

## ANTECEDENTS

### i. Mètodes d'obtenció d'isonucleòsids.

En la introducció general ja s'ha comentat la importància que alguns isonucleòsids presenten com agents antivirals en clínica humana. Els mètodes més habituals d'obtenció d'isonucleòsids s'il·lustren en l'Esquema 4.1. El pas clau d'aquesta metodologia involucra la preparació dels precursors adequats **A** a partir dels D-carbohidrats naturals. En aquest sentit, el procediment més eficaç és el tractament del corresponent metil furanòsid amb  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  que dona lloc a la desoxigenació de la posició 1 conduint a l'1,4-ahindroalditol **A**. El pas següent consisteix en l'acoblament de la base sobre **B** o **C**, compostos que es preparen a partir d'**A** seguint mètodes coneguts. En concret, a partir de **B** i quan  $X = \text{OMs}$ ,  $\text{OTs}$ ,  $\text{OTf}$  la reacció es sol portar a terme usant  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-corona-6 com a catalitzador de transferència de fase, DMF a reflux i la base nitrogenada com a nucleòfil o algun altre nucleòfil nitrogenat per donar lloc a **D**;<sup>1</sup> quan  $X = \text{OH}$ , la reacció es porta a terme sota les condicions de Mitsunobu.<sup>2,3</sup> La base (B) en certs casos s'acobla al sucre en forma protegida (B'), la modificació d'aquesta i/o desprotecció conduiria a l'isodidesoxinucleòsid clau **D**. L'aproximació pot ser diferent per aquelles bases que presenten problemes regioquímics en el procediment d'acoblament directe (p. ex. timina). En aquests casos la base es construiria sobre un  $\beta$ -aminocarbohidrat preexistent **E**. Un altre mètode que s'ha vingut utilitzant en els darrers anys per a l'obtenció d'isonucleòsids consisteix en l'apertura d'un epòxid **C** emprant una base nitrogenada com a nucleòfil.<sup>4</sup> En aquest cas es solen obtenir

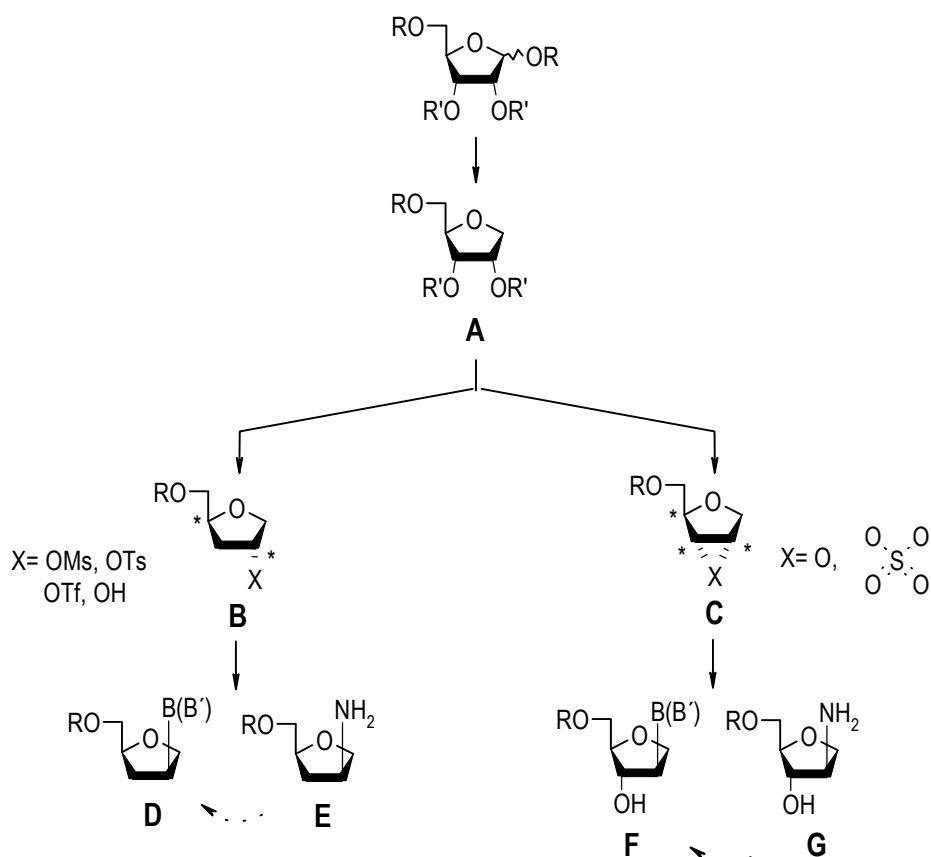
<sup>1</sup> a) D. M. Hurn, B. C. Sluboski, S. Y. Tam, L. J. Todaro, M. Weigle, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6259. b) V. Nair, Z. M. Nuesca, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7951. c) N. Navarre, P. N. Preston, A. V. Tsytoich, R. H. Wightman, *J. Chem. Research* **1996**, 444. d) L. B. Zintek, T. S. Jahnke, V. Nair, *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, 15, 69. e) Z. M. Nuesca, V. Nair, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2485. f) D. F. Purdy, L. B. Zintek, V. Nair, *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, 13, 109. g) R. R. Talekar, R. H. Wightman, *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, 16, 495. h) J. Zhang, V. Nair, *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, 16, 1091. i) A. Kakefuda, S. Shuto, T. Nagahata, J. Seki, T. Sasaki, A. Matsuda, *Tetrahedron* **1994**, 50, 10167. j) P. J. Bolon, T. B. Sells, Z. M. Nuesca, D. F. Purdy, V. Nair, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7747.

<sup>2</sup> O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

<sup>3</sup> a) K. Yamada, S. Sakata, Y. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6891. b) B. De Bouvere, L. Kerremans, C. Hendrix, H. De Winter, G. Schepers, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, *Nucleosides & Nucleotides* **1997**, 16, 973. c) M. W. Andersen, S. M. Daluge, L. Kerremans, P. Herdewijn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8147.

<sup>4</sup> a) J. A. Montgomery, S. D. Clayton, H. J. Thomas, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1923. b) J. A. Montgomery, H. J. Thomas, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 541. c) Z. J. Yang, W. Yu, J. M. Min, L. T. Ma, L. H. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2739. d) H-W. Yu, L-R. Zhang, J-C. Zhou, L-T. Ma, L-H. Zhang, *Bioorganic & Med. Chem.* **1996**, 4, 609. e) R. R. Talekar, R. H. Wightman, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3831. f) H-W. Yu, H-Y. Zhang, Z-J.

mesclades dels 2' i 3'-isonucleòsids. Tant la regioespecificitat com l'estereoespecificitat en l'obtenció dels isonucleòsids pot millorar en alguns casos mitjançant l'acoblament de la base nitrogenada amb un sulfat cíclic<sup>5</sup> format entre els hidroxils de les posicions 2 i 3 del carbohidrat.



Esquema 4.1

## ii. Mètodes de síntesi de nucleòsids ramificats en el carboni 2'.

En la introducció general s'ha esmentat l'interès que presenten els nucleòsids 1'-ramificats (I) (Figura 4.1). Tanmateix, a la introducció general també s'ha esmentat que la incorporació de ramificacions en el carboni 2 de l'anell de furanosa (II) ha conduït en algunes ocasions a

Yang, J.-M. Min, L.-T. Ma, L.-H. Zhang, *Pure and Appl. Chem.* **1998**, *70*, 435. g) X.-B. Tian, J.-M. Min, L.-H. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1877. h) M. E. Jung, A. Toyota, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3577.

l'obtenció de nucleòsids biològicament actius. En aquest capítol es pretén explorar nous mètodes de síntesi d'isonucleòsids ramificats a la posició 2' (III), compostos estructuralment relacionats tant amb els nucleòsids d'estructura (I) com amb els d'estructura (II).

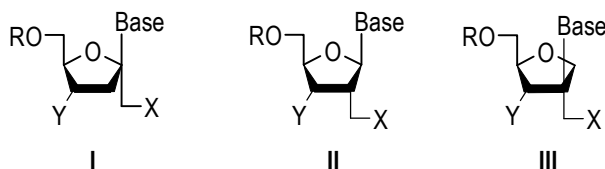


Figura 4.1

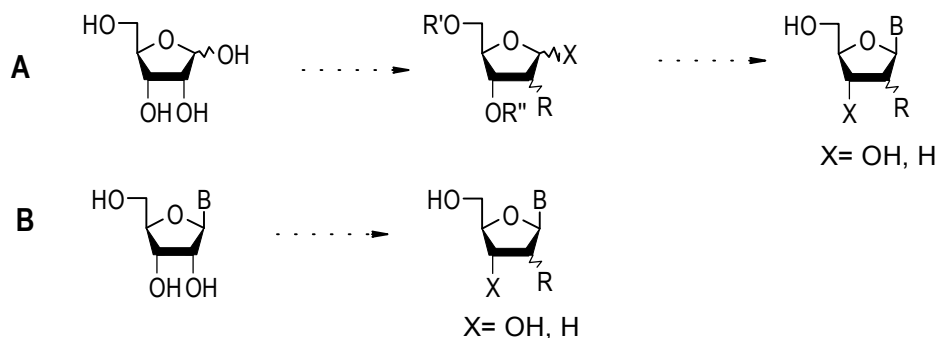
En el capítol anterior hem posat a punt un procediment de síntesi de derivats 1'-ramificats de la 2',3'-didesoxicitosina (ddC), i s'han discutit els diferents mètodes de síntesi dels nucleòsids 1'-ramificats.

