

ANTECEDENTS

Com ja s'ha comentat en la introducció, una de les modificacions que es poden dur a terme en l'anell de furanosa consisteix en la introducció de ramificacions en diferents posicions del carbohidrat. Habitualment els nucleòsids ramificats en la posició anomèrica s'obtenen per transformació química dels nucleòsids naturals (Esquema 3.1, **a**) mitjançant la substitució nucleòfila d'un grup sortint present en posició anomèrica¹ o per reacció de ciclació radicalària;² o bé per construcció de la unitat de furanosa ramificada i posterior glicosilació de la base (Esquema 3.1, **b**^{3,4,5}).

En el context d'aquesta darrera estratègia, una possible forma d'obtenció de tetrahidrofurans ramificats consisteix en la ciclació d'un alquenol en presència d'un reactiu electròfil que interaccioni amb el doble enllaç. L'avantatge d'aquesta aproximació radica en què no es fa necessària la utilització de furanoses molt elaborades, ja que aquestes són substituïdes per productes de partida més senzills.

¹ a) Y. Itoh, K. Haraguchi, H. Tanaka, E. Gen, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 656. b) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, T. Miyasaka, *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 417. c) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6913. d) C. S. Wilcox, G. W. Long, H. Suh, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395.

² a) A. Kittaka, H. Tanaka, Y. Odanaka, K. Ohnuki, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3636. b) T. Gimisis, G. Ialongo, M. Zamboni, C. Chatgililoglu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6781. c) B. K. Goodman, M. M. Greenberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2. d) T. Gimisis, C. Chatgililoglu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1908.

³ A partir de D-fructosa: a) E. J. Prisbe, J. Smejkal, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1836. b) A. Grouiller, J. Chattopadhyaya, *Acta. Chem. Scand.* **1984**, *B38*, 367. c) A. Bouali, D. F. Ewing, G. Mackenzie, *Acta. Chem. Scand.* **1994**, *14*, 393. d) M. S. P. Sarma, S. Megati, R. S. Klein, B. A. Otter, *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 393. e) A. Azhayev, A. Guzaev, J. Hovinen, J. Mattinen, R. Sillanpää, H. Lönnberg, *Synthesis* **1994**, 396. A partir de D-fructosa via aminooxazolidina: f) Y. Yoshimura, T. Ueda, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4549. g) Y. Yoshimura, B. A. Otter, T. Ueda, A. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1761.

⁴ A partir de D-ribonolactona: H. Hayakawa, M. Miyazawa, H. Tanaka, T. Miyasaka, *Helv. Chim. Acta.* **1994**, *13*, 297.

⁵ Carbohidrat substituït per un anell d'isoxazolidina: a) U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Gumina, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9321. b) U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Rescifina, R. Romeo, G. Romeo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1777.

Esquema 3.1

ESTRATÈGIA de SÍNTESI

L'objectiu d'aquest capítol és l'obtenció de diferents nucleòsids i isonucleòsids ramificats en el carboni 1' a partir de precursors senzills. És de destacar que la unitat de tetrahidrofurà ramificat es construiria *de novo* a partir de precursors acíclics. En l'Esquema 3.2 es mostra l'esquema retrosintètic que es va plantejar.

Esquema 3.2

Com es pot observar en l'Esquema 3.2, tant els 3'-desoxiisonucleòsids com els 2',(3')-(di)desoxinucleòsids ramificats a la posició 1' es poden sintetitzar segons un procediment sintètic comú on l'etapa clau és la preparació dels tetrahidrofurans substituïts a les posicions

2 i 5 mitjançant una reacció de ciclació intramolecular de 5-hexen-1,2-diols ó 5-hexen-1,2,3-triols induïda per electròfils. Aquests hexenols es poden obtenir fàcilment a partir de glicidol en el primer cas i de manitol en el segon. D'altra banda, la síntesi dels 2',3'-didesoxinucleòsids-1'-ramificats (Y= H) es pretén portar a terme utilitzant un exogical com a dador de glicosil, de manera similar als procediments descrits per als *endoglicals*. Per a la síntesi dels isonucleòsids, la introducció de la base B es realitzaria per substitució nucleòfila S_N2 (Y= OR). La idea d'aquesta proposta és la d'obtenció de les furanoses amb l'estereoquímica del carboni 4 fixada i igual a la dels nucleòsids naturals, gràcies a la utilització des del principi d'un producte òpticament actiu.

ESTUDI de la REACCIÓ de CICLACIÓ ELECTRÒFILA

i. Síntesi de l'anell de tetrahidrofurà

Donada l'àmplia presència dels anells de tetrahidrofurà en molècules d'interés biològic,⁶ en la bibliografia es plantegen un gran nombre de ciclacions de polialquenols en presència d'electròfils de diferents tipus. Una de les estratègies més estudiades i més directes consisteix en la reacció de ciclació d'alquenols catalitzada per electròfils. En la bibliografia es recullen diferents exemples de reaccions de ciclació d'alquenols usant gran varietat d'electròfils tals com I,⁷ Br,⁸ S,⁹ Se,¹⁰ Hg,¹¹ etc. i on s'investiguen també els aspectes estereoquímics de la reacció.

⁶ D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 323.

⁷ a) R. C. Cambie, R. C. Hayward, J. L. Roberts, P. S. Rutledge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1974**, 1864. b) P. A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3950. c) S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3963. d) A. R. Camberlin, M. Dezube, P. Dussault, M. C. McMills, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5819. e) P. C. Ting, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2668. f) R. G. Bennett, J. T. Doi, W. K. Musker, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2048. g) Y. Tamaru, S. Kawamura, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2885. h) F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *Carbohydr. Res.* **1987**, 1xx, 49. i) D. R. Williams, F. H. White, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5067. j) R. D. Evans, J. W. Magee, J. H. Schaub, *Synthesis*, **1988**, 862. k) S. B. Bedford, G. Fenton, D. W. Knight, D. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6505. l) F. Bennet, S. B. Bedford, K. E. Bell, G. Fenton, D. W. Knight, D. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6507. ll) S. B. Bedford, K. E. Bell, G. Fenton, C. J. Hayes, D. W. Knight, D. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6511. m) S. H. Kang, S. B. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7579. n) J. M. Barks, D. W. Knight, C. J. Seaman, G. G. Weingarten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7259. o) J. M. Barks, D. W. Knight, G. G. Weingarten, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 719. p) P. Galatsis, S. D. Millan, P. Nechala, G. Ferguson, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6643. q) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7201. r) P. Galatsis, J. J. Manwell, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8179. s) M. E. Jung, C. J. Nichols, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7667. t) B. H.

El procés de formació d'un cicle es pot produir per dos camins, l'*endo* i l'*exo*. La ciclació de tipus *endo* es dona quan l'enllaç que es trenca és endocíclic a l'anell més petit en formació; d'igual forma, la ciclació de tipus *exo* es dona si l'enllaç que es trenca és exocíclic (Esquema 3.3). Baldwin¹² va sistematitzar els resultats de les ciclacions descrits en la bibliografia, deduint una sèrie de regles que es basen en els requeriments geomètrics de l'estat de transició. La nomenclatura emprada per Baldwin consta d'un número que denota el nombre de baules de l'anell que es forma, els prefixos *endo* i *exo*, atenent al camí de la ciclació, i per últim, els sufixos tet, trig i dig, que indiquen la geometria de l'àtom que tanca el cicle (marcat amb un asterisc en l'Esquema 3.3). Els sufixos es refereixen a les geometries tetragonal (àtoms amb orbitals sp³), trigonal (orbitals sp²) o digonal (orbitals sp). En general, es considera que les regles de Baldwin són aplicables a àtoms del primer període i a processos que es produeixen sota control cinètic. Aquestes regles però, no sempre s'ajusten a d'altres factors, com poden ser els electrònics (regla de Markovnikov) o l'estabilitat dels productes resultants, conduint a un nombre elevat d'excepcions a les esmentades regles.

Esquema 3.3

En quant a la interacció de l'electròfil amb el substrat, en el cas que l'heteroàtom present en la cadena sigui l'oxigen, aquesta interacció es sol produir amb el doble enllaç que posteriorment és atacat pel nucleòfil. En altres casos (per exemple quan l'heteroàtom és el sofre) l'electròfil també pot interaccionar amb l'heteroàtom, generant un heteroàtom electròfil que s'addicionarà al doble enllaç.

Lipshutz, R. Tirado, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8307. u) O. Andrey, C. Glanzmann, Y. Landais, L. Parra-Rapado, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2835. v) M. Labelle, H. E. Morton, Y. Guindon, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4533. w) J. M. Barks, D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7259.

⁸ a) Y. Ohfuné, K. Hori, M. Sakaitani, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6079. b) P. C. Ting, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2668.

⁹ a) P. L. López-Tudanca, K. Jones, P. Brownbridge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2261. b) J. Eames, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3525.

¹⁰ a) K. C. Nicolau, R. L. Magolda, W. J. Sipio, W. E. Barnette, Z. Lysenko, M. M. Joulie, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3784. b) R. R. Web II, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1357. c) R. Déziel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4660.

¹¹ a) K. E. Harding, T. H. Marman, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2838. b) J. R. Pougny, M. A. M. Nassr, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 375.

¹² J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

Cal distingir dos mètodes generals de ciclacions amb reactius electròfils: els que utilitzen condicions cinètiques i els portats a terme en condicions termodinàmiques. Els primers es caracteritzen per l'addició d'una base a la dissolució,¹³ que desprotona el tetrahidrofurà que es forma en la ciclació, provocant la irreversibilitat de la mateixa. L'omissió de la base permet l'equilibració entre els productes resultants. Per regla general la ciclació de tipus *exo* és la més afavorida en condicions cinètiques, atenent a les regles de Baldwin i tal com es constata als antecedents bibliogràfics, tot i que cada cop són més abundants els exemples de ciclació de tipus *endo*.

Els resultats dels antecedents bibliogràfics permeten sistematitzar la regioselectivitat de la ciclació. D'altra banda, l'estereoquímica relativa i absoluta resultant no és fàcilment predible, tot i que existeixen una sèrie de grups que poden exercir cert grau d'estereocontrol. A continuació es comentaran aquests dos aspectes relacionats amb les reaccions de ciclació.

ii. Regioselectivitat de la ciclació electròfila (Esquema 3.4).

En el nostre cas (veure Esquema 3.2), per tal de sintetitzar els compostos objectiu necessitariem partir d'un 5-hexen-1,2,3-triol, podent-se donar diferents ciclacions (5-*exo*, 6-*endo*, 6-*exo*, 7-*endo*) en funció de l'hidroxil i del carboni que participi en la ciclació (Esquema 3.4), comportant aquest fet un problema de regioselectivitat. La competència 5-*exo*/6-*endo* (**a**, **b**, Esquema 3.4) es sol decantar cap al producte 5-*exo*. Les excepcions solament es produeixen si el producte 6-*endo* és el que prediu la regla de Markovnikov (doble enllaç no terminal, amb grups alquil, dialquil,¹⁴ arils^{14a,15} o OR¹⁶ en l'extrem del doble enllaç més

¹³ a) V. Spéziale, J. Roussel, A. Lattes, *Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 771. b) M. Vincens, C. Dumont, M. Vidal, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2314. c) E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta.* **1971**, *54*, 456. d) T. Fukuyama, C. L. J. Wang, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 260. e) P. A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950. f) P. A. Bartlett, D. P. Richardson, J. Myerson, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2317. g) M. Labelle, H. E. Morton, Y. Guindon, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4533. h) Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2987. i) Y. Landais, D. Planchenault, *Synlett* **1995**, 1191. j) O. Andrey, L. Ducry, Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4339.

¹⁴ a) Y. Tamaru, S. Kawamura, T. Bando, K. Tanaka, M. Hojo, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5491. b) Y. Tamaru, S. Kawamura, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2885. c) Y. Tamaru, M. Hojo, S. Kawamura, S. Sawada, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4062. d) R. D. Evans, J. W. Magee, J. H. Schauble, *Synthesis*, **1988**, 862.

¹⁵ a) M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, C. Santi, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7311. b) R. Déziel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4660.

allunyat del nucleòfil intern) o si el producte 5-exo no es pot generar per trobar-se molt tensionat. Altres productes de ciclació possibles serien els 6-exo i 7-endo (**c**, **d**, Esquema 4) que resultarien de l'atac nucleòfil de l'hidroxil terminal al doble enllaç, si més no les ciclacions a partir de tri o tetrahidroxihexens amb un doble enllaç terminal han estat àmpliament estudiades i prefereixen el procés de ciclació 5-exo.^{7h,17}

Esquema 3.4

iii. Estereoselectivitat en la ciclació electròfila

Un aspecte important d'aquesta reacció és el grau d'estereocontrol que poden generar la resta de grups presents en la molècula. En el transcurs de l'addició a dobles enllaços es generen dos estereocentres (*a* i *b*, o *a'* i *b'* en l'Esquema 3.5). L'estereoquímica relativa entre ells és deguda, principalment, a l'addició anti al doble enllaç del nucleòfil i l'electròfil. La presència d'un estereocentre addicional en la molècula de partida (*c*) pot generar algun altre tipus d'estereocontrol durant el procés de ciclació. Concretament, quan en el producte de partida es troba un grup electronegatiu en posició al·lílica s'observa una elevada preferència per el producte en el qual el grup al·lílic i l'electròfil estan en posició *cis* (selectivitat basada en factors electrònics) (Esquema 3.6).^{14 b,c,18}

¹⁶ I. R. Vlahov, P. I. Vlahova, R. R. Schmidt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 293.

¹⁷ a) F. Freeman, K. D. Robarge, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 346. b) A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4191. c) A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3915.

¹⁸ a) A. R. Chamberlin, R. I. Mulholland, Jr., S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672. b) Y. G. Kim, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2011.

Esquema 3.5

Un altre grup que pot exercir control en l'estereoselectivitat és el situat en posició homoal·lílica. Labelle^{13g} descriu que la presència d'un grup electronegatiu en aquesta posició condueix al producte que disposa al grup electronegatiu (X en l'Esquema 3.6) i al que sustenta a l'electròfil en posició *trans*. Això és degut a que aquest grup tendeix a adoptar una configuració pseudoaxial en l'estat de transició (efecte *gauche*). Resultats similars han estat obtinguts en el cas que el substituent en posició homoal·lílica sigui un fluor,¹⁹ mentres que en el cas que aquest substituent sigui un grup alquil^{13g} o alquil-silil, l'estereoselectivitat canvia cap a l'obtenció majoritària de l'isòmer *cis*.^{20,7 u}

Esquema 3.6

ESTUDI de la SÍNTESI i REACTIVITAT dels EXOGLICALS

Els glicals han estat d'antuvi molt utilitzats com a *building blocks* en química de carbohidrats. La seva importància ha augmentat recentment, en particular per la seva eficàcia en ser usats com a donadors de glicosil.²¹ En contrast, els exoglicals tenen una història més curta, però estan esdevenint importants com a intermedis per a l'obtenció de C-glicòsids i C-disacàrids.²²

¹⁹ P. Bravo, G. Resnati, F. Viani, A. Arnone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 839.

²⁰ O. Andrey, Y. Landais, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8435.

²¹ S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380.

