

T 9/23

vº Bº
Carballeira

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

| |
|--------------------------|
| UNIVERSIDAD DE GRANADA |
| Facultad de Ciencias |
| Fecha ..28/10/03..... |
| ENTRADA NUM. ..3801..... |



| |
|---------------------------------|
| BIBLIOTECA UNIVERSITARIA |
| GRANADA |
| N.º Documento <u>614825</u> |
| N.º Copta <u>1674825</u> |

**Nuevos Métodos de Síntesis de Nucleósidos.
Modificación de los Productos Obtenidos**

Tesis Doctoral para aspirar al grado de
Doctor en Química Orgánica que
presenta el Licenciado D. Luis Álvarez
de Cienfuegos Rodríguez. 2003.

| |
|------------------------|
| UNIVERSIDAD DE GRANADA |
| 1 |
| COPIA |

D. Andrés García Granados, Profesor Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Granada,

Certifica: Que la Tesis Doctoral titulada: "Nuevos Métodos de Síntesis de Nucleósidos. Modificación de los Productos Obtenidos", ha sido realizada por el Licenciado D. Luis Álvarez de Cienfuegos Rodríguez.

Y a efectos legales se firma la siguiente constancia en Granada.



D. Andrés García Granados.

Octubre 2003.

D. Rafael Robles Díaz, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Granada, como Director,

Certifica: Que la Tesis Doctoral titulada: "Nuevos Métodos de Síntesis de Nucleósidos. Modificación de los Productos Obtenidos", presentada por el Licenciado en Farmacia D. Luis Álvarez de Cienfuegos Rodríguez, ha sido llevada a cabo bajo su dirección y considera que reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al Grado de Doctor.

Y a efectos legales se firma la siguiente constancia en Granada.



D. Rafael Robles Díaz.

Octubre 2003.

Parte de los resultados experimentales de esta Tesis se han publicado en las siguientes revistas:

R. Robles, C. Rodríguez, I. Izquierdo, M.T. Plaza, A. Mota and L. Alvarez de Cienfuegos. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, 11, 3069-3077.

R. Robles, C. Rodríguez, I. Izquierdo, M.T. Plaza, A. Mota and L. Alvarez de Cienfuegos. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, 13, 399-405.

L. Alvarez de Cienfuegos, C. Rodríguez, A. J. Mota and R. Robles. *Org. Lett.* **2003**, 5(15), 2743-2745.

Y se han presentado en los siguientes congresos, como comunicación escrita:

“3th Spanish Italian Symposium on Organic Chemistry” septiembre **2000**.

“XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Química Terapéutica” septiembre **2001**.

“7^o Symposium Institut de Chimie des Substances Naturelles” mayo **2002**.



ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| Índice. | I |
| Abreviaturas. | V |
| 1. Introducción general. | 1 |
| 1.1. Objetivos de la tesis. | 11 |
| 2. Síntesis de 4-metilidénfuranos. | 13 |
| 2.1. Objetivos. | 15 |
| 2.2. Introducción y antecedentes bibliográficos. | 16 |
| 2.3. Discusión de resultados. | 18 |
| 3. Nucleosidación de 4-metilidénfuranos. | 23 |
| 3.1. Introducción y antecedentes bibliográficos. | 25 |
| 3.2. Discusión de resultados. | 28 |
| 4. Síntesis de 1,2-O-tiocarbonatos. | 39 |
| 4.1. Objetivos. | 41 |
| 4.2. Introducción y antecedentes bibliográficos. | 42 |
| 4.3. Discusión de resultados. | 45 |
| 5. Nucleosidación de 1,2-O-tiocarbonatos. | 49 |
| 5.1. Introducción y antecedentes bibliográficos. | 51 |
| 5.2. Discusión de resultados. | 57 |
| 6. Síntesis de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos. | 79 |
| 6.1. Objetivos. | 81 |
| 6.2. Introducción y antecedentes bibliográficos. | 82 |
| 6.3. Discusión de resultados. | 87 |
| 7. Modificaciones estructurales de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos. | 89 |
| 7.1. Introducción y antecedentes bibliográficos. | 91 |
| 7.2. Discusión de resultados. | 106 |
| 8. Parte experimental. | 115 |
| 8.1. Generalidades. | 117 |
| 8.2. Protocolo de síntesis para las 4-metilidénfuranos. | 118 |
| 8.3. Procedimiento general de nucleosidación de las 4-metilidénfuranos 5a,b . | 122 |

| | |
|---|------------|
| 8.4. Obtención del compuesto de reducción (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo. 13 . | 134 |
| 8.5. Procedimiento de obtención de 1,2-tiocarbonatos de xilo- y ribofuranosa 16a,b y 37a,b . | 135 |
| 8.6. Síntesis de furanosil azidas 18b y 38b . | 136 |
| 8.7. Procedimiento general de nucleosidación de los 1,2-O-tiocarbonatos, de configuración xilo y ribo. | 137 |
| 8.8. Obtención del compuesto 3-benzoil-1-(2',3',5'-tri-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. 31 . | 150 |
| 8.9. Eliminación selectiva del grupo 2'-O-(acetamidomercapto-carbonil). | 151 |
| 8.10. Mesilación de los nucleósidos 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)timina, 20b , 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo, 21a y 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)timina, 42b . | 157 |
| 8.11. Reacción de anhidrización de los nucleósidos: 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)timina, 26 , 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)uracilo, 28 y 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-ribofuranosil)timina, 45 . | 159 |
| 8.12. Protocolo de síntesis de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos. | 162 |
| 8.13. Síntesis de 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos. | 164 |
| 8.14. Reacción de anhidrización de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos 48a,b , 49a,b , 50a,b . | 167 |
| 8.15. Reacción de apertura de los 2,2'-anhidronucleósidos 27 , 57b y 58b , con azida sódica. | 171 |
| 8.16. Protocolo de obtención del 2'-azido-2'-desoxinucleósido 59b , via formación de lixonucleósido. | 173 |
| 8.17. Tratamiento de 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)timina 56a , con bromuro de alilo. | 175 |
| 8.18. Formación de 3-alil-1-(2',3'-anhidro-β-D-lixofuranosil)timina 66 . | 177 |
| 9. Conclusiones. | 179 |
| 10. Espectros de RMN. | 183 |



ABREVIATURAS Y NOTAS.

Abreviaturas y notas.

| | |
|-------------|--|
| Å | Angström |
| Ac | Acetilo |
| AIBN | Azaisobutironitrilo |
| Anal. elem. | Análisis elemental |
| Ar | Aromático |
| Bn | Bencilo |
| bs | Señal ancha (broad signal) |
| Bz | Benzoilo |
| c | cuadruplete |
| ccf | Cromatografía en capa fina |
| COSY | Espectroscopía de correlación homonuclear |
| d | doblete |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. |
| Dibal | Hidruro de diisobutilaluminio |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfoxido |
| EM | Espectroscopía de masas |
| Et | Etilo |
| HETCOR | Espectroscopía de correlación heteronuclear |
| HMBC | Correlación heteronuclear a larga distancia (Heteronuclear multibond correlation) |
| IR | Espectroscopía infrarroja |
| JCS | Journal of the Chemical Society |

| | |
|--------------|---|
| JOC | Journal of the Organic Chemistry |
| LSIMS | Espectroscopía de masas de alta resolución (Liquid secondary ion mass spectroscopy) |
| m | multiplete |
| Me | Metilo |
| MOMO | Metoximetil |
| Ms | Mesilo |
| NBS | N-bromosuccinimida |
| NCS | N-clorosuccinimida |
| NIS | N-yodosuccinimida |
| NOE | Efecto nuclear Overhauser |
| PCC | Clorocromato de piridinio |
| Ph | Fenilo |
| Piv | Pivaloato |
| Py | Piridina |
| RMN | Resonancia magnetica nuclear |
| s | singulete |
| t | triplete |
| T.A. | Temperatura ambiente |
| TBDPS | <i>tert</i> -butildifenilsililo |
| Tf | Triflato |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Trimetilsililo |
| Tr | Tritilo |

Abreviaturas y notas.

Los espectros de RMN están realizados en cualesquiera de los aparatos Brücker AM-300, AMX-300 y ARX-400, y en las tablas cuando decimos 80 y 100 MHz, nos referimos a los espectros de ^{13}C que equivalen a 300 y 400 MHz en ^1H , como se verá en la parte experimental.



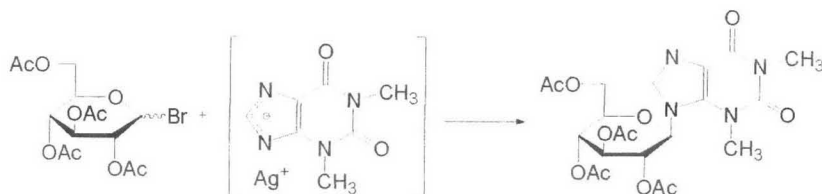
1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

1.1. INTRODUCCIÓN.

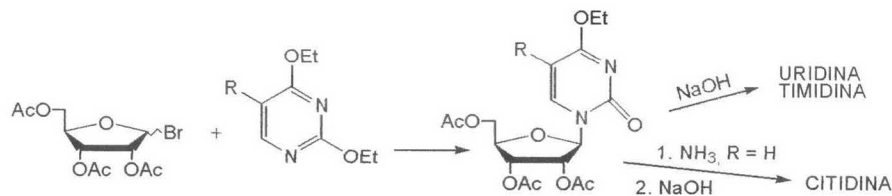
Los **nucleósidos** constituyen la unidad fundamental de los ácidos nucleicos, estructuralmente son β -D-ribofuranósidos y 2-desoxi- β -D-ribofuranósidos de las bases púricas: Adenina, y Guanina, unidas por el nitrógeno 9 y pirimidínicas: Timina, Citosina y Uracilo, unidas por el nitrógeno 3, a las unidades de azúcar arriba aludidas. Paulatinamente, el término se ha ido ampliando, incluyendo a pseudonucleósidos con modificaciones en la parte de carbohidrato y en los sustituyentes purínicos y pirimidínicos del carbono anomérico.

1.1.1. Síntesis clásicas.

Debido al papel tan importante que desempeñan los nucleósidos a nivel biológico, desde su descubrimiento y posterior determinación estructural, se han ido ensayando métodos de síntesis; así, haciendo un breve repaso por la historia, en 1914 E. Fischer y B. Helferich¹ condensan la 1-bromo-2,3,4,6-tetraacetilglucopiranososa con teofilina en presencia de óxido de plata.



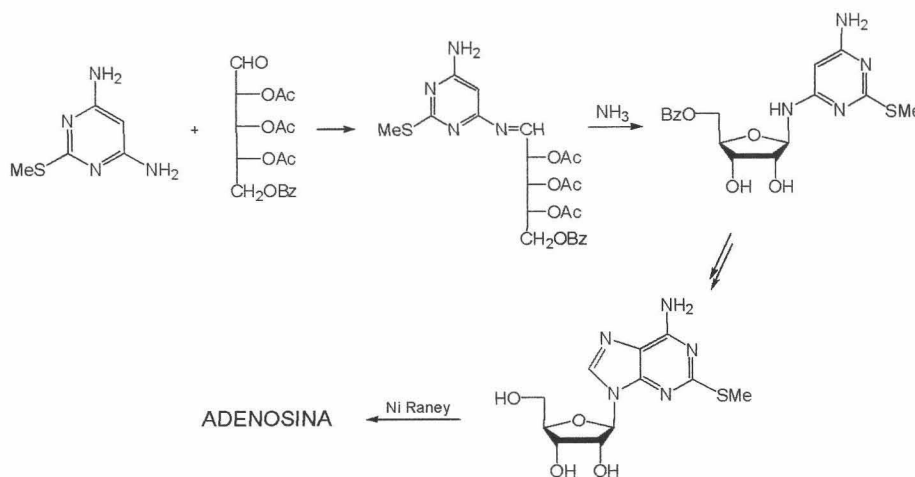
Posteriormente G. E. Hilbert y T. B. Johnson² en 1930, obtienen la uridina, timidina y citidina a partir de 1-bromo-2,3,5-triacetilribofuranosa y la base pirimidínica correspondiente en forma de 2,4-dietoxipirimidina.



¹ Fischer and Heferich, *Ber.*, **1914**, 47, 210.

² Hilbert and Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 1152.

Otro de los grandes científicos que ha contribuido al desarrollo de la química de nucleósidos ha sido A. R. Todd,³ que en una serie de trabajos publicados en el J.C.S., entre 1943-49, lleva a cabo la síntesis de numerosos nucleósidos purínicos, también de nucleótidos, generalmente partiendo de 4,6-diaminopirimidinas y aldopentosas, formando primero el enlace N-glicosídico con posterior construcción del anillo de purina, como podemos ver en el siguiente esquema.



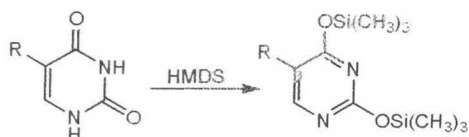
Dando un salto cualitativo en el tiempo y dejando a un lado estas síntesis que podríamos clasificarlas de clásicas, más recientemente empiezan a aparecer nuevas reacciones y nuevos reactivos; todas ellas siguen una filosofía común, en las cuales se procura que el carbono anomérico del azúcar sea más electrofílico (concepto de “glicosil donador”) y que el nitrógeno del heterociclo sea más nucleofílico, en cierta medida es lo que se ha venido haciendo hasta ahora, pero con algunas diferencias notables.

³ a) Baddiley, Lythgoe, McNeil and Todd, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 383. b) Baddiley, Lythgoe, and Todd, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 571. c) Baddiley, Lythgoe, and Todd, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 318. d) Baddiley, Kenner, Lythgoe, and Todd, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 657. e) Howard, Lythgoe, and Todd, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 556. f) Todd, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 647. g) Atherton and Todd, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 674. h) Kenner, Lythgoe, and Todd, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 957. i) Andrews, Anand, Todd, Topham, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2490.

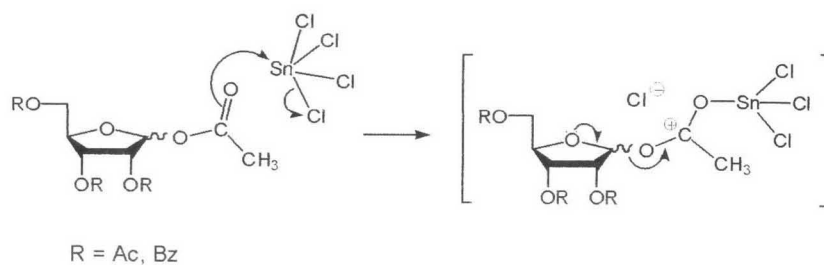
1.1.2. Síntesis de H. Vorbrüggen.

Una de las síntesis más importantes de nucleósidos y probablemente la más utilizada desde su aparición, es la síntesis de H. Vorbrüggen y U. Niedballa,⁴ publicada en 1974 en el J.O.C. Conviene destacar las ventajas que presenta:

- Empleo de bases pirimidínicas protegidas por derivados silanizados; así se ha cambiado la nucleofilia de los nitrogénos pirimidínicos proporcionados a través de éteres en 2 y 4 por sililéteres, si bien, esta reacción se debe a G. E. Hilbert y T. B. Johnson, y su empleo en síntesis de nucleósidos tanto púricos como pirimidínicos aparece ya en los trabajos de L. Birkofer⁵ (1964) y E. Wittenburg⁶ (1968).



- La unidad de azúcar se encuentra protegida como poliéster, siendo los grupos acetato y benzoato los más prodigados. El carbono anomérico puede ser también uno de estos grupos o un halógeno, de manera que al ser tratado con tetracloruro de estaño, se facilite su salida, según el esquema.

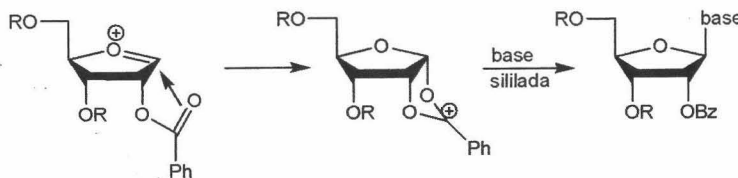


⁴ H. Vorbrüggen and U. Niedballa, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3654.

⁵ L. Birkofer, A. Ritter and H-P. Kühlthau, *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 934.

⁶ E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 1095.

- Queda por resaltar la ayuda anquimérica del grupo éster en C-2, que, en azúcares de configuración *xilo* o *ribo* y en las hexofuranosas, que se dé esta misma disposición, obliga a un ataque por la cara β de la pirimidina sililada, haciendo que esta reacción sea altamente estereoselectiva.



1.1.3. Interés actual de la síntesis de nucleósidos.

En la década de los noventa, a raíz de la utilización desde 1987 del 3'-azido-3'-desoxitimidina⁷ (AZT) en la terapia contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) como el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), los métodos de síntesis han proliferado, haciéndose más selectivos y orientándose todos ellos a obtener nucleósidos análogos a aquellos con actividad terapéutica. Debido a los graves efectos secundarios observados y a la aparición de cepas resistentes en el tratamiento con AZT, es necesario disponer de nuevos compuestos más potentes y selectivos.

Por ello, se han descrito numerosos inhibidores de la transcriptasa inversa.⁸ De los cuales, los 2',3'-didesoxinucleósidos constituyen el grupo de compuestos más estudiados y que ha dado lugar a potentes y selectivos agentes anti-SIDA.⁹ A este grupo pertenecen el AZT, la 2',3'-didesoxiinosina (ddI), la 2',3'-didesoxicitidina (ddC), la 2',3'-didesoxiadenosina (ddA), la 2',3'-dideshidro-

⁷ a) M. A. Fischl, D. D. Richman, M. H. Grieco y col., *New Engl. J. Med.*, **1987**, 317, 185. b) J. P. Horwitz, J. Chua and M. Noel., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2076. * Cita referida a la primera vez que se sintetizó.

⁸ A. L. Powell y G. Darby, "HIV reverse transcriptase as a target for antiviral drugs", en *Design of Anti-AIDS Drugs*. Ed. by E. de Clercq. Elsevier. Amsterdam. **1990**.

⁹ a) H. Mitsuya, R. Yarchoan, S. Broder, *Science*, **1990**, 249, 1533. b) S. Broder, "AIDS: Modern Concepts and Therapeutic Challenges". Ed. Marcel Dekker, New York, **1987**. c) M. I. Johnston and D. F. Hoth, *Science*, **1993**, 260, 1286.

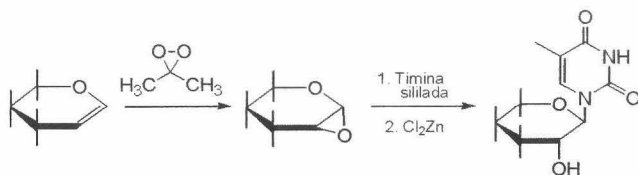
2',3'-didesoxitimidina (d4T) y la 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxicitidina (d4C), entre otros.

En este contexto, la síntesis de 2'-desoxinucleósidos, ha implicado el desarrollo de una serie de métodos, que en la mayoría de los casos han buscado, a partir de diversas modificaciones en el resto de azúcar, una alta estereoselectividad, y que, una vez realizada la nucleosidación, en la posición 2 del azúcar quede un sustituyente fácilmente eliminable. A continuación se destacan:

1.1.4. Métodos modernos de síntesis de nucleósidos.

Actualmente hay tantos trabajos descritos con algunas innovaciones en las síntesis de nucleósidos, que el citarlos todos nos ocuparía un trabajo muy grande, así que en esta Memoria destacamos los que por su originalidad o su trascendencia y por ser los que más se ajustan a nuestra metodología, hemos considerado oportuno citar.

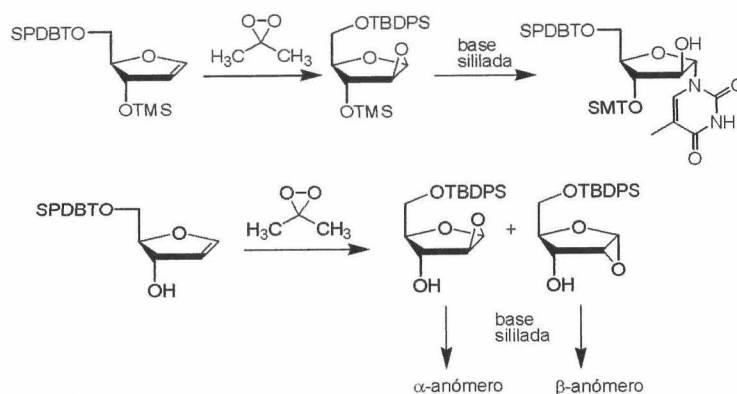
- El trabajo realizado por S. Danishefsky y K. Chow¹⁰ que glicosidan 1,2-anhidropiranosas con bases pirimidínicas sililadas y cloruro de zinc. La novedad radica en la preparación de 1,2-anhidroazúcares, obtenidos a partir de los glicales correspondientes y que permiten una alta estereoselectividad.



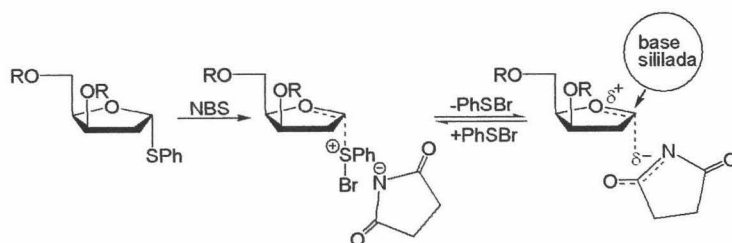
También describe la formación de 1,2-anhidrofuranosas a partir de glicales furanósidos; teniendo los grupos hidroxilos convenientemente protegidos, se forma un solo epóxido, siendo el sustituyente en C-3 el que controla estéricamente el proceso. Cuando el hidroxilo en C-3 está libre, hay una interacción de carácter alílico entre el doble enlace carbono-carbono y el

¹⁰ K. Chow and S. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4211.

hidroxilo, originando mezclas estereoisómeras de epóxidos, que a su vez originan mezclas de α y β nucleósidos.



- H. Sugimura,¹¹ usando NBS como promotor de la glicosidación, consigue a partir de fenil 3,5-O-isopropiliden-2-desoxi-1-tio- α -D-treopentofuranosa y bases pirimidínicas siliadas, una alto porcentaje del estereoisomero β , debido a la formación de un intermedio iónico, que puede estar en equilibrio y que anomeriza hacia la forma α , estericamente preferente.



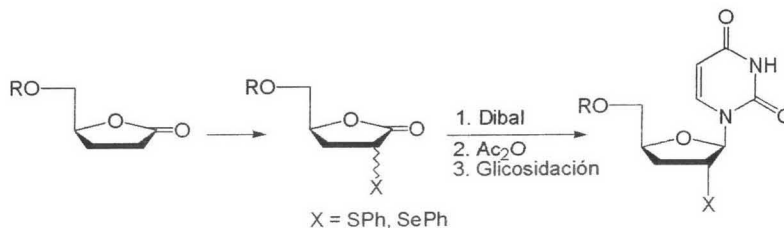
- Otras metodologías se basan en el uso de heteroátomos fácilmente eliminables, como azufre y selenio, introducidos en la posición 2 del azúcar para controlar la estereoselectividad. La preparación de 2'-tiofenil¹² o

¹¹ H. Sugimura, K. Osumi, Y. Kodaka, and K. Sujino, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7653.

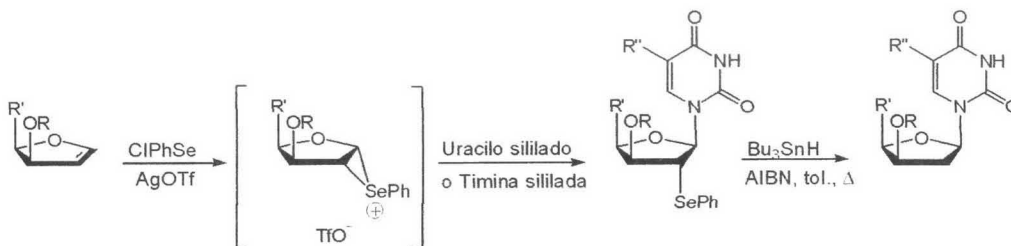
¹² a) L. J. Wilson, D. C. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1815. b) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh, *Chem Lett.* **1990**, 1459. c) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, K. Okano, K. Matsumoto, H. Matsushita, *Heterocycles*, **1993**, 36, 665. d) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, K. Okano, K. Matsumoto, H. Matsushita, *Heterocycles*, **1993**, 36, 2765.

Introducción general.

2'-selenofenil¹³ nucleósidos, mediante glicosidación, generalmente conlleva cuatro pasos de síntesis a partir de la correspondiente lactona. El principal problema de esta estrategia reside en controlar la estereoselectividad de la introducción del SPh o SePh.

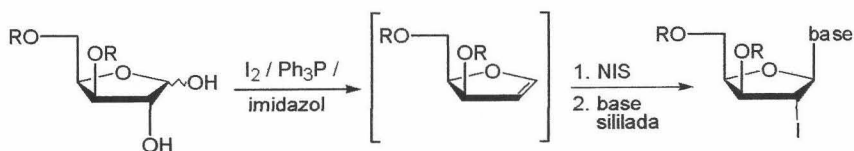


Para evitar la baja estereoselectividad en la introducción del grupo de azufre o de selenio, S. Castellón,¹⁴ lleva a cabo la introducción del reactivo de selenio sobre glicales derivados de la mano- y xilofuranosa, obteniendo un intermedio que se nucleosida con la base sililada, en presencia de triflato de plata. Mediante este procedimiento se obtiene una alta estereoselectividad del derivado β .



- ¹³ a) J. W. Warren Beach, H. O. Kim, L. S. Jeong, S. Nampalli, Q. Islam, S. K. Ahn, J. R. Babu, C. K. Chu, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3887. b) C. K. Chu, J. R. Babu, J. W. Warren Beach, S. K. Ahn, H. Huang, L. S. Jeong, S. J. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1418.
- ¹⁴ A. El-Laghdach, Y. Díaz, S. Castellón, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2821.

- Cabe destacar que se han conseguido también altos niveles de estereoselectividad cuando se emplean glicales¹⁵ directamente en la nucleosidación. Nuestro Grupo de Investigación en un trabajo publicado en el *Tetrahedron: Asymmetry* en 1997, desarrolla un nuevo método de síntesis de glicales de furanosa a partir de 1,2-dioles que son materia prima para la síntesis de nucleósidos modificados.¹⁶ La reacción de la apropiada base pirimidínica silitada con el glical es promovida por la NIS en concordancia con el mecanismo propuesto por C. U. Kim y P. F. Misco,¹⁷ donde postulan un ión yodonio cíclico intermedio que es regio y estereoespecíficamente abierto por el par libre de electrones de N-1 de la base pirimidínica para dar el correspondiente nucleósido.



Así como la metodología de C. U. Kim y P. F. Misco y la de F. E. Mc Donald,¹⁸ parten de 3-desoxiglicales, nuestra metodología parte de 1,4-anhidro-3,5-di-O-benzoil-D-*treo*-pent-1-enitol, y su análogo bencil sustituido, que al tener dos sustituyentes en la misma cara del dihidrofurano hace que la inducción asimétrica sea mejor.

- ¹⁵ a) D. P. Sedesta, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4799. b) N. Kaila, G. Grewal, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2084. c) S. Ramesh, N. Kaila, G. Grewal, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5. d) R. Preuss, R. R. Schmidt, *Synthesis*. **1988**, 694. e) J. M. Beau, G. Jaurand, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 75. f) A. Kaye, S. Neldle, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2711. g) J. Thiem, M. Gerken, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 954. h) J. Thiem, W. Klaffhe, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2006. i) D. Horton, W. Priebe, M. Sznajdman, *Carbohydr. Res.* **1990**, 205, 71. j) D. A. Griffith, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5812.
- ¹⁶ R. Robles, C. Rodríguez, I. Izquierdo, M. T. Plaza y A. Mota, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2959.
- ¹⁷ C. U. Kim, P. F. Misco, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5733.
- ¹⁸ F. E. Mc Donald, M. M. Gleason, *Angew. Chem. Int. De. Engl.* **1995**, 34, 350.

1.2. OBJETIVOS DE LA TESIS.

La presente Tesis Doctoral ha sido llevada a cabo con la concesión de una beca del M.C.Y.T. asociada a un proyecto de la misma entidad, titulado: **Nuevos Métodos de Síntesis de Nucleósidos. Modificación de los Productos Obtenidos.** Por tanto, los objetivos de esta Tesis van a ser los mismos que los perseguidos por el proyecto al cual se vincula.

Se pretende pues, desarrollar nuevos métodos de síntesis de nucleósidos, para ello, basándonos en trabajos anteriores, donde nucleosidamos glicales de furanosa, como ya hemos expuesto en la introducción, vamos a intentar nucleosidar 4-metilidénfuranosas, compuestos que, al igual que los glicales, tienen un doble enlace de carácter vinílico muy susceptible a un ataque de un electrofilo, con la diferencia de que ahora el doble enlace es exocíclico y los nucleósidos que se esperan estarán ramificados en el carbono unido a la base.

También se pretenden nucleosidar 1,2-tiocarbonatos de furanosa, materias fácilmente absequibles a partir del azúcar correspondiente. Estos sustratos ya han sido abiertos por T. Mukaiyama¹⁹ para dar O-glicósidos, pero N-glicosidaciones no han sido descritas.

Por último, es objetivo de esta Tesis, realizar modificaciones en los nucleósidos obtenidos, para buscar análogos a los que tienen actividad terapéutica, si bien es cierto, que todas estas modificaciones, se realizarán en función de la estructura, impuesta por la propia síntesis, que presenten los nucleósidos formados, con pocos pasos de síntesis y empleando metodologías sencillas, para que las pretendidas transformaciones no impliquen altos costes.

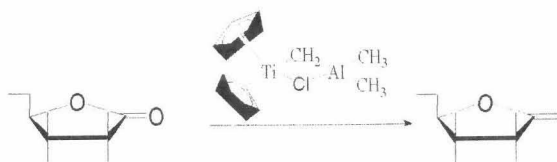
¹⁹ M. Murakami and T. Mukaiyama. *Chemistry Letters*, **1983**, 1733.

2. SÍNTESIS DE 4-METILIDÉNIFURANOSAS.

2.1. OBJETIVOS.

Basándonos en anteriores trabajos donde se obtiene una alta regio y estereoselectividad en síntesis de nucleósidos a partir de glicales (obtenidos de derivados de xilo- y glucofuranosas), con bases pirimidínicas sililadas, en presencia de NIS; pretendemos explorar esta misma metodología, en 4-metilidénfuranosas, azúcares que guardan la relación estructural de viniléteres que poseen los glicales, siendo ahora el doble enlace exocíclico.

La elección de estos compuestos con el doble enlace en la posición 4, frente a aquellos que tienen el doble enlace exocíclico en el C-1 ó posición anomérica, se debe fundamentalmente a que la obtención de los primeros, se puede realizar a través de una secuencia de reacciones, sencilla y de bajo coste económico, mientras que para obtener la 1-metilidénfuranosa, el procedimiento más estandarizado, consiste en obtener el alqueno a partir de la lactona correspondiente, empleando el reactivo de Tebbe²⁰ o similares²¹, que al ser complejos de titanio, son reactivos caros. (Esquema 1).



Esquema 1

Considerando que la nucleosidación de estas sustancias va a seguir el mismo curso que la de los glicales y para favorecer la estereoselectividad de la adición electrofílica al doble enlace, hemos pretendido que estos azúcares tengan los sustituyentes más voluminosos orientados en la misma cara, la cara α , dando lugar a azúcares con configuración *eritro*. (Figura 1).

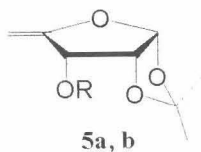


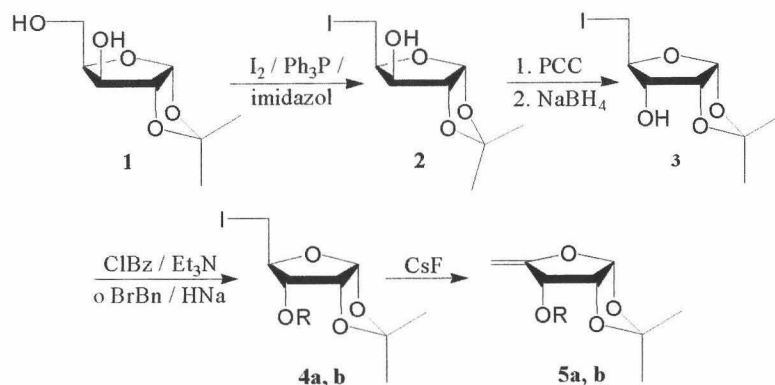
Figura 1

²⁰ F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 100, 3611.

²¹ M. H. Ali, P. M. Collins and W. G. Overend, *Carbohydr. Res.*, **1990**, 205, 428.

2.2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Como se ha comentado en los objetivos, para la obtención de 4-metilidénfuranosas, vamos a proceder a la síntesis del derivado yodado en posición 5, para lo cual, seguimos un protocolo que a continuación se cita: la síntesis de 3-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-*eritro*-pent-4-enofuranosa, **5a** y del 3-O-bencil análogo, **5b**, se realiza a través del siguiente esquema de reacción:(esquema 2).



4a y 5a, R = Bz, **4b y 5b**, R = Bn

Esquema 2

Partiendo de 1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa **1**, se puede llegar a su derivado yodado en la posición 5, **2**, por varios métodos, como el transformar selectivamente el hidroxilo primario en un buen grupo saliente, tipo éster sulfónico (Tosilato) y luego tratar con yoduro sódico.²² Esta transformación también se puede realizar directamente con el empleo de trifenilfosfina, tetrayoduro de metano, piridina,²³ o por el procedimiento de J. Garegg y B. Samuelsson,²⁴ que implica yodo, trifenilfosfina, imidazol, siendo un método muy similar al anterior, pero que emplea reactivos más baratos y estables. Nosotros hemos seguido este último método.

²² J. Kiss, R. D'Souza, J. A. Van Koevinge and W. Arnold, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 1522.

²³ a) S. Achab and B. C. Das, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2863. b) A. K. M. Anisuzzaman and R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.*, **1978**, 61, 511.

²⁴ J. Garegg and B. Samuelsson, *Synthesis*, **1979**, 813.

Síntesis de 4-metilidénfuranosas.

La transformación de **2** en su epímero en **3**, producto **3**, se realizó siguiendo un protocolo muy bien establecido²⁵, consistente en oxidar primero con PCC y reducir posteriormente con borhidruro sódico.

La benzoilación del hidroxilo en posición C-3 origina **4a** y la bencilación **4b**,²⁶ las posteriores deshidrohalogenaciones²⁷ para dar **5a** y **5b** se realizaron por tratamiento con CsF.

²⁵R. K. Ness, H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 435.

²⁶ a) B. Musicki and T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4231. b) A. Fürstner, D. Jumbam, J. Teslic, H. Weidmann, *J. Org. Chem.*, **1991**, 50, 2213.

²⁷ L. Hough and B. Otter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1966**, 173.

2.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

2.3.1. Preparación de la materia prima.

Para obtener **2**, llevamos a cabo la reacción de J. Garegg y B. Samuelsson,²⁴ sobre la 1,2-O-isopropilidencilofuranosa,²⁸ pero empleando cloruro de metileno en vez de tolueno. La reacción necesita 7 horas de calentamiento a reflujo y el doble de yodo, y de trifenilfosfina, y cuadruple de imidazol por mol de azúcar, debido a que el hidroxilo secundario de la posición 3 también consume reactivo, aunque no se cambia por yodo, en las condiciones de la reacción. El producto **2** se determina por sus propiedades analíticas, como el $[\alpha]_D -38.4$ (*c* 1), [lit.²⁹ $[\alpha]_D -38$ (*c* 1.07, cloroformo)] y espectroscópicas de, ¹H-RMN (400 MHz) coincidentes con las aportadas por la bibliografía.²⁹ A continuación se detalla el espectro de ¹³C-RMN (100 MHz) de esta sustancia en Cl₃CD, no recogido con anterioridad por la bibliografía: 112.2 (CMe₂), 105.6 (C-1), 85.1, 80.8, y 75.0 (C-2,3,4), 26.9 y 26.3 (CMe₂), y -1.1 (C-5). Cabe destacar el gran desplazamiento hacia campo alto que sufre el C-5, respecto al producto de partida, la monoisopropilidencilosa, indicando que en este carbono ha tenido lugar el cambio del grupo hidroxilo por el yodo.

El yodo en la posición 5, soporta muy bien la oxidación con PCC y la posterior reducción con borhidruro sódico para dar la correspondiente α-D-ribofuranosa sustituida, **3**, como un sólido cristalino, su punto de fusión es: 84-85°C, (lit.²² 84-85°C). ¹H-RMN: (400 MHz): 5.83 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 4.60 (dd, 1H, $J_{2,3} = 5.1$ Hz, H-2), 3.75 (ddd, 1H, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{4,5a} = 8.1$, $J_{4,5b} = 5.6$, H-4), 3.57-3.52 (m, 2H, H-5a,3), 3.34 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 12.0$ Hz, H-5b), 2.45 (d, 1H, $J_{3,OH} = 10.5$ Hz, HO-3), 1.56 y 1.36 (2s, 6H, CMe₂); ¹³C-RMN (100 MHz): 112.2 (CMe₂), 103.0 (C-1), 78.5 y 77.8 (C-2,3), 75.2 (C-4), 26.2 (CMe₂) y 6.4 (C-5). Hay que resaltar la señal del proton H-2 que ha pasado de ser un doblete en **2** a doblete en **3**, indicando así la nueva disposición del hidroxilo generado en la reducción.

²⁸ Obtenida a partir de la diisopropilidencilosa por tratamiento con una mezcla de ácido acético:agua.

²⁹ S. Achab and B. C. Das, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2863.

2.3.2. Benzoilación del producto 3.

La benzoilación de este compuesto no entraña ninguna complicación realizándose con cloruro de benzoilo y trietilamina en cloruro de metileno anhidro, para dar el producto **4a**, que es un sólido cristalino de punto de fusión: 60-61°C, y cuya estructura se determina por sus propiedades espectroscópicas. Algunas señales de ¹H-RMN, que indican la entrada del grupo benzoato, son las siguientes: (400 MHz), 8.08 (dd, 2H, $J_{o,m} = 6.28$, $J_{o,p} = 1.10$ Hz, H-orto), 7.60 (tt, 1H, $J_{m,p} = 6.9$ Hz, H-para), 7.47 (dt, 2H, H-meta), 4.81 (dd, 1H, $J_{2,3} = 4.9$, $J_{3,4} = 8.6$ Hz, H-3), también se comprueba la entrada del grupo benzoato por ¹³C-RMN: (100 MHz), 165.7 (C=O), 133.6, 130.6, 129.2, 128.6 (Ph).

2.3.3. Bencilación del producto 3.

La bencilación de **3**, no puede llevarse a cabo de una forma convencional, debido al medio básico fuerte, ya que origina ataques intermoleculares, entre el alcóxido formado en la posición 3 y el C-5 de otra molécula, debido a su carácter de buen grupo saliente. En el derivado de la xilosa, el ataque es intramolecular, formándose un producto mayoritario, con estructura de oxetano, observado también por otros autores.³⁰ Para evitar esto, la reacción se realiza en THF anhidro, enfriada sobre baño de hielo, adicionando primero el bromuro de bencilo, y después el hidruro sódico, y con un gran exceso de bromuro de bencilo, (5 moles por mol de azúcar). El producto así obtenido, **4b**, es bibliográfico,²⁶ aunque solo soportan la estructura con un espectro de ¹H-RMN realizado en 60 MHz, por tanto aportamos los datos espectroscópicos completos de los cuales destacamos algunas señales de ¹H-RMN, que indican la presencia del grupo bencilo: (300 MHz), 7.40-7.30 (m, 5H, *PhCH*₂), 4.67 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, *PhCH*₂), 3.59 (dd, 1H, H-3), y de ¹³C-RMN: (80 MHz), 137.3, 128.6, 128.3 y 128.1 (Ph), 72.4 (*PhCH*₂).

³⁰ a) P. A. Levene and A. L. Raymond, *J. Biol. Chem.*, **1933**, 102, 331. b) L. Hough and B. Otter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1966**, 173.

2.3.4. Reacción de deshidrohalogenación.

El último paso de la síntesis que origina las 4-metilidénfuranosas, entraña una deshidrohalogenación, nosotros empleando la metodología clásica³¹ utilizamos fluoruro de plata, sin embargo los rendimientos no eran muy buenos, y además se obtenían productos de sustitución (RCH₂OH), por lo cual decidimos utilizar fluoruro de cesio que abarata los costes, aumenta el rendimiento y acorta los tiempos de reacción. Los productos **5a,b** se describen por primera vez en este trabajo. El producto **5a** es un sólido cristalino de punto de fusión: 54-55°C, mientras que **5b** es un líquido viscoso, ambos presentan una banda (C=C) a 1680 cm⁻¹ en espectroscopia de infrarrojos, algunas señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, se indican en las tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **5a,b**.

| Compuestos | H-1 | H-2 | H-3 | H-5a | H-5b |
|------------|-------|--------|--------|--------|-------|
| 5a | 6.02d | 4.99dd | 5.57dt | 4.62dt | 4.31t |
| 5b | 5.80d | 4.56t | 4.28m | 4.48bs | 4.30t |

Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 400 MHz.

Tabla 2. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **5a,b**.

| Compuestos | J _{1,2} | J _{2,3} | J _{3,5a} | J _{3,5b} | J _{5a,5b} |
|------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 5a | 3.6 | 5.3 | 2.2 | 2.2 | 2.4 |
| 5b | 3.3 | 3.8 | 2.1 | 2.2 | 1.8 |

Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 400 MHz.

En la tabla 2, podemos apreciar las constantes de acoplamiento alílico del proton H-3, con los 2H-5, que junto con el gran desapantallamiento del C-4 (tabla 3), indican la presencia del doble enlace.

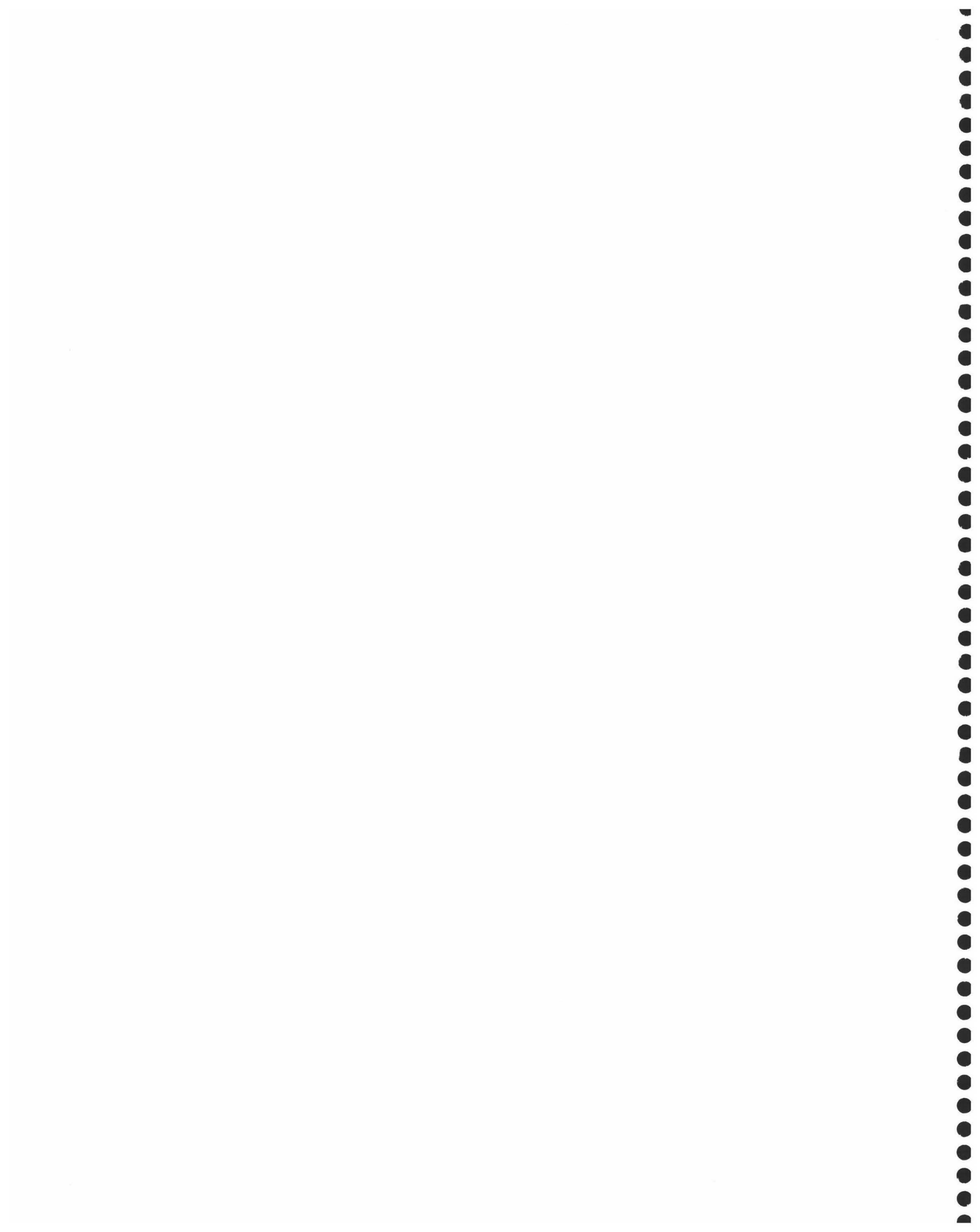
³¹ a) B. Helferich and H. Himen, *Ber.*, **1928**, 61, 1825. b) L. Hough and B. Otter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1966**, 173.

Síntesis de 4-metilidénfuranosas.

Tabla 3. ^{13}C -RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **5a,b**.

| Compuestos | C(1) | C(2,3) | C(4) | C(5) |
|------------|-------|--------------|-------|------|
| 5a | 105.1 | 77.6 72.1 | 156.8 | 84.8 |
| 5b | 104.3 | 77.4 76.9 | 158.8 | 83.9 |

Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 100 MHz.



3. NUCLEOSIDACIÓN DE 4-METILIDÉNFORASAS.

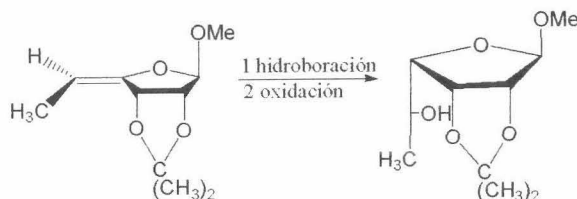


3.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Las referencias bibliográficas de azúcares que posean un doble enlace exocíclico de carácter vinílico, tanto en furanosas como piranosas, y que tengan una relación directa con las 4-metilidénfuranos, objeto de nuestro estudio, las podemos agrupar en tres apartados, en función de la disposición del doble enlace en el azúcar:

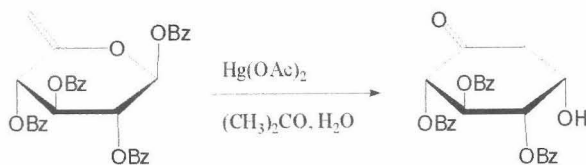
3.1.1. 4-alquénil derivados de furanosas y 5-metilidénpiranosas.

Se ha empleado la metil 5,6-didesoxi-2,3-O-isopropiliden- β -D-*eritro*-hex-4-enosido, para la transformación de una manera altamente estereoselectiva en el compuesto 6-desoxi-2,3-O-isopropiliden- β -D-gulofuranosa,³² a través de una hidroborcación, en donde el borano se une al doble enlace por la cara menos impedida estericamente, la cara opuesta al grupo isopropilideno. (ver esquema 3).



Esquema 3

También es de destacar la transformación de piranosas en sus análogos carbocíclicos, (Reacción de R. J. Ferrier),³³ en las cuales se parte de metilidénpiranosas, estando el doble enlace en la posición 5, y realizando sobre ellas un protocolo muy sencillo. (ver esquema 4).



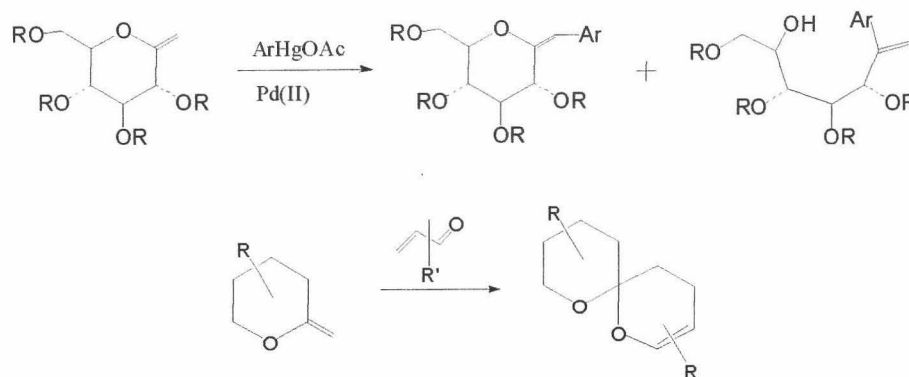
Esquema 4

³² H. Arzoumanian, E. M. Acton, and L. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 74.

³³ a) R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1455. b) R. Blattner, R. J. Ferrier, S. R. Haines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2413.

3.1.2. 1-alquenil derivados.

Aquellos azúcares que poseen el doble enlace sobre la antigua posición anomérica (1-alquenil derivados), tanto en furanosas como piranosas, se emplean para obtener C-glicósidos³⁴ y compuestos de estructura espiroacetálica a través de reacciones de Diels-Alder.³⁵ (ver esquema 5).



Esquema 5

3.1.3. Glicosidos vinílicos.

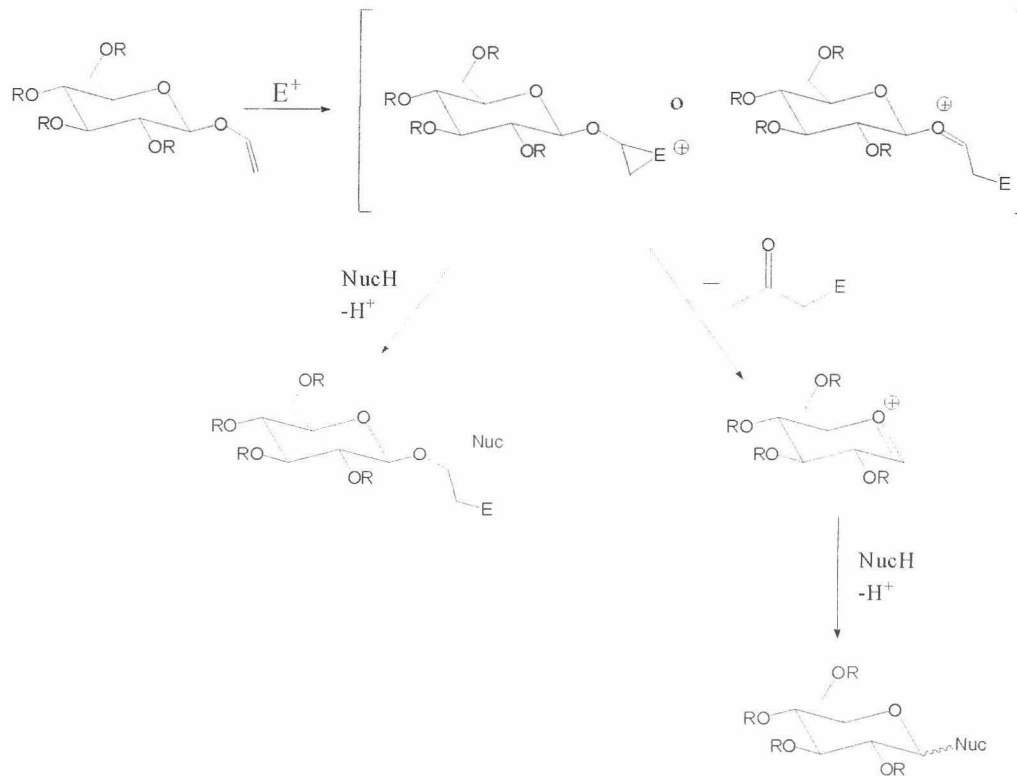
Otras agrupaciones relacionadas con las metilidénfuranosas o piranosas, por su carácter de éter vinílico, son los vinilglicósidos,³⁶ pero ya alejándose más del modelo estructural que estamos estudiando, se emplean como “glicosil donar”, en reacciones de O-glicosidación, para dar disacáridos. El mecanismo de acción lo podemos ver en el esquema 6.

³⁴ a) C. S. Wilcox, G. W. Long and H. Suh, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 395. b) T. V. RajanBabu and G. S. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5458.

³⁵ a) R. E. Ireland und D. Häbich, *Chem.Ber.* **1981**, 114, 1427. b) R. E. Ireland and J. P. Daub, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1303. c) T. V. RajanBabu and G. S. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5458. d) A. Bartolozzi, G. Capozzi, C. Falciani, S. Menichetti, C. Nativi, and A. P. Bacialli, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6490.

³⁶ a) T. D. Perrine, C. P. J. Glaudemans, R. U. Ness, J. Kyle, H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 664. b) L. Cottier, G. Remy, G. Descotes, *Synthesis* **1979**, 711. c) P. Rollin, V. Verez-Bencomo, P. Sinaÿ, *Ibid.* **1984**, 134. d) A. de Raadt, R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1009.

Nucleosidación de 4-metilidénfuranosas.



Esquema 6

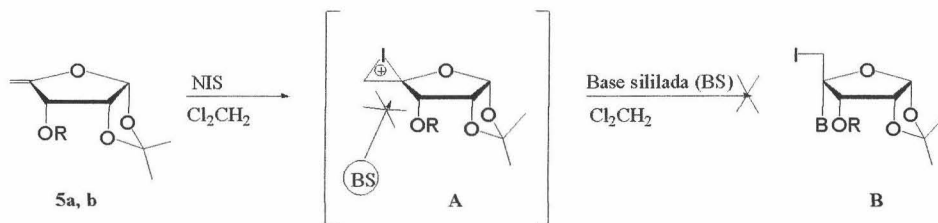
En él se aprecia la entrada del nucleófilo tanto en la posición anomérica (reacción de glicosidación), como sobre el aglicón.

3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En este apartado se van a desarrollar los experimentos de nucleosidación de las siguientes bases pirimidínicas sililadas: timina, uracilo, 5-fluorouracilo, y citosina. Dado que la timina no presenta acoplamiento entre los protones H-5 y H-6, y tiene un grupo metilo en C-5 que en espectroscopia de RMN tiene un desplazamiento singular, en una zona donde no resuena ningún otro núcleo, tanto en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, elegimos esta base como modelo para el seguimiento de la reacción de nucleosidación. Este mismo criterio se aplicará en el capítulo siguiente cuando se hagan nuevos nucleósidos sobre los sustratos que posteriormente se comentarán.

3.2.1. Caracterización de los productos obtenidos.

La elección de los alquénil derivados **5a** y **5b** como se dijo anteriormente (ver esquema 7), se hace en función de la estereoselectividad esperada por tener todos los sustituyentes en la cara α , de manera que el ataque electrofílico de la NIS al doble enlace exocíclico, ocurra por la cara β , menos impedida estéricamente, para dar un ión iodonio cíclico **A**. Nosotros esperábamos que este intermedio fuese abierto por ataque directo de las bases pirimidínicas sililadas sobre el C-4, por la cara opuesta a la entrada del electrófilo, es decir, la cara α , para dar los correspondientes nucleósidos **B**.

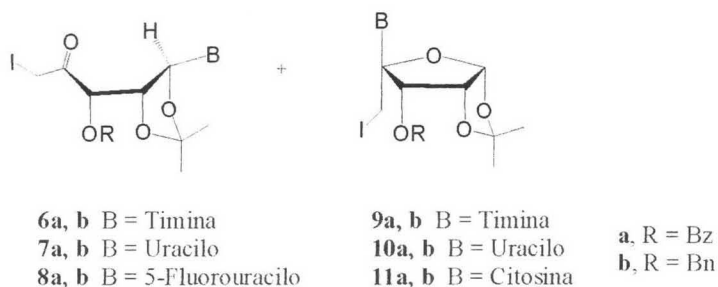


Esquema 7

Sin embargo, cuando llevamos a cabo la reacción, dos nucleósidos inesperados se han aislado en cada una de las reacciones. Por orden de elución en cromatografía de columna (éter-hexano, 2:1 \rightarrow éter), primero aparecen los productos **6a,b-8a,b**, que son el resultado de la entrada del nucleófilo en C-1, y a

Nucleosidación de 4-metilidénfuranos.

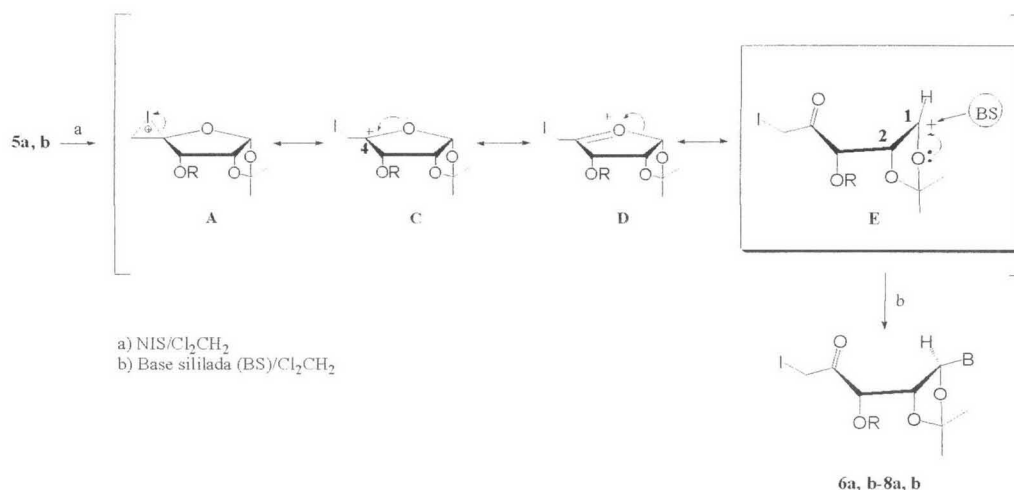
continuación los productos **9a,b-11a,b**, resultado de la entrada del nucleófilo en C-4, pero por la cara β . (ver esquema 8).



Esquema 8

nucleosidación sobre C-4

Los productos **6a,b-8a,b**, han debido formarse probablemente, por el ataque de la base sililada sobre el C-1, (estabilizado por la formación de un ión oxocarbenio, intermedio **E**), de manera similar a una S_N1 , donde el oxígeno anular hace de grupo saliente, formándose una cetona. Este ataque conlleva la apertura del anillo de azúcar, dando lugar a la formación de nucleósidos acíclicos. El mecanismo de reacción, no recogido antes en la bibliografía, se asemeja al que transcurre en las O-glicosidaciones de vinilglicósidos, mencionados con anterioridad en la introducción de este capítulo. (ver esquema 9).



Esquema 9

La elucidación estructural completa ha sido realizada por el estudio de sus propiedades espectroscópicas, de RMN, como indicamos en las tablas 4, 5 y 6.

Tabla 4. ^1H -RMN. Valores de desplazamiento químico de la unidad de azúcar de los compuestos **6a,b-8a,b**.

| Compuestos | H-1' | H-2' | H-3' | H-5'a | H-5'b |
|-----------------------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 6a* | 6.32d | 4.54dd | 6.17d | 4.25d | 4.04d |
| 7a[#] | 6.34d | 4.59dd | 6.23d | 4.28d | 4.07d |
| 8a[#] | 6.28dd | 4.55dd | 6.24d | 4.23d | 4.02d |
| 6b[#] | 6.23d | 4.33dd | 4.65d | 4.25d | 3.91d |
| 7b* | 6.20d | 4.37dd | 4.70d | 4.27d | 3.92d |
| 8b* | 6.17d | 4.36dd | 4.69d | 4.26d | 3.90d |

* Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 400 MHz.