Per a l'obtenció dels nucleòsids ramificats en el C-2' s'han desenvolupat diferents metodologies, que es podrien dividir en dues estratègies generals (Esquema 4.2): (1) Una aproximació convergent on la base nitrogenada s'acobla amb un sucre modificat adequadament (A);<sup>6</sup> i (2) una aproximació lineal a partir del nucleòsid no modificat (B).<sup>7</sup>

<sup>5</sup> S. Bera, V. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5813.

<sup>6</sup> a) E. Walton, S. R. Jenkins, R. F. Nutt, M. Zimmerman, F. W. Holly, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4524. b) S. R. Jenkins, B. Arison, E. Walton, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2490. c) E. Walton, S. R. Jenkins, R. F. Nutt, F. W. Holly, M. Nemes, *J. Med. Chem.* **1969**, 12, 306. d) L. M. Beigelman, B. S. Ermolinsky, G. V. Gurskaya, E. N. Tsapkina, M. Y. Karpeisky, S. N. Mikhailov, *Carbohydr. Res.* **1987**, 166, 219. e) J. Wolf, J.-M. Jarrige, J.-C. Florent, D. S. Grierson, C. Monneret, *Synthesis* **1992**, 773. f) R. Pontikis, J. Wolf, C. Monneret, J.-C. Florent, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3523. g) R. E. Harry-O'Kuru, J. M. Smith, M. S. Wolfe, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1754. h) A. Chattopadhyaya, B. Dhotare, S. Hassarajani, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6874.

<sup>7</sup> a) A. Matsuda, K. Takenuki, H. Itoh, T. Sasaki, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3967. b) A. Matsuda, H. Itoh, K. Takenuki, T. Sasaki, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 945. c) M. Kawana, K. Takeuchi, T. Ohba, H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 2437. d) A. Matsuda, K. Takenuki, T. Sasaki, T. Ueda, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 234. e) A. Papchikhin, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1994**, 50, 5279. f) K. Haraguchi, Y. Itoh, H. Tanaka, M. Akita, T. Miyasaka, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1371. g) Y. Yoshimura, K. Saitoh, N. Ashida, S. Sakata, A. Matsuda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 721. h) Y. Yoshimura, T. Iino, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6003. i) T. Iino, Y. Yoshimura, A. Matsuda, *Tetrahedron* **1994**, 50, 10397. j) Y. Yoshimura, H. Satoh, S. Sakata, N. Ashida, S. Miyazaki, A. Matsuda, *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, 14, 427. k) H. Ozaki, Y. Sato, S. Azuma, H. Sawai, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic acids* **2000**, 19, 593. l) J. Lim, D.-J. Choo, Y. H. Kim, *Chem. Commun.* **2000**, 553.



Esquema 4.2

Pel que fa als isonucleòsids ramificats a la posició 2' no han estat encara descrits i el mètode de síntesi que es pensa explorar es discuteix en el següent apartat.

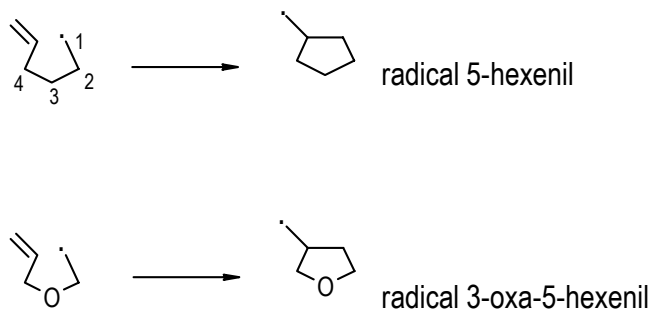
### PROPOSTA de SÍNTESI

Tenint en compte l'experiència del capítol anterior on la síntesi del nucleòsid-1'-ramificat es va a portar a terme a partir de un exogical, vàrem considerar que el centre quaternari en el C-2 que calia construir per tal d'obtenir els nucleòsids (III), es podria generar a partir d'un doble enllaç exocíclic. Això requeriria la seva activació mitjançant un electròfil i la utilització de una base púrica o pirimidínica com a nucleòfil. Sembla clar que en aquesta ocasió l'intermedi catiónic no estaria tan estabilitzat com en el cas del carboni 1, i l'atac del nucleòfil en el carboni menys substituït no pot ser descartat. No obstant això, el doble enllaç admet altres tipus de funcionalització, com la formació d'epòxids o diols.

El tetrahidrofurà amb el doble enllaç exocíclic es podria obtenir per ciclació radicalària reductiva d'un O-propargil derivat, el qual pensem que es pot sintetitzar fàcilment a partir de glicidol.

Pel que fa a la síntesi del tetrahidrofurà intermedi, i com ja s'ha estudiat en el capítol anterior, un mètode útil i eficaç d'obtenció de tetrahidrofurans substituïts consisteix en la ciclació d'alquenols catalitzada per electròfils. Tanmateix, per a l'obtenció de un cicle de tetrahidrofurà amb un doble enllaç exocíclic, la utilització de reaccions radicalàries és particularment interessant.

L'ús de reaccions radicalàries ha augmentat considerablement des de la dècada dels vuitanta, essent de creixent aplicació per a la síntesi de productes naturals.<sup>8</sup> Així la ciclació del radical 5-hexenil s'ha usat àmpliament per a la construcció de ciclopentans, ja que es tracta d'una reacció ràpida, irreversible i regioselectiva (98% *exo*).<sup>9</sup> Quan la posició d'un dels grups metilens és ocupada per un oxigen aquesta reacció esdevé molt eficaç per a la preparació de derivats de tetrahidrofurà. La substitució per oxigen en les posicions 1<sup>10</sup> i 3<sup>11</sup> té un efecte accelerador, mentre que la substitució en la posició 2<sup>11</sup> endarrereix la reacció de ciclació. De fet, una gran majoria de les síntesis de tetrahidrofurà via ciclació radicalària involucren la ciclació del radical 3-oxa-5-hexenil,<sup>12</sup> Esquema 4.3.



**Esquema 4.3**

Un exemple especialment atractiu d'aplicació de la reacció de ciclació radicalària en química de nucleòsids és el realitzat recentment per N. Baret *et al.*; on la carbociclació radicalària d'un

<sup>8</sup> a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of C-C bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. b) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417 i 489. c) D. P. Curran, *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, p. 715 i 779. d) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, **1992**. e) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*; Wiley: New York, **1995**.

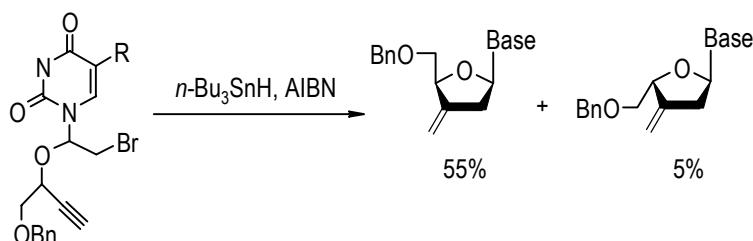
<sup>9</sup> C. Chatgililoglu, K. U. Ingold, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739.

<sup>10</sup> J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6706.

<sup>11</sup> a) M. Newcomb, M. A. Filipkowski, C. C. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3643. b) A. L. J. Beckwith, D. M. O'Shea, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4525. c) A. L. Beckwith, S. A. Glover, *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 157.

<sup>12</sup> a) M. Ladlow, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4317. b) G. Stork, M. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500. G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303. c) T. Morikawa, T. Nishiwaki, Y. Iitaka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 671. d) C. Audin, J.-M. Lancelin, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3869. e) Y. Chapleur, N. Moufid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 39. f) C. Bonini, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5369. g) S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, *Synlett* **1993**, 803. h) G. Maiti, S. Adhikari, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3985. i) A. Srikrishna, R. Viswajanani, C. V. Yelamaggad, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1127. j) S. Mayer, J. Prandi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3117. k) L. Engman, V. Gupta, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 157.