En la bibliografia es recullen diferents mètodes de síntesi d'exoglicals que es troben agrupats en l'Esquema 3.7: A partir de lactones per reacció de Wittig(i)²³ o bé per utilització del reactiu de Tebbe;²⁴ Mitjançant la transposició de Ramberg-Bäcklund a partir de sulfones en posició anomèrica(ii);²⁵ Per eliminació d'un grup OMs²⁶ o d'un halogen sota condicions bàsiques (iii);²⁷ o bé per eliminació tèrmica d'un grup selenòxid;²⁸ A partir d'un aldehid per reacció amb un reactiu organometàl·lic (iv);²⁹ Per eliminació reductiva de bromurs de cetoses acil·lades per utilització de les condicions de Fischer-Zach (Zn/HOAc) (v).³⁰

La reactivitat dels exoglicals ha estat àmpliament estudiada en els darrers anys, tal com es mostra en l'Esquema 3.8. Així, per tractament en medi àcid es poden obtenir dímers (i);^{25b,31} La hidroboració seguida de la reacció de Suzuki permet la introducció de diferents ramificacions en posició anomèrica (ii);^{24,25 b} Emprant dimetildioxirà es poden obtenir epòxids (iii);^{32,22a,25b} També es poden donar reaccions de dihidroxilació (iv);^{25b} d'hidroboració seguida d'oxidació (v)^{25b} i d'addició radicalària (vi);^{22a,25b,33} o transposicions (transposició de Ferrier(vii))²⁹ i reaccions de cicloadició dipolar (viii).^{25 b}

²² a) J. Gervay, T. M. Flaherty, D. Holmes, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16355. b) F. K. Griffin, P. V. Murphy, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8179.

²³ M. Lakhri, Y. Chapleur, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 750. Altres exemples relacionats es troben a: a) Y. Chapleur, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 449. b) A. Bandzouzi, M. Lakhri, Y. Chapleur, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 1471. c) M. Lakhri, Y. Chapleur, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5752.

²⁴ a) T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5458. b) C. R. Johnson, B. A. Johns, *Synlett*, **1997**, 1406.

²⁵ a) F. K. Griffin, P. V. Murphy, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8179. b) M-L. Alcaraz, F. K. Griffin, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8183. c) A. D. Campbell, D. E. Paterson, T. M. Raynham, R. K. J. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 1599.

²⁶ J. T. Link, S. Raghavan, M. Gallant, S. J. Danishefsky, T. C. Chou, L. M. Ballas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2825.

²⁷ a) L. H. Brito Baptistella, A. Jocelyne Marsaioli, J. Dias de Souza Filho, G. G. de Oliveira, A. A. de Oliveira, A. Dessinges, S. Castillon, A. Olesker, T. T. Thang, G. Lukacs, *Carbohydrate Res.* **1985**, 140, 51. b) K. Hirota, H. Takasu, Y. Tsuji, H. Sajiki, *Chem. Commun.* **1999**, 1827. c) A. Tatibouët, P. Rollin, O. R. Martin, *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, 19, 641.

²⁸ a) K. Haraguchi, H. Tanaka, H. Maeda, Y. Itoh, S. Saito, T. Miyasaka, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5401. b) Y. Kobayashi, T. Fujimoto, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6501.

²⁹ T. K. Park, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 195.

³⁰ F. W. Lichtenthaler, S. Hahn, F.-J. Flath, *Liebigs Ann.* **1995**, 2081.

³¹ L. Lay, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, E. Caneva, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1304.

³² F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4035.

³³ J. Gervay, T. M. Flaherty, D. Holmes, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16355.

Esquema 3.7

Esquema 3.8

DISCUSSIÓ de RESULTATS

Així, un cop estudiats aquests antecedents es va pensar en realitzar la reacció de ciclació emprant reactius electròfils. Inicialment s'assajaria la reacció de ciclació partint d'un substrat senzill obtingut a partir de l'(R)-glicidol, per tal d'obtenir tetrahidrofurans ramificats en les posicions 2 i 5. A continuació es realitzaria aquesta mateixa reacció partint d'un substrat similar a l'anterior però que incorporaria un substituent en posició homoal·lílica i que s'obtidria a partir del D-manitol. Com s'ha esmentat anteriorment, un grup electronegatiu en posició homoal·lílica pot aportar un cert grau d'estereocontrol en la reacció de ciclació.

i. Preparació tetrahidrofurans ramificats.

a) Síntesi de tetrahidrofurans ramificats a partir de l'(R)-glicidol.

La síntesi de l'alcohol **24**, precursor de les furanoses ramificades d'interès, es va plantejar a partir de l'(R)-glicidol (**22**) (Esquema 3.9), que es va protegir per tractament amb clorur de trítol i piridina per tal de donar el corresponent glicidiltrítolèter **23** amb un rendiment del 80%. Cal fer esment en aquest punt de la dificultat en la protecció de l'hidroxil de l'(R)-glicidol, ja que sota condicions massa bàsiques es pot produir la racemització del mateix. Així doncs, quan es va haver de triar un grup protector per aquesta posició es va optar pel trítol, ja que no requeria de condicions massa dràstiques de preparació i a més resistia les condicions bàsiques de les reaccions que s'havien de dur a terme posteriorment. El glicidol així protegit es va tractar amb una solució etèrea de bromur d'al·lilmagnesi a -20°C , i la reacció va conduir a l'obtenció de l'alquenol **24** amb un rendiment del 70% (Esquema 3.9).³⁴

³⁴ a) S. Winstein, R. B. Henderson, *Heterocyclic Compounds*, R. C. Elderfield, Ed., Vol. 1, John Wiley & Sons, New York, **1950**, 1-60. b) N. G. Gaylord, E. I. Becker, *Chem. Rev.* **1951**, 49, 413. c) M. S. Kharash, O. Reinmuth, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice Hall Inc., New York, **1954**. d) R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **1959**, 737. e) A. Rosowsky, *Heterocyclic Compounds with Three- and Four- Membered Rings*, Part I, A. Weissberger, Ed., John Wiley & Sons, New York, **1964**, p. 1-523. f) M. S. Malinovskii, *Epoxides and Their Derivatives*, Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem, **1965**. g) M. Bartok, K. L. Lang, *The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups and Their Sulfur Analogues*, Part I, Supplement E, S. Patai, Ed., John Wiley & Sons, New York, **1980**, p. 609-682. h) A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2323. i) J. Gorzynsky Smith, *Synthesis*, **1984**, 629. j) S. Takano, Y. Yanase, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **1989**, 29, 249. k) S. Takano, M. Moriya, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3805.

Per tal de realitzar la reacció de ciclació electròfila es va triar el iode com agent electròfil degut a la fàcil conversió dels iododerivats en altres grups funcionals, i per la seva baixa toxicitat en comparació amb altres possibles electròfils com el seleni o el tal.li. Així, el producte **24** es va tractar amb I₂ en medi bàsic,³⁵ condicions ja utilitzades amb anterioritat en el nostre laboratori com a pas intermedi per a l'obtenció d'isonucleòsids biològicament actius.³⁶ El tetrahidrofurà **25** es va obtenir amb un 73% de rendiment i com una mescla de diastereoisòmers en proporcions aproximades d'1:1 (Esquema 3.9), resultat de la ciclació 5-exo per participació de l'hidroxil present en el C2.

Esquema 3.9. a) TrCl, Pyr, t.a.-reflux, 5 h. b) MgBrCH₂CH=CH₂, Et₂O, -20°-0°C, 1.5 h. c) I₂, NaHCO₃, CH₃CN, t.a., 45 min.

b) Síntesi de tetrahidrofurans ramificats a partir de D-manitol.

La protecció del D-manitol es va dur a terme amb acetona i usant ZnCl₂ com catalitzador àcid (Esquema 3.10), obtenint-se l'1,2,5,6-diisopropiliden-D-manitol (**27**) amb un rendiment del 53%. A continuació es va realitzar la ruptura oxidativa amb NaIO₄, obtenint-se l'(R)-(+)-gliceraldehid (**28**) amb un 72% de rendiment. Aquest producte es va fer reaccionar tot just després d'haver-lo destil·lat, per tal d'evitar la seva polimerització, que es dona espontàniament durant el seu emmagatzamatge. Així, el producte **28** es va tractar amb bromur d'al·lilmagnesi a baixa temperatura, obtenint-se l'alcohol **29** amb un excel·lent rendiment i com una mescla inseparable de diastereoisòmers. Aquesta mescla resultà inseparable i força volàtil, pel que es va optar per purificar-la en els passos posteriors de síntesi, tot i això en els espectres de RMN no es van observar impureses, podent-se calcular un rendiment aproximat del 97%.

³⁵ Les condicions per a dur a terme aquesta reacció van ser descrites per Bartlett (P. A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950).

³⁶ a) F. Bravo, S. Castillón, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 507. b) F. Bravo, Y. Díaz, S. Castillón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1635.

Esquema 3.10. a) acetona, ZnCl₂, tamís molecular (4 Å), t.a., 21 h. b) CH₂Cl₂, NaHCO₃, NaIO₄, 20°C, 2 h. c) Et₂O, BrMgCHCH₂, -30°C-t.a., 3 h.

Quan la mescla de diastereoisòmers **29** es va tractar amb NaH i BnBr es va obtenir el producte benzil·lat amb un rendiment global del 85%, podent-se separar en aquest punt la mescla d'epímers (**30** i **31**) mitjançant cromatografia de mitjana pressió (Esquema 3.11). La configuració de cada un dels epímers es va assignar en base a dades bibliogràfiques,³⁷ de totes formes es va comprovar aquesta assignació en una etapa posterior, quan es van realitzar experiments NOE amb alguns dels productes de ciclació.

La mescla de diastereoisòmers **29** es va protegir també en forma de sililèter (Esquema 3.11). Després que **29** es tractés amb TBDPSCI es va obtenir el producte **32** amb un rendiment del 45% com a mescla inseparable de diastereoisòmers.

Esquema 3.11. a) NaH, BnBr, THF, 0°C-t.a., 16 h. b) DMF, imidazole, TBDPSCI, t.a.-50°, 4 h.

A continuació, els hidroxils protegits en forma d'isopropilidè cetil presents en els productes **30** i **31** es van desprotegir de forma quantitativa en reïna àcida, obtenint-se els diols **33** i **34** (Esquema 3.12). Aquests dos diols es van fer reaccionar segons les condicions de ciclació cinètiques descrites per Bartlett. Quan aquests es van tractar amb iode i bicarbonat sòdic es van obtenir els productes de ciclació **35** i **36** (mescla 2.5:1, 86% de rendiment) i **37** i **38**

³⁷ a) J. Mulzer, A. Angermann, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2843. b) G. J. McGarvey, M. Kimura, T. Oh, J. M. Williams, *J. Carbohydrate Chemistry* **1984**, 3, 125. c) J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron Report n° 195*, **1986**, 42, 447.

(mescla 1:1, 90% de rendiment) amb uns rendiments molt bons, però amb una estereoselectivitat gairebé nul·la. Així, el grup OBn situat en posició homoal·lílica respecte el doble enllaç terminal no va proporcionar el grau d'estereocontrol que s'havia esperat.

Esquema 3.12. a) DOWEX/H⁺, MeOH, t. a., 6 h. b) I₂, NaHCO₃, CH₃CN, t. a., 15 min.

La necessitat de disposar de tetrahidrofurans substituïts amb una estereoquímica definida ha obligat a que es desenvolupessin síntesis estereoselectives per a aquest tipus de compostos. En el cas concret de voler obtenir tetrahidrofurans substituïts en els carbonis 2 i 5 (segons la nomenclatura habitual de tetrahidrofurans; en cas de nombrar el producte com un derivat de furanosa parlaríem dels carbonis 1 i 4), D. R. Mootoo *et al.* ha desenvolupat una estratègia de ciclació estereoselectiva a partir de furanoses i piranoses que incorporen en la molècula una cadena alquenilica; en aquests casos l'oxigen que actua com a nucleòfil és l'endocíclic, obtenint-se esters cíclics que s'hidrolitzen ràpidament en el medi de reacció (Esquema 3.13).³⁸ L'electròfil que interacciona amb el doble enllaç és el I⁺, generat normalment a partir de perclorat de bis-symcollidina-iode (I(sym-coll)₂ClO₄).³⁹ Com es pot observar la reacció passa per un intermedi cíclic estereoelectrònicament desfavorable que s'estabilitza en trencar-se l'enllaç C-O del cetal (etapa determinant de la reacció).

³⁸ a) D. R. Mootoo, V. Date, B. Fraiser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1462. b) D. R. Mootoo, V. Date, B. Fraiser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2662. c) S. P. Elvey, D. R. Mootoo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9685. d) P. Wilson, W. Shan, D. R. Mootoo, *J. Carbohydrate Chem.* **1994**, *13*, 133. e) N. Khan, X. Cheng, D. R. Mootoo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4981. f) N. Khan, H. Xiao, B. Zhang, X. Cheng, D. R. Mootoo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8303.

³⁹ a) R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2190. b) H. W. Pauls, B. Fraiser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3956. c) R. D. Evans, J. W. Magee, J. H. Schauble, *Synthesis* **1988**, 862.

Esquema 3.13

D. R. Mootoo observa una estereoselectivitat diferent quan l'oxigen que actua de nucleòfil prové d'un anell de piranosa (acetal de sis baules) o d'un de furanosa (acetal de cinc baules). En el primer cas s'observa una forta preferència cap al mode de ciclació que condueix a l'anell de tetrahidrofurà amb els substituents dels carbonis 2 i 5 en disposició *cis*,^{38d,40} mentres que en el cas de partir d'una furanosa el tetrahidrofurà que s'obté preferentment és el que presenta una disposició *trans* entre aquests substituents.^{38d,41}

L'obtenció majoritària de l'isòmer *cis* en partir d'un anell de piranosa pot explicar-se d'acord amb la conformació de cadira *up* que adopta el seu estat de transició, més favorable que la conformació de cadira *down* que condueix a l'isòmer *trans* (Esquema 3.14).

Esquema 3.14

⁴⁰ a) H. Zhang, P. Wilson, W. Shan, Z. Ruan, D. R. Mootoo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 649. b) Z. Ruan, P. Wilson, D. R. Mootoo, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3619. c) M. Seepersaud, M. Blumenstein, D. R. Mootoo, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5711. d) Z. Ruan, D. Dabideen, M. Blumenstein, D. R. Mootoo, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9203.

⁴¹ a) W. Shan, P. Wilson, W. Liang, D. R. Mootoo, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7986. b) H. Zhang, D. R. Mootoo, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8134. c) Z. Ruan, D. R. Mootoo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 49.

L'obtenció majoritària d'isòmers *trans* en partir d'anells de furanosa pot explicar-se també en base als estats de transició. Així, l'estabilitat relativa de l'intermedi ió-oxoni que condueix a l'isòmer *trans* és major que la de l'intermedi que condueix a l'isòmer *cis*. Concretament, en realitzar la reacció emprant derivats isopropilidènics de dihidroxialquens enlloc de furanoses amb cadenes alqueníliques, l'estereoselectivitat *trans* de la ciclació augmenta molt, obtenint-se en alguns casos aquest isòmer de forma exclusiva (Esquema 3.15).

Esquema 3.15

A continuació es va passar a assajar la reacció de ciclació electròfila a partir dels productes **30** i **31** segons les condicions descrites per D. R. Mootoo. Així, es van realitzar dos assajos en paral·lel a partir dels productes **30** i **31** i emprant perclorat de bis(symcollidina)-iode ($I(sym\text{-}coll)_2ClO_4$) que es va preparar *in situ* a partir de $Ag(sym\text{-}coll)_2ClO_4$ i I_2 com electròfil en CH_3CN aquós. La fàcil formació de productes de ciclació amb $I(sym\text{-}coll)_2^+ClO_4^-$ prové aparentment de la baixa nucleofília de l'ió perclorat, afavorint el tancament de l'anell i desfavorint la formació de iodoperclorats acíclics. En ambdós casos es va recuperar un únic producte de ciclació (**35** o **37**) amb un rendiment del 63-64%, recuperant-se part del producte de partida sense reaccionar (Esquema 3.16). En base als resultats descrits en la bibliografia es va conclure que els productes obtinguts presentaven una relació *trans* entre els grups CH_2OH i CH_2I ; de totes formes els experiments NOE realitzats a partir del producte **37** ens van confirmar aquesta suposició.