[#] Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

Tabla 5. ^1H -RMN. Valores de constante de acoplamiento (Hz) de la unidad de azúcar de los compuestos **6a,b-8a,b**.

| Compuestos | $J_{1,2'}$ | $J_{1',F}$ | $J_{2',3'}$ | $J_{5'a,5'b}$ |
|-----------------------|------------|------------|-------------|---------------|
| 6a* | 6.6 | ----- | 4.1 | 11.5 |
| 7a[#] | 6.4 | ----- | 3.8 | 11.5 |
| 8a[#] | 6.4 | 1.6 | 3.5 | 11.4 |
| 6b[#] | 6.4 | ----- | 4.2 | 10.7 |
| 7b* | 6.2 | ----- | 3.8 | 10.6 |
| 8b* | 6.3 | 1.4 | 3.7 | 10.6 |

* Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 400 MHz.

[#] Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

Nucleosidación de 4-metilidénfuranos.

Tabla 6. ^{13}C -RMN. Desplazamiento químico de la unidad de azúcar de los compuestos **6a,b-8a,b**.

| Compuestos | C(1') | C(2') | C(3') | C(4') | C(5') |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 6a* | 82.7 | 79.5 | 73.4 | 198.6 | 4.2 |
| 7a[#] | 83.3 | 80.1 | 73.5 | 198.4 | 3.8 |
| 8a[#] | 83.2 | 80.1 | 73.4 | 198.6 | 3.7 |
| 6b[#] | 83.5 | 80.3 | 81.1 | 202.5 | 4.9 |
| 7b* | 83.8 | 80.3 | 81.7 | 202.6 | 4.8 |
| 8b* | 83.7 | 80.0 | 81.5 | 202.6 | 4.7 |

* Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 100 MHz.

[#] Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 80 MHz.

De estas tablas, conviene destacar los valores que difieren de los nucleósidos con el ciclo de furanosa, y que nos han servido para elucidar la estructura propuesta. Por espectroscopia de ^1H -RMN, la constante de acoplamiento observada para los protones H-1' y H-2' oscila entre 0 y 4 Hz según se encuentren en *trans* o en *cis*, aquí donde el anillo de furanosa se ha abierto, queda solo la rigidez impuesta por el anillo dioxolánico y hace que el valor llegue a más de 6 Hz. Es por espectroscopia de ^{13}C -RMN, donde se observan los cambios más drásticos, como el desplazamiento del C-4' a 200 ppm, lo que evidencia que se ha generado un grupo carbonilo, y el C-1' ha sufrido un apantallamiento de alrededor 15 ppm en comparación con los valores habituales de los nucleósidos.

La entrada de yodo sobre C-5' no ofrece duda, ya que aparece un metileno en el espectro de ^{13}C -RMN (off resonance) a campo muy alto.

Todos estos datos nos hacen pensar que la adición ha tenido lugar de una manera atípica, se trata de una adición electrofílica 1-4, donde el oxígeno anular de la furanosa, (incluido en ese sistema 1-4), juega un papel importante.

Queda por último la asignación de la configuración absoluta del carbono C-1'. Dada la existencia de carbocationes, se podría presagiar lo peor, la falta de estereoselectividad, sin embargo se observa siempre un solo producto de nucleosidación en C-1', por tanto la reacción es altamente estereoselectiva, pero hay que asignar la configuración. Para ello realizamos diversas experiencias nOe y, dado que la configuración en C-2' no ha debido de sufrir ningún cambio, podemos referenciar este centro y por irradiación sobre el H-2' ver si se excita el H-1'. Realizada esta experiencia se observa la amplificación de la señal del H-6,

lo que indica la disposición *trans* de los hidrógenos 1' y 2'. Teniendo en cuenta este resultado proponemos la estructura para **6a, b** que se representa en la figura 2.

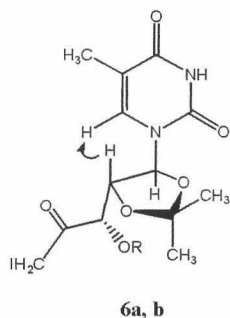
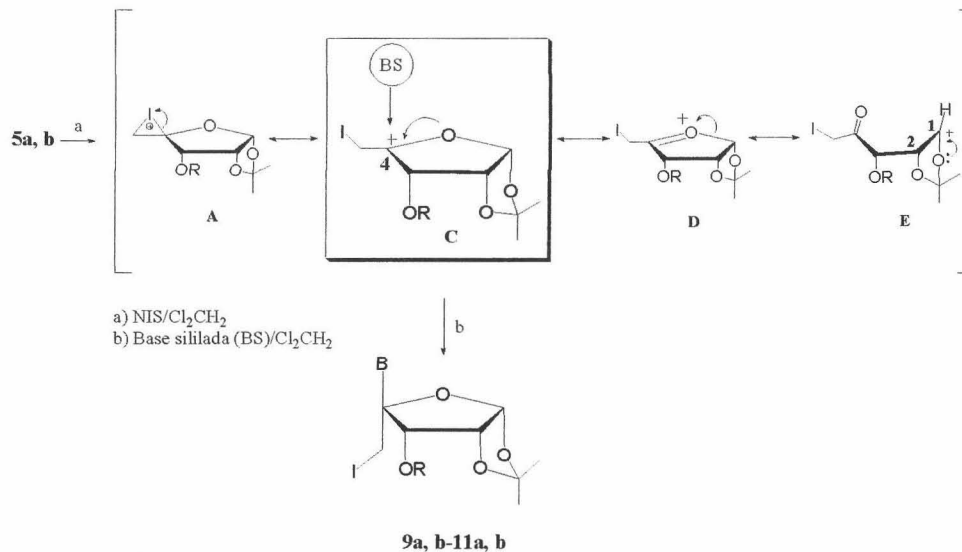


Figura 2

nucleosidación sobre C-1

Los productos **9a, b-11a, b**, han sido originados por el ataque de la base sililada sobre el C-4 del azúcar, estabilizado también por la formación de un ión oxocarbenio, intermedio **C**, pero con la esteoquímica impropia de una adición electrofílica iniciada por halógeno, o sea, una adición “syn”. (ver esquema 10).



Esquema 10

Nucleosidación de 4-metilidénfuranosas.

La entrada de la base en C-4, se comprueba por el estudio espectroscópico de RMN, que a continuación indicamos y cuyas señales más relevantes se recogen en las tablas 7, 8 y 9:

Tabla 7. ^1H -RMN. Valores de desplazamiento químico de la unidad de azúcar para los compuestos **9a,b-11a,b**.

| Compuestos | H-1' | H-2' | H-3' | H-5'a | H-5'b |
|-------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 9a* | 5.97d | 4.99dd | 5.85d | 4.40d | 3.89d |
| 10a[#] | 5.98d | 5.03dd | 5.89d | 4.43d | 3.95d |
| 11a*[^] | 6.00d | 4.94dd | 5.74d | 4.52d | 3.84d |
| 9b* | 5.72d | 4.53dd | 4.50d | 4.28 | 3.74d |
| 10b[#] | 5.71d | 4.54dd | 4.50d | 4.29d | 3.76d |
| 11b*[^] | 5.83d | 4.76dd | 4.53d | 4.47d | 3.53d |

* Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 400 MHz.

[#] Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

[^] Realizados en $\text{DMSO}-d_6$.

Tabla 8. ^1H -RMN. Valores de constantes de acoplamiento de la unidad de azúcar para los compuestos **9a,b-11a,b**.

| Compuestos | $J_{1',2'}$ | $J_{2',3'}$ | $J_{5'a,5'b}$ |
|-------------------------|-------------|-------------|---------------|
| 9a* | 2.6 | 4.9 | 11.4 |
| 10a[#] | 2.7 | 4.9 | 11.5 |
| 11a*[^] | 3.1 | 5.3 | 11.0 |
| 9b* | 2.8 | 5.0 | 11.8 |
| 10b[#] | 2.9 | 5.0 | 11.8 |
| 11b*[^] | 3.0 | 4.8 | 11.0 |

* Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 400 MHz.

[#] Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

[^] Realizados en $\text{DMSO}-d_6$.

Tabla 9. ^{13}C -RMN. Valores de desplazamiento químico de la unidad de azúcar de los compuestos **9a,b-11a,b**.

| Compuestos | C(1') | C(2') | C(3') | C(4') | C(5') |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 9a* | 103.9 | 79.9 | 76.9 | 96.3 | 10.0 |
| 10a[#] | 103.9 | 79.9 | 76.7 | 96.5 | 10.1 |
| 11a*[^] | 104.0 | 79.8 | 76.5 | 95.8 | 11.5 |
| 9b* | 103.8 | 80.4 | 82.5 | 97.7 | 10.4 |
| 10b[#] | 103.8 | 80.4 | 82.5 | 98.0 | 10.5 |
| 11b*[^] | 103.5 | 80.2 | 82.4 | 96.8 | 12.0 |

* Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 100 MHz.[#] Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 80 MHz.[^] Realizados en $\text{DMSO}-d_6$.

De la misma manera que se propuso la estructura para **6a,b**, **7a,b**, **8a,b**, se hace un estudio basado en la espectroscopia de RMN para la determinación de **9a,b-11a,b**, así la agrupación de los hidrógenos de la unidad de azúcar, tanto en sus valores de desplazamiento como en los de acoplamiento, para H-1', 2' y 3', no experimentan variaciones apreciables sobre sus materias primas, indicando que ahí no ha habido cambios estructurales, las diferencias se muestran sobre las posiciones 4' y 5'. La entrada de yodo electrofílico en la posición 5' no ofrece ningún tipo de dudas, dado que la agrupación $-\text{CH}_2\text{I}$ está muy bien establecida por ^{13}C -RMN. Ahora la base ha debido de atacar al C-4', y por tanto, este carbono no es de naturaleza carbonílica, sino más bien acetálica y los desplazamientos se hallan entorno a 96 ppm. El C-4' se ha convertido en un nuevo centro quiral, cuya configuración hay que determinar. En principio, se espera la adición al doble enlace promovida por un ión yodonio del tipo *trans*, al realizar la comprobación por experimentos nOe, ya que al ser cuaternario no cabe soportar la asignación en valores de constante de acoplamiento, nos dimos cuenta de que el H-1' experimentaba valores positivos de nOe con el H-6, indicando su proximidad en el espacio, y claro su disposición sobre la misma cara del anillo, por lo que deducimos que la adición ha seguido una estereoquímica "syn". (ver figura 3).

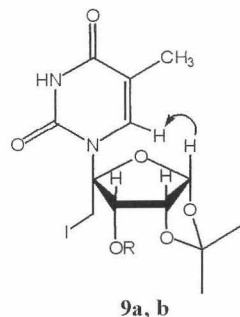
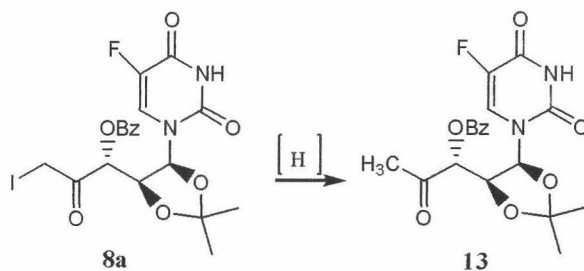


Figura 3

Esto nos hace pensar, que el intermedio ión yodonio, no permanece cíclico, sino que está en equilibrio, abriéndose y cerrándose, debido al par de electrones del oxígeno del anillo, que asisten al carbono deficitario de electrones. Además, teniendo en cuenta la rigidez de la molécula por su estructura cíclica, y el impedimento estérico de la cara α cuando no se encuentra abierto el anillo de furanosa, todo esto hace que la estereoselectividad de la reacción llegue a ser comparable a la de un mecanismo concertado.

A la vista de nuestros resultados en el empleo de distintas bases pirimidínicas, podemos decir, que la mayor o menor nucleofilia de estas bases, esta implicada directamente en la formación de un tipo u otro de nucleósido. Así, la base más nucleófila, la citosina, reacciona para dar los nucleósidos cíclicos **11a** y **11b**, mientras que el 5-fluorouracilo, menos nucleófilo, origina solamente los nucleósidos acíclicos **8a** y **8b**. La timina y el uracilo, al tener nucleofilias moderadas, producen mezclas de ambos tipos.

La presencia de la agrupación yodometilcetona (C-4' y C-5' a 200 y 5 ppm, respectivamente) se intentó poner de manifiesto, llevando a cabo la reacción de Feist-Benary con el acetoacetato de etilo, para obtener el derivado furánico correspondiente, pero no resultó ser un buen procedimiento al originarse una mezcla de productos de difícil purificación, por lo que se abandonó esta reacción. Finalmente, en los compuestos **6a,b-8a,b**, fue demostrada mediante la hidrogenación catalítica de **8a**, para dar la correspondiente metilcetona, **13**, apreciando en este compuesto las nuevas señales en $^1\text{H-RMN}$, a 2.29 ppm (s, 3H, CH_3CO), y en $^{13}\text{C-RMN}$ a 28.0 ppm (CH_3CO), (ver esquema 11).



Esquema 11

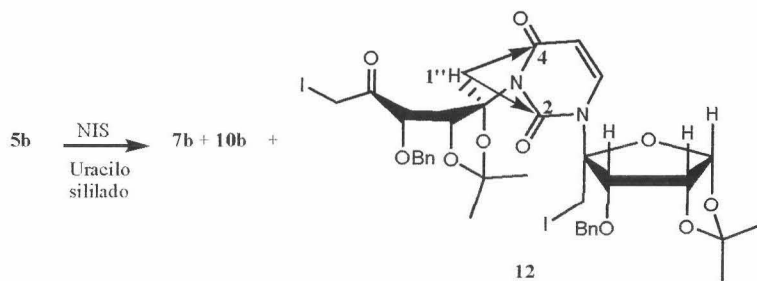
3.2.2. La singularidad del uracilo.

La reacción con uracilo sililado sobre **5b**, además de los nucleósidos **7b** y **10b** origina un tercer producto **12**, que indica adición al doble enlace de la 4-metilidénfuranosa, su movilidad es más alta en cromatografía. Cuando realizamos los espectros de RMN de esta sustancia, apreciamos las señales de ambas formas de nucleosidación correspondientes a los productos de **7b** y **10b**, con leves alteraciones. Esto unido a que se trataba de un líquido viscoso nos hizo pensar que era una mezcla, tal vez de los estereoisómeros no encontrados en las nucleosidaciones anteriores. Los intentos de purificación que realizamos estaban condenados al fracaso, puesto que se trataba ya de una sustancia pura. La relectura de sus espectros nos puso de relieve la presencia de dos unidades de azúcar frente a una sola de uracilo, y la ausencia de hidrógeno en N-3 indicaba la doble glicosidación del uracilo. Efectivamente fue el espectro de masas quien nos sacó de la duda (LSIMS): m/z : 911.0515 [$M^+ + Na$], indicaba una fórmula molecular para $C_{34}H_{38}N_2O_{10}I_2Na$ 911.0514 (desviación -0.1 ppm). Queda pues evidenciada la doble glicosidación del uracilo.

Ahora nos queda por determinar la unión de cada nitrógeno del uracilo, a que carbono de la furanosa de origen queda fijado. Dado que son dos unidades de azúcar distintas (ataque a C-1'' y a C-4') y considerando que la estereoquímica de ambos carbonos debería de ser la mostrada en **7b** y **10b**, nos caben solo dos posibilidades de unión: N₁-C_{4'} y N₃-C_{1''} o la inversa. La respuesta a esta dualidad nos la proporciona nuevamente la resonancia nuclear magnética. Así un experimento de HMBC, que permite correlacionar una interacción protón-carbono

Nucleosidación de 4-metilidénfuranos.

a una distancia de dos e incluso tres enlaces, nos puso de manifiesto la interacción existente entre el protón del C-1'' y los carbonos C-2 y C-4 del uracilo, indicando que la unidad de azúcar de cadena abierta se une al N-3 del uracilo. (ver esquema 12 y figura 4).



Esquema 12

Para la formación de esta sustancia, nosotros hacemos la siguiente suposición, primero se ha debido formar **10b** por ataque del uracilo sililado sobre el C-4 de la 4-metilidénfuranosa, ya que todas las nucleosidaciones han ocurrido por el N-1 de las bases pirimidínicas, que es el más nucleófilo, y en segundo lugar, este nucleósido **10b** ha debido atacar a otra molécula de 4-metilidénfuranosa que aún queda sin reaccionar, esta nueva nucleosidación, que ha ocurrido sobre el nitrógeno más impedido de la base, ha tenido que efectuarse sobre la posición del azúcar más favorecida estéricamente.

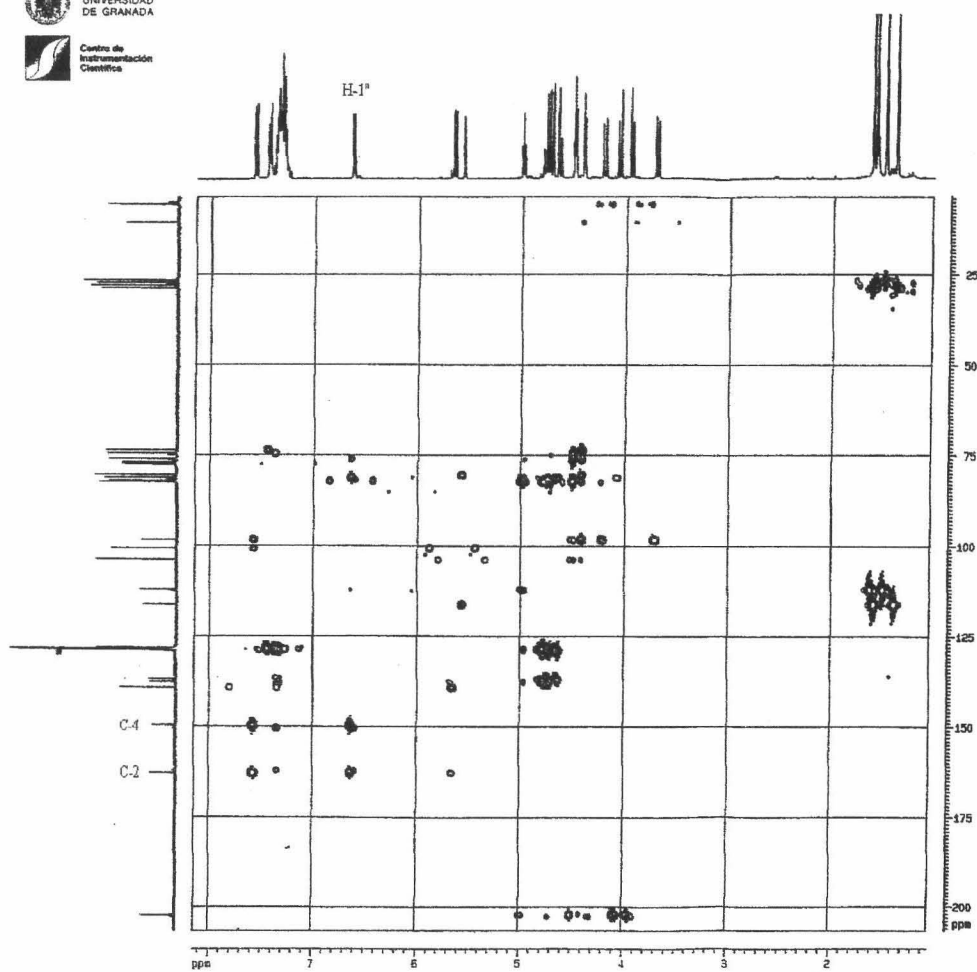



Figura 4. HMBC del producto 12.



4. SÍNTESIS DE 1,2-O-TIOCARBONATOS.

4.1. OBJETIVOS.

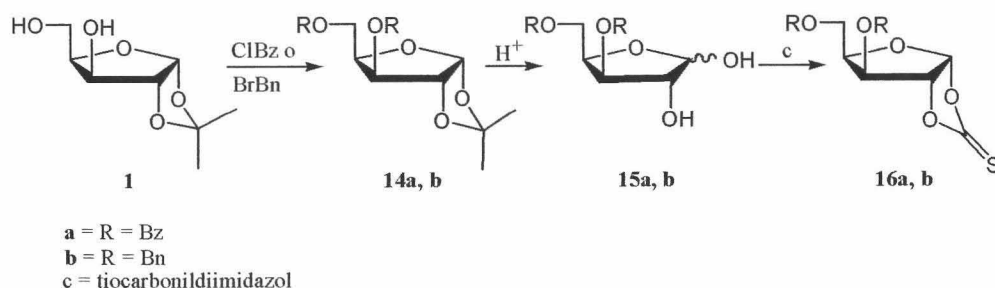
Se pretende estudiar la reactividad de 1,2-O-tiocarbonatos de configuración xilo- y ribofuranosa, con los hidroxilos de las posiciones 3 y 5 convenientemente protegidos, como “glicosil donador” en reacciones de nucleosidación. Los de configuración xilofuranosa, ya han sido empleados por T. Mukaiyama¹⁹ en reacciones de O-glicosidación, como hemos indicado en la introducción general, pero no en N-alquilaciones.

Estos azúcares, pasan por ser unos sustratos ideales para llevar a cabo la reacción de nucleosidación, ya que son fáciles de preparar a través de un protocolo de reacciones bien establecido; son estables, permitiendo una cómoda manipulación, y además, debido a la configuración en la posición 2, se debe favorecer la estereoquímica de la reacción, por diferencia de impedimento estérico entre la cara β , menos impedida y la cara α , donde está el grupo tiocarbonato.

4.2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

4.2.1. Materias primas con configuración "xilo".

El producto 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xylofuranosa, **16b**, se ha reportado anteriormente por T. Mukaiyama,¹⁹ J. J. Patroni,³⁷ y R. Robles,³⁸ los cuales le han dado las aplicaciones siguientes: Mukaiyama, lo emplea para obtener O-glicósidos; Patroni intenta obtener haluros de glicosilo, aunque la reacción no transcurre con éxito, y R. Robles lo aplica en la obtención de glicales. Por tanto, para obtener este derivado, hemos empleado la misma metodología que en trabajos anteriores, siguiendo un protocolo de reacciones sencillo a partir de la monoisopropilidexilosa, **1**, como podemos ver en el esquema 13. De igual manera hemos sintetizado el 3,5-di-O-benzoil derivado **16a**,³⁸ obtenido también por nosotros con anterioridad como precursor del glical correspondiente. En este caso, para la formación de ambos tiocarbonatos a partir de los correspondientes 1,2-dioles, hemos utilizado como reactivo tiocarbonildiimidazol, en vez de tiofosgeno, que dificulta más el procesamiento de la reacción.



Esquema 13

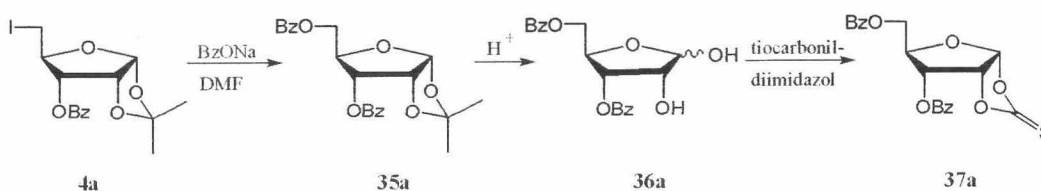
³⁷ J. J. Patroni, R. V. Stick, D.M.G. Tilbrook, B. W. Skelton, and A.H. White, *Aust. J. Chem.*, **1989**, *42*, 2127

³⁸ Rafael Robles Díaz, Concepción Rodríguez Melgarejo, Isidoro Izquierdo Cubero, María T. Plaza López-Espinosa, *Carbohydr. Res.*, **1997**, *300*, 375.

La hidrólisis del grupo isopropilideno se realiza con trifluoroacético/agua en una proporción de 3:2, en estas condiciones no se observa la pérdida de los grupos protectores.

4.2.2. Materias primas de configuración “ribo”.

Estas sustancias no se han publicado con anterioridad, y para su obtención hemos tenido que seguir dos rutas de síntesis distintas, en función de los grupos protectores seleccionados, benzoatos o bencilos. El esquema de síntesis del tiocarbonato benzoilado se detalla a continuación:

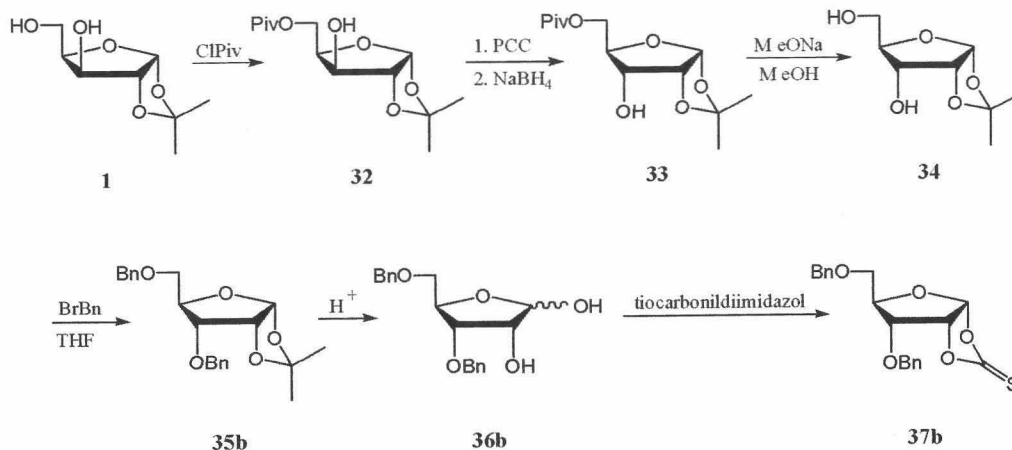


Esquema 14

A partir del producto **4a**, utilizado como precursor en la síntesis de las 4-metilidénfuranosas, se ha obtenido el derivado **35a**,³⁹ por sustitución del yodo de la posición 5, con un grupo benzoato, a través de una S_N2 . De este intermedio, la obtención del correspondiente tiocarbonato, sigue el mismo procediendo que para las xilofuranosas, es decir, hidrólisis del isopropilideno con trifluoroacético/agua, y formación del tiocarbonato cíclico con tiocarbonildiimidazol.

Para obtener el tiocarbonato bencilado correspondiente, **37b**, hemos seguido un protocolo de síntesis que viene recogido en el esquema 15.

³⁹ a) Pilles Gosselin, Frédéric Puech, Corinne Génu-Dellac and Jean-Louis Imbach, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 249, 1. b) Luigi A. Agrofoglio, Jean-Claude Jacquinet, and Gérard Lancelot, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1411.



Esquema 15

La protección selectiva del hidroxilo primario de la monoisopropilidexilosa, **1**, con cloruro de pivaloilo origina **32**,⁴⁰ y su posterior conversión en **33**,⁴¹ se realiza a través de una secuencia de reacciones que han sido puestas a punto por nuestro Grupo de Investigación en anteriores trabajos. La saponificación del grupo pivaloilo mediante la metodología de Zemplen origina **34**.⁴² A partir de aquí, hasta la obtención de **37b** se sigue la secuencia habitual, o sea, bencilación convencional, para dar **35b**,⁴³ hidrólisis del grupo isopropilideno y formación del tiocarbonato con tiocarbonildiimidazol.

⁴⁰ M.-Ch. Cheng, K. Kim, Y.-T. Lin, J. S. Plumier, J. Talhouk, Y. Wang, T.-P. You, and H. S. Mosher, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 4861.

⁴¹ Rafael Robles Díaz, Concepción Rodríguez Melgarejo, Isidoro Izquierdo Cubero, María T. Plaza López-Espinosa, *Carbohydr. Res.*, **1997**, 300, 375.

⁴² a) N. A. Hughes and P. R. H. Speakman, *Carbohydr. Res.*, **1965**, 1, 171. b) G. O. Aspinall and R. R. King, *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 394. c) Pilles Gosselin, Frédéric Puech, Corinne Génudellac and Jean-Louis Imbach, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 249, 1.

⁴³ Goetz Ritzmann, Robert S. Klein, David H. Hollenberg and J. Fox, *Carbohydr. Res.*, **1975**, 39, 227.

4.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Las estructuras de los productos **16a,b** se determinan por espectroscopia de ^1H -RMN, dando unos valores coincidentes con los aportados en la bibliografía.³⁸

Para la síntesis de las materias *ribo*, repetimos la metodología expuesta para las 4-metilidénfuranosas que nos conduce hasta el intermedio **4a,b**, con buenos rendimientos. Figura 5

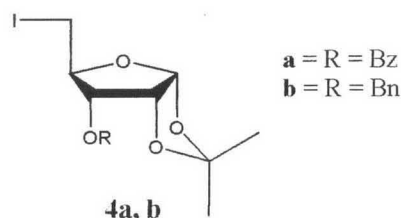


Figura 5

Para obtener los derivados dibenzoilados y dibencilados de la ribofuranosa, a partir de este intermedio, la reacción más directa, consiste en cambiar el yodo por los grupos benzoato y bencilo, a través del ataque nucleofílico del benzoato sódico y del bencilato sódico, respectivamente. La reacción con benzoato sódico transcurre adecuadamente en dimetilformamida a 120°C , tardando 4 horas, con rendimientos del 85 %; pero la reacción con bencilato sódico, al ser una base más fuerte, produce el producto de eliminación, por lo que tenemos que descartar esta reacción. También se intenta el cambio de yodo por hidroxilo, con tratamiento de óxido de plata, para luego bencilarlo, pero esta reacción tampoco resulta efectiva. Así, se abandona este planteamiento de síntesis, por el propuesto con anterioridad, que no utiliza el yodo, sino un grupo éster (pivaloato), para la protección selectiva del hidroxilo primario de la monoisopropilidexilosa, y que se elimina fácilmente por saponificación con metóxido sódico, una vez transformado en la ribofuranosa correspondiente, a través de una secuencia de reacciones de oxidación (PCC) y reducción (borhidruro sódico).

El producto 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-isopropiliden- α -D-ribofuranosa, **35a**, se determina, por sus propiedades espectroscópicas de RMN, que ponen de

manifiesto, tanto en $^1\text{H-RMN}$ como $^{13}\text{C-RMN}$, la pérdida del yodo y la entrada del benzoato, así, el metileno de la posición 5 en el derivado **4a**, aparecen como dos dobles dobletes a un desplazamiento químico de 3.52 y 3.37, con una $J_{5a,5b} = 11.1$ Hz; mientras que los 2H-5, en el derivado **35a**, aparecen a, 4.70 y 4.50, también como dos dobles dobletes, con una $J_{5a,5b} = 11.7$ Hz. No obstante, es en $^{13}\text{C-RMN}$, donde se aprecia mejor el cambio de yodo por benzoato, debido a la gran diferencia de desplazamiento entre el metileno con yodo, que aparece a 5.2 ppm y el metileno con un grupo benzoato que aparece a 63.2 ppm.

La hidrólisis de este derivado para dar **36a**, transcurre muy bien, en las condiciones descritas para los derivados de la xilosa, trifluoroacético/agua, en proporción 3:2, terminando la reacción en 3 horas. Sin embargo, hay que tener precaución en el procesamiento de este producto, asegurándose de que se neutraliza correctamente con carbonato sódico, y que la purificación en columna cromatográfica, es prácticamente una percolación muy rápida, para evitar que haya migración del grupo benzoato a la posición 2, que origina una mezcla de isómeros de muy difícil purificación. El producto **36a**, es una mezcla de anómeros que mutarrota: $[\alpha]_D = 62^\circ$ en cloruro de metileno.

La síntesis del tiocarbonato **37a**, se realiza, como hemos adelantado antes, empleando tiocarbonildiimidazol, en cloruro de metileno anhidro, añadiendo un ligero exceso de reactivo (1.1 molar), tardando la reacción aproximadamente una hora. Este nuevo producto se pone de manifiesto por su mayor Rf en ccf, en éter, y se determina por sus propiedades espectroscópicas, ver tablas 10, 11 y 12.

En cuanto a la síntesis del tiocarbonato bencilado, **37b**; la pivaloilación selectiva del hidroxilo primario de la monoisopropilidenxilosa, transcurre con muy buenos rendimientos, entorno al 90%, cuando se realiza a 0°C con una adición lenta del reactivo. También la reacción de oxidación del hidroxilo en posición 3 transcurre favorablemente con PCC, para dar la correspondiente α -D-*eritro*-pent-3-ulofuranosa, si bien, esta reacción es muy difícil de seguir por ccf, ya que no aparecen manchas nítidas, sino muy alargadas, tal vez debido a la existencia de gem-diol en equilibrio con la ulosa, (generado en la propia ccf), no pudiéndose apreciar si el producto de partida se ha consumido o no, lo que supone un ligero inconveniente. Nosotros hemos evitado este inconveniente, dando un tiempo de reacción de 10 horas, para asegurarnos que se completa la oxidación. La reducción con borhidruro sódico para dar el derivado **33**, no entraña ninguna

Síntesis de 1,2-O-tiocarbonatos.

complicación, así como el resto de reacciones que conducen al tiocarbonato **37b**, que se determina por sus propiedades espectroscópicas, ver tablas 10, 11 y 12.

Tabla 10. ^1H -RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **37a,b**.

| Compuestos | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5a | H-5b |
|------------|-------|-------|------------|-------|--------|--------|
| 37a | 6.43d | 5.59t | 5.24dd | 4.62m | 4.78d | 4.55dd |
| 37b | 6.25d | 5.04t | 4.15-4.07m | | 3.79dd | 3.61dd |

Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

Tabla 11. ^1H -RMN (bandas seleccionadas). Valores de constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **37a,b**.

| Compuestos | $J_{1,2}$ | $J_{2,3}$ | $J_{3,4}$ | $J_{4,5a}$ | $J_{4,5b}$ | $J_{5a,5b}$ |
|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| 37a | 4.7 | 5.1 | 9.0 | 3.0 | 4.8 | 12.2 |
| 37b | 4.8 | 4.6 | ----- | 1.6 | 2.9 | 11.4 |

Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

Tabla 12. ^{13}C -RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **37a,b**.

| Compuestos | C=S | C(1) | C(2,3,4) | C(5) |
|------------|-------|-------|----------|------|
| 37a | 189.7 | 106.6 | 80.8 | 61.7 |
| | | | 77.0 | |
| 37b | 190.6 | 107.2 | 81.2 | 66.7 |
| | | | 79.8 | |
| | | | 75.9 | |

Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 80 MHz.

En la tabla 10, se puede apreciar un ligero desapantallamiento (unas 0.5 ppm) de los protones H-1 y H-2, con respecto a los compuestos **35a,b**, con la agrupación isopropilideno, debido al aumento de electronegatividad que supone el cambio de un carbono por un azufre, y en la tabla 12, aparece una señal de carbono a un desplazamiento de unas 190 ppm, propia de la agrupación de tiocarbonato.



5. NUCLEOSIDACIÓN DE 1,2-O-TIOCARBONATOS.

5.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

El grupo tiocarbonato, y más concretamente, funciones relacionadas con este, como son los xantatos y los tiocarbonatos cíclicos, tienen un papel importante en la química de carbohidratos.

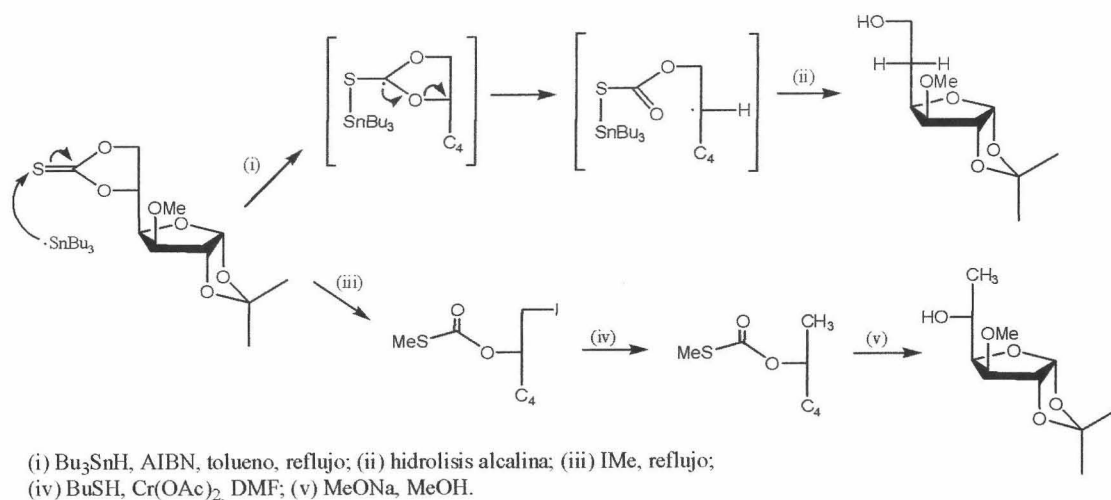
5.1.1. Reducción de Barton-McCombie.

Una de las principales aplicaciones de los ésteres de xantato y los metilxantatos, es la de obtener desoxiazúcares de una manera muy eficiente. La reacción de desoxigenación consiste en tratar el metilxantato con hidruro de tributilestaño en presencia de AIBN, en tolueno a reflujo. Esta reacción, que ha sido ampliamente utilizada en síntesis orgánica, se conoce como la reducción de Barton-McCombie,⁴⁴ transcurre a través de intermedios radicalarios, y comienza con la formación de un enlace entre el estaño radical y el azufre, debido a la afinidad del metal por este átomo. Una extensión de esta metodología es la monodesoxigenación de tiocarbonatos cíclicos.⁴⁵ En esta reacción, debido a que se pueden formar regioisómeros, solo una alta regioselectividad es posible cuando el tiocarbonato se forma en dioles terminales. Por ej., la 1,2-O-isopropiliden-3-O-metil-5,6-O-tiocarbonil- α -D-glucofuranosa, da solamente el 5-desoxiazúcar derivado cuando se trata con hidruro de tributilestaño. Por otro lado, si este azúcar se trata con yoduro de metilo a reflujo, el tiocarbonato cíclico se abrirá, metilándose el azufre y entrando el yodo en C-6, que es reducido con butanotiol y acetato de cromo II. Por último, la hidrólisis alcalina del resto de tiocarbonato en C-5, origina el 6-desoxiazúcar correspondiente, en alto rendimiento. Como podemos ver en el esquema 16.

Si el tiocarbonato está en 2,3-, la regioselectividad se pierde, obteniéndose 2- y 3-desoxiazúcares derivados en una relación de 1:2, para la glucopiranososa.

⁴⁴ D. H. R. Barton and S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574.

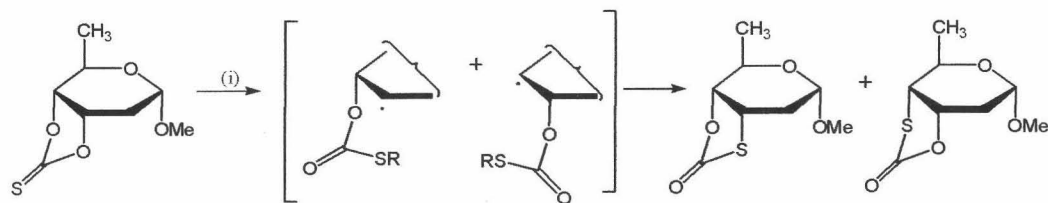
⁴⁵ D. H. R. Barton and R. Subramanian, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1718.



Esquema 16

5.1.2. Isomerización de tiocarbonatos.

Una reacción que se observa cuando se tratan tiocarbonatos cíclicos con un defecto (0.5 equivalentes) de hidruro de tributilestaño,⁴⁶ es la isomerización del azufre por oxígeno, para dar OS-tiocarbonatos, ver esquema 17:



$\text{R} = \text{SnBu}_3$
 (i) AIBN, Bu_3SnH (0.5 equiv.), PhH , reflujo.

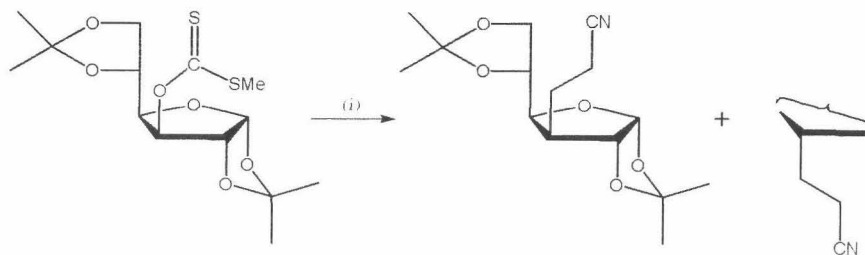
Esquema 17

⁴⁶ a) Y. Tsuda, K. Kanemitsu, K. Kamimoto, T. Kikuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 2148. b) K. V. Laak, H.-D. Scharf, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4505.

Esta isomerización también se lleva a cabo cuando se trata el tiocarbonato cíclico con yoduro potásico en acetonitrilo a reflujo,⁴⁷ con bromuro de metilo y con cantidades catalíticas de haluros de tetrabutilamonio.⁴⁸

5.1.3. Cambio del grupo metilxantato por una cadena carbonada.

Otra aplicación importante del grupo metilxantato, consiste en desoxigenar el azúcar con hidruro de tributilestaño, para dar un intermedio radical, que reacciona con un alqueno deficitario de electrones. Esto permite obtener desoxiazúcares que poseen una cadena carbonada funcionalizada.⁴⁹ (Ver esquema 18).



(i) Bu_3SnH , $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, AIBN, PhMe, reflujo.

Esquema 18

5.1.4. Obtención de alquenos a partir de tiocarbonatos cíclicos.

Los tiocarbonatos cíclicos también pueden originar alquenos, cuando se tratan con 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina. Esta reacción conocida como la desoxigenación de Corey,⁵⁰ es uno de los métodos más eficaces para obtener alquenos *cis*, a partir de 1,2-dioles. Nuestro Grupo de Investigación ha aplicado

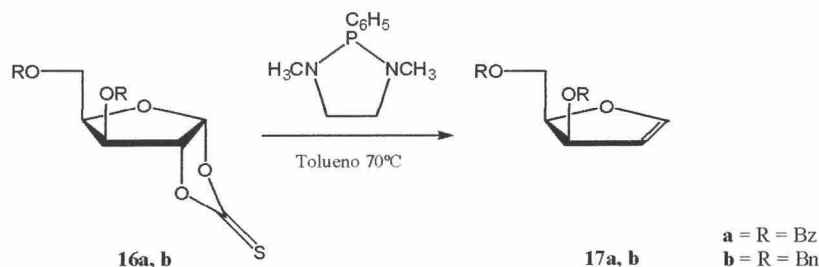
⁴⁷ a) F. N. Jones and S. Andreades, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 3011. b) D. H. R. Barton and R. Subramanian, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1718.

⁴⁸ J. J. Patroni, R. V. Stick, D. M. G. Tilbrook, B. W. Skelton and A. H. White, *Aust. J. Chem.*, **1989**, 42, 2127.

⁴⁹ B. Giese, J. A. González-Gómez and T. Witzel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 69.

⁵⁰ E. J. Corey and P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1979.

esta metodología con éxito para obtener glicales de furanosa,³⁸ a partir del correspondiente 1,2-tiocarbonato, (ver esquema 19), mientras que Patroni⁴⁸ ha obtenido glicales de piranosa, por tratamiento del 1,2-tiocarbonato derivado con un exceso de hidruro de tributilestaño.



Esquema 19

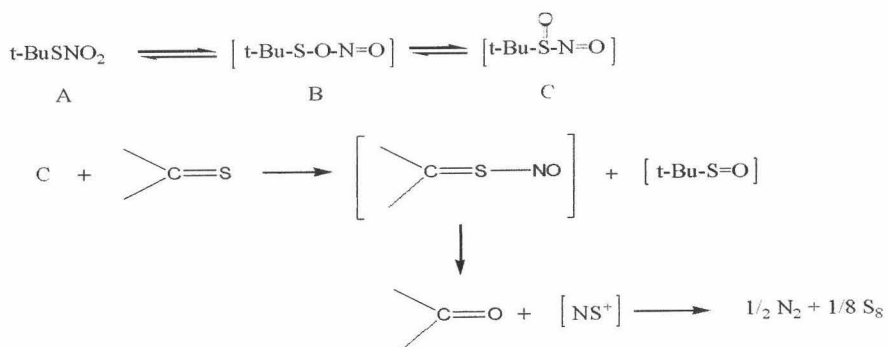
5.1.5. Cambio del azufre tiocarbonílico, por oxígeno.

Una nueva modificación que se realiza sobre tiocarbonatos y derivados, es el cambio del azufre tiocarbonílico por oxígeno, para dar el correspondiente carbonilo.⁵¹ Esta reacción de desulfuración, que ha sido ensayada con distintos reactivos,⁵² alcanza buenos rendimientos cuando se trata el tiocarbonato con tionitrato de *tert*-butilo, en acetonitrilo a cero grados centígrados. El tionitrato de *tert*-butilo es conocido por ser un agente efectivo para desaminar arilaminas,⁵³ pero en compuestos como tioamidas, no se ha observado N-nitrosación, siendo selectiva la S-nitrosación, y por tanto la desulfuración. (Ver esquema 20).

⁵¹ H. J. Kim and Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1669.

⁵² a) M. Mikolajczyk and J. Luczak, *Synthesis*, **1974**, 491. b) M. Mikolajczyk and J. Luczak, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2132. c) N. J. Cussans, S. V. Ley, and D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1650.

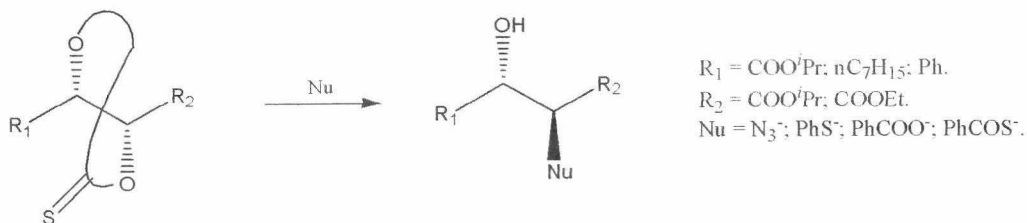
⁵³ Y. H. Kim, K. Shinhama, and S. Oae, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4519.



Esquema 20

5.1.6. Apertura de tiocarbonatos cíclicos con distintos nucleófilos.

La mayoría de las reacciones comentadas hasta ahora, han utilizado la estructura de tiocarbonato para proteger y/o eliminar grupos hidroxilo dentro de la molécula, no teniendo por finalidad el abrir el tiocarbonato con nucleófilos, excepto el tratamiento con yoduro de metilo, aunque en este caso, no se pretende yodar la molécula, sino que es un paso previo para la reducción. Por tanto, si revisamos la bibliografía, para buscar referencias que estén más relacionadas con el protocolo de síntesis que proponemos, además del trabajo de T. Mukaiyama,¹⁹ encontramos otro trabajo, debido a S. Y. Ko⁵⁴ en el que abren tiocarbonatos cíclicos derivados del tartrato de dietilo, con distintos nucleófilos en medio básico. Con tiocarbonatos cíclicos derivados de *treo*-2,3-dihidroxiésteres, la apertura es regioselectiva para la posición α . (Ver esquema 21).

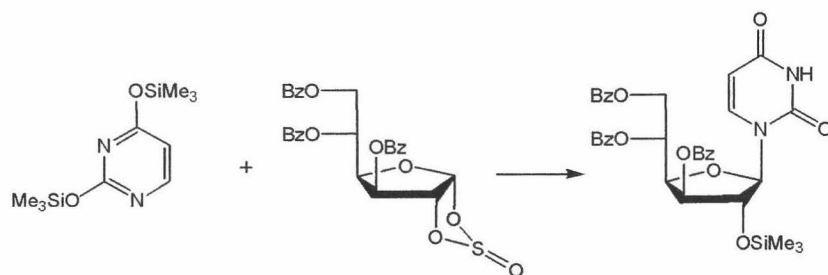


Esquema 21

⁵⁴ S. Y. Ko, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6250.

5.1.7. Nucleosidación de 1,2-sulfitos cíclicos.

Por último indicar, que aunque los 1,2-tiocarbonatos de furanosa, no han sido nucleosidados; en compuestos de estructura relacionada, los 1,2-sulfitos cíclicos de furanosa, C. H. Gagnieu ha llevado con éxito la nucleosidación,⁵⁵ empleando únicamente, exceso de base pirimidínica sililada a altas temperaturas, sin disolvente ni catalizador. (Ver esquema 22).



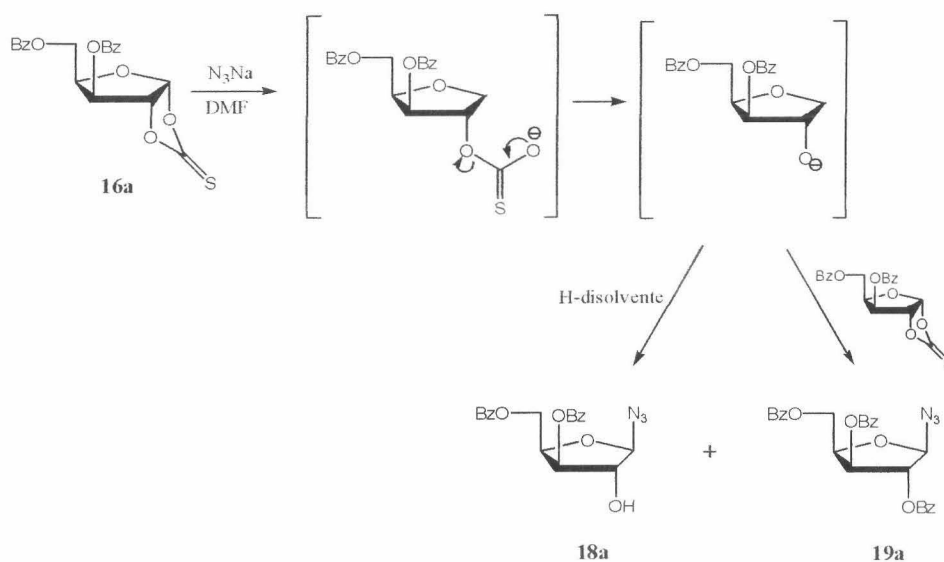
Esquema 22

⁵⁵ C. H. Gagnieu, A. Guiller and H. Pacheco, *Carbohydr. Res.*, **1988**, 180, 233.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

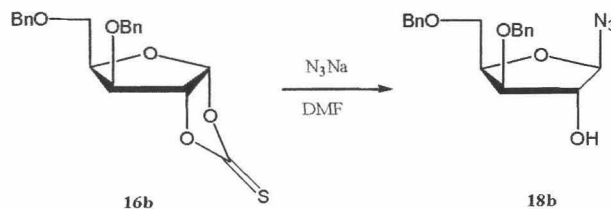
5.2.1. Tratamiento de tiocarbonatos con azida sódica.

Basándonos en trabajos anteriores,⁵⁴ donde se consigue una apertura directa de tiocarbonatos cíclicos con diversos nucleófilos; nosotros procedemos a realizar un estudio similar sobre tiocarbonatos derivados de la xilofuranosa **16a,b**. Así cuando el derivado **16a**, se trata con azida sódica, en dimetilformamida a 80°C, origina, al cabo de una hora de reacción, dos productos: uno de ellos es el producto de apertura del anillo de tiocarbonato, por ataque a la posición anomérica del nucleófilo, **18a**, mientras que el otro, de Rf mayor, **19a**, se ha debido formar por el ataque del alcóxido, generado al abrirse el tiocarbonato, a una nueva molécula de tiocarbonato a la cual le sustrae un grupo benzoilo. Por tanto, esta reacción presenta esta desventaja cuando hay en la molécula grupos que puedan reaccionar con el alcóxido, como son los ésteres. Esquema 23.



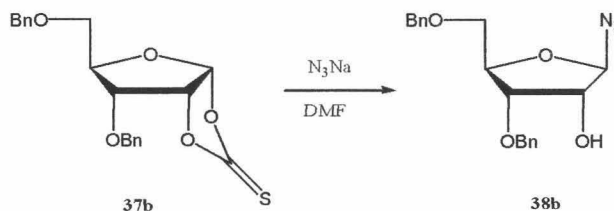
Esquema 23

Sin embargo, cuando se trata el derivado **16b**, al resistir los grupos bencilo la basicidad del alcóxido generado en la reacción, se obtiene solamente el producto esperado **18b**, en alto rendimiento, ver esquema 24.



Esquema 24

A la vista de los resultados, se ensaya también sobre el tiocardato de configuración *ribo* **37b** obteniéndose de manera cuantitativa el 1-azido derivado **38b**, compuesto anteriormente descrito por C. H. Gagnieu.⁵⁶ Esquema 25.



Esquema 25

La entrada de la azida en todos estos compuestos se pone de manifiesto, además de por los estudios espectroscópicos de RMN y masas, por la banda tan característica en IR, en torno a 2110 cm^{-1} .

5.2.2. Tratamiento del tiocardato 16a, con timina sililada.

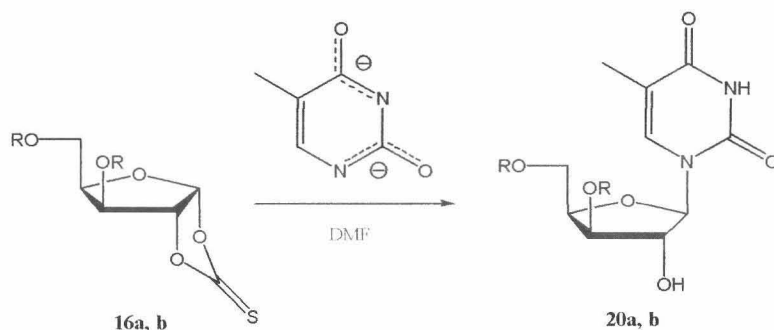
Visto el resultado tan bueno obtenido con la azida y los tiocardatos, se ensaya la nucleosidación directa sobre **16a** con timina sililada en cloruro de

⁵⁶ A. Guiller, C. H. Gagnieu and H. Pacheco, *J. Carbohydr. Chem.*, **1986**, 5, 161-168.

metileno, pero se observa que el tiocarbonato permanece inalterable, no se obtiene producto de nucleosidación, posiblemente porque la base sililada no es lo suficientemente nucleófila para abrir el tiocarbonato.

5.2.3. Tratamiento de los tiocarbonatos 16a,b, con timina en medio básico.

Debido a que la base sililada no tiene nucleofilia necesaria para abrir el tiocarbonato, se realiza un nuevo ensayo con el dianión de la base pirimidínica, para potenciar su nucleofilia; se ensaya la reacción con hidruro sódico y también con DBU, bases no nucleófilas para impedir que compitan con la base pirimidínica en su ataque al azúcar. La reacción se lleva a cabo en dimetilformamida a temperatura ambiente, y se observa que el producto de partida desaparece en ccf (éter), apareciendo un producto de menor R_f , que una vez purificado por cromatografía en columna y analizado por espectroscopia de RMN, se corresponde con el nucleósido **20a, b**. (Esquema 26). Aunque el rendimiento de esta reacción es muy bajo, por lo que no lo proponemos como método sintético.

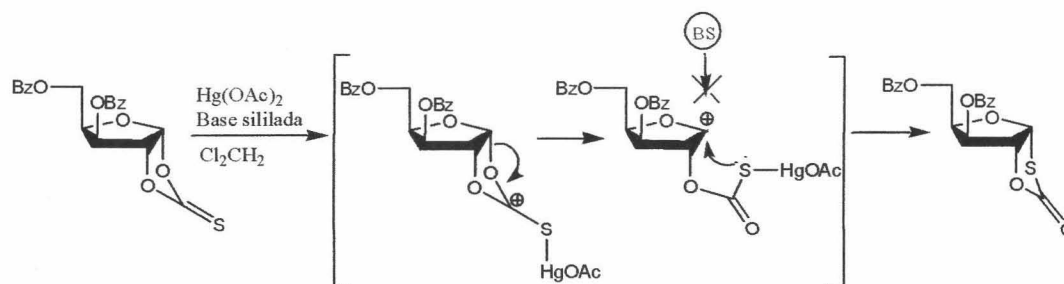


Esquema 26

5.2.4. Isomerización del tiocarbonato 16a.

Se pretende ahora activar el tiocarbonato para facilitar el ataque de la base pirimidínica. Dada la afinidad mostrada del azufre por los metales de transición, se trata el tiocarbonato con acetato mercúrico, para que al formarse un enlace azufre-mercurio, quede una carga positiva en el carbono tiocarbonílico, que

debilita el enlace entre el oxígeno y el carbono anomérico, aumentando la densidad de carga positiva en este, y favoreciendo por tanto el ataque de la base pirimidínica sililada. Sin embargo, se observa la completa isomerización del grupo tiocarbonato, obteniéndose un tioazúcar, ver esquema 27.



Esquema 27

Esta reacción es instantánea realizada en cloruro de metileno, y el producto final tiene un R_f ligeramente inferior que el producto de partida, en ccf (éter). La estructura del nuevo producto se determina por RMN, donde se aprecia el menor desapantallamiento de los protones H-1 y H-2, en el OS-tiocarbonato (espectro de la izquierda), frente al OO-tiocarbonato de partida (espectro de la derecha).

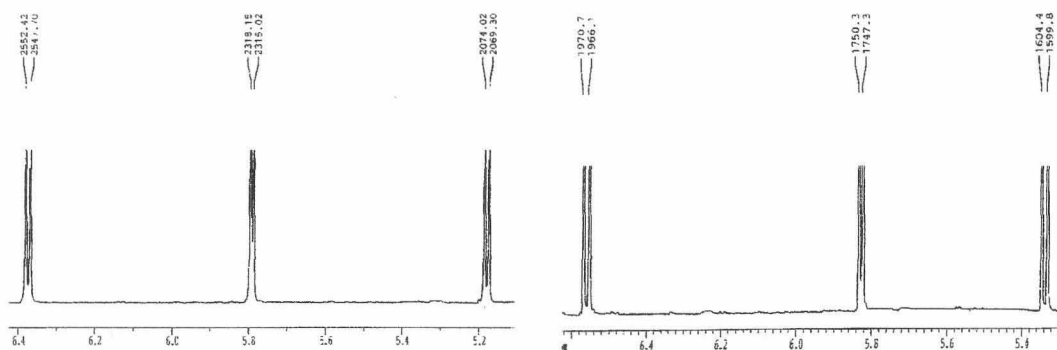


Figura 6

Al no haber tenido éxito la nucleosidación con sal de mercurio, se realiza un nuevo ensayo utilizando otro metal, plata. Se trata ahora el tiocarbonato **16a**, con

nitrate de plata en acetonitrilo, y timina sililada, a temperatura ambiente. El tiocarbonato reacciona formando un intermedio de naturaleza iónica, que corresponde a la supuesta unión de la plata con el azufre, de $R_f = 0$, en éter, pero este intermedio no evoluciona y al calentar la reacción, aparece el producto de isomerización del tiocarbonato, abortando así la reacción de nucleosidación.

5.2.5. Ensayos de nucleosidación promovidos por oxidación del azufre.

5.2.5.1. Ensayos previos sobre **16a**, realizados en cloruro de metileno anhidro como disolvente.

Debido a que los metales provocan una isomerización del tiocarbonato, impidiendo que se nucleoside este, se buscan otros elementos que formen un enlace más estable con el azufre, permitiendo la entrada de la base pirimidínica. El tratamiento del azufre con NBS, se ha utilizado con éxito para obtener nucleósidos, pero en tiofenilderivados,¹¹ como ya hemos comentado en la introducción general. Por tanto, basándonos en la capacidad de estos iones halogenonio para oxidar, formando un enlace covalente con el azufre, tratamos el tiocarbonato **16a**, con NCS, NBS, y NIS. Los ensayos se realizan a temperatura ambiente, variando la estequiometría de la reacción y en cloruro de metileno anhidro, disolvente utilizado por nuestro Grupo de Investigación con anterioridad, en reacciones de adición electrofílica sobre glicales con buenos resultados, originando nucleósidos pirimidínicos.

Así, en un primer ensayo, se añade por 1 mol de tiocarbonato, 1 mol de base sililada, y 1 mol de NBS; la reacción, al cabo de cuatro horas se detiene, quedando bastante producto de partida sin reaccionar. Además, se forman muchos productos, aunque dos, de un R_f más bajo, son mayoritarios; estos dos productos no se pueden separar por columna, el análisis espectroscópico de $^1\text{H-RMN}$, de cual destacamos las señales correspondientes a los protones de la xilofuranosa, nos revela una mezcla de α y β nucleósidos, ver figura 7 y tablas 13 y 14.