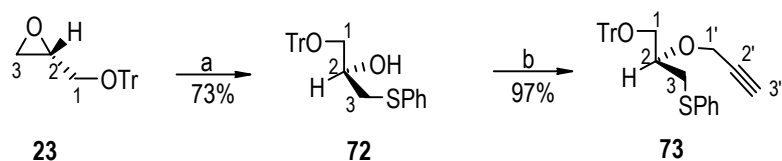
éter  $\beta$ -bromopropargílic que incorpora ja la base nitrogenada condueix a l'obtenció del nucleòsid ramificat de forma directa (Esquema 4.4).<sup>13</sup>



Esquema 4.4

## DISCUSSIÓ de RESULTATS

L'obtenció del producte **73**, precursor del producte de ciclació radicalària, es donà en dues etapes a partir de l'R-(+)-glicidol adequadament protegit en forma de trilitéer (Esquema 4.5). L'apertura de l'epòxid **23** pel carboni menys substituït es va realitzar emprant tiofenol en medi bàsic, obtenint-se el producte **72** amb un rendiment del 73%. L'obtenció de **72** es confirmà per RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , observant-se l'aparició dels H-3 en forma de dos dobles dobles a 3.13 i 2.98 ppm, així com l'H-2 en forma de multiplet a 3.85 ppm; el senyal de l'OH va aparèixer a 2.64 ppm en forma de doblet. Tant el C-2 (69.0 ppm) com el C-3 (66.5 ppm) aparegueren desapantallats respecte el producte de partida.



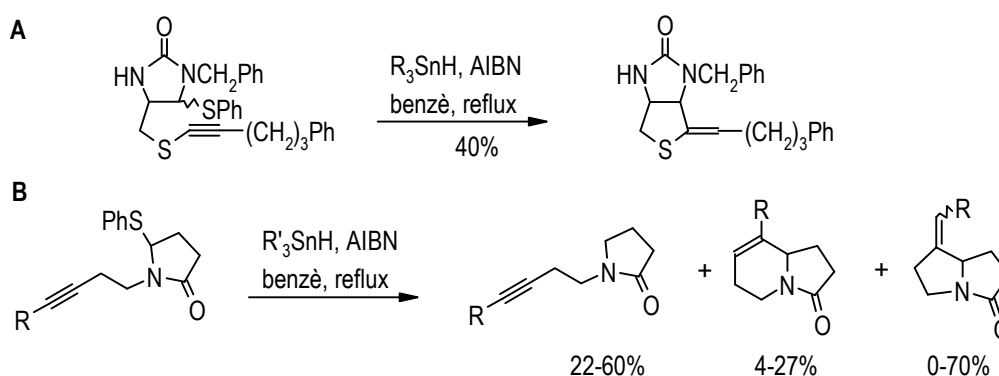
Esquema 4.5. a) PhSH, NaOH, MeOH, t.a.-70 °C, 5 h. b) NaH, BrCH<sub>2</sub>CCH, THF, t.a., 3 h.

L'obtenció del compost **73** es va donar a través d'una reacció d'O-propargilació en medi bàsic i usant bromur de propargil com agent alquilant; obtenint-se amb un rendiment del 97%. Els espectres de RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  confirmaren la introducció del grup propargil, observant-se

<sup>13</sup> N. Baret, J-P. Dulcere, J. Rodriguez, J-M. Pons, R. Faure, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1507.

l'aparició dels H-1' en forma de dobles doblats a 4.16 i 4.09 ppm i de l'H-3' en forma de triplet a 2.24 ppm. El senyal del C-1' aparegué a 57.5 ppm, el C-2' a 86.8 ppm i el C-3' a 74.3 ppm.

Com ja s'ha esmentat en la introducció, el mètode escollit per tal d'obtenir l'anell de furanosa involucraria una reacció de ciclació radicalària reductiva a partir del tioèter **73**. De fet, en la bibliografia apareixen pocs exemples de ciclacions que incorporin triples enllaços i grups SP<sub>h</sub> com a generadors de radicals carbonats. Generalment aquestes ciclacions es porten a terme generant el radical a partir de grups halogen i per ciclació d'aquest sobre dobles o triples enllaços amb diferents graus de substitució. Tot i això E. J. Corey *et al.*<sup>14</sup> havien descrit una reacció de ciclació que es podria considerar propera al nostre cas com a pas intermedi per a la síntesi de la (+)-biotina, obtenint-se el producte de ciclació amb un rendiment acceptable (Esquema 4.6, **A**). Altres experiències que caldria considerar serien les realitzades per J-K. Choi *et al.*<sup>15</sup> referents a la ciclació radicalària de diferents feniltiolactames (Esquema 4.6, **B**).



**Esquema 4.6**

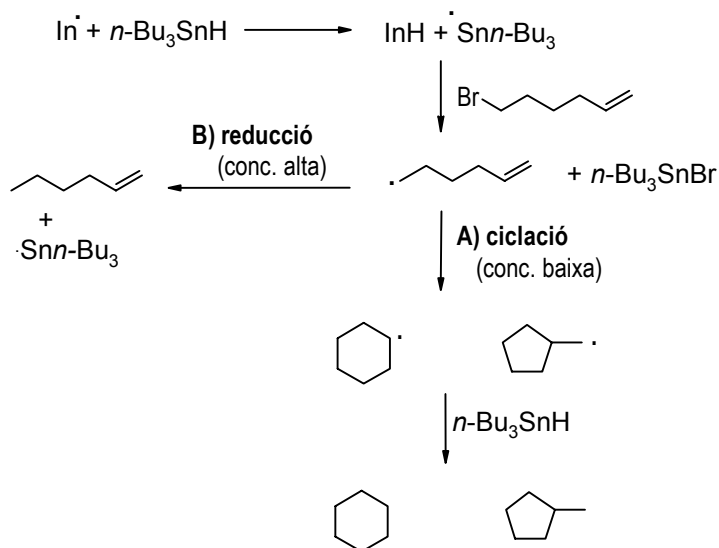
El procés de ciclació radicalària mediat per *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN és el mètode més comú per a la generació de radicals i posterior ciclació d'haloalquens, tot i que com s'ha vist pot estendre's a tioalquins. Per tal que la reacció de ciclació (via **A**, Esquema 4.7) predomini front la de reducció (via **B**, Esquema 4.7) es fa necessari el treballar en un grau de dilució elevat, d'aquesta forma la reacció intramolecular és la majoritària.<sup>16</sup> Tot i que el ciclohexà és el producte termodinàmicament més estable s'obté de forma minoritària. L'estat de transició per

<sup>14</sup> E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 57.

<sup>15</sup> J-k. Choi, D. J. Hart, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3959.

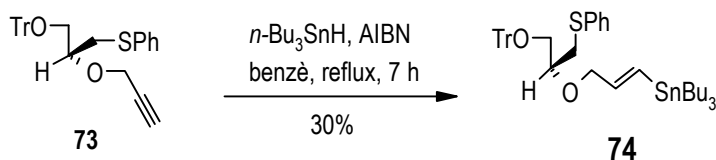
<sup>16</sup> M. Ramaiah, *Tetrahedron report number 223*, **1987**, 3541.

a l'obtenció del producte 5-*exo* és de menor energia que el d'obtenció del producte 6-*endo* (estant d'acord també amb les regles de Baldwin).<sup>17</sup>



**Esquema 4.7.** In= Iniciador

Així, es decidí de realitzar un primer assaig de ciclació a partir del producte **73** utilitzant el sistema  $n\text{-Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ . Per tal que es mantingués una dilució elevada durant el curs de la reacció, el reactiu es va addicionar mitjançant una bomba d'injecció programada a una velocitat de 2mL/h durant un període de 4-5 hores. La reacció finalitzà passades 2 hores més a reflux de benzè. Després de realitzar els espectres de RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  es va constatar que no s'havia donat la ciclació sino l'addició del  $n\text{-Bu}_3\text{Sn}$  al triple enllaç (Esquema 4.8). Es va obtenir únicament un isòmer dels dos possibles, i després d'analitzar les  $J_{\text{veïnals}}$  ( $J_{2',3'} = 19.1$  Hz) es confirmà que era el *trans*.

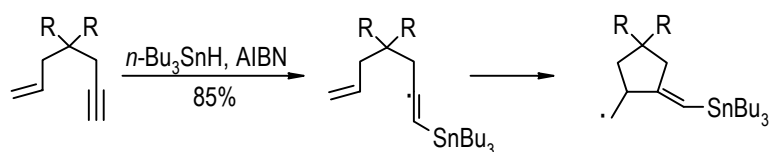


**Esquema 4.8**

<sup>17</sup> A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925.



De fet, en els precedents bibliogràfics que s'havien consultat aquesta reacció d'addició del reactiu organoestànnic al triple enllaç també es donava, però de forma minoritària.<sup>14</sup> En aquests casos, a diferència del nostre, el triple enllaç no es trobava mai en posició terminal. Altres estudis realitzats per G. Stork *et al.*<sup>18</sup> amb triples enllaços terminals en presència d' $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  i en absència de cap altre grup generador de radicals, mostren com el  $n\text{-Bu}_3\text{Sn}$  s'addiciona al triple enllaç, generant-se un radical vinílic que pot continuar reaccionant (Esquema 4.9).



