

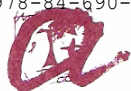
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

**APROXIMACIONS A LA SÍNTESI DEL 2''-FLUORO,
2'-METILENCARBOXILAT i/o 3'',4''-DIMETILENCARBOXILAT
ANÀLEGS DE L'ADENOFOSTINA A**

Memòria presentada per
Núria Almacellas Moreno
per optar al grau de
Doctor per la URV
Tarragona, març 2007

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ANALÍTICA
I QUÍMICA ORGÀNICA

Campus Sescelades
Marcel·lí Domingo, s/n
43007 Tarragona
Tel. +34 977 55 97 69
Fax +34 977 55 84 46
www.quimica.urv.es/qaqo

Na. Maribel Matheu Malpartida, professora titular del Departament de Química Analítica i Química Orgànica de la Universitat Rovira i Virgili,

CERTIFICA:

Que el present treball titulat: "Aproximacions a la síntesi de 2"-fluoro, 2'-metilencarboxilat i/o 3",4"-dimetilencarboxilat anàlegs de l'Adenofostina A", que presenta Núria Almacellas Moreno per a optar al grau de Doctor, ha estat realitzat sota la meua immediata direcció als laboratoris de Química Orgànica del departament de Química Analítica i Química Orgànica de la Universitat Rovira i Virgili.

Tarragona, Febrer de 2007

Maribel Matheu Malpartida

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

Als meus pares.

A l'Eloi.

Por muy alta que sea la cumbre siempre estará bajo el cielo,
por eso todo aquel que se lo proponga podrá alcanzarla.

En cambio, los que no lo intenten
dirán que la montaña está muy alta.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

Com escrigué Antoine de Saint-Exupéry en el llibre El Petit Príncep: "És el temps que has perdut per la teva rosa, que l'ha fet tan important". Han sigut cinc anys llargs però plens d'experiències que m'han suposat un creixement personal, professional i emocional. Però no només l'esforç diari m'ha permès arribar a l'acabament d'aquesta tesi, sinó també l'ajuda de molta gent que directa o indirectament han fet possible que jo avui estigui escrivint aquestes ratlles. És impossible anomenar tothom però intentaré no deixar-me ningú.

En primer lloc, vull donar les gràcies a la meva directora de tesi, la Doctora Maria Isabel Matheu, pel gran suport que m'has donat al llarg de tota la tesi, ja que molts cops has confiat més en mi i la feina que feia que jo mateixa. Gràcies per no deixar-me "tirar la tovallola". També estic agraïda al Doctor Sergio Castellón, per donar-me l'oportunitat de fer realitat el meu somni d'endinsar-me en el món de la investigació. Gràcies als dos i la Doctora Yolanda Díaz per tenir sempre la porta del despatx oberta per aclarir qualsevol dubte. Agraïment extensiu a la resta de professors de l'àrea de Química Orgànica.

Vull fer un agraïment també al Ramón Guerrero del SRCiT, per haver fet els possibles per facilitar la meva interacció amb el món de la RMN i la seva gran ajuda amb l'equip.

Gràcies al Jaume pel disseny i format d'aquesta tesi.

També estic pensant en els companys del laboratori, amb els què dia a dia hem compartit alegries, desesperacions, èxits, llàgrimes, cançons,... en definitiva bones i no tan bones estones. Però sobretot, us dono les gràcies per haver estat sempre disposats a donar un cop de mà amb la química i la informàtica. Vull agrair molt especialment l'Andrea Kövér, perquè mai t'ha importat deixar-ho tot per ajudar-me, escoltar-me, aconsellar-me o simplement fer una xerradeta. També al David Benito, per compartir el projecte de tesi i sovint donar-me consells valuosos en el meu treball. Gràcies a tots els doctorands "orgànics" i els que ja no hi són, per totes les experiències viscudes plegats i el bon ambient en el laboratori. Trobaré a faltar compartir amb vosaltres la carmanyola i el cafè diaris, els croissants de xocolata, sopars, calçotades, paelles, sortides, agostos al laboratori,... Molts ànims a tots i també als que tot just comencen.

Je voudrais remercier aux membres du group de Chimie Biomoléculaire de l'Université de Montpellier II le très gentil accueil reçu quand je suis arrivée à Montpellier. Je veux aussi souligner que les expériences que j'ai vécu avec eux pendant mon stage en France seront

toujours présents en moi. Pourtant, je voudrais agréer très spécialement à M. Alain Morère, professeur du groupe et instructeur de mon travail, la très valueuse aide reçue de sa part au début de mon apprentissage au laboratoire ainsi que sa dédication, patience et intérêt au long de mon stage. Mes meilleurs souhaits à tous."

A tots els amics que dia a dia m'han recolzat i animat a continuar, tot i que molts cops no entenien el que feia o perquè estava tantes hores al laboratori. Molt especialment a l'Anna Casamitjana, pel teu constant recolzament, perquè sempre saps posar-me un mirall a la cara i molts cops em coneixes millor que jo mateixa. Gràcies també a la Carme Gonzalvo, per haver sigut molt més que una companya de pis durant aquests cinc anys.

Vull fer un agraïment molt especial als meus pares, per haver fet els possibles per inculcar-me els valors de l'esforç, la perseverància, l'amor per la feina ben feta i pel coneixement. Papa, mama, Isabel i Joan, mai podré agrair-vos tot l'esforç que heu fet per aguantar el meu estat de nerviosisme constant, haver-me recolzat incondicionalment, haver acceptat sempre les meves decisions i animat a continuar. Gràcies per estar sempre al meu costat, us estimo.

Eloi, què puc dir-te? gràcies per fer-me sentir tan especial, per la teva confiança, per restar sempre al meu costat, "suportant-me" tot i sabent lo inaguantable que puc arribar a ser quan estic nerviosa. Gràcies per ensenyar-me que hi ha una vida fora del laboratori i voler-la compartir amb mi. T'estimo.

ACRÒNIMS

Ac	acetil	DBU	1,8-diazabiclo[5.4.0]-7-undecè
AcOEt	acetat d'etil		
ADN	àcid desoxiribonucleic	DCE	dicloroetà
A.E.	anàlisi elemental	DDC	diciclohexilcarbodiimida
AIBN	azo-bis-isobutironitril	DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
AL	àcid de Lewis	dissolv.	dissolvent
anh.	anhidre	DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
aq.	aquós	DMF	N,N-dimetilformamida
Arg	arginina	DMSO	dimetilsulfòxid
ARN	àcid ribonucleic	DMTr	dimetoxitritil
All	al·lil	DTBMP	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilpiridina
ATP	adenosina trifosfat	eq	equatorial
ax	axial	eq.	equivalents
Bn	benzil	ER	reticle endoplasmàtic
^t Bu	<i>terc</i> -butil	Et	etil
Bz	benzoil	gem	geminal
c	concentració	h	hores
CaM	proteïna calmodulina	HMBC	correlació heteronuclear a llarga distància (Heteronuclear Multiple-Bond Correlacion)
cat.	catalític	HMDS	hexametildisilazà
col.	col·laboradors	HMPA	hexametilfosforotriamida
CCF	cromatografia en capa fina	HSQC	correlació heteronuclear amb gradient (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
COSY	correlació homonuclear de protó amb gradient (Chemical-shift Correlation Spectroscopy)	IP ₃	1D-mio-inositol 1,4,5-trifosfat
Cp	ciclopentadiè	IP ₃ R	receptor de l'IP ₃
d	doblet	IR	infraroig
DAG	diacilglicerol		
DAST	dietilaminotrifluorur de sofre		

LDA	diisopropilamidur de liti	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propil
m	multiplet	Py	piridina
M6P	manosa 6-fosfat	q	quadruplet
MCPBA	àcid meta-cloroperbenzòic	R	rendiment
Me	metil	RMN	ressonància magnètica nuclear
min	minuts	s	singlet
MMTr	monometoxitritil	s a	singlet ample
MPLC	cromatografia líquida de mitjana pressió	SAR	relació estructura-activitat
NIS	N-iodosuccinimida	Selectfluor	bis-tetrafluoroborat de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoni-biciclo[2.2.2]-octà
NOE	efecte nuclear Overhauser	t	triplet
NOESY	espectroscopia homonuclear bidimensional Overhauser (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)	T, Temp.	temperatura
		t.a.	temperatura ambient
Nu ⁻	nucleòfil	TBAF	fluorur de tetrabutilamoni
p.ex.	per exemple	TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsilil
Ph	fenil	TBDMS	<i>terc</i> -butidimetilsilil
Piv	pivaloïl	TBDMSOTf	triflat de <i>terc</i> -butidimetilsilil
PK-D	proteïna-quinasa	TDSOTf	triflat de texildimetilsilil
PMB	para-metoxibenzil	TFA	àcid trifluoroacètic
pp	pàgines	TfOH	anhídrid triflic
ppm	parts per milió	THF	tetrahidrofurà
PPTS	para-toluensulfonat de piridini	TMS	trimetilsilil
pTSOH	àcid para-toluensulfònic	TMSOTf	triflat de trimetilsilil
		UV, hv	ultravioleta

INDEX

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. L'INOSITOL TRIFOSFAT	3
1.2. LES ADENOFOSTINES	6
1.3. ANÀLEGS DE LES ADENOFOSTINES	10
1.3.1. <u>Anàlegs amb modificacions en la unitat d'adenosina</u>	10
1.3.1.a. Anàlegs pels quals el grup 2'-fosfat és absent	12
1.3.1.b. Anàlegs amb modificacions en la base nitrogenada	13
1.3.1.c. Anàlegs amb modificacions en l'enllaç C-glicosídic	14
1.3.1.d. Modificacions en la unitat de ribosa	14
1.3.2. <u>Anàlegs amb modificacions en la unitat de glucosa</u>	16
1.3.2.a. Substitució de la unitat de glucosa	16
1.3.2.b. Anàlegs amb modificacions en l'enllaç O-glicosídic	17
1.3.2.c. Anàlegs amb modificacions en els grups fosfats de la glucosa	18
1.3.3. <u>Anàlegs amb mobilitat conformacional restringida</u>	19
1.3.4. <u>Anàlegs multifuncionals tipus cluster</u>	20
1.4. RELACIÓ ESTRUCTURA-ACTIVITAT DE LES ADENOFOSTINES	22
1.5. ANÀLEGS CARBOXILATS DE LA MANOSA 6-FOSFAT	24
2. OBJECTIUS	27
3. DISCUSSIÓ DE RESULTATS.	31
3.1. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL 3",4"-DICARBOXIL ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA	33
3.1.1. <u>Primera Aproximació a la síntesi del sintó glucopiranòsid</u>	33
3.1.1.a. Estudi de l'addició 1,4 - Alquilació en la posició 4	35
3.1.1.b. Reordenació del producte d'addició 1,2 al d'addició 1,4	37
3.1.1.c. Estudi de l'alquilació en la posició 3	38
3.1.1.d. Estudi de l'addició 1,4 amb l'alquilació consecutiva de l'enolat (alquilació en 4 i en 3 "one pot")	41
3.1.1.e. Alquilació amb grups tipus metilencarboxilat	42
3.1.1.f. Alquilació mitjançant reacció de Diels-Alder	45

3.1.2. <u>Segona Aproximació a la síntesi del sintó glucopiranòsid</u>	46
3.2.3 <u>Tercera Aproximació a la síntesi del sintó glucopiranòsid</u>	52
3.2. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL 2'-METILENCARBOXILAT ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA	55
3.2.1. <u>Síntesi del sintó nucleòsid</u>	55
3.2.2. <u>Síntesi del sintó glucopiranòsid</u>	62
3.2.3. <u>Reaccions de glicosilació</u>	65
3.2.3.a Síntesi de fluorur de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil. Reaccions de glicosilació.	67
3.2.3.b Síntesi de dibenzil fosfit de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D- glucopiranosil. Reaccions de glicosilació.	70
3.2.3.c Síntesi del tricloroacetamidit de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D- glucopiranosil. Reaccions de glicosilació.	72
3.2.4. <u>Segona aproximació sintètica</u>	75
3.2.4.a Síntesi de 2,6-di-O-benzil-1,3,4-tris(dibenziloxifosforil)- α,β -D-glucopiranosil. Reacció de glicosilació.	75
3.2.4.b Modificacions en el nucleòsid. Trencament oxidatiu del grup al·lil	76
3.3. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE LA 2"-DESOXI-2"-FLUORO ADENOFOSTINA A	83
3.3.1. <u>Síntesi de la 2-fluoro-2-desoxi glucosa</u>	86
3.3.2. <u>Síntesi del sintó nucleòsid</u>	90
3.3.3. <u>Estudi de la reacció de glicosilació</u>	95
3.3.4. <u>Etapas posteriors a la glicosilació</u>	98
4. CONCLUSIONS	103
5. PART EXPERIMENTAL	107
5.1. TÈCNIQUES EXPERIMENTALS I MÈTODES GENERALS	109
5.2. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI del 3",4"-DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA	113
5.3. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI del 2'-METILENCARBOXIL ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA	133
5.4. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI de la 2"-DESOXI-2"-FLUORO ADENOFOSTINA A	163
6. ANNEX	187

1. INTRODUCCIÓ



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

1.1. L'INOSITOL TRIFOSFAT

En les darreres dècades s'ha progressat molt en l'enteniment de com les cèl·lules empren el calci per a regular llur activitat. En aquest sentit, el **1D-mio-Inositol 1,4,5-trifosfat**¹ (IP₃) (1, Figura 1) és un missatger secundari que juga un paper fonamental tant en la mobilització dels magatzems interns de calci com en l'entrada de calci exterior.

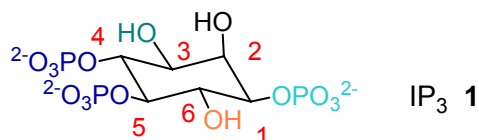


Figura 1. Estructura de l'IP₃

Estímuls extracel·lulars com hormones, neurotransmissors o factors de creixement (missatgers primaris) poden unir-se a receptors específics que estan situats a la part exterior de la membrana cel·lular i associats a una proteïna G (Figura 2, etapa 1). Aquest ancoratge provoca l'activació de la fosfolipasa C (PL-C, etapa 2) localitzada a la membrana, la qual catalitza la hidròlisi de fosfolípids, produint el missatger intracel·lular (missatger secundari) inositol trifosfat (IP₃) i diacilglicerol (DAG, Figura 2, etapa 3).

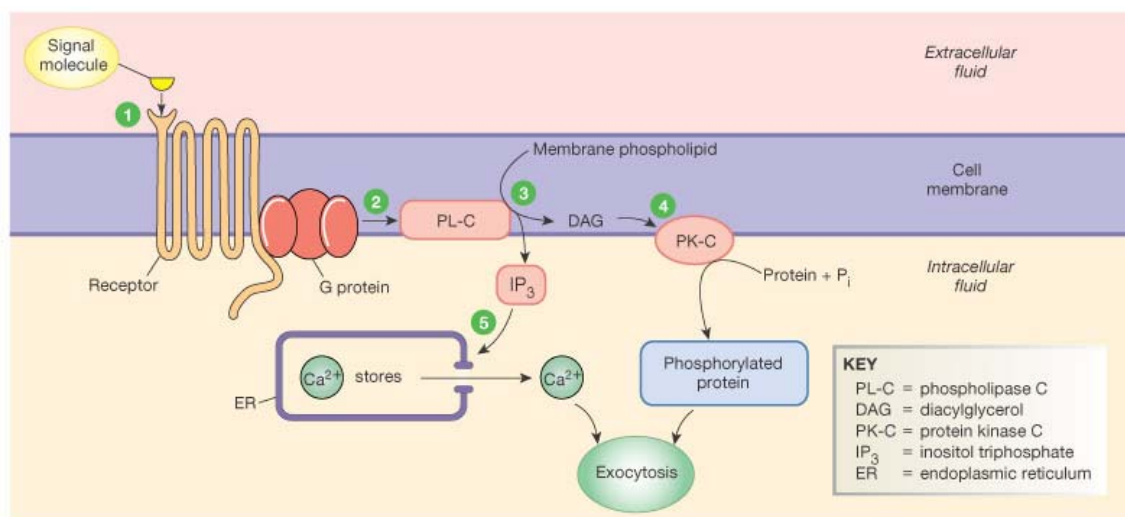


Figura 2. Formació i activitat de l'IP₃

¹ a) M.J. Berridge, R.F. Irvine, *Nature* **1984**, 312, 315-321; b) M.J. Berridge, *Nature* **1989**, 341, 197-203; c) M.J. Berridge, *Nature* **1993**, 361, 315-325; d) J.S. Marchant, C.W. Taylor, *Biochemistry* **1998**, 37, 11524-11533.

Per una banda el DAG resta en la membrana cel·lular i activa la proteïna-quinasa (PK-C, etapa 4), responsable d'algunes respostes cel·lulars. D'altra banda, l'IP₃ difon a l'interior de la cèl·lula i s'uneix al seu receptor específic (IP₃R),² localitzat al reticle endoplasmàtic (ER, etapa 5), que serveix com a magatzem de calci. El receptor de l'IP₃ és un tetràmer i les quatre subunitats que conté formen conjuntament un canal de calci en la membrana del reticle endoplasmàtic (Figura 3). La unió d'una molècula de l'IP₃ a cada subunitat³ canvia la conformació del receptor, obre el canal, i permet que els ions de calci emmagatzemats al ER puguin entrar al citoplasma.⁴

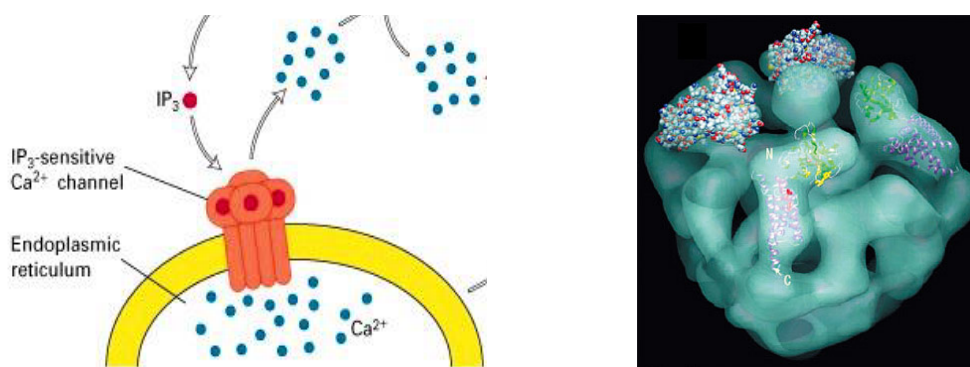


Figura 3. Funció i estructura tridimensional del receptor de l'IP₃

Aquesta mobilització d'ions de Ca²⁺ dels magatzems interns indueix la subsegüent resposta cel·lular i controla molts processos cel·lulars com la fertilització, creixement cel·lular, secreció, contracció muscular, percepció sensorial i senyalització neuronal.

Cadascuna de les quatre unitats del receptor conté tres regions de funcionalitat diferent (Figura 4):

- una zona d'unió específica amb l'IP₃ a la regió N-terminal de la proteïna o domini citoplasmàtic (zona violeta a la Figura 4),
- la regió del canal i ancoratge a la membrana del reticle endoplasmàtic a la zona C-terminal, i
- un llarg domini de regulació que separa les dues regions anteriors i on interaccionen els diferents agents que actuen sobre el receptor com ions calci (cercles taronges a la figura), molècules d'ATP (cercles vermell fosc), la proteïna calmodulina (CaM, de color groc), altres molècules reguladores (color verd) o llocs de fosforilació (color turquesa).

² K. Mikoshiba, *Curr. Opin. Neurobiol.* **1997**, *7*, 339-345.

³ a) T. Meyer, T. Wensel, L. Stryer, *Biochemistry* **1990**, *29*, 32; b) G.A. Mignery, T.C. Südhof, *Embo. J.* **1990**, *9*, 3893-3898; c) E.C. Thrower, R.E. Hagar, B.E. Ehrlich, *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, *22*, 580-586; d) Q.-X. Liang, E.C. Thrower, D.W. Chester, B.E. Ehrlich, F.J. Sigworth, *Embo J.* **2002**, *21*, 1-7.

⁴ M.J. Berridge, P. Lipp, M.D. Bootmann, *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* **2000**, *1*, 11-21.

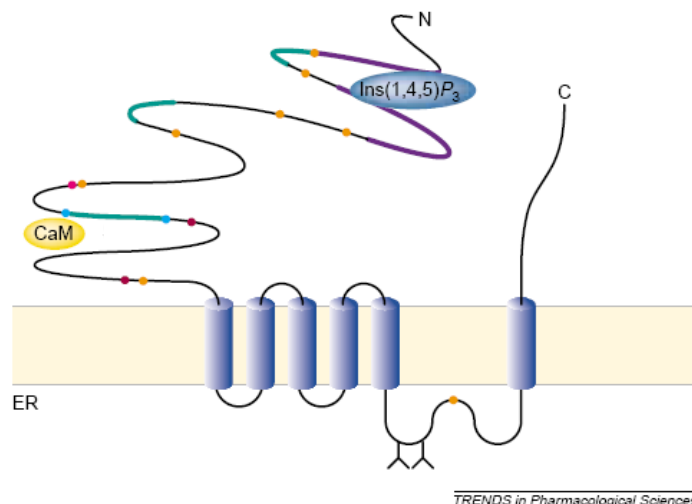


Figura 4. Estructura de cada subunitat del receptor de l'inositol 1,4,5-trifosfat

Degut a la importància biològica de l'IP₃ s'han sintetitzat nombrosos anàlegs del mateix⁵ a fi de desenvolupar lligands específics pel receptor de l'IP₃ i així elucidar el mecanisme de senyalització mitjançada pels ions calci. En aquest sentit, el coneixement de la relació estructura-activitat de l'IP₃ ha permès la proposta d'un model farmacòfor⁶ (Figura 5). Així, s'ha demostrat⁷ que el grup veïnal

⁵ a) D.C. Billington, *The Inositol Phosphates: Chemical Synthesis and Biological Significance*, VCH, Weinheim, **1993**, pp 1-153; b) B.V.L. Potter, S.R. Nahorski, *Synthetic inositol polyphosphates and analogues as molecular probes for neuronal second messengers receptors in "Drug Design for Neuroscience"*, Raven Press, New York, **1993**, vol. 14, pp 383-416; c) L. Schmitt, B. Spiess, G. Schlewer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2013-2016; d) R.A. Wilcox, S.R. Nahorski, D.A. Sawyer, C. Liu, B.V.L. Potter, *Carbohydr. Res.* **1992**, 234, 237-246; e) D. Lampe, B.V.L. Potter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2365-2368; f) A.P. Kozikowski, V.I. Ognyanov, A.H. Fauq, R.A. Wilcox, S.R. Nahorski, *J. Chem.Soc., Chem. Commun.* **1994**, 599-600; g) E. Poirot, H. Bourdon, F. Chrétien, Y. Chapleur, B. Berthon, M. Hilly, J.-P. Mauger, G. Guillon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 569-572; h) D.J. Jenkins, A.M. Riley, B.V.L. Potter, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7719-7726; i) C.T. Murphy, A.M. Riley, C.J. Lindley, D.J. Jenkins, J. Westwick, B.V.L. Potter, *Mol. Pharmacol.* **1997**, 52, 741-748; j) A. M. Riley, V. Correa, M. F. Mahon, C. W. Taylor, B.V.L. Potter, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2108-2117; k) C. Liu, B.V.L. Potter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8457-8460; l) S.T. Safrany, R.A. Wilcox, C. Liu, D. Dubreuil, B.V. Potter, S.R. Nahorski, *Mol. Pharmacol.* **1993**, 43, 499-503; m) M. Hirata, Y. Watanabe, T. Kanematsu, S. Ozaki, T. Koga, *Biochem. Biophys. Acta* **1995**, 1244, 404-410; n) R.A. Wilcox, R.A.J. Challiss, J.R. Traynor, A.H. Fauq, V.I. Ognyanov, A.P. Kozikowski, S.R. Nahorski, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 26815-26821; o) A.M. Riley, C.T. Murphy, C.J. Lindley, J. Westwick, B.V.L. Potter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2197-2200; p) R.A. Wilcox, A. Fauq, A.P. Kozikowski, S.R. Nahorski, *FEBS Lett.* **1997**, 402, 241-245; q) M. Vieira de Almeida, D. Dubreuil, J. Cleophax, C. Verre-Sebrié, M. Pipelier, G. Prestat, G. Vass, S.D. Gero, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7251-7270; r) A.M. Riley, B.V.L. Potter, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2213-2216; s) A.M. Riley, B.V.L. Potter, *Chem. Commun.* **2000**, 983-984; t) C.T. Murphy, A.M. Riley, S.J. Mills, C.J. Lindley, B.V.L. Potter, J. Westwick, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 595-601; u) G. Horne, B.V.L. Potter, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 80-87; v) S.J. Mills, C. Liu, B.V.L. Potter, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1795-1801; w) W. Nakanishi, K. Kikuchi, T. Inoue, K. Hirose, M. Iino, T. Nagano, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 911-913; x) A.M. Riley, A.J. Laude, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 278-289; y) G. Horne, C. Maechling, A. Fleig, M. Hirata, R. Penner, B. Spiess, B.V.L. Potter, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 320, 1262-1270; z) M.A. Moris, A.Z. Caron, G. Guillemette, D. Rognan, M. Schmitt, G. Schlewer, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1251-1255; ab) M. Terauchi, H. Abe, S.C. Tovey, S.G. Dedos, C.W. Taylor, M. Paul, M. Trusselle, B.V.L. Potter, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1900-1909; ac) A. M. Riley, S. A. Morris, E. P. Nerous, V. Correa, B. V. L. Potter, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 40290-40295.

⁶ a) A.P. Kozikowski, V.I. Ognyanov, A.H. Fauq, S.R. Nahorski, R.A. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4429-4434; b) D. Bonis, A. Sezan, P. Mauduit, J. Cleophax, S.D. Gero, B. Rossignol, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, 175, 894-900.

difosfat és essencial per l'activitat del producte, i que tant el tercer grup fosfat com el grup hidroxil en la posició 6 ajuden a incrementar l'afinitat del mateix en la unió del receptor.

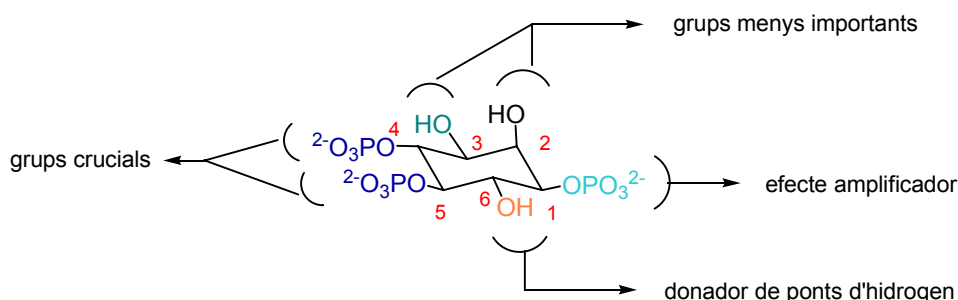


Figura 5. Model farmacòfor proposat per l'IP₃

Tanmateix, fins al moment, els únics derivats sintetitzats que han superat l'afinitat de l'IP₃ amb el seu receptor han estat dímers d'IP₃.^{5ac} En aquestes molècules, dues unitats d'IP₃ estan unides per un espaiador de polietilenglicol de llargada determinada, fet que permet la unió a dues subunitats del mateix receptor o a dos receptors veïnals, explicant-se així la superior activitat que presenten aquests compostos.

1. 2. LES ADENOFOSTINES

A l'any 1993, Takahashi i col. aïllaren dels cultius de *Penicillium brevicompactum*,⁸ dos potents gliconucleòtids trifosfats anomenats **Adenofostines A i B**, identificats com **2 i 3** respectivament (Figura 6).⁹ Aquests compostos constitueixen els agonistes més potents descrits fins al moment per al receptor de l'IP₃, presentant així mateix afinitats amb el receptor entre 10-100 vegades superiors a la de l'IP₃.^{5i,7b,10}

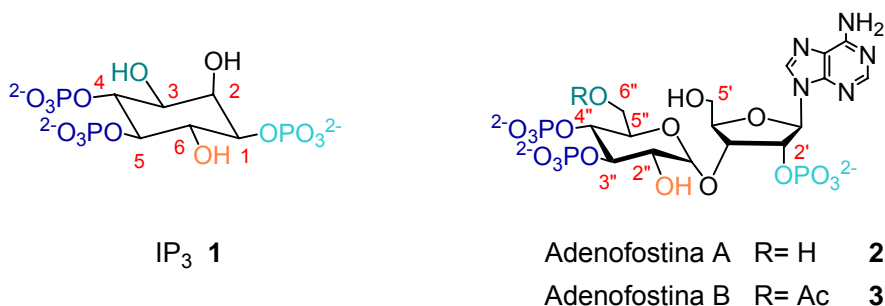


Figura 6. Adenofostines A i B, relació estructural amb l'IP₃

⁷ a) B.V.L. Potter, D. Lampe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1933-1972; b) J.S. Marchant, M.D. Beecroft, A.M. Riley, D.J. Jenkins, R.D. Marwood, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *Biochemistry* **1997**, *36*, 12780-12790.

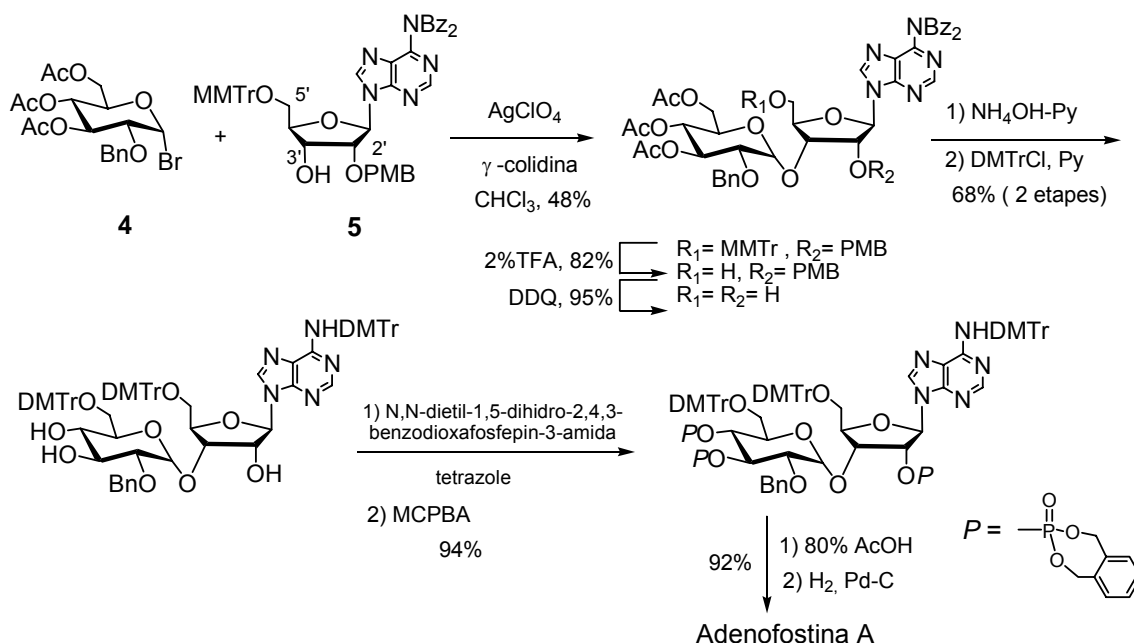
⁸ a) M. Takahashi, T. Kagasaki, T. Hosoya, S. Takahashi, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1643-1647; b) S. Takahashi, M. Takahashi, K. Tanzawa; K. Ogawa, T. Hosoya, *Eur. Pat. Appl.* **1993**, EP527646.

⁹ S. Takahashi, T. Kinoshita, M. Takahashi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 95-100.

¹⁰ J. Hirota, T. Michikawa, A. Miyawaki, M. Takahashi, K. Tanzawa, I. Okura, T. Furuichi, K. Mikoshiba, *FEBS Lett.* **1995**, *368*, 248-252.

Des del punt de vista químic les Adenofostines s'assemblen a l'IP₃ en la disposició transdiequatorial de l'agrupació difosfat flanquejada pel grup hidroxil en la posició C2'' (Figura 6), la qual, com ja s'ha indicat anteriorment, s'ha identificat com el punt clau en l'activitat biològica de l'IP₃. Les Adenofostines són a més, resistents als enzimes que metabolitzen l'IP₃¹¹ com la IP₃-5-fosfatasa i la IP₃-3-quinasa, fet que també explica la seva perllongada activitat.

L'estructura de l'Adenofostina A es va confirmar mitjançant la seva síntesi total realitzada per Hotoda i col. (Esquema 1).^{12a} El pla de síntesi es basava en la glicosilació d'un derivat d'adenosina amb un bromur de glucosil convenientment protegit emprant perclorat de plata com activador. El fragment de glucosa **4** es trobava protegit amb grups acetats i un grup benzil a la posició 2, el qual podia ser desprotegit en la darrera etapa de la síntesi. El fragment d'adenosina **5** requeria grups protectors en l'amina primària (dibenzoil), en el grup 5'-hidroxil (monometoxitritil, MMTr) i al grup 2'-hidroxil (p-metoxibenzil, PMB).



Esquema 1. Primera síntesi total de l'Adenofostina A (Hotoda i col.)

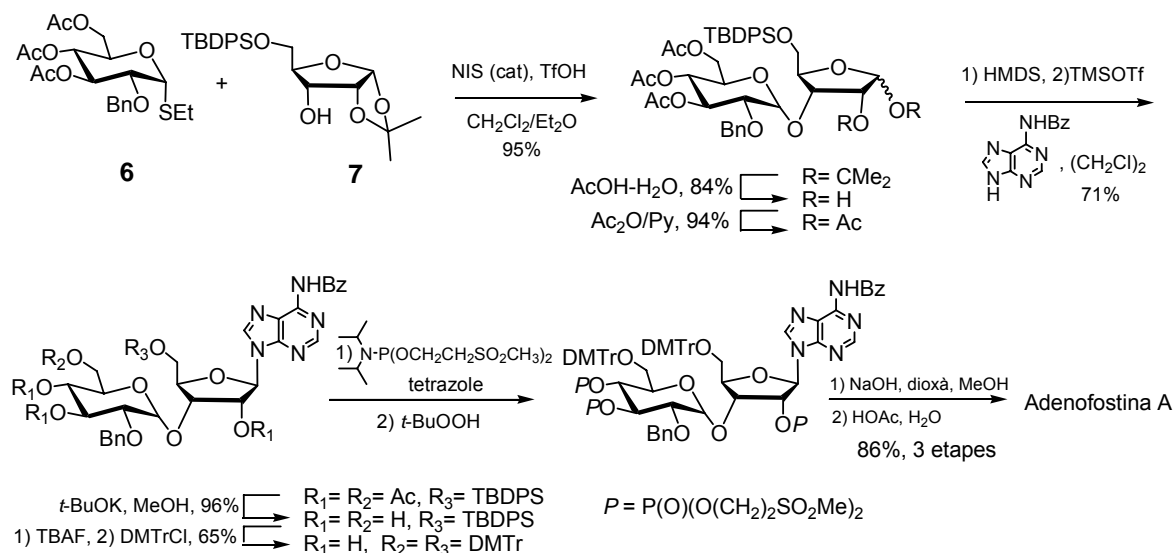
Tanmateix, l'elevada densitat de grups protectors a la unitat de ribosa provocà un gran impediment estèric entorn al grup hidroxil de la posició 3', el qual resultà poc reactiu a l'etapa clau de la glicosilació (48 % de rendiment). La resta de la síntesi consistí en la manipulació dels grups protectors a fi de protegir selectivament les posicions primàries. Les subsegüents fosforilació i

¹¹ M. Takahashi, K. Tanzawa, S. Takahashi, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 369-372.

¹² a) H. Hotoda, M. Takahashi, K. Tanzawa, S. Takahashi, M. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5037-5040; Altres síntesis totals realitzades posteriorment: b) N.C.R. van Straten, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3599-3602; c) N.C.R. van Straten, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6509-6522; d) R.D. Marwood, V. Correa, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 397-403.

desproteccions van permetre l'obtenció de l'Adenosfostina A amb un rendiment d'aproximadament el 20% a partir dels productes de partida convenientment protegits.

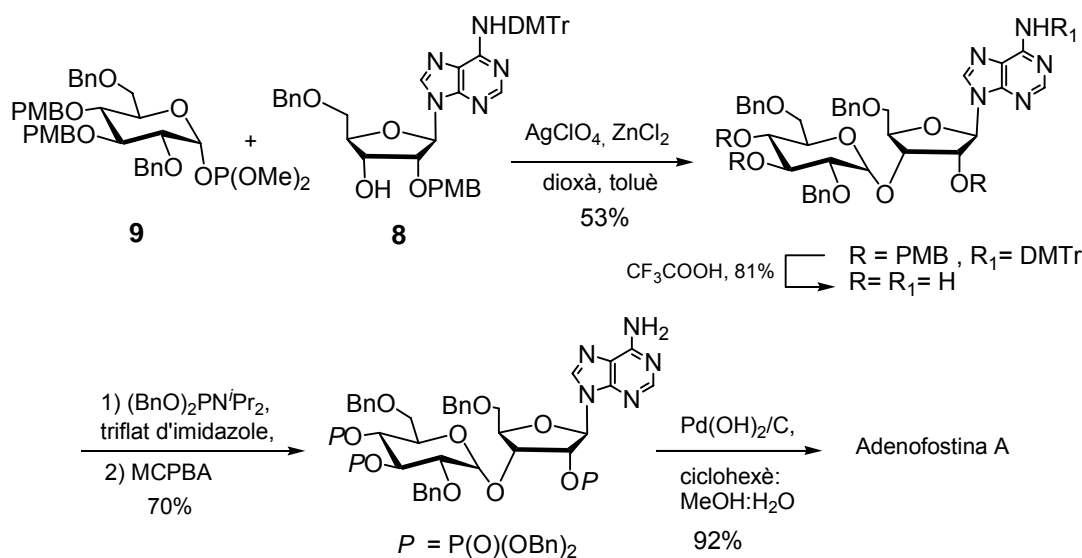
Al 1996, van Boom i col. publicaren la segona síntesi total de l'Adenosfostina (Esquema 2).^{12b,c} La seva estratègia implica una aproximació convergent diferent, en la que la base nitrogenada és introduïda en un disacàrid, emprant la metodologia de Vorbrüggen. Així, utilitza el tioacetilglucòsid **6** com a donador de glucosil, el qual es fa reaccionar amb la 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-*O*-isopropiliden-D-ribose **7** com acceptor. L'etapa clau posterior és la condensació tipus Vorbrüggen de l'adenina sililada per proporcionar l'estructura completa de l'Adenosfostina. La introducció dels tres fosfats en el triol amb *N,N*-diisopropil-bis[2-(metilsulfonil)etil]-fosforamidat i posterior oxidació, generà el corresponent fosfat amb alt rendiment. La desprotecció del fosfat mitjançant una β -eliminació de la vinilsulfona en medi bàsic seguida de tractament àcid per tal d'eliminar els darrers grups protectors donà l' Adenosfostina A.



Esquema 2. Segona síntesi total de l'Adenosfostina A (van Boom i col.)

En la síntesi més recent, portada a terme per Potter i col·laboradors^{12d} (Esquema 3), s'empra una aproximació més semblant a la de la primera síntesi però amb una major elaboració del fragment de glucosa abans de l'etapa clau de glicosilació, la qual cosa evita la manipulació dels grups protectors amb posterioritat a l'acoblament.

Així, a l'igual que en la primera síntesi, la glicosilació es portà a terme amb un derivat de l'adenosina (encara que amb diferents grups protectors, **8**), però emprant el fosfit de glucosil protegit de forma regioselectiva, **9**. L'agent activant és en aquest cas, ZnCl_2 i AgClO_4 . La posterior desprotecció de tots els grups sensibles al medi àcid, introducció dels grups fosfit, oxidació i debenzilació va conduir a l'Adenosfostina.



Esquema 3. Tercera síntesi total de l'Adenofostina A (Potter i col.)

Quan a les seves aplicacions en l'àmbit biològic i/o terapèutic, actualment aquests productes s'empren àmpliament com a eines farmacològiques per a la investigació dels mecanismes de senyalització cel·lular.^{13,14,15,16} Constitueixen punts de partida de gran interès en la proposta de possibles nous moduladors de senyals sintètics i també pel tractament de malalties que resulten d'un desequilibri en la concentració d'ions calci en els mamífers. A més, es creu viable la seva potencial aplicació en l'activació d'oòcits partenogenètics en l'àmbit de la biotecnologia de la reproducció animal.¹⁷ Un altre punt d'interès és l'estudi de les neurones i les malalties relacionades amb elles, com per exemple l'Alzheimer i la demència senil.

D'altra banda, els compostos que tenen la capacitat d'obrir canals de calci, es creu que poden ser també útils com agents hipertensius, gràcies a llur acció de contracció dels músculs llisos vasculars, com agents immunoactivadors o pel tractament de la diabetis via acceleració de la secreció d'insulina.

¹³ a) J.S. Marchant, I. Parker, *Biochem. J.* **1998**, 334, 505-509; b) H.C. Hartzell, K. Machaca, Y. Hirayama, *Mol. Pharmacol.* **1997**, 51, 683-692; c) DeLisle, E.W. Marksberry, C. Bonnett, D.J. Jenkins, B.V.L. Potter, M. Takahashi, K. Tanzawa, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 9956-9961; d) R.B. Gregory, R.A. Wilcox, L.A. Berven, N.C.R. van Straten, G.A. van der Marel, J. H. van Boom, G.J. Barritt, *Biochem. J.* **1999**, 341, 401-408; e) H. Kanki, M. Kinoshita, A. Akaike, M. Satoh, Y. Mori, S. Kaneko, *Mol. Pharmacol.* **2001**, 60, 989-998; f) G.St.J. Bird, M. Takahashi, K. Tanzawa, J.W. Putney Jr., *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 20643-20649; g) K. Ukhanov, S.J. Mills, B.V.L. Potter, B. Walz, *Cell Calcium* **2001**, 29, 335-345.

¹⁴ I. Bosanac, J.-R. Alattia, T.K. Mal, J. Chan, S. Talarico, F.K. Tong, K.I. Tong, F. Yoshikawa, T. Furuichi, M. Iwai, T. Michikawa, K. Miloshiba, M. Ikura, *Nature* **2002**, 420, 696-700.

¹⁵ Y. Huang, M. Takahashi, K. Tanzawa, J.W. Putney Jr. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 31815-31821.

¹⁶ a) K. Machaca, H.C. Hartzell, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 4824-4831; b) C.E. Adkins, F. Wissing, B.V.L. Potter, C.W. Taylor, *Biochem. J.* **2000**, 352, 929-933.

¹⁷ Y. Sato, S. Miyazaki, T. Shikano, N. Mitsuhashi, H. Takeuchi, K. Mikoshiba, Y. Kuwabara, *Biology of Reproduction* **1998**, 58, 867-873.

1.3. ANÀLEGS DE LES ADENOFOSTINES

Amb la finalitat de descobrir les característiques estructurals responsables de la gran activitat de les Adenofostines i de buscar potents agonistes del receptor de l'IP₃, s'han sintetitzat diferents anàlegs d'aquests productes naturals. Els més interessants es presenten a continuació classificats en funció de la modificació que proposen.

1.3.1. ANÀLEGS AMB MODIFICACIONS EN LA UNITAT D'ADENOSINA

La síntesi i avaluació biològica d'anàlegs amb modificacions en la unitat d'adenosina ha demostrat que quan s'eliminen successivament els elements de l'adenina (Figura 7, productes **10-14**) i després de l'anell de ribosa (productes **15-18**) es dona una disminució progressiva en la potència mobilitzadora dels ions de calci de l'anàleg en qüestió.

Així, els anàlegs sense la unitat d'adenina (ribofostina **13**¹⁸, 3-O-(α -D-glucosil)-2,3',4'-tri-O-fosfat-1-desoxi-D-ribosa: GldR(2',3',4')P₃ **14**^{19,20} i furanofostina **15**²⁰) són lleugerament menys potents que l'IP₃. S'ha constatat que l'elaboració del grup metil en **13** a grups propil (**22**²¹) o fenilpropil (**23**^{21,22}) no afecta de forma apreciable l'activitat. Tampoc afecta en gran manera la supressió del grup hidroximetil de l'adenosina, ja que l'activitat de la Furanofostina **15** és només lleugerament inferior a la de la Ribofostina **13**.

Però, si a més de la supressió de l'adenina, s'obre el cicle de cinc baules (producte **16**²³) la potencia és unes 12 vegades inferior. Finalment, l'escurçament de la cadena flexible del tipus O-C-C en l'anàleg **16** en dos àtoms per donar l' α -C-glicòsid **17**²⁴ causa novament una lleugera reducció en l'activitat.

De forma interessant, l'activitat de l'isòmer β -C-glicòsid **18**²⁴ és molt més feble, malgrat la seva semblança amb l'IP₃. Aquests darrers resultats mostren que l'àtom d'oxigen anomèric no és essencial per a l'activitat biològica de l'Adenosfostina i confirma que la localització i orientació del tercer grup fosfat (posició 2' de l'Adenosfostina) té un paper molt important per aconseguir una unió forta amb el receptor.

¹⁸ D.J. Jenkins, R.D. Marwood, B.V.L. Potter, *Chem. Commun.* **1997**, 449-450.

¹⁹ H. Hotoda, K. Murayama, S. Miyamoto, Y. Iwata, M. Takahashi, Y. Kawase, K. Tanzawa, M. Kaneko, *Biochemistry*, **1999**, *38*, 9234-9241.

²⁰ a) S. Shuto, K. Tatani, Y. Ueno, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8815-8824; b) K. Tatani, S. Shuto, Y. Ueno, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5065-5068.

²¹ M. de Kort, V. Correa, A.R.P.M. Valentijn, G.A. van der Marel, B.V.L. Potter, C.W. Taylor, J.H. van Boom, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3295-3303.

²² M. de Kort, A.R.P.M. Valentijn, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7629-7632.

²³ a) R.A. Wilcox, C. Erneux, W.U. Primrose, R. Gigg, S.R. Nahorski, *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 1204-1211; b) D.J. Jenkins, B.V.L. Potter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1169-1170.

²⁴ H.J. Rosenberg, A.M. Riley, V. Correa, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 7-16.

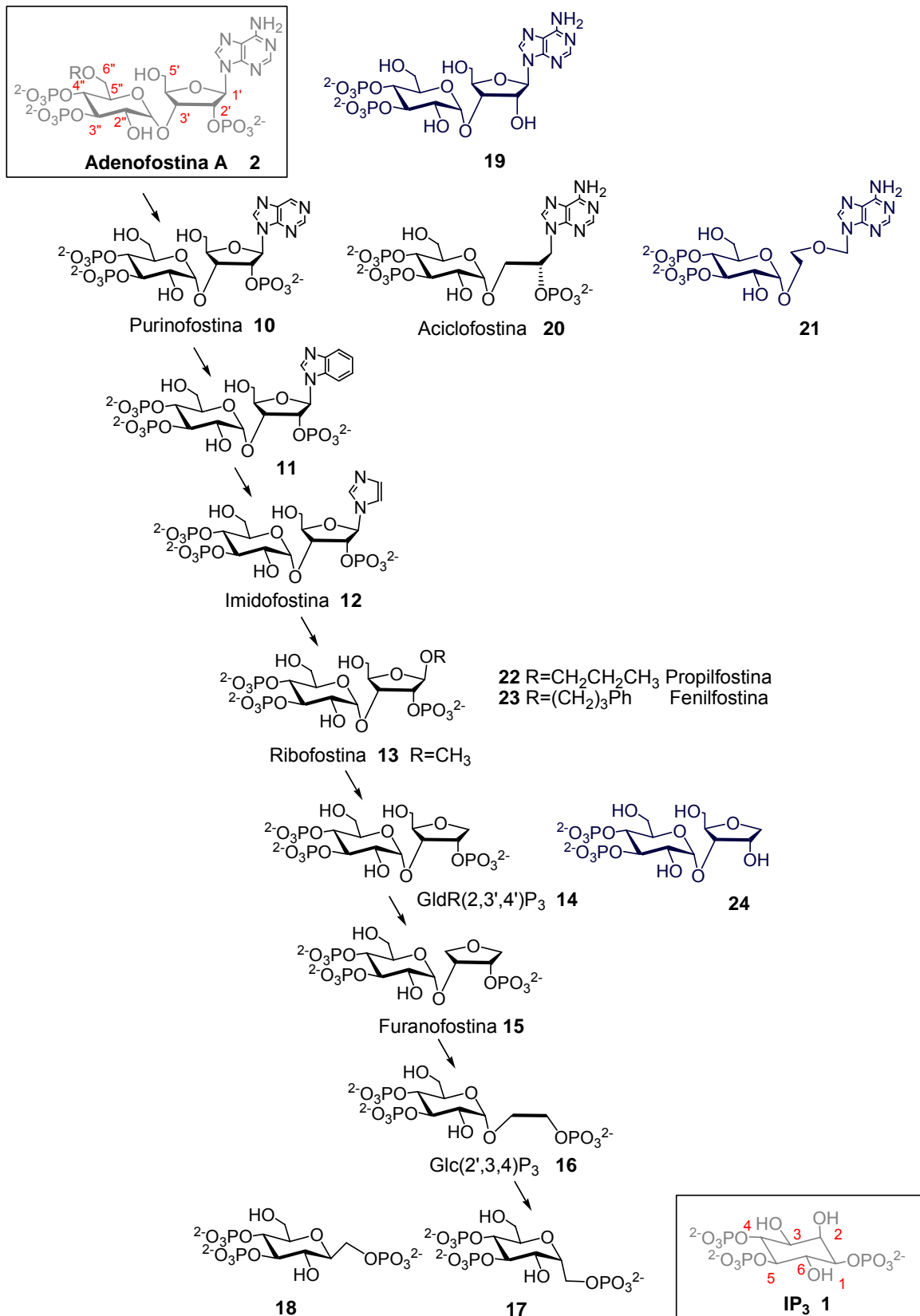


Figura 7. Anàlegs de l'Adenofostina A (10-24) amb modificacions estructurals en la unitat d'adenosina

Dels resultats anteriorment esmentats es desprèn doncs que la successiva "retallada estructural" en la unitat d'adenosina provoca una corresponent davallada en l'activitat del producte. Aquest aspecte es visualitza perfectament en la següent figura, en la que es representa la potència dels diferents anàlegs en relació al IP₃. Valors superiors a 1 denoten agonistes més potents que l'IP₃, i valors inferiors a la unitat indiquen agonistes menys potents que l'IP₃.

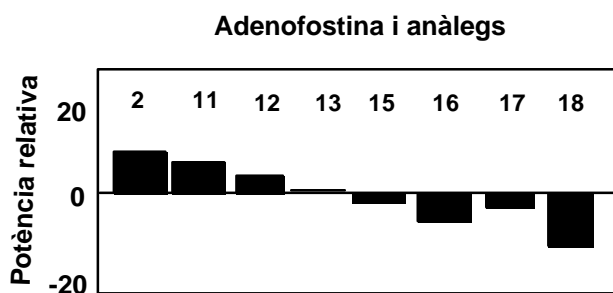


Figura 8. Efectes en l'activitat resultants de la modificació de la unitat d'adenosina

A continuació es detallaran altres aspectes relacionats amb modificacions més concretes referides també a aquesta unitat d'adenosina.

1.3.1.a. Anàlegs pels quals el grup 2'-fosfat és absent

La importància del grup 2'-fosfat en l'Adenofostina és clara en base a la gran diferència d'activitat fruit de la manca d'aquest grup. Així l'anàleg de l'Adenofostina que no presenta aquesta agrupació (**19**, Figura 7) te una afinitat 100 vegades inferior a la del producte natural.¹¹ D'altra banda, si comparem els anàlegs **14** i **24**²⁰, ambdós sense la unitat d'adenosina, es constata que el compost **14** és 5.5 vegades menys actiu que l'IP₃; mentre que l'anàleg **24**, que a més no te l'esmentat grup fosfat, és inactiu enllaçant-se al receptor amb una afinitat 300 vegades inferior. Així mateix, l'anàleg **21**²⁵ (Figura 7) és 160 vegades menys potent que l'aciclofostina **20**²⁶, sent novament la diferència més substancial entre aquests anàlegs la pèrdua del fosfat en 2'.

Aquesta diferència d'afinitats amb els receptors de l'IP₃ de 100-300 ordres de magnitud es presenta també entre l'inositol 1,4,5-trifosfat (**1**) i el corresponent 4,5-difosfat, en concordança amb la idea que el grup 2'-fosfat de l'Adenofostina A mimetitza el fosfat de la posició 1 del'IP₃, sent la seva presència un aspecte clau en l'activitat del producte.

²⁵ a) R.D. Marwood, A.M. Riley, D.J. Jenkins, B.V.L. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1935-1947; b) N. C. R. van Straten, N. M. A. J. Kriek, Z. A. C. Cziria, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6539-6554.

²⁶ a) M.K. Beecroft, J.S. Marchant, A.M. Riley, N.C.R. van Straten, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, B.V.L. Potter, C.W. Taylor, *Mol. Pharmacol.* **1999**, 56, 109-117; b) F. Roussel, N. Moitessier, M. Hilly, F. Chrétien, J.-P. Mauger, Y. Chapleur, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 759-768; c) N.C.R. van Straten, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6523-6538.

1.3.1.b. Anàlegs amb modificacions en la base nitrogenada

La preparació de diferents anàlegs amb modificacions de la base nitrogenada (Figura 9) ha demostrat que, malgrat que una unitat d'adenina unida a la posició 1' de l'anell de ribosa condueix a l'agonista més potent (Adenofostina A, **2**), es toleren fins i tot canvis radicals en aquesta posició.

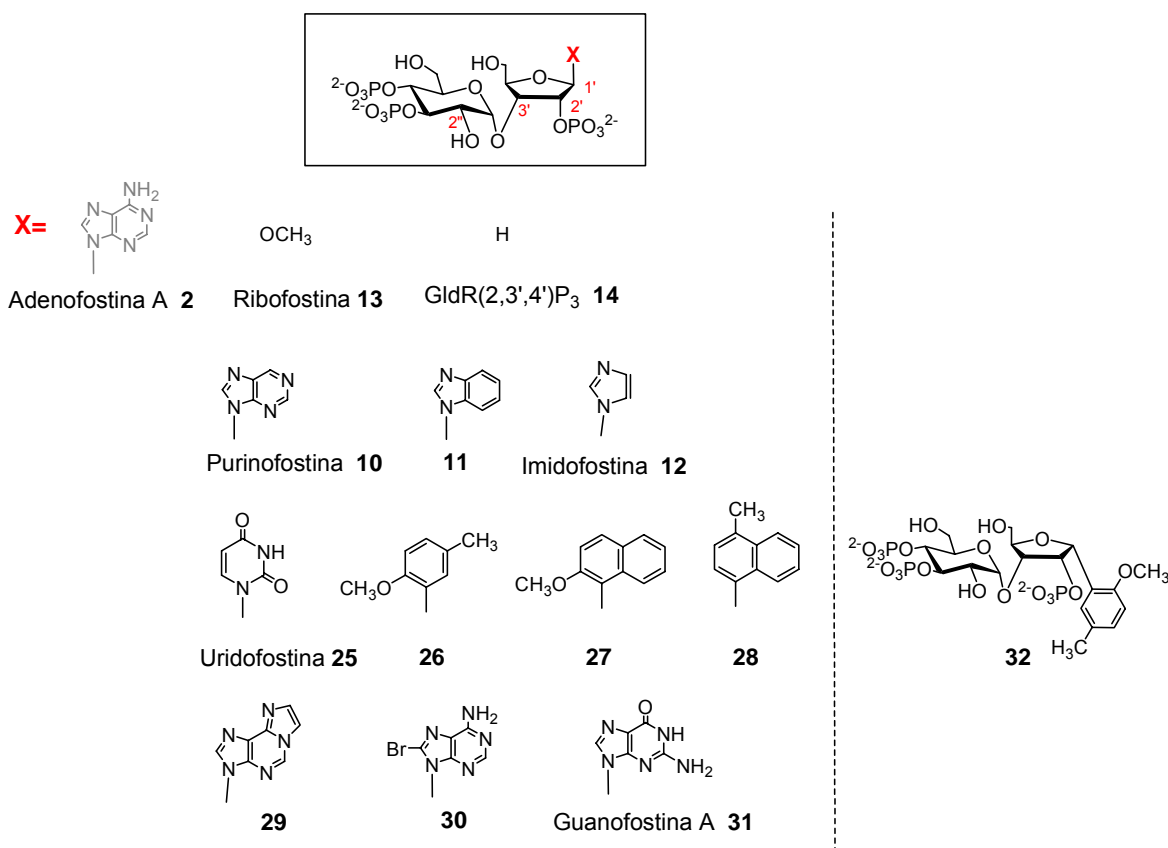


Figura 9. Anàlegs de l'Adenofostina (**10-14**, **25-32**) amb modificacions de la base nitrogenada

Així els anàlegs pels que la unitat d'adenina ha estat substituïda per purina (**10**),^{27,28} benzimidazole (**11**),^{27,29} imidazole (**12**),^{27,28} uracil (**25**),^{27,29} 4-metilansole (**26**),^{27,29} 2-metoxinaftalè (**27**),²⁹ 4-metilnaftalè (**28**),²⁹ 1,N⁶-etenadenina (**29**),³⁰ 8-bromo-adenina (**30**)³⁰ i guanina (**31**)³¹ són més actius que l'IP₃ i significativament més potents que **14** on no hi ha substituent a la posició 1'.

Dels resultats anteriors es desprèn que el substituent en la posició 1' juga un paper important. Sembla ser, que per superar l'activitat de l'IP₃ és necessària una base o bé un substitut de la mateixa que facilitaria interaccions suplementàries amb una regió propera al punt d'unió. El grup

²⁷ R.D. Marwood, S. Shuto, D.J. Jenkins, B.V.L. Potter, *Chem. Commun.* **2000**, 219-220.

²⁸ R.D. Marwood, D.J. Jenkins, V. Correa, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4278-4287.

²⁹ S. Shuto, G. Horne, R.D. Marwood, B.V.L. Potter, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4937-4946.

³⁰ Ch.N. Borissow, S.J. Black, M. Paul, S.C. Tovey, S.G. Dedos, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 245-252.

³¹ K.M. Sureshan, M. Trusselle, S.C. Tovey, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *Chem. Commun.* **2006**, *19*, 2015-2017.

amino de la unitat d'adenina en l'Adenofostina per tant, no tindria perquè estar implicat en l'anomenada interacció.

S'ha constatat que la presència de la base és també important a nivell conformacional. Així, s'ha demostrat que la unitat de ribosa de la ribofostina **13** prefereix una conformació C3'-endo mentre que l'Adenofostina A prefereix la forma C2'-endo. Segons això, l'efecte de l'adenina podria ser també el de dirigir la conformació cap a la forma C2'-endo permetent així una major interacció del grup 2'-fosfat amb el receptor, creant-se un efecte cooperatiu.

1.3.1.c. Anàlegs amb modificacions en l'estereoquímica de l'enllaç C-glicosídic

Com era d'esperar, un canvi en l'estereoquímica de l'enllaç C-glicosídic (unió amb X en la Figura 9) provoca un decaïment massiu en la potència. Així, mentre que, tal i com s'acaba d'apuntar, la presència d'un grup aromàtic unit a la posició 1' amb una orientació β incrementa la potència (**26** és 10 vegades més potent que **14**, Figura 9), l'efecte és oposat si la unió és del tipus α (**32**²⁹ és 3 vegades menys potent que **14**). El canvi pot ser degut a un impediment estèric entorn de grups importants en l'activitat com el 2"-OH (unitat de glucosa) i/o sobre el grup fosfat en la posició 2' (unitat de furanosa) causat pels anells orientats en α però no pels orientats en β .³²

1.3.1.d. Modificacions en la unitat de ribosa

En l'Adenofostina, el grup 2'-fosfat es troba separat de l'anell α -glucopiranosil per una cadena de tres àtoms: -O-C-C-. Sembla ser que, per a una òptima activitat, és necessària cert tipus de restricció conformacional i una estereoquímica adequada en aquesta cadena, com la que s'aconsegueix per la incorporació d'aquests dos àtoms de carboni en l'anell de cinc baules de ribosa. Així, anàlegs conformacionalment flexibles com **16**,^{23,33} **20** i **21** (Figura 10) són menys actius que l'IP₃.

Altres estructures cícliques poden substituir a la ribosa com les presents en els derivats sacarosa-3,4,3'-trifosfat^{5i,11c} [Sucr(3,4,3')P₃, **33**, Figura 10], α,α' -trehalosa-2,4,3',4'-tetrakisfosfat^{5i,11c} [Trehal(2,4,3',4')P₄, **34**] i α,α' -trehalosa-3,4,3',4'-tetrakisfosfat^{5i,11c} [Trehal(3,4,3',4')P₄, **35**]. Tanmateix, fins i tot el més actiu d'aquests anàlegs (**34**) és 6 vegades menys potent que la ribofostina **13**, on el fosfat de la posició 2' està unit a un anell de ribosa.

³² V. Correa, A.M. Riley, S. Shuto, G. Horne, E.P. Nerou, R.D. Marwood, B.V.L. Potter, C.W. Taylor, *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 1206-1215.

³³ D.J. Jenkins, B.V.L. Potter, *Carbohydr. Res.* **1996**, *287*, 169-182.

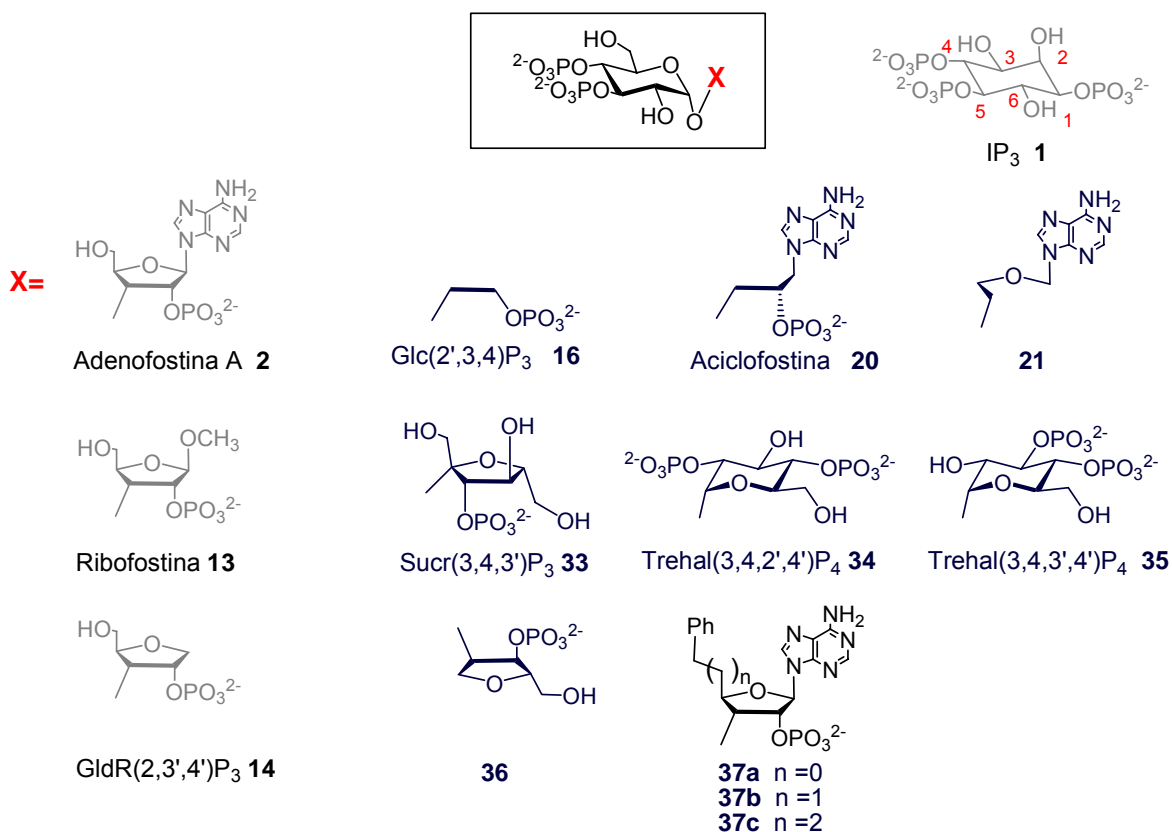


Figura 10. Anàlegs de l'Adenofostina (**16, 20, 21, 33-37**) amb modificacions en l'anell de ribosa

Curiosament, l'anàleg **36** (Figura 10), el qual és un regioisòmer del producte **14**, que és relativament potent, mostra una activitat molt baixa. La possible raó radica en que les diferències estereoquímiques a les posicions C2' i C3' de l'Adenofostina A provoca un posicionament tridimensional diferent del grup 2'-fosfat en el punt d'unió al receptor. L'impediment estèric del grup hidroximetil, el qual es troba orientat de manera diferent en els dos productes, també podria estar implicat.

Els anàlegs que incorporen un anell aromàtic a la posició 5', **37a-c**,³⁴ presenten potències semblants a la de l'Adenofostina. Aquest fet permet concloure que el grup 5'-hidroximetil no és essencial per l'activitat i que, contràriament, aquesta part de la molècula pot tolerar substituents voluminosos, els quals no presenten interaccions amb la proteïna del receptor.

Es pot concloure, doncs, que és necessari un anell de ribosa (o molt relacionat) entre les unitats de piranosa i d'adenina per posicionar al grup 2'-fosfat de manera més efectiva i així aconseguir una interacció òptima d'aquest grup amb el receptor.

³⁴ a) T. Mochizuki, Y. Kondo, H. Abe, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, A. Matsuda, S. Shuto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1455-1458; b) T. Mochizuki, Y. Kondo, H. Abe, S.C. Tovey, S.G. Dedos, C.W. Taylor, M. Paul, B.V.L. Potter, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5750-5758.

1.3.2. ANÀLEGS AMB MODIFICACIONS EN LA UNITAT DE GLUCOSA

1.3.2.a. Substitució de la unitat de glucosa

Es detallaran en primer lloc les conseqüències resultants de substituir l'anell de glucosa de l'Adenofostina per altres carbohidrats com xilosa o manosa. Pel que respecta a la primera d'aquestes modificacions, la única diferència entre la *xilo*-adenofostina²⁵ (**38**, Figura 11) i el producte natural (**2**) radica en que la primera no presenta el grup 5"-hidroximetilè, el qual presumiblement mimetitza al grup 3-hidroxil en l'IP₃. La petita diferència en potència entre **38** i **2** és consistent amb la coneguda poca contribució relativa del grup 3-hidroxil de l'IP₃ en la unió al receptor.^{6a}

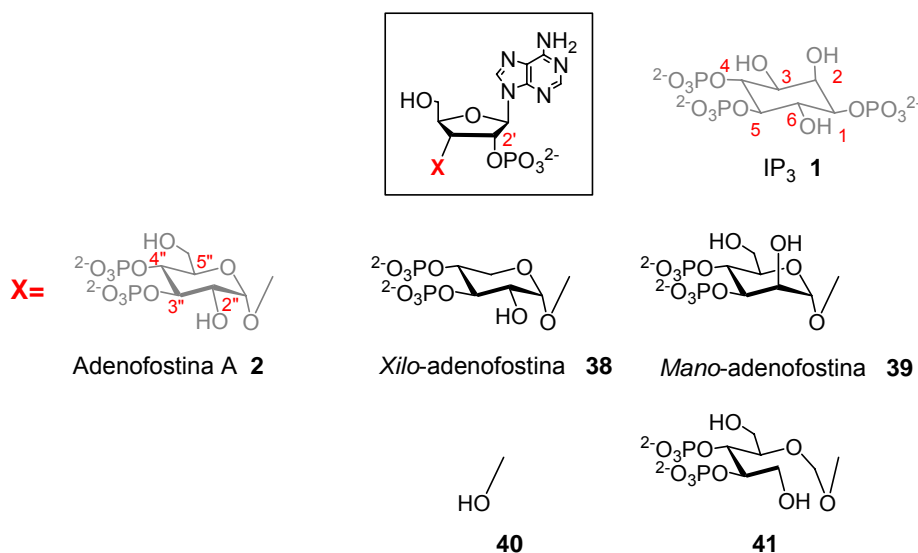


Figura 11. Anàlegs de l'Adenofostina (**38-41**) amb modificacions en la unitat de glucosa

D'altra banda, la *mano*-adenofostina²⁵ (**39**, Figura 11) és substancialment menys potent. La diferència consisteix en aquest cas en l'orientació del grup 2"-hidroxil equivalent al 6-hidroxil en l'IP₃. S'ha suggerit que aquest grup pot actuar com a donador d'enllaços d'hidrogen amb el receptor, una interacció que presumiblement es distorsiona quan el grup hidroxil es troba en posició axial.

La total eliminació de la unitat de glucosa dóna lloc a un anàleg sense activitat (**40**⁵ⁱ, Figura 11), és a dir, que no allibera ions calci emmagatzemats ni és un agonista de l'IP₃. Per tant, la sola presència del grup fosfat de la posició 2'', juntament amb la base nitrogenada no és capaç de conferir activitat al compost, confirmant novament que l'agrupació 3'',4''-difosfat/2''-hidroxil de les Adenofostines és essencial.

Finalment, també ha estat sintetitzat el metilen acetal anàleg **41**,^{26a,c} el qual conté tota la funcionalitat requerida de l'anell de glucosa, però en un fragment de cadena oberta i per tant amb llibertat conformacional. No resulta sorprenent que aquest anàleg sigui inactiu: recordem que la introducció de llibertat conformacional en el fragment de la ribosa (aciclofostina **23**, Figura 10) no ha donat bons resultats i que en el cas del producte **41** aquesta llibertat afecta als grups prioritaris en l'activitat.

Per tant, pel que respecta a l'anell de glucosa, totes aquelles modificacions que impliquen bé la supressió, o bé una diferent orientació espacial dels grups 3",4"-difosfat i/o 2"-hidroxil resulten negatives per l'activitat.

1.3.2.b. Anàlegs amb modificacions en l'enllaç O-glicosídic

A fi d'estudiar com les diferències en l'estereoquímica de l'enllaç O-glicosídic poden afectar en el reconeixement de les molècules pel part del receptor, s'han sintetitzat els quatre anàlegs presentats a la part esquerra de la Figura 12.³⁵

En l'estudi s'ha pres com a referència el producte **42** ja que conté els mínims requeriments estructurals per aquest reconeixement, sent a més el més actiu de la sèrie (activitat similar a l'IP₃ **1** i furanofostina **15**, Figura 7). Un canvi en l'estereoquímica de l'enllaç glicosídic d' α (**42**) a β (**43**) provoca una caiguda massiva en la potència, de tal manera que l'anàleg **43** resulta inactiu.

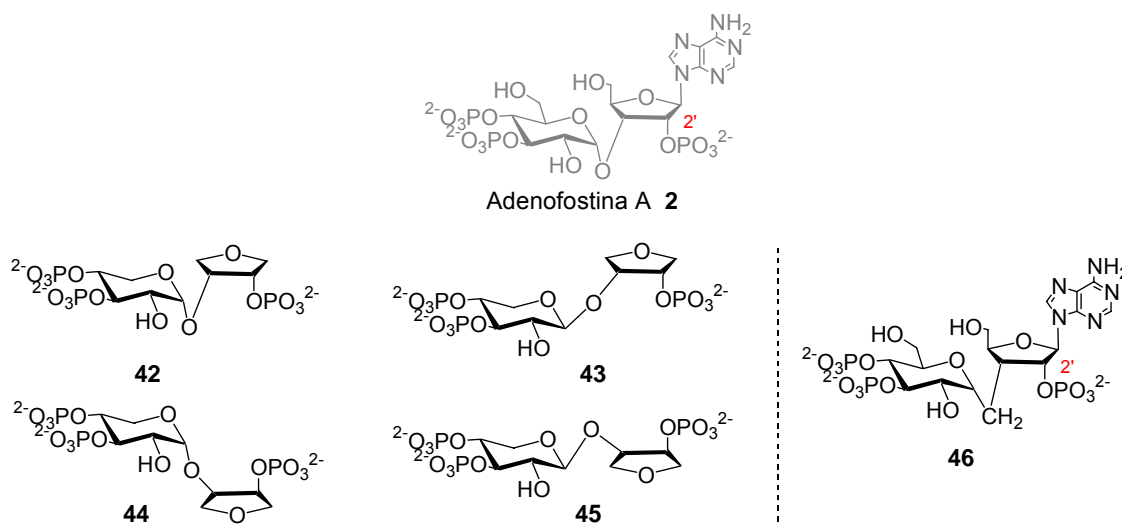


Figura 12. Anàlegs de l'Adenofostina A (**42-46**) amb modificacions en l'enllaç O-glicosídic

³⁵ H.J. Rosenberg, A.M. Riley, R. Marwood, V. Correa, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 53-66.

En general, les febles activitats dels diastereoisòmers **43**, **44** i **45** en relació a **42** estan relacionades amb l'efecte que la diferent estereoquímica dels tres centres estereogènics te en el posicionament del grup fosfat no veïnal.

D'altra banda, a fi de clarificar el paper de l'oxigen glicosídic en l'activitat biològica de les Adenosfostines, s'ha sintetitzat el C-glicòsid **46**³⁶ (Figura 12). La proposta resulta interessant, ja que es conegut que els C-glicòsids són anàlegs dels corresponents O-glicòsids amb incrementada estabilitat,³⁷ a més d'implicar en aquest cas canvis en l'estructura tridimensional de la molècula que poden afectar a llur activitat. Tanmateix, els resultats biològics del producte **46** no han estat publicats fins al moment.

1.3.2.c. Anàlegs amb modificacions en els grups fosfats de l'anell de glucosa

S'ha descrit la síntesi de l'anàleg **47**^{10b,c,26a} (Figura 13), on la regioquímica dels substituents fosfat ha estat alterada, incorporant aquests grups en les posicions 2",4"-cis de l'anell de glucosa en lloc de la disposició 3",4"-trans del producte natural. Aquest compost és un agonista relativament potent, amb una activitat que és unes 15 vegades inferior a la de l'IP₃. El resultat és una mica sorprenent, ja que tots els agonistes coneguts dels receptors de l'IP₃ presenten l'agrupació difosfat veïnal.

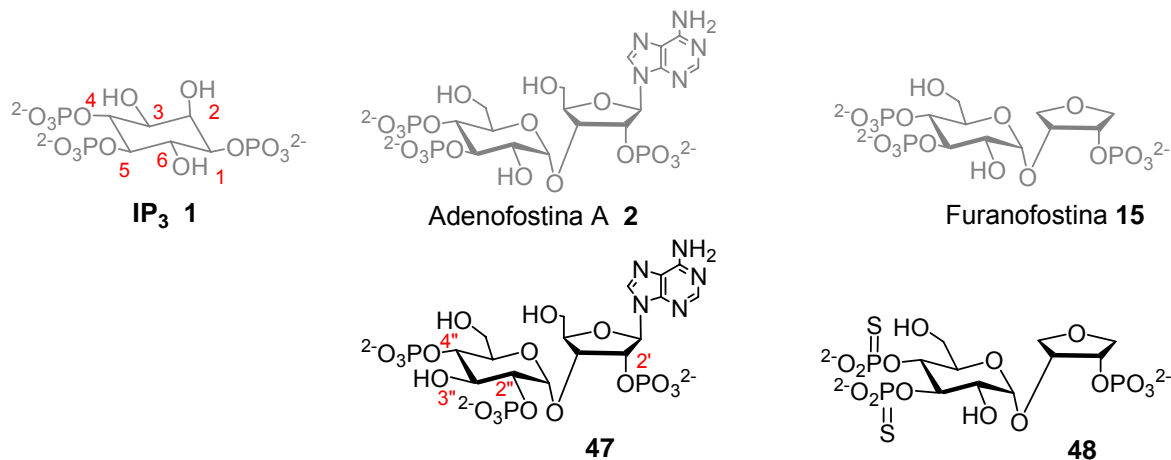


Figura 13. Anàlegs de l'Adenosfostina A (**47**, **48**) amb modificacions en els grups fosfats

Els autors suggereixen^{26a} que els fosfats de les posicions 2' i 2" de l'anàleg (Figura 13) podrien estar suficientment propers com per actuar com el 4,5-difosfat veïnal de l'IP₃. Això però implicaria una nova orientació cap al receptor, per la qual el fosfat en 4" i el grup hidroxil en 3" de l'anàleg **47**

³⁶ a) H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *J.Org.Chem.* **2000**, *65*, 4315-4325; b) H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2391-2394.

³⁷ a) M.H.D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599; b) C. Jaramillo, S. Knapp, *Synthesis* **1994**, 1-20; c) D.E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*. Oxford, Pergamon Press, **1995**; d) M.H.D. Postema, *C-Glycoside Synthesis*. Boca Raton, CRC Press, **1995**.

correspondrien amb l'1-fosfat i el 6-hidroxil de l'IP₃. Els autors no descarten que la migració d'un grup protector durant l'etapa de fosforilació en la síntesi de l'anàleg hagi conduït a una petita contaminació d'aquest amb l'Adenofostina A, ja que només una contaminació inferior al 1 % explicaria l'activitat observada.

Altrament, en la furanofostina-PS₂ **48**³² (Figura 13), els dos grups fosfats de l'anell de glucosa de la furanofostina **15** han estat substituïts per grups fosfotioats, proporcionant el primer exemple d'anàleg d'Adenosfostina contenint aquests tipus de funcionalitat. El resultat és una davallada substancial en la potència (5 vegades en relació a **15**). Però, a elevades concentracions la furanofostina-PS₂ provoca un buidament de calci intracel·lular comparable al de l'IP₃ quan aquest també es troba en elevades concentracions; per la qual cosa es comporta com un agonista ple.

1.3.3. ANÀLEGS AMB MOBILITAT CONFORMACIONAL RESTRINGIDA

Alguns dels resultats comentats fins al moment han demostrat que anàlegs conformacionalment flexibles com **16** o **20** (Figura 10) tenen baixa activitat biològica, i que l'elevada activitat de les Adenofostines es deu, en part, a un posicionament òptim i fixat del grup fosfat de la posició 2'. Per aquesta raó s'ha proposat la síntesi d'anàlegs amb mobilitat conformacional restringida com aquells en els que l'esmentat grup fosfat es troba incorporat en un anell espirànic (espirofofostines **49** i **50**,³⁸ Figura 14).

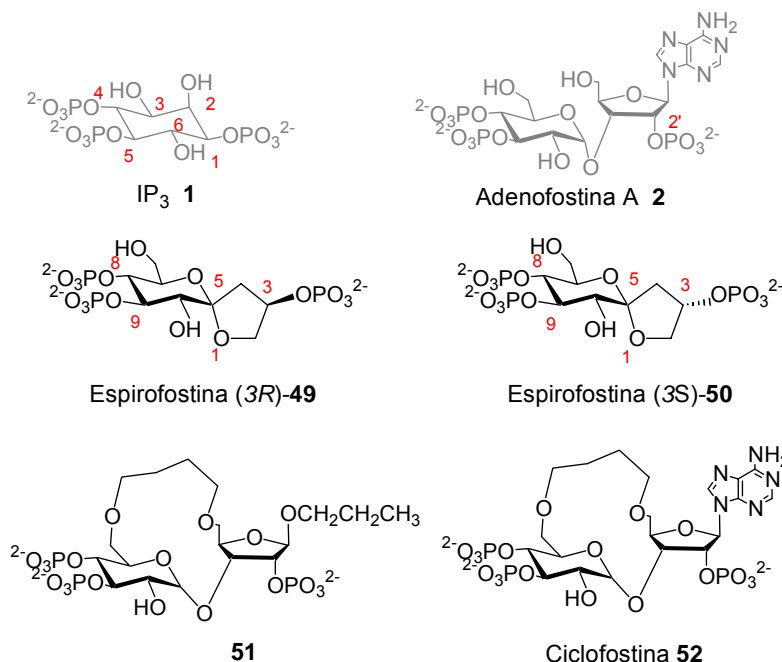


Figura 14. Anàlegs de l'Adenofostina A (**49-52**) amb mobilitat conformacional restringida

³⁸ M. De Kort, A. D. Regenbogen, A. R. P.M. Valentijn, R.A. J. Challiss, Y. Iwata, S. Miyamoto, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2696-2704.

Les dades biològiques mostren que les espirofofostines són 20 vegades menys efectives que l'IP₃. Els models moleculars indiquen que la conformació d'ambdós anàlegs és bastant similar, la qual cosa explicaria que la diferència d'activitat entre els dos sigui tant petita. Tanmateix, l'orientació del P-3 en aquests productes (Figura 14) no és la correcta per a una òptima interacció amb el receptor, explicant-se així la seva reduïda activitat.

En aquest sentit, i com s'ha indicat anteriorment, s'ha suggerit l'existència d'un efecte cooperatiu pel qual la base ajudaria a un bon posicionament del grup 2'-fosfat en les Adenofostines que milloraria la interacció amb el receptor. Per aquesta raó és interessant la preparació d'un anàleg que uneixi la presència/absència de la unitat d'adenina amb la restricció conformacional de la funció 2'-fosfat. Amb aquest objectiu s'han preparat els anàlegs macrocíclics de catorze baules **51** i **52** (ciclofostina).³⁹

Els estudis de ressonància magnètica nuclear i modelització molecular revelen que el pont 5',6"-*O*-*n*-butil, present en aquests anàlegs, indueix a una conformació *C*-3'-*endolanti* i no a la *C*-2'-*endolanti* present en el producte natural. Tanmateix, la ciclofostina **52** presenta, sorprenentment, una potència només lleugerament inferior a l'Adenofostina en quant a la mobilització de calci que genera. Això demostra que la pèrdua d'activitat causada pel pont es pot fins i tot compensar amb la presència de l'adenina. Aquest fet confirma que l'adenina presenta un paper més decisiu en l'activitat de les Adenofostines i no únicament en l'orientació del grup 2'-fosfat.

1.3.4. ANÀLEGS MULTIFUNCIONALS TIPUS CLUSTER

El receptor de l'IP₃ mostra, com ja s'ha indicat anteriorment, una estructura tetramèrica. L'obertura del canal de calci requereix la unió de molècules d'IP₃ a almenys tres, i possiblement quatre, d'aquestes subunitats. Aquest procés pot ser estudiat amb més detall emprant lligands multivalents, els quals podrien així mateix, mostrar una afinitat d'enllaç superior que els corresponents monovalents. Amb aquesta idea s'han preparat nous anàlegs de l'Adenofostina mono-, di- i tetravalents; concretament l'anomenada fenilfostina **23**, la difostina **53** i la tetrafostina **54** (Figura 15).^{21,22}

Els resultats indiquen però que els anàlegs multivalents no mostren una unió cooperativa amb el receptor, excluent-se la possibilitat que un únic lligand tetravalent activi el receptor com es mostra en la Figura 16A. En lloc d'això, es proposa que les quatre posicions del receptor acomoden quatre molècules de tetrafostina (Figura 16B).

³⁹ M. de Kort, A.D. Regenbogen, H.S. Overkleeft, R.A.J. Challiss, Y. Iwata, S. Miyamoto, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5915-5928.

