografía radial (hexano) proporcionando 40 mg (41%) del producto **93** puro en forma de jarabe incoloro.

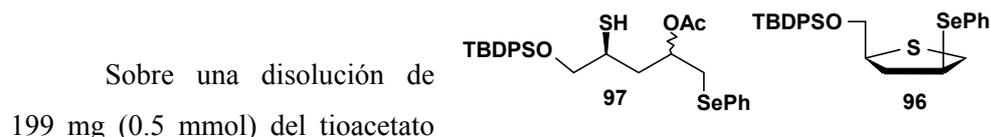
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.27 \text{ (c 1.10, } \text{CHCl}_3\text{)}$$

C₂₁H₂₇IOSSi (482.49): calc. C 52.28, H 5.60, S 6.64; exp. C 52.71, H 5.71, S 6.84.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.65-7.25 (m, 10H, Ph), 4.04 (dddd, 1H, J_{3,2}=6.1 Hz, J_{3,4}=6.1 Hz, J_{3,2'}=10.9 Hz, J_{3,4'}=12.4 Hz, H-3), 3.65 (d, 2H, J_{6,5}=6.1 Hz, H-6), 3.45 (dddd, 1H, J_{5,6}=6.1 Hz, J_{5,6'}=6.1 Hz, J_{5,4}=6.1 Hz, J_{5,4'}=9.4 Hz, H-5), 3.15 (dd, 1H, J_{2,3}=6.1 Hz, J_{2,2'}=10.9 Hz, H-2), 3.07 (dd, 1H, J_{2',2}=10.9 Hz, J_{2',3}=10.9 Hz, H-2'), 2.70 (ddd, 1H, J_{4,5}=6.1 Hz, J_{4,3}=6.1 Hz, J_{4,4'}=12.4 Hz, H-4), 1.82 (ddd, 1H, J_{4',5}=9.4 Hz, J_{4',3}=12.4 Hz, J_{4',4'}=12.4 Hz, H-4'), 0.99 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 135.7, 133.4, 133.3, 129.8, 127.8 (Ph), 67.8 (C-6), 48.9 (C-5), 45.7 (C-4), 41.6 (C-2), 26.7 (CH₃), 20.2 (C-3), 19.2 (CSi).

Síntesis del (3*S*,5*S*)-[(5-*terc*-butildifenilsilil)hidroximetil]-3-fenilselenenil-tetrahidrotiofeno (**96**)



homoalílico **87** en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro enfriada a -78°C, se adicionaron 100 mg (0.52 mmol) de cloruro de fenilselenenilo. La reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, el crudo se limpió con una solución de NaHCO₃ y con una solución saturada de NaCl, y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el crudo resultante se purificó por cromatografía “flash” (hexano/acetato de etilo 98:2) proporcionando 100 mg (38%) del producto **96** puro y 22 mg (10%) de una mezcla diastereoisomérica 2:1 del compuesto **97** en forma de jarabes incoloros.

Compuesto **96**:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.58 \text{ (c 0.85, CHCl}_3\text{)}$$

C₂₇H₃₂OSSeSi (511.65): calc. C 63.40, H 6.26, S 6.26; exp. C 63.51, H 6.51, S 6.54.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.65-7.16 (m, 15H, Ph), 3.63 (dd, 1H, J_{6,5}=7.0 Hz, J_{6,6'}=9.9 Hz, H-6), 3.59 (dd, 1H, J_{6',5}=6.0 Hz, J_{6',6}=9.9 Hz, H-6'), 3.56-3.48 (m, 2H, H-3, H-5), 2.99 (dd, 1H, J_{2,3}=6.1 Hz, J_{2,2'}=10.6 Hz, H-2), 2.82 (dd, 1H, J_{2',2}=10.6 Hz, J_{2',3}=10.6 Hz, H-2'), 2.51 (ddd, 1H, J_{4,3}=5.2 Hz, J_{4,5}=6.1 Hz, J_{4,4'}=12.6 Hz, H-4), 1.52 (ddd, 1H, J_{4',5}=9.3 Hz, J_{4',4}=12.5 Hz, J_{4',3}=12.5 Hz, H-4'), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃).

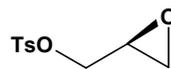
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 135.6, 135.1, 133.3, 129.7, 127.9, 127.7, 127.1 (Ph), 68.1 (C-6), 49.3 (C-3), 43.1 (C-5), 40.5 (C-4), 38.1 (C-2), 26.8 (CH₃), 19.1 (CSi).

Compuesto 97 (mezcla diastereoisomérica):

IR= 1738 cm⁻¹ (ν_{CO})

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: *Diastereisómero mayoritario* 7.66-7.19 (m, 15H, Ph), 5.14-5.12 (m, 1H, H-4), 3.74 (dd, 1H, J_{1,1'}=10.5 Hz, J_{1,2}=5.4 Hz, H-1), 3.62 (dd, 1H, J_{1',1}=10.4 Hz, J_{1',2}=6.6 Hz, H-1'), 3.04 (dd, 1H, J_{5,5'}=12.9 Hz, J_{5,4}=5.7 Hz, H-5), 2.96 (dd, 1H, J_{5',5}=12.9 Hz, J_{5',4}=6.0 Hz, H-5'), 2.86-2.82 (m, 1H, H-2), 2.36 (dt, 1H, J_{3,3'}=14.7 Hz, J_{3,2}=J_{3,4}=5.7 Hz, H-3), 1.92 (ddd, 1H, J_{3',3}=14.7 Hz, J_{3',2}=J_{3',4}=7.2 Hz, H-3'), 1.79 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 9H, (CH₃)₃).

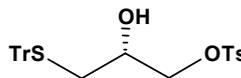
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: *Diastereisómero mayoritario* 170.4 (CO), 135.6-127.1 (C-Ar), 71.4 (C-4), 66.0 (C-1), 49.3 (C-2), 35.4 (C-5), 31.1 (C-3), 27.6 (Si(Me)₃), 20.7 (CH₃), 19.1 (CSi). *Diastereoisomero minoritario* 170.4 (CO), 135.6-127.1 (C-Ar), 70.8 (C-4), 66.0 (C-1), 48.8 (C-2), 35.3 (C-5), 31.5 (C-3), 27.6 (Si(Me)₃), 20.6 (CH₃), 19.1 (CSi).

Síntesis del (S)-1,2-epoxi-3-tosil-propano (98).

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación mecánica, se preparó una disolución de 1 g (13.49 mmol) de *R*-glicidol en 27 ml de diclorometano anhidro. Tras enfriar su contenido a -10°C se adicionaron 2.35 ml (16.86 mmol) de trietilamina bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó hasta conseguir una solución homogénea y en este momento se adicionaron 2.83 g (14.84 mmol) de cloruro de tosilo bajo argón. La reacción se mantuvo a -10°C durante 12 horas y transcurrido ese tiempo el crudo resultante se filtró a través de celita, se lavó repetidas veces con una solución de NaCl saturada y H_2O , se secó con sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 3:1), obteniéndose 2.52 g (82%) del compuesto **98** en forma de líquido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.81 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, H_{Ts}), 7.37 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, H_{Ts}), 4.27 (dd, 1H, $J_{3,3'}=11.4$ Hz, $J_{3,2}=3.6$ Hz, H-3), 3.93 (dd, 1H, $J_{3',1}=11.4$ Hz, $J_{3',2}=6.3$ Hz, H-3'), 3.19 (m, 1H, H-2), 2.81 (t, 1H, $J_{1,1'}\approx J_{1,2}=4.5$ Hz, H-1), 2.59 (dd, 1H, $J_{1',1}=4.5$ Hz, $J_{1',2}=2.4$ Hz, H-1'), 2.45 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 145.1 (4^{ario}), 132.5 (4^{ario}), 129.9, 127.8 (Ar), 70.4 (C-3), 48.7 (C-2), 44.5 (C-1), 21.6 (CH_3).

Síntesis del (R)-1-tritilmercaptan-3-O-tosil-propan-2-ol. (99).

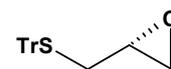
Sobre una disolución de 1.83 g (8.02 mmol) de epóxido **98** en 36 ml de metanol anhidro se adicionaron 9.55 g (16.10 mmol) de fluoruro potásico y 3.40 g (12.08 mmol) de tritilmercaptano. La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que el control por CCF (hexano/acetato de etilo 1:1) mostró que el epóxido se había consumido. El crudo resultante se filtró a través de gel de sílice y se concentró hasta sequedad a presión

reducida, obteniéndose un sólido blanco que fue purificado mediante una cromatografía en columna, aumentando gradualmente la polaridad desde hexano a hexano/acetato de etilo 2:1. Finalmente se recuperaron 3.22 g (80%) del producto **99** en forma de espuma blanca.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.73 (d, 2H, HTs), 7.40-7.21 (m, 17H, HTs, Phx3), 3.81 (dd, 1H, J_{3,3'}=10.2 Hz, J_{3,2}=3.9 Hz, H-3), 3.75 (dd, 1H, J_{3',3}=10.2 Hz, J_{3',2}=6.0 Hz, H-3'), 3.31 (m, 1H, H-2), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.41 (dd, 1H, J_{1,1'}=13.2 Hz, J_{1,2}=6.9 Hz, H-1), 2.34 (dd, 1H, J_{1',1}=13.2 Hz, J_{1',2}=5.7 Hz, H-1'), 2.17 (d, 1H, J_{2,OH}=4.8 Hz, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 145.0 (4ario), 144.3 (4ario), 132.3 (4ario), 129.8, 129.4, 127.9, 126.8 (Tr + Ts), 72.1 (C-3), 68.0 (C-2), 67.0 (4ario, Tr), 34.7 (C-1), 21.6 (CH₃).

Síntesis del (R)-2,3-epoxi-1-tritilmercaptan-propano(**100**).



Sobre una disolución de 2.7 g del compuesto **99** en 60 ml de diclorometano anhidro, enfriada en un baño de hielo, se adicionaron 1 ml (6.69 mmol) de DBU bajo atmósfera de argón. La solución se agitó magnéticamente dejándola atemperar lentamente durante un periodo de tiempo de 6 horas (CCF hexano/acetato de etilo 2:1). En este punto, la reacción se interrumpió por adición de 50 ml de agua destilada y repetidas extracciones con diclorometano. El conjunto de fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. Finalmente, el crudo se filtró a través de gel de sílice, obteniéndose 1.62 g (91%) del epóxido **100** en forma de sólido blanco.

p.f.: 98-100°C

$[\alpha]_D^{25} = +28.68$ (*c* 1.29, CHCl₃)

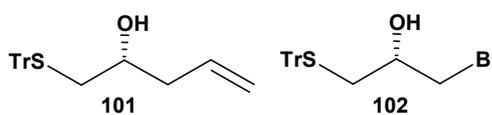
C₂₂H₂₀O₅ (332): calc. C 79.52, H 6.02, S 9.64; exp. C 79.50, H 6.16, S 9.65.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.45-7.13 (m, 15H, Phx3), 2.62-2.56 (m, 1H, H-2), 2.51 (t, 1H, J_{3,3'}≈J_{3,2}=4.8 Hz, H-3), 2.43 (dd, 1H, J_{1,1'}=13.2 Hz, J_{1,2}=5.4 Hz, H-1), 2.19 (dd, 1H, J_{3',3}=4.8 Hz, J_{3',2}=2.7 Hz, H-3'), 2.13 (dd, 1H, J_{1',1}=13.2 Hz, J_{1',2}=6.0 Hz, H-1').