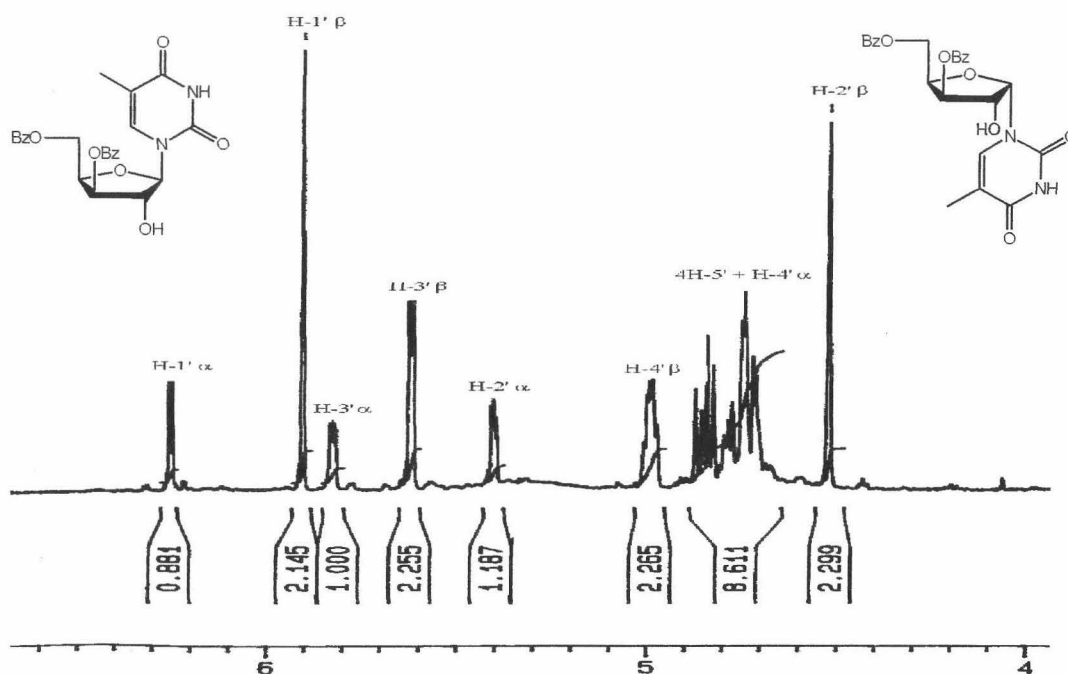


Figura 7

Tabla 13. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico.

| Compuestos | H-1' | H-2' | H-3' | H-4' | H-5'a | H-5'b |
|------------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|
| α | 6.25d | 5.40pt | 5.83dd | 4.79m | 4.83dd | 4.73dd |
| β | 5.90s | 4.52s | 5.62d | 4.99m | 4.83dd | 4.73dd |

Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 400 MHz.

Tabla 14. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de constantes de acoplamiento (Hz).

| Compuestos | J _{1',2'} | J _{2',3'} | J _{3',4'} | J _{4',5'a} | J _{4',5'b} |
|------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| α | 3.3 | 2.2 | 4.1 | 6.7 | 3.8 |
| β | ---- | ---- | 3.5 | 6.2 | 4.2 |

Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 400 MHz.

En la figura 7, se muestra el espectro de ¹H-RMN, correspondiente a las unidades de azúcar de los α y β nucleósidos de la xilofuranosiltimina. El espectro

completo de RMN del nucleósido de configuración β se encuentra en la página 230, sustrayendo las señales correspondientes a este espectro podemos deducir las que corresponden al anómero α , las cuales muestran un patrón de acoplamiento característico de los hidrógenos 1' y 2' en disposición *cis*.

En un segundo ensayo, se añade el doble de base sililada y de NBS, la materia de partida reacciona prácticamente en su totalidad, aunque se vuelven a obtener gran cantidad de subproductos, identificándose los dos mismos nucleósidos que en el primer ensayo, y no se mejora el rendimiento.

Cuando se emplea NCS, hay una mayor reactividad del tiocarbonato, pero al igual que con la NBS, la reacción no es muy selectiva, originando gran cantidad de subproductos, que dificultan la purificación de los nucleósidos, obtenidos en muy bajo rendimiento.

Se elige definitivamente NIS como promotor, al transcurrir la reacción con la formación de menos subproductos y obtenerse los nucleósidos con mayor rendimiento, dentro de estos, es el nucleósido β , **20a**, que tiene un Rf un poco más alto que el nucleósido α (éter/acetona 2:1), se obtiene en mayor proporción y puede aislarse puro. Sus datos espectroscópicos de RMN están recogidos parcialmente en las tablas 15 y 16.

En todos estos ensayos, se observa que es necesario añadir el doble de base sililada y de NIS, para que la mayor parte del tiocarbonato reaccione, aunque siempre queda algo de tiocarbonato sin reaccionar. Por este motivo, un ensayo se deja que reaccione durante cuatro días, pasado este tiempo, el tiocarbonato de partida ha disminuido, aunque no se ha consumido del todo, apareciendo un producto nuevo de un Rf ligeramente inferior al tiocarbonato de partida. Este producto nuevo es un nucleósido de configuración β , pero el hidroxilo en la posición 2' se ha sililado, **20c**. (Ver figura 8). El análisis de ^1H -RMN y de masas confirman esta estructura, (LSIMS): m/z : 561.1670 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{SiNa}$ 561.1669 (desviación -0.3 ppm).

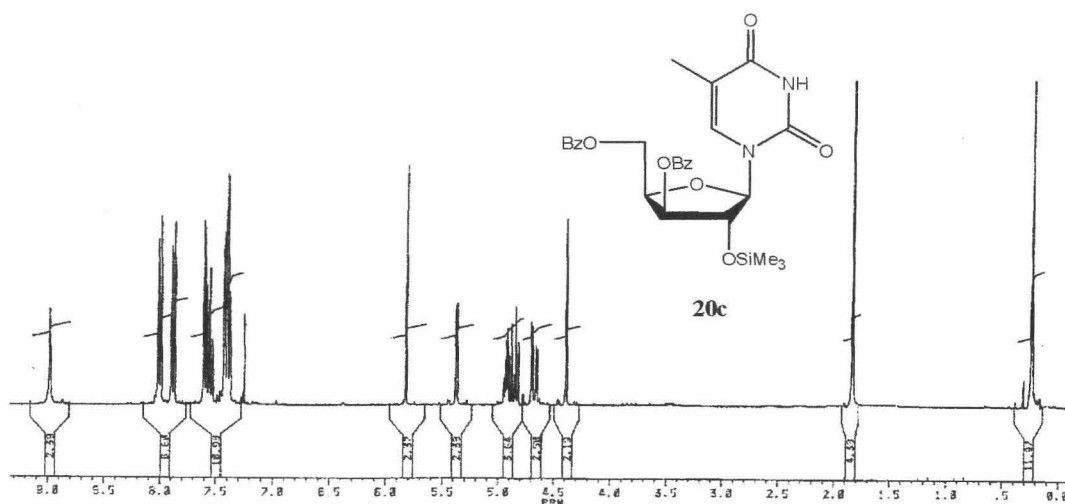


Figura 8. ¹H-RMN del compuesto 20c.

Esto indica que los productos que se forman, nada más añadir los reactivos, son los nucleósidos α y β (20a), con el hidroxilo libre, pero que con el tiempo, no aumenta la nucleosidación, en cambio, debido al exceso de agente sililante en el medio de reacción, ese hidroxilo se silila, obteniéndose silanizado solo el derivado 20c. El nucleósido sililado de configuración α no se observa, posiblemente el mayor impedimento estérico de este, impida la reacción.

5.2.5.2. Ensayos previos sobre 16b, realizados en cloruro de metileno anhidro como disolvente.

El empleo de NIS, se hace extensivo al 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xylofuranosa, 16b, y se lleva a cabo la reacción con distintas bases pirimidínicas, como: timina, uracilo, 5-fluorouracilo y citosina. A excepción de la citosina, que no da buenos resultados con ambos tiocarbonatos, 16a,b; la nucleosidación con el tiocarbonato dibencilado ofrece mejores resultados que con el derivado dibenzoilado. En un primer ensayo con timina, se obtiene como producto mayoritario, al cabo de cuatro horas, un solo nucleósido, cuya estructura aparece en la figura 9.

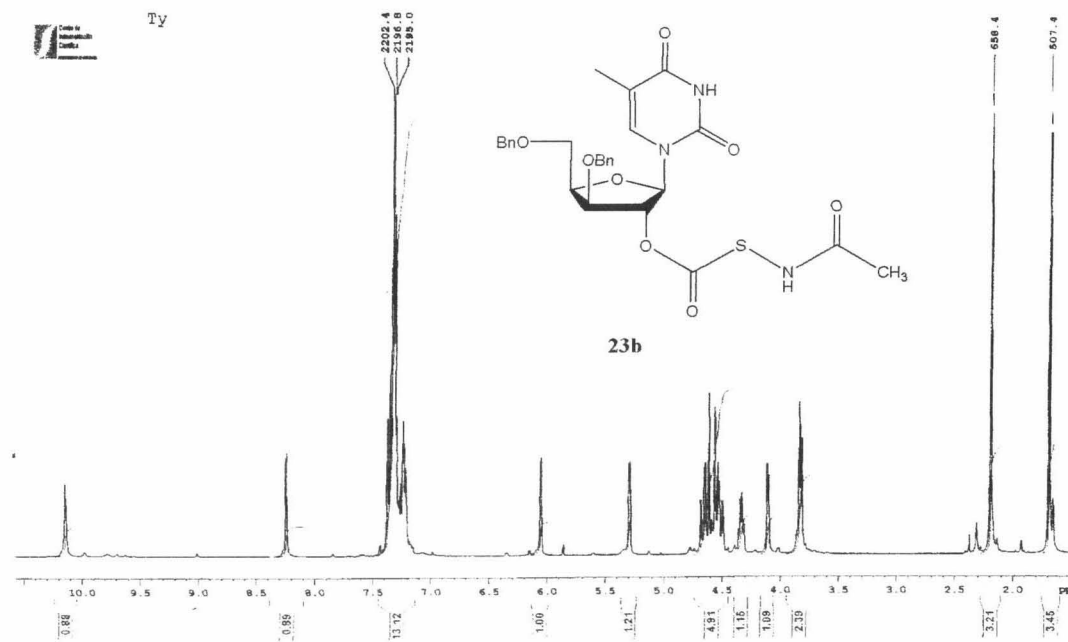
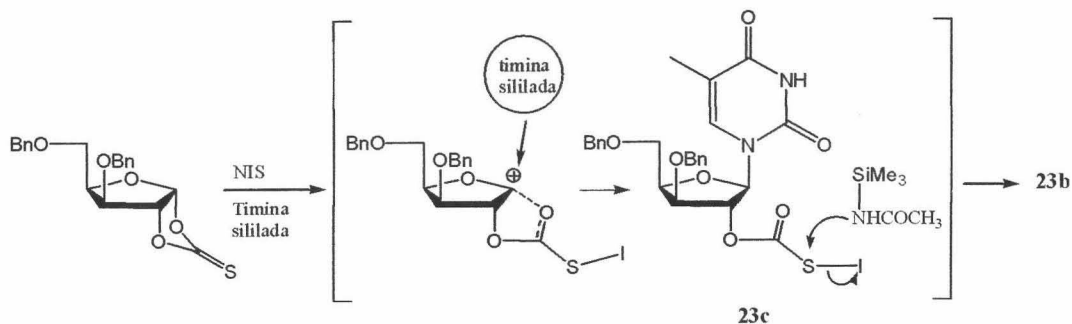


Figura 9. ^1H -RMN del compuesto **23b**.

En un principio, pensamos que era el nucleósido con el hidroxilo libre en la posición 2', debido a que tiene un Rf muy similar a este, y porque era lo que habíamos observado hasta ahora. La aparición de dos señales adicionales en ^1H -RMN, a aproximadamente 8.25 ppm (bs, 1H) y otra a 2.2 ppm (s, 3H), nos hicieron sospechar que el producto podía estar contaminado con acetamida, ya que en experimentos anteriores nos han aparecido nucleósidos contaminados con succinimida, por no revelarse estas sustancias en ccf. Pero, después de intentar purificar este producto, lavándolo en medio básico, y de repetir la reacción de nucleosidación con distintas bases, se comprueba que las señales siguen apareciendo, indicando por tanto que pertenecen al nucleósido. El espectro de ^{13}C -RMN, nos pone de manifiesto la existencia de dos carbonos cuaternarios a 170 y 172 ppm, correspondientes a dos carbonos carbonílicos inexistentes en el producto con el hidroxilo en C-2' libre, finalmente el espectro de masas para esta sustancia, (LSIMS): m/z : 578.15730 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8\text{SNa}$ 578.15716 (desviación 0.2 ppm), nos confirma la existencia de una agrupación adicional de $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2\text{S}$.

Esta agrupación ha debido de introducirse como se indica en el esquema 28.



Esquema 28

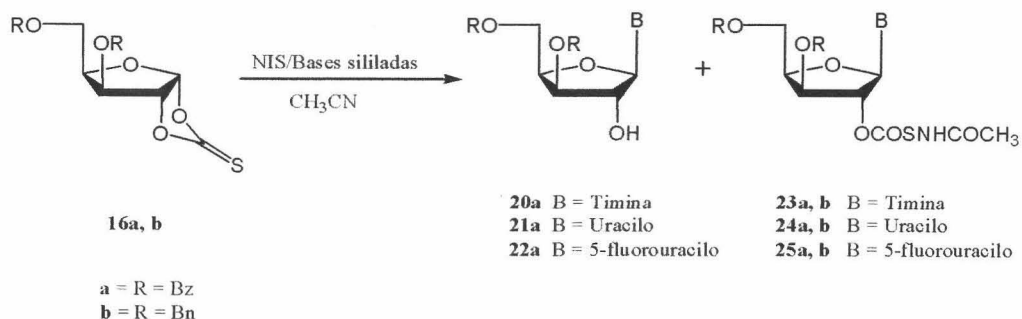
Debido a la debilidad del enlace azufre-yodo y al exceso de agente sililante, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, un resto de acetamida sustituye al yodo unido al azufre.

5.2.5.3. Ensayos previos en acetonitrilo.

Aun así, las reacciones de nucleosidación siguen dando subproductos, obteniéndose los nucleósidos en bajo rendimiento, no llegando a superar el 50%, en ningún caso. Conociendo mejor como transcurre el mecanismo de reacción, se opta por un cambio de disolvente, de cloruro de metileno a acetonitrilo, disolvente que favorece las reacciones de sustitución nucleófila, ya que esta reacción tiene más carácter de sustitución nucleófila que de adición electrofílica. Los nuevos ensayos en este disolvente, empleando el doble de base sililada y de NIS por mol de azúcar, provocan las siguientes mejoras en la reacción: el tiempo de reacción disminuye considerablemente, llegando a ser la reacción prácticamente instantánea y, además se simplifica el crudo de reacción. A partir del tiocarbonato dibenzoilado **16a**, se obtienen dos nucleósidos, el primero por orden de elución en columna es el derivado con el hidroxilo libre en posición 2', mientras que el segundo nucleósido tiene el hidroxilo protegido con el radical "acetamidomercaptocarbonil", aproximadamente se obtiene el doble del segundo nucleósido frente al primero. Cuando el tiocarbonato es dibencilado **16b**, se obtiene un solo nucleósido, con el hidroxilo protegido con el mismo radical. (Ver

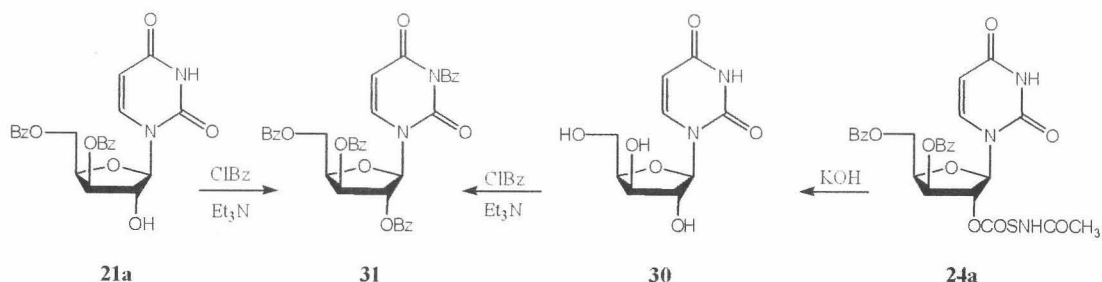
Nucleosidación de 1,2-O-tiocarbonatos.

esquema 29). Todos estos productos han sido caracterizados por sus propiedades espectroscópicas de RMN, (ver tablas 15 y 16), y de masas.



Esquema 29

Tomando como modelo los nucleósidos uracílicos benzoilados, se comprueba que los nucleósidos **21a** y **24a** tienen la misma configuración, pues al tratarlos con una disolución de hidróxido potásico, y benzoilarlos posteriormente con un exceso de cloruro de benzoilo en trietilamina, originan un único derivado tetrabenzoilado, **31**. (Ver esquema 30).



Esquema 30

Nucleosidación de 1,2-O-tiocarbonatos.

Tabla 15. ^1H -RMN.(bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico y de constante de acoplamiento (Hz) de los compuestos **20a**, **21a**, **22a** y **23a,b**, **24a,b**, **25a,b**.

| Compuestos | N-H(R) | H-1' | H-2' | H-3' | CH ₃ (R) |
|-------------------------|--------|--------------------------|--------|--|---------------------|
| 20a* | ----- | 5.87s | 4.50s | 5.61d $J_{3',4'} 3.3$ | ----- |
| 21a* | ----- | 5.87s | 4.56s | 5.64d $J_{3',4'} 3.2$ | ----- |
| 22a* | ----- | 5.83s | 4.50s | 5.59d $J_{3',4'} 3.2$ | ----- |
| 23a[#] | 8.25s | 6.08d $J_{1',2'} 2.2$ | 5.48bs | 5.73dd $J_{2',3'} 1.2$ $J_{3',4'} 3.1$ | 2.14s |
| 24a^{#A} | 8.79s | 6.14d $J_{1',2'} 2.3$ | 5.80bs | 5.88bd | 2.11s |
| 25a* | 8.80s | 6.14s | 5.82s | 5.86d $J_{3',4'} 3.5$ | 2.09s |
| 23b* | 8.25s | 6.06d $J_{1',2'} 1.6$ | 5.30bs | 4.10d $J_{3',4'} 3.6$ | 2.19s |
| 24b* | 7.74s | 6.01s | 5.29s | 4.09d $J_{3',4'} 3.6$ | 2.20s |
| 25b* | 7.92s | 6.00s | 5.34s | 4.10d $J_{3',4'} 3.5$ | 2.19s |

* Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

[#] Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 400 MHz.

^A Realizado en acetona- d_6 .

En los derivados benzoilados, se puede apreciar la diferencia que existe entre los dos tipos de nucleósidos, siendo notoria en el desplazamiento del proton H-2', que aparece a 4.50 ppm en los derivados con el hidroxilo libre y entre 5.48 y 5.82 en los derivados que tienen el radical, reflejando la unión del oxígeno a un grupo carbonilo, con el consiguiente desapantallamiento del H-2'.

Tabla 16. ^{13}C -RMN.(bandas seleccionadas).Valores de desplazamiento químico de los compuestos **20a**, **21a**, **22a** y **23a,b**, **24a,b**, **25a,b**.

| Compuestos | -O(C=O)S- | CH ₃ (C=O)N- | C-1' | CH ₃ (R) |
|--------------------------|-----------|-------------------------|------|---------------------|
| 20a * | ----- | ----- | 93.0 | ----- |
| 21a * | ----- | ----- | 93.0 | ----- |
| 22a * | ----- | ----- | 97.8 | ----- |
| 23a [#] | 172.0 | 169.7 | 88.6 | 22.9 |
| 24a ^{#^} | 171.2 | 170.0 | 89.4 | 22.8 |
| 25a * | 171.3 | 169.9 | 89.4 | 22.8 |
| 23b * | 172.1 | 170.1 | 88.5 | 23.1 |
| 24b * | 172.0 | 170.0 | 88.8 | 23.2 |
| 25b * | 172.1 | 170.0 | 88.9 | 23.0 |

* Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 80 MHz.[#] Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 100 MHz.[^] Realizado en acetona-*d*₆.

El hecho de que a partir del derivado **16a**, se obtengan estos dos nucleósidos, nos indica que el intermedio de reacción **23c**, puede evolucionar de dos formas distintas, una de ellas, esta expresada en el esquema 28, donde el grupo acetamida libera al yodo, y la otra, donde se ha debido liberar el yodo como yodonio, y así dejar la carga negativa sobre el oxígeno en C-2' del resto de azúcar, tras la eliminación de anhídrido "tiocarbónico", para lo cual, la misma acetamida silanizada ha podido ser quien capture al yodo por ataque "nucleofílico" sobre él. No hemos encontrado el derivado yodado que justifique el mecanismo, en ninguno de los experimentos.

El que ocurran ambas reacciones al mismo tiempo, solo puede explicarse por las características propias del átomo de yodo, capaz de actuar de grupo saliente como yoduro pero también como yodonio.

Teniendo en cuenta todos estos factores, para intentar mejorar los rendimientos de la reacción, se considera aumentar la cantidad de agente sililante,

Nucleosidación de 1,2-O-tiocarbonatos.

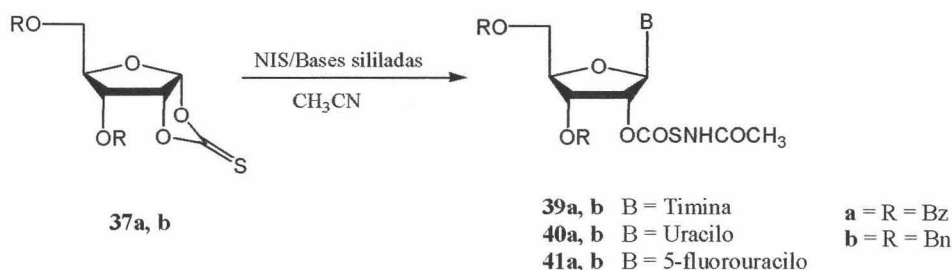
debido a que tiene un papel decisivo en el mecanismo de reacción, al unirse el resto de acetamida al azufre e impedir que siga reaccionando. Por tanto, se realizan nuevos ensayos aumentando únicamente la cantidad de agente sililante y manteniendo fijas las proporciones de tiocarbonato (1 equivalente), base sililada (2 equivalentes) y NIS (2 equivalentes). La cantidad habitual usada es 0.5 ml por mmol de base pirimidínica, y se comprueba que al aumentar esta cantidad aumenta el rendimiento de nucleósido, como vemos en la tabla 17:

Tabla 17. Rendimientos de nucleósidos de configuración *xilo*, en función de la cantidad de agente sililante.

| Cantidad de agente sililante por mmol de base → | 0.5ml | 0.6ml | 0.75ml |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Nucleósidos | -OH y -OR | -OH y -OR | -OH y -OR |
| 20a + 23a | 19 y 36% | 32 y 61% | ----- |
| 21a + 24a | 20 y 57% | 33 y 65 % | ----- |
| 22a + 25a | 22 y 51% | 11 y 58% | ----- |
| 23b | 73% | 86% | 90% |
| 24b | 39% | 69% | 76% |
| 25b | 43% | 57% | 71% |

5.2.5.4. Nucleosidación de tiocarbonatos de ribofuranosa.

Una vez optimizada esta reacción se ensaya en los tiocarbonatos de configuración *ribo* **37a,b**, obteniéndose los nucleósidos (**39, 40, 41**)a,b. Ver esquema 31 y tablas 18 y 19.



Esquema 31

Nucleosidación de 1,2-O-tiocarbonatos.

Tabla 18. ^1H -RMN.(bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico y de constante de acoplamiento (Hz) de los compuestos **39a,b**, **40a,b**, **41a,b**.

| Compuestos | N-H(R) | H-1' | H-2' | H-3' | CH ₃ (R) |
|--------------------------|--------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|
| 39a* | 7.74s | 6.14d $J_{1',2'} 5.5$ | 5.64t $J_{2',3'} 5.8$ | 5.78dd $J_{3',4'} 3.9$ | 2.06s |
| 40a**^Δ | 8.73s | 6.08d $J_{1',2'} 3.4$ | 6.02-5.96m | | 2.04s |
| 41a**^Δ | 8.75s | 6.11d $J_{1',2'} 3.4$ | 6.00-5.91m | | 2.04s |
| 39b[#] | 7.88s | 6.10d $J_{1',2'} 4.3$ | 5.41t $J_{2',3'} 4.5$ | 4.25-4.16m | 2.13s |
| 40b* | 7.92s | 6.07d $J_{1',2'} 3.8$ | 5.42bs | 4.22bs | 2.14s |
| 41b* | 7.75s | 6.10d $J_{1',2'} 3.5$ | 5.43bs | 4.23bs | 2.15s |

* Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 300 MHz.

[#] Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 400 MHz.

^Δ Realizado en acetona-*d*₆.

Tabla 19. ^{13}C -RMN.(bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **39a,b**, **40a,b**, **41a,b**.

| Compuestos | -O(C=O)S- | CH ₃ (C=O)N- | C-1' | CH ₃ (R) |
|--------------------------|-----------|-------------------------|------|---------------------|
| 39a* | 171.6 | 170.4 | 87.8 | 23.0 |
| 40a**^Δ | 170.4 | 169.6 | 90.0 | 22.0 |
| 41a**^Δ | 170.4 | 169.6 | 89.4 | 22.0 |
| 39b[#] | 171.8 | 170.3 | 87.3 | 23.1 |
| 40b* | 171.8 | 170.2 | 87.6 | 23.0 |
| 41b* | 171.8 | 170.3 | 87.5 | 23.0 |

* Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 80 MHz.

[#] Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 100 MHz.

^Δ Realizado en acetona-*d*₆.

Para obtener estos nucleósidos, se adiciona un exceso de 0.75 ml de agente sililante, por mmol de base sililada, los rendimientos obtenidos se pueden ver en la tabla 20.

Tabla 20. Rendimientos de nucleósidos de configuración *ribo*.

| Cantidad de agente sililante por mmol de base → | 0.75ml |
|--|------------|
| Nucleósidos | -OR |
| 39a | 60% |
| 40a | 92% |
| 41a | 68% |
| 39b | 90% |
| 40b | 74% |
| 41b | 83% |

Lo primero que llama la atención, es que en los derivados benzoilados, no se obtienen dos nucleósidos. En el caso de la reacción de obtención de los nucleósidos **39a** y **41a**, los subproductos que les acompañan no tienen interés relevante.

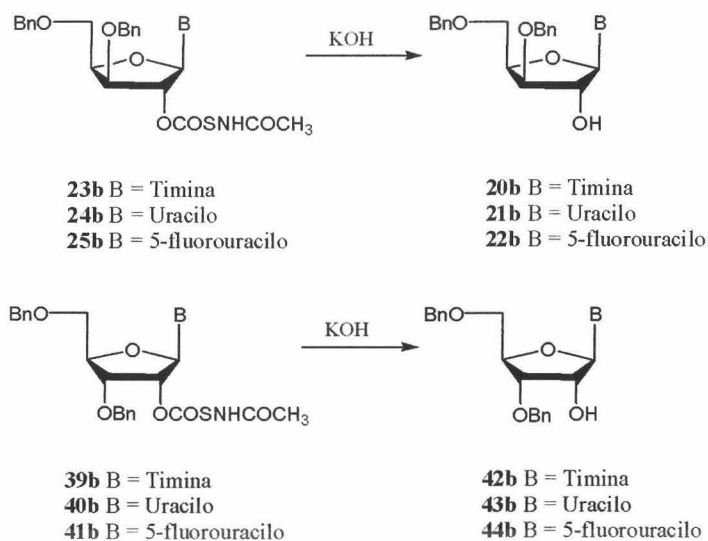
5.2.6. Eliminación selectiva del grupo 2'-O-(acetamidomercaptocarbonil).

Dado que el sustituyente que resulta en posición 2', ha aparecido espontáneamente en la reacción de nucleosidación, lo intentamos eliminar de una manera selectiva, sin que se afecten los otros grupos protectores de la molécula, para poder obtener 2'-hidroxinucleósidos protegidos convenientemente, sustratos de gran interés biológico, ya que pueden desoxigenarse fácilmente para dar 2'-desoxinucleósidos.

5.2.6.1. Eliminación en medio básico, en derivados bencilados.

En un primer ensayo, se trata cada nucleósido bencilado con una disolución acuosa de hidróxido potásico, la reacción es rápida (treinta minutos), obteniéndose el derivado hidroxilado correspondiente, que tiene un R_f mayor en éter (doble desarrollo), y termina cuando todo el nucleósido de partida se disuelve en el agua.

Se diluye con etanol, se neutraliza con resina Amberlita-IR 120 (H^+), y se purifica en columna de cloruro de metileno:metanol, obteniéndose en todos los casos rendimientos superiores al 85%. De esta manera se han tratado todos los nucleósidos bencilados, tanto *xilo* **23b**, **24b**, **25b**, como *ribo* **39b**, **40b**, **41b**, originando los nuevos derivados: **20b**, **21b**, **22b** y **42b**, **43b**, **44b**, respectivamente, con el hidroxilo de la posición 2' libre. Esquema 32.

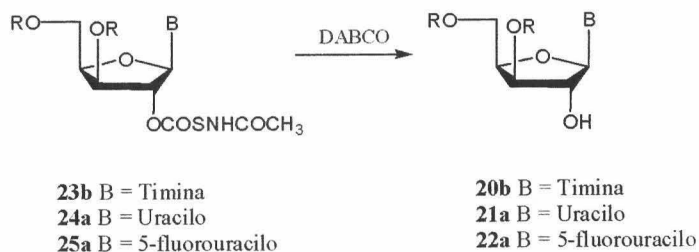


Esquema 32

5.2.6.2. Eliminación del grupo, en derivados *xilo* benzoilados.

Debido a la existencia de grupos sensibles al medio básico acuoso en esta sustancia, el tratamiento con una disolución acuosa de hidróxido potásico, nos llevaría a la desprotección total. En un intento de desoxigenación de **24a** con ácido hipofosforoso, AIBN, en dioxano a reflujo con trietilamina, aún a sabiendas que no se da en esta agrupación la función proclive a la reducción, comprobamos que se desprotegía completamente en el transcurso de 24 horas, originando el producto de hidrólisis selectiva **21a**, nosotros pensamos que era la trietilamina la causante de esta hidrólisis; así, a la vista de estos resultados, se comprueba la eficacia de esta reacción, tratando de nuevo el derivado **24a**, con DABCO, por ser

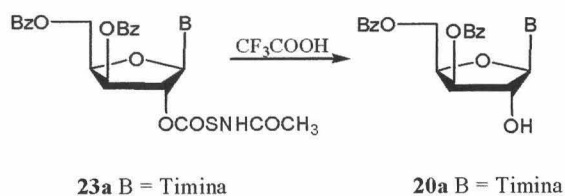
una base un poco más fuerte, en dioxano a reflujo, obteniéndose efectivamente el derivado **21a**, en un 80%. El método, se aplica también sobre el derivado **25a**, para dar **22a**, y sobre el derivado bencilado **23b** para dar **20b**. En todos los casos, la reacción transcurre con éxito. Esquema 33.



Esquema 33

5.2.6.3. Eliminación del grupo en medio ácido, en derivados *xilo* benzoilados.

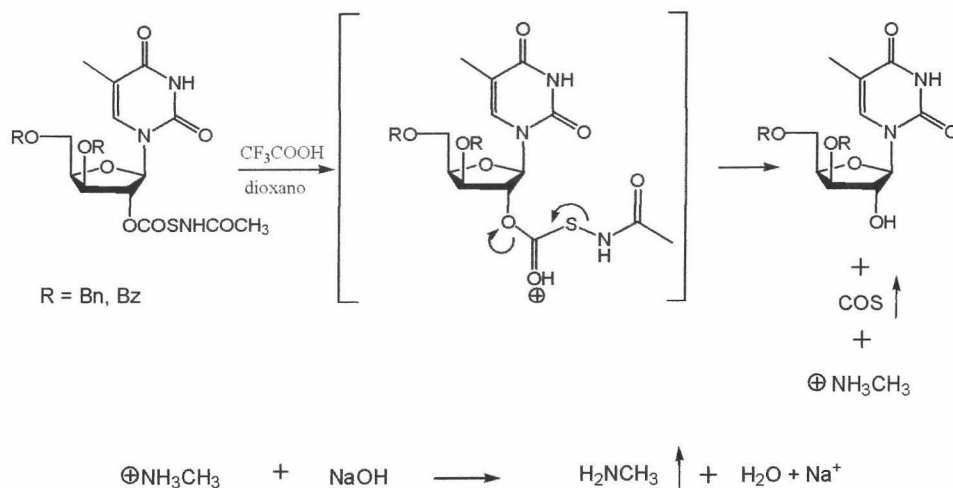
También se intenta desproteger en medio ácido, para ello se trata el derivado **23a** con una disolución acuosa de bisulfato potásico al 10% en dioxano, la reacción se calienta a reflujo, durante 24 horas, originando el derivado con el hidroxilo libre **20a**, aunque la reacción no llega a terminar, debido a que se tampona el medio. Para evitar esto, se utiliza un ácido más fuerte, trifluoroacético, que consigue que la reacción se complete al cabo de 24 horas. Esquema 34.



Esquema 34

Nucleosidación de 1,2-O-tiocarbonatos.

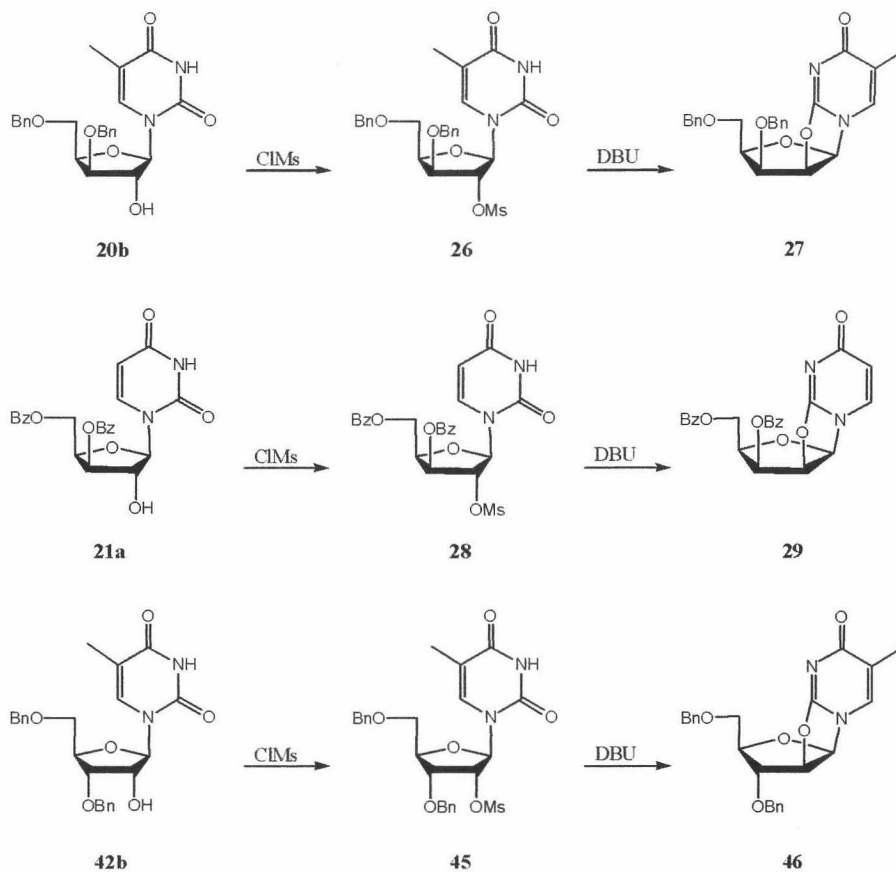
El mecanismo que se propone para la eliminación del radical, puede transcurrir a través de una transposición de Hofmann, según el esquema:



Una vez que la ccf indica que la reacción ha terminado, se neutraliza y se fracciona en cloruro de metileno:agua. Sobre la fase acuosa adicionamos una disolución de hidróxido sódico que libera metilamina, que al ser gaseosa se escapa del medio de reacción, constatando su presencia al tintar de azul papel indicador que se coloca en la boca del matraz.

5.2.7. Determinación de la configuración β en los nucleósidos obtenidos.

Para determinar que la entrada de la base pirimidínica ha sido por la cara β , se realiza una correlación química sobre los nucleósidos **20b**, **21a** y **42b**, consistente en una secuencia de reacciones que nos permiten obtener un derivado, solo posible, si el nucleósido tiene configuración β . Estas reacciones comienzan con la mesilación del hidroxilo libre en posición 2'. Este grupo mesilo actúa como saliente cuando se trata con DBU, frente al oxígeno de la posición 2 de la base pirimidínica, que actúa como nucleófilo. Los 2,2'-anhidronucleósidos así obtenidos, nos confirman la entrada por la cara β del nucleósido, siendo dos de ellos, **27** y **29**, bibliográficos, aportados por nuestro Grupo de Investigación con anterioridad, comprobando que los espectros de RMN son coincidentes. (Ver esquema 35).



Esquema 35

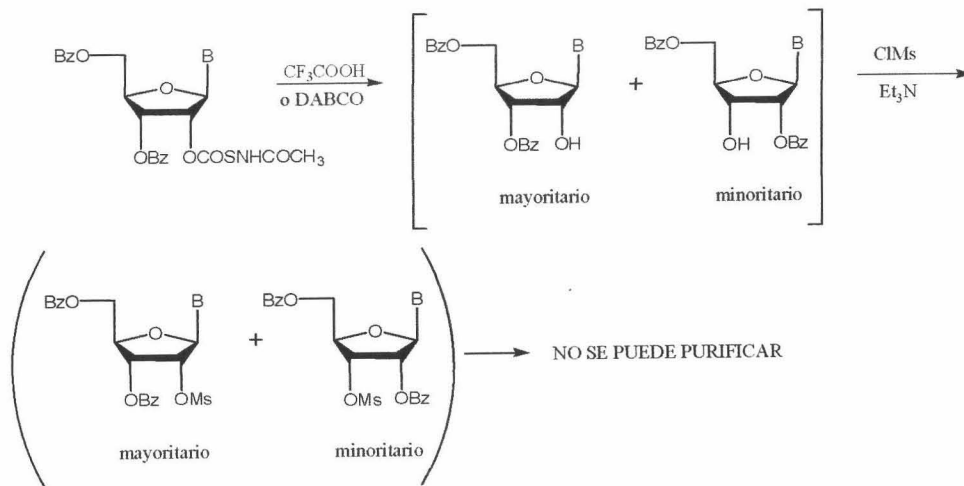
Si el nucleósido hubiera entrado por la cara α , esta reacción de anhidrización, no hubiera tenido lugar, ya que no se puede dar una S_N2 intramolecular estando los dos sustituyentes de las posiciones 1' y 2' de la furanosa correspondiente en disposición *cis*.

5.2.7.1. Determinación de la configuración en los nucleósidos *ribo* dibenzoato.

Con los derivados *ribo* dibenzoato, la eliminación del radical en posición 2', no transcurre con la limpieza que se observa en los nucleósidos anteriormente comentados, tanto en medio básico como ácido, debido a que en el tiempo de

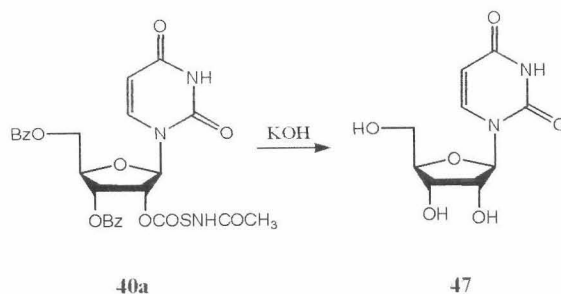
Nucleosidación de 1,2-O-tiocarbonatos.

reacción, se produce algo de transposición del grupo benzoato en 3' a la posición 2', originando dos derivados isómeros de muy difícil separación, al no poderse purificar por columna. Para intentar separar estos productos, se mesila la mezcla, pero los dos nuevos derivados, correspondientes a la entrada del grupo mesilo en la posición 2' y 3', respectivamente, tampoco se pueden purificar por columna, al tener unos Rf prácticamente idénticos, ver esquema 36.



Esquema 36

Por tanto, debido a que no podemos obtener el hidroxilo libre selectivamente en estos nucleósidos. Para determinar la configuración de estos compuestos, se elige como modelo el nucleósido uracílico **40a** que se trata con una disolución acuosa de hidróxido potásico, que saponifica el radical y los grupos benzoato, originando el compuesto **47**, que coincide con la uridina, producto comercial. Esquema 37.



Esquema 37

6. SÍNTESIS DE 2'-DESOXI-2'-YODONUCLEÓSIDOS.

6.1. OBJETIVOS.

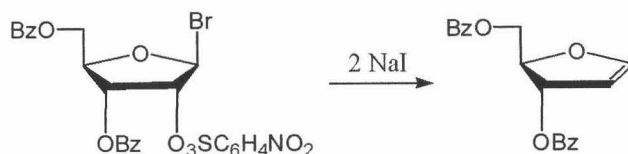
Los 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos, obtenidos a partir de glicales de furanosa, como ya hemos comentado en la introducción general, van a ser los sustratos más idóneos para llevar a cabo distintas modificaciones, que permitan obtener análogos de mayor valor terapéutico. Aprovechando las características estructurales propias de estos, se van a intentar obtener 2,2'-anhidronucleósidos, por desplazamiento del átomo de yodo, así como 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos, compuestos como el d4T y d4C, que son fármacos empleados en el tratamiento del SIDA.

6.2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Para llevar a cabo la síntesis de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos vamos a aplicar la metodología desarrollada por C. U. Kim y P. F. Misco,¹⁷ (NIS/bases pirimidínicas sililadas), pero empleando en este caso glicales de furanosa,¹⁶ que han sido obtenidos por nuestro Grupo de Investigación, de dos maneras diferentes en función de los grupos protectores en 3 y 5.

6.2.1. Síntesis de glicales de furanosa.

El primer glical de furanosa sintetizado, corresponde a R. K. Ness y H. G. Fletcher, Jr.,⁵⁷ que al tratar el compuesto 1-bromo-3,5-di-O-benzoil-2-O-paranitrofenilsulfonil-β-D-ribofuranosa con yoduro sódico en acetona a baja temperatura, origina el compuesto 1,4-anhidro-3,5-di-O-benzoil-2-desoxi-D-eritro-pentitol. Esquema 38.



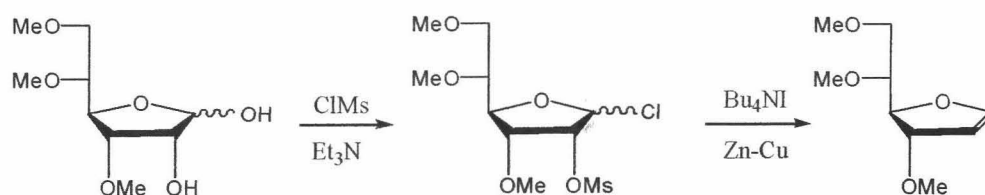
Esquema 38

Debido a la fácil preparación de haluros de glicosilo a partir de la aldofuranosa correspondiente, teniendo el hidroxilo de la posición anomérica libre, por sulfonación de ese grupo en presencia del ión haluro,⁵⁸ C. W. Holzapfel,⁵⁹ modifica el método de R. K. Ness y H. G. Fletcher, Jr., permitiendo usar distintos grupos salientes en la posición 2, y utiliza zinc activo (cloruro de zinc y naftalida sódica) o zinc-cobre, con yoduro de tetrabutilamonio para llevar a cabo la formación del glical. Esquema 39.

⁵⁷ R. K. Ness y H. G. Fletcher, Jr., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 435.

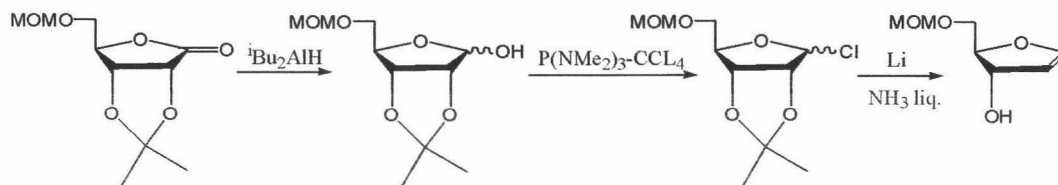
⁵⁸ a) J. Leroux and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **1976**, 47, C8. b) J. Leroux and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **1978**, 67, 163.

⁵⁹ C. W. Holzapfel, J. M. Koekemoer, and G. H. Verdoorn, *S. Afr. J. Chem.*, **1986**, 39, 151.



Esquema 39

Un de los métodos más extendidos de síntesis de glicales de furanosa, se debe a R. E. Ireland,⁶⁰ a partir de la 2,3-isopropilidenribonolactona protegida en C-5, la cual se reduce con hidruro de diisobutilaluminio, para originar el 1-cloro derivado por tratamiento con tris(dimetilamino)fosfina-tetracloruro de carbono, que seguidamente se reduce con litio en amoníaco líquido para originar el glical con el hidroxilo de la posición 3 libre, ver esquema 40.



Esquema 40

El empleo de litio en amoníaco líquido restringe la selección del grupo protector del hidroxilo de la posición 5, normalmente se ha utilizado el grupo metoximetil.

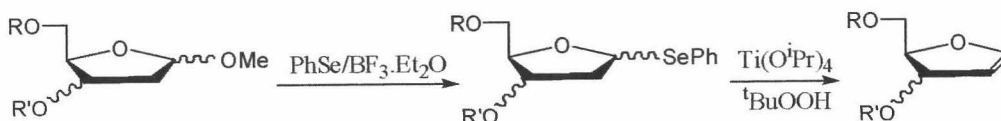
El alcance de este método ha sido ampliado por G. D. Davis, Jr.,⁶¹ el cual ha preparado glicales de ribofuranosa protegidos de igual o distinta manera en las

⁶⁰ R. E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Varier, and C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 48.

⁶¹ J. C.-Y. Cheng, U. Hacksell, and G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2778.

posiciones 3 y 5, y por W. Abramski y M. Chmielewski,⁶² que han aplicado el mismo protocolo pero partiendo de D-ribosa, materia de partida más barata.

Otro método de síntesis de glicales de furanosa se debe a M. Kassou y S. Castellón,⁶³ el cual, partiendo de 2-desoxipentosa, via selenoxido-eliminación, permite obtener glicales con configuración *eritro* y *treo*, y con los hidroxilos en las posiciones 3 y 5, protegidos como acetilos. Esquema 41.

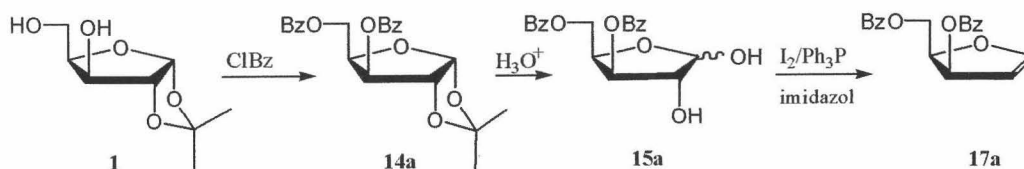


Esquema 41

Por último, aplicando una metodología propia, vamos a llevar a cabo la síntesis de los siguientes glicales:

6.2.1.1. Síntesis de 3,5-di-O-benzoil-D-*treo*-pent-1-enitol, **17a**.

Para la obtención del glicale **17a**, partiendo de la monoisopropilidexilosa, aplicamos un protocolo de síntesis que se indica en el esquema 42:

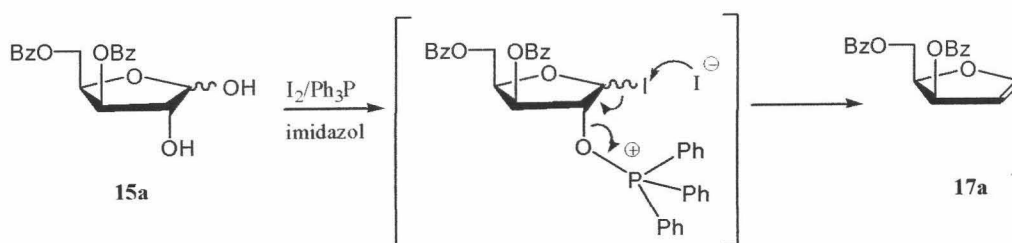


Esquema 42

⁶² W. Abramski, and M. Chmielewski, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, 13, 125.

⁶³ M. Kassou and S. Castellón, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5513.

El último paso de síntesis consiste en el empleo del reactivo de J. Garegg y B. Samuelsson,²⁴ llama la atención que el empleo de este reactivo para obtener alquenos, normalmente implique el calentamiento a reflujo en tolueno con un tiempo de reacción de aproximadamente 4 horas, y sin embargo, en la formación del glicial, esta reacción sea instantánea a temperatura ambiente, por lo cual, nosotros pensamos que el hidroxilo anomérico es el que se cambia por yodo, debido a su mayor reactividad, pero el hidroxilo en posición 2 no llega a cambiarse, eliminándose unido a la trifenilfosfina, en forma de ión de trifenilfosfonio, para generar oxido de trifenilfosfina, como podemos ver en el esquema 43.

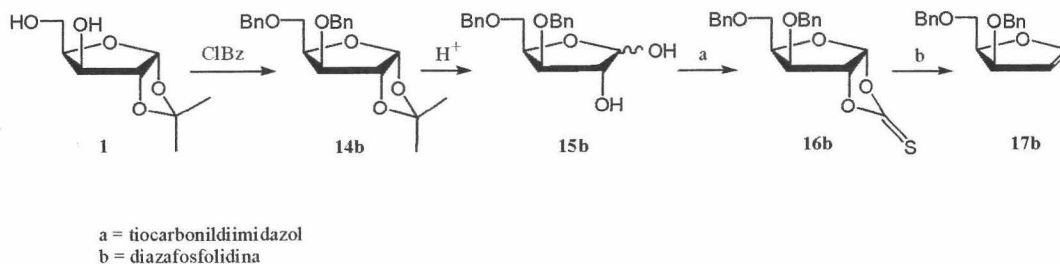


Esquema 43

Debido a la inestabilidad del glicial 17a, que descompone para dar furano, este producto no se puede purificar por columna, pudiendo solo lavarlo con tiosulfato sódico para eliminar el resto de yodo, bisulfato sódico para eliminar el exceso de imidazol. Después de tratarlo con sulfato magnésico anhidro para eliminar el resto de agua, y llevarlo a sequedad, se procede a la nucleosidación con NIS y base sililada.

6.2.1.2. Síntesis de 3,5-di-O-bencil-D-treo-pent-1-enitol, 17b.

Cuando en el 1,2-diol de xilofuranosa, las posiciones 3 y 5 no están benzoiladas, sino que están benciladas, la síntesis del glicial 17b, no transcurre con buenos resultados empleando yodo, trifenilfosfina e imidazol. Por ello, se recurre a una ruta de síntesis alternativa, que implica la formación del 1,2-O-tiocarbonato cíclico 16b, que origina el glicial correspondiente, a través de una desoxigenación de Corey,⁵⁰ como podemos ver en el esquema 44:

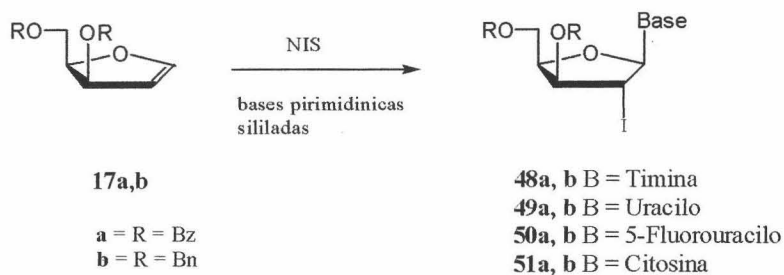


Esquema 44

De esta manera se obtiene el glicial **17b** con un rendimiento del 75% en el último paso. Este derivado es más estable que su homólogo benzoylado, pudiéndose purificar por percolación en columna.

6.2.2. Nucleosidación de los glicales **17a, b**.

Como ya hemos comentado con anterioridad, la nucleosidación de estas sustancias, se lleva a cabo con NIS y bases sililadas, en cloruro de metileno anhidro. Teniendo en cuenta que para **17a** no hay purificación y se verifica la nucleosidación sobre el crudo de reacción que se ha especificado anteriormente. De esta manera se procede a sintetizar los siguientes nucleósidos: (ver esquema 45)



Esquema 45

6.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Los nucleósidos **48a,b-51a,b**, se han obtenido de una manera altamente estereoselectiva y con rendimientos superiores al 90% en todos los casos, a partir de los glicales de furanosa **17a,b**.

El glical **17a**, se forma por tratamiento del 3,5-di-O-benzoil-D-xilosa, **15a**, con yodo, trifetilfosfina, imidazol, en cloruro de metileno anhidro. La reacción es instantánea, apareciendo un producto de mayor Rf en éter. Este glical, como ya hemos comentado, es muy inestable, aunque ha podido ser caracterizado por espectroscopia de RMN.

Para obtener el glical **17b**, el tiocarbonato **16b**, se trata con 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina en tolueno a 70°C, la reacción termina en 15 minutos, observándose la formación de un producto de mayor Rf en ccf (éter:hexano). El crudo de reacción se percola en columna.

Todas estas reacciones han sido puestas a punto con anterioridad por nuestro Grupo de Investigación, así como la obtención de los glicales **17a,b**³⁸ y los nucleósidos **48a,b, 49a, 50a, y 51a,b**.¹⁶

Los nucleósidos **49b** y **50b**, se presentan aquí por vez primera, y para su síntesis, se ha seguido el mismo protocolo que para la consecución de los demás nucleósidos, consistente en adicionar a una solución del glical **17b** (2 mmoles) en cloruro de metileno anhidro, 2 mmoles de NIS y 2.5 mmoles de base sililada. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción ha acabado, apareciendo un producto de menor Rf, que se purifica por columna cromatográfica.

Los compuestos **49b** y **50b**, son sólidos de punto de fusión 113-114°C, y 154-155°C, respectivamente, se obtienen con un rendimiento superior al 90% y se determinan por sus propiedades espectroscópicas de RMN, ver tablas 21, 22 y 23.

Tabla 21. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **49b** y **50b**.

| Compuestos | H-3 | H-6 | H-1' | H-2' | H-3' |
|------------|--------|--------|-------|------------|--------|
| 49b | 9.67bs | 7.51d | 6.31d | 4.28-4.25m | |
| 50b | 9.51bs | 7.66dd | 6.32t | 4.27t | 4.26bd |

Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 300 MHz.

Tabla 22. ^1H -RMN (bandas seleccionadas). Valores de constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **49b** y **50b**.

| Compuestos | $J_{1',2'}$ | $J_{1',F}$ | $J_{2',3'}$ | $J_{3',4'}$ |
|------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| 49b | 1.9 | ---- | ---- | 3.6 |
| 50b | 1.7 | 1.7 | 1.6 | 3.5 |

Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 300 MHz.

Tabla 23. ^{13}C -RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **49b** y **50b**.

| Compuestos | C(1') | C(2') | C(3', 4') | C(5') |
|------------|-------|-------|--------------|-------|
| 49b | 93.9 | 24.9 | 84.6 81.4 | 67.7 |
| 50b | 93.9 | 29.5 | 84.5 81.5 | 67.7 |

Realizados en Cl_3CD . Frecuencia 80 MHz.

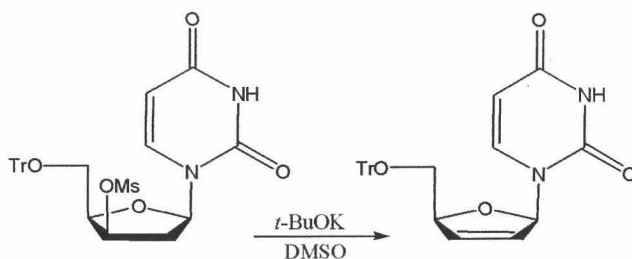
En C-2' se aprecia una diferencia muy grande en el desplazamiento, que es motivada por la presencia del átomo de yodo, (aproximadamente 50 ppm), con respecto a los derivados que poseen en C-2' sustituyentes oxigenados.

**7. MODIFICACIONES ESTRUCTURALES DE 2'-
DESOXI-2'-YODONUCLEÓSIDOS.**

7.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

7.1.1. Formación de 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos.

A raíz de la efectividad del d4T y d4C como agentes antiSIDA, numerosos nucleósidos con un doble enlace entre las posiciones 2'-3' han aparecido en bibliografía, así como procedimientos para obtenerlos, siendo la mayoría, métodos clásicos de formación de olefinas. Así, el primer método descrito corresponde a J. P. Horwitz,⁶⁴ que implica la eliminación de un éster sulfato por tratamiento con una base de 2'-desoxinucleósidos. Esquema 46.



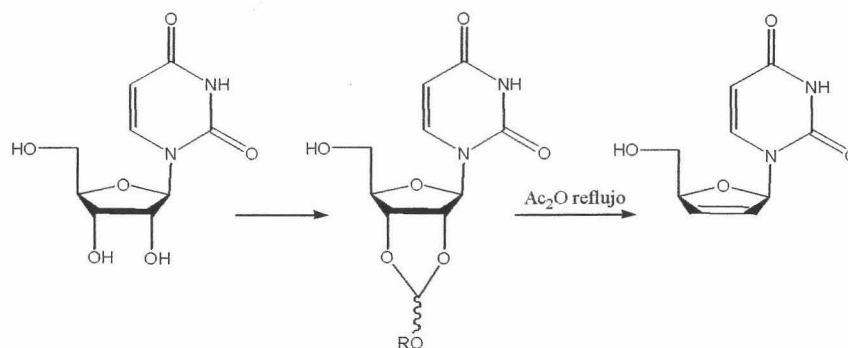
Esquema 46

En los últimos años, los 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos han sido obtenidos directamente a partir de los correspondientes ribonucleósidos, fundamentalmente a través de cinco métodos diferentes de síntesis, los cuales describimos a continuación:

- Formación de un ortoéster cíclico entre los hidroxilos en 2' y 3', y posterior tratamiento con anhídrido acético a reflujo, que origina el 2',3'-enonucleósido correspondiente en un 40%, en el último paso. Esta reacción es un procedimiento alternativo de la reacción de

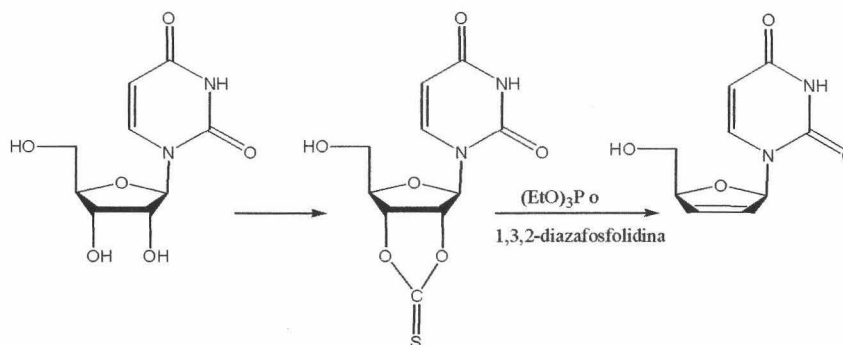
⁶⁴ J. P. Horwitz, J. Chua, M. A. DaRooge, M. Noel, I. L. Klundt, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 205.

Eastwood,⁶⁵ la cual emplea ácido benzoico; ha sido llevada a cabo por M. M. Mansuri⁶⁶ en la uridina, como podemos ver en el esquema 47.



Esquema 47

- Un segundo procedimiento, consiste en la termolisis del 2',3'-tiocarbonato cíclico derivado,^{55,66,67} por tratamiento con fosfito de trietilo o 1,3,2-diazafosfolidina, obteniéndose el alqueno en rendimientos similares al procedimiento anterior (40-45%). Esquema 48.



Esquema 48

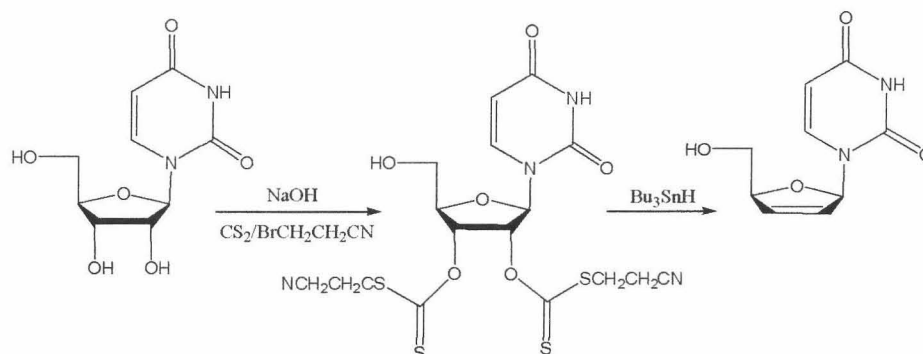
⁶⁵ G. Crank, F. W. Eastwood, *Aust. J. Chem.*, **1964**, 17, 1392.