Esquema 3.16. a) Ag(sym-coll)₂ClO₄, I₂, CH₃CN, H₂O, t. a., 1 h.

Per tal d'intentar millorar el rendiment d'aquesta reacció es van repetir els assajos emprant hexafluorofosfat de bis(symcollidina)-iode,⁴² reactiu de iode electròfil que en alguns casos havia reportat millors resultats que el I(sym-coll)₂ClO₄. Així, es varen repetir les reaccions partint dels productes **30** i **31** i usant aquest nou reactiu, però els resultats que es van obtenir no van millorar respecte els assajos anteriors. En aquest punt cal destacar doncs que tot i que l'estereoselectivitat de la reacció segons aquest mètode és excel·lent, el rendiment és moderat, observant-se a més que aquest disminueix molt quan es treballa en quantitats de producte de partida superiors als 200 mg aproximadament.

Un cop realitzats els assajos de ciclació emprant els alquenols protegits en forma de benzilèter es van realitzar uns assajos paral·lels a partir dels productes protegits en forma de silièter (**32**) i de l'alcohol desprotegit **29**.

Així, el grup cetil present en el producte **32** es va desprotegir amb reïna àcida (Esquema 3.17), malauradament, la mescla **39** obtinguda no es va poder separar cromatogràficament i s'optà per realitzar les reaccions de ciclació amb la mescla de diastereoisòmers. Quan es van aplicar les condicions de Bartlett sobre **39**, es va obtenir una mescla inseparable dels quatre diastereoisòmers possibles **40** amb un rendiment del 79%. Tot seguit es va assajar la reacció de ciclació electròfila a partir de la mescla de diastereoisòmers **32** i emprant el mètode de Mootoo (Esquema 3.17). En aquest cas es va obtenir la mescla **40'** amb un rendiment del 51%, però que també va resultar ser inseparable.

⁴² a) B. Simonot, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5912. b) Y. Brunel, G. Rousseau, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5793. c) F. Simart, Y. Brunel, S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13557.

Esquema 3.17. a) DOWEX/H⁺, MeOH, t. a., 8 h. b) I₂, NaHCO₃, CH₃CN, 0°C., 45 min. c) Ag(sym-coll)₂ClO₄, I₂, CH₃CN, H₂O, t.a., 55 min.

Finalment es va voler assajar la reacció de ciclació directament a partir del producte **29**, per tal d'observar si tot i no tenir protegit l'hidroxil-3 la reacció també evolucionava per l'O-2, obtenint-se el producte de ciclació 5-exo (Esquema 3.18). Així, quan **29** es va tractar amb reïna àcida es va obtenir el triol **41** de forma quantitativa, i que després de tractar-se amb I₂ i NaHCO₃ va conduir a la mescla de diastereoisòmers **42** amb un rendiment del 55%. Quan **29** va tractar-se amb I(sym-coll)₂ClO₄, es va obtenir la mescla de diastereoisòmers **42'** amb un rendiment del 10%.

Esquema 3.18. a) DOWEX/H⁺, MeOH, t. a., 16 h. b) I₂, NaHCO₃, CH₃CN, 0°C, 40 min. c) Ag(sym-coll)₂ClO₄, I₂, CH₃CN, H₂O, t.a., 45 h.

Degut a que el grup protector que va conduir a l'obtenció i separació dels productes de ciclació amb millor resultats va ser el benzil, els assajos de modificació de l'anell de furanosa que s'havien de realitzar posteriorment es van fer a partir dels substrats **35** i **37**.

ii. Síntesi de desoxinucleòsids-1'-ramificats a partir d'exoglicals.

a) Síntesi de 2',3'-didesoxinucleòsids-1'-ramificats.

Com ja s'ha comentat, l'obtenció dels nucleòsids ramificats en la posició anomèrica es va plantejar a partir d'un glical exocíclic **43** que s'obtindria a partir del tetrahidrofurà **25** mitjançant

una reacció d'eliminació. En la bibliografia es troben recollits exemples de reaccions d'aquests tipus usant diferents bases.^{27 a,b,c}

Per tal de dur a terme la reacció d'eliminació es va pensar en la utilització d'una base voluminosa i poc nucleòfila, com és el cas del *tert*-butòxid de potassi. Així, quan el producte **25** es va fer reaccionar amb KO^tBu es va obtenir l'exoglicol **43** de forma quantitativa (Esquema 3.20). De totes formes, aquest producte va resultar ser molt inestable i va evolucionar cap a la formació del doble enllaç endocíclic en contacte amb la sílica de cromatografia flash. Així doncs, ja que després del tractament de la reacció no s'observaven impureses per CCF o per RMN de ¹H i ¹³C, es va optar per realitzar la reacció de glicosilació immediatament després de l'obtenció del producte **43**, sense purificació del mateix.

Esquema 3.20

L'obtenció de nucleòsids a partir de glicals endocíclics havia estat desenvolupat amb anterioritat en el nostre laboratori, havent reportat molt bons resultats.⁴³ Aquest mètode consisteix en activar el doble enllaç amb un reactiu electròfil, generant-se un intermedi que pot ser atacat per una base nitrogenada (nucleòfil) en la posició anomèrica, que és on es troba la major densitat de càrrega positiva per influència de l'oxigen endocíclic (Esquema 3.21). Ens vàrem plantejar d'aplicar aquest mateix procediment per a preparar els nucleòsids-1'-ramificats a partir dels exoglicals, mètode que fins ara no s'ha plantejat en la bibliografia.

Inicialment, degut a l'experiència que es disposava en el nostre laboratori, es pensà en assajar aquest mètode de glicosilació emprant NIS com agent electròfil, tot i que es pensà en fer-ho extensible a d'altres agents electròfils.

⁴³ Obtenció de 2',3'-didesoxinucleòsids a partir de glicals; utilitzant NIS: a) C.U. Kim, P.F. Misco, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5733. b) F.E. Mc Donald, M.M. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 350. Utilitzant PhSCl: J. Wang, J.A. Wurster, L.J. Wilson, D. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4881. Utilitzant PhSeCl: a) Y. Díaz, A. El-Laghdach, M.I. Matheu, S. Castellón, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1501. b) Y. Díaz, A. El-Laghdach, S. Castellón, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10921.

Esquema 3.21

D'aquesta manera, un cop obtingut el glical **43** es pensà en fer-lo reaccionar amb N-iodosuccinimida com agent electròfil i N⁴-acetilcitosina sililada com a base nitrogenada per tal d'obtenir el nucleòsid **44**, el qual es pretenia transformar en el nucleòsids ramificats **45** i **46** (Esquema 3.22). La reacció de glicosilació finalitzà en tan sols 2 hores, i en les plaques de CCF s'observà la formació d'un producte majoritari (14% de rendiment) junt amb un altre en forma de traces (aquest no es va detectar després de realitzar la purificació per cromatografia flash). Els espectres de RMN de ¹H i ¹³C del producte majoritari indicaren que, efectivament, la glicosilació s'havia donat en el carboni anomèric, observant-se clarament el senyal del CH₂l a camps alts. L'estereoquímica de l'enllaç glicosídic es determinà per la realització d'experiments NOESY. Malauradament, el producte **44** resultà ser molt inestable, impedit això la seva total caracterització i la realització de noves reaccions. Quan aquesta reacció es repetí en major quantitat el rendiment va disminuir fins un 5%.

Esquema 3.22

La reacció es va repetir utilitzant en aquest cas timina sililada, però la glicosilació va conduir a una mescla molt complexa de diferents nucleòsids **47** i **48** (α , β , glicosilació pels N-1 i N-3) que no es va poder separar amb cap dels sistemes de dissolvents emprats (Esquema 3.23).

Esquema 3.23

Es va considerar que un altre agent electròfil interessant per tal d'activar el glical exocíclic podria ser el F^+ . De fet, és conegut que degut a les propietats específiques de l'àtom de fluor, un gran nombre de 2' o 3'-fluoroderivats dels 2',3'-didesoxinucleòsids han estat recentment preparats i avaluats. El fluor és un substituent poc voluminós, i pel seu petit radi de Van der Waals,⁴⁴ 1.47 Å, molt proper al de l'hidrogen, 1.20 Å, el pot substituir sense ocasionar problemes estèrics amb els receptors biològics. Un cop introduït, l'elevada energia de l'enllaç carboni-fluor el fa relativament resistent a les transformacions metabòliques. D'altra banda, l'elevada electronegativitat del fluor pot tenir marcats efectes en la distribució electrònica de la molècula, influint en l'acidesa o basicitat dels grups funcionals veïns, en la reactivitat i estabilitat dels mateixos, i en el moment dipolar de la molècula. Com a conseqüència de l'elevada densitat electrònica, el fluor pot comportar-se com un acceptor de ponts d'hidrogen. Aquest fet, junt amb la consideració de la distància de l'enllaç carboni-fluor d'1.35 Å, molt semblant a la de l'enllaç carboni-oxigen, 1.43 Å, fa que la substitució de l'oxigen pel fluor en un determinat compost permeti extreure conclusions sobre el paper dels grups hidroxil en l'activitat de la molècula. Alhora, els enllaços carboni-fluor augmenten la lipofília de les molècules, és a dir, s'incrementa la solubilitat dels compostos en greixos, essent de considerable importància en el disseny de fàrmacs.

Alguns d'aquests anàlegs fluorats posseeixen significant activitat antivírica, com seria el cas del FLT (3'-fluoro-2',3'-didesoxitimidina), 2'-FddA (2'-fluoro-2',3'-didesoxiadenosina) i el FIAC

(2'-fluoro-2'-desoxi-5-iodocitidina).⁴⁵ La 3'-fluoro-2',3'-didesoxiuridina (3'-FddU) així com la 3'-desoxi-3'-fluorotimidina (FLT)⁴⁶ tenen una forta activitat inhibidora del virus VIH-1. La gemcitabina (2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina), un *gem*-difluoronucleòsid, ha demostrat posseir una poderosa activitat anticancerígena.⁴⁷ Darrerament, S. Lavaire *et al.* han sintetitzat una sèrie de 3'-trifluorometilnucleòsids,⁴⁸ tot i que no han mostrat activitat anti-VIH.

Així doncs, es pensà que la preparació de nucleòsids amb un grup fluorometil en la posició 1' podria ser interessant ja que un cop realitzada la glicosilació seguida de la desprotecció dels H-4 i H-5' es disposaria d'un nou tipus de nucleòsid ramificat.

La introducció de fluor en molècules orgàniques normalment es porta a terme actuant com a nucleòfil. No obstant, en la bibliografia ha aparegut recentment un nou reactiu fluorant, el bis(tetrafluoroborat d'1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoni-biciclo[2.2.2]octil)⁴⁹ (Selectfluor), utilitzat amb èxit en la preparació de 5-fluoropirimidines⁵⁰ i de β -fluoro- α -cetoesters a partir d' α -cetoesters.⁵¹ En els darrers anys ha demostrat ser un reactiu de fluoració suau i eficient,⁵² relativament barat, segur i de fàcil manipulació.⁵³ A més, el Selectfluor és un reactiu de fluoració electrofílic,⁵⁴ potent i extremadament selectiu per a la síntesi de 2-desoxi-2-fluoroglicòsids⁵⁵ i de (2-desoxi-2-fluoro-glicosil)aminoàcids⁵⁶ a partir d'endoglicals. La reacció d'un piranosil o furanosilgliccal en presència de Selectfluor i un nucleòfil extern condueix a

⁴⁴ A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441.

⁴⁵ J. J. Fox, K. A. Watanabe, T. C. Chou, R. F. Chinazi, K. F. Soike, I. Fourel, G. Hantz, C. Trepo, *Fluorinated Carbohydrates. Chemical and Biochemical Aspects*. ACS Symp. Series, Ed. N. F. Taylor. **1988**, 374, 176.

⁴⁶ J. R. Prous, *Drugs Fut.* **1994**, 19, 221.

⁴⁷ a) L. W. Hertel, J. S. Kroin, J. W. Misner, J. M. Tustin, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2406. b) T. S. Chou, P. C. Heath, L. E. Patterson, L. M. Poteet, R. E. Lakin, A. H. Hunt, *Synthesis*, **1992**, 565. c) Y. F. Hui, J. Reitz, *American Journal of Health System Pharmacy*, **1997**, 54, 162. d) S. Noble, K. L. Goa, *Drugs*, **1997**, 54, 447. e) P. A. Bunn, K. Kelly, *Clinical Cancer Res.* **1998**, 4, 1087.

⁴⁸ a) S. Lavaire, R. Plantier-Royon, C. Portella, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 361. b) S. Lavaire, R. Plantier-Royon, C. Portella, M. de Monte, A. Kirn, A.-M. Aubertin, *Nucleosides & Nucleotides* **1998**, 17, 2267. c) P. K. Sharma, V. Nair, *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*, **2000**, 19(4), 757.

⁴⁹ R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2069.

⁵⁰ G. S. Lal, W. Pastore, R. Pesaresi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7340.

⁵¹ J. F. Okonya, M. C. Johnson, R. V. Hoffman; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6409.

⁵² a) S. Stavber, T. Sotler-Pecan, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1105. b) S. Stavber, T. Sotler-Pecan, M. Zupan, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 169.

⁵³ A. H. Fanq, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, A. H. Fanq; John Wiley & Sons Ltd.: West Sussex, England, **1995**; Vol. 2, p. 1150.

⁵⁴ M. Abdul-Ghani, R. E. Banks, M. K. Besheesh, I. Sharif, R. G. Syvret, *Fluorine Chem.* **1995**, 73, 255.

⁵⁵ a) M. Albert, K. Dax, J. Ortner, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4839. b) S. P. Vincent, M. D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5264. c) S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12431. d) M. D. Burkart, Z. Zhang, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11743.

⁵⁶ M. Albert, B. J. Paul, K. Dax, *Synlett*, **1999**, 1483.

l'obtenció del 2-desoxi-2-fluoroderivat amb la introducció concurrent del nucleòfil en la posició anomèrica, generalment amb bons rendiments (Esquema 3.24). Aquest és el primer mètode de fluoració-funcionalització anomèrica "one pot" que es coneix, millorant les metodologies prèvies que incorporaven un major nombre de passos.⁵⁷ Estudis realitzats per tal de descriure el mecanisme d'aquesta reacció indiquen que inicialment es produeix una addició *sin* del fluor i el contraí amònic sobre el doble enllaç; el contraí és desplaçat de la posició anomèrica pel nucleòfil extern segons un mecanisme S_N1 o S_N2, depenent del volum del nucleòfil, del volum dels substituents de l'anell de carbohidrat i de la conformació adoptada pel carbohidrat.^{55,58}

Esquema 3.24

Es va pensar que la utilització de Selectfluor seria adequada per a activar la glicosilació a partir de l'exogical preparat **43**. A més, la presència de fluor hauria de conferir una major estabilitat a la molècula. La glicosilació es va portar a terme a partir de la furanosa **25**, que es va tractar en medi bàsic segons el mètode descrit anteriorment per a obtenir quantitativament l'exogical **43**. Aquest es va fer reaccionar amb Selectfluor i CH₃NO₂ en presència d'N⁴-acetilcitosina sililada. En aquestes condicions es va obtenir una mescla inseparable de diastereoisòmers **49** en relació 1:1 i amb un rendiment global per a les etapes d'eliminació i glicosilació del 58% (Esquema 3.25). Es confirmà que es tractava dels fluoronucleòsids **49**

⁵⁷ a) S. G. Withers, K. Rupitz, I. P. Street, *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 7929. b) J. D. McCarter, W. Yeung, J. Chow, D. Dolphin, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5792. c) B. W. Murray, V. Wittmann, M. D. Burkart, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Biochemistry*, **1997**, 36, 823. d) T. Hayashi, B. Murray, R. Wang, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 497. e) T. Hajiwara, I. Kijima-suda, T. Ido, H. Ohru, *Carbohydr. Res.* **1994**, 236, 167.