RMN 13C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 144.4 (4ario), 129.4, 127.9, 126.7 (Tr), 66.8 (4ario, Tr), 50.2 (C-2), 47.3 (C-3), 34.6 (C-1).

Síntesis del (R)-1-S-trifenilmetil-4-penten-2-ol (101) y (S)-3-bromo-1-S-trifenil-metil-propan-2-ol. (102).

Aplicando el procedimiento de apertura de epóxidos con cianocupratos de orden superior descrito para el compuesto **81**, se introdujeron en un matraz de 2 bocas 100 mg (1.12 mmol) de cianuro de cobre (I) y 1.5 ml de éter etílico anhidro. La mezcla se enfrió hasta -78°C, y a esa temperatura se adicionaron gota a gota 2.25 ml (2.24 mmol) de bromuro de vinilmagnesio durante un periodo de 10 minutos. A continuación, se dejó que la temperatura en el interior del matraz alcanzara los -20°C durante unos minutos, y se volvió a enfriar a -78°C. Finalmente, se adicionaron gota a gota una disolución de **99** (238 mg, 0.472 mmol) en 1.5 ml de éter etílico anhidro y la mezcla se agitó a -60°C durante 5 horas y posteriormente se dejó en congelador a -18°C durante 3 días más. En este momento la CCF (hexano/acetato de etilo 1:1) reveló que el producto de partida no evolucionaba más, así que se interrumpió la reacción por adición de una disolución acuosa (10% de NH₄OH concentrado-90% de NH₄Cl saturado). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta la completa disolución de los sólidos formados. Se extrajo con éter etílico, y la combinación de fases orgánicas se lavaron con agua y, seguidamente, con agua saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando un crudo, que fue purificado mediante una



cromatografía de mediana presión con un gradiente lineal como eluyente (de hexano a hexano/acetato de etilo 20:1, a hexano/acetato de etilo 15:1). Se recuperaron 84mg de mezcla inseparable de los compuesto **101** y **102** con una relación de 10:35, además de 48 mg de producto de partida **99** sin reaccionar (20%).

Compuesto 101:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm (datos espectroscópicos de la mezcla, señales significativas): 7.44-7.19 (m, 15H, Phx3), 5.65-5.55 (m, 1H, H-4), 5.01 (m, 2H, H-5), 3.26 (m, 1H, H-2), 2.39 (m, 2H, H-1, H-1'), 2.08 (m, 2H, H-3, H-3'), 1.99 (sa, 1H, OH).

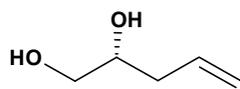
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 144.6 (4^{ario}), 133.9 (C-4), 129.5, 127.9, 126.7 (Tr), 118.0 (C-5), 69.2 (C-2), 66.7 (4^{ario} , Tr), 40.7, 38.8 (C-1, C-3)

Compuesto 102:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm (datos espectroscópicos de la mezcla, señales significativas): 7.44-7.19 (m, 15H, Phx3), 3.33-2.26 (m, 3H, H-2, H-3, H-3'), 2.49 (m, 2H, H-1, H-1'), 2.24 (sa, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 144.4 (4^{ario}), 129.5, 128.0, 126.9 (Tr), 69.4 (C-2), 67.0 (4^{ario} , Tr), 38.2, 36.7 (C-1, C-3).

Síntesis de (R)-4-penten-1,2-diol (104).

Sobre una disolución de 8.59g (25.26 mmol) de **81** en  258 ml de THF anhidro se adicionaron 28 ml (28.00 mmol) de una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF a 0°C. Tras 2 horas de reacción, se retiró el baño refrigerante, dejando que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de agua/hielo. La disolución acuosa se extrajo con éter

etílico, la combinación de los extratos orgánicos se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se concentró a presión reducida. Una cromatografía en columna (éter etílico/éter de petróleo 20:1) permitió recuperar el compuesto **104** puro en forma de jarabe (2.51 g, 98%).

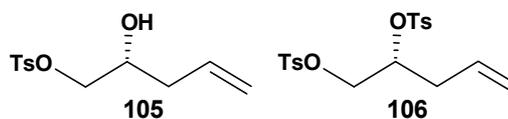
$$[\alpha]_D^{25} = +3.3 \quad (c\ 0.250, \text{CHCl}_3)$$

C₅H₁₀O₂ (102): calc. C 58.80, H 9.87; exp. C 59.15, H 9.96.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 5.79 (ddt, 1H, J_{4,5;trans}=17.1 Hz, J_{4,5';cis}=10.2 Hz, J_{3,4}≈J_{3',4'}=5.7 Hz, H-4), 5.10-5.01 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.88 (sa, 2H, OH), 3.68 (dtd, 1H, J_{1',2}=7.5 Hz, J_{2,3}≈J_{2,3'}=6.5 Hz, J_{1,2}=2.8 Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, J_{1,1'}=11.5 Hz, J_{1,2}=2.8 Hz, H-1), 3.37 (dd, 1H, J_{1,1'}=11.5 Hz, J_{1',2}=7.5 Hz, H-1'), 2.18-2.12 (m, 2H, H-3, H-3').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 134.2(C-4), 117.8 (C-5), 71.4 (C-2), 66.0 (C-1), 37.6 (C-3).

Síntesis de (R)-1-O-tosil-4-penten-2-ol (105) y (R)- 1,2-O-ditosil-4-penteno (106).



Se disolvieron 1.00 g (9.80 mmol) del compuesto **104** en 20 ml de piridina anhidra y seguidamente la mezcla se enfrió a -10°C. La disolución se mantuvo en agitación durante una hora y, a continuación se adicionaron 1.87g (9.80 mmol) de cloruro de tosilo. Se dejó reaccionar la mezcla a -10°C durante 15 horas, a continuación, se vertió el producto sobre una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. El conjunto de fases orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Una purificación mediante MPLC, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 4:1, a hexano/acetato de etilo 3:1), permitió aislar 1.96 g del compuesto **105** (78 %) y 0.22 g del compuesto **106** (6 %) en forma de jarabe.

Compuesto 105 (Rf menor):

$$[\alpha]_D^{25} = -9.8 \quad (c\ 0.940, \text{CHCl}_3)$$

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (256): calc. C 56.80, H 5.71, S 12.50; exp. C 56.25, H 6.25, S 12.77.

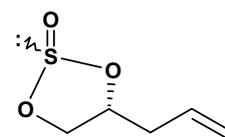
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.79 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ph), 7.35 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, Ph), 5.79-5.69 (m, 1H, H-4), 5.12-5.07 (m, 2H, H-5, H-5'), 4.06-4.00 (m, 1H, H-2), 3.94-3.90 (m, 2H, H-1, H-1'), 2.63 (sa, 1H, OH), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.26-2.22 (m, 2H, H-3, H-3').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 145.0 (4^{ario}), 132.8 (C-4), 132.2 (4^{ario}), 129.8, 127.8 (Ph), 118.6 (C-5), 72.9 (C-1), 68.4 (C-2), 37.2 (C-3), 21.5 (CH_3).

Compuesto 106 (Rf mayor):

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.75-7.69 (m, 4H, Phx2), 7.35-7.30 (m, 4H, Phx2), 5.56-5.49 (m, 1H, H-4), 5.07-5.02 (m, 2H, H-5, H-5'), 4.65-4.59 (m, 1H, H-2), 4.04-3.99 (m, 2H, H-1, H-1'), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.43-2.38 (m, 2H, H-3, H-3').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 145.2, 145.1 (4^{ario}), 132.2, 133.1 (4^{ario}), 130.5 (C-4), 129.9, 129.8, 128.0, 127.9 (Ph), 120.0 (C-5), 77.7 (C-2), 68.7 (C-1), 35.4 (C-3), 21.7 ($\text{CH}_3 \times 2$).

Síntesis de (R)-1,2-ciclosulfito-4-penteno (107).

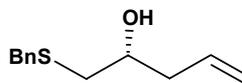
Una disolución de 143 mg (1.40 mmol) de diol **104** y 780 μl (5.61 mmol) de trietilamina en 6 ml de diclorometano anhidro enfriada en un baño de hielo, se adicionó gota a gota sobre una solución de 150 μl de cloruro de tionilo en 4 ml de diclorometano durante un periodo de 10 minutos. La reacción se mantuvo en agitación a 0°C por espacio de 1 hora (control: CCF (hexano/acetato

de etilo 1:5). A continuación, el crudo se diluyó con diclorometano y se limpió con agua (2 x 50 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml). La solución orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Por último, se filtró a través de gel de sílice recuperándose 195 mg (94%) de mezcla de los correspondientes diastereoisómeros **107** en forma de jarabe anaranjado.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 5.78-5.64 (m, 2H, H-4a, H-4b), 5.17-5.11 (m, 4H, H-5a, H-5b, H-5'a, H-5'b), 4.97 (q, 1H, $J_{2,1} \approx J_{2,1'} \approx J_{2,3} \approx J_{2,3'} = 6.4$ Hz, H-2a), 4.62 (dd, 1H, $J_{1,1'} = 8.4$ Hz, $J_{1,2} = 6.4$ Hz, H-1a), 4.50-4.29 (m, 4H, H-2b, H-1b, H-1'b), 3.97 (dd, 1H, $J_{1',1} = 8.4$ Hz, $J_{1',2} = 6.4$ Hz, H-1'a), 2.69-2.34 (m, 4H, H-3a, H-3b, H-3'a, H-3'b).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 131.6 (C-4a), 131.2 (C-4b), 119.5 (C-5b), 119.2 (C-5a), 82.5 (C-2b), 79.1 (C-2a), 70.6 (C-1a), 69.9 (C-1b), 37.5 (C-3a), 36.5 (C-3b).

Síntesis de (R)-1-benciltio-4-penten-2-ol (**108**).



*Síntesis de la sal sódica del bencilmercaptano

En un matraz de 250 ml perfectamente seco se introdujeron bajo atmósfera de argón 5.60 g (45.08 mmol) de bencilmercaptano y se disolvieron en 90 ml de éter etílico anhidro. La disolución se agitó a 0°C durante 15 minutos y seguidamente, se adicionaron 1.8 g (45.08 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral. La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, y tras agitar por espacio de 16 h observamos que no se desprendía hidrogeno y que la solución de color grisáceo tenía entonces un aspecto blanco. En este momento, se filtró bajo atmosfera de argón, se limpió varias veces con éter etílico anhidro y se

secó a vacío obteniéndose 6.12 g (92%) de bencilato de sodio en forma de sólido blanco.