Esquema 4.9

Així doncs, degut a que s'havia donat aquest resultat negatiu es pensà en repetir la reacció de ciclació radicalària usant el sistema  $\text{SmI}_2/\text{HMPA}/\text{THF}$ . La utilització del  $\text{SmI}_2$  en Química Orgànica ha anat creixent en els darrers anys, essent l'únic agent reductor amb un sol electró. Ostenta el potencial de reducció més elevat per a les espècies solubles en medi orgànic ( $E^\circ$  aq.  $\text{Sm}^{3+}/\text{Sm}^{2+} = -1.55\text{V}$ ).<sup>19</sup> La utilització d'aquest reactiu evita l'ús de compostos organoestànnics d'elevada toxicitat i que generen subproductes difícils d'eliminar.<sup>20</sup> A més, en la bibliografia no es recullen casos on es doni l'addició del reactiu organosamàric al triple enllaç.

Normalment les reaccions de ciclació amb  $\text{SmI}_2$  es realitzen en presència d'HMPA (hexametilfosforoamida), un additiu que incrementa el poder reductor de la solució de  $\text{SmI}_2$ -THF.<sup>21</sup> L'ió  $\text{Sm(II)}$  pot coordinar fins a 6 lligands electrodonadors d'HMPA, podent-se així

<sup>18</sup> a) G. Stork, R. Mook Jr., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4529. b) G. Stork, R. Mook Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2829.

<sup>19</sup> H. B. Kagan, J. L. Namy, P. Girard, *Tetrahedron* **1981**, 37, 175.

<sup>20</sup> D. P. Curran, C-T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3140.

<sup>21</sup> a) K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5763. b) J. Inanaga, M. Ishigawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 1485. c) K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 1487. d) Y. Handa, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 298. e) J. Inanaga, O. Ujikawa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1737. f) J. Inanaga, Y. Handa, T. Tabuchi, K. Otsubo, M. Yamaguchi, T. Hanamoto, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6557.

explicar l'augment del poder reductor.<sup>22</sup> A més, l'HMPA fa que els intermedis radicalaris en solució guanyin en persistència,<sup>23</sup> podent també canviar d'una forma dramàtica la règion i l'estereoselectivitat de les reaccions.<sup>22a,24</sup> L'HMPA s'utilitza com un co-solvent (5-10%), i un sol equivalent respecte el  $\text{SmI}_2$  no és suficient per tal d'accelerar les reaccions, ja que una molècula de  $\text{SmI}_2$  està lligada a diverses molècules d'HMPA.

Es va procedir a assajar la reacció de ciclació a partir del producte **73** i usant una dissolució de  $\text{SmI}_2/\text{THF}$  0.1M preparada a partir de diiodoetà i  $\text{Sm}^0$  segons el procediment descrit.<sup>25</sup> La solució de  $\text{SmI}_2/\text{THF}$  té una coloració blava intensa característica del  $\text{Sm(II)}$ , que vira a lila fosc quan s'hi addiciona l'HMPA. Aquesta mescla es portà a reflux i a continuació es va afegir una nova solució formada pel compost **73**, THF i  $t\text{BuOH}$ , i es deixà que la reacció evolucionés. Aquest tipus de reaccions es controlen fàcilment per observació dels canvis de color que es donen durant tot el procés; així, quan el  $\text{Sm(II)}$  s'oxida a  $\text{Sm(III)}$  el medi de reacció esdevé groc pàl·lid. En aquest primer assaig, just després d'afegir **73** sobre el  $\text{SmI}_2$  el color del medi passà a ser groc. Com per CCF no es detectà cap canvi es deixà a reflux durant 18 h, moment en què es parà la reacció. En aquest cas es recuperà el producte de partida sense reaccionar.

La urea cíclica DMPU (1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidina) ha sorgit com una alternativa eficaça a l'HMPA per a diferents aplicacions sintètiques, tot i que generalment és necessària una major quantitat tant de DMPU com de  $\text{SmI}_2$  per tal d'assolir uns rendiments comparables als de l'ús d'HMPA.<sup>26</sup> La reacció es va repetir usant DMPU enlloc d'HMPA, però el resultat fou el mateix. El canvi de color observat en tots dos assajos era indicatiu de que el reactiu organosamàric es consumia, però no es generava cap nou producte.

En aquest punt es pensà que el problema podia provenir de l'entrada d'oxigen a la línia de conducció d'argó, que ràpidament reaccionaria amb el  $\text{SmI}_2$ . Així doncs, es va muntar una

<sup>22</sup> a) G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132. b) Z. Hou, Y. Wakatsuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1205. c) Z. Hou, Y. Zhang, Y. Wakatsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 149.

<sup>23</sup> D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13.

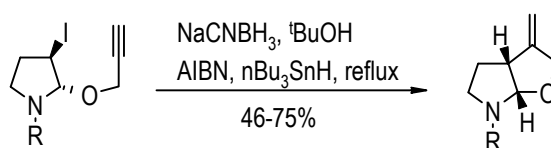
<sup>24</sup> a) D. P. Curran, M. J. Totleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6050. b) J. S. Shiue, C. C. Lin, J. M. Fang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 335.

<sup>25</sup> P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

<sup>26</sup> a) T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385. b) T. L. Fevig, R. L. Elliott, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064. c) M. L. Kuhlman, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8049.

nova línia canviant les gomes de conducció d'argó de silicona emprades normalment en el nostre laboratori per unes gomes de cautxú amb menor permeabilitat a l'oxigen i connectades directament a la bombona d'argó. Quan es va assajar de nou la reacció de ciclació a partir del producte **73** en presència de  $\text{SmI}_2$  i DMPU es va obtenir de nou el producte de partida inalterat, tot i que en aquest cas el  $\text{Sm(II)}$  es va oxidar a  $\text{Sm(III)}$  durant un període de temps més llarg (2 hores aproximadament).

Després d'aquests resultats negatius es pensà en aplicar un mètode de ciclació radicalària que havia aparegut recentment en la bibliografia per a la preparació de pirrolidones bicícliques a partir d'*N*-azil-2-pirrolines amb uns rendiments de moderats a alts (Esquema 4.10).<sup>27</sup> En aquest cas s'emprava novament AIBN i *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  però en combinació amb  $\text{NaCNBH}_3$  en *t*- $\text{BuOH}$  a reflux. En aplicar aquest mètode sobre **73** novament es va recuperar el producte de partida sense reaccionar. Els diferents assajos de ciclació radicalària realitzats a partir del producte **73** es mostren en la Taula 4.1 (pàg. 130).

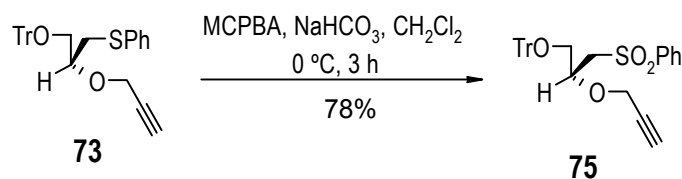


**Esquema 4.10**

Després d'aquesta sèrie de resultats negatius es pensà en oxidar el grup sulfur (SPh) a sulfona ( $\text{SO}_2\text{Ph}$ ), ja que la ineficàcia de la reacció de ciclació juntament amb la recuperació del producte de partida i l'obtenció del producte **74** indicaven que el problema podria radicar en la generació del radical a partir del grup SPh.

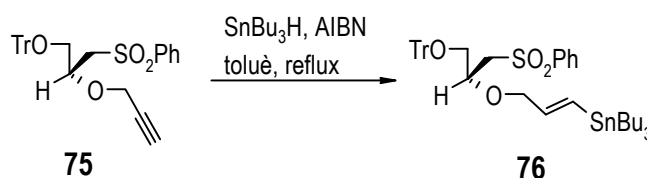
Així, el tioèter **73** s'oxidà mitjançant l'ús de MCPBA, obtenint-se el producte d'oxidació **75** amb un rendiment del 78% (Esquema 4.11).

<sup>27</sup> M. R. P. Norton Matos, C. A. M. Afonso, T. McGarvey, P. Lee, R. A. Batey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9189.



Esquema 4.11

Tot seguit es va repetir amb el producte **75** l'assaig de ciclació radicalària que involucra la utilització de *n*-SnBu<sub>3</sub>H/AIBN/benzè per addició controlada amb bomba d'injecció. Novament els espectres de RMN de <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C van confirmar que s'havia obtingut el producte d'addició al triple enllaç **76** (Esquema 4.12).