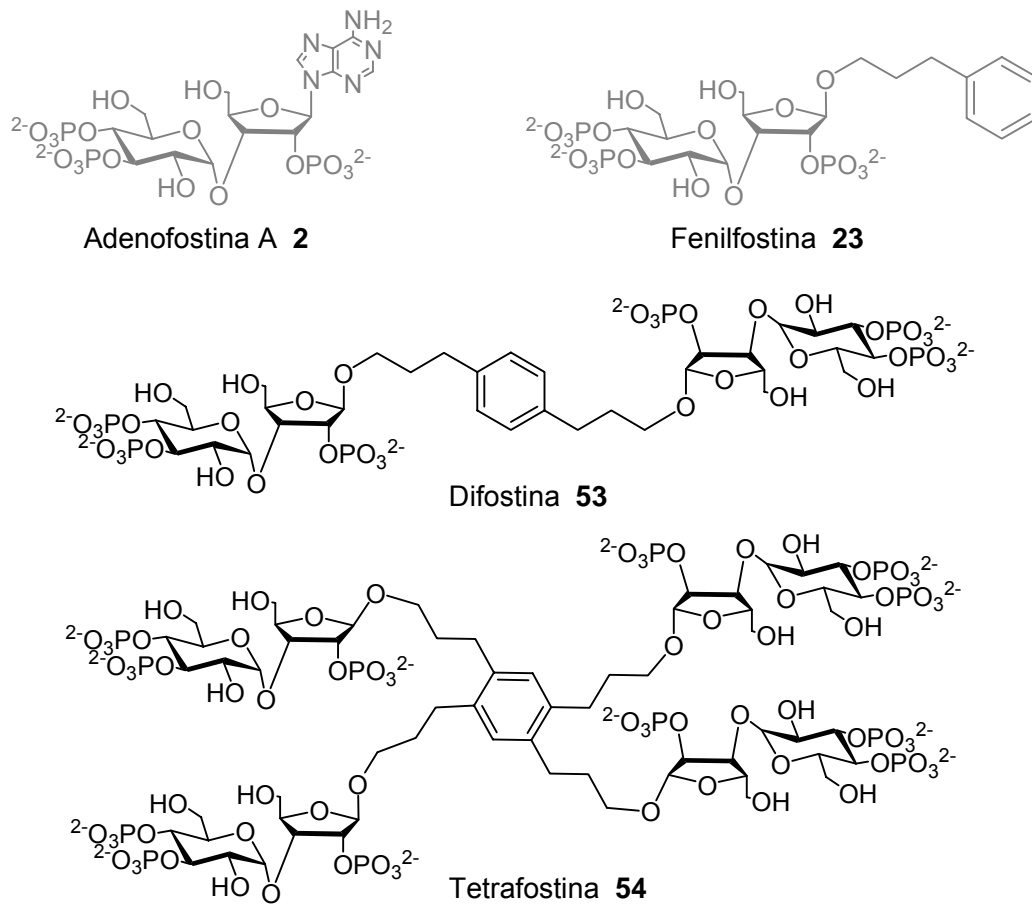


Figura 15. Anàlegs multivalents de l'Adenofostina A (53, 54)

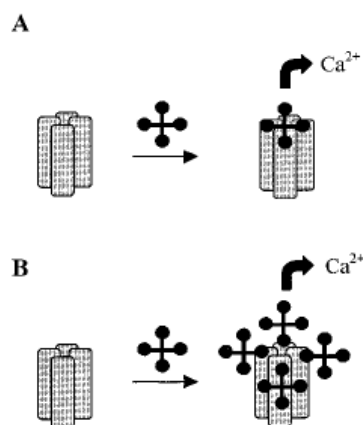


Figura 16. Representació esquemàtica dels possibles tipus d'activació de l'IP₃R amb lligands multivalents: A, unió cooperativa de la tetrafostina; B, unió no cooperativa de 4 molècules de tetrafostina

1.4. RELACIÓ ESTRUCTURA-ACTIVAT DE LES ADENOFOSTINES

La síntesi dels diferents anàlegs de les Adenofostines i llur avaluació biològica ha permès elucidar la relació estructura-activitat (SAR)⁴⁰ d'aquests compostos, concloent-se els següents aspectes:

- 1) l'agrupació difosfat trans diequatorial flanquejada pel grup hidroxil a la posició C-2'' constitueix el punt clau per a l'activitat biològica de les Adenofostines i mimetitza el grup 4,5-difosfat i el grup 6-hidroxil de l'IP₃ (Figura 17).

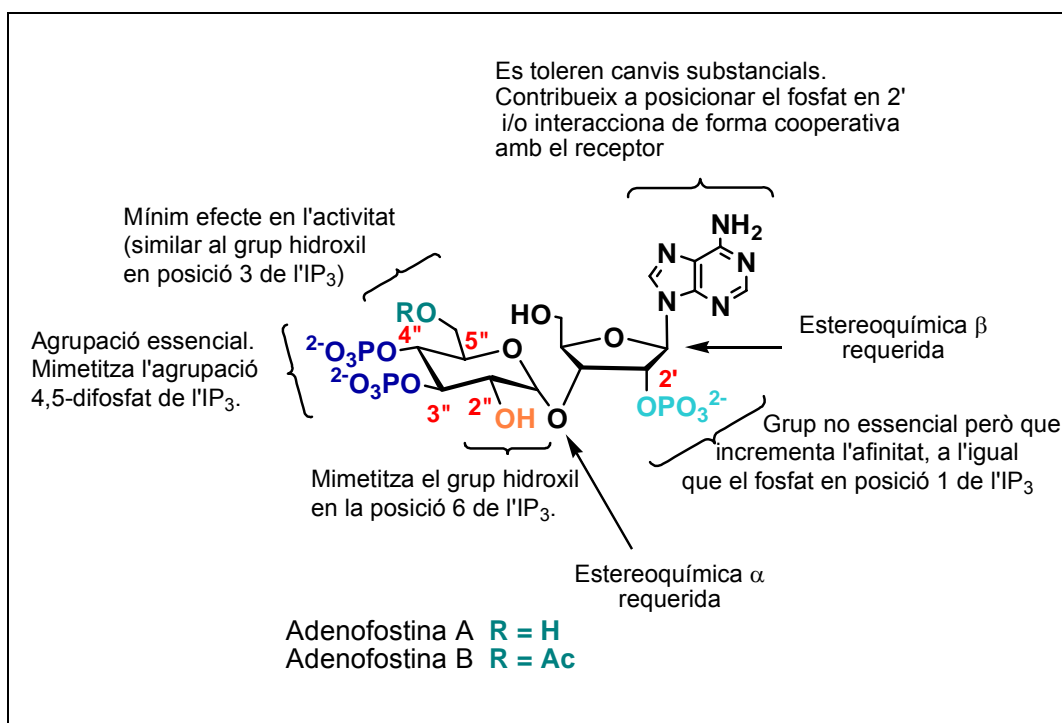


Figura 17. Relació estructura-activitat de les Adenofostines.

- 2) el grup fosfat de la posició 2' no és essencial per a l'activitat però té un efecte "potenciador" similar al 1-fosfat de l'IP₃. Estudis de modelització molecular⁴¹ han demostrat que en l'Adenofostina el grup fosfat no veïnal se situa, degut a l'anell de ribosa, en una posició lleugerament més allunyada que pel fosfat en la posició 1 de l'IP₃ com es pot apreciar en la Figura 18. S'ha suggerit que la posició més desplaçada d'aquest grup fosfat pot explicar la superior activitat de les Adenofostines en relació a l'IP₃.^{5j,11,23a}

Altres hipòtesis apunten cap a una interacció més directa, presumiblement hidrofòbica, amb un residu pròxim a la posició d'enllaç de l'IP₃ amb el receptor.

⁴⁰ a) H.J. Rosenberg, A.M. Riley, A.J. Laude, C.W. Taylor, B.V.L. Potter, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4860-4871;
b) F. Chretien, N. Moitessier, F. Roussel, J.-P. Mauger, Y. Chapleur, *Current Org. Chem.* **2000**, *4*, 513-534.

⁴¹ H. Hotoda, M. Takahashi, K. Tanzawa, S. Takahashi, S. Miyamoto, M. Kaneko, *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1995**, *34*, 163-164.

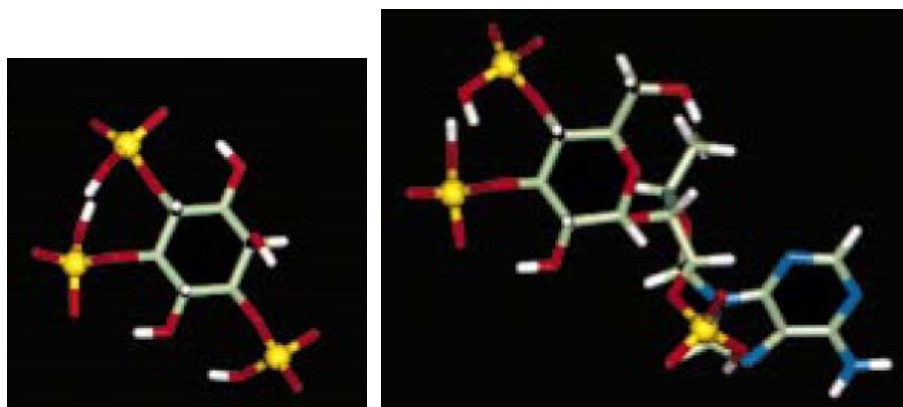


Figura 18. Comparació de la regió de l'espai accessible pel fosfat no veïnal en l'IP₃ i en l'Adenofostina A

- 3) la presència de la base adenina (o alguna estructura equivalent) incrementa l'activitat. Com ja s'ha apuntat a l'apartat anterior, s'han proposat dues hipòtesis sobre el paper de l'adenina que explicarien la superior activitat de les Adenofostines respecte de l'IP₃. La primera apunta a que l'adenosina disposa al grup 2'-fosfat, en una orientació espacial òptima mitjançant una conformació C2'-endo (paper indirecte).¹⁹ Aquesta conformació es veu confirmada pels efectes NOE indicats a la Figura 19 i per estudis de modelització molecular.

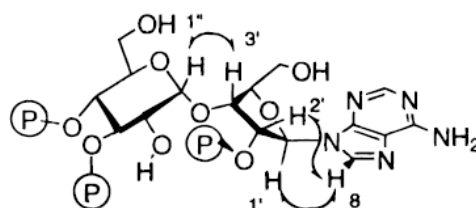


Figura 19. Efectes NOE presentats per l'Adenofostina, que apunten a una conformació C-2'-endo

La segona proposa que l'adenina per sí mateixa està implicada en interaccions suplementàries amb una regió propera al punt d'unió (paper directe, Figura 20).^{7b,19} Concretament es considera l'existència d'interaccions tipus catió- π entre un residu d'arginina del receptor (Arg 504) i l'adenosina de les Adenofostines.^{40a}



Figura 20. Modus d'interacció de l'IP₃ (A) i de l'Adenosfostina A (B) amb el receptor

- 4) Els grups hidroxils a les posicions 5' i 6" no contribueixen en l'activitat
- 5) És necessària l'estereoquímica α en l'enllaç glicosídic entre la glucopiranososa i la ribofuranosa.
- 6) És necessària l'estereoquímica β en l'enllaç glicosídic entre la ribofuranosa i la base nitrogenada.

Així està ben establert que l'alta activitat de les Adenofostines està dictada preferentment per la triada de grups fosfats, el residu d'adenina i el grup hidroxil en la posició 2", mentre que les contribucions del grup hidroxil en 5' i en 6" són menys importants (Figura 17).

1.5. ANÀLEGS CARBOXILATS DE LA MANOSA 6-FOSFAT

Un altre producte natural d'interès i que incorpora grups fosfats a la seva estructura és la manosa 6-fosfat **55** (M6P, Figura 21). Es tracta d'un carbohidrat que es troba en certs enzims lisosomials (nucleases, glicosidases, proteases, lipases, etc.), gràcies al qual els esmentats enzims són reconeguts per receptors específics que es troben a la superfície cel·lular.^{42a,b}

Aquest reconeixement permet la captura i l'entrada dels nous enzims sintetitzats dintre dels lisosomes, per portar-los a l'aparell de Golgi. Així, la M6P actua com un senyal perquè es doni la segregació de nous enzims i perquè aquests siguin transportats cap als lisosomes evitant així deficiències intracel·lulars.^{45c}

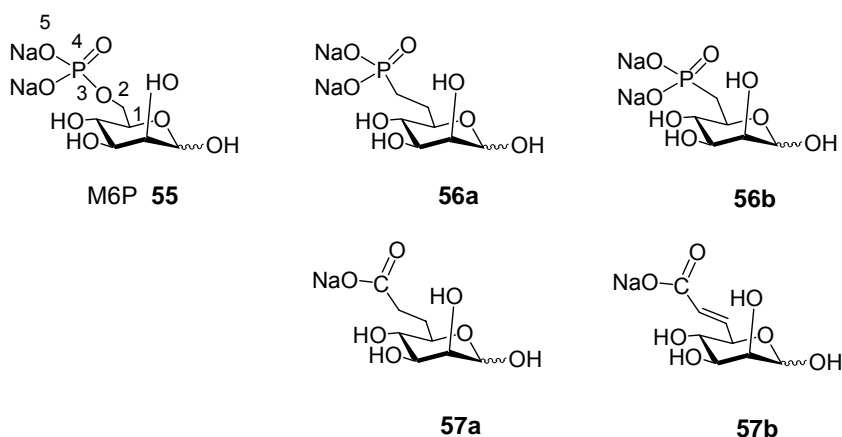


Figura 21. Manosa 6-fosfat i anàlegs sintetitzats

⁴² a) G.G. Sahagian, *Biol. Cell.* **1984**, *51*, 207-214. b) P. Ghosh, N.M. Dahms, S. Kornfeld, *Mol. Cell Biol.* **2003**, *4*, 202-212. c) M. Stein, J.E. Zijderhand-Bleekemolen, H. Geuze, A. Hasilik, K. von Figura, *EMBO Journal* **1987**, *6*, 2677-2681. d) S. Godard, *Eur. J. Immunol.* **1999**, *155*, 1450-1459. e) M. Shah, D.M. Foreman, M.W.J. Ferguson, *J. Cell Science* **1994**, *107*, 1137-1157. f) C. Vidil, A. Morère, M. Garcia, V. Barragán, B. Hamdaoui, H. Rochefort, J.-L. Montero, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 447-450. g) S. Vidal, C. Viril, A. Morère, M. Garcia, J.-L. Montero, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3433-3437. h) S. Vidal, M. Garcia, J.-L. Montero, A. Morère, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 4051-4056.

Una altra funció coneguda de la M6P és la seva implicació en l'activació del precursor de l'anomenat TGF- β 1 (Transforming Grow Factor β -1).^{45d} Aquest factor de creixement està relacionat amb el fenomen de la cicatrització. L'activació del TGF- β 1 latent, que conté una manosa-6-fosfat, en TGF- β 1 actiu és una etapa crítica en el procés de cicatrització i té lloc mitjançant l'enllaç del TGF- β 1 latent a un receptor que reconeix la M6P.

Per aquestes raons, la M6P sembla un bon candidat per marcar molècules bioactives amb la finalitat d'introduir-les als lisosomes, estudiant així el transport de principis actius o medicaments. Així mateix pot emprar-se per millorar els processos de cicatrització ja que la seva addició a una ferida disminueix la producció del factor de creixement, permetent a més de millorar l'aspecte estètic de la ferida, limitar l'alteració de les funcions associades als òrgans ferits.^{45e}

Aquestes potencials aplicacions mèdiques però, presenten l'inconvenient derivat de la sensibilitat del grup fosfat front a la hidròlisi per part de les fosfatases presents en tots els òrgans. El problema radica en que la desfosforilació no permet que la M6P sigui reconeguda pel seu receptor. Per tal d'evitar aquesta hidròlisi, sembla apropiada la utilització d'un anàleg de la M6P en el que un enllaç P-O hagi estat reemplaçat per un enllaç P-C, el qual és estable front de la hidròlisi.

En aquest sentit, el grup de recerca del Dr. Alain Morère a Montpellier ha sintetitzat diferents anàlegs isòsters i no isòsters d'aquest factor de reconeixement.^{45f.g} Les avaluacions biològiques dels productes preparats, realitzades per cromatografies d'afinitat, han demostrat que l'anàleg isòster **56a** és reconegut de forma fins i tot més eficaç que la manosa 6-fosfat, mentre que l'anàleg no isòster **56b** amb un àtom de carboni menys en la cadena lateral pràcticament no és reconegut.

L'estudi realitzat feia patent que, per un bon reconeixement per part del receptor de la M6P, són paràmetres importants el manteniment de la longitud de la cadena que suporta el grup fosfat i l'existència de la càrrega negativa en un àtom d'oxigen d'aquest grup. En aquest sentit s'ha constatat que la distància entre la càrrega negativa i el cicle de piranosa ha de ser de 5 àtoms (Figura 21). En base a aquestes evidències es van decidir preparar altres anàlegs que mantinguessin aquestes premisses.

Així, en un recent estudi, realitzat en el marc d'una col·laboració amb el grup del Dr. Morère, es va constatar que l'àtom de fòsfor no és absolutament necessari per a que el reconeixement sigui efectiu, de manera que els receptors de la M6P reconeixen anàlegs de la mateixa que incorporen grups carboxilats o sulfats isòsters dels presents en el producte natural. Concretament es va fer patent que els metilencarboxil anàlegs **57a** i **57b** (Figura 21) tenen la mateixa afinitat que el M6P pel seu receptor.^{45h} En l'actualitat, aquests compostos s'estan usant amb la finalitat de determinar si és possible millorar la cicatrització com ho realitza l'anàleg fosfat isòster.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

2. OBJECTIUS



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

L'estudi dels precedents que s'han presentat en l'apartat anterior ens van permetre constatar els següents aspectes:

- Només alguns dels anàlegs descrits han millorat l'activitat i l'afinitat de l'IP₃ i cap d'ells ha superat l'eficiència de les Adenofostines, degut fonamentalment a que no mimetitzen la disposició tridimensional dels grups clau en l'activitat, fonamentalment dels grups fosfat.
- Sembla clar que, en cas de proposar un nou anàleg de les Adenofostines, aquest hauria d'incorporar els grups que permeten la interacció amb el receptor (posicions 2', 2'', 3'' i 4'') en la mateixa orientació espacial que en el producte natural i a la mateixa distancia relativa.
- Els receptors de la M6P (manosa 6-fosfat), reconeixen anàlegs de la mateixa que incorporen grups metilencarboxilats isòsters dels fosfats presents en el producte natural.
- Les Adenofostines són a més a més, resistents als enzims que metabolitzen l'IP₃, la qual cosa també explica llur perllongada activitat. En aquest sentit és conegut que la presència d'un àtom de fluor en la posició 2'' de glicòsids reforça l'enllaç glicosídic i amb això les propietats del producte en incrementant-se llur estabilitat front a la hidròlisi àcida.

En aquest context ens vàrem preguntar si els receptors de l'IP₃ podrien reconèixer de manera eficaç anàlegs de l'Adenofostina pels quals un o més dels grups fosfats haguessin estat substituïts per grups metilencarboxilats isòsters. D'altra banda ens vam plantejar també la possibilitat de millorar l'estabilitat del producte natural gràcies a la presència d'un àtom de fluor en la posició 2'' de l'Adenofostina.

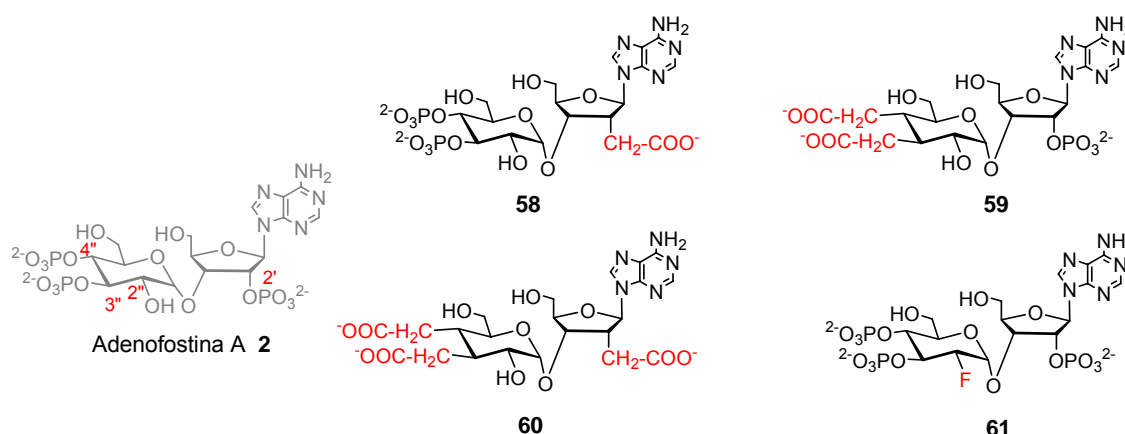


Figura 22. Anàlegs de l'Adenofostina objectiu del treball (**58, 59, 60, 61**)

El present treball s'enquadra en un projecte més ampli que s'està portant a terme en el nostre grup de recerca, constituent el punt de partida del mateix. En el projecte global es pretén resoldre les següents qüestions:

- 1) Quins dels grups fosfats de les Adenofostines poden ser substituïts per grups metilencarboxilats sense que el seu reconeixement es vegi afectat?
- 2) La substitució dels grups fosfat es tradueix en un increment de la seva estabilitat?
- 3) És possible millorar l'estabilitat del producte natural gràcies a la presència d'un àtom de fluor en la posició 2"?

En aquest sentit, **l'objectiu d'aquest treball**, dintre del projecte global, **és orientar la síntesi d'anàlegs de l'Adenofostina pels quals:**

- a) **el grup fosfat de la posició 2' ha estat substituït per un grup metilencarboxilat (58, Figura 22)**
- b) **l'agrupació 3", 4"-difosfat ha estat modificada (59)**
- c) **tots els grups fosfat del producte natural han estat modificats (60)**
- d) **el grup hidroxil-2" de l'Adenofostina ha estat substituït per un àtom de fluor (61)**

Ja s'ha comentat que un problema comú dels derivats fosfatats es deriva de la sensibilitat dels grups fosfats a la hidròlisi per les fosfatases. La substitució de l'oxigen de l'enllaç fosfomonoèster per un grup metilè als derivats metilencarboxilats proposats (**58, 59 i 60**) podria reduir aquest problema.

La síntesi de l'anàleg fluorat de l'Adenosfostina A (**61**), permetria també obtenir informació valuosa sobre el paper que exerceix el grup hidroxil en la posició 2" en la interacció amb el receptor. Concretament es podria conèixer si l'anomenada interacció es realitza mitjançant un enllaç d'hidrogen donador o acceptor, ja que el grup hidroxil pot actuar com donador o acceptor d'enllaços d'hidrogen, mentre que l'àtom de fluor actuaria únicament com acceptor.

3. DISCUSSIÓ DE RESULTATS

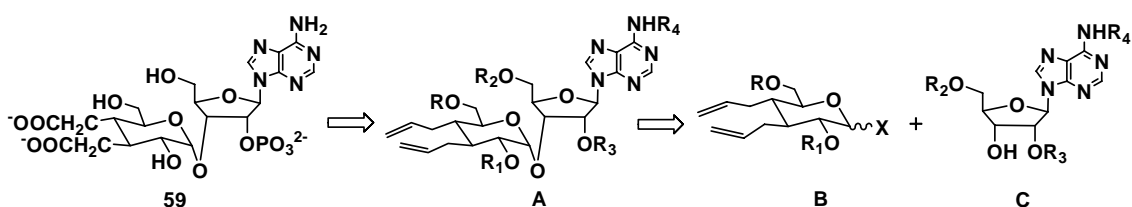


UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

3.1 APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL 3",4"-DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA (59)

Com ja s'ha especificat en els antecedents, el grup del professor Alain Morère de la Universitat de Montpellier ha demostrat que la substitució del grup fosfat present en la Manosa 6-fosfat per un grup metilencarboxilat isòster no varia la seva activitat ni el reconeixement d'aquest producte per part del seu receptor. A més, s'incrementa la seva estabilitat en front a les fosfatases. En aquest sentit, ens vam plantejar que podria ser interessant la substitució de l'agrupació essencial 3",4"-difosfat trans diequatorial de l'Adenofostina A per dos grups metilencarboxilat isòsters, introduïts en la mateixa disposició espacial que els fosfats del compost natural, i mantenir el fosfat menys essencial del nucleòsid.

L'estratègia de síntesi plantejada (Esquema 4) implica la utilització d'un sintó tipus **A**, el qual permetria l'obtenció dels dos grups metilencarboxilats en anti a partir de la ruptura oxidant de dos grups al·lil en la mateixa orientació i la desprotecció selectiva del grup R_3 per tal d'introduir un grup fosfat en aquesta posició. L'intermedi de síntesi **A** es podria aconseguir per glicosilació del sintó **C**, amb la posició 3' desprotegida, amb un donador de glicosil tipus **B**. S'estudiaran diferents donadors de glicosil procurant la màxima selectivitat en l'obtenció del derivat α -glicosídic.



Esquema 4

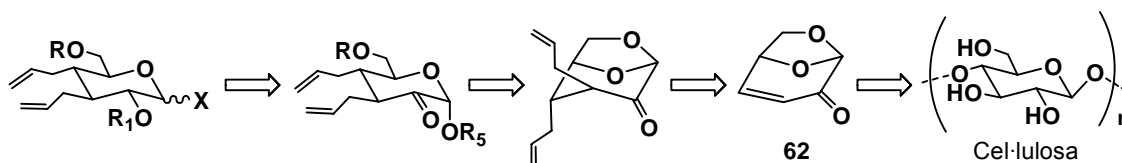
3.1.1 PRIMERA APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL SINTÓ GLUCOPIRANÒSID

Centrant-nos en el sintó **B**, la primera dificultat que se'ns plantejava era la formació dels dos enllaços C-C en les posicions 3 i 4 de la glucosa amb l'estereoquímica desitjada. Un producte de partida adequat podria ser la (-)-Levogluosenona **62** (1,6-anhidro-3,4-didesoxi- β -D-glicero-3-hexenpiran-2-ulosa, Esquema 5), una enona bicíclica versàtil usada com a *building block* per ser una important font de quiralitat.⁴³

A partir de la levogluosenona, la introducció de les cadenes carbonades podria realitzar-se mitjançant una reacció tàndem d'estereoquímica controlada: una addició 1,4 seguida d'alquilació

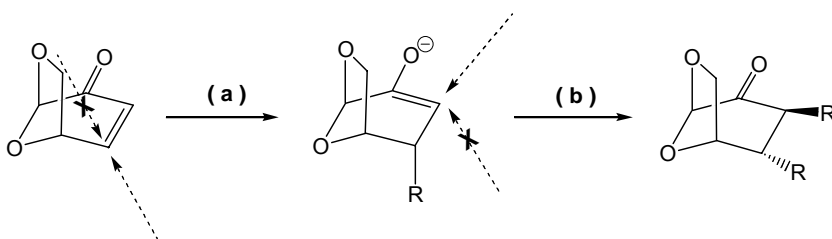
⁴³ Z. J. Witzczak, *Levogluosenone and Levoglucosans Chemistry and Applications*, ATL Press, Inc. Sciences Publishers, 1994.

de l'enolat així obtingut. En el nostre cas, el bicicle determinaria que l'atac de l'addició es produeixi per la cara exo (Esquema 6, a). Un cop introduït el primer grup alquil amb la subsegüent formació de l'enolat, l'alquilació del mateix vindria determinada preferentment pel primer grup que s'ha introduït, sent, doncs, anti a aquest (Esquema 6, b).



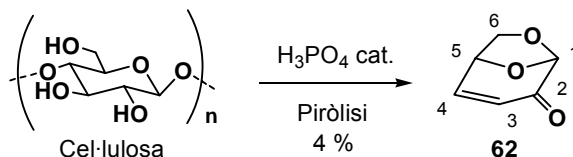
Esquema 5

Un cop resolta la doble alquilació, la hidròlisi de l'enllaç cetàlic i la posterior transformació del grup carbonil hauria de proporcionar l'estructura bàsica del sintó destijant.



Esquema 6

D'altra banda, la (-)-Levoglucosenona **62** es pot preparar per piròlisi de la cel·lulosa (Esquema 5), que és un material molt assequible. Malgrat que el rendiment descrit és inferior al 10 %, ⁴⁴ es tracta d'un procés altament efectiu quant a la funcionalització que permet en una sola etapa. El procés es dona mitjançant catàlisi àcida, escalfant el producte de partida a 270 °C.



Esquema 7

Quan es van aplicar les condicions descrites en el nostre cas, es va obtenir el producte **62** amb un 4 % de rendiment (Esquema 7). L'estructura del producte **62** ⁴⁵ es va confirmar per RMN de ¹H. En

⁴⁴ Y. Halpern, R. Riffer, A. Broido, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 204-209.

⁴⁵ K. Kadota, T. Kurusu, T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 618-623.

l'espectre es pot apreciar a 7.29 i 6.14 ppm els dos dobles dobles corresponents als protons del doble enllaç, H4 i H3 respectivament, mentre que a 5.37 ppm es troba el doblet corresponent al protó cetàlic.

Un cop obtinguda la Levoglucosenona, el nostre propòsit era trobar les condicions més apropiades per addicionar els 2 grups al·lil al doble enllaç de la mateixa. Una cetona α,β -insaturada és un substrat que pot donar tant addició 1,2 (al carbonil) com addició 1,4 (al doble enllaç). La selecció del reactiu organometàl·lic i la cetona en sí són els que determinen quina de les dues addicions està més afavorida. Els reactius organometàl·lics organolitiats, en general, donen preferentment addició 1,2.⁴⁶ D'altra banda, els reactius de Grignard són bastant dependents dels factors estèrics entorn de la cetona, obtenint-se en la majoria de casos mesclades dels dos productes d'addició. Per afavorir l'addició al doble enllaç, s'acostuma a utilitzar els reactius de Grignard combinats amb una quantitat catalítica d'una sal de coure (p. ex. CuCl, Cu(OAc)₂), tanmateix, els reactius organocuprats de liti (R₂CuLi) i organocuprats d'ordre superior⁴⁷ (Li₂[R₂CuCN]) han estat utilitzats més extensament en vista de l'elevada eficiència, selectivitat i reproductibilitat que mostren en les reaccions d'addició conjugada i l'incrementada reactivitat de l'enolat intermedi resultant.

3.1.1.a Estudi de l'addició 1,4 - Alquilació de la posició 4

A partir de la Levoglucosenona, ens vam plantejar assajar primer l'addició 1,4 emprant un reactiu organocuprat, tot i que si el grup orgànic a introduir és al·lilic, com en el nostre cas, l'addició 1,4 s'observa en determinats substrats i l'addició 1,2 en altres.⁴⁸ En la bibliografia s'ha descrit la utilització de compostos al·lilcuprats en presència de clorur de trimetilsilil⁴⁹ per capturar, de manera molt efectiva, l'enolat resultant de l'addició en forma de silil enol èter, sent així la reacció més ràpida i el rendiment més alt.

L'al·lilcuprat de liti es preparà a -78 °C afegint sobre la dissolució de CuI i LiCl, una solució de l'al·liliti també preparada "in situ" (al·liltributylestany i MeLi). Tanmateix, passades dues hores de reacció de l'enona en presència de clorur de trimetilsilil en el medi, el producte que s'obté en quantitat menor és el producte d'interès d'addició 1,4 (**63**, Taula 1, entrada 1) i el majoritari és el derivat d'addició 1,2 (**64**).

La diferència més significativa dels espectres de RMN de ¹H dels dos productes radica en què el producte **64** presenta 5 protons de doble enllaç entre 6.02 i 5.10 ppm, mentre que pel producte **63** només se n'observen 3 (5.75, 5.15 i 5.12 ppm). Pel que fa a l'espectre de RMN de ¹³C, la presència del senyal corresponent al carbonil a 200.2 ppm en **63** indica indiscutiblement que l'addició en aquest cas ha estat del tipus 1,4.

⁴⁶ B. J. Wakefield, *Organolithium Methods*, Academic Press, **1988**, p. 71.

⁴⁷ R.J.K. Taylor, *Organocopper Reagents*, Oxford University Press, **1994**, pp. 120-121, 185, 187.

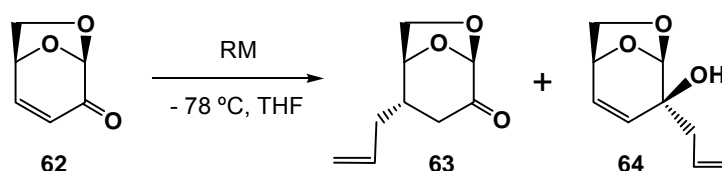
⁴⁸ H. O. House, M. Umen, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3893-3901.

⁴⁹ C. R. Johnson, T. J. Marren, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 27-30.

Es plantejà llavors l'ús de l'organocuprat d'ordre superior (Taula 1, entrada 2).⁵⁰ Aquest es preparà "in situ" amb CuCN, 2 equivalents de CH₃Li i també 2 equivalents d'al·liltributilestany a -78 °C. En aquest cas només s'obtingué l'addició 1,2 amb un 58 % de rendiment.

Veient els resultats poc satisfactoris dels dos primers reactius organometàl·lics assajats, vam voler fer una prova amb el compost al·lilitiat, tot i que els organolitiats acostumen a addicionar-se al carbonil. El reactiu es preparà afegint al·liltributilestany sobre una dissolució de metilliti a -78 °C. Als 20 minuts d'haver afegit la levoglucosenona a aquesta temperatura, ja s'havia consumit tot el producte de partida. Va ser interessant constatar que la reacció de la levoglucosenona amb el compost al·lilitiat (Taula 1, entrada 3) tot i no ser regioselectiva, dóna més bon rendiment del producte d'addició 1,4 (34 %) que els cuprats emprats.

Taula 1. Diferents assajos d'addició 1,4 a la levoglucosenona.



Entrada	RM	Temps (min)	63	64
1	(allyl) ₂ Cu Li · TMSCl	120	28%	29%
2	Li ₂ [(CH ₂ =CHCH ₂)CuCN]	60	X	58%
3	allyl Li	20	34%	30%
4	allyl SiMe ₃ + TiCl ₄	3	X ^a	X ^a

^a descomposició parcial de la Levoglucosenona.

D'altra banda, Hosomi i Sakurai han descrit que els silans al·lílics donen lloc a l'addició conjugada a enones α,β-insaturades de forma regioespecífica quan aquestes estan activades per àcids de Lewis forts,⁵¹ sent el tetraclorur de titani l'activador més efectiu. El procediment resulta altament efectiu per α,β-enones cícliques fusionades, per això, es va plantejar la seva realització a partir del nostre substrat. Tanmateix, en el nostre cas, l'aplicació de les condicions descrites per Sakurai va implicar la descomposició parcial del material de partida (Taula 1, entrada 4), observant-se per CCF la formació d'un producte molt polar, segurament degut al trencament de l'acetal.

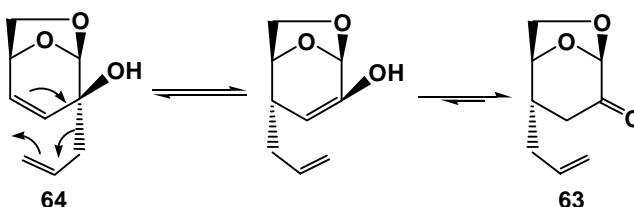
⁵⁰ a) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. Kozlowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3755-3758; b) B.H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3938-3942.

⁵¹ A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673-1675.

Així doncs, els assajos realitzats no s'han donat amb la regioselectivitat esperada. Però, des del punt de vista de l'estereoselectivitat, l'addició, com era de preveure, està controlada pel bicicle i, per tant, en tots els casos en que s'obté producte d'addició 1,4 (**63**), corresponent a l'addició exo.

3.1.1.b Reordenació del producte d'addició 1,2 al d'addició 1,4

Si s'observa l'estructura del producte d'addició 1,2 (**64**) es pot constatar que es tracta d'un 1,5-diè amb un grup hidroxil en 3, susceptible, per tant, d'isomeritzar-se en el corresponent producte d'addició 1,4 mitjançant una transposició sigmatròpica [3.3] tipus Oxi-Cope. Es va considerar, doncs, que d'aquesta manera es podria revertir el producte d'addició 1,2 (**64**) obtingut en els diferents assajos anteriors en el producte **63** d'addició 1,4 (Esquema 8), millorant així l'eficàcia de l'addició.



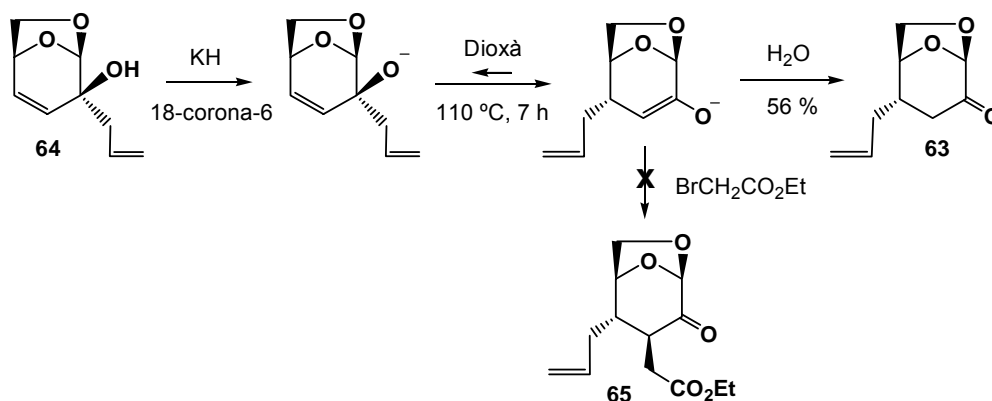
Esquema 8

Està descrit que la reacció d'Oxi-Cope és més ràpida quan es parteix del corresponent ió alcòxid,⁵² obtenint-se després de la reordenació, el corresponent ió enolat que per posterior protonació reverteix a cetona. Per aquesta raó es va assajar la conversió del producte **64** en el **63** per tractament amb hidrur de potassi a reflux de dioxà i en presència d'un èter corona, per tal de solubilitzar la base (Esquema 9). Es va constatar que, efectivament, la reacció d'Oxi-Cope produeix la formació del derivat 1,4 (**63**) a partir del producte d'addició 1,2 (**64**). El rendiment obtingut va ser del 56 % i, donat el caràcter pericíclic de la reacció, l'estereoquímica del producte final està perfectament controlada.

Normalment, quan es genera un ió després d'una addició 1,4, esdevé el producte β -alquilat quan en el medi es troba un agent alquilant.⁵³ En el nostre cas, aprofitant la formació de l'enolat intermediari es va introduir bromoacetat d'etil a la mescla de reacció resultant de la transposició d'Oxi-Cope a 15 °C, a fi de realitzar un assaig d'alquilació "in situ" (Esquema 9). Però després de 24 hores a temperatura ambient no es va formar el producte d'alquilació esperat, **65**, recuperant-se únicament el producte resultant de la hidròlisi, el derivat **63**.

⁵² L.A. Paquette, N.A. Pegg, D. Toops, G.D. Maynard, R.D. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 277-283.

⁵³ R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1985**, 364-392.

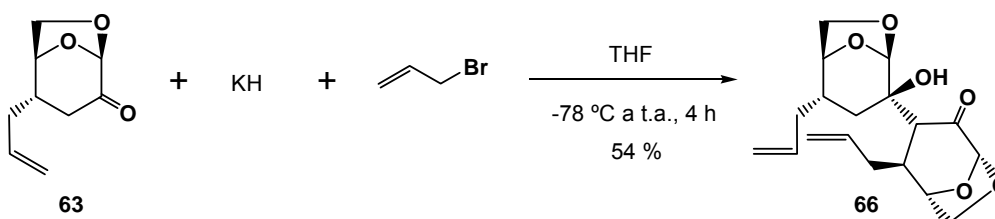


Esquema 9

3.1.1.c Estudi de l'alquilació en la posició 3

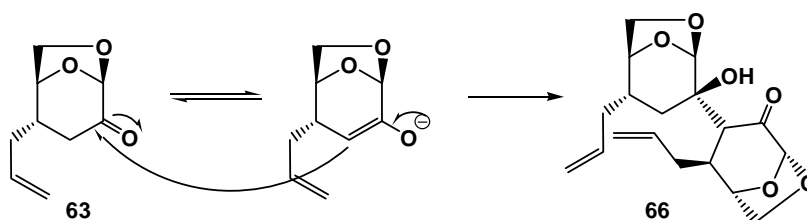
Donat que no va ser possible l'alquilació "one pot", es va decidir assajar l'alquilació sobre l'enolat generat a partir de la cetona **63** prèviament aïllada (Esquema 10). Els enolats metàl·lics són nucleòfils bidentats que poden reaccionar o bé al carboni o bé a l'oxigen. En general, els electròfils durs tendeixen a donar productes d'O-alquilació, mentre que els electròfils suaus, com els halurs d'alquil, produeixen selectivament els productes de reacció al carboni.

Per aquesta raó, el primer assaig va consistir en la formació de l'enolat per tractament amb hidrur de potassi i posterior reacció amb bromur d'al·lil, començant la reacció a -78 °C i deixant assolir lentament la temperatura ambient. Després de 4 hores de reacció, s'observà la formació d'un producte majoritari que no corresponia al derivat 3,4 dialquilat esperat, sinó el dímer **66** resultant de la reacció de condensació aldòlica (Esquema 10). Aquesta estructura es va confirmar per RMN de ¹H, d'on es pot destacar la presència de dos protons cetàlics a 5.43 i 5.05 ppm i la duplicitat de la majoria de senyals, evidenciant la formació del dímer.



Esquema 10

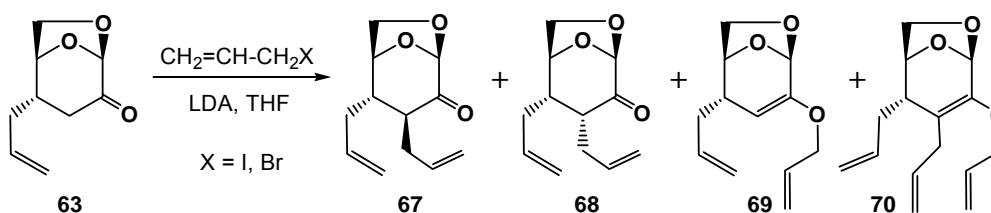
Vist el resultat, es va decidir usar una base més forta per tal d'assegurar la total formació de l'enolat i així evitar la reacció aldòlica que havia tingut lloc en l'assaig anterior (Esquema 11). La base escollida va ser LDA (diisopropilamidur de liti).



Esquema 11

En un primer assaig, es va intentar l'addició directa usant iodur d'al·lil o bé bromur d'al·lil, iniciant el procés a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i deixant augmentar lentament la temperatura (Taula 2, entrades 1-3). En els tres assajos l'única modificació va ser la quantitat relativa d'agent alquilant usada, des d'1.5 equivalents en el primer assaig fins a tres equivalents en el darrer. Però, en aquestes condicions, es va recuperar majoritàriament el producte de partida sense reaccionar. En el tercer assaig (Taula 2, entrada 3) es va poder aïllar, a més, la mescla inseparable d'estereoisòmers **67** i **68**.

Taula 2. Assajos d'alquilació en la posició 3 del producte **63**.

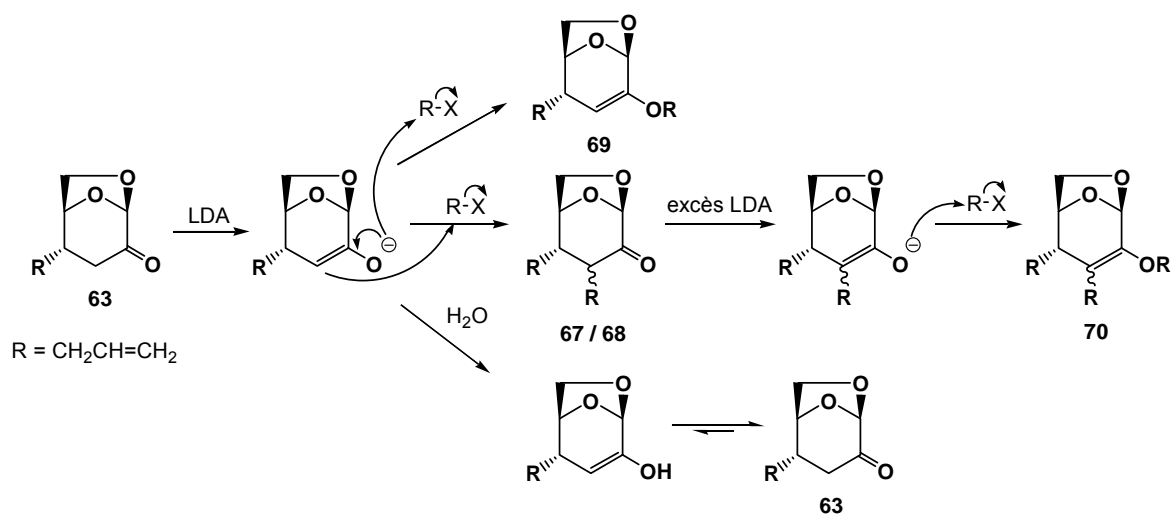


entrada	X (eq)	HMPA (eq)	T ($^{\circ}\text{C}$)	Temps	63	67	68	69	70
1	I (1.5)	X	-78 a t.a.	18 h	67 %	X	X	X	X
2	Br (2)	X	-78 a t.a.	18 h	92 %	X	X	X	X
3	Br (3)	X	-78 a t.a.	18 h	34 %	2 %	0.6 %	X	X
4	I (5)	si (4)	-78 a $+8$	45 min	37 %	4 %	6 %	7 %	17 %
5	Br (5)	si (6)	-78 a $+8$	2.5 h	21 %	X	X	8 %	41 %

Per tal d'alquilar un enolat de cetona es necessita agents alquilants molt reactius com ara halurs de metil, al·lil, propargil, benzil i α -carbonilalquílics. Fins i tot amb aquests agents, sovint no es dona l'alquilació. Aquest fet és degut majoritàriament a l'intercanvi de protons que es dona entre

l'enolat i el producte alquilant, donant lloc a reaccions paral·leles. Aquest problema es pot sol·lucionar parcialment per l'ús del medi de reacció THF-HMPA.^{53,54}

Així doncs, donada la baixa reactivitat del producte **63** envers el bromur i iodur d'al·lil, fet que es pot constatar en els tres primers assajos, es plantejà l'addició d'hexametilfosfortriamida (HMPA, Taula 2, entrades 4 i 5). Tanmateix, el tractament amb HMPA no millorà clarament el rendiment d'obtenció del producte d'interès, **67**, i, a més, donà lloc a productes secundaris en poc temps, com el resultat de l'O-al·lilació (producte **69**) o la trial·lilació (producte **70**). Sembla clar que tot el producte alquilat d'interès que es forma (**67**) reacciona ràpidament amb l'excès de LDA obtenint-se polialquilacions (Esquema 12).



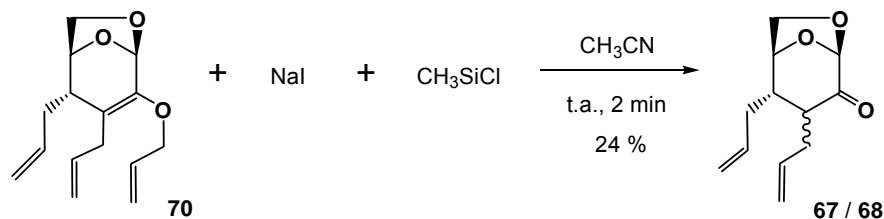
Esquema 12

L'evidència de l'obtenció del producte **67** en l'espectre de RMN de ¹H és la presència de dos multiplets a 2.07 i 2.25 ppm corresponents als dos metilens dels grups al·lil i la desaparició dels dos dobles dobles a 2.77 i 2.21 ppm corresponents als protons de la posició α al carbonil en el producte de partida (**63**). L'estereoquímica del producte s'evidencià pel valor de la constant d'acoblament J_{H3-H4} de 8.8 Hz.

Al llarg de tots aquests assajos es va constatar que per arribar al derivat 3,4 dial·lilat anti era necessari preparar l'enolat a temperatura baixa (-78 °C) i després addicionar l'halogenur d'al·lil amb hexametilfosforamida (HMPA) com additiu. Estava clar que s'havia de controlar molt bé la temperatura, ja que en les diferents reaccions sembla que la reacció de C-al·lilació comença a -40 °C però si la temperatura puja entre -25 i -15 °C, també es produeix la reacció d'O-al·lilació, obtenint-se així una mescla de compostos.

⁵⁴ R. K. Boeckman, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4450-4452.

D'altra banda, es va intentar també revertir l'enol èter **70** al producte carbonílic, fent reaccionar aquest amb iodur de trimetilsilil preparat "in situ" a partir de iodur de sodi i clorur de trimetilsilil (Esquema 13). Aquest mètode està descrit per regenerar alcohols a partir dels seus èters al·lílics de forma ràpida i eficient sota condicions suaus.⁵⁵



Esquema 13

La reacció es va realitzar a temperatura ambient, i als dos minuts ja no s'observà producte de partida en la CCF. Es va obtenir una mescla dels dos diastereoisòmers. El rendiment total va ser només del 24 % i no es va poder separar l'isòmer d'interès de la mescla obtinguda, fet que invalida aquesta via per recuperar el producte **67**.

3.1.1.d Estudi de l'addició 1,4 amb l'alquilació consecutiva de l'enolat (alquilació en 4 i en 3 "one pot")

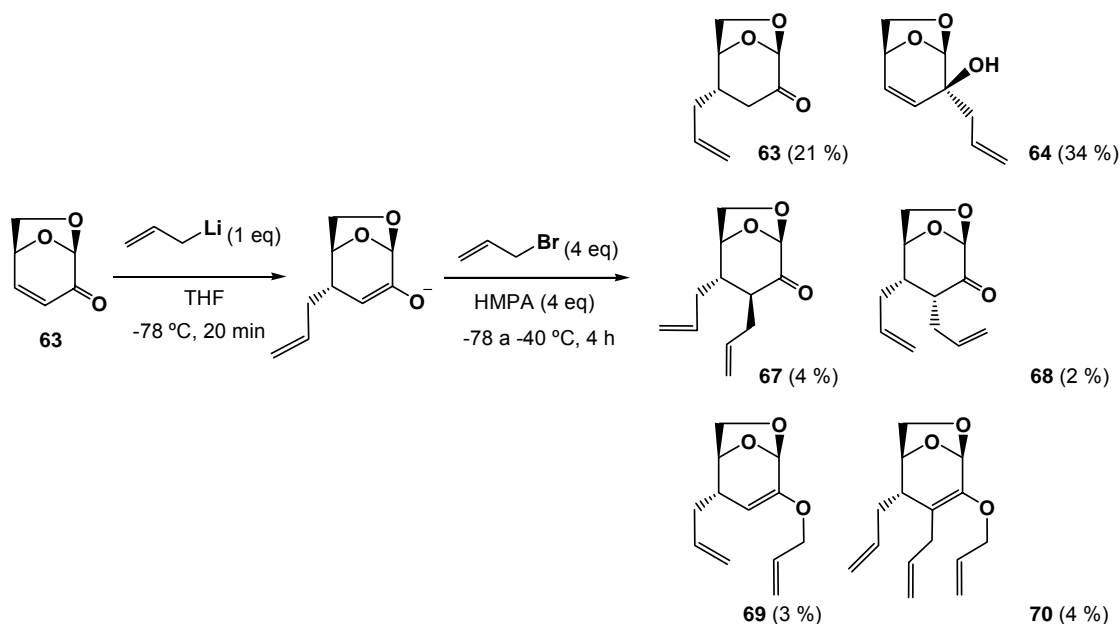
Davant els resultats obtinguts, vam centrar la nostra atenció en la realització de la segona alquilació de forma consecutiva a l'addició 1,4. Donat que en els assajos previs el producte d'addició 1,4 es va obtenir de manera més efectiva usant el reactiu organolític, es van reproduir les condicions anteriors però alquilant l'enolat "in situ" amb bromur d'al·lil i en presència de HMPA (Esquema 14). Es van emprar les quantitats d'HMPA que havien donat millors resultats en l'estudi d'alquilació previ (4 equivalents).

La primera addició es donà en només 20 minuts a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, formant-se l'enolat, sobre el qual s'addicionà bromur d'al·lil i HMPA a la mateixa temperatura, què es mantingué durant 1 hora, deixant després tres hores sobre $-40\text{ }^\circ\text{C}$. Durant el procés es va procurar que la temperatura fos en tot moment inferior a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, per així evitar reaccions secundàries de polialquilació. Malauradament es va obtenir una mescla complexa de productes, d'entre els que es va aïllar el derivat 3,4-anti d'interès (**67**) però només amb un rendiment del 4 % a partir de la levoglucosenona (Esquema 14).

Si ens fixem en els rendiments obtinguts, sembla ser que la primera addició té lloc amb un resultat semblant al de l'assaig de la Taula 1-Entrada 3 (34 % d'addició 1,4 (**63**) i 30 % d'addició al carbonil

⁵⁵ A. Kamal, E. Laxman, N. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 371-372.

(64)). Part del producte d'addició 1,4 condueix als derivats di i trial·lilats (**67**, **68**, **69** i **70**), sent la suma de percentatges coincident amb el 34 % de rendiment del producte **63** en l'assaig esmenat.

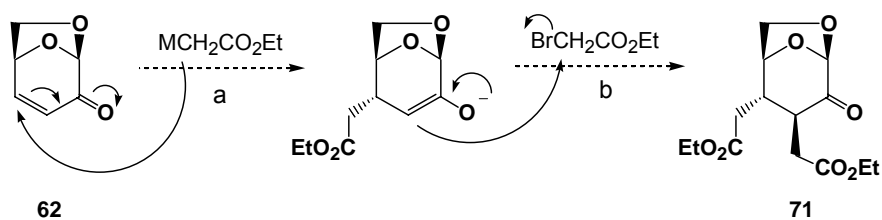


Esquema 14

Per tant sembla evident que, tot i que és possible obtenir el compost dial·lilat **67** a partir de la Levoglucosenona **62** en un procés "one pot", aquest s'obté amb un rendiment molt baix. Els assajos realitzats fins al moment evidencien la dificultat d'introduir els grups al·lil en una disposició anti a la Levoglucosenona per l'existència de reaccions paral·leles amb les que s'obtenen molts productes secundaris.

3.1.1.e Alquilació amb grups tipus metilencarboxilat

Davant dels resultats obtinguts ens vam plantejar iniciar una altra aproximació sintètica: enlloc d'introduir els dos grups al·lil per posteriorment fer un trencament oxidatiu, s'intentaria inserir directament dos grups metilencarboxilat, el primer per addició 1,4 mitjançant un compost organometàl·lic (Esquema 15, a), i el segon per reacció de l'enolat resultant de la primera addició amb bromoacetat d'etil (Esquema 15, b).

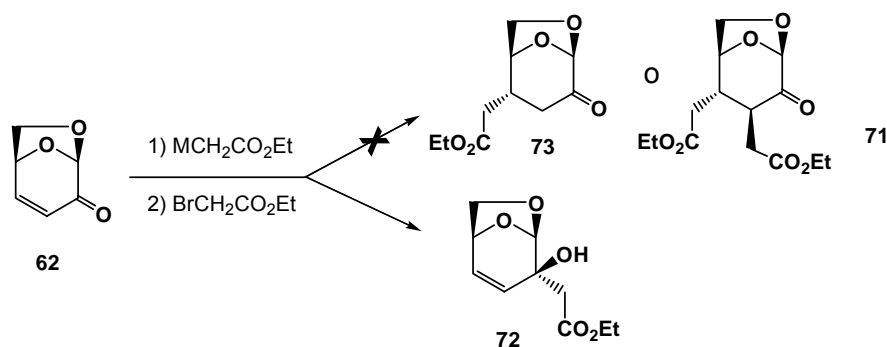


Esquema 15

En primer lloc es va utilitzar l'enolat de liti de l'acetat d'etil, el qual es preparà tractant a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ l'acetat d'etil amb LDA. Als 30 minuts s'hi afegí la Levoglucosenona **62** a 0°C i trenta minuts després, ja a temperatura ambient, la CCF revelà que s'havia consumit tota la levoglucosenona. Però les dades espectroscòpiques ens mostraren que s'havia format majoritàriament el producte d'addició 1,2 (**72**, Taula 3, entrada 1). Per tant, ja no s'intentà la reacció addicionant 2-bromoacetat d'etil a l'enolat.

L'evidència de l'obtenció del producte **72** en RMN de ^1H la trobem als dos dobles doblers a 6.05 i 5.73 ppm que corresponen als protons del doble enllaç, juntament amb la presència d'un únic carboni carbonílic a 170.3 ppm, enlloc dels dos que s'hauria d'esperar al producte **73**.

Taula 3. Assajos d'alquilació de la levoglucosenona amb grups metilencarboxilats.



Entrada	$\text{MCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (eq)	72
1		-	60 %
2	$\text{CuCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	1.0 eq	60 %
3	$\text{Li}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})_2$	1.1 eq	68 %

En un nou intent d'aconseguir l'addició 1,4, es va utilitzar el corresponent derivat organocuprat.⁵⁶ La posterior reacció amb la Levoglucosenona es va realitzar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, per tal d'obtenir l'enolat resultant de l'addició 1,4 i procedir després a l'alquilació amb bromoacetat d'etil. Però, de forma sorprenent es va obtenir exclusivament el producte resultant de l'addició 1,2 amb un rendiment del 58 %. En el transcurs de la reacció no es va observar una homogeneització de la solució

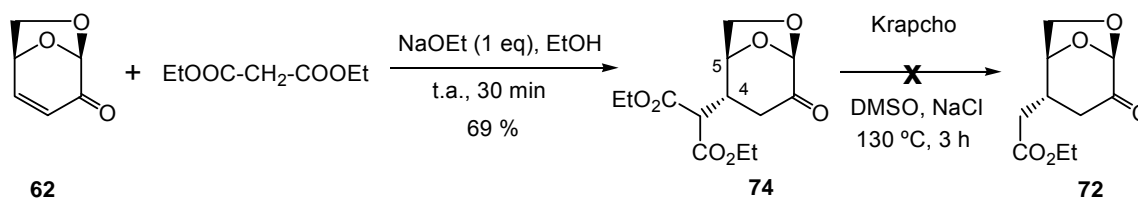
⁵⁶ a) R. A. Amos, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 555-560; b) I. Kuwajima, Y. Doi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1163-1166.

després d'afegir iodur de coure, i es pensà que aquesta podia haver estat la causa de l'inesperat comportament observat.

Per tant, es va realitzar un segon intent, pujant la temperatura fins a 0 °C després de l'addició de iodur de coure. Als 5 minuts d'agitació ja s'observà una dissolució homogènia, la qual es tornà a refredar fins a -78 °C per continuar amb el procediment. Malauradament, també en aquest cas el producte majoritari que es va obtenir va ser el d'addició 1,2 (**72**, Taula 3, Entrada 2) amb un rendiment del 60 %, no observant-se la formació del producte d'addició 1,4 (**73**) ni el resultat de la posterior alquilació (**71**).

Es pensà llavors, en utilitzar l'organocuprat d'ordre superior $\text{Li}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})_2$ preparat "in situ" afegint LDA sobre una solució d'acetat d'etil en THF i addicionant posteriorment el CuCN suspès en THF. Com que la solució resultant era heterogènia es va augmentar la temperatura fins obtenir una solució homogènia de color taronja a 0 °C. A -78 °C i 1 hora després d'haver afegit la levoglucosenona, s'addicionà 2-bromoacetat d'etil. Tanmateix, el compost majoritari va ser novament el d'addició 1,2 (**72**, Taula 3, entrada 3), en aquest cas amb un rendiment del 68 %.

Així doncs, tots els assajos realitzats van conduir invariablement al producte d'addició 1,2. Vistos els resultats poc satisfactoris dels intents de l'addició de Michael es va realitzar una darrera prova usant, però, aquest cop, l'anió del malonat de dietil (Esquema 16). La mescla de levoglucosenona i malonat de dietil dissolts en etanol va ser tractada amb etòxid de sodi, el qual formà l'anió que s'addicionà al doble enllaç de la levoglucosenona, obtenint-se, en aquest cas sí, el producte d'addició 1,4 (**74**) amb un rendiment del 69 %.



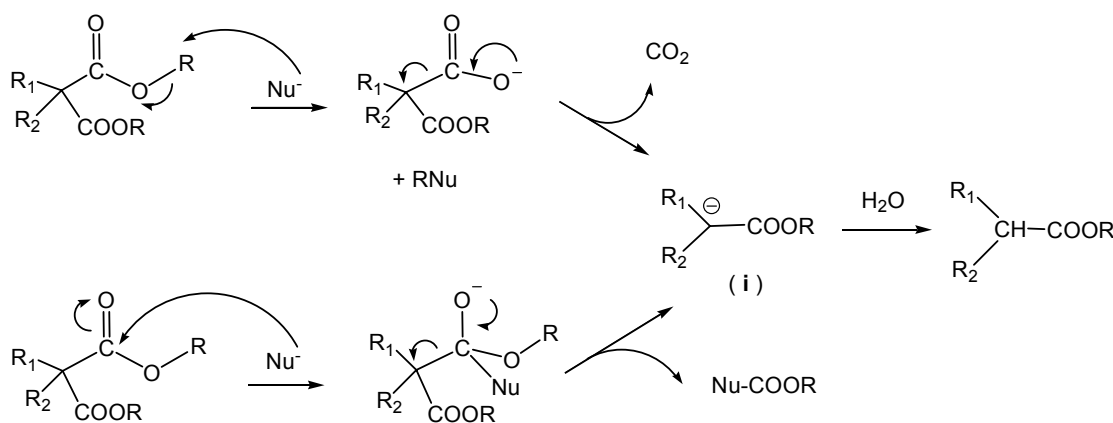
Esquema 16

L'obtenció del compost **74** es va confirmar per RMN. De l'espectre de RMN ¹H es pot remarcar la presència de dos conjunts de senyals característiques d'èster etílic a 4.14, 4.05 ppm (q) i 1.29 i 1.28 ppm (t), així com la desaparició dels protons del doble enllaç. En l'espectre de ¹³C destaquen els senyals de carbonil a 198.3, 167.9 i 167.8 ppm, així com un senyal a 53.5 ppm corresponent al CH de la unitat de malonat de dietil introduïda.

El mètode tradicional de descarboxilació d'èsters malònics implica la hidròlisi de l'èster en medi àcid, però aquestes condicions podrien conduir, en el nostre cas, a la ruptura del cetal. Un mètode

alternatiu de descarboxilació és l'anomenada reacció de Krapcho,⁵⁷ la qual implica condicions molt més suaus que el mètode tradicional. El procediment consisteix en escalfar el substrat en dimetilsulfòxid humit amb NaCl, LiCl o LiI.

Estudis mecanístics^{57b} han confirmat que la reacció de Krapcho és dependent del substrat que es pretén descarboxilar i la naturalesa de la sal emprada. Concretament s'han proposat dos mecanismes per explicar aquesta descarboxilació (Esquema 17). En tots dos la reacció s'inicia per l'atac nucleofílic de l'anió corresponent a la sal usada ($\text{Nu}^- = \text{Cl}^-, \text{I}^-$). Tanmateix, en el primer cas, aquest ataca al grup alcoxi del corresponent èster, mentre que en el segon, l'atac es dona sobre el grup carbonílic del mateix. En els dos casos es forma un carbanió (i) que es protonat per l'aigua present en el medi de reacció.



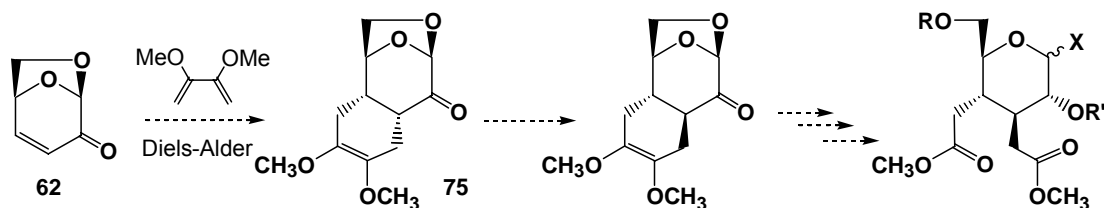
Esquema 17

Però, quan es va intentar fer la descarboxilació del producte **74** mitjançant la reacció de Krapcho (Esquema 16) no es va obtenir el compost desitjat, recuperant-se únicament el producte de partida (**74**).

3.1.1.f Alquilació mitjançant reacció de Diels-Alder

Un altra alternativa, que també es va considerar, va ser una reacció de Diels Alder per portar a terme la doble alquilació (Esquema 18). Tot i que l'addició és estereoespecífica *sin* respecte el dienòfil (Levoglucosenona), és possible epimeritzar posteriorment l'enllaç C-C situat en α al carbonil per formació de l'enolat en medi bàsic i equilibració, obtenint-se, així, l'esteroquímica *anti* desitjada, termodinàmicament més estable que la *sin*.

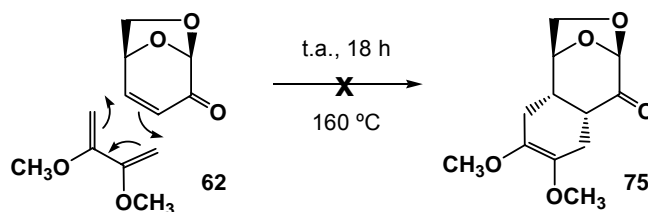
⁵⁷ a) P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805-822 i referències allà citades, b) A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen Jr., A. J. Lovey, W. P. Stephens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138-147.



Esquema 18

Hi ha una extensa varietat de reaccions publicades de cicloaddicions [4+2] a partir de Levoglucosenona amb diversos diens.⁵⁸ En totes elles els rendiments són bons (83-100 %), a excepció del diè 2-metoxi-5-benziloxi-1,3-pentadiè que dona lloc a una mescla d'estereoisòmers amb un rendiment de només el 38 %.

Una reacció de Diels-Alder està afavorida quan el dienòfil conté un grup electroacceptor conjugat al doble enllaç, com és el cas de la Levoglucosenona. A l'hora d'escollir un diè adequat, ens vam plantejar usar 2,3-dimetoxi-1,3-butadiè ja que l'ozonòlisi del doble enllaç ens portaria a l'obtenció directa dels èsters.



Esquema 19

Però quan es va fer reaccionar 2,3-dimetoxi-1,3-butadiè i la Levoglucosenona a 160 °C, després de 18 hores es recuperà únicament el producte de partida, no identificant-se el producte d'interès en el cru de reacció.

Arribats a aquest punt, donat que cap de les aproximacions derivades de la Levoglucosenona com a producte de partida ens ha permès avançar en l'obtenció del sintó dialquilat de la glucosa, es va decidir abandonar aquesta via sintètica i buscar una segona aproximació per aquest fragment.

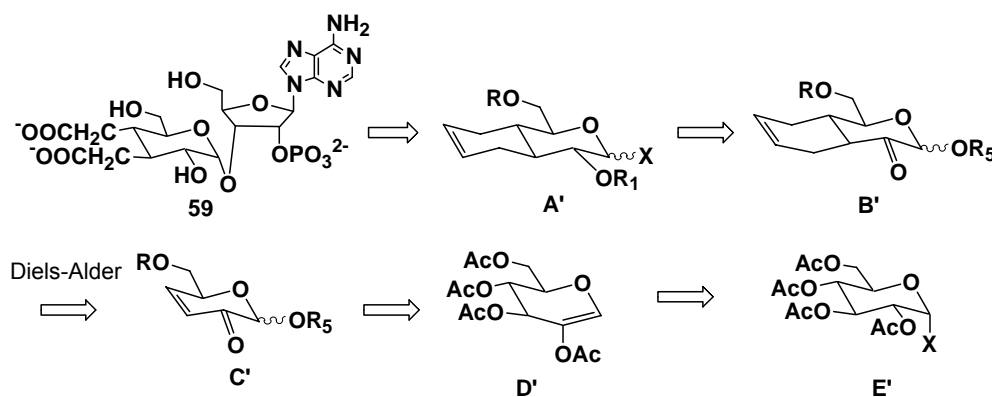
3.1.2 SEGONA APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL SINTÓ GLUCOPIRANÒSID

En aquest cas es va considerar utilitzar, també, la reacció de Diels-Alder com etapa clau, però no a partir d'un compost de conformació restringida, com en el cas anterior, sinó usant la ulosa C'

⁵⁸ a) D. D. Ward, F. Shafizadeh, *Carbohydr. Res.* **1981**, *95*, 155-176; b) P. Bhaté, D. Horton, *Carbohydr. Res.* **1983**, *122*, 189-199; c) M. Isobe, N. Fukami, T. Nishikawa, T. Goto, *Heterocycles* **1987**, *25*, 521-532; d) M. Isobe, T. Nishikawa, N. Fukami, T. Goto, *Pure & Appl. Chem.* **1987**, *59*, 399-406.

(Esquema 20). La presència d'un àtom d'hidrogen en la posició veïnal al carbonil permetria, en una etapa posterior (**B'**), realitzar una isomerització d'aquesta posició en medi bàsic per tal d'accedir a l'estereoquímica trans desitjada.⁵⁹ Isomeritzacions d'aquest tipus per adductes de Diels-Alder de ciclohexenones conjugades estan descrites a la bibliografia.⁶⁰ La posterior reducció del grup carbonil permetria obtenir l'estructura del sintó **A'** desitjada, la qual conduiria, en una etapa posterior a la glicosilació, al derivat dimetilencarboxilat per oxidació del doble enllaç C=C.

Quant a l'obtenció de la ulosa tipus **C'**, el mètode més comú per accedir a substrats d'aquest tipus implica la utilització de 2-acetoxi-tri-*O*-acetil-*D*-glucal,^{59,61} **D'**, mitjançant una reordenació al·lílica tipus Ferrier seguida d'una segona reordenació per hidròlisi de l'acetat d'enol obtingut. Finalment, el glucal **D'** es pot obtenir mitjançant un procés d'eliminació d'un derivat tetraacetilat de la glucosa de tipus **E'**.



Esquema 20

No hi ha gaires mètodes per obtenir glicals tipus **D'** substituïts a la posició 2, aquests es diferencien en el grup sortint **X** de la posició anomèrica d'**E'**. Els tres mètodes més utilitzats són l'eliminació d' HBr , l'eliminació d'un grup sulfòxid⁶² i l'eliminació d'un grup selenòxid⁶³ a partir del bromur de glicosil, del tioglicòsid i del selenoglicòsid respectivament. En els dos darrers casos es tracta d'una eliminació pirolítica *syn*, fet que obliga a partir de l'anòmer β . Tanmateix, l'eliminació d' HBr és *anti* (Esquema 21), podent-se realitzar a partir del derivat de l' α -bromoglucosa, fàcilment accessible. Per tant, aquest darrer mètode va ser l'escollit per la nostra ruta sintètica.

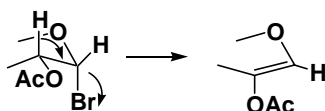
⁵⁹ S. Hanessian, A-M. Faucher, S. Léger, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 231-243.

⁶⁰ F. Fringuelli, F. Pizzo, A. Taticchi, T. D. J. Halls, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5056-5065.

⁶¹ a) U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2103-2112; b) Y. Ichikawa, K. Hirata, M. Ohbayashi, M. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3241-3251; c) N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8789-8805.

⁶² a) M. C. Aversa, A. Barattucci, M. C. Bilardo, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, P. Rollin, A. Tatibouët, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7389-7396; b) V. Aucagne, M. C. Aversa, A. Barattucci, P. Bonaccorsi, P. Giannetto, P. Rollin, A. Tatibouët, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6925-6930.

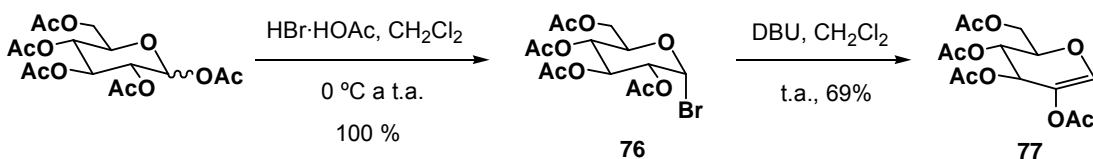
⁶³ D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8411-8419.



Esquema 21

La síntesi es va iniciar, doncs, amb la bromació quantitativa de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-glucopiranososa per tractament amb una solució d'àcid bromhídric en àcid acètic (Esquema 22).⁶⁴ L'obtenció del compost **76** es va confirmar mitjançant RMN, observant-se, com era d'esperar, la formació d'un únic estereoisòmer (anòmer α).

Hi ha diversos mètodes per eliminar halurs d'hidrogen de carbohidrats,^{61b,65} com a via d'accès a glicals i 2-hidroxiglicals. El procediment estàndard implica l'eliminació d'àcid bromhídric a partir del bromur d'acilglicòsid per tractament amb Zn/Cu en àcid acètic; en una versió millorada, per tractament amb amines secundàries i, més recentment, amb espècies de Ti(III) dimèriques (Cp₂TiCl)₂ o usant NaH en DMF o en HMPA.



Esquema 22

Per realitzar l'eliminació es va optar per usar una base ja que és el mètode més extès en la bibliografia, sent el reactiu d'elecció la DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecè).^{61b,66} El glical **77** desitjat es va obtenir amb un 69 % de rendiment (Esquema 22), fent-se evident per RMN de ¹H l'absència del protó en la posició 2 i la subsegüent simplificació del senyal corresponent al protó anomèric (H1), observant-se un singlet a 6.65 ppm.

Un cop obtingut el glical **77** es va plantejar la síntesi del derivat **78** per reordenació de Ferrier. Aquest procés implica una substitució nucleòfila combinada amb un desplaçament al·lílic per donar un glicòsid 2,3-insaturat (Esquema 23).⁶⁷ El nucleòfil s'addiciona de forma estereoselectiva per la cara menys impedida i amb la glicosilació es produeix una reordenació que porta a la isomerització del doble enllaç C-C i l'eliminació del grup acetoxi de la posició al·lílica, afavorida per la presència

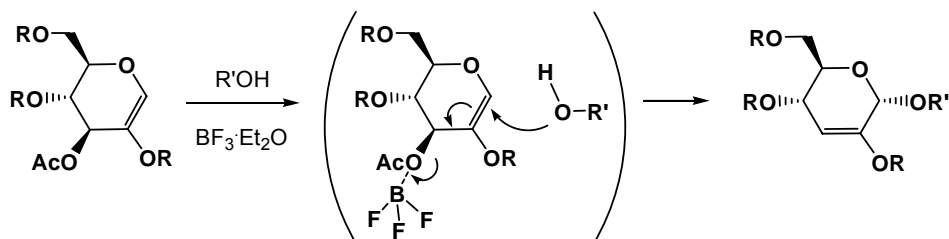
⁶⁴ J. L. Chen, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4360-4364.

⁶⁵ a) C. A. Iriarte Capaccio, O. Varela, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8859-8866; b) F. W. Lichtenthaler, K. Nakamura, J. Klotz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5838-5843; c) R. U. Lemieux, D. R. Lineback, M. L. Wolfrom, F. B. Moody, E. G. Wallace, F. Komitsky Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1092-1096; d) A. Boettcher, F. W. Lichtenthaler, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2693-2701; e) K. M. Khan, S. Perveen, S. T. A. Shah, M. S. Shekhani, W. Voelter, *New J. Chem.* **2001**, 896-898.

⁶⁶ P. Wolkoff, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1944-1948.

⁶⁷ R. J. Ferrier, N. J. Prasad, *J. Chem. Soc.* **1969**, 570.

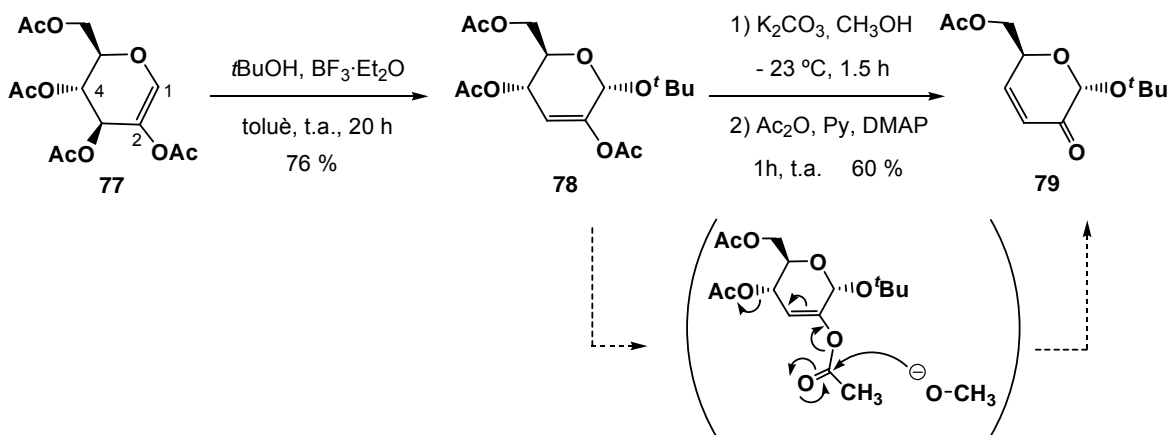
de l'àcid de Lewis.⁶⁸ A part del trifluorur de bor-eterat emprat inicialment per Ferrier, s'han usat en aquesta reacció un gran número de catalitzadors, entre ells InCl_3 , SnCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, FeCl_3 o la montmorillonita K-10.⁶⁹



Esquema 23

Quan es va portar a terme la reacció amb el glicol **77** amb *tert*-butanol mitjançant catalisi de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a temperatura ambient,^{59,61a} es va necessitar 20 hores per poder-se apreciar per CCF la completa consumició del glicol de partida, aïllant-se finalment l'acetat d'enol **78** d'interès amb un 76 % de rendiment (Esquema 24).

L'estructura del producte **78** obtingut es va analitzar mitjançant RMN, d'on es pot remarcar el singlet a 1.26 ppm corresponent als metils del *tert*-butanol introduït, el desplaçament del senyal corresponent al protó anomèric des de 6.65 ppm en el producte **77** fins a 5.31 en **78** i la presència de només tres grups O-acetil.



Esquema 24

⁶⁸ V. Bolitt, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812-5813.

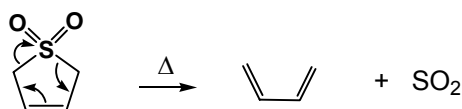
⁶⁹ a) A. Agarwal, S. Rani, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6137-6140; b) J. S. Yadav, M. Satyanarayana, E. Balanarsaiah, S. Raghavendra, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6095-6098; c) P. Tiwari, G. Agnihotri, A. K. Misra, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 749-752; d) A. P. Rauter, T. Almeida, A. I. Vicente, V. Ribeiro, J. C. Bordado, J. P. Marques, F. R. Ribeiro, M. J. Ferreira, C. Oliveira, M. Guisnet, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2429-2439.

A continuació, una segona reordenació al·lílica de l'acetat d'enol **78** ens permetrà obtenir la ulosa **79**.⁵⁹ El mecanisme del procés^{61b} (Esquema 24) és semblant a l'anterior però, en aquest cas, s'inicia per l'atac de metòxid que prové del metanol a l'acetil en 2, provocant així el desplaçament al·lílic i l'eliminació del grup acetoxi situat en la posició 4. Aquesta reordenació està molt afavorida, ja que es forma una cetona α,β -insaturada.

El tractament del derivat **78** amb carbonat potàssic en metanol però, no només donà lloc a la reordenació esperada, sinó que també s'observà la desprotecció de l'hidroxil primari. Aquest fet ja estava descrit en la bibliografia.^{61a} Per tant es va tornar a acetilar aquesta posició, obtenint-se l'enona **79** amb un 60 % de rendiment respecte **78** (2 passos, Esquema 24).

La corroboració de l'obtenció de l'ulosa es va fer mitjançant RMN. Els senyals més identificatius els trobem a 6.95 i 6.17 ppm en l'espectre de ^1H , que corresponen als protons del doble enllaç C4-C3 respectivament, mentre que en l'espectre de ^{13}C , els senyals de carboni corresponents es troben a 147.2 i 126.8 ppm. L'elevat desplaçament d'aquests senyals respecte la resta de protons i carbonis de la molècula, indiquen el seu caràcter sp^2 . També és significativa l'aparició d'un nou senyal a 189.4 ppm, clarament indicatiu d'un carboni carbonílic α,β -insaturat.

Un cop obtinguda la cetona α,β -insaturada **79**, es va arribar a l'etapa clau d'aquesta via sintètica, la formació del bicicle per reacció de Diels-Alder amb butadiè. En aquest sentit, Backer i Blaas⁷⁰ van descriure la utilització de 3-butadiensulfona enlloc del diè lliure corresponent en reaccions de Diels-Alder. El diè es genera "in situ" per eliminació de SO_2 via retro Diels-Alder, en les condicions requerides per la cicloaddició, és a dir, reflux de toluè (Esquema 25).



Esquema 25

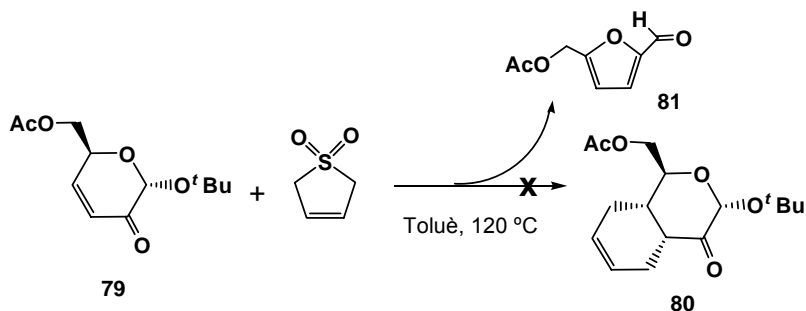
La butadiensulfona, com a alternativa al 1,3-butadiè en la síntesi de diens,⁷¹ té els avantatges de ser un reactiu més assequible que no pas el 1,3-butadiè, a més, no té el risc de flamabilitat, pràcticament no és tòxic, és tracta d'un sòlid inodor, cristal·lí i no higroscòpic. Per tant, el seu tractament, en general, presenta menys riscos.

Per portar a terme la reacció, es tractà doncs el compost **79** amb un gran excés de butadiensulfona (35 equivalents) i es deixà a reflux de toluè durant 4 hores (Taula 4, Entrada 1). Es va evitar la utilització d'un àcid de Lewis en el procés per evitar la ruptura del cetall. Tanmateix, l'únic producte obtingut va ser el 5-acetoximetilfurfural **81** amb un rendiment del 87 %.

⁷⁰ H. J. Backer, T. A. H. Blaas, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1942**, 61, 785.

⁷¹ *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 6, **1988**, pp 454-458.

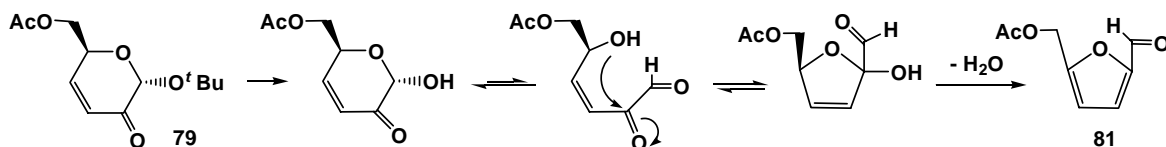
Taula 4. Assajos de reacció Diels-Alder amb butadiensulfona.



Entrada	Butadiensulfona	Hidroquinona	79	81
1	35 eq	X	X	87%
2	1 eq	X	90%	X
3	35 eq	catalítica	X	87%

En canvi, quan es repetí la reacció però amb el dienòfil i la butadiensulfona en proporcions 1:1, aquesta no evolucionà, recuperant-se el producte **79** (Taula 4, Entrada 2). Un últim intent va ser la utilització d'hidroquinona en quantitats catalítiques, mantenint els 35 equivalents d'excés de butadiensulfona. L'hidroquinona s'utilitza sovint en reaccions de Diels-Alder com inhibidor de reaccions secundàries i de la polimerització.⁷¹ Tanmateix el resultat fou el mateix de la primera vegada, l'obtenció del compost **81** amb un 87 % de rendiment (Taula 4, Entrada 3).

L'obtenció del compost **81** es pot explicar segons el mecanisme descrit en l'Esquema 26. L'eliminació del grup O^tBu, via un mecanisme E₁, estaria afavorida en les condicions tèrmiques de la reacció per formació del corresponent catíon *terc*-butílic. La formació de l'hemicetal de 5 baules a través del derivat acíclic i una posterior deshidratació conduirien al derivat del furfural obtingut.⁷²



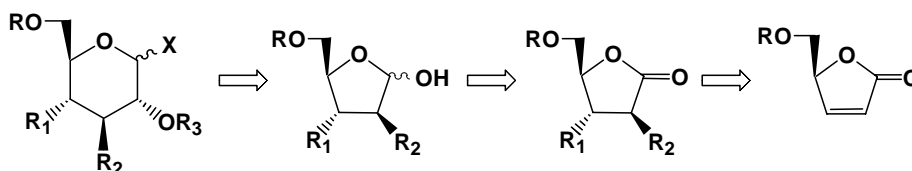
Esquema 26

El resultat negatiu de la cicloadició de Diels-Alder ens va fer desistir de continuar la síntesi per aquesta ruta sintètica, i ens vam plantejar el seguiment d'una tercera estratègia.

⁷² J. Lewkowski, *ARKIVOC* **2001**, 17-54.

3.1.3 TERCERA APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL SINTÓ GLUCOPIRANÒSID

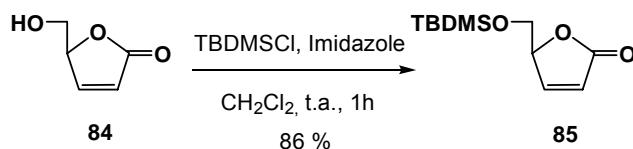
La tercera aproximació (Esquema 27) es basava en l'obtenció del sintó derivat de glucopiranososa per homologació d'un riboderivat que ja tingués incorporat els dos enllaços C-C en la seva estructura i en l'estereoquímica anti del compost final (R_1 i R_2 a l'esquema). Aquest intermedi es podria obtenir, al seu temps, per addició conjugada al doble enllaç d'una lactona quiral derivada de la butenolida degudament protegida i posterior alquilació.



Esquema 27

La reacció d'addició 1,4 del derivat de la butenolida amb un nucleòfil tipus R_1^- seria d'esperar que tingués lloc per la cara menys impedida, oposada al grup $ROCH_2$ per donar l'enolat, i la reacció d'aquest amb un electròfil tipus R_2^+ es donaria per la cara oposada a la de la primera cadena introduïda. Així mateix, cal considerar que quan més voluminós sigui R_1 probablement el procés serà més estereoselectiu.