Método A (a partir del sulfito 107):

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvieron 80 mg (0.54 mmol) de sulfito **107** en 2 ml de dimetilformamida anhidra. Seguidamente, se adicionaron bajo atmósfera de argón 120 mg (0.81 mmol) de la sal sódica del bencilmercaptano y 160 μ l (0.54 mmol) de 15-corona-5 como agente de transferencia de fase y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el control por CCF (hexano/acetato de etilo 2:1) mostró que la reacción se había completado. El crudo se diluyó con agua, se hicieron sucesivas extracciones con diclorometano. El conjunto de las fases orgánicas se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se filtró a través de gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía radial, eluyendo con hexano/diclorometano 1:1, obteniéndose 84 mg (75%) del compuesto **108** en forma de jarabe.

Método B (a partir del tosilo 105) :

Sobre una disolución de 450 mg (1.76 mmol) de tosilo **105** en 14 ml de acetonitrilo anhidro se añadieron bajo atmósfera de argón 390 mg (2.64 mmol) de la sal sódica del bencilmercaptano. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por el espacio de 2 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y el crudo resultante se purificó con una sencilla cromatografía en columna, aumentando gradualmente la polaridad desde hexano (400 ml) a hexano/CH₂Cl₂ (10:1, 250 ml) y finalmente CH₂Cl₂ (400 ml). Se recuperaron 363 mg (99%) del alquenol **108** en forma de jarabe incoloro.

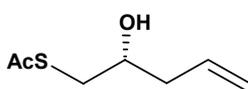
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.4 \quad (c \ 0.850, \text{CHCl}_3)$$

C₁₂H₁₆OS (208): calc. C 69.23, H 7.69, S 15.38; exp. C 69.56, H 8.02, S 16.49.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.38-7.35 (m, 5H, Ph), 5.84-5.73 (m, 1H, H-4), 5.14-5.09 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.74 (s, 2H, CH₂Bn), 3.72-3.66 (m, 1H, H-2), 2.61 (dd, 1H, J_{1,1'}=13.6 Hz, J_{1,2}=3.6 Hz, H-1), 2.48 (sd, 1H, OH), 2.43 (dd, 1H, J_{1,1'}=14.0 Hz, J_{1,2}=8.4 Hz, H-1'), 2.30-2.24 (m, 2H, H-3, H-3').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 137.9 (4^{ario}), 134.0 (C-4), 128.9, 128.6, 127.2 (Ph), 118.1 (C-5), 68.6 (C-2), 40.5 (C-3), 38.3 (C-1), 36.2 (CH₂Bn).

Síntesis de (R)-1-S-tioacetil-4-penten-2-ol (109).

Sobre una disolución de 1.14 g (4.45 mmol) de  de tosilato **105** en 18 ml de CH₃CN anhidro, se añadieron bajo atmósfera de argón 780 mg (6.68 mmol) de tioacetato de potasio y 1.77 g (6.68 mmol) de 18-corona-6 como agente de transferencia de fase. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por un periodo de tiempo de 2.5 horas (CCF: hexano/acetato de etilo 2:1), y se filtró a través de gel de sílice. El crudo se purificó por cromatografía radial, utilizando como eluyente CH₂Cl₂ y se obtuvo el compuesto **109** con un rendimiento cuantitativo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.8 \quad (c 1.060, \text{CHCl}_3)$$

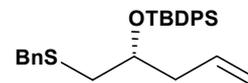
C₁₂H₁₆OS (160): calc. C 52.50, H 7.50, S 20.00; exp. C 52.88, H 7.74, S 19.85.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 5.86-5.77 (m, 1H, H-4), 5.19-5.14 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.84-3.78 (m, 1H, H-2), 3.14 (dd, 1H, J_{1,1'}=14.0 Hz, J_{1,2}=4.0 Hz, H-1), 2.93 (dd, 1H, J_{1,1'}=14.0 Hz, J_{1,2}=7.2 Hz, H-1'), 2.45 (sd, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.36-2.23 (m, 2H, H-3, H-3').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 196.3 (CO), 133.7 (C-4), 118.5 (C-5), 69.8 (C-2), 40.6 (C-3), 35.4 (C-1), 30.5 (CH_3).

Síntesis de (R)-2-O-(*tert*-butildifenilsilil)-1-benciltio-4-penteno (110).

Se siguió el procedimiento general de sililación, partiendo de 198 mg (0.95 mmol) del alquenol **108** en 2 ml de DMF, 136 mg de imidazol (2.00 mmol) y 370 μl de cloruro de *tert*-butildifenilsililo (1.43 mmol). La disolución se calentó a 55°C durante 16 horas y, concluida la reacción (control por CCF hexano/acetato de etilo 5:1), el crudo se diluyó en CH_2Cl_2 (75 ml), se lavó con agua (50ml x 5) y solución saturada de NaCl (50ml). El conjunto de fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se filtró a través de gel de sílice y se purificó por cromatografía radial, utilizando como eluyente hexano, recuperándose 344 mg de compuesto **110**, lo cual supone un rendimiento del 81%.



$$[\alpha]_D^{25} = +7.1 \quad (c \ 0.630, \text{CHCl}_3)$$

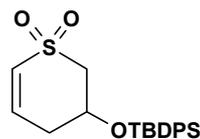
$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{OSSi}$ (446): calc. C 75.34, H 7.62, S 7.17; exp. C 75.46, H 7.49, S 7.36.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.60-7.56 (m, 4H, Ph), 7.34-7.24 (m, 6H, Ph), 7.23- 7.00 (m, 5H, Ph), 5.66-5.56 (m, 1H, H-4), 4.90-4.83 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.80-3.74 (m, 1H, H-2), 3.34 (d, 1H, $J_{\text{CH}_2:\text{gem}}=13.2$ Hz, CH_2Bn), 3.28 (d, 1H, $J_{\text{CH}_2:\text{gem}}=13.2$ Hz, CH_2Bn), 2.45 (dd, 1H, $J_{1,1'}=13.2$ Hz, $J_{1,2}=7.2$ Hz, H-1), 2.35 (dd, 1H, $J_{1',1}=13.6$ Hz, $J_{1',2}=4.8$ Hz, H-1'), 2.31-2.25 (m, 1H, H-3), 2.19-2.13 (m, 1H, H-3'), 0.96 (s, 9H, (CH_3)₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 138.4 (4^{ario}), 135.9 (C-4), 134.0, 133.9 (4^{ario}), 133.8 (4^{ario}), 129.6, 129.6, 128.7, 128.3, 127.5, 127.4, 126.7 (Ph), 117.7 (C-5), 71.9 (C-2), 39.8 (C-3), 37.4 (C-1), 36.7 (CH_2Bn), 26.9 (CH_3), 19.3 (4^{ario}).

Síntesis de 2H-3-O-*tert*-butildifenilsilil-3,4-dihidrotiopiran-1,1-dióxido (111).

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 52 mg (0.12 mmol) del compuesto **110** en 1 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se enfrió a -78°C y sobre ésta se adicionaron 33 mg (0.13 mmol) de yodo bajo atmósfera de argón. La mezcla se dejó atemperar y sobre el crudo se adicionaron 74 mg (0.30 mmol) de m-CPBA. Tras agitar la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió por la adición de 25 ml de una solución acuosa al 5% de Na_2SO_3 . La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50ml) y el conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, eliminando el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía radial, eluyendo con gradiente lineal (de hexano/diclorometano 1:1 a diclorometano). Finalmente, se recuperaron 37 mg (66%) del compuesto **111** en forma de jarabe.

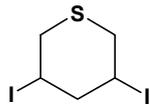


IR=908 cm^{-1} , 735 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.67-7.62 (m, 4H, Ph), 7.50-7.35 (m, 6H, Ph), 6.33 (ddd, 1H, $J_{6,5,\text{cis}}=10.8$ Hz, $J_{6,4}=4.4$ Hz, $J_{6,4'}=2.8$ Hz, H-6), 6.25 (dd, 1H, $J_{5,6,\text{cis}}=10.8$ Hz, $J_{5,4}=5.6$ Hz, $J_{5,4'}=2.8$ Hz, H-5), 4.45 (m, 1H, H-3), 3.31 (dddd, 1H, $J_{2,4}=1.2$ Hz, $J_{2,4'}=2.4$ Hz, $J_{2,3}=3.2$ Hz, $J_{2,2'}=13.2$ Hz, H-2), 3.15 (dd, 1H, $J_{2',3}=11.2$ Hz, $J_{2',2}=13.2$ Hz, H-2'), 2.54 (dt, 1H, $J_{4,5}\approx J_{4,3}=5.6$ Hz, $J_{4,4'}=19.2$ Hz, H-4), 2.35 (ddt, 1H, $J_{4',4}=19.2$ Hz, $J_{4',3}=9.2$ Hz, $J_{4',5}\approx J_{4',6}=2.8$ Hz, H-4'), 1.10 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 133.7 (4^{ario}), 135.6 (Ph), 134.2 (C-5), 130.4, 130.2 (Ph), 129.4 (C-6), 128.0, 127.9 (Ph), 65.4 (C-3), 57.9 (C-2), 34.9 (C-4), 26.8 (CH_3), 19.0 (4^{ario}).

Síntesis de 3,5-diyodo-tetrahidropirano (112).

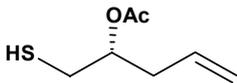
Sobre una disolución de 53 mg (0.33 mmol) del compuesto **109** en 1ml de diclorometano anhidro a 0°C, se  adicionaron 88 mg (0.34 mmol) de yodo. Tras agitar la mezcla durante 24 h, la reacción se interrumpió por la adición de 25 ml de una solución acuosa al 5% de Na₂SO₃. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50ml) y el conjunto de fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, eliminando el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía radial, eluyendo con gradiente lineal (de hexano a hexano/diclorometano 1:1). Finalmente, se recuperaron 62 mg (53%) del compuesto **112** en forma de sólido.

EM (IE) = 46, 67, 99, 127, 227, 354.

RMN ¹H (C₆D₆, 400 MHz) δ en ppm: 3.68-3.60 (dddd, 2H, J_{3,4}=12.4 Hz, J_{3,2}=11.0 Hz, J_{3,4'}=3.6 Hz, J_{3,2'}=4.0 Hz, H-3, H-5), 2.61-2.56 (dddd, 1H, J_{4,4'}=12.4 Hz, J_{4',2'}=5.2 Hz, J_{4',3}=3.2 Hz, J_{4',2}=1.6 Hz, H-4'), 2.47 (d, 4H, J_{2,3}=11.0 Hz, H-2, H-6), 2.03 (q, 1H, J_{4,4'}≈J_{4,3}≈J_{4,5}=12.4 Hz, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 52.1 (C-4), 37.6 (C-2, C-6), 24.5 (C-3, C-5).