⁶⁶ M. M. Mansuri, J. E. Starrett, Jr., J. A. Wos, D. R. Tortolani, P. R. Brodfuehrer, H. G. Howell, and J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4780.

⁶⁷ C. K. Chu, V. S. Bhadti, B. Doboszewski, Z. P. Gu, Y. Kosugi, K. C. Pullaiah, and P. Van Roey, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2217.

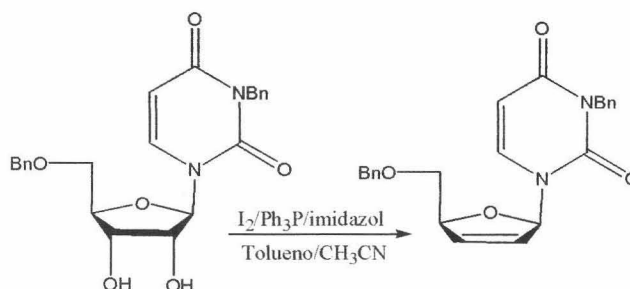
Modificaciones estructurales de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos.

- La reducción con hidruro de tributilestaño del 2',3'-bixantatonucleósido también origina el alqueno correspondiente en muy buenos rendimientos, como podemos ver en el trabajo de C. K. Chu.⁶⁷ Esquema 49.



Esquema 49

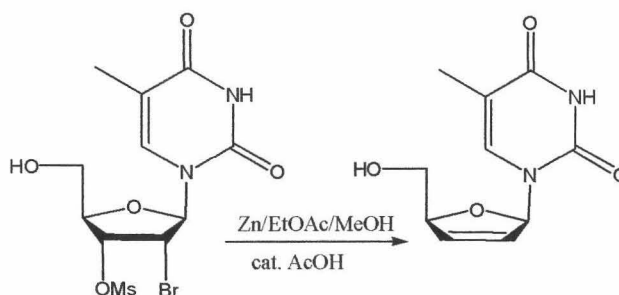
- Un cuarto procedimiento de obtención de alquenos, llevado a cabo por F. A. Luzzio,⁶⁸ consiste en el empleo de la reacción de J. Garegg y B. Samuelsson,²⁴ sobre dioles vecinales por tratamiento con yodo/trifenilfosfina/imidazol. Este procedimiento requiere la protección previa de la base pirimidínica para evitar la formación del producto de anhidrización. Esquema 50.



Esquema 50

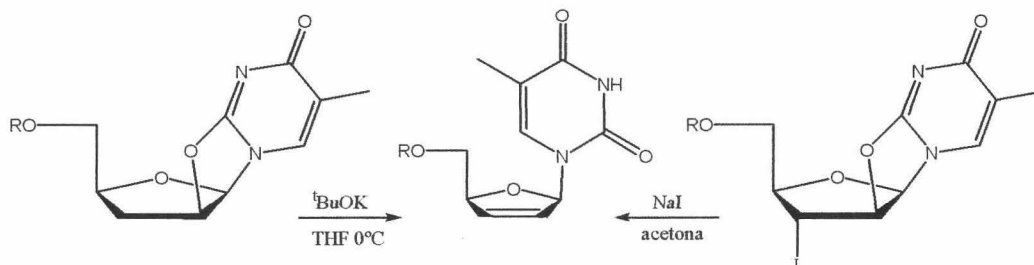
⁶⁸ F. A. Luzzio, M. E. Menes, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7267.

- La reducción-eliminación con zinc de derivados *cis*-2'- α -bromo-3'- α -carboxiestertimidina,⁶⁶ originan el d4T, aunque en el tratamiento se produce una ruptura parcial del enlace glicosídico, que disminuye considerablemente el rendimiento en este último paso. Sin embargo, B. C. Chen,⁶⁹ ha observado que cuando la eliminación se lleva a cabo con ésteres sulfonatos, la reacción es más rápida y limpia, no conlleva la ruptura del enlace glicosídico, obteniéndose el alqueno correspondiente en altos rendimientos, como podemos ver en el siguiente esquema. (Esquema 51).



Esquema 51

Otra forma de obtener 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos, se lleva a cabo a partir de 2,2'-anhidronucleósidos, este método lo podemos encontrar en trabajos de C. U. Kim y P. F. Misco,⁷⁰ y de K. Minamoto,⁷² ver esquema 52.



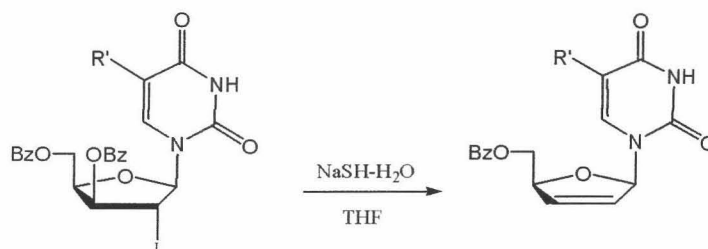
Esquema 52

⁶⁹ B. C. Chen, S. L. Quinlan, D. R. Stark, J. G. Reid, W. H. Audia, J. G. George, E. Eisenreich, S. P. H. Brundidge, S. Racha, R. H. Spector, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7957.

⁷⁰ C. U. Kim, and P. F. Misco, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5733.

⁷² K. Minamoto, Y. Hamano, Y. Matsuoka, K. Watanabe, T. Hirota, and S. Eguchi, *Nucleosides Nucleotides*, **1992**, 11, 457.

Nosotros partiendo de 3',5'-di-O-benzoil-2'-desoxi-2'-yodonucleósidos, proponemos la síntesis de 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos, a través de un procedimiento suave, tratando los primeros con bisulfuro sódico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. (Ver esquema 53). Creemos que el procedimiento es original, no hemos encontrado precedentes de esta reacción.



Esquema 53

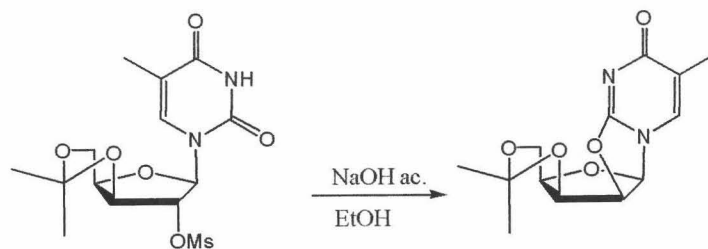
7.1.2. Obtención de 2,2'- y 2,3'-anhidronucleósidos.

Los 2,2'- y 2,3'-anhidronucleósidos poseen un gran interés desde el punto de vista de la Química de Nucleósidos, debido a la posibilidad que tienen estas sustancias de ser atacadas por una gran variedad de nucleófilos, sobre el carbono en C-2' o C-3' respectivamente, para originar compuestos con actividad anti-SIDA.⁷³

El primer método descrito para obtener 2,2'-anhidronucleósidos a partir del correspondiente nucleósido, se debe a J. J. Fox⁷⁴ al tratar 1-(3',5'-O-isopropiliden-2'-O-metansulfonil-β-D-xylofuranosil)timina con hidroxido sódico en etanol acuoso a reflujo. (Ver esquema 54).

⁷³ a) P. Hedewijn, J. Balzarini, E. DeClercq, R. Pauwels, M. Baba, S. Broder, H. VanderHeghe, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1270. b) J. A. Warshaw, K. A. Watanabe, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1663. c) J.-T. Huang, L.-C. Chen, L. Wang, M.-H. Kim, J. A. Warshaw, D. Armstrong, Q.-Y. Zhu, T. C. Chou, K. A. Watanabe, J. Matulic-Adamic, T.-L. Su, J. J. Fox, B. Polsky, P. A. Baron, J. W. M. Gold, W. D. Hardy, E. Zuckerman, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1640. d) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, S. V. S. Lalitha, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 10, 1255. e) Z. Xi, P. Agback, J. Plavec, A. Sandström, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 349. f) S. Chambert, I. Gautier-Luneau, M. Fontecave, J. L. Decout, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 249.

⁷⁴ J. J. Fox, J. F. Codington, N. C. Yung, L. Kaplan, J. O. Lampen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5155.



Esquema 54

Posteriormente, diversos autores emplean bases más suaves o no nucleófilas, que eviten la saponificación de grupos ésteres presentes en la molécula, manteniendo la capacidad para obtener el compuesto de anhidrización. Dentro de estos, K. A. Watanabe,^{73b} A. V. Rama Rao,^{73d} B. C. Chen,⁶⁹ G. A. Tolstikov,⁷⁵ A. G. Mustafin,⁷⁶ y H. Hrebabecky,⁷⁷ utilizan bicarbonato sódico/dimetilformamida, benzoato sódico, y DBU, teniendo en la posición 2' del nucleósido un buen grupo saliente como 2'-O-feniloxycarbonilo o 2'-O-mesilo.

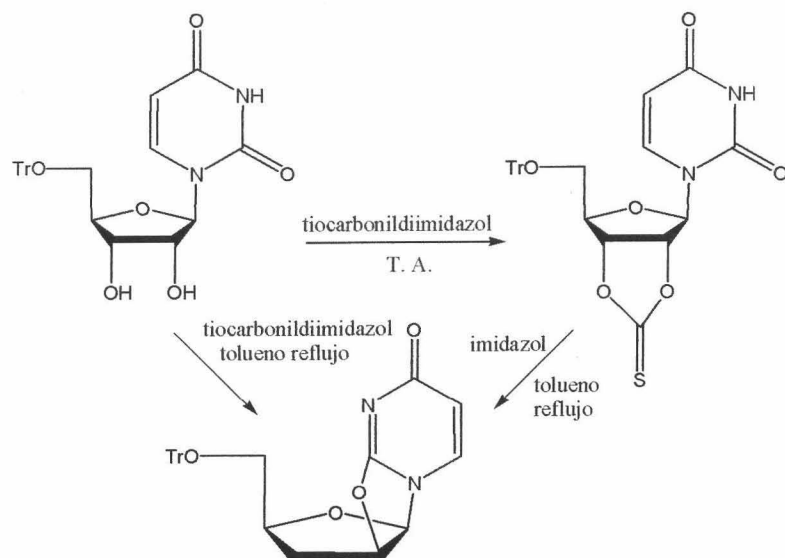
Un procedimiento diferente para obtener 2,2'-anhidro derivados, es el aportado por A. A. Patchett,⁷⁸ que trata la 5'-O-tritiluridina con un ligero exceso de tiocarbonildiimidazol, en tolueno a reflujo, originando el 2,2'-anhidro-1-(5'-O-tritil-β-D-arabinofuranosil)uracilo en un 86%. El mismo 2,2'-anhidronucleósido se obtiene cuando se trata la 5'-O-tritiluridina 2',3'-tiocarbonato con imidazol en tolueno a reflujo, con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Ver esquema 55. Este procedimiento ha sido aplicado posteriormente por J. Chattopadhyaya,^{73e} en un derivado de la β-D-ribofuranosiltimina, originando el 2,2'-anhidronucleósido correspondiente.

⁷⁵ G. A. Tolstikov, A. G. Mustafin, R. R. Gataullin, L. V. Spirikhin, V. S. Sultanova, I. B. Abdrakhmanov, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 1137.

⁷⁶ A. G. Mustafin, M. V. Suyundukova, R. R. Gataullin, L. V. Spirikhin, I. B. Abdrakhmanov, G. A. Tolstikov, *Izv. Akad. Nauk., Ser. Khim.*, **1997**, 1420.

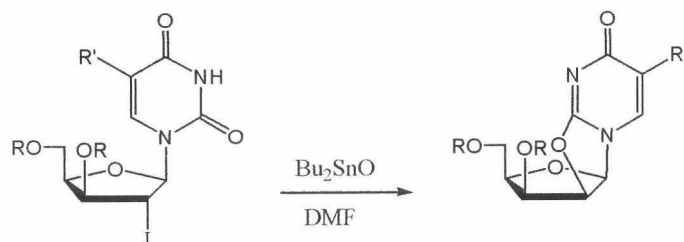
⁷⁷ H. Hrebabecky, A. Holy, *Carbohydr. Res.*, **1991**, 216, 179.

⁷⁸ W. V. Ruyle, T. Y. Shen, and A. A. Patchett, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 4353.



Esquema 55

Nosotros proponemos la formación de 2,2'-anhidonucleósidos, a partir de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos, desarrollando un nuevo método de síntesis, que se lleva a cabo en condiciones muy suaves y transcurre con buenos rendimientos. Consiste en eliminar el átomo de yodo por tratamiento con óxido de dibutilestaño, para favorecer el ataque del oxígeno carbonílico en posición 2 de la base pirimidínica. (Ver esquema 56).



Esquema 56

7.1.3. Modificaciones estructurales de 2,2'-anhidronucleósidos.

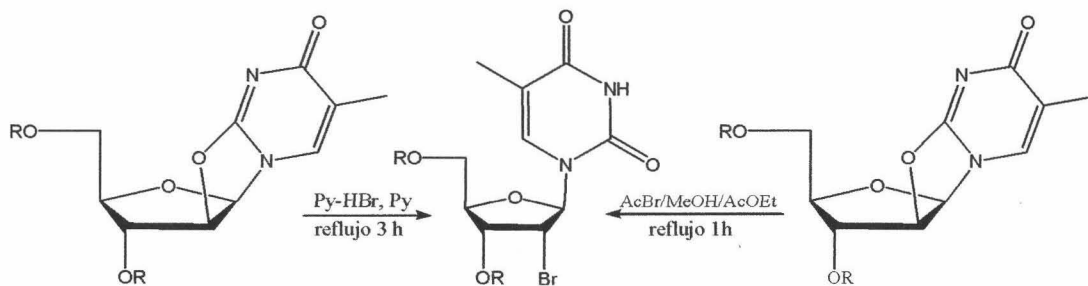
Estos anhidronucleósidos han sido modificados de distintas maneras, para obtener nuevos nucleósidos con aplicaciones terapéuticas. Dentro de estas modificaciones, nosotros vamos a llevar a cabo la apertura del nuevo anillo formado en la síntesis de los 2,2'-anhidronucleósidos y la formación 2',3'-*lixo*-epoxidos.

7.1.3.1. Apertura de 2,2'-anhidronucleosidos.

En la bibliografía se describen tres métodos de apertura de 2,2'-anhidro derivados, que son los siguientes:

1º. Ataque directo a C-2' con distintos nucleófilos, a modo de S_N2 :

Tanto A. V. Rama Rao^{73d} como B. C. Chen,⁶⁹ llevan a cabo la apertura del anillo con bromuro; el primero la lleva a cabo en medio básico con piridina, y el segundo realiza la apertura con ácido bromhídrico generado *in situ*, como vemos en el esquema 57.



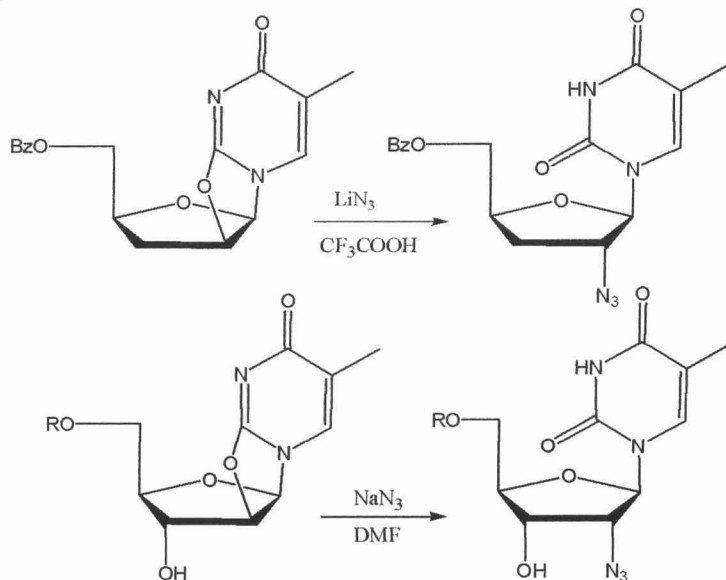
Esquema 57

De igual manera, este ciclo se ha abierto con azida, en medio ácido, por K. A. Watanabe,^{73b} que emplea azida de litio y ácido trifluoroacético, por un procedimiento similar al aportado por J. P. H. Verheyden;⁷⁹ y solamente con azida sódica en dimetilformamida por J. Chattopadhyaya.⁸⁰ Esquema 58. También, este

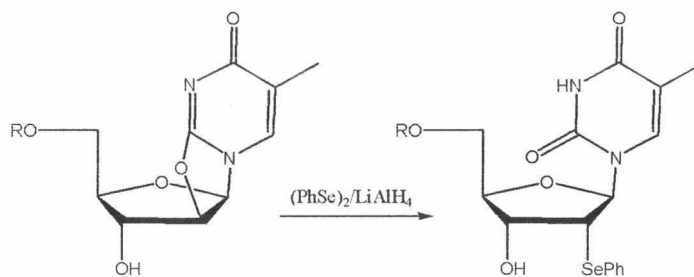
⁷⁹ J. P. H. Verheyden, D. Wagner, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 250.

⁸⁰ Z. Xi, C. Glemarec, and J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 7525.

último lleva a cabo la apertura con el anión fenilselenuro,^{73e} como vemos en el esquema 59.

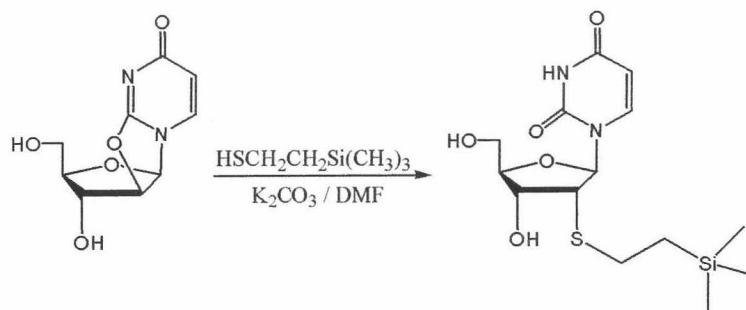


Esquema 58



Esquema 59

Con otro nucleófilo, S. Chambert,^{73f} lleva a cabo la apertura de la 2,2'-anhydrouridina por tratamiento con 2-(trimetilsilil)etanotiol y carbonato potásico en dimetilformamida a 120°C. Esquema 60.

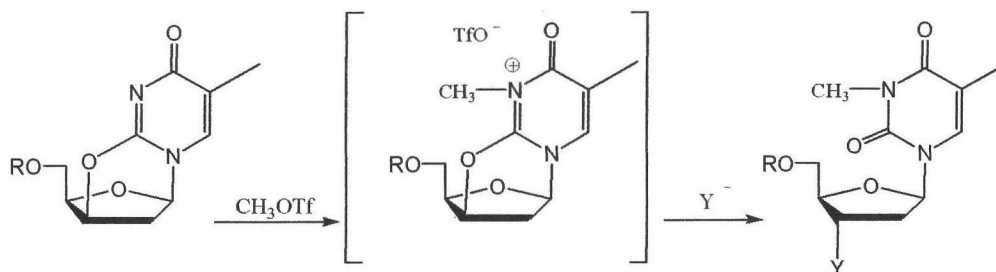


Esquema 60

2º. Entrada de nucleófilos en C-2', via alquilación del N-3 de la pirimidina.

La alquilación del N-3 en los anhidro, debe crear una carga positiva que estará deslocalizada, y de esta manera, se facilita la apertura del ciclo y se originan nuevos nucleósidos N-alquilados, que muestran actividad anti-SIDA y una menor toxicidad que el AZT.⁸¹

Así, A. K. Saha,⁸² lleva a cabo la apertura de la 5'-dimethoxytritol-2,3'-ciclotimidina usando triflato de metilo como agente alquilante y diversos nucleófilos como azida de litio, agua, bromuro sódico, yoduro sódico, isocianuro sódico, etc. Este mecanismo, disminuye el tiempo de reacción a 10-20 minutos, disminuye la temperatura de 120°C a 10°C y origina los nucleósidos derivados en altos rendimientos, ver esquema 61.

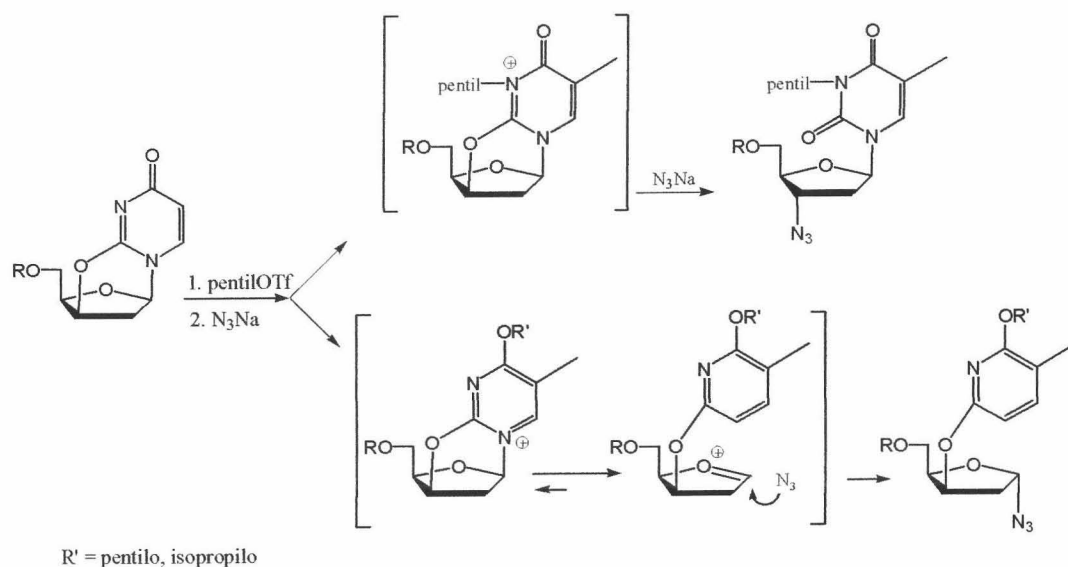


Esquema 61

⁸¹ a) D. S. Grierson, W.-Y. Lu, M. C. Maillard, C. G. Monneret, EP-437382-A (Rhone-Poulenc Sante). b) M. Maillard, J.-C. Florent, M. Lemaitre, F. Begassat, A. Bugnicourt, C. Ferrieux, C. Rombi, E. Pacaud, D. Thierry, E. Glukman, A. Zerial, C. Monneret, D. S. Grierson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1992**, 2, 1469.

⁸² A. S. Saha, W. Schairer, D. A. Upson, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 8411.

De manera similar D. S. Grierson,⁸³ lleva a cabo la apertura de la 2,3'-anhidrotimidina, realizando además un estudio de la competencia existente en la alquilación entre el N-3 y O-4 de la pirimidina, comprobando que está en función del volumen estérico del agente alquilante, de manera que la O-alquilación aumenta en este orden: MeOTf < EtOTf < pentilOTf < *i*-PrOTf. Esquema 62.



Esquema 62

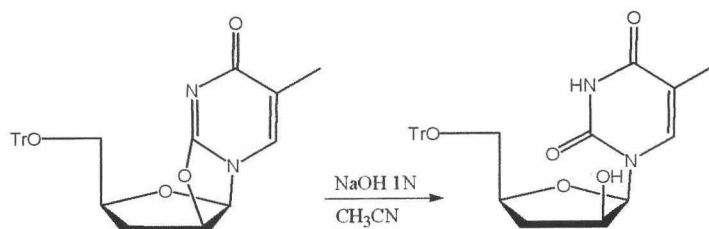
3°. Por ataque al C-2 de la pirimidina.

Aplicando este procedimiento, se pueden obtener nucleósidos epímeros en C-2', a través de la apertura regioselectiva del 2,2'-anhidronucleósido, por ataque al C-2 de la base pirimidínica. Esta apertura se puede llevar a cabo tanto en medio ácido (ac. clorhídrico diluido en agua/acetona), como básico, por tratamiento con hidróxido sódico; ambos procedimientos han sido realizados por J. J. Fox.⁸⁴ Más

⁸³ C. Goulaouic, D. R. Adams, A. Chiaroni, C. Riche, D. S. Grierson, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3030.

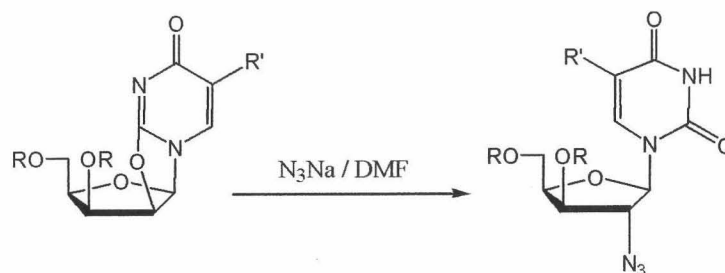
⁸⁴ J. F. Codington, R. Fecher, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 163.

recientemente, la apertura en medio básico con hidróxido sódico, ha sido aplicada por J.-T. Huang,^{73c} como podemos ver en el esquema 63.



Esquema 63

El objeto de nuestro estudio es llevar a cabo la apertura de los 2,2'-anhidronucleósidos obtenidos, a través de las tres vías descritas; por ataque directo a la posición 2' con azida sódica, para obtener los 2'-azidonucleósidos correspondientes, (ver esquema 64), por ataque a C-2, y mediante N-alquilación, para incrementar los rendimientos obtenidos en la apertura directa y para obtener nuevos derivados.



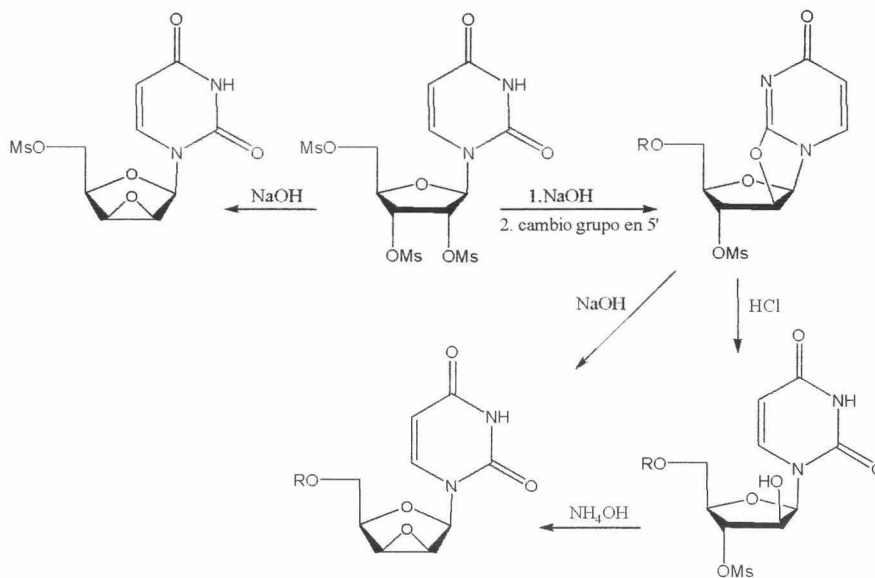
Esquema 64

7.1.3.2. Obtención 2',3'-*lixo*epoxidos.

Otra transformación estructural de interés en estos nucleósidos derivados, consiste en introducir distintos sustituyentes en la posición 3', a través de la formación de un epóxido en 2',3', que puede ser abierto de una manera regioselectiva, por ataque a la posición 3' de distintos nucleófilos. Este procedimiento permite obtener nucleosidos como el AZT, el cual tiene un grupo azida en 3', y otros similares.

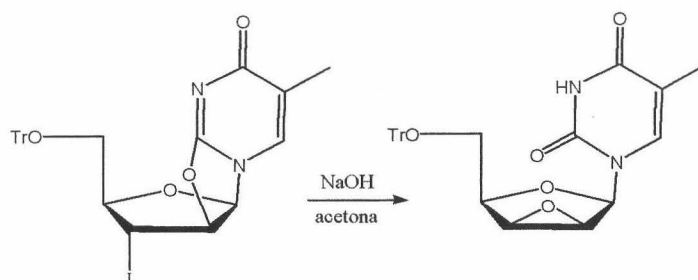
Síntesis de 2',3'-anhidronucleósidos.

Un método general y fácilmente accesible de síntesis de 2',3'-*lixo*epoxidos, corresponde a J. J. Fox,⁸³ el cual a partir de la 2',3',5'-tri-O-mesiluridina, obtiene el 5'-O-mesil-2',3'-anhidronucleósido derivado por tratamiento con 3 equivalentes de hidróxido sódico en agua. Otro procedimiento a partir de este mismo nucleósido conlleva la formación del 2,2'-anhidronucleósido derivado (ver esquema 65), sobre el que se lleva a cabo el cambio del grupo mesilo de la posición 5' por otros grupos protectores, incluido ésteres, ya que permite obtener el 2',3'-*lixo*-epóxido derivado por tratamiento en medio básico y en medio ácido.



Esquema 65

Posteriormente han aparecido diversos métodos de síntesis,^{73e,85} los cuales siguen un protocolo muy parecido al descrito por J. J. Fox; la mayoría se llevan a cabo sobre nucleósidos que tienen en la posición 2' o 3' un grupo éster y el en carbono contiguo, en disposición *trans*, un buen grupo saliente, de manera que al ser tratados con una base en medio acuoso, se genera un alcóxido que por ataque intramolecular origina el epóxido, con desplazamiento del grupo saliente. Dentro de estos, encontramos el procedimiento de K. Minamoto,⁷² que obtiene el 1-(2',3'-anhidro-5'-O-tritil-β-D-lyxofuranosil)timina, a partir del 2,2'-anhidro-1-(3'-desoxi-3'-yodo-5'-O-tritil-β-D-arabinofuranosil)timina, como podemos ver en el esquema 66.



Esquema 66

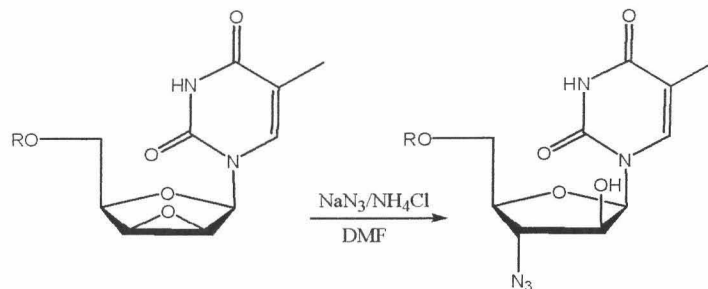
Apertura regioselectiva de 2',3'-anhidronucleósidos.

Los primeros trabajos que aparecen en la bibliografía, llevan a cabo la apertura de estos epóxidos con haluros.⁸⁶ Posteriormente, K. A. Watanabe,⁸⁷ y J. Chattophayaya,⁸⁰ llevan a cabo la apertura con azida sódica, de una manera muy regioselectiva, empleando cloruro amónico, como podemos ver en el esquema 67.

⁸⁵ a) M. Ashwell, A. S. Jones, R. T. Walker, *Nucleic Acids Res.*, **1987**, 15, 2157. b) J. M. Vial, L. Vrang, V. G. Johansson, J. Chattophayaya, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, **1990**, 1, 183. c) J. Brokes and J. Beranek, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **1975**, 40, 3061.

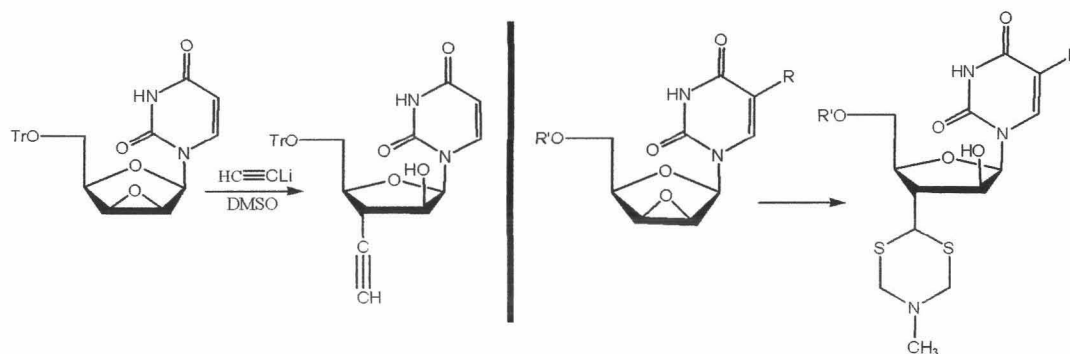
⁸⁶ a) I. L. Doerr, J. F. Codington, and J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 467. b) J. P. Horwitz, J. Chua, M. A. da Rooze, M. Noel, and I. L. Klundt, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 205. c) M. Hubert-Habard and L. Goodman, *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 1335. d) R. Mengel and H. Wiedner, *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 433.

⁸⁷ M. E. Perlman, K. A. Watanabe, *Nucleosides Nucleotides*, **1989**, 8, 145.



Esquema 67

También encontramos la apertura con nucleófilos carbonados; A. Mete y J. B. Hobbs,⁸⁸ emplean acetiluro de litio y bromuro de vinilmagnesio, para originar los correspondientes 3'-C-sustituidos nucleósidos, y R. T. Walter,⁸⁹ emplea 5,6-dihidro-2-litio-5-metil-1,3,5-ditiazina. Esquema 68.



Esquema 68

Nosotros, partiendo 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos, vamos a obtener 2',3'-anhidronucleósidos, a través de la formación y posterior apertura de los 2,2'-anhidronucleósidos.

⁸⁸ A. Mete and J. B. Hobbs, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 97.

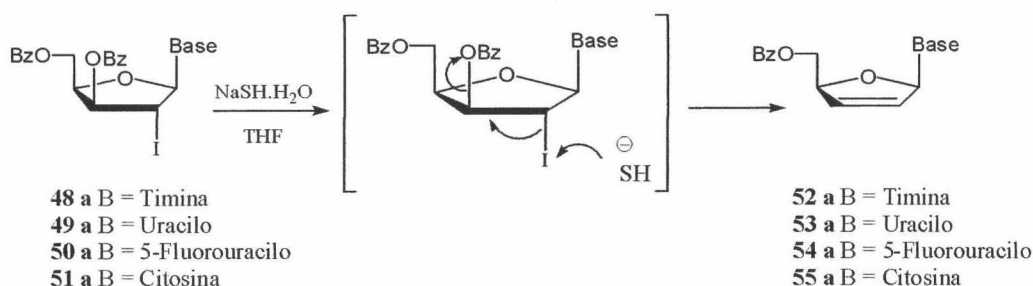
⁸⁹ M. J. Bamford, P. L. Coe, and R. T. Walker, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 2494.

7.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

7.2.1. Obtención de 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxinucleósidos.

En un intento de cambio de yodo por azufre, a través de una S_N2 , dado el impedimento para dicho ataque, nos encontramos con la sorpresa que había tenido lugar una reacción de eliminación, probablemente debido a la facilidad que tiene el yodo a eliminarse como yodonio, según se ve en el esquema 69.

Para comprobar la eficacia de la reacción de formación de 2',3'-eno derivados, se tratan los 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos **48a**, **49a**, **50a**, **51a** con bisulfuro sódico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente con agitación. La reacción acaba a las 2 horas, apareciendo un producto de menor R_f en ccf (éter), correspondiente a los 2',3'-eno derivados **52a**,⁶⁹ **53a**,⁶⁴ **54a**, **55a**,⁹⁰ con rendimientos, después de la purificación por columna, comprendidos entre (60-95%). Esquema 69.



Esquema 69

7.2.2. Síntesis de 2,2'-anhidronucleósidos.

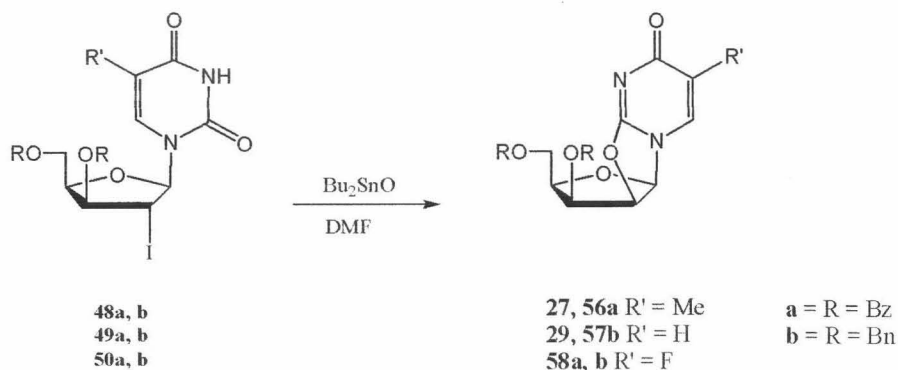
Nota: dos de los 2,2'-anhidronucleósidos que aquí se comentan, (**27** y **29**), ya han sido obtenidos de una manera bibliográfica en el capítulo 5 (apartado 5.2.7), para poder demostrar inequívocamente la configuración en el carbono C-1' de los nucleósidos correspondientes. En este apartado se vuelven a sintetizar pero por un procedimiento novedoso, que a continuación se comenta.

⁹⁰ Jr. J. E. Starrett, D. R. Tortolani, D. C. Baker, T. M. Omar, K. A. Hebbler, J. A. Wos, J. C. Martin, M. M. Mansuri, *Nucleosides Nucleotides*, **1990**, 9 (7), 885.

Cuando el 2'-desoxi-2'-yodonucleósido, **48a**, se trata con hidruro de tributilestaño para obtener el producto de reducción 2'-desoxitimidina derivado, por eliminación del átomo de yodo; se observa la formación de un subproducto de menor Rf, que tras posterior aislamiento y caracterización, se corresponde con el 2,2'-anhidronucleósido, **56a**. (Ver esquema 70).

Un resultado similar fue puesto de manifiesto por B. C. Chen,⁹¹ cuando trató el compuesto 5'-O-benzoil-2'-bromo-2'-desoxi-3'-O-metansulfonilimidina con hidruro de tributilestaño, originando una mezcla del producto de dehalogenación esperado, junto con otro minoritario, el 2,3'-anhidro-3'-desoxinucleósido derivado.

La formación del anhidronucleósido, solo puede ser explicada debido a la presencia de algo de producto de oxidación en el hidruro de tributilestaño empleado. Por tanto, teniendo en cuenta estos resultados, se trata de nuevo el derivado **48a** con óxido de dibutilestaño, originando como único producto el derivado **56a**, en alto rendimiento. Esta reacción se hace extensiva a los nucleósidos **48b**, **49a,b**, **50a,b**, obteniéndose los 2,2'-anhidronucleósidos **27**, **29**, **57b**, **58a,b**, respectivamente, de una manera limpia, y en altos rendimientos. Esquema 70.



Esquema 70

Estos productos se determinan por sus propiedades espectroscópicas de RMN, como podemos ver en las tablas 24, 25 y 26.

⁹¹ B. C. Chen, S. L. Quinland, G. Reid, *Tetrahedron. Lett.*, **1995**, 36, 7961.

Modificaciones estructurales de 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos.

Tabla 24. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **27**, **29**, **56a**, **57b**, **58a,b**.

| Compuestos | H-3 | H-5 | H-6 | H-1' | H-2' | H-3' |
|--------------------------|------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 56a ^o | ---- | ---- | 7.28s | 6.25d | 5.66t | 5.80t |
| 29 [#] | ---- | 6.06d | 7.42d | 6.31d | 5.69t | 5.78t |
| 58a ^o | ---- | ---- | 7.49d | 6.39d | 5.75t | 5.81t |
| 27 [#] | ---- | ---- | 7.78s | 6.17d | 5.50t | 4.43m |
| 57b [#] | ---- | 6.00d | 7.36d | 6.08d | 5.33t | 4.36dd |
| 58b ^{#A} | ---- | ---- | 8.33d | 6.18d | 5.58t | 4.49m |

^oFrecuencia 400 MHz; [#] frecuencia 300 MHz, realizados en Cl₃CD. ^ARealizado en DMSO-*d*₆.

Tabla 25. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **27**, **29**, **56a**, **57b**, **58a,b**.

| Compuestos | J _{5,6} | J _{6,F} | J _{1',2'} | J _{2',3'} | J _{3',4'} |
|--------------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 56a ^o | ---- | ---- | 5.7 | 5.9 | 6.2 |
| 29 [#] | 7.5 | ---- | 5.6 | 5.8 | 6.0 |
| 58a ^o | ---- | 3.3 | 5.6 | 5.8 | 5.9 |
| 27 [#] | ---- | ---- | 5.8 | 5.3 | ---- |
| 57b [#] | 7.5 | ---- | 6.0 | 6.0 | 6.3 |
| 58b ^{#A} | ---- | 4.7 | 5.8 | 5.4 | ---- |

^oFrecuencia 400 MHz; [#] frecuencia 300 MHz, realizados en Cl₃CD. ^ARealizado en DMSO-*d*₆.

Tabla 26. ¹³C-RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **27**, **29**, **56a**, **57b**, **58a,b**.

| Compuestos | C-2 | C-4 | C-1' | C-2' | C-3' | C-4' |
|--------------------------|-------|--------|------|-------|------|-------|
| 56a ^o | 159.7 | 172.2 | 89.4 | 80.0 | 71.4 | 78.1 |
| 29 [#] | 160.1 | 171.8 | 89.3 | 80.4* | 71.4 | 78.3* |
| 58a ^o | 157.6 | 164.3d | 90.0 | 81.5* | 71.4 | 78.4* |
| 27 [#] | 160.1 | 172.5 | 89.3 | 80.8* | 76.8 | 80.2* |
| 57b [#] | 160.5 | 172.0 | 89.1 | 80.9* | 76.8 | 80.3* |
| 58b ^{#A} | 157.8 | 163.3d | 89.5 | 81.1* | 76.8 | 79.5* |

^oFrecuencia 100 MHz; [#] frecuencia 80 MHz, realizados en Cl₃CD. * Señales intercambiables.

^A Realizado en DMSO-*d*₆.

En estas tablas podemos apreciar con respecto a los 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos de partida: la ausencia del proton N-3, la diferencia de desplazamiento (aproximadamente 1.2 ppm) a campo bajo del proton H-2', debido al cambio de yodo por oxígeno en este carbono. También es notable la diferencia de valores en las constantes de acoplamiento, debido a que los protones H-1', 2' y 3' pasan de estar en disposición *trans* entre sí, a estar en *cis*. Respecto a los valores de desplazamiento en espectroscopia de ^{13}C -RMN, prácticamente todos los carbonos han sufrido ligeras modificaciones con respecto al nucleósido de partida, así, mientras que C-2 y C-4 están más desapantallados, C-1' y C-3' están ligeramente más apantallados, excepto C-2', que pasa de 24 ppm aproximadamente en el nucleósido, a 80 ppm en el anhidro, debido a la pérdida del átomo de yodo.

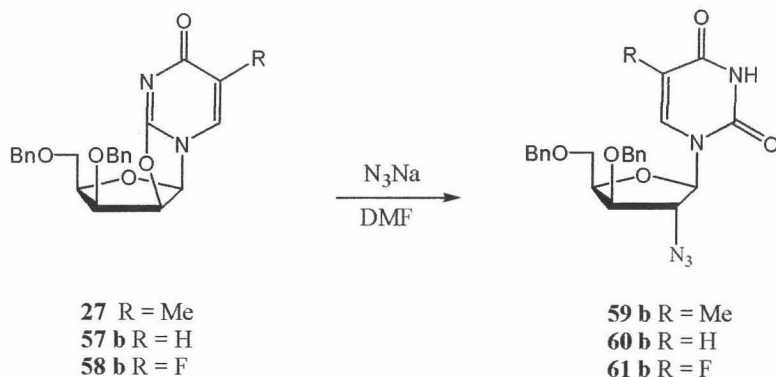
7.2.3. Modificaciones de 2,2'- anhidronucleósidos:

a) Apertura del nuevo ciclo formado en la síntesis de 2,2'- anhidronucleosidos.

7.2.3.1. Por ataque a la posición C-2' con azida sódica.

Se procede a la apertura de los 2,2'-anhidro derivados **27**, **56a**, **29**, **57b**, **58a,b**, por tratamiento con azida sódica en dimetilformamida a 120°C, para originar los correspondientes 2'-azidonucleósidos. Pero se observa que al llevar a cabo la reacción, en los derivados benzoilados se forman mezclas complejas debido al anión generado sobre la base pirimidínica al ser abierto con azida, obteniéndose el producto esperado en muy bajo rendimiento. Cuando se lleva a cabo la reacción con los derivados bencilados, la reacción transcurre con la formación de menos subproductos, obteniéndose los 2'-azidoderivados **59b**, **60b**, **61b** en rendimientos moderados (33-55%). Esquema 71.

Estos compuestos se determinan por sus propiedades espectroscópicas de RMN, (ver tablas 27, 28, 29); en espectroscopia de IR se puede apreciar la banda de azida a 2110 cm^{-1} aproximadamente.



Esquema 71

Tabla 27. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **59b**, **60b**, **61b**.

| Compuestos | H-3 | H-5 | H-6 | H-1' | H-2' | H-3' |
|------------------------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|
| 59b[#] | 9.15bs | ---- | 7.37s | 5.94d | 4.17t | 3.97dd |
| 60b[#] | 9.22bs | 5.55dd | 7.55dd | 5.88d | 4.13t | 3.93dd |
| 61b^o | 8.96d | ---- | 7.71d | 5.86t | 4.13t | 3.97dd |

[#] Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 300 MHz; ^o Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 400 MHz.

Tabla 28. ¹H-RMN (bandas seleccionadas). Valores de constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **59b**, **60b**, **61b**.

| Compuestos | J _{5,6} | J _{6,F} | J _{1',2'} | J _{2',3'} | J _{3',4'} |
|------------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 59b[#] | ---- | ---- | 2.3 | 2.1 | 4.0 |
| 60b[#] | 8.2 | ---- | 2.0 | 2.0 | 3.9 |
| 61b^o | ---- | 6.3 | 1.6 | 2.1 | 4.0 |

[#] Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 300 MHz; ^o Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 400 MHz.

Tabla 29. ¹³C-RMN (bandas seleccionadas). Valores de desplazamiento químico de los compuestos **59b**, **60b**, **61b**.

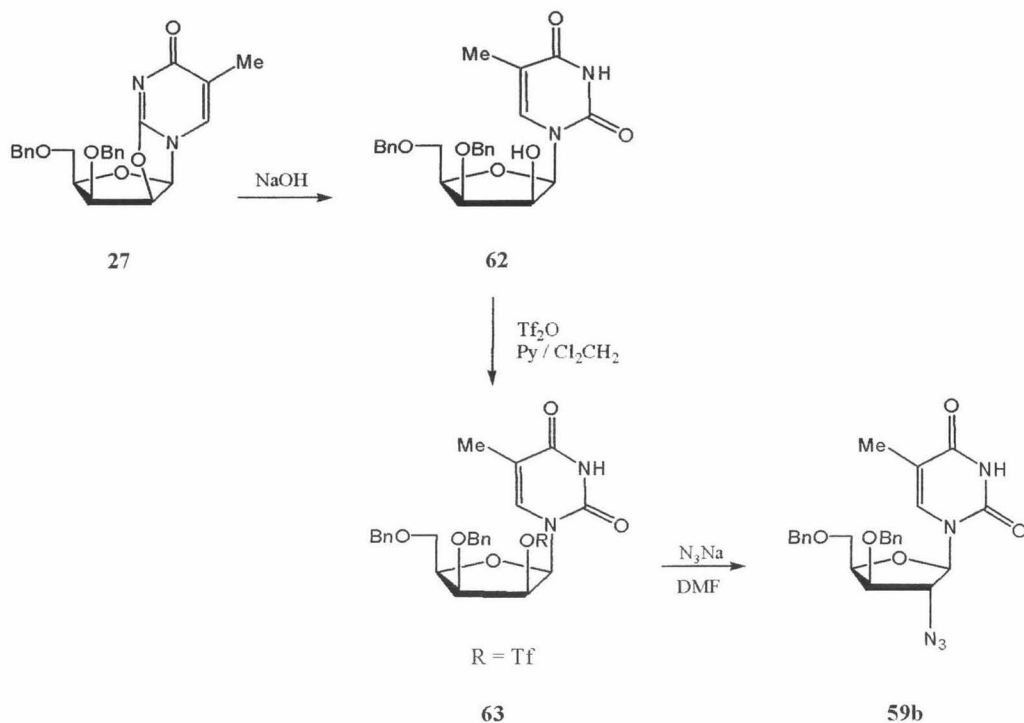
| Compuestos | C-2 | C-4 | C-1' | C-2' | C-3' | C-4' |
|------------------------|-------|--------|------|------|-------|-------|
| 59b[#] | 150.4 | 163.9 | 88.5 | 68.5 | 80.7* | 81.4* |
| 60b[#] | 150.3 | 163.3 | 89.1 | 68.5 | 80.4* | 81.8* |
| 61b^o | 148.7 | 156.7d | 89.0 | 68.5 | 80.3* | 81.8* |

[#] Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 80 MHz; ^o Realizados en Cl₃CD. Frecuencia 100 MHz. * Señales intercambiables.

En estas tablas se aprecia la presencia del proton H-3 del anillo de pirimidina, que junto con el desplazamiento a campo alto del proton H-2', indican la apertura del ciclo formado en 2', por entrada de la azida en ese carbono; también los valores de las constantes de acoplamiento disminuyen, por estar los protones 1',2' y 3' en disposición *trans*.

7.2.3.2. Obtención del 2'-azidonucleósido, **59b**, via alternativa.

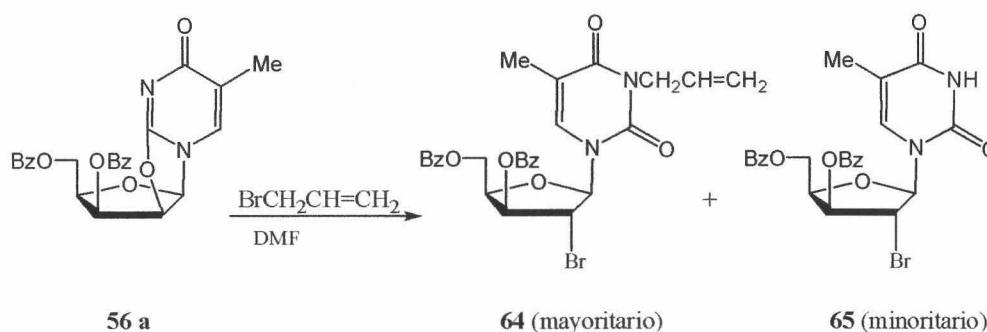
Para intentar mejorar los rendimientos obtenidos mediante la apertura directa con azida sódica de los 2,2'-anhidronucleósidos; se propone otra estrategia de síntesis, tomando como modelo el derivado **27**, consistente en la apertura regioselectiva en C-2 por tratamiento con hidroxido sódico, para originar el D-lixonucleósido **62**, que se transforma en el intermedio 2'-O-triflato derivado **63**, el cual por tratamiento con azida sódica en dimetilformamida, origina el 2'-azidonucleósido **59b**, en un rendimiento global del 73%. (Ver esquema 72).



Esquema 72

7.2.3.3. Apertura del derivado **56a**, mediante N-alkilación.

Los 2,2'-anhidronucleósidos benzoilados, debido a que no pueden tratarse en medio básico acuoso, se intentan abrir mediante alquilación del N-3 de la pirimidina. Para ello, el derivado **56a** se trata con bromuro de alilo en dimetilformamida a 80°C, originando dos productos, uno de ellos, el mayoritario, corresponde a la entrada del bromo en posición 2' y del grupo alilo en N-3, producto **64**; mientras que el producto minoritario, **65**, no se ha alquilado en el nitrógeno pirimidínico, como podemos ver en el esquema 73.

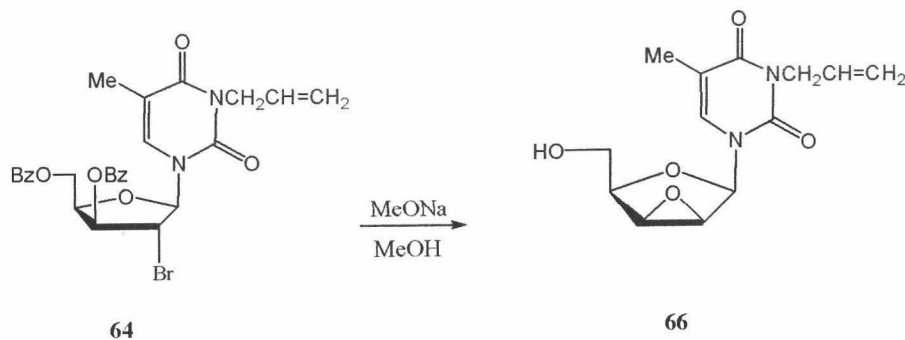


Esquema 73

Los compuestos **64** y **65** son sólidos de punto de fusión 58-59°C y 176-177°C, respectivamente. En el derivado **64** se pueden apreciar las señales del grupo alilo unido al N-3, en espectroscopia de ^1H -RMN a: 5.82 (m, 1H, =CH), 5.18-5.09 (m, 3H, H-4', y C=CH₂), 4.49 (m, 2H, NCH₂), también es de destacar el apantallamiento a campo alto del H-2' que pasa de 5.66 ppm en el 2,2'-anhidronucleósido a 4.41 ppm en este compuesto, lo que indica su unión al bromo. En el derivado **65**, se aprecia el proton H-3 a 8.83 ppm como singlete y un desplazamiento muy similar del proton H-2' que aparece a 4.42 ppm.

b) Síntesis de 2',3'-lixoepóxidos.

El derivado **64**, se trata con metóxido sódico en metanol, originando el compuesto 3-alil-1-(2',3'-anhidro-β-D-lixofuranosil)timina, **66**, como podemos ver en el esquema 74.



Esquema 74

El compuesto **66** se determina por sus propiedades espectroscópicas, a continuación se incluye los datos de $^1\text{H-RMN}$: (300 MHz), 7.42 (s, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-1'), 5.86 (m, 1H, =CH), 5.28-5.15 (4m, 2H, =CH₂), 4.55 y 4.53 (2s, 2H, H-2',3'), 4.14 (t, 1H, $J_{4',5'} = 5.6$ Hz, H-4'), 3.98-3.87 (m, 4H, NCH₂, H-5'a, 5'b), 2.05 (bs, 1H, OH), y 1.93 (s, 3H, Me).

Considerando los 2'-yodonucleósidos originales, los cuales no eran útiles para la formación de 2',3'-anhidronucleósidos, debido a la presencia del NH(3), ahora el bloqueo en N-3 permite la anhidrización en 2',3' convirtiéndose en materia primas útiles para reacciones conocidas de ataque nucleofílico selectivo sobre C-3'.



8. PARTE EXPERIMENTAL.

8.1. GENERALIDADES.

Los puntos de fusión han sido determinados con un aparato de punto de fusión Gallenkamp y no se han corregido. Las fases orgánicas de las extracciones líquido-líquido se han secado sobre sulfato magnésico anhidro, antes de ser concentradas a presión reducida. Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han registrado en los espectrómetros Brücker AM-300, AMX-300 y ARX-400, en disoluciones de CDCl_3 (Me_4Si como estándar interno), salvo en aquellos en los que se indique otro disolvente. Los espectros de IR se han registrado con un aparato Perkin Elmer 782 y con un aparato Mattson (Satellite FTIR, programa WINFirst). Los espectros de masas se han realizado con los espectrómetros Fisons mod. Platform II y VG Autospec-Q. Las rotaciones específicas se determinaron en diferentes disolventes dependiendo de la solubilidad del producto, en tubos de 1 dm con un polarímetro Jasco DIP-370 y con un aparato Perkin Elmer 141. La cromatografía en capa fina (c.c.f.) se llevó a cabo en hojas de aluminio con sílica-gel soportada (60 F₂₅₄), reveladas con disolución de H_2SO_4 en etanol (5% vol.), ninhidrina en etanol al 0.1%. La cromatografía en columna se realizó empleando sílica-gel Merck 7734.

8.2. PROTOCOLO DE SÍNTESIS PARA LAS 4-METILIDÉN-FURANOSAS.

8.2.1. Materias primas.

Síntesis de 5-desoxi-5-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa. (2).

A una disolución de 1,2-isopropiliden- α -D-xilofuranosa **1**²⁸ (4.3 g, 22.6 mmoles) en cloruro de metileno anhidro, se adiciona con agitación, yodo (14.35 g, 56.5 mmoles), trifenilfosfina (14.8 g, 56.5 mmoles), e imidazol (8.6 g, 120 mmoles). La reacción se calienta a reflujo durante 8 horas, observándose la aparición de un producto de mayor Rf en ccf (éter:hexano, 3:1). La mezcla de reacción se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y agua hasta pH neutro, se concentra y el residuo se cromatografía en columna (éter:hexano, 1:1) para dar **2**, (6.6 g, 97%).

Morfología: sólido amorfo.

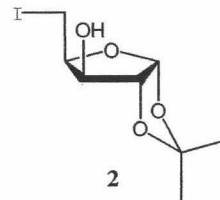
F. Molecular: C₈H₁₃O₄I.

$[\alpha]_D^{25} = -38.4$ (c 1), lit.²⁹ $[\alpha]_D^{20} = -38$ (c 1.07, cloroformo).

¹³C-RMN (100 MHz), δ : 112.2 (CMe₂), 105.6 (C-1), 85.1, 80.8 y 75.0 (C-2, 3, 4), 26.9 y 26.3 (CMe₂) y -1.1 (C-5).

Síntesis de 5-desoxi-5-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-ribofuranosa. (3).

Se disuelven 5 g (15.8 mmoles) de 5-desoxi-5-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilofuranosa **2** en 100 ml de cloruro de metileno anhidro y se adiciona con agitación, tamiz molecular (4Å, 10 g) y PCC (10 g, 4.58 mmoles). La mezcla se deja en agitación toda la noche a temperatura ambiente, comprobándose la aparición de un nuevo producto de mayor movilidad en ccf (éter:hexano, 3:1); seguidamente, se diluye en éter (300 ml), se filtra sobre silica-gel y se concentra, para obtener un residuo que se percola en éter. Este producto no se investiga, sino que directamente se disuelve en metanol anhidro (75 ml) a -25°C y se le adiciona fraccionadamente 1 g (26.3 mmoles) de borhidruro sódico, en agitación durante 1 hora. La mezcla se neutraliza con ácido acético, se concentra a vacío para eliminar el metanol y se fracciona en cloruro de metileno-agua. La fase orgánica se separa



Parte experimental.

y se concentra para obtener un residuo que se purifica por columna cromatográfica (éter:hexano, 2:1) para dar **3**, (4 g, 80%).

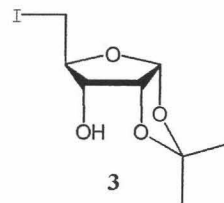
Morfología: sólido cristalino (éter-hexano).

F. Molecular: C₈H₁₃O₄I.

P. Fusión: 84-85°C, lit.²²: 84-85°C.

$[\alpha]_D^{22} = 36.7$ (c 1), lit.²² $[\alpha]_D^{25} = 20.6$ (c 0.5, cloroformo).

¹H-RMN: (400 MHz), δ: 5.83 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.9$ Hz, H-1), 4.60 (dd, 1H, $J_{2,3} = 5.1$ Hz, H-2), 3.75 (ddd, 1H, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{4,5a} = 8.1$, $J_{4,5b} = 5.6$, H-4), 3.57-3.52 (m, 2H, H-5a,3), 3.34 (dd, 1H, $J_{5a,5b} = 12.0$ Hz, H-5b), 2.45 (d, 1H, $J_{3,OH} = 10.5$ Hz, HO-3), 1.56 y 1.36 (2s, 6H, CMe₂); ¹³C-RMN (100 MHz), δ: 112.2 (CMe₂), 103.0 (C-1), 78.5 y 77.8 (C-2,3), 75.2 (C-4), 26.2 (CMe₂) y 6.4 (C-5).