Així doncs, es decidí protegir l'alcohol de la (S)-(-)-5-(hidroximetil)-2-(5H)-furanona (**84**) amb clorur de *tert*-butildimetilsilil (Esquema 28) en presència d'imidazole, obtenint el producte **85** amb un 86 % de rendiment.



Esquema 28

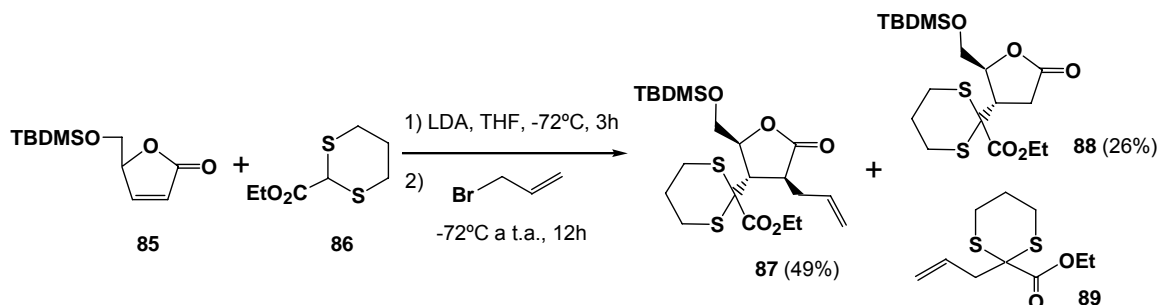
Es pensà usar un compost organometàl·lic per portar a terme l'addició conjugada. Tanmateix, les addicions de compostos organometàl·lics a derivats de la butenolida descrites en la bibliografia, donen lloc de forma competitiva a l'adducte resultant de la condensació aldòlica, tant quan s'usa organocuprats⁷³ com quan s'usa reactius cuprats d'ordre superior.⁷⁴

Descartant aquests dos tipus de reactius organometàl·lics, es pensà en tractar, doncs, el compost **85** amb l'anió derivat del (1,3-ditian-2-il)-formiat d'etil (**86**), ja que està descrita la seva addició a

⁷³ R. M. Ortuño, R. Merce, J. Font, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4497-4506.

⁷⁴ P. Magnus, D. P. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7495-7498.

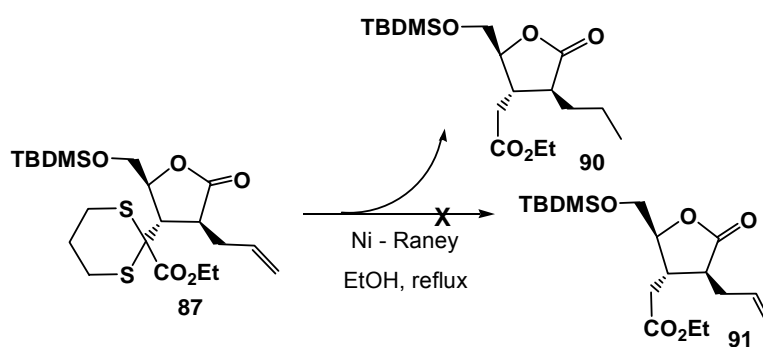
derivats de la butenolida, donant lloc a un sol estereoisòmer i no presenta la competència de la condensació aldòlica.⁷⁵ Així, es generà el carbaní del derivat ditià **86** amb LDA (Esquema 29) i es va fer reaccionar amb el compost **85**, addicionant posteriorment bromur d'al·lil. Efectivament es va obtenir el producte d'addició conjugada i posterior alquilació, **87**, amb un 49 % de rendiment respecte el producte **85**. Del cru de reacció s'aïllen dos productes més, que s'identificaren com el resultant de l'addició 1,4 (**88**) i el de la condensació del carbaní generat amb el bromur d'al·lil (**89**).



Esquema 29

Es confirmà l'obtenció del compost **87** per RMN tant amb tècniques monodimensionals (¹H, ¹³C i NOE) com bidimensionals (COSY i HSQC). Els senyals a 5.93, 5.13 i 2.63 ppm en l'espectre de RMN de ¹H, corresponents al grup al·lil, a 4.28 i 1.36 ppm, senyals característiques d'èster etílic, i els multiplets corresponents al cicle ditiànic a 3.31, 2.18 i 1.84 ppm, evidencien que els dos grups s'han incorporat al producte de partida. Quant a l'espectre de RMN de ¹³C, els senyals a 177.8 i 170.0 ppm són característics de carbonil d'èster i de lactona, a 135.2 i 117.6 ppm apareixen els senyals del doble enllaç al·lilic i a 27.3, 27.2 i 23.9 ppm els carbonis del grup ditià.

Per tal d'eliminar el grup ditià, el producte **87** es va tractar amb el catalitzador heterogeni Ni-Raney a reflux d'etanol (Esquema 30), obtenint-se un producte que no revela ni amb KMnO₄ (per tant no conté dobles enllaços C-C) ni amb el revelador de sofre (s'ha reduït el grup ditià).



Esquema 30

⁷⁵ K. Tomioka, T. Ishiguro, Y. Iitaka, K. Koga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1303-1312.

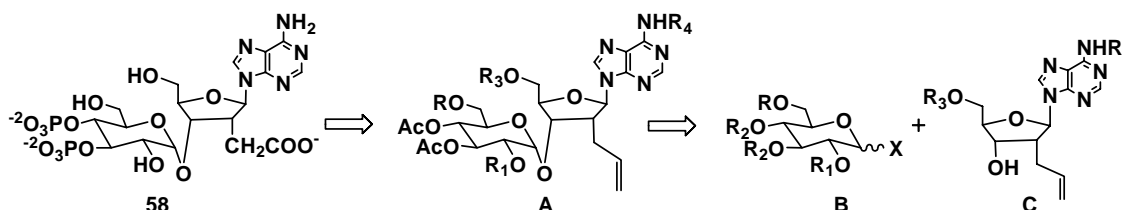
L'estudi per RMN del producte obtingut (**90**) ens revelà l'absència de senyals entre 5-6 ppm, fet que ens va fer pensar en la hidrogenació del doble enllaç del grup al·lil. L'eliminació del grup ditià es va confirmar ja que no s'observen els multiplets entorn a 2-3 ppm.

Donat que les condicions d'eliminació del grup ditià havien provocat la reducció del grup al·lil de la molècula, es decidí abandonar també aquesta ruta sintètica.

3.2 APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL 2'-METILENCARBOXILAT ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA (58)

En els objectius d'aquest treball, s'apuntava que una de una de les qüestions que pretenem resoldre és si la substitució d'un o més grups fosfats de l'Adenofostina A per grups metilencarboxilats isòsters modificaria el reconeixement per part del receptor de l'IP₃ i si milloraria la seva estabilitat en front de les fosfatases. En aquest capítol ens endinsarem en la síntesi del producte **58** que conté un grup metilencarboxilat en la posició 2' del nucleòsid, mantenint, per tant, l'agrupació essencial 3,4-difosfat en la unitat de glucosa.

L'estratègia de síntesi plantejada (Esquema 31) implica un tractament de grups protectors adequat en una molècula tipus **A**, que ens permeti substituir selectivament els grups acetil per dos grups fosfat, eliminant posteriorment la resta de grups protectors. D'altra banda, es pretén obtenir el grup metilencarboxilat per ruptura oxidant d'un grup C-al·lil situat en la posició 2' del nucleòsid. L'obtenció d'**A** implicaria la glicosilació estereoselectiva d'un sintó tipus **C** amb un donador de glicosil tipus **B** amb formació exclusiva de l'anòmer α .



Esquema 31

3.2.1 SÍNTESI DEL SINTÓ NUCLEÒSID (C)

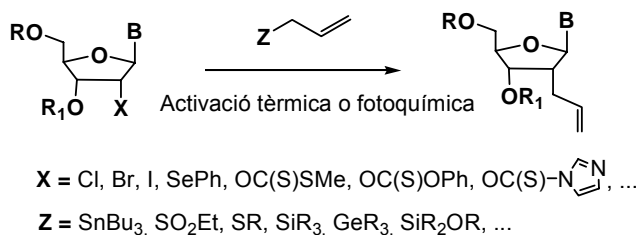
L'obtenció de nucleòsids C-ramificats s'ha convertit en l'objectiu de molts grups d'investigació, des de que s'ha demostrat que aquests compostos tenen molt interès com a agents antitumorals, antivirals i en la química relacionada amb l'ADN i l'ARN.⁷⁶

Tanmateix, no és fàcil introduir un enllaç C-C a la posició 2' dels nucleòsids amb l'estereoquímica α desitjada. En la majoria de casos trobats en la bibliografia, la generació d'aquest enllaç segueix una reacció radicalària. Però els mètodes descrits divergeixen en el grup sortint per generar el radical, el mètode d'activació del mateix i el grup que transfereix el grup alquil o aril. Un altre mètode, menys utilitzat, implica la formació de la cadena lateral directament en la posició 2'

⁷⁶ a) A. Matsuda, A. Azuma, Y. Nakajima, K. Takenuki, A. Dan, T. Iino, Y. Yoshimura, N. Minakawa, M. Tanaka, T. Sasaki, *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, ed. C. K. Chu, D. C. Baker, Plenum Press, New York, **1993**, pp. 1-22 i referències aquí citades; b) J. B. J. Pavey, A. J. Lawrence, I. A. O'Neil, S. Vortler, R. Cosstick, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 869-875.

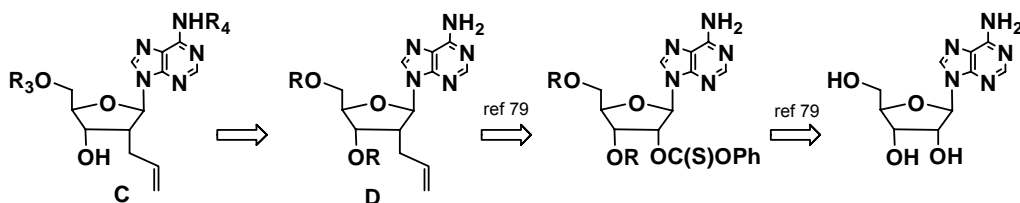
mitjançant una reacció de Wittig⁷⁷ o emprant reactius organometàl·lics a partir de 2'-desoxi-2'-oxonucleòsids. El problema d'aquest darrer mètode radica en que l'eliminació del grup hidroxil β que es genera presenta dificultats.⁷⁸ Per tant, ens vam centrar en la reacció radicalària.

Els mètodes descrits a la bibliografia a tal efecte, utilitzen una gran varietat de grups sortints X (Br, SePh, OC(S)SMe,...) en el substrat (Esquema 32), però el reactiu d'elecció és generalment l'al·liltributilestany.



Esquema 32

En el nostre cas ens vam decantar per usar el procediment sintètic ja aplicat a l'Adenosina per Grøtli i Undheim⁷⁹ segons el qual s'obtenen compostos de tipus **D** per reacció radicalària amb al·liltributilestany a partir del feniltiocarbonat derivat d'adenosina (Esquema 33).



Esquema 33

Així, s'inicià la seqüència sintètica amb la protecció simultània dels grups hidroxils de les posicions 3' i 5' per reacció de l'adenosina amb el reactiu de Markiewicz (1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxà) en piridina anhidra (Esquema 34). El corresponent producte 3',5'-diprotegit (**92**) es va obtenir amb un rendiment del 98 %.

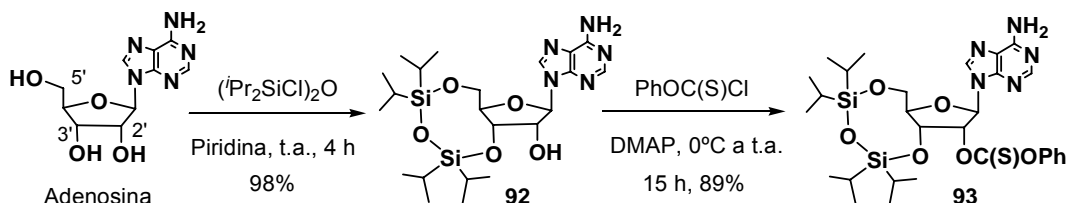
Es procedí, llavors, a formar el corresponent tiocarbonat per tractament del producte **92** amb DMAP en excés i PhOC(S)Cl (Esquema 34), obtenint-se el producte d'interès **93** de forma quimiosselectiva, sense detectar-se el producte resultant de l'acilació del grup amino de la base

⁷⁷ a) V. Samano, M. J. Robins, *Synthesis* **1991**, 283-288; b) H. Usui, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 15-23.

⁷⁸ a) H. Hayakawa, H. Tanaka, N. Itoh, M. Nakajima, T. Mijasaka, K. Yamagushi, Y. Itaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2605-2608; b) H. Matsuda, K. Takanuki, H. Itho, T. Sasaki, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3967-3970.

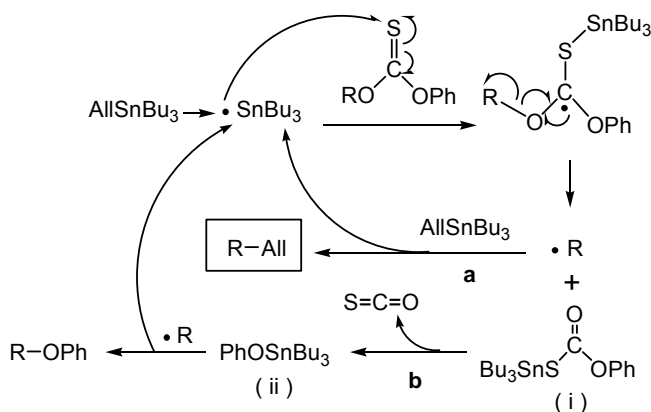
⁷⁹ M. Grøtli, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49*, 217-224.

nitrogenada. El rendiment del producte aïllat va ser del 89 %. En l'espectre de RMN de ^1H es pot destacar el gran desplaçament del senyal corresponent al H2' del compost obtingut (6.38 ppm) respecte del de partida (4.58 ppm) evidenciant la reacció en aquesta posició, així com els senyals en la zona aromàtica corresponents al grup introduït. En l'espectre de ^{13}C és de destacar a 194.2 ppm el senyal corresponent al carboni tiocarbonílic.



Esquema 34

D'aquesta manera ja es disposava del producte necessari per portar a terme la reacció radicalària. Generalment, quan s'utilitzen grups feniltiocarbonat, com en el nostre cas, la reacció radicalària és induïda per via fotoquímica. El mecanisme que segueix aquesta reacció s'especifica en l'Esquema 35 (via a). L'activador provoca una ruptura homolítica de l'enllaç C-Sn del AllSnBu_3 formant-se un radical tributilestany, el qual reacciona amb el grup tiocarbonil provocant el subsegüent trencament de l'enllaç C-O i formant-se un radical R^\bullet , que regenera l'intermedi radicalari de tributilestany, obtenint-se el producte d'interés.



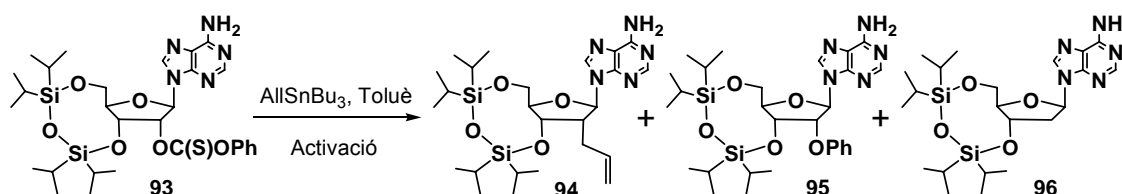
Esquema 35

Tanmateix, quan el compost **93** es va fer reaccionar sota irradiació UV durant 5 dies, s'obtingué el producte d'interés **94** amb només un 26 % de rendiment (Taula 5, entrada 1), tot i que en la bibliografia figurava un rendiment del 78 %, formant-se, a més a més, el producte secundari **95** resultant de l'eliminació de $\text{S}=\text{C}=\text{O}$ de l'intermedi de reacció (i) (Esquema 35, via b), ja que es forma una espècie feniloxitributilestany (ii) susceptible de reaccionar amb el radical lliure.

El producte **94** obtingut s'analitzà per RMN de ^1H , confirmant-se la introducció del grup al·lil pels senyals característics d'aquest grup funcional a 5.74, 5.07, 5.02, 2.87 i 2.65 ppm, així com la disposició α d'aquest grup pel petit valor de la constant d'acoplament entre el protó H1' i l'H2' (3.9 Hz). Per tant, el grup al·lil s'introdueix excussivament per la cara oposada a la base nitrogenada.

Vist el resultat de l'activació fotoquímica, es decidí assajar la mateixa reacció radicalària però realitzant-la a reflux de toluè i utilitzant azo-bis-isobutironitril (AIBN) com iniciador de radicals. En aquest cas, s'obtingueren dos productes majoritaris (Taula 5, entrada 2): el producte d'interès **94** amb un 48 % i el producte resultant de la reducció de la posició 2' (producte **96**).

Taula 5. Reaccions radicalàries assajades per introduir el grup al·lil al compost **93**.



Entrada	Activació	Temp.	temps	94	95	96
1	hv	25°C	5 dies	26%	24%	X
2	AIBN	110°C	28h	48%	X	18%
3	BEt ₃ /O ₂	-78°C	6h	X	X	X

D'altra banda, s'intentà també una tercera metodologia, que consistia en utilitzar el sistema trietilborà/aire com a iniciador de radicals.⁸⁰ Els dos principals avantatges que presenta aquest iniciador són la capacitat de generar radicals a temperatures molt baixes (p.ex. -78 °C) i la poca dependència respecte del dissolvent que s'utilitza i la concentració dels reactius en la generació de radicals. No obstant, en el nostre cas, no s'observà reacció, recuperant-se únicament el producte de partida (Taula 5, entrada 3). Per tant, dels tres mètodes d'activació radicalària assajats, el que donà millor resultat va ser l'activació tèrmica en presència d'AIBN com iniciador de radicals.

A continuació es feia necessària la protecció del grup amino de la base nitrogenada, escollint-se per aquest fi el grup benzoïl, emprat en la majoria de les síntesis de derivats de l'Adenofostina

⁸⁰ a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 923-933; b) D. H. R. Barton, D. O. Jang, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7193-7214.

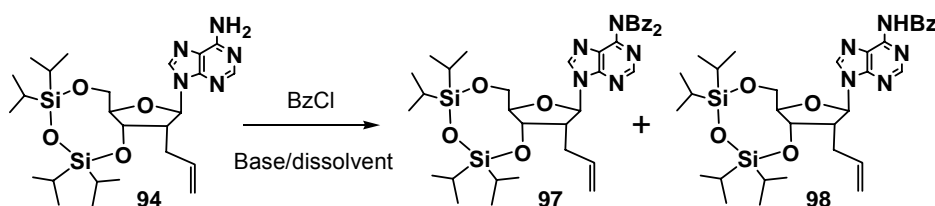
descrites. La benzoïlació es realitzà a partir del producte totalment protegit (**94**) a fi d'evitar l'O-acilació.

Així, la protecció del producte **94** es realitzà, en primer lloc, per tractament amb 3 equivalents de clorur de benzoïl en piridina (Taula 6, entrada 1). El producte que s'obtingué, però, va ser el producte dibenzoïlat **97** amb un 80 % de rendiment, com ho demostrava la integració dels protons aromàtics en l'espectre de RMN de ^1H .

Per això es repetí la reacció emprant només 2 equivalents de reactiu. D'aquesta manera es pogué aïllar el producte d'interés **98** amb un 71 % de rendiment (Taula 6, entrada 2). La utilització de DMAP en THF enlloc de piridina donà lloc al producte esperat **98** amb un rendiment inferior (62 %), formant-se també el producte dibenzoïlat **97** amb un 13 % de rendiment (Taula 6, entrada 3).

Processos de dibenzoïlació semblants han estat descrits en altres derivats d'adenosina quan s'usen grans excessos de reactiu (5 equivalents).⁸¹ Donat que aquest resultat no plantejava un gran inconvenient, es va continuar amb la seqüència sintètica.

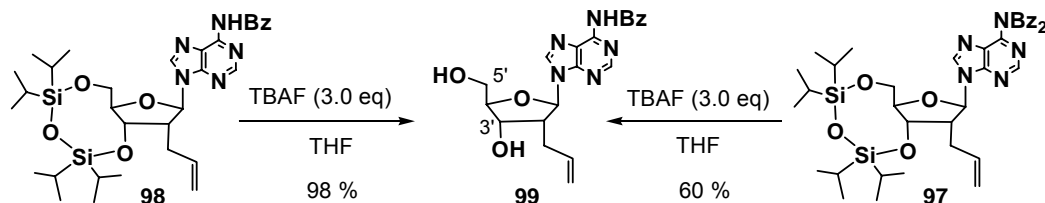
Taula 6. Reaccions de benzoïlació de la base nitrogenada.



Entrada	BzCl	Base/dissol.	Temp.	Temps	97	98
1	3 eq	Piridina	0°C a t.a.	21h	80%	X
2	2 eq	Piridina	0°C a t.a.	12h	X	71%
3	2 eq	DMAP/THF	reflux	48h	13%	62%

Així, la posterior desililació es va dur a terme amb fluorur de tetrabutilamoni (TBAF). Aquesta reacció va ser ràpida i eficaç, obtenint-se el diol **99** amb un 98 % de rendiment (Esquema 36). Curiosament, la desprotecció del producte dibenzoïlat **97** conduí al mateix compost **99** (60 % de rendiment), donant-se doncs, a més de la desprotecció dels alcohols, la hidròlisi d'un dels dos grups benzoïls de la base.

⁸¹ C. K. Chu, G. V. Ullas, L. S. Jeong, S. K. Ahn, B. Doboszewski, Z. X. Lin, J. W. Beach, R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1553-1561.



Esquema 36

La formació del producte **99** es confirmà per les dades de l'espectre de RMN de ^1H , observant-se la desaparició de les senyals corresponents als grups isopropils, amb la conseqüent aparició a 6.09 i 2.36 ppm dels senyals corresponents als dos grups hidroxils lliures formats (5'-OH i 3'-OH). També s'evidencia l'apantallament dels protons de les posicions 3' i 5', des de 5.04 i 4.02 ppm a 4.67 i 3.90 ppm respectivament.

Arribats en aquest punt, s'havia d'escollir un grup protector adequat per a l'alcohol primari del diol **99**, estable en les condicions estàndards de glicosilació i en el medi bàsic necessari per desprotegir les posicions a fosforilar un cop portada a terme la glicosilació. El grup protector d'elecció va ser el *tert*-butildifenilsilil, ja que complia les premises abans esmentades.

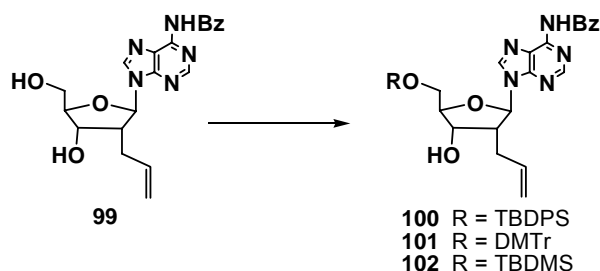
Per això es va tractar el diol **99** amb clorur de *tert*-butildifenilsilil, en presència d'imidazole. Aquesta reacció es repetí varies vegades constatant-se resultats no reproduïbles. L'assaig que donà millor resultat és l'especificat en la Taula 7 (entrada 1) que es realitzà amb una proporció de reactiu:base de 1:8. Usant altres proporcions de reactiu:base o bé no es donava la reacció, recuperant-se el producte de partida, o bé s'apreciava la hidròlisi del compost **99**, ja que es constatava per RMN de ^1H la formació de l'adenina benzoïlada lliure.

Cal destacar que la introducció d'una cadena carbonada a la posició 2', veïna a l'enllaç glicosídic, disminueix la seva estabilitat front de la hidròlisi. Per aquesta raó, totes les purificacions dels productes obtinguts un cop realitzada la reacció d'al·lilació es van portar a terme en presència de trietilamina en la columna cromatogràfica, per tal de neutralitzar l'acidesa de la gel de sílice. Tanmateix, en el cas que ens ocupa, la hidròlisi es detectava en el propi medi de reacció.

La hidròlisi també es donà quan es va fer reaccionar el diol **99** amb el mateix reactiu sililant en diclorometà i en presència de DMAP i trietilamina (Taula 7, entrada 2).

Veient els resultats obtinguts en les sililacions, es decidí assajar la protecció de l'alcohol en forma de dimetoxitritil èter. Tanmateix, quan es tractà el producte **99** amb clorur de dimetoxitritil en piridina a temperatura ambient, s'obtingué el producte desitjat **101** amb un rendiment molt baix (13 %, Taula 7, entrada 3). Es decidí, llavors, realitzar la reacció a 50 °C, apreciand-se, en aquest cas, un augment del rendiment, però aquest continuava sent molt baix (24 %, Taula 7, entrada 4). Per tant es desestimà la utilització d'aquest grup protector en la nostra síntesi.

Taula 7. Reaccions de protecció de l'hidroxil primari del producte **99**.



Entrada	Reactiu (eq)	Dissolv.	Base (eq)	Temp.	Temps	R (%)
1	TBDPSCI (3.8)	DMF	Imidazole (29)	0°C a t.a.	3h	91
2	TBDPSCI (1.1)	CH ₂ Cl ₂	DMAP (0.07) NEt ₃ (2.2)	t.a.	18h	X ^a
3	DMTrCl (1.25)	Py	X	t.a.	30h	13
4	DMTrCl (1.3)	Py	X	50°C	3 dies	24
5	TBDMSOTf (1.2)	CH ₂ Cl ₂	2,6-lutidina (2.5)	-10°C a t.a.	1.5h	88

^a hidròlisi del nucleòsid.

^b recuperació de producte de partida.

En la bibliografia es troba descrit que quan el mètode tradicional de sililació (TBDMSCI, Imidazole, DMF)⁸² no condueix a bons resultats (alcohols terciaris o molt impedit),⁸³ la utilització d'una base de tipus DBU⁸⁴ o l'ús de triflat de *terc*-butildimetilsilil⁸⁵ resulta més efectiu. Aquesta darrera possibilitat és en general més eficaç, donant-se normalment la reacció en 10-30 minuts, a temperatura ambient, en diclorometà i 2,6-lutidina. Aplicant aquest procediment al nostre producte (**99**) es va millorar l'eficàcia i reproductibilitat del procés, obtenint-se el producte **102** amb un 88 % (Taula 7, entrada 5).

Amb això es va completar la síntesi de l'acceptor de glicosil **102** en sis passos sintètics i amb un rendiment global del 26 %. Els rendiments de tota la ruta sintètica són en general bons, a excepció de la reacció radicalària.

⁸² E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

⁸³ Exemple: D. M. Jones, B. Nilsson, M. Szelke, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2286-2290.

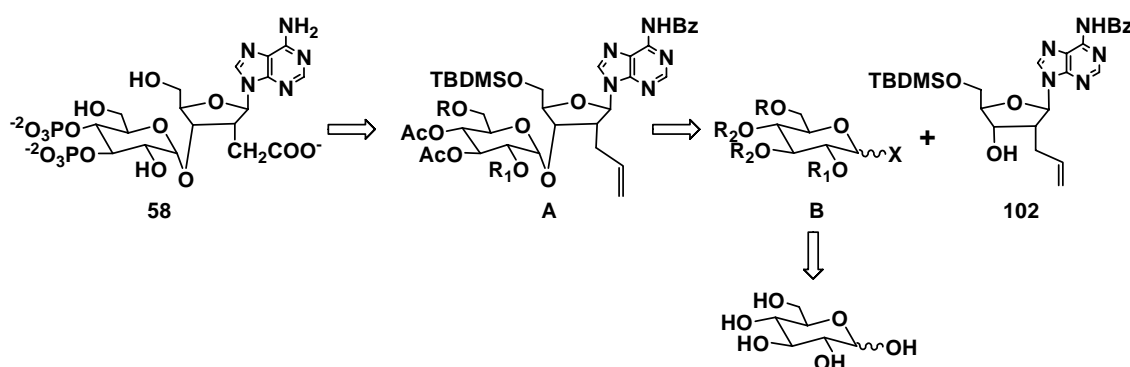
⁸⁴ J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 475-476.

⁸⁵ E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.

3.2.2 SÍNTESI DEL SINTÓ GLUCOPIRANÒSID (B)

La síntesi del sintó glucopiranosid gira entorn a la diferenciació dels dos hidroxils en 3 i 4 de la resta d'hidroxils de la unitat de glucosa, per tal de poder introduir en aquesta posició els dos grups fosfats de forma selectiva un cop s'hagi donat la glicosilació (Esquema 37).

A les síntesis de derivats de l'Adenofostina publicades fins al moment generalment els grups protectors R i R₁ coincidien, tractant-se en la majoria dels casos de grups benzil. En canvi els grups R₂ emprats són diversos: parametoxibenzil, al·lil, acetal o acetil.



Esquema 37

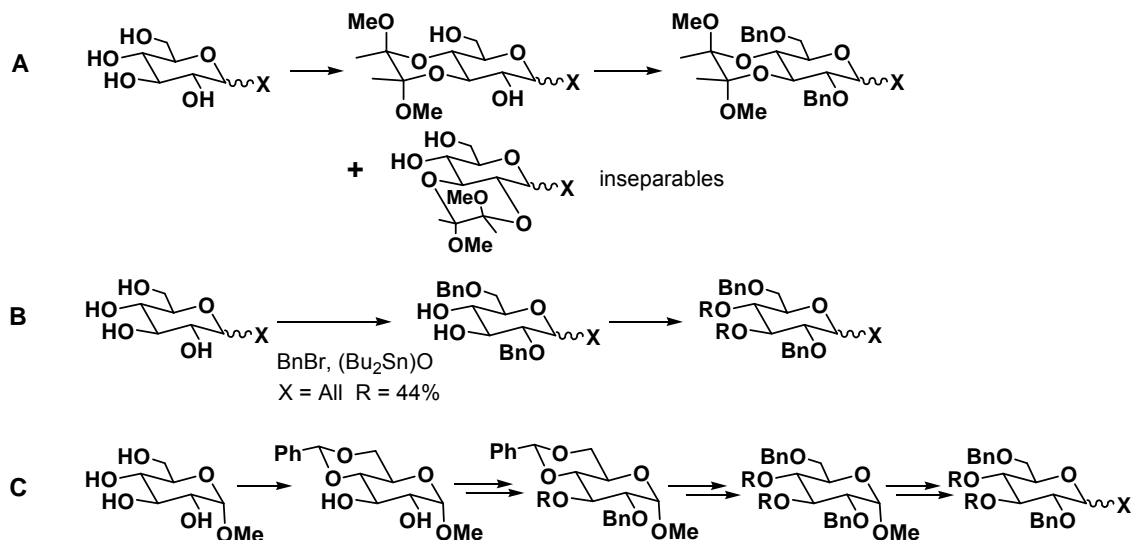
El grup benzil es pot desprotegir selectivament per hidrogenació i és estable en les condicions de la majoria de transformacions sintètiques de la química de carbohidrats, per tant sembla una bona elecció. Tanmateix, la introducció selectiva de dos grups benzil en les posicions 2 i 6 de la glucosa no és senzilla, algunes síntesis descrites en la bibliografia impliquen fins a 6 etapes. Una possibilitat (Esquema 38, A) radica en la utilització de 2,2,3,3-tetrametoxibutà a fi de protegir selectivament els hidroxils 3 i 4 en forma del corresponent butan 2,3-bisacetil. Després de la benzilació de la resta de grups hidroxils, l'acetal es pot hidrolitzar en condicions àcides per tal d'introduir els grups protectors que més interessin en les dues posicions que ocupa.

L'inconvenient que presenta aquesta via és la formació equimolar del regioisòmer amb el grup bisacetil entre les posicions 2 i 3, que resulta ser inseparable del compost d'interès.⁸⁶

Una alternativa (Esquema 38, B) implica la protecció directa de les posicions d'interès en forma d'eters benzílics per formació d'estannilen acetals. Està descrit un rendiment del 44 % quan el grup de la posició anomèrica (X) és un al·lil,³³ però no s'obtenen mesclades inseparables com en l'altra ruta. Es tracta doncs d'una via molt més directa que l'anterior.

⁸⁶ J.-L. Montchamp, F. Tian, M. E. Hart, J. W. Frost, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3897-3899.

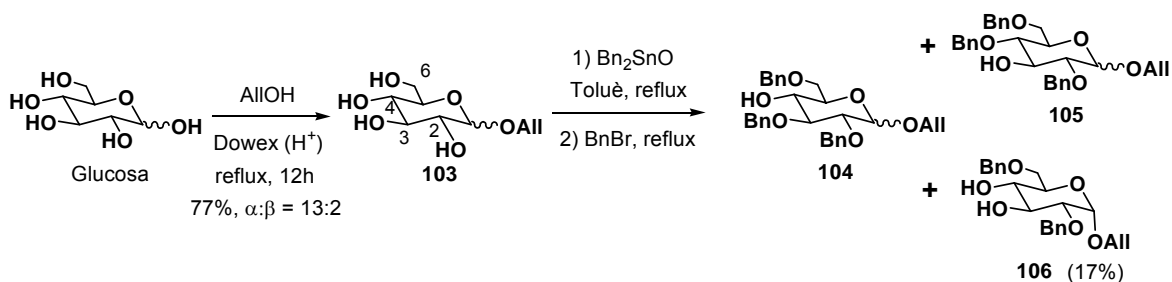
Altres possibilitats (Esquema 38, C) passen per la formació de benziliden acetals i la seva obertura de forma regioselectiva, però impliquen un nombre superior d'etapes sintètiques, per la qual cosa ens decantarem per l'opció B, malgrat el baix rendiment descrit per a l'etapa de protecció.



Esquema 38

Per tant ens decidirem a seguir la ruta sintètica **B** assumint el 44 % de rendiment que presentava la benzilació degut a la baixa regioselectivitat d'aquesta síntesi i formant l'éter al·lílic en l'hidroxil 1, ja que es pot eliminar de forma fàcil i selectiva.

La síntesi començà, doncs, amb l'alcoholisi de D-glucosa³³ amb alcohol al·lílic en presència de Dowex (H⁺) com a resina d'intercanvi iònic (Esquema 39), obtenint-se un sòlid blanc que corresponia a una mescla de glicòsids on l'anòmer α era el majoritari (**103**).



Esquema 39

Un cop obtingut el producte **103** es procedí a la benzilació selectiva de les posicions 2 i 6 via formació d'estannilen acetals, aquests reaccionen amb electròfils més ràpidament que els diols

lliures⁸⁷ per donar preferentment productes de monosubstitució. En el nostre cas se'n formarien dos: el primer entre les posicions 2 i 3, i l'altre a les posicions 4 i 6. Pel que fa al primer, s'ha demostrat que la regioselectivitat està determinada per l'estructura del dímer o oligòmer present en la dissolució. En el dímer, dos àtoms d'oxigen estan dicoordinats i, els altres dos, estan tricoordinats. Si només està present el dímer, la reacció té lloc en els dos àtoms d'oxigen dicoordinats (Figura 23). El substituïent adjacent axial desestabilitza els intermedis que tenen l'oxigen veí tricoordinat, segurament com a conseqüència de la repulsió estèrica entre el substituïent axial i un dels grups butil de l'estany. Com a resultat, compostos amb un substituïent axial (posició anomèrica en el nostre cas) i un altre equatorial (posició 4) existeixen només en forma de dímer i donen origen a una reacció regioespecífica en l'àtom d'oxigen adjacent al substituïent axial (posició 2 en el nostre cas).

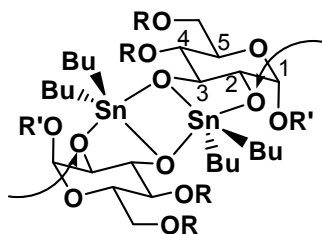


Figura 23. Estructura dimèrica del glucobenziliden acetal.

Respecte a la mescla d'anòmers del glicòsid **103**, el producte majoritari és l'anòmer α , per tant, és d'esperar que doni lloc a la benzilació preferentment en la posició 2. Pel que fa al segon acetal (posicions 4,6), la reacció es donarà preferentment en l'oxigen primari, obtenint-se així el corresponent producte 2,6-dibenzilat.

S'aplicà, doncs, el procediment descrit³³ de formació dels estannilen acetals i conseqüent benzilació amb 2.5 eq de Bn_2SnO i reflux azeotrópic en toluè i posterior tractament a reflux amb bromur de benzil. El resultat va ser una mescla de compostos (Esquema 39), de la qual s'aïllaren dues fraccions, la primera contenia una mescla de dos productes tribenzilats en un rendiment del 53 % (**104** i **105**) i la segona el producte d'interès **106** amb només un 10 % de rendiment.

La formació dels dos regioisòmers tribenzilats es podria explicar si suposem que la reacció de formació del bis-estannilen acetal en el producte **103** no és total, és a dir, que coexisteixen en el medi el producte amb un únic estannilen acetal en les posicions 4 i 6, que donaria lloc al producte **104**, un altre amb l'estannilè acetal en l'altre diol, que donaria lloc al producte **105**, i un tercer producte que correspondria al bis estannilen acetal, que conduiria al producte d'interès **106**.

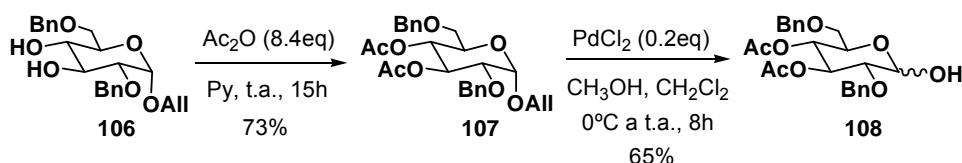
Està descrit que els bis-estannilen derivats (2,3-4,6) de glucopirànòsids no són solubles a baixes temperatures en els dissolvents utilitzats, com a conseqüència de la formació d'estructures

⁸⁷ T. B. Grindley, R. Thangarasa, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1007-1019.

dimèriques o oligomèriques, per tant, és de suposar que en el trasvals del contingut del matràs per realitzar la benzilació, es perdés part del producte completament protegit i majoritàriament tinguéssim els dos monoestannilensacetals, els quals segurament són més solubles.

Per aixó, es repetí la reacció però trasvalsant la solució al segon matràs en calent, aïllant-se únicament l'anòmer α del producte esperat **106** en un 17 % de rendiment (Esquema 39). El baix rendiment d'aquesta síntesi coincideix amb el descrit per síntesis a gran escala del mateix compost (35 g).³³

Un cop realitzada la dibenzilació es procedí a acetilar els hidroxils lliures de les posicions 3 i 4, obtenint el producte **107** amb un 73 % de rendiment (Esquema 40). Aquest producte es tractà amb clorur de paladi en presència de metanol, alliberant així la posició anomèrica del glucopiranòsid amb un 65 % de rendiment.



Esquema 40

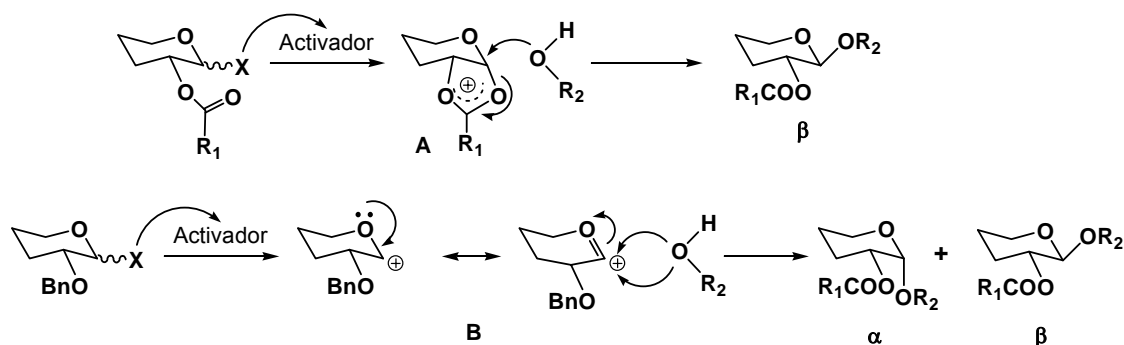
Per RMN s'aprecià que s'havia obtingut una mescla d'anòmers en proporció equimolar. Els metils corresponents als dos acetils a 1.91 i 1.89 ppm en l'espectre de RMN de ^1H , juntament amb els dos senyals de carbonil sobre 170 ppm i la desaparició dels senyals característics del grup al·lil, ens confirmaren l'obtenció del producte desitjat.

3.2.3 REACCIONS DE GLICOSILACIÓ

Una de les conclusions, derivades de l'estudi dels anàlegs de l'Adenofostina preparats fins al moment, és que l'enllaç glicosídic entre la unitat de glucosa i ribosa ha de ser α per tal d'assegurar l'activitat biològica i el reconeixement per part del receptor de l' IP_3 .

La presència d'un grup tipus èster en la posició 2 de derivats de la glucosa, condueix a l'anòmer β per formació de l'ió aciloxoni **A** (Esquema 41).⁸⁸ Tanmateix, en absència d'un grup d'aquestes característiques, com en el nostre cas (Bn), el resultat de la glicosilació generalment és una mescla dels dos estereoisòmers (α i β) per reacció amb un intermedi oxoni (**B**).

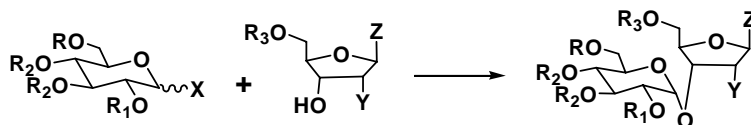
⁸⁸ D. E. Levy, P. Fügedi, *The Organic Chemistry of Sugars*, Taylor and Francis Group, 2006, capítol 4.



Esquema 41

En aquests casos, l'estereocontrol ve determinat per l'estructura del donador de glicosil i l'acceptor, la selecció de l'activador del grup sortint, el dissolvent, la temperatura, la pressió, la concentració i, fins i tot, l'ordre en que s'addicionen els reactius. Per això és necessària una optimització de reactius i condicions de reacció per cada glicosilació.

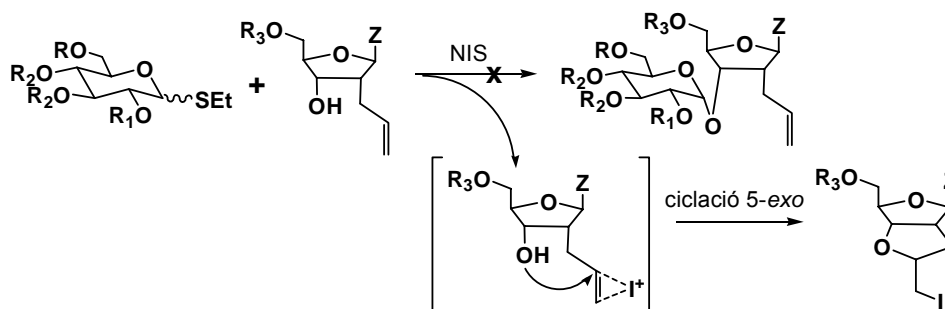
Taula 8. Resultats publicats a la bibliografia de la reacció de glicosilació per tal d'obtenir l'Adenofostina o derivats.



X	Condicions de glicosilació	R (%)	(α : β)	Ref.
SEt	NIS/(cat) TfOH, 1,2-DCE/Et ₂ O, 0°C	75	(1:0)	25b
SEt	NIS/(cat) TfOH, (CH ₂ Cl) ₂ /Et ₂ O, 0°C	95	(1:0)	12c
SEt	NIS/(cat) TfOH, EtOH	83	(1:0)	22
SEt	a)HMDS, Py, 6-N-benzoiladenina b)TMSOTf, 1,2-DCE, reflux	82	(1:0)	39
SEt	NIS/(cat) TfOH, (CH ₂ Cl) ₂ /Et ₂ O	95	(1:0)	12b
OC(NH)CCl ₃	TMSOTf, Et ₂ O, t.m. 3Å, t.a.	56	(8:2)	18
OC(NH)CCl ₃	TMSOTf, CH ₂ Cl ₂	80	(1:0)	26c
F	TMSOTf, Et ₃ N, Et ₂ O, t.a.	78	(94:6)	20b
F	TMSOTf, Et ₃ N, Et ₂ O, t.a.	88	(95:5)	20a
OP(OMe) ₂	AgClO ₄ , ZnCl ₂ , dioxà, toluè, t.m. 4Å	53	(1:0)	12d
OP(OMe) ₂	AgClO ₄ , ZnCl ₂ , dioxà-toluè, t.m. 4Å, t.a.	81	(1:0)	28

A la taula 8 es recullen les condicions emprades en les diferents síntesis de derivats d'adenofostina que s'havien publicat fins el moment i que han conduït a una millor selectivitat α .

En general, el grup sortint (X) més utilitzat és el tioèter, emprant N-iodosuccinimida (NIS) com activador, proporcionant en tots els casos l'anòmer α de forma exclusiva. En el nostre cas concret, però, l'elecció d'aquestes condicions resulta inadequat ja que la NIS podria induir una ciclació electròfila intramolecular 5-exo que competiria amb la glicosilació⁸⁹ (Esquema 42).



Esquema 42

Un cop descartat aquest procediment, es feia necessari la realització d'un estudi sistemàtic de la reacció de glicosilació amb els altres donadors de glicosil utilitzats en la bibliografia: els corresponents fluorur, tricloroacetimidat i fosfit de glicosil ($X = F, OC(NH)CCl_3, OP(OCH_3)_2$), que es descriu en els següents apartats.

3.2.3.a Síntesi de fluorur de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil (**109**).

Reaccions de glicosilació

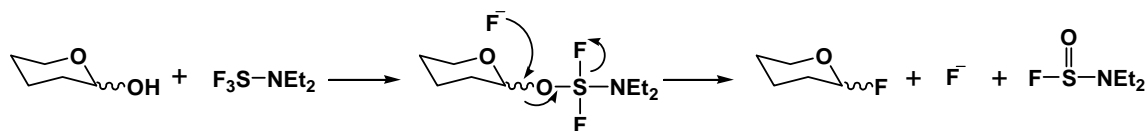
Centrant-nos, doncs, en la síntesi dels donadors de glicosil, el primer que es va sintetitzar va ser el fluorur de glicosil **109**. Aquest tipus de donadors de glicosil es va desenvolupar a partir de 1981 gràcies a l'aportació de Mukaiyama⁹⁰ i es preparen mitjançant la reacció de l'hidroxil anomèric lliure amb dietilaminotrifluorur de sofre (DAST).⁹¹ El mecanisme que segueix aquesta reacció implica l'eliminació inicial d'un ió fluorur seguit pel desplaçament, per part del mateix ió, del grup sortint sulfoxi que és extremadament actiu (Esquema 43). La proporció d'anòmers $\alpha:\beta$ resultant depèn del dissolvent utilitzat.⁹²

⁸⁹ B. Fraser-Reid, U.E. Udodong, Z. Wu, H. Ottosson, J.R. Merritt, C.S. Rao, C. Roberts, R. Madsen, *Synlett Acc.* **1992**, 927-942.

⁹⁰ T. Mukaiyama, Y. Murai, S.-I. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431-432.

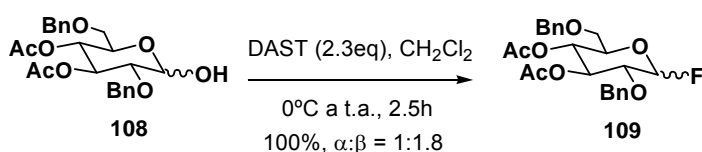
⁹¹ a) P. J. Card, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 451-487; b) W. Rosenbrook Jr., D. A. Riley, P. A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3-4; c) G. H. Posner, S. R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5-8.

⁹² M. Yokoyama, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 5-14.



Esquema 43

En el nostre cas, la reacció del producte **108** amb 2.3 equivalents de DAST en diclorometà conduí al producte **109**, de forma quantitativa, com una mescla d'anòmers $\alpha:\beta = 1:1.8$ (Esquema 44). Els dos dobles doblers a -150.68 i -138.44 ppm en l'espectre de RMN de ^{19}F , ens indicaren que s'havia obtingut el producte desitjat.



Esquema 44

Després del treball pioner de Mukaiyama en el que es descriu la utilització de $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$ ⁹⁰ com a mètode d'activació de fluorurs de glicosil, s'han desenvolupat un gran número de reactius específics per portar a terme aquesta activació. Entre aquests es pot destacar el $\text{SnCl}_2\text{-AgOTf}$,⁹³ SiF_4 ,⁹⁴ TMSOTf ,⁹⁴ $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$,⁹⁵ $\text{CpMCl}_2\text{-AgClO}_4$ ⁹⁶ (sent Cp = ciclopentadienil i M = Ti, Zr, Hf, metalls del grup IVB), Me_2GaCl ,⁹⁷ Tf_2O ,⁹⁸ TfOH ,⁹⁹ $\text{TrB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$,⁹⁸ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ¹⁰⁰ i $\text{La}(\text{ClO}_4)_3\cdot n\text{H}_2\text{O}$.¹⁰¹ Tanmateix, en absència de grup director en la posició 2, les reaccions de glicosilació no són estereoselectives, obtenint-se més quantitat de l'anòmer α o del β en funció del dissolvent (dissolvents apolars com l'èter etílic afavoreixen la formació de l'enllaç α -glicosílic),⁹⁴ la temperatura de reacció (altes temperatures major quantitat de l'estereoisòmer α),^{96b} l'ordre d'addició dels reactius^{100b} i de l'activador que s'utilitzi. En canvi, l'estereoquímica del donador de glicosil no sembla afectar a

⁹³ a) T. Ogawa, Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.* **1985**, *138*, C5-C9; b) Y. Takahashi, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 277-296.

⁹⁴ S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1379-1382.

⁹⁵ a) K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle, J. L. Randall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1155-1156; b) H. Kunz, W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 283-287.

⁹⁶ a) T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, G.-I. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3567-3570; b) K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4853-4856; c) T. Matsumoto, M. Katsuki, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 437-440.

⁹⁷ S. Kobayashi, K. Koide, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2435-2438.

⁹⁸ a) H. P. Wessel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6863-6866; b) H. P. Wessel, N. Ruiz, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 901-910.

⁹⁹ T. Mukaiyama, K. Takeuchi, H. Jona, H. Maeshima, T. Saitoh, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1901-1918.

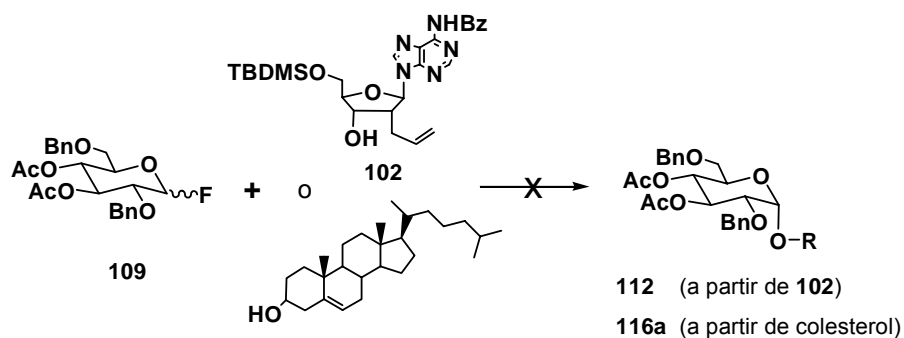
¹⁰⁰ S. Hosono, W.-S. Kim, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4-5.

¹⁰¹ W.-S. Kim, S. Hosono, H. Sasai, M. Shibasaki, *Heterocycles* **1996**, *42*, 795-809.

l'enllaç resultant,¹⁰² observant-se, fins i tot, isomerització entre els dos anòmers en absència de nucleòfils.⁹⁴

En el primer assaig que es va realitzar, es van aplicar les condicions ja descrites en la síntesi de derivats d'Adenofostina recollides en la Taula 8,^{20a} és a dir, tractament de la mescla del donador i acceptor de glicosil (**109** i **102** respectivament) amb TMSOTf en presència de trietilamina. No obstant, no s'obtingué el producte de glicosilació esperat, identificant-se la desprotecció del grup silil present en el nucleòsid (Taula 9, entrada 1). Possiblement es dona un intercanvi del grup silil entre el triflat de trimetilsilil i el *terc*-butildimetilsilil èter del producte de partida, que condueix al producte desprotegit. Una altra opció implicaria la reacció del fluorur alliberat amb el grup silil del nucleòsid.

Taula 9. Reaccions de glicosilació utilitzant el fluorur de glicosil **109**.



Entrada	Acceptors de glicosil	Activador	Dissolvent	Temp.	Temps	Resultat
1	102	TMSOTf/Et ₃ N	Et ₂ O	t.a.	4.5 h	a
2	102	SnCl ₂ -AgClO ₄	Et ₂ O	-15°C a t.a.	18 h	b
3	102	SnCl ₂ -AgClO ₄	Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂	-15°C a t.a.	18 h	b
4	Colesterol	ZnCl ₂ -AgOTf	Dioxà-Toluè	t.a.	12 h	b
5	102	Tf ₂ O	Et ₂ O	-20°C	2 h	c

^a desprotecció del nucleòsid **102**.

^b recuperació productes de partida.

^c descomposició del nucleòsid.

Veient aquest resultat, ens decidirem a assajar, llavors, l'activador de fluor més àmpliament utilitzat en la bibliografia: AgClO₄-SnCl₂ en èter etílic com a dissolvent, ja que aquest sistema havia estat utilitzat per Nicolaou per glicosilar carbohidrats amb grups *terc*-butildimetilsilil i *O*-al·lil en la seva

¹⁰² K. Toshima, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 15-26.

estructura.¹⁰³ Però passades 18 hores de reacció només es van recuperar els dos productes de partida, no observant-se formació del producte de glicosilació ni d'hidròlisi del fluorur de glicosil (Taula 9, Entrada 2).

Es va considerar que un possible problema podria ser la baixa solubilitat del nucleòsid en èter etílic, per tant es decidí repetir la reacció però utilitzant, aquest cop, la mescla de dissolvents Et₂O-CH₂Cl₂ en proporció 4:1. Malauradament, tampoc en aquest sistema de dissolvents s'obtingué cap mena d'evolució de la reacció (Taula 9, Entrada 3). Amb aquest tercer resultat negatiu, s'abandonà la utilització de SnCl₂-AgClO₄ com a sistema d'activació.

A fi de detectar si el problema es centrava en la dificultat d'activació del fluorur de glicosil, es va fer una prova de referència amb colesterol utilitzant ZnCl₂-AgTfO com activador, la qual tampoc va donar lloc al producte de glicosilació (Taula 9, Entrada 4).

D'altra banda, ens havia cridat l'atenció l'elevada estereoselectivitat i eficàcia descrita en la utilització d'anhidrid tríflic com activador de fluorurs de glicosil.⁹⁸ Però quan es van aplicar les condicions descrites als nostres substrats, el resultat va ser la descomposició del nucleòsid **102** (Taula 9, Entrada 5).

Vist els resultats d'aquests quatre assajos de glicosilació, es decidí abandonar l'ús del fluorur **109** com a donador de glicosil i intentar les glicosilacions amb els altres dos grups sortints.

3.2.3.b Síntesi del dibenzil fosfit de 3,4-di-O-acetil-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil (**110**).

Reaccions de glicosilació

Els fosfits de glicosil van ser introduïts per Schmidt,¹⁰⁴ Wong¹⁰⁵ i Watanabe¹⁰⁶ al 1992. Des de llavors una gran varietat de fosfits dialquilats i cíclics s'han sintetitzat i utilitzat en reaccions de glicosilació. Tanmateix, els més utilitzats són els grups dietilfosfit i dibenzilfosfit.

Aquests es preparen pel mètode del fosforamidit.¹⁰⁷ De fet es tracta d'una transesterificació d'un trialkil fosfit en presència de 1H-tetrazole (Esquema 45, etapa a).

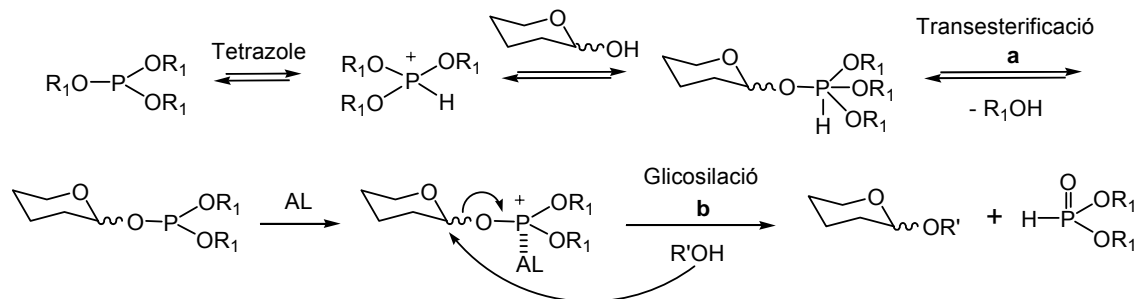
¹⁰³ K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3693-3695.

¹⁰⁴ a) T. J. Martin, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123-6126; b) T. Müller, G. Hummel, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4763-4766; c) T. Müller, G. Hummel, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 325-329.

¹⁰⁵ a) H. Kondo, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748-8750; b) M. M. Sim, H. Kondo, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260-2267; c) H. Kondo, S. Aoki, Y. Ichikawa, R. L. Halcomb, H. Ritzen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877; d) C.-C. Lin, M. Shimazaki, M.-P. Heck, S. Aoki, R. Wang, T. Kimura, H. Ritzen, S. Takayama, S.-H. Wu, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826-6840.

¹⁰⁶ a) Y. Watanabe, C. Nakamoto, S. Ozaki, *Synlett.* **1993**, 115-116; b) Y. Watanabe, C. Nakamoto, Y. Yamamoto, S. Ozaki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6523-6536.

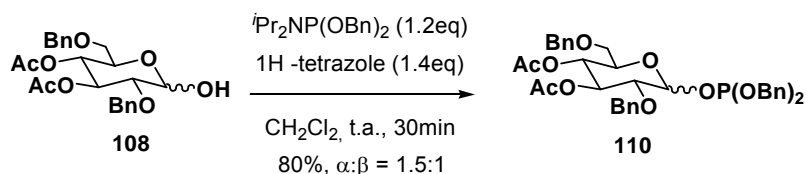
¹⁰⁷ a) S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2223-2311; b) S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1925-1963; c) S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6123-6194; d) S. L. Beaucage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10441-10488.



Esquema 45

El fosfit de glicosil així preparat forma la sal de fosfoni per interacció amb un àcid de Lewis (Esquema 45, etapa b),^{106b} posteriorment, la reacció de glicosilació es dona per substitució nucleòfila.

En el nostre cas, la reacció de **108** amb el fosforamidat ⁱPrNP(OBn)₂ en presència d'1H-tetrazole donà el producte **110** com una mescla d'anòmers (α:β = 1.5:1) amb un rendiment del 80 % (Esquema 46). L'espectre de RMN de ³¹P (senyals a 139.33 i 140.04 ppm) ens corroborà que s'havia obtingut el producte esperat.



Esquema 46

Els àcids de Lewis emprats habitualment per activar els fosfits de glicosil són TMSOTf,^{104a,b,105a,c} BF₂·Et₂O,^{104c} Sn(OTf)₂,^{104b} ZnCl₂ sol^{106b} o acompanyat de AgClO₄,^{106a,b,108} també BiCl₃,^{106a,b} el sistema NIS-TfOH,^{106a,b} o àcids pròtics forts com TfOH.^{105d} Hi ha també activadors que actuen en condicions més suaus, com els perclorats Ba(ClO₄)₂,¹⁰⁹ LiClO₄¹⁰⁹ o el sistema binari iodur de 2,6-di-*terc*-butilpiridini (DTBP) amb Bu₄Ni.¹¹⁰

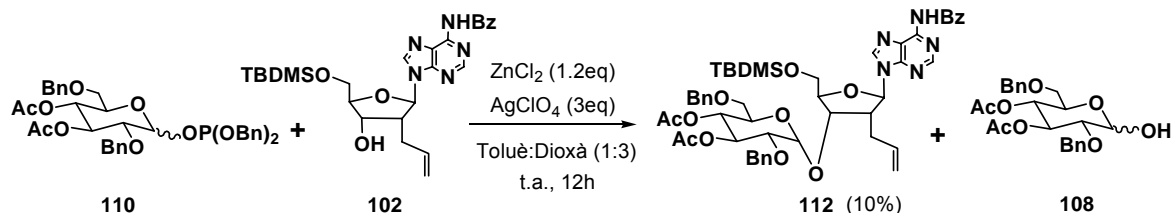
De les metodologies anteriors, únicament la que implica la utilització de ZnCl₂-AgClO₄ ha estat utilitzada en la síntesi de derivats d'adenofostina (Taula 8),²⁸ les quals condueixen exclusivament a l'anòmer α amb rendiments de moderats a bons. En ambdós casos s'utilitzava la mescla de dissolvents anhidres dioxà:toluè en proporció 3:1, en la que el nostre nucleòsid **102** sí que és soluble. Per aquesta raó, es va decidir aplicar aquesta metodologia pels nostres substrats.

¹⁰⁸ K. Sasaki, H. Nagai, S. Matsumura, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5605-5608.

¹⁰⁹ H. Schene, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1227-1230.

¹¹⁰ H. Tanaka, H. Sakamoto, A. Sano, S. Nakamura, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Chem. Commun.* **1999**, 1259-1260.

Tanmateix, el resultat de la glicosilació, a les 12 hores de reacció, va ser molt pobre (rendiment del 10 % del producte d'interès, Esquema 47), i s'aïllà també el producte resultant de la hidròlisi del fosfit de partida. Cal destacar, però, que únicament es formà l'anòmer α .



Esquema 47

L'obtenció del producte d'interès **112** amb l'estereoquímica desitjada es confirmà per RMN de ¹H. D'aquest espectre es pot remarcar la constant d'acoplament entre els protons de la unitat de glucosa J_{H1"-H2"} de 3.6 Hz, valor indicatiu de la formació de l'enllaç α -glicosídic, i la desaparició de l'acoplament del protó anomèric amb l'àtom de fòsfor. També s'aprecià la permanència de tots els grups protectors en la molècula final.

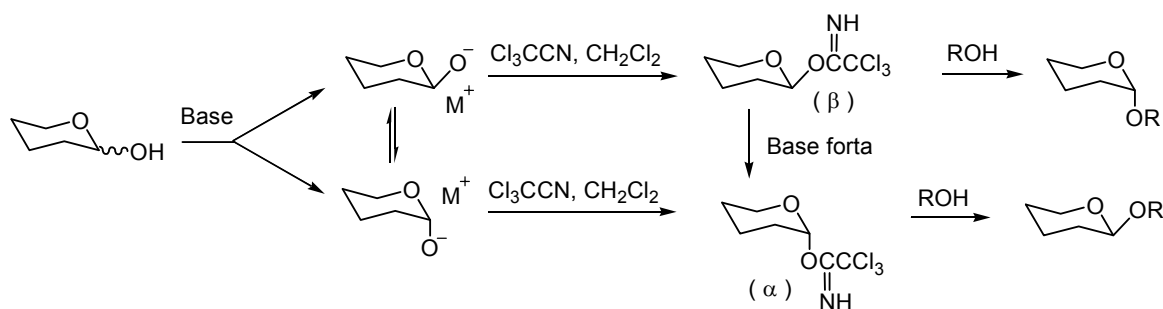
3.2.3.c Síntesi del tricloroacetimidat de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil (111). Reaccions de glicosilació.

Els acetimidats de glicosil van ser introduïts per Sinaÿ i col.¹¹¹ al 1976, i posteriorment Schmidt va modificar el procediment amb la introducció del tricloroacetimidat.¹¹² El grup nitril del tricloroacetimidat és electrodeficient, i aquesta característica permet l'addició de l'hidroxil lliure cetàlic en condicions bàsiques. La utilitat dels tricloroacetimidats radica en que es poden preparar ambdós anòmers selectivament en funció de la base que s'utilitzi.¹¹³ És a dir, en presència d'una base feble, com el carbonat de potassi, s'obé el producte cinètic (imidat β), mentre que si s'utilitzen bases fortes (NaH, DBU) s'obté el tricloroacetimidat α termodinàmicament més estable (Esquema 48). Aquesta selectivitat sorgeix del fet que l'anió β reacciona més ràpidament amb el tricloroacetimidat que l'anió α , i l'imdat β així format és suficientment estable en presència de carbonat de potassi per permetre el seu aïllament. Per una altra banda, amb l'hidrur de sodi es dóna l'anomerització de l'imdat, donant lloc a l'anòmer termodinàmicament més estable (α). Els tricloroacetimidats de glicosil resulten ser relativament estables en condicions bàsiques i neutres, però reaccionen molt ràpidament en condicions àcides.

¹¹¹ J.-R. Pougny, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4073-4076.

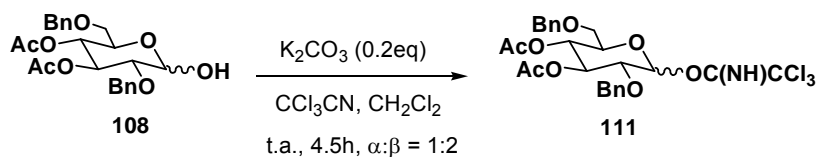
¹¹² R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731-732.

¹¹³ R. R. Schmidt, J. Michel, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 821-824.



Esquema 48

Així, es va fer reaccionar el glucòsid **108** amb acetonitril en diclorometà en presència de carbonat de potassi i s'obtingueren els tricloroacetimidats de glicosil **111** en una relació d'anòmers 1:2 sent, però, l'anòmer β el majoritari (Esquema 49). Aquest imidat s'usà immediatament en la glicosilació per ser un compost poc estable. Tot i això, es realitzà un espectre del cru de reacció abans de la glicosilació, observant-se el senyal a 8.76 ppm que correspon al protó NH i el senyal a 161.3 ppm en l'espectre de ¹³C del doble enllaç C=N, juntament amb el senyal a 91.0 ppm corresponent al carboni CCl₃, confirmant l'obtenció del producte esperat.



Esquema 49

En la primera aplicació dels tricloroacetimidats en reaccions de glicosilació proposada per Schmidt es van utilitzar com activadors pTsOH i BF₃·OEt₂,¹¹² però l'activador que més s'utilitza actualment és el TMSOTf,¹¹⁴ ja que les glicosilacions amb aquest tenen lloc a temperatures baixes i en condicions de reacció suaus. A més, l'ús de triflat de trimetilsilil en èter etílic dona lloc preferentment a glicòsids 1,2-cis.¹¹⁵ A part d'aquest, s'han utilitzat bastants activadors diferents, entre ells es pot destacar àcids pròtics o de Lewis com TfOH,¹¹⁶ para-toluensulfonat de piridini (PPTS),¹¹⁷ i ZnBr₂.¹¹⁸ Altres activadors són CCl₃CHO,¹¹⁹ LiClO₄,¹²⁰ AgOTf,¹²¹ Sn(OTf)₂,¹²² HClO₄ i HB(C₆F₅)₄¹²³ o iode.¹²⁴

¹¹⁴ R. R. Schmidt, G. Grundler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 781-782.

¹¹⁵ R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212-235.

¹¹⁶ a) P. Fügedi, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 377-398; b) P. Fügedi, P. Nánási, J. Szejtli, *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 173-181.

¹¹⁷ a) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2821-2822; b) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696-4705.

¹¹⁸ F. J. Urban, B. S. Moore, R. Breitenbach, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4421-4424.

¹¹⁹ R. R. Schmidt, H. Gaden, H. Jatzke, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 327-330.

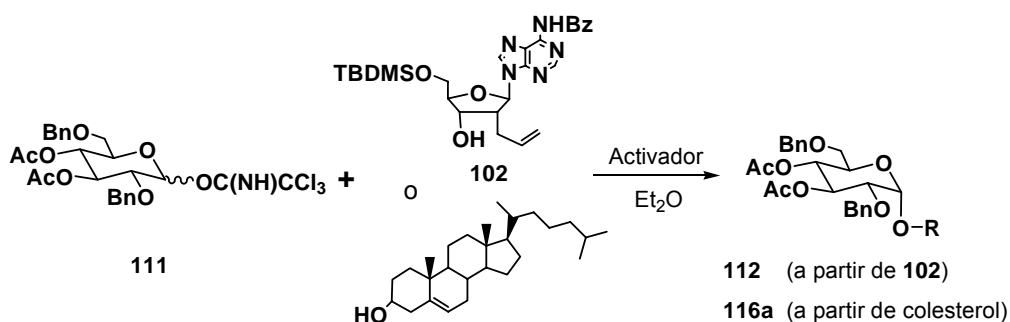
¹²⁰ G. Böhm, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3843-3846.

Veient la varietat d'activadors disponibles ens decidirem a assajar, en primer lloc, la utilització de triflat de trimetilsilil, tot i que en la glicosilació amb el fluorur de glicosil s'havia donat la hidròlisi del nucleòsid. El TMSOTf va ser escollit per ser l'activador que s'havia utilitzat en la síntesi de derivats d'Adenofostina quan el donador de glicosil era un tricloroacetimidat (Taula 8), com en el nostre cas. Per tant, es tractà la mescla del nucleòsid **102** i el carbohidrat **111** amb TMSOTf a temperatura ambient, obtenint-se el producte d'interès **112** amb tan sols un 11 % de rendiment i exclusiva formació de l'anòmer α (Taula 10, entrada 1). Aquest resultat evidencià novament la desprotecció de l'hidroxil primari del nucleòsid per efecte de l'activador.

En aquest moment ens plantejarem la utilització del triflat de *tert*-butildimetilsilil com activador del tricloroacetimidat. Aquesta reacció es provà primer utilitzant colesterol com acceptor de glicosil i s'obtingué el producte de glicosilació amb un 52 % de rendiment (Taula 10, entrada 2), sent la reacció completament estereoselectiva (anòmer α).

Les mateixes condicions amb el nucleòsid **102** van permetre millorar el rendiment del primer assaig, però aquest va ser només del 18 % en l'anòmer α (Taula 10, Entrada 3).

Taula 10. Reaccions de glicosilació utilitzant el tricloroacetimidat **111**.



Entrada	Acceptador de glicosil	Activador	Temp.	temps	R (%)	α : β
1	102	TMSOTf	t.a.	1 h	11%	1:0
2	Colesterol	TBDMSOTf	0°C a t.a.	2 h	52%	1:0
3	102	TBDMSOTf	0°C a t.a.	3 h	18%	1:0

¹²¹ a) S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 131-136; b) G. Wei, G. Gu, Y. Du, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 385-393.

¹²² a) J. C. Castro-Palomino, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5343-5346; b) J. Bartek, R. Müller, P. Kosma, *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 259-273.

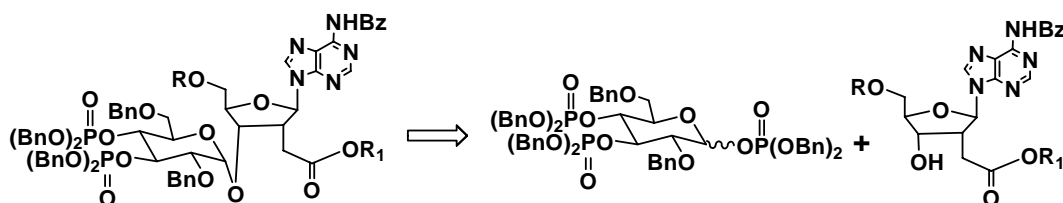
¹²³ H. Jona, H. Mandai, Y. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 426-427.

¹²⁴ K. P. R. Kartha, T. S. Karkkainen, S. J. Marsh, R. A. Field, *Synlett.* **2001**, 260-262.

Arribats en aquest punt es plantejà que potser la presència del grup al·lil en el nucleòsid de partida podria dificultar l'obtenció del producte de glicosilació, bé interferint en l'estabilitat de l'enllaç *N*-glicosídic, o bé reaccionant amb els activadors utilitzats. Per tant, es decidí assajar una nova estratègia.

3.2.4 SEGONA APROXIMACIÓ SINTÈTICA

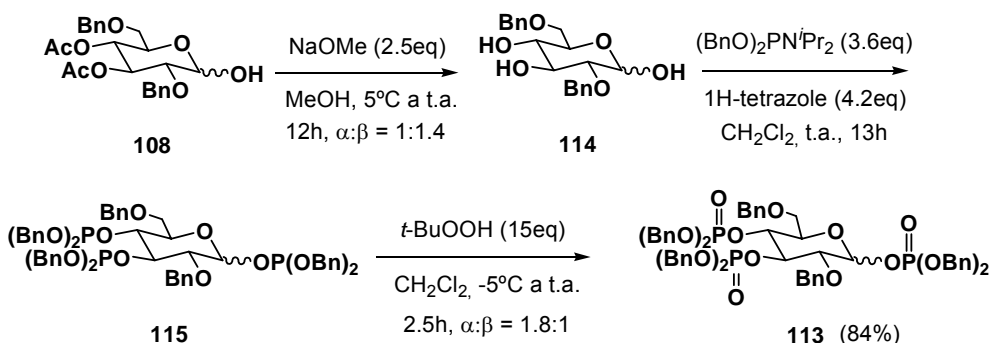
És evident que la glicosilació constitueix una etapa limitant del procés. Veient que els rendiments obtinguts en les glicosilacions anteriors no ens permetien continuar la síntesi, es pensà en intentar realitzar aquesta reacció entre un glicòsid que ja contingués els dos grups fosfat en la seva estructura, i un nucleòsid amb el grup carboximetil en 2' (Esquema 50), de manera que el producte així obtingut necessitaria menys modificacions posteriors.



Esquema 50

3.2.4.a Síntesi de 2,6-di-*O*-benzil-1,3,4-tris(dibenziloxifosfanil)- α,β -D-glucopiranososa (**113**). Reacció de glicosilació

En primer lloc ens centrarem en les modificacions de la unitat de glucosa. El grup fosfat en sí també és un grup sortint susceptible de donar glicosilacions per acció d'un activador, per tant, ens decidirem a sintetitzar el derivat de glucosa trifosfat **113** a partir del producte **108** (Esquema 51).



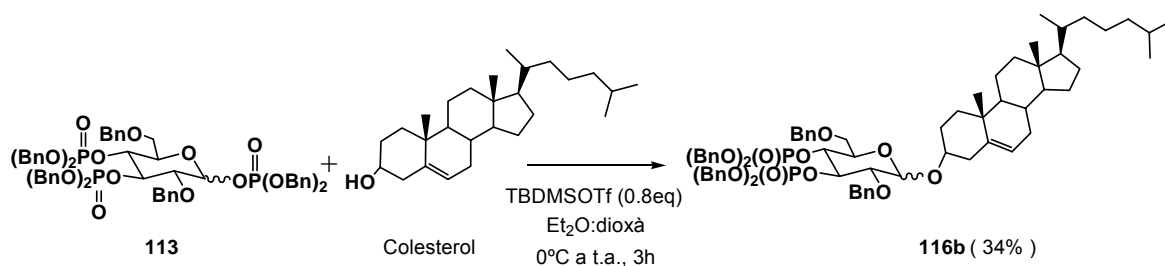
Esquema 51

Amb aquesta idea es va portar a terme la desprotecció dels grups acetil per reacció amb metòxid de sodi en metanol i fosforilació dels hidroxils per tractament amb *N,N*-diisopropilfosforamidat de

dibenzil i 1H-tetrazole, amb l'oxidació posterior, en el mateix medi de reacció, mitjançant *t*-BuOOH. Les tres reaccions es realitzaren sense purificacions intermèdies i el resultat va ser l'obtenció del producte desitjat en un 84 % de rendiment respecte **108** (tres passos de reacció). L'espectre de RMN de fòsfor presentà sis senyals entre -1.0 i -2.0 ppm, indicatives de que s'havien obtingut els dos anòmers trifosfat.

La utilització de fosfats de glicosil en reaccions de glicosilació va ser introduïda per Hashimoto al 1989.¹²⁵ Frequentment es tracta de fosfats difenil i di-*n*-butil, però també es pot trobar fosfats cíclics de tipus propan-1,3-diil.¹²⁶ L'activador més utilitzat és el TMSOTf¹²⁶ però també s'utilitza TDSOTf,¹²⁷ BF₃·Et₂O,¹²⁷ ZnI₂,¹²⁷ TfOH¹²⁷ o LiClO₄.¹²⁸

S'assajà, doncs, la glicosilació de colesterol amb aquest donador de glicosil i triflat de *tert*-butildimetilsilil com activador de la posició anomèrica. El resultat va ser l'obtenció d'ambdós productes de glicosilació (α i β) amb un rendiment total de només el 34 % (Esquema 52).



Esquema 52

3.2.4.b Modificacions en el nucleòsid. Trencament oxidatiu del grup al·lil

Seguint amb el plantejament d'aquesta segona aproximació sintètica, s'estudià l'oxidació del grup al·lil a partir del nucleòsid completament protegit **98** (Esquema 53). En la bibliografia es poden trobar diferents mètodes d'oxidació de dobles enllaços, però des d'un principi ens centràrem en dos: (a) ús de RuO₄¹²⁹ en quantitats catalítiques generat "in situ" a partir de RuO₂ o RuCl₃ amb periodat o hipoclorit com a reactius oxidants;¹³⁰ i (b) utilitzar OsO₄¹³¹ i NaIO₄ a fi d'hidroxilar el

¹²⁵ S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 685-687.

¹²⁶ a) V. Hariprasad, G. Singh, I. Tranoy, *Chem. Commun.* **1998**, 2129-2130; b) H. Vankayalapati, G. Singh, I. Tranoy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1373-1381.

¹²⁷ O. J. Plante, E. R. Palmacci, R. B. Andrade, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9545-9554.

¹²⁸ G. Böhm, H. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 613-619.

¹²⁹ C. Djerassi, R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3838-3840.

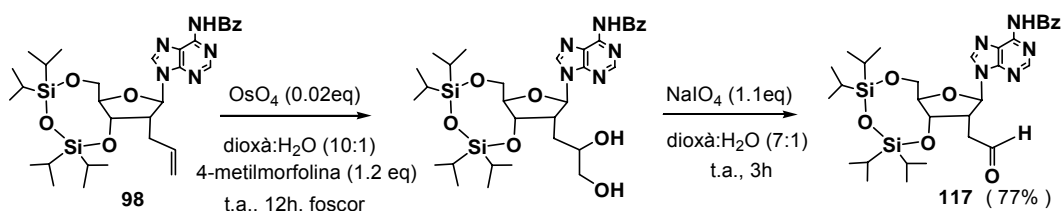
¹³⁰ P. H. J. Carlsen, T. Katsuld, V. S. Martin, K. B. Sahrpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

¹³¹ a) R. Pappo, S. Allen Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479; b) V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.

doble enllaç i fer una ruptura oxidant per tornar a oxidar l'aldehid resultant amb NaClO₂.¹³² Aquest darrer mètode és el més àmpliament utilitzat en l'àmbit dels nucleòsids.

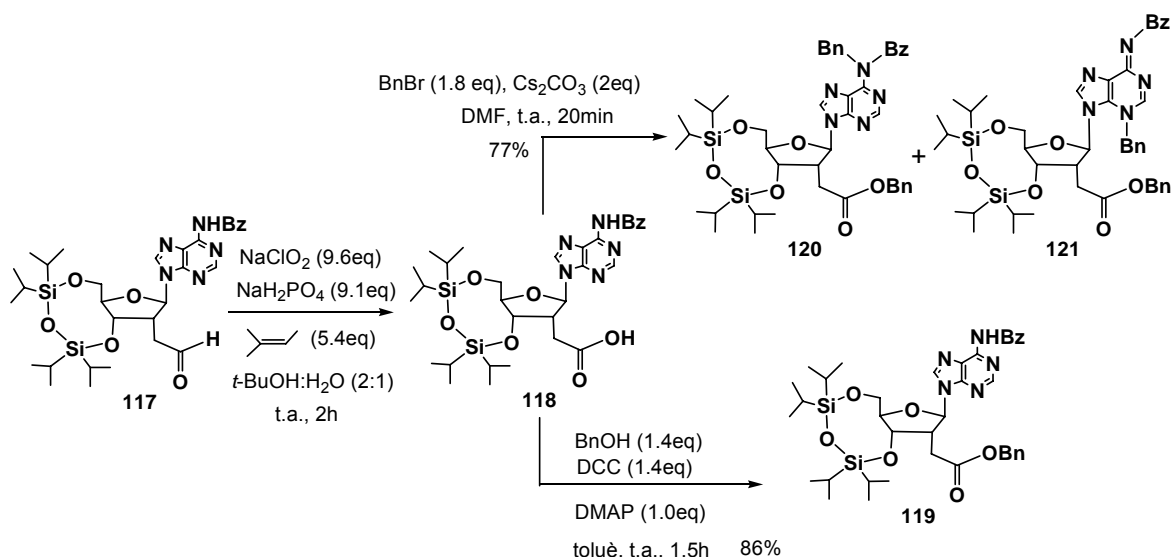
Emprant la primera metodologia, l'oxidació resultà ser extremadament lenta, observant-se encara molt producte de partida als dos dies de reacció. Amb el segon mètode, en canvi, s'obtingué el diol quantitativament, aquest s'oxidà a l'aldehid **117** d'interès amb un rendiment global del 77 % en tan sols 15 hores de reacció (Esquema 53). Sent, per tant, aquest el mètode escollit per a la nostra síntesi.

Les dades espectrocòpiques que caracteritzen el producte **117** són, sens dubte, el protó d'aldehid a 9.86 ppm i el senyal de carbonil a 199.8 ppm en l'espectre de RMN de ¹H i ¹³C respectivament.



Esquema 53

Un cop aïllat i caracteritzat l'aldehid **117**, es tornà a oxidar aquest per tractament amb NaClO₂, obtenint-se així l'àcid carboxílic **118** en només dues hores (Esquema 54). Aquest s'esterificà directament amb bromur de benzil i carbonat de cesi, obtenint-se dos productes de reacció.



Esquema 54

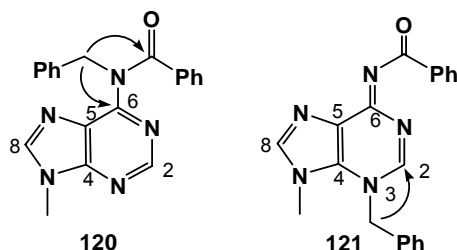
¹³² a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890; b) V. P. Kudesia, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, *81*, 623-628.

Sorprenentment cap dels dos productes corresponia a l'éster **119** esperat, ja que a més de l'esterificació es donà benzilació de la base nitrogenada tant en la posició N^6 (**120**) com en la posició N^3 (**121**). Aquest tipus d'alquilacions del nitrogen de la posició 3 de l'adenina s'ha observat en varis casos descrits en la bibliografia.¹³³

Les dades espectroscòpiques més significatives són les que s'indiquen a continuació:

- ✓ En l'espectre de RMN de ^1H s'observen dos senyals característics de metilè benzílic en ambdós compostos **120** i **121** (Taula 11). Els dos presentaven també absència de senyal del protó d'amida però s'observaven els protons característics de la base d'adenina (H2 i H8).
- ✓ L'espectre HMBC mostra pel producte **120** els protons del metilè benzílic (NCH_2Ph) els quals correlacionen amb el carbonil del benzoat i el C6 de l'adenina, mentre que el mateix metilè en el producte **121** no correlaciona amb el carbonil del benzoat i sí ho fa amb el carboni de l'adenina C2. D'altra banda, pel producte **121**, el carboni del metilè benzílic correlaciona amb el H2 de la base nitrogenada.

Taula 11. Dades més rellevants dels productes de l'esterificació, **120** i **121**.



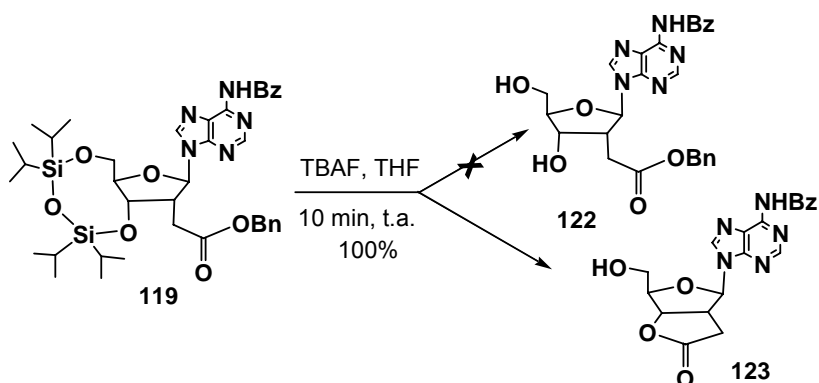
Producte	NCH_2Ph	OCH_2Ph	NH	H8	H2	CO, Bz
120	5.64 (s)	5.00, 4.94 (d, J= 12.0Hz)	X	8.47	7.99	171.8
121	5.37, 5.32 (d, J=14.8Hz)	5.07, 4.99 (d, J=12.4Hz)	X	7.73	7.96	177.2

- ✓ En l'espectre NOESY del producte **120** s'observa correlació entre el CH_2Ph i els dos protons de l'adenina, mentre que pel producte **121** només hi ha correlació amb el H2.
- ✓ El desplaçament químic del carboni carbonílic en l'espectre de RMN de ^{13}C és diferent pels dos productes (Taula 11).