⁵⁸ a) K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 47. b) K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul, *Current. Org. Chem.* **1999**, 3, 287. c) J. Ortner, M. Albert, M. Weber, K. Dax, *Journal of Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 297.

(isòmers α i β) per RMN de ^{19}F , ja que s'observaren dos triplets a -228.10 ppm i -228.65 ppm corresponents a l'àtom de fluor acoblat als protons metilènics adjacents.

Esquema 3.25

Ja que la mescla de diastereoisòmers **49** resultà impossible de separar en qualsevol dels sistemes de dissolvents emprats, s'optà per desprotegir primer l'OH-5' i intentar la separació després. La reacció de desprotecció s'assajà amb TFA 80% i CHCl_3 , mètode convencional per a la desprotecció de grups tritil.⁵⁹ En aquest cas però, el producte **49** no va resistir les condicions àcides de la reacció i es va degradar.

Degut a que el grup tritil requeria d'unes condicions massa dràstiques per a la seva desprotecció, s'optà per repetir la seqüència sintètica emprant el grup dimetoxitritil com a protector de l'hidroxil primari. Els dimetoxitritilèters i trimetoxitritilèters s'han emprat com a protectors dels grups hidroxils a les posicions 5' dels anells de furanosa en química d'oligonucleòtids, ja que es desprotegeixen fàcilment en medis àcids febles sense afectar l'enllaç glicosídic.⁶⁰ Així, el producte **25** es tractà amb TFA 80% i CHCl_3 i s'obtingué eficaçment el producte de desprotecció **50** (Esquema 3.26). A continuació aquest es va tractar amb DMTrCl i piridina, i es va obtenir el producte protegit **51** en un 55% de rendiment. A partir del tetrahidrofurà **51** es va repetir la seqüència d'eliminació-glicosilació amb N⁴-acetilcitosina, obtenint-se el fluoronucleòsid **53** com a mescla de diastereoisòmers en proporció 1:1 amb un rendiment del 61% (Esquema 3.26). Novament l'espectre de RMN de ^{19}F va confirmar l'obtenció del producte d'interés, observant-se dos triplets a -228.03 ppm i -228.73 ppm corresponents a l'àtom de fluor acoblat als protons metilènics adjacents.

⁵⁹ B. Helferich, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1948**, 3,79.

⁶⁰ a) H. G. Khorana, *Pure Appl. Chem.* **1968**, 17, 349. b) M. Smith, D. H. Rammler, I. H. Goldberg, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 430.

A continuació es va desprotegir el dimetoxitritilèter en medi àcid (HOAc 80%), obtenint-se el producte de desprotecció **54** amb un rendiment del 63%. Tot seguit, el tractament del producte **54** amb MeOH en medi bàsic va permetre l'obtenció del nucleòsid objectiu **55** amb un rendiment del 69% (Esquema 3.26).

Esquema 3.26. a) TFA 80%, CHCl₃, t.a., 3h; b) DMTrCl, Pyr, DMAP, t.a., 3h; c) ^tBuOK, CH₂Cl₂, t.a., 40 min; d) Selectfluor, N⁴-acetilcitosina sililada, CH₃NO₂, t.a., 25 min; e) HOAc 80%, t.a., 15 min; f) NH₄OH, MeOH, t.a., 1h.

Així, tot i que els dos diastereoisòmers finals obtinguts en aquesta via de síntesi no s'han pogut separar cromatogràficament, s'ha posat a punt un nou mètode d'obtenció de nucleòsids C1'-ramificats a partir d'exoglicals.

b) Intents de síntesi de 2'-desoxinucleòsids-1'ramificats.

Un cop estudiada la síntesi i reactivitat dels 2',3'-didesoxiglicals es va passar a realitzar un estudi paral·lel a partir dels 2'-desoxiglicals. Inicialment es pensà en assajar la reacció d'eliminació a partir del producte **37** en presència de AgF per tal d'obtenir el producte d'eliminació **56** (Esquema 3.27), però després de 24 hores de reacció es recuperà pràcticament tot el producte de partida sense reaccionar junt amb traces d'un nou producte que no es va poder identificar. A continuació es va protegir l'hidroxil 5 (segons nomenclatura tradicional de carbohidrats) en forma de benzoïl per tractament del producte **37** amb clorur de benzoïl en medi bàsic, obtenint-se quantitativament el producte protegit **57**. Aquest producte es va fer reaccionar amb ^tBuOK per tal d'obtenir el glical exocíclic **58**, reacció que finalitzà en 1 hora. Com en el cas dels 2',3'-didesoxiglicals, el doble enllaç exocíclic va migrar durant la

purificació per cromatografia flash, confirmant-se per RMN l'obtenció del producte **60**, essent de destacar el senyal del grup metil present en la posició anomèrica que apareix a 1.91 ppm així com el senyal del protó vinílic que apareix en forma de multiplet a 4.90 ppm. Així, es va realitzar un nou assaig en què després d'obtenir-se el producte d'eliminació **58**, aquest es va tractar directament amb Selectfluor i N⁴-acetilcitosina sililada. La reacció finalitzà en 1 hora, però no es va obtenir el producte d'interès, sinó una mescla complexa de productes que no es va poder identificar junt amb producte de partida sense reaccionar.

La preparació dels exoglicals es va voler estendre també al producte **35**, així, es va protegir l'hidroxil-5 present en el producte **35** en forma de benzoïl segons el mateix procediment ja esmentat per al producte **37**, obtenint-se el producte protegit **61** amb un rendiment quantitatiu. A continuació es va assajar la reacció d'eliminació en medi bàsic per tal d'obtenir l'exoglical **62**. En aquest cas la reacció va durar 6 hores i es va recuperar un producte que per RMN de ¹H mostrava la desaparició del senyal de l'H-2, mentres que per ¹³C no s'observà el senyal del carboni unit a iode. De totes formes no es pot assegurar l'obtenció de **62**, ja que la presència de productes secundaris dificulta la interpretació dels espectres.

Esquema 3.27. a) AgF, Pyr, t.a., 24 h. b) BzCl, piridina, DMAP, t. a., 2 h. c) ^tBuOK, CH₂Cl₂, t. a., 1 h. d) Selectfluor, CH₃NO₂, N⁴-acetilcitosina-(Si(CH₃)₃), t. a., 1 h. e) ^tBuOK, CH₂Cl₂, t. a., 6 h.

Així doncs, a diferència del cas anterior no ha estat possible d'obtenir els desoxinucleòsids-1'-ramificats, i caldrà aprofundir en aquest tema en un futur.

c) Intents de síntesi de 3'-isonucleòsids-1'-ramificats.

L'obtenció del compost **61** ens permetia considerar la síntesi d'una nova classe d'isonucleòsids ramificats en la posició 1'. Per això es requeria substituir el iode per un hidroxil i l'hidroxil secundari per una base púrica o pirimidínica (Esquema 3.28). D'aquesta forma la base nitrogenada que es volia ancorar en el C-3 i el grup hidroximetil present en la posició anomèrica quedarien en una disposició "1,3-*cis*", que es sol considerar fonamental perquè aquest tipus de productes tinguin activitat biològica. Així, es va assajar la substitució del iode present en el producte **61** per un grup OR, que en una etapa posterior es desprotegiria per tal d'obtenir l'hidroxil lliure. La reacció de substitució del iode es va portar a terme emprant *p*-nitrobenzoat de potassi i 18-corona-6, un mètode que ja s'havia usat amb èxit anteriorment en el nostre laboratori, obtenint-se el producte de substitució **63** amb un rendiment del 64%. A continuació es va assajar la desprotecció de l'éter benzilic present en el C-3, mitjançant una hidrogenolisi catalitzada per Pd-C, però enlloc d'aquest resultat es va produir la reducció del grup nitro a amino, obtenint-se el producte **64** de forma gairebé quantitativa (Esquema 3.28). Aquest producte es va tornar a protegir, aquest cop en forma d'acetat, amb anhídrid acètic i piridina, obtenint-se el producte de protecció **65** amb un rendiment del 77%. A continuació es va tornar a assajar la desprotecció del benziléter present en el producte **65** emprant condicions àcides, obtenint-se però un producte en forma de traces que no corresponia al producte de desprotecció i que no es va poder identificar (Esquema 3.28).

Després d'aquests resultats negatius es va assajar la desprotecció del benziléter emprant NaBrO₃/Na₂S₂O₄ en un sistema bifàsic d'aigua i EtOAc,⁶¹ obtenint-se en aquest cas el producte desprotegit **66** amb un rendiment del 62%. A continuació l'hidroxil present en el carboni 3 es va fer protegir amb clorur de tossil en medi bàsic, obtenint-se el producte tossilat **67** amb un 55% de rendiment. Aquest producte es va fer reaccionar amb adenina

⁶¹ M. Adinolfi, G. Barone, L. Guariniello, A. Iadonisi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439.

sota condicions bàsiques per tal d'obtenir l'isonucleòsid d'interés **68**, però després de dos dies de reacció solament es van obtenir productes de degradació junt amb part del producte de partida (Esquema 3.28).

Esquema 3.28. a) KOCOPhNO₂, 18-corona-6, DMSO, 90°C, 2 h. b) MeOH, Pd-C, H₂, Patm, t. a., 3 h. c) Ac₂O, Pyr, t. a., 3 h. d) BCl₃, Et₂O, -78°C-t. a. e) EtOAc, NaBrO₃, Na₂S₂O₄, H₂O, t. a., 3 h. f) Pyr, TsCl, t. a., 48 h. g) Adenina, K₂CO₃, 18-corona-6, DMSO, 75°C, 48 h.

En aquest punt es va plantejar un canvi d'estratègia per tal d'obtenir els 3'-isonucleòsids, ja que la via que s'ha presentat no va permetre l'obtenció del producte **68**.

Així, es pensà en incorporar la base nitrogenada en el producte de cadena oberta i realitzar la reacció de ciclació en una etapa posterior. Aquesta aproximació permetria d'obtenir els isonucleòsids d'interés d'una forma més ràpida i directa (Esquema 3.29).

Esquema 3.29

En primer lloc es va transformar el grup hidroxil present en el producte **29** amb un bon grup sortint per reacció amb clorur de tossil en medi bàsic, obtenint-se el producte **69** amb un rendiment del 30% (Esquema 3.30). Aquest baix rendiment es va atribuir en part a l'evaporació del producte de partida (en preparar el producte **29** ja es va detectar que aquest s'evaporava parcialment en el rotavapor) ja que la reacció es va dur a terme a 50°C. Es pensa també que el producte **69**, un cop format, podria reaccionar amb la base present en el medi, obtenint-se el producte d'eliminació **70** que no es va poder aïllar. Tot seguit l'O-tossilderivat **69** es va tractar amb 6-cloropurina en presència de l'éter 18-corona-6 i K₂CO₃ per tal d'intentar obtenir l'aciclonucleòsid **71**. Tot i que per CCF es va observar la desaparició del producte de partida, no es va detectar l'aparició de cap senyal atribuïble al nucleòsid esperat. Els espectres de RMN de ¹H i de ¹³C del brut de reacció van confirmar que no s'havia obtingut el producte **71**, juntament amb els senyals corresponents a la base nitrogenada es van detectar uns senyals que podrien correspondre dos dobles enllaços conjugats, confirmant-se així l'obtenció novament del producte d'eliminació **70** (Esquema 3.30).

Esquema 3.30. a) TsCl, Pyr, 30-50°C, 10h. b) 6-Cloropurina, DMF, 18-corona-6, K₂CO₃, 70°C, 16h. c) PPh₃, 6-Cloropurina, toluè o DMF, t.a.-60°C, 16-24h.

Degut a aquests resultats negatius es pensà en ancorar directament la base nitrogenada sobre l'alquenol **29** mitjançant una reacció de Mitsunobu (Esquema 3.30). Es va realitzar un primer assig emprant toluè com a dissolvent. La reacció a temperatura ambient no va evolucionar, així que es va augmentar la temperatura de forma gradual fins als 60°C. Tot i que el producte de partida va desaparèixer no s'observà la formació de cap producte nou, confirmant-se per RMN de ¹H i de ¹³C que aquest s'havia evaporat. La reacció es va repetir emprant THF enlloc de toluè, en aquest cas la reacció es va deixar durant 24 hores a

temperatura ambient però no evolucionà, en augmentar-se la temperatura fins a 60°C, es repetí el mateix resultat que en l'assaig previ.

Així doncs, després que la segona seqüència de síntesi tampoc va reportar bons resultats es va abandonar aquesta via sintètica.

EXPERIMENTAL

i. 2',3'-didesoxinucleòsids-1'-ramificats.

(2*R*)-2,3-epoxipropil-tritilèter (**23**).

En un matràs de fons rodó de 250 mL es va addicionar una solució d'R-(+)-glicidol (2.7 mL, 40.40 mmols) en 30 mL de diclorometà recentment destil.lat, 17 mL (118 mmols) de trietilamina i 186 mg (1.51 mmols) d'N,N-dimetilaminopiridina. Després de 10 minuts es van afegir 14.2 g (445 mmols) de clorur de tritil i la reacció es va deixar durant 3 hores a temperatura ambient seguit de 2 hores a reflux, observant-se en aquest temps la formació d'un nou producte d'Rf=0.50 (EtOAc/Hexà 1:1). El brut de reacció es va diluir en 10 mL d'èter etílic i es va filtrar sobre celita. El filtrat es va rentar amb una solució concentrada de NaCl, es va secar amb MgSO₄ i es va concentrar a sequedat. El residu així obtingut es va purificar per CC utilitzant el sistema Hexà/EtOAc (gradient de polaritat de 20:1 fins a 1:0) obtenint-se 10.23 g de producte **23** (80% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.48-7.43, 7.34-7.21 (2m, 15H, H-Ar), 3.32 (dd, 1H, J_{1a,1b}=10.2 Hz, J_{1a,2}=2.4 Hz, H-1a), 3.14 (m, 1H, H-2), 3.10 (dd, 1H, J_{1b,2}=5.4 Hz, H-1b), 2.77 (dd, 1H, J_{3a,3b}=5.0 Hz, J_{3a,2}=4.0 Hz, H-3a) 2.62 (dd, 1H, J_{3b,2}=2.7 Hz, H-3b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 143.7 (C_q-Ar), 128.7, 127.7, 127.0 (CH-Ar), 86.6 (C_q-Tr), 64.5 (C-1), 51.0 (C-2), 44.5 (C-3).

(2S)-1-O-tritil-5-hexen-2-ol (24).