8.2.2. Nuevas experiencias.

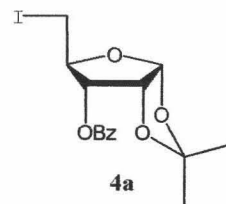
Síntesis de 3-O-benzoil-5-desoxi-5-yodo-1,2-O-isopropiliden-α-D-ribofuranosa. (4a). (ver espectro p. 184).

Se disuelven 4 g (13.3 mmoles) del compuesto **3**, en cloruro de metileno anhidro (75 ml), a continuación se le adiciona 5.5 ml (40 mmoles) de trietilamina y 2.3 ml (20 mmoles) de cloruro de benzoilo; la reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 4 horas, al cabo de este tiempo ha desaparecido la materia de partida, (evidenciada por ccf), a continuación se añade metanol y se deja reaccionar durante 30 minutos, para hidrolizar el exceso de cloruro de benzoilo. La mezcla se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se evapora y se purifica en columna cromatográfica, (éter-hexano 1:4), para obtener **4a**, (5.4 g, 93%). (ver espectro p. 184).

Morfología: sólido cristalino (éter-hexano).

F. Molecular: C₁₅H₁₇O₅I.

P. Fusión: 60-61°C.



Parte experimental.

$[\alpha]_D^{25} = 111.6$ (*c* 1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1745 (C=O, benzoato), 1275 cm^{-1} (CMe₂).

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 8.08 (dd, 2H, $J_{o,m} = 6.28$, $J_{o,p} = 1.10$ Hz, H-orto), 7.60 (tt, 1H, $J_{m,p} = 6.9$ Hz, H-para), 7.47 (dt, 2H, H-meta), 5.92 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1), 4.98 (t, 1H, H-2), 4.81 (dd, 1H, $J_{2,3} = 4.9$, $J_{3,4} = 8.6$ Hz, H-3), 4.16 (dt, 1H, H-4), 3.52 (dd, 1H, $J_{4,5a} = 4.2$, $J_{5a,5b} = 11.1$ Hz, H-5a), 3.37 (dd, 1H, $J_{4,5b} = 4.9$ Hz, H-5b), 1.55 y 1.33 (2s, 6H, CMe₂); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 165.7 (PhCO), 133.6, 130.6, 129.2, 128.6 (PhCO), 113.4 (CMe₂), 104.2 (C-1), 77.9, 76.8 y 76.4 (C-2, 3, 4), 26.8 (CMe₂) y 5.2 (C-5).

EM (LSIMS): *m/z*: 427.0023 (M + Na)⁺ para C₁₅H₁₇O₅INa 427.0018 (desviación -1.0 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 44.57; H, 4.24. Encontrado: C, 44.64; H, 4.59%.

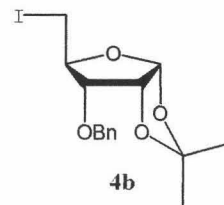
Síntesis de 3-O-bencil-5-desoxi-5-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-ribofuranosa. (4b).²⁶ (ver espectro p. 186).

Se disuelven 3 g (10 mmoles) de **3** en THF anhidro (50 ml), y a continuación se enfría en baño de hielo y se añade con agitación (1.2 ml, 50 mmoles) de bromuro de bencilo y (1 g, 25 mmoles) de hidruro sódico al 60%, este último fraccionadamente durante 30 minutos. La reacción se deja bajo agitación durante dos horas más, hasta que todo el producto de partida se ha consumido, se adiciona metanol (5 ml) y se deja alcanzar la temperatura ambiente. El disolvente se elimina en rotavapor y el residuo se fracciona en cloruro de metileno-agua. La fase orgánica se concentra a vacío; el residuo obtenido se purifica en columna cromatográfica (éter:hexano, 1:6 → 1:1) para dar **4b** (3.7 g, 95%). (ver espectro p. 186).

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₁₅H₁₉O₄I.

$[\alpha]_D^{24} = 99$ (*c* 1.2, cloroformo),
lit.^{26b} $[\alpha]_D^{20} = 84.9$ (*c* 4.7, cloruro de metileno).



Parte experimental.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 7.40-7.30 (m, 5H, *PhCH*₂), 5.74 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, H-1), 4.67 (dd, 2H, J_{gem} = 11.9 Hz, *PhCH*₂), 4.56 (pt, 1H, $J_{2,3}$ = 4.3, H-2), 3.73 (ddd, 1H, $J_{3,4}$ = 8.5, $J_{4,5a}$ = 3.0, $J_{4,5b}$ = 4.3 Hz, H-4), 3.59 (dd, 1H, H-3), 3.51 (dd, 1H, $J_{5a,5b}$ = 11.2 Hz, H-5a), 3.29 (dd, 1H, H-5b), 1.59 y 1.35 (2s, 6H, *CMe*₂); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 137.3, 128.6, 128.3 y 128.1 (*PhCH*₂), 113.3 (*CMe*₂), 104.0 (C-1), 81.7 (C-3), 77.4 y 76.3 (C-2, 4), 72.4 (*PhCH*₂) 26.7 y 26.6 (*CMe*₂) y 7.4 (C-5).

Obtención de los productos de deshidrohalogenación. (5a, b).

A una disolución de **4a**, **4b** (1 mmol) en DMF anhidra (10 ml), se le adiciona fluoruro de cesio (304mg, 2 mmoles); la mezcla se agita y se calienta a 120°C durante 4 ó 8 horas, respectivamente, hasta que la materia de partida desaparece. La mezcla se concentra a vacío y el residuo obtenido, se reparte en una mezcla de tolueno-agua. La fase orgánica se recoge y se evapora, para dar un residuo que se purifica por columna cromatográfica (éter:hexano, 1:5) para dar **5a** y **5b**, (82%, en ambos casos), respectivamente.

Para **3-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritro-pent-4-enofurranosa. (5a)**. (ver espectro p. 188).

Morfología: sólido cristalino (éter-hexano).

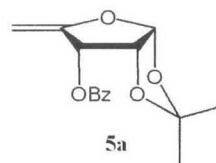
F. Molecular: C₁₅H₁₆O₅.

P. Fusión: 54-55°C.

$[\alpha]_D^{21}$ = 151.6 (c 1.1, cloroformo).

IR: ν_{max}^{KBr} 2990, 1680 (C=C), 1720 (C=O, benzoato), 1385 y 1375 cm⁻¹ (*CMe*₂).

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 8.13-8.10, 7.61-7.57, 7.48-7.45 (3m, 5H, *PhCO*), 6.02 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, H-1), 5.57 (dt, 1H, $J_{2,3}$ = 5.3, $J_{3,5a}$ = 2.2, $J_{3,5b}$ = 2.2 Hz, H-3), 4.99 (dd, 1H, H-2), 4.62 (dt, 1H, $J_{5a,5b}$ = 2.4 Hz, H-5a), 4.31 (t, 1H, H-5b), 1.52 y 1.39 (2s, 6H, *CMe*₂); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 165.8 (*PhCO*), 156.8 (C-4), 133.6, 130.0, 129.2, 128.6 (*PhCO*), 114.5 (*CMe*₂), 105.1(C-1), 84.8 (C-5), 77.6 y 72.1 (C-2, 3), 27.9 y 27.5 (*CMe*₂).



Parte experimental.

EM (LSIMS): m/z : 299.0894 ($M + Na$)⁺ para $C_{15}H_{16}O_5Na$ 299.0895 (desviación 0.4 ppm).

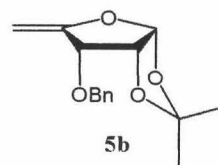
Anal. elem.: Calculado: C, 65.20; H, 5.83. Encontrado: C, 65.05; H, 5.94%.

Para **3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritro-pent-4-enofurranosa. (5b)**. (ver espectro p. 190).

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: $C_{15}H_{18}O_4$.

$[\alpha]_D^{25} = 98.9$ (c 1.1, cloroformo).



IR: ν_{\max}^{film} 2990, 1680 (C=C), 1385 y 1375 cm^{-1} (CMe_2).

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 7.43-7.27 (m, 5H, $PhCH_2$), 5.80 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, H-1), 4.84 y 4.68 (2d, 2H, $J_{\text{gem}} = 12.4$ Hz, $PhCH_2$), 4.56 (t, 1H, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, H-2), 4.48 (bs, 1H, H-5a), 4.30 (t, 1H, $J_{5a,5b} = 1.8$ Hz, H-5b), 4.28 (m, 1H, $J_{3,5a} = 2.1$, $J_{3,5b} = 2.2$ Hz, H-3), 1.54 y 1.41 (2s, 6H, CMe_2); ¹³C-RMN (100 MHz), δ : 158.4 (C-4), 137.4, 128.6, 128.1, 128.0 ($PhCH_2$), 114.8 (CMe_2), 104.3 (C-1), 83.9 (C-5), 77.4 y 76.9 (C-2, 3), 72.4 ($PhCH_2$), 27.9 y 27.3 (CMe_2).

EM (LSIMS): m/z : 262.1281 ($M + H$)⁺ para $C_{15}H_{19}O_4$ 263.1283 (desviación 0.8 ppm).

8.3. PROCEDIMIENTO GENERAL DE NUCLEOSIDACIÓN DE (5a, b).

A una disolución, enfriada en baño de hielo, de base pirimidínica persililada (timina, uracilo, 5-fluorouracilo y citosina, 4 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (50 ml), se le adiciona el compuesto **5a,5b** (3 mmoles) y NIS (675 mg, 3 mmoles), la reacción se deja durante 18 horas, a temperatura ambiente. El disolvente se elimina y el residuo se cromatografía (éter:hexano, 2:1 → éter, en todos los casos, excepto para la citosina que se utiliza cloruro de metileno:metanol, 20:1), para dar, por orden de elución, primero los compuestos **6a,b**, **7a,b**, **8a,b**, y en segundo lugar los compuestos **9a,b**, **10a,b**, **11a,b**. Estos compuestos se recogen ligeramente contaminados con succinimida que es

Parte experimental.

evidenciada por espectroscopia de ^1H -RMN, y para su purificación se disuelven en cloruro de metileno y se lavan con una disolución saturada de bicarbonato sódico, agua hasta pH neutro, obteniéndose los compuestos puros.

8.3.1. Reacción de 3-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritropent-4-enofuranosa (5a), con timina.

En esta reacción se obtienen dos productos, 6a y 9a, por orden de elución:

1º. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-timina. (6a). (ver espectro p. 192).

Rendimiento: 253 mg, 16%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7\text{I}$.

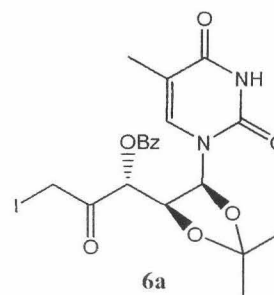
$[\alpha]_{405}^{24} = -93.2$ (c 0.93, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1690 (C=O), 1260 cm^{-1} .

^1H -RMN: (400 MHz), δ : 9.24 (s, 1H, H-3), 8.10-8.07, 7.63-7.59, 7.50-7.46 (3m, 5H, PhCO), 7.19(d, 1H, H-6), 6.32 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6.6$ Hz, H-1'), 6.17 (d, 1H, H-3'), 4.54 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 4.1$ Hz, H-2'), 4.25 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.5$ Hz, H-5'a), 4.04 (d, 1H, H-5'b), 1.96 (d, 3H, CH_3 -timina), 1.55 y 1.38 (2s, 6H, CMe_2); **^{13}C -RMN** (100 MHz), δ : 198.6 (C-4'), 164.9 (PhCO), 163.5 (C-4), 134.1, 130.0, 129.9, 128.9 (PhCO), 150.7 (C-2), 134.2 (C-6), 112.2 (CMe_2), 111.5 (C-5), 82.7 (C-1'), 79.5 (C-2'), 73.4 (C-3'), 27.4 y 26.9 (CMe_2), 12.9 (CH_3 -timina) y 4.2 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 551.0296 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7\text{INa}$ 551.0291 (desviación -0.9 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 45.47; H, 4.00; N, 5.30. Encontrado: C, 45.28; H, 3.81; N, 5.37%.



2°. **3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-β-L-lixo-4'-il-timina. (9a).** (ver espectro p. 194).

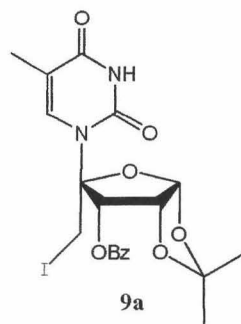
Rendimiento: 1.03 g, 65%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₀H₂₁N₂O₇I.

[α]_D²⁵ = 26.3 (c 0.92, cloroformo).

IR: ν_{max}^{film} 1770 (C=O), 1710 y 1260 cm⁻¹.



¹H-RMN: (400 MHz), δ: 9.29 (bs, 1H, H-3), 8.04-8.02, 7.59-7.56, 7.46-7.43 (3m, 5H, *PhCO*), 7.56 (s, 1H, H-6), 5.97 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 2.6 Hz, H-1'), 5.85 (d, 1H, H-3'), 4.99 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 4.9 Hz, H-2'), 4.40 (d, 1H, *J*_{5'a,5'b} = 11.4 Hz, H-5'a), 3.89 (d, 1H, H-5'b), 1.87 (d, 3H, CH₃-timina), 1.60 y 1.36 (2s, 6H, CMe₂); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ: 165.0 (*PhCO*), 164.3 (C-4), 149.8 (C-2), 136.1 (C-6), 133.6, 130.0, 129.0, 128.6 (*PhCO*), 116.2 (CMe₂), 109.2 (C-5), 103.1 (C-1'), 96.3 (C-4'), 79.9 (C-2'), 76.9 (C-3'), 27.7 y 26.7 (CMe₂), 12.8 (CH₃-timina) y 10.0 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 551.0287 (M + Na)⁺ para C₂₀H₂₁N₂O₇INa 551.0291 (desviación 0.8 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 45.47; H, 4.00; N, 5.30. Encontrado: C, 45.82; H, 4.26; N, 5.44%.

8.3.2. Reacción de 3-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-α-D-eritropent-4-enofuranosa (5a) con uracilo.

En esta reacción se obtienen dos productos, **7a** y **10a**, por orden de elución:

1°. **(1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-uracilo. (7a).** (ver espectro p. 200).

Rendimiento: 107 mg, 7%.

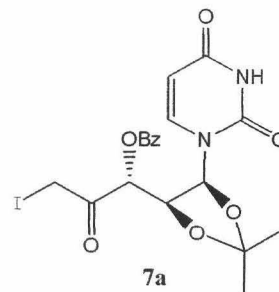
Morfología: sólido amorfo.

Parte experimental.

F. Molecular: C₁₉H₁₉N₂O₇I.

$[\alpha]_D^{25} = -5.5$ (*c* 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 2960, 1690 (C=O), 1660 y 1250 cm⁻¹.



¹H-RMN: (300 MHz), δ : 8.61 (s, 1H, H-3), 8.15-8.12, 7.70-7.65, 7.56-7.51 (3m, 5H, *PhCO*) 7.47 (d, 1H, H-6), 6.34 (d, 1H, $J_{1,2'} = 6.4$ Hz, H-1'), 6.23 (d, 1H, H-3'), 5.87 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-5), 4.59 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 3.8$ Hz, H-2'), 4.28 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.5$ Hz, H-5'a), 4.07 (d, 1H, H-5'b), 1.58 y 1.44 (2s, 6H, CMe₂); ¹³C-RMN (80 MHz), δ : 198.4 (C-4'), 164.9 (*PhCO*), 162.2 (C-4), 150.3 (C-2), 138.6 (C-6), 134.2, 130.1, 130.0, 128.9 (*PhCO*), 111.9 (CMe₂), 103.5 (C-5), 83.3 (C-1'), 80.1 (C-2'), 73.5 (C-3'), 27.4 y 26.9 (CMe₂), y 3.8 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 537.0125 (M + Na)⁺ para C₁₉H₁₉N₂O₇INa 537.0134 (desviación 1.8 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 44.37; H, 3.72; N, 5.44. Encontrado: C, 44.69; H, 3.98; N, 5.38%.

2°. 3'-O-benzoyl-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-β-L-ribo-4'-il-uracilo. (10a). (ver espectro p. 202).

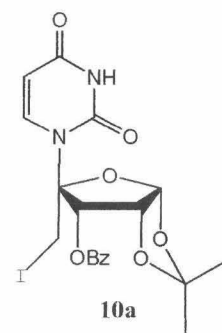
Rendimiento: 1.315 g, 85%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₁₉H₁₉N₂O₇I.

$[\alpha]_D^{24} = 42.4$ (*c* 1.1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 2960, 1740 (C=O), 1690 y 1660 cm⁻¹.



¹H-RMN: (300 MHz), δ : 9.40 (bs, 1H, H-3), 8.09-8.07, 7.65-7.60, 7.52-7.47 (3m, 5H, *PhCO*), 7.76 (d, 1H, H-6), 5.98 (d, 1H, $J_{1,2'} = 2.7$ Hz, H-1'), 5.89 (d, 1H, H-

3'), 5.68 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-5), 5.03 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 4.9$ Hz, H-2'), 4.43 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.5$ Hz, H-5'a), 3.95 (d, 1H, H-5'b), 1.64 y 1.40 (2s, 6H, CMe₂); ¹³C-RMN (80 MHz), δ: 165.0 (PhCO), 163.8 (C-4), 149.8 (C-2), 140.3 (C-6), 116.2 (CMe₂), 100.9 (C-5), 103.9 (C-1'), 96.5 (C-4'), 79.9 (C-2'), 76.7 (C-3'), 27.6 y 26.7 (CMe₂), y 10.1 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 537.0128 (M + Na)⁺ para C₁₉H₁₉N₂O₇INa 537.0135 (desviación 1.3 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 44.37; H, 3.72; N, 5.44. Encontrado: C, 44.21; H, 3.95; N, 5.50%.

8.3.3. Reacción de 3-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-α-D-eritropent-4-enofuranosa (5a) con 5-fluorouracilo.

En esta reacción se obtiene un único producto, 8a.

(1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo. (8a). (ver espectro p. 197).

Rendimiento: 1.2 g, 75%.

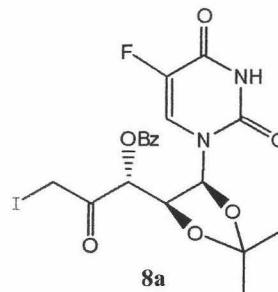
Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₁₉H₁₈N₂O₇FI.

[α]_D²⁶ = -14.4 (c 1.1, cloroformo).

IR: ν_{max}^{film} 3060, 1720 (C=O), 1700 y 1250 cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ: 8.92 (d, 1H, $J_{3,F} = 4.5$ Hz, H-3), 8.13-8.09, 7.67-7.61, 7.53-7.48 (3m, 5H, PhCO), 7.47 (d, 1H, $J_{6,F} = 5.7$ Hz, H-6), 6.28 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6.4$, $J_{1',F} = 1.6$ Hz, H-1'), 6.24 (d, 1H, H-3'), 4.55 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 3.5$ Hz, H-2'), 4.23 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.4$ Hz, H-5'a), 4.02 (d, 1H, H-5'b), 1.56 y 1.39 (2s, 6H, CMe₂); ¹³C-RMN (80 MHz), δ: 198.6 (C-4'), 164.8 (PhCO), 156.0 (d, $J_{C-4,F} = 26.6$ Hz, C-4), 149.0 (C-2), 141.0 (d, $J_{C-5,F} = 239.0$ Hz, C-5), 134.2, 130.1, 128.9, 128.8 (PhCO), 122.8 (d, $J_{C-6,F} = 34.2$ Hz, C-6), 112.1 (CMe₂), 83.2 (C-1'), 80.1 (C-2'), 73.4 (C-3'), 27.3 y 26.8 (CMe₂), y 3.7 (C-5').



Parte experimental.

EM (LSIMS): m/z : 555.0040 ($M + Na$)⁺ para $C_{19}H_{19}N_2O_7FINa$ 555.0040.

Anal. elem.: Calculado: C, 42.87; H, 3.41; N, 5.26. Encontrado: C, 43.11; H, 3.65; N, 5.16%.

8.3.4. Reacción de 3-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritropent-4-enofuranosa (5a) con citosina.

En esta reacción se obtiene un único producto, 11a.

3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-ribo-4'-il-citosina. (11a). (ver espectro p. 204).

Rendimiento: 1.393 g, 90%.

Morfología: sólido cristalino (éter-hexano).

P. Fusión: 165°C con descomposición.

F. Molecular: $C_{19}H_{20}N_3O_6I$.

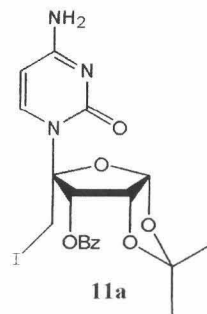
$[\alpha]_D^{27} = 60.6$ (c 1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 3080, 1720 (C=O), y 1640 cm^{-1} .

¹H-RMN: (400 MHz, en DMSO- d_6), δ : 8.06-8.04, 7.72-7.68, 7.58-7.54 (3m, 5H, PhCO), 7.73 (d, 1H, H-6), 7.20 (s, 2H, NH₂), 6.00 (d, 1H, $J_{1',2'} = 3.1$, H-1'), 5.74 (d, 1H, H-3'), 5.73 (d, 1H, $J_{5,6} = 7.7$, H-5), 4.94 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 5.3$ Hz, H-2'), 4.52 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.0$ Hz, H-5'a), 3.84 (d, 1H, H-5'b), 1.47 y 1.28 (2s, 6H, CMe₂);
¹³C-RMN (100 MHz), δ : 166.1 (PhCO), 164.0 (C-4), 154.7 (C-2), 141.4 (C-6), 133.7, 129.6, 129.0, 128.9 (PhCO), 114.8 (CMe₂), 104.0 (C-1'), 95.8 (C-4'), 93 (C-5), 79.8 (C-2'), 76.5 (C-3'), 27.4 y 26.9 (CMe₂), y 11.5 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 536.0290 ($M + Na$)⁺ para $C_{19}H_{20}N_3O_6INa$ 536.0294 (desviación 0.8 ppm)

Anal. elem.: Calculado: C, 44.37; H, 4.11; N, 8.17. Encontrado: C, 44.29; H, 3.83; N, 8.09%.



8.3.5. Reacción de 3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritropent-4-enofuranosa (5b) con timina.

En esta reacción se obtienen dos productos, **6b** y **9b**, por orden de elución:

1°. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-timina. (**6b**). (ver espectro p. 206).

Rendimiento: 350 mg, 23%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₀H₂₃N₂O₆I.

$[\alpha]_D^{25} = -26.2$ (*c* 1.02, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{film} 3200, 3000, 1700 (C=O), 1680 cm⁻¹.

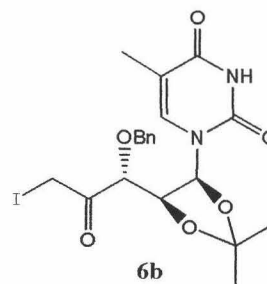
¹H-RMN: (300 MHz), δ : 8.95 (s, 1H, H-3), 7.41-7.33 (m, 5H, PhCH₂), 7.14 (s, 1H, H-6), 6.23 (d, 1H, $J_{1,2'} = 6.4$ Hz, H-1'), 4.78 (dd, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.0$ Hz, PhCH₂), 4.65 (d, 1H, H-3'), 4.33 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 4.2$ Hz, H-2'), 4.25 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 10.7$ Hz, H-5'a), 3.91 (d, 1H, H-5'b), 1.92 (s, 3H, CH₃-timina), 1.53 y 1.47 (2s, 6H, CMe₂);
¹³C-RMN (80 MHz), δ : 202.5 (C-4'), 163.4 (C-4), 150.5 (C-2), 136.6 (qC, PhCH₂), 134.4 (C-6), 128.6, 128.4, 128.3 (PhCH₂), 111.8, 111.4 (CMe₂, C-5), 83.5 (C-1'), 80.3 (C-2'), 81.1 (C-3'), 75.0 (PhCH₂), 27.4 y 26.8 (CMe₂), 12.8 (CH₃-timina) y 4.9 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 537.0503 (M + Na)⁺ para C₂₀H₂₃N₂O₆INa 537.0498 (desviación -0.9 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 46.70; H, 4.51; N, 5.44. Encontrado: C, 46.99; H, 4.82; N, 5.51%.

2°. 3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-lixo-4'-il-timina. (**9b**). (ver espectro p. 208).

Rendimiento: 1.065 g, 69%.

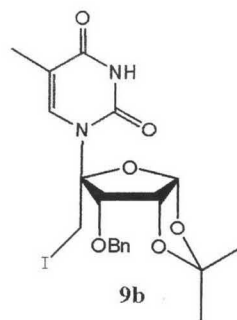


Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₀H₂₃N₂O₆I.

$[\alpha]_D^{24} = -31$ (*c* 1.1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{film} 3220, 3080, 1750 (C=O), y 1700 cm⁻¹.



¹H-RMN: (400 MHz), δ : 9.30 (bs, 1H, H-3), 7.51 (s, 1H, H-6), 7.34-7.25 (m, 5H, PhCH₂), 5.72 (d, 1H, $J_{1,2'} = 2.8$ Hz, H-1'), 4.78 (s, 2H, PhCH₂), 4.53 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 5.0$ Hz, H-2'), 4.50 (d, 1H, H-3'), 4.28 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.8$ Hz, H-5'a), 3.74 (d, 1H, H-5'b), 1.94 (s, 3H, CH₃-timina), 1.60 y 1.39 (2s, 6H, CMe₂); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 164.4 (C-4), 149.9 (C-2), 137.6 (qC, PhCH₂), 136.4 (C-6), 128.4, 128.3, 128.2 (PhCH₂), 116.1 (CMe₂), 109.4 (C-5), 103.8 (C-1'), 97.7 (C-4'), 80.4 (C-2'), 82.5 (C-3'), 27.8 y 27.0 (CMe₂), 12.8 (CH₃-timina) y 10.4 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 537.0498 (M + Na)⁺ para C₂₀H₂₃N₂O₆INa 537.0498.

Anal. elem.: Calculado: C, 46.70; H, 4.51; N, 5.44. Encontrado: C, 47.02; H, 4.68; N, 5.36%.

8.3.6. Reacción de 3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritropent-4-enofuranosa (5b) con uracilo.

En esta reacción se obtienen tres productos, **12**, **7b** y **10b**, por orden de elución:

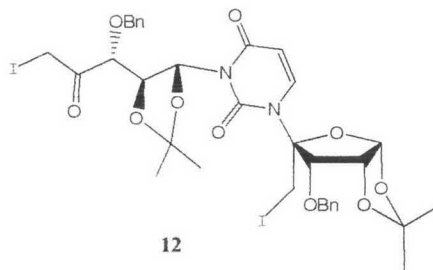
1°. 3-[(1''S,2''R,3''S)-3''-O-bencil-5''-desoxi-5''-yodo-1'',2''-O-isopropiliden-4''-oxo-1''-il]-1-[3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-lixo-4'-il]-uracilo.(**12**).

(ver espectro p. 220).

Rendimiento: 350 mg, 23%.

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₃₄H₃₈N₂O₁₀I₂.



$[\alpha]_D^{22} = 32.5$ (*c* 1.1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{film} 2940, 1720 (C=O), y 1670 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (400 MHz), δ : 7.58 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.4$ Hz, H-6), 7.37-7.31 (m, 5H, *PhCH*₂), 6.62 (d, 1H, $J_{1'',2''} = 6.5$ Hz, H-1''), 5.62 (d, 1H, H-5), 5.57 (d, 1H, $J_{1',2'} = 2.9$ Hz, H-1'), 5.00 (t, 1H, $J_{2'',3''} = 6.3$ Hz, H-2''), 4.81-4.63 (m, 4H, 2*PhCH*₂), 4.51 (t, 1H, $J_{2',3'} = 3.7$ Hz, H-2'), 4.50 (d, 1H, H-3''), 4.42 (d 1H, H-3'), 4.22 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.7$ Hz, H-5'a), 4.08 (d, 1H, $J_{5''a,5''b} = 10.9$ Hz, H-5''a), 3.96 (d, 1H, H-5''b), 3.72 (d, 1H, H-5'b), 1.62, 1.59, 1.50 y 1.39 (4s, 12H, 2*CMe*₂); **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz), δ : 202.2 (C-4''), 162.2 (C-4), 149.5 (C-2), 139.0 (C-6), 137.5, 136.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1 (*PhCH*₂), 116.1 y 111.8 (2*CMe*₂), 103.8 (C-5), 100.5 (C-1''), 98.2 (C-4'), 82.3, 81.9, 81.7, 81.2 y 75.8 (C-1'', 2'', 3'', 2', 3'), 28.6, 27.8, 27.1 y 26.4 (2*CMe*₂), 10.3 (C-5'), 5.2 (C-5'').

EM (LSIMS): *m/z*: 911.0515 (M + Na)⁺ para C₃₄H₃₈N₂O₁₀I₂Na 911.0514 (desviación -0.1 ppm).

2°. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-uracilo. (7b). (ver espectro p. 210).

Rendimiento: 320 mg, 21%.

Morfología: sólido cristalino (éter-hexano).

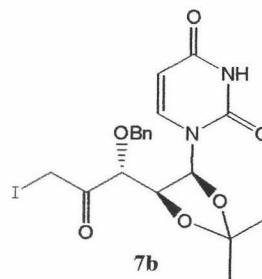
P. Fusión: 125-126°C.

F. Molecular: C₁₉H₂₁N₂O₆I.

$[\alpha]_D^{24} = -33.4$ (*c* 0.8, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 3050, 2920, 1720 (C=O), 1680 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (400 MHz), δ : 9.50 (s, 1H, H-3), 7.43-7.30 (m, 6H, *PhCH*₂, H-6), 6.20 (d, 1H, $J_{1',2'} = 6.2$ Hz, H-1'), 5.78 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-5), 4.79 (dd, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.0$ Hz, *PhCH*₂), 4.70 (d, 1H, H-3'), 4.37 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 3.8$ Hz, H-2'), 4.27 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 10.6$ Hz, H-5'a), 3.92 (d, 1H, H-5'b), 1.51 y 1.50 (2s, 6H, *CMe*₂);



Parte experimental.

^{13}C -RMN (100 MHz), δ : 202.6 (C-4'), 163.1 (C-4), 150.5 (C-2), 138.9 (C-6), 136.6, 128.6, 128.5, 128.3 (*PhCH*₂), 111.7 (*CMe*₂), 103.1 (C-5), 83.8 (C-1'), 80.3 (C-2'), 81.7 (C-3'), 75.0 (*PhCH*₂), 27.4 y 26.7 (*CMe*₂), y 4.8 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 523.0331 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{INa}$ 523.0342 (desviación 2.1 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 45.62; H, 4.23; N, 5.60. Encontrado: C, 45.89; H, 4.43; N, 5.58%.

3°. 3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-lixo-4'-il-uracilo. (10b). (ver espectro p. 212).

Rendimiento: 620 mg, 41%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{I}$.

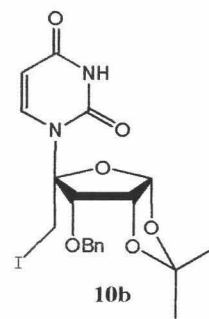
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -21.6$ (c 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3050, 1690 (C=O), y 1670 cm^{-1} .

^1H -RMN: (300 MHz), δ : 9.50 (bs, 1H, H-3), 7.70 (d, 1H, H-6), 7.44-7.28 (m, 5H, *PhCH*₂), 5.73 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.4$ Hz, H-5), 5.71 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.9$ Hz, H-1'), 4.78 (s, 2H, *PhCH*₂), 4.54 (dd, 1H, $J_{2,3} = 5.0$ Hz, H-2'), 4.50 (d, 1H, H-3'), 4.29 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.8$ Hz, H-5'a), 3.76 (d, 1H, H-5'b), 1.61 y 1.40 (2s, 6H, *CMe*₂); ^{13}C -RMN (80 MHz), δ : 163.9 (C-4), 149.9 (C-2), 138.9 (C-6), 137.5, 128.4, 128.3, 128.2 (*PhCH*₂), 116.1 (*CMe*₂), 103.8 (C-1'), 101.1 (C-5), 98.0 (C-4'), 82.5 (C-3'), 80.4 (C-2'), 73.7 (*PhCH*₂), 27.8 y 27.0 (*CMe*₂), y 10.5 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 523.0340 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{INa}$ 523.0342 (desviación 0.2 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 45.62; H, 4.23; N, 5.60. Encontrado: C, 45.82; H, 4.08; N, 5.71%.



8.3.7. Reacción de 3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritropent-4-enofuranosa (5b) con 5-fluorouracilo.

En esta reacción se obtiene un único producto, **8b**.

(1'S,2'R,3'S)-3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo. (8b). (ver espectro p. 214).

Rendimiento: 950 mg, 61%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₁₉H₂₀N₂O₆FI.

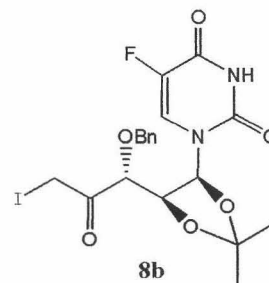
$[\alpha]_D^{25} = -43.6$ (*c* 1.1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{film} 2020, 1720 (C=O), 1700 cm⁻¹.

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 9.23 (s, 1H, H-3), 7.42-7.31 (m, 6H, PhCH₂, H-6), 6.17 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6.3$, $J_{1',F} = 1.4$ Hz, H-1'), 4.80 (dd, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.0$ Hz, PhCH₂), 4.69 (d, 1H, H-3'), 4.36 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 3.7$ Hz, H-2'), 4.26 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 10.6$ Hz, H-5'a), 3.90 (d, 1H, H-5'b), 1.53 y 1.50 (2s, 6H, CMe₂); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 202.6 (C-4'), 156.5 (d, $J_{C-4',F} = 21.7$ Hz, C-4), 149.0 (C-2), 140.8 (d, $J_{C-5',F} = 238.0$ Hz, C-5), 136.6, 128.7, 128.5, 128.4 (PhCH₂), 123.1 (d, $J_{C-6',F} = 34.0$ Hz, C-6), 111.9 (CMe₂), 83.7 (C-1'), 80.0 (C-2'), 81.5 (C-3'), 75.2 (PhCH₂), 27.4 y 26.7 (CMe₂), y 4.7 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 541.0248 (M + Na)⁺ para C₁₉H₂₀N₂O₆FINa 541.0248. (desviación -0.1 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 44.03; H, 3.89; N, 5.40. Encontrado: C, 44.29; H, 4.03; N, 5.42%.



8.3.8. Reacción de 3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritropent-4-enofuranosa (5b) con citosina.

En esta reacción se obtiene un único producto, **11b**.

3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-lixo-4'-il-citosina (11b). (ver espectro p. 216).

Rendimiento: 1.424 g, 93%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 132-133°C

F. Molecular: C₁₉H₂₂N₃O₅I.

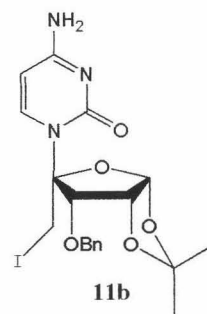
$[\alpha]_D^{25} = -32$ (*c* 1.1, metanol).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2940, 1650 (C=O), y 1630 cm⁻¹.

¹H-RMN: (400 MHz, en DMSO-*d*₆), δ : 7.67 (d, 1H, H-6), 7.42-7.24 (m, 5H, PhCH₂), 7.16 (s, 2H, NH₂), 5.83 (d, 1H, $J_{1',2'} = 3.0$, H-1'), 5.70 (d, 1H, $J_{5,6} = 7.6$, H-5), 4.76 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 4.8$ Hz, H-2'), 4.66 (s, 2H, PhCH₂), 4.53 (d, 1H, H-3'), 4.47 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.0$ Hz, H-5'a), 3.53 (d, 1H, H-5'b), 1.46 y 1.32 (2s, 6H, CMe₂); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 166.0 (C-4), 154.7 (C-2), 141.4 (C-6), 138.3, 128.1, 128.0, 127.4 (PhCH₂), 114.3 (CMe₂), 103.5 (C-1'), 96.7 (C-4'), 92.9 (C-5), 82.4 (C-3'), 80.2 (C-2'), 72.3 (PhCH₂), 27.5 y 27.0 (CMe₂), y 12.0 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 522.0501 (M + Na)⁺ para C₁₉H₂₂N₃O₅INa 522.0502 (desviación 0.1 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 45.70; H, 4.44; N, 8.41. Encontrado: C, 45.52; H, 4.36; N, 8.39%.



8.4. OBTENCIÓN DEL COMPUESTO DE REDUCCIÓN, (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo. (13). (ver espectro p. 218).

El compuesto (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo, **8a** (50 mg, 0.09 mmoles) se disuelve en metanol anhidro (15 ml), y se hidrogena a temperatura ambiente sobre Pd-C 10% a 4 atm., durante 2 horas, para dar **13** (38 mg, cuantitativo).

Morfología: sólido cristalino (éter-hexano).

P. Fusión: 207-208°C

F. Molecular: C₁₉H₁₉N₂O₇F.

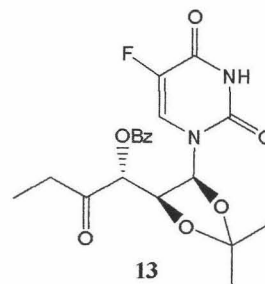
$[\alpha]_D^{22} = 15$ (c 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3070, 1730 (C=O), y 1670 cm⁻¹.

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 8.10-8.08, 7.66-7.60, 7.53-7.48 (3m, 5H, *PhCO*), 7.47 (d, 1H, $J_{6,F} = 5.7$ Hz, H-6), 6.34 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 6.4$, $J_{1',F} = 1.5$ Hz, H-1'), 5.80 (d, 1H, $J_{2',3'} = 4.0$ Hz, H-3'), 4.54 (dd, 1H, H-2'), 2.29 (s, 3H, MeCO), 1.56 y 1.42 (2s, 6H, CMe₂); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 204.5 (MeCO), 198.6 (C-4'), 165.3 (PhCO), 156.5 (d, $J_{C-4,F} = 26.9$ Hz, C-4), 149.1 (C-2), 141.0 (d, $J_{C-5,F} = 238.7$ Hz, C-5), 134.1, 130.0, 128.9, 128.5 (*PhCO*), 123.0 (d, $J_{C-6,F} = 34.2$ Hz, C-6), 111.9 (CMe₂), 83.3 (C-1'), 79.4 y 76.0 (C-2',3'), 28.0 (MeCO), 27.4 y 27.0 (CMe₂).

EM (LSIMS): m/z : 429.1078 (M + Na)⁺ para C₁₉H₁₉N₂O₇FNa 429.1074 (desviación -0.9 ppm).

Anal. elem.: Calculado: C, 56.16; H, 4.71; N, 6.89. Encontrado: C, 55.98; H, 5.00; N, 6.51%.



8.5. PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE 1,2-TIOCARBONATOS DE XILO- Y RIBOFURANOSA. (16a,b y 37a,b).

A una disolución de las correspondientes xilo- y ribofuranosas 1,2-dioles (1mmol), en cloruro de metileno anhidro (5 ml), se adiciona 196 mg, (1.1 mmol) de tiocarbonildiimidazol. La reacción termina a los 30 minutos, apareciendo un producto de mayor Rf en ccf (éter). La mezcla se diluye en cloruro de metileno (25 ml), y se lava con una disolución acuosa al 10% de ácido clorhídrico, agua y salmuera, hasta pH neutro. La fase orgánica es evaporada y el residuo es cromatografiado (éter:hexano, 2:1), para dar los correspondientes 1,2-O-tiocarbonatos, de xilofuranosa³⁸ **16a** (cuantitativo), **16b** (75%), y de ribofuranosa **37a,b** (75% en ambos casos).

Para 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa. (37a). (ver espectro p. 224).

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 111-112°C.

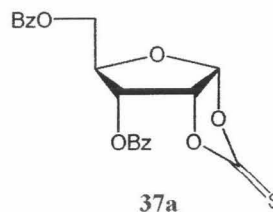
F. Molecular: C₂₀H₁₆O₇S.

$[\alpha]_D^{23} = 170$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1725 (C=O), y 1269 cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 8.15-7.98, 7.64-7.52, 7.48-7.37 (3m, 10H, *PhCO*), 6.43 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.7$ Hz, H-1), 5.59 (t, 1H, $J_{2,3} = 5.1$ Hz, H-2), 5.24 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.0$ Hz, H-3), 4.78 (dd, 1H, $J_{4,5a} = 3.0$, $J_{5a,5b} = 12.2$ Hz, H-5a), 4.65-4.59 (m, 1H, H-4), 4.55 (dd, 1H, $J_{4,5b} = 4.8$ Hz, H-5b); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 189.7 (C=S), 165.9 y 165.5 (*PhCO*), 134.2, 133.6, 130.2, 129.8, 129.2, 128.7, 128.6, 128.0 (*PhCO*), 106.6 (C-1), 80.9, 77.0 y 71.8 (C-2, 3, 4), 61.7 (C-5).

EM (LSIMS): *m/z*: 423.05194 (M + Na)⁺ para C₂₀H₁₆O₇SNa 423.05144 (desviación -1.2 ppm).



Para **3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa. (37b).** (ver espectro p. 226).

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 75-76°C.

F. Molecular: C₂₀H₂₀O₅S.

$[\alpha]_D^{23} = 200$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} 1290 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 7.39-7.24 (m, 10H, *PhCH*₂), 6.25 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, H-1), 5.04 (pt, 1H, $J_{2,3} = 4.6$ Hz, H-2), 4.72, 4.54 (2d, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, *PhCH*₂), 4.52, 4.47 (2d, 2H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, *PhCH*₂), 4.15-4.07 (m, 2H, H-3,4), 3.79 (dd, 1H, $J_{4,5a} = 1.6$, $J_{5a,5b} = 11.4$ Hz, H-5a), 3.61 (dd, 1H, $J_{4,5b} = 2.9$ Hz, H-5b); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 190.5 (C=S), 137.5, 136.6 (qC, *PhCH*₂), 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9 (*PhCH*₂), 107.2 (C-1), 81.7, 79.8 y 75.9 (C-2, 3, 4), 73.6, 73.0 (*PhCH*₂), 66.7 (C-5).

EM (LSIMS): *m/z*: 395.09289 (M + Na)⁺ para C₂₀H₂₀O₅SNa 395.09291 (desviación 0.1 ppm).

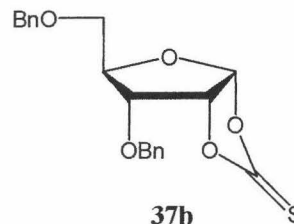
8.6. SÍNTESIS DE FURANOSIL AZIDAS, 18b y 38b.

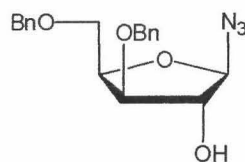
A una disolución de **16b**, **37b** (1.12 g, 3 mmoles) en DMF anhidra (10 ml), se le adiciona 585 mg, (9 mmoles) de azida sódica, la mezcla se mantiene en agitación y se calienta a 60°C hasta la total consumición del producto de partida (15 min). Se diluye con agua (100 ml) y se extrae el producto con tolueno (3 x 50 ml). La fase orgánica se evapora y el residuo se cromatografía (éter:hexano, 2:1), para dar **18b** (1.02 g, 95%) y **38b**⁵⁶ (966 mg, 90%), respectivamente.

Para **3,5-di-O-bencil- β -D-xilofuranosil azida. (18b).** (ver espectro p. 228).

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₁₉H₂₁N₃O₄.





18b

$[\alpha]_D^{23} = -165$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{film} 3423 (OH), 2110 (N₃) cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 7.38-7.27 (m, 10H, 2CH₂Ph), 5.05 (d, 1H, $J_{1,2} = 1.0$ Hz, H-1), 4.64, 4.49 (2d, 2H, $J = 12.0$ Hz, PhCH₂), 4.63, 4.55 (2d, 2H, $J = 12.1$ Hz, PhCH₂), 4.50 (dt, 1H, H-4), 4.19 (bs, 1H, H-2), 3.90 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.0$, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H-3), 3.82 (dd, 1H, $J_{4,5a} = 5.0$, $J_{5a,5b} = 10.4$ Hz, H-5a), 3.77 (dd, 1H, $J_{4,5b} = 6.6$ Hz, H-5b); ¹³C-RMN (100 MHz), δ : 137.9, 137.5 (qC, Ar), 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 (CH, Ar), 95.3 (C-1), 82.5, 81.8, 78.8 (C-2,3,4), 73.6, 72.3 (PhCH₂), 68.8 (C-5).

EM (LSIMS): m/z : 378.14302 (M + Na)⁺ para C₁₉H₂₁N₃O₄Na 378.14297 (desviación -0.1 ppm).

8.7. PROCEDIMIENTO GENERAL DE NUCLEOSIDACIÓN DE LOS 1,2-O-TIOCARBONATOS.

Se prepara una disolución de base pirimidínica (timina, uracilo y 5-fluorouracilo, 2 mmoles) en acetonitrilo anhidro (15 ml), por adición de *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (1.5 ml, 6 mmoles), la reacción termina aproximadamente en 15 minutos. A continuación se adiciona el correspondiente tiocarbonato (**16a,b**, **37a,b**, 1 mmol) y NIS (450 mg, 2 mmoles), la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que la ccf indica que el tiocarbonato de partida ha desaparecido (10 minutos). Después de evaporar el disolvente, el residuo se disuelve en cloruro de metileno (25 ml) y se lava con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua, una disolución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y agua. La fase orgánica se evapora y se purifica por columna cromatográfica (cloruro de metileno:metanol, 25:1) para dar los correspondientes nucleósidos: **20a**,⁹² **21a**,⁹³ **22a**,⁹⁴ **23a,b**, **24a,b**, **25a,b**, **39a,b**, **40a,b**, y **41a,b**.

8.7.1. Reacción de 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xilofuranosa (**16a**) con timina.

En esta reacción se obtienen dos productos, **20a** y **23a**, por orden de elución:

1°. 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)timina. (20a).⁹² (ver espectro p. 230).

Rendimiento: 149 mg, 32%.

Morfología: sólido cristalino (cloroformo).

P. Fusión: 102-103°C.

F. Molecular: C₂₄H₂₂N₂O₈.

[α]_D²³ = 52 (c 1, metanol).

IR: ν_{max}^{KBr} 3385, 1720 (C=O) y 1690 cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ: 10.34 (bs, 1H, H-3), 7.97, 7.86, 7.56, 7.38 (10H, PhCO), 7.69 (s, 1H, H-6), 5.87 (s, 1H, H-1'), 5.61 (d, 1H, J_{3',4'} = 3.3 Hz, H-3'), 5.56 (bs, 1H, OH), 5.02-4.97 (m, 1H, H-4'), 4.85 (dd, 1H, J_{4',5'a} = 6.2, J_{5'a,5'b} = 12.1 Hz, H-5'a), 4.69 (dd, 1H, J_{4',5'b} = 4.2 Hz, H-5'b), 4.50 (s, 1H, H-2'), 1.85 (s, 3H, Me-timina); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ: 166.3 y 165.0 (PhCO), 164.4 (C-4), 150.8 (C-2), 135.6 (C-6), 134.0, 133.4, 129.8, 129.6, 129.4, 128.8, 128.6, 128.5 (PhCO), 110.5 (C-5), 93.1 (C-1'), 80.6 (C-4'), 80.0 (C-2'), 76.9 (C-3'), 61.7 (C-5'), 12.5 (Me-timina).

EM (LSIMS): m/z: 489.12765 (M + Na)⁺ para C₂₄H₂₂N₂O₈Na 489.12738 (desviación -0.6 ppm).

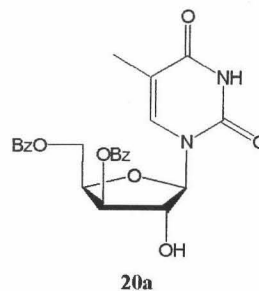
2°. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)timina. (23a). (ver espectro p. 232).

Rendimiento: 355 mg, 61%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₇H₂₅N₃O₁₀S.

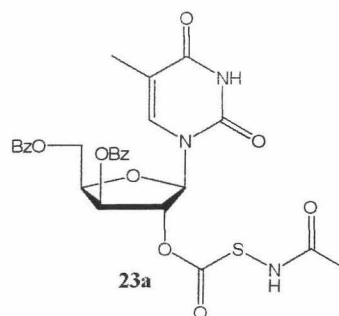
⁹² G. Gosselin, M. B. Bergogne, J. L. Imbach, *Nucleosides & Nucleotides*, **1984**, 3(3), 265.



$[\alpha]_D^{23} = 164$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1713, 1694 (C=O) cm^{-1} .

Nota: para facilitar la lectura de la interpretación espectroscópica de RMN, nos vamos a referir como (R) al grupo acetamidomercaptocarbonil.



¹H-RMN: (400 MHz), δ : 10.25 (s, 1H, H-3), 8.25 (s, 1H, N-H(R)), 7.97-7.91, 7.60-7.51, 7.44-7.34 (3m, 10H, *PhCO*), 7.42 (s, 1H, H-6), 6.08 (d, 1H, $J_{1,2'} = 2.2$ Hz, H-1'), 5.73 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 1.2$ Hz, $J_{3',4'} = 3.1$ Hz, H-3'), 5.48 (bs, 1H, H-2'), 4.75-4.66 (m, 3H, H-4', 5'a, 5'b), 2.14 (s, 3H, *Me-R*), 1.75 (s, 3H, *Me-timina*); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 172.0, 169.7 (OCOS, HNC₂H₅), 166.0 y 164.5 (*PhCO*), 163.8 (C-4), 150.9 (C-2), 134.5 (C-6), 134.2, 133.5, 129.8, 129.7, 129.1, 128.8, 128.5, 128.2 (*PhCO*), 111.8 (C-5), 88.6 (C-1'), 82.7 (C-2'), 79.1 (C-4'), 74.8 (C-3'), 61.3 (C-5'), 23.0 (*Me-R*), 12.4 (*Me-timina*).

EM (LSIMS): m/z : 606.11619 ($M + Na$)⁺ para C₂₇H₂₅N₃O₁₀SNa 606.11583 (desviación -0.6 ppm).

8.7.2. Reacción de 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xilofuranosa (16a) con uracilo.

En esta reacción se obtienen dos productos, **21a** y **24a**, por orden de elución:

1°. 1-(3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)uracilo. (**21a**)^{55,92} (ver espectro p. 238).

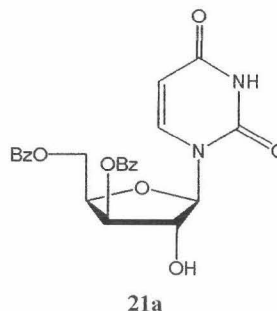
Rendimiento: 149 mg, 33%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 69-70°C.

F. Molecular: C₂₃H₂₀N₂O₈.

$[\alpha]_D^{23} = 56$ (*c* 1, cloruro de metileno).



Parte experimental.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3232, 1711 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz), δ : 10.43 (s, 1H, H-3), 7.96, 7.86, 7.58, 7.41 (10H, *PhCO*), 7.93 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.3$ Hz, H-6), 5.87 (s, 1H, H-1'), 5.72 (d, 1H, H-5), 5.64 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3.2$ Hz, H-3'), 5.02 (pq, 1H, H-4'), 4.86 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 6.5$, $J_{5'a,5'b} = 12.3$ Hz, H-5'a), 4.73 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 4.2$ Hz, H-5'b), 4.56 (s, 1H, H-2'); **$^{13}\text{C-RMN}$** (80 MHz), δ : 166.2 y 165.1 (*PhCO*), 163.9 (C-4), 151.0 (C-2), 139.9 (C-6), 134.0, 133.4, 129.8, 129.7, 129.3, 128.7, 128.5, 128.4 (*PhCO*), 101.9 (C-5), 93.2 (C-1'), 80.9, 79.9, 77.0 (C-2',3',4'), 61.7 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 475.11195 ($\text{M} + \text{Na}^+$) para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ 475.11173 (desviación -0.5 ppm).

2°. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)uracilo. (**24a**). (ver espectro p. 240).

Rendimiento: 370 mg, 65%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

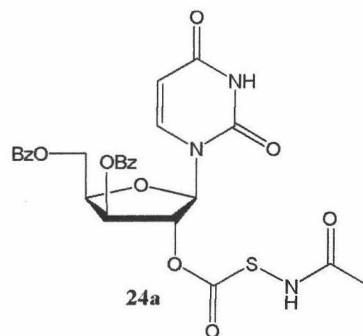
P. Fusión: 140-141°C.

F. Molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 147$ (c 1, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1722, 1694 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, acetona- d_6), δ : 10.13 (s, 1H, H-3), 8.79 (s, 1H, N-H(R)), 8.06-8.03, 7.97-7.92, 7.67-7.60, 7.52-7.45 (4m, 10H, *PhCO*), 7.93 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-6), 6.14 (d, 1H, $J_{1',2'} = 2.3$ Hz, H-1'), 5.88 (bd, 1H, H-3'), 5.80 (bs, 1H, H-2'), 5.66 (dd, 1H, $J_{5,\text{Ph}} = 2.0$ Hz, H-5), 4.97 (dt, 1H, $J_{3',4'} = 3.8$, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.5$ Hz, H-4'), 4.80 (d, 2H, 2H-5'), 2.11 (s, 3H, *Me-R*); **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz), δ : 171.2, 170.0 (OCOS, HNC OCH_3), 166.3 y 165.4 (*PhCO*), 163.4 (C-4), 151.1 (C-2), 140.5 (C-6), 134.6, 134.1, 130.6, 130.5, 130.3, 129.8, 129.5, 129.4, (*PhCO*), 103.0 (C-5), 89.4 (C-1'), 83.1 (C-2'), 79.9 (C-4'), 75.9 (C-3'), 62.5 (C-5'), 22.8 (*Me-R*).



Parte experimental.

EM (LSIMS): m/z : 592.10057 ($M + Na$)⁺ para $C_{26}H_{23}N_3O_{10}SNa$ 592.10018 (desviación -0.7 ppm).

8.7.3. Reacción de 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xilofuranosa (16a) con 5-fluorouracilo.

En esta reacción se obtienen dos productos, **22a** y **25a**, por orden de elución:

1°. **1-(3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (22a).**⁹³ (ver espectro p. 244).

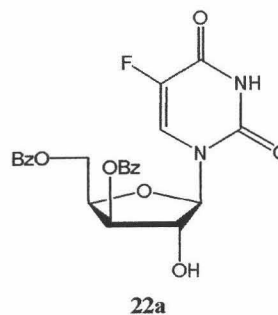
Rendimiento: 103 mg, 22%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: $C_{23}H_{19}N_2O_8F$.

$[\alpha]_D^{23} = 96$ (c 1, metanol).

IR: ν_{\max}^{KBr} 3429, 1711 (C=O) cm^{-1} .



¹H-RMN: (300 MHz), δ : 10.29 (s, 1H, H-3), 7.99 (d, 1H, $J_{6,F} = 6.0$ Hz, H-6), 7.97-7.79, 7.56-7.50, 7.42-7.33 (3m, 10H, PhCO), 7.93 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.3$ Hz, H-6), 5.87 (s, 1H, H-1'), 5.72 (d, 1H, H-5), 5.83 (s, 1H, H-1'), 5.59 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3.2$ Hz, H-3'), 5.02 (d, 1H, $J_{2',OH} = 3.5$ Hz, OH), 4.98-4.93 (m, 1H, H-4'), 4.87 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 6.2$, $J_{5'a,5'b} = 12.2$ Hz, H-5'a), 4.68 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 4.1$ Hz, H-5'b), 4.50 (bs, 1H, H-2'); ¹³C-RMN (80 MHz), δ : 166.3 y 165.1 (PhCO), 157.1 (d, $J_{C-4,F} = 26.3$ Hz, C-4), 149.3 (C-2), 140.5 (d, $J_{C-5,F} = 236.7$ Hz, C-5), 134.2, 133.5, 129.7, 129.6, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6 (PhCO), 124.3 (d, $J_{C-6,F} = 34.9$ Hz, C-6), 92.8 (C-1'), 80.7, 80.0, 77.0 (C-2',3',4'), 61.6 (C-5').

EM (LSIMS): m/z : 493.10226 ($M + Na$)⁺ para $C_{23}H_{19}N_2O_8FNa$ 493.102231 (desviación 0.1 ppm).

⁹³ G. A. Tolstikov, A. G. Mustafin, R. R. Gataullin, L. V. Spirikhin, V. S. Sultanova, I. B. Abdrakhmanov, *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya*, **1993**, 6, 1137.

2º. **1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (25a).** (ver espectro p. 246).

Rendimiento: 300 mg, 51%.

Morfología: sólido cristalino (cloroformo).

P. Fusión: 154-155°C.

F. Molecular: C₂₆H₂₂N₃O₁₀FS.

$[\alpha]_D^{23} = 156$ (*c* 1, acetona).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1721, 1694 (C=O) cm⁻¹.

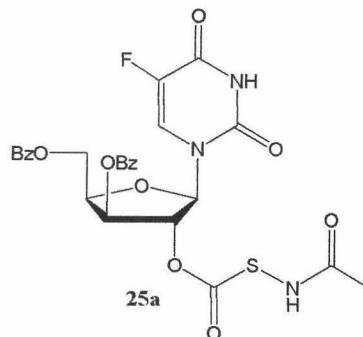
¹H-RMN: (400 MHz, acetona-*d*₆), δ : 10.58 (s, 1H, H-3), 8.80 (s, 1H, N-H(R)), 8.08 (d, 1H, $J_{6,F} = 6.7$ Hz, H-6), 8.03 (d, 2H, $J_{o-m} = 7.4$ Hz, 2H-orto), 7.95 (d, 2H, $J_{o-m} = 7.4$ Hz, 2H-orto), 7.64, 7.60 (d, 2H, $J_{m-p} = 7.4$ Hz, 2H-para), 7.46, 7.44 (2t, 4H, 4H-meta), 6.14 (s, 1H, H-1'), 5.86 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3.5$, H-3'), 5.82 (s, 1H, H-2'), 4.96-4.93 (m, 1H, H-4'), 4.87 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 6.0$, $J_{5'a,5'b} = 12.0$ Hz, H-5'a), 4.81 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 4.6$ Hz, H-5'b), 2.09 (s, 3H, *Me-R*); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 171.3, 169.9 (OCOS, HNC(=O)CH₃), 166.4 y 165.4 (PhCO), 157.5 (d, $J_{C-4,F} = 27.0$ Hz, C-4), 149.6 (C-2), 141.5 (d, $J_{C-5,F} = 231.5$ Hz, C-5), 134.6, 134.1, 130.6, 130.5, 130.2, 129.8, 129.5, 129.4, (*PhCO*), 124.8 (d, $J_{C-6,F} = 35.0$ Hz, C-6), 89.4 (C-1'), 83.0, 80.1, 75.8 (C-2',3',4'), 62.5 (C-5'), 22.8 (*Me-R*).

EM (LSIMS): *m/z*: 610.09146 (M + Na)⁺ para C₂₆H₂₂N₃O₁₀FSNa 610.09076 (desviación -1.1 ppm).

8.7.4. Reacción de 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil-α-D-xilofuranosa (16b) con timina.

En esta reacción se obtiene un único producto, **23b**.

1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)-timina (23b). (ver espectro p. 248).



Parte experimental.

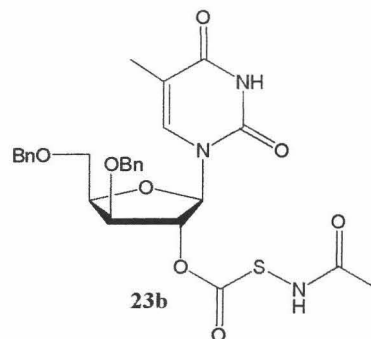
Rendimiento: 500 mg, 90%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₇H₂₉N₃O₈S.

$[\alpha]_D^{23} = 76$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3225 (NH), 1739 (OCOSN[R]), 1694 (CO) cm⁻¹.