Síntesis de (R)-1-S-tioacetil-4-penten-2-ol (113).

Sobre una disolución de 86 mg (0.53 mmol) del  compuesto **109** en 3.5 ml de CH₃OH anhidro y desoxigenado, se añadieron a -78°C y bajo atmósfera de argón 135 mg (1.61 mmol) de NaHCO₃ y 143 mg (0.56 mmol) de yodo. La reacción se mantuvo en agitación dejando subir la temperatura hasta 0°C en un periodo de tiempo de 6 horas (CCF: hexano/acetato de etilo 2:1). A continuación se adicionó una solución acuosa al 5% de Na₂SO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 3), las fases orgánicas se combinaron y se secó el conjunto sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, el residuo obtenido por

eliminación del disolvente a presión reducida, correspondió al compuesto **113** resultado de la transposición del grupo acetato.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 5.79-5.67 (m, 1H, H-4), 5.17-5.08 (m, 2H, H-5), 2.87 (dd, 2H, $J_{1,2}=6.8$ Hz, $J_{1,\text{SH}}=2.8$ Hz, H-1), 2.49-2.25 (m, 3H, H-2, H-3), 2.05 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 170.4 (CO), 132.7 (C-4), 118.5 (C-5), 72.3 (C-2), 42.2 (C-3), 37.3 (C-1), 21.0 (CH_3).

Selenioeterificación de 109 en condiciones básicas: síntesis de (3*S*,5*S*)-3-*O*-acetil-5-[(fenilselenenil)metil]tetrahidrotiofen-3-ol (114) y (3*S*,5*R*)-3-*O*-acetil-5-[(fenilselenenil)metil]tetrahidrotiofen-3-ol (115).

El tioalquenol **109** (58 mg, 0.36 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento de selenioeterificación en condiciones básicas con cloruro de fenilselenenilo (75 mg, 0.38 mmol). La reacción se mantuvo en agitación durante 16 horas. Tras el tratamiento y purificación del residuo por MPLC (gradiente lineal de hexano a hexano/acetato de etilo 20:1 a hexano/acetato de etilo 10:1), se aislaron 83 mg (67%) de mezcla de los diastereoisómeros **114** y **115** con una relación 10:13. Los diastereoisómeros pudieron ser separados mediante una cromatografía radial utilizando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo 25:1.



Compuesto 114 (Rf mayor):

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.8 \quad (c\ 1.00, \text{CHCl}_3)$$

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SSe}$ (315): calc. C 49.52, H 5.08, S 10.16; exp. C 49.18, H 5.34, S 9.89.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.54-7.51 (m, 2H, Ph), 7.32-7.26 (m, 3H, Ph), 5.38 (q, 1H, $J_{3,2}\approx J_{3,2'}\approx J_{3,4}\approx J_{3,4'}=4.8$ Hz, H-3), 3.60 (ddt, 1H, $J_{5,6}=7.2$

Hz, $J_{5,4}=5.2$ Hz, $J_{5,4'}=8.8$ Hz, H-5), 3.20 (d, 2H, $J_{6,5}=7.2$ Hz, H-6), 3.17 (dd, 1H, $J_{2,2'}=11.6$ Hz, $J_{2,3}=5.2$ Hz, H-2), 3.00 (ddd, 1H, $J_{2,2'}=11.6$ Hz, $J_{2,3}=4.4$ Hz, $J_{2,5}=0.6$ Hz, H-2'), 2.32 (ddd, 1H, $J_{4,4'}=13.6$ Hz, $J_{4,5}=7.6$ Hz, $J_{4,3}=5.2$ Hz, H-4), 2.14 (dt, 1H, $J_{4,4'}=13.6$ Hz, $J_{4,5}\approx J_{4,3}=5.2$ Hz, H-4'), 2.03 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 135.0 (4^{ario}), 133.4, 129.2, 127.3 (Ph), 76.8 (C-3), 45.5 (C-5), 40.3 (C-4), 36.9 (C-2), 35.7 (C-6), 21.2 (CH₃).

Compuesto 115 (Rf menor):

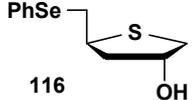
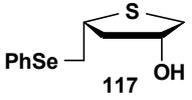
$[\alpha]_D^{25} = +17.0$ (*c* 0.350, CHCl₃)

C₁₃H₁₆O₂SSe (315): calc. C 49.52, H 5.08, S 10.16; exp. C 49.81, H 5.71, S 9.84.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.55-7.52 (m, 2H, Ph), 7.29-7.26 (m, 3H, Ph), 5.49 (m, 1H, H-3), 3.81 (dddd, 1H, $J_{5,6}=8.4$ Hz, $J_{5,6'}=6.4$ Hz, $J_{5,4}=6.4$ Hz, $J_{5,4'}=9.6$ Hz, H-5), 2.28 (dd, 1H, $J_{2,2'}=12.0$ Hz, $J_{2,3}=4.4$ Hz, H-2), 3.18 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12.0$ Hz, $J_{6,5}=6.4$ Hz, H-6), 3.14 (dd, 1H, $J_{6,6'}=12.4$ Hz, $J_{6,5}=8.0$ Hz, H-6'), 2.94 (ddd, 1H, $J_{2,2'}=12.0$ Hz, $J_{2,3}=2.4$ Hz, $J_{2,4}=1.6$ Hz, H-2'), 2.40 (dddd, 1H, $J_{4,4'}=13.6$ Hz, $J_{4,5}=5.6$ Hz, $J_{4,3}=3.2$ Hz, $J_{4,2'}=1.6$ Hz, H-4), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.79 (ddd, 1H, $J_{4,4'}=13.6$ Hz, $J_{4,5}=9.6$ Hz, $J_{4,3}=4.0$ Hz, H-4').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 133.2, 129.2, 127.3 (Ph), 77.1 (C-3), 46.7 (C-5), 42.0 (C-4), 37.7 (C-2), 33.9 (C-6), 21.2 (CH₃).

Selenotioeterificación de 109 en condiciones básicas en metanol: síntesis de (3*S*,5*S*)-5-fenilselenenilmiltetrahidrotiofen-3-ol (116) y (3*S*,5*R*)-5-fenilselenenilmiltetrahidrotiofen-3-ol (117).

El tioalquenol **109** (58 mg, 0.36 mmol) disuelto en 8 ml de metanol anhidro,  **116**  **117** se hizo reaccionar con cloruro de fenilselenenilo (68 mg, 0.35 mmol) por aplicación del procedimiento de selenotioeterificación en condiciones básicas. La

mezcla se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 6 horas. Tras el tratamiento, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía radial (gradiente lineal de hexano a hexano/acetato de etilo 3:1), para proporcionar 34 mg (38%) de mezcla de los diastereoisómeros **116** y **117** con una relación 23:10.

Compuesto 116:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.44-7.41 (m, 2H, Ph), 7.18-7.15 (m, 3H, Ph), 4.42 (m, 1H, H-3), 3.51 (m, 1H, H-5), 2.94 (dd, 1H, $J_{2,2'}=12.2$ Hz, $J_{2,3}=5.2$ Hz, H-2), 3.12-3.03 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.81 (ddd, 1H, $J_{2,2'}=12.2$ Hz, $J_{2,3}=5.2$ Hz, $J_{2,4'}=1.2$ Hz, H-2'), 2.34 (sd, 1H, OH), 2.23 (ddd, 1H, $J_{4,4'}=13.2$ Hz, $J_{4,5}=7.2$ Hz, $J_{4,3}=5.2$ Hz, H-4), 1.58 (ddd, 1H, $J_{4',4}=13.2$ Hz, $J_{4',5}=5.6$ Hz, $J_{4',3}=1.2$ Hz, H-4').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 132.9, 129.2(4^{ario}), 128.9, 127.0 (Ph), 75.1 (C-3), 45.4 (C-5), 43.2 (C-4), 40.1 (C-2), 36.0 (C-6).

Compuesto 117:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.44-7.41 (m, 2H, Ph), 7.18-7.15 (m, 3H, Ph), 4.54 (m, 1H, H-3), 3.73 (m, 1H, H-5), 3.19 (dd, 1H, $J_{2,2'}=12.0$ Hz, $J_{2,3}=8.4$ Hz, H-2), 3.12-3.03 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.75 (ddd, 1H, $J_{2,2'}=12.0$ Hz, $J_{2,3}\approx J_{2,4'}=1.6$ Hz, H-2'), 2.27 (sd, 1H, OH), 2.23 (dddd, 1H, $J_{4,4'}=13.2$ Hz, $J_{4,5}=6.4$ Hz, $J_{4,3}=2.8$ Hz, $J_{4,2'}=1.6$ Hz, H-4), 1.58 (ddd, 1H, $J_{4',4}=13.2$ Hz, $J_{4',5}=9.6$ Hz, $J_{4',3}=3.6$ Hz, H-4').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 MHz) δ en ppm: 132.8, 129.4(4^{ario}), 128.9, 127.0 (Ph), 75.0 (C-3), 46.0 (C-5), 44.6 (C-4), 40.8 (C-2), 34.7 (C-6).

Selenotioeterificación de 109 en condiciones ácidas: obtención de 114-117.

Se hizo reaccionar, siguiendo el procedimiento de selenotioeterificación en condiciones ácidas, 46 mg (0.29 mmol) del tioalquenol **109** disuelto en 1.5 ml de

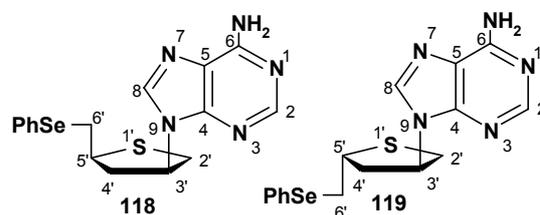
CH_2Cl_2 anhidro con 105 mg de NPSP (0.34 mmol) y 47 mg de ácido alcanforsulfónico (0.20 mmol). El control por CCF (hexano/acetato de etilo 5:1) reveló que la reacción había concluido al cabo de 4 horas, interrumpiéndose entonces la reacción. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía radial (gradiente lineal, de hexano a hexano/acetato de etilo 3:1), obteniéndose, por orden de elución, 28 mg de los productos acetilados **114** y **115** con una relación 18:10 (32%), y 44 mg de una mezcla compuesta por ftalimida, **116** y **117** con una relación 10:28 que no pudo ser separada (23%).

Selenioeterificación de **109** en condiciones ácidas en metanol: obtención de **116** y **117**.