En un matràs de fons rodó prèviament flamejat sota corrent d'argó i provist d'un embut d'addició es van addicionar 5 mL d'una solució de bromur d'al.lilmagnesi 1M en Et₂O que es va diluir en 5 mL més d'Et₂O acabat de destil.lar. Tot seguit es posà en un bany a -20°C i es va afegir gota a gota 1.00 g (3.15 mmols) de 2,3-epoxipropil-tritilèter dissolt en 20 mL d'Et₂O recentment destil.lat. Es deixà que la temperatura augmentés fins a 0°C, observant-se per CCF que la reacció finalitzava en 1.5 hores i que es formava un únic producte d'Rf=0.45 (EtOAc/Hexà 1:5). A continuació es va addicionar a 0°C i gota a gota una solució saturada de NH₄Cl i es van fer repetides extraccions amb Et₂O. La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ i es va concentrar a sequedat. Després de la purificació per CC (EtOAc/Hexà 1:20, 1:10 i 1:5) es van obtenir 770 mg (70% de rendiment) de l'alquenol **24** en forma de xarop.

[α]_D^{23°C} = +6.0 (CHCl₃, c=0.026)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ en ppm: 7.46-7.42, 7.32-7.21 (2m, 15H, H-Ar), 5.82-5.70 (m, 1H, J_{cis}=10.1 Hz, J_{trans}=16.9 Hz, H-5), 5.00-4.90 (m, 2H, J_{gem}=2.4 Hz, H-6), 3.83-3.76 (m, 1H, H-2), 3.18 (dd, 1H, J_{1a,1b}=9.6 Hz, J_{1a,2}=3.6 Hz, H-1a), 3.04 (dd, 1H, J_{1b,2}=7.5 Hz, H-1b), 2.36 (s, 1H, OH), 2.20-1.98 (m, 2H, H-4), 1.59-1.40 (m, 2H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz), δ en ppm: 143.8 (C-Ar_q), 138.2 (C-5), 128.6, 127.8, 127.0 (CH-Ar), 114.7 (C-6), 86.5 (C_q-Tr), 70.2 (C-2), 67.4 (C-1), 32.2 (C-4), 29.6 (C-3).

(2R/S, 5S)-2-iodometil-5-tritiloximetiltetrahidrofurà (25).

En un matràs de fons rodó protegit de la llum es van dissoldre 624 mg (1.73 mmols) de l'alquenol **24** en 7 mL d'acetonitril anhidre i es va posar en un bany a 0°C. A continuació es van afegir 432 mg (5.13 mmols) de NaHCO₃ i es deixà en agitació durant 5 minuts, passat aquest temps es van addicionar 1.25 g (4.91 mmols) de I₂ en perles. La reacció va finalitzar passats 45 minuts, observant-se per CCF l'aparició d'un nou producte d'Rf=0.50 (EtOAc/Hexà 1:10) i la total desaparició del producte de partida. El brut de reacció es va diluir amb Na₂S₂O₃ al 10% i Et₂O, i es van realitzar repetides extraccions amb Et₂O. A continuació es va rentar la fase orgànica amb HCl 0.3M, es va assecar amb MgSO₄ i es va concentrar a sequedat. El residu així obtingut es va purificar per CR (EtOAc/Hexà 1:15) obtenint-se 616 mg (73% de rendiment) de la mescla de diastereoisòmers **25** en forma de xarop i en aproximadament la mateixa proporció dels dos epímers.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ en ppm: 7.49-7.44, 7.33-7.19 (2m, H-Ar), 4.25-4.20, 4.18-4.08 (2m, H-2a, H-2b, H-5a, H-5b), 3.30-3.04 (m, CH₂la, CH₂lb, H-6a, H-6b), 2.12-1.59 (2m, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz), δ en ppm: 144.2, 144.1 (Cq-Ar), 129.0, 128.8, 127.8, 127.8, 127.1, 127.0 (CH-Ar), 86.5 (Cq-Tr), 79.6, 79.3, 79.0, 78.6 (C-2a, C-2b, C-5a, C-5b), 66.4, 66.3 (C-6a, C-6b), 32.17, 31.2, 28.7, 28.0 (C-3a, C-3b, C-4a, C-4b), 10.4, 10.0 (CH₂la, CH₂lb).

(5S)-5-tritiloximetil-2-exometilen-tetrahidrofurà (43):

143 mg (0.29 mmols) del producte **25** es van dissoldre en 5 mL de CH₂Cl₂ recentment destil.lat i es van afegir 98 mg (0.87 mmols) de *terc*-butòxid potàssic. La reacció es va mantenir a temperatura ambient observant-se per CCF després de 2.5 hores l'aparició d'un nou producte d'Rf=0.75 (EtOAc/Hexà 1:3). El brut de reacció es va diluir amb Na₂S₂O₃ al 10% i es van fer repetides extraccions amb CH₂Cl₂. La combinació de fases orgàniques es va assecar amb MgSO₄ i es va concentrar a sequedat, obtenint-se l'exogical **43** amb un rendiment quantitatiu.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ en ppm: 7.40-7.36, 7.24-7.11 (2m, 15H, H-Ar), 4.40-4.31 (m, 1H, H-5), 4.16 (d, 1H, $J_{\text{gem}}=1.2$ Hz, H-2'a), 3.74 (d, 1H, H-2'b), 3.10 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=9.9$ Hz, $J_{6a,5}=5.1$ Hz, H-6a), 3.05 (dd, 1H, $J_{6b,5}=4.8$ Hz, H-6b), 2.56-2.38 (m, 2H, H-3), 2.02-1.89 (m, 1H, H-4a), 1.74-1.62 (m, 1H, H-4b).
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz), δ en ppm: 163.0 (C-2), 143.9 (C-Ar_q), 128.7, 127.7, 127.0 (CH-Ar), 86.6 (C_q-Tr), 80.8 (C-5), 78.9 (C-2'), 65.7 (C-6), 29.5 (C-3), 28.7 (C-4).

5'-O-tritil-1'- α -iodometil-4-N-acetil-2',3'-didesoxicitidina (44):

- a) Reacció d'eliminació: Es va seguir el procediment d'obtenció de l'exogical **43** partint de 220 mg (0.454 mmols) del producte **25**.
- b) Sililació de l' N^4 -acetil-citosina: 104 mg (0.68 mmols) d' N^4 -Acetil-Citosina es van dissoldre en 2.3 mL d'hexametildisilazà i a continuació es van addicionar 2 mg de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. La reacció es portà a terme a reflux i finalitzà després de 3 hores, moment en què s'observà la formació d'una dissolució clara. Després de destil·lar-se l'excés de dissolvent, la base sililada així obtinguda es va mantenir sota atmosfera d'argó fins la seva utilització.
- c) Reacció de glicosilació: Sobre la base sililada acabada de preparar es va addicionar l'exogical **43** dissolt en 2.5 mL de CH_2Cl_2 , tot seguit es van afegir 155 mg (0.68 mmols) d' N -iodosuccinimida i es va mantenir la reacció a temperatura ambient. Després de 2 hores s'observà per CCF la formació d'un nou producte d' $R_f=0.17$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1). El brut de reacció es va diluir amb NaHCO_3 saturat i es va extreure repetits cops amb CH_2Cl_2 . La combinació de fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 i es concentrà a sequedat. Després de purificar-se per CC i CR (EtOAc/Hexà 5:3) es van obtenir 40 mg (14% de rendiment per a l'etapa d'eliminació i glicosilació) del nucleòsid **44** en forma d'escuma blanca.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ en ppm: 9.79 (s, 1H, NH), 8.13 (d, 1H, $J_{5,6}=7.5$ Hz, H-5), 7.50-7.46, 7.36-7.24 (2m, 16H, H-Ar, H-6), 4.50 (d, 1H, $J_{\text{gem}}=10.8$ Hz, H-1''a), 4.30-4.25 (m, 1H, H-4'), 3.71 (d, 1H, H-1''b), 3.30-3.22 (m, 2H, H-5'), 2.97-2.89, 2.75-2.65 (2m, 2H, H-2'), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.00-1.88 (m, 2H, H-3').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz), δ en ppm: 179.0 (CO), 163.0 (CO), 145.0 (C-5), 143.5 (C-Ar_q), 128.5, 127.8, 127.0 (CH-Ar), 98.2 (C-1'), 95.6 (C-6), 86.7 (C_q-Tr), 80.5 (C-4'), 65.3 (C-5'), 35.3 (C-2'), 27.8 (C-3'), 24.9 (CH_3), 12.1 (CH_2).

5'-O-tritil-1'- α/β -iodometil-2',3'-didesoxi- α/β -timidina (47 i 48):

El mateix procediment emprat per a l'obtenció del nucleòsid **44** es va utilitzar en aquest cas, on la base nitrogenada és la timina. Es partí de 533 mg (1.10 mmols) de la furanosa **25** i la reacció de glicosilació va finalitzar en 30 minuts. En aquest cas però, es va obtenir una mescla complexa de nucleòsids que no es va poder purificar cromatogràficament mitjançant cap sistema de dissolvents assajats.

5'-O-tritil-1'- α/β -fluorometil-4-N-acetil-2',3'-didesoxicitidina (49):

- Reacció d'eliminació: Es va seguir el mètode d'eliminació ja utilitzat per a l'obtenció de l'exogical **43**, partint de 250 mg (0.52 mmols) de la furanosa **25**. Un cop realitzat el tractament del brut de reacció, el producte així obtingut s'utilitzà directament en l'etapa de glicosilació.
- Sililació de l' N^4 -acetil-citosina: Es va sililar la base nitrogenada seguint el mètode de sililació general, partint de 158 mg (1.04 mmols) d' N^4 -Acetil-Citosina.

c) Reacció de glicosilació: Sobre la base sililada acabada de preparar es va addicionar l'exogical **43** dissolt en 4 mL de CH_3NO_2 anhidre, i tot seguit es van afegir 272 mg (0.77 mmols) de selectfluor[®]. La reacció es va dur a terme a temperatura ambient i es va controlar per CCF, observant-se després de 3 hores la formació d'un nou producte d' $R_f=0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1). El brut de reacció es va diluir amb EtOAc, es va filtrar i es va concentrar a sequedat. Després de purificar per CC i CR (EtOAc/Hexà 1:1) es van obtenir 158 mg (58% de rendiment) del fluoronucleòsid **49** com a mescla inseparable de diastereoisòmers en proporció aproximada 1:1.

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 400 MHz), δ en ppm: -228.10 (t, $J_{\text{F,H}}=48.4$ Hz), -228.65 (t, $J_{\text{F,H}}=53.2$ Hz).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ en ppm: 10.00, 9.90 (2s, 2H, NH), 8.16 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, H-6a), 8.10 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, H-6b), 7.40-7.12 (m, 32H, H-5a, H-5b, H-Ar), 4.96-4.93, 4.82-4.79, 4.72-4.65, 4.58-4.48 (4m, 4H, CH_2Fa , CH_2Fb), 4.43-4.39, 4.23-4.20 (2m, 2H, H4'a, H-4'b), 3.35-3.10 (m, 4H, H-5'a, H-5'b), 2.87-2.80, 2.67-2.58, 2.40-2.28 (3m, 8H, H-3'a, H-3'b, H-2'a, H-2'b), 2.20, 2.19 (2s, 6H, CH_3).

(2R/S, 5S)-2-iodometil-5-hidroximetil-tetrahidrofurà (50):

Es van dissoldre 572 mg (1.18 mmols) del tritiliéter **25** en 13 mL de CHCl_3 i tot seguit es van afegir 0.60 mL d'àcid trifluoroacètic 80% aq. (6.17 mmols), mantenint la reacció a temperatura ambient. Després de 3 hores es va detectar per CCF la formació d'un nou producte d' $R_f=0.45$ (EtOAc/Hexà 1:5) i la desaparició del producte de partida. Després de diluir amb CHCl_3 i fer repetits rentats amb H_2O , NaHCO_3 sat. i NaCl sat. Es va assecar la fase orgànica amb MgSO_4 i es concentrà a sequedat. Després de purificar el brut de reacció per cromatografia radial (EtOAc/Hexà 1:5) es van obtenir 228 mg de **50** (82% de rendiment).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ en ppm: 4.28-4.20, 4.15-4.06 (2m, H-2a, H-2b), 3.71-3.68, 3.52-3.19 (2m, H-5a, H-5b), 3.31-3.18 (m, CH₂la, CH₂lb, H-6a, H-6b), 2.80, 2.78 (2sa, OHa, OHb), 2.29-2.17, 2.10-1.97, 1.86-1.66 (3m, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz), δ en ppm: 80.5, 80.4, 78.5, 78.3 (C-2a, C-2b, C-5a, C-5b), 64.7, 64.4 (C-6a, C-6b), 32.2, 31.4 (C-4a, C-4b), 27.5, 26.6 (C-3a, C-3b), 11.0, 10.4 (CH₂la, CH₂lb).

(5R/S, 2R)-2-iodometil-5-(4',4''-dimetoxi)-tritoloximetil-tetrahidrofurà (51):

235 mg (0.97 mmols) de producte **50** es van dissoldre en 5 mL de piridina anhidre i a continuació es van addicionar 362 mg (1.07 mmols) de DMTrCl i 10 mg de DMAP (0.08 mmols). La reacció es va dur a terme a temperatura ambient controlant-se per CCF, observant-se després de 3 hores la formació d'un nou producte d'Rf=0.36 (EtOAc/Hexà 1:5). Després d'evaporar el dissolvent i purificar el brut de reacció per CR (EtOAc/Hexà 1:5) es van obtenir 290 mg (55% de rendiment) del dimetoxitritilèter **51** en forma de xarop vermell.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ en ppm: 7.40-7.37, 7.28-7.09, 6.73 (2m, d, H-Ar), 4.28-4.26, 4.12-4.00 (2m, H-2a, H-2b, H-5a, H-5b), 3.10 (s, OCH₃), 3.22-2.95 (m, CH₂la, CH₂lb, H-6a, H-6b), 2.15-1.78, 1.77-1.56 (2m, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz), δ en ppm: 158.3, 145.0, 136.1 (Cq-Ar), 130.0, 128.2, 128.1, 127.7, 126.6, 112.9 (CH-Ar), 85.7 (Cq-Tr), 79.5, 79.2, 79.1, 78.6 (C-2a, C-2b, C-5a, C-5b), 66.2, 66.0 (C-6a, C-6b), 55.0 (OCH₃), 32.2, 31.2 (C-4a, C-4b), 28.7, 28.1 (C-3a, C-3b), 10.5, 10.3 (CH₂la, CH₂lb).