¹H-RMN: (300 MHz), δ : 10.15 (bs, 1H, H-3), 8.25 (s, 1H, NH[R]), 7.38-7.22 (m, 10H, 2CH₂Ph), 6.06 (d, 1H, $J_{1',2'} = 1.6$ Hz, H-1'), 5.30 (bs, 1H, H-2'), 4.66, 4.52 (2d, 2H, $J = 11.3$ Hz, PhCH₂), 4.63, 4.55 (2d, 2H, $J = 11.8$ Hz, PhCH₂), 4.34 (dt, 1H, H-4'), 4.10 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3.6$ Hz, H-3'), 3.83 (d, 2H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.7$, $J_{5'a,5'b} = 0$ Hz, 2H-5'), 2.19 (s, 3H, CH₃[R]), 1.69 (s, 3H, CH₃-timina); ¹³C-RMN (80 MHz), δ : 172.1, 170.1 (OR), 164.0 (C-4), 151.0 (C-2), 137.5, 136.5 (qC, Ar), 135.8 (C-6), 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6 (CH, Ar), 111.4 (C-5), 88.5 (C-1'), 82.5, 81.2, 79.9 (C-2',3',4'), 73.6, 72.2 (PhCH₂), 67.0 (C-5'), 23.1 (CH₃[R]), 12.4 (CH₃-timina).

EM (LSIMS) *m/z*: 578.15730 (M + Na)⁺ para C₂₇H₂₉N₃O₈SNa 578.157316 (desviación +0.2 ppm).

8.7.5. Reacción de 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xilofuranosa (16b) con uracilo.

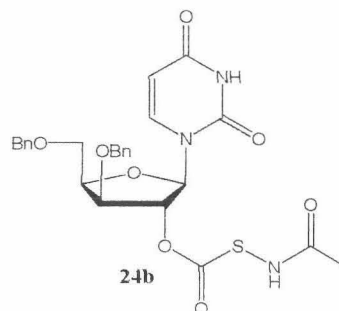
En esta reacción se obtiene un único producto, **24b**.

1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil- β -D-xilofuranosil)-uracilo (24b). (ver espectro p. 250).

Rendimiento: 411 mg, 76%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 141-142°C.



F. Molecular: C₂₆H₂₇N₃O₈S.

$[\alpha]_D^{23} = 62$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{KBr} 3244 (NH), 1739 (OCOSN[R]), 1694 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 9.70 (bs, 1H, H-3), 7.74 (s, 1H, NH[R]), 7.57 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-6), 7.38-7.21 (m, 10H, 2CH₂Ph), 6.01 (s, 1H, H-1'), 5.60 (d, 1H, H-5), 5.29 (s, 1H, H-2'), 4.66, 4.51 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, PhCH₂), 4.61, 4.53 (2d, 2H, $J = 11.8$ Hz, PhCH₂), 4.36 (dt, 1H, H-4'), 4.09 (d, 1H, $J_{3,4'} = 3.6$ Hz, H-3'), 3.80 (d, 2H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.5$, $J_{5'a,5'b} = 0$ Hz, 2H-5'), 2.20 (s, 3H, CH₃[R]); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 171.9, 170.1 (OR), 163.4 (C-4), 150.9 (C-2), 140.1 (C-6), 137.5, 136.4 (qC, Ar), 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9 (CH, Ar), 102.7 (C-5), 88.8 (C-1'), 82.5, 81.6, 79.8 (C-2',3',4'), 73.7, 72.4 (PhCH₂), 67.1 (C-5'), 23.2 (CH₃[R]).

EM (LSIMS) *m/z*: 564.14165 (M + Na)⁺ para C₂₆H₂₇N₃O₈SNa 564.14156 (desviación +0.2 ppm).

8.7.6. Reacción de 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xilofuranosa (16b) con 5-fluorouracilo.

En esta reacción se obtiene un único producto, **25b**.

1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (25b). (ver espectro p. 252).

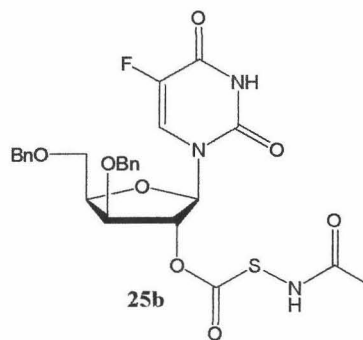
Rendimiento: 397 mg, 71%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₆H₂₆N₃O₈FS.

$[\alpha]_D^{23} = 116$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{film} 3264 (NH), 1712 (OCOSN[R]) cm⁻¹.



Parte experimental.

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz), δ : 10.30 (bs, 1H, H-3), 7.92 (s, 1H, NH[R]), 7.72 (d, 1H, $J_{6,F} = 6.0$ Hz, H-6), 7.38-7.22 (m, 10H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.00 (s, 1H, H-1'), 5.34 (s, 1H, H-2'), 4.68, 4.51 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, PhCH_2), 4.62, 4.54 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 4.34 (dt, 1H, H-4'), 4.10 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3.5$ Hz, H-3'), 3.80 (d, 2H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.2$, $J_{5'a,5'b} = 0$ Hz, 2H-5'), 2.19 (s, 3H, $\text{CH}_3[\text{R}]$); $^{13}\text{C-RMN}$, (80 MHz), δ : 172.1, 170.0 (OR), 157.1 (d, $J_{C-4,F} = 28.2$ Hz, C-4), 149.4 (C-2), 140.6 (d, $J_{C-5,F} = 252.1$ Hz, C-5), 137.4, 136.3 (qC, Ar), 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9 (CH, Ar), 124.5 (d, $J_{C-6,F} = 37.3$ Hz, C-6), 88.9 (C-1'), 82.1, 81.7, 79.5 (C-2', 3', 4'), 73.7, 72.5 (PhCH_2), 67.0 (C-5'), 23.0 ($\text{CH}_3[\text{R}]$).

EM (LSIMS) m/z : 582.13223 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8\text{FSNa}$ 582.13283 (desviación -1.0 ppm).

8.7.7. Reacción de 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa (37a) con timina.

En esta reacción se obtiene un único producto, 39a.

1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-ribofurano-sil)timina (39a). (ver espectro p. 254).

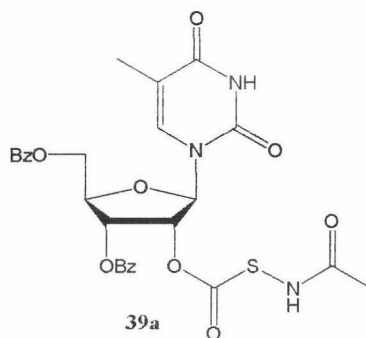
Rendimiento: 350 mg, 60%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$.

$[\alpha]_D^{23} = -59$ (c 1, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3259, 1713, 1692 (C=O) cm^{-1} .



$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz), δ : 9.73 (s, 1H, H-3), 8.04-8.02, 7.60-7.53, 7.48-7.39 (3m, 10H, PhCO), 7.74 (s, 1H, N-H(R)), 7.12 (s, 1H, H-6), 6.14 (d, 1H, $J_{1',2'} = 5.5$ Hz, H-1'), 5.78 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 5.8$, $J_{3',4'} = 3.9$ Hz, H-3'), 5.64 (t, 1H, H-2'), 4.81 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 3.6$, $J_{5'a,5'b} = 13.2$ Hz, H-5'a), 4.61-4.56 (m, 2H, H-4', 5'b), 2.06 (s, 3H, Me-R), 1.56 (s, 3H, Me-timina); $^{13}\text{C-RMN}$ (80 MHz), δ : 171.6, 170.4 (OCOS, HNC(O)CH_3), 166.1, 165.5 (PhCO), 163.8 (C-4), 150.7 (C-2), 135.0 (C-6), 134.0,

Parte experimental.

133.8, 130.1, 129.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.4 (*PhCO*), 112.3 (C-5), 87.8 (C-1'), 80.3, 76.3, 70.6 (C-2',3',4'), 63.5 (C-5'), 23.0 (*Me-R*), 12.2 (*Me-timina*).

EM (LSIMS): m/z : 606.11644 ($M + Na$)⁺ para $C_{27}H_{25}N_3O_{10}SNa$ 606.11583 (desviación -1.0 ppm).

8.7.8. Reacción de 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa (37a) con uracilo.

En esta reacción se obtiene un único producto, **40a**.

1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-ribofurano-sil)uracilo (40a). (ver espectro p. 260).

Rendimiento: 523 mg, 92%.

Morfología: sólido cristalino (cloroformo).

P. Fusión: 171-172°C.

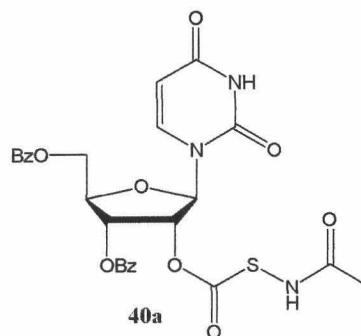
F. Molecular: $C_{26}H_{23}N_3O_{10}S$.

$[\alpha]_D^{23} = -43$ (c 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1713, 1694 (C=O) cm^{-1} .

¹H-RMN: (300 MHz, acetona- d_6), δ : 10.2 (s, 1H, H-3), 8.73 (s, 1H, N-H(R)), 8.09-7.99, 7.69-7.60, 7.56-7.46 (3m, 10H, *PhCO*), 7.75 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.1$ Hz, H-6), 6.08 (d, 1H, $J_{1,2'} = 3.4$ Hz, H-1'), 6.02-5.96 (m, 2H, H-2',3'), 5.59 (d, 1H, H-5), 4.79-4.64 (m, 3H, H-4',5'a,5'b), 2.04 (s, 3H, *Me-R*); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 170.4, 169.6 (OCOS, H₂COCH₃), 165.7, 165.0 (*PhCO*), 162.6 (C-4), 150.3 (C-2), 141.4 (C-6), 133.7, 133.3, 130.0, 129.9, 129.6, 129.1, 128.8, 128.6 (*PhCO*), 102.4 (C-5), 90.0 (C-1'), 79.4, 76.5, 70.2 (C-2',3',4'), 63.3 (C-5'), 22.0 (*Me-R*).

EM (LSIMS): m/z : 592.10064 ($M + Na$)⁺ para $C_{26}H_{23}N_3O_{10}SNa$ 592.10018 (desviación -0.8 ppm).



Parte experimental.

8.7.9. Reacción de 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa (37a) con 5-fluorouracilo.

En esta reacción se obtiene un único producto, **41a**.

1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-ribofurano-sil)-5-fluorouracilo. (41a). (ver espectro p. 262).

Rendimiento: 400mg, 68%.

Morfología: sólido cristalino (cloroformo).

P. Fusión: 202-203°C.

F. Molecular: C₂₆H₂₂N₃O₁₀FS.

$[\alpha]_D^{23} = -32$ (c 1, cloruro de metileno).

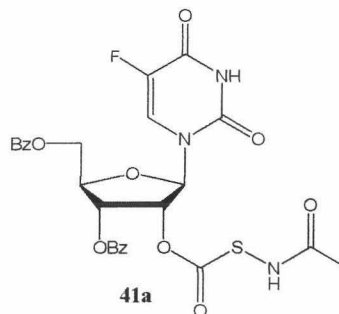
IR: ν_{\max}^{KBr} 1713 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz, acetona-*d*₆), δ : 10.68 (s, 1H, H-3), 8.75 (s, 1H, N-H(R)), 8.08-8.06, 7.69-7.61, 7.56-7.45 (3m, 10H, *PhCO*), 7.98 (d, 1H, $J_{6,F} = 6.6$ Hz, H-6), 6.11 (d, 1H, $J_{1,2'} = 3.4$ Hz, H-1'), 6.00-5.91 (m, 1H, H-2',3'), 4.81-4.70 (m, 3H, H-4',5'a,5'b), 2.04 (s, 3H, *Me-R*); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 170.4, 169.6 (OCOS, HNC(O)CH₃), 165.7, 164.9 (*PhCO*), 156.7 (d, $J_{C-4,F} = 28.7$ Hz, C-4), 149.0 (C-2), 140.8 (d, $J_{C-5,F} = 248.1$ Hz, C-5), 133.7, 133.4, 130.0, 129.8, 129.6, 129.1, 128.8, 128.6 (*PhCO*), 125.2 (d, $J_{C-6,F} = 36.2$ Hz, C-6), 89.4 (C-1'), 79.7, 76.5, 70.1 (C-2',3',4'), 63.3 (C-5'), 22.0 (*Me-R*).

EM (LSIMS): m/z : 610.09071 (M + Na)⁺ para C₂₆H₂₂N₃O₁₀FSNa 610.09076 (desviación 0.1 ppm).

8.7.10. Reacción de 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa (37b) con timina.

En esta reacción se obtiene un único producto, **39b**.



**1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)-
timina (39b).** (ver espectro p. 257).

Rendimiento: 500mg, 90%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₇H₂₉N₃O₈S.

$[\alpha]_D^{23} = 67$ (c 1, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3238, 1692 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 9.83 (s, 1H, H-3), 7.88 (s, 1H, N-H(R)), 7.48 (s, 1H, H-6), 7.34-7.19 (m, 10H, PhCH₂), 6.10 (d, 1H, $J_{1,2'} = 4.3$ Hz, H-1'), 5.41 (t, 1H, $J_{2,3'} = 4.5$ Hz, H-2'), 4.70, 4.44 (2d, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.9$ Hz, PhCH₂), 4.51, 4.45 (2d, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, PhCH₂), 4.25-4.16 (m, 2H, H-3',4'), 3.79 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 10.4$ Hz, H-5'a), 3.49 (d, 1H, H-5'b), 2.13 (s, 3H, Me-R), 1.51 (s, 3H, Me-timina); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 171.8, 170.3 (OCOS, HNC(=O)CH₃), 164.1 (C-4), 150.9 (C-2), 137.2 y 137.1 (qC, PhCH₂), 135.6 (C-6), 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7 (PhCH₂), 111.4 (C-5), 87.3 (C-1'), 82.3, 78.0, 75.0 (C-2',3',4'), 73.6, 73.3 (PhCH₂), 68.6 (C-5'), 23.1 (Me-R), 12.1 (Me-timina).

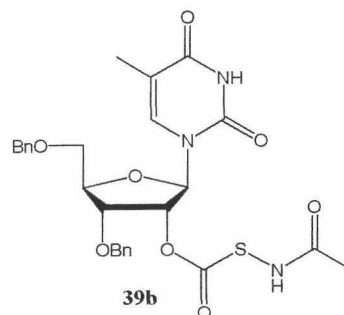
EM (LSIMS): m/z : 578.15630 (M + Na)⁺ para C₂₇H₂₉N₃O₈SNa 578.15730 (desviación 1.8 ppm).

8.7.11. Reacción de 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil-α-D-ribofuranosa (37b) con uracilo.

En esta reacción se obtiene un único producto, **40b**.

**1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)-
uracilo (40b).** (ver espectro p. 264).

Rendimiento: 400mg, 74%.

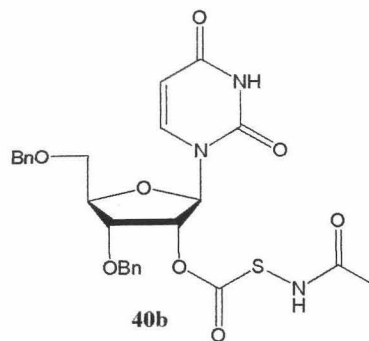


Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₆H₂₇N₃O₈S.

[α]_D²³ = 92 (c 1, cloruro de metileno).

IR: ν^{KBr}_{max} 3215, 1692 (C=O) cm⁻¹.



¹H-RMN: (300 MHz), δ: 9.95 (s, 1H, H-3), 7.92 (s, 1H, N-H(R)), 7.73 (d, 1H, *J*_{5,6} = 8.2 Hz, H-6), 7.38-7.20 (m, 10H, *PhCH*₂), 6.07 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 3.8 Hz, H-1'), 5.42 (bs, 1H, H-2'), 5.36 (d, 1H, H-5), 4.70, 4.42 (2d, 2H, *J*_{gem} = 11.8 Hz, *PhCH*₂), 4.43 (s, 2H, *PhCH*₂), 4.22 (bs, 2H, H-3',4'), 3.80 (d, 1H, *J*_{5'a,5'b} = 10.6 Hz, H-5'a), 3.52 (d, 1H, H-5'b), 2.14 (s, 3H, *Me-R*); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ: 171.8, 170.2 (OCOS, HNC(=O)CH₃), 163.6 (C-4), 150.6 (C-2), 140.0 (C-6), 137.1 y 137.0 (qC, *PhCH*₂), 128.6, 128.5, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9 (*PhCH*₂), 102.5 (C-5), 87.6 (C-1'), 82.2, 77.7, 75.3 (C-2',3',4'), 73.6, 73.2 (*PhCH*₂), 68.3 (C-5'), 23.0 (*Me-R*).

EM (LSIMS): *m/z*: 564.14125 (M + Na)⁺ para C₂₆H₂₇N₃O₈SNa 564.14165 (desviación 0.7 ppm).

8.7.12. Reacción de 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil-α-D-ribofuranosa (37b) con 5-fluorouracilo.

En esta reacción se obtiene un único producto, **41b**.

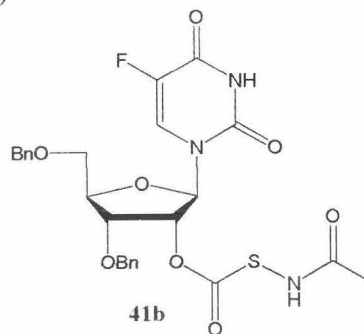
1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo. (41b). (ver espectro p. 266).

Rendimiento: 464 mg, 83%.

Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₆H₂₆N₃O₈FS.

[α]_D²³ = 98 (c 1, cloruro de metileno).



IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3233, 1708 (C=O) cm^{-1} .

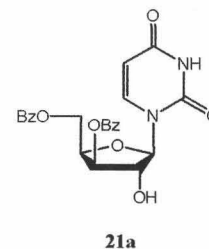
$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz), δ : 9.90 (s, 1H, H-3), 7.98 (d, 1H, $J_{6,\text{F}} = 6.2$ Hz, H-6), 7.75 (s, 1H, N-H(R)), 7.38-7.24 (m, 10H, *PhCH*₂), 6.10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 3.5$ Hz, H-1'), 5.43 (bs, 1H, H-2'), 4.70, 4.43 (2d, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.8$ Hz, *PhCH*₂), 4.52, 4.45 (2d, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, *PhCH*₂), 4.23 (s, 2H, H-3',4'), 3.80 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 10.8$ Hz, H-5'a), 3.47 (d, 1H, H-5'b), 2.15 (s, 3H, *Me-R*); $^{13}\text{C-RMN}$ (80 MHz), δ : 171.8, 170.3 (OCOS, HNC(=O)CH₃), 157.2 (d, $J_{\text{C-4,F}} = 28.0$ Hz, C-4), 149.4 (C-2), 140.7 (d, $J_{\text{C-5,F}} = 252.0$ Hz, C-5), 137.0 y 136.6 (qC, *PhCH*₂), 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1 (*PhCH*₂), 124.0 (d, $J_{\text{C-6,F}} = 36.8$ Hz, C-6), 87.5 (C-1'), 82.7, 77.7, 75.7 (C-2',3',4'), 73.8, 73.3 (*PhCH*₂), 68.1 (C-5'), 23.0 (*Me-R*).

EM (LSIMS): m/z : 582.13230 (M + Na)⁺ para C₂₆H₂₆N₃O₈FSNa 582.13223 (desviación -0.1 ppm).

8.8. OBTENCIÓN DEL COMPUESTO 3-benzoil-1-(2',3',5'-tri-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (31).

MÉTODO A: a partir de 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (21a).

A una disolución de **21a** (140 mg, 0.30 mmoles), en cloruro de metileno anhidro (5 ml), se adiciona (0.33 ml, 2.4 mmoles) de trietilamina y (0.14 ml, 1.2 mmoles) de cloruro de benzoilo. La reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 8 horas, al cabo de este tiempo ha desaparecido la materia de partida, (evidenciada por ccf), a continuación se añade metanol y se deja reaccionar durante 10 minutos, para hidrolizar el exceso de cloruro de benzoilo. La mezcla se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se evapora y se purifica en columna cromatográfica, (éter-hexano 4:1 → éter), para obtener **31**, (153 mg, 75%).

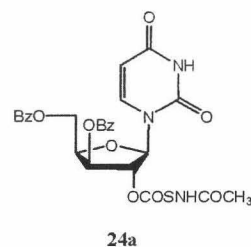


MÉTODO B: a partir de 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (24a).

Sobre el nucleósido **24a**, se lleva a cabo una hidrólisis alcalina, para eliminar el grupo acetamidomercaptocarbonil. Así, se tratan 250 mg (0.44 mmoles) de **24a**,

Parte experimental.

con una disolución de hidróxido potásico 1N (15 ml), al cabo de 2 horas la materia de partida ha desaparecido, apareciendo un producto de menor Rf en ccf (Cl₂CH₂:metanol 20:1), debido a la pérdida adicional de los grupos benzoato. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido benzoico y se concentra. El residuo se extrae con cloruro de metileno, obteniéndose el derivado xilofuranosiluracilo que se lleva a sequedad, y el crudo así obtenido se benzoila disolviéndolo en cloruro de metileno anhidro:triethylamina (1:1, 5 ml), y adicionando 0.41 ml, (3.5 mmoles) de cloruro de benzoilo. La reacción se deja estar 24 horas, y aplicando el mismo protocolo que para la reacción del método a, se obtiene **31**, (188 mg, 65%).



Nota: estos dos procedimientos se han realizado para verificar la configuración en el carbono anomérico.

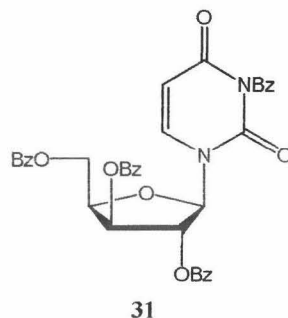
Para 3-benzoil-1-(2',3',5'-tri-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (31).
(ver espectro p. 268).

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₃₇H₂₈N₂O₁₀.

[α]_D²³ = 69 (c 1, cloruro de metileno)

IR: ν_{max}^{KBr} 3067, 1725, 1675, 1262 cm⁻¹.



¹H-RMN: (300 MHz), δ: 8.02-7.90, 7.64-7.54, 7.48-7.36 (3m, 20H, *PhCO*), 7.85 (d, 1H, *J*_{5,6} = 8.3 Hz, H-6), 6.26 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 2.5 Hz, H-1'), 5.89 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 1.8, *J*_{3',4'} = 4.0 Hz, H-3'), 5.83 (d, 1H, H-5), 5.67 (t, 1H, H-2'), 4.88 (pt, 1H, *J*_{4',5'a} = *J*_{4',5'b} = 5.1 Hz, H-4'), 4.76 (d, 2H, 2H-5'); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ: 168.2, 166.1, 164.9 (*PhCO*), 161.8 (C-4), 149.2 (C-2), 139.0 (C-6), 135.2, 134.3, 134.1, 133.6, 131.3, 130.6, 130.1, 129.9, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3 (*PhCO*), 102.9 (C-5), 88.9 (C-1'), 80.4, 79.6, 75.1 (C-2',3',4'), 61.6 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 683.16441 (M + Na)⁺ para C₃₇H₂₈N₂O₁₀Na 683.16416 (desviación -0.4 ppm).

8.9. ELIMINACIÓN SELECTIVA DEL GRUPO 2'-O-(acetamido-mercaptopcarbonil).

8.9.1. Eliminación en medio básico, en los nucleósidos bencilados.

Se suspenden (0.5 mmoles) de los nucleósidos cuyos hidroxilos se encuentran protegidos como éteres bencilicos, de configuración *xilo* **23b**, **24b**, **25b**, y *ribo* **39b**, **40b**, **41b**, en una disolución acuosa de hidróxido potásico 1N (10 ml); la reacción se calienta a 50°C, con agitación, y termina cuando la mezcla se hace homogénea, aproximadamente 30 minutos, apareciendo un producto de mayor Rf en éter (doble desarrollo). Se diluye con etanol, se neutraliza con resina Amberlita-IR 120 (H⁺), y se purifica en columna (cloruro de metileno:metanol, 20:1), obteniéndose los derivados: **20b**,⁹⁴ **21b**,⁵⁵ **22b** y **42b**,⁹⁵ **43b**,⁹⁶ **44b**, respectivamente, con rendimientos en todos los casos superiores al 85%.

8.9.1.1. Tratamiento de **23b** con KOH para dar, 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)timina. (**20b**).⁹⁴ (ver espectro p. 270).

Rendimiento: 197 mg, 90%.

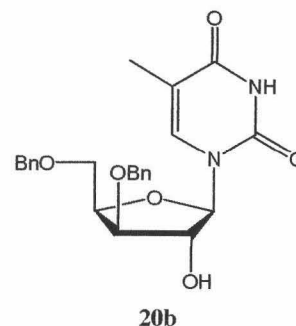
Morfología: sólido amorfo.

F. Molecular: C₂₄H₂₆N₂O₆.

[α]_D²³ = -24 (c 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{max}^{film} 3380 (OH), 3207 (NH), 1695 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz), δ: 10.58 (s, 1H, H-3), 7.47 (s, 1H, H-6), 7.40-7.30 (m, 10H, 2CH₂Ph), 5.90 (s, 1H, H-1'), 5.48 (bs, 1H, OH), 4.68, 4.62 (2d, 2H, J = 12.0 Hz, PhCH₂), 4.69 (m, 1H, H-4'), 4.56, 4.47 (2d, 2H, J = 11.3 Hz, PhCH₂), 4.46 (s, 1H, H-2'), 4.06 (d, 1H, J_{3',4'} = 3.6 Hz, H-3'), 3.93 (dd, 1H, J_{4',5'a} = 5.2, J_{5'a,5'b} = 10.9 Hz, H-5'a), 3.90 (dd, 1H, J_{4',5'b} = 4.2 Hz, H-5'b), 1.68 (s, 3H, CH₃-timina);¹³C-RMN (80 MHz), δ: 164.6 (C-4), 151.2 (C-2), 137.8, 137.1 (qC, Ar), 136.8 (C-6),



⁹⁴ R. Benhaddou, S. Czernecki, J. M. Valery, V. Bellosta, *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1991, Jan.-Feb., 108.

Parte experimental.

128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 (CH, Ar), 109.8 (C-5), 92.8 (C-1'), 82.5, 82.2, 78.3 (C-2',3',4'), 73.5, 72.0 (PhCH₂), 67.6 (C-5'), 12.3 (CH₃-timina).

EM (LSIMS) m/z : 461.16866 (M + Na)⁺ para C₂₄H₂₆N₂O₆Na 461.16885 (desviación +0.4 ppm).

8.9.1.2. Tratamiento de 24b con KOH para dar, 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (21b).⁵⁵ (ver espectro p. 272).

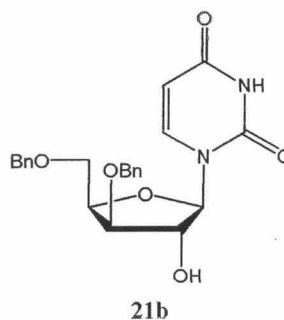
Rendimiento: 186 mg, 88%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 80-81°C.

F. Molecular: C₂₃H₂₄N₂O₆.

$[\alpha]_D^{23} = -4$ (c 14, cloruro de metileno).



IR: ν_{\max}^{KBr} 3573 (OH), 3177 (NH), 1694, 1682 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 10.74 (s, 1H, H-3), 7.64 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.1$ Hz, H-6), 7.36-7.14 (m, 10H, 2CH₂Ph), 5.85 (s, 1H, H-1'), 5.53 (d, 1H, H-5), 5.45 (bs, 1H, OH), 4.67 (m, 1H, H-4'), 4.64, 4.58 (2d, 2H, $J = 12.1$ Hz, PhCH₂), 4.55, 4.44 (2d, 2H, $J = 11.5$ Hz, PhCH₂), 4.45 (s, 1H, H-2'), 4.04 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3.5$ Hz, H-3'), 3.87 (d, 2H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.7$, $J_{5'a,5'b} = 0$ Hz, 2H-5'); ¹³C-RMN (80 MHz), δ : 164.3 (C-4), 151.3 (C-2), 141.0 (C-6), 137.9, 137.2 (qC, Ar), 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8 (CH, Ar), 101.3 (C-5), 93.2 (C-1'), 82.8, 82.0, 78.3 (C-2',3',4'), 73.6, 72.2 (PhCH₂), 67.7 (C-5').

EM (LSIMS) m/z : 447.15310 (M + Na)⁺ para C₂₃H₂₄N₂O₆Na 447.15320 (desviación +0.2 ppm)

8.9.1.3. Tratamiento de 25b con KOH para dar, 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (22b). (ver espectro p. 235).

Rendimiento: 188 mg, 85%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 103-104°C.

F. Molecular: C₂₃H₂₃N₂O₆F.

$[\alpha]_D^{23} = -4$ (c 6, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3417 (OH), 3184 (NH), 1713 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 10.70 (s, 1H, H-3), 7.78 (d, 1H, $J_{6,F} = 6.3$ Hz, H-6), 7.36-7.17 (m, 10H, 2CH₂Ph), 5.81 (s, 1H, H-1'), 5.04 (bs, 1H, OH), 4.64, 4.59 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH₂), 4.61 (m, 1H, H-4'), 4.58, 4.50 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, PhCH₂), 4.43 (s, 1H, H-2'), 4.05 (d, 1H, $J_{3',4'} = 3.6$ Hz, H-3'), 3.86 (d, 2H, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 5.5$, $J_{5'a,5'b} = 0$ Hz, 2H-5'); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 157.6 (d, $J_{C-4,F} = 26.0$ Hz, C-4), 149.6 (C-2), 140.0 (d, $J_{C-5,F} = 235.1$ Hz, C-5), 137.6, 136.9 (qC, Ar), 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7 (CH, Ar), 125.5 (d, $J_{C-6,F} = 35.0$ Hz, C-6), 92.8 (C-1'), 82.8, 81.7, 78.4 (C-2',3',4'), 73.6, 72.3 (PhCH₂), 67.5 (C-5').

EM (LSIMS) m/z : 465.14406 (M + Na)⁺ para C₂₃H₂₃N₂O₆FNa 465.14378 (desviación -0.6 ppm).

8.9.1.4. Tratamiento de 39b con KOH para dar, 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)timina. (42b).⁹⁵ (ver espectro p. 274).

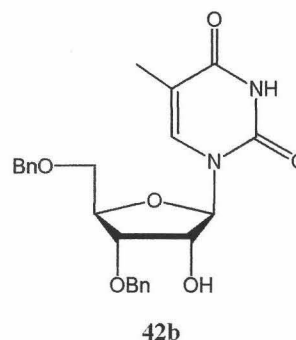
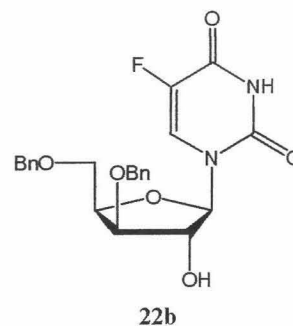
Rendimiento: 203 mg, 93%.

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₂₄H₂₆N₂O₆.

$[\alpha]_D^{23} = 8$ (c 4, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3405 (OH), 3188 (NH), 1693 (CO) cm⁻¹.



⁹⁵ J. Ning, F. Kong, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, 7(23), 2941.

Parte experimental.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz), δ : 9.61 (s, 1H, H-3), 7.50 (s, 1H, H-6), 7.38-7.22 (m, 10H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.98 (d, 1H, $J_{1,2'} = 4.5$ Hz, H-1'), 4.72, 4.60 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 4.54, 4.49 (2d, 2H, $J = 11.7$ Hz, PhCH_2), 4.30-4.26 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.11 (t, 1H, $J_{3,4'} = 4.9$ Hz, H-3'), 3.90 (bs, 1H, OH), 3.82 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 2.4$, $J_{5'a,5'b} = 10.7$ Hz, H-5'a), 3.55 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 2.2$ Hz, H-5'b), 1.54 (s, 3H, CH_3 -timina); $^{13}\text{C-RMN}$ (80 MHz), δ : 163.3 (C-4), 150.3 (C-2), 136.6, 136.4 (qC, Ar), 135.1 (C-6), 127.9, 127.8, 127.4, 127.1, 127.0, 126.9 (CH, Ar), 110.2 (C-5), 88.9 (C-1'), 81.5, 76.9, 74.1 (C-2', 3', 4'), 73.6, 72.7 (PhCH_2), 68.5 (C-5'), 11.3 (CH_3 -timina).

EM (LSIMS) m/z : 461.16822 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ 461.16885 (desviación + 1.4 ppm).

8.9.1.5. Tratamiento de 40b con KOH para dar, 1-(3',5'-di-O-bencil- β -D-ribofuranosil)uracilo. (43b).⁹⁶ (ver espectro p. 276).

Rendimiento: 184 mg, 87%.

Morfología: sólido cristalino (cloroformo).

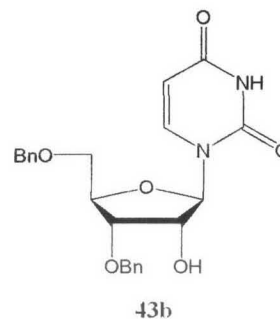
P. Fusión: 74-75°C.

F. Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 30$ (c 1, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3405 (OH), 3061 (NH), 1693 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz), δ : 9.65 (s, 1H, H-3), 7.74 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-6), 7.39-7.22 (m, 10H, CH_2Ph), 5.94 (d, 1H, $J_{1,2'} = 4.1$ Hz, H-1'), 5.34 (d, 1H, H-5), 4.69, 4.57 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 4.47 (s, 2H, PhCH_2), 4.28-4.22 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.08 (t, 1H, $J_{3,4'} = J_{2,3'} = 5.0$ Hz, H-3'), 3.82 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 2.4$, $J_{5'a,5'b} = 10.7$ Hz, H-5'a), 3.76 (bs, 1H, OH), 3.56 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 2.0$ Hz, H-5'b); $^{13}\text{C-RMN}$ (80 MHz), δ : 163.5 (C-4), 150.9 (C-2), 140.3 (C-6), 137.3, 137.1 (qC, Ar), 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9 (CH, Ar), 102.3 (C-5), 90.1 (C-1'), 81.5, 76.7, 74.0 (C-2', 3', 4'), 73.7, 72.7 (PhCH_2), 69.1 (C-5').



⁹⁶ a) J. Baker, M. Jarman, J. A. Stock, *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1*, **1973**, 7, 665. b) J. Baker, M. Jarman, J. A. Stock, *Biochemical Pharmacology*, **1973**, 22(17), 2208.

EM (LSIMS) m/z : 447.15260 (M + Na)⁺ para C₂₃H₂₄N₂O₆Na 447.15320 (desviación +1.4 ppm)

8.9.1.6. Tratamiento de 41b con KOH para dar, 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo. (44b). (ver espectro p. 278).

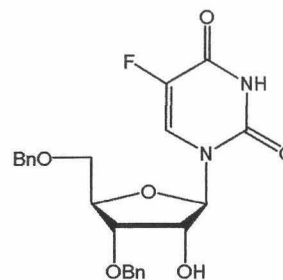
Rendimiento: 200 mg, 90%.

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₂₃H₂₃N₂O₆F.

$[\alpha]_D^{23} = 19$ (c 1, cloruro de metileno).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3429 (OH), 3063 (NH), 1712 (CO) cm⁻¹.



44b

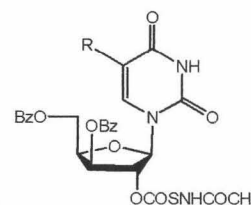
¹H-RMN: (300 MHz), δ : 9.97 (s, 1H, H-3), 8.00 (d, 1H, $J_{6,F} = 6.4$ Hz, H-6), 7.38-7.24 (m, 10H, 2CH₂Ph), 5.98 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 4.3$, $J_{1',F} = 1.3$ Hz, H-1'), 4.67, 4.57 (2d, 2H, $J = 11.8$ Hz, PhCH₂), 4.55, 4.47 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, PhCH₂), 4.31-4.24 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.09 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 4.9$ Hz, H-3'), 3.81 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 2.3$, $J_{5'a,5'b} = 10.9$ Hz, H-5'a), 3.50 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 1.7$ Hz, H-5'b); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 157.1 (d, $J_{C-4,F} = 28.2$ Hz, C-4), 149.6 (C-2), 140.6 (d, $J_{C-5,F} = 251.4$ Hz, C-5), 137.1, 136.9 (qC, Ar), 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1 (CH, Ar), 124.5 (d, $J_{C-6,F} = 37.0$ Hz, C-6), 89.9 (C-1'), 81.7, 76.8, 74.1 (C-2',3',4'), 73.8, 72.7 (PhCH₂), 68.7 (C-5').

EM (LSIMS) m/z : 465.14374 (M + Na)⁺ para C₂₃H₂₃N₂O₆FNa 465.14378 (desviación 0.1 ppm).

8.9.2. Eliminación del grupo 2'-O-acetamidomercaptocarbonil en derivados *xilo* benzoilados.

8.9.2.1. En medio básico.

A una disolución de los nucleósidos **24a**, **25a** (0.5 mmoles) en dioxano anhidro (10 ml), se adiciona 112 mg (1 mmol) de DABCO. La reacción se calienta a reflujo durante 24 horas, apareciendo en cada caso un producto de mayor Rf en ccf (éter). El disolvente se evapora y el residuo obtenido



24a R = H
25a R = F

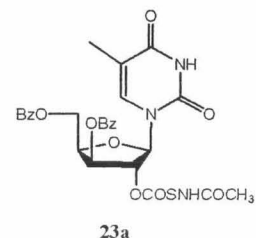
Parte experimental.

se fracciona en cloruro de metileno-agua. La fase orgánica se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y con agua hasta pH neutro, se concentra y el residuo se purifica por columna cromatográfica (cloruro de metileno: metanol, 20:1), para dar puros los nucleósidos **21a** (85%), **22a** (90%). (Las propiedades estructurales de estos nucleósidos vienen recogidas en el apartado 8.7.2 y 8.7.3 respectivamente).

Este procedimiento también se comprueba en el nucleósido bencilado **23b** que origina **20b** en un 80%. (Las propiedades estructurales de **20b** vienen recogidas en el apartado 8.9.1.1).

8.9.2.2. En medio ácido.

A una disolución de **23a** (122 mg, 0.21 mmoles), en una mezcla de dioxano:agua, 1:2, (3 ml), se adiciona ácido trifluoroacético (0.5 ml). La reacción se calienta a 60°C durante 12 horas, comprobando que la materia de partida se ha consumido totalmente, apareciendo un producto de mayor Rf en ccf (éter). La mezcla se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se concentra. El residuo se fracciona en cloruro de metileno:agua, la fase orgánica se evapora y se purifica en columna cromatográfica (cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar el nucleósido **20a** (84 mg, 86%). (Las propiedades estructurales de **20a** vienen recogidas en el apartado 8.7.1).



8.10. MESILACIÓN DE LOS NUCLEÓSIDOS **20b**, **21a** y **42b**.

A una disolución de **20b**, **21a**, **42b** (0.5 mmol) en piridina anhidra (2 ml), se adiciona cloruro de mesilo (78 μ l, 1 mmoles). La reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 2 horas, al cabo de este tiempo ha desaparecido la materia de partida, (evidenciada por ccf), a continuación se añade metanol y se deja reaccionar durante 10 minutos, para hidrolizar el exceso de cloruro de mesilo. La mezcla se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se evapora y se purifica en columna cromatográfica, (cloruro de metileno:metanol 40:1), para obtener los nucleósidos mesilados **26**, **28** y **45**, respectivamente.

Para 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)timina. (26)⁹⁷(ver espectro p. 280).

Rendimiento: 232 mg, 90%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

P. Fusión: 127-128°C

F. Molecular: C₂₅H₂₈N₂O₈S.

[α]_D²³ = 8 (c 3.5, cloruro de metileno).

IR: ν_{max}^{film} 3032, 1697 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz), δ: 9.39 (bs, 1H, H-3), 7.38-7.20 (m, 11H, PhCH₂, H-6), 5.99 (s, 1H, H-1'), 5.06 (s, 1H, H-2'), 4.67, 4.61 (2d, 2H, J = 12.0 Hz, PhCH₂), 4.64, 4.57 (2d, 2H, J = 11.7 Hz, PhCH₂), 4.54 (m, 1H, H-4'), 4.26 (d, 1H, J_{3',4'} = 3.3 Hz, H-3'), 3.88 (d, 2H, J_{4',5'a} = 5.2, J_{4',5'b} = 5.7 Hz, 2H-5'), 3.28 (s, 3H, CH₃-Ms), 1.74 (s, 3H, CH₃-timina); ¹³C-RMN (80 MHz), δ: 163.4 (C-4), 150.7 (C-2), 137.6, 136.5 (qC, Ar), 135.3 (C-6), 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9 (CH, Ar), 110.6 (C-5), 89.0 (C-1'), 84.1, 82.1, 80.5 (C-2',3',4'), 73.6, 72.6 (PhCH₂), 66.9 (C-5'), 38.8 (CH₃-Ms), 12.4 (CH₃-timina).

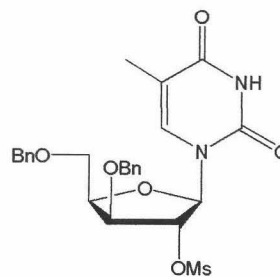
EM (LSIMS) m/z : 539.14676 (M + Na)⁺ para C₂₅H₂₈N₂O₈SNa 539.14640 (desviación -0.7 ppm).

Para 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (28) (ver espectro p. 282).

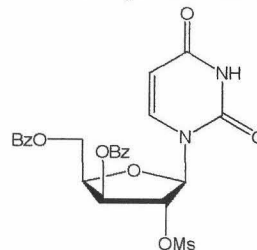
Rendimiento: 225 mg, 85%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

P. Fusión: 63-64°C



26



28

⁹⁷ M. K. Gurjar, S. V. S. Lalitha, P. A. Sharma, A. V. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7945.

F. Molecular: C₂₄H₂₂N₂O₁₀S.

$[\alpha]_D^{23} = 64$ (*c* 1, acetona).

IR: ν_{\max}^{film} 3196, 2967, 1723, 1692 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz, acetona-*d*₆), δ : 10.12 (s, 1H, H-3), 8.04-7.95, 7.68-7.59, 7.50-7.44 (3m, 10H, *PhCO*), 8.00 (d, 1H, H-6), 6.16 (d, 1H, $J_{1,2'} = 1.7$ Hz, H-1'), 5.93 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 1.4$, $J_{3',4'} = 3.8$ Hz, H-3'), 5.65 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-5), 5.61 (t, 1H, H-2'), 5.02 (dt, 1H, H-4'), 4.88 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 5.8$, $J_{5'a,5'b} = 12.1$ Hz, H-5'a), 4.84 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 5.2$ Hz, H-5'b), 3.38 (s, 3H, CH₃-Ms); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 165.6 y 164.7 (*PhCO*), 162.7 (C-4), 150.7 (C-2), 139.6 (C-6), 133.9, 133.4, 129.9, 129.8, 129.5, 128.9, 128.7, 128.6 (*PhCO*), 101.9 (C-5), 89.6 (C-1'), 84.5, 79.7, 75.5 (C-2', 3', 4'), 61.7 (C-5'), 37.9 (CH₃-Ms).

EM (LSIMS): *m/z*: 553.08989 (M + Na)⁺ para C₂₄H₂₂N₂O₁₀SNa 553.08928 (desviación -1.1 ppm).

Para 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-ribofuranosil)timina. (45) (ver espectro p. 284).

Rendimiento: 222 mg, 86%.

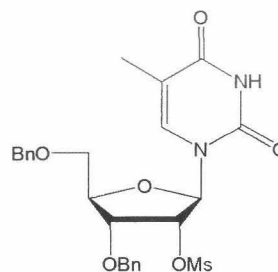
Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₂₅H₂₉N₂O₈S.

$[\alpha]_D^{23} = 88$ (*c* 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{film} 3063, 1693 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 9.22 (s, 1H, H-3), 7.65 (s, 1H, H-6), 7.38-7.19 (m, 10H, *PhCH*₂), 6.02 (d, 1H, $J_{1,2'} = 2.1$ Hz, H-1'), 5.22 (t, 1H, $J_{2,3'} = 2.2$ Hz, H-2'), 4.84, 4.46 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, *PhCH*₂), 4.50, 4.44 (2d, 2H, $J = 11.8$ Hz, *PhCH*₂), 4.27 (d, 2H, H-3', 4'), 3.94 (d, 1H, $J_{5'a,5'b} = 11.0$ Hz, H-5'a), 3.62 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 2.2$ Hz, H-5'b), 3.25 (s, 3H, CH₃-Ms), 1.45 (s, 3H, *Me*-timina); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 163.2 (C-4), 150.0 (C-2), 136.4, 136.2 (qC, Ar), 134.2 (C-6), 128.7, 128.6, 128.4,



45

Parte experimental.

128.3, 128.3, 127.9 (*PhCH*₂), 110.5 (C-5), 87.5 (C-1'), 81.3, 80.1, 73.8 (C-2',3',4'), 73.6, 73.0 (*PhCH*₂), 66.6 (C-5'), 38.4 (CH₃-Ms), 11.2 (*Me*-timina).

EM (LSIMS): *m/z*: 517.16393 (M + H)⁺ para C₂₅H₂₉N₂O₈SNa 517.16446 (desviación 1.0 ppm).

8.11. REACCIÓN DE ANHIDRIZACIÓN DE LOS NUCLEÓSIDOS MESILADOS 26, 28, 45.

A una disolución de 26, 28, 45 (0.2 mmoles), en acetonitrilo anhidro (3 ml), se adiciona DBU (34 µl, 0.23 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se deja estar durante 15 minutos, comprobándose la ausencia de materia de partida y la formación de un producto de menor R_f en ccf (cloruro de metileno:metanol 30:1). La mezcla se neutraliza con ácido acético, se concentra y se purifica por columna cromatográfica (cloruro de metileno:metanol 40:1), para dar los 2,2'-anhidronucleósidos 27, 29 y 46 respectivamente, (85%, en todos los casos).

Para 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)timina. (27).⁹⁸
(ver espectro p. 286).

Morfología: sólido cristalino (éter)

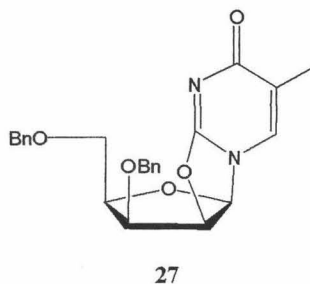
P. Fusión: 160-161°C

F. Molecular: C₂₄H₂₄N₂O₅.

[α]_D²⁷ = -97.3 (*c* 1, cloroformo).

IR: ν^{KBr}_{max} 1671, 1638, 1635, 1565 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz), δ: 7.78 (s, 1H, H-6), 7.36-7.16 (m, 10H, *PhCH*₂), 6.17 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 5.8 Hz, H-1'), 5.50 (t, 1H, *J*_{2',3'} = 5.3 Hz, H-2'), 4.70, 4.57 (2d, 2H, *J* = 11.6 Hz, *PhCH*₂), 4.43 (m, 2H, H-3',4'), 4.35, 4.30 (2d, 2H, *J* = 12.6 Hz, *PhCH*₂), 3.50 (dd, 1H, *J*_{4',5'a} = 2.9, *J*_{5'a,5'b} = 11.1 Hz, H-5'a), 3.15 (dd, 1H, *J*_{4',5'b} = 6.4 Hz, H-5'b), 1.79 (s, 3H, CH₃-timina); ¹³C-RMN (80 MHz), δ: 172.5 (C-4), 160.1 (C-2), 137.7, 137.3 (qC, Ar), 130.3 (C-6), 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2



⁹⁸ H. Hrebabecky, A. Holy, patente checoslovaca de 1992.

Parte experimental.

(CH, Ar), 119.0 (C-5), 89.3 (C-1'), 80.8, 80.2 (C-2',4'), 76.8 (C-3'), 72.3, 72.2 (PhCH₂), 67.8 (C-5'), 14.1 (CH₃-timina).

Anal. elem.: Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₅: C, 68.55; H, 5.75; N, 6.66. Encontrado: C, 68.28; H, 5.81; N, 6.81%.

Para 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)uracilo. (29).⁹⁹
(ver espectro p. 288).

Morfología: sólido cristalino (éter)

P. Fusión: 85-86°C

F. Molecular: C₂₃H₁₈N₂O₇.

$[\alpha]_D^{22} = -6$ (c 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1728, 1660, 1647, 1542 cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 8.04-7.95, 7.68-7.59, 7.50-7.44 (3m, 10H, PhCO), 7.42 (d, 1H, H-6), 6.31 (d, 1H, $J_{1,2'} = 5.6$ Hz, H-1'), 6.06 (d, 1H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, H-5), 5.78 (t, 1H, $J_{3',4'} = 6.0$ Hz, H-3'), 5.69 (t, 1H, $J_{2',3'} = 5.8$ Hz, H-2'), 4.85 (dt, 1H, H-4'), 4.48 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 5.1$, $J_{5'a,5'b} = 12.2$ Hz, H-5'a), 4.37 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 8.6$ Hz, H-5'b); ¹³C-RMN (80 MHz), δ : 171.8 (C-4), 165.8 y 165.1 (PhCO), 160.1 (C-2), 135.2 (C-6), 134.2, 133.5, 130.0, 129.7, 129.2, 128.8, 128.5, 128.0 (PhCO), 110.4 (C-5), 89.3 (C-1'), 80.4, 78.3 (C-2',4'), 71.3 (C-3'), 62.2 (C-5').

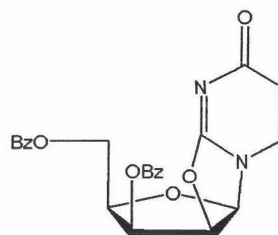
Anal. elem.: Calculado para C₂₃H₁₈N₂O₇: C, 63.58; H, 4.17; N, 6.45. Encontrado: C, 63.35; H, 4.23; N, 6.38%.

Para 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)timina. (46).¹⁰⁰ (ver espectro p. 290)

Morfología: sólido cristalino (cloruro de metileno-cloroformo).

⁹⁹ N. C. Yung, J. J. Fox, *Journal of the American Chemical Society*, **1961**, 83, 3060.

¹⁰⁰ H. Ikeda, R. Fernandez, A. Wilk, Jr. J. J. Barchi, X. Huang, V. E. Marquez, *Nucleic Acids Research*, **1998**, 26(9), 2237.



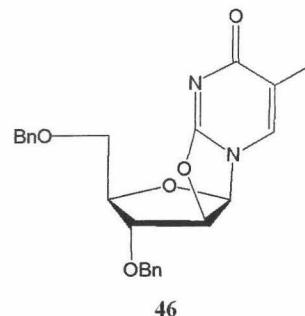
29

P. Fusión: 176-177°C.

F. Molecular: C₂₄H₂₄N₂O₅.

[α]_D²³ = -34 (c 1, cloruro de metileno).

IR: ν_{max}^{KBr} 1630, 1555, 1492 cm⁻¹.



¹H-RMN: (300 MHz, acetona-*d*₆), δ: 7.55 (s, 1H, H-6), 7.40-7.19 (m, 10H, PhCH₂), 6.40 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 5.9 Hz, H-1'), 5.46 (d, 1H, H-2'), 4.74, 4.67 (2d, 2H, *J* = 11.8 Hz, PhCH₂), 4.48 (dt, 1H, *J*_{3',4'} = 1.9, *J*_{4',5'a} = *J*_{4',5'b} = 4.5 Hz, H-4'), 4.38 (d, 1H, H-3'), 4.36 (t, 2H, *J* = 13.0 Hz, PhCH₂), 4.38 (d, 1H, H-3'), 3.37 (d, 2H, 2H-5'), 1.85 (s, 3H, CH₃-timina); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ: 171.5 (C-4), 159.9 (C-2), 137.9, 137.5 (qC, Ar), 131.0 (C-6), 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 (CH, Ar), 117.8 (C-5), 90.9 (C-1'), 86.1, 85.4, 83.8 (C-2',3',4'), 73.0, 71.7 (PhCH₂), 69.3 (C-5'), 13.2 (CH₃-timina).

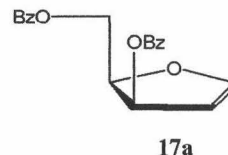
EM (LSIMS): *m/z*: 443.15851 (M + Na)⁺ para C₂₄H₂₄N₂O₅Na 443.15829 (desviación -0.5 ppm).

8.12. PROTOCOLO DE SÍNTESIS DE 2'-DESOXI-2'-YODONU- CLEÓSIDOS.

8.12.1. Materias primas. (glicales).

Síntesis de 3,5-di-O-benzoil-D-*treo*-pent-1-enitol, 17a.³⁸

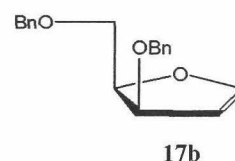
A una disolución de yodo (254 mg, 1mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml), se adiciona en agitación trifenílfosfina (262 mg, 1mmol) e imidazol (170 mg, 2.5 mmoles), adquiriendo la disolución color amarillo. Sobre esta disolución se adiciona la 3,5-di-O-benzoilxilofurano 1,2-diol (179 mg, 0.5 mmoles), cambiando el color inmediatamente a marrón. La ccf (éter:hexano 2:3) revela la ausencia del azúcar de partida y la formación de un producto de mayor R_f. La mezcla se diluye con cloruro de metileno (50 ml) y se lava con una disolución de tiosulfato sódico, agua, bisulfato potásico 10%, agua. La fase orgánica se trata con sulfato magnésico anhidro y se concentra, para dar 17a. Debido a la inestabilidad del producto no se purifica, sino que se emplea



directamente para la reacción de nucleosidación.

Síntesis de 3,5-di-O-bencil-D-treo-pent-1-enitol, **17b**.³⁸

A una disolución de 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-xilofuranosa (**16b**)³⁸, (186 mg, 0.5 mmoles) en tolueno anhidro (1 ml) se adiciona 1,3-dimetil-2-fenildiazafosfolidina (0.2 ml). La reacción se calienta a 70°C y se mantiene en agitación hasta que desaparece la materia de partida, aproximadamente 30 minutos, evidenciada por ccf (éter:hexano, 3:2). La mezcla se concentra y se percola (éter:hexano, 1:6), para dar **17b** (114 mg, 77%).



8.12.2. Nucleosidación de los glicales **17a,b**, para dar los 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos **48a,b-51a,b**.

Se suspende en cloruro de metileno anhidro (10 ml) la base pirimidínica (timina, uracilo, 5-fluorouracilo y citosina, 1.2 mmoles) y se adiciona N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (3.5 mmoles). La mezcla se deja en agitación hasta total disolución de la base pirimidínica. Sobre esta disolución se adiciona el glicál **17a** ó **17b** (1 mmoles) y NIS (225 mg, 1 mmol), la reacción adquiere color violeta. Se deja estar a temperatura ambiente hasta que el glicál de partida desaparece, aproximadamente 2 horas, apareciendo un producto de menor Rf en ccf (éter). La mezcla se soporta en sílica gel y se cromatografía en (éter:hexano, 3:1 \rightarrow éter), para dar los correspondientes 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos **48a,b-51a,b**.

Para **1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo- β -D-xilofuranosil)uracilo**, (**49b**). (ver espectro p. 292).

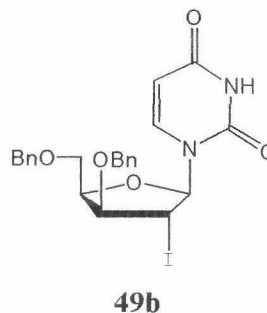
Rendimiento: 534 mg, cuantitativo.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 113-114°C.

F. Molecular: C₂₃H₂₃IN₂O₅.

$[\alpha]_D^{22} = 21.5$ (c 1, cloroformo).



Parte experimental.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1705, 1679, 1663, 1267 cm^{-1} .

^1H -RMN: (300 MHz), δ : 9.67 (bs, 1H, H-3), 7.51 (d, 1H, $J_{5,6} = 7.2$ Hz, H-6), 7.34-7.30 y 7.18-7.12 (2m, 10H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.31 (d, 1H, $J_{1',2'} = 1.9$ Hz, H-1'), 5.52 (d, 1H, H-5), 4.77 (dt, 1H, $J_{3',4'} = 3.6$, $J_{4',5'} = 5.5$ Hz, H-4'), 4.61, 4.55 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 4.53, 4.44 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, PhCH_2), 4.28-4.25 (m, 2H, H-2', 3'), 3.82 (d, 2H, 2H-5'); **^{13}C -RMN** (80 MHz), δ : 163.7 (C-4), 150.4 (C-2), 139.7 (C-6), 137.5, 136.4, 128.8, 128.6, 128.1, 127.9 (CH, Ar), 101.5 (C-5), 93.9 (C-1'), 84.6, 81.4 (C-3', 4'), 73.7, 72.6 (PhCH_2), 67.7 (C-5'), 24.9 (C-2').

Anal. elem.: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_5$: C, 51.69; H, 4.34; N, 5.24. Encontrado: C, 51.73; H, 4.53; N, 5.37%.

Para 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (50b). (ver espectro p. 294).

Rendimiento: 496 mg, 90%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

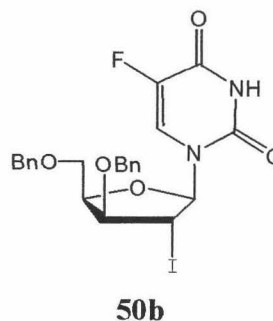
P. Fusión: 154-155°C.

F. Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FIN}_2\text{O}_5$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 21.8$ (c 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1718, 1706, 1646 cm^{-1} .

^1H -RMN: (300 MHz), δ : 9.51 (bs, 1H, H-3), 7.66 (d, 1H, $J_{6,\text{F}} = 6.4$ Hz, H-6), 7.35-7.28 y 7.16-7.12 (2m, 10H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.32 (t, 1H, $J_{1',\text{F}} = J_{1',2'} = 1.7$ Hz, H-1'), 4.75 (dt, 1H, $J_{3',4'} = 3.5$, $J_{4',5'} = 5.4$ Hz, H-4'), 4.63, 4.57 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH_2), 4.55, 4.49 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, PhCH_2), 4.27 (t, 1H, $J_{2',3'} = 1.6$ Hz, H-2'), 4.26 (bd, 1H, H-3'), 3.83 (d, 2H, 2H-5'); **^{13}C -RMN** (80 MHz), δ : 157.0 (d, $J_{\text{C-4},\text{F}} = 28.5$ Hz, C-4), 148.8 (C-2), 140.0 (d, $J_{\text{C-5},\text{F}} = 235.0$ Hz, C-5), 137.4, 136.7, 128.9, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9 (PhCH_2), 124.2 (d, $J_{\text{C-6},\text{F}} = 37.1$ Hz, C-6), 93.9 (C-1'), 84.5, 81.5 (C-3', 4'), 73.6, 72.8 (PhCH_2), 67.7 (C-5'), 29.5 (C-2').



Parte experimental.

Anal. elem.: Calculado para $C_{23}H_{22}FIN_2O_5$: C, 50.01; H, 4.01; N, 5.07. Encontrado: C, 49.69; H, 4.17; N, 5.20%.

8.13. SÍNTESIS DE 2',3'-DIDESHIDRO-2',3'-DIDESOXINUCLEÓSIDOS.

A una disolución del correspondiente 3',5'-di-O-benzoil-2'-desoxi-2'-yodonucleósido (**48a**, **49a**, **50a**, **51a**) (1 mmol), en THF (5 ml), se adiciona $NaSH \cdot H_2O$ (500 mg)*. La reacción se mantiene a temperatura ambiente y en agitación hasta la total consumición de la materia de partida. La ccf (éter), revela la formación de un producto de menor Rf. La mezcla de reacción se concentra, se fracciona en cloruro de metileno-agua. La fase orgánica se suspende en silica gel y se purifica por cromatografía en columna empleando cloruro de metileno:metanol (25:1), para dar los nucleósidos **52a**,⁶⁹ **53a**,⁶⁴ **54a**, **55a**.⁹⁰

Para **1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)timina. (52a).** (ver espectro p. 296).

Rendimiento: 203 mg, 62%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

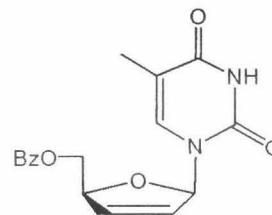
P. Fusión: 132-133°C.

F. Molecular: $C_{17}H_{16}N_2O_5$.

$[\alpha]_D^{22} = -125$ (c 0.8, cloruro de metileno).

IR: ν^{KBr}_{max} 3183, 3060, 1713, 1693, 1272 cm^{-1} .