Sobre una disolución de 43 mg (0.27 mmol) del tioalquenol **109** en 1.5 ml de metanol anhidro se añadieron NPSP (98 mg, 0.32 mmol) y ácido alcanforsulfónico (44 mg, 0.19 mmol), siguiendo las indicaciones del procedimiento de selenioeterificación en condiciones ácidas. Se dejó la reacción en agitación durante 2 horas (CCF (hexano/acetato de etilo 5:1)). Tras interrumpir la reacción, el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía radial (gradiente lineal, de hexano a hexano/acetato de etilo 3:1), obteniéndose 60 mg de una mezcla compuesta por ftalimida, **116** y **117** con una relación 10:32 que no pudo ser separada (47%).

Síntesis del 9-[(3S, 5S)-5-fenilselenenilmetil-tetrahidrotiofen-3'-il]-adenina (**118**) y 9-[(3S, 5R)-5-fenilselenenilmetil-tetrahidrotiofen-3'-il]-adenina (**119**).

Una disolución de 96 mg de una mezcla de los compuestos **116/117** con una relación 65:35 en



6 ml de DMF anhidra se añadió sobre un matraz que contenía adenina (190 mg, 1.40 mmol) y trifenilfosfina (184 mg, 0.70 mmol). A continuación se introdujo gota a gota una dilución de DIAD (0.140 ml) en 1.5 ml de DMF. La mezcla fue mantenida en agitación durante 48 horas a 70°C, controlando la reacción por CCF (diclorometano/metanol 10:1). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por MPLC, empleando gradiente lineal (de diclorometano a diclorometano/metanol 10:1) para proporcionar 16 mg (12%) del compuesto **118** puro, 42 mg (31%) de mezcla de los compuestos **118/119** en una relación 40:60 y 20 mg (15%) del compuesto **119** junto con una mezcla de los N7-isonucleósidos en una relación **119/N7** de 50:50. El rendimiento global de la reacción fue del 58% y la relación N9/N7 de 7:1.

Compuesto 118:

$$[\alpha]_D^{25} = -42.25 \quad (c\ 0.80, CHCl_3)$$

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 262 nm

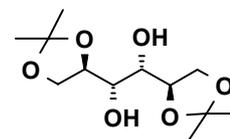
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 8.32 (s, 1H, H-8), 7.86 (s, 1H, H-2), 7.51-7.45 (m, 2H, Ph), 7.26-7.20 (m, 3H, Ph), 5.83 (s, 2H, NH₂), 5.11-5.03 (m, 1H, H-3'), 3.78-3.73 (m, 1H, H-5'), 3.44-3.33 (m, 2H, H-2'), 3.17 (d, 2H, J_{6',5'}=6.8 Hz, H-6'), 2.78 (dt, 1H, J_{4',4''}=18.4 Hz, J_{4',3'}≈J_{4',5'}=6.0 Hz, H-4'), 2.39-2.31 (m, 1H, H-4'').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.5 MHz) δ en ppm: 152.7 (C-2), 138.1 (C-8), 133.4, 129.1, 127.5 (Ph), 57.9 (C-3), 44.8 (C-5), 41.2, 35.4, 34.6 (C-2, C-4, C-6).

Síntesis 3-metilén-isodidesoxinucleósidos

Síntesis del 1,2;5,6-di-*O*-isopropilidén-*D*-manitol (**120**)²⁰⁷.

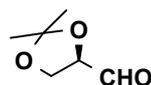
En un matraz provisto de agitación magnética se preparó una disolución de 40g de ZnCl₂ seco (0.29 moles) en 200 ml de acetona anhidra (2.72 moles). Seguidamente, se añadieron 25 g de *D*-manitol (0.14 moles) y la mezcla de reacción se dejó una noche en agitación. Transcurrido ese tiempo, se añadieron 4 g de tamiz molecular activado de 4 Å y se dejó otro día en agitación energética a temperatura ambiente. El control por CCF (hexano/acetato de etilo 1:4) indicó que la reacción no evolucionaba más tras ese tiempo. Sobre la mezcla se añadió una disolución de 50 g de K₂CO₃ (0.36 moles) en 25 ml de agua y se dejó en agitación una hora. El sólido formado y el exceso de *D*-manitol que no había reaccionado se separaron por filtración, y el filtrado se concentró hasta eliminación de la acetona. El residuo líquido se diluyó con agua saturada en cloruro de sodio y se extrajo con éter etílico varias veces. El conjunto de fases orgánicas se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el sólido resultante se purificó por recristalización en éter etílico/éter de petróleo. Se obtuvieron 23.3 g del compuesto **120** en forma de sólido blanco, lo cual representa un 65% de rendimiento.



p.f.= 116-118°C (lit.²⁰⁷ pf=118-120°C)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 4.18 (m, 2H, J_{1,2}≈J_{1',2'}≈J_{2,OH}=6.0 Hz, H-2, H-5), 4.12 (dd, 2H, J_{1,1'}=8.4 Hz, J_{1,2}=6.3 Hz, H-1, H-6), 3.98 (dd, 2H, J_{1',2'}=5.4 Hz, H-1', H-6'), 3.75 (t, 2H, J_{2,3}≈J_{3,OH}=6.1 Hz, H-3, H-4), 2.66 (d, 2H, J_{3,OH}=6.8 Hz, 2xOH), 1.42 (s, 6H, 2xCH₃), 1.36 (s, 6H, 2xCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 109.4 (C_{cetal}), 76.1 (C-2, C-5), 71.0 (C-3, C-4), 66.7 (C-1, C-6), 26.6, 25.0 (2xCH₃).

Síntesis del 2,3-*O*-isopropilidén-*D*-gliceraldehído (121)^{208,209}

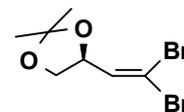
En un matraz de tres bocas de 250 ml se disolvieron 8.1 g del compuesto **120** (30.88 mmol) en 75 ml de CH₂Cl₂ y se introdujo el matraz en un baño de agua a aprox. 20°C. La agitación fue mecánica y enérgica. Seguidamente se adicionaron 3 ml (4% del volumen de diclorometano) de agua saturada en bicarbonato sódico. A continuación, se añadieron en pequeñas porciones y a intervalos de tiempo regulares 13.0 g de peryodato de sodio (60.78 mmol), finalizando la adición al cabo de media hora. Se mantuvo la agitación durante 2h más. El control por CCF demostró que la reacción había concluido tras ese tiempo (hexano/acetato de etilo 1:2, 2 migraciones). Seguidamente, se enfrió la disolución en un baño de hielo y añadió lentamente agua saturada en tiosulfato de sodio. El exceso de agua se secó directamente en el matraz de reacción por adición de sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El residuo sólido se volvió a poner en agitación con diclorometano durante 15 minutos más, se filtró y el filtrado se unió al filtrado anterior. Esta operación se repitió dos veces más. El disolvente se evaporó a presión reducida en un rotavapor con el baño de agua frío. El líquido restante se destiló a alto vacío, recogiendo la fracción volátil. Se obtuvieron 7.96 g del compuesto **121** como líquido incoloro, siendo el rendimiento del 98%.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 9.73 (d, 1H, J_{1,2}=1.9 Hz, H-1), 4.40 (ddd, 1H, J_{2,3}=7.3 Hz, J_{2,3'}=4.8 Hz, H-2), 4.18 (dd, 1H, J_{3,3'}=8.8 Hz, H-3), 4.11 (dd, 1H, H-3'), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 202.0 (C=O), 111.3 (C_{cetal}), 79.8 (C-2), 65.5 (C-3), 26.1, 25.0 (2xCH₃).

Síntesis del (S)-1,1-dibromo-3,4-O-isopropiliden-but-1-eno (122)^{193d}.

En un matraz de 2 bocas de 250 ml provisto de agitación magnética, se preparó una suspensión de 24.5 g (92.31 mmol) de PPh₃ y 6.0 g (92.31 mmol) de zinc en polvo en 40 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se enfrió a 0°C en baño de hielo, y sobre ella se adicionó lentamente una disolución de 31.3 g (92.31 mmol) de tetrabromuro de carbono en 20 ml de diclorometano anhidro. La mezcla, de color verde oscuro, se agitó a 23°C durante 24 horas, obteniéndose un crudo marrón. En este punto, se añadieron 4.5 g (34.61 mmol) de gliceraldehído **121** en 15 ml de diclorometano anhidro más, agitándose la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente (CCF hexano/acetato de etilo 1:5). Transcurrido ese tiempo, se adicionó pentano sobre el crudo y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose 9.82 g del compuesto **122** impurificado con óxido de trifenilfosfina, que fue utilizado directamente en la siguiente reacción.

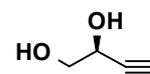


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 6.53 (d, 1H, J_{2,3}=7.5 Hz, H-2), 4.74 (m, 1H, H-3), 4.20 (dd, 1H, J_{4,4'}=8.4 Hz, J_{4,3}=6.3 Hz, H-4), 3.69 (dd, 1H, J_{4',4}=8.4 Hz, J_{4',3}=6.3 Hz, H-4'), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 109.9 (C-2), 92.6 (C-1), 76.1, 67.9 (C-3, C-4), 26.5, 25.6 (2xCH₃).

Síntesis del (S)-3-butin-1,2-diol. (124)^{193d}.

En una segunda etapa, los 9.82 g del compuesto **122** se disolvieron en 300 ml de éter etílico anhidro, se enfrió a 0°C y se hizo reaccionar con BuLi (35 ml, 2.5 M, 86 mmol). La reacción se agitó de nuevo durante una hora, y se interrumpió por la adición de una solución acuosa de NH₄Cl saturada (200 ml). Tras sucesivas extracciones con éter etílico (200 ml x 5), el conjunto de fases orgánicas se limpiaron con una solución de NaCl saturada y agua destilada, se



secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y por último, se concentraron a presión reducida. Sobre el crudo obtenido se procedió a la desprotección del cetal, así se disolvió el compuesto **123** en 200 ml de metanol y se añadieron 10 g de resina ácida Dowex 50. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y transcurrido ese tiempo se filtró a través de gel de sílice, utilizando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 50:1 para arrastrar el óxido de trifenilfosfina, y posteriormente AcOEt obteniéndose 1.08 g del compuesto **124** en forma de jarabe. El rendimiento global para las 3 etapas (a partir del gliceraldehído **121**) fue del 37%.

Compuesto 123:

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 4.71 (dt, 1H, $J_{2,1} \approx J_{2,1'} = 6.3$ Hz, $J_{2,4} = 2.1$ Hz, H-2), 4.17 (dd, 1H, $J_{1,1'} = 7.8$ Hz, $J_{1,2} = 6.3$ Hz, H-1), 3.94 (dd, 1H, $J_{1',1} = 7.8$ Hz, $J_{1',2} = 6.3$ Hz, H-1'), 2.52 (d, 1H, $J_{4,2} = 2.1$ Hz, H-4), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3).

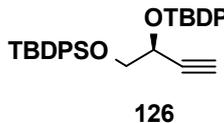
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 81.5 (C-4), 71.4 (C-2), 71.1 (C-3), 69.9 (C-1), 26.2, 26.0 (2x CH_3).