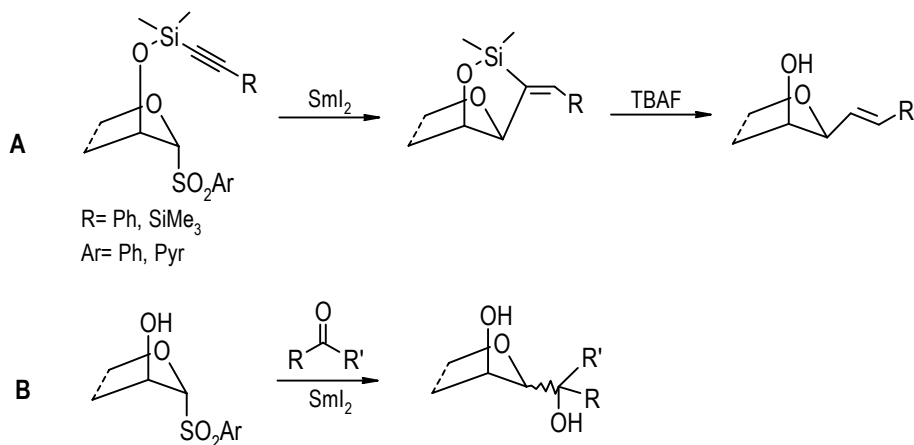
Esquema 4.12

L'ús de sulfones com a generadores de radicals en presència de Sml<sub>2</sub> ha aparegut recentment en diferents publicacions.<sup>28</sup> Els exemples més nombrosos fan referència l'ús de sulfones anomèriques per a l'obtenció de C-glicòsids mitjançant una ciclació radicalària intramolecular i emprant una connexió amb un grup sililèter temporal (Esqema 4.13, **A**),<sup>28b,c,g</sup> metodologia desenvolupada per Stork *et al.*,<sup>29</sup> que esdevé amb rendiments moderats tant amb dobles com triples enllaços. També s'han obtingut molt bons resultats en l'obtenció de C-glicòsids a partir de fenilsulfones o piridilsulfones emprant les condicions de Barbier (Esquema 4.13, **B**);<sup>28d,e,g,h,i</sup> en aquest darrer cas els rendiments han augmentat considerablement emprant quantitats catalítiques de NiI<sub>2</sub>.<sup>28f</sup> Tant en el cas **A** com en el **B**, en emprar piridilsulfona enlloc de fenilsulfona la reacció es portà a terme sense la presència de

<sup>28</sup> a) P. de Pouilly, A. Chénéde, J. M. Mallet, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8065. b) D. Mazéas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J. M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1383. c) A. Chénéde, E. Perrin, E. D. Rekaï, P. Sinaÿ, *Synlett* **1994**, 420. d) D. Mazéas, T. Skrydstrup, J. M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 909. e) O. Jarreton, T. Skrydstrup, J. M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1767. f) G. Doisneau, J. M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3477. g) T. Skrydstrup, O. Jarreton, D. Mazéas, D. Urban, J. M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 655. h) L. Andersen, L. M. Mikkelsen, J. M. Beau, T. Skrydstrup, *Synlett* **1998**, 1393. i) O. Jarreton, T. Skrydstrup, J. F. Espinosa, J. Jiménez Barbero, J. M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 430. j) N. Miquel, G. Doisneau, J. M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4111.

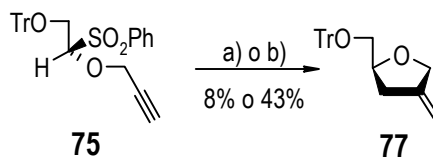
<sup>29</sup> G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7054.

cap additiu (HMPA o DMPU). És de destacar també que quan es va emprar un grup tioèter enlloc d'una sulfona, aquest no va reaccionar en presència de  $\text{SmI}_2$ .<sup>28a</sup>



**Esquema 4.13**

S'assajà de nou la reacció emprant una combinació de  $\text{SmI}_2$ /HMPA i afegint el reactiu **75** gota a gota sobre el reactiu lantànid. En aquest cas el color porpra virà a groc durant tot el procés d'addició, obtenint-se el producte de ciclació esperat **77** amb un rendiment molt baix, del 8% (Esquema 4.14). Es va repetir la reacció emprant novament el sistema  $\text{SmI}_2$ /DMPU, i en aquest cas el canvi de color es va donar després de l'addició de tot el producte de partida, consumint-se tot el reactiu lantànid en 1.5 hores. Passat aquest temps es detectà per CCF l'aparició d'un nou producte d'Rf molt superior al producte de partida junt amb una part de producte de partida sense reaccionar. Tot i que s'afegí més quantitat de  $\text{SmI}_2$  no s'acabà de consumir tot el reactiu, així que es recuperà el cru de la reacció. Es va obtenir el producte **77** junt amb un 50% de producte de partida, calculant-se un rendiment del 43% (86% de rendiment si es té en compte el producte de partida recuperat) (Esquema 4.14). L'obtenció de **77** es va confirmar per RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , observant-se l'aparició dels senyals corresponents al doble enllaç exocíclic: dos protons en forma de multiplets a 4.89 i 4.87 ppm, així com un senyal de  $\text{CH}_2$  a 104.2 ppm i un nou C quaternari a 147.8 ppm.



**Esquema 4.14.** a)  $\text{Sml}_2$ , HMPA, THF, reflux, 5 min. b)  $\text{Sml}_2$ , DMPU, THF, reflux, 1.5 h.

La reacció es va repetir afegint una major quantitat de  $\text{Sml}_2$  i de DMPU, i mantenint-la a temperatura ambient. Després de 24 hores no s'observà cap evolució, i es portà novament a reflux, obtenint-se el mateix resultat que en el cas anterior.

Degut a que no es va poder millorar el rendiment de la reacció es repetí novament l'assaig de ciclació radicalària usant  $\text{NaCNBH}_3/\text{tBuOH}/n\text{SnBu}_3\text{H}/\text{AIBN}$ , però es tornà a recuperar el producte de partida sense reaccionar. En la Taula 4.1 es mostra un recull dels assajos de ciclació realitzats.

**Taula 4.1.**

REACTIU	CONDICIONS DE REACCIÓ	PRODUCTE (Rt)
<p><b>73</b></p>	$n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, benzè, reflux, 7h (*)	<b>74</b> (30%) (addició al triple enllaç)
	$\text{Sml}_2$ -THF, HMPA, reflux, 18h (**)	recuperació de <b>73</b>
	$\text{Sml}_2$ -THF, DMPU, reflux, 18h (**)	recuperació de <b>73</b>
	$n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, $\text{NaCNBH}_3$ , $\text{tBuOH}$ , reflux, 24h	recuperació de <b>73</b>
<p><b>75</b></p>	$n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, toluè, reflux, 7h (*)	<b>76</b> (no calc.) (addició al triple enllaç)
	$\text{Sml}_2$ -THF, HMPA, reflux, 5min (A)	<b>77</b> (8%) (producte de ciclació)
	$\text{Sml}_2$ -THF, DMPU, reflux, 1.5h (A) (**)	<b>77</b> (43%)(***) (producte de ciclació)
	$\text{Sml}_2$ -THF, DMPU, t.a.-reflux, 24h (B)	<b>77</b> (36%)(***) (producte de ciclació)
	$n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, $\text{NaCNBH}_3$ , $\text{tBuOH}$ , reflux, 24h	recuperació de <b>75</b>

(\*) Addició realitzada amb bomba d'injecció.

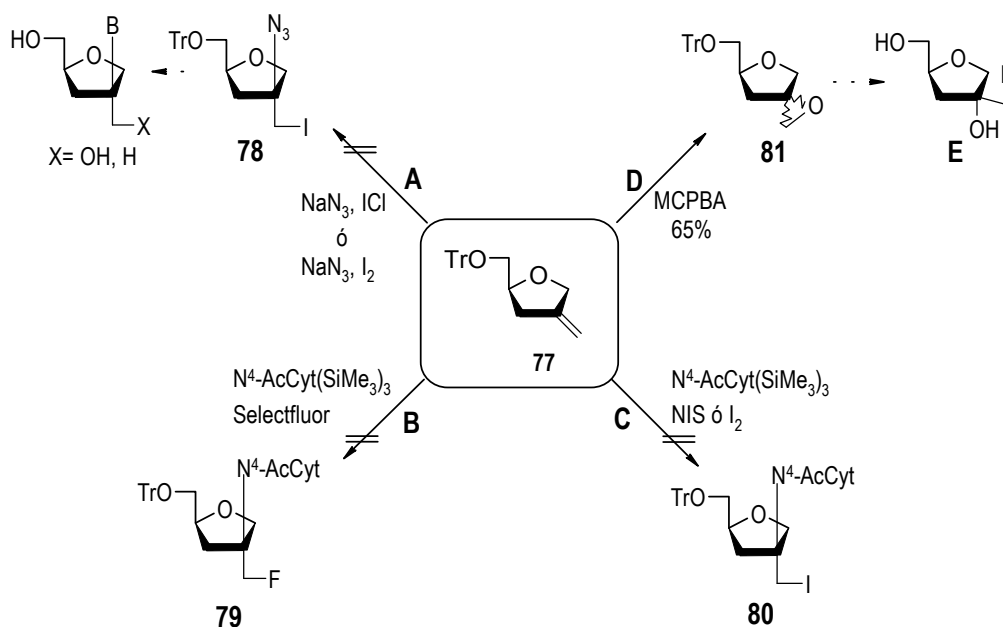
(\*\*) Amb presència de  $\text{tBuOH}$  i sense addició del mateix, obtenint-se el mateix resultat en tots dos casos.