¹³³ Exemples: a) G. H. Hakimelahi, Z. Morteza, A. A. Jarrahpour, S. Hashem, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 219-231; b) M. Kim, G. W. Gokel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1686-1688.

Davant aquests resultats, es buscà un mètode d'esterificació més suau, per tractament del compost **118** amb alcohol benzílic en presència de DMAP i dicitclohexilcarbodiimida (DCC)¹³⁴ com agent deshidratant. Aplicant aquesta metodologia, efectivament s'obtingué el compost monobenzilat **119** d'interès amb un 86 % de rendiment (Esquema 54).

Un cop format l'èster benzílic s'assajà la desprotecció del grup disiloxà aplicant el mateix procediment que en casos anteriors (TBAF en THF) esperant obtenir el producte **122** (Esquema 55). Però en aquesta ocasió, no només es donà la desprotecció esperada, sinó que a més es donà una transesterificació intramolecular, obtenint-se la lactona **123** de forma quantitativa en tan sols 10 minuts de reacció.



Esquema 55

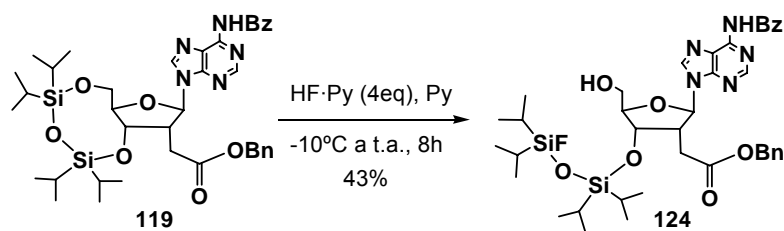
La formació de la lactona s'evidencià per RMN de ¹H, on els dos doble doblets que corresponen al grup metilè en l'èster benzílic **119**, es simplifiquen en el producte **123** a un doble doblet i un doblet, incrementant-se considerablement el valor de la J (de 16.8 Hz a 18.4 Hz). L'absència dels senyals corresponents als protons metilènics del grup benzil, també és indicatiu que aquest grup no es troba en el producte final.

Altres mètodes alternatius de desililació són per exemple HF·Py i Et₃N·3HF. No obstant, lactonitzacions d'èsters metílics incorporats a nucleòsids han estat també descrits en presència d'HF·Et₃N.¹³⁵ Ens decantarem llavors per assajar la utilització d'àcid fluorhídric en piridina.

Quan s'aplicaren aquestes condicions per tal de desprotegir el disiloxà de **119** (Esquema 56), es va donar la desprotecció de únicament una de les dues posicions, ja que en l'espectre de RMN de ¹H del producte final (**124**) s'apreciaven encara els senyals corresponents al disiloxà sense detectar la formació de la lactona, havent restat lliure, doncs, el grup hidroxil primari.

¹³⁴ J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.

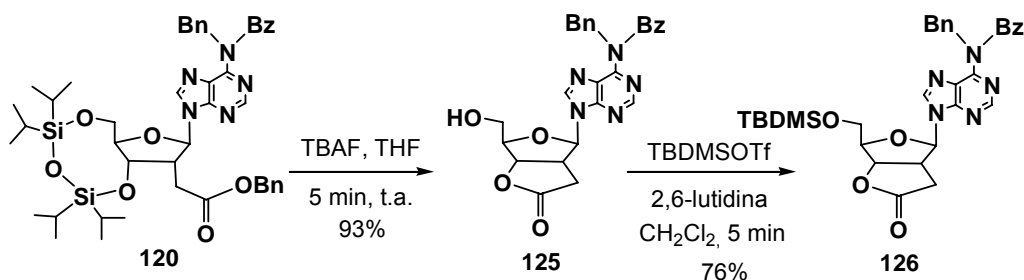
¹³⁵ A. J. Lawrence, J. B. J. Pavay, M.-Y. Chan, R. A. Fairhurst, S. P. Collingwood, J. Fisher, R. Cosstich, I. A. O'Neil, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2761-2767.



Esquema 56

Comportaments d'aquest tipus han estat descrits en intents de desprotecció d'aquest grup en condicions àcides¹³⁶ i per tractament amb HF-piridina.¹³⁷

Veient que la desprotecció del disiloxà era problemàtica, es decidí centrar els nostres esforços en l'obertura de la γ -butirolactona obtinguda. Per assajar aquesta reacció, es sintetitzà la lactona provinent del nucleòsid **120** per tractament amb TBAF, i es protegí l'alcohol primari del producte **125** per reacció amb el triflat de *tert*-butildimetilsilil (**126**, Esquema 57).

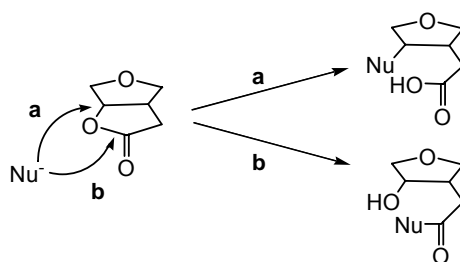


Esquema 57

La reacció d'una lactona cíclica amb un nucleòfil es pot donar en l'enllaç oxigen-carboni (Esquema 58, **a**) o l'enllaç oxigen-acil (**b**), en funció del nucleòfil utilitzat i les condicions de reacció. L'obertura per la via **a** no és d'interès en el nostre cas, ja que necessitem mantenir l'hidroxil de la posició 3' lliure per poder actuar com acceptor de glicosil en la glicosilació. En canvi, l'obertura per la via **b** ens permetria mantenir l'esmentat grup. Només nucleòfils forts donen aquest tipus d'obertures per atac al grup carbonil donant lloc a la transesterificació.

¹³⁶ a) W. T. Markiewicz, *J. Chem. Res.* **1979**, 24-25; b) W. T. Markiewicz, N. S. Payukova, Z. Samek, J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 1860-1865.

¹³⁷ a) T. Ziegler, K. Neumann, E. Eckhardt, G. Herold, G. Pantkowski, *Synlett.* **1991**, 699-701; b) T. Ziegler, E. Eckhardt, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *44*, 6615-6618; c) T. Ziegler, E. Eckhardt, G. Pantkowski, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *13*, 81-109; d) T. Ziegler, R. Dettmann, M. Duzenko, V. Kolb, *Carbohydr. Res.* **1996**, *295*, 7-23.



Esquema 58

La reacció més àmpliament utilitzada per obrir la lactona per la via **b** és l'aminolisi en presència d'àcids de Lewis.¹³⁸ Però es necessita un medi àcid fort per transformar l'amida resultant en l'àcid carboxílic, condicions en les que es podria donar la hidròlisi de l'enllaç *N*-glicosídic. Per tant, ens interessaria poder obtenir un èster directament, i que aquest fos prou estable per no revertir a la lactona. L'èster metílic, en aquest sentit, és més estable que el benzílic.

Fixat l'objectiu, doncs, d'obrir la lactona per l'enllaç O-acílic (via **b**) i obtenir un èster metílic, es trobaren tres procediments en la bibliografia. El primer consistia en fer reaccionar la γ -butirolactona en metanol i en presència de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.¹³⁹ Aquest procediment es descartà directament per poder-se donar la hidròlisi de l'enllaç *N*-glicosídic amb el trifluorur de bor.

Un segon procediment consistia en el tractament de la lactona amb NaOH aquós en metanol, seguida de l'esterificació amb iodur de metil.¹⁴⁰ Tanmateix, quan s'aplicà aquest tractament a la lactona **126**, es recuperà el producte de partida.

El tercer i últim procediment implicava la formació de l'èster metílic per tractament de la lactona amb metòxid de sodi en metanol, però, en el nostre cas, s'obtingué la hidròlisi de l'enllaç glicosídic del producte **126**.

Arribats a aquest punt, veient que tant les glicosilacions amb el nucleòsid 2'-*C*-al·lilat com l'obtenció d'un nucleòsid amb el grup carboximetil, incorporat en etapes prèvies a la glicosilació, no són viables, es va desistir de sintetitzar el producte 2'-carboximetil derivat de l'Adenofostina (**58**). Tanmateix, la preparació de la unitat trifosfat derivada de glucosa permet obrir una nova via sintètica cap a les Adenofostines, diferent a les utilitzades fins el moment, per introducció dels grups fosfats en etapes prèvies a la glicosilació. Caldria, però, optimitzar les condicions per poder utilitzar-los com a donadors de glicosil.

¹³⁸ a) P. Lesimple, D. C. H. Bigg, *Synthesis* **1991**, 306-308; b) P. Lesimple, D. C. H. Bigg, *Synthesis* **1992**, 277-278.

¹³⁹ Z. Yan, R. Weaving, P. Dauban, R. H. Dodd, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7593-7595.

¹⁴⁰ S. Sano, T. Miwa, K. Hayashi, K. Nozaki, Y. Ozaki, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4029-4031.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

3.3 APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE LA 2"-DESOXI-2"-FLUORO ADENOFOSTINA A (58)

La introducció d'un àtom de fluor en compostos biològicament actius és una modificació aparentment simple, però que condueix generalment a un canvi dràstic en llur activitat.¹⁴¹ Per exemple, la substitució en la timidina natural de l'àtom d'hidrogen de la posició 2'-β (configuració arabino) o el grup 3'-hidroxil per un àtom de fluor, condueix a nous nucleòsids amb potent propietats antivirals, el FMAU¹⁴² i el FLT,¹⁴³ respectivament (Figura 24).

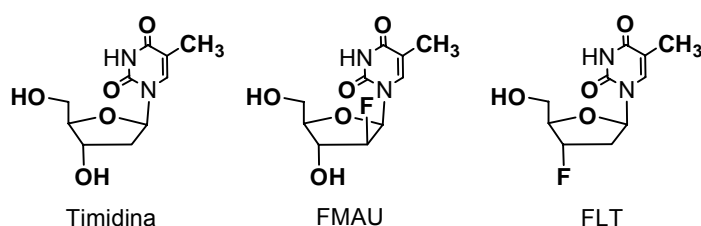


Figura 24. Timidina i fluoronucleòsids anàlegs: FMAU i FLT.

La presència d'un àtom de fluor en la fracció carbohidrat d'un nucleòsid provoca en alguns aspectes només un petit canvi en la forma de l'estructura modificada. L'àtom de fluor mimetitza correctament a un protó, pel seu petit tamany o a un grup hidroxil per la seva similar polaritat. D'altra banda, a l'igual que un grup hidroxil, el fluor és capaç de formar ponts d'hidrogen, malgrat que únicament com acceptor d'aquests i de forma més feble.¹⁴⁴ Per aquest darrer aspecte, la substitució d'un grup hidroxil per fluor permet extraure conclusions sobre el paper dels grups hidroxils en l'activitat de la molècula. Concretament en el camp dels carbohidrats, aquesta substitució constitueix un mètode estàndard per provar si un punt d'interacció biològica conté un residu en un lloc específic amb un enllaç d'hidrogen de tipus donador o acceptor.¹⁴⁵

En aquest sentit s'ha constatat que el fet d'introduir un o més àtoms de fluor en molècules amb activitat biològica, modifica l'afinitat i la selectivitat de l'enllaç proteïna-ligand, per això s'estan fent estudis per determinar quines són les interaccions específiques del fluor amb els aminoàcids de les proteïnes i la fortlesa de les mateixes. Sembla clar que els fragments H-C_α-C=O de les

¹⁴¹ a) M. Schlosser, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3-17; b) "Fluorinated Carbohydrates, Chemical and Biochemical Aspects", Ed: N.F. Taylor, ACS Symposium Series, n° 374, American Chemical Society, Washington DC, **1988**, pp 176-190.

¹⁴² K.A. Watanabe, U. Reichman, K. Hirota, C. Lopez, J.J. Fox, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 21-24.

¹⁴³ G. Etzold, R. Hintsche, G. Kowollik, P. Langen, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 2463-2472.

¹⁴⁴ J.A.K. Howard, V.J. Hoy, D. O'Hagan, G.T. Smith, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12613-12622.

¹⁴⁵ a) S.G. Withers, I.P. Street, M.D. Percival a "Fluorinated Carbohydrates, Chemical and Biochemical Aspects", Ed: N.F. Taylor, ACS Symposium Series, n° 374, American Chemical Society, Washington DC, **1988**, pp 59-77; b) I.P. Street, C.R. Armstrong, S.G. Withers, *Biochemistry* **1986**, *25*, 6021-6027; c) J.E.G. Barnett a *Carbon-Fluorine Compounds: Chemistry, Biochemistry and Biological Activities Symposium*, Elsevier, Amsterdam, **1972**, pp 95-110.

proteïnes aporten un ambient clarament fluorofilic, com a conseqüència de les interaccions dipolars 146 C-F...H_α-C-C=O i C-F...C=O.¹⁴⁷ D'altra banda, hi ha evidències que apunten al fet que els grups C-F experimenten interaccions dipolars favorables amb residus electrofílics com C≡N, C-F i -NO₂.^{147b} Altres interaccions que s'han constatat són les que es deriven d'una interacció amb els protons aromàtics (C-F...H-C_{Ar}).^{147b,148}

Tanmateix, l'existència d'un àtom de fluor pot afectar seriosament les propietats estereoelectròniques de la molècula en que es troba. Així, restringeix la mobilitat conformacional dels nucleòsids¹⁴⁹ i, degut a la seva elevada electronegativitat, estabilitza l'enllaç glicosídic (si es troba en una posició propera a ell) respecte la seva hidròlisi.¹⁵⁰ Per aquesta raó, en l'àmbit dels carbohidrats i dels nucleòsids, l'interès en els C-2 fluoroanàlegs es justifica per la resistència a la degradació dels compostos biològicament actius que contenen carbohidrats amb aquesta modificació.^{150,151}

D'altra banda, la incorporació de fluor també afecta la susceptibilitat dels derivats de citosina i adenosina per una desaminació enzimàtica i l'elevada energia de l'enllaç carboni-fluor el fa relativament resistent a les transformacions metabòliques.

Com ja s'ha apuntat anteriorment, una de les raons que explica la perllongada activitat de les Adenofostines radica en que aquestes són més resistents als enzims que metabolitzen l'IP₃. La presència d'un àtom de fluor en la posició 2'' d'aquest producte natural reforçaria l'enllaç glicosídic i, amb això, les propietats del producte en incrementant-se llur estabilitat front a la hidròlisi àcida. D'altra banda, és conegut que el grup hidroxil de la posició 2'' és un dels punts claus en l'activitat d'aquests productes.

¹⁴⁶ a) J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89-98; b) A. DerHovanessian, J. B. Doyon, A. Jain, P. R. Rablen, A.-M. Sapse, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1359-1362; c) V. R. Thalladi, H.-C. Weiss, D. Bläser, R. Boese, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8702-8710; d) J. Parsch, J. W. Engels, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5664-5672.

¹⁴⁷ a) J. A. Olsen, B. W. Banner, P. Seiler, U. O. Sander, A. D'Arcy, M. Stihle, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2507-2511; b) J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666-675; c) J. C. Biffinger, H. W. Kim, S. G. DiMagno, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622-627.

¹⁴⁸ G. M. Dubowchik, V. M. Vrudhula, B. Dasgupta, J. Ditta, T. Chen, S. Sheriff, K. Sipman, M. Witmer, J. Tredup, D.M. Vyas, T. A. Verdoorn, S. Bollini, A. Vinitsky, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3987-3990.

¹⁴⁹ a) C. Thibaudeau, N. Nishizono, Y. Sumita, A. Matsuda, J. Chattopadhyaya, *Nucleosides Nucleotides* **1999**, *18*, 1035-1053, i referències aquí citades; b) V.E. Marquez, B.B. Lim, J.J. Barchi, M.C. Nicklaus, C.K. Chu, D.C. Baker (Eds.), *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Plenum, New York, **1993**, pp 265-284.

¹⁵⁰ M.N. Namchuk, J.D. McCarter, A. Becalski, T. Andrews, S.G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1270-1277.

¹⁵¹ a) K.W. Pankiewicz, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 87-105; b) K. Lee, Y. Choi, G. Gumina, W. Zhou, R.F. Schinazi, C.K. Chu, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1313-1320, i referències aquí citades.

Donat que el nostre grup de recerca té una dilatada experiència en la síntesi de fluorocarbohidrats¹⁵² i fluoronucleòsids,¹⁵³ ens vam plantejar abordar la síntesi de l'anàleg 2"-fluorat de la Adenosfostina A (**58**, Figura 25) amb un doble interès:

- millorar l'estabilitat del producte natural gràcies a la presència d'un àtom de fluor en la posició 2" de l'Adenosfostina.
- poder obtenir informació sobre el paper que exerceix el grup hidroxil de la posició 2" en la interacció amb el receptor, i concretament, si aquesta es realitza mitjançant un enllaç d'hidrogen donador o acceptor.

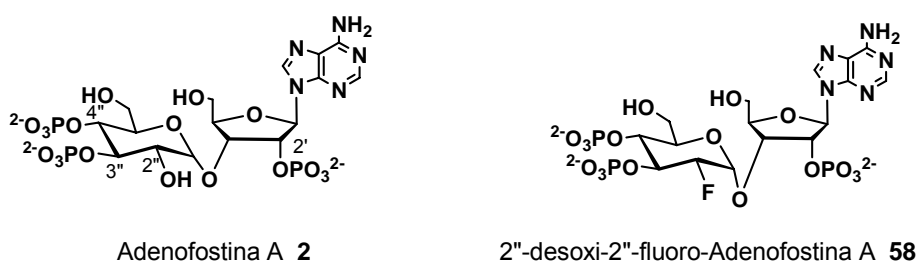
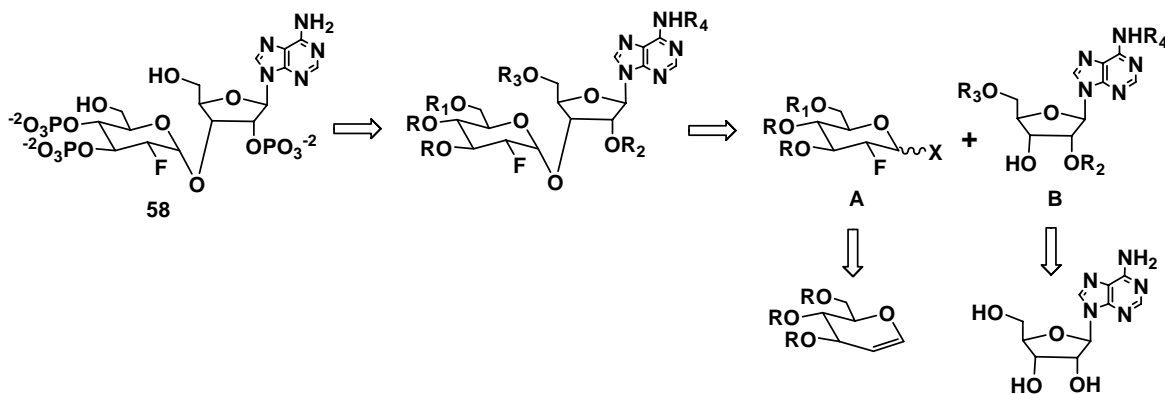


Figura 25. Adenosfostina (**2**) i 2"-desoxi-2"-fluoro-Adenosfostina (**58**)

L'anàlisi retrosintètica proposada per a la síntesi de la molècula objectiu **58** és l'especificada en l'Esquema 59.



Esquema 59

Les etapes claus d'aquesta ruta sintètica impliquen la preparació del donador de 2-desoxi-2-fluoro glicosil (**A**) per fluoració del corresponent D-glucal convenientment protegit i la glicosilació

¹⁵² a) M. Aghmiz, Y. Díaz, G.H. Jana, M.I. Matheu, R. Echarri, S. Castellón, M.L. Jimeno, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6733-6743; b) R. Fernández, M.I. Matheu, R. Echarri, S. Castellón, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3523-3532; c) M.I. Barrena, M.I. Matheu, S. Castellón, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2184-2188.

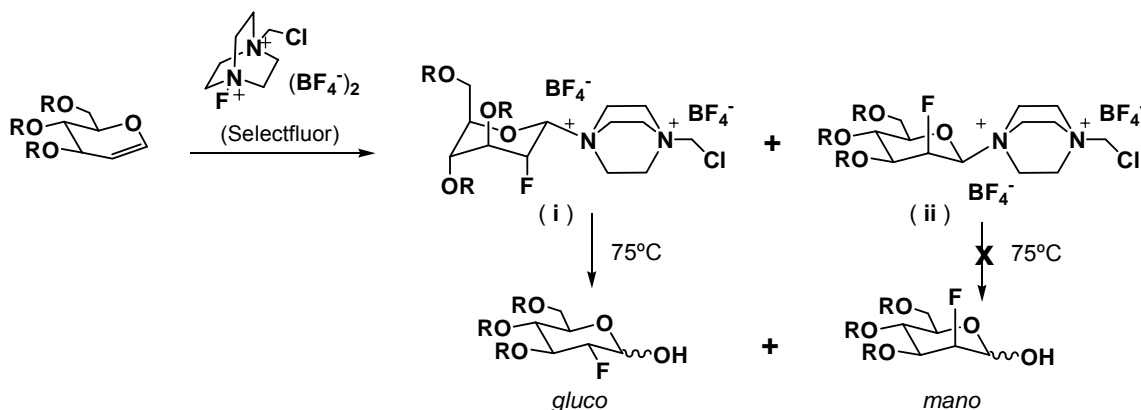
¹⁵³ a) N. Poopeiko, R. Fernández, M.I. Barrena, S. Castellón, J. Forniés-Cámer, C.J. Cardin, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1375-1379; b) R. Fernández, S. Castellón, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8497-8508.

estereoselectiva del nucleòsid tipus **B**, a fi d'obtenir l'enllaç α -glicosídic entre els fragments de ribofuranosa i glucopiranososa. Al seu temps, la unitat de ribofuranosa **B** s'obtindria a partir de l'adenosina, mitjançant la protecció adequada dels hidroxils i la base nitrogenada.

3.3.1 SÍNTESI DE LA 2-DESOXI-2-FLUORO GLUCOSA

Es va considerar que el 2-desoxi-2-fluoro derivat **A** podria obtenir-se per reacció d'addició d'un agent de fluoració electrofílic al doble enllaç del D-glucal protegit. Hi ha varis mètodes per sintetitzar compostos d'aquest tipus, però, en els darrers anys, s'ha demostrat que el Selectfluor (tetrafluoroborat de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazonibiciclo[2.2.2]octà, Esquema 60) és un reactiu molt suau per tal d'aconseguir fluoracions eficients, permetent l'obtenció de 2-desoxi-2-fluoro carbohidrats per reacció, a temperatura ambient, d'un glical en presència d'un nucleòfil.¹⁵⁴

Estudis realitzats per tal de descriure el mecanisme¹⁵⁵ d'aquesta reacció indiquen que inicialment es produeix una addició *sin* del fluorur i el contraió amònic sobre el doble enllaç (Esquema 60); el contraió és desplaçat de la posició anomèrica per un nucleòfil extern segons un mecanisme S_N1 o S_N2. Si el nucleòfil correspon a l'aigua que s'utilitza com a cosolvent, s'obtenen els productes *gluco* i *mano* indicats a l'esquema 60. La distribució dels productes formats depèn del volum del nucleòfil, del volum dels substituïents de l'anell de carbohidrat i de la conformació adoptada pel mateix.^{155,156}



Esquema 60

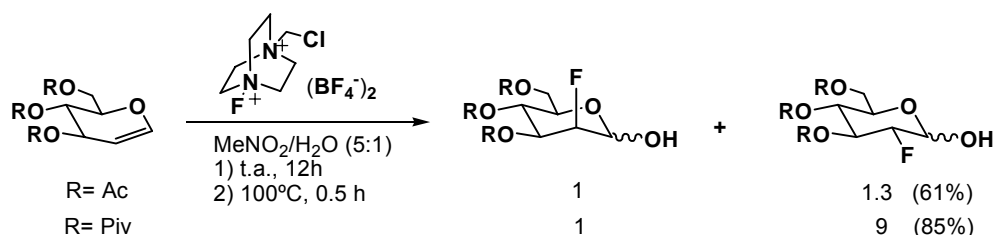
Així, Dax i col. han observat que l'estereoselectivitat del procés depèn, en gran manera, dels grups protectors presents en el D-glucal.^{155,156} De manera que quan els grups protectors són de tipus O-acetil s'obtenen mesclades de diastereoisòmers quasi equimolars, mentre que, quan els grups

¹⁵⁴ M.D. Burkart, Z. Zhang, S.-Ch. Hung, Ch.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743-11746.

¹⁵⁵ K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B.J. Paul, *Carbohydrate Res.* **2000**, *327*, 47-86.

¹⁵⁶ J. Ortner, M. Albert, H. Weber, K. Dax, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 297-316.

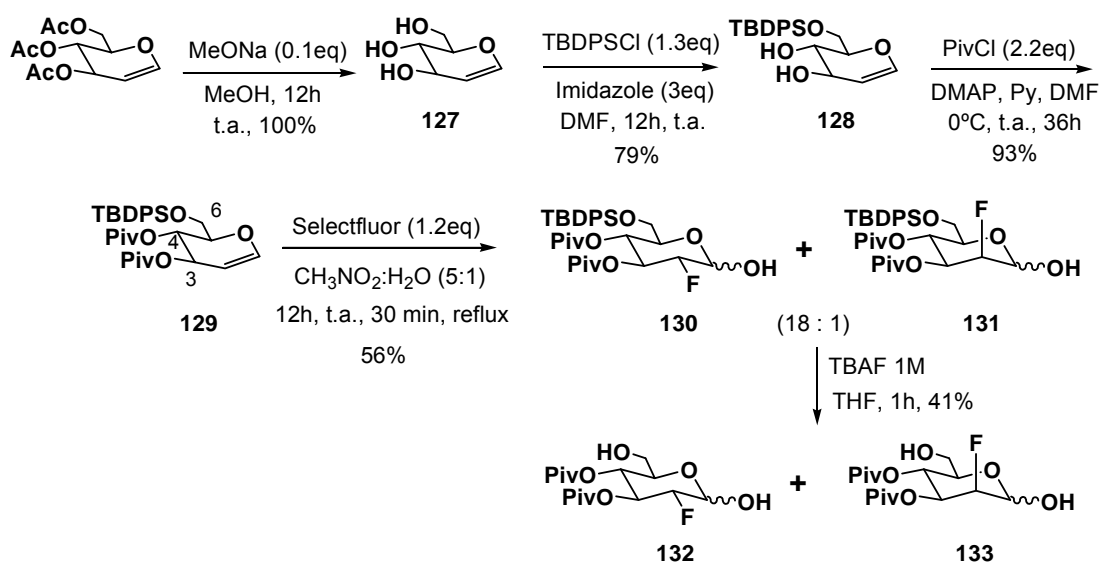
protectors del tri-*O*-acetil-*D*-glucal són substituïts per grups pivaloïl, la relació del 2-desoxi-2-fluoro-*gluco* derivat s'incrementa en una proporció de 9:1 (Esquema 61).



Esquema 61

Ara bé, la velocitat d'hidròlisi dels adductes intermedis (i) i (ii) (Esquema 60) també influeix en la proporció de productes de reacció.¹⁵⁶ Estudis de RMN de ¹⁹F realitzats a partir de diferents glucals protegits han demostrat que l'adducte que dona lloc al glucopiranòsid s'hidrolitza més ràpidament que el del manopiranòsid. Per tant, es pot controlar la major o menor proporció dels diastereoisòmers finals en funció del temps que es deixi la mescla de reacció a temperatura elevada un cop consumit el *D*-glucal inicial.

En el nostre cas, necessitem distingir les posicions 3 i 4 respecte de la 6 a fi d'introduir els grups fosfats presents en l'Adenofostina a les darreres etapes de la síntesi. Per aquesta raó, es va considerar la utilització del glucal **129** (Esquema 62), en el qual tots els grups protectors són voluminosos, fet que permetria obtenir de forma majoritària el *gluco* derivat **130** en front del *mano* derivat **131** i estant a més les posicions 3 i 4 diferenciades. Segons els precedents comentats anteriorment, la formació del producte *gluco* del nostre interès s'afavoriria també pel manteniment de la mescla de reacció a temperatura alta després de la formació dels adductes intermedis.



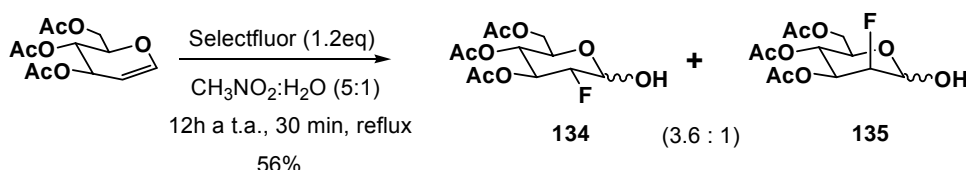
Esquema 62

Amb aquest objectiu, es va hidrolitzar els grups acetils del tri-*O*-acetil-*D*-glucal comercial en medi bàsic, obtenint el *D*-glucal¹⁵⁷ quantitativament (**127**, Esquema 62), el qual, al seu temps, es tractà amb clorur de *tert*-butildifenilsilil i imidazole per tal de formar el silil éter en la posició 6 (**128**).¹⁵⁸ L'esterificació posterior de les posicions secundàries amb clorur de pivaloïl, ens permeté obtenir el glucal **129** d'interés en tres etapes i bons rendiments (Esquema 62).

L'obtenció del producte **129** es confirmà per la presència en l'espectre de RMN de ¹H dels tres singlets corresponents als grups *tert*-butils i els multiplets de la zona aromàtica, així com els dos senyals corresponents a grup carbonil a 178.0 i 176.7 ppm en l'espectre de ¹³C.

Com s'esperava, el posterior procés de fluoració amb Selectfluor va aconseguir-se amb bona estereoselectivitat (proporció *gluco/mano* de 18:1, Esquema 62) tot i que el rendiment de la reacció va ser moderat (56 %). La separació dels dos diastereoisòmers va ser només possible després de la desprotecció del grup silil (productes **132** i **133**).

Donada aquesta dificultat es va provar una altra via més directa per obtenir el fragment del glicòsid, mitjançant fluoració directa del 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal. El tractament d'aquest producte amb Selectfluor conduí a la mescla de diastereoisòmers **134** i **135** en una proporció *gluco:mano* de 3.6:1 (Esquema 63).



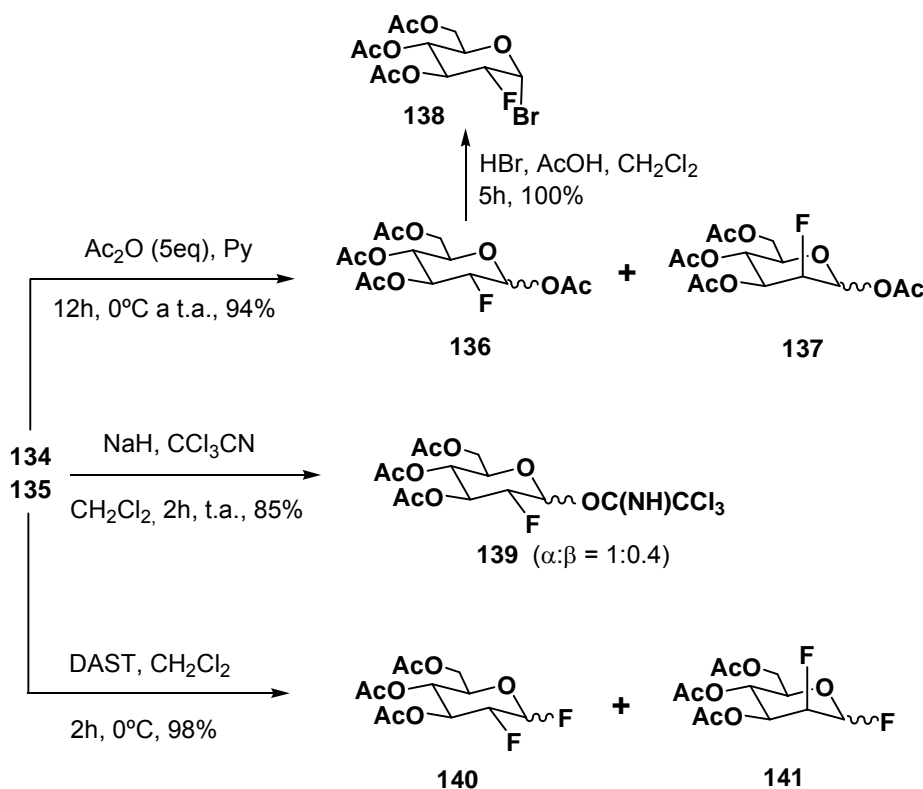
Esquema 63

La barreja obtinguda que, tal i com estava descrit, és inseparable, es va acetilar en la posició anomèrica amb anhídrid acètic/piridina, obtenint els productes **136** i **137**, els quals es van poder separar (Esquema 64).

L'espectre de RMN de ¹⁹F del producte **136** conté dos senyals a -202.90 ppm i a -201.65 ppm en forma de dd i ddd respectivament. Les constants d'acoblament ²J_{F-H2}, ³J_{F-H3} i ³J_{F-H1} són 49, 12 i 0 Hz en el primer i 50, 14 i 3 Hz en l'altre. Aquests valors indiquen que el fluor és equatorial en ambdós productes, per tant es tracta de la barreja anomèrica del *gluco*-derivat. Si el fluor estigués en posició axial (*mano*-derivat), la constant d'acoblament ³J_{F-H3} seria de 27 Hz aproximadament.

¹⁵⁷ L.A. Paquette, J.A. Oplinger, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2953-2959.

¹⁵⁸ a) S. J. Danishefsky, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, K. Koseki, D. A. Griffith, T. Oriyama, S. P. Marsden, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1940-1953; b) R. A. Alonso, G. D. Vite, R. E. McDevitt, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 573-584.



Esquema 64

A partir de la mescla **134/135** es van preparar diferents donadors de glicosil, a fi d'optimitzar el procés de glicosilació. Concretament es va plantejar la síntesi del corresponent bromur, tricloroacetimidat i fluorur de glicosil.

Així, amb l'estereoisòmer d'interés **136** es va procedir a la bromació de la posició anomèrica amb una solució d'àcid bromhídric en àcid acètic, obtenint-se així el bromur de glicosil **138**¹⁵⁹ quantitativament (Esquema 64). L'espectre de RMN de ¹H i ¹⁹F evidencià que s'havia format exclusivament l'isòmer α com a conseqüència de l'efecte anomèric.

La formació dels diferents derivats es va realitzar a partir de la mescla **134** i **135** amb la idea de realitzar la separació dels estereoisòmers obtinguts (*glucolmano*) un cop preparat el corresponent derivat.

Amb aquesta idea, es va fer reaccionar la mescla de compostos **134** i **135** amb tricloroacetonitril en presència d'hidrur de sodi. Degut a l'estabilitat que aporta el fluor en la posició veïna, els tricloroacetimidats obtinguts es van poder purificar per cromatografia en columna neutralitzant la sílica amb trietilamina, aïllant-se d'aquesta manera dues fraccions. L'estudi de RMN de ¹⁹F i ¹H de la primera fracció (**139**) evidencià que es tractava de la mescla anomèrica del *gluco*-derivat en una

¹⁵⁹ a) J. G. Shelling, D. Dolphin, P. Wirz, R. E. Cobbleidick, F. W. B. Einstein, *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 241-259; b) J. D. McCarter, W. Yeung, J. Chow, D. Dolphin, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5792-5797.

proporció $\alpha:\beta = 1:0.4$ (85 % de rendiment). El *mano*-derivat corresponent s'obté com a producte minoritari i no es va quantificar.

D'altra banda, la reacció de la barreja **134/135** amb DAST dóna lloc als 4 possibles estereoisòmers fluorats **140** i **141** amb un rendiment del 98 %. La purificació de la mescla, però, només va permetre aïllar de forma pura l'anòmer β del manopiranosil derivat **141**, el qual no era d'interès pels nostres propòsits. Per tant, es decidí no utilitzar aquest producte com a donador de glicosil.

Malgrat que en aquesta segona via la fluoració del glical amb Selectfluor va ser menys estereoselectiva (proporció **134:135** = 3.6:1) que la realitzada a partir del glucal **129**, usant les mateixes condicions, aquesta estratègia és més directa i donà millors rendiments globals. Cal remarcar també que es va millorar l'obtenció del *gluco* derivat respecte de la reacció descrita (Esquema 61, relació 1.3:1) però, com en la primera aproximació, la separació dels productes de fluoració va ser possible només a l'etapa posterior de la síntesi.

3.3.2 SÍNTESI DEL SINTÓ NUCLEÒSID

Un cop obtinguts els donadors de glicosil **136**, **138** i **139** es va procedir a la preparació del fragment corresponent al derivat de l'adenosina.

A les síntesis de derivats d'Adenofostina descrites fins el moment de fer l'estudi, en les què no s'introduïa la base nitrogenada per glicosilació sinó que es partia directament de l'Adenosina, el grup R_3 és, generalment, un èter tipus *p*-metoxibenzil (PMB).^{12a,d,25a} La protecció de l'alcohol primari es realitza en forma de monometoxitritil èter, MMTr,^{12a} o com a èter benzoïc.^{12d,25a} La base nitrogenada es protegeix habitualment amb grups benzoïl^{12a} o dimetoxitritil.^{12d,25a}

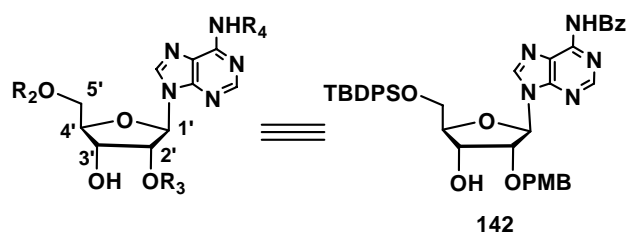


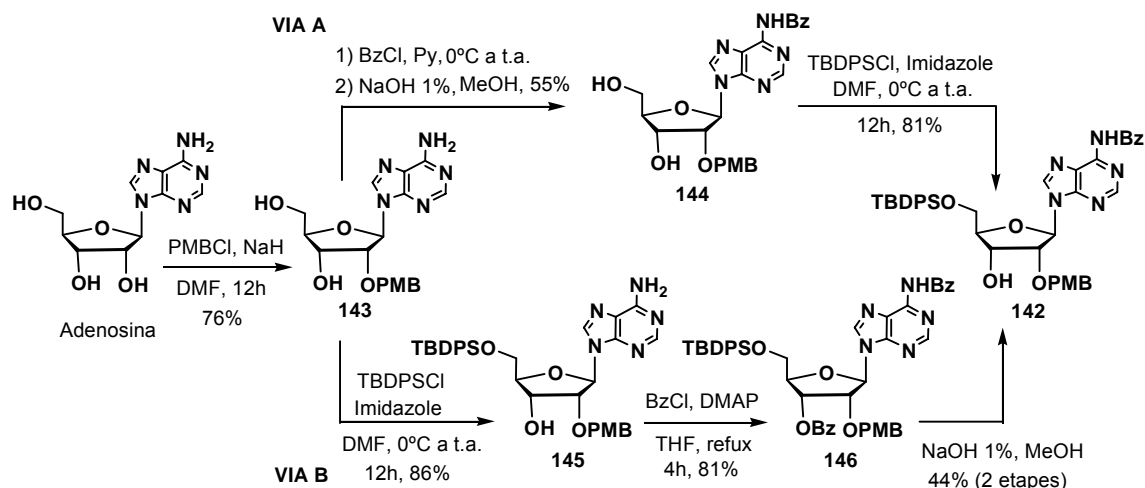
Figura 26. Equivalent sintètic del sintó corresponent al fragment d'adenosina.

En el nostre cas, ens vam decantar per la utilització del grup *p*-metoxibenzil per a la posició 2', el grup benzoïl per a la base nitrogenada i la protecció de l'alcohol primari en forma de *tert*-butildifenilsilil èter (Figura 26).

La síntesi començà, doncs, a partir d'adenosina per protecció directa del grup hidroxil de la posició 2' amb clorur de 4-metoxibenzil¹⁶⁰ en presència d'hidrur de sodi (Esquema 65). La quimioselectivitat del procés ve donada per la superior acidesa que presenta l'hidroxil en 2', respecte al 3' i el 5', per la presència de la base nitrogenada.

Quan la reacció es va portar segons la metodologia descrita (-5 °C, 1.5 h.) el rendiment va ser tan sols del 14 %. Aquest, però, augmentà fins al 76 % quan es permetè assolir la temperatura ambient i es deixà la reacció tota una nit. La impuresa més important que s'obté, i que dificulta molt la purificació, és l'isòmer protegit a la posició 3'.

Els senyals de RMN de ¹H que apunten a l'obtenció del producte **143** són els dos doblets a 7.06 i 6.72 ppm, corresponents als protons aromàtics del p-metoxibenzil, juntament amb l'acoblament que es dona entre el doblet corresponent al protó de la posició 3' (4.34 ppm) i l'hidroxil en 3' (5.32 ppm).



Esquema 65

A continuació es plantejà la protecció de la base nitrogenada. La reacció amb clorur de benzoïl no permet discriminar entre els grups amino i hidroxils, però és possible realitzar una hidròlisi selectiva dels benzoats d'alcohol en presència del de l'amina en medi bàsic.¹⁶⁰ Així doncs, es va realitzar la polibenzoïlació del producte **143** amb clorur de benzoïl (Esquema 65, via A), comprovant-se a les dues hores de reacció la consumició del producte de partida. El tractament posterior amb una solució aquosa de NaOH al 1 %, va permetre debenzoïlar els grups hidroxils de l'intermedi no aïllat i obtenir el producte **144** amb un 55 % de rendiment respecte el producte **143** (2 etapes). En el cru de reacció s'observa, però, que s'han format molts productes secundaris.

¹⁶⁰ H. Takaku, K. Kamaike, *Chem. Lett.* **1982**, 189-192.

L'espectre de RMN de ^1H del producte **144** mostrava un senyal a 11.26 ppm corresponent al NH de l'amida formada en la base nitrogenada, i entre 8.05 i 7.56 ppm els protons corresponents a l'anell aromàtic del grup benzoïl. Pel que fa al ^{13}C , el senyal més clar de l'obtenció del producte és a 165.5 ppm i correspon al nou grup carbonil de l'amida.

La protecció de la posició primària del producte **144** en forma de *terc*-butildifenilsilil èter donà lloc a la formació de **142** amb un 81 % de rendiment (Esquema 65). Els senyals corresponents al grup *terc*-butil a 1.08 ppm en RMN de ^1H i la integració de protons aromàtics evidencien la formació del producte desitjat.

Veient el baix rendiment en la conversió del producte **143** en **144**, ens vam plantejar la possibilitat de silar el grup hidroxil de la posició 5' abans de la protecció de la base nitrogenada, per així reduir el nombre de productes intermedis que es poden formar. Per tant, es procedí a aplicar el mètode tradicional de sililació directament al producte **143** (Esquema 65, via B), obtenint el producte **145** amb un rendiment del 86 %.

Aquest, al seu temps, es va tractar amb clorur de benzoïl en piridina anhidra. S'identificà el producte d'interès **146** en el medi de reacció, hidrolitzant-lo després al producte **142** amb una solució aquosa de NaOH a l'1% en metanol. Però llavors ens trobàrem amb una dificultat pràctica, ja que el tractament posterior de la reacció de benzoïlació implica la utilització d'una solució aquosa al 25% d'amoníac. Aquest reacciona amb l'excés de clorur de benzoïl formant benzamida, el Rf de la qual és molt semblant al del producte desitjat **142**, fet que dificulta enormement la separació per cromatografia. Quan aquest procediment s'aplicava en la benzoïlació del producte **143** l'obtenció de la benzamida no presentava aquest inconvenient. Per això es decidí modificar el mètode de benzoïlació, evaporant el cru a sequedat sense afegir l'amoníac.

Després d'una optimització de les condicions, el reflux d'una nit del producte **145** en THF i presència de DMAP i BzCl dóna lloc al producte **146** amb un 81 % de rendiment. El seguiment de la reacció per CCF mostra que el primer grup benzoïl que s'addiciona ho fa a l'hidroxil, benzoïlant-se després la base nitrogenada.

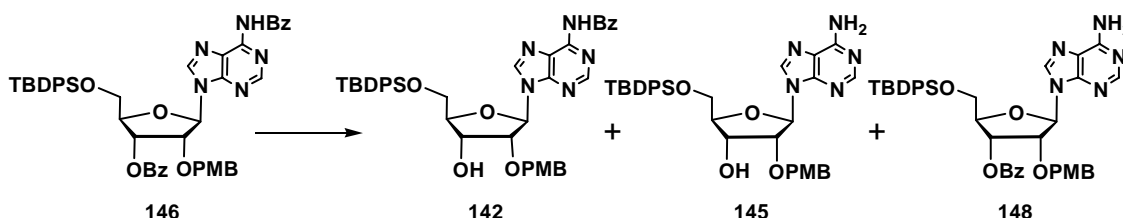
Al realitzar la posterior debenzoïlació selectiva de l'hidroxil 3' del producte **146**, es va constatar com part del producte es debenzoïla completament recuperant-se el producte de partida **145** i obtenint un rendiment inferior al 50 % del producte d'interès en les dues etapes (Esquema 65). L'etapa limitant del procés era, doncs, la hidròlisi.

Ens decidirem, per tant, a fer un estudi qualitatiu de diferents mètodes d'hidròlisi, a fi de millorar el rendiment (Taula 12). Però en tres dels mètodes provats (entrades 1, 2 i 4) es donava directament la hidròlisi total, recuperant-se el producte **145**.

Només el tractament del producte **146** dissolt en THF amb una solució aquosa de NaOH al 0.5 % evità en part la hidròlisi total. Però s'obtingué una mescla de productes sense hidrolitzar (**146**),

semihidrolitzats (**142** i **148**) i totalment hidrolitzats (**145**), no aïllant el producte **142** de la mescla i obtenint, curiosament, el producte **148** amb la base nitrogenada desprotegida però, en canvi, l'hidroxil en 3' benzoïlat.

Taula 12. Estudi qualitatiu de la reacció d'hidròlisi selectiva del benzoat de la posició 3'.



Entrada	Condicions	T (°C)	Temps	Producte/s
1	CH ₃ OH / NH ₃	0 °C a t.a.	2 h	145
2	NaOCH ₃ (1eq) / CH ₃ OH	0 °C a t.a.	24 h	145
3	NaOH 0.5% / THF	0 °C a t.a.	12 h	146 + 145 + 142 + 148
4	NEt ₃ / CH ₃ OH / H ₂ O	0 °C a t.a.	12 h	145

Segons aquest estudi, el mètode d'hidròlisi més adequat per al nostre substrat és l'utilitzat inicialment: NaOH 1 % i MeOH. Amb això, el rendiment global de síntesi del producte **142** seguint la segona via és del 30 %, lleugerament inferior que per la via **A** (33 %).

Davant aquestes dificultats es va plantejar com alternativa la protecció simultània dels hidroxils en 3' i 5' del nucleòsid mitjançant un grup protector difuncional, per poder treballar amb l'hidroxil en 2' i la base nitrogenada sense problemes de selectivitat.

En aquest sentit, es va considerar la utilització del grup di-*tert*-butilsilil ja que està descrit que s'introdueix selectivament i amb rendiments elevats a l'Adenosina i altres nucleòsids, i a més, llur desprotecció pot realitzar-se en condicions molt suaus.¹⁶¹ Hi ha dos reactius comercials a tal efecte: el triflat^{161a} o el clorur de di-*tert*-butilsilil.¹⁶² Els rendiments descrits en els dos casos són elevats, l'única diferència apreciable radica en que mentre el primer no necessita cap més reactiu, el diclorur s'acostuma a utilitzar conjuntament amb una sal de plata. En quan al dissolvent a utilitzar, està descrit que el triflat de di-*tert*-butilsilil reacciona molt lentament i/o amb rendiments

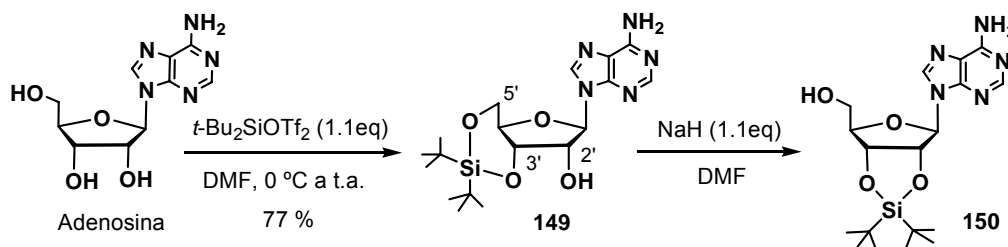
¹⁶¹ a) E. J. Corey, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4871-4874; b) V. Serebryany, L. Beigelman, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1983-1985.

¹⁶² a) L. J. Tyler, L. H. Sommer, F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2876-2878; b) B. M. Trost, Ch. G. Caldwell, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4999-5002.

molt baixos en dissolvents diferents a la DMF,¹⁶³ sent per tant aquest el dissolvent d'elecció habitual.

Per tant, es va tractar la suspensió d'Adenosina en DMF amb ditriflat de di-*tert*-butilsilil 15 minuts a temperatura ambient, obtenint-se el producte **149** amb un rendiment del 77 % (Esquema 66).

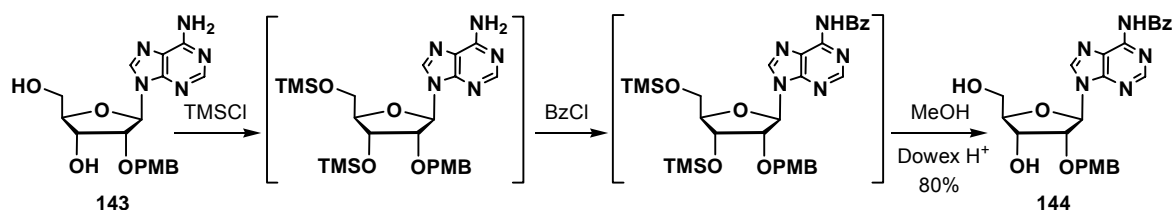
Es va corroborar l'estructura del producte **149** mitjançant RMN mono i bidimensional (HSQC i COSY). Els senyals de *t*-butil a 1.12 i 1.06 ppm, en l'espectre de RMN de ¹H, i els senyals a 27.6, 27.4, 23.0 i 20.6 ppm en l'espectre de ¹³C, confirmaren la introducció del grup protector. Quan es realitzà l'espectre de RMN de ¹H en DMSO-d⁶, s'observà a 5.81 ppm, un doblet que correspon al protó hidroxílic que s'acobla amb l'H2', confirmant així que la introducció del grup sililè té lloc a les posicions 3' i 5'.



Esquema 66

Tanmateix, quan es va tractar el producte **149** amb NaH, per procedir a la protecció del grup hidroxil de la posició 2' es va formar un producte de Rf inferior que es va identificar com el resultat de la migració del grup silà, de les posicions 3',5' a les posicions 2',3' (**150**).

Finalment, el problema de la benzoïlació selectiva de la base nitrogenada s'ha sol·lucionat protegint de forma temporal els grups hidroxils amb clorur de trimetilsilil en piridina, benzoïlant la base nitrogenada amb clorur de benzoïl i desprotegint, finalment, els alcohols amb metanol i Dowex-H⁺ (Esquema 67).¹⁶⁴ D'aquesta manera, s'obté el producte **144** amb un 80 % de rendiment. Per tant, amb aquest procediment el rendiment total de la síntesi es va incrementar considerablement.



Esquema 67

¹⁶³ K. Furusawa, K. Ueno, T. Katsura, *Chem. Lett.* **1990**, 97-100.

¹⁶⁴ a) G. S. Ti, B. L. Gaffney, R. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1316-1319; b) Z. Cui, L. Zhang, B. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 561-563; c) Y. Zhao, A. M. Baranger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2480-2488.

3.3.3 ESTUDI DE LA REACCIÓ DE GLICOSILACIÓ

A continuació, amb els dos fragments necessaris sintetitzats, es van assajar diferents mètodes de glicosilació, els resultats dels quals s'especifiquen a continuació.

Es va començar l'estudi amb el donador de glicosil que conté un grup acetil en la posició anomèrica (**136**). Els àcids de Lewis més utilitzats per activar la posició anomèrica són en aquest cas $ZnCl_2$,¹⁶⁵ $SnCl_4$,¹⁶⁶ $FeCl_3$,¹⁶⁷ $BF_3 \cdot OEt_2$,¹⁶⁸ $TMSOTf$,¹⁶⁹ entre d'altres. També s'han emprat àcids pròtics forts, com ara el $HClO_4$,¹⁷⁰ el $TfOH$,¹⁷¹ l'àcid perfluorooctansulfònic^{170c} i $HB(C_6F_5)_4$.^{170a,b}

En el nostre cas, es va utilitzar $BF_3 \cdot OEt_2$ (Taula 13, entrada 1), addicionant-lo a $-10^\circ C$ i deixant augmentar la temperatura. Però el fragment d'adenosina es va hidrolitzar ràpidament en les condicions de reacció.

Veient la inestabilitat del nucleòsid, es decidí utilitzar el tricloroacetimidat **139**, el qual necessita condicions més suaus per activar-se. L'activador escollit aquest cop va ser el triflat de trimetilsilil. Però a l'igual que en el cas anterior, un cop afegit l'activador a temperatura ambient es degradà el nucleòsid en el medi de reacció (Taula 13, entrada 2), observant-se també la hidròlisi del tricloroacetimidat de partida (**134**).

Amb aquests resultats vam centrar els nostres esforços en la utilització del bromur de glicosil **138**. Els bromurs i clorurs de glicosil van ser els primers donadors de glicosil usats per la síntesi de glicòsids, ja que en presència de sals de metalls pesants donen lloc a la reacció de Koenigs-Knorr,¹⁷² un dels primers mètodes de glicosilació emprats. Les sals metàl·liques que s'acostumen a utilitzar inclouen Ag_2CO_3 ,¹⁷² Ag_2O ,¹⁷² salicilat de plata,^{172b} imidazolot de plata,¹⁷³ $Hg(CN)_2$ i $HgBr_2$,¹⁷⁴ HgO i $HgBr_2$,¹⁷⁵ Hgl_2 ,¹⁷⁶ $CdCO_3$.¹⁷⁷ Tanmateix, el $AgClO_4$ ¹⁷⁸ i el $AgOTf$ ¹⁷⁹ són els

¹⁶⁵ B. Helferich, E. Schmitz-Hillebrecht, *Chem. Ber.* **1933**, 66, 378-383.

¹⁶⁶ a) R. U Lemieux, W. P. Shyluk, *Can. J. Chem.* **1953**, 31, 528-535; b) S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, 59, 261-267.

¹⁶⁷ a) G. Zemplén, *Chem. Ber.* **1929**, 62, 985-990; b) M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, 72, C12-C14; c) M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, 72, C15-C17; d) L. M. Lerner, *Carbohydr. Res.* **1990**, 207, 138-141.

¹⁶⁸ a) G. Magnusson, G. Noori, J. Dahmén, T. Frejd, T. Lave, *Acta Chem. Scand. B* **1981**, 35, 213-216; b) J. Dahmen, T. Frejd, G. Magnusson, G. Noori, *Carbohydr. Res.* **1983**, 114, 328-330.

¹⁶⁹ a) T. Ogawa, K. Beppu, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, C6-C9; b) H. Paulsen, M. Paal, *Carbohydr. Res.* **1984**, 135, 53-69.

¹⁷⁰ a) H. Jona, H. Mandai, W. Chavasiri, K. Takeuchi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 291-309; b) H. Jona, H. Mandai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, 426-427; c) Y. Yokoyama, T. Hanamoto, X. L. Jin, Y. Z. Jin, J. Inanaga, *Heterocycles* **2000**, 52, 1203-1206.

¹⁷¹ a) T. Mukaiyama, H. Jona, K. Takeuchi, *Chem. Lett.* **2000**, 696-697; b) T. Mukaiyama, K. Takeuchi, H. Jona, H. Maeshima, T. Saitoh, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1901-1918.

¹⁷² a) W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 957-981; b) G. Wulff, G. Röhle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 157-170; c) K. Igarashi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1977**, 34, 243-283.

¹⁷³ P. J. Garegg, R. Johansson, B. Samuelsson, *Acta Chem. Scand. B* **1982**, 36, 249-250.

¹⁷⁴ a) B. Helferich, K.-F. Wedemeyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 563, 139-145; b) B. Helferich, K.-H. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1954**, 589, 77-81; c) B. Helferich, A. Berger, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2492-2498.

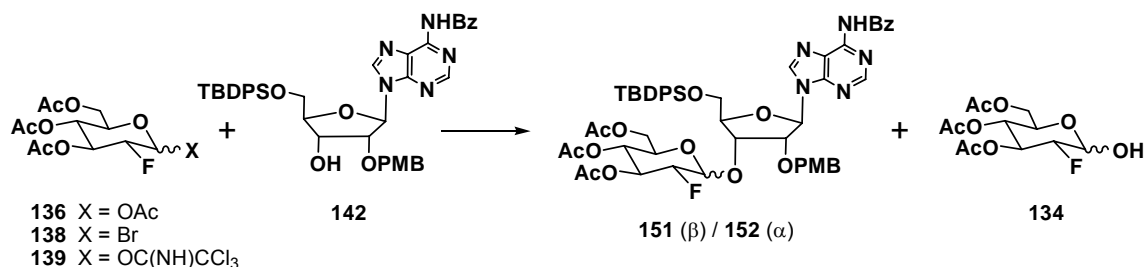
¹⁷⁵ L. R. Schroeder, J. W. Green, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 530-531.

¹⁷⁶ K. Bock, M. Meldal, *Acta Chem. Scand. B* **1983**, 37, 775-783.

¹⁷⁷ R. B. Conrow, S. Bernstein, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 863-870.

activadors més eficients i utilitzats. D'altra banda, l'activació pot realitzar-se amb àcids de Lewis, entre ells SnCl₄,¹⁸⁰ BF₃·OEt₂,¹⁸⁰ ZnCl₂,¹⁸¹ Sn(OTf)₂,¹⁸² Cu(OTf)₂¹⁸³ i InCl₃.¹⁸⁴

Taula 13. Reaccions de glicosilació del producte **142** amb els 2-desoxi-2-fluoro donadors de glicosil.



Entrada	X	Activador	Base	Dissolv.	R (%)	α:β
1	OAc	BF ₃ ·OEt ₂	X	CH ₂ Cl ₂	X ^a	X
2	OC(NH)CCl ₃	TMSOTf	X	CH ₂ Cl ₂	X ^{a d}	X
3	Br	AgOTf (1.2eq)	NEt ₃ (1.2eq)	CH ₂ Cl ₂	5 ^d	0:1
4	Br	AgOTf (0.3eq)	Ag ₂ CO ₃ ^b	Et ₂ O	58 ^d	1:0
5	Br	AgOTf (1.5eq)	DTBMP (3eq) ^c	Et ₂ O	30	1:0
6	Br	AgOTf (1.6eq)	DTBMP (2.9eq) ^c	THF	X	X

^a descomposició del nucleòsid **142**

^c tamís molecular de 4Å

^b amb Drierita en pols

^d hidròlisi del donador de glicosil, obtenció de **134**

En molts casos s'usen també bases orgàniques com agents neutralitzants: *s*-colidina, lutidina, tetrametilurea i d'altres estèricament impedides com la 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (DTBMP), 2,6-di-*terc*-butilpiridina i 2,4,6-tri-*terc*-butilpirimidina.¹⁸⁵ Per tal d'assegurar unes condicions de reacció estrictament anhidres s'utilitza generalment agents desecants com la Drierita o tamís molecular activat.

¹⁷⁸ a) H. Brederick, A. Wagner, G. Faber, H. Ott, J. Rauther, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1135-1139; b) H. Brederick, A. Wagner, H. Kuhn, H. Ott, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1201-1206; c) H. Brederick, A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hutten, H. Ott, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 3056-3063; d) H. Brederick, A. Wagner, D. Geissel, H. Ott, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 3064-3069.

¹⁷⁹ a) R. U. Lemieux, T. Takeda, B. Y. Chung, *ACS. Symp. Ser.* **1976**, *39*, 90-115; b) S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, C13-C16.

¹⁸⁰ T. Ogawa, M. Matsui, *Carbohydr. Res.* **1976**, *51*, C13-C18.

¹⁸¹ K. Higashi, K. Nakayama, T. Soga, E. Shioya, K. Uoto, T. Kusama, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3280-3282.

¹⁸² a) A. Lubineau, A. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1713-1716; b) A. Lubineau, J. Le Gallic, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5041-5044.

¹⁸³ H. Yamada, T. Hayashi, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 581-585.

¹⁸⁴ D. Mukherjee, P. D. Ray, U. S. Chowdhury, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7701-7704.

¹⁸⁵ D. Crich, M. Sithi; G. Yao, J. Picione, *Synthesis* **2001**, 323-326.

Donat que la utilització d'àcids de Lewis en els anteriors assajos havia provocat la hidròlisi del producte, ens vam decantar per l'ús de triflat de plata en presència de trietilamina (Taula 13, entrada 3), però aquest tractament va conduir exclusivament a l'anomer no desitjat β (**151**) amb un rendiment de només el 5 %. La reacció no va ser neta i no es va completar, juntament amb part del nucleòsid sense reaccionar (**142**) es va recuperar el producte de la hidròlisi del donador de glicosil (**134**), juntament amb altres productes fluorats no identificats.

Dos aspectes ens van permetre determinar l'estereoquímica β de l'enllaç glicosídic format, per una banda el valor de la constant d'acoblament entre el H1" i l'àtom de fluor ($J = 3.0$ Hz) característic d'un acoblament $H_{ax}-F_{eq}$, i, per una altra banda, el valor de la constant d'acoblament entre el H1" i el H2" de 8.0 Hz, com correspon a un acoblament transdiaxial.

La utilització de diclorometà com a dissolvent possiblement va ser el responsable de l'obtenció de l'isòmer β , per tant es decidí utilitzar èter etílic en les glicosilacions posteriors, tot i que el nucleòsid **142** no és molt soluble en aquest dissolvent.

Shelling i col. van descriure l'obtenció de disacàrids per glicosilació amb bromur de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro- α -D-galactopiranosil en uns casos i el glucopiranosil derivat en altres, per activació amb Ag_2CO_3 , AgOTf i drierita a temperatura ambient durant una nit.^{159a} El resultat era l'obtenció exclusivament del glicòsid α en els dos casos amb rendiments del 39 % i del 54 % respectivament. Però en ambdues reaccions s'aïlla com producte secundari, el corresponent a la hidròlisi de la posició anomèrica del bromur de glicosil, tal i com hem observat en els nostres assajos de glicosilació. Ens decidirem, llavors, a seguir aquest procediment i utilitzar un petit excés del bromur respecte l'acceptor de glicosil, assumint que una part s'hidrolitzarà.

La reacció, per tant, es portà a terme amb el bromur de glicosil **138** (1.3 eq), i una combinació de triflat de plata (0.3 eq), carbonat de plata (1.0 eq), i Drierita en pols, en la mínima quantitat d'èter anhidre (Taula 13, entrada 4), obtenint el producte d'estereoquímica α desitjat (**152**) amb un rendiment del 58 %, equiparable al descrit per altres carbohidrats fluorats. En el medi de reacció es va detectar el producte resultant de la hidròlisi del donador de glicosil (**134**) amb un 32 % de rendiment i nucleòsid sense reaccionar **142**.

De les dades espectroscòpiques del producte, cal destacar la constant d'acoblament entre el H1" i el H2", de 4.0 Hz, valor indicatiu d'un enllaç glicosídic α . En l'espectre de ^{19}F només hi ha un únic senyal, que correspon a un doblet, no observant-se, per tant, acoblament entre el fluor i el protó de la posició H1" ($F2''_{eq}-H1''_{eq}$), corroborant així l'obtenció del producte desitjat (**152**).

Es va constatar, però, que el resultat de la glicosilació en aquestes condicions és altament dependent de l'escala de la reacció. Així, si la reacció es porta a terme a major escala (300 mg enlloc de 40 mg d'acceptor de glicosil **142**) augmenta la proporció del producte hidrolitzat, obtenint-se mesclades de productes inseparables.

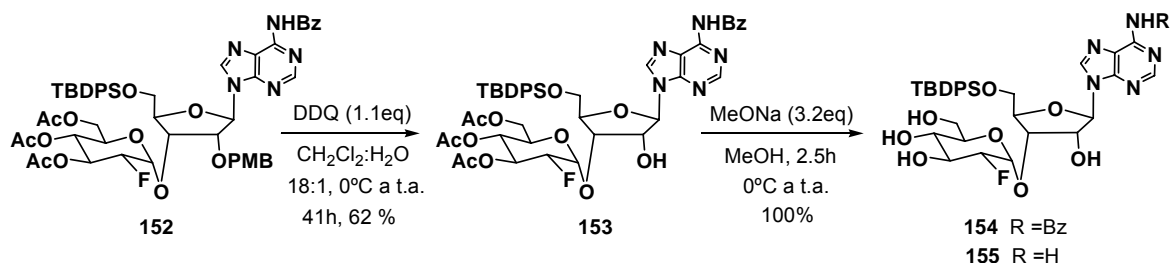
Es va assajar, doncs, un altre sistema d'activació: triflat de plata, 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (DTBMP) i tamís molecular de 4Å (Taula 13, entrada 5). En aquest cas s'evita la formació del producte d'hidròlisi del donador de glicosil (**134**), sent l'anomer α d'interès l'únic producte format. La reacció, però, no és completa, recuperant-se material de partida, i el rendiment (30 %) és clarament inferior en relació amb l'obtingut a l'altre assaig de glicosilació, però en contrapartida, la reacció és neta i els resultats són reproduïbles a major escala.

El dissolvent usat en les dues darreres proves, l'èter, proporciona millor estereoselectivitat alfa però, en contrapartida, no permet una bona solubilitat del nucleòsid de partida. Per aquesta raó es pensà en substituir l'èter per un dissolvent que millorés la solubilitat del producte **142**, mantenint les seves característiques. En aquest sentit, s'utilitzaren les mateixes proporcions i reactius de la última glicosilació, però amb THF com a dissolvent. Tanmateix, el resultat va ser la formació d'un producte de Rf inferior al nucleòsid, no soluble ni en CDCl₃, ni MeOD ni D₂O, l'estructura del qual no es va poder aclarir (Taula 13, entrada 6).

3.3.4 ETAPES POSTERIORES A LA GLICOSILACIÓ

Un cop obtingut el producte de glicosilació, es va portar a terme la desprotecció del p-metoxibenzilèter de la posició 2', per oxidació amb DDQ en diclorometà/aigua.¹⁸⁶ Aquestes reaccions d'oxidació, normalment necessiten menys d'una hora per completar-se, tanmateix, per derivats d'adenosina està descrit que la reacció és lenta (41 hores),^{12a} com a conseqüència de l'efecte que exerceixen els electrons π de la base nitrogenada.

En el nostre cas, però, passades les 41 hores de reacció encara hi resta producte de partida i s'obté el producte d'interès **153** amb un 62 % de rendiment (Esquema 68). Es va constatar que si la reacció es deixa menys temps (24 hores) el rendiment és de tan sols el 47 %. L'espectre de RMN de ¹H evidencià clarament la desprotecció del grup parametoxibenzil èter, ja que no s'observa el sistema AB corresponent als protons aromàtics d'aquest grup protector.



Esquema 68

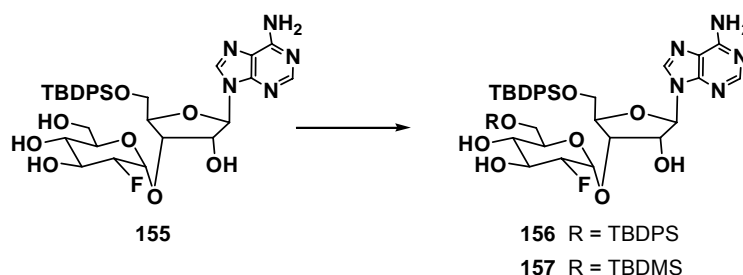
¹⁸⁶ a) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885-888; b) K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, W. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021-3028.

El producte resultant de l'oxidació amb DDQ (**153**) es va tractar amb la reïna d'intercanvi d'anions IRA-402 (Cl⁻) que s'havia activat prèviament amb una solució aquosa de NaOH, amb la idea de desprotegir així els tres grups acetils de la molècula. No obstant, a les tres hores de reacció la CCF ens mostrà la consumició de tot el producte **153** i l'existència de només productes molt polars, fet que ens portà a pensar que s'havia donat la hidròlisi del nucleòsid.

Finalment, aquesta desprotecció va aconseguir-se de manera quantitativa usant metòxid de sodi en metanol, obtenint-se així el producte **154** (Esquema 68). Als assajos realitzats es va fer palès que si es forcen les condicions d'hidròlisi, és a dir, doble quantitat de metòxid de sodi i 12 hores de reacció, es dona també la desprotecció del benzoïl de la base nitrogenada (**155**).

A continuació es va plantejar la protecció del grup hidroxil primari de la unitat de glucopiranososa en forma de silil èter, ja que es podria desprotegir juntament amb l'altre grup silil èter de la unitat de ribosa. Tanmateix, la reacció amb TBDPSCI i imidazole en DMF no donà lloc al producte de sililació esperat (**156**, Taula 14, entrada 1), recuperant-se el material de partida.

Taula 14. Assajos de sililació de l'hidroxil en la posició 6" del producte **155**.



Entrada	Condicions	temps	Temp.	Compost	(%)
1	TBDPSCI, Imidazole, DMF	2 dies	0°C a t.a.	156	X
2	TBDMSCI, Imidazole, DMF	1 dia	0°C a t.a.	157	X
3	TBDMSOTf, 2,6-lutidina, CH ₂ Cl ₂	12 h	0°C	157	53

La reacció amb clorur de *tert*-butildimetilsilil donà el mateix resultat que en el primer intent (Taula 14, entrada 2). Un altre cop, va ser la utilització del TBDMSOTf en presència de 2,6-lutidina en diclorometà la que ens permetè aconseguir el producte sililat esperat (**157**, Taula 14, entrada 3) amb un rendiment, però, moderat (53 %).

Tanmateix, el compost obtingut és un sintó clau per l'obtenció de la molècula objectiu, ja que conté l'esquelet bàsic de l'adenofostina i a més presenta la diferenciació de posicions necessària per

accedir a l'anàleg desitjat. Arribats a aquest punt, doncs, calia considerar una de les etapes importants d'aquesta síntesi, la fosforilació dels tres grups hidroxil lliures.

Per tal de realitzar la fosforilació es poden utilitzar tant reactius de P^V com reactius de P^{III}. Els agents amb P^V presenten l'avantatge de ser relativament estables. Tanmateix, no són adequats per la fosforilació de diols veïnals ja que, quan un agrupament fosfat s'ha addicionat al primer grup hidroxil aporta un cert impediment estèric, de manera que competeix a la segona fosforilació l'atac intramolecular del grup hidroxil lliure sobre el fosfotrièster addicionat, formant-se fosfats cíclics.

La utilització, però del tetrabenzilpirofosfat **158** sí permet la fosforilació de diols veïnals i la seva desprotecció es pot donar sense migracions.¹⁸⁷ La utilització d'aquest reactiu, però, té l'inconvenient de no ser compatible amb determinades funcionalitats de la molècula, ja que es necessita formar primer els alcoholats dels hidroxils a fosforilar en condicions bàsiques fortes.

La utilització de reactius de P^{III}, en canvi, implica la formació dels corresponents fosfits que després han de ser oxidats a fosfats. Entre aquest tipus de reactius destaquen el dimetoxiclorofosfit **159**,¹⁸⁸ el seu anàleg dietílic **160**,¹⁸⁹ el di(2-cianoetoxi)clorofosfit **161**,¹⁹⁰ el 2-cianoetoxi(diisopropilamino) clorofosfit **162** i el seu derivat metoxilat **163**.¹⁹¹

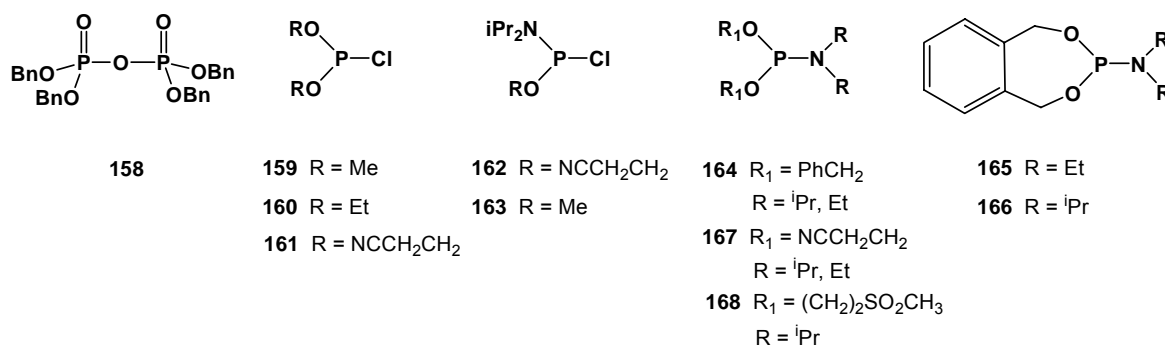


Figura 27

Avui en dia, els reactius més utilitzats són els fosforamidits. De fet, presenten les mateixes avantatges dels reactius de P^V i els clorofosfits, sent, però, més estables. Alguns d'ells es poden purificar sobre gel de sílice. Els fosforamidits més interessants són d'un costat el *N,N*-diisopropildibenzil fosforamidit **164**,¹⁹² més estable que el seu homòleg dietil, el 2-dietilamino-1,3,2-

¹⁸⁷ a) Y. Watanabe, H. Nakahira, B. Bunya, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4179-4180; b) S. J. deSolms, J. P. Vacca, J. R. Huff, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4503-4506; c) D. C. Billington, R. Baker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1011-1013.

¹⁸⁸ J. L. Meek, F. Davidson, R. W. Hobbs Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2317-2318.

¹⁸⁹ S. J. Mills, S. T. Safrany, R. A. Wilcox, S. R. Nahorski, B. V. L. Potter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1505-1510.

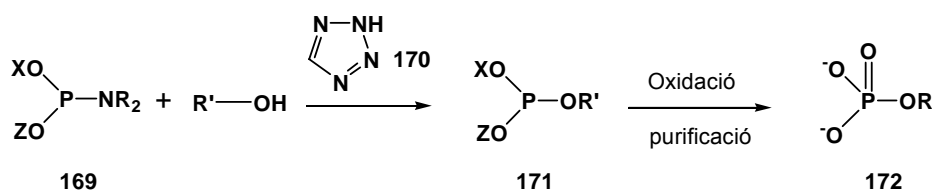
¹⁹⁰ C. E. Dreef, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, 106, 161-162.

¹⁹¹ a) G. M. Salamonczyk, K. S. Bruzik, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2015-2016; b) G. Lin, M. D. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3099-3101; c) G. Lin, F. Bennett, M. D. Tsai, *Biochemistry* **1990**, 29, 2747-2757.

¹⁹² K. L. Yu, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 979-982.

benzodioxafosfepà **165**¹⁹³ i el seu anàleg diisopropílic **166**. D'altra banda, els compostos **167**¹⁹⁴ i **168**¹⁹⁵ presenten l'interès de poder-se desprotegir en medi bàsic.

El procediment a seguir amb aquests tipus de compostos (Esquema 69) implica l'activació del fosforamidit **169** per un àcid feble, generalment l'1H-tetrazole (**170**), el qual protona l'àtom de nitrogen enllaçat al fòsfor, activant-lo i, llavors, pot ser atacat per un alcohol amb la consegüent sortida d'una amina. S'obté així un fosfit (**171**) que es pot oxidar i desprotegir donant lloc al fosfomonoèster **172**. Aquesta oxidació del fosfit (**171**) al fosfat (**172**) generalment es realitza per tractament amb hidroperòxid de *tert*-butil (*t*BuOOH) o àcid meta-cloroperbenzoïc (*m*CPBA).



Esquema 69

Cal tenir en compte que els grups protectors dels fosfats s'han de poder treure fàcilment per que la fosforilació sigui eficaç. A més, és indispensable que els fosfats es desprotegeixin abans que els hidroxils adjacents, per tal d'evitar la formació de fosfats cíclics.

En el nostre cas s'escollí utilitzar el *N,N*-diisopropildibenzil fosforamidit (**164**) en presència d'1H-tetrazole en diclorometà per tal de sintetitzar el trifosfit **173** (Esquema 70). En poc temps s'observà la formació d'un producte de Rf superior, però molt semblant, al del producte de partida, no observant-se posteriorment cap evolució, ni després d'afegir més reactiu.

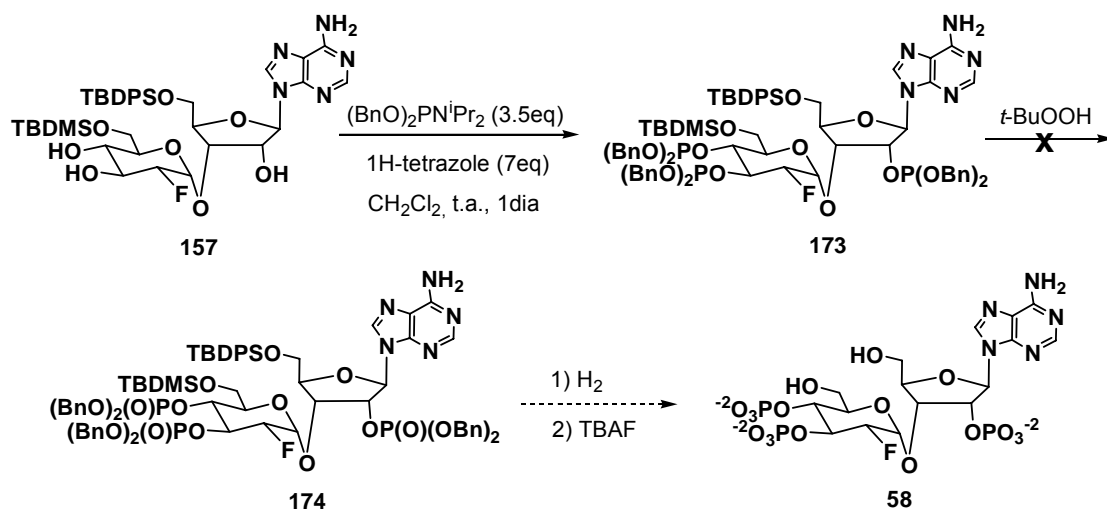
Es decidí, doncs, portar a terme l'oxidació per tractament amb *t*-BuOOH. El resultat, però, va ser la hidròlisi del carbohidrat, extrem que es corroborà per RMN de ¹⁹F i ¹H, ja que en el primer espectre no hi havia cap senyal, indicant l'absència de fluor en el cru, i, en el segon, no hi havia senyals corresponents a la unitat de glucosa, observant-se un únic senyal de ³¹P a 8.3 ppm.

Es pensa, doncs, que només s'havia introduït un dels tres grups fosfats, malgrat que l'estudi de RMN no ens permet determinar quin. De totes maneres, el producte descomposà en la posterior oxidació al restar grups hidroxils lliures.

¹⁹³ Y. Watanabe, Y. Komoda, K. Ebisuya, S. Osaki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 255-256.

¹⁹⁴ A. M. Cooke, R. Gigg, B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1525-1526.

¹⁹⁵ E. R. Vijsman, O. van der Berg, E. Kuyt-Yeheskiely, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 337-338.



Esquema 70

Així doncs, s'ha aconseguit obtenir el compost **157**, el qual conté l'esquelet bàsic de la 2''-desoxi-2''-fluoro-Adenofostina. L'escassa disponibilitat d'aquest producte ha impedit més assajos de fosforilació i, per tant, l'obtenció de la molècula objectiu.

4. CONCLUSIONS



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE 3",4"-DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA

1. S'ha preparat el 4-ahil derivat de la levoglucosenona per addició 1,4, i s'ha constatat una forta competència de la corresponent addició 1,2. Tanmateix, la reordenació del producte 1,2 al d'interès 1,4 ha estat possible via transposició d'oxi-Cope.
2. La reacció d'al·lilació de la posició 3 de la levoglucosenona és poc efectiva, tant quan es parteix del producte d'addició 1,4 prèviament aïllat, com quan es realitza en "one pot". Altres alquilacions que condueixen a introduir directament el grup metilencarboxilat o a realitzar la doble alquilació per reacció de Diels-Alder tampoc han donat resultats satisfactoris.
3. Els assajos d'alquilació de la ulosa insaturada **79** via reacció de Diels Alder han conduït invariablement a la formació del 5-acetoximetil furfural **81**.
4. L'accès al producte 3",4"-dimetilencarboxilat via homologació de la butenolida sí que permet realitzar la doble alquilació, però s'obté el producte de reducció del grup ahil en les etapes posteriors de la síntesi.

APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE 2'-METILENCARBOXILAT ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA

5. S'ha portat a terme la síntesi del 2'-ahil derivat de l'adenosina **102** en sis passos sintètics. Els rendiments de tota la ruta sintètica són en general molt bons a excepció de la reacció radicalària.
6. S'han preparat diferents donadors de glicosil a fi d'estudiar la reacció de glicosilació del sintó de l'apartat anterior. Els millors resultats obtinguts han estat partint del corresponent tricloroacetimidat per activació amb TBDMSOTf, i s'ha obtingut de forma exclusiva l'anòmer α desitjat.
7. S'ha sintetitzat de forma efectiva el donador de glicosil **113** que incorpora a la seva estructura l'agrupació 3,4-difosfat present en l'Adenofostina. Aquesta síntesi obriria una nova via d'accès a les Adenofostines per la qual els grups fosfats presents en el producte natural s'incorporarien en etapes prèvies a la reacció de glicosilació i permetria una síntesi més convergent.
8. No ha estat possible la síntesi del sintó derivat de l'adenosina per introducció del grup metilencarboxilat en etapes prèvies a la reacció de glicosilació. En tots els casos, la síntesi deriva en la corresponent lactona, l'obertura de la qual tampoc ha estat possible.

APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE 2''-FLUORO ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA

10. S'han realitzat dues aproximacions per accedir al sintó 2-fluorat. La fluoració directa del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal emprant Selectfluor resulta menys estereoselectiva que la fluoració del 4,5-di-O-pivaloïl-6-O-*terc*-butildifenilsilil-D-glucal, però l'estratègia és més directa i dóna millors rendiments.
11. S'han preparat diferents donadors derivats de 2-desoxi-2-fluoro-glucopiranososa que contenen brom, ticloroacetimidat, fluor i fosfit en la posició anomèrica.
12. La utilització del bromur de 2-desoxi-2-fluoro-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranososa usant el sistema AgOTf/AgCO₃ com activador, ha permès glicosilar l'adenosina protegida **142** amb un rendiment del 58 %, obtenint exclusivament l'anòmer α . Aquest rendiment és particularment destacable donat que la glicosilació de 2-desoxi-2-fluorocarbohidrats condueix normalment a rendiments molt baixos.
13. S'ha preparat el compost 5'-O-*terc*-butildifenilsilil-3'-O-(6''-O-*terc*-butildimetilsilil-2''-desoxi-2''-fluoro- α -D-glucopiranosil)adenosina (**157**), que és un precursor de la 2''-desoxi-2''-fluoro Adenofostina.

5. PART EXPERIMENTAL



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

5.1 TÈCNiques EXPERIMENTALS I MÈTODES GENERALS

Els espectres de RMN es van enregistrar en un espectròmetre VARIAN GEMINI-300 de 300 MHz i un espectròmetre VARIAN MERCURY-400 de 400 MHz. Les dades de desplaçament químic es troben expressades en parts per milió (ppm), referenciades respecte al TMS.

La rotació específica es va mesurar en un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC en cel·les de 10 cm.

Les anàlisis quantitatives de carboni, hidrogen i nitrogen, van ser obtingudes en un microanalitzador Carlo Erba EA 1108.

Els espectres d'IR es van realitzar en un espectròmetre FTIR 680PLUS amb una resolució de 4 cm^{-1} .

La cromatografia en capa fina (CCF) per al control de les reaccions es va realitzar sobre plaques de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck amb indicador fluorescent. Els mètodes de revel·lat emprats van ser: pulverització amb una mescla d'EtOH/H₂SO₄ = 300:20 (v/v) i posterior calcinació (compostos que contenen enllaços C-O), pulveritzat amb una mescla de permanganat de potassi (1%)/NaHCO₃ (1%) en aigua (compostos amb dobles enllaços o altres grups susceptibles de ser oxidats), pulveritzat amb una mescla de clorur de paladi (II) (0.5 g) en 100 ml d'EtOH/H₂SO₄ = 15:1 (compostos que contenen sofre), pulverització amb molibdat d'amoni/sulfat de ceri i amoni (10:4) en aigua i H₂SO₄ (9:1, v/v) i posterior calcinació (compostos amb carbonils o tiocarbonils) i/o mitjançant llum ultravioleta ($\lambda = 254\text{ nm}$) (compostos amb grups cromòfors).