5'-O-dimetoxitritil-1'-α/β-fluorometil-4-N-acetil-2',3'-didesoxicitidina (53):

Es va seguir el mateix procediment ja emprat per a l'obtenció del fluoronucleòsid **49** partint de 290 mg (0.52 mmols) de producte **51**. La formació de l'exogical va finalitzar en 40 minuts, mentres que la posterior glicosilació es va acabar en 25 minuts en observar-se la formació d'un nou producte d' $R_f=0.15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1). Després del tractament habitual i de la purificació per CR ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) es van obtenir 191 mg de la mescla de diastereoisòmers **53** (61% de rendiment).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 400 MHz), δ en ppm: -228.03 (t, $J= 48.9$ Hz), -228.73 (t, $J= 50.0$ Hz).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ en ppm: 9.90 (sa, 2H, NH), 8.27 (d, 1H, $J= 7.6$ Hz, H-6a), 8.19 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz, H-6b), 7.46-7.46 (m, 2H, H-5a, H-5b), 7.38-7.19, 6.84-6.82 (2m, 26H, H-Ar), 5.03-4.59 (4m, 4H, CH_2Fa , CH_2Fb), 4.48-4.47, 4.31-4.27 (2m, 2H, H4'a, H4'b), 3.89 (s, 18H, $\text{CH}_3(\text{DMTr})$), 3.35-3.17 (m, 4H, H5'a, H5'b), 2.96-2.36 (2m, 4H, H2'a, H2'b), 2.27, 2.24 (2s, 6H, $\text{CH}_3(\text{OAc})$), 1.93-1.75 (2m, 4H, H-3'a, H-3'b).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz), δ en ppm: 158.5 (C=O), 146.4, 145.0 (C-5a, C-5b), 135.8, 135.6, 135.5, 130.0, 129.9, 128.0, 127.9, 127.7, 126.8 (C-Ar), 113.2, 113.1 (C-1'a, C-1'b), 99.2, 96.4 (C-6a, C-6b), 86.3, 86.1 (Cq-Tr), 83.0 (d, $J_{\text{C-F}}= 191.3$ Hz, CH_2Fa), 82.9 (d, $J_{\text{C-F}}= 180.0$ Hz, CH_2Fb), 82.5, 80.8 (C-4'a, C-4'b), 65.2, 64.1 (C-5'a, C-5'b), 55.1 (OCH_3), 32.8, 32.2 (C-2'a, C-2'b), 27.1, 26.4 (C-3'a, C-3'b), 24.8 (CH_3).

1'- α/β -fluorometil-4-N-acetil-2',3'-didesoxicidina (**54**):

Es va preparar una dissolució del producte **53** (64 mg, 0.10 mmols) 0.1M en HOAc 80% i es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 15 minuts, moment en què per CCF s'observà l'aparició d'un nou producte ($R_f= 0.19$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1)). El cru de reacció es va neutralitzar amb NaHCO_3 1M i es va extraure amb EtOAc. Després de la purificació per CR es van obtenir 19 mg (63% de rendiment) de la mescla d'epímers **54**.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 400 MHz), δ en ppm: -227.90 (t, J= 50.4Hz), -228.59 (t, J= 48.4Hz).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ en ppm: 9.14 (sa, 2H, NH), 8.39 (d, 1H, J= 7.6 Hz, H-6a), 8.08 (d, 1H, J= 7.2 Hz, H-6b), 7.36 (d, 1H, H-5a), 7.35 (d, 1H, H-5b), 4.83-4.60 (4m, 4H, CH₂Fa, CH₂Fb), 4.38-4.36, 4.28-4.21 (2m, 2H, H-4'a, H-4'b), 3.87-3.80, 3.67-3.59 (2m, 4H, H-5'a, H-5'b), 2.73-2.50, 2.96-2.94 (2m, 4H, H₂'a, H₂'b), 2.10 (s, 6H, CH₃(OAc)), 1.93-1.88 (m, 4H, H-3'a, H-3'b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz), δ en ppm: 146.5, 144.7 (C-5a, C-5b), 118.9, 115.5 (C-1'a, C-1'b), 96.3, 95.6 (C-6a, C-6b), 83.7, 82.2 (C-4'a, C-4'b), 82.8 (d, J_{C-F}= 171.3 Hz, CH₂Fa, CH₂Fb), 64.1, 63.4 (C-5'a, C-5'b), 33.1, 30.9 (C-2'a, C-2'b), 29.6, 26.1 (C-3'a, C-3'b), 25.5, 24.9 (CH₃).

1'-α/β-fluorometil-2',3'-didesoxicitidina (55):

10 mg (0.03 mmols) del producte **54** es van dissoldre en MeOH i es va addicionar 1 mL d'una solució d'NH₄OH 10%. La reacció finalitzà després d'una hora a temperatura ambient, observant-se per CCF la formació d'un nou producte d'Rf= 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Després de la purificació mitjançant cromatografia preparativa es van obtenir 5 mg (69% de rendiment) del fluoronucleòsid **55** en forma de diastereoisòmers inseparables.

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 400 MHz), δ en ppm: -225.40 (t, J= 50.0Hz), -226.12 (t, J= 50.4 Hz).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ en ppm: 8.09 (d, 1H, J= 7.2 Hz, H-6a), 7.60 (d, 1H, J= 8.0 Hz, H-6b), 5.78 (d, 1H, H-5a), 5.74 (d, 1H, H-5b), 4.81-4.60 (m, 4H, CH₂Fa, CH₂Fb), 4.39-4.33, 4.21-4.18 (2m, 2H, H-4'a, H-4'b), 3.76-3.55 (m, 4H, H-5'a, H-5'b), 2.65-2.63, 2.51-2.48 (2m, 4H, H-2'a, H-2'b), 2.01-1.98, 1.86-1.83 (2m, 4H, H-3'a, H-3'b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz), δ en ppm: 170.2, 162.7, 162.5 (CO), 146.7, 144.8 (C-5a, C-5b), 100.3 (C-1'a, C-1'b), 96.5, 96.0 (C-6a, C-6b), 83.9, 82.5 (C-4'a, C-4'b), 83.2 (d, J_{C-F}= 199.1 Hz, CH₂Fa), 83.1 (d, J_{C-F}= 178.4 Hz, CH₂Fb), 64.5, 63.7 (C-5'a, C-5'b), 33.5, 32.6 (C-2'a, C-2'b), 30.1, 29.7 (C-3'a, C-3'b).

ii. 2'-desoxinucleòsids-1'-ramificats i 2',3'-didesoxi-3'-isonucleòsids-1'-ramificats.**1,2,5,6-diisopropiliden-D-manitol (27).**

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 50 g (0.28 mols) de D-manitol en 400 mL d'acetona anhidre. A continuació s'hi van afegir 80 g (0.58 mols) de ZnCl₂ acabat de fondre i es deixà en agitació a temperatura ambient durant 16 hores. Passat aquest temps es van afegir 8 g de tamís molecular de 4 Å i es deixà durant 5 hores més, fins que per CCF es comprovà que la reacció havia finalitzat. Tot seguit, el brut de reacció es filtrà per a recollir el D-manitol que no hagués reaccionat, recollint-se el filtrat sobre una solució de K₂CO₃ (50 mL d'H₂O/100 g de K₂CO₃), a continuació es van afegir 400 mL d'Et₂O a la solució aquosa i es deixà agitant durant 1 hora. Es separà la fase orgànica, s'assecà amb MgSO₄ i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda. El producte **27** es va obtenir amb un 53% de rendiment després de recristal·litzar-se amb Et₂O/éter de petroli.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 4.18 (m, 2H, 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_{3,2}=J_{3,OH}=6.1 Hz, H-3, H-4), 2.66 (d, 2H, 2OH), 1.42 (s, 6H, 2CH₃), 1.36 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) 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 (2CH₃).

(R)-(+)-Gliceraldehid (28).

20.1 g (0.27 mols) de producte **27** es van introduir en un matràs de tres boques provist d'agitació mecànica i es van dissoldre en 190 mL de CH₂Cl₂. A continuació es van addicionar 8 mL d'una solució aquosa de NaHCO₃ sat. i es posà la mescla en un bany d'aigua a 20 °C. Durant els 30 minuts següents es van anar afegint 32 g (0.15 mols) de NaIO₄ (mòlt finament) a intervals regulars. La reacció es va dur a terme sota agitació vigorosa, controlant-se per CCF, i va acabar 2 hores, moment en el que s'observà la formació d'un nou producte d'Rf=0.52 (EtOAc/hexà 4:1). Passat aquest temps es va addicionar una solució aquosa de Na₂S₂O₃ sat. i es van realitzar repetides extraccions amb CH₂Cl₂. La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda. Després de destil·lar-se el residu a buit es van obtenir 14.4 g de l'aldehid **28** (72% de rendiment).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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 (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 202.0 (CO), 111.3 (C_{cetal}), 79.8 (C-2), 65.5 (C-3), 26.1, 25.0 (2CH₃).

(2R,3R/S)-3-hidroxi-1,2-O-diisopropiliden-5-hexè (29).

En un matràs de 3 boques provist d'agitació magnètica i prèviament flamejat sota corrent d'argó es van addicionar 72 mL d'una solució 1.7 M de bromur d'al·lilmagnesi en Et₂O acabada de preparar, junt amb 115 mL més d'Et₂O. El matràs es posà en un bany a -30 °C i tot seguit es va addicionar gota a gota una solució formada per 10.5 g (80.77 mmols) de producte **28** en 57 mL d'Et₂O. Un cop acabada l'addició de l'aldehid la reacció es va deixar a temperatura ambient. La reacció es va controlar per CCF, finalitzant en 3 hores. A continuació es va posar el matràs en un bany a 0 °C i es va addicionar gota a gota 75 mL d'una solució saturada de NH₄Cl. Després de repetides extraccions amb Et₂O la fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda, obtenint-se la mescla de diastereoisòmers **29** amb un rendiment del 97%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 5.93-5.78 (m, 1H, H-5), 5.19-5.07 (m, 2H, H-6), 4.07-3.87 (m, 1H, H-2), 3.78-3.72 (m, 1H, H-3), 3.64-3.56 (m, 2H, H-1), 2.77 (s, 1H, OH), 2.70 (s, 1H, OH), 2.37-2.14 (m, 2H, H-4), 1.42, 1.41, 1.37, 1.36 (4s, CH₃).

RMN ¹³C (74.5 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 134.1, 133.9 (C-5), 117.7, 117.4 (C-6), 109.0, 108.7 (C_q-cetal), 78.2, 78.0 (C-2), 71.3, 70.3 (C-3), 65.5, 65.0 (C-1), 37.7, 37.3 (C-4), 26.1, 24.8 (CH₃).

(2R,3R) i (2R,3S)-3-O-benzil-1,2-O-diisopropiliden-5-hexè (30 i 31).

Sobre una suspensió mantinguda a 0 °C formada per 121 mg d'NaH dispersat en oli mineral (60% en NaH, 3.01 mmols) i 0.6 mL de THF, es van addicionar gota a gota 325 mg (1.89 mmols) de l'alcohol **29** dissolts en 2 mL de THF. Passats 30 minuts es van afegir 0.40 mL de BnBr (3.36 mmols) i es deixà la reacció a temperatura ambient. La reacció va finalitzar en 16 hores, moment en el què per CCF s'observaren dos nous productes d'Rf=0.71 (EtOAc/Hexà 1:2) i d'Rf=0.64 (EtOAc/Hexà 1:2) corresponents als diastereoisòmers **31** i **30** respectivament. A continuació es posà el matràs en un bany a 0 °C i es neutralitzà l'excés d'hidrur per addició de MeOH. El brut de reacció es filtrà sobre sílica i es purificà per CR, obtenint-se 179 mg de producte **30** i 218 mg de **31** (85% de rendiment).

Producte 30:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.40-7.22 (m, 5H, H-Ar), 5.93-5.81 (m, 1H, H-5), 5.12-5.05 (m, 2H, H-6), 4.71 (d, 1H, J_{AB}=11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.65 (d, 1H, OCH₂Ph), 4.20 (ddd, 1H, J=0.9 Hz, J=6.6 Hz, J=12.9 Hz, H-2), 3.97 (ddd, 1H, J=6.3 Hz, J=6.3 Hz, J=0.8 Hz, H-3), 3.69 (ddd, 1H, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz, J=0.6 Hz, H-1a), 3.54-3.48 (m, 1H, H-1b), 2.35-2.16 (m, 2H, H-4), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 138.7 (C_q-Ar), 134.6 (C-5), 128.2, 127.9, 127.6 (CH-Ar), 117.3 (C-6), 109.2 (C_q-cetal), 79.1 (C-2), 77.8 (OCH₂Ph), 72.5 (C-3), 65.6 (C-1), 35.2 (C-4), 26.4 (CH₃), 25.3 (CH₃).

Producte 31:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.45-7.22 (m, 5H, H-Ar), 6.97-5.82 (m, 1H, H-5), 5.27-5.08 (m, 2H, H-6), 4.65 (d, 1H, J_{AB}=11.5 Hz, OCH₂Ph), 4.59 (d, 1H, OCH₂Ph), 4.14-4.00 (m, 2H, H-2, H-3), 3.90 (dd, 1H, J=7.8 Hz, J=6.3 Hz, H-1a), 3.57 (dd, 1H, J=6.1 Hz, J=10.5 Hz, H-1b), 2.49-2.30 (m, 2H, H-4), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 138.3 (C_q-Ar), 134.1 (C-5), 128.3, 127.8, 127.6 (CH-Ar), 117.6 (C-6), 109.0 (C_q-cetal), 78.7 (C-2), 77.3 (OCH₂Ph), 72.3 (C-3), 66.1 (C-1), 35.5 (C-4), 26.5 (CH₃), 25.1 (CH₃).

(2R,3R)-3-O-benzil-5-hexen-1,2,3-triol (33).

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 68 mg (0.26 mmols) de producte **30** en 0.4 mL de MeOH i a continuació es van addicionar 100 mg de reïna àcida (DOWEX 50W/H⁺). La reacció es portà a terme a temperatura ambient i sota una agitació lenta, finalitzant en 6 hores. Un cop filtrada la reïna i concentrat el residu a sequedat s'obtingué el diol **33** (R_f=0.22 (EtOAc/Hexà 1:1)) amb un rendiment quantitatiu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.38-7.20 (m, 5H, H-Ar), 5.93-5.80 (m, 1H, H-5), 5.20-5.10 (m, 2H, H-6), 4.70 (d, 1H, J_{AB}=11.1 Hz, OCH₂Ph), 4.47 (d, 1H, OCH₂Ph), 3.71-3.52 (m, 4H, H-1, H-2, H-3), 2.57-2.34 (m, 4H, 2OH, H-4).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 137.7 (C-Ar_q), 133.7 (C-5), 128.6, 128.0, (CH-Ar), 118.0 (C-6), 78.8 (C-2), 72.5 (C-3), 72.0 (OCH₂Ph), 63.6 (C-1), 34.4 (C-4).

(2R,3S)-3-O-benzil-5-hexen-1,2,3-triol (34).

$J_{6a,6b}=12.0$ Hz, $J_{6a,5}=5.2$ Hz, H-6a), 3.71 (dd, 1H, $J_{6b,5}=4.6$ Hz, H-6b), 3.27-3.15 (m, 2H, CH₂l), 2.59 (s, 1H, OH), 2.29 (ddd, 1H, $J_{3a,3b}=13.5$ Hz, $J=6.0$ Hz, $J=1.5$ Hz, H-3a), 1.71 (ddd, 1H, $J=5.0$ Hz, $J=8.9$ Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 137.5 (C_q-Ar), 128.4, 127.9, 128.4 (CH-Ar), 82.3, 80.2, 76.6 (C-2, C-4, C-5), 71.3 (OCH₂Ph), 61.8 (C-6), 38.2 (C-3), 10.7 (CH₂l).

Producte **36**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.38-7.21 (m, 5H, H-Ar), 4.64 (d, 1H, $J_{AB}=11.7$ Hz, OCH₂Ph), 4.42 (d, 1H, OCH₂Ph), 4.32-4.25 (m, 1H, H-2), 4.20-4.14 (m, 1H, H-5), 4.06 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=10.3$ Hz, $J_{6a,5}=5.0$ Hz, H-6a), 3.87-3.83 (m, 2H, H-4, H-6b), 3.36 (dd, 1H, $J_{2'a,2'b}=9.6$ Hz, $J_{2'a,2}=5.5$ Hz, H-2'a), 3.31 (dd, 1H, $J_{2'b,2}=8.1$ Hz, H-2'b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 137.6 (C_q-Ar), 128.7, 128.1, 127.6 (CH-Ar), 82.1, 79.6, 78.0 (C-2, C-4, C-5), 71.2 (OCH₂Ph), 62.3 (C-6), 37.1 (C-3), 9.5 (CH₂l).