(\*\*\*) Es recupera aproximadament un 50% de **75** sense reaccionar.

(A) Condicions: Sobre una solució 0.05M de  $\text{Sml}_2$ -THF (25 mL) i 4.96 mmols de DMPU o HMPA portada a reflux es van addicionar 0.53 mmols de producte de partida.

(B) Condicions: Sobre una solució de producte **75** (0.92 mmols en 55 mL de THF i 22.74 mmols de DMPU) a t. a., es van addicionar durant 30 minuts 15.6 mL de  $\text{Sml}_2$ -THF 0.1M. Després de 16h es portà a reflux i després d'1h es van afegir 15.6 mL més de  $\text{Sml}_2$ -THF 0.1M.

Així doncs, la ciclació radicalària no és possible emprant  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ . La ciclació únicament és efectiva amb  $\text{Sml}_2$  a partir de la fenilsulfona com a generadora del radical. Donat que no va ser possible incrementar el rendiment es va decidir de prosseguir amb la síntesi. En l'Esquema 4.15 es mostren els diferents assajos que es van realitzar a partir del producte **77**.



Esquema 4.15

Inicialment es pensà en funcionalitzar el doble enllaç per incorporació de la funció azida, susceptible d'una posterior transformació a grup amino, pas previ per a la construcció d'una base nitrogenada. En concret es pensà en fer reaccionar el producte **77** amb azida de iode (Esquema 4.15, **A**), que permet la incorporació del grup azida a més d'un àtom de iode en un únic pas. La incorporació en la molècula d'un àtom de iode permetria de realitzar altres modificacions en la cadena carbonada: introducció d'un grup OH, reducció a metil, etc. Per tal de realitzar aquesta reacció es preparà l'azida de iode *in situ* per tractament d'azida de sodi

amb monoclorur de iode.<sup>30</sup> Com a resultat de la reacció de **77** amb monoclorur de iode i azida de sodi es va obtenir ràpidament una mescla complexa que es degradà ràpidament. El producte majoritari d'aquesta barreja no presentava per RMN de <sup>13</sup>C el típic senyal del grup iodometil a camps alts. A continuació es va intentar d'obtenir el producte **78** per tractament de **77** amb iode i azida de sodi, en aquest cas però, després de 36 hores de reacció es va recuperar el producte de partida sense reaccionar.

A continuació es pensà en fer reaccionar el producte **77** en presència d'un agent electròfil de fluor i d'una base nitrogenada que actués com a nucleòfil (Esquema 4.15, **B**). Tot i que el Selectfluor solament s'ha utilitzat amb dobles enllaços activats com ara els glicals, es provà la reacció sobre **77** i seguint el mètode que ja s'havia usat anteriorment en el cas de la preparació dels nucleòsids C1'-ramificats. Tanmateix, la reacció no va funcionar, i es recuperà el producte de partida.

Tot seguit es va fer reaccionar el producte **77** amb I<sub>2</sub> en presència d'<sup>N</sup>4-Acetilcitosina sililada, per tal d'intentar obtenir el idonucleòsid **80** (Esquema 4.15, **C**). En aquest cas la reacció no va funcionar, obtenint-se solament productes de degradació que no es van poder identificar, junt amb producte de partida sense reaccionar. La reacció es va repetir emprant NIS com agent electròfil recuperant-se després de 24 hores de reacció el producte de partida inalterat.

Després d'aquests resultats negatius es pensà en realitzar una reacció d'epoxidació sobre el producte **77** emprant MCPBA com agent oxidant (Esquema 4.15, **D**). En aquest cas, es va obtenir el producte desitjat **81** amb un rendiment del 65% com a mescla de diastereoisòmers. Aquesta mescla de productes es va poder separar per cromatografia, i es van obtenir els epímers **81a** (R<sub>f</sub> alt) i **81b** (R<sub>f</sub> baix) en una proporció de 2:1. Per tal de distingir els dos diastereoisòmers es van realitzar dos experiments NOESY (Figura 4.2). En el cas del producte **81a**, l'H2 mostrà efecte NOE amb un únic H3, que s'assignà com l'H3<sub>α</sub>. A més, l'H3<sub>β</sub> mostrà efecte NOE amb un dels H4', arribant-se doncs a la conclusió que es tractava de l'isòmer 2S,4S. Per al cas del producte **81b**, l'H2 mostrà novament efecte NOE amb l'H3<sub>α</sub>, i aquest mostrà efecte NOE amb els H4', arribant-se a la conclusió que es tractava de l'isòmer 2S,4R.

<sup>30</sup> S. Sivasubramanian, S. Aravind, L. T. Kumarasingh, N. Arumugam, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1985.



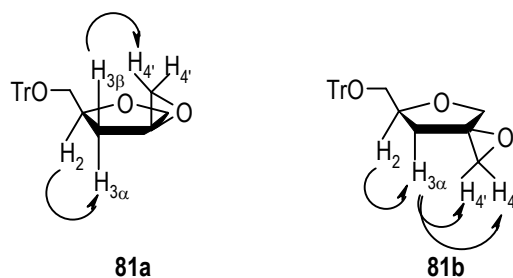
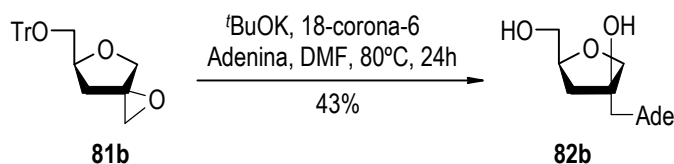


Figura 4.2

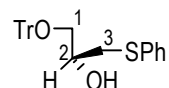
A continuació es van tractar els productes **81a** i **81b** en presència d'adenina en medi bàsic (Esquema 4.16) per tal d'obtenir els nucleòsids d'estructura **E** (Esquema 4.15). La reacció que es va portar a terme a partir del producte **81a** no va evolucionar favorablement, tot i que per RMN de  $^1\text{H}$  es va detectar la presència del producte **82a** en forma de traces. En canvi, quan es va fer reaccionar el diastereoisòmer **81b** es va obtenir el producte desitjat **82b** amb un rendiment del 43%. L'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  va confirmar l'obtenció del producte **82b**, essent els senyals dels protons H6 (8.38 ppm) i H8 (8.08 ppm) els que van aportar més informació.



Esquema 4.16

Així, com es pot observar, després d'haver obtingut el producte de ciclació **77** s'han realitzat una sèrie d'assajos per tal d'activar el doble enllaç exocíclic, resultant la majoria d'ells infructuosos. En l'únic cas en el que s'ha donat un resultat positiu ha estat en l'assaig d'epoxidació, fet que ha permès d'obtenir l'isonucleòsid **82b**.

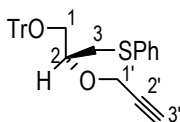
## EXPERIMENTAL

**(2R)-1-tritiloxi-3-tiofenil-2-propanol (72).**

En un matràs de fons rodó de 25 mL es va addicionar una mescla formada per 150 mg (3.76 mmols) d'hidròxid sòdic, 5 mL de metanol i 370  $\mu$ L (3.64 mmols) de tiofenol, i es va deixar agitant a 30°C. Després de 10 minuts es van afegir 500 mg (1.58 mmols) de l'1-O-tritilèter-2,3-epoxipropà **23**. La temperatura de la reacció s'incrementà fins a 70°C, controlant-se per CCF i observant-se després de 5 hores la formació d'un nou producte d'Rf=0.10 (EtOAc/Hexà 1:10). El brut de reacció es va extraure repetits cops amb éter etílic. Els extractes es van rentar amb aigua fins a neutralitat, es van assecar amb MgSO<sub>4</sub> i es concentraren a sequedat. El residu així obtingut es va purificar per CC utilitzant com a eluent el sistema EtOAc/Hexà 10:1, obtenint-se 490 mg (73% de rendiment) de producte **72** en forma de xarop grogós.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  en ppm: 7.49-7.18 (m, 20H, H-Ar), 3.85 (m, 1H, H-2), 3.25 (dd, 1H, J<sub>1a,1b</sub>=7.8 Hz, J<sub>1a,2</sub>=3.5 Hz, H-1a), 3.22 (dd, 1H, J<sub>1b,2</sub>=8.0 Hz, H-1b), 3.13 (dd, 1H, J<sub>3a,3b</sub>=13.8 Hz, J<sub>3a,2</sub>=5.4 Hz, H-3a), 2.98 (dd, 1H, J<sub>3b,2</sub>=7.2 Hz, H-3b), 2.64 (d, 1H, J<sub>OH,2</sub>=3.6 Hz, OH).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)  $\delta$  en ppm: 143.6 (C<sub>q</sub>-Ar), 135.4 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.6, 129.0, 128.7, 127.8, 127.2, 126.3 (CH-Ar), 86.7 (C<sub>q</sub>-Tr), 69.0 (C-2), 66.5 (C-3), 38.0 (C-1).