En la cromatografia en columna "Flash" es va utilitzar com a fase estacionària gel de sílice 60 de pH 6.5-7.5 amb un tamany de partícula de 40 a 63 microns de Merck, eluint sota pressió d'aire.

Per a la cromatografia radial es van emprar discos de $r = 14\text{ cm}$ que suportaven una capa d'1 mm o 2 mm d'espessor de sílica gel amb guix (60F254) de Merck. La separació de les bandes es va seguir per espectroscòpia UV.

La cromatografia líquida de mitjana pressió (MPLC) es va portar a terme en un equip integrat per columnes de borosilicat 3.3 de diferents diàmetres i longituds, una bomba de cromatografia Büchi 688, un detector UV/vis Gilson 118, un col·lector de fraccions FC 204 de Gilson i un registrador SE 120 d'ABB. Es va utilitzar com a fase estacionària sílica gel 60 ACC Chromagel de SDS, amb un tamany de partícula de 6-35 microns.

Els reactius i dissolvents emprats són comercials. El secat dels diferents dissolvents es va realitzar segons mètodes convencionals.¹⁹⁶

Mètode general d'activació de tamís molecular

Es deixà el tamís dos dies en una estufa a 170 °C i posteriorment es calenta dues hores al buit a 180 °C, mitjançant un bany de sorra, deixant refredar, després, sota argó.

Mètode general sililació 1:⁸² amb clorur de *tert*-butildifenilsilil/imidazole en DMF

En un matràs es dissol l'alcohol (1.0 eq) i imidazole (3.0 eq) en DMF anhidra (18 ml/mmol). La barreja es refreda a 0 °C mitjançant un bany de gel extern i s'introdueix clorur de *tert*-butildifenilsilil o clorur de *tert*-butildimetilsilil (1.2 eq). Es deixa assolir progressivament la temperatura ambient controlant per CCF l'evolució de la reacció. Quan ha finalitzat la reacció, es concentra el cru de reacció per destil·lació de la DMF al buit. Posteriorment es dilueix la mescla en CH₂Cl₂ i s'afegeix H₂O, realitzant-se tres extraccions amb CH₂Cl₂. S'ajunten les fases orgàniques, se sequen sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtren i s'evapora el solvent a pressió reduïda. Es purificà el cru obtingut per cromatografia en columna o radial.

Mètode general sililació 2:^{83,85} amb triflat de *tert*-butildimetilsilil/2,6-lutidina en CH₂Cl₂

Es dissol l'alcohol (1.0 eq) en CH₂Cl₂ anhidre (10 ml/mmol) i es tracta amb 2,6-lutidina (2.5 eq). Es refreda llavors externament el matràs a -10 °C mitjançant un bany d'etanol amb gel i s'hi afegeix triflat de *tert*-butildimetilsilil (1.2 eq), deixant després assolir la temperatura ambient lentament. El seguiment de la reacció es fa per CCF. Es para la reacció diluint la mescla amb més CH₂Cl₂ i afegint-hi H₂O. Es renta la fase orgànica successivament amb un solució aquosa saturada de NaHCO₃, H₂O i NaCl. S'agrupen les diferents fases orgàniques, se sequen sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtren i es concentren a sequedat a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna o radial.

Mètode general de sililació 3:¹⁹⁷ amb clorur de *tert*-butildifenilsilil/DMAP/NEt₃ en CH₂Cl₂

Es dissol l'alcohol (1.0 eq) en diclorometà (5 ml/mmol) i s'hi afegeix trietilamina (2.2 eq), 4-dimetilaminopiridina (0.07 eq) i TBDPSCI (1.1 eq). La mescla de reacció resultant es deixà agitant sota atmòsfera inert a temperatura ambient, controlant per CCF l'evolució de la mateixa. El tractament posterior implica el rentat de la solució orgànica primer amb aigua i després amb una solució aquosa saturada de NH₄Cl. La fase orgànica resultant se seca sobre Na₂SO₄ anhidre, es

¹⁹⁶ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1989**, 3rd Ed. (reimp.).

¹⁹⁷ a) U. Peters, W. Bankova, P. Welzel, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3803-3816; b) S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *2*, 99-102.

filtra i s'evaporen els solvents a sequedat. Per tal d'aïllar el producte d'interès del cru de reacció obtingut, la purificació es realitza per cromatografia en columna o radial.

Mètode general desililació: amb TBAF 1 M en THF

Es dissol el producte siliilat (1.0 eq) en 13 ml/mmol de THF anhidre. Paral·lelament es prepara una solució de fluorur de tetrabutilamoni (3.0 eq, 1 M en THF anhidre). El TBAF prèviament ha estat secat a 55 °C al buit durant 1 hora. Aquesta segona dissolució s'afegeix a la primera gota a gota a temperatura ambient. Mitjançant CCF es controla la reacció. Quan aquesta finalitza, s'evapora a sequedat la mescla de reacció, es dissol el residu obtingut amb AcOEt i es renta la dissolució primer amb una solució aquosa 1 M de NaHCO₃ i després amb H₂O. Se seca la fase orgànica sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el solvent per tal d'aïllar i purificar el producte mitjançant cromatografia en columna o radial.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

5.2 APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL 3'',4''-DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEG DE L'ADENOSFOSTINA

Síntesi de (-)-Levoglucosenona (62)⁴⁴



En un matràs d'un litre, es van posar 60 g de cel·lulosa (0.11 meq/g) i 250 ml de MeOH que contenen 1.1 ml de H₃PO₄ (18.4 mmol). Es deixà agitar la barreja trenta minuts i es va evaporar el metanol mitjançant una trompa d'aigua. La mescla resultant es va pirolitzar a 270 °C mitjançant un forn, en fraccions d'aproximadament 15 g cadascuna, fent el buit amb l'ajuda d'una trompa d'aigua. Es van agrupar els residus pirolitzats i es van dissoldre en 150 ml de CH₂Cl₂. Les traces d'àcid que hi podien quedar en aquesta dissolució es van neutralitzar amb una solució saturada de NaHCO₃. El producte que podia restar a la fase aquosa es va extreure 2 cops amb 30 ml de CH₂Cl₂, agrupant posteriorment les fases orgàniques, què es van secar sobre Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i després es van evaporar. D'aquesta manera es va obtenir un residu taronja que es va purificar mitjançant cromatografia en gel de sílice. Es va utilitzar un gradient d'elució des d'Hexà:CH₂Cl₂ = 3:1 fins 1:3, aïllant-se 1.5 g (R = 4 %) de Levoglucosenona pura.

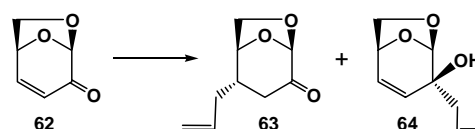
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.29 (dd, 1 H, J_{H4-H3} = 10.0 Hz, J_{H4-H5} = 4.8 Hz, H4), 6.14 (dd, 1 H, J_{H3-H4} = 10.0 Hz, J_{H3-H1} = 1.6 Hz, H3), 5.37 (d, 1 H, J_{H1-H3} = 1.6 Hz, H1), 5.03 (t, 1 H, J_{H5-H4} = J_{H5-H6a} = 4.8 Hz, H5), 3.91 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 6.8 Hz, J_{H6a-H5} = 4.8 Hz, H6a), 3.78 (d, 1 H, J_{H6b-H6a} = 6.8 Hz, H6b).

IR (cm⁻¹): 2976 (ν_{aCH2}), 2899 (ν_{sCH2}), 1699 (ν_{CO}), 1610 (ν_{C=C}), 1380 (σ_{CH=}), 1107 (ν_{C-O-C}).

Rf: 0.29 (CH₂Cl₂:Hexà = 4:1).

Síntesi de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-4-C-al·lil-D-glicerohexopiran-2-ulosa (63)

Mètode 1: addició d'al·lilcuprat de liti en presència de TMSCl



En un matràs de dos boques es va mesclar 400 mg de CuI (2.1 mmol, 2.6 eq) i LiCl anhidre (89 mg, 2.1 mmol, 2.6 eq) en 1.5 ml de THF anhidre. Es va deixar agitar aquesta mescla heterogènia durant 5 minuts a temperatura ambient fins que esdevingué homogènia.

Posteriorment es refredà la mateixa a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Paral·lelament, en un altre matràs de 25 ml es va introduir 1.3 ml de CH_3Li (2 mmol, 2.5 eq) i 1 ml de THF anhidre, refredant-se després la barreja a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. S'hi addicionà gota a gota al·liltributilestany (0.62 ml, 2 mmol, 2.5 eq), observant-se la coloració groga d'aquesta mescla homogènia. Després de 30 minuts d'agitació a aquesta temperatura, es trasvalsà gota a gota el contingut d'aquest segon matràs (al·liliti) al primer, enfosquant-se la solució a marró fosc. Un cop addicionat el derivat al·lilitiat, s'introduí immediatament clorur de trimetilsilil (0.27 ml, 2 mmol, 2.5 eq) i just després la Levoglucosenona (**62**, 100 mg, 0.80 mmol) dissolta en 1.5 ml de THF. Es permetè assolir lentament la temperatura ambient i a les dues hores de reacció la placa de CCF mostrà que ja no hi havia producte **62**. Es tratà llavors la mescla de reacció amb 6 ml d'una solució saturada de NH_4Cl , la fase aquosa es va separar i es va extreure el producte 3 cops amb 20 ml d'èter etílic. La fase orgànica resultant es va secar sobre Na_2SO_4 , es filtrà i s'evaporaren els solvents a pressió reduïda. Es purificà el residu obtingut per cromatografia en columna, recuperant-se dues fraccions, la primera contenia 37 mg (R = 28 %) del producte d'addició 1,4 d'interès (**63**) i en la segona 39 mg (R = 29 %) del producte d'addició al carbonil (**64**).

Mètode 2: addició de l'organocuprat d'ordre superior

Es formà una suspensió de 112 mg de CuCN (1.25 mmol, 1.05 eq) en 1.5 ml de THF anhidre i es refredà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, per tal d'addicionar-hi gota a gota CH_3Li (1.7 ml, 2.75 mmol, 2.3 eq). Es deixà a aquesta mescla a temperatura ambient, fins que esdevingué homogènia (5 min aproximadament), refredant-se després un altre cop a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. S'addicionà llavors al·liltributilestany (0.78 ml, 2.5 mmol, 2.1 eq), deixant la dissolució agitant 30 minuts a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, per tornar a refredar posteriorment a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ on es forma un precipitat. S'addicionà la Levoglucosenona (150 mg, 1.19 mmol) dissolta en 1.5 ml de THF anhidre. Es permetè assolir lentament la temperatura ambient, i 1 hora després es trasvalsà la mescla de reacció sobre una solució de solució saturada de NH_4Cl i NH_4OH (30 %, en proporció 9:1). S'addicionà 70 ml de CH_2Cl_2 i es va separar la fase orgànica, que es rentà primer 2 cops amb H_2O i després amb una solució saturada aquosa de NaCl . La fase orgànica resultant es va secar sobre Na_2SO_4 anhidre, es filtrà i s'evaporaren els solvents fins a sequedat. Es realitzà una columna cromatogràfica usant com eluient un gradient des d'Hexà:AcOEt = 85:15 fins 70:30, aïllant-se una única fracció que contenia 115 mg (R = 58 %) del producte d'addició 1,2 (**64**).

Mètode 3: addició d'al·liliti

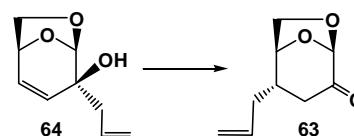
En un matràs schlenck de 25 ml es preparà una dissolució de 1.6 ml de CH_3Li (2.51 mmol, 1.2 eq) en 2 ml de THF anhidre a temperatura ambient. Es refredà la mescla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'hi addicionà al·liltributilestany, deixant agitar la barreja durant 30 minuts a aquesta temperatura abans d'introduir-hi 263 mg de levoglucosenona (2.09 mmol) dissolta en 3 ml de THF anhidre. Als 20 minuts d'agitació sense modificar la temperatura, ja no s'observa producte de partida per placa de

CCF. La mescla de reacció es tractà amb 20 ml d'una solució saturada de NH_4Cl seguida de 3 extraccions amb CH_2Cl_2 (3 x 35 ml) i una amb AcOEt (30 ml). Es secà el conjunt de fases orgàniques sobre Na_2SO_4 anhidre, es filtraren i s'evaporà els solvents a pressió reduïda. Es purificà el cru així obtingut per cromatografia Flash usant com a sistema d'elució primer Hexà: AcOEt = 85:15 i després 8:2, aïllant-se dues fraccions. La primera contenia 118 mg ($R = 34\%$) del producte **63** i la segona 104 mg ($R = 30\%$) del derivat **64**.

Mètode 4: mètode Sakurai,⁵¹ addició d'al·liltrimetilsilà en presència de TiCl_4

Es dissolgué 100 mg de Levoglucosenona (0.8 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 anhidre en un matràs de 25 ml a temperatura ambient. La dissolució es refredà a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i s'hi addicionà tetraclorur de titani (0.09 ml, 0.8 mmol, 1.0 eq) mitjançant una xeringa i immediatament després al·liltributilestany (0.14 ml, 0.88 mmol, 1.1 eq). La solució resultant es va tornar vermella. Passats 3 minuts en agitació a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, s'introduïren 3 ml d'aigua, dues puntes d'espàtula de NaHCO_3 (en fred) i s'extragué el producte amb 15 ml de CH_2Cl_2 (2 cops). S'ajuntaren les dues fases orgàniques i es rentaren primer amb aigua i després amb una solució saturada de NaCl . La fase orgànica resultant es secà sobre Na_2SO_4 , es filtrà i s'evaporaren els solvents, recuperant-se un residu taronjós que segons la placa de CCF (AcOEt :Hexà = 5:15) no contenia producte d'addició 1,4, sinó una mescla de Levoglucosenona sense reaccionar i un producte molt polar.

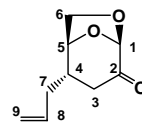
Mètode 5: transposició d'Oxi-Cope⁵²



Es pesà 0.725 g d'hidrur de potasi (30 % suspensió en oli mineral, 5.44 mmol, 7.3 eq) i es rentà 3 cops amb hexà. Es formà una suspensió d'aquest KH en dioxà (5 ml) i s'hi addicionà una solució saturada de iode en dioxà, fins que la solució prengué una lleugera coloració taronja que persistia (s'addicionà en total 6 ml d'aquesta solució). Posteriorment s'afegí 1.35 g d'èter 18-corona-6 (5.11 mmol, 6.9 eq), seguit del producte **64** (125 mg, 0.74 mmol) dissolt en 5 ml de dioxà. La mescla s'escalfà a $100\text{ }^\circ\text{C}$, i passades 7 hores en agitació constant a aquesta temperatura ja no s'observà producte de partida en la placa CCF. Es refredà la mescla fins a $0\text{ }^\circ\text{C}$ per addicionar 6 ml d'etanol destinats a neutralitzar l'excés de KH. Es trasvalsà llavors la mescla de reacció a un embut de decantació, addicionant-hi 100 ml de diclorometà, 50 ml d'aigua i NH_4Cl per tal de neutralitzar la base. Es va separar la fase orgànica, i el producte que podia restar a la fase aquosa resultant es va extreure 3 cops amb més CH_2Cl_2 . S'agruparen totes les fases orgàniques, se secaren sobre Na_2SO_4 , es filtraren i s'evaporà el solvent a sequedat, purificant-se per columna cromatogràfica el cru així obtingut. El sistema d'elució que s'utilitzà va ser Hexà: AcOEt = 85:15 primer i 8:2 després, aïllant-se 70 mg ($R = 56\%$) del producte **63** pur.

Producte 63:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.75 (m, 1 H, H8), 5.15 (m, 1 H, H9a), 5.12 (m, 1 H, H9b), 5.09 (s, 1 H, H1), 4.57 (m, 1 H, H5), 4.04 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 7.6 Hz, J_{H6a-H5} = 1.2 Hz, H6a), 4.00 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 7.6 Hz, J_{H6b-H5} = 4.8 Hz, H6b), 2.77 (dd, 1 H, J_{H3a-H3b} = 16.4 Hz, J_{H3a-H4} = 7.6 Hz, H3a), 2.41 (dd, 1 H, J_{H7a-H7b} = 14.4 Hz, J_{H7a-H8} = 6.8 Hz, H7a), 2.21 (m, 3 H, H3b, H4, H7b).

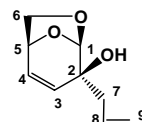


RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 200.2 (C2), 135.0 (C8), 118.2 (C9), 101.5 (C1), 75.6 (C5), 67.9 (C6), 40.5 (C4), 36.7 (C7), 36.4 (C3).

Rf: 0.62 (Hexà:AcOEt = 7:3).

Producte 64:

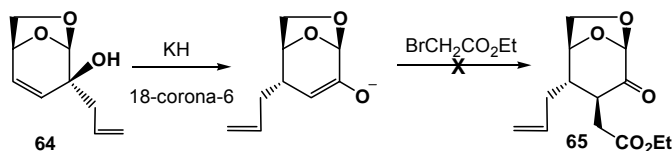
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 6.02 (dd, 1 H, J_{H4-H3} = 9.6 Hz, J_{H4-H5} = 4.4 Hz, H4), 5.91 (dddd, 1 H, J_{trans} = 16.8 Hz, J_{cis} = 10.4 Hz, J_{H8-H7b} = 7.2 Hz, J_{H8-H7a} = 6.8 Hz, H8), 5.60 (dd, 1 H, J_{H3-H4} = 9.6 Hz, J_{H3-H1} = 2.0 Hz, H3), 5.26 (d, 1 H, J_{H1-H3} = 2.0 Hz, H1), 5.14 (m, 1 H, H9a), 5.10 (m, 1 H, H9b), 4.67 (dd, 1 H, J_{H5-H4} = 4.4 Hz, J_{H5-H6b} = 4.0 Hz, H5), 3.79 (d, 1 H, J_{H6a-H6b} = 6.8 Hz, H6a), 3.71 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 6.8 Hz, J_{H6b-H5} = 4.0 Hz, H6b), 2.67 (s, 1 H, OH), 2.39 (d, 1 H, J_{H7a-H8} = 6.8 Hz, H7a), 2.38 (d, 1 H, J_{H7b-H8} = 7.2 Hz).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 132.5 (C8), 132.0 (C3), 128.5 (C4), 118.0 (C9), 103.7 (C1), 72.3 (C2), 71.4 (C5), 69.6 (C6), 41.3 (C7).

Rf: 0.43 (Hexà:AcOEt = 7:3).

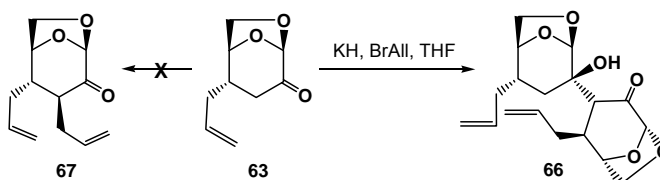
Intent de síntesi de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-4-C-(al·lil)-3-C-(etilcarboximetil)-D-glicero-hexopiran-2-ulosa (65). Reacció tàndem Oxi-Cope-alquilació.



En un matràs de dos boques de 25 ml, es rentà KH (30 % en suspensió d'oli mineral, 0.19 g, 1.42 mmol) sota argó 3 cops amb hexà. S'addicionà 2 ml de dioxà anhidre i una solució de dioxà saturada amb iode, fins que la coloració taronja de la primera solució persistia (aproximadament 2 ml). Es va introduir llavors 345 mg d'èter 18-corona-6 (1.31 mmol, 6.7 eq) i després 33 mg del producte 64 (0.196 mmol) diluït en 2 ml de dioxà. Es calentà a reflux de dioxà durant 20 hores. Passat aquest temps la placa CCF mostrava la transformació de tot el producte 64 al producte 63.

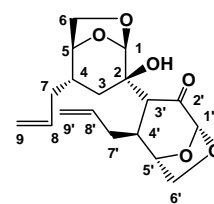
La mescla de reacció es refredà fins a 15 °C i es tractà amb 0.40 ml de bromoacetat d'etil (3.5 mmol, 18 eq). La mescla de reacció resultant es deixà 24 hores agitant a temperatura ambient i posteriorment s'addicionà CH₂Cl₂, es refredà llavors a 0 °C i es tractà lentament amb 2 ml d'etanol. Es trasvalsà la mescla a un embut de decantació i s'hi afegí 20 ml d'aigua. Es separà la fase aquosa, que es va tornar a extreure amb CH₂Cl₂, agrupant-se les dues fases orgàniques. Aquestes es rentaren primer amb H₂O i després amb una solució aquosa saturada de NaCl, es secaren sobre Na₂SO₄, es filtraren i s'evaporà el solvent a pressió reduïda. Es va purificar el producte obtingut mitjançant cromatografia en columna, usant com a sistema d'elució Hexà:AcOEt = 9:1 primer, 85:15 després i 8:2 finalment. D'aquesta manera es recuperaren 19 mg (R = 58 %) del producte resultant de la transposició d'Oxi-Cope (**63**).

Intent de síntesi de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-3,4-C-dial·lil-D-glicerohexopiran-2-ulosa (**67**). Reacció de condensació aldòlica.



Es rentaren 126 mg d'hidrur de potasi (30 % en suspensió d'oli mineral, 0.94 mmol, 3.1 eq) 2 cops amb hexà i es suspengué sobre 1 ml de THF anhidre. Es refredà llavors el matràs externament a -40 °C per tal d'addicionar-hi gota a gota el compost **63** (50 mg, 0.30 mmol) dissolt en 2 ml de THF anhidre. Es deixà agitar la mescla de reacció 45 minuts a aquesta temperatura i posteriorment es refredà a -78 °C. En aquest moment s'addicionà gota a gota 50 µl de bromur d'al·lil (0.58 mmol, 1.9 eq). Es permetè assolir lentament la temperatura ambient i a les 4 hores de reacció la placa de CCF mostrà la formació d'un producte menys polar i la consumició del producte de partida. Es refredà llavors el contingut del matràs a -78 °C i es tractà amb 2 ml d'etanol per tal de destruir l'excés de KH. Posteriorment s'afegí al medi de reacció 20 ml d'una solució saturada de NH₄Cl. La fase aquosa resultant es va extreure 4 cops amb CH₂Cl₂. S'agruparen les fases orgàniques, es secaren sobre Na₂SO₄, es filtraren i s'evaporà els solvents. Es va fer una cromatografia en columna utilitzant com a sistema d'elució un gradient des d'Hexà:AcOEt = 9:1 fins a 8:2, aïllant-se 54 mg (R = 54 %) d'un producte que per RMN es confirmà que corresponia al producte de condensació aldòlica **66**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.79 (m, 2 H, H8, H8'), 5.43 (s, 1 H, H1'), 5.14 (m, 4 H, H9a, H9b, H9'a, H9'b), 5.05 (s, 1 H, H1), 4.59 (dd, 1 H, J_{H5-H6a} = 5.6 Hz, J_{H5-H6b} = 0.8 Hz, H5), 4.42 (dd, 1 H, J_{H5'-H6'b} = 5.6 Hz, J_{H5'-H6'a} = 0.8 Hz, H5'), 4.19 (dd, 1 H, J_{H6'a-H6'b} = 7.2 Hz, J_{H6'a-H5'} = 0.8 Hz, H6'a), 3.88 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 7.6 Hz, J_{H6a-H5} = 5.6 Hz, H6a), 3.83 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 7.6 Hz, J_{H6b-H5} = 0.8 Hz, H6b), 3.81 (dd, 1 H, J_{H6'b-H6'a} = 7.2 Hz, J_{H6'b-H5'} = 5.6 Hz, H6'b), 2.72 (s, 1 H, H3'), 2.59-2.17



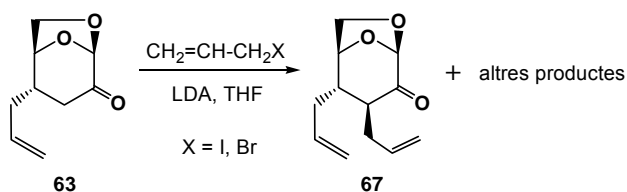
(m, 6 H, H4, H4', H7a, H7b, H7'a, H7'b), 1.75 (dd, 1 H, $J_{H3a-H3b} = 14.4$ Hz, $J_{H3a-H4} = 7.2$ Hz, H3a),
1.66 (dd, 1 H, $J_{H3b-H3a} = 14.4$ Hz, $J_{H3b-H4} = 1.2$ Hz, H3b).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 197.2 (C2'), 136.5, 135.2 (C8, C8'), 118.7, 117.4 (C9, C9'),
102.9, 100.0 (C1, C1'), 75.3, 75.0 (C5, C5'), 72.0 (C2), 68.5, 68.3 (C6, C6'), 54.7 (C3'), 41.0 (C4),
37.6, 37.5 (C7, C7'), 37.0 (C4'), 30.5 (C3).

Rf: 0.85 (Hexà:AcOEt = 6:4).

Intents de síntesi de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-3,4-C-dial·lil-D-glicerohexopiran-2-ulosa (67).

Alquilació de 63.



Mètode 1:

a) addició de iodur d'al·lil en absència d'HMPA

En un matràs Schlenck de 25 ml amb 28 μl de diisopropilamina (0.20 mmol, 1.1 eq), secada prèviament sobre alumina, s'afegí 1 ml de THF anhidre a temperatura ambient. Es va refredar la dissolució a 0 $^{\circ}\text{C}$ i s'hi addicionà gota a gota BuLi (85 μl , 0.22 mmol, 1.2 eq). La barreja es deixà agitant 10 minuts i posteriorment la temperatura del matràs es fixà a -78 $^{\circ}\text{C}$ per tal d'addicionar gota a gota el producte **63** (30 mg, 0.18 mmol) dissolt en 1.5 ml de THF anhidre. Es deixà agitant la mescla 1 hora a aquesta temperatura i s'hi addicionà iodur d'al·lil (25 μl , 0.27 mmol, 1.5 eq). Passats 20 minuts d'agitació a -78 $^{\circ}\text{C}$ es permetè assolir lentament la temperatura ambient. Després d'una nit encara s'observava producte de partida segons la placa CCF, per tan s'evaporà el solvent a pressió reduïda, recuperant-se per cromatografia de columna (Hexà:AcOEt = 85:15 i 8:2) 20 mg (R = 67 %) del producte **63**.

b) addició de bromur d'al·lil (2 eq) en absència d'HMPA

Es procedí com en el cas anterior, partint de 56 μl de diisopropilamina (0.39 mmol, 1.1 eq) en 1 ml de THF anhidre, 60 mg de producte **63** (0.36 mmol) dissolt en 3 ml de THF anhidre i 62 μl de bromur d'al·lil (0.71 mmol, 2.0 eq). Es deixà també la reacció durant una nit. La purificació per columna cromatogràfica que es va realitzar (gradient Hexà:AcOEt = 9:1 fins 85:15) ens permetè recuperar 55 mg (R = 92 %) del producte de partida.

c) addició de bromur d'al·lil (3 eq) en absència d'HMPA

Es procedí com en el primer assaig. En aquest cas es va fer reaccionar 64 µl de diisopropilamina (0.46 mmol, 1.1 eq) dissolts en 1.5 ml de THF anhidre, amb 0.2 ml de BuLi (0.50 mmol, 1.2 eq), 70 mg del producte **63** (0.42 mmol) i 0.108 ml de bromur d'al·lil (1.25 mmol, 3.0 eq). A les 18 hores de reacció, la placa CCF mostrava que no tot el producte de partida havia estat consumit, tanmateix, es tractà amb una solució aquosa saturada de NH₄Cl, després es va extreure el producte amb diclorometà (3 cops), es va secar sobre Na₂SO₄, es filtrà i s'evaporaren els solvents. Es realitzà una cromatografia Flash (gradient des d'Hexà:AcOEt = 9:1 fins 85:15) i es van poder aïllar 3 fraccions. La primera contenia 2 mg d'una mescla inseparable del producte **67** i el seu estereoisòmer **68** en proporció 3 a 1 (2 % i 1 % respectivament), mentre que els 24 mg (R = 34 %) de la segona fracció corresponien al producte de partida **63** i la darrera de 3 mg (R = 3 %) era una mescla dels dos estereoisòmers d'addició 1,2 al carbonil del producte **63**.

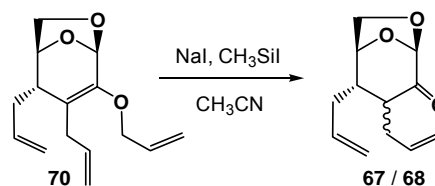
d) addició de iodur d'al·lil (5 eq) en presència d'HMPA (4 eq)

Es tornà a seguir el primer procediment (mètode 1, a). Les quantitats de reactius i solvent utilitzades van ser: 52 µl de diisopropilamina (0.37 mmol, 1.1 eq) en THF anhidre (2 ml), 0.163 ml de BuLi (0.41 mmol, 1.2 eq), 57 mg del producte **63** (0.34 mmol) dissolt en THF anhidre (3.5 ml) i finalment 155 µl de iodur d'al·lil (1.70 mmol, 5.0 eq). Als 45 minuts es tractà el contingut del matràs amb 20 ml d'una solució aquosa saturada de NH₄Cl. El conjunt es va extreure 4 cops amb 30 ml de diclorometà, s'agruparen les fases orgàniques resultants, es secaren sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtraren i s'evaporaren els solvents a sequedat. El cru de reacció resultant es va purificar per columna cromatogràfica usant com a sistema d'elució un gradient des d'Hexà:AcOEt = 95:5 fins a 85:15, separant-se quatre fraccions. La primera contenia 14 mg (R = 17 %) del producte trial·lilat **70**, la segona corresponia al producte d'O-al·lilació **69** (5 mg, R = 7 %), la tercera una mescla del producte d'interès **67** i el seu estereoisòmer **68** en proporció 2 a 3 (R = 10 %), mentre que la última corresponia a 21 mg (R = 37 %) del producte de partida **63**.

e) addició de bromur d'al·lil (5 eq) en presència d'HMPA (6 eq)

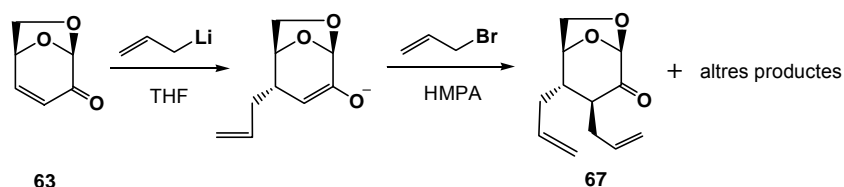
El procediment seguit va ser el mateix que en el primer cas, partint de 0.15 ml de BuLi (0.73 mmol, 2.1 eq), 48 µl de diisopropilamina (0.34 mmol, 1.0 eq) dissolts en 2 ml de THF anhidre, 57 mg de producte **63** (57 mg, 0.34 mmol) dissolt en THF anhidre (3 ml), bromur d'al·lil (0.15 ml, 1.70 mmol, 5.0 eq) i HMPA (0.36 ml, 2.03 mmol, 6.0 eq). Es va seguir l'evolució de la reacció per CCF (Hexà:AcOEt = 7:3) i a les 2 hores i mitja es parà la reacció segons el tractament descrit en la secció anterior (d). Mitjançant la columna cromatogràfica en gel de sílice (gradient des d'Hexà:AcOEt = 195:5 fins a 9:1) es van aïllar 34 mg (R = 41 %) del producte trial·lilat, 6 mg (R = 8 %) del producte resultant de la O-al·lilació **69** i 12 mg (R = 21 %) del producte de partida **63**. No obtenint-se, per tant, producte d'interès **67**.

Mètode 2: tractament del producte trial·lilat amb iodur de trimetilsilil.⁵⁵



En un matràs de 50 ml es va dissoldre l'enol èter trial·lilat **70** (20 mg, 0.08 mmol) en acetonitril anhidre (1.5 ml) i s'hi afegí iodur de sodi (13 mg, 0.09 mmol, 1.1 eq). Aquesta mescla heterogènia s'agità durant 5 minuts a temperatura ambient i després s'hi addicionà clorur de trimetilsilil (11 µl, 0.09 mmol, 1.1 eq), observant-se la coloració taronja de la solució. Als dos minuts ja no s'observà producte de partida en la placa CCF de control. Es tractà la mescla de reacció amb 20 ml d'una solució aquosa saturada de NaHCO₃, extraient-se posteriorment el producte de la fase aquosa 3 cops amb diclorometà. El conjunt de fases orgàniques es secà sobre Na₂SO₄ anhidre i com que la solució resultant té una coloració lleugerament rosa (indica traces de iode), s'hi afegí 0.5 ml d'una solució de tiosulfat de sodi al 10 %, desapareixent després la coloració rosada. Es tornà a secar la fase orgànica sobre Na₂SO₄, es filtrà i s'evaporà el solvent a pressió reduïda. El cru de reacció així obtingut es purificà per cromatografia en columna, usant com a sistema d'elució un gradient de polaritat des d'Hexà:CH₂Cl₂ = 4:6 fins a 3:7. S'obtingueren 4 mg (R = 24 %) de la mescla inseparable dels isòmers **67** i **68**.

Mètode 3: addició 1,4 i alquilació de l'enolat "one pot"

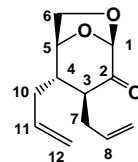


En un matràs de dos boques de 25 ml, es van dissoldre 1.4 ml de CH₃Li (2.30 mmol, 1.1 eq) en 2 ml de THF anhidre. Aquesta dissolució es refredà a -78 °C i s'hi addicionà al·liltributylestany (0.65 ml, 2.09 mmol, 1.0 eq). Després de 20 minuts d'agitació a -78 °C s'hi afegí 263 mg de levoglucosenona **62** (2.09 mmol) dissolts en 3 ml de THF anhidre, observant-se la coloració taronja de la solució resultant. Passats 15 minuts a la mateixa temperatura, es van introduir 0.72 ml de bromur d'al·lil (8.36 mmol, 4.0 eq) a la mescla de reacció, seguit per l'addició de 1.46 ml de HMPA (8.36 mmol, 4.0 eq). La reacció es deixà llavors 1 hora a -78 °C i després es permetè augmentar la temperatura sobre -40 °C. Després de 4 hores la mescla de reacció es tractà amb 50 ml de diclorometà i 30 ml d'una solució aquosa saturada de NH₄Cl. La fase aquosa resultant de la separació, es va tractar 3 cops amb CH₂Cl₂. Les fases orgàniques resultants s'agruparen, es secaren sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtraren i s'evaporà el solvent a sequedat. Es va realitzar una purificació per cromatografia Flash per tal de separar els diferents productes obtinguts, utilitzant

com a sistema d'elució un gradient des d'Hexà:AcOEt = 19.5:0.5 fins a 8:2. Es van poder identificar per RMN fins a 5 productes de reacció: 19 mg (R = 4 %) del producte trial·lilat **70**, 15 mg (R = 3 %) del 3-C-2-O-dial·lilat **69**, 6 mg (R = 2 %) del producte dial·lilat sin **68**, 18 mg (R = 4 %) del producte d'interès dia·lilat anti **67**, 73 mg (R = 21 %) del producte d'addició 1,4 a la levoglucosenona (**63**) i finalment 119 mg (R = 34 %) del producte d'addició al carbonil de la levoglucosenona (**64**).

Producte 67:

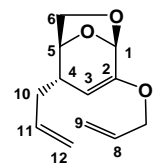
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.72 (m, 2 H, H8, H11), 5.12 (m, 5 H, H1, H9a, H9b, H12a, H12b), 4.68 (dd, 1 H, J_{H5-H6b} = 5.2 Hz, J_{H5-H6a} = 1.0 Hz, H5), 4.10 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 7.6 Hz, J_{H6a-H5} = 1.0 Hz, H6a), 4.01 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 7.6 Hz, J_{H6b-H5} = 5.2 Hz, H6b), 2.98 (ddd, 1 H, J_{H3-H4} = 8.8 Hz, J_{H3-H7a} = 6.4 Hz, J_{H3-H7b} = 5.6 Hz, H3), 2.58 (m, 1 H, H4), 2.25 (m, 2 H, H7a, H10a), 2.07 (m, 2 H, H7b, H10b).



Rf: 0.67 (Hexà:AcOEt = 7:3).

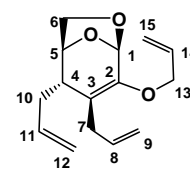
Producte 69:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.94, 5.80 (m, 2 H, H8, H11), 5.37-5.07 (m, 5 H, H1, H9a, H9b, H12a, H12b), 4.50 (m, 1 H, H5), 4.36 (m, 1 H, H3), 4.19 (m, 2 H, H7a, H7b), 3.94 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 7.2 Hz, J_{H6a-H5} = 6.0 Hz, H6a), 3.61 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 7.2 Hz, J_{H6b-H5} = 2.0 Hz, H6b), 2.34 (m, 1 H, H10a), 2.24 (m, 1 H, H10b), 1.96 (m, 1 H, H4).



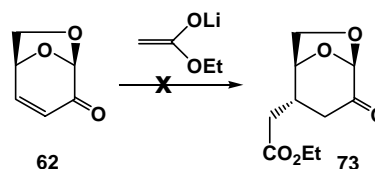
Producte 70:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.99-5.65 (m, 3 H, H8, H11, H14), 5.43 (s, 1 H, H1), 5.37-5.01 (m, 6 H, H9a, H9b, H12a, H12b, H15a, H15b), 4.53 (d, 1 H, J_{H5-H6a} = 6.0 Hz, H5), 4.33 (dd, 1 H, J_{H13a-H13b} = 12.8 Hz, J_{H13a-H14} = 5.6 Hz, H13a), 4.25 (dd, 1 H, J_{H13b-H13a} = 12.8 Hz, J_{H13b-H14} = 5.2 Hz, H13b), 3.92 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 7.2 Hz, J_{H6a-H5} = 6.0 Hz, H6a), 3.54 (d, 1 H, J_{H6b-H6a} = 7.2 Hz, H6b), 3.16 (dd, 1 H, J_{H7a-H7b} = 14.8 Hz, J_{H7a-H8} = 5.2 Hz, H7a), 2.55 (dd, 1 H, J_{H7b-H7a} = 14.8 Hz, J_{H7b-H8} = 8.0 Hz, H7b), 2.37 (m, 1 H, H10a), 2.28 (m, 1 H, H10b), 1.88 (m, 1 H, H4).



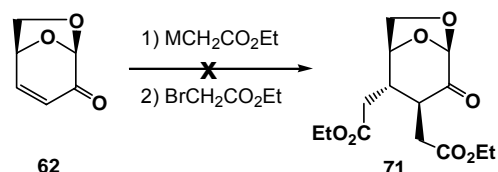
Intent de síntesi de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-3,4-di-C(etilcarboximetil)-D-glicero-hexopiran-2-ulosa (71). Obtenció de 72.

Intent 1: per addició de l'enolat de liti derivat de l'acetat d'etil



En un matràs de 25 ml refredat a 0 °C, es va diluir 0.17 ml de diisopropilamina (1.19 mmol, 1.5 eq) en 5 ml de THF anhidre i s'hi afegí després 0.52 ml de BuLi (1.30 mmol, 1.6 eq). El LDA així obtingut es deixà 10 minuts agitant a 0 °C abans de refredar el matràs fins a -78 °C. Llavors s'hi afegí gota a gota acetat d'etil (0.12 ml, 1.19 mmol, 1.5 eq), deixant agitar després la mescla 30 minuts a aquesta temperatura. El matràs que conté la mescla de reacció es traslladà a un bany de gel (0 °C) per tal d'afegir-hi gota a gota la levoglucosenona **62** (100 mg, 0.80 mmol) dissolta en 1.5 ml de THF anhidre. Passats cinc minuts d'agitació a 0 °C, la solució de color taronja fosc es deixà a temperatura ambient. Tres hores després la placa CCF de control (Hexà:AcOEt = 8:2) mostrà la consumició total de la levoglucosenona, per això s'afegí a la mescla de reacció 15 ml d'aigua, i es van realitzar 3 extraccions amb 25 ml de CH₂Cl₂. Les fases orgàniques s'agruparen, es rentaren primer amb H₂O i després amb una solució saturada de sal, se secaren sobre Na₂SO₄, es filtraren i s'evaporà el solvent a pressió reduïda. Després de la purificació per columna cromatogràfica (des d'Hexà:AcOEt = 9:1 fins 8:2), es realitzà un espectre RMN que mostrà que el producte que s'havia obtingut amb un rendiment del 60 % corresponia al d'addició al carbonil (**72**) enlloc de l'addició al doble enllaç (**73**).

Intent 2: per addició de CuCH₂COOEt



Es va preparar LDA en un matràs de 25 ml amb dues boques, afegint a 0 °C BuLi (0.52 ml, 1.30 mmol, 1.1 eq) sobre diisopropilamina (0.17 ml, 1.19 mmol, 1.0 eq) diluïda en 6 ml de THF anhidre i deixant agitar, després, el conjunt 10 minuts a aquesta temperatura. Després es refredà el LDA a -78 °C per afegir 0.12 ml d'acetat d'etil (1.19 mmol, 1.0 eq), als 30 minuts d'agitació s'addicionà 227 mg de iodur de coure (1.19 mmol, 1.0 eq). Es va obtenir una mescla heterogènia que s'homogeneïtzà a l'augmentar la temperatura fins a 0 °C durant 5 minuts. Llavors es tornà a fixar la temperatura a -78 °C, i 15 minuts després s'afegí la levoglucosenona **62** (150 mg, 1.19 mmol), que es deixà agitant durant 30 minuts més. Encara a -78 °C, s'addicionà 0.13 ml de BrCH₂CO₂Et (1.19 mmol, 1.0 eq). Es deixà augmentar lentament la temperatura fins a temperatura ambient observant-se el canvi de coloració de marró a verda. Passades dues hores des de la

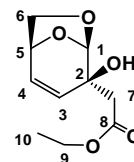
darrera addició, la placa CCF mostrà la consumició completa del producte de partida **62**. Llavors es van addicionar 2 ml d'una solució aquosa saturada de NH_4Cl i la mescla resultant es va diluir amb 60 ml de diclorometà. La fase orgànica resultant de l'extracció es rentà 2 cops amb aigua, es secà sobre MgSO_4 i s'evaporaren els solvents després de filtrar-ho. La cromatografia en columna (eluent des de CH_2Cl_2 sol fins $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 98:2$) ens permetè aïllar 152 mg ($R = 60\%$) del producte d'addició 1,2 a la levoglucosenona (**72**), no observant-se producte dialquilat d'interès.

Intent 3: per addició de $\text{Li}_2\text{Cu}(\text{CN})(\text{CH}_2\text{COOEt})_2$

A 0°C s'addicionà BuLi (1 ml, 2.50 mmol, 2.1 eq) a una dissolució de diisopropilamina (0.34 ml, 2.42 mmol, 2.0 eq) en 7 ml de THF anhidre. El LDA així obtingut es deixà agitar durant 20 minuts a 0°C , abans de refredar-lo a -78°C , temperatura a la qual s'hi afegí acetat d'etil (0.24 ml, 2.46 mmol, 2.0 eq), deixant-ho agitar tot plegat 30 minuts. Paral·lelament es formà una suspensió de CuCN (107 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq) en 3 ml de THF anhidre i posteriorment es refredà aquesta a -78°C . A aquesta temperatura es trasvalsà el contingut del primer matràs sobre la suspensió de CuCN, mitjançant una cànula, obtenint-se una solució heterogènia de color gris-verdós. Aquesta mescla es deixà 3 minuts agitant a temperatura ambient, fins que s'observà la seva homogeneïtzació, observant-se també que la coloració va canviar a taronjosa. Llavors es refredà un altre cop a -78°C i als 15 minuts d'agitació s'hi afegí la levoglucosenona **62** (148 mg, 1.17 mmol) dissolta en 1.5 ml de THF anhidre. La mescla es deixà una hora agitant. Passat aquest temps s'introduí bromoacetat d'etil (0.15 ml, 1.35 mmol, 1.1 eq). Es deixà tota una nit (14 hores), i ja a temperatura ambient s'abocà el contingut del matràs sobre 65 ml d'una mescla de NH_4Cl aquós saturat i amoníac al 30% en proporció 9:1 (pH aproximat de 8). S'afegí després 50 ml de CH_2Cl_2 . La fase aquosa resultant d'aquesta extracció, es tornà a tractar amb més diclorometà. El conjunt de les dues fases orgàniques es rentà primer amb aigua i posteriorment amb una solució aquosa saturada de NaCl. La fase orgànica resultant es secà sobre MgSO_4 , es filtrà i després s'evaporaren els solvents. El cru resultant es purificà com en el procediment anterior. El producte majoritari obtingut (171 mg, $R = 68\%$) va ser **72**, corresponent a l'addició 1,2 a la levoglucosenona.

Producte **72**:

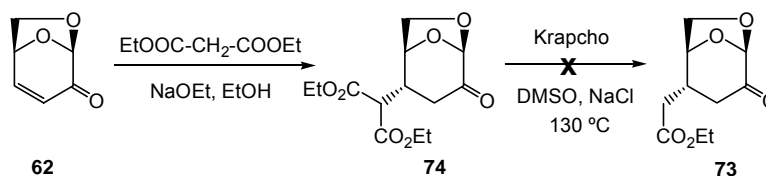
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 6.05 (dd, 1 H, $J_{\text{H}4-\text{H}3} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H}4-\text{H}5} = 4.0$ Hz, H4), 5.73 (dd, 1 H, $J_{\text{H}3-\text{H}4} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H}3-\text{H}1} = 2.0$ Hz, H3), 5.52 (d, 1 H, $J_{\text{H}1-\text{H}3} = 2.0$ Hz, H1), 4.68 (t, 1 H, $J_{\text{H}5-\text{H}6b} = J_{\text{H}5-\text{H}4} = 4.0$ Hz, H5), 4.18 (q, 2 H, $^3J = 7.2$ Hz, H9), 3.83 (d, 1 H, $J_{\text{H}6a-\text{H}6b} = 6.8$ Hz, H6a), 3.75 (dd, 1 H, $J_{\text{H}6b-\text{H}6a} = 6.8$ Hz, $J_{\text{H}6b-\text{H}5} = 4.0$ Hz, H6b), 3.05 (s a, 1 H, OH), 2.65 (m, 2 H, H7a, H7b), 1.28 (t, 3 H, $^3J = 7.2$ Hz, H10).



RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 170.3 (C8), 131.1 (C3), 129.0 (C4), 103.1 (C1), 71.6, 71.6 (C5, C6), 70.1 (C2), 60.8 (C9), 41.7 (C7), 14.2 (C10).

Rf: 0.25 (CH₂Cl₂:MeOH = 50:1), 0.09 (Hexà:AcOEt = 4:1).

**Intent de síntesi de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-3-C-(etilcarboximetil)-D-glicerohexo-piran-2-
 ulosa (73). Addició de l'enolat del malonat de dietil - descarboxilació de Krapcho⁵⁷**

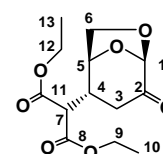


En un matràs de 25 ml es va pesar 100 mg de levoglucosenona (**62**, 0.79 mmol) i a temperatura ambient s'hi va afegir primer etanol anhidre (1.5 ml) i després malonat de dietil (0.12 ml, 0.79 mmol, 1.0 eq). Sobre aquesta solució es va afegir etanoat de sodi (54 mg, 0.79 mmol, 1.0 eq) en una sola porció. La reacció va ser exotèrmica observant-se un canvi de coloració de taronja clar a taronja fosc. La mescla de reacció es deixà agitar i als 30 minuts la placa CCF de control mostrà la consumició de tot el producte **62**. La reacció es tractà amb dues puntes d'espàtula de NH₄Cl, es trasvassà el contingut del matràs a un embut de decantació, introduint després 30 ml de diclorometà i 15 ml d'aigua. Es separà la fase orgànica i es va extreure el producte de la fase aquosa 3 cops amb CH₂Cl₂. S'agruparen totes les fases orgàniques, es rentaren primer amb aigua i després amb una solució aquosa saturada de NaCl, se secaren sobre Na₂SO₄, es filtraren i s'evaporaren finalment els solvents. Després de l'evaporació s'obtingué un líquid molt viscos de color taronja. El cru de reacció es va purificar mitjançant columna cromatogràfica (gradient Hexà:AcOEt = 9:1 fins 8:2), obtenint-se 157 mg (R = 69 %) del producte corresponent a l'addició 1,4 esperada (**74**).

Es va introduir 70 mg del producte **74** (0.24 mmol) en un matràs de 10 ml adaptat a un refrigerant, i es va dissoldre en 2.5 ml de DMSO no anhidre (contingut d'aigua del 3 %). A la mescla s'hi afegí 14 mg de NaCl (0.24 mmol, 1.0 eq) i posteriorment es calentà durant 3 hores a 130 °C. Passat aquest temps, es refredà el contingut del matràs i s'abocà sobre 25 ml d'aigua-gel. Aquesta mescla es va tractar 3 cops amb 25 ml de diclorometà, agrupant-se les fases orgàniques resultants, què es van secar sobre Na₂SO₄, es filtraren i després s'evaporà el solvent a pressió reduïda. Després del tractament la placa CCF de control (Hexà:AcOEt = 7:3) mostrava un únic producte, que per RMN es confirmà que corresponia al producte de partida previ a la descarboxilació, **74**.

Producte **74**:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.09 (s, 1 H, H1), 4.73 (m, 1 H, H5), 4.14 (q, 2 H, ³J = 7.2 Hz, H9), 4.09 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 8.0 Hz, J_{H6a-H5} = 1.2 Hz, H6a), 4.05 (q, 2 H, ³J = 7.2 Hz, H12), 4.03 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 8.0 Hz, J_{H6b-H5} = 5.2 Hz, H6b),

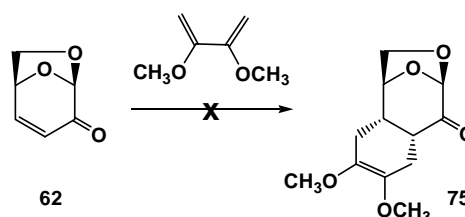


3.68 (d, 1 H, $J_{H7-H4} = 8.8$ Hz, H7), 2.84 (m, 1 H, H4), 2.77(dd, 1 H, $J_{H3a-H3b} = 16.8$ Hz, $J_{H3a-H4} = 8.0$ Hz, H3a), 2.30 (dd, 1 H, $J_{H3b-H3a} = 16.8$ Hz, $J_{H3b-H4} = 1.2$ Hz, H3b), 1.29 (t, 3 H, $^3J = 7.2$ Hz, H10), 1.28 (t, 3 H, $^3J = 7.2$ Hz, H13).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 198.3 (C2), 167.9, 167.8 (C8, C11), 101.2 (C1), 74.5 (C5), 67.8 (C6), 61.9, 61.9 (C9, C12), 53.5 (C7), 40.1 (C4), 34.6 (C3), 13.9, 13.8 (C10, C13).

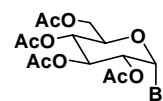
Rf: 0.07 (Hexà:AcOEt = 7:3).

Intent de síntesi de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-3,4-C-(2,3-dimetoxibutan-1,4-diil)-D-glicero-hexopiran-2-ulosa (75). Reacció de Diels-Alder.



Es pesà en un matràs de 50 ml 100 mg de levoglucosenona **62** (0.79 mmol) i s'hi afegí 96 μ l de 2,3-dimetoxibutan-1,3-diè (0.79 mmol, 1.0 eq). Aquesta mescla homogènia es portà a 160 °C en absència de dissolvent. Passades 18 hores no s'observava avenç de la reacció, per això s'afegí 20 ml d'H₂O i es va fer 3 extraccions amb CH₂Cl₂, agrupant-se les fases orgàniques resultants, les quals es van secar sobre Na₂SO₄, es filtraren i s'eliminà el solvent a pressió reduïda. Després de la purificació en cromatografia en columna, no s'obtingué producte desitjat **75**, recuperant-se part del producte de partida.

Síntesi de bromur de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos (76).⁶⁴



En un matràs d'1 litre, es va dissoldre 10 g de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-glucopiranos (25.6 mmol) en 150 ml de CH₂Cl₂. Aquesta solució homogènia es va refredar a 0 °C i es tractà durant aproximadament 15 minuts, i gota a gota, amb 70 ml d'àcid bromhídric en solució d'àcid acètic (33 %, 5.7 M). Es permetè assolir lentament la temperatura ambient i a les 5 hores de reacció es van neutralitzar els àcids del medi de reacció abocant el contingut del matràs sobre 500 ml d'una solució aquosa saturada de NaHCO₃. Llavors s'anà afegint més NaHCO₃ en pols fins que ja no s'observà la formació de CO₂ gas. Es trasvàsà el conjunt a un embut de decantació d'1 litre, separant-se les dues fases formades. La fase aquosa, al seu temps, es va tractar 3 cops amb 100 ml de diclorometà. Es van agrupar les fases orgàniques resultants, es van secar sobre

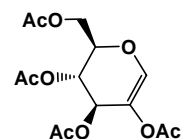
Na₂SO₄, es van filtrar i després es concentraren al rotavapor. Es confirmà l'obtenció del producte d'interès **76** per RMN, utilitzant-lo en l'etapa següent sense cap més purificació.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 6.59 (d, 1 H, J_{H1-H2} = 3.2 Hz, H1), 5.55 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 9.6 Hz, J_{H4-H3} = 9.2 Hz, H4), 5.15 (dd, 1 H, J_{H3-H2} = 10.0 Hz, J_{H3-H4} = 9.2 Hz, H3), 4.83 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 10.0 Hz, J_{H2-H1} = 3.2 Hz, H2), 4.33 (m, 2 H, H5, H6a), 4.12 (d, 1 H, J_{H6b-H6a} = 11.6 Hz, H6b), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 2.04 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.5 (CO), 170.0 (CO), 169.9 (CO), 169.5 (CO), 86.6 (C1), 72.1 (C3), 70.6 (C2), 70.2 (C5), 67.2 (C4), 60.9 (C6), 21.0 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃).

Rf: 0.24 (Hexà:CH₂Cl₂ = 2:8).

Síntesi de tetra-*O*-acetil-2-hidroxi-*D*-glucal (**77**).^{61b}

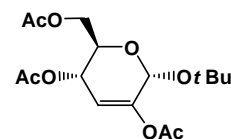


Es formà una dissolució del bromur de glicosil **76** (10.15 g, 24.7 mmol) en diclorometà anhidre (150 ml) i a temperatura ambient es tractà gota a gota amb 4.80 ml de DBU (32.1 mmol, 1.3 eq). Es va seguir l'evolució de la reacció per placa CCF i a les 5 hores es constatà que el producte de partida s'havia pràcticament consumit. La mescla de reacció, per tant, es rentà 3 vegades amb HCl 1.5 M i una última vegada amb H₂O. La fase orgànica resultant es secà sobre Na₂SO₄, es filtrà i després s'evaporaren els solvents a sequedat. La purificació es va fer per cromatografia en gel de sílice, utilitzant com a eluient Hexà:CH₂Cl₂ = 1:9, aïllant-se 5.63 g (R = 69 %) del glucal d'interès **77**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz): 6.65 (s, 1 H, H1), 5.56 (d, 1 H, J_{H3-H4} = 4.2 Hz, H3), 5.23 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 5.4 Hz, J_{H4-H3} = 4.2 Hz, H4), 4.41 (m, 2 H, H5, H6a), 4.23 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 11.4 Hz, J_{H6b-H5} = 3.0 Hz, H6b), 2.11 (s, 3 H, CH₃), 2.11 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 2.07 (s, 3 H, CH₃).

Rf: 0.25 (CH₂Cl₂).

Síntesi de 2,4,6-tri-*O*-acetil-1-*O*-*terc*-butil-3-desoxi- α -*D*-eritrohex-2-enpiranosa (**78**).^{61a,59}



S'introduí en un matràs de 50 ml a temperatura ambient primer 2.28 g del glucal tetraacetilat **77** (6.89 mmol), que es van dissoldre en 20 ml de toluè anhidre, 2 ml de *terc*-butanol després

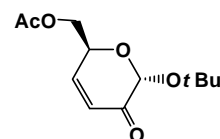
(20.9 mmol, 3.0 eq) i finalment 0.75 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La reacció es deixà agitant durant una nit a temperatura ambient i passades 20 hores es va introduir 15 ml d'aigua i després 20 ml d'una solució aquosa saturada de NaHCO_3 . D'aquesta mescla es va separar la fase orgànica que es rentà 2 cops amb aigua, es secà sobre Na_2SO_4 anhidre, es filtrà i s'evaporaren els solvents a sequedat. El cru de reacció així obtingut es purificà per columna de gel de sílice usant com a sistema d'elució Hexà:AcOEt = 15:5. S'obtingué 1.80 g (R = 76 %) d'un compost que per RMN es confirmà corresponia al producte **78** d'interès.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 5.66 (d, 1 H, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 2.0$ Hz, H3), 5.38 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 9.2$ Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 2.0$ Hz, H4), 5.31 (s, 1 H, H1), 4.19 (m, 3 H, H5, H6a, H6b), 2.15 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3), 1.26 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 170.6 (CO), 170.0 (CO), 168.1 (CO), 147.6 (C2), 114.8 (C3), 88.6 (C1), 76.0 (C, *t*-Bu), 67.0 (C5), 65.6 (C4), 63.0 (C6), 28.9 (CH_3 , *t*-Bu), 21.2 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.0 (CH_3).

Rf: 0.53 (Hexà:AcOEt = 6:4).

Síntesi de 6-O-acetil-1-O-terc-butil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-3-hexenpiran-2-ulosa (**79**)⁵⁹



Es dissolgué el producte **78** (606 mg, 1.76 mmol) en 8 ml de MeOH anhidre i es refredà la solució a -23 °C mitjançant un bany de CCl_4 -neu carbònica. S'hi afegí K_2CO_3 (243 mg, 1.76 mmol, 1.0 eq) i es seguí l'evolució de la reacció per CCF (Hexà:AcOEt = 7:3). Una hora i mitja després es parà la reacció afegint DOWEX- H^+ (prèviament rentat amb metanol) per tal de neutralitzar el carbonat de potassi que hi pugui haver en el medi. La solució es filtrà, i es rentà amb MeOH. S'evaporà el solvent de les aigües de filtrat i s'obtingué un residu taronja que es redissolgué en 5 ml de CH_2Cl_2 . A aquesta nova dissolució s'afegí 0.15 ml de piridina (1.80 mmol, 1.0 eq), i als 5 minuts s'afegí anhidrid acètic (0.16 ml, 1.70 mmol, 1.0 eq) seguit d'una punta d'espàtula de DMAP. Passada una hora en agitació, la mescla de reacció es va diluir amb 20 ml més de diclorometà i s'hi afegí 15 ml d'aigua. Es separà la fase orgànica, que posteriorment es secà sobre Na_2SO_4 anhidre, es filtrà i s'evaporaren els solvents a pressió reduïda. Es va realitzar una purificació per cromatografia en columna usant com a eluent un gradient des d'Hexà:AcOEt = 9:1 fins a 8:2. S'obtingueren així 252 mg (R = 60 %) d'un producte que per RMN es confirmà que corresponia a la cetona conjugada **79** d'interès.

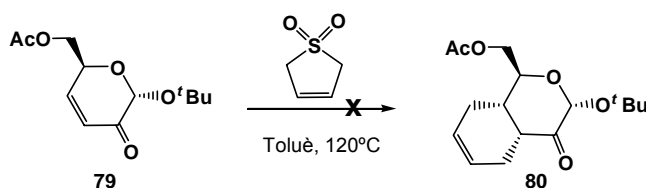
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 300 MHz): 6.95 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 10.8$ Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 1.8$ Hz, H4), 6.17 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 10.8$ Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_5} = 2.7$ Hz, H3), 5.14 (s, 1 H, H1), 4.84 (m, 1 H, H5), 4.36 (dd, 1 H,

$J_{H6a-H6b} = 11.7$ Hz, $J_{H6a-H5} = 5.7$ Hz, H6a), 4.21 (dd, 1 H, $J_{H6b-H6a} = 11.7$ Hz, $J_{H6b-H5} = 4.8$ Hz, H6b), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 1.31 (s, 9 H, t-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 75.4 MHz): 189.4 (C2), 170.9 (CO), 147.2 (C4), 126.8 (C3), 92.9 (C1), 76.9 (C, t-Bu), 66.7 (C5), 64.9 (C6), 28.6 (CH₃, t-Bu), 20.9 (CH₃).

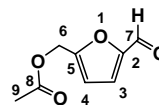
Rf: 0.41 (Hexà:AcOEt = 7:3).

Intent de síntesi de 6-O-acetil-3,4-(2-buten-1,4-diil)-1-O-terc-butil-3,4-didesoxi-α-D-glicero-hexopiran-2-ulosa (80). Reacció de Diels-Alder.



En un reactor, l'enona **79** (90 mg, 0.37 mmol) es va dissoldre en 20 ml de toluè anhidre i s'hi afegí primer butadiensulfona (1.55 g, 13.1 mmol, 35 eq) i seguidament 10 mg d'hidroquinona (0.09 mmol, 0.2 eq). La mescla de reacció es deixà agitant a 100 °C durant 8 hores. La pressió dins de la reacció varià des d'1 bar a les dues hores de reacció fins a 1.5 bar al final de la mateixa (8 hores). Llavors es calentà la barreja fins a 140 °C i es deixà la reacció a aquesta temperatura durant 20 hores. La placa CCF de control que es realitzà, va mostrar que s'havia consumit tot el producte de partida (**79**), per tant es tractà la mescla de reacció amb 20 ml d'una solució aquosa saturada de Na₂CO₃. Es va separar la fase orgànica, es secà sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtrà i es concentrà a pressió reduïda. El cru així obtingut es va purificar per cromatografia en columna, aïllant-se 55 mg (R = 87 %) d'un producte que segons la RMN no corresponia al producte de la Diels-Alder esperat **80**, sinó al 5-acetoximetil furfural (**81**).

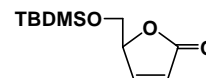
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz): 9.65 (s, 1 H, H7), 7.22 (d, 1 H, $J_{H3-H4} = 3.6$ Hz, H3), 6.60 (d, 1 H, $J_{H4-H3} = 3.6$ Hz, H4), 5.12 (s, 2 H, H6a, H6b), 2.12 (s, 3 H, H9).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 75.4 MHz): 178.4 (C7), 170.3 (C8), 158.2 (C2), 152.3 (C5), 124.2 (C3), 112.0 (C4), 60.7 (C6), 20.1 (CH₃).

Rf: 0.27 (Hexà:AcOEt = 7:3).

Síntesi de (S)-(-)-5-O-*tert*-butildimetilsilil-2-(5H)-furanona (85)¹⁹⁸



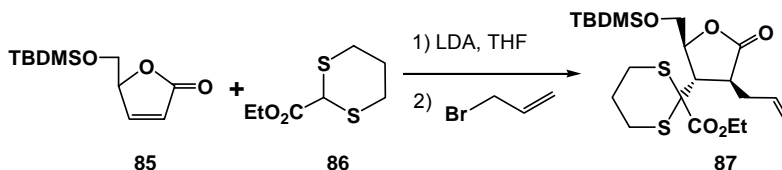
En un matràs de 50 ml es va solubilitzar 570 mg de (S)-(-)-5-(hidroximetil)-2-(5H)-furanona (5.00 mmol) i 408 mg d'imidazole (5.99 mmol, 1.2 eq) en 9 ml de CH₂Cl₂ anhidre. A temperatura ambient s'hi afegí 828 mg de clorur de *tert*-butildimetilsilil (5.50 mmol, 1.1 eq), observant-se que la reacció era exotèrmica. Una hora després es donà per finalitzada la reacció, diluint llavors la mescla de reacció en 20 ml més de diclorometà i introduint-hi 20 ml d'aigua. Es separaren les dues fases i es realitzaren 3 extraccions de la fase aquosa resultant amb diclorometà. El conjunt de fases orgàniques es secà sobre Na₂SO₄, es filtrà i després s'evaporaren els solvents. La cromatografia en gel de sílice ens permeté aïllar 984 mg (R = 86 %) del producte sililat esperat (85), confirmant-se la seva estructura per RMN.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.49 (dd, 1 H, J_{H3-H2} = 5.8 Hz, J_{H3-H4} = 1.8 Hz, H3), 6.15 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 5.8 Hz, J_{H2-H4} = 2.0 Hz, H2), 5.05 (m, 1 H, H4), 3.92 (dd, 1 H, J_{H5a-H5b} = 11.0 Hz, J_{H5a-H4} = 4.4 Hz, H5a), 3.80 (dd, 1 H, J_{H5b-H5a} = 11.0 Hz, J_{H5b-H4} = 5.2 Hz, H5b), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.07 (CH₃), 0.06 (CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 172.7 (C1), 154.1 (C3), 122.3 (C2), 83.3 (c4), 62.8 (C5), 25.8 (CH₃, *t*-Bu), 18.3 (C, *t*-Bu), -5.7 (CH₃), -5.7 (CH₃).

Rf: 0.28 (Hexà:AcOEt = 8:2).

Síntesi de (2S,3S,4S)-2-C-al·lil-5-O-*tert*-butildimetilsilil-3-((1,3-ditian-2-il)-etilcarboximetil)-2-(5H)-furanona (87).



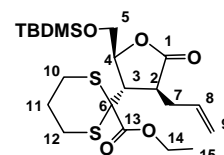
Es sintetitzà LDA en un matràs de 50 ml, fent reaccionar a 0 °C diisopropilamina (0.23 ml, 1.67 mmol, 1.1 eq) dissolta en 4 ml de THF i BuLi (1.05 ml, 1.70 mmol, 1.1 eq). Aquesta solució estigué 15 minuts en agitació, abans de refredar-la a -72 °C per tal d'afegir-hi [1,3]-ditian acetat d'etil **85** (0.26 ml, 1.67 mmol, 1.1 eq). La mescla resultant es deixà agitar 30 minuts a -72 °C, després es trasvalsà a un matràs també refredat a -72 °C i que contenia la lactona **86** (347 mg, 1.52 mmol) dissolta en 4 ml de THF anhidre. Es deixà reaccionar el contingut del matràs tres hores a la mateixa temperatura, observant-se la consumició del producte de partida (CCF, Hexà:AcOEt = 7:3). Llavors, s'hi afegí 0.16 ml de bromur d'al·lil (1.84 mmol, 1.2 eq). La

¹⁹⁸ A. K. Ghosh, S. Leshchenko, M. Noetzel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822-7829.

temperatura de la reacció es mantingué durant 30 minuts a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ i després es permeté assolir lentament la temperatura ambient. Passada una nit, es parà la reacció addicionant-hi primer 10 ml d'una solució aquosa saturada de NH_4Cl i després 50 ml d'acetat d'etil. Es realitzaren tres extraccions amb AcOEt . S'agruparen les fases orgàniques, es rentaren amb aigua i finalment amb una solució aquosa saturada de sal, es secaren sobre MgSO_4 , es filtraren i es concentrà el filtrat a sequedat. El cru així obtingut es purificà per cromatografia Flash usant com a sistema d'elució Hexà: AcOEt = 9:1. S'aïllaren tres fraccions que s'analitzaren per RMN. La primera contenia 53 mg del producte **89**, la segona 340 mg (R = 49 %) de la lactona d'interès **87** i la darrera corresponia al producte resultant de l'addició 1,4 al producte de partida (**88**, 166 mg, R = 26 %).

Producte **87**:

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 300 MHz): 5.93 (m, 1 H, H8), 5.13 (m, 2 H, H9a, H9b), 4.66 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_4-\text{H}_3}$ = 3.9 Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5\text{b}}$ = 3.6 Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5\text{a}}$ = 2.7 Hz, H4), 4.28 (q, 2 H, 3J = 7.2 Hz, H14), 3.94 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_5\text{a}-\text{H}_5\text{b}}$ = 11.4 Hz, $J_{\text{H}_5\text{a}-\text{H}_4}$ = 2.7 Hz, H5a), 3.76 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_5\text{b}-\text{H}_5\text{a}}$ = 11.4 Hz, $J_{\text{H}_5\text{b}-\text{H}_4}$ = 3.6 Hz, H5b), 3.31 (m, 2 H, H10a, H12a), 3.07 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_2-\text{H}_7\text{a}}$ = 7.5 Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_7\text{b}}$ = 6.6 Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3}$ = 3.9 Hz, H2), 2.81 (t, 1 H, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ = $J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$ = 3.9 Hz, H3), 2.63 (m, 4 H, H7a, H7b, H10b, H12b), 2.18 (m, 1 H, H11a), 1.84 (m, 1 H, H11b), 1.36 (t, 3 H, 3J = 7.2 Hz, H15), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.10 (s, 3 H, CH_3), 0.09 (s, 3 H, CH_3).

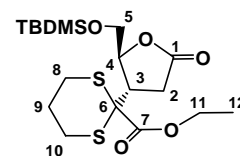


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 75.4 MHz): 177.8 (C1), 170.0 (CO), 135.2 (C8), 117.6 (C9), 80.3 (C4), 65.3 (C5), 62.3 (OCH_2), 47.7 (C3), 43.1 (C2), 36.5 (C7), 27.3 (C10), 27.2 (C12), 26.0 (CH_3 , *t*-Bu), 23.9 (C11), 18.6 (C, *t*-Bu), 14.0 (CH_3), -5.1 (CH_3), -5.3 (CH_3).

Rf: 0.51 (Hexà: AcOEt = 7:3), 0.12 (Hexà: AcOEt = 9:1).

Producte **88**:

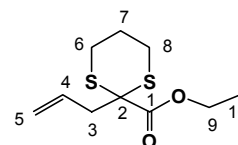
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 4.70 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_4-\text{H}_3}$ = 2.8 Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5\text{a}}$ = 2.0 Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5\text{b}}$ = 1.6 Hz, H4), 4.27 (q, 2 H, 3J = 7.0 Hz, H11), 3.91 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_5\text{a}-\text{H}_5\text{b}}$ = 11.2 Hz, $J_{\text{H}_5\text{a}-\text{H}_4}$ = 2.0 Hz, H5a), 3.74 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_5\text{b}-\text{H}_5\text{a}}$ = 11.2 Hz, $J_{\text{H}_5\text{b}-\text{H}_4}$ = 1.6 Hz, H5b), 3.34 (m, 2 H, H8a, H10a), 3.15 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_3-\text{H}_2\text{b}}$ = 10.4 Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_2\text{a}}$ = 3.2 Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ = 2.8 Hz, H3), 2.84 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_2\text{a}-\text{H}_2\text{b}}$ = 18.4 Hz, $J_{\text{H}_2\text{a}-\text{H}_3}$ = 3.2 Hz, H2a), 2.73 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_2\text{b}-\text{H}_2\text{a}}$ = 18.4 Hz, $J_{\text{H}_2\text{b}-\text{H}_3}$ = 10.4 Hz, H2b), 2.68 (m, 2 H, H8b, H10b), 2.19 (m, 1 H, H9a), 1.82 (m, 1 H, H9b), 1.36 (t, 3 H, 3J = 7.0 Hz, H12), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.08 (s, 3 H, CH_3), 0.06 (s, 3 H, CH_3).



RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 176.2 (C1), 170.0 (C7), 81.3 (C4), 65.2 (C5), 62.3 (C11), 43.1 (C3), 32.4 (C2), 27.3 (C8), 27.1 (C10), 25.9 (CH_3 , *t*-Bu), 24.1 (C9), 18.3 (C, *t*-Bu), 14.2 (C12), -5.1 (CH_3), -5.3 (CH_3).

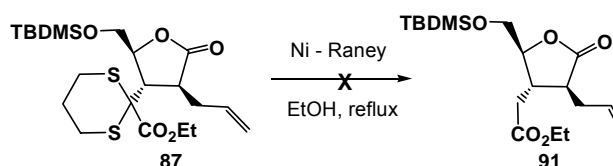
Producte 89:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.84 (m, 1 H, H4), 5.18 (m, 2 H, H5), 4.25 (q, ³J = 6.8 Hz, H9), 3.32 (m, 2 H, H6a, H8a), 2.76 (m, 2 H, H3a, H3b), 2.66 (m, 2 H, H6b, H8b), 2.16 (m, 1 H, H7a), 1.84 (m, 1 H, H7b), 1.34 (t, 3 H, ³J = 6.8 Hz, H10).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.4 (C8), 131.4 (C2), 119.5 (C1), 61.9 (C9), 43.0 (C3), 27.9 (C5, C7), 24.6 (C6), 14.3 (C10).

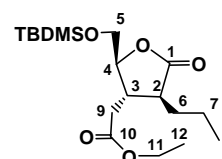
Intent de síntesi de (2S,3S,4S)-2-C-al·lil-5-O-terc-butildimetilsilil-3-etilcarboximetil-1-(5H)-furanona (91)



La lactona **87** (24 mg, 0.05 mmol) es va solubilitzar en 5 ml d'etanol absolut i s'hi va afegir Ni-Raney (256 mg, 50 % dissolt en H₂O). La mescla de reacció es portà llavors a reflux d'etanol durant 4 hores. Passat aquest temps, es va filtrar la solució a través de celita, rentant-la després primer amb EtOH 3 cops i per últim 2 vegades amb diclorometà. S'evaporaren els solvents del filtrat i es va purificar mitjançant columna cromatogràfica, corroborant després, mitjançant RMN, que no s'havia obtingut el producte d'interès **91** sinó 17 mg (R = 89 %) del producte **90**, conseqüència de la reducció del grup ditià i el doble enllaç al·lílic.

Producte 90:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4.20 (ddd, 1 H, J_{H4-H3} = 6.8 Hz, J_{H4-H5b} = 3.6 Hz, J_{H4-H5a} = 3.2 Hz, H4), 4.14 (q, 2 H, ³J = 7.2 Hz, H11), 3.87 (dd, 1 H, J_{H5a-H5b} = 11.6 Hz, J_{H5a-H4} = 3.2 Hz, H5a), 3.75 (dd, 1 H, J_{H5b-H5a} = 11.6 Hz, J_{H5b-H4} = 3.6 Hz, H5b), 2.63 (m, 1 H, H3), 2.53 (dd, 2 H, J_{gem} = 6.2 Hz, J_{H9-H3} = 2.2 Hz, H9a, H9b), 2.41 (m, 1 H, H2), 1.69 (m, 4 H, H6a, H6b, H7), 1.26 (t, 3 H, ³J = 7.2 Hz, H12), 0.94 (t, 3 H, ³J = 7.4 Hz, H8), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.08 (s, 3 H, CH₃), 0.07 (s, 3 H, CH₃).

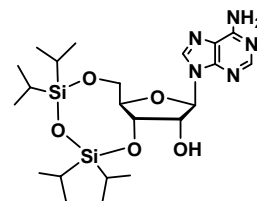


RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 177.7 (C1), 171.0 (C10), 82.7 (C4), 63.3 (C5), 60.9 (C11), 45.6 (C3), 37.6 (C9), 37.6 (C12), 32.0 (C6), 25.9 (CH₃, *t*-Bu), 20.0 (C7), 18.5 (C, *t*-Bu), 14.3, 14.2 (C8, C12), -5.1 (CH₃), -5.3 (CH₃).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

5.3 APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL 2'-METILENCARBOXIL ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA

Síntesi de 3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (**92**)⁷⁹



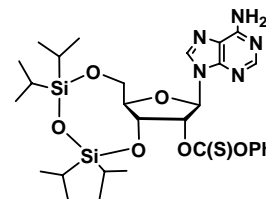
Es va preparar una solució d'adenosina (12.2 g, 45.6 mmol) en piridina anhidra (73 ml) i s'hi va afegir 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxà (15 ml, 47.8 mmol, 1.05 eq) a temperatura ambient i sota atmosfera d'argó. Es comprovà per cromatografia de capa fina (CCF) l'evolució de la reacció, usant com a sistema d'elució AcOEt, constatant-se el final de la reacció transcorregudes 4 hores. S'addicionà MeOH (2 ml) per tal de destruir l'excés de reactiu i es van evaporar els solvents a pressió reduïda. Es va extreure el producte amb AcOEt, es rentà la fase orgànica amb una solució 1 M de NaHCO₃ (3 vegades), es va secar sobre Na₂SO₄ i s'evaporà el dissolvent. El producte obtingut es va purificar per cromatografia en columna usant com a eluent CH₂Cl₂:EtOH = 95:5. S'obtingueren 22.8 g (R = 98 %) de **92** en forma de sòlid blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz): 8.30 (s, 1 H, H8), 8.00 (s, 1 H, H2), 6.00 (s, 1 H, H1'), 5.94 (s, 2 H, NH₂), 5.07 (dd, 1 H, J_{H3'-H4'} = 8.0 Hz, J_{H3'-H2'} = 5.1 Hz, H3'), 4.58 (d, 1 H, J_{H2'-H3'} = 5.1 Hz, H2'), 4.10 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 3.69 (s, 1 H, OH2'), 1.10 (m, 28 H, ⁱPr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 75.4 MHz): 155.5 (C2), 153.0 (C6), 149.0 (C4), 139.3 (C8), 120.3 (C5), 89.7 (C1'), 82.0 (C4'), 75.0 (C2'), 70.5 (C3'), 61.5 (C5'), 17.4, 17.3, 17.3, 17.1, 17.0, 16.9 (CH₃, ⁱPr), 13.2, 13.0, 12.7, 12.5 (CH, ⁱPr).

Rf: 0.24 (CH₂Cl₂:EtOH = 95:5), 0.25 (AcOEt).

Síntesi de 2'-O-(fenoxitiocarbonil)-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (**93**)⁷⁹



Es refredà a 0 °C una solució del producte **92** (5.0 g, 9.81 mmol) i DMAP (2.4 g, 19.62 mmol, 2.0 eq) en CH₂Cl₂ (75 ml) sota atmosfera d'argó, i s'hi va afegir clorotiocarbonat de fenil (1.5 ml, 10.79 mmol, 1.1 eq). La solució s'agità a temperatura ambient durant 12 hores i s'hi afegí 1 ml més

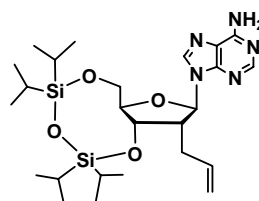
de clorotionocarbonat de fenil (7.23 mmol, 0.75 eq). Passades 3 hores es parà la reacció per addició d'H₂O destil·lada (100 ml aprox.). Es va extreure la mescla amb CH₂Cl₂ (3 vegades), es secà la fase orgànica sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i la solució resultant s'evaporà a sequedat. El residu es purificà per columna cromatogràfica usant com a eluent Hexà:AcOEt = 1:1. Després d'eliminar el dissolvent al rotavapor, s'obtingueren 5.6 g (R = 89 %) d'un sòlid de color cru no cristal·lí que corresponia al producte **93**. Aquest es recristal·litzà el producte amb AcOEt:Hexà en calent.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.30 (s, 1 H, H8), 7.98 (s, 1 H, H2), 7.43-7.13 (m, 5 H, Ar), 6.38 (d, 1 H, J_{H2'-H3'} = 5.4 Hz, H2'), 6.17 (s, 1 H, H1'), 5.79 (s a, 2 H, NH₂), 5.38 (dd, 1 H, J_{H3'-H4'} = 9.0 Hz, J_{H3'-H2'} = 5.4 Hz, H3'), 4.12 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 1.11 (m, 28 H, ⁱPr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 194.2 (C=S), 155.8 (C2), 153.5 (C6), 149.4 (C4), 139.7 (C8), 153.4, 129.8, 126.9, 121.9 (Ar), 120.4 (C5), 87.4 (C1'), 84.3 (C4'), 82.2 (C2'), 69.6 (C3'), 60.6 (C5'), 17.6, 17.5, 17.5, 17.3, 17.2, 17.2 (CH₃, ⁱPr), 13.4, 13.1, 13.0, 13.0 (CH, ⁱPr).

Rf: 0.20 (AcOEt:Hexà = 1:1), 0.56 (AcOEt:Hexà = 5:1).

Síntesi de 2'-al·lil-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (**94**)



Mètode 1: mitjançant activació fotoquímica⁷⁹

En un matràs acoblat amb un refrigerant es va dissoldre el producte **93** (500 mg, 0.77 mmol) en 2 ml de toluè anhidre i desgasificat. Llavors, s'introduí 0.48 ml d'al·liltributilestany (1.55 mmol, 2.0 eq) amb l'ajuda d'una xeringa i la mescla de reacció es deixà en agitació en un recipient tancat sota la llum d'una làmpara d'UV en atmòsfera d'argó. L'evolució de la reacció es va seguir per CCF. Passats 5 dies s'evaporà el solvent, redissolent posteriorment el residu obtingut en diclorometà. Aquesta dissolució es rentà primer amb una solució aquosa 1 M de NaHCO₃ i després dues vegades amb H₂O. La fase orgànica resultant es secà sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i posteriorment es concentrà a sequedat. La purificació del cru de reacció es realitzà amb cromatografia en columna, usant com a sistema d'elució Hexà:AcOEt = 4:6 a 7:3. S'obtingué així 217 mg d'un líquid viscos que corresponia a una mescla inseparable del producte al·lilat d'interès **94** (R = 26 %) i el producte amb un fenolat en la posició 2' (**95**, R = 24 %).

Mètode 2: mitjançant activació tèrmica i AIBN com a generador de radicals

En un matràs de dues boques acoblat a un refrigerant, es va introduir el tiocarbonat **93** (7.8 g, 12.1 mmol) i AIBN (1 g, 6.1 mmol, 0.5 eq). Posteriorment s'addicionà en primer lloc toluè anhidre desgasificat (235 ml) i després al·liltributilestany (8 ml, 25.8 mmol, 2.1 eq) mitjançant una xeringa. La mescla homogènia es portà a reflux sota atmosfera d'argó. El sistema d'elució per a la CCF de control va ser AcOEt:MeOH = 98:2. A les 20 hores de reacció es va afegir més AIBN (aprox. 3 mmol) per fer evolucionar del tot la reacció. Passades 28 hores des de l'inici de la reacció, es va constatar la consumició total del tiocarbonat, llavors s'evaporà el toluè a pressió reduïda. El residu taronja es va extreure amb CH₂Cl₂ i la solució es rentà amb una solució 1 M de NaHCO₃ i després dues vegades amb H₂O. La fase orgànica es secà sobre MgSO₄ anhidre, s'evaporà a sequedat i es purificà per columna cromatogràfica usant com a eluent AcOEt:Hexà = 6:4. S'obtingueren així 3.1 g (R = 48 %) del producte desitjat **94** i s'aïllà una segona fracció que corresponia a 1.1 g (R = 18 %) d'un producte que s'identificà com 2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (**96**).

Mètode 3: usant BF₃/O₂ com a generador de radicals

En un matràs schlenk de 25 ml, es dissolgué el producte **93** (100 mg, 0.16 mmol) en 3 ml de tolué anhidre. Aquesta dissolució homogènia es refredà a -78 °C per tal d'addicionar-hi gota a gota al·liltributilestany (96 µl, 0.31 mmol, 1.9 eq) i després 30 µl de BEt₃ (0.03 mmol, 0.2 eq). Sobre la solució resultant es va fer borbotejar aire sec i es seguí l'evolució de la reacció per CCF (AcOEt:Hexà = 8:2). Donat que passades 2 hores no s'observava consumició del producte de partida, es van afegir 30 µl més de BEt₃ (0.03 mmol, 0.2 eq). Tanmateix, a les 6 hores de reacció la placa CCF només mostrava producte de partida en el medi de reacció.

Producte 94:

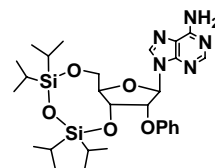
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.32 (s, 1 H, H8), 7.97 (s, 1 H, H2), 6.18 (s, 2 H, NH₂), 5.95 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 3.9 Hz, H1'), 5.74 (m, 1 H, CH=), 5.07 (dd, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.2 Hz, CH=), 5.02 (m, 2 H, H3', CH=), 4.01 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 2.87 (m, 1 H, CH₂-all), 2.65 (m, 1 H, CH₂-all), 2.26 (m, 1 H, H2'), 1.05 (m, 28 H, ⁱPr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 155.2 (C2), 152.8 (C6), 149.4 (C4), 139.3 (C8), 135.5 (CH=), 120.2 (C5), 117.4 (CH₂=), 87.6 (C1'), 80.1 (C4'), 71.3 (C3'), 62.4 (C5'), 47.1 (CH₂-all), 30.7 (C2'), 17.6, 17.5, 17.5, 17.4, 17.2, 17.1 (CH₃, ⁱPr), 13.5, 13.3, 13.0, 12.8 (CH, ⁱPr).

Rf: 0.20 (AcOEt:Hexà = 6:4), 0.37 (AcOEt:MeOH = 98:2).