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 8.95 (bs, 1H, H-3), 8.01, 7.60, 7.45 (3m, 5H, PhCO), 7.10 (s, 1H, H-6), 7.00 (t, 1H, $J_{1',2'} = J_{1',3'} = 1.7$ Hz, H-1'), 6.40 (d, 1H, $J_{2',3'} = 5.9$ Hz, H-3'), 5.94 (d, 1H, H-2'), 5.17 (m, 1H, H-4'), 4.63 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 3.7$, $J_{5'a,5'b} = 12.4$ Hz, H-5'a), 4.57 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 2.7$ Hz, H-5'b), 1.52 (s, 3H, Me-timina);
¹³C-RMN (100 MHz), δ : 166.3 (PhCO), 163.7 (C-4), 150.8 (C-2), 135.2 (C-6),



52a

* El producto comercial Aldrich se tritura y se deja una noche en desecador con pentaóxido de difósforo.

Parte experimental.

133.4 (C-3'), 133.6, 129.7, 128.8, 128.7 (*PhCO*), 127.4 (C-2'), 112.0 (C-5), 89.9 (C-1'), 84.5 (C-4'), 65.1 (C-5'), 12.1 (Me-timina).

EM (LSIMS): m/z : 351.09583 ($M + Na$)⁺ para $C_{17}H_{16}N_2O_5Na$ 351.09569 (desviación -0.4 ppm).

Para 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)uracilo. (53a). (ver espectro p. 298).

Rendimiento: 204 mg, 65%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 131-132°C.

F. Molecular: $C_{16}H_{14}N_2O_5$.

IR: ν^{KBr}_{max} 3195, 3061, 1713, 1681, 1272 cm^{-1} .

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 9.20 (bs, 1H, H-3), 7.96, 7.59, 7.44 (3m, 5H, *PhCO*), 7.32 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.1$ Hz, H-6), 6.99 (m, 1H, H-1'), 6.36 (dt, 1H, $J_{1',3'} = J_{3',4'} = 1.6$, $J_{2',3'} = 6.0$ Hz, H-3'), 5.87 (d, 1H, H-2'), 5.31 (d, 1H, H-5), 5.13 (m, 1H, H-4'), 4.67 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 3.3$, $J_{5'a,5'b} = 12.5$ Hz, H-5'a), 4.51 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 2.8$ Hz, H-5'b); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 166.2 (*PhCO*), 163.5 (C-4), 150.8 (C-2), 139.9 (C-6), 133.6 (C-2',3'), 133.7, 129.6, 129.5, 128.7, 127.3 (*PhCO*), 127.3 (C-2'), 102.7 (C-5), 89.9 (C-1'), 84.9 (C-4'), 64.7 (C-5').

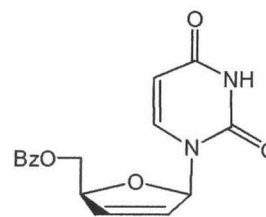
EM (LSIMS): m/z : 337.08048 ($M + Na$)⁺ para $C_{16}H_{14}N_2O_5Na$ 337.08004 (desviación -1.3 ppm).

Para 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)-5-fluorouracilo. (54a). (ver espectro p. 300).

Rendimiento: 200 mg, 60%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 157-158°C.



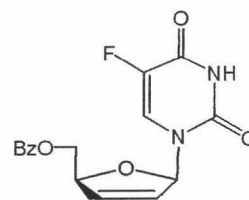
53a

Parte experimental.

F. Molecular: C₁₆H₁₃FN₂O₅.

$[\alpha]_D^{22} = -112$ (*c* 1.6, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{KBr} 3190, 3084, 1714, 1668, 1272 cm⁻¹.



54a

¹H-RMN: (400 MHz), δ : 9.22 (bs, 1H, H-3), 8.04, 7.63, 7.49 (3m, 5H, *PhCO*), 7.49 (d, 1H, $J_{6,F} = 7.8$ Hz, H-6), 7.02 (m, 1H, H-1'), 6.43 (dt, 1H, $J_{2',3'} = 6.0$ Hz, H-3'), 5.93 (d, 1H, H-2'), 5.21 (m, 1H, H-4'), 4.87 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 3.3$, $J_{5'a,5'b} = 12.7$ Hz, H-5'a), 4.51 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 2.5$ Hz, H-5'b); **¹³C-RMN** (100 MHz), δ : 166.3 (*PhCO*), 157.0 (d, $J_{C-4,F} = 28.3$ Hz, C-4), 149.4 (C-2), 140.6 (d, $J_{C-5,F} = 253.4$ Hz, C-5), 133.7 (C-3'), 133.8, 129.6, 129.1, 128.7, 127.0 (*PhCO*), 127.0 (C-2'), 123.7 (d, $J_{C-6,F} = 35.3$ Hz, C-6), 90.2 (C-1'), 85.1 (C-4'), 64.6 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 355.07076 (M + Na)⁺ para C₁₆H₁₃FN₂O₅Na 355.07062 (desviación -0.4 ppm).

Para 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)citosina. (55a). (ver espectro p. 302).

Rendimiento: 269 mg, 86%.

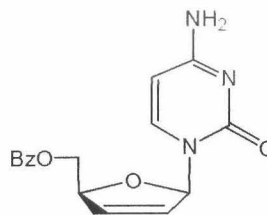
Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 104-105°C.

F. Molecular: C₁₆H₁₅N₃O₄.

$[\alpha]_D^{22} = -67$ (*c* 1.5, cloruro de metileno).

IR: ν_{\max}^{KBr} 3322, 3198, 1723, 1643, 1273 cm⁻¹.



55a

¹H-RMN: (300 MHz), δ : 7.80, 7.56, 7.42 (3m, 5H, *PhCO*), 7.39 (d, 1H, $J_{5,6} = 7.4$ Hz, H-6), 7.02 (q, 1H, $J_{1',2'} = 1.4$, $J_{1',3'} = 1.9$, $J_{1',4'} = 3.3$ Hz, H-1'), 6.25 (dt, 1H, $J_{2',3'} = 6.0$, $J_{3',4'} = 1.7$ Hz, H-3'), 5.95 (dt, 1H, $J_{2',4'} = 2.2$ Hz, H-2'), 5.56 (d, 1H, H-5), 5.14 (m, 1H, H-4'), 4.61 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 4.0$, $J_{5'a,5'b} = 12.3$ Hz, H-5'a), 4.47 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 3.1$ Hz, H-5'b); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 166.3, 166.0 (*PhCO*, C-4),

Parte experimental.

156.3 (C-2), 140.8 (C-6), 132.0 (C-3'), 133.5, 129.7, 129.6, 128.6, 128.5 (*PhCO*), 128.5 (C-2'), 95.3 (C-5), 91.1 (C-1'), 84.6 (C-4'), 64.3 (C-5').

EM (LSIMS): *m/z*: 336.09664 (M + Na)⁺ para C₁₆H₁₅N₃O₄Na 336.09602 (desviación -0.6 ppm).

8.14. REACCIÓN DE ANHIDRIZACIÓN DE 2'-DESOXI-2'-YODONUCLEÓSIDOS 48a,b, 49a,b, 50a,b.

A una disolución de **48a,b-50a,b** (1 mmol) en DMF (5 ml), se adiciona oxido de dibutilestaño (249 mg, 1 mmol). La reacción se calienta a 120°C durante 3 horas, pasado este tiempo la ccf (éter:acetona, 3:2) revela la presencia de un nuevo producto de menor Rf. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se redisuelve en cloruro de metileno (20 ml), se lava con una disolución diluida de bicarbonato sódico (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se concentra soportada en silica gel y se cromatografía en columna (éter:acetona, 3:1), para dar los correspondientes 2,2'-anhidronucleósidos **27**, **29**, **56a**, **57b**, **58a,b**.

Para 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)timina. (27).

Rendimiento: 315 mg, 75%. Las propiedades estructurales vienen recogidas en el apartado 8.11.

Para 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)uracilo. (29).

Rendimiento: 348 mg, 80%. Las propiedades estructurales vienen recogidas en el apartado 8.11.

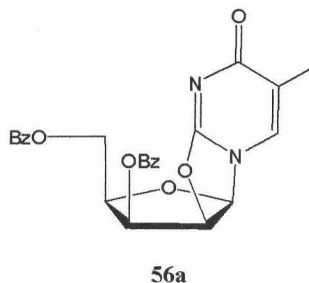
Para 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)timina. (56a).
(ver espectro p. 306).

Rendimiento: 372 mg, 83%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 90-91°C

F. Molecular: C₂₄H₂₀N₂O₇.



Parte experimental.

$[\alpha]_D^{27} = -33$ (c 1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1729, 1646, 1565, 1482 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (400 MHz), δ : 7.93-7.86, 7.56-7.49, 7.38-7.33 (3m, 10H, *PhCO*), 7.28 (s, 1H, H-6), 6.25 (d, 1H, $J_{1,2'} = 5.7$ Hz, H-1'), 5.66 (t, 1H, $J_{2,3'} = 5.9$ Hz, H-2'), 5.80 (t, 1H, $J_{3,4'} = 6.2$ Hz, H-3'), 4.87 (q, 1H, H-4'), 4.53 (dd, 1H, $J_{4,5'a} = 5.3$, $J_{5'a,5'b} = 12.1$ Hz, H-5'a), 4.38 (dd, 1H, $J_{4,5'b} = 7.5$ Hz, H-5'b), 1.95 (s, 3H, *Me-timina*); **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz), δ : 172.2 (C-4), 165.8 y 165.1 (*PhCO*), 159.7 (C-2), 130.4 (C-6), 134.1, 133.3, 130.4, 129.9, 129.6, 128.7, 128.4 (*PhCO*), 119.3 (C-5), 89.4 (C-1'), 80.0 (C-2'), 78.1 (C-4'), 71.4 (C-3'), 62.0 (C-5'), 14.0 (*Me-timina*).

Anal. elem.: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 64.27; H, 4.49; N, 6.24. Encontrado: C, 64.05; H, 4.45; N, 6.35%.

Para 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil- β -D-lixofuranosil)uracilo. (57b).
(ver espectro p. 310).

Rendimiento: 317 mg, 78%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

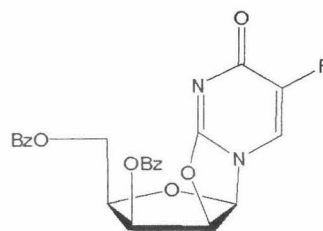
P. Fusión: 163-164°C

F. Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$.

$[\alpha]_D^{27} = -84.3$ (c 1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1666, 1646, 1549, 1478 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz), δ : 7.36 (d, 1H, H-6), 7.34-7.22 (m, 10H, *PhCH*₂), 6.08 (d, 1H, $J_{1,2'} = 6.0$ Hz, H-1'), 6.00 (d, 1H, 5.50, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, H-5), 5.33 (t, 1H, $J_{2,3'} = 6.0$ Hz, H-2'), 4.79, 4.53 (2d, 2H, $J = 11.5$ Hz, *PhCH*₂), 4.39 (s, 2H, *PhCH*₂), 4.36 (dd, 1H, $J_{3,4'} = 6.3$ Hz, H-3'), 4.31 (q, 1H, H-4'), 3.53 (dd, 1H, $J_{4,5'a} = 3.6$, $J_{5'a,5'b} = 10.9$ Hz, H-5'a), 3.34 (dd, 1H, $J_{4,5'b} = 6.1$ Hz, H-5'b); **$^{13}\text{C-RMN}$** (80 MHz), δ : 172.0 (C-4), 160.5 (C-2), 137.4, 136.5 (qC, Ar), 134.6 (C-6), 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8 (CH, Ar), 110.5 (C-5), 89.1 (C-1'), 80.9, 80.3 (C-2',4'), 76.8 (C-3'), 73.8, 73.7 (*PhCH*₂), 67.5 (C-5').



58a

Parte experimental.

Anal. elem.: Calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_5$: C, 67.96; H, 5.45; N, 6.89. Encontrado: C, 67.96; H, 5.48; N, 6.90%.

Para **1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil- β -D-lixofuranosil)-5-fluorouracilo. (58a).**⁷⁵ (ver espectro p. 312).

Rendimiento: 407 mg, 90%.

Morfología: sólido cristalino (éter).

P. Fusión: 104-105°C.

F. Molecular: $C_{23}H_{17}FN_2O_7$.

$[\alpha]_{405}^{27} = 46.8$ (c 1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1733, 1725, 1662, 1650, 1576 cm^{-1} .

1H -RMN: (400 MHz), δ : 7.95-7.90, 7.58-7.53, 7.42-7.37 (3m, 10H, *PhCO*), 7.49 (d, 1H, $J_{6,F} = 3.3$ Hz, H-6), 6.39 (d, 1H, $J_{1',2'} = 5.6$ Hz, H-1'), 5.81 (t, 1H, $J_{2',3'} = 5.8$, $J_{3',4'} = 5.9$, H-3'), 5.75 (t, 1H, H-2'), 4.87 (q, 1H, $J_{4',5a'} = 6.0$, $J_{4',5b'} = 6.1$ Hz, H-4'), 4.47 (bs, 1H, H-5'a), 4.46 (bs, 1H, H-5'b); **^{13}C -RMN** (100 MHz), δ : 165.7, 165.0 (*PhCO*), 164.3 (d, $J_{C-4,F} = 17.0$ Hz, C-4), 157.6 (C-2), 146.3 (d, $J_{C-5,F} = 254.0$ Hz, C-5), 134.2, 133.5, 129.9, 129.6, 128.8, 128.5 (*PhCO*), 119.7 (d, $J_{C-6,F} = 37.0$ Hz, C-6), 90.0 (C-1'), 81.5, 78.4 (C-2',4'), 71.4 (C-3'), 62.0 (C-5').

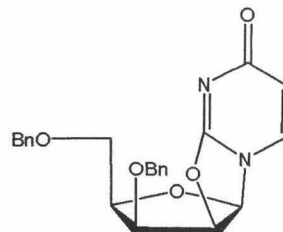
Anal. elem.: Calculado para $C_{23}H_{17}FN_2O_7$: C, 61.06; H, 3.78; N, 6.12. Encontrado: C, 60.78; H, 3.87; N, 6.16%.

Para **1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil- β -D-lixofuranosil)-5-fluorouracilo. (58b).** (ver espectro p. 316).

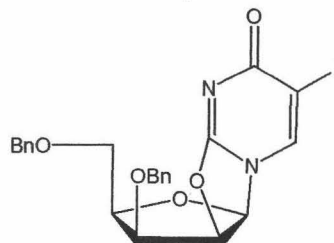
Rendimiento: 301 mg, 71%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

P. Fusión: 155-156°C



57b



58b

Parte experimental.

F. Molecular: C₂₃H₂₁FN₂O₅.

$[\alpha]_D^{27} = -76.5$ (*c* 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1661, 1577, 1495 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.33 (d, 1H, $J_{6,F} = 4.7$ Hz, H-6), 7.34-7.20 (m, 10H, *PhCH*₂), 6.18 (d, 1H, $J_{1',2'} = 5.8$ Hz, H-1'), 5.58 (t, 1H, $J_{2',3'} = 5.4$ Hz, H-2'), 4.49 (m, 2H, H-3',4'), 4.70, 4.58 (2d, 2H, $J = 11.6$ Hz, *PhCH*₂), 4.37, 4.31 (2d, 2H, $J = 12.6$ Hz, *PhCH*₂), 3.48 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 2.5$, $J_{5'a,5'b} = 11.1$ Hz, H-5'a), 3.17 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 5.8$ Hz, H-5'b); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 163.3 (d, $J_{C-4,F} = 18.0$ Hz, C-4), 157.8 (C-2), 137.6, 137.3 (qC, Ar), 145.2 (d, $J_{C-5,F} = 263.5$ Hz, C-5), 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2 (CH, Ar), 121.3 (d, $J_{C-6,F} = 39.6$ Hz, C-6), 89.5 (C-1'), 81.8, 79.5 (C-2',4'), 76.8 (C-3'), 72.4, 72.2 (*PhCH*₂), 67.5 (C-5').

Anal. elem.: Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₅: C, 65.08; H, 4.98; N, 6.60. Encontrado: C, 64.74; H, 5.05; N, 6.72%.

8.15. REACCIÓN DE APERTURA DE LOS 2,2'-ANHIDRO-NUCLEÓSIDOS 27, 57b y 58b, CON AZIDA SÓDICA.

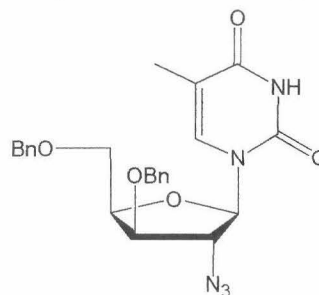
A una disolución de los 2,2'-anhidronucleósidos **27**, **57b** y **58b**, (1 mmol) en DMF anhidra (5 ml), se adiciona azida sódica (195 mg, 3 mmol). La mezcla se calienta a 120°C durante 48 horas. La ccf (éter:acetona, 3:2), revela la presencia de un producto de mayor R_f. La mezcla se concentra y se fracciona en tolueno-agua; la fase orgánica se separa, se soporta en silica gel y se cromatografía en columna (éter) para dar los correspondientes 2'-azido-2'-desoxinucleósidos **59b**, **60b**, **61b**.

Para 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-β-D-xilofuranosil)timina. (**59b**). (ver espectro p. 318).

Rendimiento: 110 mg, 47%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

P. Fusión: 94-95°C



59b

F. Molecular: C₂₄H₂₅N₅O₅.

$[\alpha]_D^{22} = -22$ (*c* 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2110 (N₃), 1700, 1684 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz), δ : 9.15 (bs, 1H, H-3), 7.38-7.29, 7.19-7.15 (2m, 10H, PhCH₂), 7.37 (s, 1H, H-6), 5.94 (d, 1H, $J_{1,2'} = 2.3$ Hz, H-1'), 4.63, 4.57 (2d, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH₂), 4.56, 4.51 (2d, 2H, $J = 11.4$ Hz, PhCH₂), 4.37 (q, 1H, H-4'), 4.17 (t, 1H, $J_{2',3'} = 2.1$ Hz, H-2'), 3.97 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 4.0$ Hz, H-3'), 3.84 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 5.1$, $J_{5'a,5'b} = 10.7$ Hz, H-5'a), 3.79 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 5.6$ Hz, H-5'b), 1.69 (s, 3H, CH₃-timina), **¹³C-RMN** (80 MHz), δ : 163.9 (C-4), 150.4 (C-2), 137.6, 136.5 (qC, Ar), 135.6 (C-6), 128.7, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8 (CH, Ar), 110.4 (C-5), 88.5 (C-1'), 81.4, 80.7 (C-3',4'), 68.5 (C-2'), 73.7, 72.7 (PhCH₂), 67.3 (C-5'), 12.4 (CH₃-timina).

Anal. elem.: Calculado para C₂₄H₂₅N₅O₅: C, 62.19; H, 5.44; N, 15.11. Encontrado: C, 62.43; H, 5.25; N, 15.20%.

Para 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi- β -D-xilofuranosil)uracilo. (60b). (ver espectro p. 320).

Rendimiento: 128 mg, 55%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

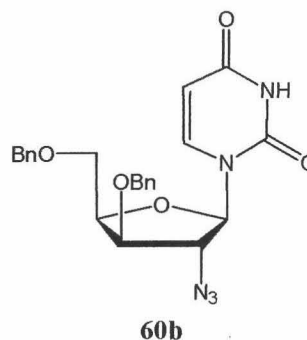
P. Fusión: 86-87°C

F. Molecular: C₂₃H₂₃N₅O₅.

$[\alpha]_D^{22} = -8.3$ (*c* 1.3, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2113 (N₃), 1696, 1455 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz), δ : 9.22 (bs, 1H, H-3), 7.55 (d, 1H, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H-6), 7.39-7.30, 7.19-7.15 (2m, 10H, PhCH₂), 5.88 (d, 1H, $J_{1,2'} = 2.0$ Hz, H-1'), 5.55 (dd, 1H, $J_{5,\text{fenilo}} = 1.8$ Hz, H-5), 4.61, 4.55 (2d, 2H, $J = 11.8$ Hz, PhCH₂), 4.54, 4.49 (2d, 2H, $J = 11.7$ Hz, PhCH₂), 4.38 (q, 1H, H-4'), 4.13 (t, 1H, $J_{2',3'} = 2.0$ Hz, H-



Parte experimental.

2'), 3.93 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.9$ Hz, H-3'), 3.82 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 5.1$, $J_{5'a,5'b} = 12.0$ Hz, H-5'a), 3.79 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 5.8$ Hz, H-5'b); $^{13}\text{C-RMN}$ (80 MHz), δ : 163.3 (C-4), 150.3 (C-2), 137.5, 136.4 (qC, Ar), 139.9 (C-6), 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9 (CH, Ar), 163.3 (C-5), 89.1 (C-1'), 81.8, 80.4 (C-3',4'), 68.5 (C-2'), 73.7, 72.7 (PhCH₂), 67.2 (C-5').

Anal. elem.: Calculado para C₂₃H₂₃N₅O₅: C, 61.46; H, 5.16; N, 15.58. Encontrado: C, 61.22; H, 5.35; N, 15.29%.

Para 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (61b). (ver espectro p. 322).

Rendimiento: 77 mg, 33%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

P. Fusión: 51-52°C

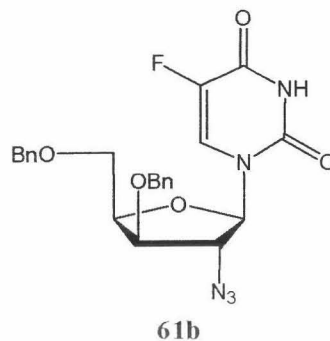
F. Molecular: C₂₃H₂₂FN₅O₅.

$[\alpha]_D^{24} = 7.5$ (*c* 1, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2113 (N₃), 1714, 1456 cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$: (400 MHz), δ : 8.96 (d, 1H, $J_{3,\text{F}} = 4.0$ Hz, H-3), 7.71 (d, 1H, $J_{6,\text{F}} = 6.3$ Hz, H-6), 7.38-7.31 y 7.21-7.18 (2m, 10H, 2CH₂Ph), 5.86 (t, 1H, $J_{1',\text{F}} = J_{1',2'} = 1.6$ Hz, H-1'), 4.63, 4.57 (2d, 2H, $J = 11.8$ Hz, PhCH₂), 4.55 (s, 2H, PhCH₂), 4.36 (q, 1H, H-4'), 4.13 (t, 1H, $J_{2',3'} = 2.1$ Hz, H-2'), 3.97 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 4.0$ Hz, H-3'), 3.82 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 5.1$, $J_{5'a,5'b} = 10.3$ Hz, H-5'a), 3.79 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 5.5$ Hz, H-5'b); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz), δ : 156.7 (d, $J_{\text{C-4,F}} = 26.7$ Hz, C-4), 148.7 (C-2), 140.1 (d, $J_{\text{C-5,F}} = 235.4$ Hz, C-5), 137.3, 136.3, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 128.0 (PhCH₂), 124.4 (d, $J_{\text{C-6,F}} = 35.0$ Hz, C-6), 89.0 (C-1'), 81.8, 80.3 (C-3',4'), 73.8, 73.0 (PhCH₂), 68.5 (C-2'), 67.5 (C-5').

Anal. elem.: Calculado para C₂₃H₂₂FN₅O₅: C, 59.09; H, 4.74; N, 14.98. Encontrado: C, 59.31; H, 5.05; N, 15.06%.



8.16. PROTOCOLO DE OBTENCIÓN DE 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-β-D-xilofuranosil)timina, 59b. (Via formación de lixonucleósido).

8.16.1. Apertura de 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)timina 27, por tratamiento con NaOH.

A una disolución de 27 (460 mg, 1.1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se adiciona una disolución acuosa de NaOH 1N (1 ml) y se deja estar a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo se observa la formación de un producto de mayor Rf en ccf (éter:acetona, 3:1). La mezcla se neutraliza con Amberlita-IR 120 (H⁺), el disolvente se evapora y el crudo se percola en (éter:acetona, 3:1) para dar 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)timina, 62 (460 mg, 95%). (ver espectro p. 324).

Morfología: líquido viscoso.

F. Molecular: C₂₄H₂₆N₂O₆.

[α]_D²⁷ = 25 (c 0.8, cloroformo).

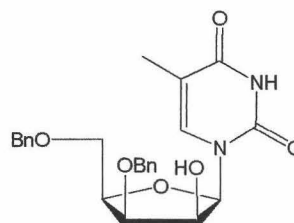
IR: ν_{max}^{film} 1720, 1711, 1455, 1280 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz), δ: 9.31 (bs, 1H, H-3), 7.49 (s, 1H, H-6), 7.36-7.28 (m, 10H, PhCH₂), 6.04 (d, 1H, J_{1',2'} = 3.5 Hz, H-1'), 4.77, 4.52 (2d, 2H, J = 11.2 Hz, PhCH₂), 4.60 (s, 2H, PhCH₂), 4.39 (t, 1H, J_{2',3'} = J_{3',4'} = 3.9 Hz, H-3'), 4.35-4.28 (m, 2H, H-2',4'), 3.83 (dd, 1H, J_{4',5'a} = 3.4, J_{5'a,5'b} = 10.5 Hz, H-5'a), 3.71 (dd, 1H, J_{4',5'b} = 2.7 Hz, H-5'b), 1.72 (s, 3H, CH₃-timina); **¹³C-RMN** (80 MHz), δ: 164.2 (C-4), 150.8 (C-2), 137.8 (C-6), 137.2, 136.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9 (PhCH₂), 109.0 (C-5), 85.2 (C-1'), 78.0, 77.2 (C-3',4'), 73.9, 72.9 (PhCH₂), 69.2 (C-2'), 68.0 (C-5'), 12.5 (CH₃-timina).

EM (LSIMS): m/z: 461.16895 (M + Na)⁺ para C₂₄H₂₆N₂O₆Na 461.16886 (desviación -0.2 ppm).

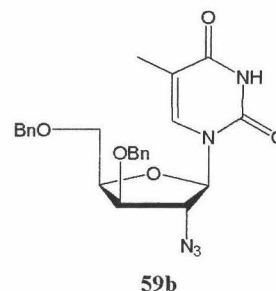
8.16.2. Sulfonación y posterior sustitución por azida sódica de 62.

A una disolución enfriada en baño de hielo y en agitación de 62 (246 mg, 0.56 mmoles) en cloruro de metileno anhidro:piridina, 1:1 (10 ml), se adiciona gota a



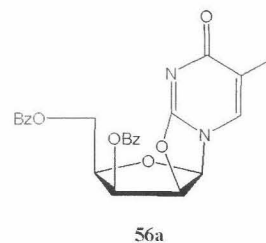
62

gota una disolución de anhídrido de trifluorometansulfonilo (130 μ l) en cloruro de metileno anhidro (2 ml). La mezcla se deja que alcance la temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante 30 minutos, hasta que la ccf (éter) revela la ausencia de la materia de partida y la formación de un producto de mayor Rf. La mezcla se diluye con cloruro de metileno (20 ml) y se lava con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3 N, agua, disolución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico, y agua. La concentración del disolvente origina un residuo, el derivado 2'-O-trifluorometansulfonil **63**, que se utiliza en el siguiente paso sin purificar. El compuesto **63** se disuelve en DMF anhidra (5 ml) y se trata con azida sódica (56 mg, 0.86 mmoles) a 120°C y en agitación durante una noche. El disolvente se evapora y el residuo se fracciona en cloruro de metileno:agua, la fase orgánica se separa, se concentra soportada en silica gel y se cromatografía en columna (éter:hexano, 1:1), para dar **59b** (190 mg, 73%). Las propiedades estructurales vienen recogidas en el apartado 8.15.



8.17. TRATAMIENTO DE 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil- β -D-lixofuranosil)timina **56a**, CON BROMURO DE ALILO.

A una disolución de **56a** (400 mg, 0.9 mmoles) en DMF anhidra (5 ml), se adiciona bromuro de alilo (500 μ l, 5.8 mmoles), y se calienta a 80°C en un tubo sellado durante una noche. La ccf (éter), revela la presencia de dos nuevos productos de mayor Rf. El disolvente se concentra y el residuo se cromatografía (éter:hexano 1:1), para dar, por orden de elución **64** y **65**.

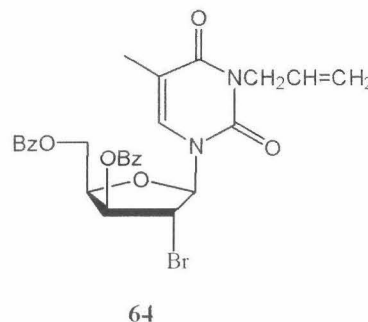


Para **3-ailil-1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-bromo-2'-desoxi- β -D-xilofuranosil)-timina. (**64**). (ver espectro p. 326).**

Rendimiento: 380 mg, 74%.

Morfología: sólido cristalino (éter)

P. Fusión: 58-59°C



F. Molecular: $C_{27}H_{25}BrN_2O_7$.

$[\alpha]_D^{27} = 90$ (c 1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1730, 1700, 1656, 1259 cm^{-1} .

1H -RMN: (300 MHz), δ : 8.02-7.97, 7.88-7.85, 7.62-7.53, 7.43-7.38 (4m, 10H, *PhCO*), 7.28 (s, 1H, H-6), 7.56 (d, 1H, H-6), 6.29 (d, 1H, $J_{1,2'} = 1.5$ Hz, H-1'), 5.82 (m, 1H, =CH), 5.77 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 1.3$, $J_{3',4'} = 3.3$ Hz, H-3'), 5.18-5.09 (m, 3H, H-4' y C=CH₂), 4.88 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 6.9$, $J_{5'a,5'b} = 12.1$ Hz, H-5'a), 4.67 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 4.3$ Hz, H-5'b), 4.49 (m, 2H, N-CH₂), 4.41 (t, 1H, H-2'), 1.86 (d, 3H, $J_{6,Me} = 1.1$ Hz, *Me*-timina); **^{13}C -RMN** (80 MHz), δ : 166.2, 164.6 (*PhCO*), 162.8 (C-4), 150.6 (C-2), 134.4, 133.6, 129.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.6, 128.1 (*PhCO*), 132.5 (C-6), 131.4 (=CH), 118.1 (=CH₂), 110.0 (C-5), 93.1 (C-1'), 79.7 (C-4'), 77.7 (C-3'), 61.5 (C-5'), 50.7 (C-2'), 43.3 (N-CH₂), 13.3 (*Me*-timina).

Anal. elem.: Calculado para $C_{27}H_{25}BrN_2O_7$: C, 56.94; H, 4.42; N, 4.92. Encontrado: C, 56.78; H, 4.61; N, 4.66%.

Para 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-bromo-2'-desoxi- β -D-xilofuranosil)timina. (65). (ver espectro p. 328).

Rendimiento: 110 mg, 21%.

Morfología: sólido cristalino (éter:hexano).

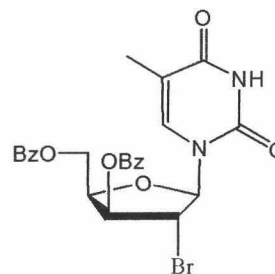
P. Fusión: 176-177°C

F. Molecular: $C_{24}H_{21}BrN_2O_7$.

$[\alpha]_D^{27} = 76.2$ (c 1, cloroformo).

IR: ν_{\max}^{KBr} 1717, 1684, 1279 cm^{-1} .

1H -RMN: (300 MHz), δ : 8.83 (s, 1H, H-3), 8.02-7.98, 7.90-7.87, 7.65-7.57, 7.46-7.38 (4m, 10H, *PhCO*), 7.57 (d, 1H, H-6), 6.31 (d, 1H, $J_{1,2'} = 1.9$ Hz, H-1'), 5.78 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 2.4$, $J_{3',4'} = 3.5$ Hz, H-3'), 5.10 (dt, 1H, H-4'), 4.87 (dd, 1H, $J_{4',5'a} = 6.9$, $J_{5'a,5'b} = 12.1$ Hz, H-5'a), 4.69 (dd, 1H, $J_{4',5'b} = 4.3$ Hz, H-5'b), 4.42 (t, 1H, H-



65

Parte experimental.

2'), 1.83 (d, 3H, $J_{6,Me} = 1.2$ Hz, *Me*-timina); ^{13}C -RMN (80 MHz), δ : 166.2, 164.7 (*PhCO*), 163.5 (C-4), 150.1 (C-2), 134.5 (C-6), 134.4, 133.6, 129.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.6, 128.1 (*PhCO*), 110.9 (C-5), 92.4 (C-1'), 79.6 (C-4'), 77.8 (C-3'), 61.5 (C-5'), 50.4 (C-2'), 12.5 (*Me*-timina).

Anal. elem.: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_7$: C, 54.45; H, 4.00; N, 5.29. Encontrado: C, 54.23; H, 3.85; N, 5.10%.

8.18. FORMACIÓN DE 2',3'-LIXOEPOXIDO 66 POR TRATAMIENTO DE 64 CON METOXIDO SÓDICO.

A disolución de 3-alil-1-(3',5'-di-*O*-benzoil-2'-bromo-2'-desoxi- β -D-xilofuranosil)timina **64** (210 mg, 0.37 mmoles) en metanol anhidro (5 ml), se adiciona una disolución acuosa 0.5 N de metóxido sódico (1 ml). La reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 5 horas. La ccf (éter) revela la presencia de un producto de menor Rf. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético, se concentra y se purifica por columna cromatográfica (éter), para dar 3-alil-1-(2',3'-anhidro- β -D-lixofuranosil)timina, **66**. (ver espectro p. 330).

Rendimiento: 91 mg, 88%.

Morfología: líquido viscoso.

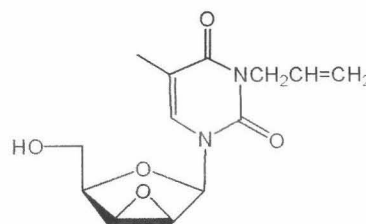
F. Molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$.

$[\alpha]_D^{27} = 23$ (*c* 0.7, cloroformo).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3451, 1701, 1477, 1114 cm^{-1} .

^1H -RMN: (300 MHz), δ : 7.41 (s, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-1'), 5.86 (m, 1H, =CH), 5.28-5.14 (m, 2H, C=CH₂), 4.55 y 4.53 (2s, 2H, H-2',3'), 4.14 (t, 1H, $J_{4',5'} = 5.6$ Hz, H-4'), 3.98-3.87 (m, 4H, N-CH₂, 2H-5'), 2.05 (bs, 1H, OH), 1.93 (s, 3H, *Me*-timina); ^{13}C -RMN (80 MHz), δ : 163.1 (C-4), 151.0 (C-2), 134.8 (C-6), 131.6 (=CH), 118.1 (=CH₂), 110.5 (C-5), 82.0 (C-1'), 77.5 (C-4'), 61.4 (C-5'), 55.8, 55.4 (C-2',3'), 43.5 (N-CH₂), 13.4 (*Me*-timina).

EM (LSIMS): m/z : 303.09541 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺ para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ 303.09569 (desviación 0.9 ppm).



66



9. CONCLUSIONES.

Conclusiones.

1.- La nucleosidación con N-yodosuccinimida y bases pirimidínicas sililadas, sobre las 4-metilidénfuranos no siguen el mismo curso que las nucleosidaciones sobre glicales, a pesar de realizarse las reacciones en idénticas condiciones, apareciendo en la adición electrofílica al doble enlace exocíclico intermedios carbocatiónicos, y por tanto una diversificación de productos de reacción originados por la estabilización de dichos carbocationes.

2.- El control estérico de las reacciones aludidas en la conclusión anterior es muy severo, a pesar de tratarse de intermedios carbocatiónicos, nunca se observaron mezclas de estereoisómeros. La rigidez del sustrato hace que las reacciones sean muy estereoselectivas.

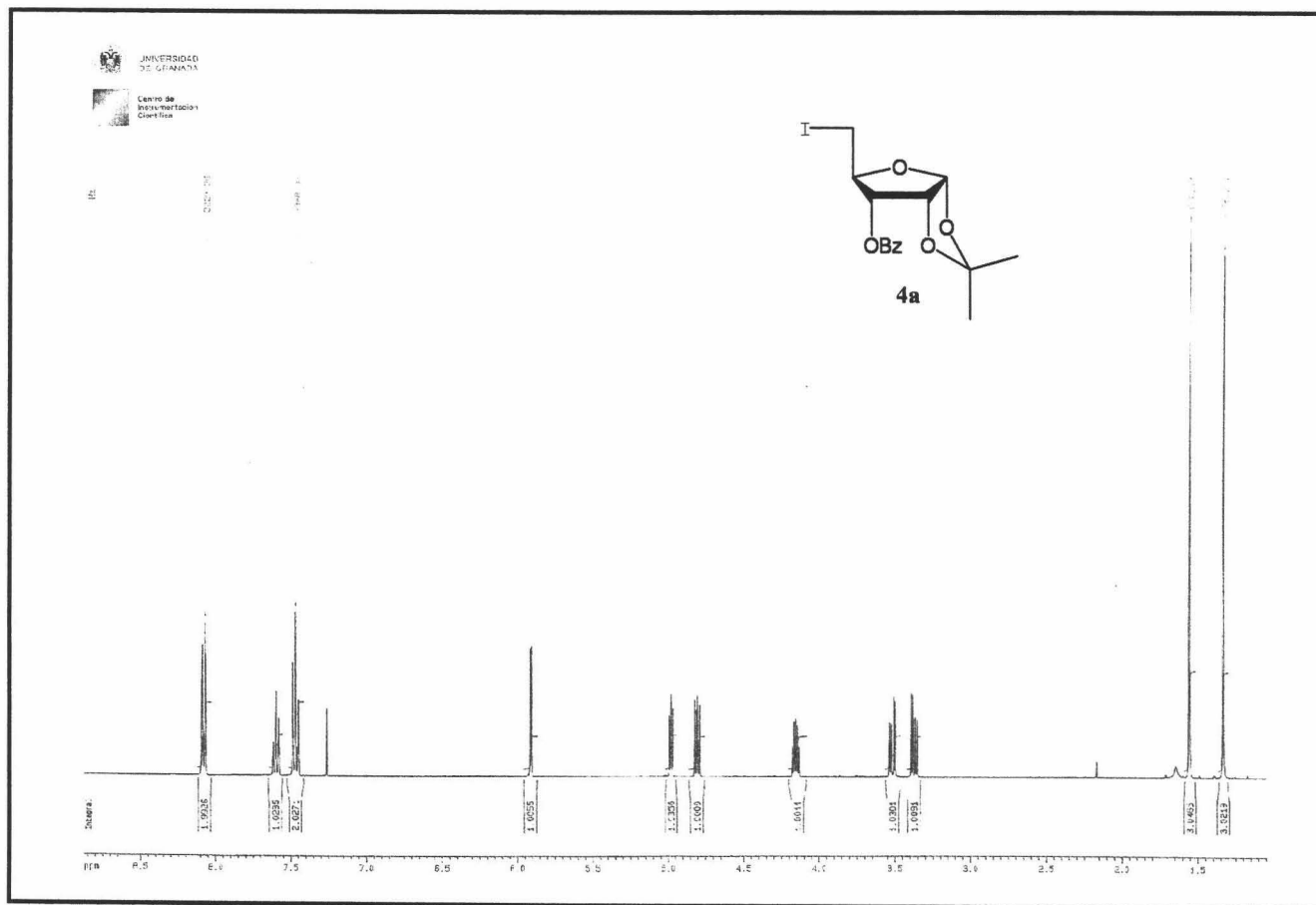
3.- Los 1,2-O-tiocarbonatos cíclicos de xilo- y ribofuranos sufren apertura directa en la posición anomérica cuando se tratan con un nucleófilo potente. Las bases pirimidínicas en las condiciones probadas, necesitan un promotor como la N-yodosuccinimida, para que se de la reacción.

4.- El grupo hidroxilo de la posición 2', tras la reacción de nucleosidación aludida en la conclusión anterior queda protegido con un grupo funcional extraño, que es susceptible de eliminar selectivamente en medio ácido y en medio básico.

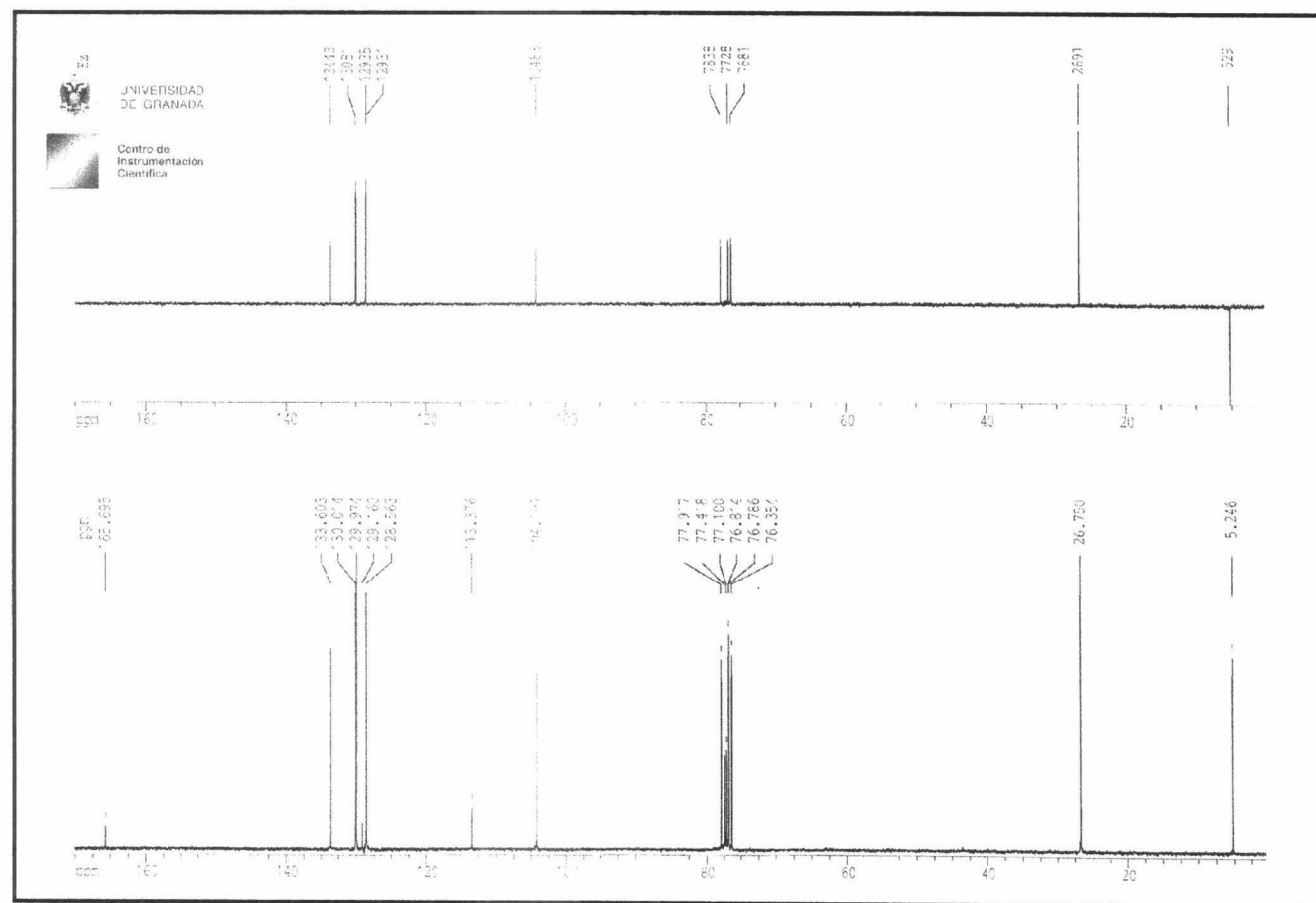
5.- Los nucleósidos obtenidos a partir de glicales con N-yodosuccinimida, bases sililadas producen 2'-desoxi-2'-yodonucleósidos que son versátiles para transformaciones que los hacen interesantes en la modificación de nucleósidos; así con óxido de dibutilestaño producen 2,2'-anhidronucleósidos, y el tratamiento con bisulfuro sódico origina 2',3'-dideshidro,2',3'-didesoxinucleósidos, de interés farmacológico como el d4T, d4C, sin necesidad de que exista en la posición 3' un buen grupo saliente.

6.- La afinidad del yodo por el estaño para la formación de 2,2'-anhidronucleósidos, así como la afinidad del yodo por el azufre, tanto en la formación de "eno-nucleósidos" como en la formación de nucleósidos a partir de tiocarbonatos, se aportan como nuevas reacciones en la metodología de carbohidratos.

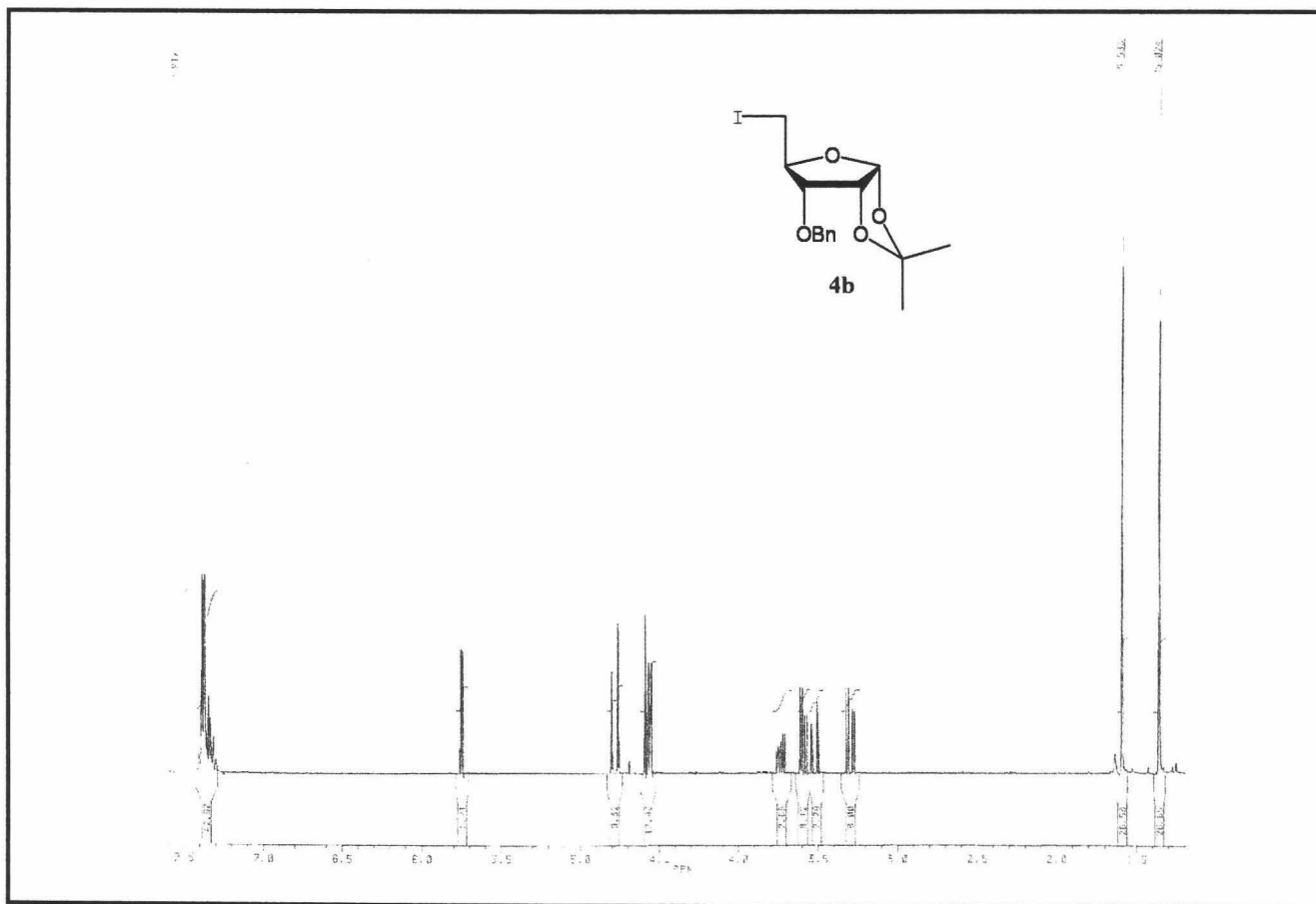
10. ESPECTROS DE RMN.



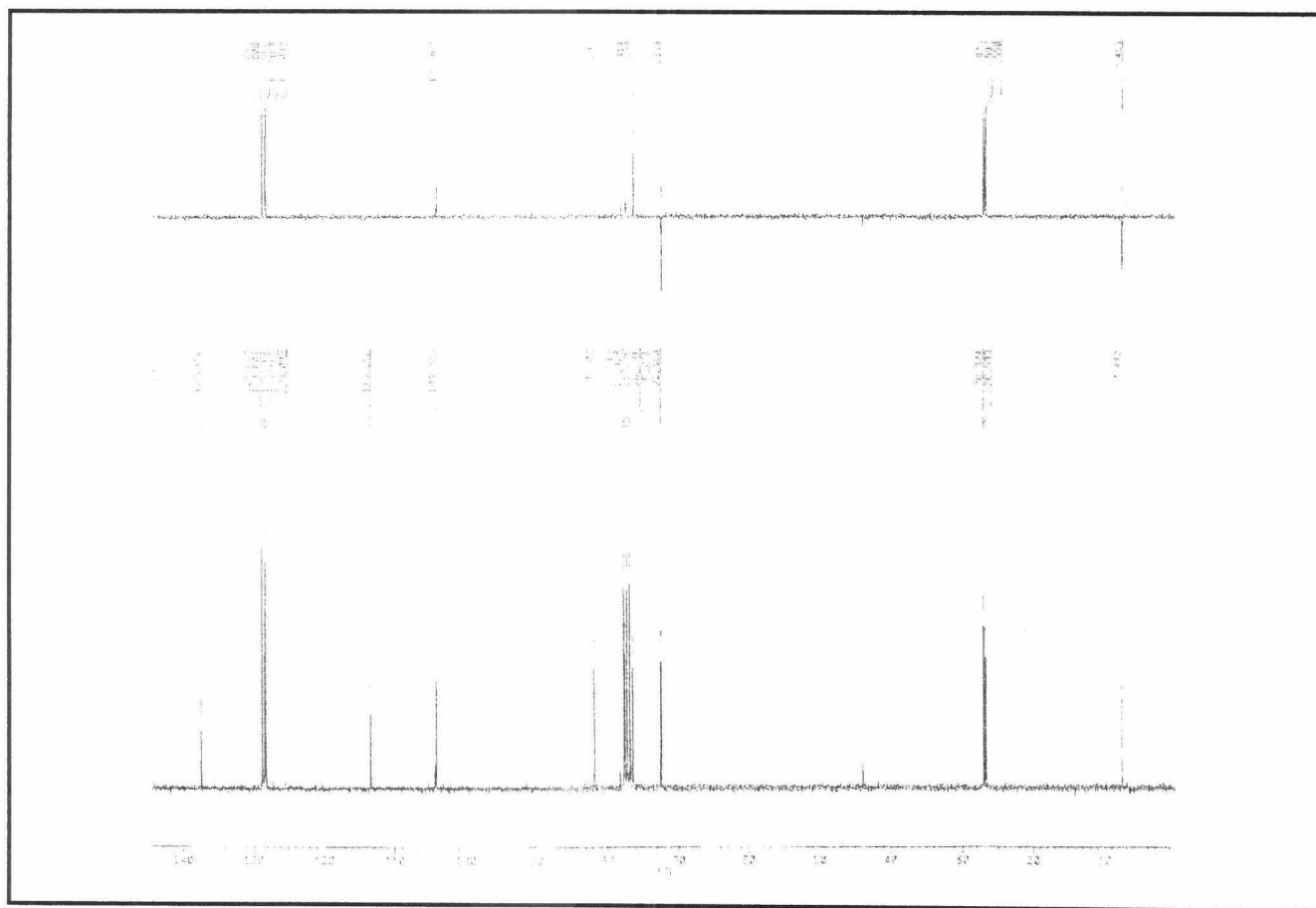
$^1\text{H-NMR}$. 3-O-benzoyl-5-deoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribofuranosa. (4a)



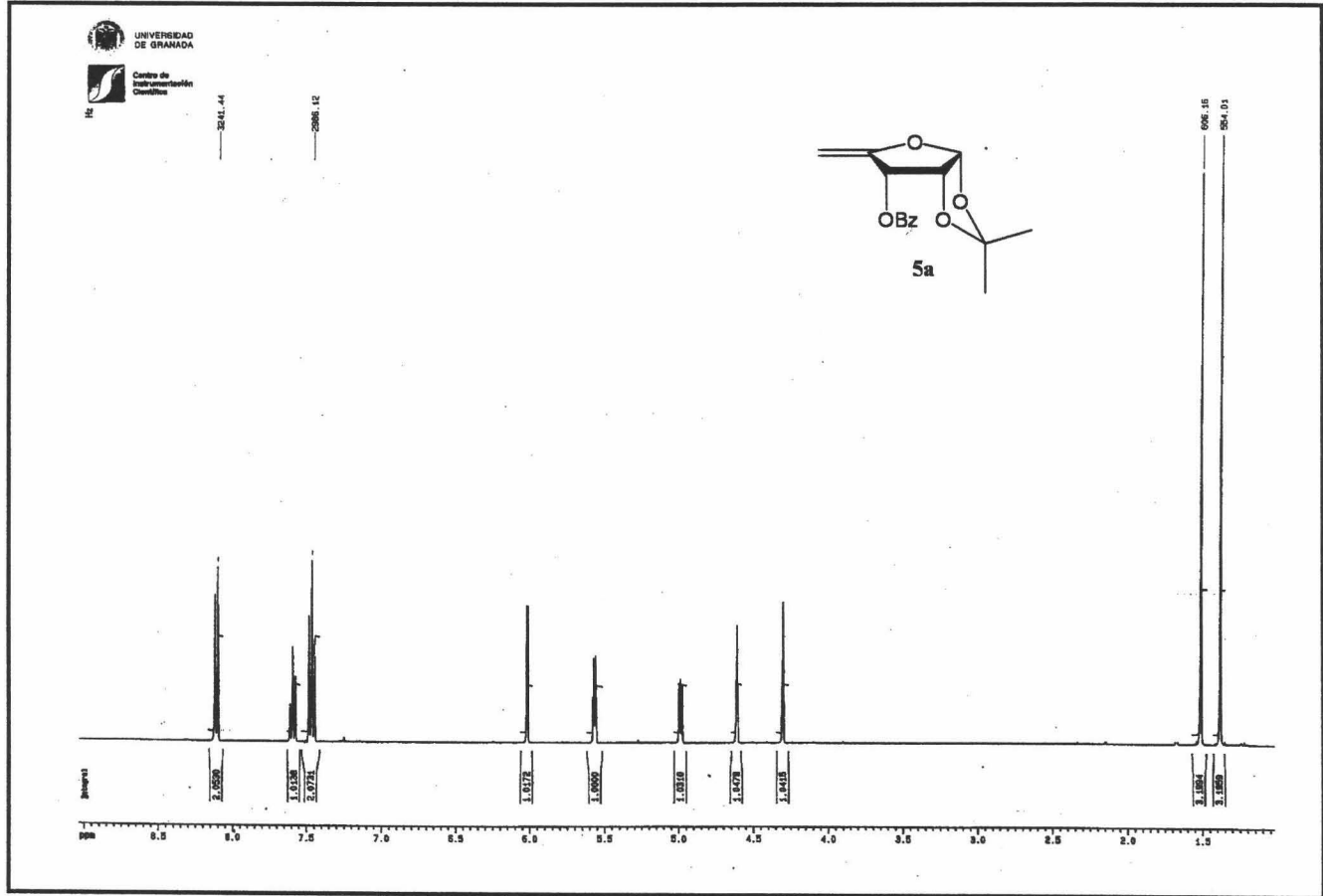
¹³C-RMN. 3-O-benzoyl-5-deoxy-5-yodo-1,2-O-isopropylidene-α-D-ribofuranosa. (4a)



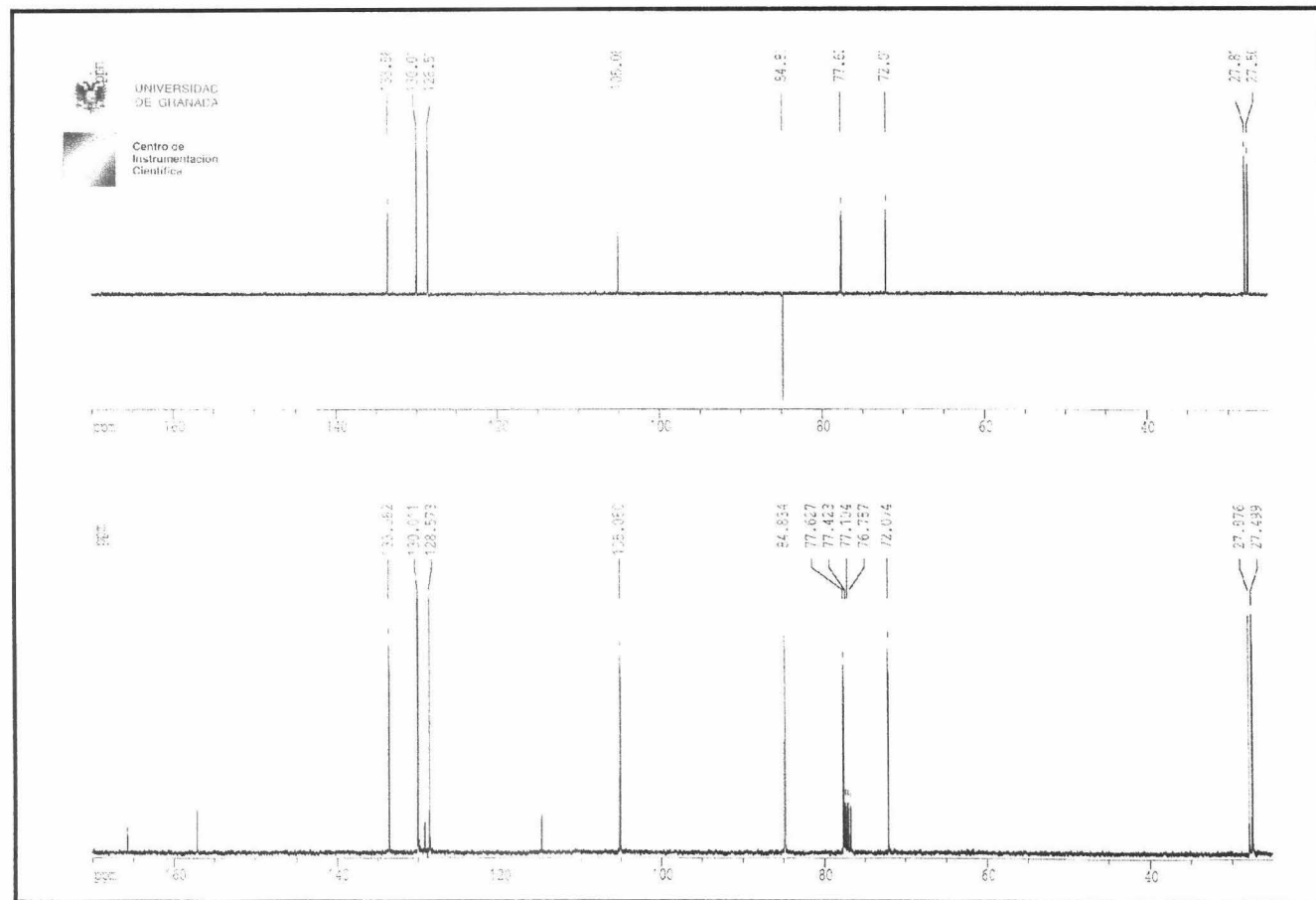
¹H-RMN. 3-O-bencil-5-desoxi-5-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-ribofuranosa. (4b)