**(2R)-2-propargiloxi-3-tiofenil-propil-1-tritilèter (73):**

Sobre 490 mg (1.15 mmols) d'1-tritiloxi-3-tiofenil-2-propanol **72** dissolts en 10 mL de THF es van addicionar 297 mg (12.4 mmols) d'NaH (suspensió al 60% en oli mineral) i es va deixar en agitació durant 30 minuts. A continuació es van afegir gota a gota 1.5 mL (13.5 mmols) de

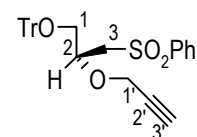
bromur de propargil, observant-se que la solució grogosa inicial esdevenia marronosa. La reacció es va seguir per CCF i finalitzà en 3 hores. Tot seguit l'excés d'hidrur es va neutralitzar amb unes gotes de MeOH, es va diluir el brut de reacció amb EtOAc i es va rentar amb una solució saturada de NaCl. Després de secar la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> i concentrar a sequedat es va purificar el residu obtingut mitjançant CC (gradient d'EtOAc/Hexà de 0:1 a 1:20), obtenint-se 521 mg (97% de rendiment) de compost **73** com a xarop grogós.

$$[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}} = +4.4 \text{ (CHCl}_3, c=1.020)$$

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  en ppm: 7.39-7.05 (m, 20H, H-Ar), 4.16 (dd, 1H,  $J_{1'a,1'b}=15.7$  Hz,  $J_{1'a,2}=2.5$  Hz, H-1'a), 4.09 (dd, 1H, H-1'b), 3.73- 3.71 (m, 1H, H-2), 3.20-3.18 (m, 2H, H-1), 3.09 (dd, 1H,  $J_{3a,3b}=13.7$  Hz,  $J_{3a,2}=5.7$  Hz, H-3a), 2.98 (dd, 1H,  $J_{3b,2}=6.5$  Hz, H-3b), 2.24 (t, 1H,  $J_{3',1'}=2.6$  Hz, H-3').

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)  $\delta$  en ppm: 143.8 (C<sub>q</sub>-Ar), 136.3 (C<sub>q</sub>-Ar), 129.0, 128.7, 128.5, 127.7, 127.0, 125.8 (CH-Ar), 86.8 (C-2'), 77.0 (C-2), 74.3 (C-3'), 64.4 (C-1), 57.5 (C-1'), 35.5 (C-3).

**(2S)-2-propargiloxi-3-sulfonilfenil-propil-1-tritilèter (75).**



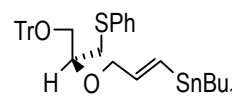
Sobre una mescla formada per 1.95 g (4.21 mmols) del producte **73** i 2.60 g de NaHCO<sub>3</sub> (30.95 mmols) en 250 mL de diclorometà a 0°C, es van addicionar sota atmosfera d'argó 3.50 g (13.5 mmols) d'àcid metacloroperbenzòic del 80% de puresa. La mescla es va agitar durant 3 hores a 0°C i passat aquest temps es va observar la formació d'un nou producte d'Rf=0.27 (EtOAc/Hexà 1:5). El brut de reacció es va diluir amb diclorometà i es va rentar amb Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 50% sat., NaHCO<sub>3</sub> sat. i NaCl sat. La fase orgànica es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, es va concentrar a sequedat i es va purificar per CC (EtOAc/Hexà 1:5, 1:3), obtenint-se 1.64 g (78% de rendiment) de producte **75** en forma de xarop grogós.

$$[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}} = +6.0 \text{ (CHCl}_3, c=0.945)$$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  en ppm: 7.83-7.80, 7.53-7.38 (2m, 5H,  $\text{SO}_2\text{Ph}$ ), 7.29-7.27, 7.23-7.08 (2m, 15H, Tr), 4.18-4.16 (m, 1H, H-2), 4.12 (dd, 1H,  $J_{1'a,1'b}=15.6$  Hz,  $J_{1'a,3'}=2.4$  Hz, H-1'a), 4.01 (dd, 2H,  $J_{1'b,3'}=2.4$  Hz, H-1'b), 3.48 (dd, 1H,  $J_{3a,3b}=15.0$  Hz,  $J_{3a,2}=8.0$  Hz, H-3a), 3.39 (dd, 1H,  $J_{3b,2}=3.5$  Hz, H-3b), 3.21 (d, 2H,  $J_{1,2}=4.5$  Hz, H-1), 2.35 (t, 1H, H-3').

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz)  $\delta$  en ppm: 143.3 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 139.9 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 133.5, 129.0, 128.3, 127.9, 127.8, 127.1 (CH-Ar), 86.9 (C-2'), 74.9, 73.1 (C-2, C-3'), 63.8, 59.1 (C-1, C-3), 57.4 (C-1').

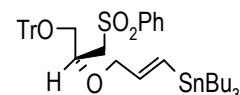
**(2S)-2-(3'-tributylestannil-2'-propeniloxi)-3-tiofenil-propil-1-tritilèter (74).**



A una solució formada per 260 mg (0.056 mmol) de producte **73** en 10 mL de benzè anhidre (prèviament desoxigenat mitjançant borboteig d'argó durant 30 minuts) i mantinguda a reflux, es va addicionar mitjançant una bomba d'injecció controlada una nova solució formada per 200 mg (0.072 mmol) d' $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  i 5 mg (0.003 mmol) d'AIBN en 9 mL de benzè (la introducció es va fer a una velocitat de 2mL/h durant un període d'entre 4 i 5 hores, i mantenint corrent d'argó durant tota l'addició). La reacció es va deixar a reflux durant dues hores més i es va concentrar a sequedat. El residu així obtingut es va purificar mitjançant CC (Hexà/EtOAc 50:1 fins a 0:1), obtenint-se 148 mg (30% de rendiment) de producte **74**.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  en ppm: 7.40-7.15 (m, 20H, H-Ar), 6.10 (d, 1H,  $J_{3',2'}=19.1$  Hz, H-3'), 5.96 (dt, 1H,  $J_{2',1'}=5.0$  Hz, H-2'), 4.00 (ddd, 1H,  $J_{1'a,1'b}=11.8$  Hz,  $J_{1'a,2'}=4.8$  Hz,  $J_{1'a,3'}=1.1$  Hz, H-1'a), 3.95 (ddd, 1H,  $J_{1'b,2'}=4.4$  Hz,  $J_{1'b,3'}=1.3$  Hz, H-1'b), 3.57-3.55 (m, 1H, H-2), 3.18-3.16 (m, 2H, H-1), 3.13 (dd, 1H,  $J_{3a,3b}=13.5$  Hz,  $J_{3a,2}=5.3$  Hz, H-3a), 3.03 (dd, 1H,  $J_{3b,2}=6.9$  Hz, H-3b), 1.41-1.38, 1.23-1.08, 0.85-0.63 (3m, 27H, H- $n\text{Bu}_3$ ).

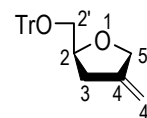
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz)  $\delta$  en ppm: 144.3 (C-2'), 144.0 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 138.5 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 131.2 (C-3'), 129.0, 128.7, 128.6, 127.7, 127.0, 125.9 (CH-Ar), 86.5 ( $\text{C}_q\text{-Tr}$ ), 77.0 (C-2), 74.2 (C-1'), 64.4 (C-1), 35.8 (C-3), 29.9, 27.2, 13.6, 9.1 (C- $n\text{Bu}_3$ ).

**(2S)-2-(3'-tributylestannil-2'-propeniloxi)-3-sulfonilfenil-propil-1-tritilèter (76).**

Sobre una solució formada per 253 mg (0.51 mmols) de producte **75** en 20 mL de toluè anhidre (prèviament desoxigenat per borboteig d'argó durant 30 minuts) a reflux (90-100 °C), es van addicionar 291 mg (0.66 mmols) d'hidrur de tributilestany i 6.00 mg (0.04 mmols) d'AIBN en 9.0 mL de toluè, via bomba d'injecció controlada (programada a una velocitat de 2 mL/min durant un període de 5 hores i sota atmosfera d'argó). Passat el temps d'addició la reacció es deixà evolucionar durant 2 hores més, moment en el que s'observà la formació d'un nou producte d'Rf=0.65 (EtOAc/Hexà 1:5). El brut de reacció es va deixar refredar i es concentrà a sequedat. La purificació per CC i CR no va permetre d'eliminar totalment les impureses, no podent-se calcular el rendiment de la reacció.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ en ppm: 7.40-7.16 (m, 20H, H-Ar), 6.00 (d, 1H, J<sub>3',2'</sub>=19.1 Hz, H-3'), 5.71 (dt, 1H, J<sub>2',1'</sub>=5.3 Hz, H-2'), 3.99-3.96 (m, 1H, H-2), 3.86-3.84 (m, 2H, H-1'), 3.53 (dd, 1H, J<sub>3a,3b</sub>=15.0 Hz, J<sub>3a,2</sub>=8.0 Hz, H-3a), 3.41 (dd, 1H, J<sub>3b,2</sub>=2.9 Hz, H-3b), 3.18 (dd, 1H, J<sub>1a,1b</sub>=10.2 Hz, J<sub>1a,2</sub>=5.4 Hz, H-1a), 3.12 (dd, 1H, J<sub>1b,2</sub>=4.5 Hz, H-1b), 1.40-1.38, 1.23-1.07, 0.86-0.64 (3m, 27H, H-Bu<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz) δ en ppm: 143.6 (C-2'), 133.4 (C-3'), 76.6 (C-2), 73.5 (C-1'), 65.0 (C-1), 29.6 (C-3).