(2S,4S,5R)-4-benziloxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (37) i (2R,4S,5R)-4-benziloxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (38) a partir del diol 34.

Es va seguir el mateix procediment usat per a l'obtenció dels productes **35** i **36**, partint de 61 mg (0.28 mmols) de diol **34**. Després del tractament i la purificació per CC s'obtingué la mescla d'epímers **37** i **38** amb un 90% de rendiment. En purificar-se la mescla per CR s'obtingueren 28 mg de producte **37** (Rf=0.38 (EtOAc/Hexà 1:1)) i 27 mg de producte **38** (Rf=0.51 (EtOAc/Hexà 1:1)) en forma de xarop.

Producte **37**:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.38-7.22 (m, 5H, H-Ar), 4.52 (d, 1H, $J_{AB}=11.5$ Hz, OCH₂Ph), 4.45 (d, 1H, OCH₂Ph), 4.33-4.23 (m, 1H, H-2), 4.14 (dd, 1H, $J_{5,4}=8.7$ Hz, H-5), 4.09-4.03 (m, 1H, H-4), 3.61 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=11.7$ Hz, $J_{5,6a}=3.9$ Hz, H-6a), 3.50 (dd, 1H, $J_{5,6b}=4.8$ Hz, H-6b), 3.34-3.27 (m, 2H, CH₂l), 2.95 (s, 1H, OH), 2.27

(ddd, 1H, $J_{3a,3b}=13.2$ Hz, $J_{3a,2}=J_{3a,4}=6.9$ Hz, H-3a), 2.03 (ddd, 1H, $J_{3b,2}=J_{3b,4}=4.5$ Hz, H-3b).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 137.4 ($\text{C}_q\text{-Ar}$), 128.3, 127.6, 127.5 (CH-Ar), 84.2, 79.6, 78.7 (C-2, C-4, C-5), 71.4 (OCH_2Ph), 62.4 (C-6), 37.0 (C-3), 10.1 (CH_2l).

Producte **38**:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 7.37-7.23 (m, 5H, H-Ar), 4.55 (d, 1H, $J_{\text{AB}}=11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.49 (d, 1H, OCH_2Ph), 4.15-4.10 (m, 2H, H-2, H-5), 4.00-3.91 (m, 1H, H-4), 3.82-3.77 (m, 1H, H-6a), 3.60-3.59 (m, 1H, H-6b), 3.45 (dd, 1H, $J_{3a,3b}=13.2$ Hz, $J=5.4$ Hz, $J=1.5$ Hz, H-3a), 1.78 (ddd, 1H, $J=9.6$ Hz, $J=6.0$ Hz, H-3b), 2.10 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 137.8 ($\text{C}_q\text{-Ar}$), 128.5, 127.8, 127.6 (CH-Ar), 85.5, 80.4, 76.6 (C-2, C-4, C-5), 71.3 (OCH_2Ph), 63.3 (C-6), 38.9 (C-3), 11.2 (CH_2l).

(2S,4R,5R)-4-benziloxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (35).

En un matràs de fons rodó provist d'agitació magnètica i protegit de la llum es van addicionar 1.23 g (2.61 mmols) de $\text{Ag}(\text{sym-coll})_2\text{ClO}_4$, 7 mL d' CH_3CN i 679 mg (2.66 mmols) de I_2 . Es deixà agitant durant 10 minuts i passat aquest temps es van afegir 500 mg (1.91 mmols) de producte **30** dissolt en 6 mL d'acetonitril i unes gotes d'aigua. La reacció es portà a terme a temperatura ambient finalitzant en una hora, observant-se la formació d'un nou producte d' $R_f=0.44$ (EtOAc/Hexà 1:1). El brut de reacció es filtrà en filtre de plecs, s'addicionà una solució de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% i es va extreure repetits cops amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica es va rentar amb una solució d' HCl al 5% i a continuació s'assecà amb MgSO_4 i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda. El residu així obtingut es purificà per CC (EtOAc/hexà 1:5, 1:2, 1:1), obtenint-se 425 mg de producte **35** (64% de rendiment) en forma de xarop.

(2S,4S,5R)-4-benziloxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (37).

Es va seguir el mateix procediment que l'emprat per a l'obtenció del producte **35**, partint de 500 mg (1.91 mmols) d'alquè **31**. La reacció va acabar en 1 hora, obtenint-se la furanosa **37** (Rf=0.38 (EtOAc/Hexà 1:1)) amb un 63% de rendiment.

(2R,3R/S)-3-O-tercbutildifenilsilil-1,2-O-diisopropiliden-5-hexè (32).

990 mg (5.76 mmols) de l'hidroxialquè **29** es van dissoldre en 14 mL de DMF, a continuació es van addicionar 185 mg (2.72 mmols) d'imidazole i 1.62 mL (6.34 mmols) de TBDPSCI i es deixà la mescla en agitació a temperatura ambient. Després de 4.5 hores s'augmentà la temperatura fins a 50 °C, observant-se la total desaparició del producte de partida i la formació un compost nou d'Rf=0.60 (EtOAc/Hexà 1:20) després de 4 hores. Tot seguit s'evaporà la DMF i el residu així obtingut es diluí amb H₂O i es va extreure amb CH₂Cl₂. La fase orgànica es filtrà sobre sílica i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda. Després de purificar-se per CC (EtOAc/Hexà 1:20) s'obtingué el producte **32** com a mescla inseparable de diastereoisòmers i amb un rendiment del 45%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.68-7.56, 7.39-7.25 (2m, 10H, H-Ar), 5.73-5.59 (m, 1H, H-5), 4.90-4.80 (m, 2H, H-6), 4.14-4.11, 3.98-3.94, 3.67-3.65 (3m, 5H, H-1, H-2, H-3), 2.27-1.94 (m, 2H, H-4), 1,18, 1.22 (2s, 6H, CH₃), 1.00 (s, 9H, tBu).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 136.0, 135.6, 134.5, 134.1, 133.9, 133.8, 129.8, 129.7, 127.5, 127.4 (C-Ar), 117.6, 117.2 (C-5), 109.1, 108.8 (C-6), 77.7 (C-2), 73.4, 72.9 (C-3), 66.0, 64.4 (C-1), 38.4, 37.4 (C-4), 26.9, 26.6, 26.4, 26.2, 25.2, 25.1 (CH₃).

(2R,3R/S)-3-O-tercbutildifenilsilil-5-hexen-1,2,3-triol (39).

1.10 g (2.68 mmols) de producte **32** es van dissoldre en 10 mL de MeOH anhidre, i a continuació es va afegir 1.00 g de reïna àcida (DOWEX, 50W/H⁺). La reacció es va portar a terme a temperatura ambient i amb una agitació lenta, observant-se l'aparició d'un nou producte d'R_f=0.15 (EtOAc/Hexà 1:2) després de 8 hores. Després de filtrar la reïna i concentrar el residu a sequedat aquest es va purificar per CC (EtOAc/Hexà 1:4, 1:1) obtenint-se la mescla inseparable de diastereoisòmers **39** amb un 50% de rendiment.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.78-7.64, 7.50-7.35 (2m, 10H, H-Ar), 5.70-5.50 (m, 1H, H-5), 4.97-4.87 (2H, H-6), 3.91-3.45 (m, 4H, H-1, H-2, H-3), 2.52-1.99 (m, 4H, 2OH, H-4), 1.09 (s, 9H, tBu).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 135.9, 135.8, 133.4, 132.9, 130.1, 130.0, 129.9 (C-Ar), 127.8, 127.7 (C-5), 118.0, 117.6 (C-6), 74.7, 73.3, 73.0, 72.7 (C-2, C-3), 64.1, 62.9 (C-1), 37.8, 37.7 (C-4), 26.9 (CH₃).

(2R/S,4R/S,5R)-4-tercbutildifenilsililoxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (40).

En un matràs de fons rodó provist d'agitació magnètica i protegit de la llum es van dissoldre 413 mg (1.12 mmols) del diol **39** en 4.0 mL d'acetonitril, es posà en un bany d'aigua/gel i s'hi afegiren 280 mg (3.33 mmols) de NaHCO₃. Després de 5 minuts es van afegir 803 mg (3.15 mmols) de I₂ i es deixà la mescla en agitació a 0°C. La reacció es seguí per CCF, observant-se la formació d'un compost nou d'R_f=0.33 (EtOAc/Hexà 1:2) després de 45 minuts. El brut de reacció es va diluir amb una solució de Na₂S₂O₃ al 10% i amb Et₂O i es van fer repetides extraccions amb Et₂O. Tot seguit, la fase aquosa es neutralitzà amb HCl 0.3M i es va extreure amb Et₂O. Es van combinar les fases orgàniques, que s'assecaren amb

MgSO₄ i es van concentrar a sequedat sota pressió reduïda. Després de purificar-se per CC (EtOAc/Hexà 1:3) es van obtenir 478 mg (79% de rendiment) dels 4 isòmers **40** en forma de xarop. La mescla dels quatre diastereoisòmers es va poder purificar parcialment per MPLC (EtOAc/Hexà 0:1, 1:20, 1:10, 1:5, 1:4, 1:2, 1:1) obtenint-se solament en forma pura el diastereoisòmer d'Rf més alt.

Diastereoisòmer d'Rf més alt:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.61-7.22 (2m, 10H, H-Ar), 4.33-4.30 (m, 1H, H-4), 4.10-3.98 (m, 2H, H-2, H-5), 3.45-3.40 (m, 2H, H-2', H-2''), 3.31-3.27 (m, 2H, H-6', H-6''), 3.00 (sa, 1H, OH), 2.00-1.91, 1.69-1.59 (2m, 2H, H-3, H-3'), 0.98 (sa, 9H, H-tBu).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 135.8, 133.46, 130.0, 127.9 (C-Ar), 88.3 (C-5), 76.6 (C-2), 74.9 (C-4), 62.7 (C-6), 42.1 (C-3), 26.6 (CH₃), 18.9 (C_qtBu), 11.2 (C-2').

(2S,4R/S,5R)-4-tercbutildifenilsililoxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (40').

Sobre una solució formada per 600 mg (1.27 mmols) de Ag(sym-coll)₂ClO₄ en 3.4 mL de CH₃CN es van addicionar 330 mg (1.28 mmols) de I₂ en perles. Després de 10 minuts es van afegir 400 mg (0.93 mmols) del producte **32** dissolts en CH₃CN/H₂O (20:1). La reacció es deixà evolucionar a temperatura ambient i finalitzà en 55 minuts. El brut de reacció es filtrà en filtre de plecs, s'addicionà una solució de Na₂S₂O₃ al 10% i es va extreure repetits cops amb CH₂Cl₂. La fase orgànica es va rentar amb una solució de HCl al 5% i a continuació s'assecà amb MgSO₄ i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda. El residu així obtingut es purificà per CC, obtenint-se la mescla de diastereoisòmers esperada amb un rendiment del 51%.

(2R,3R/S)-5-hexen-1,2,3-triol (41).

Sobre una solució formada per 206 mg (1.20 mmols) del cetal **29** i 2.5 mL de MeOH es van afegir 452 mg de reïna àcida (DOWEX 50W/H⁺) i es deixà en agitació lenta durant 16 hores. Passat aquest temps es comprovà per CCF la total desaparició del producte de partida i l'aparició d'un nou producte d'R_f=0.11 (EtOAc/Hexà 2:1). Després de filtrar la reïna i evaporar el dissolvent es van obtenir 160 mg del trioluenol **41** (rendiment quantitatiu) com a mescla de diastereoisòmers inseparables.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ en ppm: 5.97-5.81 (m, 1H, H-5), 5.15-4.96 (m, 2H, H-6), 3.75-3.40 (m, 4H, H-1, H-2, H-3).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CD₃OD) δ en ppm: 136.7 (C-5), 117.6 (C-6), 75.9, 74.7, 73.0, 72.2 (C-2, C-3), 64.7, 64.4 (C-1), 39.0, 38.7 (C-4).

(2R/S,4R/S)-4-hidroxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (42).

En un matràs de fons rodó, protegit de la llum i mantingut a 0°C es van dissoldre 180 mg (1.36 mmols) del triol **41** en 5 mL de CH₃CN i es van afegir 340 mg de NaHCO₃. Passats 5 minuts es van addicionar 975 mg (3.84 mmols) de I₂ en perles. La reacció es deixà evolucionar a temperatura ambient finalitzant en 40 minuts, quan s'observà la formació d'un nou producte d'R_f=0.23 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1). Després de diluir la mescla de reacció amb EtOAc es van realitzar repetits rentats amb Na₂S₂O₃ 10% i HCl 5%, la combinació de fases orgàniques es va secar amb MgSO₄ i es concentraren a sequedat. La purificació per CR (CH₂Cl₂/MeOH 25:1) va conduir a l'obtenció de 214 mg del producte de ciclació **42** (55% de rendiment) en forma de 4 diastereoisòmers inseparables.

(2S,4R/S)-4-hidroxi-2-iodometil-5-hidroximetiltetrahidrofurà (42').

Sobre una solució formada per 293 mg (0.61 mmols) de $\text{Ag}(\text{sym-coll})_2\text{ClO}_4$ en 1.5 mL de CH_3CN es van addicionar 160 mg (0.63 mmols) de I_2 en perles. Després de 10 minuts es van afegir 0.45 mmols del producte **29** dissolts en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (20:1). La reacció es deixà evolucionar a temperatura ambient i finalitzà en 45 hores. El brut de reacció es filtrà en filtre de plecs, s'addicionà una solució de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% i es va extreure repetits cops amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica es va rentar amb una solució d' HCl al 5% i a continuació s'assecà amb MgSO_4 i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda. El residu així obtingut es purificà per CC, obtenint-se la mescla de diastereoisòmers esperada amb un rendiment del 10%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 4.56 (m, 1H, H-4), 4.04-3.90 (m, 4H, H-2, H-5, H-2', H-2''), 3.50-3.40 (m, 2H, H-6', H-6''), 2.55 (sa, 1H, OH), 2.44-2.35, 1.88-1.81 (2m, 2H, H-3, H-3'), 1.76 (sa, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 81.6, 81.4 (C-5), 77.0 (C-2), 74.2 (C-4), 61.4, 61.1 (C-6), 42.3 (C-3), 11.1, 10.8 (C-2').

(2S,4R,5R)-4-benziloxi-2-iodometil-5-benzoiloximetiltetrahidrofurà (61).

260 mg (0.75 mmols) de producte **35** es van dissoldre en 1.0 mL de piridina anhidre, es van afegir 19 mg (0.15 mmols) de DMAP i es deixà durant 10 minuts a temperatura ambient. Passat aquest temps es van addicionar 0.18 mL (1.50 mmols) de BzCl i es deixà durant 1.5 hores, observant-se la total desaparició del producte de partida i l'aparició d'un producte nou d' $R_f=0.40$ ($\text{EtOAc}/\text{Hexà}$ 1:6). Després d'evaporar-se el dissolvent a sequedat es va purificar el brut de reacció per CR ($\text{EtOAc}/\text{Hexà}$ 1:25, 1:10 i 1:5), obtenint-se el producte protegit **61** amb un rendiment quantitatiu.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 7.95-7.22 (10H-Ar), 4.45-4.14 (2m, 5H, H-2, H-4, H-5, OCH_2Ph), 3.23 (dd, 1H, $J_{2'a,2'b}=10.0$ Hz, $J_{2,2'a}=4.3$ Hz, H-2'a), 3.16 (dd, 1H, $J_{2'b,2}=6.7$ Hz, H-2'b), 2.30 (dd, 1H, $J_{3a,3b}=13.5$ Hz, $J=5.9$ Hz, H-3a), 1.65 (ddd, 1H, $J=9.0$ Hz, $J=4.5$ Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 166.2 (COO), 137.6, 132.9, 129.8, 129.6, 128.3, 128.2, 127.7, 127.3 (C_q-Ar i CH-Ar), 80.2, 78.9, 78.6, (C-2, C-4, C-5), 71.0 (OCH₂Ph), 63.5 (C-6), 38.0 (C-3), 10.8 (CH₂l).