Producte 95:

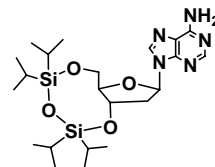
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.30 (s, 1 H, H8), 8.00 (s, 1 H, H2), 7.41-7.17 (m, 5 H, Ar), 6.15 (s, 1 H, H1'), 5.27 (d, 1 H, J_{H2'-H3'} = 5.2 Hz, H2'), 5.65 (s a, 2 H, NH₂), 5.21 (dd, 1 H, J_{H3'-H4'} = 9.2 Hz, J_{H3'-H2'} = 5.2 Hz, H3'), 4.20 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 13.2 Hz, J_{H5'a-H4'} = 2.8 Hz, H5'a), 4.13 (ddd, 1 H, J_{H4'-H3'} = 9.2 Hz, J_{H4'-H5'a} = 2.8 Hz, J_{H4'-H5'b} = 2.4 Hz, H4'), 4.06 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 13.2 Hz, J_{H5'b-H4'} = 2.4 Hz, H5'b), 1.09 (m, 28 H, ⁱPr).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 153.3 (C2), 152.8 (C6), 149.4 (C4), 139.3 (C8), 129.5 (Ar), 126.2 (Ar), 120.8 (Ar), 119.9 (C5), 87.1 (C1'), 81.7 (C4'), 79.6 (C2'), 69.0 (C3'), 60.2 (C5'), 17.4, 17.3, 17.3, 17.3, 17.0, 16.9, 16.8 (CH₃, ⁱPr), 13.2, 12.9, 12.8, 12.7 (CH, ⁱPr).

Producte 96:

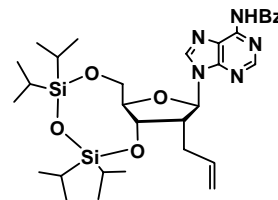
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.24 (s, 1 H, H8), 7.97 (s, 1 H, H2), 6.29 (dd, 1 H, J_{H1'-H2'a} = 6.4 Hz, J_{H1'-H2'b} = 2.8 Hz, H1'), 6.27 (s a, 2 H, NH₂), 4.90 (q, 1 H, J_{H3'-H2'b} = J_{H3'-H2'a} = J_{H3'-H4'} = 7.6 Hz, H3'), 4.08 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 12.4 Hz, J_{H5'a-H4'} = 4.4 Hz, H5'a), 4.03 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 12.4 Hz, J_{H5'b-H4'} = 3.2 Hz, H5'b), 3.88 (ddd, 1 H, J_{H4'-H3'} = 7.6 Hz, J_{H4'-H5'a} = 4.4 Hz, J_{H4'-H5'b} = 3.2 Hz, H4'), 2.65 (m, 2 H, H2'a, H2'b), 1.05 (m, 28 H, ⁱPr).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 155.1 (C2), 152.8 (C6), 149.4 (C4), 139.1 (C8), 119.9 (C5), 85.3 (C1'), 83.3 (C4'), 69.9 (C3'), 61.9 (C5'), 40.2 (C2'), 17.7, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.2, 17.1 (CH₃, ⁱPr), 13.6, 13.3, 13.0, 12.7 (CH, ⁱPr).

Rf: 0.24 (AcOEt:MeOH = 98:2).

Síntesi de 2'-al·lil-N⁶-benzoil-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (98)⁷⁹



Mètode 1: reacció amb clorur de benzoil en piridina

El producte 94 (3.4 g, 6.37 mmol) es dissolgué en Py anhidra (52 ml) sota atmosfera d'argó. La solució es refredà a 0 °C mitjançant un bany de gel i s'hi addicionà clorur de benzoil (1.5 ml, 12.93 mmol, 2.03 eq). La mescla de reacció s'agità deixant-se assolir lentament la temperatura ambient. Mentrestant es controlà l'evolució de la reacció per CCF usant com a sistema d'elució CH₂Cl₂:EtOH = 24:1. Passada una nit es parà la reacció refredant externament el matràs amb gel, addicionant H₂O (20 ml) i una solució aquosa d'amoniac al 25 %. Aquesta mescla es deixà agitar

durant uns 20 minuts. Passat aquest temps s'evaporaren els dissolvents a pressió reduïda i es dissolgué el residu restant amb CH₂Cl₂ (100 ml). La solució es rentà amb una solució aquosa de NaHCO₃ 1 M, la fase orgànica es va secar sobre Na₂SO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent a sequedat. El residu es purificà per columna cromatogràfica usant el mateix eluent que per les plaques de control de la reacció. S'obtingueren així 2.9 g (R = 71 %) del producte monobenzoïlat a la base nitrogenada (**98**) en forma xaroposa.

Mètode 2: reacció amb clorur de benzoïl i DMAP en THF

El producte **94** (1.49 g, 2.79 mmol) i DMAP (0.69 g, 5.65 mmol, 2.02 eq) es van dissoldre en THF anhidre (22 ml) a temperatura ambient. S'afegí clorur de benzoïl (0.65 ml, 5.58 mmol, 2.0 eq) formant-se una pasta blanca que es redissolgué afegint més THF anhidre (60 ml). Es va augmentar la temperatura fins el reflux, que es mantingué durant dos dies. Passat aquest temps no s'observà producte de partida, i es parà la reacció deixant assolir la temperatura ambient, introduint CH₂Cl₂ i després una solució aquosa al 30 % d'amoniac. Es van fer varies extraccions amb CH₂Cl₂, es rentà el conjunt de fases orgàniques amb H₂O i es secà sobre MgSO₄ anhidre. Per purificar aquest cru de reacció es neutralitzà la sílica de la columna cromatogràfica amb NEt₃ i s'utilitzà Hexà:AcOEt = 7:3 amb un 1 % de NEt₃ com a sistema d'elució. Es recolliren dues fraccions diferents que s'analitzen per RMN de ¹H i ¹³C, la primera correspongué a 268 mg (R = 13 %) de producte dibenzoïlat **97** i la segona 1.10 g (R = 62 %) del producte **98** d'interès.

Producte 98:

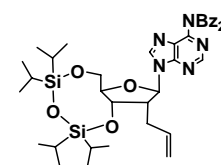
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.78 (s, 1 H, NH), 8.69 (s, 1 H, H8), 8.15 (s, 1 H, H2), 7.99-7.41 (m, 5 H, Ar), 5.99 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 3.2 Hz, H1'), 5.81 (m, 1 H, CH=), 5.15 (dd, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.2 Hz, CH=), 5.04 (m, 2 H, H3', CH=), 4.02 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 2.92 (m, 1 H, CH₂-all), 2.68 (m, 1 H, CH₂-all), 2.29 (m, 1 H, H2'), 1.05 (m, 28 H, ⁱPr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 164.9 (CO), 152.2 (C2), 151.0 (C6), 149.4 (C4), 141.6 (C8), 135.2 (CH=), 133.4, 132.4, 128.4, 127.8 (Ar), 123.9 (C5), 117.4 (CH₂=), 87.7 (C1'), 83.9 (C4'), 71.1 (C3'), 62.2 (C5'), 47.0 (CH₂-all), 30.8 (C2'), 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1 (CH₃, ⁱPr), 13.4, 13.2, 13.0, 12.8 (CH, ⁱPr).

Rf: 0.34 (CH₂Cl₂:EtOH = 24:1), 0.65 (AcOEt).

Producte 97:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz): 8.62 (s, 1 H, H8), 8.18 (s, 1 H, H2), 7.86-7.36 (m, 10 H, Ar), 5.98 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 3.0 Hz, H1'), 5.78 (m, 1 H, CH=), 5.11 (dd, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.2 Hz, CH=), 5.03 (m, 2 H, H3',

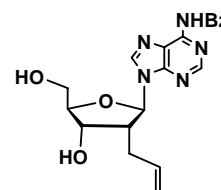


CH=), 4.02 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 2.95 (m, 1 H, CH₂-all), 2.69 (m, 1 H, CH₂-all), 2.25 (m, 1 H, H2'), 1.06 (m, 28 H, ¹Pr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 75.4 MHz): 172.2 (CO), 152.4 (C2), 152.0 (C6), 151.7 (C4), 143.6 (C8), 135.3 (CH=), 133.9, 132.9, 129.4, 128.7 (Ar), 123.3 (C5), 117.7 (CH₂=), 87.8 (C1'), 83.9 (C4'), 71.2 (C3'), 62.0 (C5'), 46.7 (CH₂-all), 30.9 (C2'), 17.7, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2 (CH₃, ¹Pr), 13.6, 13.3, 13.0, 12.9 (CH, ¹Pr).

Rf: 0.70 (AcOEt).

Síntesi de 2'-al·lil- N⁶-benzoil-2'-desoxi adenosina (**99**)⁷⁹



Seguint el mètode general de desililació, el producte **98** (2.3 g, 3.60 mmol) es va dissoldre en 45 ml de THF anhidre i s'hi afegiren 10 ml d'una solució 1 M de fluorur de tetrabutilamoní en THF anhidre (2.8 eq). El sistema d'elució de la CCF de control va ser AcOEt:MeOH = 95:5, constatant que la reacció va finalitzar passats 20 minuts. Es va purificar el producte per columna cromatogràfica de sílica gel, usant el mateix sistema d'elució que per les plaques CCF, i es va obtenir 1.4 g (R = 98 %) de producte **99**.

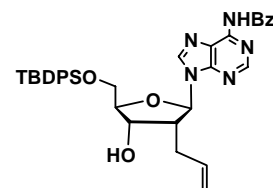
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz): 9.12 (s, 1 H, NH), 8.80 (s, 1 H, H8), 7.99 (s, 1 H, H2), 8.03-7.54 (m, 5 H, Ar), 6.09 (d, 1 H, J_{OH5'-H5'b} = 11.1 Hz, OH5'), 5.91 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 9.2 Hz, H1'), 5.57 (ddt, 1 H, J_{trans} = 17.0 Hz, J_{cis} = 10.2 Hz, ³J = 6.8 Hz, CH=), 5.10 (dd, 1 H, J_{trans} = 17.0 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, CH=), 4.96 (dd, 1 H, J_{cis} = 10.2 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, CH=), 4.67 (d, 1 H, J_{H3'-H2'} = 5.1 Hz, H3'), 4.28 (m, 1 H, H4'), 4.00 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 12.8 Hz, J_{H5'a-H4'} = 1.6 Hz, H5'a), 3.82 (m, 1 H, H5'b), 3.31 (m, 1 H, H2'), 2.49 (m, 1 H, CH₂-all), 2.36 (s, 1 H, OH3'), 2.18 (m, 1 H, CH₂-all).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 75.4 MHz): 164.4 (CO), 152.1 (C2), 150.6 (C6), 150.2 (C4), 143.0 (C8), 133.4 (CH=), 134.6, 133.0, 129.0, 127.9 (Ar), 124.6 (C5), 117.3 (CH₂=), 92.2 (C1'), 89.2 (C4'), 74.2 (C3'), 63.6 (C5'), 47.3 (CH₂-all), 29.1 (C2').

Rf: 0.16 (AcOEt:MeOH = 95:5), 0.26 (CH₂Cl₂:MeOH = 12:1).

[α]_D^{25°C} = -0.49 (c = 0.61 g/100ml, CHCl₃).

Síntesi de 2'-al·lil-N⁶-benzoïl-5'-O-*terc*-butildifenilsilil-2'-desoxi- adenosina (100)



Seguint el mètode general de sililació 1, es van fer reaccionar 20 mg del producte **99** (0.05 mmol) dissolts en 1.5 ml de DMF anhidra, amb 0.1 g d'imidazole (1.47 mmol, 29 eq) i 0.05 ml de clorur de *terc*-butildifenilsilil (0.19 mmol, 3.8 eq). El control de la reacció es va fer per CCF usant com a sistema d'elució AcOEt. A les 3 hores de reacció aquesta havia finalitzat completament. Es purificà el producte d'interès per columna cromatogràfica usant com a eluent AcOEt:Hexà = 1:1 amb 1 % de NEt₃. S'obtingueren 29 mg (R = 91 %) del producte sililat **100**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.30 (s, 1 H, NH), 8.62 (s, 1 H, H8), 8.10 (s, 1 H, H2), 7.94-7.27 (m, 15 H, Ar), 6.09 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 8.8 Hz, H1'), 5.56 (ddt, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{cis} = 10.2 Hz, ³J = 6.8 Hz, CH=), 5.04 (dd, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, CH=), 4.91 (dd, 1 H, J_{cis} = 10.2 Hz, J_{gem} = 1.2 Hz, CH=), 4.48 (d, 1 H, J_{H3'-H2'} = 4.8 Hz, H3'), 4.10 (m, 1 H, H4'), 3.89 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.0 Hz, J_{H5'a-H4'} = 4.8 Hz, H5'a), 3.76 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 11.0 Hz, J_{H5'b-H4'} = 3.6 Hz, H5'b), 2.92 (m, 1 H, H2'), 2.46 (m, 1 H, CH₂-all), 2.11 (m, 1 H, CH₂-all), 1.01 (s, 9 H, *t*-Bu).

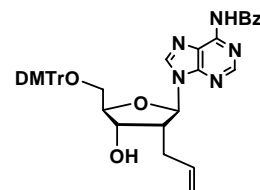
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 165.1 (CO), 152.3 (C2), 151.6 (C6), 149.3 (C4), 141.3 (C8), 133.4 (CH=), 135.4, 135.3, 134.6, 132.6, 132.4, 129.9, 129.8, 128.6, 127.8, 127.8, 127.7 (Ar), 123.0 (C5), 117.1 (CH₂=), 87.9 (C1'), 87.0 (C4'), 73.2 (C3'), 64.2 (C5'), 48.4 (CH₂-all), 28.8 (C2'), 27.0 (CH₃, *t*-Bu), 19.4 (C, *t*-Bu).

Rf: 0.65 (AcOEt).

[α]_D^{21°C} = -0.46 (c = 10.3 g/100ml, CH₂Cl₂).

A.E. (C₃₆H₃₉N₅O₄Si): C, 68.22%; H, 6.20%; N, 11.05%. Trobat: C, 68.19%; H, 6.21%; N, 11.00%.

Síntesi de 2'-al·lil-N⁶-benzoïl-2'-desoxi-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil) adenosina (101)⁷⁹



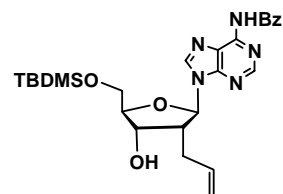
A una solució del producte **99** (21 mg, 0.05 mmol) en piridina seca (1 ml) es va introduir clorur de 4,4'-dimetoxitritil (25 mg, 0.07 mmol, 1.2 eq). La mescla es deixà en agitació continua i es calentà

fins a 55 °C. Es mantingué aquesta temperatura durant 3 dies però per CCF (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) no s'observà consumició total del producte de partida, així que s'introduí MeOH per destruir l'excés de reactiu i es deixà assolir la temperatura ambient. S'evaporà a sequedat el cru de reacció i es va dissoldre en CH₂Cl₂. Aquesta dissolució orgànica es netejà primer amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i posteriorment amb H₂O destil·lada. Es secà la fase orgànica sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtrà i es tornà a concentrar a pressió reduïda. S'aïllà el producte per cromatografia en columna usant com a sistema d'elució CH₂Cl₂:MeOH = 10:0.5, obtenint-se 9 mg (R = 24 %) del producte desitjat **101**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.20 (s a, 1 H, NH), 8.79 (s, 1 H, H8), 8.14 (s, 1 H, H2), 8.04-6.75 (m, 18 H, Ar), 6.17 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 8.4 Hz, H1'), 5.68 (m, 1 H, CH=), 5.10 (dd, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, CH=), 4.98 (dd, 1 H, J_{cis} = 10.0 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, CH=), 4.54 (m, 1 H, H3'), 4.25 (m, 1 H, H4'), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.44 (m, 2 H, H5'a, H5'b), 3.11 (m, 1 H, H2'), 2.55 (m, 1 H, CH₂-all), 2.21 (m, 1 H, CH₂-all).

Rf: 0.65 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1).

Síntesi de 2'-al·lil-N⁶-benzoil-5'-O-terc-butildimetilsilil-2'-desoxi adenosina (**102**)



Es va seguir el mètode general de sililació 2. En aquest cas 30 mg del producte **99** (0.076 mmol) dissolts en 1 ml de CH₂Cl₂ anhidre, es tractaren amb 22 µl de 2,6-lutidina (0.19 mmol) i es van fer reaccionar amb 21 µl de triflat de *terc*-butildimetilsilil (0.09 mmol, 1.2 eq). El seguiment de la reacció es va fer per CCF (CH₂Cl₂:MeOH = 10:0.5) i a l'hora i mitja de reacció ja no s'observà producte de partida. El cru obtingut es purificà per cromatografia radial en un gradient de polaritat (AcOEt:Hexà = 1:1 fins AcOEt:MeOH = 95:5). S'aïllaren 34 mg (R = 88 %) de producte d'interès **102** pur en forma de xarop transparent.

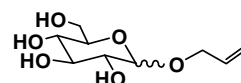
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.28 (s a, 1 H, NH), 8.80 (s, 1 H, H8), 8.34 (s, 1 H, H2), 8.04-7.52 (m, 5 H, Ar), 6.24 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 8.8 Hz, H1'), 5.66 (ddt, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{cis} = 10.0 Hz, ³J = 6.8 Hz, CH=), 5.06 (ddt, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, CH=), 4.93 (ddt, 1 H, J_{cis} = 10.0 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, CH=), 4.53 (dd, 1 H, J_{H3'-H2'} = 5.0 Hz, J_{H3'-OH3'} = 1.0 Hz, H3'), 4.19 (m, 1 H, H4'), 3.91 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.4 Hz, J_{H5'a-H4'} = 4.0 Hz, H5'a), 3.83 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 11.4 Hz, J_{H5'b-H4'} = 2.8 Hz, H5'b), 3.23 (s a, 1 H, OH3'), 2.93 (m, 1 H, H2'), 2.21 (m, 1 H, CH₂-all), 2.56 (m, 1 H, CH₂-all), 0.92 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.12 (s, 3 H, CH₃), 0.10 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 165.1 (CO), 152.8 (C2), 152.1 (C6), 149.6 (C4), 141.8 (C8), 133.9 (CH=), 135.1, 133.0, 129.0, 128.1 (Ar), 123.2 (C5), 117.2 (CH₂=), 88.3 (C1'), 87.6 (C4'), 73.6 (C3'), 64.1 (C5'), 49.6 (C2'), 28.9 (CH₂-all), 26.1 (CH₃, *t*-Bu), 18.6 (C, *t*-Bu), -5.1 (CH₃), -5.3 (CH₃).

Rf: 0.29 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:0.5).

A.E. (C₂₆H₃₅N₅O₄Si): C, 61.27%; H, 6.92%; N, 13.74%. Trobat: C, 61.28%; H, 6.88%; N, 13.76%.

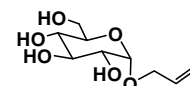
Síntesi de 1-O-al·lil-α-D-glucopiranososa (103)³³



Es dissolgué D-glucosa (15.0 g, 83.3 mmol) en alcohol al·lilic (175 ml, 2567 mmol, 31.0 eq) prèviament presecat. La dissolució es deixà agitant durant 30 minuts i s'hi afegí la resina Dowex 50-Z2-100 (H⁺, 8.75 g). La mescla es calentà fins a reflux de l'alcohol i es deixà així durant una nit. Al matí ja no s'observà per CCF (AcOEt:MeOH = 9:1) més evolució de la reacció, així que aquesta s'aturà refredant el matràs a temperatura ambient, filtrant el cru de reacció i rentant-lo bé amb etanol. Es concentraren les aigües de filtrat i de rentat, obtenint-se un xarop de color marró fosc que es purificà per columna cromatogràfica usant AcOEt:MeOH = 9:1 com a sistema d'elució. Es recristal·litzà el producte amb AcOEt:Hexà, obtenint-se 14.1 g (R = 77 %) d'un sòlid blanc que corresponia a la mescla d'isòmers α:β del glicòsid en proporció 13:2 respectivament.

Anòmer α: dades extretes de la mescla d'anòmers

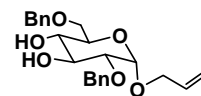
RMN ¹H (D₂O, δ ppm, 400 MHz): 5.94 (m, 1 H, CH=), 5.33 (d, 1 H, J_{trans} = 16.0 Hz, CH=), 5.22 (d, 1 H, J_{cis} = 10.4 Hz, CH=), 4.92 (d, 1 H, J_{H1-H2} = 3.6 Hz, H1), 4.20 (ddt, 1 H, J_{gem} = 12.8 Hz, ³J = 5.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, CH₂-all), 4.03 (ddt, 1 H, J_{gem} = 12.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, CH₂-all), 3.81 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 12.0 Hz, J_{H6a-H5} = 2.0 Hz, H6a), 3.69 (m, 3 H, H2, H5, H6b), 3.52 (dd, 1 H, J_{H3-H4} = 10.0 Hz, J_{H3-H2} = 4.0 Hz, H3), 3.36 (dd, 1 H, J_{H4-H3} = 10.0 Hz, J_{H4-H5} = 9.2 Hz, H4).



RMN ¹³C (D₂O, δ ppm, 100 MHz): 133.6 (CH=), 118.3 (CH₂=), 97.4 (C1), 73.2 (C5), 71.9 (C2), 71.3 (C3), 69.6 (C4), 68.5 (CH₂-all), 60.6 (C6).

Rf: 0.16 (AcOEt:MeOH = 9:1).

Síntesi de 2,6-di-O-benzil- α -D-glucopiranosid d'al·lil (106)³³



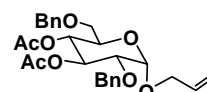
Una mescla del producte **103** (14.0 g, 63.6 mmol) i òxid de dibutilestany (41.0 g, 162.1 mmol, 2.5 eq) es calentà a reflux de tolué (2 L) durant 4 hores amb eliminació azeotròpica d'aigua (Dean-Stark). Passat aquest temps es refredà el matràs i es concentrà la mescla a baixa pressió, obtenint-se un xarop taronja que es secà bé al buit. S'afegí bromur de benzil (125 ml, 1055 mmol) i s'agità la barreja sota atmòsfera d'argó durant 2 dies a una temperatura de 110 °C. La mescla es refredà, es va diluir en èter i s'hi afegí una solució aquosa saturada de NaHCO₃. Aquesta mescla s'agità vigorosament durant 30 minuts i posteriorment es filtrà a través de celita, netejant el filtrat amb èter etílic. Aquesta sol·lució orgànica resultant es va netejar amb aigua 2 cops i després amb una solució saturada de NaCl. Es secà la fase orgànica usant MgSO₄ anhidre, es filtrà i es concentrà al buit. La purificació es realitzà per cromatografia Flash (elució en gradient des de Hexà fins Hexà:AcOEt = 2:3). El producte es recristal·litzà amb diisopropil èter obtenint-se 4.3 g (R = 17 %) exclusivament de l'isòmer α .

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.25-7.43 (m, 10 H, Ar), 5.90 (m, 1 H, CH=), 5.30 (dd, 1 H, $J_{trans} = 17.2$ Hz, $J_{gem} = 1.6$ Hz, CH=), 5.19 (d, 1 H, $J_{cis} = 10.0$ Hz, CH=), 4.81 (d, 1 H, $J_{H1-H2} = 3.2$ Hz, H1), 4.71 (d, 1 H, $J_{gem} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.66 (d, 1 H, $J_{gem} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.60 (d, 1 H, $J_{gem} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.55 (d, 1 H, $J_{gem} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.14 (m, 1 H, CH₂-all), 3.94 (m, 2 H, H3, CH₂-all), 3.70 (m, 3 H, H5, H6a, H6b), 3.58 (t, 1 H, $J_{H4-H3} = J_{H4-H5} = 9.0$ Hz, H4), 3.37 (dd, 1 H, $J_{H2-H3} = 9.6$ Hz, $J_{H2-H1} = 3.2$ Hz, H2), 3.12 (s, 2 H, 2 OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 137.9, 137.8 (Ar), 133.6 (CH=), 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6 (Ar), 117.9 (CH₂=), 95.4 (C1), 79.0 (C2), 73.4 (CH₂Ph), 72.8 (C3), 72.7 (CH₂Ph), 70.8 (C4), 69.9 (C5), 69.2 (C6), 68.2 (CH₂-all).

Rf: 0.22 (AcOEt:Hexà = 3:2).

Síntesi de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α -D-glucopiranosid d'al·lil (107)²⁸



S'agità una mescla del diol **106** (4.3 g, 10.7 mmol) amb anhídrid acètic (8.5 ml, 89.92 mmol, 8.4 eq) en piridina anhidra (44 ml) durant 15 hores i a temperatura ambient. Es va controlar la reacció per cromatografia de capa fina usant com a sistema d'elució AcOEt:Hexà = 1:1. Un cop consumit el producte de partida (12 hores), es va introduir toluè per tal de codestil·lar la piridina al

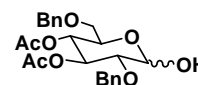
rotavapor. Es va obtenir després de l'evaporació un xarop que es purificà per columna cromatogràfica usant un gradient des d'Hexà sol fins Hexà:AcOEt = 2:3 com a sistema d'elució. Es van recuperar 3.8 g (R = 73 %) del producte d'interès **107**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.39-7.35 (m, 10 H, Ar), 6.00 (m, 1 H, CH=), 5.56 (dd, 1 H, J_{H3-H2} = 10.2 Hz, J_{H3-H4} = 10.0 Hz, H3), 5.42 (dt, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 1.6 Hz, =CH₂), 5.30 (d, 1 H, J_{gem} = 10.2 Hz, =CH₂), 5.19 (dd, 1 H, J_{H4-H3} = 10.0 Hz, J_{H4-H5} = 9.6 Hz, H4), 4.96 (d, 1 H, J_{H1-H2} = 3.6 Hz, H1), 4.63 (d, 1 H, J_{gem} = 10.8 Hz, CH₂Ph), 4.57 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.54 (d, 1 H, J_{gem} = 10.8 Hz, CH₂Ph), 4.42 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.26 (m, 1 H, CH₂-all), 4.11 (m, 1 H, CH₂-all), 4.05 (m, 1 H, H5), 3.68 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 10.2 Hz, J_{H2-H1} = 3.6 Hz, H2), 3.59-3.56 (m, 2 H, H6a, H6b), 2.08 (s, 3 H, CH₃), 1.96 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.2 (CO), 169.8 (CO), 138.0, 137.8 (Ar), 133.6 (CH=), 128.5-128.0 (Ar), 118.2 (=CH₂), 95.7 (C1), 76.8 (C2), 73.5 (CH₂Ph), 72.9 (CH₂Ph), 72.3 (C3), 69.3 (C4), 68.6 (CH₂-all), 68.4 (C5), 68.0 (C6), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃).

Rf: 0.58 (AcOEt:Hexà = 3:2).

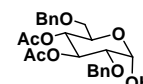
Síntesi de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil-α,β-D-glucopiranososa (**108**)²⁸



S'agità vigorosament una solució de **107** (3.7 g, 7.64 mmol) en 34 ml d'una mescla MeOH:CH₂Cl₂ = 1:1 a 0 °C, afegint posteriorment clorur de paladi (300 mg, 1.69 mmol, 0.2 eq). Es va permetre que la mescla assolís la temperatura ambient i a les 8 hores de reacció es va introduir trietilamina (4 ml), concentrant-se després la solució al buit. Es va suspendre el residu obtingut en acetat d'etil i es filtrà a través de celita. Es concentrà el filtrat a pressió reduïda i el cru així obtingut es purificà per columna cromatogràfica usant com a sistema d'elució AcOEt:Hexà = 3:7. Es va obtenir 2.2 g (R = 65 %) de la mescla d'anòmers en proporció equimolar.

Anòmer α: dades extretes de la mescla d'anòmers

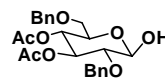
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.34-7.25 (m, 10 H, Ar), 5.44 (dd, 1 H, J_{H3-H2} = 10.0 Hz, J_{H3-H4} = 9.6 Hz, H3), 5.25 (dd, 1 H, J_{H1-H2} = 3.6 Hz, J_{H1-OH} = 3.2 Hz, H1), 5.02 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 10.2 Hz, J_{H4-H3} = 9.6 Hz, H4), 4.56 (d, 2 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.43 (d, 2 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.18 (ddd, 1 H, J_{H5-H4} = 10.2 Hz, J_{H5-H6a} = 4.2 Hz, J_{H5-H6b} = 2.8 Hz, H5), 3.58 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 10.0 Hz, J_{H2-H1} = 3.6 Hz, H2), 3.45-3.49 (m, 2 H, H6a, H6b), 1.98 (s, 3 H, CH₃), 1.89 (s, 3 H, CH₃).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.5 (CO), 170.0 (CO), 138.1 (Ar), 137.6 (Ar), 128.7-127.9 (Ar), 91.0 (C1), 77.0 (C2), 73.6 (CH₂Ph), 73.1 (CH₂Ph), 72.2 (C3), 69.2 (C4), 68.3 (C5), 68.1 (C6), 21.0 (CH₃), 20.8 (CH₃).

Anòmer β: dades extretes de la barreja d'anòmers

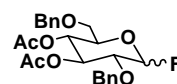
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.34-7.25 (m, 10 H, Ar), 5.12 (dd, 1 H, J_{H3-H2} = 9.6 Hz, J_{H3-H4} = 9.4 Hz, H3), 4.92 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 10.0 Hz, J_{H4-H3} = 9.4 Hz, H4), 4.74 (dd, 1 H, J_{H1-H2} = 7.8 Hz, J_{H1-OH} = 5.2 Hz, H1), 4.53 (d, 2 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.48 (d, 2 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 3.66 (dt, 1 H, J_{H5-H4} = 10.0 Hz, J_{H5-H6a} = J_{H5-H6b} = 4.2 Hz, H5), 3.45-3.49 (m, 2 H, H6a, H6b), 3.38 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 9.6 Hz, J_{H2-H1} = 7.8 Hz, H2), 1.90 (s, 3 H, CH₃), 1.89 (s, 3 H, CH₃).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.4 (CO), 170.0 (CO), 137.6 (Ar), 137.4 (Ar), 128.7-127.9 (Ar), 97.4 (C1), 79.7 (C2), 74.4 (CH₂Ph), 74.1 (C3), 73.7 (CH₂Ph), 72.9 (C5), 69.5 (C4), 68.8 (C6), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃).

Rf: 0.19 (Hexà:AcOEt = 2:3).

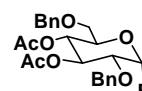
Síntesi de fluorur de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil-α,β-D-glucopiranosil (109)



Es dissolguè el producte **108** (23 mg, 0.052 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (250 μl) i a -5 °C es va introduir DAST (16 μl, 0.12 mmol, 2.3 eq). La dissolució es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores. Passat aquest temps es permeté assolir la temperatura ambient. Quan per CCF (Hexà:AcOEt = 7:3) s'observà que la reacció havia acabat (2.5 hores), es va diluir la mescla amb més CH₂Cl₂, es rentà amb una dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ primer i de sal després, es secà la fase orgànica sobre Na₂SO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció es purificà per cromatografia radial mitjançant un gradient d'elució des d'Hexà sol a Hexà:AcOEt = 7:3. S'obtingueren 23 mg (R = 100 %) del producte d'interès pur **109** en forma de xarop transparent, en relació d'anòmers α:β = 1:1.8.

Anòmer α: dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.37-7.26 (m, 10 H, Ar), 5.57 (dd, 1 H, J_{H1-F} = 52.4 Hz, J_{H1-H2} = 2.4 Hz, H1), 5.43 (dd, 1 H, J_{H3-H2} = 10.0 Hz, J_{H3-H4} = 9.6 Hz, H3), 5.18 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 10.4 Hz, J_{H4-H3} = 9.6 Hz, H4), 4.67 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.63 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.59 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.43 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph),



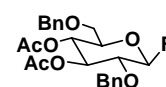
4.08 (ddd, 1 H, $J_{H5-H4} = 10.4$ Hz, $J_{H5-H6a} = 3.6$ Hz, $J_{H5-H6b} = 2.8$ Hz, H5), 3.64 (ddd, 1 H, $J_{H2-F} = 24.6$ Hz, $J_{H2-H3} = 10.0$ Hz, $J_{H2-H1} = 2.4$ Hz, H2), 3.54 (dd, 1 H, $J_{H6b-H6a} = 11.0$ Hz, $J_{H6b-H5} = 2.8$ Hz, H6b), 3.47 (dd, 1 H, $J_{H6a-H6b} = 11.0$ Hz, $J_{H6a-H5} = 3.6$ Hz, H6a), 2.01 (s, 3 H, CH₃), 1.90 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.3 (CO), 169.8 (CO), 137.6, 137.4, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1 (Ar), 105.0 (d, $J_{C1-F} = 229.6$ Hz, C1), 76.3 (d, $J_{C2-F} = 24.0$ Hz, C2), 73.5 (CH₂Ph), 73.1 (CH₂Ph), 71.7 (C3), 70.8 (d, $J_{C5-F} = 3.82$ Hz, C5), 68.1 (C4), 67.3 (C6), 21.0 (CH₃), 20.8 (CH₃).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -150.68 (dd, $J_{F-H1} = 52.4$ Hz, $J_{F-H2} = 24.6$ Hz).

Anòmer β: dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.37-7.26 (m, 10 H, Ar), 5.31 (dd, 1 H, $J_{H1-F} = 52.4$ Hz, $J_{H1-H2} = 6.8$ Hz, H1), 5.16 (t, 1 H, $J_{H3-H4} = J_{H3-H2} = 9.2$ Hz, H3), 5.10 (dd, 1 H, $J_{H4-H5} = 9.6$ Hz, $J_{H4-H3} = 9.2$ Hz, H4), 4.81 (d, 1 H, $J_{gem} = 11.6$ Hz, CH₂Ph), 4.60 (d, 1 H, $J_{gem} = 11.6$ Hz, CH₂Ph), 4.59 (d, 1 H, $J_{gem} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.49 (d, 1 H, $J_{gem} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 3.77 (ddd, 1 H, $J_{H5-H4} = 9.6$ Hz, $J_{H5-H6a} = 4.6$ Hz, $J_{H5-H6b} = 3.0$ Hz, H5), 3.58 (m, 3 H, H6a, H6b, H2), 1.95 (s, 3 H, CH₃), 1.90 (s, 3 H, CH₃).

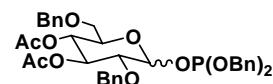


RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.3 (CO), 169.8 (CO), 137.5, 137.4, 128.7, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2 (Ar), 109.5 (d, $J_{C1-F} = 217.0$ Hz, C1), 78.2 (d, $J_{C2-F} = 23.6$ Hz, C2), 74.1 (CH₂Ph), 73.7 (CH₂Ph), 73.2 (d, $J_{C3-F} = 5.0$ Hz, C3), 73.0 (C5), 68.7 (C4), 68.3 (C6), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -138.44 (dd, $J_{F-H1} = 52.4$ Hz, $J_{F-H2} = 12.4$ Hz).

Rf: 0.3 (Hexà:AcOEt = 7:3).

Síntesi de dibenzil fosfit de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil-α,β-D-glucopiranosil (110)²⁸

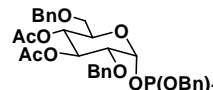


En un matràs es van introduir 25 mg del producte **108** (0.056 mmol) i 1H-tetrazole (6 mg, 0.079 mmol, 1.4 eq). Aquests es van diluir en CH₂Cl₂ anhidre (300 μl) a temperatura ambient i s'hi afegí N,N-diisopropilfosforamidit de dibenzil (22 μl, 0.068 mmol, 1.2 eq). La mescla es deixà agitar a temperatura ambient, fent el seguiment de la reacció per cromatografia de capa fina (AcOEt:Hexà = 2:3). Passats 30 minuts es va constatar que la reacció ja no progressava més. S'addicionà llavors CH₂Cl₂ i H₂O, es va separar la fase orgànica i aquesta es rentà amb una solució aquosa saturada de NaCl, es secà sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i es concentrà a pressió

reduïda. L'oli obtingut es purificà per cromatografia radial en un gradient des d'Hexà fins a Hexà:AcOEt = 4:1 i 3:2, obtenint-se 31 mg (R = 80 %) de la mescla anomèrica del producte desitjat **110** en una relació d'anòmers $\alpha:\beta = 1.5:1$.

Anòmer α : dades extretes de la mescla d'anòmers

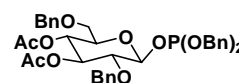
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7.37-7.19 (m, 20 H, Ar), 5.64 (dd, 1 H, $J_{\text{H1-P}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H1-H2}} = 3.2$ Hz, H1), 5.49 (t, 1 H, $J_{\text{H3-H2}} = J_{\text{H3-H4}} = 9.6$ Hz, H3), 5.12 (dd, 1 H, $J_{\text{H4-H5}} = 10.4$ Hz, $J_{\text{H4-H3}} = 9.6$ Hz, H4), 4.94 (m, 4 H, POCH₂Ph), 4.60 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.54 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.52 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.38 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.06 (ddd, 1 H, $J_{\text{H5-H4}} = 10.4$ Hz, $J_{\text{H5-H6a}} = 3.2$ Hz, $J_{\text{H5-H6b}} = 2.8$ Hz, H5), 3.65 (dd, 1 H, $J_{\text{H2-H3}} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H2-H1}} = 3.2$ Hz, H2), 3.37 (m, 2 H, H6a, H6b), 2.02 (s, 3 H, CH₃), 1.90 (s, 3 H, CH₃).



RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 170.6 (CO), 170.0 (CO), 138.0, 137.7, 130.4, 128.8-127.6 (Ar), 91.6 (d, $J_{\text{C1-P}} = 17.9$ Hz, C1), 76.8 (d, $J_{\text{C2-P}} = 4.2$ Hz, C2), 73.7 (CH₂Ph), 73.6 (CH₂Ph), 72.3 (C3), 69.6 (C5), 69.0 (C4), 67.7 (C6), 65.0 (d, $J = 9.2$ Hz, POCH₂Ph), 64.7 (d, $J = 8.5$ Hz, POCH₂Ph), 20.9 (CH₃), 20.9 (CH₃).

Anòmer β : dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7.37-7.19 (m, 20 H, Ar), 5.18 (dd, 1 H, $J_{\text{H3-H2}} = J_{\text{H3-H4}} = 9.6$ Hz, H3), 5.09 (dd, 1 H, $J_{\text{H1-P}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H1-H2}} = 7.6$ Hz, H1), 5.04 (dd, 1 H, $J_{\text{H4-H5}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H4-H3}} = 9.6$ Hz, H4), 4.94 (m, 4 H, POCH₂Ph), 4.80 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, CH₂Ph), 4.58 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, CH₂Ph), 4.53 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, CH₂Ph), 4.43 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, CH₂Ph), 3.68 (ddd, 1 H, $J_{\text{H5-H4}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H5-H6a}} = 4.0$ Hz, $J_{\text{H5-H6b}} = 3.2$ Hz, H5), 3.56 (dd, 1 H, $J_{\text{H2-H3}} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H2-H1}} = 7.6$ Hz, H2), 3.51 (m, 2 H, H6a, H6b), 1.90, (s, 3 H, CH₃), 1.89 (s, 3 H, CH₃).

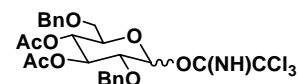


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 170.4 (CO), 169.9 (CO), 137.8, 137.6, 130.3, 128.8-127.6 (Ar), 97.1 (d, $J_{\text{C1-P}} = 15.3$ Hz, C1), 79.7 (d, $J_{\text{C2-P}} = 4.9$ Hz, C2), 74.2 (C3), 74.8 (CH₂Ph), 73.7 (CH₂Ph), 73.0 (C5), 69.4 (C4), 68.7 (C6), 64.8 (d, $J = 8.5$ Hz, POCH₂Ph), 64.6 (d, $J = 9.8$ Hz, POCH₂Ph), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , δ ppm, 161.9 MHz, anòmers α i β): 139.33 i 140.04.

Rf: 0.46 (AcOEt:Hexà = 2:3).

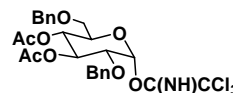
Síntesi de tricloroacetimidat de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil (111)



Es preparà una solució de producte **108** (30 mg, 0.068 mmol) en 1 ml d'una mescla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Cl}_3\text{CN}$ anhidres (15:1, v/v) i a temperatura ambient s'hi afegí K_2CO_3 (2 mg, 0.014 mmol, 0.2 eq). Es controlà l'evolució de la reacció per CCF, usant Hexà:AcOEt = 3:2 com a sistema d'elució. Passades 4.5 hores es donà per finalitzada la reacció, que es parà filtrant sobre celita. El filtrat s'evaporà a sequedat i s'usà el cru obtingut directament a la pròxima reacció sense cap més purificació. Per RMN es va determinar que la relació dels anòmers era $\alpha:\beta = 1:2$.

Anòmer α : dades extretes del cru de reacció, barreja d'anòmers

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 8.64 (s, 1 H, NH), 7.35-7.25 (m, 10 H, Ar), 6.50 (d, 1 H, $J_{\text{H1-H2}} = 3.6$ Hz, H1), 5.48 (t, 1 H, $J_{\text{H3-H2}} = J_{\text{H3-H4}} = 9.6$ Hz, H3), 5.20 (dd, 1 H, $J_{\text{H4-H5}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H4-H3}} = 9.6$ Hz, H4), 4.67 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 4.59 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 4.57 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.42 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.12 (ddd, 1 H, $J_{\text{H5-H4}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H5-H6b}} = 3.6$ Hz, $J_{\text{H5-H6a}} = 2.4$ Hz, H5), 3.78 (dd, 1 H, $J_{\text{H2-H3}} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H2-H1}} = 3.6$ Hz, H2), 3.54 (dd, 1 H, $J_{\text{H6a-H6b}} = 11.2$ Hz, $J_{\text{H6a-H5}} = 2.4$ Hz, H6a), 3.48 (dd, 1 H, $J_{\text{H6b-H6a}} = 11.2$ Hz, $J_{\text{H6b-H5}} = 3.6$ Hz, H6b), 1.90 (s, 3 H, CH_3), 1.90 (s, 3 H, CH_3).

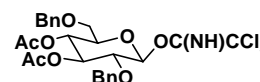


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 170.3 (CO), 169.9 (CO), 161.0 (CN), 137.7, 137.6, 128.7-127.8 (Ar), 93.8 (C1), 91.0 (CCl_3), 75.9 (C2), 74.8 (CH_2Ph), 73.6 (CH_2Ph), 72.0 (C3), 71.2 (C5), 68.6 (C4), 67.6 (C6), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3).

Rf: 0.44 (Hexà:AcOEt = 3:2), 0.53 (Hexà:AcOEt = 2:3).

Anòmer β : dades extretes del cru de reacció, mescla d'anòmers

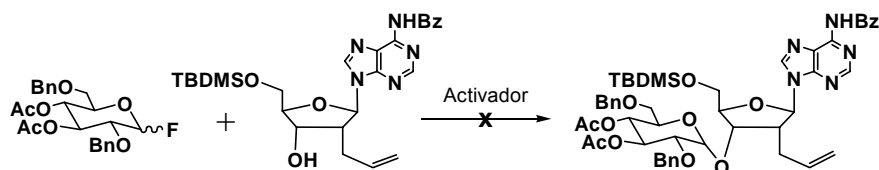
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 8.76 (s, 1 H, NH), 7.35-7.25 (m, 10 H, Ar), 5.85 (d, 1 H, $J_{\text{H1-H2}} = 8.4$ Hz, H1), 5.24 (t, 1 H, $J_{\text{H3-H4}} = J_{\text{H3-H2}} = 9.2$ Hz, H3), 5.12 (dd, 1 H, $J_{\text{H4-H5}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H4-H3}} = 9.2$ Hz, H4), 4.86 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.64 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.58 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 4.49 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, CH_2Ph), 3.82 (ddd, 1 H, $J_{\text{H5-H4}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H5-H6b}} = 4.4$ Hz, $J_{\text{H5-H6a}} = 3.2$ Hz, H5), 3.75 (dd, 1 H, $J_{\text{H2-H3}} = 9.2$ Hz, $J_{\text{H2-H1}} = 8.4$ Hz, H2), 3.61 (dd, 1 H, $J_{\text{H6a-H6b}} = 11.2$ Hz, $J_{\text{H6a-H5}} = 3.2$ Hz, H6a), 3.54 (dd, 1 H, $J_{\text{H6b-H6a}} = 11.2$ Hz, $J_{\text{H6b-H5}} = 4.4$ Hz, H6b), 1.90 (s, 3 H, CH_3), 1.90 (s, 3 H, CH_3).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.4 (CO), 169.9 (CO), 161.3 (CN), 137.9, 137.7, 128.7-127.8 (Ar), 98.2 (C1), 91.0 (CCl₃), 77.8 (C2), 74.2 (C3), 74.1 (C5), 73.6 (CH₂Ph), 73.0 (CH₂Ph), 69.1 (C4), 68.2 (C6), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃).

Rf: 0.38 (Hexà:AcOEt = 3:2).

Assaigs de síntesi de 2'-al·lil-N⁶-benzoil-5'-O-terc-butildimetilsilil-2'-desoxi-3'-O-(3'',4''-di-O-acetil-2'',6''-di-O-benzil-α-D-glucopiranosil) adenosina (112)



Mètode 1: a partir del fluorur de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil-α,β-D-glucopiranosil, **109** per activació amb TMSOTf

A una dissolució de 40 mg de fluorur de glicosil **109** (0.089 mmol, 1.1 eq), 11 μl de trietilamina (0.079 mmol, 1.0 eq), 48 mg d'acceptor de glicosil **102** (0.076 mmol) i tamís molecular 4 Å en 1.4 ml d'èter etílic anhidre, s'afegí 29 μl de triflat de trimetilsilil (0.160 mmol, 2.0 eq) a temperatura ambient. Es controlà l'evolució de la reacció per CCF (Hexà:AcOEt = 4:1) i a les 4.5 hores es va constatar la desaparició del producte de partida. Es va diluir el contingut del matràs en acetat d'etil i la solució resultant es rentà primer amb H₂O, després amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ i finalment amb una altra de NaCl. La fase orgànica resultant es secà sobre Na₂SO₄, es filtrà i s'evaporaren els solvents a sequedat. El residu obtingut es va purificar mitjançant cromatografia en columna, utilitzant com a eluent Hexà:AcOEt = 4:1 primer i 2:1 després, aïllant-se una mescla de productes, confirmant-se per RMN que no contenia el producte de glicosilació esperat.

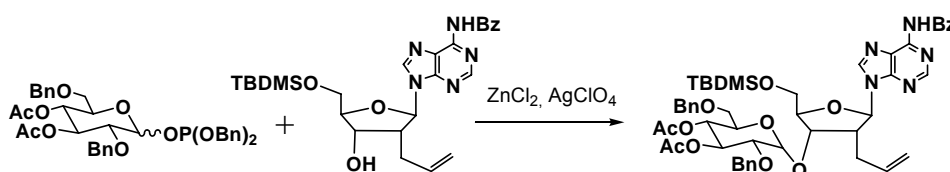
Mètode 2: a partir del fluorur de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil-α,β-D-glucopiranosil, **109** per activació amb SnCl₂/AgClO₄

Es refredà una mescla de SnCl₂ (10 mg, 0.042 mmol, 1.2 eq), AgClO₄ (9 mg, 0.042 mmol, 1.2 eq) i tamís molecular 4 Å prèviament activat (30 mg aprox.) a -15 °C i s'hi afegí l'alcohol **102** (18 mg, 0.035 mmol) dissolt en la mínima quantitat de CH₂Cl₂ anhidre, evaporant després aquest dissolvent a sequedat, i redissolent la mescla resultant en 1 ml d'èter etílic. La suspensió es deixà agitar durant 2 minuts i s'addicionà el fluorur de glicosil **109** (19 mg, 0.043 mmol, 1.2 eq). La barreja es deixà agitant a la temperatura inicial durant 2 hores i després es permeté assolir la temperatura ambient (16 hores). La reacció no començà, ni usant una mescla d'èter:diclorometà.

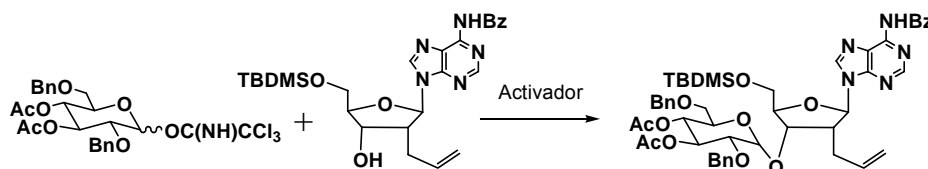
Mètode 3: a partir del Fluorur de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil, **109**, per activació amb anhídrid triflic.

En un matràs es va introduir l'alcohol **102** (15 mg, 0.030 mmol), el fluorur de glicosil **109** (16 mg, 0.036 mmol, 1.2 eq) i tamís molecular de 4 Å (25 mg aproximadament) prèviament activat. El matràs es refredà externament fins a -20 °C, es va diluir el contingut amb 10 μ l d'una mescla d'èter etílic i diclorometà en proporció 4:1, i s'introduí anhídrid triflic (6 μ l, 0.036 mmol, 1.2 eq). La mescla es deixà agitar 2 hores a -20 °C, constatant-se per CCF la descomposició del nucleòsid de partida.

Mètode 4: a partir del dibenzil fosfit de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil, **110**, per activació amb ZnCl₂ i AgClO₄.



Es preparà una mescla del fosfit de glicosil **110** (26 mg, 0.038 mmol, 1.2 eq), l'alcohol **102** (16 mg, 0.031 mmol) i tamís molecular de 4 Å recentment activat (35 mg aproximadament) en 0.3 ml d'una mescla de dioxà:toluè anhidres (3:1, v/v), i es deixà agitant a temperatura ambient durant 2 hores. Passat aquest temps es trasvasà aquesta mescla a un matràs protegit de la llum on hi havia ZnCl₂ anhidre (6 mg, 0.047 mmol, 1.5 eq) i AgClO₄ (20 mg, 0.094 mmol, 3.0 eq) amb més tamís molecular de 4 Å recentment activat. Es seguí la reacció per cromatografia de capa fina usant com a sistema d'elució AcOEt:Hexà = 2:3. Passades 12 hores no s'observà la presència ni de fosfit de glicosil ni del nucleòsid de partida, per tant es procedí a parar la reacció afegint una punta d'espàtula de NaHCO₃ sòlid, AcOEt i H₂O. Passats 30 minuts en agitació, es filtrà la mescla sobre celita. Es rentà la fase orgànica amb una solució aquosa saturada de NaCl, es secà sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i es concentrà al buit. S'obtingué una mescla de diferents productes de R_f molt semblant, d'on només es pogué aïllar una quantitat molt petita de producte d'interès **112** (3 mg, R = 10 %) per cromatografia radial.



Mètode 5: a partir del tricloroacetimidat de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil, **111**, activat amb triflat de trimetilsilil.

En un matràs s'introduí el tricloroacetimidat de glicosil **111** (23 mg, 0.04 mmol, 1.3 eq) i el nucleòsid **102** (15 mg, 0.03 mmol) amb tamís molecular de 4 Å recentment activat. S'afegí a la mescla Et₂O

anhidre (0.3 ml) i es deixà agitar la barreja a temperatura ambient durant 30 minuts. Passat aquest temps s'addicionà TMSOTf (5 μ l, 0.03 mmol, 1.0 eq) i 0.3 ml més d'Et₂O. Es seguí la reacció per CCF (AcOEt:Hexà = 3:2) i passats 30 minuts s'afegí 2 μ l més de TMSOTf (0.01 mmol, 0.3 eq). A l'hora d'haver-se iniciat la reacció, aquesta es donà per acabada i s'hi adicionà Et₃N, diluint-la després amb CH₂Cl₂. Es filtrà la barreja sobre celita per tal de separar el tamís molecular, es rentà el filtrat primer amb una dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 vegades) i després amb H₂O, es secà la fase orgànica sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat a baixa pressió. El cru obtingut es purificà per cromatografia radial aïllant-se 3 mg (R = 11 %) de producte d'interès **112** pur.

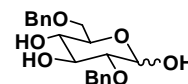
Mètode 6: a partir del tricloroacetimidat de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil, **111**, per activació amb triflat de *tert*-butildimetilsilil.

Es va dissoldre una mescla de 23 mg de tricloroacetimidat de glucosil **111** (0.039 mmol, 1.1 eq), el nucleòsid **102** (18 mg, 0.035 mmol) i tamís molecular en 0.3 ml d'Et₂O anhidre, i es va deixar agitar aquesta mescla durant 10 minuts a temperatura ambient. Es refredà el matràs mitjançant un bany de gel i s'afegí triflat de *tert*-butildimetilsilil (6 μ l, 0.028 mmol, 0.8 eq), i es permetè assolir la temperatura ambient. El control de l'evolució es realitzà amb Hexà:AcOEt = 2:3 com a sistema d'elució de la CCF i a les tres hores de reacció s'afegí NaHCO₃ sòlid. Després d'uns minuts d'agitació, es filtrà el contingut del matràs sobre celita, netejant el mateix amb CH₂Cl₂ i el solvent s'evaporà a sequedat. Es va aïllar el producte d'interès per cromatografia radial usant un gradient des d'Hexà:AcOEt = 2:1 fins AcOEt:MeOH = 95:5, obtenint-se 6 mg (R = 18 %) del producte d'interès **112**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.00 (s a, 1 H, NH), 8.83 (s, 1 H, H2), 8.30 (s, 1 H, H8), 8.01 (m, 2 H, Ar), 7.62 (m, 1 H, Ar), 7.53 (m, 2 H, Ar), 7.29 (m, 10 H, Ar), 6.23 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 9.2 Hz, H1'), 5.59 (m, 1 H, CH=), 5.46 (dd, 1 H, J_{H3"-H4"} = 10.0 Hz, J_{H3"-H2"} = 9.6 Hz, H3"), 5.08 (dd, 1 H, J_{H4"-H3"} = 10.0 Hz, J_{H4"-H5"} = 9.6 Hz, H4"), 4.95 (d, 1 H, J_{H1"-H2"} = 3.6 Hz, H1"), 4.94 (ddd, 1 H, J_{trans} = 17.2 Hz, J_{gem} = 2.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, CH₂=), 4.80 (ddd, 1 H, J_{cis} = 10.4 Hz, J_{gem} = 2.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, CH₂=), 4.64 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.60 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.58 (d, 1 H, J_{gem} = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.58 (m, 1 H, H3'), 4.42 (d, 1 H, J_{gem} = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.40 (m, 1 H, H4'), 4.08 (ddd, 1 H, J_{H5"-H4"} = 10.0 Hz, J_{H5"-H6"a} = 4.0 Hz, J_{H5"-H6"b} = 3.2 Hz, H5"), 3.80 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.2 Hz, J_{H5'a-H4'} = 3.6 Hz, H5'a), 3.72 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 11.2 Hz, J_{H5'b-H4'} = 3.2 Hz, H5'b), 3.64 (dd, 1 H, J_{H2"-H3"} = 9.6 Hz, J_{H2"-H1"} = 3.6 Hz, H2"), 3.50 (m, 2 H, H6"a, H6"b), 3.34 (m, 1 H, H2'), 3.10 (m, 1 H, CH₂-all), 2.68 (m, 1 H, CH₂-all), 2.01 (s, 3 H, CH₃), 1.95 (s, 3 H, CH₃), 0.92 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.09 (s, 3 H, CH₃), 0.06 (s, 3 H, CH₃).

Rf: 0.31 (AcOEt:Hexà = 3:2).

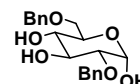
Síntesi de 2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranososa (114)¹⁹⁹



S'introduí en un matràs el glucòsid **108** (30 mg, 0.068 mmol) i 7 mg de metòxid de sodi (0.169 mmol, 2.5 eq). El matràs es refredà externament a 5 °C i es va dissoldre el contingut amb 84 μ l de metanol anhidre. Es permetè assolir la temperatura ambient lentament, mentrestant es controlava l'avenç de la reacció mitjançant CCF (AcOEt). Passada una nit es concentrà a pressió reduïda la mescla i s'aïlla el producte d'interés mitjançant cromatografia radial, usant Hexà:AcOEt = 1:2 com a sistema d'elució. S'aïllaren 18.5 g (R = 77 %) de producte d'interès **114** com una mescla d'anòmers $\alpha:\beta$ = 1:1.4.

Anòmer α : dades extretes de la mescla d'anòmers

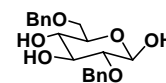
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.36-7.28 (m, 10 H, Ar), 5.22 (m, 1 H, H1), 4.70 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.66 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.60 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.53 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.00-3.45 (m, 5 H, H3, H4, H5, H6a, H6b), 3.38 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 9.6 Hz, J_{H2-H1} = 3.6 Hz, H2), 3.30 (m, 1 H, OH1), 2.85-2.75 (m, 2 H, OH3, OH4).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 137.9, 137.8, 128.9-128.1 (Ar), 91.1 (C1), 79.3 (C2), 74.5, 73.8, 73.1, 73.0, 71.4, 70.2 (C3, C4, C5, C6, CH₂Ph, CH₂Ph).

Anòmer β : dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.36-7.28 (m, 10 H, Ar), 4.97 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.71 (m, 1 H, H1), 4.68 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.59 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.55 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.00-3.45 (m, 5 H, H3, H4, H5, H6a, H6b), 3.19 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 8.4 Hz, J_{H2-H1} = 7.6 Hz, H2), 2.85-2.75 (m, 3 H, OH1, OH3, OH4).



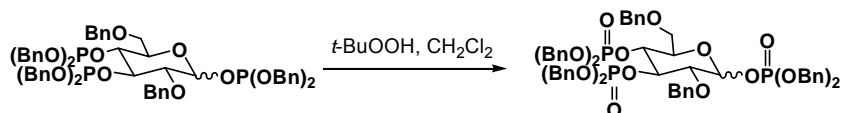
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 138.3, 137.8, 128.9-128.1 (Ar), 97.4 (C1), 81.8 (C2), 76.2, 74.4, 73.0, 71.4, 71.3, 69.9 (C3, C4, C5, C6, CH₂Ph, CH₂Ph).

Rf: 0.19, 0.10 (AcOEt:Hexà = 2:1).

¹⁹⁹ T. Desai, J. Gigg, R. Gigg, *Austr. J. Chem.* **1996**, *49*, 305-309.

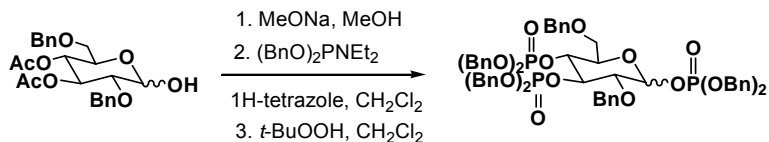
Síntesi de 2,6-di-O-benzil-1,3,4-tris-(dibenziloxifosforil)- α,β -D-glucopiranososa (113)

Mètode 1: per oxidació del trifosfit **115** amb *t*-BuOOH



El trifosfit **115** (28 mg, 0.026 mmol) es va dissoldre en CH_2Cl_2 anhidre (1.5 ml) en un matràs que posteriorment es va refredar externament amb un bany d'acetona-gel ($-5\text{ }^\circ\text{C}$) per tal d'addicionar-hi *t*-BuOOH (128 μl , 3 M en toluè, 0.384 mmol, 15.0 eq). Es va permetre assolir lentament la temperatura ambient. El control de la reacció es va fer per CCF (Hexà:AcOEt = 1:2). Quan havia passat una hora i mitja des de l'inici de la reacció, el contingut del matràs es va diluir amb més diclorometà i s'hi va addicionar aigua. Es va separar la fase orgànica, que es netejà primer amb més aigua i després amb una solució aquosa saturada de NaCl. Les fases orgàniques resultants se secaren sobre Na_2SO_4 anhidre, es filtraren i el solvent s'evaporà a sequedat. El cru de reacció obtingut es purificà mitjançant cromatografia radial, usant un gradient de polaritat (Hexà:AcOEt = 1:1 fins AcOEt). S'aïllaren 27 mg (R = 93 %) de la mescla d'anòmers desitjada (**113**).

Mètode 2: a partir de **108** per desprotecció i fosforilació consecutives

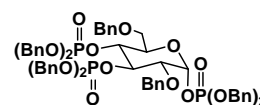


Es va dissoldre el glicòsid **108** (100 mg, 0.22 mmol) i 24 mg de metòxid de sodi (0.56 mmol, 2.5 eq) en 0.3 ml de metanol anhidre a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Aquesta solució es deixà agitar al mateix temps que es permetia assolir lentament la temperatura ambient i després es deixà tota una nit a aquesta temperatura. S'addicionaren 4 gotes d'àcid acètic i s'evaporaren els solvents al buit, redissolent el cru resultant primer amb dicloroetà i posteriorment amb diclorometà, concentrant després cada vegada a sequedat. Sobre aquest cru de reacció, s'afegí 66 mg de 1H-tetrazole (0.95 mmol, 4.2 eq) i es va dissoldre la barreja en 1.4 ml de CH_2Cl_2 anhidre. El contingut del matràs es deixà agitar un parell de minuts i a temperatura ambient s'introduí N,N-diisopropil-fosforamidit de dibenzil (270 μl , 0.81 mmol, 3.6 eq). Al cap de 12 hores no s'observava evolució de la reacció, per tan es va introduir al matràs 130 μl de fosforamidit (0.40 mmol, 1.8 eq) i 30 mg de 1H-tetrazole (0.43 mmol, 2.0 eq). Una hora més tard es refredà la mescla de reacció externament (bany acetona-gel, $-5\text{ }^\circ\text{C}$) i s'hi afegí 1.1 ml de *t*-BuOOH en toluè 3 M (3.37 mmol, 15.0 eq). El contingut del matràs es deixà agitar a temperatura baixa deu minuts i després es permeté assolir lentament

la temperatura ambient. Passades dues hores i mitja des de l'última addició, es parà la reacció introduint al matràs diclorometà i aigua. Es va separar la fase orgànica d'aquesta mescla, i es rentà primer amb aigua i després amb una solució aquosa saturada de NaCl. La fase orgànica es secà posteriorment sobre Na₂SO₄, es filtrà i s'evaporà el solvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut, es purificà per cromatografia radial, usant un gradient des d'Hexà:AcOEt = 1:1 fins AcOEt, separant-se 140 mg de l'anòmer α i 77 mg de l'anòmer β (proporció 1.8:1). En total s'obtingueren 217 mg (R = 84 %, als 3 passos) del producte trifosfat desitjat.

Anòmer α: dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.29-7.18 (m, 40 H, Ar), 5.91 (dd, 1 H, J_{H1-P} = 7.0 Hz, J_{H1-H2} = 3.4 Hz, H1), 5.05-4.89 (m, 12 H, POCH₂Ph), 4.70 (dd, 1 H, J_{H3-H4} = 10.0 Hz, J_{H3-H2} = 9.6 Hz, H3), 4.65 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.62 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.44 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.30 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 3.95 (m, 1 H, H4), 3.70 (m, 2 H, H2, H6a), 3.64 (ddd, 1 H, J_{H5-H4} = 9.6 Hz, J_{H5-H6a} = 3.6 Hz, J_{H5-H6b} = 2.8 Hz, H5), 3.53 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 11.2 Hz, J_{H6b-H5} = 2.8 Hz, H6b).

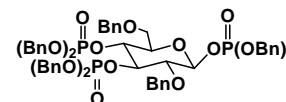


RMN ³¹P (CDCl₃, δ ppm, 161.9 MHz): -1.0, -1.7, -1.9.

Rf: 0.35 (Hexà:AcOEt = 1:2).

Anòmer β: dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.31-7.18 (m, 40 H, Ar), 5.30 (t, 1 H, J_{H1-P} = J_{H1-H2} = 7.2 Hz, H1), 5.04-4.88 (m, 12 H, POCH₂Ph), 4.80 (d, 1 H, J_{gem} = 11.2 Hz, CH₂Ph), 4.76 (d, 1 H, J_{gem} = 11.2 Hz, CH₂Ph), 4.69 (m, 2 H, H3, H4), 4.42 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.30 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 3.72 (m, 3 H, H5, H6a, H6b), 3.65 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 8.0 Hz, J_{H2-H1} = 7.2 Hz, H2).

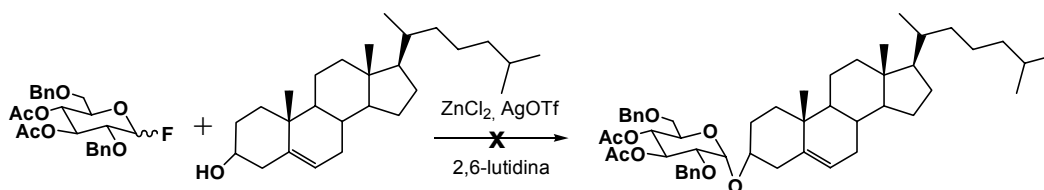


RMN ³¹P (CDCl₃, δ ppm, 161.9 MHz): -1.3, -1.6, -2.0.

Rf: 0.26 (Hexà:AcOEt = 1:2).

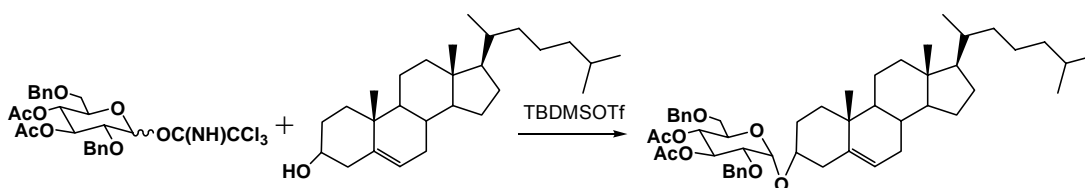
Proves de glicosilació amb colesterol com acceptor de glicosil. Síntesi de 116a i 116b.

Prova 1: a partir del fluorur de glicosil, **109**, per activació amb ZnCl₂/AgOTf.



Es va mesclar el fluorur de glicosil **109** (12 mg, 0.027 mmol, 1.2 eq), el colesterol (9 mg, 0.022 mmol) i una punta d'espàtula de tamís molecular de 4 Å en 0.2 ml d'una mescla de dioxàtoluè anhidres en relació 3:1. Aquesta mescla es deixà agitar i passades dues hores es trasvasà a temperatura ambient a un altre matràs on hi havia 6 mg de diclorur de zenc (0.047 mmol), triflat de plata (12 mg, 0.047 mmol), i 5 µl de 2,6-lutidina (0.043 mmol) i una punta d'espàtula de tamís molecular. El control de la reacció es va fer per CCF (Hexà:AcOEt = 1:1) i 12 hores més tard no s'observà cap mena de reacció. Per RMN es va confirmar la presència dels dos productes de partida.

Prova 2: a partir del tricloracetimidat de glicosil, **111**, per activació amb triflat de *tert*-butildimetilsilil.



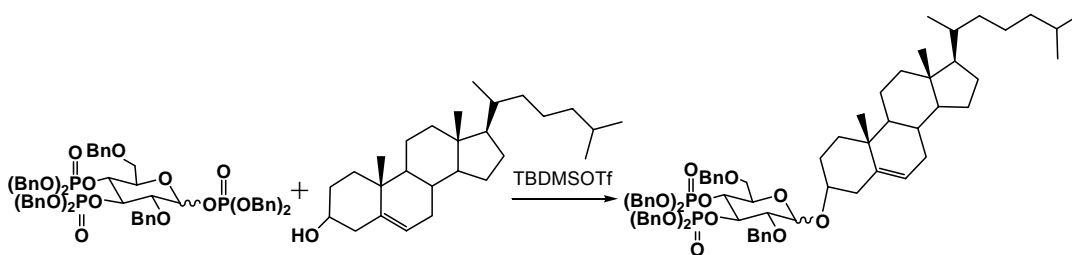
S'introduí en un matràs el donador de glicosil **111** (25 mg, 0.042 mmol, 1.1 eq), colesterol (15 mg, 0.039 mmol) i una punta d'espàtula de tamís molecular de 4 Å. La mescla es va dissoldre en 0.3 ml d'èter etílic anhidre i es deixà agitar a temperatura ambient durant mitja hora. Després es refredà amb un bany de gel extern per tal d'addicionar triflat de *tert*-butildimetilsilil (7 µl, 0.031 mmol). Es deixà augmentar lentament la temperatura i es controlà l'evolució de la reacció per CCF (Hexà:AcOEt = 3:2, dues migracions). A les dues hores de reacció només s'observà un únic producte de reacció que no corresponia als dos productes de partida. S'addicionà llavors CH₂Cl₂ i trietilamina, i es deixà agitar aquesta mescla a temperatura ambient 10 minuts. Es filtrà la barreja sobre paper de filtre, s'evaporaren els solvents a pressió reduïda i el cru obtingut es purificà per cromatografia radial usant com a sistema d'elució Hexà:AcOEt = 4:1. S'obtingueren 15 mg (R = 52 %) de producte de glicosilació **116a**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.29 (m, 10 H, Ar), 5.42 (t, 1 H, J_{H3-H2} = J_{H3-H4} = 9.6 Hz, H3), 5.29 (m, 1 H, H_{colesterol}), 5.06 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 10.0 Hz, J_{H4-H3} = 9.6 Hz, H4), 4.95 (d, 1 H, J_{H1-H2} = 3.2 Hz, H1), 4.64 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.58 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.57 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.42 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.02 (ddd, 1 H, J_{H5-H4} = 10.0 Hz, J_{H5-H6a} = 3.6 Hz, J_{H5-H6b} = 2.4 Hz, H5), 3.56 (dd, 1 H, J_{H2-H3} = 9.6 Hz, J_{H2-H1} = 3.2 Hz, H2), 3.46 (m, 3 H, H_{colesterol}, H6a, H6b), 2.01 (s, 3 H, CH₃), 1.90 (s, 3 H, CH₃), 2.32-0.68 (m, resta H colesterol).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.5 (CO), 170.0 (CO), 140.8 (C_{colesterol}), 137.9, 137.8, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9 (Ar), 122.1 (C_{colesterol}), 95.0 (C1), 77.9 (C2), 76.7 (C_{colesterol}), 73.6 (CH₂Ph), 72.9 (CH₂Ph), 72.4 (C3), 69.5 (C4), 68.4 (C5), 68.1 (C6), 56.9-9.1 (C_{colesterol}), 20.9 (CH₃), 19.5 (CH₃).

Rf: 0.20 (Hexà:AcOEt = 2:1).

Prova 3: a partir del 2,6-di-O-benzil-1,3,4-tris-O-[di-(benziloxi)-fosfanil]- α,β -D-glucopiranososa, **113**, per activació amb triflat de *tert*-butildimetilsilil.

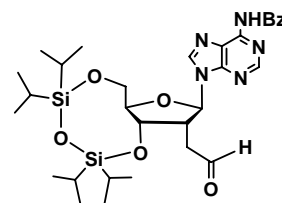


Es va formar una suspensió de donador de glicosil **113** (27 mg, 0.024 mmol, 1.1 eq), 8.3 mg de colesterol (0.022 mmol) i una punta d'espàtula de tamís molecular de 4 Å activat en 0.15 ml d'una mescla 1 a 3 d'èter etílic:dioxà anhidres. El contingut del matràs es deixà agitar uns minuts i després es refredà externament mitjançant un bany d'aigua-gel, per tal d'afegir-hi 4 μ l de triflat de *tert*-butildimetilsilil (0.017 mmol, 0.8 eq). Passats 10 minuts es permetè assolir la temperatura ambient. Es controlà l'evolució de la reacció mitjançant CCF (Hexà:AcOEt = 1:2). Passades tres hores es va introduir al matràs una punta d'espàtula de NaHCO₃ sòlid, es deixà deu minuts en agitació i posteriorment es filtrà sobre celita, usant CH₂Cl₂ per netejar-ho. Es concentrà al buit i el cru així obtingut es purificà per cromatografia radial usant Hexà:AcOEt = 2:1 com a sistema d'elució. S'obtingueren 9 mg (R = 34 %) de la mescla d'estereoisòmers d'interès **116b**.

RMN ³¹P (CDCl₃, δ ppm, 161.9 MHz, mescla anòmers): -1.2, -1.5 (minoritari). -1.3, -1.6 (majoritari).

Rf: 0.20 (Hexà:AcOEt = 2:1).

Síntesi de 2'-desoxi-N⁶-benzoil-2'- α -C-(2-oxoetil)-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (117)



En un matràs amb el producte **98** (31 mg, 0.05 mmol) i N-òxid de 4-metilmorfolina (7 mg, 0.06 mmol, 1.2 eq) es va afegir dioxà (250 μ l). A part es preparà una solució d'OsO₄ (0.2 mg, 0.001 mmol, 0.02 eq) en H₂O (25 μ l) i es trasbalsà al matràs de la primera solució, que es protegí de la llum. La mescla de reacció es deixà agitar a temperatura ambient durant una nit. Passat aquest temps, es diluí en CH₂Cl₂, es netejà dos cops amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃, la fase orgànica es secà sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat. El residu obtingut es redissolgué en dioxà (250 μ l) i s'hi afegí gota a gota una solució de NaIO₄ (12 mg, 0.055 mmol) en H₂O (34 μ l) i la mescla s'agità durant 3 hores. Es diluí la solució en CH₂Cl₂, es

netejà dos cops amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃, la fase orgànica es secà sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat. Es purificà el cru obtingut usant la cromatografia radial i un gradient d'elució des d'Hexà:AcOEt = 1:1 fins AcOEt sol, obtenint-se 24 mg de l'aldehid d'interès en forma de xarop transparent (R = 77 % als 2 passos).

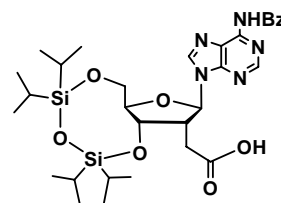
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400MHz): 9.86 (d, 1 H, J_{CHO-CH} = 0.8 Hz, CHO), 9.06 (s a, 1 H, NH), 8.78 (s, 1 H, H8), 8.18 (s, 1 H, H2), 8.02-7.53 (m, 5 H, Ar), 6.00 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 4.4 Hz, H1'), 5.09 (dd, 1 H, J_{H3'-H2'} = 8.0 Hz, J_{H3'-H4'} = 6.0 Hz, H3'), 4.05 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 3.42 (m, 1 H, H2'), 3.15 (ddd, 1 H, J_{gem} = 18.4 Hz, J_{CH-H2'} = 7.6 Hz, J_{CH-CHO} = 0.8 Hz, CH₂CO), 2,70 (dd, 1 H, J_{gem} = 18.4 Hz, J_{CH-H2'} = 6.4 Hz, CH₂CO), 1.11-1.01 (m, 28 H, ⁱPr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 199.8 (CHO), 164.7 (CO, Bz), 152.9 (C2), 151.8 (C6), 149.8 (C4), 141.6 (C8), 133.8, 133.0, 129.1, 128.0 (Ar), 119.5 (C5), 88.0 (C1'), 84.7 (C4'), 71.4 (C3'), 62.7 (C5'), 43.4 (C2'), 40.8 (CH₂CO), 17.7, 17.6, 17.5, 17.2, 17.1 (CH₃, ⁱPr), 13.4, 13.4, 13.1, 12.9 (CH, ⁱPr).

IR (cm⁻¹): 2943 (ν_{a,CH3}), 2893 (ν_{s,CH3}), 2867 (ν_{s,C-H}), 2724 (ν_{CO-H}), 1724 (ν_{CO}, aldehyd), 1668 (ν_{C=O}, Bz), 1615 (ν_{C=C}), 1578 (ν_{C=C}), 1465 (ν_{C=C}), 1076 (ν_{C-O-C}), 1034 (ν_{Si-O-Si}).

Rf: 0.35 (AcOEt).

Síntesi de N⁶-benzoil-2'-α-C-carboximetil-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (**118**)



En un matràs es dissolgué l'aldehid **117** (95 mg, 0.15 mmol) en *terc*-butanol (3.5 ml) i s'hi afegí H₂O (1.7 ml). S'addicionà en primer lloc 2-metil-2-butè (89 µl, 0.80 mmol, 5.3 eq), després NaH₂PO₄ (162 mg, 1.35 mmol, 9.0 eq) i per últim NaClO₂ (161 mg, 1.42 mmol, 9.5 eq) lentament. A les dues hores de reacció es concentrà la mescla, es diluí en H₂O i es va acidificar amb HCl (2 M) fins un pH aproximat de 2-3. S'extragué el producte 5 cops amb AcOEt i la combinació de les fases orgàniques es secà sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtrà i s'evaporà el solvent a sequedat. Després de comprovar per RMN que s'havia obtingut el producte **118** d'interès, s'usà el sòlid blanc obtingut en la següent reacció sense cap més purificació.

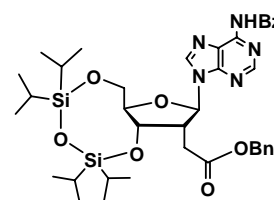
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 10.06 (s a, 1 H, NH), 8.60 (s, 1 H, H8), 8.17 (s, 1 H, H2), 8.00-7.44 (m, 5 H, Ar), 6.12 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 5.2 Hz, H1'), 4.95 (dd, 1 H, J_{H3'-H2'} = 7.2 Hz, J_{H3'-H4'} = 5.6 Hz, H3'), 4.10 (m, 2 H, H4', H5'a), 3.98 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 10.4 Hz, J_{H5'b-H4'} = 7.2 Hz, H5'b), 3.15 (m, 1 H, H2'), 2.84 (dd, 1 H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{CH-H2'} = 5.0 Hz, CH₂CO), 2.61 (dd, 1 H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{CH-H2'} = 10.0 Hz, CH₂CO), 1.10-1.01 (m, 28 H, ⁱPr).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 175.9 (CO, àcid), 165.8 (CO, Bz), 151.9 (C2), 151.8 (C6), 149.8 (C4), 142.2 (C8), 133.3, 132.9, 128.7, 128.6 (Ar), 123.4 (C5), 88.0 (C1'), 85.2 (C4'), 72.3 (C3'), 63.0 (C5'), 45.2 (C2'), 31.2 (CH_2CO), 17.6, 17.5, 17.3, 17.2, 17.1 (CH_3 , ^iPr), 13.5, 13.4, 13.1, 12.8 (CH , ^iPr).

IR (cm^{-1}): 2945 ($\nu_{\text{a,CH}_3}$, $\nu_{\text{a,CH}_2}$), 2867 ($\nu_{\text{s,CH}_3}$, $\nu_{\text{s,CH}_2}$), 1668 ($\nu_{\text{C=O}}$, Bz), 1615 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1598 ($\nu_{\text{a,C(O)-O-}}$), 1578 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1465 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1325 ($\nu_{\text{s,C(O)O-}}$), 1085 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 1033 ($\nu_{\text{Si-O-Si}}$).

Rf: 0.02 (AcOEt).

Síntesi de 2'- α -C-(benzilcarboximetil)-N⁶-benzoil-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil disiloxan-1,3-diil) adenosina (119)

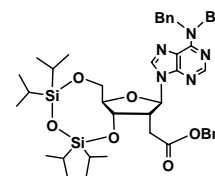


Mètode 1: benzilació per reacció amb bromur de benzil i carbonat de cesi.

Es va dissoldre l'àcid **118** (97 mg, 0.15 mmol) en DMF anhidra (1 ml), s'hi va afegir Cs_2CO_3 (96 mg, 0.30 mmol, 2.0 eq) i bromur de benzil (32 μl , 0.27 mmol, 1.8 eq) a temperatura ambient. La mescla de reacció es deixà agitant, controlant l'evolució per cromatografia de capa fina (Hexà:AcOEt = 1:1). La reacció és pràcticament immediata. Un cop constatada la desaparició del producte de partida, la barreja es refredà a 0 °C i es tractà lentament amb una solució aquosa saturada de NH_4Cl . S'extragué el producte amb AcOEt, es secà sobre Na_2SO_4 anhidre, es filtrà i es concentrà a sequedat, per tal de purificar-lo posteriorment mitjançant cromatografia radial (sistema d'elució Hexà:AcOEt = 1:1). S'obtingueren dos productes de Rf diferent, 50 mg d'un producte de Rf = 0.60 corresponent al producte dibenzilat **120** i 45 mg d'un producte de Rf = 0.35 que s'identificà com el producte **121**. El rendiment global va ser del 77 %.

Producte **120**:

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 8.47 (s, 1 H, H8), 7.99 (s, 1 H, H2), 7.49-7.13 (m, 15 H, Ar), 5.96 (d, 1 H, $J_{\text{H}1'-\text{H}2'} = 4.8$ Hz, H1'), 5.64 (s, 2 H, NCH_2Ph), 5.00 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.96 (m, 1 H, H3'), 4.94 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, OCH_2Ph), 3.99 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 3.23 (m, 1 H, H2'), 2.92 (dd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 16.8$ Hz, $J_{\text{CH-H}2'} = 7.2$ Hz, CH_2CO), 2.50 (dd, 1 H, $J_{\text{gem}} = 16.8$ Hz, $J_{\text{CH-H}2'} = 8.0$ Hz, CH_2CO), 1.08-0.99 (m, 28 H, ^iPr).



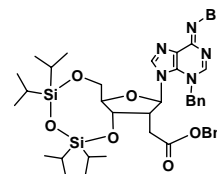
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 172.3 (CO), 171.8 (CO, Bz), 154.3 (C2), 152.2 (C6), 152.0 (C4), 142.1 (C8), 137.7-127.3 (Ar), 127.0 (C5), 87.8 (C1'), 84.5 (C4'), 71.2 (C3'), 67.0 (OCH_2Ph),

62.4 (C5'), 51.6 (NCH₂Ph), 44.5 (C2'), 31.2 (CH₂CO), 17.7, 17.6, 17.5, 17.5, 17.2, 17.2, 17.1, 17.1 (CH₃, ¹Pr), 13.5, 13.4, 13.1, 12.8 (CH, ¹Pr).

Rf: 0.72 (AcOEt), 0.60 (Hexà:AcOEt = 1:1).

Producte **121**:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.96 (s, 1 H, H8), 7.92 (m, 2 H, Ar), 7.73 (s, 1 H, H2), 7.45-7.26 (m, 13 H, Ar), 5.84 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 5.2 Hz, H1'), 5.37 (d, 1 H, J_{gem} = 14.8 Hz, NCH₂Ph), 5.32 (d, 1 H, J_{gem} = 14.8 Hz, NCH₂Ph), 5.07 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, OCH₂Ph), 4.99 (d, 1 H, J_{gem} = 12.4 Hz, OCH₂Ph), 4.88 (dd, 1 H, J_{H3'-H2'} = 7.6 Hz, J_{H3'-H4'} = 5.6 Hz, H3'), 4.02 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.2 Hz, J_{H5'a-H4'} = 3.2 Hz, H5'a), 3.96 (m, 1 H, H4'), 3.88 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 11.2 Hz, J_{H5'b-H4'} = 6.8 Hz, H5'b), 3.20 (m, 1 H, H2'), 2.92 (dd, 1 H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{CH-H2'} = 7.6 Hz, CH₂CO), 2.44 (dd, 1 H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{CH-H2'} = 7.0 Hz, CH₂CO), 1.07-0.99 (m, 28 H, ¹Pr).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 177.2 (CO, Bz), 171.6 (CO), 147.0 (C2), 146.6 (C6), 144.9 (C4), 138.3 (C8), 135.8-128.1 (Ar), 122.8 (C5), 87.2 (C1'), 85.1 (C4'), 72.0 (C3'), 66.9 (OCH₂Ph), 63.0 (C5'), 52.1 (NCH₂Ph), 44.8 (C2'), 30.8 (CH₂CO), 17.7, 17.6, 17.5, 17.2, 17.1, 17.1 (CH₃, ¹Pr), 13.5, 13.4, 13.1, 12.8 (CH, ¹Pr).

Rf: 0.35 (Hexà:AcOEt = 1:1).

IR (cm⁻¹, mescla productes **120 i **121**):** 1732 (ν_{CO}, ester), 1674 i 1640 (ν_{CO}, amides).

Mètode 2: benzilació per reacció amb alcohol benzílic i DCC.²⁰⁰

Es dissolgué l'àcid **118** (25 mg, 0.038 mmol) i l'alcohol benzílic (5 μl, 0.053 mmol, 1.4 eq) en 0.35 ml de tolué anhidre. S'afegí a aquesta solució DCC (11 mg, 0.053 mmol, 1.4 eq) i DMAP (5 mg, 0.035 mmol, 1.0 eq). La dissolució es deixà agitant a temperatura ambient controlant l'evolució de la reacció per CCF (AcOEt). A l'hora i mitja de reacció es filtrà sobre celita el contingut del matràs, netejant bé amb AcOEt i la solució resultant s'evaporà a sequedat. Es diluí el cru obtingut en AcOEt, es rentà amb HCl 1 N aquós (10 ml), NaHCO₃ i NaCl. La fase orgànica es secà sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i s'evaporà el solvent a pressió reduïda. Es purificà per cromatografia radial (des d'Hexà:AcOEt = 1:1 fins AcOEt) obtenint-se 24 mg (R = 86 %) de l'èster desitjat **119**.

²⁰⁰ F. Roussi, Q. A. Ngo, S. Thoret, F. Guéritte, D. Guénard, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3952-3961.