Compuesto 124:

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 4.47 (ddd, 1H, $J_{2,1} = 6.6$ Hz, $J_{2,1'} = 3.6$ Hz, $J_{2,4} = 2.1$ Hz, H-2), 3.78 (dd, 1H, $J_{1,1'} = 11.4$ Hz, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1'), 3.70 (dd, 1H, $J_{1,1'} = 11.4$ Hz, $J_{1,2} = 6.6$ Hz, H-1), 2.61 (sa, 2H, OHx2), 2.51 (d, 1H, $J_{4,2} = 2.1$ Hz, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 81.8 (C-4), 74.5 (C-3), 66.5 (C-2), 63.2 (C-1).

Síntesis del (S)-1-*O*-*tert*-butildifenilsilil-3-butin-1,2-diol (125) y del (S)-1,2-di-*O*-*tert*-butildifenilsilil-3-butin-1,2-diol (126).

Se trataron 290 mg del diol  **126** (3.37 mmol), disueltos en 8 ml de diclorometano anhidro con 480 mg (7.00 mmol) de imidazol. Tras enfriar la mezcla a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionaron 875 μl (3.37 mmol) de cloruro de *tert*-butildifenilsililo bajo atmósfera de argón, y se dejó alcanzar la temperatura de -20°C durante un periodo de 2 horas. Trascurrido ese tiempo, se procedió a interrumpir la reacción mediante la dilución con 75 ml de diclorometano. Seguidamente, se realizaron una serie de lavados con agua destilada (30 ml x 3), la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (20 ml x 3), y el conjunto de fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía de mediana presión, utilizando un gradiente lineal de disolventes (de hexano a hexano/acetato de etilo 10:1, a hexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 480 mg (25%) de compuesto diprotegido **126** y 580 mg (53%) de compuesto monoprotegido **125** en forma de jarabe incoloro.

Compuesto 126:

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.78-7.63 (m, 8H, Phx4), 7.41-7.25 (m, 12H, Phx4), 4.52 (ddd, 1H, $J_{2,1}=5.4\text{ Hz}$, $J_{2,1'}=6.6\text{ Hz}$, $J_{2,4}=2.1\text{ Hz}$, H-2), 3.79 (dd, 1H, $J_{1',1}=13.2\text{ Hz}$, $J_{1',2}=6.6\text{ Hz}$, H-1'), 3.71 (dd, 1H, $J_{1,1'}=13.2\text{ Hz}$, $J_{1,2}=5.4\text{ Hz}$, H-1), 2.23 (d, 1H, $J_{4,2}=2.1\text{ Hz}$, H-4), 1.02 (s, 9H, ^tBu), 1.10 (s, 9H, ^tBu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 136.4, 136.1, 135.9, 135.8, 133.5 (4^{ario}), 133.4 (4^{ario}), 129.9, 129.8, 127.8, 127.7, 127.6 (Phx4), 83.2 (C-4), 73.6 (C-3), 68.3, 65.2 (C-2, C-1), 27.1, 26.9 ($^t\text{Bux}2$), 19.5, 19.4 (4^{ario} , ^tBu).

Compuesto 125:

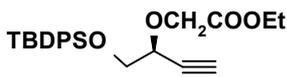
$$[\alpha]_D^{25} = -8.0 \quad (c\ 0.59, CHCl_3)$$

C₂₀H₂₄O₂Si (325): calc. C 74.07, H 7.41; exp. C 74.05, H 7.96.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.77-7.64 (m, 4H, Phx2), 7.44-7.38 (m, 6H, Phx2), 4.49-4.23 (m, 1H, H-2), 3.81 (dd, 1H, J_{1,1'}=10.2 Hz, J_{1,2}=5.2 Hz, H-1'), 3.73 (dd, 1H, J_{1,1'}=10.2 Hz, J_{1,2}=6.3 Hz, H-1), 2.71 (d, 1H, J_{OH,2}=5.7 Hz, OHx2), 2.41 (d, 1H, J_{4,2}=2.1 Hz, H-4), 1.03 (s, 9H, ^tBu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.8, 135.7, 133.0 (4^{ario}), 132.9 (4^{ario}), 130.1, 128.1, 128.0 (Phx2), 82.0 (C-4), 73.8 (C-3), 67.5, 63.1 (C-2, C-1), 26.9 (^tBu), 19.5 (4^{ario}, ^tBu).

Síntesis del (2S)-1-O-*tert*-butildifenilsililoxi-2-O-(2-hidroxiacetato de etilo)-3-butin-1,2-diol (127).

En un matraz bien secó se introducen 13 mg  (0.31 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral y se añaden bajo atmósfera de argón, una disolución de 100 mg (0.31 mmol) del compuesto **125** y 1.5 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se enfrió en baño de hielo y agitó durante 30 minutos, tiempo necesario para la formación del alcoholato. Seguidamente, se adicionaron 35 μl (0.32 mmoles) de bromoacetato de etilo y la reacción se agitó durante 3 horas más (CCF hexano/acetato de etilo 10:1), obteniendo una suspensión blanca, sobre la cual se adicionaron 10 ml de etanol y se agitó durante 15 minutos. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se procedió a la purificación del crudo mediante una cromatografía radial (hexano/diclorometano 2:1), obteniéndose 123 mg (97%) del compuesto **127**.

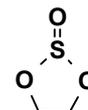
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.72-7.69 (m, 4H, Phx2), 7.43-7.38 (m, 6H, Phx2), 4.44 (ddd, 1H, J_{2,4}=2.1 Hz, J_{2,1}=6.3 Hz, J_{2,1'}=5.4 Hz, H-2), 4.32 (d, 1H, J_{gem}=16.2 Hz, CH₂CO), 4.25 (d, 1H, J_{gem}=16.2 Hz, CH₂CO), 4.21 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH₂), 3.90 (dd, 1H, J_{1,1'}=10.5 Hz, J_{1,2}=6.3 Hz, H-1), 3.84 (dd,

^1H , $J_{1',1}=10.6$ Hz, $J_{1',2}=5.4$ Hz, H-1'), 2.46 (d, 1H, $J_{1,3}=2.1$ Hz, H-1), 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3), 1.06 (s, 9H, tBu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 169.9 (C=O), 135.6, 133.2 (4^{ario}), 133.1 (4^{ario}), 129.7, 127.6 (Phx2), 79.7 (C-4), 75.5 (C-3), 70.9 (C-2), 66.1 (C-1), 65.9 (CH_2CO), 60.8 (OCH_2), 26.7 (tBu), 19.2 (4^{ario} , tBu), 14.1 (CH_3).

Síntesis del etilen sulfito (**128**).

En un matraz de 500 ml de 2 bocas, provisto de agitación magnética y de un embudo de adición compensada, se diluyeron 4.6 ml (0.064 mmol) de cloruro de tionilo en 100 ml de diclorometano. Tras enfriar la solución a 0°C , se adicionaron gota a gota por el embudo de adición compensada, una disolución de 2g (0.032 mol) de etilenglicol y 18 ml (0.128 mol) de trietilamina en 130 ml de diclorometano frío. La reacción se agitó durante 12 horas, dejándola atemperar lentamente. Transcurrido ese tiempo, el crudo se diluyó con 50 ml de diclorometano, y se realizaron varios lavados con agua destilada (50 ml x 3) y una solución de NaCl saturada (50 ml). Se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida y baja temperatura. La purificación se llevó a cabo mediante una destilación a vacío de trompa, recuperándose 2.31 g (67%) de sulfito **128** en forma de líquido incoloro. p.eb.= 60°C (lit. 68° , 20 mm Hg).



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 4.76-4.65 (m, 2H, H-1, H-2), 4.42-4.31 (m, 2H, H-1', H-2').

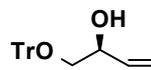
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 67.2 (C-1, C-2).

Síntesis del etilen sulfato (129).

Sobre una disolución de 2 g (18.52 mmol) del compuesto **128** en una mezcla de CH₃CN/CCl₄ (75ml, 75ml), se adicionaron 6.0 g (27.78 mmol) de peryodato sódico, 10 mg (0.015 mmol) de tetracloruro de rutenio trihidratado y 75 ml de agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos (CCF éter etílico), y transcurrido ese tiempo se interrumpió adicionando éter etílico y haciendo una serie de lavados con agua destilada y solución saturada de NaCl, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo el sulfato **129** en forma de sólido rosa pálido en un rendimiento cuantitativo.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 4.76 (s, 4H, H-1, H-1', H-2, H-2').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 68.6 (C-1,C-2)

Síntesis del (S)-1-O-tritil-3-butin-1,2-diol. (130).

Sobre una disolución de 365 mg (4.24 mmol) de diol **124** en 8.5 ml de piridina anhidra se adicionaron 1.59 g (5.52 mmol) de cloruro de tritilo a 0°C y bajo argón. La reacción se dejó atemperar lentamente, y tras agitar a temperatura ambiente durante un periodo de 7 días, la CCF (hexano/acetato de etilo 1:5) reveló que el diol de partida no se había consumido totalmente, así que decidimos interrumpir la reacción por eliminación de la piridina a presión reducida. Una cromatografía a mediana presión (gradiente lineal, de hexano a hexano/acetato de etilo 25:1, a hexano/acetato de etilo 15:1, hexano/acetato de etilo 10:1) permitió recuperar el compuesto **130** puro en forma de jarabe incoloro (928 mg, 67%), además de 75 mg de producto de partida.

$[\alpha]_D^{25} = -4.9$ (c 0.88, CHCl₃)

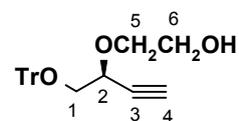
$C_{23}H_{20}O_2$ (328): calc. C 84.15, H 6.10; exp. C 83.69, H 6.26.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ en ppm: 7.48-7.45 (m, 6H, Phx3), 7.33-7.22 (m, 9H, Phx3), 4.49 (ddd, 1H, $J_{2,1}=4.8$ Hz, $J_{2,1'}=3.0$ Hz, $J_{2,4}=1.5$ Hz, H-2), 3.34 (dd, 1H, $J_{1,1'}=7.2$ Hz, $J_{1,2}=4.8$ Hz, H-1), 3.30 (dd, 1H, $J_{1',1}=7.2$ Hz, $J_{1',2}=3.0$ Hz, H-1'), 2.45 (d, 1H, $J_{4,2}=1.5$ Hz, H-4), 2.35 (sa, 1H, OH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.4 MHz) δ en ppm: 134.4 ($4^{arío}$), 128.5, 127.8, 127.1 (Phx3), 86.8 ($4^{arío}$, Tr), 82.1 (C-4), 73.5 (C-3), 67.0 (C-1), 61.7 (C-2).

Síntesis del (S)-1-O-tritil-2-O-(6-hidroxiethyl)-3-butin-1,2-diol (131).