(2S,4S,5R)-4-benziloxi-2-iodometil-5-benzoïloximetiltetrahidrofurà (57).

Es va seguir el mateix procediment emprat per a l'obtenció del producte **61**, partint en aquest cas de 113 mg (0.32 mmols) de compost **37**. La reacció finalitzà també en dues hores, i després de la purificació per CR es va obtenir el producte protegit **57** (R_f=0.45 (EtOAc/Hexà 1:4)) amb rendiment quantitatiu.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 8.09-7.17 (10H-Ar), 4.47 (d, 1H, J_{AB}=11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.41 (d, 1H, OCH₂Ph), 4.40-4.36 (m, 1H, H-5), 4.32-4.24 (m, 2H, H-2, H-6), 4.07-3.99 (m, 2H, H-4, H-6), 3.34-3.22 (m, 2H, H-2'), 2.30 (ddd, 1H, J_{3a,2}=6.7 Hz, J_{3a,4}=6.7 Hz, J_{3a,3b}=13.5 Hz, H-3a), 2.06 (ddd, 1H, J=3.9 Hz, J=5.7 Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 166.4 (COO), 137.5, 134.6, 129.6, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 127.2 (C_q-Ar i CH-Ar), 82.0, 80.2, 79.1 (C-2, C-4, C-5), 71.6 (OCH₂Ph), 64.7 (C-6), 36.9 (C-3), 9.6 (CH₂l).

(4R,5R)-4-benziloxi-5-benzoïloximetil-2-exometilentetrahidrofurà (62).

Es van dissoldre 23 mg (0.045 mmols) del producte **61** en 0.8 mL de CH₂Cl₂ recentment destil.lat, a continuació es van afegir 15 mg (0.13 mmols) de ^tBuOK i es deixà la reacció a temperatura ambient. La reacció finalitzà després de 6 hores, detectant-se l'aparició d'un nou producte (R_f= 0.10 (EtOAc/Hexà 1:3)). El brut de reacció es va diluir amb una solució de Na₂S₂O₃ al 10% i es va extreure repetits cops amb CH₂Cl₂.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.95-7.22 (10H, H-Ar), 4.63-4.19 (m, 7H, H-2'a, H-4, H-5, H-6, OCH₂Ph), 3.85-3.84 (m, 1H, H-2'b), 2.71-2.66 (m, 2H, H-3).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 166.2 (COO), 160.0 (C-2), 137.4, 132.8, 130.0, 129.5, 128.2, 128.0, 127.6, (C-Ar), 81.5, 80.9, 80.8 (C-2', C-4, C-5), 71.2 (OCH₂Ph), 63.5 (C-6), 36.6 (C-3).

(2S,4R,5R)-4-benziloxi-5-benzoiloximetil-2(p-nitro)-benzoiloximetiltetrahidrofurà (63).

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 300 mg (0.65 mmols) del producte iodat **61** en 7.5 mL de DMSO anhidre. A continuació es van addicionar 1.10 g (5.35 mmols) de KOCOpNO₂Ph i 21 mg (0.66 mmols) de l'éter 18-corona-6, formant-se una mescla heterogènia que es deixà en agitació en un bany a 90 °C. La reacció es controlà per CCF, observant-se després de 2 hores l'aparició d'un nou producte d'Rf=0.15 (EtOAc/Hexà 1:2). Tot seguit, el brut de reacció s'addicionà sobre H₂O/gel i es deixà agitant durant 15 minuts, a continuació es va extraure amb Et₂O repetides vegades. La fase orgànica es va rentar amb Na₂S₂O₃ al 10% per tal d'eliminar el I₂ que es pogués haver format i seguidament amb H₂O. Després de secar la fase etèrea amb MgSO₄ i concentrar a sequedat, el residu així obtingut es va purificar per CR (EtOAc/Hexà 1:6, 1:3), obtenint-se 205 mg (64% de rendiment) del compost **63**.

UV(CHCl₃): λ_{max}= 284 nm.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 8.19-7.22 (14H-Ar), 4.60-4.22 (m, 9H, H-2, H-4, H-5, H-2', OCH₂Ph), 2.27 (ddd, 1H, J_{3a,3b}=13.2 Hz, J=6.3 Hz, J=1.6 Hz, H-3a), 1.81 (ddd, 1H, J=9.3 Hz, J=5.1 Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 166.5, 164.5 (COO), 137.7, 135.3, 133.0, 130.8, 130.0, 129.5, 128.5, 128.2, 127.4, 123.5 (C-Ar), 80.0, 78.4, 75.3 (C-2, C-4, C-5), 71.2 (OCH₂Ph), 67.1(C-2'), 63.3 (C-6), 33.8 (C-3).

(2S,4R,5R)-4-benziloxi-5-benzoiloximetil-2(p-amino)-benzoiloximetiltetrahidrofurà (64).

205 mg (0.41 mmols) del *p*-nitrobenzoat **63** es van dissoldre en MeOH i s'hi van afegir 30 mg de Pd-C. Es va borbotejar H₂ a pressió atmosfèrica sobre la mescla durant 3 hores, moment en què s'observà per CCF la total consumició del producte de partida i l'obtenció d'un nou producte d'Rf=0.52 (EtOAc/Hexà 1:1). El brut de reacció es filtrà sobre celita i es rotavaporà fins a sequedat, obtenint-se 184 mg (96% de rendiment) del producte **64**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 8.04-6.57 (14H-Ar), 4.70-4.30 (m, 11H, H-2, H-4, H-5, H-6, H-2', OCH₂Ph, NH₂), 2.31 (ddd, 1H, J_{3a,3b}=13.2 Hz, J=6.5 Hz, J=1.9 Hz, H-3a), 1.90 (ddd, 1H, J=9.0 Hz, J=4.9 Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 166.5 (OCOPh), 151.2 (OCOpNH₂Ph), 138.0, 133.0, 131.6, 130.0, 129.7, 128.4, 128.3, 127.7, 127.4, 119.0, 113.7 (C-Ar), 79.7, 78.7, 75.8 (C-2, C-4, C-5), 71.5 (OCH₂Ph), 65.6 (C-2'), 63.5 (C-6), 33.8 (C-3).

(2S,4R,5R)-4-benziloxi-5-benzoiloximetil-2(p-acetilamino)-benzoiloximetiltetrahidrofurà (65).

Sobre una dissolució formada per 184 mg (0.40 mmols) de compost **64** en piridina anhidre es van afegir 0.15 mL (1.20 mmols) d'Ac₂O. La mescla es deixà en agitació a temperatura ambient durant 3 hores, detectant-se la desaparició total del producte de partida i l'obtenció d'un nou producte d'Rf=0.18 (EtOAc/Hexà 1:1). El brut de reacció s'abocà sobre H₂O/gel i es va extreure amb CH₂Cl₂. La fase orgànica es va assecat amb MgSO₄ i es concentrà a sequedat sota pressió reduïda. El residu així obtingut es va purificar per CR (EtOAc/Hexà 1:1), obtenint-se 155 mg (77% de rendiment) de l'acetat **65** en forma de xarop.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 8.42 (s, 1H, NH), 8.02-7.26 (14H-Ar), 4.68-4.30 (m, 9H, H-2, H-4, H-5, H-6, H-2', OCH₂Ph), 2.52 (ddd, 1H, J_{3a,3b}=13.5 Hz, J=6.3 Hz, J=1.3 Hz, H-3a), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.92 (ddd, 1H, J=9.6 Hz, J=4.7 Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 169.0, 166.6, 166.1, (CO), 142.7, 137.5, 133.0, 130.7, 129.9, 129.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.4, 124.9, 118.6 (C-Ar), 79.8, 78.6, 75.7 (C-2, C-4, C-5), 71.3 (OCH₂Ph), 66.1(C-2'), 63.5 (C-6), 33.6 (C-3), 24.2 (CH₃).

(2S,4R,5R)-4-hidroxi-5-benzoïloximetil-2(p-nitro)-benzoïloximetiltetrahidrofurà (66).

En un matràs de fons rodó provist d'agitació magnètica es van dissoldre 230 mg (0.47 mmols) de producte **63** en 6.3 mL d'EtOAc, tot seguit es va afegir una solució formada per 213 mg (1.41 mmols) de NaBrO₃ en 4.7 mL d'aigua. Passats uns minuts es va afegir gota a gota i durant 10 minuts una solució de Na₂S₂O₄ (246 mg, 85% de puresa) en 9.4 mL d'aigua. La reacció es va dur a terme a temperatura ambient i sota una agitació vigorosa, observant-se després de 3 hores la formació d'un nou producte d'Rf=0.36 (EtOAc/Hexà 1:1) i la desaparició del producte de partida. Després de diluir amb EtOAc i rentar repetits cops amb Na₂S₂O₃ sat., la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ i es concentrà a sequedat. El brut de reacció així obtingut es purificà per CR (EtOAc/Hexà 1:1), obtenint-se 120 mg (62% de rendiment) de l'alcohol **66** en forma de escuma.

UV(CHCl₃): λ_{max}= 284 nm.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 8.30-8.20, 8.06-8.02, 7.61-7.56, 7.47-7.42 (4 m, 9H, H-Ar), 4.81-4.68 (m, 2H, H-2, H-6a), 4.52-4.34 (m, 4H, H-5, H-6b, H-2'), 4.24-4.18 (m, 1H, H-4), 3.40 (s, 1H, OH), 2.25 (dd, 1H, J_{3a,3b}=12.6 Hz, J=6.3 Hz, H-3a), 2.02 (ddd, 1H, J=9.9 Hz, J=4.8 Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 167.1, 164.4 (COO), 150.5, 135.1, 133.4, 133.3, 130.7, 129.6, 129.3, 128.3, 123.5 (C-Ar), 80.7, 75.5, 72.8 (C-2, C-4, C-5), 67.2 (C-2'), 62.4 (C-6), 37.1 (C-3).

(2S,4R,5R)-5-benzoïloximetil-2(p-nitro)-benzoïloximetil-4-p-toluensulfonat-tetrahidrofurà (67).

118 mg (0.28 mmols) de compost **66** es van dissoldre en 1.5 mL de piridina anhidre. Tot seguit es posà el matràs en un bany d'aigua/gel i es van afegir 104 mg (0.54 mmols) de TsCl. La reacció es deixà evolucionar a temperatura ambient, donant-se per acabada després de 48 hores, moment en què s'observà la formació d'un nou producte d'Rf=0.71 (EtOAc/Hexà 1:1). El brut de reacció es concentrà a sequedat i es purificà per CR (EtOAc/Hexà 1:1), obtenint-se 87 mg (55% de rendiment) del tossil derivat **67** en forma de xarop.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 8.21-8.06, 7.90-7.82, 7.70-7.66, 7.37-7.31, 7.18-7.15 (4m, 13H, H-Ar), 5.20-5.17 (m, 1H, H-3), 4.65-4.57 (m, 1H, H-1), 4.42-4.17 (m, 5H, H-6, H-5, H-2'), 2.45 (ddd, 1H, J_{3a,3b}=12.5 Hz, J=6.4 Hz, J=1.2 Hz, H-3a), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.06 (ddd, 1H, J=9.8 Hz, J=4.9 Hz, H-3b).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 165.7, 164.4 (COO), 145.2, 135.0, 133.0, 132.9, 130.9, 130.6, 129.9, 129.6, 129.5, 128.4, 128.3, 127.5, 123.4 (C-Ar), 80.6, 78.7, 75.5 (C-2, C-4, C-5), 66.4 (C-2'), 62.0 (C-6), 35.6 (C-3), 21.4 (CH₃).

(2R,3R/S)-3-O-tossil-1,2-O-diisopropiliden-5-hexè (69).

En un matràs de fons rodó mantingut a 0°C es van dissoldre 60 mg (3.49 mmols) del producte **29** en 6.6 mL de piridina i a continuació es van addicionar 1.26 g (6.61 mmols) de TsCl. La temperatura s'anà augmentant fins a 50°C, observant-se després de 10 hores la total desaparició del producte de partida i la formació d'un nou producte d'Rf=0.68 (EtOAc/Hexà 1:2). El brut de reacció s'abocà en un bany d'aigua/gel i s'agità durant uns 10 minuts; passat aquest temps es van fer repetides extraccions amb CH₂Cl₂, la fase orgànica es rentà amb aigua i a continuació s'assecà amb MgSO₄, es filtrà i es concentrà a sequedat. Després de purificar el brut de reacció per CC (EtOAc/Hexà 1:10) es van obtenir 315 mg (30% de

rendiment) de la mescla de diastereoisòmers **69**. Després de purificar per CR (EtOAc/Hexà 1:20, 1:10) es van obtenir 120 mg de l'isòmer d'Rf més alt (**a**) i 190 mg del d'Rf més baix (**b**).

Producte 69a:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.80 (d, 2H, J_{orto}=8.0 Hz, H-Ar), 7.37 (d, 2H, H-Ar), 5.73 (m, 1H, H-5), 5.07-5.01 (m, 2H, H-6), 4.61 (dd, 1H, J_{3,2}=11.7 Hz, J_{3,4}=5.4 Hz, H-3), 4.13 (dd, 1H, J_{2,1a}=6.1 Hz, H-2), 3.98 (dd, 1H, J_{1a,1b}=8.5 Hz, H-1a), 3.76 (dd, 1H, J_{1b,2}=5.8 Hz, H-1b), 2.44 (s, 3H, CH₃-Ts), 2.43-2.39 (m, 2H, H-4), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 144.9 (C_q-Ar), 134.0 (C_q-Ar), 131.6 (C-5), 129.8, 127.8 (CH-Ar), 119.0 (C-6), 109.7 (C_q-cetal), 81.1 (C-3), 75.0 (C-2), 65.8 (C-1), 35.3 (C-4), 26.0, 25.0 (CH₃-cetal), 21.4 (CH₃-Ts).

Producte 69b:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.80 (d, 2H, J_{orto}=8.0 Hz, H-Ar), 7.37 (d, 2H, H-Ar), 5.69-5.54 (m, 1H, H-5), 5.08-4.99 (m, 2H, H-6), 4.54 (ddd, 1H, J_{3,2}=10.8 Hz, J_{3,4a}=5.1 Hz, J_{3,4b}=6.8 Hz, H-3), 4.24 (dd, 1H, H-2), 3.97 (dd, 1H, J_{1a,1b}=8.7 Hz, J_{1a,2}=6.6 Hz, H-1a), 3.78 (dd, 1H, J_{1b,2}=6.1 Hz, H-1b), 2.56 (m, 1H, H-4a), 2.45 (s, 3H, CH₃-Ts), 2.36-2.27 (m, 1H, H-4b), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 144.8 (C_q-Ar), 132.0 (C_q-Ar), 129.5, 128.0 (CH-Ar), 119.1 (C-6), 109.7 (C_q-cetal), 81.0 (C-3), 75.1 (C-2), 65.0 (C-1), 35.0 (C-4), 25.7, 24.9 (CH₃-cetal), 21.4 (CH₃-Ts).