Producte 119:

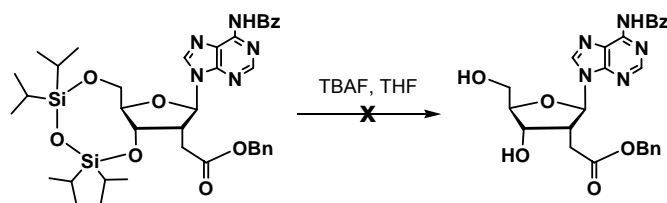
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.96 (s a, 1 H, NH), 8.77 (s, 1 H, H8), 8.09 (s, 1 H, H2), 8.02-7.30 (m, 10 H, Ar), 6.07 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 4.4 Hz, H1'), 5.11 (dd, 1 H, J_{H3'-H2'} = 6.8 Hz, J_{H3'-H4'} = 6.4 Hz, H3'), 5.10 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 5.03 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.05 (m, 3 H, H4', H5'a, H5'b), 3.35 (m, 1 H, H2'), 3.00 (dd, 1 H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{CH-H2'} = 6.8 Hz, CH₂CO), 2.58 (dd, 1 H, J_{gem} = 16.8 Hz, J_{CH-H2'} = 8.0 Hz, CH₂CO), 1.07 (m, 28 H, ⁱPr).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 171.6 (CO), 165.0 (CO, Bz), 152.5 (C2), 151.4 (C6), 149.8 (C4), 141.7 (C8), 135.4-128.0 (Ar), 123.7 (C5), 87.7 (C1'), 84.5 (C4'), 71.4 (C3'), 66.8 (CH₂Ph), 62.5 (C5'), 44.6 (C2'), 31.1 (CH₂CO), 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 17.0, 16.9 (CH₃, ⁱPr), 13.3, 13.2, 12.9, 12.7 (CH, ⁱPr).

Rf: 0.49 (AcOEt).

Assaig de síntesi de 2'-α-C-(O-benzilcarboximetil)-N⁶-benzoil-2'-desoxi adenosina (122).

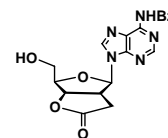
Mètode 1: per reacció amb fluorur de tetrabutilamoni.



Es seguí el mètode general de desililació. En aquest cas es va fer reaccionar 28 mg de l'èster **119** (0.038 mmol) dissolts en 0.5 ml de THF anhidre amb 75 µl d'una solució 1 M de fluorur de tetrabutilamoni en THF anhidre (24 mg, 0.075 mmol, 2.0 eq). La reacció durà 10 minuts. Es purificà el cru obtingut mitjançant cromatografia radial (AcOEt:MeOH = 9:1), obtenint-se 15 mg de la lactona **123** (quantitatiu).

Producte 123:

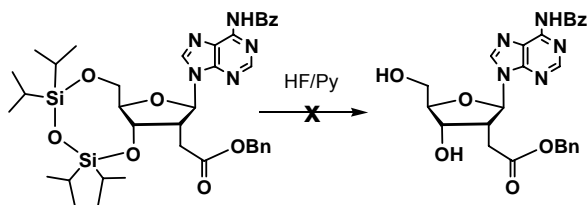
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.26 (s a, 1 H, NH), 8.79 (s, 1 H, H8), 8.18 (s, 1 H, H2), 8.05-7.36 (m, 5 H, Ar), 5.96 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 8.0 Hz, H1'), 5.38 (d, 1 H, J_{H3'-H2'} = 6.0 Hz, H3'), 4.65 (m, 1 H, H4'), 4.06 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, H5'a), 3.88 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, H5'b), 3.46 (m, 1 H, H2'), 2.88 (dd, 1 H, J_{gem} = 18.4 Hz, J_{CH-H2'} = 7.6 Hz, CH₂), 2.67 (d, 1 H, J_{gem} = 18.4 Hz, CH₂).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174.1 (CO, lactona), 164.9 (CO, Bz), 152.6 (C2), 150.8 (C6), 149.1 (C4), 142.4 (C8), 133.3, 129.1, 128.2 (Ar), 120.1 (C5), 93.2 (C1'), 86.6 (C4'), 85.9 (C3'), 63.5 (C5'), 45.8 (C2'), 32.1 (CH₂CO).

Rf: 0.26 (AcOEt:MeOH = 9:1).

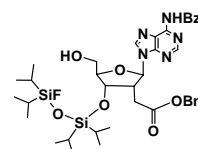
Mètode 2: per reacció amb àcid fluorhídric en piridina²⁰¹



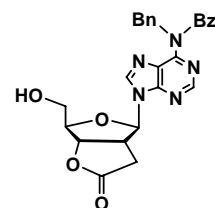
El matràs que contenia l'èster **119** (100 mg, 0.134 mmol) dissolt en THF anhidre (0.7 ml) es va refredar externament mitjançant un bany d'acetona-gel (-10 °C). S'hi va afegir gota a gota 14 µl d'àcid fluorhídric en piridina (0.22 mmol, 70 % HF, 2.0 eq) dissolt en 6 µl més de piridina anhidra. Es va permetre assolir la temperatura ambient i es controlà l'evolució de la reacció per CCF, usant AcOEt:Hexà = 2:1 com a sistema d'elució. A les 8 hores de reacció s'addicionà 0.2 ml de piridina, posteriorment s'afegí aigua i diclorometà. Es van fer 3 extraccions de la fase aquosa amb CH₂Cl₂ i es netejà el conjunt de fases orgàniques resultant amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃. La dissolució orgànica es va secar sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i el cru així obtingut es purificà mitjançant cromatografia radial usant primer Hexà:AcOEt = 1:1 i després 1:2. Es recuperaren 9 mg de producte de partida i s'aïllaren en aquest cas 43 mg (R = 43 %) del producte 2'-α-C-(O-benzilcarboximetil)-N⁶-benzoil-2'-desoxi-3'-O-(1,1,3,3-tetra-isopropilidisiloxanil) adenosina (**124**).

Producte 124:

Rf: 0.31 (Hexà:AcOEt = 1:2).



Síntesi de N⁶-benzil-N⁶-benzoil-2'-C-[(R)-carboximetil]-2'-desoxi- adenosina-3',2'-γ-lactona (125)



Segons el mètode general de desililació, es va dissoldre el producte **120** (48 mg, 0.06 mmol) en 0.74 ml de THF anhidre i es va fer reaccionar amb 160 µl d'una solució 1 M de TBAF (0.17 mmol, 3.0 eq). La solució prengué una tonalitat grogosa i als 5 minuts es va comprovar per CCF (AcOEt:MeOH = 9:1) que ja no hi havia producte de partida. Es purificà el cru obtingut per cromatografia radial usant com a eluent un gradient des d'AcOEt sol fins a AcOEt:MeOH = 9:1. S'obtingueren 26 mg (R = 93 %) del producte **125**.

²⁰¹ Y. Saito, A. Nyilas, L. A. Agrofoglio, *Carbohydr. Res.* **2001**, 331, 83-90.

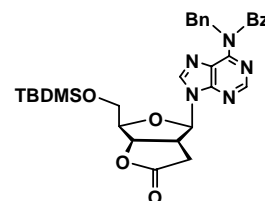
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.53 (s, 1 H, H8), 7.97 (m, 1 H, H2), 7.52-7.21 (m, 10 H, Ar), 5.82 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 7.6 Hz, H1'), 5.68 (d, 1 H, J_{gem} = 15.8 Hz, CH₂Ph), 5.62 (d, 1 H, J_{gem} = 15.8 Hz, CH₂Ph), 5.31 (d, 1 H, J_{H3'-H2'} = 6.0 Hz, H3'), 4.59 (m, 1 H, H4'), 3.99 (d, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 12.8 Hz, H5'a), 3.82 (d, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 12.8 Hz, H5'b), 3.76 (ddd, 1 H, J_{H2'-H1'} = 7.6 Hz, J_{H2'-CH} = 7.6 Hz, J_{H2'-H3'} = 6.0 Hz, H2'), 2.81 (dd, 1 H, J_{gem} = 18.2 Hz, J_{CH-H2'} = 7.6 Hz, CH₂CO), 2.57 (d, 1 H, J_{gem} = 18.2 Hz, CH₂CO).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174.0 (CO, lactona), 172.6 (CO, Bz), 155.3 (C6), 151.7 (C2), 151.2 (C4), 142.5 (C8), 137.5-127.4 (Ar), 120.5 (C5), 93.0 (C1'), 86.4 (C4'), 85.8 (C3'), 63.4 (C5'), 51.5 (CH₂Ph), 45.4 (C2'), 32.0 (CH₂CO).

Rf: 0.54 (AcOEt:MeOH = 9:1), 0.34 (AcOEt).

IR (cm⁻¹): 1782 (ν_{CO}, lactona), 1668 (ν_{CO}, Bz), 1578 (ν_{C=C}, anell), 1492 (ν_{C=C}, anell), 1217 i 1156 (ν_{C-O}).

Síntesi de N⁶-benzil-N⁶-benzoil-5'-O-*terc*-butildimetilsilil-2'-C-[(*R*)-carboximetil]-2'-desoxi adenosina 3',2'-γ-lactona (126)



Es va seguir el mètode general de sililació 2. La reacció es va portar a terme amb 37 mg de **125** (0.076 mmol) dissolts en 0.9 ml de CH₂Cl₂ anhidre, 22 μl de 2,6-lutidina (0.19 mmol, 2.5 eq) i 21 μl de triflat de *terc*-butildimetilsilil (0.091 mmol, 1.2 eq). Als 5 minuts de reacció es va fer una placa de control CCF amb AcOEt com a sistema d'elució, i ja no s'observà producte de partida. El cru de reacció es purificà per cromatografia radial (eluent Hexà:AcOEt = 1:1 fins AcOEt sol), obtenint-se 35 mg (R = 76 %) del producte d'interés **126**.

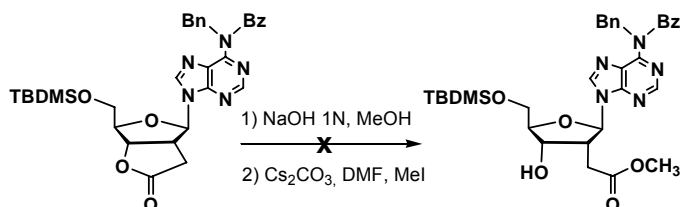
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.49 (s, 1 H, H8), 8.16 (s, 1 H, H2), 7.46-7.22 (m, 10 H, Ar), 6.04 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 6.4 Hz, H1'), 5.66 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.13 (dd, 1 H, J_{H3'-H2'} = 6.8 Hz, J_{H3'-H4'} = 1.6 Hz, H3'), 4.53 (m, 1 H, H4'), 3.93 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.4 Hz, J_{H5'a-H4'} = 3.4 Hz, H5'a), 3.86 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 11.4 Hz, J_{H5'b-H4'} = 3.0 Hz, H5'b), 3.43 (m, 1 H, H2'), 3.00 (dd, 1 H, J_{gem} = 18.4 Hz, J_{CH-H2'} = 2.0 Hz, CH₂CO), 2.89 (dd, J_{gem} = 18.4 Hz, J_{CH-H2'} = 8.4 Hz, CH₂CO), 0.83 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.04 (s, 3 H, CH₃), 0.02 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174.5 (CO, lactona), 172.4 (CO, Bz), 154.2 (C6), 152.1 (C2), 145.0 (C4), 141.1 (C8), 137.7-127.3 (Ar), 126.8 (C5), 91.7 (C1'), 86.2 (C4'), 85.0 (C3'), 63.5 (C5'), 51.4 (CH₂Ph), 47.1 (C2'), 32.4 (CH₂CO), 26.0 (CH₃, *t*-Bu), 18.4 (C, *t*-Bu), -5.2 (CH₃), -5.4 (CH₃).

Rf: 0.60 (AcOEt).

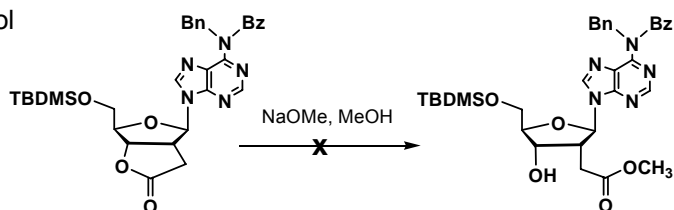
Proves d'obertura de la lactona. Intent de síntesi de *N*⁶-benzil-*N*⁶-benzoil-5'-*O*-terc-butildimetilsilil-2'-desoxi-2'- α -C-(*O*-metilcarboximetil) adenosina (**127**).

Intent 1: amb solució aquosa de NaOH i iodur de metil¹⁴⁰



Es va dissoldre la lactona **126** (31 mg, 0.064 mmol) en metanol anhidre (0.3 ml) a temperatura ambient i s'hi va afegir una solució aquosa de NaOH 1 N (64 μ l, 0.064 mmol, 1.0 eq). Es va seguir l'evolució de reacció per CCF (AcOEt:MeOH = 9:1) i als 30 minuts de reacció ja no es va observar producte de partida, només un producte molt polar. Per tant, s'hi addicionà Dowex-50 fins a pH = 6-7, es filtrà la solució i s'extregué 5 vegades amb AcOEt. Es va secar el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO₄ anhidre, es filtraren, s'evaporà el solvent a sequedat i el cru obtingut es deixà tota una nit al buit. Es va dissoldre l'àcid en DMF (83 μ l), es protegí de la claror, s'hi afegí 42 mg de carbonat de cesi (0.128 mmol, 2.0 eq) i 7 μ l de iodur de metil (0.115 mmol, 1.8 eq). La dissolució es deixà agitar a temperatura ambient controlant per CCF l'evolució (AcOEt:MeOH = 9:1). Es va observar com a la mitja hora de reacció ja no hi havia producte intermedi. S'extregué el màxim de dissolvent a pressió reduïda. Es dissolgué el cru en AcOEt i s'addicionà H₂O, es separà la fase orgànica que posteriorment es rentà 3 cops amb aigua i finalment amb una solució aquosa saturada de NaCl. La fase orgànica obtinguda es va secar sobre MgSO₄ anhidre, es filtrà i s'evaporà a sequedat. Es va fer un espectre de RMN del cru de reacció així obtingut, comprovant-se que s'havia recuperat la lactona **126** de partida.

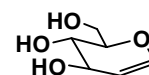
Intent 2: amb metòxid de sodi en metanol



Es va introduir en un matràs metòxid de sodi (15 mg, 0.28 mmol, 1.1 eq) i la lactona **126** (150 mg, 0.25 mmol). El matràs es refredà externament amb un bany d'acetona-gel (-10 °C) i s'hi va introduir el metanol anhidre (0.15 ml). Es permetè assolir la temperatura ambient. Passades 4.5 hores de reacció no s'observà cap mena d'avenç de reacció per CCF (AcOEt), per tant s'afegí 15 mg més de metòxid de sodi (0.28 mmol, 1.1 eq), no observant-se ja a la següent placa de control cap mena de producte que revelés com a sucre. Mitjançant RMN del cru de reacció es confirmà la descomposició del producte de partida.

5.4 APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DEL 2''-DESOXI-2''-FLUORO ANÀLEG DE L'ADENOFOSTINA

Síntesi de D-glucal (127)



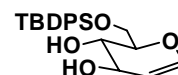
Es dissolgueren 5.0 g (18.36 mmol) de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal comercial en 25 ml de MeOH anhidre. Posteriorment s'afegí 1 ml d'una solució 2 M de metòxid de sodi en MeOH anhidre (2 mmol, 0.1 eq) i la barreja resultant es deixà en agitació magnètica a temperatura ambient. El control de la reacció es realitzà mitjançant cromatografia de capa fina, usant com sistema d'elució acetat d'etil. Un cop finalitzada la reacció (1 nit), es concentrà la mescla i es purificà per columna cromatogràfica, emprant com a sistema d'elució AcOEt. S'obtingueren 2.7 g (R = 100 %) de D-glucal en forma de xarop transparent.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 6.28 (dd, 1 H, J_{H1-H2} = 5.8 Hz, J_{H1-H3} = 1.6 Hz, H1), 5.12 (d, 1 H, J_{OH4-H4} = 5.2 Hz, OH4), 4.89 (d, 1 H, J_{OH3-H3} = 5.2 Hz, OH3), 4.61 (t, 1 H, J_{OH6-H6a} = J_{OH6-H6b} = 5.8 Hz, OH6), 4.56 (dd, 1 H, J_{H2-H1} = 5.8 Hz, J_{H2-H3} = 2.0 Hz, H2), 3.92 (m, 1 H, H3), 3.69 (m, 1 H, H6a), 3.57 (m, 2 H, H5, H6b), 3.34 (m, 1 H, H4).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 143.0 (C1), 104.5 (C2), 79.5 (C5), 69.2 (C4), 68.5 (C3), 60.4 (C6).

Rf: 0.11 (AcOEt).

Síntesi de 6-O-*terc*-butildifenilsilil-D-glucal (128)¹⁵⁸



Es seguí el mètode general de sililació 1. Es partí de 2.0 g de D-glucal **127** (13.68 mmol), 4.5 ml de clorur de *terc*-butildifenilsilil (17.30 mmol, 1.3 eq) i 3.0 g d'imidazole (44.07 mmol, 3.0 eq) dissolts en 84 ml de DMF anhidra. Es seguí l'evolució de la reacció per CCF usant AcOEt com a sistema d'elució. S'obtingueren 4.2 g (R = 79 %) del glucal d'interès **128** després de 12 hores de reacció.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.70-7.36 (m, 10 H, Ar), 6.25 (d, 1 H, J_{H1-H2} = 6.0 Hz, H1), 4.64 (d, 1 H, J_{H2-H1} = 6.0 Hz, H2), 4.25 (d, 1 H, J_{H3-H4} = 6.4 Hz, H3), 4.08 (s a, 1 H, OH), 3.96, 3.85 (2 m, 4 H, H4, H5, H6a, H6b), 3.78 (s a, 1 H, OH), 1.06 (s, 9 H, 3 CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 144.4 (C1), 127.9, 127.9, 130.0, 133.0, 133.2, 135.7, 135.8, 135.8, 135.9, 136.0 (Ar), 102.5 (C2), 77.7 (C3), 71.0, 70.0 (C4, C5), 63.7 (C6), 27.0 (CH₃, *t*-Bu), 19.4 (C, *t*-Bu).

Rf: 0.55 (AcOEt).

Síntesi de 6-O-*terc*-butildifenilsilil-3,4-di-O-pivaloïl-D-glucal²⁰² (129)



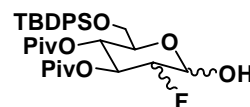
Es dissolgué el glucal **128** (1.3 g, 3.38 mmol) i traces de DMAP en piridina seca (13 ml) sota atmosfera d'argó. Es refredà externament el matràs fins a 0 °C i s'afegí, gota a gota i durant deu minuts, 0.9 ml de clorur de pivaloïl (7.44 mmol, 2.2 eq). Es deixà assolir lentament la temperatura ambient i es controlà l'evolució de la reacció per CCF, usant com a sistema Hexà:AcOEt = 7:3. Un cop finalitzada la reacció (36 hores) s'introduí tolué per tal de codestil·lar la piridina i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna amb un gradient de solvents des d'Hexà fins a Hexà:AcOEt = 8:2. Es van obtenir 1.74 g (R = 93 %) del producte d'interès **129**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7.69-7.34 (m, 10 H, Ar), 6.44 (dd, 1 H, J_{H1-H2} = 6.0 Hz, J_{H1-H3} = 1.4 Hz, H1), 5.30 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 7.4 Hz, J_{H4-H3} = 5.8 Hz, H4), 5.24 (m, 1 H, H3), 4.74 (dd, 1 H, J_{H2-H1} = 6.0 Hz, J_{H2-H3} = 3.4 Hz, H2), 4.15 (m, 1 H, H5), 3.84 (dd, 1 H, J_{H6a-H6b} = 11.6 Hz, J_{H6a-H5} = 6.0 Hz, H6a), 3.76 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 11.6 Hz, J_{H6b-H5} = 2.6 Hz, H6b), 1.12 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.09 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.06 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 178.0 (CO), 176.7 (CO), 145.9 (C1), 135.9, 133.4, 133.3, 129.9, 129.9, 127.9 (Ar), 98.6 (C2), 77.2 (C3), 67.7, 67.0 (C4, C5), 62.2 (C6), 38.9 (C, *t*-Bu), 38.8 (C, *t*-Bu), 27.2 (CH₃, *t*-Bu), 26.9 (CH₃, *t*-Bu), 26.7 (CH₃, *t*-Bu), 19.4 (C, *t*-Bu).

Rf: 0.60 (Hexà:AcOEt = 7:3).

Síntesi de 2-desoxi-2-fluoro-3,4-di-O-pivaloïl-6-O-*terc*-butildifenilsilil- α,β -D-glucopiranososa (130) i 2-desoxi-2-fluoro-3,4-di-O-pivaloïl-6-O-*terc*-butildifenilsilil- α,β -D-mano piranososa (131)



A una solució al 10 % del glucal **129** (1.5 g, 2.71 mmol) en CH₃NO₂:H₂O = 5:1 (15 ml), s'afegí 1.2 g de Selectfluor (3.39 mmol, 1.2 eq) i la mescla es deixà agitant vigorosament a temperatura

²⁰² G. J. S. Lohman, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7541-7543.

ambient. Després de la consumició quantitativa del material de partida (1 nit), es calentà la mescla a reflux 30 min. Passat aquest temps, s'eliminaren els solvents a pressió reduïda i es dissolgué el residu en CH_2Cl_2 . La solució obtinguda es rentà amb una solució de NaHCO_3 al 5 % i la fase orgànica es secà sobre Na_2SO_4 anhidre i es concentrà a sequedat. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna usant un gradient des d'Hexà a Hexà:AcOEt = 7:3 com a sistema d'elució. Es van obtenir així 0.9 g (R = 56 %) d'una mescla inseparable dels corresponents *gluco* (**130**) i *mano* (**131**) derivats en proporció de 18:1 respectivament.

Producte 130, anòmer α : dades extretes de la mescla de diastereoisòmers

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7.67-7.39 (m, 10 H, Ar), 5.62 (dt, 1 H, $J_{\text{H}_3-\text{F}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9.6$ Hz, H3), 5.46 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_1-\text{OH}} = 3.6$ Hz, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 3.2$ Hz, H1), 5.18 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 9.6$ Hz, H4), 4.49 (ddd, $J_{\text{H}_2-\text{F}} = 50.0$ Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 3.2$ Hz, H2), 4.13 (m, 1 H, H5), 3.69 (m, 2 H, H6a, H6b), 2.82 (d, 1 H, $J_{\text{OH}-\text{H}_1} = 3.6$ Hz, OH), 1.18 (s, 18 H, CH_3), 1.06 (s, 9 H, *t*-Bu).

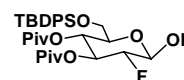


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 177.7 (CO), 176.6 (CO), 135.8-127.7 (Ar), 90.4 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 21.5$ Hz, C1), 88.4 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 193.2$ Hz, C2), 70.6 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 19.1$ Hz, C3), 69.8 (C5), 67.4 (d, $J = 6.8$ Hz, C4), 62.1 (C6), 38.8 (C, Piv), 38.6 (C, Piv), 27.0 (CH_3 , Piv), 27.0 (CH_3 , Piv), 26.8 (CH_3 , *t*-Bu), 19.2 (C, *t*-Bu).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -201.6 (dd, $J_{\text{F}-\text{H}_2} = 50.0$ Hz, $J_{\text{F}-\text{H}_3} = 12.0$ Hz, F2).

Producte 130, anòmer β : dades extretes de la mescla de productes

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7.67-7.39 (m, 10 H, Ar), 5.33 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_3-\text{F}} = 14.0$ Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 9.2$ Hz, H3), 5.08 (t, 1 H, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 9.6$ Hz, H4), 4.78 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H}_1-\text{OH}} = 5.6$ Hz, $J_{\text{H}_1-\text{F}} = 2.8$ Hz, H1), 4.22 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_2-\text{F}} = 53.2$ Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.2$ Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 8.0$ Hz, H2), 4.13 (m, 1 H, H5), 3.66 (m, 2 H, H6a, H6b), 2.92 (d, 1 H, $J_{\text{OH}-\text{H}_1} = 5.6$ Hz, OH), 1.17 (s, 18 H, CH_3), 1.04 (s, 9 H, *t*-Bu).

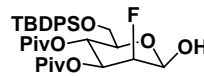


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 177.7 (CO), 176.4 (CO), 135.8-127.7 (Ar), 94.4 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 22.2$ Hz, C1), 91.0 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 196.0$ Hz, C2), 74.7 (C5), 72.9 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 19.1$ Hz, C3), 67.5 (C4), 62.4 (C6), 38.8 (C, Piv), 38.6 (C, Piv), 27.0 (CH_3 , Piv), 27.0 (CH_3 , Piv), 26.8 (CH_3 , *t*-Bu), 19.2 (C, *t*-Bu).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -200.7 (ddd, $J_{\text{F}-\text{H}_2} = 53.2$ Hz, $J_{\text{F}-\text{H}_3} = 14.0$ Hz, $J_{\text{F}-\text{H}_1} = 2.8$ Hz, F2).

Producte 131, anòmer β : dades extretes de la mescla de productes

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7.67-7.39 (m, 10 H, Ar), 5.33 (m, 1 H, H1), 4.75 (dt, 1 H, $J_{\text{H}_2\text{-F}} = 50.4$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 2.2$ Hz, H2), 4.13 (m, 1 H, H5), 3.77 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_6\text{a-H}_6\text{b}} = 11.8$ Hz, $J_{\text{H}_6\text{a-H}_5} = 5.4$ Hz, H6a), 3.66 (m, 1 H, H6b), 2.65 (m, 1 H, OH), 1.18 (s, 18 H, CH_3), 1.06 (s, 9 H, *t*-Bu).

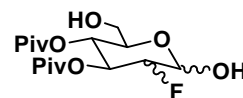


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 177.9 (CO), 176.6 (CO), 135.8-127.7 (Ar), 91.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 29.2$ Hz, C1), 87.5 (d, $J_{\text{C,F}} = 178.7$ Hz, C2), 71.1 (C5), 70.1 (d, $J_{\text{C,F}} = 16.9$ Hz, C3), 65.3 (C4), 62.6 (C6), 38.8 (C, Piv), 38.6 (C, Piv), 27.0 (CH_3 , Piv), 27.0 (CH_3 , Piv), 26.8 (CH_3 , *t*-Bu), 19.2 (C, *t*-Bu).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -205.2 (ddd, $J_{\text{F-H}_2} = 50.4$ Hz, $J_{\text{F-H}_3} = 28.0$ Hz, $J_{\text{F-H}_1} = 5.3$ Hz, F2).

Rf: 0.50 (Hexà:AcOEt = 7:3).

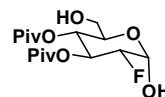
Síntesi de 2-desoxi-2-fluoro-3,4-di-O-pivaloïl- α,β -D-glucopiranos (132) i 2-desoxi-2-fluoro-3,4-di-O-pivaloïl- β -D-manopiranos (133)



S'aplicà el mètode general de desililació a la mescla de productes **130** i **131** (0.29 g, 0.49 mmol). La mescla es dissolgué en 6.5 ml de THF anhidre i es va tractar amb 1.5 ml d'una solució 1 M de TBAF (0.20 g, 1.3 eq) en THF anhidre. La reacció es va controlar per CCF usant com a sistema d'elució Hexà:AcOEt = 7:3, constatant-se que finalitzava en un temps inferior a 1 hora. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna usant un gradient de polaritat des d'Hexà:AcOEt = 8:2 fins a Hexà:AcOEt = 4:6. Es van recuperar dues fraccions, una corresponia al producte manopiranosid (**133**) i l'altra als dos anòmers del producte glucopiranosid (**132**). El rendiment total de la desililació va ser de 41 % (0.07 g).

Producte 132, anòmer α : dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 5.71 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_3\text{-F}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 9.4$ Hz, H3), 5.51 (d, 1 H, $J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 4.0$ Hz, H1), 5.02 (m, 1 H, H4), 4.50 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_2\text{-F}} = 50.0$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9.4$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 4.0$ Hz, H2), 4.12 (m, 1 H, H5), 3.68 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_6\text{a-H}_6\text{b}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H}_6\text{a-H}_5} = 2.0$ Hz, H6a), 3.52 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_6\text{b-H}_6\text{a}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H}_6\text{b-H}_5} = 4.8$ Hz, H6b), 1.19 (s, 18 H, CH_3).

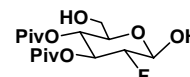


RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 178.5 (CO), 177.6 (CO), 90.3 (d, J_{C,F} = 20.7 Hz, C1), 88.6 (d, J_{C,F} = 193.2 Hz, C2), 69.7 (d, J_{C,F} = 19.1 Hz, C3), 69.6 (C5), 68.2 (d, J_{C,F} = 7.6 Hz, C4), 61.1 (C6), 39.1 (C, Piv), 39.0 (C, Piv), 27.2 (CH₃, Piv).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -201.3 (dd, J_{F-H2} = 50.0 Hz, J_{F-H3} = 12.0 Hz, F2).

Producte 132, anòmer β: dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5.43 (ddd, 1 H, J_{H3-F} = 13.6 Hz, J_{H3-H4} = 9.6 Hz, J_{H3-H2} = 9.2 Hz, H3), 4.94 (m, 2 H, H1, H4), 4.28 (ddd, 1 H, J_{H2-F} = 50.8 Hz, J_{H2-H3} = 9.2 Hz, J_{H2-H1} = 7.6 Hz, H2), 4.12 (m, 1 H, H5), 3.72 (m, 1 H, H6a), 3.62 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 10.0 Hz, J_{H6b-H5} = 4.8 Hz, H6b), 1.18 (s, 18 H, CH₃).

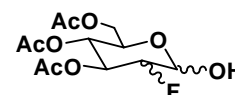


RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 178.5 (CO), 178.1 (CO), 94.7 (d, J_{C,F} = 22.9 Hz, C1), 91.2 (d, J_{C,F} = 197.1 Hz, C2), 74.5 (C5), 72.2 (d, J_{C,F} = 19.1 Hz, C3), 68.1 (d, J_{C,F} = 7.6 Hz, C4), 61.2 (C6), 39.1 (C, Piv), 39.0 (C, Piv), 27.2 (CH₃, Piv).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -200.8 (dd, J_{F-H2} = 50.8 Hz, J_{F-H3} = 13.6 Hz, F2).

Rf: 0.53 (Hexà:AcOEt = 7:3); 0.15 (Hexà:AcOEt = 1:1).

Síntesi de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro-D-glucopiranososa (134) i 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro-D-manopiranososa (135)^{156,203}

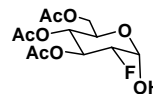


Es preparà una solució al 10 % de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (3.27 g, 12.01 mmol) comercial en CH₃NO₂:H₂O = 5:1 (32 ml) i s'hi va afegir Selectfluor (5 g, 14.10 mmol, 1.2 eq) deixant la solució amb agitació vigorosa i a temperatura ambient. Es controlà la reacció per CCF, usant com a sistema d'elució Hexà:AcOEt = 7:3. Després de la consumició del material de partida (15 hores), es calentà la mescla a reflux 45 minuts. Passat aquest temps, s'eliminà el solvent a pressió reduïda i es dissolgué el residu en CH₂Cl₂. La solució resultant es rentà amb una solució aquosa de NaHCO₃ al 5 %, es secà la fase orgànica sobre Na₂SO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. El xarop obtingut es purificà per cromatografia en columna (Hexà:AcOEt = 1:1), obtenint-se una fracció que contenia 2.08 g (R = 56 %) d'una mescla dels derivats acetilats de la 2-desoxi-2-fluoro-D-glucopiranososa (134) i la 2-desoxi-2-fluoro-D-manopiranososa (135) en proporció 3.6:1 respectivament, inseparables per cromatografia.

²⁰³ J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. N. Johnson, R. H. Hesse, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 351-359.

Producte 134, anòmer α : dades extretes de la mescla de diastereoisòmers

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 5.60 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_3\text{-F}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 9.4$ Hz, H3), 5.48 (d, 1 H, $J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 3.6$ Hz, H1), 5.04 (t, 1 H, $J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 9.6$ Hz, H4), 4.52 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_2\text{-F}} = 49.2$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9.4$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 3.6$ Hz, H2), 4.27 (m, 2 H, H6a, H6b), 4.14 (m, 1 H, H5), 2.10 (s, 3 H, CH_3), 2.09 (s, 3 H, CH_3), 2.05 (s, 3 H, CH_3)

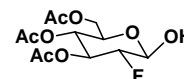


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 171.2 (CO), 170.5 (CO), 170.0 (CO), 90.2 (d, $J_{\text{C,F}} = 21.0$ Hz, C1), 87.9 (d, $J_{\text{C,F}} = 193.0$ Hz, C2), 70.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 19.5$ Hz, C3), 68.1 (d, $J_{\text{C,F}} = 6.8$ Hz, C4), 67.2 (C5), 62.0 (C6), 21.2 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -200.42 (dd, $J_{\text{F-H}_2} = 49.0$ Hz, $J_{\text{F-H}_3} = 12.4$ Hz, F2).

Producte 134, anòmer β : dades extretes de la mescla de productes

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 5.33 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_3\text{-F}} = 14.0$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 9.2$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 9.2$ Hz, H3), 5.05 (t, 1 H, $J_{\text{H}_4\text{-H}_3} = J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 10.0$ Hz, H4), 4.92 (dd, 1 H, $J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 7.6$ Hz, $J_{\text{H}_1\text{-F}} = 3.0$ Hz, H1), 4.29 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_2\text{-F}} = 50.4$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 9.2$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 7.6$ Hz, H2), 4.27 (m, 1 H, H6a), 4.12 (m, 1 H, H6b), 3.78 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6\text{b}} = 4.4$ Hz, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6\text{a}} = 2.2$ Hz, H5), 2.10 (s, 3 H, CH_3), 2.05 (s, 3 H, CH_3), 2.05 (s, 3 H, CH_3).

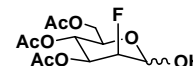


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100MHz): 170.5 (CO), 170.4 (CO), 169.9 (CO) 94.7 (d, $J_{\text{C,F}} = 23.3$ Hz, C1), 90.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 190.6$ Hz, C2), 72.9 (d, $J_{\text{C,F}} = 19.8$ Hz, C3), 72.0 (C5), 68.3 (d, $J_{\text{C,F}} = 7.6$ Hz, C4), 67.2 (C6), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -199.82 (ddd, $J_{\text{F-H}_2} = 50.4$ Hz, $J_{\text{F-H}_3} = 14.0$ Hz, $J_{\text{F-H}_1} = 3.0$ Hz, F2).

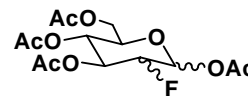
Producte 135: dades significatives extretes de la mescla de productes

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -204.62 (m, F2, anòmer α), -223,43 (ddd, $J_{\text{F-H}_2} = 51.93$ Hz, $J_{\text{F-H}_1} = 28.98$ Hz, $J_{\text{F-H}_3} = 18.44$ Hz, F2 anòmer β).



Rf: 0.05 (Hexà:AcOEt = 7:3); 0.21 (Hexà:AcOEt = 1:1).

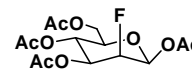
Síntesi de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro- α,β -D-manopiranos²⁰⁴ (137) i 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro- α,β -D-glucopiranos²⁰⁵ (136):



Es dissolgué la mescla de productes fluorats **134** i **135** (3.80 g, 12.3 mmol) en piridina anhidra (40 ml) i es refredà el matràs externament amb un bany de gel. S'hi va afegir lentament anhídrid acètic (5.8 ml, 61.6 mmol, 5.0 eq) i la solució es deixà agitant permetent assolir la temperatura ambient. El control de la reacció es va realitzar per cromatografia de capa fina (Hexà:AcOEt = 1:1). Passada una nit, s'abocà el cru de reacció sobre gel, un cop desfet aquest es fan extraccions amb CH₂Cl₂. La fase orgànica es secà sobre Na₂SO₄ anhidre i es concentrà fins a sequedat. Es van separar els dos compostos d'interès per MPLC usant el mateix sistema d'elució de la CCF, obtenint així 4.04 g (R = 94 %) de la barreja de diastereoisòmers. La proporció d'anòmers en **136** era $\alpha:\beta = 3:1$ i en **137** de $\alpha:\beta = 10:1$.

Producte 137, anòmer β : dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 6.25 (dd, 1 H, $J_{H1-F} = 6.4$ Hz, $J_{H1-H2} = 2.4$ Hz, H1), 5.39 (dd, 1 H, $J_{H4-H3} = 10.0$ Hz, $J_{H4-H5} = 9.8$ Hz, H4), 5.28 (ddd, 1 H, $J_{H3-F} = 27.8$ Hz, $J_{H3-H4} = 10.0$ Hz, $J_{H3-H2} = 2.4$ Hz, H3), 4.79 (dt, 1 H, $J_{H2-F} = 48.8$ Hz, $J_{H2-H3} = J_{H2-H1} = 2.4$ Hz, H2), 4.29 (dd, 1 H, $J_{H6a-H6b} = 12.4$ Hz, $J_{H6a-H5} = 4.0$ Hz, H6a), 4.09 (m, 2 H, H5, H6b), 2.18 (s, 3 H, CH₃), 2.12 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (s, 3 H, CH₃), 2.06 (s, 3 H, CH₃).



RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.9 (CO), 170.4 (CO), 169.5 (CO), 168.3 (CO), 90.3 (d, $J_{C1-F} = 30.7$ Hz, C1), 86.1 (d, $J_{C2-F} = 181.7$ Hz, C2), 70.9 (C5), 69.7 (d, $J_{C3-F} = 17.6$ Hz, C3), 61.9 (C6), 65.3 (C4), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -204.34 (ddd, $J_{F-H2} = 48.8$ Hz, $J_{F-H3} = 27.8$ Hz, $J_{F-H1} = 6.4$ Hz, F2).

Producte 137, anòmer α : dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -220.10 (ddd, $J_{F-H2} = 51.9$ Hz, $J_{F-H3} = 27.5$ Hz, $J_{F-H1} = 19.9$ Hz, F2).

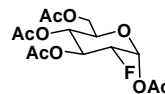
Rf: 0.24 (Hexà:AcOEt = 1:1); 0.44 (Hexà:AcOEt = 1:2).

²⁰⁴ a) M. J. Adam, B. D. Pate, *Carbohydr. Res.* **1983**, 124, 215-224; b) F. Yan, B. V. Nguyen, Ch. York, T. Hudlicky, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11541-11548.

²⁰⁵ P. Kovác, *Carbohydr. Res.* **1986**, 153, 168-170.

Producte 136, anòmer α : dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 6.42 (d, 1 H, $J_{\text{H1-H2}} = 4.0$ Hz, H1), 5.55 (ddd, 1 H, $J_{\text{H3-F}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H3-H4}} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H3-H2}} = 9.2$ Hz, H3), 5.10 (dd, 1 H, $J_{\text{H4-H5}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H4-H3}} = 9.6$ Hz, H4), 4.67 (ddd, 1 H, $J_{\text{H2-F}} = 48.9$ Hz, $J_{\text{H2-H3}} = 9.2$ Hz, $J_{\text{H2-H1}} = 4.0$ Hz, H2), 4.29 (dd, 1 H, $J_{\text{H6a-H6b}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H6a-H5}} = 4.0$ Hz, H6a), 4.10 (ddd, 1 H, $J_{\text{H5-H4}} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H5-H6a}} = 4.0$ Hz, $J_{\text{H5-H6b}} = 2.0$ Hz, H5), 4.06 (dd, 1 H, $J_{\text{H6b-H6a}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H6b-H5}} = 2.0$ Hz, H6b), 2.21 (s, 3 H, CH_3), 2.09 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 2.05 (s, 3 H, CH_3).

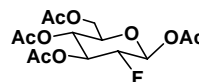


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 170.6 (CO), 170.0 (CO), 169.6 (CO), 169.0 (CO), 88.3 (d, $J_{\text{C1-F}} = 22.2$ Hz, C1), 86.2 (d, $J_{\text{C2-F}} = 194.8$ Hz, C2), 70.6 (d, $J_{\text{C3-F}} = 19.9$ Hz, C3), 69.5 (C5), 67.4 (d, $J_{\text{C4-F}} = 7.8$ Hz, C4), 61.4 (C6), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.6 (CH_3).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -202.90 (dd, $J_{\text{F-H2}} = 48.9$ Hz, $J_{\text{F-H3}} = 12.4$ Hz, F2).

Producte 136, anòmer β : dades extretes de la mescla d'anòmers

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 5.81 (dd, 1 H, $J_{\text{H1-H2}} = 8.2$ Hz, $J_{\text{H1-F}} = 3.0$ Hz, H1), 5.40 (ddd, 1 H, $J_{\text{H3-F}} = 14.0$ Hz, $J_{\text{H3-H2}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{H3-H4}} = 9.0$ Hz, H3), 5.08 (m, 1 H, H4), 4.45 (ddd, 1 H, $J_{\text{H2-F}} = 50.4$ Hz, $J_{\text{H2-H3}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{H2-H1}} = 8.2$ Hz, H2), 4.30 (m, 2 H, H6a, H6b), 3.90 (ddd, 1 H, $J_{\text{H5-H4}} = 10.2$ Hz, $J_{\text{H5-H6a}} = 4.5$ Hz, $J_{\text{H5-H6b}} = 2.1$ Hz, H5), 2.18 (s, 3 H, CH_3), 2.09 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 3 H, CH_3).

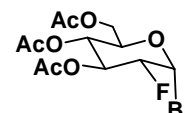


RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 171.2 (CO), 170.0 (CO), 169.6 (CO), 169.0 (CO), 91.2 (d, $J_{\text{C1-F}} = 24.6$ Hz, C1), 88.3 (d, $J_{\text{C2-F}} = 191.6$ Hz, C2), 72.7 (C5), 72.7 (d, $J_{\text{C3-F}} = 19.2$ Hz, C3), 67.6 (d, $J_{\text{C4-F}} = 6.9$ Hz, C4), 60.5 (C6), 21.2 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.7 (CH_3).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 376.4 MHz): -201.65 (ddd, $J_{\text{F-H2}} = 50.4$ Hz, $J_{\text{F-H3}} = 14.0$ Hz, $J_{\text{F-H1}} = 3.0$ Hz, F2).

Rf: 0.33 (Hexà:AcOEt = 1:1); 0.54 (Hexà:AcOEt = 1:2).

Síntesi de bromur de 2-desoxi-2-fluoro-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosà^{206,157} (138)



La tetra-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro-D-glucosa **136** (0.06 g, 0.18 mmol) es va dissoldre en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidre i s'hi va afegir 1 ml d'àcid bromhídric (5.7 M en àcid acètic, 25 eq). Es deixà agitar la solució a temperatura ambient i es controlà l'evolució per CCF usant Hexà:AcOEt = 1:1 com a

²⁰⁶ J. Adamson, A. B. Foster, J. H. Westwood, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 345-347.

sistema d'elució. Passades 5 hores s'observà el consum total del producte de partida i la formació d'un únic compost de Rf superior. A continuació es trasvalsà el contingut del matràs a un erlenmeier i s'hi va introduir uns 30 ml d'una solució aquosa saturada de NaHCO₃. S'observà el despreniment de CO₂ i el canvi de color de vermell a groc. La fase aquosa es va extreure 3 vegades amb CH₂Cl₂ i les fases orgàniques es secaren sobre Na₂SO₄ anhidre. Finalment s'evaporà el dissolvent fins a sequedat a pressió reduïda. S'obtingueren 64 mg (R = 100 %) del producte **138**.

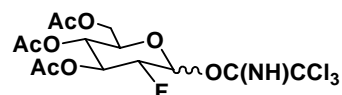
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 6.54 (d, 1 H, J_{H1-H2} = 4.0 Hz, H1), 5.63 (ddd, 1 H, J_{H3-F} = 10.8 Hz, J_{H3-H4} = 9.6 Hz, J_{H3-H2} = 9.2 Hz, H3), 5.12 (dd, 1 H, J_{H4-H5} = 10.0 Hz, J_{H4-H3} = 9.6 Hz, H4), 4.55 (ddd, 1 H, J_{H2-F} = 49.0 Hz, J_{H2-H3} = 9.2 Hz, J_{H2-H1} = 4.0 Hz, H2), 4.33 (m, 2 H, H5, H6a), 4.13 (dd, 1 H, J_{H6b-H6a} = 11.8 Hz, J_{H6b-H5} = 2.0 Hz, H6b), 2.07 (s, 3 H, CH₃), 2.09 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.6 (CO), 170.0 (CO), 169.7 (CO), 86.5 (d, J_{C2-F} = 198.3 Hz, C2), 85.5 (d, J_{C1-F} = 25.2 Hz, C1), 72.3 (C5), 71.2 (d, J_{C3-F} = 19.0 Hz, C3), 66.7 (d, J_{C4-F} = 7.6 Hz, C4), 61.0 (C6), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -188.95 (dd, J_{F-H2} = 49.0 Hz, J_{F-H3} = 10.8 Hz, F2).

Rf: 0.39 (Hexà:AcOEt = 1:1), 0.59 (Hexà:AcOEt = 1:3).

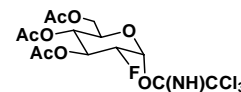
Síntesi de tricloracetimidat de 2-desoxi-2-fluoro-3,4,6-tri-O-acetil- α,β -D-glucopiranososa (**139**)



Es dissolgué 100 mg (0.32 mmol) de la mescla de productes **134** i **135** (proporció 3.6:1) en 2 ml de diclorometà anhidre i s'hi afegí primer 150 μ l de tricloroacetnitril (1.46 mmol, 4.6 eq) i posteriorment 2 mg d'hidrur de sodi (0.05 mmol, 0.2 eq) en agitació forta i a temperatura ambient. Passades dues hores de reacció es va comprovar per CCF (AcOEt:èter de petroli = 1:2) que ja no hi havia producte de partida. Es filtrà la mescla de reacció sobre celita, netejant el contingut del matràs amb diclorometà, s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda i es purificà el cru així obtingut per columna cromatogràfica neutralitzada amb trietilamina. El sistema d'elució usat va ser un gradient des d' AcOEt:èter de petroli 1:3 fins a 1:2. S'obtingueren així 97 mg (R = 85 %) del producte d'interès **139** en una proporció d'anòmers $\alpha:\beta$ = 1:0.4, no quantificant-se el producte manopiranosid obtingut.

Producte 139 anòmer α : dades extretes de la mescla d'anòmers

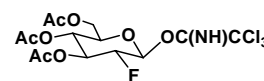
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 200 MHz): 8.79 (s a, 1 H, NH), 6.60 (d, 1 H, $J_{\text{H1-H2}} = 3.8$ Hz, H1), 5.60 (dt, 1 H, $J_{\text{H3-F}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H3-H2}} = J_{\text{H3-H4}} = 9.6$ Hz, H3), 5.11 (t, 1 H, $J_{\text{H4-H3}} = J_{\text{H4-H5}} = 9.6$ Hz, H4), 4.71 (ddd, 1 H, $J_{\text{H2-F}} = 48.0$ Hz, $J_{\text{H2-H3}} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H2-H1}} = 3.8$ Hz, H2), 4.20 (m, 3 H, H5, H6a, H6b), 2.06 (s, 3 H, CH_3), 2.04 (s, 3 H, CH_3), 2.03 (s, 3 H, CH_3)



RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 188.15 MHz): -202.8 (dd, $J_{\text{F-H2}} = 48.0$ Hz, $J_{\text{F-H3}} = 12.0$ Hz, F2).

Producte 139 anòmer β : dades significatives extretes de la mescla d'anòmers

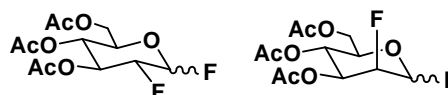
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 200 MHz): 8.82 (s, 1 H, NH), 6.45 (dd, 1 H, $J_{\text{H1-H2}} = 6.0$ Hz, $J_{\text{H1-F}} = 2.8$ Hz, H1).



RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 188.15 MHz): -205.0 (ddd, $J_{\text{F-H2}} = 48.0$ Hz, $J_{\text{F-H3}} = 6.4$ Hz, $J_{\text{F-H1}} = 2.8$ Hz, F2).

Rf: 0.51 (AcOEt:èter de petroli = 1:1).

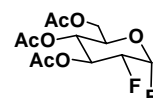
Síntesi de fluorur de 2-desoxi-2-fluoro-3,4,6-tri-O-acetil- α,β -D-glucopiranosà (140) i fluorur de 2-desoxi-2-fluoro-3,4,6-tri-O-acetil- α,β -D-manopiranosà (141)²⁰³



En un matràs es dissolgué 100 mg de la mescla de productes **134** i **135** (0.32 mmol) en diclorometà anhidre (2 ml) i a 0 °C s'hi afegí 90 μl de DAST (0.68 mmol, 2.1 eq). La dissolució es deixà agitar a aquesta temperatura durant 2 hores. Passat aquest temps, la mescla es va diluir amb més diclorometà i es rentà la solució resultant amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 primer i de NaCl després. Es secà la fase orgànica sobre sulfat de sodi anhidre i s'evaporà el solvent a pressió reduïda. El residu resultant es purificà per cromatografia flash usant un gradient d'elució des d'èter de petroli:AcOEt = 3:1 fins 2:1. S'obtingueren 99 mg (R = 98 %) de la mescla de diastereoisòmers **140** i **141**, no podent-se aïllar el producte d'interès, però sí l'anòmer β del producte **141** pur (26 mg).

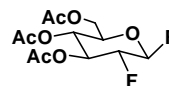
Producte 140, anòmer α : dades extretes de la mescla de productes

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 188.15 MHz): -151.5 (ddd, $J_{\text{F1-H1}} = 52.7$ Hz, $J_{\text{F1-F2}} = 24.3$ Hz, $J_{\text{F1-H2}} = 23.0$ Hz, F1).



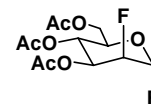
Producte 140, anòmer β : dades extretes de la mescla de productes

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 188.15 MHz): -140.7 (ddd, $J_{\text{F}_1\text{-H}_1} = 52.2$ Hz, $J_{\text{F}_1\text{-F}_2} = 16.0$ Hz, $J_{\text{F}_1\text{-H}_2} = 10.5$ Hz, F1).



Producte 141, anòmer α : dades extretes de la mescla de productes.

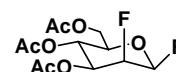
RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 188.15 MHz): -144.0 (dd, $J_{\text{F}_1\text{-H}_1} = 48.4$ Hz, $J_{\text{F}_1\text{-F}_2} = 20.5$ Hz, F1).



Rf (mescla tres productes): 0.60 (AcOEt:èter de petroli = 1:2).

Producte 141, anòmer β :

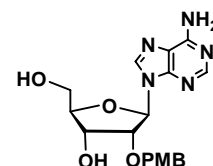
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 200 MHz): 5.49 (ddd, 1 H, $J_{\text{H}_1\text{-F}_1} = 48.6$ Hz, $J_{\text{H}_1\text{-F}_2} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 1.4$ Hz, H1), 5.31-5.05 (m, 2 H, H3, H4), 4.91 (ddt, 1 H, $J_{\text{H}_2\text{-F}_2} = 48.8$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-F}_1} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 1.4$ Hz, H2), 3.80 (m, 2 H, H6a, H6b), 3.84 (m, 1 H, H5), 2.13 (s, 3 H, CH_3), 2.10 (s, 3 H, CH_3), 2.07 (s, 3 H, CH_3).



RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm, 188.15 MHz): -191.5 (dddd, $J_{\text{F}_2\text{-H}_2} = 48.8$ Hz, $J_{\text{F}_2\text{-H}_3} = 21.6$ Hz, $J_{\text{F}_2\text{-H}_1} = 13.2$ Hz, $J_{\text{F}_2\text{-F}_1} = 13.0$ Hz, F2), -146.4 (ddd, $J_{\text{F}_1\text{-H}_1} = 48.6$ Hz, $J_{\text{F}_1\text{-F}_2} = 13.0$ Hz, $J_{\text{F}_1\text{-H}_2} = 7.8$ Hz, F1).

Rf: 0.32 (AcOEt:èter de petroli = 1:2).

Síntesi de 2'-O-parametoxibenzil adenosina (143)¹⁶⁰



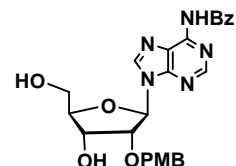
A una suspensió d'adenosina (2.00 g, 7.48 mmol) en DMF anhidra (67.5 ml) es va afegir a -5°C hidrur de sodi (60 % de dispersió en oli mineral, 400 mg, 9.73 mmol, 1.3 eq) rentat amb hexà anhidre. Després d'una hora en agitació es va afegir gota a gota durant 45 minuts clorur de 4-metoxibenzil (1.3 ml, 8.98 mmol, 1.2 eq) diluït en DMF seca (7.5 ml). Finalitzada la introducció del reactiu es permeté assolir lentament la temperatura ambient i la barreja es deixà tota la nit en agitació a aquesta temperatura. El control de la reacció va ser mitjançant cromatografia de capa fina amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ com a sistema d'elució. La reacció finalitzà introduint tolué per tal de codestil·lar la DMF. L'oli així obtingut es purificà per columna cromatogràfica amb el mateix sistema d'elució de la CCF. S'obtingueren 2.22 g (76 % de rendiment) del producte d'interès **143** en forma de sòlid blanc.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, 400 MHz): 8.31 (s, 1 H, H8), 8.08 (s, 1 H, H2), 7.38 (s a, 2 H, NH₂), 7.06 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ar), 6.72 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ar), 6.02 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 6.4 Hz, H1'), 5.51 (dd, 1 H, J_{OH5'-H5'a} = 7.6 Hz, J_{OH5'-5'b} = 4.4 Hz, OH5'), 5.32 (d, 1 H, J_{OH3'-H3'} = 5.2 Hz, OH3'), 4.57 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ar), 4.53 (dd, 1 H, J_{H2'-H1'} = 6.4 Hz, J_{H2'-H3'} = 4.8 Hz, H2'), 4.36 (d, 1 H, J_{gem} = 12.0 Hz, CH₂Ar), 4.34 (m, 1 H, H3'), 4.02 (m, 1 H, H4'), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.67 (m, 1 H, H5'b), 3.56 (ddd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 12.0 Hz, J_{H5'a-OH5'} = 7.6 Hz, J_{H5'a-H4'} = 3.6 Hz, H5'a).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm, 100 MHz): 158.7 (C5), 156.2 (C6), 152.3 (C2), 148.8 (C4), 139.8 (C8), 129.6, 129.1, 119.4, 113.4 (Ar), 86.7 (C1'), 86.3 (C4'), 79.7 (C2'), 70.7 (CH₂Ar), 69.0 (C3'), 61.6 (C5'), 55.0 (OCH₃).

Rf: 0.23 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1).

Síntesi de *N*⁶-benzoïl-2'-*O*-parametoxibenzil adenosina (**144**)¹⁶⁰



S'addicionà clorur de benzoïl (1.4 ml, 12 mmol, 4.0 eq) a una solució de **143** (1.16 g, 3 mmol) en piridina anhidra (20 ml) i sota atmòsfera d'argó. S'agità la mescla de reacció a 0 °C i es deixà assolir lentament la temperatura ambient. Quan s'observà per cromatografia de capa fina (sistema d'elució CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) que s'havia consumit tot el producte de partida, es refredà la mescla externament fins a 0 °C amb gel, s'addicionà H₂O i 5 ml d'una solució aquosa d'amoníac al 25 %. Es deixà agitar la mescla durant 20 minuts i posteriorment s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. A continuació es dissolgué el residu amb CH₂Cl₂ (20 ml), es rentà la solució amb una dissolució aquosa 1 M de NaHCO₃, es secà la fase orgànica i s'evaporà aquesta a sequedat. El cru de reacció resultant contenia *N*-benzoïl-3',6'-di-*O*-benzoïl-2'-*O*-parametoxibenzil adenosina. Es dissolgué aquest producte en la mínima quantitat de MeOH, s'hi va introduir 15 ml d'una dissolució aquosa al 1 % de NaOH i es deixà agitar la barreja. El procés es controlà per CCF i quan s'observà el consum de tot el producte de partida (6 hores de reacció) es neutralitzà la mescla amb Amberlita IRC50. Es filtrà la solució i es rentà la reïna d'intercanvi iònic amb MeOH. Finalment s'evaporà el solvent al buit i es purificà el cru per columna cromatogràfica mitjançant elució amb gradient des de CH₂Cl₂ fins a CH₂Cl₂:MeOH = 10:1. S'obtingueren 0.81 g (R = 55 %) del producte d'interès **144** en forma de cristalls blancs.

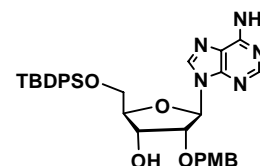
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, 300 MHz): 11.26 (s a, 1 H, NH), 8.70 (s, 1 H, H8), 8.67 (s, 1 H, H2), 8.05-7.56 (m, 5 H, Ar), 7.09 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.75 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.18 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 6.0 Hz, H1'), 5.41 (d, 1 H, J_{OH3'-H3'} = 5.0 Hz, OH3'), 5.21 (t, 1 H, J_{OH5'-H5'a} = J_{OH5'-H5'b} = 5.0 Hz, OH5'), 4.63 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ar), 4.59 (d, 1 H, J_{H2'-H1'} = 6.0 Hz, H2'), 4.44 (d, 1 H,

$J_{\text{gem}} = 11.6 \text{ Hz}$, CH_2Ar), 4.38 (dd, 1 H, $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3'-\text{OH}3'} = 5.0 \text{ Hz}$, $\text{H}3'$), 4.04 (dd, 1 H, $J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4'-\text{H}5'a} = 3.8 \text{ Hz}$, $\text{H}4'$), 3.72-3.59 (m, 2 H, $\text{H}5'a$, $\text{H}5'b$), 3.68 (s, 3 H, OCH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 75.4 MHz): 165.5 (CO), 158.5 (C5), 151.3 (C2), 150.2 (C4), 142.8 (C8), 133.1, 132.3, 128.3, 125.6, 190.2, 128.9, 116.0, 113.2 (Ar), 86.2 (C1'), 85.8 (C4'), 79.6 (C2'), 70.6 (CH_2Ar), 68.6 (C3'), 60.9 (C5'), 54.7 (OCH_3).

Rf: 0.09 (AcOEt).

Síntesi de 5'-O-*tert*-butildifenilsilil-2'-O-parametoxibenzil adenosina (145)



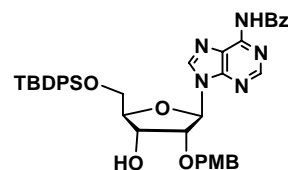
Seguint el mètode general de sililació 1, es va fer reaccionar el diol **143** (1.53 g, 3.95 mmol), imidazole (1.0 g, 14.7 mmol, 3.7 eq) i clorur de *tert*-butildifenilsilil (1.4 ml, 5.20 mmol, 1.3 eq) dissolts en 62 ml de DMF anhidra. Passada una nit la reacció havia finalitzat (control per CCF en AcOEt). Es purificà el cru obtingut per columna cromatogràfica usant AcOEt com a sistema d'elució. Es van aïllar 2.12 g (R = 86 %) de producte d'interès **144** i com a producte secundari 3',6'-di-O-*tert*-butildifenilsilil-2'-O-parametoxibenzil adenosina (248 mg, R = 7 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 8.31 (s, 1 H, H8), 7.99 (s, 1 H, H2), 7.66-7.36 (m, 10 H, Ar), 7.10 (d, 2 H, $J = 8.8 \text{ Hz}$, Ar), 6.72 (d, 2 H, $J = 8.8 \text{ Hz}$, Ar), 6.33 (s a, 2 H, NH_2), 6.20 (d, 1 H, $J_{\text{H}1'-\text{H}2'} = 4.0 \text{ Hz}$, $\text{H}1'$), 4.67 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11.8 \text{ Hz}$, CH_2Ar), 4.63 (d, 1 H, $J_{\text{gem}} = 11.8 \text{ Hz}$, CH_2Ar), 4.50 (m, 2 H, $\text{H}2'$, $\text{H}3'$), 4.18 (dt, 1 H, $J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 4.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4'-\text{H}5'a} = J_{\text{H}4'-\text{H}5'b} = 3.2 \text{ Hz}$, $\text{H}4'$), 4.04 (dd, 1 H, $J_{\text{H}5'a-\text{H}5'b} = 11.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}5'a-\text{H}4'} = 3.2 \text{ Hz}$, $\text{H}5'a$), 3.84 (dd, 1 H, $J_{\text{H}5'b-\text{H}5'a} = 11.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}5'b-\text{H}4'} = 3.2 \text{ Hz}$, $\text{H}5'b$), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 3.66 (s a, 1 H, $\text{OH}3'$), 1.07 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 162.7 (Ar), 159.7 (C5), 155.7 (C6), 153.1 (C2), 149.6 (C4), 138.9 (C8), 135.7, 135.6, 132.8, 132.7, 130.1, 130.0, 129.1, 128.7, 128.0, 128.0, 129.8, 120.0, 114.0 (Ar), 86.8 (C1'), 85.2 (C2'), 80.9 (C4'), 72.6 (CH_2Ar), 69.4 (C3'), 63.4 (C5'), 55.3 (OCH_3), 27.0 (CH_3 , *t*-Bu), 19.3 (C, *t*-Bu).

Rf: 0.18 (AcOEt).

Síntesi de N⁶-benzoïl-5'-O-*tert*-butildifenilsilil-2'-O-parametoxibenzil adenosina (**142**)



Mètode 1: a partir de N⁶-benzoïl-2'-O-parametoxibenzil adenosina, **144**

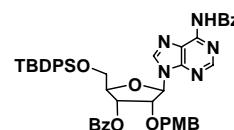
Es va seguir el procediment general de sililació 1. En un matràs i sota corrent d'argó, es dissolgueren 0.11 g de diol **144** (0.22 mmol) en 2 ml de DMF anhidra recent destil·lada i s'hi va introduir 25 mg (0.23 mmol, 1.0 eq) d'imidazole. Per una altra banda es dissolgué 70 µl de clorur de *tert*-butildifenilsilil (0.27 mmol, 1.2 eq) i 25 mg (0.23 mmol, 1.0 eq) més d'imidazole en DMF anhidra (2 ml). Es mesclaren les dues dissolucions a 0 °C. Es controlà l'avenç de la reacció per CCF (sistema d'elució CH₂Cl₂:MeOH = 10:0.5). Passades 12 hores s'observà que la reacció havia acabat. El cru es purificà per columna cromatogràfica, usant el mateix sistema d'elució que en les CCF. S'obtingué 0.13 g (R = 81 %) del producte d'interès **142**.

Mètode 2: a partir de 5'-O-*tert*-butildifenilsilil-2'-O-parametoxibenzil adenosina, **145**

Es mantingueren al buit durant tota una nit el producte **145** (1.09 g, 1.73 mmol) i DMAP (1.06 g, 8.68 mmol, 5.0 eq) en un matràs. Es dissolgué la mescla dels dos productes en THF anhidre (14 ml) i a temperatura ambient s'hi afegí clorur de benzoïl (0.8 ml, 6.92 mmol, 4.0 eq) i 5 ml més de THF anhidre per redissoldre la massa blanca que es formà. La barreja es deixà en agitació continua escalfant-se fins a reflux. Passades 4 hores només s'observà un producte de reacció, havent-se consumit tot el producte de partida. Es constatà, per l'anàlisi del cru, que el producte format corresponia al dibenzoïlat **146**. S'evaporà el solvent de la mescla i es procedí a la hidròlisi dissolvent el cru de reacció en la mínima quantitat de MeOH i introduint a poc a poc la dissolució aquosa de NaOH al 1 %. La mescla es va mantenir en agitació, controlant l'evolució de la reacció per CCF (CH₂Cl₂:MeOH = 10:0.5). Quan s'observà el consum de tot el producte es neutralitzà la solució fins pH = 7 amb HCl 1 N. El producte es va extreure amb CH₂Cl₂. Les fases orgàniques es van rentar amb H₂O, es secaren sobre MgSO₄ anhidre i s'evaporà el solvent. Es residu es purificà per cromatografia de mitjana pressió (MPLC) usant com a sistema d'elució un gradient Hexà:AcOEt = 1:1 fins AcOEt sol. S'obtingueren 557 mg (R = 44 %) del producte d'interès **142**.

Producte 146: intermedi de reacció

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.15 (s a, 1 H, NH), 8.72 (s, 1 H, H8), 8.14 (m, 2 H, Ar), 8.06 (s, 1 H, H2), 8.04 (m, 2 H, Ar), 7.69-7.31 (m, 16 H, Ar), 6.90 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, Ar), 6.54 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, Ar), 6.22 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 6.8 Hz, H1'), 5.81 (m, 1 H, H3'), 4.89 (dd, 1 H, J_{H2'-H1'} = 6.8 Hz, J_{H2'-H3'} = 5.4 Hz, H2'), 4.62 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ar), 4.49 (m, 1 H, H4'), 4.40 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ar), 4.08 (dd,



1 H, $J_{H5'a-H5'b} = 11.6$ Hz, $J_{H5'a-H4'} = 3.6$ Hz, H5'a), 3.94 (dd, 1 H, $J_{H5'b-H5'a} = 11.6$ Hz, $J_{H5'b-H4'} = 3.4$ Hz, H5'b), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 1.10 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 165.8 (CO), 164.7 (CO), 152.9 (C2), 151.7 (C6), 149.6 (C4), 141.5 (C8), 159.5 (Ar), 135.7-128.0 (Ar), 123.4 (C5), 113.7 (Ar), 87.0 (C1'), 83.8 (C2'), 78.6 (C4'), 72.9 (C3'), 71.5 (CH₂Ar), 63.6 (C5'), 55.3 (OCH₃), 27.1 (CH₃, *t*-Bu), 19.4 (C, *t*-Bu).

Rf: 0.78 (AcOEt).

Producte 142:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.14 (s a, 1 H, NH), 8.77 (s, 1 H, H8), 8.16 (s, 1 H, H2), 8.04 (m, 2 H, Ar), 7.68-7.36 (m, 13 H, Ar), 7.09 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, Ar), 6.72 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, Ar), 6.20 (d, 1 H, $J_{H1'-H2'} = 4.8$ Hz, H1'), 4.64 (s, 2 H, CH₂Ar), 4.56 (t, 1 H, $J_{H2'-H1'} = J_{H2'-H3'} = 4.8$ Hz, H2'), 4.46 (ddd, 1 H, $J_{H3'-H4'} = 9.6$ Hz, $J_{H3'-OH3'} = 5.6$ Hz, $J_{H3'-H2'} = 4.8$ Hz, H3'), 4.18 (m, 1 H, H4'), 4.05 (dd, 1 H, $J_{H5'a-H5'b} = 11.6$ Hz, $J_{H5'a-H4'} = 3.2$ Hz, H5'a), 3.84 (dd, 1 H, $J_{H5'b-H5'a} = 11.6$ Hz, $J_{H5'b-H4'} = 3.2$ Hz, H5'b), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 2.87 (d, 1 H, $J_{OH3'-H3'} = 5.6$ Hz, OH3'), 1.08 (s, 9 H, *t*-Bu).

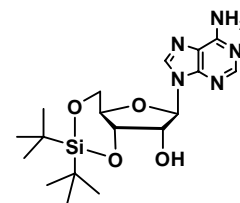
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 164.8 (CO), 162.7 (Ar), 152.8 (C2), 151.4 (C6), 149.6 (C4), 141.5 (C8), 159.8, 135.8, 135.6, 132.9, 132.8, 132.7, 130.2, 130.1, 129.0, 128.6, 128.0, 128.0, 129.9 (Ar), 123.4 (C5), 114.0 (Ar), 87.0 (C1'), 85.5 (C2'), 80.7 (C4'), 72.9 (CH₂Ar), 69.5 (C3'), 63.4 (C5'), 55.4 (OCH₃), 27.1 (CH₃, *t*-Bu), 19.4 (C, *t*-Bu).

Rf: 0.48 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:0.5).

IR: 3422 (ν_{OH}), 3070 (ν_{C-H}), 2928 (ν_{C-H}), 2856 (ν_{O-CH3}), 1611 (ν_{C=O}, amida).

AE (C₄₁H₄₃N₅O₆Si): C, 67.47; N, 9.60; H, 5.94. Trobat: C, 67.40; N, 9.55; H, 5.97.

Síntesi de 3',5'-O-(di-*tert*-butilsilandiil) adenosina (149)^{161b,201}



Es preparà una suspensió d'adenosina (13.0 g, 48.65 mmol) en DMF anhidra (95 ml) i s'hi va afegir ditriflat de di-*tert*-butilsilil (17.3 ml, 53.52 mmol, 1.1 eq) gota a gota en agitació continua a 0 °C durant 15 minuts. Es deixà escalfar la mescla de reacció a temperatura ambient i passats 15 minuts es parà la reacció per addició de NEt₃ i la barreja es deixà agitant 5 minuts més. S'afegí H₂O i el residu es va extreure dues vegades amb AcOEt. Es formà una emulsió, per això la fase orgànica es rentà amb una dissolució aquosa de NaCl, secant-se després sobre MgSO₄ anhidre.

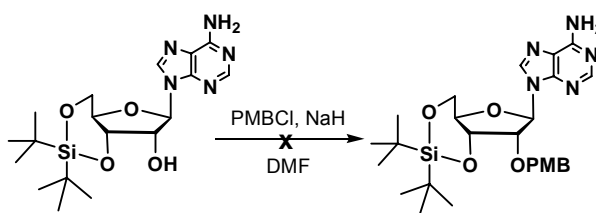
S'evaporà el dissolvent a sequedat i es purificà el cru per cromatografia en columna usant AcOEt com eluent, obtenint-se 15.21 g (R = 77 %) de producte desitjat **149** pur en forma de sòlid blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.29 (s, 1 H, H8), 7.86 (s, 1 H, H2), 6.18 (s a, 2 H, NH₂), 5.98 (s, 1 H, H1'), 4.87 (dd, 1 H, J_{H3'-H4'} = 8.4 Hz, J_{H3'-H2'} = 5.2 Hz, H3'), 4.70 (d, 1 H, J_{H2'-H3'} = 5.2 Hz, H2'), 4.47 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 8.2 Hz, J_{H5'a-H4'} = 4.2 Hz, H5'a), 4.11 (m, 2 H, H4', H5'b), 1.12 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.06 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 155.5 (C6), 153.0 (C2), 149.0 (C4), 139.3 (C8), 120.3 (C5), 91.2 (C1'), 75.8 (C3'), 75.2 (C4'), 74.0 (C2'), 67.7 (C5'), 27.6 (CH₃, *t*-Bu), 27.4 (CH₃, *t*-Bu), 23.0 (C, *t*-Bu), 20.6 (C, *t*-Bu).

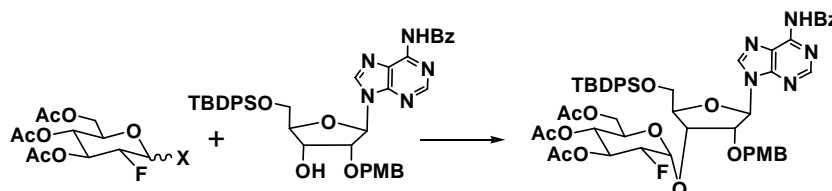
Rf: 0.42 (AcOEt:MeOH = 9:1).

Intent de síntesi de 3',5'-O-(di-*tert*-butilsilandiil)-2'-O-parametoxibenzil adenosina



Es va seguir el mateix procediment que en la síntesi del producte **143**. En aquest cas 0.54 g del producte **149** (1.32 mmol) es dissolgueren en DMF anhidra (18 ml), s'afegiren 58 mg d'hidrur de sodi (1.4575 mmol, al 60 %, 1.1 eq) i 0.22 ml de clorur de 4-metoxibenzil (1.59 mmol, 1.2 eq) dissolt en 2 ml de DMF anhidra. La reacció no donà lloc al producte desitjat, sinó al resultat de la migració del grup silà de les posicions 3',5' a les posicions 2',3' (**150**).

Síntesi de 3'-O-(3'',4'',6''-tri-O-acetil-2''-desoxi-2''-fluoro- α -D-glucopiranosil)-N⁶-benzoil-5'-O-*tert*-butildifenilsilil-2'-O-parametoxibenzil adenosina (**152**)



Mètode 1: a partir del donador de glicosil **136** (X = OAc) amb BF₃ en CH₂Cl₂.

En un matràs es dissolgueren 13 mg de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro-D-gluco-piranos **136** (0.04 mmol, 1.3 eq) en 0.5 ml de diclorometà anhidre i s'hi afegí l'acceptor de glicosil **142** (20 mg, 0.03 mmol) també dissolt en diclorometà anhidre (0.5 ml). Es refredà la mescla de reacció a -10 °C sota atmòsfera inert i s'hi afegí gota a gota BF₃·Et₂O (20 µl, 0.14 mmol, 3.5 eq). Es

permetè assolir lentament la temperatura ambient amb agitació contínua, però per CCF (èter de petroli:AcOEt = 1:3) s'observà la descomposició del nucleòsid **142**.

Mètode 2: a partir del tricloroacetimidat de glicosil (X = OC(NH)CCl₃, **139**) amb TMSOTf en CH₂Cl₂.

Es va introduir en un matràs 55 mg de tricloroacetimidat de glucosil **139** (0.12 mmol, 1.1 eq) i el derivat d'adenosina **142** (80 mg, 0.11 mmol). Es dissolgueren els dos productes amb 0.6 ml de CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient i s'hi afegí lentament 55 µl d'una solució recent preparada de triflat de trimetilsilil 0.1 M en diclorometà anhidre (0.006 mmol, 0.05 eq). Per CCF s'observà la consumició del nucleòsid i la formació d'un producte de R_f inferior que no corresponia al producte de reacció desitjat. Al mateix temps es donà la hidròlisi del tricloroacetimidat de glicosil.

Mètode 3: a partir del bromur de glicosil (X = Br, **138**) amb AgOTf i NEt₃ en CH₂Cl₂

Es va introduir en un matràs el bromur de glicosil **138** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), el nucleòsid **142** (100 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), 25 µl de trietilamina (0.16 mmol, 1.2 eq) i 5 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Mitjançant un bany de gel-sal, es refredà externament el matràs a -20 °C i s'hi van introduir 42 mg de triflat de plata (0.16 mmol, 1.2 eq). Es va seguir per cromatografia de capa fina l'evolució de la reacció (Hexà:AcOEt = 1:3) permetent assolir la temperatura ambient. Passada una hora, la barreja es calentà a reflux ja que aparentment la reacció no estava avançant. A les 24 hores encara hi havia producte de partida, així que es deixà dos dies més a temperatura ambient. Passat aquest temps, es va afegir 20 mg (0.07 mmol, 0.5 eq) més de l'activador (AgOTf), fet que va produir l'evolució de la reacció cap a un producte de R_f intermedi als dos productes de partida. Finalment es filtrà la barreja sobre celita i el filtrat, després d'evaporar el dissolvent, es purificà per columna cromatogràfica. El sistema d'elució que es va usar va ser un gradient de polaritat des d' Hexà:AcOEt = 3:1 fins només AcOEt. Es va obtenir així 20 mg (R = 48 %) del producte resultant de la hidròlisi del donador de glicosil **138**, nucleòsid sense reaccionar (**142**) i 6 mg (R = 5 %) del glicòsid d'estereoquímica β (**151**).

Mètode 4: a partir del bromur de glicosil (X = Br, **138**) amb AgOTf i Ag₂CO₃ en Et₂O.

En un matràs es va introduir l'acceptor de glicosil **142** (36 mg, 0.049 mmol), carbonat de plata (13 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq), triflat de plata (4 mg, 0.014 mmol, 0.3 eq) i drierita (60 mg, 0.443 mmol, 9.0 eq) i es deixà secar el contingut del matràs durant 2 dies amb P₂O₅ al buit i en absència de llum. Passat aquest temps, s'addicionà èter etílic (10 ml) i la barreja es deixà agitant a temperatura ambient durant 30 minuts. Després, es va introduir el bromur de glicosil **138** (26 mg, 0.070 mmol, 1.4 eq) en dues addicions, passant 20 minuts entre la primera i la segona addició. S'agità la mescla de reacció durant una nit a temperatura ambient i es filtrà aquesta sobre celita. Després d'evaporar el dissolvent, es purificà el cru per columna cromatogràfica usant Hexà:AcOEt = 1:1 i augmentant progressivament la polaritat. S'obtingueren 29 mg (R = 58 %) del

producte de glicosilació desitjat **152**, recuperant-se també nucleòsid **142** que no havia reaccionat i el donador de glicosil hidrolitzat **134** (7 mg, R = 32 %).

Mètode 5: a partir del bromur de glicosil (X = Br, **138**) amb AgOTf i DTBMP en Et₂O.

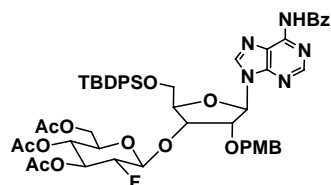
S'activà en un matràs el nucleòsid **142** (170 mg, 0.23 mmol), triflat de plata (120 mg, 0.47 mmol, 2.0 eq) i di-*tert*-butilmetilpiridina (145 mg, 0.70 mmol, 3.0 eq) al buit i en absència de claror durant 2 dies. 250 mg de tamís molecular prèviament activat es van afegir al matràs de reacció, juntament amb 6 ml d'èter etílic anhidre recent destil·lat. La mescla es deixà agitant durant 30 minuts i mentrestant es dissolgué el bromur de glicosil **138** (112 mg, 0.30 mmol, 1.3 eq) en la mínima quantitat d'èter etílic i es traspassà al primer matràs. La mescla resultant es deixà agitant a temperatura ambient i en absència de llum, seguint-se la reacció per CCF (Hexà:AcOEt = 1:3). Es formà un producte de Rf intermedi als dos productes de partida. Es deixà reaccionant una nit i després la mescla es filtrà sobre celita i es rentà amb AcOEt. Es van recollir les aigües de filtrat en un matràs i s'evaporà el dissolvent a sequedat. El xarop obtingut es purificà per cromatografia radial, obtenint-se 71 mg (R = 30 %) del producte de glicosilació **152** en l'estereoquímica desitjada.

Mètode 6: a partir del bromur de glicosil (X = Br, **138**) amb AgOTf i DTBMP en THF.

S'activà en un matràs 100 mg del nucleòsid **142** (0.14 mmol), 60 mg de triflat de plata (0.23 mmol, 1.6 eq) i 85 mg de di-*tert*-butilmetilpiridina (0.41 mmol, 2.9 eq) en absència de llum. Es va introduir al matràs una punta d'espàtula de tamís de 4Å recentment activat i es va suspendre la mescla en 4 ml de THF anhidre. Es deixà agitar la barreja a temperatura ambient i passats 20 minuts s'introduí 66 mg de bromur de glicosil **138** (0.18 mmol, 1.3 eq). No s'observà evolució de reacció cap al producte d'interès, només la hidròlisis del bromur de glicosil i la formació d'un producte desconegut de Rf baix.

Producte **151**: dades seleccionades.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.61 (s, 1 H, H8), 8.01 (s, 1 H, H2), 6.91-7.64 (m, 16 H, NH, Ar), 7.07 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, Ar), 6.74 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, Ar), 6.39 (dd, 1 H, J_{H1"-H2"} = 8.0 Hz, J_{H1"-F} = 3.0 Hz, H1"), 6.15 (d, 1 H, J_{H1"-H2"} = 4.4 Hz, H1'), 5.47 (ddd, 1 H, J_{H3"-F} = 14.0 Hz, J_{H3"-H2"} = J_{H3"-H4"} = 9.6 Hz, H3"), 5.19 (t, 1 H, J_{H4"-H3"} = J_{H4"-H5"} = 9.6 Hz, H4"), 4.72 (ddd, 1 H, J_{H2"-F} = 50.4 Hz, J_{H2"-H1"} = J_{H2"-H3"} = 8.0 Hz, H2"), 4.62 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ar), 4.56 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ar), 4.42 (m, 1 H, H4'), 4.37 (dd, 1 H, J_{H6"a-H6"b} = 12.8 Hz, J_{H6"a-H5"} = 4.4 Hz, H6"a), 3.92-4.20 (m, 3 H, H5", H6"b, H5'b), 3.81 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.8 Hz, J_{H5'a-H4'} = 3.4 Hz, H5'a), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 2.12 (s, 3 H, CH₃), 2.06 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 1.03 (s, 9 H, *t*-Bu).



RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -200.17 (ddd, J_{F-H2'} = 50.4 Hz, J_{F-H3'} = 14.0 Hz, J_{F-H1'} = 3.0 Hz, F2").

Rf: 0.11 (Hexà:AcOEt = 1:1), 0.36 (Hexà:AcOEt = 1:3).

Producte 152:

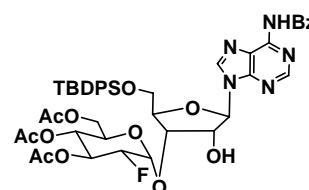
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.31 (s, 1 H, NH), 8.63 (s, 1 H, H2), 8.10 (s, 1 H, H8), 8.02-7.35 (m, 15 H, Ar), 7.06 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ar), 6.66 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, Ar), 6.15 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 6.0 Hz, H1'), 5.63 (dt, 1 H, J_{H3'-F} = 12.0 Hz, J_{H3'-H2''} = J_{H3'-H4''} = 9.6 Hz, H3''), 5.27 (d, 1 H, J_{H1''-H2''} = 4.0 Hz, H1''), 5.06 (dd, 1 H, J_{H4''-H5''} = 10.0 Hz, J_{H4''-H3''} = 9.6 Hz, H4''), 4.91 (dd, 1 H, J_{H2'-H1'} = 6.0 Hz, J_{H2'-H3'} = 5.2 Hz, H2'), 4.62 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ar), 4.58 (m, 1 H, H3'), 4.54 (ddd, 1 H, J_{H2'-F} = 48.8 Hz, J_{H2'-H3''} = 9.6 Hz, J_{H2'-H1''} = 4.0 Hz, H2''), 4.42 (m, 1 H, H4'), 4.40 (d, 1 H, J_{gem} = 11.6 Hz, CH₂Ar), 4.17 (dd, 1 H, J_{H6''a-H6''b} = 12.4 Hz, J_{H6''a-H5''} = 4.4 Hz, H6''a), 4.11 (m, 1 H, H5'a), 4.04 (ddd, 1 H, J_{H5''-H4''} = 10.0 Hz, J_{H5''-H6''a} = 4.4 Hz, J_{H5''-H6''b} = 2.4 Hz, H5''), 3.93 (dd, 1 H, J_{H6''b-H6''a} = 12.4 Hz, J_{H6''b-H5''} = 2.4 Hz, H6''b), 3.85 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 11.6 Hz, J_{H5'b-H4'} = 3.6 Hz, H5'b), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 2.11 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 1.99 (s, 3 H, CH₃), 1.08 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.6 (CO), 170.2 (CO), 169.8 (CO), 164.8 (CO), 159.5 (C6), 152.6 (C2), 149.6 (C4), 142.3 (C8), 135.7-113.8 (Ar), 123.4 (C5), 96.1 (d, J_{C1'-F} = 20.5 Hz, C1''), 87.2 (d, J_{C2'-F} = 196.8 Hz, C2''), 87.5 (C1'), 83.6 (C4'), 78.0 (C2'), 74.8 (C3'), 72.4 (CH₂Ar), 70.6 (d, J_{C3'-F} = 19.9 Hz, C3''), 68.2 (C5''), 67.9 (d, J_{C4'-F} = 6.8 Hz, C4''), 63.1 (C5'), 61.6 (C6''), 55.4 (OCH₃), 27.1 (CH₃, *t*-Bu), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.8 (CH₃), 29.4 (C, *t*-Bu).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -201.25 (dd, J_{F-H2''} = 48.8 Hz, J_{F-H3''} = 12.0 Hz, F2'').

Rf: 0.32 (Hexà:AcOEt = 1:5).

Síntesi de 3'-O-(3'',4'',6''-tri-O-acetil-2''-desoxi-2''-fluoro-α-D-glucopiranosil)-N⁶-benzoil-5'-O-terc-butildifenilsilil adenosina (153)



Es dissolgué el producte **152** (100 mg, 0.098 mmol), en 5.8 ml del sistema CH₂Cl₂:H₂O en proporció 18:1 a 0 °C, i s'hi va afegir 1.1 eq de DDQ (26 mg, 0.110 mmol). Es deixà reaccionar la barreja a aquesta temperatura controlant per CCF l'evolució de la reacció. Passades dues hores es permetè assolir la temperatura ambient. A les 41 hores de reacció s'afegí una solució aquosa saturada de NaHCO₃, es va extreure el producte vàries vegades amb CH₂Cl₂, combinant-se les fases orgàniques resultants, les quals es rentaren amb H₂O. Aquesta fase orgànica es secà sobre Na₂SO₄ anhidre, es filtrà i es concentrà al buit. Es va escollir un gradient des d'Hexà a Hexà:AcOEt = 1:5, com a sistema d'elució per la purificació en cromatografia radial, obtenint-se 55 mg (R = 62 %) del producte desitjat **153** i recuperant-se 20 mg del producte de partida (**152**).