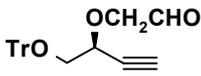
Sobre un matraz de 10 ml bien seco que contenía 32 mg (0.79 mmol) de hidruro de sodio, se adicionó a 0°C y bajo atmósfera de argón, una disolución de 215 mg (0.66 mmol) del alcohol **130** en 3.5 ml de tetrahidrofurano anhidro. Tras agitar la mezcla a 0°C durante un periodo de 30 minutos, se adicionaron 97 mg del sulfato **129** y se agitó de nuevo durante 3 horas más (CCF CH_2Cl_2). Se adicionaron 3 ml de metanol, se agitó durante 15 minutos y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se disolvió en 8 ml de THF y se adicionaron tres gotas de una solución de H_2SO_4/H_2O 5ml/3ml. La mezcla se agitó durante 5 minutos y la CCF ($CHCl_3/CH_3OH$ 5:1) indicó que la hidrólisis había finalizado, así que se adicionaron unos 200 mg de $NaHCO_3$ y se agitó durante unos minutos, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna utilizando como eluyente CH_2Cl_2 , obteniéndose 185 mg (77%) del compuesto **131**.



RMN 1H (CD_3OD , 400 MHz) δ en ppm: 7.46-7.36 (m, 6H, Phx3), 7.28-7.17 (m, 9H, Phx3), 4.24 (ddd, 1H, $J_{2,1}=7.2$ Hz, $J_{2,1'}=5.2$ Hz, $J_{2,4}=2.4$ Hz, H-2), 3.77 (dd, 1H, $J_{5,5'}=9.6$ Hz, $J_{5,6}=4.8$ Hz, H-5), 3.66 (dt, 2H, $J_{6,5}=J_{6,5'}=4.8$ Hz, $J_{6,OH}=1.6$ Hz, H-6), 3.52 (dd, 1H, $J_{5',5}=9.6$ Hz, $J_{5',6}=4.8$ Hz, H-5'), 3.28 (dd, 1H, $J_{1,1'}=9.2$ Hz, $J_{1,2}=7.2$ Hz, H-1), 3.19 (dd, 1H, $J_{1',1}=9.2$ Hz, $J_{1',2}=5.2$ Hz, H-1'), 2.87 (d, 1H, $J_{4,2}=2.4$ Hz, H-4).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100.5 MHz) δ en ppm: 130.0, 129.4, 128.9, 128.1 (Phx3), 88.4 (4^{ario} , Tr), 81.8 (C-4), 71.7, 70.8 (C5, C6), 76.4 (C-3), 67.5 (C-1), 62.3 (C-2).

Síntesis del (2S)-1-O-tritil-2-O-(2-oxo-etil)-3-butin--1,2-diol (132).

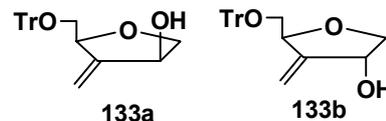
En un matraz bien seco y desoxigenado, se disolvieron  90 μl (1.00 mmol) de cloruro de oxalilo en 1.5 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón. Tras enfriar la solución a -60°C , se adicionaron gota a gota 150 μl (2.10 mmol) de dimetilsulfóxido, y seguidamente una disolución de 162 mg del alcohol **131** en 4 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -60°C bajo argón, se adicionaron 750 μl (4.40 mmol) de diisopropilamina y se dejó atemperar lentamente durante un periodo de tiempo de 3 horas. Finalmente, se interrumpió la reacción mediante la adición de una disolución saturada de NaHCO_3 , se realizaron una serie de extracciones con acetato de etilo (75 ml x 5), y el conjunto de fases orgánicas se lavaron con agua destilada (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad. Una cromatografía radial, utilizando un gradiente lineal de disolventes (de hexano a hexano/diclorometano 2:1, a hexano/diclorometano 1:1, a hexano/ diclorometano 1:2) permitió recuperar 117 mg (75%) del aldehído **132** y 16 mg de producto de partida **131**(10%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 9.75 (t, 1H, $J=0.9$ Hz, CHO), 7.50-7.45 (m, 6H, Phx3), 7.33-7.19 (m, 9H, Phx3), 4.35 (ddd, 1H, $J_{2,1}=6.9$ Hz, $J_{2,1'}=4.5$ Hz, $J_{2,4}=2.4$ Hz, H-2), 4.26 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=17.7$ Hz, $J_{\text{CH}_2,\text{CHO}}=0.9$ Hz, CH_2CHO), 4.16 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=17.7$ Hz, $J_{\text{CH}_2,\text{CHO}}=0.9$ Hz, CH_2CHO), 3.45 (dd, 1H, $J_{1,1'}=9.9$ Hz, $J_{1,2}=6.9$ Hz, H-1), 3.32 (dd, 1H, $J_{1',1}=9.9$ Hz, $J_{1',2}=4.5$ Hz, H-1'), 2.49 (d, 1H, $J_{4,2}=2.4$ Hz, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 200.7 (CHO), 143.5 (4^{ario}), 128.6, 127.8, 127.1 (Phx3), 86.9 (4^{ario} , Tr), 79.3 (C-4), 75.9 (C-3), 73.9 (CH_2CHO), 66.9 (C-2), 65.8 (C-1).

Síntesis del (3R, 5R)-5-tritiloximetil-4-metilén-tetrahidrofuran-3-ol (133a) y (3S, 5R)-5-tritiloximetil-4-metilén-tetrahidrofuran-3-ol (133b).

En un matraz de 2 bocas perfectamente seco y provisto de un embudo



de adición compensada se introducen 8ml de THF anhidro y se desoxigenan borboteando una corriente de argón (directamente de la botella, a través de gomas no permeables al oxígeno del aire). Seguidamente se añaden 380 μ l (3.13 mmol) de DMPU, bajo atmósfera de argón y se desoxigena de nuevo. En este punto, se procedió a adicionar 8 ml (0.78 mmol) de una solución de SmI₂ (0.1M en THF) y la solución pasó de color azul a color violeta. Tras volver a repetir la operación de desoxigenación, se adicionó una disolución de 115 mg de aldehído **132** en 4 ml de THF anhidro y desoxigenado. La reacción se mantuvo 4 horas a reflujo (CCF hexano/CH₂Cl₂ 1:2), y transcurrido ese tiempo se interrumpió por adición de una solución saturada de NaHCO₃ (100ml). Se realizaron varias extracciones con éter etílico (75 mlx5), el conjunto de fases orgánicas se limpiaron con agua (50 ml) y una solución de NaCl (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC, empleando gradiente lineal (de hexano a hexano/acetato de etilo 5:1, a hexano/acetato de etilo 3:1) para proporcionar 37 mg (32%) de la mezcla equimolar de los epímeros **133a** y **133b**.

Compuesto 133a: (datos extraídos de la mezcla)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.50-7.45 (m, 6H, Phx3), 7.33-7.19 (m, 9H, Phx3), 5.31 (t, 1H, J=2.1 Hz, =CH₂), 5.00 (t, 1H, J=2.1 Hz, =CH₂), 4.70-4.65 (m, 2H, H-3, H-5), 4.17 (dd, 1H, J_{6,6'}=9.3 Hz, J_{6,5}=4.6 Hz, H-6), 3.72 (dd, 1H, J_{6,6'}=9.3 Hz, J_{6',5}=4.6 Hz, H-6'), 3.18 (d, 2H, J_{2,3}≈J_{2',3}=5.1 Hz, H-2, H-2').

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 151.5 (4^{ario}, C-4), 143.8 (4^{ario}), 128.7, 127.7, 126.9 (Phx3), 108.9 (=CH₂), 86.3 (4^{ario}, Tr), 79.3 (C-3), 74.0 (C-6), 73.3 (C-5), 66.3 (C-2).

Compuesto 133b: (datos extraídos de la mezcla)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.50-7.45 (m, 6H, Phx3), 7.33-7.19 (m, 9H, Phx3), 5.38 (t, 1H, $J=0.9$ Hz, $=\text{CH}_2$), 4.91 (t, 1H, $J=2.1$ Hz, $=\text{CH}_2$), 4.65 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H, $J=6.6$ Hz, $J=4.5$ Hz, $J=1.8$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J_{6,6'}=9.6$ Hz, $J_{6,5}\approx 0$ Hz, H-6), 3.85 (dd, 1H, $J_{6',6}=9.6$ Hz, $J_{6',5}=3.6$ Hz, H-6'), 3.40 (dd, 1H, $J_{2,2'}=9.6$ Hz, $J_{2,3}=7.2$ Hz, H-2), 3.30 (dd, 1H, $J_{2',2}=9.6$ Hz, $J_{2',3}=4.5$ Hz, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 150.4 (4^{ario} , C-4), 143.6 (4^{ario}), 128.8, 127.8, 127.1 (Phx3), 110.0 ($=\text{CH}_2$), 86.9 (4^{ario} , Tr), 79.3 (C-3), 75.4, 73.5 (C-5, C-6), 66.0 (C-2).

Conclusiones

1. Se ha llevado a cabo un estudio exhaustivo de un nuevo método de síntesis estereoselectiva de 2'-desoxinucleósidos a partir de 1-tio y 1-selenoglicósidos basado en la activación del hidroxilo 2-OH en condiciones de Mitsunobu y que transcurre a través de una transposición 1,2 del sustituyente anomérico seguido de glicosilación. De este estudio se extraen las siguientes conclusiones concretas:
 - 1.1. Cuando se partió de la tetraacetilribosa, la reacción condujo mayoritariamente a los 2-sulfenil y 2-selenenil- α -D-arabino nucleósidos, obteniéndose los mejores resultados a partir del *tert*-butil 1-tio-ribo-glicósido con N₃-Bz-T (65%, $\alpha/\beta=10:1$).
 - 1.2. Cuando se partió del 2,3,5-tri-O-bencil-D-arabino-furanósido de metilo, la reacción condujo a los 2-sulfenil y 2-selenenil- β -D-ribo nucleósidos, obteniéndose excelentes estereoselectividades con el *tert*-butil 1-tio-arabino-glicósido ($\alpha/\beta=1:12$ con Cl⁶-purina y $\alpha/\beta=0:1$ con N₃-Bz-T).
 - 1.3. La reacción es altamente estereoselectiva, pero no es estereoespecífica, lo que parece indicar que la reacción no transcurre a través de un intermedio episulfonio o selenonio. La obtención exclusiva del anómero β en el caso del *tert*-butil 1-tio-arabino-glicósido con N₃-Bz-T puede ser debida al fuerte impedimento estérico ejercido por el grupo *tert*-butilo.
 - 1.4. Un estudio utilizando cálculos DFT, permitieron confirmar que el intermedio de la reacción es un catión oxonio y no el episulfonio, selenonio, o yodonio que normalmente se proponen en este tipo de reacciones. El estudio se extendió a los azaderivados, para los cuales las estructuras optimizadas corresponden a un intermedio iminio, y a los derivados carbocíclicos, en cuyo caso el intermedio es un catión de tipo episulfonio, episelenonio o yodonio.