**(2S)-4-metilen-2-tritiloximetiltetrahidrofurà (77).**

En un matràs de tres boques provist d'un refrigerant de serpenti i d'un embut d'addició es van introduir 25 mL d'una solució 0.05M de Sml<sub>2</sub> en THF. A continuació es van afegir 0.6 mL (4.96 mmols) de DMPU prèviament desoxigenat. S'obtingué així una solució color porpra que es portà a reflux i sobre la qual es va addicionar gota a gota una solució formada per 265 mg (0.53 mmols) de producte **75** en 5 mL de THF i que prèviament s'havia desoxigenat

mitjançant borboteig d'argó. La reacció es deixà a reflux durant 1.5 hores, moment en què el medi de reacció es tornà de color groc i per CCF es detectà un nou producte d'Rf=0.72 (EtOAc/Hexà 1:25). El brut de reacció es va diluir amb una solució saturada d'NaCl i Et<sub>2</sub>O i es va extreure repetits cops amb Et<sub>2</sub>O. Després de secar la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> i concentrar a sequedat es va purificar per CC (EtOAc/Hexà 1:25, 1:10), obtenint-se 69 mg (43% de rendiment) de producte **77** junt amb 165 mg de producte de partida **75** sense reaccionar.

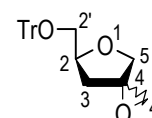
**An. el. (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>):** C, 84.27; H, 6.74. Trobat: C, 84.25, H, 6.78.

$[\alpha]_D^{23} = -3.4$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.017)

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  en ppm: 7.41-7.39, 7.22-7.09 (2m, 15H, H-Ar), 4.89-4.87 (m, 1H, J<sub>gem</sub>=2.1 Hz, H-4'a), 4.84-4.81 (m, 1H, H-4'b), 4.36-4.12 (m, 3H, H-5a, H-5b, H-2), 3.12 (dd, 1H, J<sub>2'a,2'b</sub>=9.6 Hz, J<sub>2'a,2</sub>=5.7 Hz, H-2'a), 3.01 (dd, 1H, J<sub>2'b,2</sub>=4.8 Hz, H-2'b), 2.58-2.52 (m, 1H, J<sub>gem</sub>=15.7 Hz, H-3a), 2.34-2.18 (m, 1H, H-3b).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)  $\delta$  en ppm: 147.8 (C-4), 143.9 (C<sub>q</sub>-Ar), 128.7, 128.4, 127.6, 126.9 (CH-Ar), 104.2 (C-4'), 86.3 (C<sub>q</sub>-Tr), 78.5 (C-2), 71.2 (C-5), 65.8 (C-2'), 35.3 (C-3).

**(2S, 4R/S)-4-epoxi-2-tritiloximetiltetrahidrofurà (81a, 81b).**



Sobre una dissolució formada per 50 mg (0.15 mmols) de producte **77** en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es van addicionar 38 mg (0.22 mmols) de MCPBA del 80% de puresa. La reacció es deixà evolucionar a temperatura ambient i es controlà per CCF, observant-se després de 48h la formació de dos nous productes d'Rf=0.22 i Rf=0.19 (EtOAc/Hexà 1:4). Després de diluir el brut de reacció amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i fer repetides extraccions amb H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> sat. i NaCl sat. es va assecar la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtrà i concentrà a sequedat. La purificació per cromatografia radial (EtOAc/Hexà 1:6, 1:4) va permetre d'obtenir el compost **81** (Rf alt, **81a**; Rf baix, **81b**) en un 65% de rendiment com mescla de diastereoisòmers en una proporció aproximada d'1.5:1 (**a/b**).

Producte **81a**:

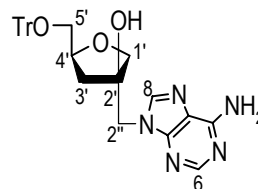
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ en ppm: 7.45-7.20 (15H, H-Ar), 4.43-4.37 (m, 1H, H-2), 4.14 (d, 1H, J<sub>5a,5b</sub>= 10.0 Hz, H-5a), 3.73 (d, 1H, H-5b), 3.20 (da, 2H, H-2'), 2.97 (d, 1H, J<sub>4'a,4'b</sub>= 4.4 Hz, H-4'a), 2.93 (d, 1H, H-4'b), 2.17 (dd, 1H, J<sub>3a,3b</sub>=13.6 Hz, J<sub>3a,2</sub>=8.8 Hz, H-3a), 1.92 (dd, 1H, J<sub>3b,2</sub>=6.8 Hz, H-3b).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ en ppm: 143.7, 128.5, 127.6, 126.8 (C-Ar), 86.5 (Cq-Tr), 78.2 (C-2), 71.0 (C-5), 65.8 (C-2'), 63.8 (C-4), 49.5 (C-4'), 34.8 (C-3).

Producte **81b**:

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ en ppm: 7.45-7.20 (15H, H-Ar), 4.28-4.24 (m, 1H, H-2), 3.97 (d, 1H, J<sub>5a,5b</sub>= 10Hz, H-5a), 3.97 (d, 1H, H-5b), 3.33-3.30 (m, 1H, H-2'a), 3.15 (dd, 1H, J<sub>2'b,2</sub>= 4.8 Hz, J<sub>2'a, 2'b</sub>=10.0 Hz, H-2'b), 2.97 (d, 1H, J<sub>4'a,4'b</sub>= 4.4 Hz, H-4'a), 2.86 (d, 1H, H-4'b), 2.30 (dd, 1H, J<sub>3a,3b</sub>=13.6 Hz, J<sub>3a,2</sub>=7.2 Hz, H-3a), 1.87 (dd, 1H, J<sub>3b,2</sub>=6.8 Hz, H-3b).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ en ppm: 143.7, 128.6, 127.6, 126.7 (C-Ar), 78.5 (C-2), 70.9 (C-5), 65.6 (C-2'), 49.7 (C-4'), 34.3 (C-3).

**(2'R, 4'S)-2'-hidroxi-2'-metiladenina-4'-tritoloximetiltetrahidrofurà (82b).**

Sobre una solució formada per 8.5 mg (0.074 mmols) de tBuOK, 7 mg (0.027 mmols) de l'éter 18-corona-6 i 7 mg (0.052 mmols) d'adenina en 0.20 ml de DMF recentment destil.lada es van afegir 16 mg (0.043 mmols) de l'epòxid **81b** dissolts en 0.2 mL més de DMF, i la reacció es va mantenir a 80 °C durant 24 hores. A continuació es va filtrar el brut de reacció sobre una columna de sílica i es purificà per cromatografia preparativa, obtenint-se el producte **82b** (Rf= 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH= 50:1)) amb un rendiment del 43%. Quan les mateixes condicions es van aplicar sobre l'epòxid **81a** (20 mg, 0.054 mmols), es va obtenir el producte **82a** en forma de traces.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ en ppm: 8.38 (s, 1H, H-6), 8.08 (s, 1H, H-8), 7.57-7.30 (15H, H-Ar), 6.67 (sa, 1H, H-N), 5.22 (sa, 1H, H-N), 4.38-4.34 (m, 1H, H-4'), 4.01-3.86

(m, 2H, H-2''a, H-2''b), 3.64-3.58 (m, 2H, H-1'a, H-1'b), 3.23 (dd, 1H,  $J_{5'a,4'} = 4.5$  Hz,  $J_{5'a,5'b} = 10.5$  Hz, H-5'a), 3.12 (dd, 1H,  $J_{5'b,4'} = 3.0$  Hz, H-5'b), 2.33-2.20, 1.97-1.91 (2m, 2H, H-3'a, H-3'b).

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)  $\delta$  en ppm: 152.3 (C-6), 143.6, 141.6, 128.8, 127.8, 127.3, 127.0 (C-8, C-Ar), 77.7 (C-4'), 66.1, 65.7 (C-1', C-5'), 49.3 (C-2''), 39.7 (C-3').