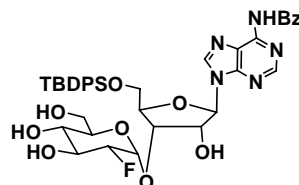
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 9.14 (s, 1 H, NH), 8.71 (s, 1 H, H₂), 8.20 (s, 1 H, H₈), 8.03 (m, 2 H, Ar), 7.62-7.34 (m, 13 H, Ar), 6.08 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 6.4 Hz, H1'), 5.59 (dt, 1 H, J_{H3''-F} = 12.0 Hz, J_{H3''-H2''} = J_{H3''-H4''} = 9.6 Hz, H3''), 5.46 (d, 1 H, J_{H1''-H2''} = 4.0 Hz, H1''), 5.06 (dd, 1 H, J_{H4''-H5''} = 10.4 Hz, J_{H4''-H3''} = 9.6 Hz, H4''), 4.98 (m, 1 H, H2'), 4.62 (dd, 1 H, J_{H3'-H4'} = 5.2 Hz, J_{H3'-H2'} = 2.8 Hz, H3'), 4.61 (ddd, 1 H, J_{H2'-F} = 49.2 Hz, J_{H2'-H3''} = 9.6 Hz, J_{H2'-H1''} = 4.0 Hz, H2''), 4.38 (ddd, 1 H, J_{H4'-H3'} = 5.2 Hz, J_{H4'-H5'a} = 3.6 Hz, J_{H4'-H5'b} = 3.2 Hz, H4'), 4.19 (dd, 1 H, J_{H6'a-H6'b} = 12.2 Hz, J_{H6'a-H5''} = 4.2 Hz, H6'a), 4.03 (ddd, 1 H, J_{H5''-H4''} = 10.4 Hz, J_{H5''-H6'a} = 4.2 Hz, J_{H5''-H6'b} = 2.2 Hz, H5''), 3.98 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.4 Hz, J_{H5'a-H4'} = 3.6 Hz, H5'a), 3.94 (dd, 1 H, J_{H6'b-H6'a} = 12.2 Hz, J_{H6'b-H5''} = 2.2 Hz, H6'b), 3.83 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} = 11.4 Hz, J_{H5'b-H4'} = 3.2 Hz, H5'b), 1.96 (s, 3 H, CH₃), 2.06 (s, 3 H, CH₃), 2.10 (s, 3 H, CH₃), 1.02 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 170.6 (CO), 170.3 (CO), 169.7 (CO), 164.7 (CO), 152.8 (C₈), 151.6 (C₆), 149.8 (C₄), 141.9 (C₂), 135.7-128.1 (Ar), 123.3 (C₅), 97.1 (d, J_{C1''-F} = 19.9 Hz, C1''), 89.1 (C1'), 87.4 (d, J_{C2''-F} = 194.8 Hz, C2''), 84.3 (C4'), 78.1 (C2'), 74.7 (C3'), 70.5 (d, J_{C3''-F} = 19.9 Hz, C3''), 68.4 (C5''), 67.8 (d, J_{C4''-F} = 6.8 Hz, C4''), 63.6 (C5'), 61.7 (C6''), 27.0 (CH₃, *t*-Bu), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃), 19.4 (C, *t*-Bu).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 376.4 MHz): -199.60 (dd, J_{F-H2''} = 49.2 Hz, J_{F-H3''} = 12.0 Hz, F2'').

Rf: 0.25 (Hexà:AcOEt = 1:5).

Síntesi de *N*⁶-benzoil-5'-*O*-*terc*-butildifenilsilil-3'-*O*-(2''-desoxi-2''-fluoro- α -*D*-glucopiranosil) adenosina (**154**)



El compost triacetilat **153** (56 mg, 0.062 mmol) es dissolgué en una dissolució de NaOMe (8 mg, 0.2 mmol, 3.2 eq) en metanol anhidre (100 μ l, 2 M) a 0 °C. La mescla es deixà agitant al mateix temps que augmentava la temperatura fins assolir la temperatura ambient. El seguiment de la reacció va ser per CCF usant com eluent AcOEt:MeOH = 5:1. Un cop finalitzada la reacció (2.5 hores) es neutralitzà la mescla amb àcid acètic, es concentrà la mateixa a pressió reduïda i es constatà per RMN que el cru de reacció contenia el producte d'interès (**154**). Es netejà el cru amb hexà i es va usar en la reacció següent sense purificar.

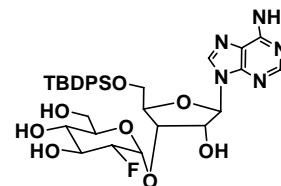
RMN ¹H (CD₃OD, δ ppm, 400 MHz, dades extretes del cru de reacció): 8.61 (s, 1 H, H₂), 8.47 (s, 1 H, H₈), 8.08 (m, 2 H, Ar), 7.65 (m, 4 H, Ar), 7.56 (m, 2 H, Ar), 7.36 (m, 7 H, Ar), 6.19 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 5.6 Hz, H1'), 5.44 (d, 1 H, J_{H1''-H2''} = 4.0 Hz, H1''), 5.10 (dd, 1 H, J_{H2'-H1''} = 5.6 Hz, J_{H2'-H3'} = 4.4 Hz, H2'), 4.70 (t, 1 H, J_{H3'-H4'} = J_{H3'-H2'} = 4.4 Hz, H3'), 4.39 (td, 1 H, J_{H4'-H3'} = J_{H4'-H5'b} = 4.4 Hz, J_{H4'-H5'a} = 3.6 Hz, H4'), 4.30 (ddd, 1 H, J_{H2'-F} = 50.0 Hz, J_{H2'-H3''} = 9.6 Hz, J_{H2'-H1''} = 4.0 Hz, H2''), 4.06 (dd, 1 H, J_{H5'a-H5'b} = 11.8 Hz, J_{H5'a-H4'} = 3.6 Hz, H5'a), 4.01 (m, 1 H, H3''), 3.95 (dd, 1 H, J_{H5'b-H5'a} =

11.8 Hz, $J_{H5'b-H4'} = 4.4$ Hz, H5'b), 3.76 (dd, 1 H, $J_{H6'a-H6''b} = 11.6$ Hz, $J_{H6'a-H5''} = 2.4$ Hz, H6''a), 3.70 (dd, 1 H, $J_{H6''b-H6'a} = 11.6$ Hz, $J_{H6''b-H5''} = 4.2$ Hz, H6''b), 3.65 (ddd, 1 H, $J_{H5''-H4''} = 9.6$ Hz, $J_{H5''-H6''b} = 4.2$ Hz, $J_{H5''-H6''a} = 2.4$ Hz, H5''), 3.46 (dd, 1 H, $J_{H4''-H5''} = 9.6$ Hz, $J_{H4''-H3''} = 9.2$ Hz, H4''), 1.04 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ^{19}F (CD_3OD , δ ppm, 376.4 MHz): -200.48 (dd, $J_{F-H2''} = 50.0$ Hz, $J_{F-H3''} = 12.5$ Hz, F2'').

Rf: 0.38 (AcOEt:MeOH = 5:1).

Síntesi de 5'-O-*terc*-butildifenilsilil-3'-O-(2''-desoxi-2''-fluoro- α -D-glucopiranosil)adenosina (155)



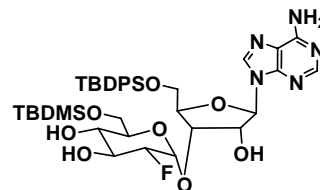
Es va procedir igual que en la síntesi del producte **154**, però en aquest cas s'utilitzaren 56 mg del compost triacetilat **153** (0.062 mmol) i 16 mg de metòxid de sodi (0.4 mmol, 6.4 eq) dissolts en 100 μl de metanol anhidre. Es deixà agitant 12 hores a temperatura ambient. El producte resultant corresponia al producte de desprotecció tant dels grups acetils com el grup benzoïl de la base nitrogenada (**155**).

RMN ^1H (CD_3OD , δ ppm, 400 MHz, espectre sobre cru de reacció): 8.19 (s, 1 H, H2), 8.14 (s, 1 H, H8), 7.64 (m, 4 H, Ar), 7.37 (m, 6 H, Ar), 6.09 (d, 1 H, $J_{H1'-H2'} = 6.0$ Hz, H1'), 5.43 (d, 1 H, $J_{H1''-H2''} = 4.0$ Hz, H1''), 5.00 (m, 1 H, H2'), 4.66 (t, 1 H, $J_{H3'-H4'} = J_{H3'-H2'} = 4.4$ Hz, H3'), 4.31 (ddd, 1 H, $J_{H2''-F} = 49.6$ Hz, $J_{H2''-H3''} = 9.6$ Hz, $J_{H2''-H1''} = 4.0$ Hz, H2''), 4.36 (m, 1 H, H4'), 4.02 (dd, 1 H, $J_{H5'a-H5'b} = 12.0$ Hz, $J_{H5'a-H4'} = 2.8$ Hz, H5'a), 4.00 (m, 1 H, H3''), 3.92 (dd, 1 H, $J_{H5'b-H5'a} = 12.0$ Hz, $J_{H5'b-H4'} = 3.6$ Hz, H5'b), 3.73 (m, 2 H, H6''a, H6''b), 3.64 (ddd, 1 H, $J_{H5''-H4''} = 9.6$ Hz, $J_{H5''-H6''a} = 3.6$ Hz, $J_{H5''-H6''b} = 2.8$ Hz, H5''), 3.46 (t, 1 H, $J_{H4''-H3''} = J_{H4''-H5''} = 9.6$ Hz, H4''), 1.03 (s, 9 H, *t*-Bu).

RMN ^{19}F (CD_3OD , δ ppm, 376.4 MHz): -202.68 (dd, $J_{F-H2''} = 49.6$ Hz, $J_{F-H3''} = 13.0$ Hz, F2'').

Rf: 0.27 (AcOEt:MeOH = 5:1).

Síntesi de 5'-O-*tert*-butildifenilsilil-3'-O-(6"-O-*tert*-butildimetilsilil-2"-desoxi-2"-fluoro- α -D-glucopiranosil) adenosina (157)



Mètode 1: per tractament amb TBDMSCI i Imidazole en DMF

Es procedí com en el mètode general de sililació 1, tractant 16 mg del producte **155** (0.024 mmol) amb 5 mg d'imidazole (0.072 mmol, 3.0 eq) i 4 mg de TBDMSCI (0.029 mmol, 1.2 eq), dissolt en 0.1 ml de DMF anhidra. Passades 24 hores, s'evaporà a sequedat els solvents i es recuperà únicament el producte de partida.

Mètode 2: per tractament amb TBDMSOTf i 2,6-lutidina en CH₂Cl₂

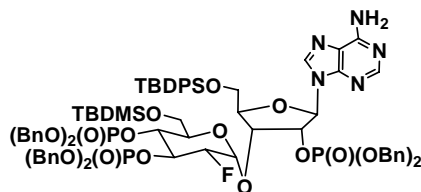
Es seguí el mètode general de sililació 2 amb el producte tetrahidroxilat **155** (16 mg, 0.061 mmol) suspès en 1 ml de diclorometà anhidre, 18 μ l de 2,6-lutidina (0.153 mmol, 2.5 eq) i 17 μ l de triflat de *tert*-butildimetilsilil (0.074 mmol, 1.2 eq). Es controlà l'evolució de la reacció per CCF (AcOEt:MeOH = 5:1). Passades 12 hores de reacció, es va fer el tractament del cru, el qual es purificà per cromatografia radial utilitzant AcOEt:MeOH = 9:1 com a sistema d'elució, obtenint-se així 10 mg (R = 53 %) del producte d'interès **157**.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8.22 (s, 1 H, H8), 7.73 (s, 1 H, H2), 7.62-7.32 (m, 10 H, Ar), 6.5 (s a, 2 H, NH₂), 6.14 (d, 1 H, J_{H1'-H2'} = 7.2 Hz, H1'), 5.45 (s a, 1 H, H1''), 4.80 (dd, 1 H, J_{H2'-H1'} = 7.2 Hz, J_{H2'-H3'} = 4.0 Hz, H2'), 4.52 (m, 1 H, H3'), 4.39-4.18 (m, 2 H, H4', H2''), 3.90-3.75 (m, 4 H, H3'', H5'a, H5'b, H5''), 3.67 (m, 1 H, H4'), 3.11 Hz (m, 2 H, H6''a, H6''b), 1.07 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.82 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.12 (s, 3 H, CH₃), 0.10 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm, 282.3 MHz): -199.3 (dd, J_{F-H2''} = 49.8 Hz, J_{F-H3''} = 12.8 Hz, F2'').

Rf: 0.55 (AcOEt:MeOH = 5:1).

Intent de síntesi de 5'-O-terc-butildifenilsilil-3'-O-(6''-O-terc-butildimetilsilil-3'',4''-bis(dibenziloxifosforil)-2''-desoxi-2''-fluoro- α -D-glucopiranosil)-2'-dibenziloxifosforil adenosina (174)



Es va dissoldre el producte **157** (10 mg, 0.013 mmol) en 1 ml de CH_2Cl_2 anhidre i s'hi afegí, sota argó, *N,N*-diisopropildibenzilfosforamidat (16 μl , 0.048 mmol, 3.8 eq) primer i 1H-tetrazole (0.2 ml, 0.089 mmol, 7.0 eq, 0.45 M en CH_3CN) gota a gota després. La dissolució resultant es deixà agitar a temperatura ambient. Es controlà l'evolució de la reacció per CCF ($\text{AcOEt}:\text{MeOH} = 5:1$) observant-se la formació d'un compost a R_f superior, però molt semblant, al del producte de partida, en només 20 minuts de reacció. No obstant, no s'observà més evolució de la reacció. Passats tres dies, s'addicionà 10 μl més del reactiu fosforamidit (0.030 mmol, 2.3 eq), no observant-se, tampoc, canvis en la reacció. S'evaporaren, doncs, els solvents a sequedat 6 hores després i es realitzà un espectre del cru de reacció. Aquest es redissolgué en diclorometà anhidre (1 ml) per tal de tractar-lo amb *t*-BuOOH (40 μl , 0.120 mmol, 3.8 eq, 3 M en toluè) a 0 $^\circ\text{C}$, deixant després agitant a temperatura ambient, però la CCF següent ens mostrà només productes molt polars, deduint que s'havia hidrolitzat el producte.

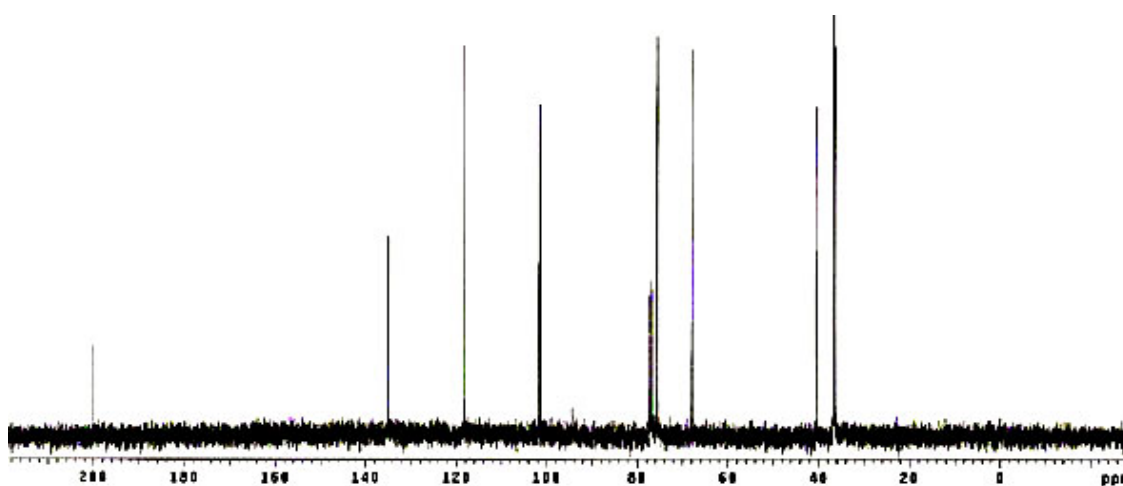
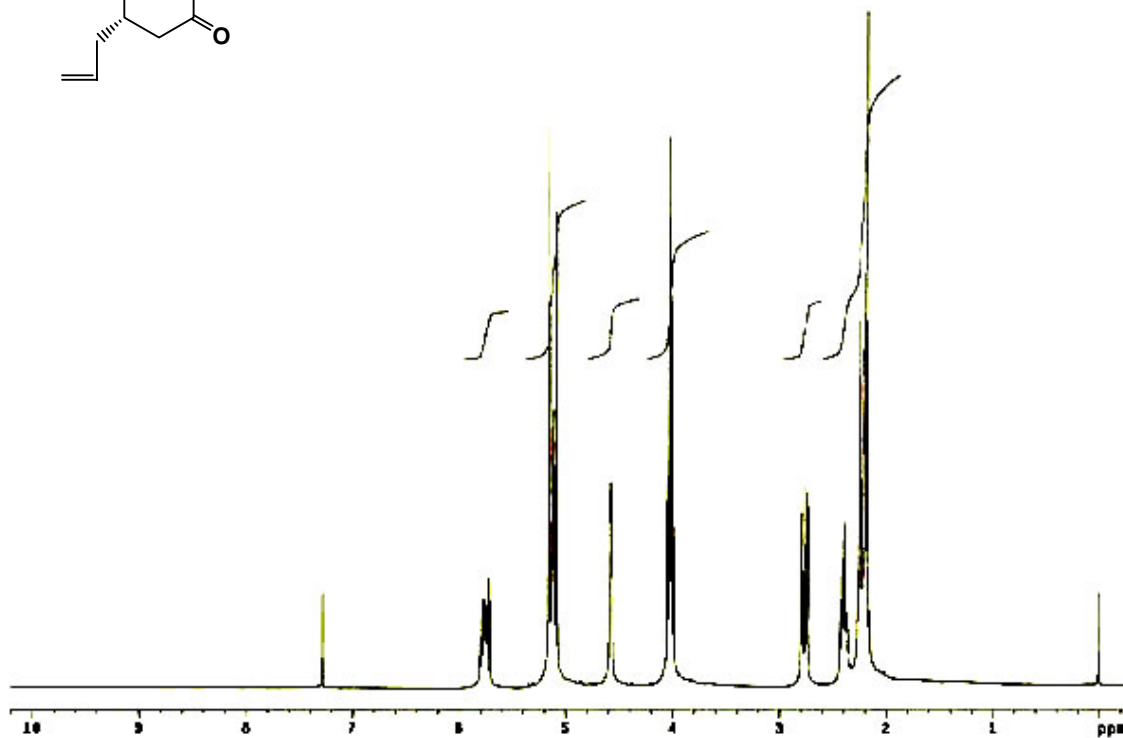
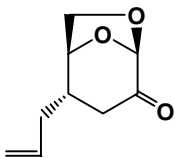
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

6. ANNEX

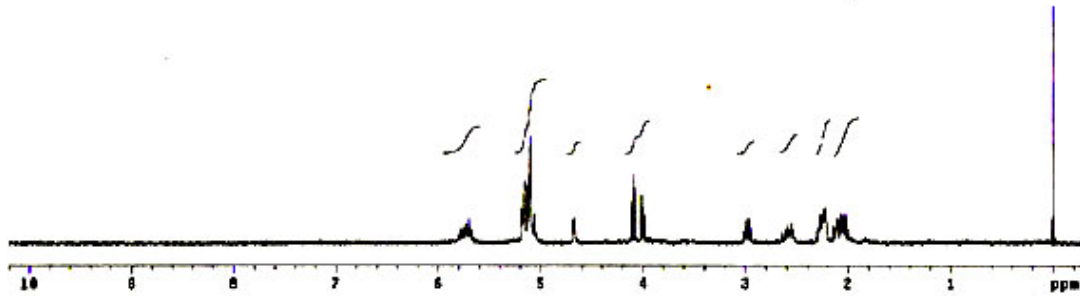
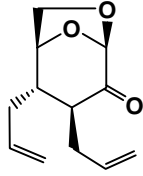


UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

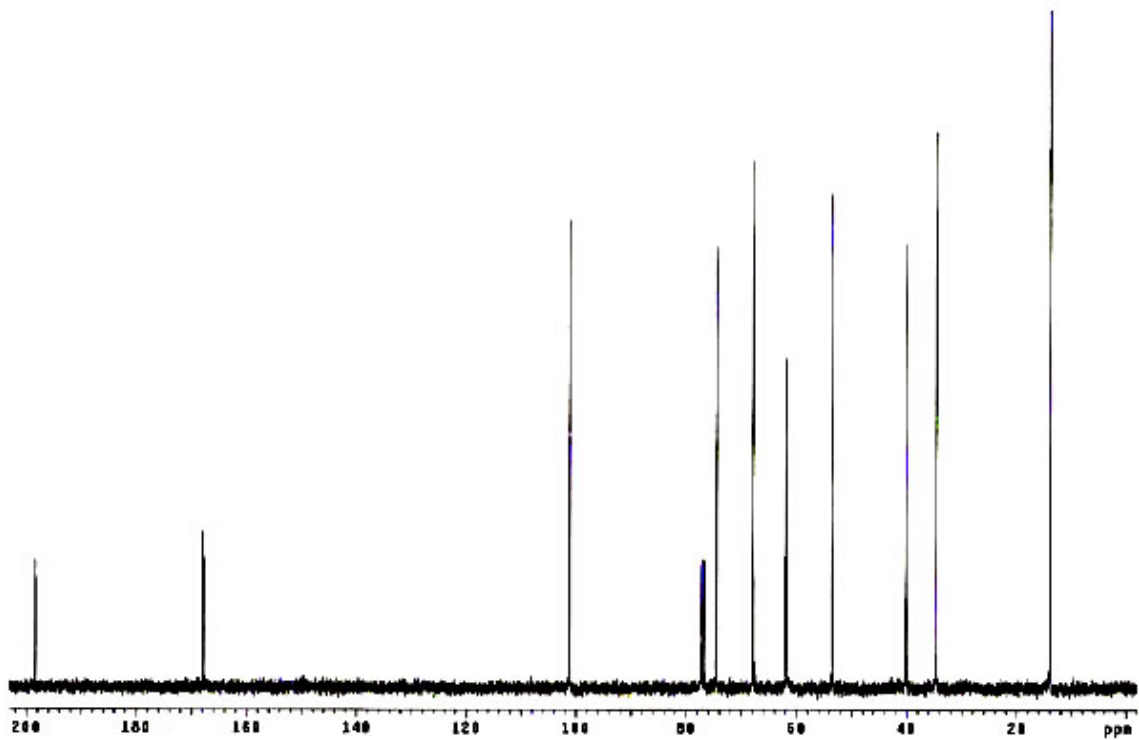
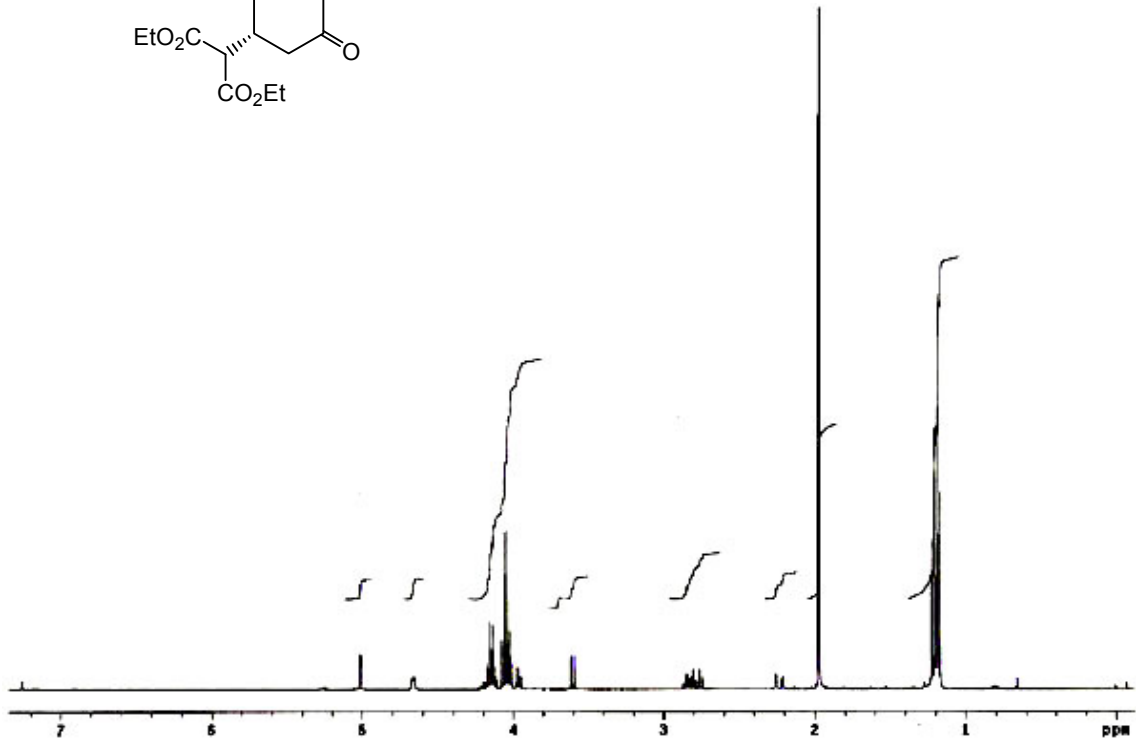
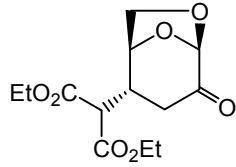
**Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-4-C-al·lil-D-glicerohexopiran-2-
ulosa (63)**



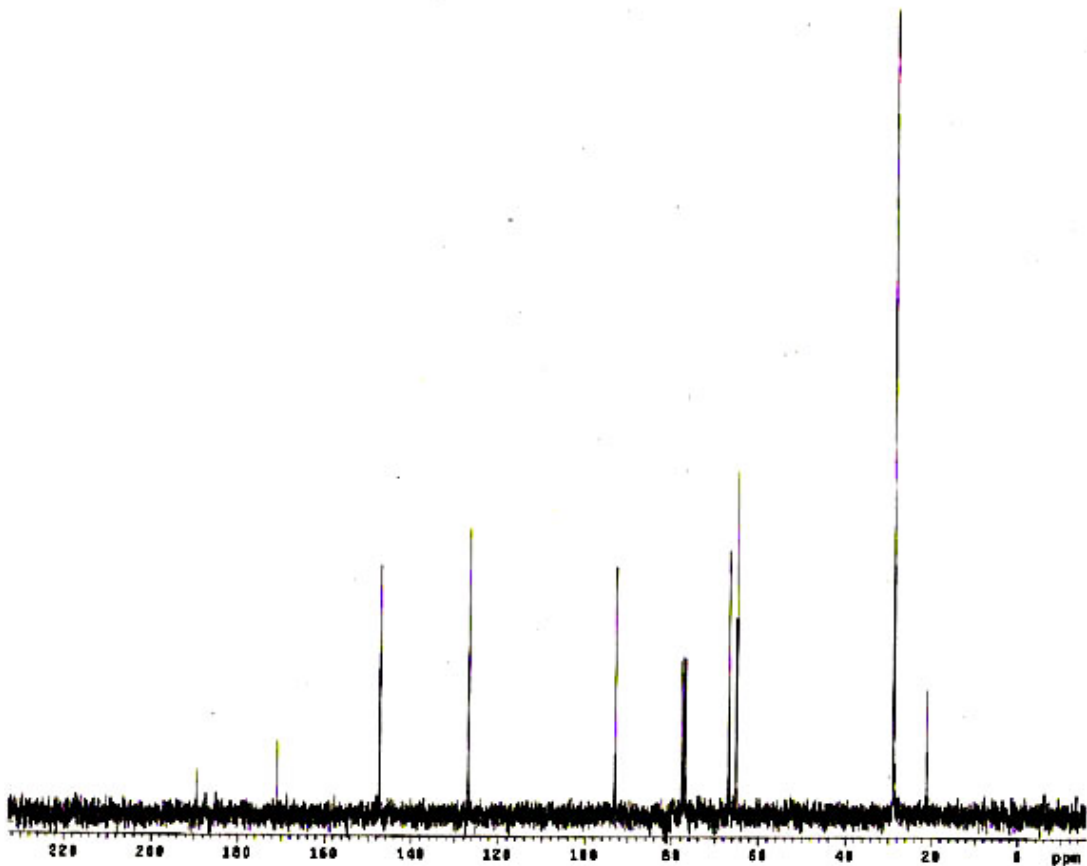
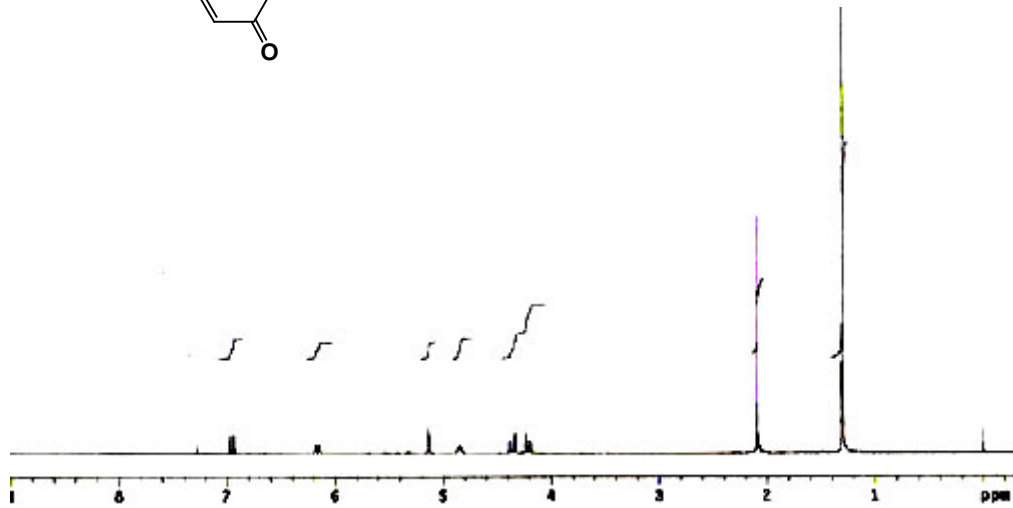
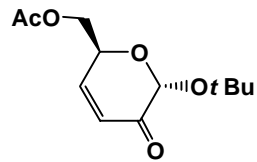
**Espectre de RMN de ^1H de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-3,4-C-dial·lil-D-glicerohexopiran-2-
ulosa (67)**



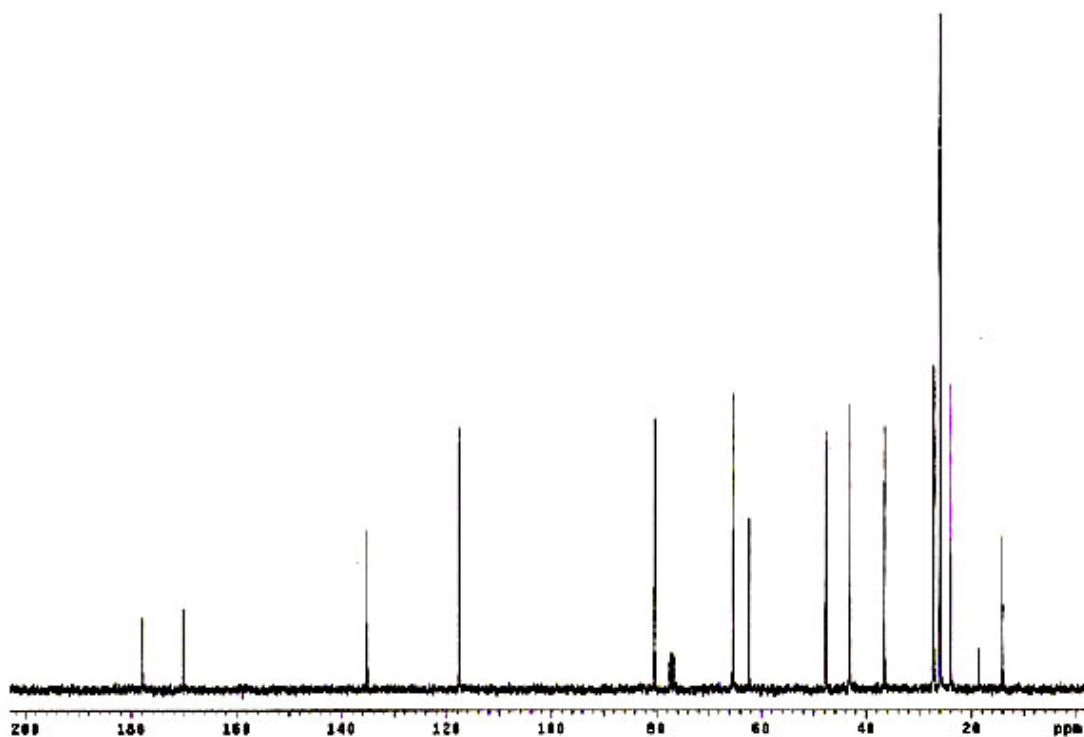
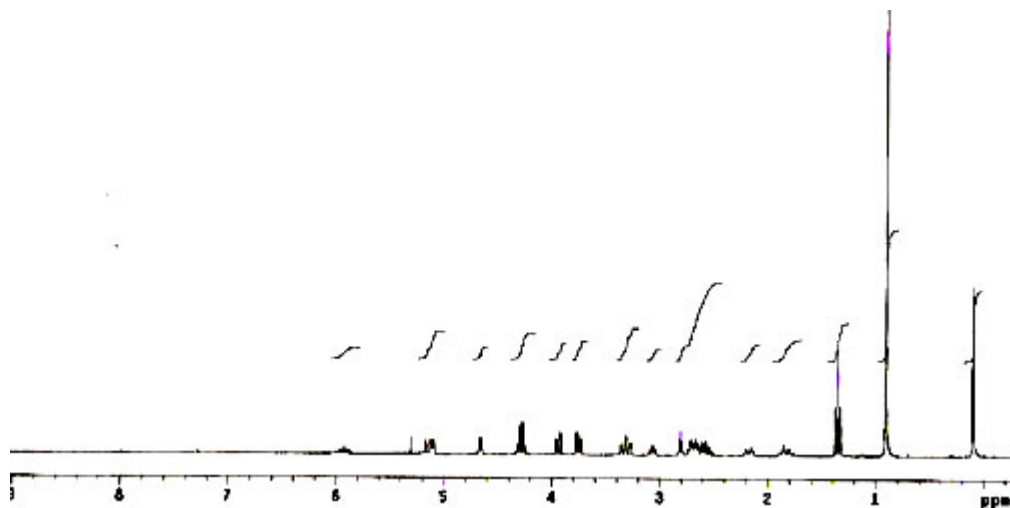
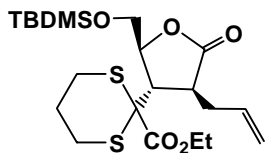
Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 1,6-anhidro-2,3,4-tridesoxi-3-C-(di-(etilcarboxi)metil)-D-glicerohexo-piran-2-ulosa (74)



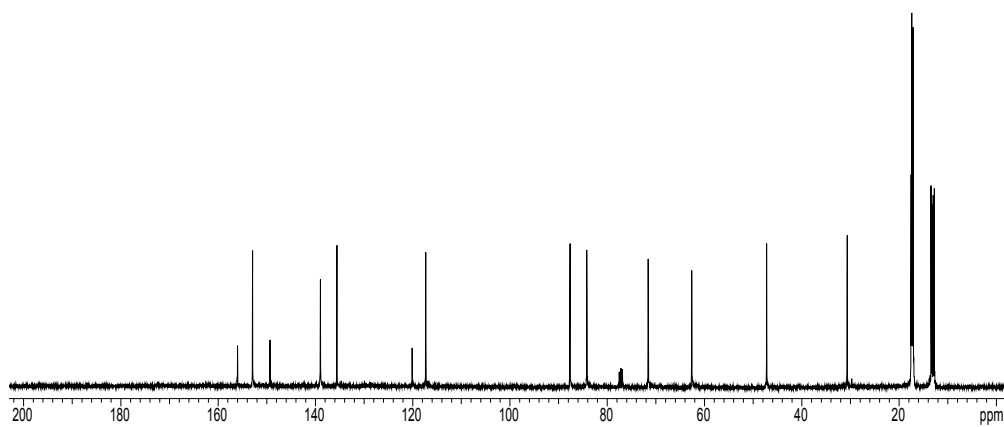
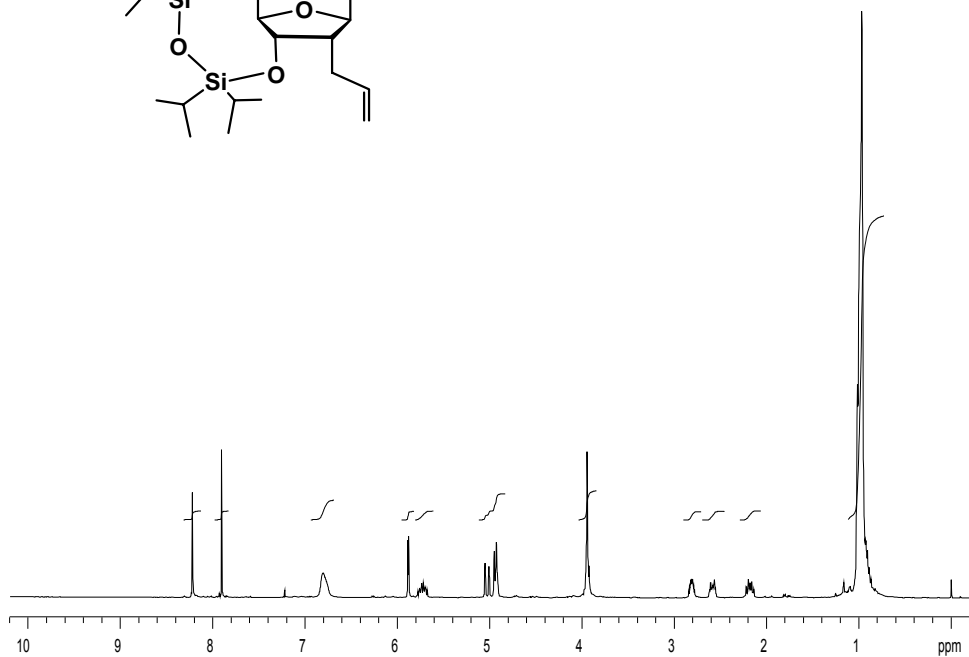
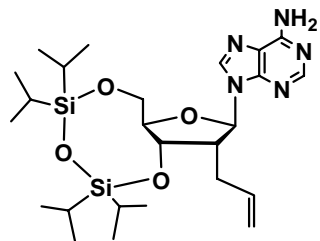
Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 6-O-acetil-1-O-*terc*-butil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-3-hexenpiran-2-ulosa (79)



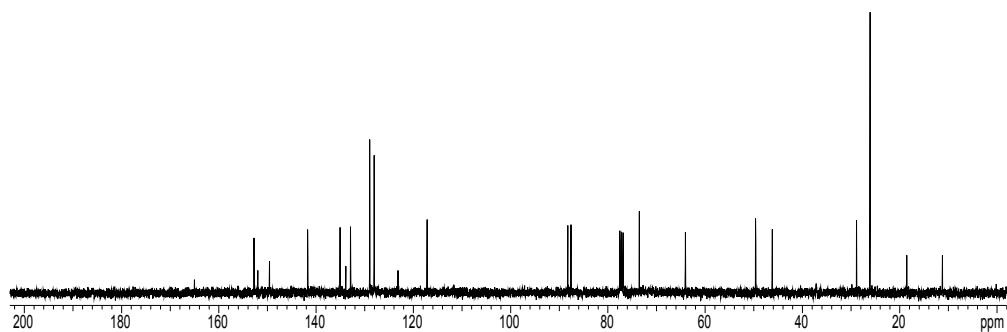
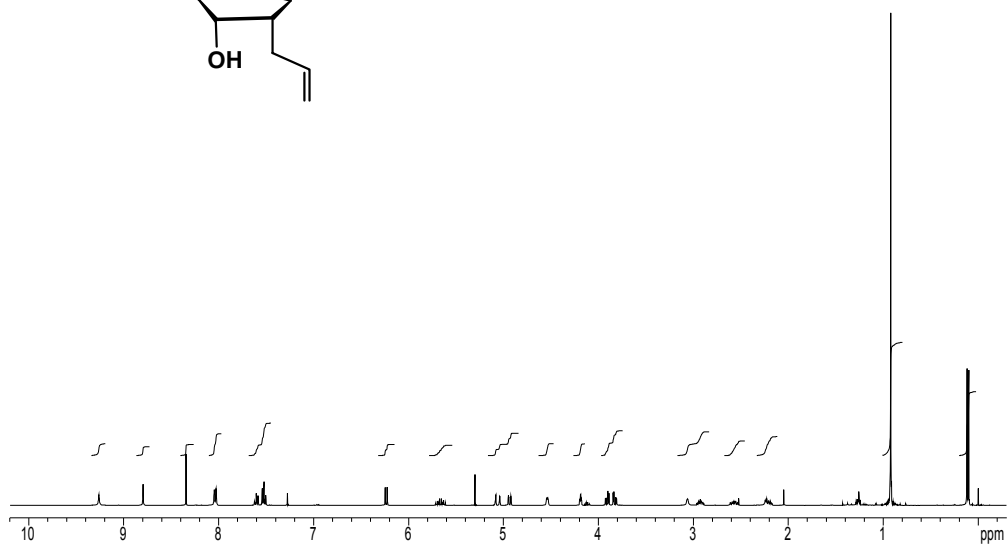
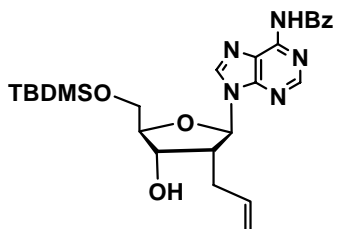
**Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de (2*S*,3*S*,4*S*)-2-*C*-al·lil-5-*O*-*terc*-butildimetilsilil-3-((1,3-ditian-2-
il)-etilcarboximetil)-2-(5*H*)-furanona (87)**



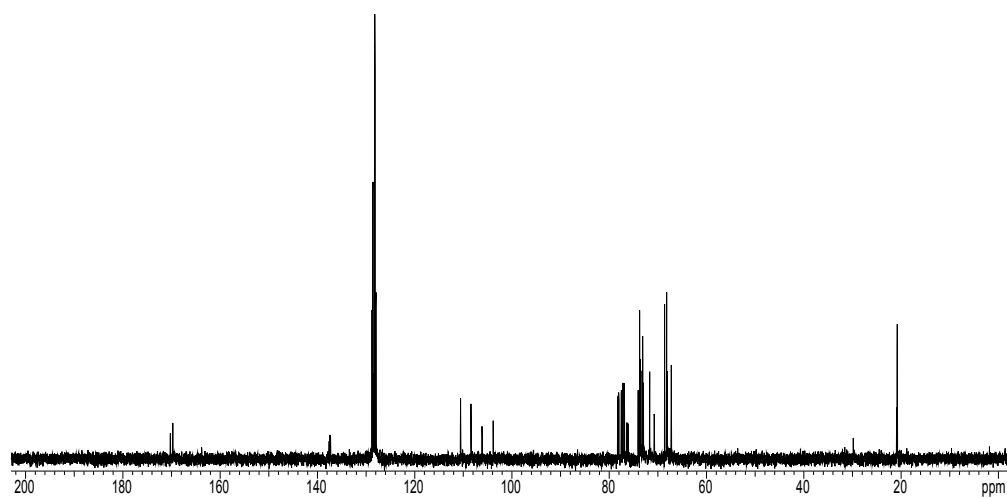
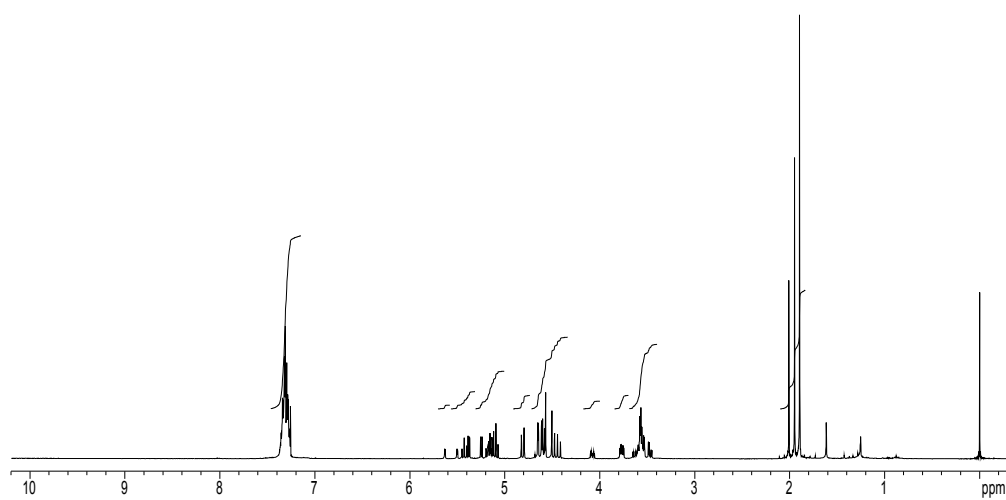
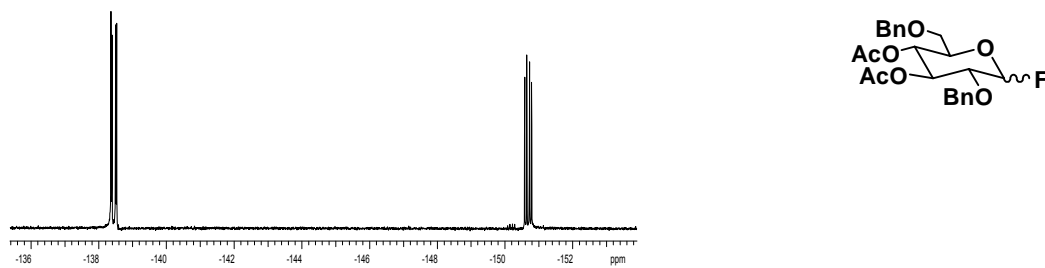
**Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 2'-al·lil-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-
diil) adenosina (94)**



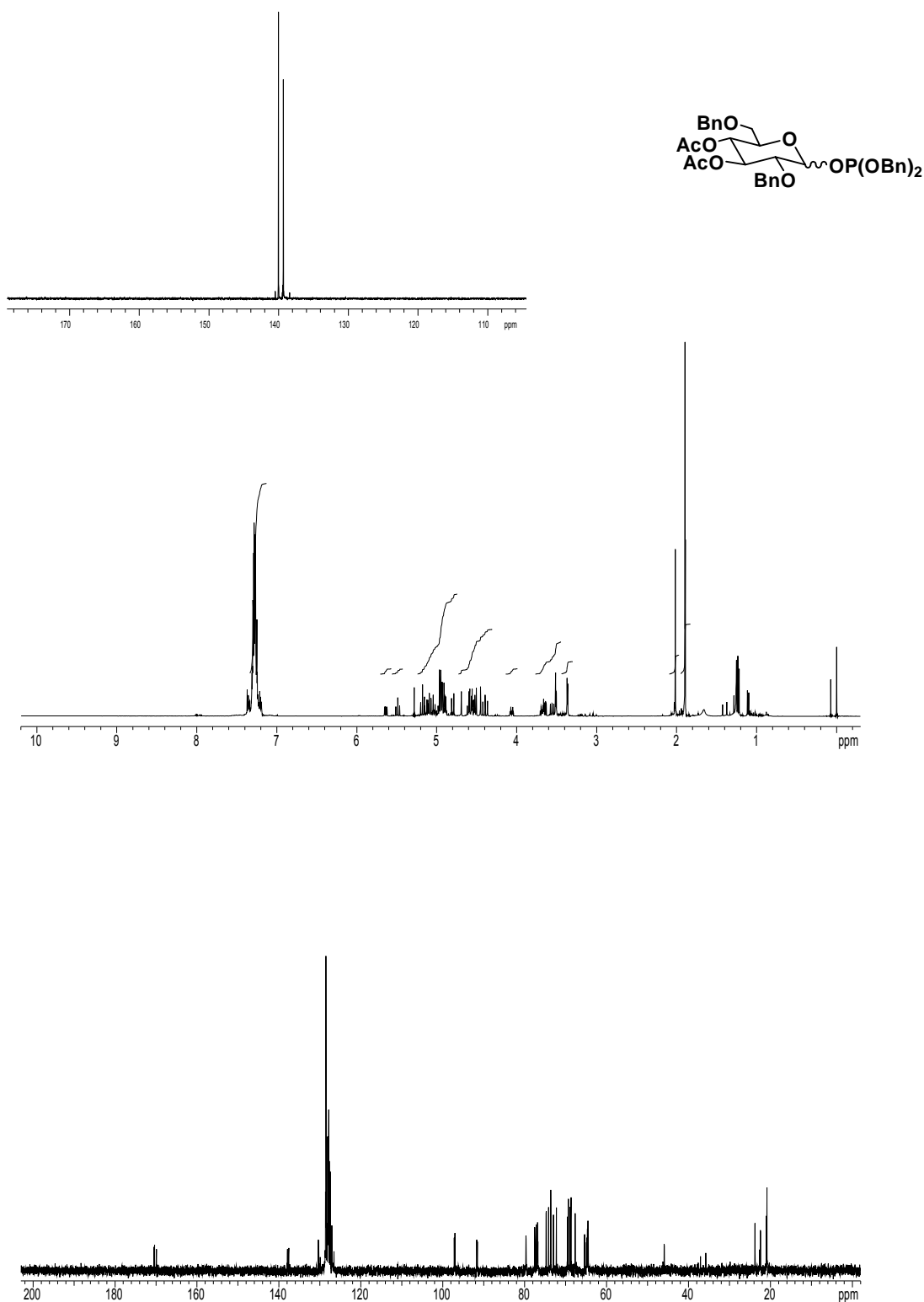
Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 2'-al·lil- N^6 -benzoil-5'-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2'-desoxi adenosina (102)



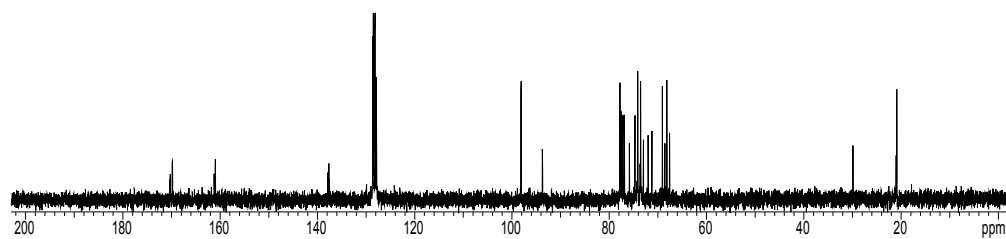
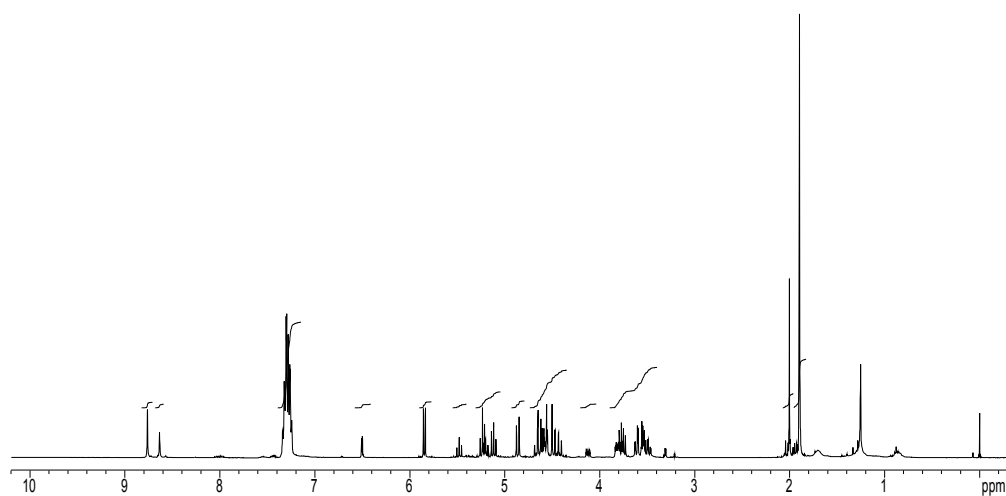
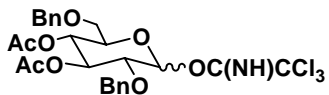
Espectres de RMN de ^1H , ^{13}C i ^{19}F de Fluorur de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil (109)



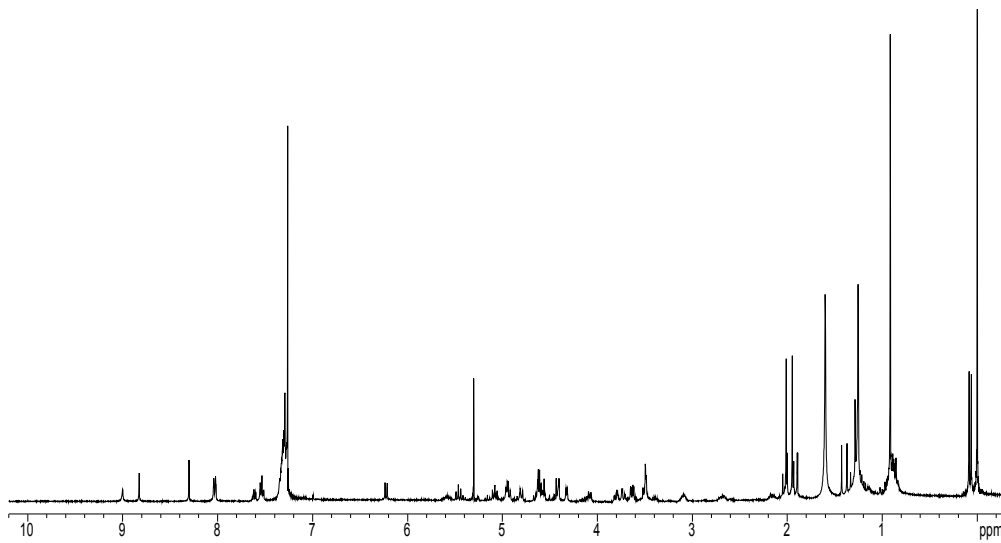
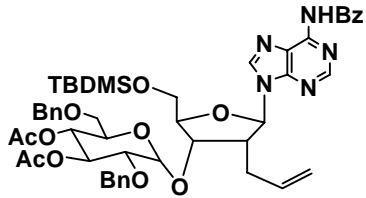
Espectres de RMN de ^1H , ^{13}C i ^{31}P de dibenzil fosfit de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil (110)



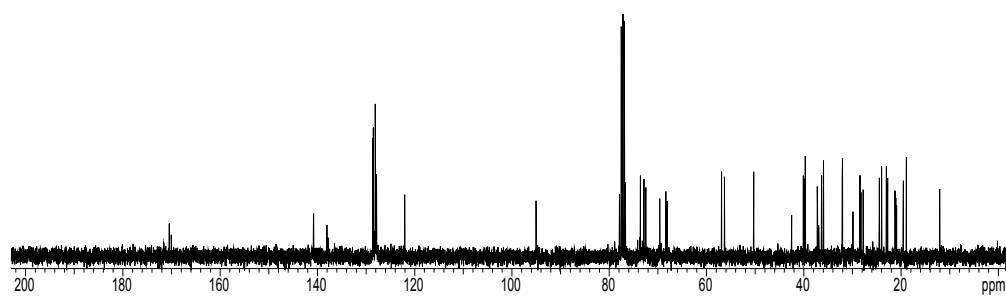
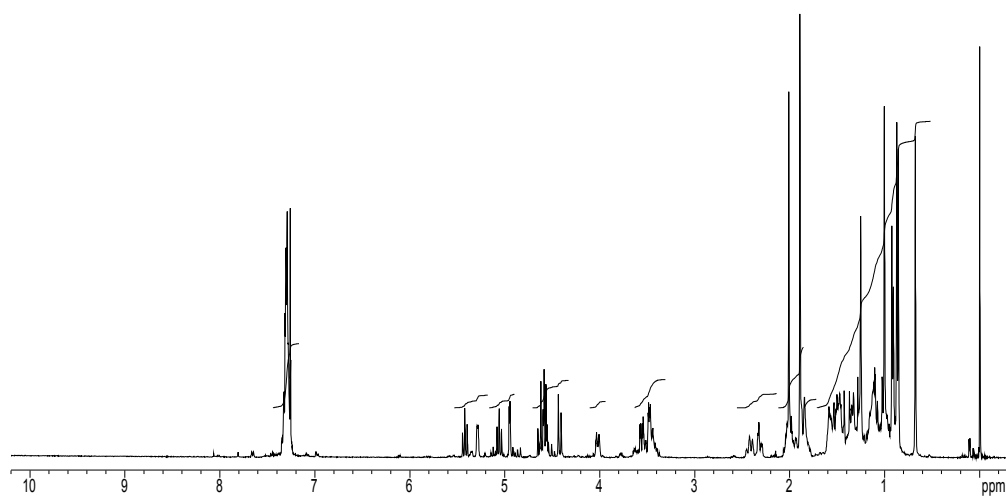
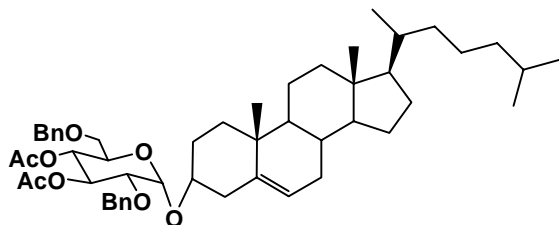
Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de tricloroacetimidat de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosil (111)



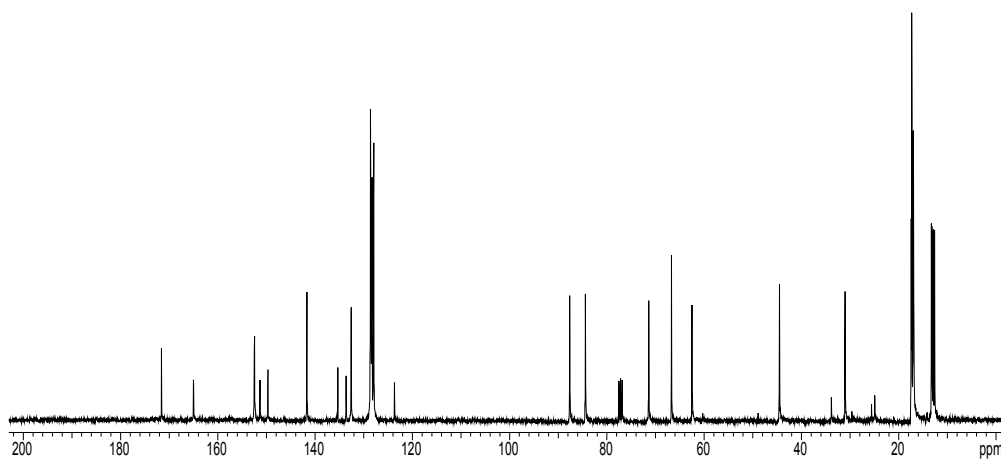
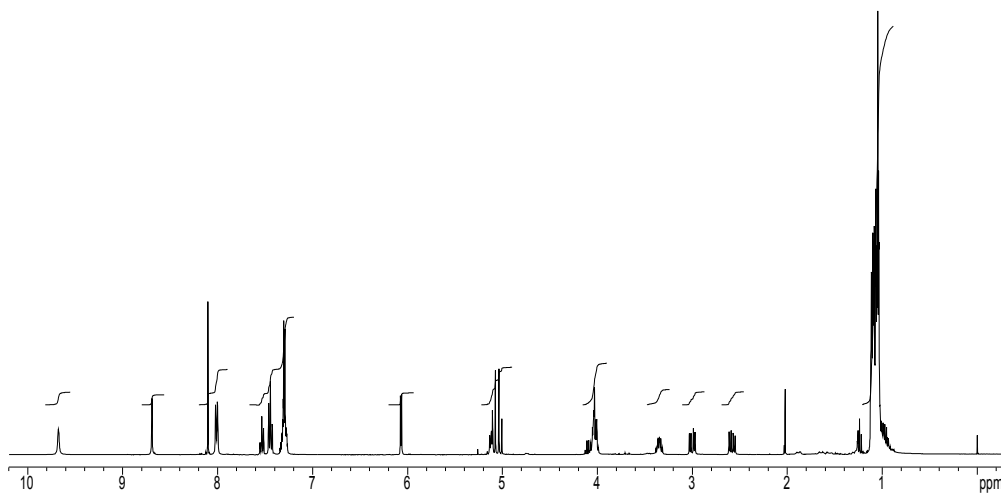
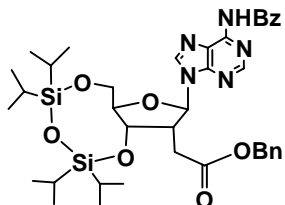
**Espectre de RMN de ^1H de 2'-al·lil- N^6 -benzoil-5'- O -terc-butildimetilsilil-2'-desoxi-3'- O -(3",4"-
di- O -acetil-2",6"-di- O -benzil- α - D -glucopiranosil) adenosina (112)**



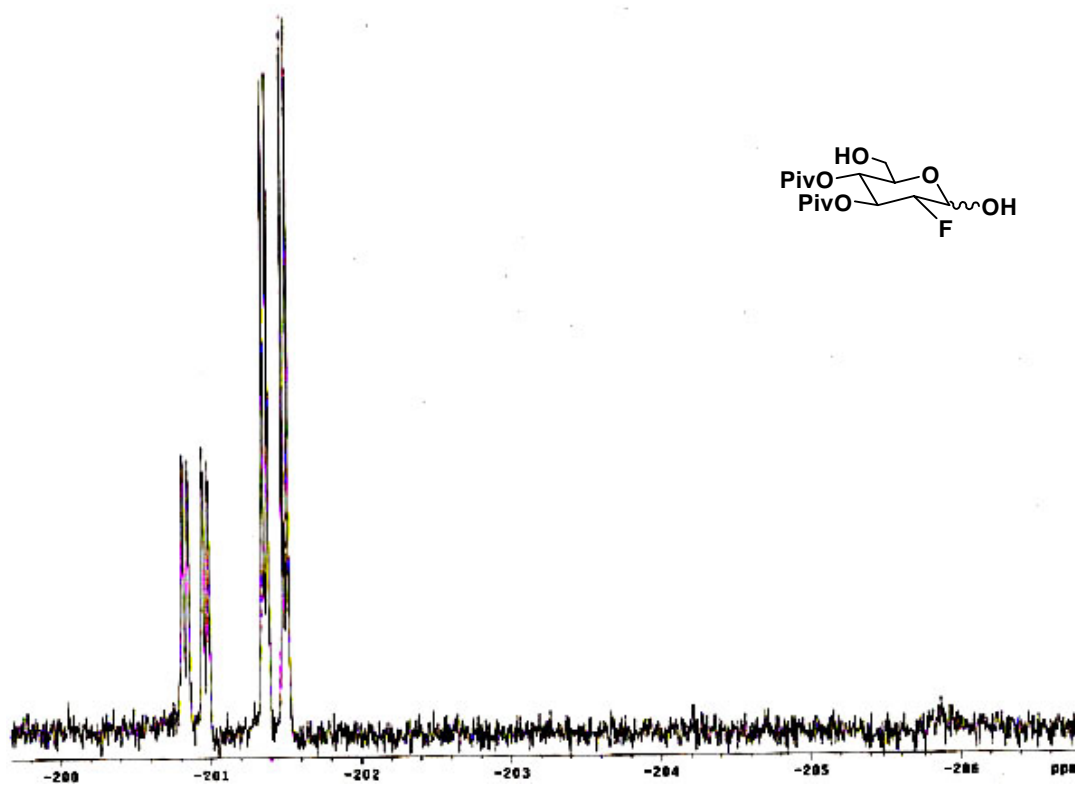
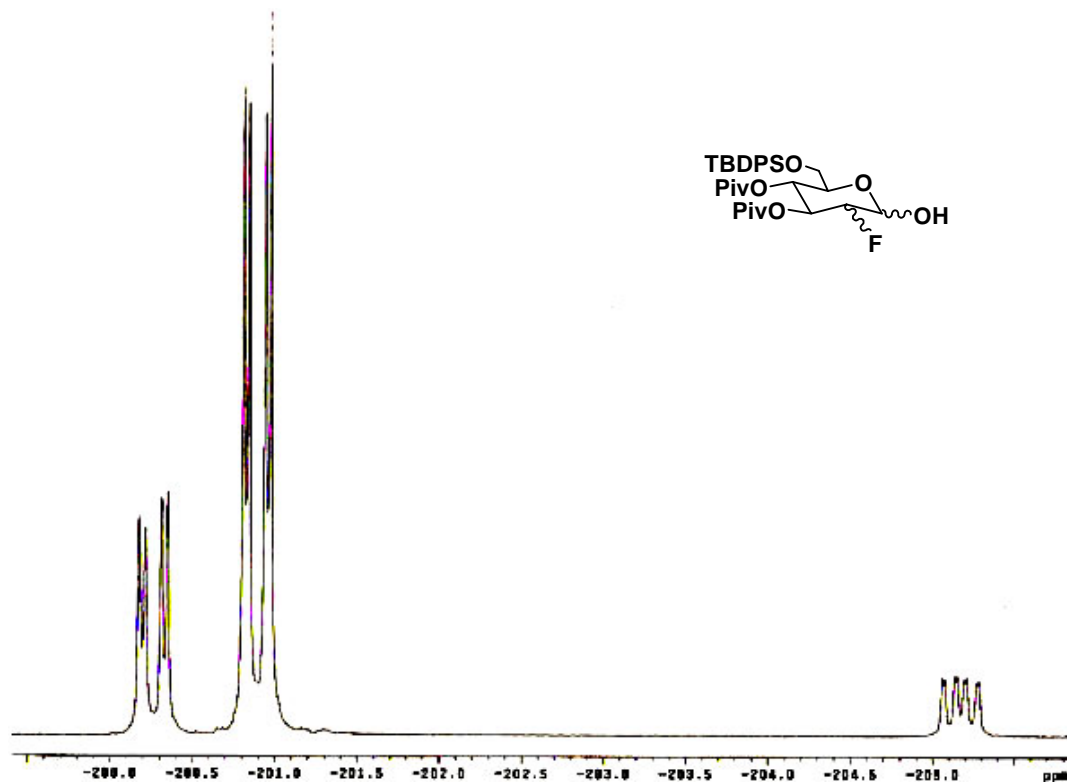
Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 3,4-di-O-acetil-2,6-di-O-benzil-1- α -O-colesteril glucopiranososa (116a)



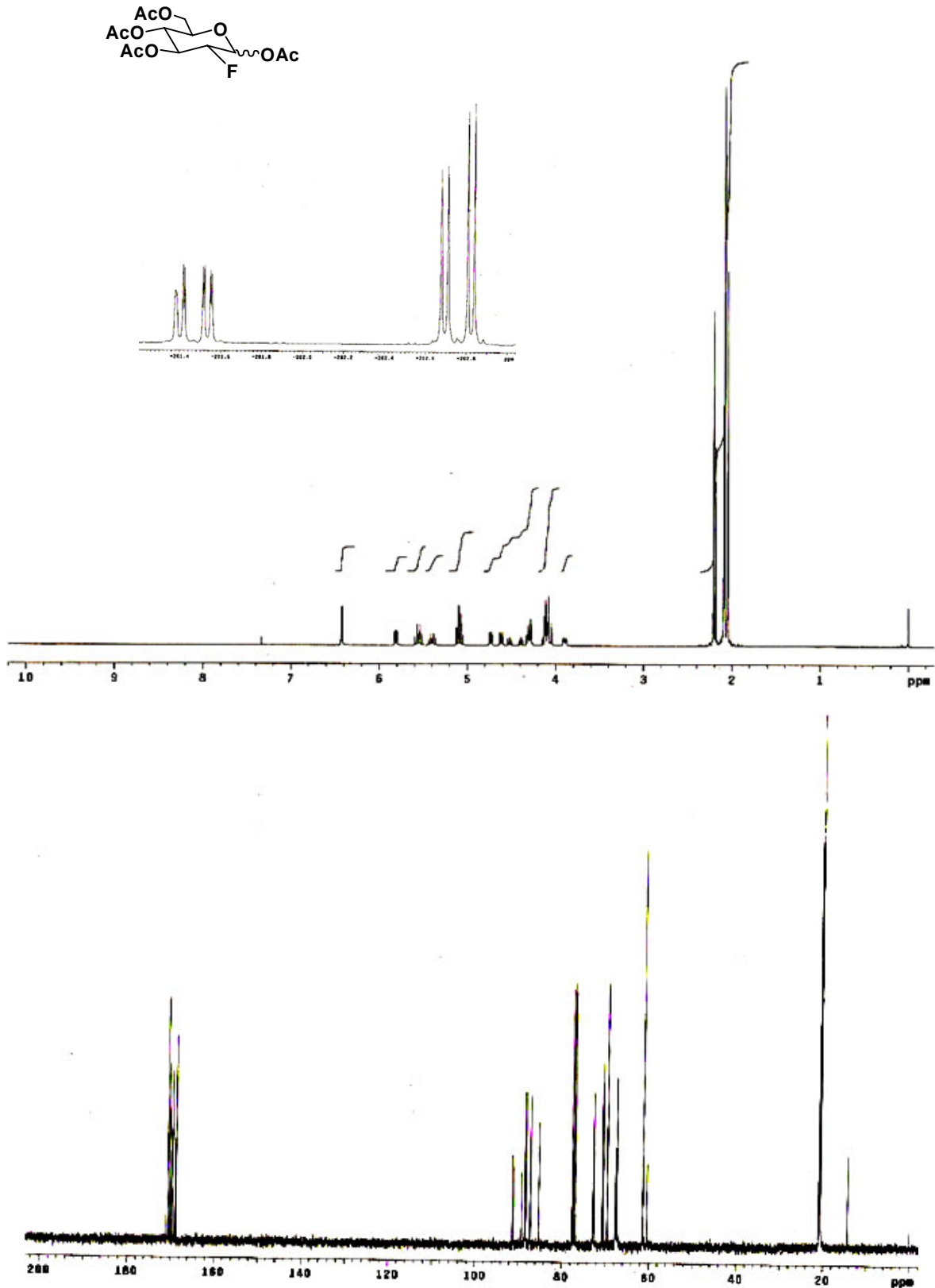
Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 2'- α -C-(benzilcarboximetil)- N^6 -benzoil-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1,3-diil) adenosina (119)



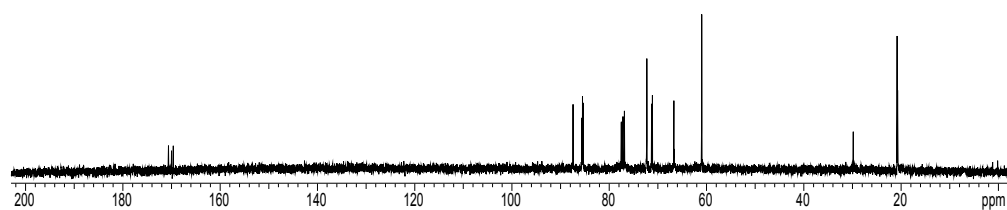
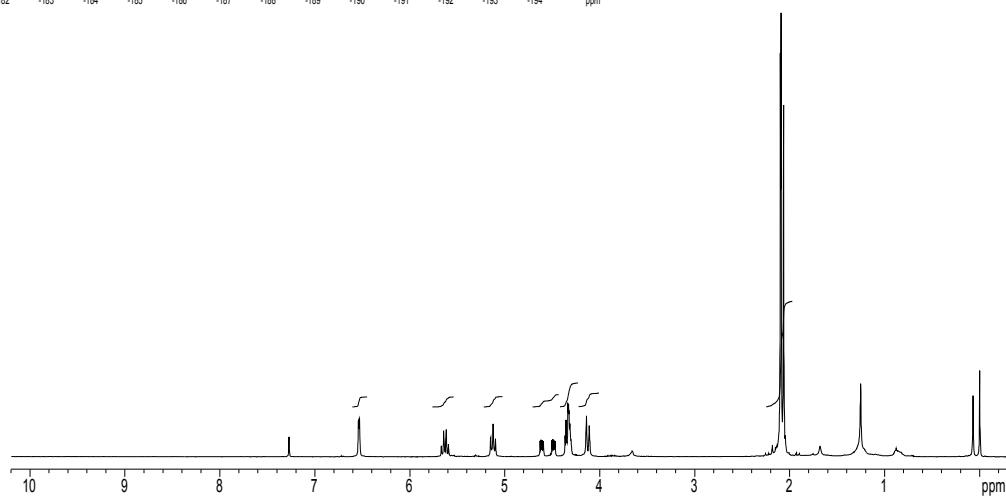
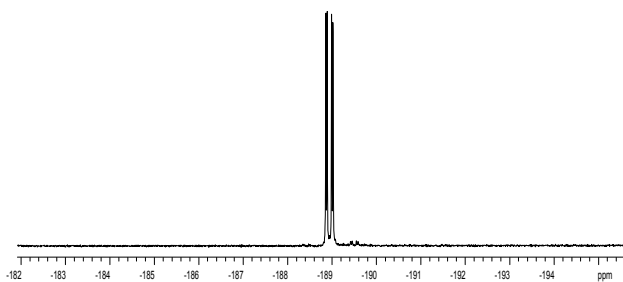
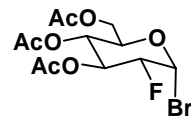
Espectres de RMN de ^{19}F de 2-desoxi-2-fluoro-3,4-di-O-pivaloïl-6-O-*terc*-butildifenilsilil- α,β -D-glucopiranososa (130), de 2-desoxi-2-fluoro-3,4-di-O-pivaloïl-6-O-*terc*-butildifenilsilil- α,β -D-manopiranososa (131) i de 2-desoxi-2-fluoro-3,4-di-O-pivaloïl- α,β -D-glucopiranososa (132)



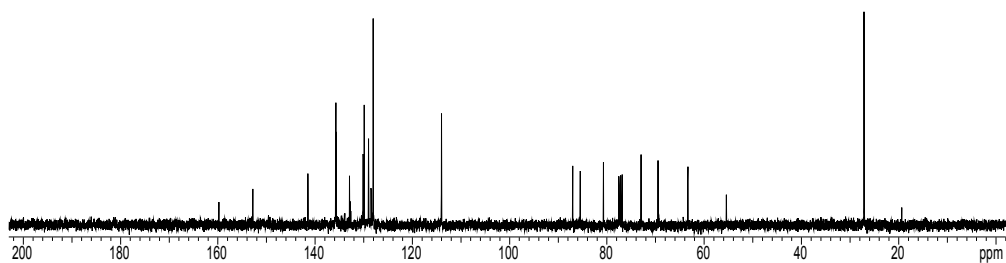
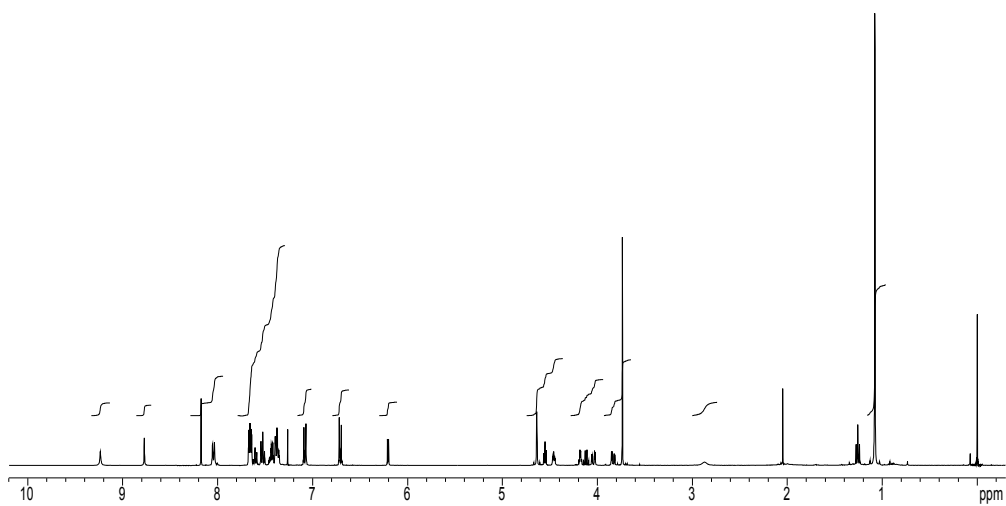
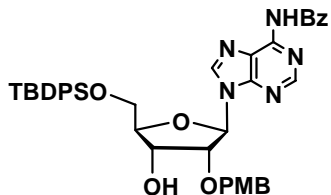
Espectres de RMN de ^1H , ^{13}C i ^{19}F de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-fluoro- α,β -D-glucopiranososa (136)



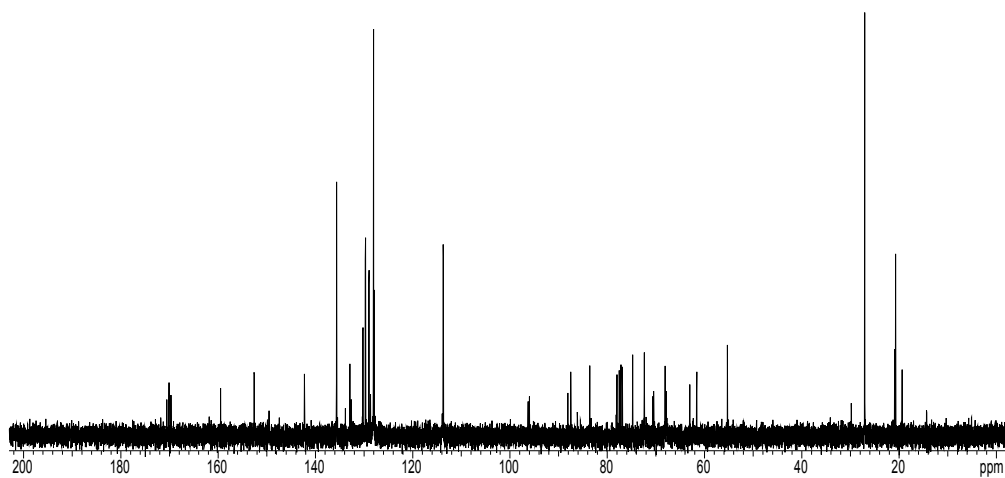
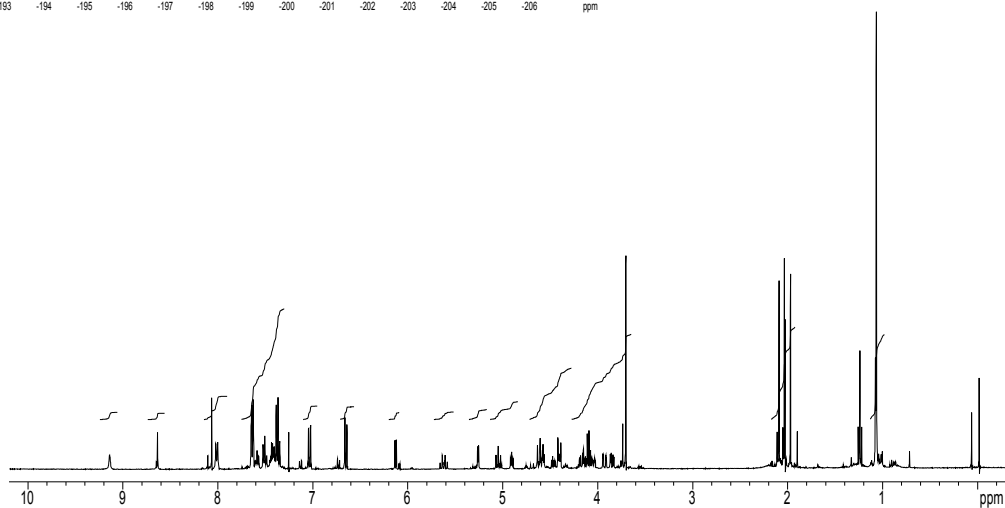
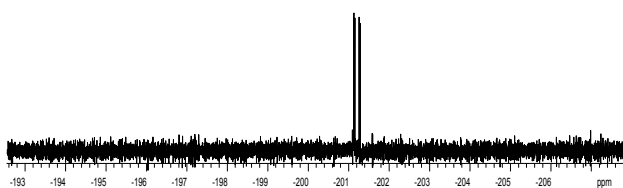
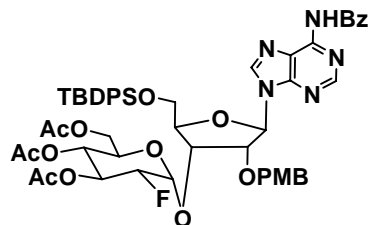
Espectres de RMN de ^1H , ^{13}C i ^{19}F de bromur de 2-desoxi-2-fluoro-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-glucopiranososa (138)



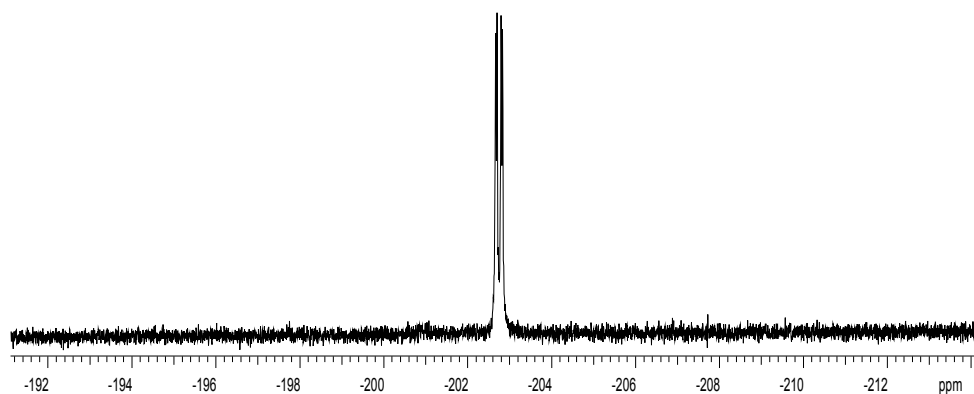
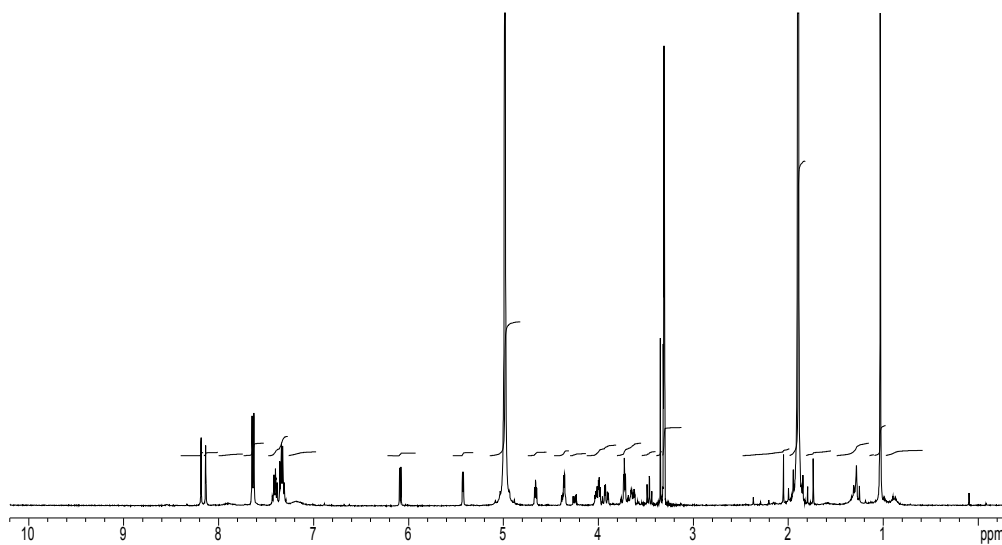
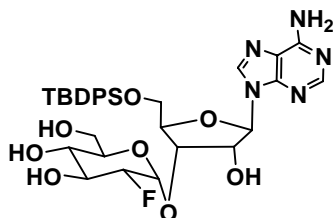
Espectres de RMN de ^1H i ^{13}C de 6N -benzoil-5'-*O*-terc-butildifenilsilil-2'-*O*-parametoxibenzil adenosina (142)



Espectres de RMN de ^1H , ^{13}C i ^{19}F de 3'-O-(3'',4'',6''-tri-O-acetil-2''-desoxi-2''-fluoro- α -D-glucopiranosil)-N⁶-benzoil-5'-O-terc-butildifenilsilil-2'-O-parametoxibenzil adenosina (152)



Espectres de RMN de ^1H i ^{19}F de 5'-O-*tert*-butildifenilsilil-3'-O-(2''-desoxi-2''-fluoro- α -D-glucopiranosil) adenosina (155)



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
APROXIMACIONES A LA SÍNTESI DEL 2"-FLUORO, 2'- METILENCARBOXILAT i/o 3", 4"- DIMETILENCARBOXILAT ANÀLEGS DE
L'ADENOFOSTINA A.
Núria Almacellas Moreno
ISBN: 978-84-690-7783-2 / DL: T.1273-2007