2. Se ha puesto a punto un nuevo método altamente eficiente y estereoselectivo para la obtención de aciclonucleósidos relacionados con el d4T, por reacción de 2,5-dihidrofunanos con yodotrimetilsilano en presencia bases púricas y pirimidínicas.
3. Se ha estudiado la ciclación tio-pentenoles inducida por electrófilos de yodo y selenio obteniendo las siguientes conclusiones:
 - 3.1 La yodo y selenociclación de 1 y 2-tio-4-penten-2-oles es completamente regioselectiva, no observándose en ningún caso ciclación por el alcohol.
 - 3.2 Los 2-tio-penten-1-oles ciclan siempre por vía *5-endo*, a diferencia de los 1-tio-4-penten-2-oles en los que el camino de ciclación depende del electrófilo, obteniéndose el producto *5-exo* en las selenociclaciones y el producto *6-endo* en las yodociclaciones (Esquema 5.20).
4. Se han sintetizado 5-desoxi-5-fenilselenenil-tio-isonucleósidos por reacción de los 5-fenilselenenilmetiltetrahidrotiofen-3-oles con adenina en condiciones de Mitsunobu.
5. La ciclación radicalaria intramolecular de metilén-aldehídos, inducida por SmI_2 , conduce a 3-metilén-1,4-anhidropentenoles en bajos rendimientos y estereoselectividades. Estos compuestos son precursores de 3-metilén-didesoxi-isonucleósidos.

Tabla 8.1. Datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 para los 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-tio/seleno- α/β -D-ribo-furanósidos **2-6, 21-23**.

Glicósido	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅ /H _{5'}	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}	C ₁	C ₅
2	5.56	5.40	5.26	4.11-4.05	4.32-4.05	3.9	5.1	5.4	---	---	---	83.3	63.3
3	5.32	5.26-5.21		4.29-4.24	4.09	5.1	---	---	3.7	5.4	12.9	87.9	63.4
4β	5.93	5.43	5.17	4.35	4.24-4.04	2.1	---	---	---	---	---	87.9	63.4
5	5.09	5.19	5.32-5.29	4.21	4.30/4.09	5.1	---	---	3.3	4.5	11.7	89.4	63.6
6β	5.69	5.19	5.31	4.26-4.22	4.38-4.13	5.1	5.1	3.9	3.6	4.5	11.7	84.0	63.7
21	6.08	*	5.80	5.62	4.87-4.70*	---	---	---	---	---	---	87.5	63.5
22	5.87	*	5.75	5.68	4.92-4.72*	0.6	1.5	1.5	4.8	0.9	---	91.4	63.4
23	5.61-5.57		5.80		4.84-4.71	3.6	1.2	1.2	2.4	---	11.1	87.0	63.9

Tabla 8.2. Datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C para los 1-tio/seleno- α/β -*D*-ribo-furanósidos **7-11, 24,26**.

Glicósido	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅ /H _{5'}	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}	C ₁	C ₅
7	5.54		4.20-4.10		3.74-3.59	3.3	---	---	3.6	4.8	12.0	86.7	62.2
8	5.26		4.09-3.97	3.72	3.63	4.2	---	---	3.7	4.5	12.0	90.1	62.0
9	5.09		3.98-3.96	3.68	3.59	4.2	---	---	3.6	4.5	12.9	90.7	62.1
10	4.96	4.04	4.12	3.90	3.72-3.62	4.2	---	---	4.2	4.8	12.0	91.7	62.5
11β	5.19		4.02-3.68		3.82-3.68	4.5	---	---	---	---	---	86.1	62.2
11α	5.55	4.29	4.05	4.12	3.87-3.75	5.1	---	---	---	---	---	85.7	61.9
24	5.70	4.24		4.16	3.84-3.72	2.4	---	---	---	---	11.7	89.3	61.2
26	5.24		4.92/3.86		3.70-3.60	---	---	---	4.2	---	12.3	88.8	62.7

Tabla 8.3. Datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 para los 1-tio/seleno- β -*D*-ribo-furanósidos protegidos **12-19**.

Glicósido	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅ /H _{5'}	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}	C ₁	C ₅
12	5.61	4.27	4.35	4.06-3.86		1.5	4.8	6.6	3.0	7.2	10.2	85.3	64.3
13	5.30	4.14	4.29	4.05	3.99-3.87	2.1	6.0	6.0	6.6	7.5	10.2	90.2	64.5
14	5.14	4.11-4.09		3.95-3.84		1.5	---	---	2.4	---	10.2	90.6	64.5
15	5.05	4.09	4.42	4.04	3.93-3.85	2.1	6.6	5.7	---	---	---	90.9	64.0
16	5.21	*	4.42	4.05-3.10*		3.0	5.4	5.4	---	---	---	86.5	65.5
17	5.13	4.03*	4.27	*	3.78-3.72	3.6	4.2	4.2	4.2	5.1	10.8	85.7	64.7
18	5.27	3.94	4.16	4.02	3.77-3.67	6.0	5.4	3.6	4.4	4.2	11.4	85.6	64.5
19	5.09	3.96	4.14-4.08	3.71-3.66		6.6	5.1	---	4.2	5.4	10.8	86.3	64.4

Tabla 8.4. Datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 para los 1-tio/seleno- α -*D*-ribo-furanósidos protegidos **27-31**.

Glicósido	H1'	H2'	H3'	H4'	H5/H5'	J ₁₂	J ₂₃	J ₃₄	J ₄₅	J _{45'}	J _{55'}	C-1	C-5
27	5.61	4.33	4.20		4.02-3.95	4.5	10.0	---	---	---	---	88.4	61.8
28	5.48	4.31-4.19			4.31-4.19	6.0	---	---	---	---	---	90.9	61.1
29	5.19	4.07	4.19	3.90	3.96-3.94	6.0	6.9	8.4	3.3	3.3	---	86.3	61.5
30	5.49	4.08	4.25	4.14	3.85/3.78	---	---	3.6	2.7	2.4	11.4	88.4	64.2
31	5.43	4.03	4.30	3.95	3.82/3.71	3.3	---	6.9	3.9	2.7	11.1	86.2	64.9

Tabla 8.5. Datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 para los nucleósidos **32-37**.

Nucleósido	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'/H5''	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5'}	J _{4,5''}	J _{5',5''}	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'
32α	5.91	4.40	4.20	4.20	3.99/3.85	7.2	8.5	6.9	3.3	4.8	12.6	93.1	49.2	75.2	84.8	61.9
32β	6.42	3.94	4.39	3.75	4.16/4.09	7.9	9.6	8.1	2.4	3.0	13.2	84.6	54.5	73.4	83.5	60.3
33α	5.68	5.36	4.75	3.94	4.13-4.06	6.9	7.2	7.2	---	---	---	88.1	64.4	74.3	83.2	62.3
33β	6.49	3.95	4.29	3.77	4.16/4.07	7.2	8.4	8.4	2.1	2.7	13.2	83.8	59.8	72.7	82.6	58.2
34α	5.78	4.12	4.32	4.19	3.95/3.86	7.2	7.2	8.4	3.3	5.1	12.6	93.1	56.5	74.4	84.5	62.0
34β	6.41	3.80	4.27	3.70	4.15/4.07	7.2	9.6	7.8	2.1	3.0	13.2	84.2	60.0	72.9	82.9	60.3
36α	5.50	3.92	4.27-4.16		3.99-3.87	7.8	---	7.5	3.6	3.0	12.6	95.2	50.2	75.6	84.9	61.6
36β	6.37	3.47	4.16	3.73	4.18-4.03	7.5	10.2	8.7	2.7	1.8	13.2	84.5	51.8	73.1	82.9	60.2
37α	6.15	4.74	4.51	4.44	4.04/3.96	6.3	8.1	---	4.5	3.0	12.6	89.5	56.0	74.9	84.9	61.4
37β	6.57	4.26	4.72	3.96	4.19/4.12	6.9	9.3	---	4.0	3.0	12.9	84.5	57.9	74.1	83.6	61.3

Tabla 8.6. Datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 para los nucleósidos **38-42**.

Nucleósido	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'/H5''	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5'}	J _{4,5''}	J _{5',5''}	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'
38α	6.39	4.39	4.77	4.30	4.04/3.84	6.0	6.0	6.0	3.0	6.9	12.6	86.9	52.2	73.0	85.9	62.6
38β	6.17	4.07-3.90		4.71	4.09-3.87	5.7	---	7.2	---	---	---	91.3	50.3	72.4	85.0	62.8
39β	6.27	4.48	4.98	4.05	3.85	9.0	4.8	---	---	---	---	94.2	50.7	75.0	88.9	62.6
40α	6.35	4.37	4.78	4.26	4.06/3.98	5.7	6.6	6.6	3.3	5.1	12.6	86.4	56.4	71.8	84.4	61.6
40β	6.02	3.82	4.68		4.09-4.02	4.2	6.6	6.6	---	---	---	90.6	56.6	70.9	84.1	61.6
41β	5.91	3.47	4.53	3.95	4.16/4.02	2.7	8.1	8.1	2.7	3.0	13.2	92.5	51.3	68.5	84.0	60.5
42β	6.20	*	4.87		4.17-4.01*	3.6	6.9	6.9	---	---	---	92.2	50.4	69.7	84.8	61.2

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE
2'-DESOXI, ACICLO-, E ISONUCLEÓSIDOS**



Antonio Viso Acosta

Tesis Doctoral

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Departament de Química Analítica i Química Orgànica

Tarragona, diciembre de 2001



**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE
2'-DESOXI-, ACICLO-,
E ISONUCLEÓSIDOS**

**Memoria presentada por Antonio Viso Acosta
para aspirar al grado de Doctor en Química**

Tarragona, diciembre de 2001



El Dr. Sergio Castellón Miranda, Catedrático del Departamento de Química Analítica y Química Orgánica de la Universitat Rovira i Virgili.

HACE CONSTAR:

Que el presente trabajo titulado:

"Síntesis Estereoselectiva de 2'-desoxi-, aciclo-, e isonucleósidos", que presenta Antonio Viso Acosta para optar al grado de Doctor en Química, ha sido realizado bajo mi inmediata dirección en el laboratorio de Química Orgánica del Departamento de Química Analítica y Química Orgánica de la Universitat Rovira i Virgili.

Y para que así conste, firmo el presente documento en Tarragona, Diciembre de 2001.

Dr. Sergio Castellón Miranda

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS

3. SÍNTESIS DE 2'-DESOXINUCLEÓSIDOS

4. SÍNTESIS DE ACICLONUCLEÓSIDOS RELACIONADOS CON EL d4T

5. SÍNTESIS DE ISONUCLEÓSIDOS

6. PARTE EXPERIMENTAL

7. CONCLUSIONES

8. ANEXO I: TABLAS

9. ANEXO II: ESPECTROS SELECCIONADOS