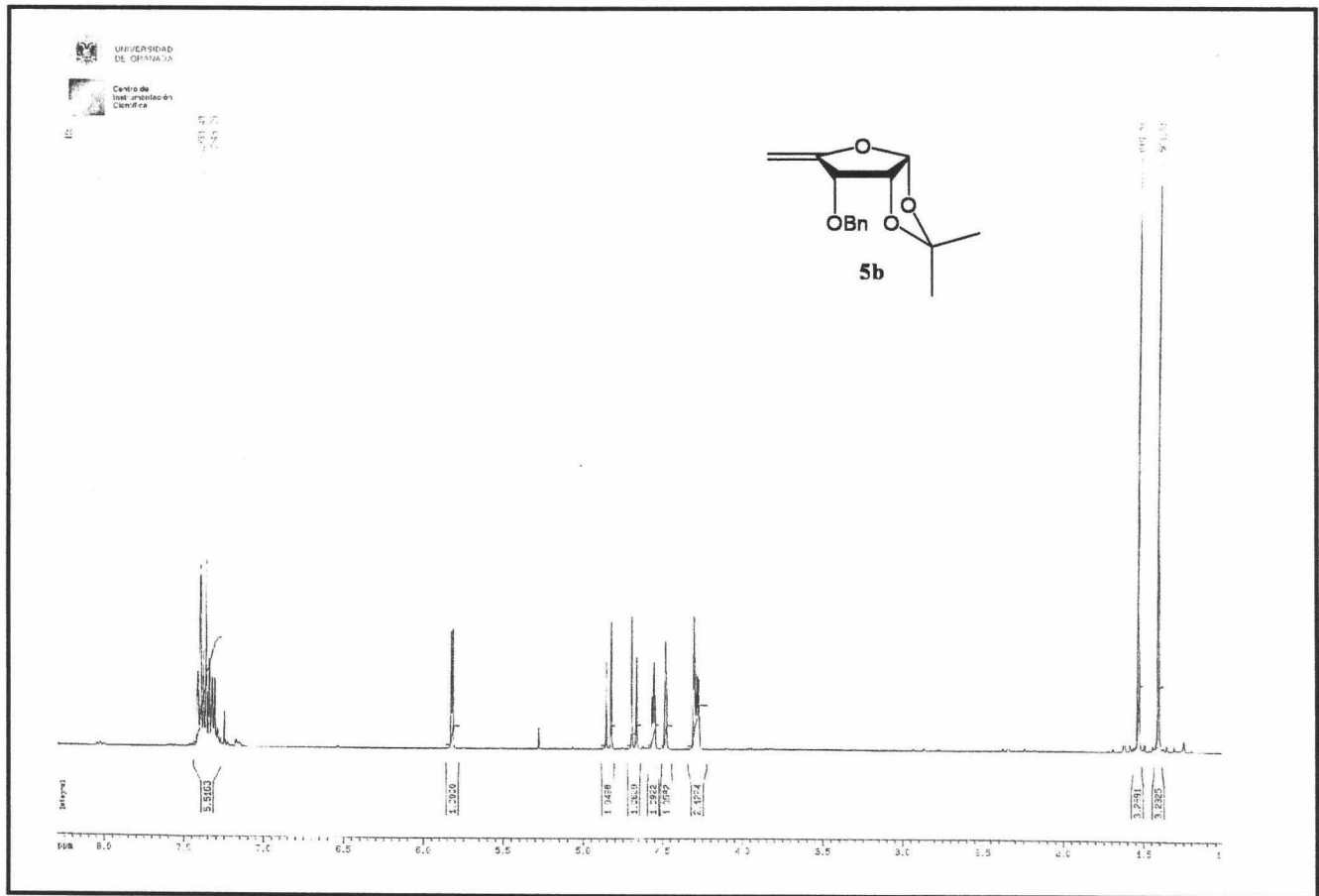
^{13}C -RMN. 3-O-bencil-5-desoxi-5-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-ribofuranosa. (4b)

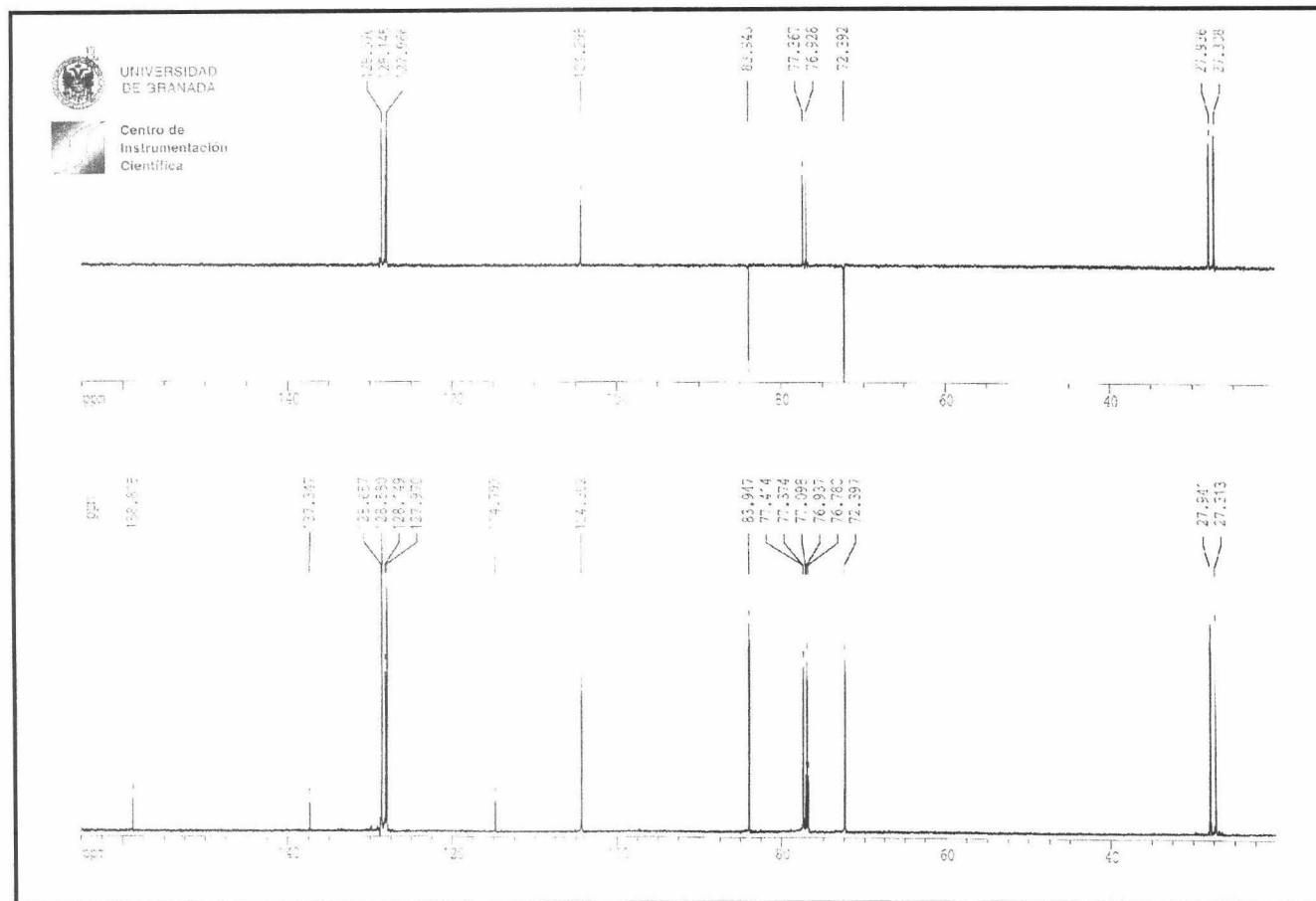


¹H-RMN. 3-O-benzoyl-5-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-erythro-pent-4-enofuranosa. (5a)

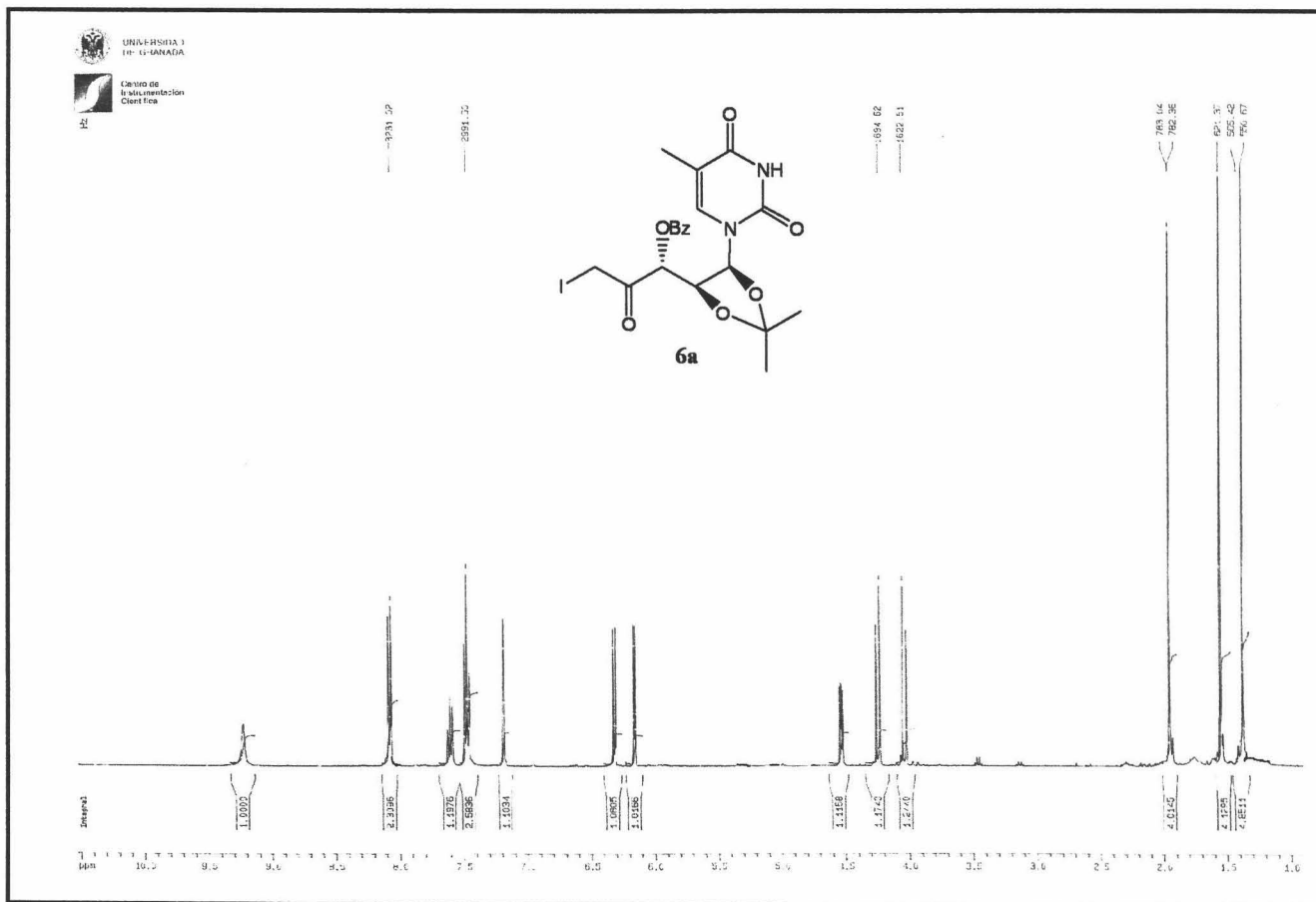


¹³C-RMN. 3-O-benzoyl-5-desoxy-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritro-pent-4-enofuranosa. (5a)

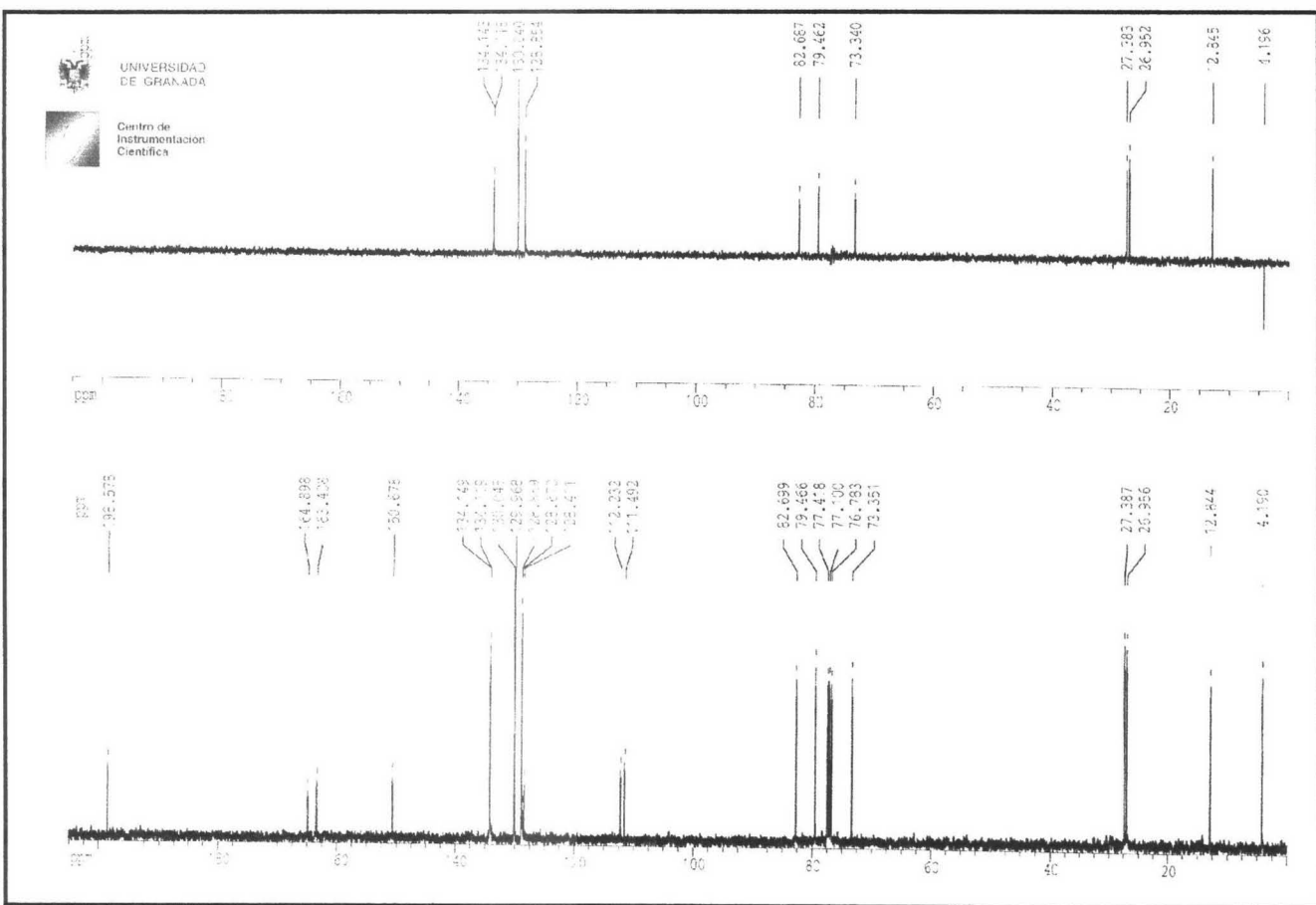


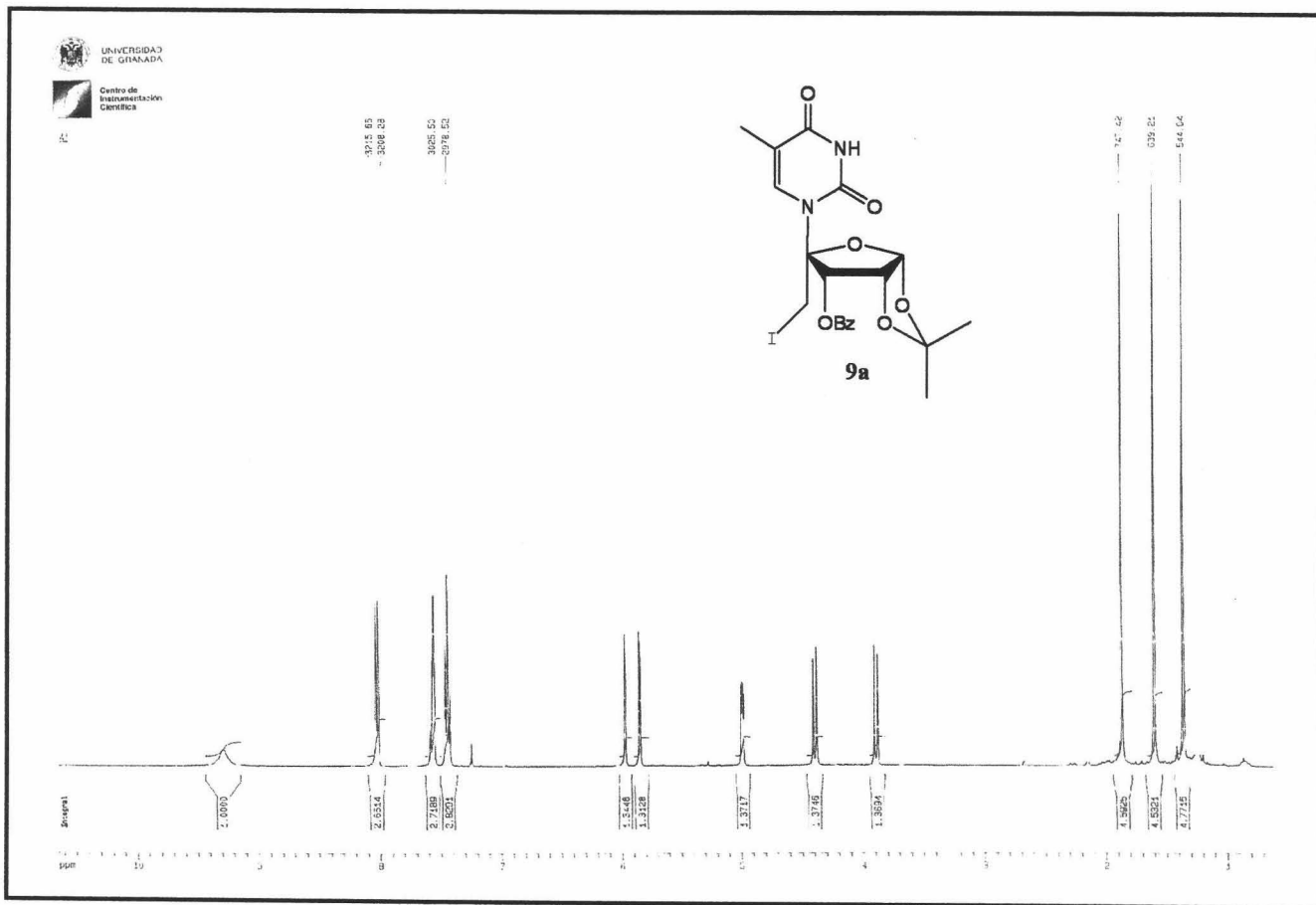


^{13}C -RMN. 3-O-bencil-5-deoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-eritro-pent-4-enofuranosa. (5b)

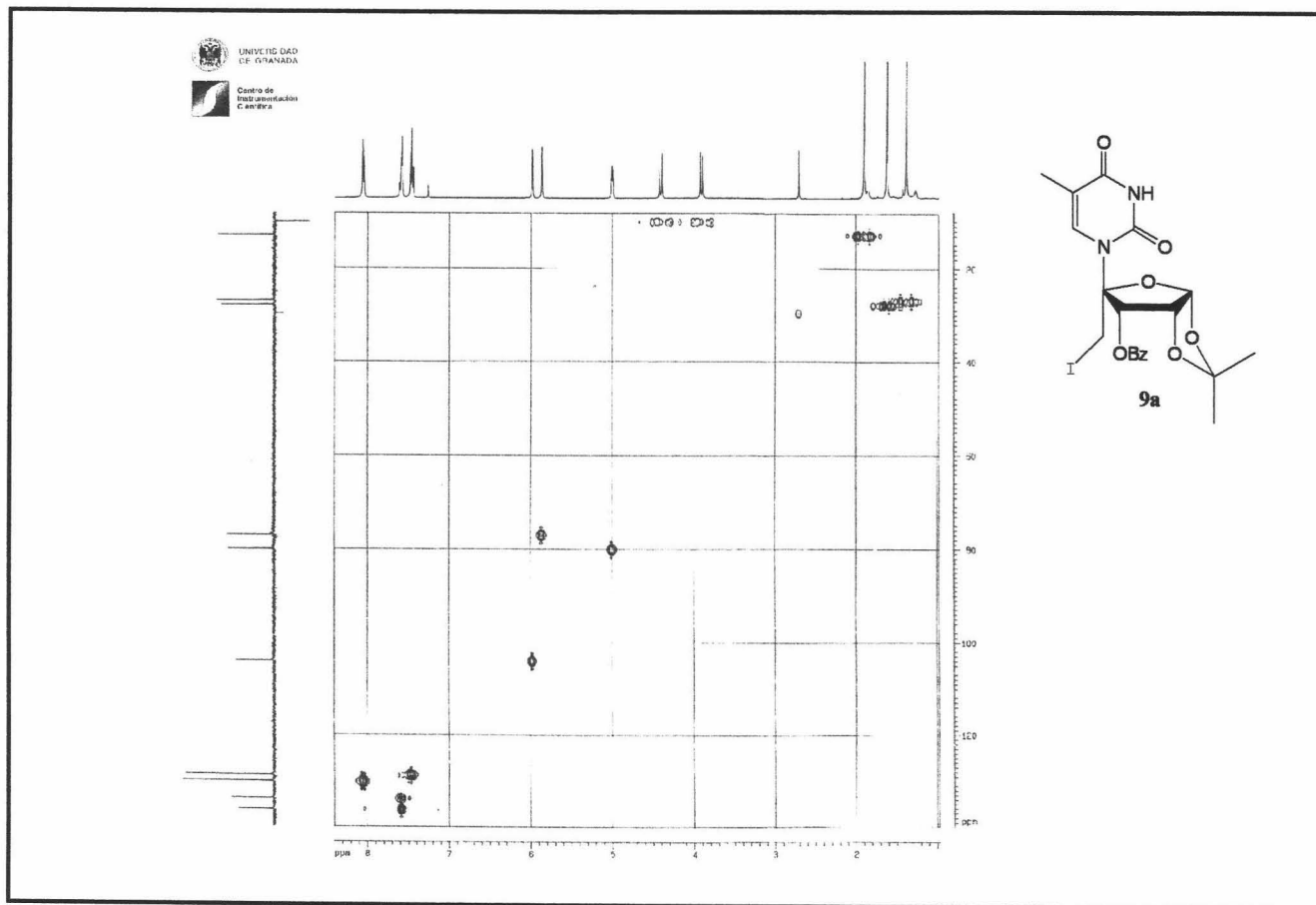


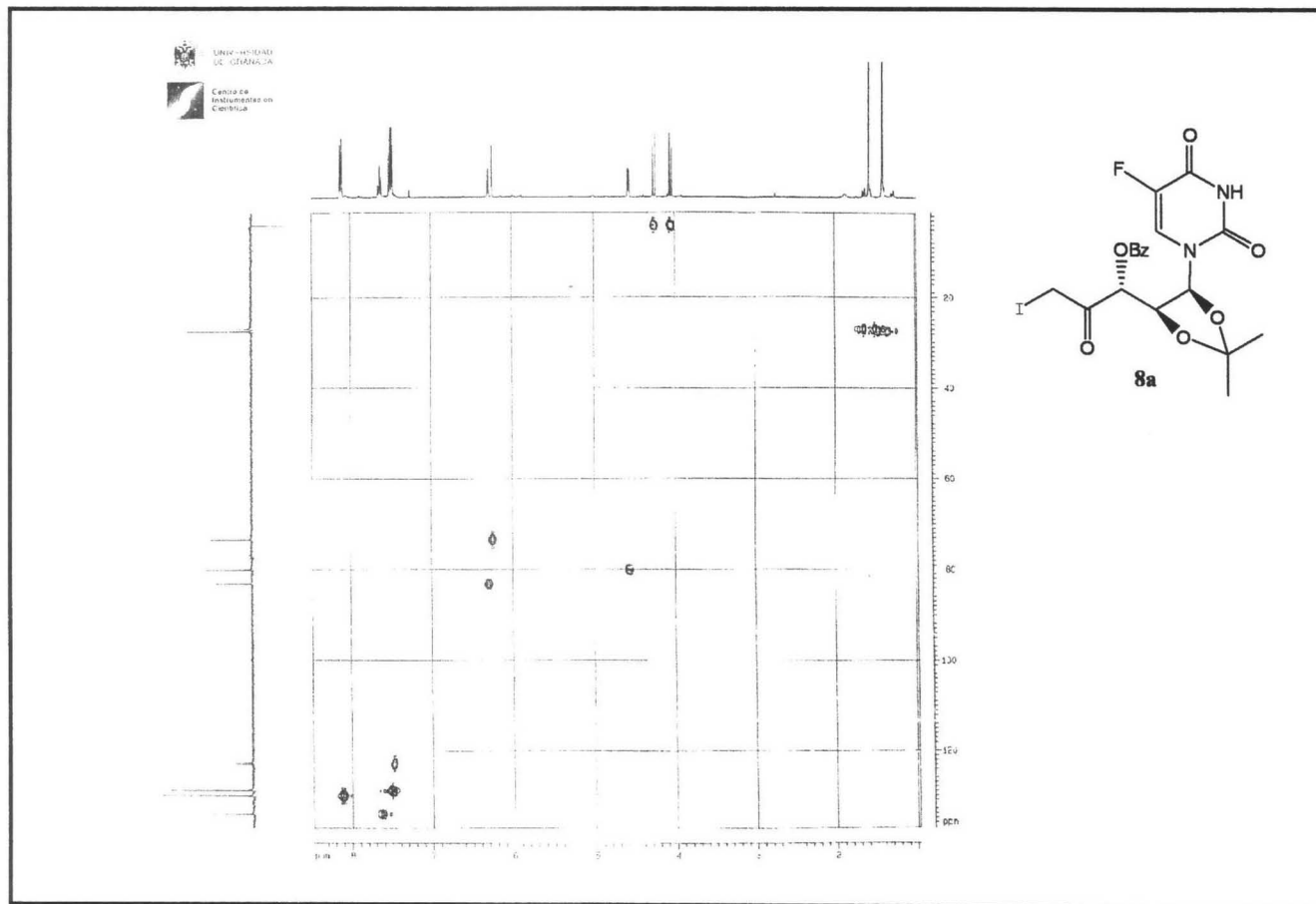
¹H-RMN. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-
timina. (6a)



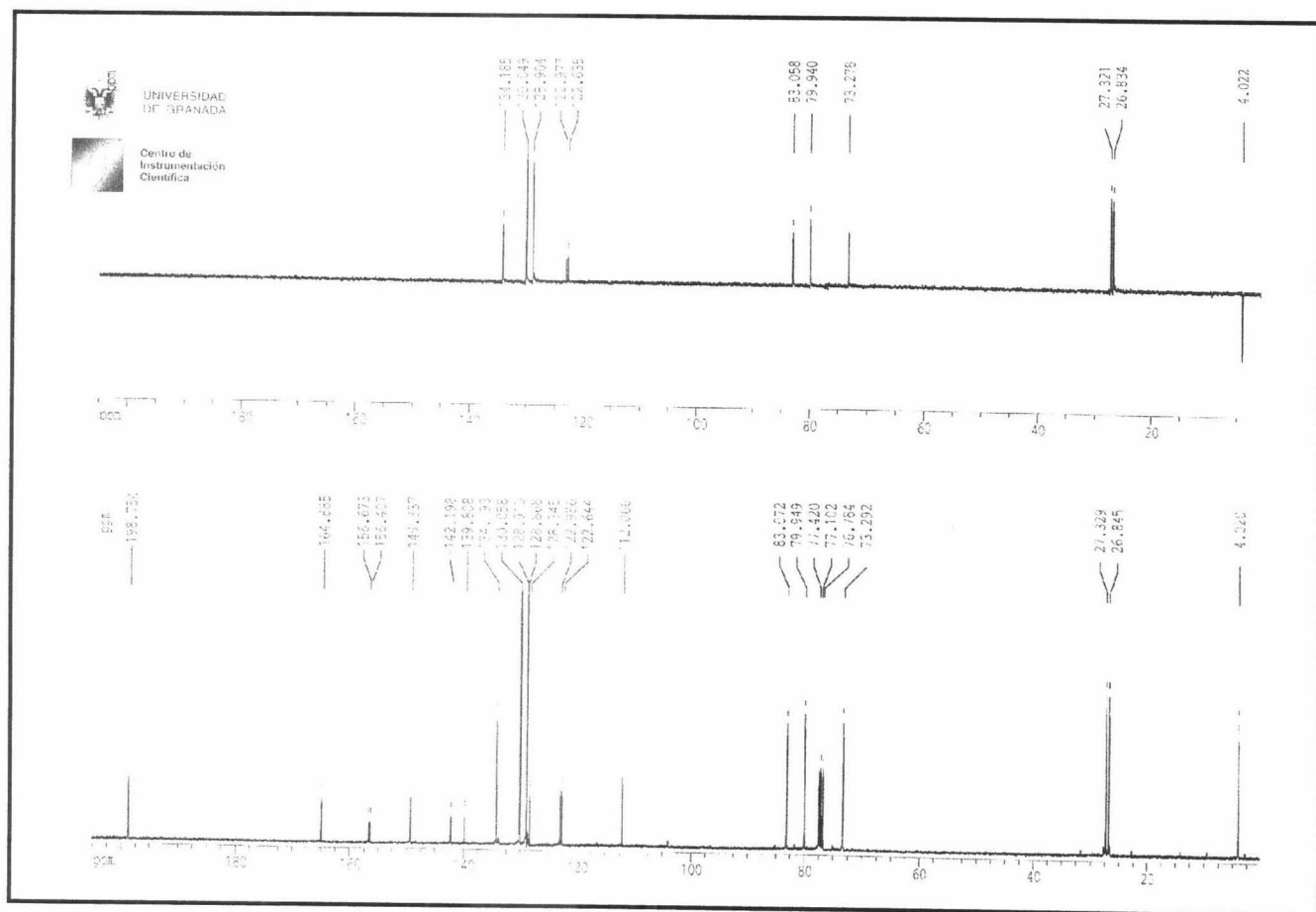


¹H-RMN. 3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-β-L-lixo-4'-il-timina. (9a)

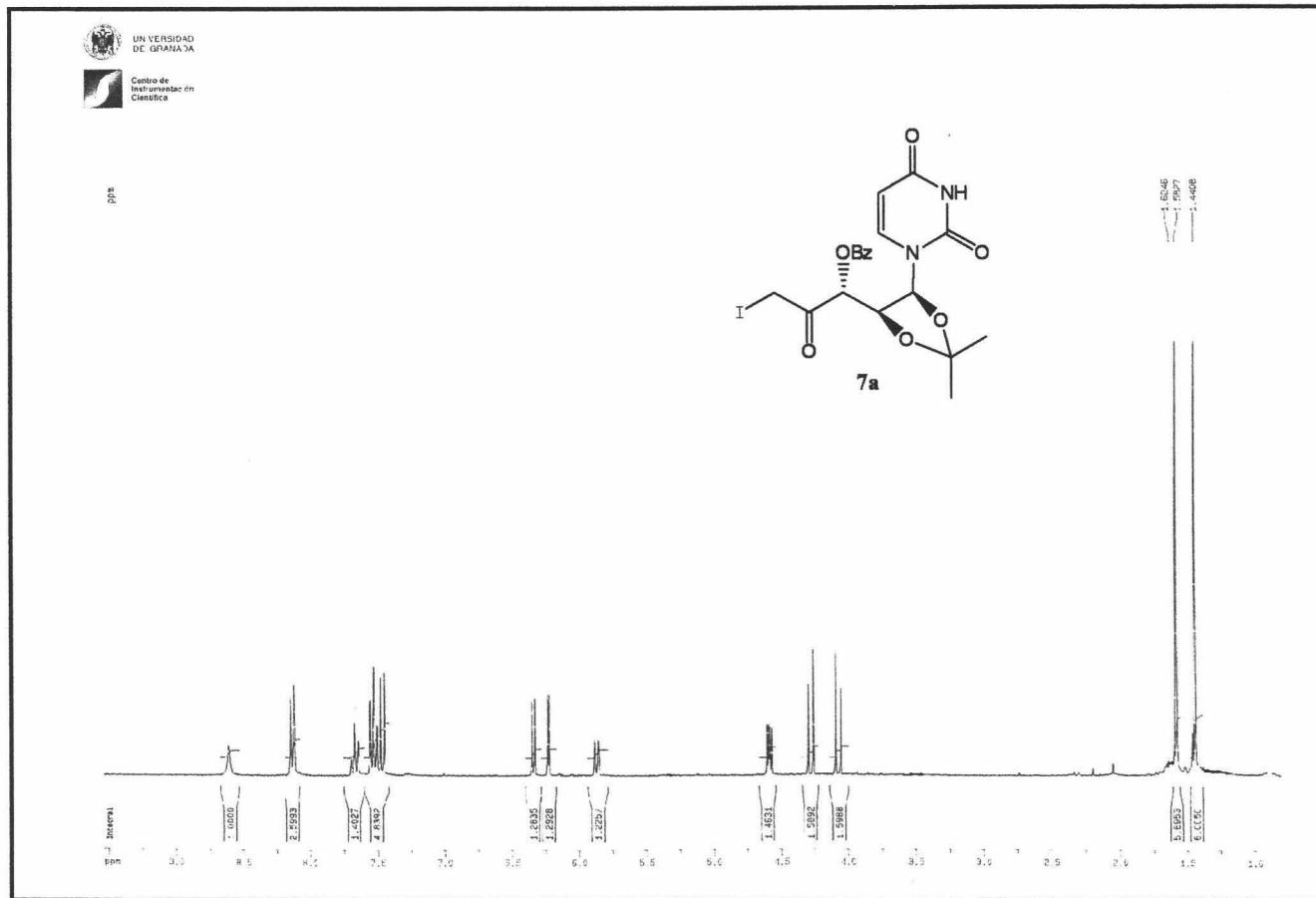




HETCOR ^{13}C - ^1H . (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo. (8a).

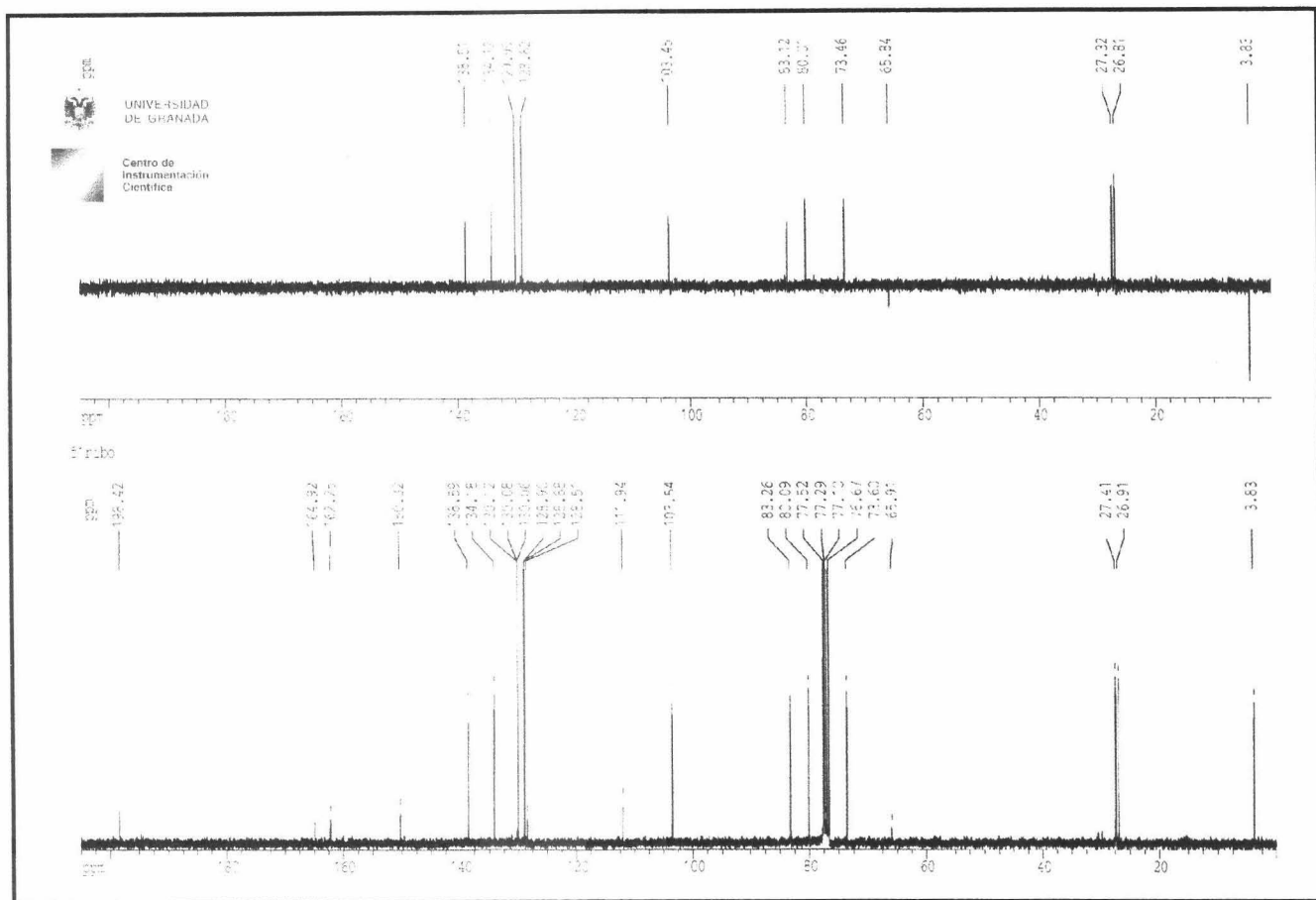


¹³C-RMN. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo. (8a).

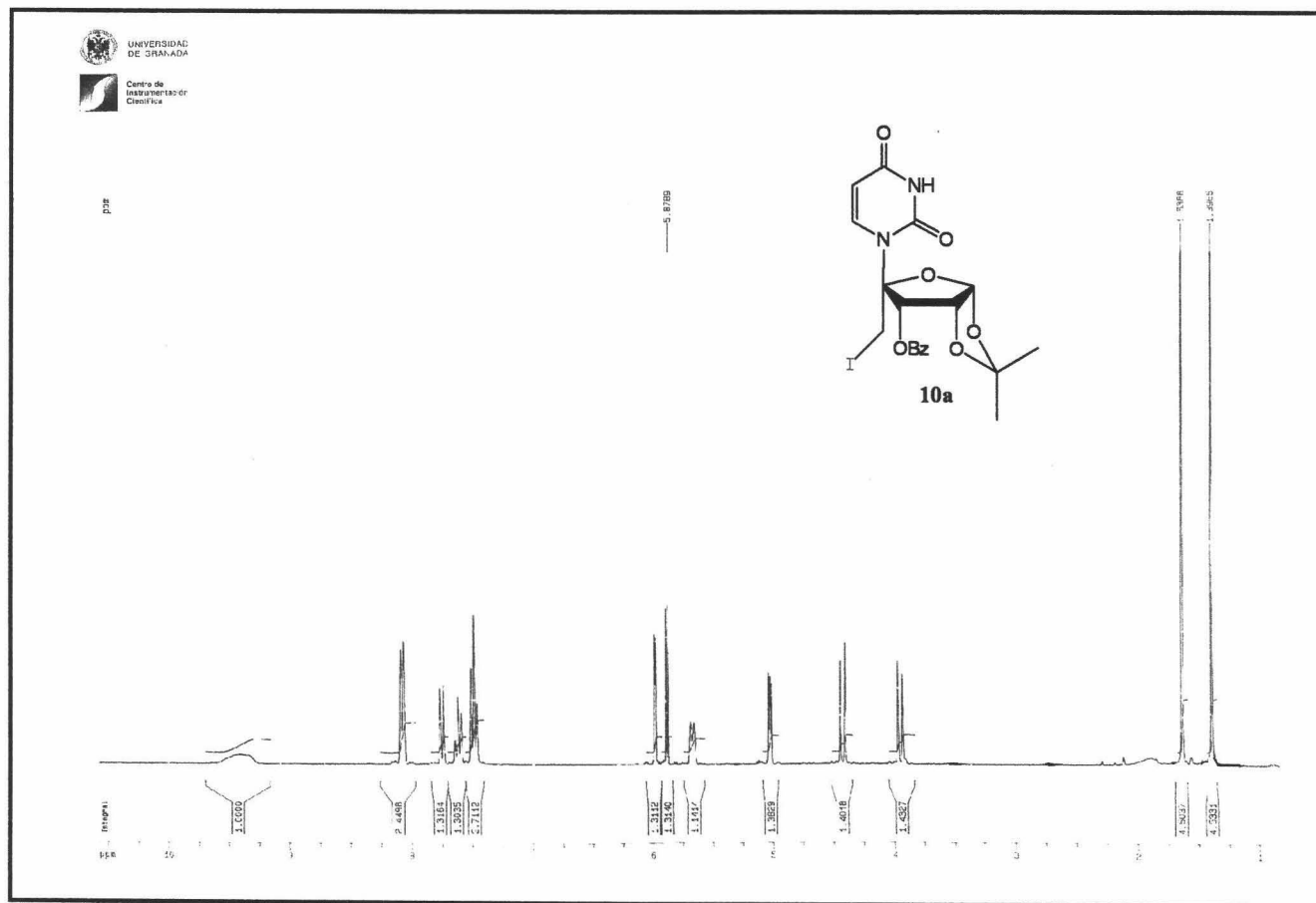


¹H-RMN.
uracilo. (7a)

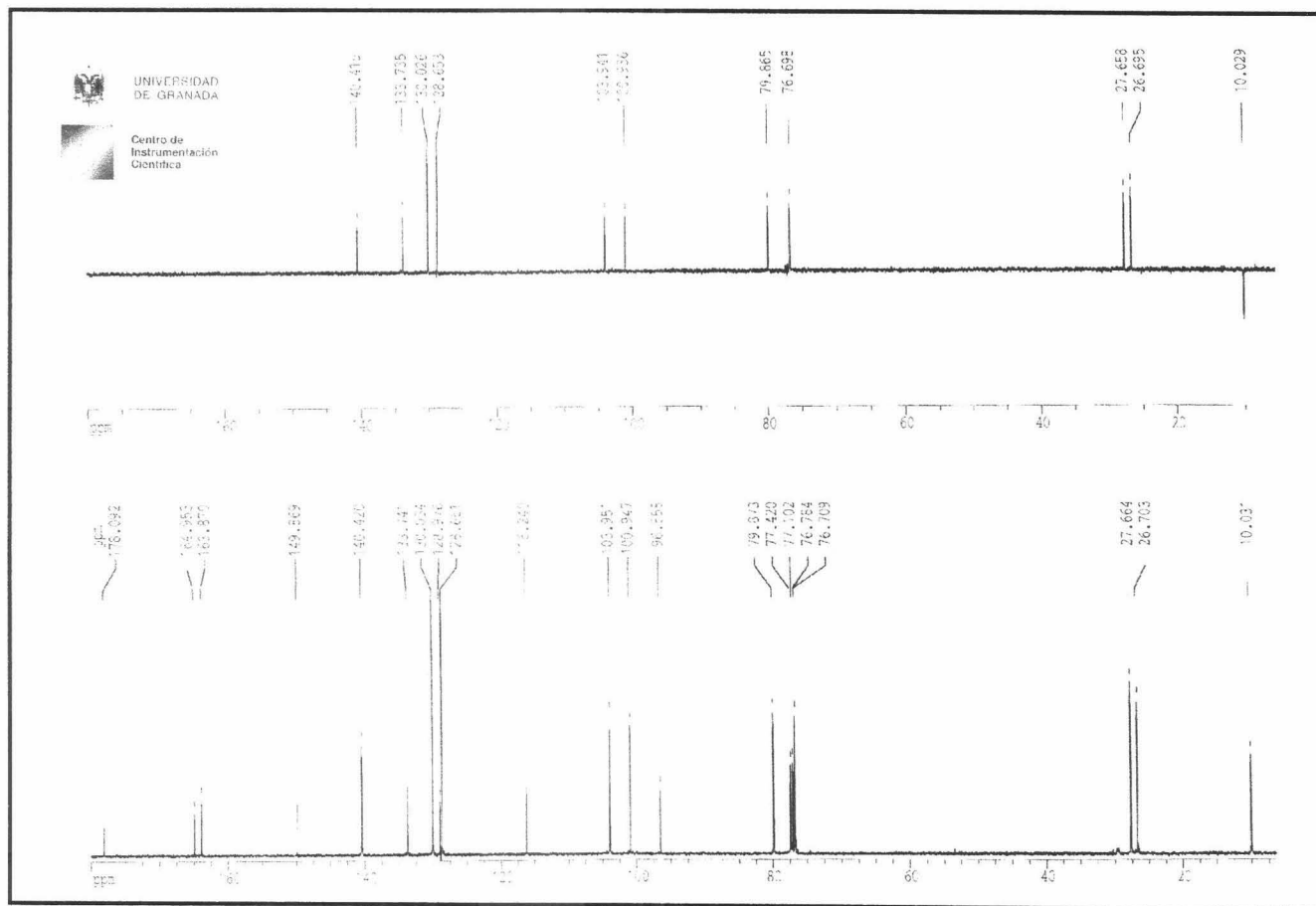
(1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoyl-5'-desoxy-5'-iodo-1',2'-O-isopropylidene-4'-oxo-1'-β-D-ribofuranosyluracilo. (7a)



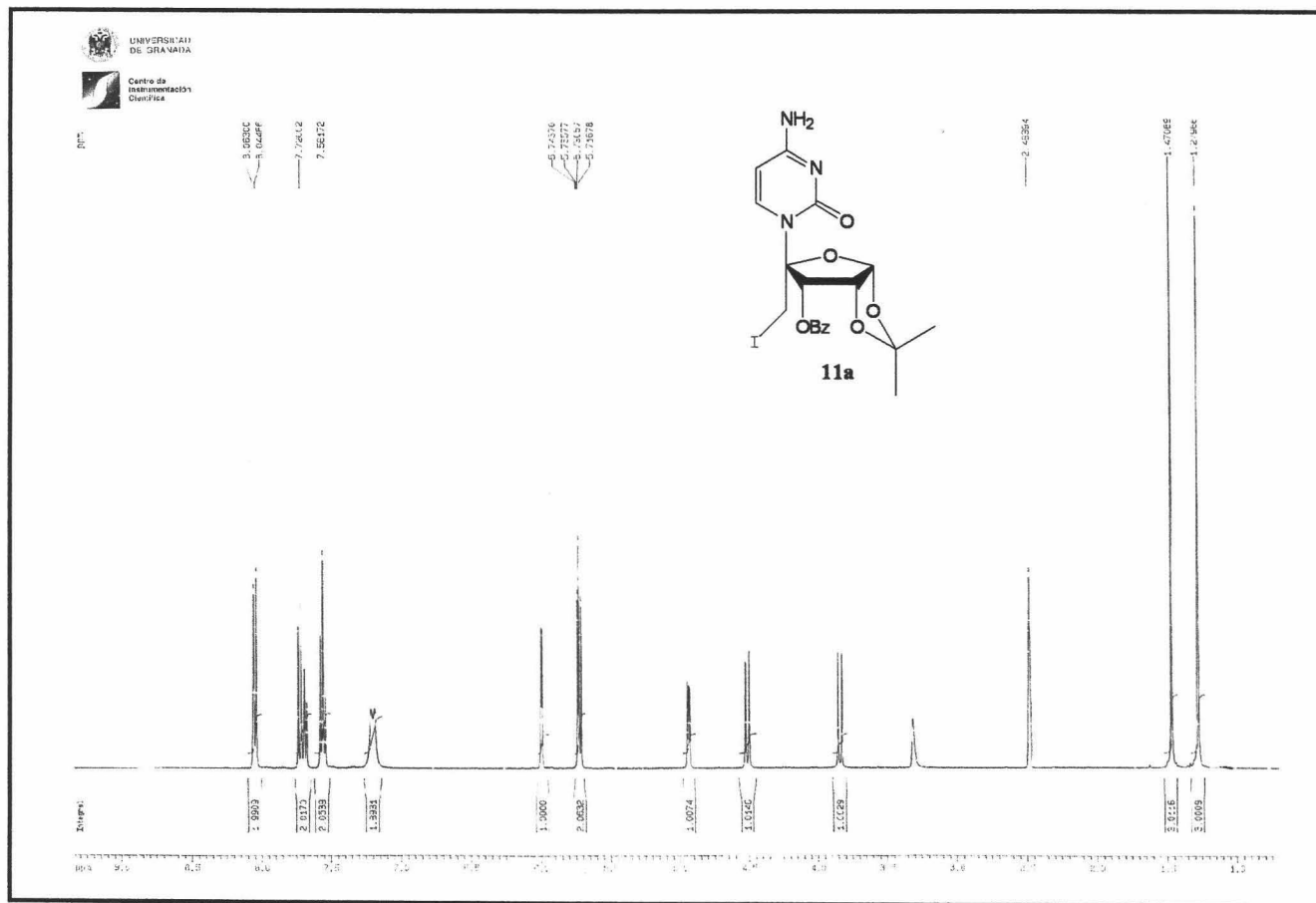
^{13}C -RMN. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-uracilo. (7a)



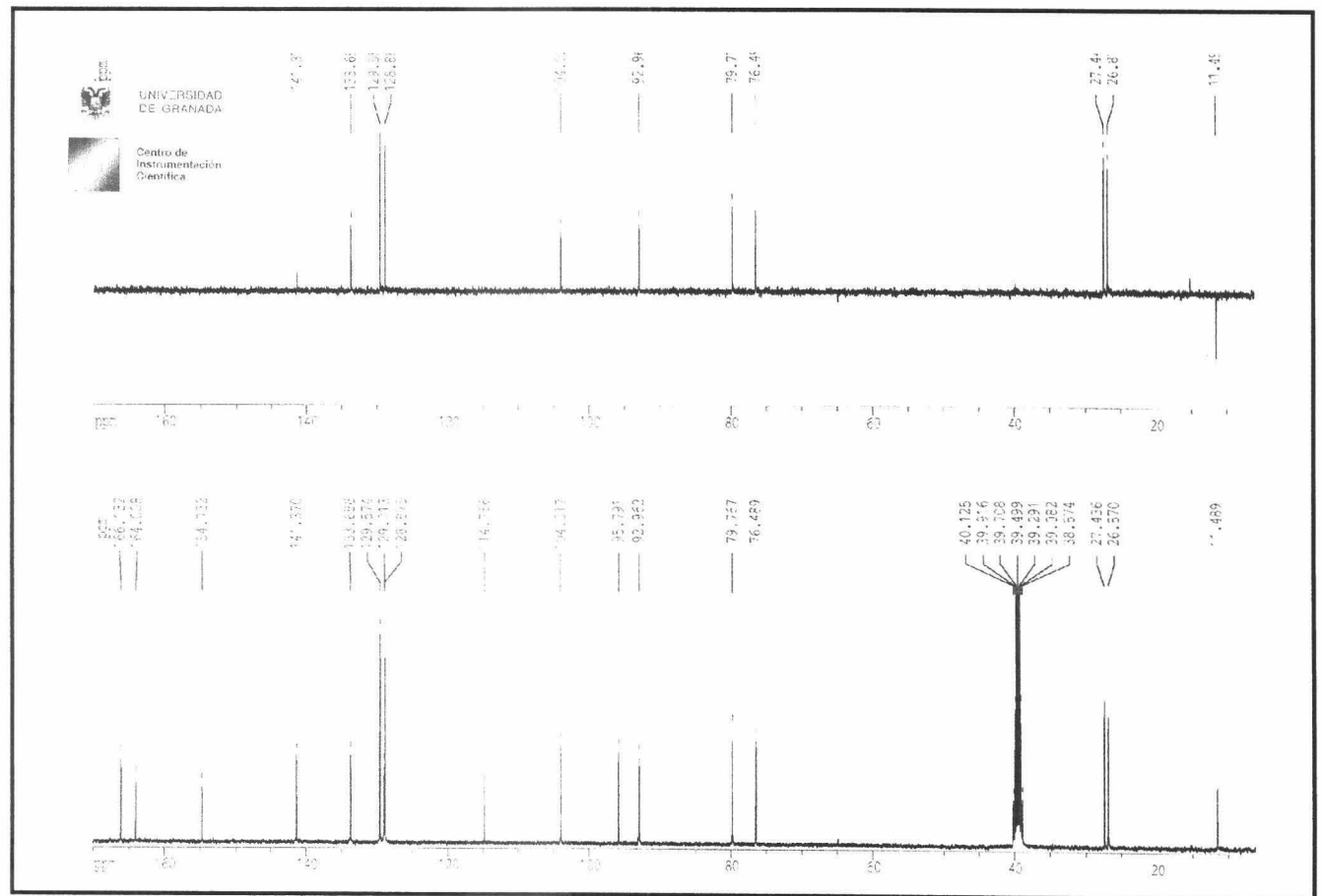
^1H -RMN. 3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-*lixo*-4'-il-uracilo. (10a)



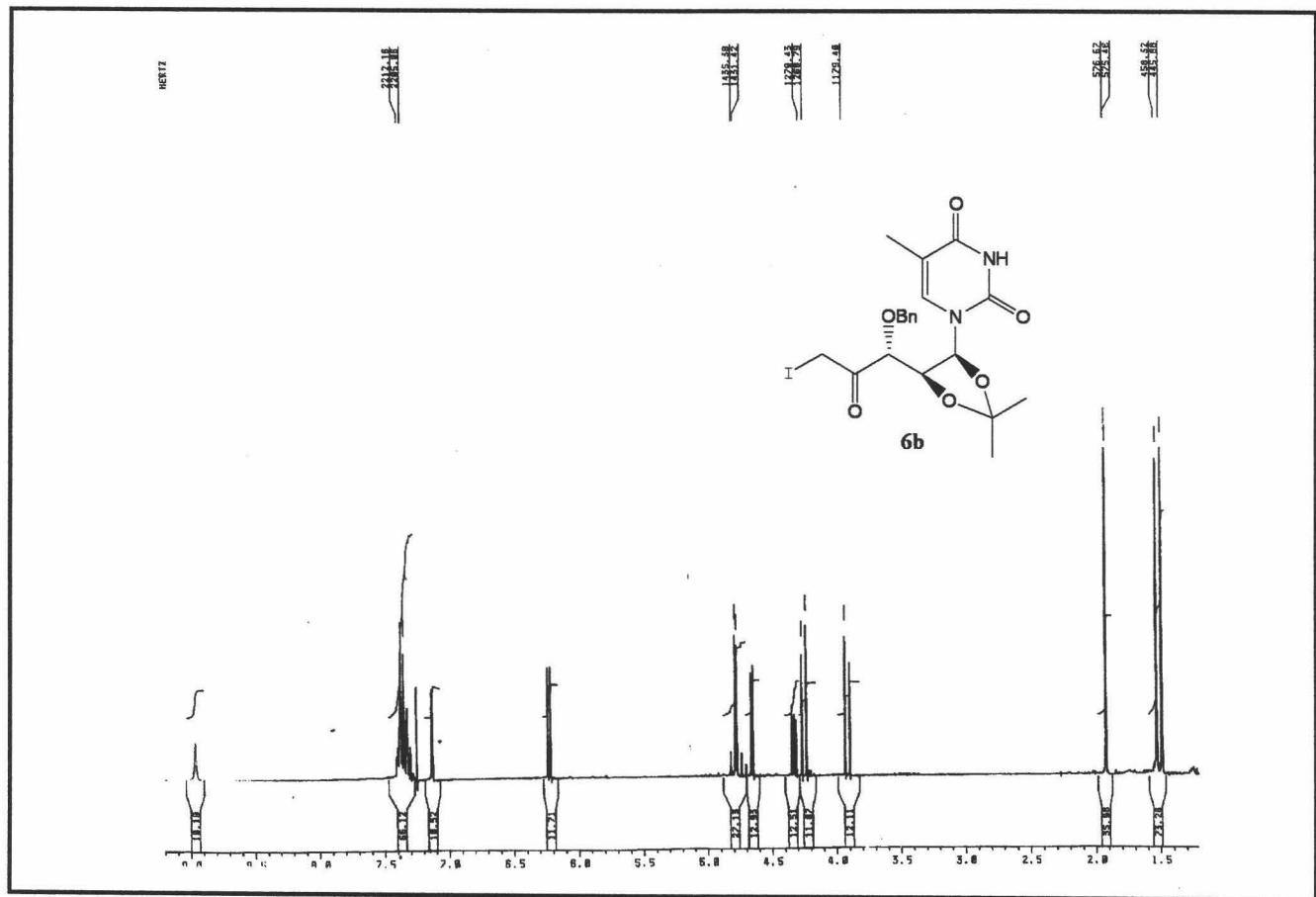
^{13}C -RMN. 3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-*lixo*-4'-il-uracilo. (10a)



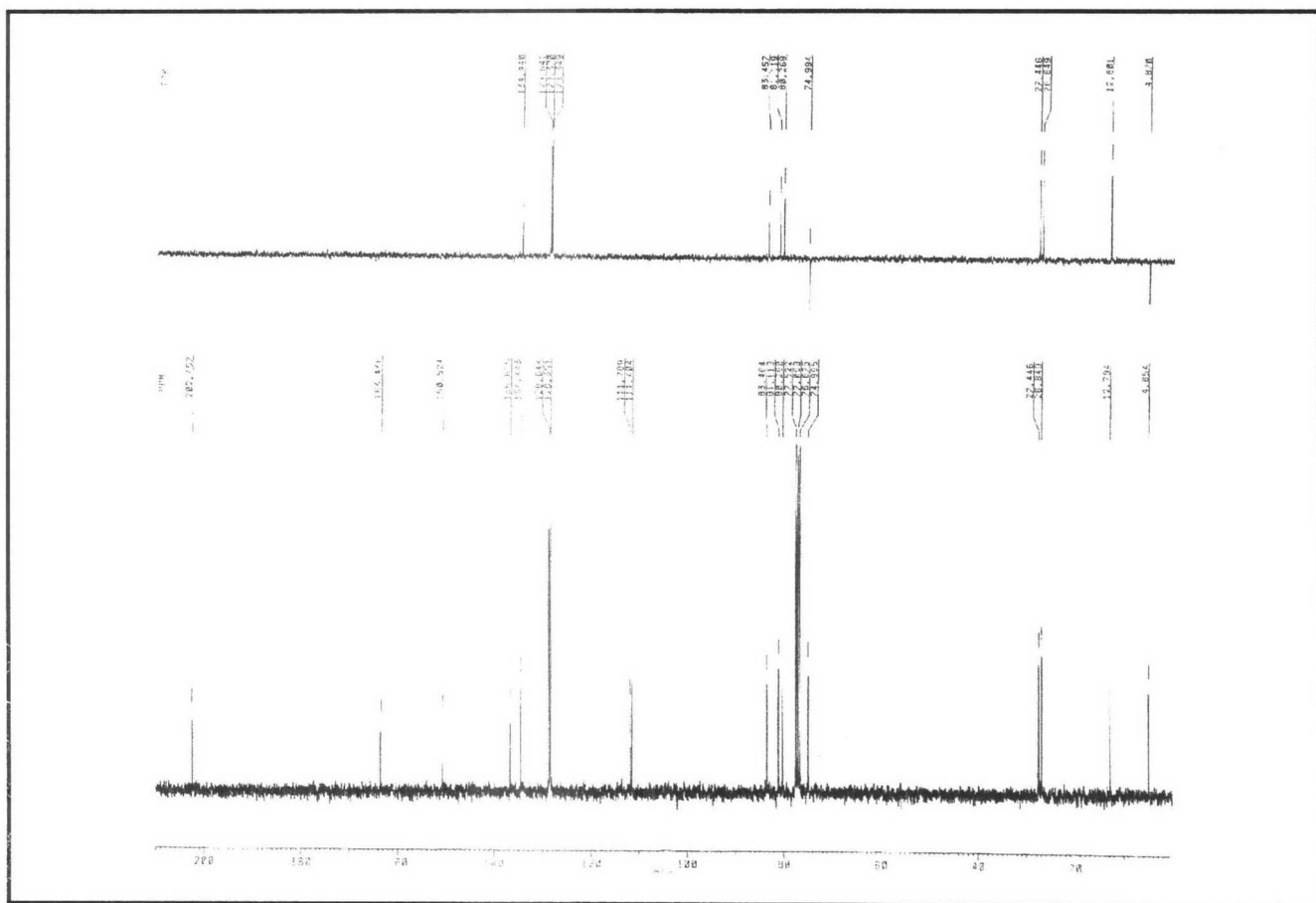
$^1\text{H-NMR}$. 3'-O-benzoil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-lixo-4'-il-citosina. (11a)



^{13}C -RMN. 3'-O-benzoyl-5'-desoxy-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-lixo-4'-il-citosina. (11a)

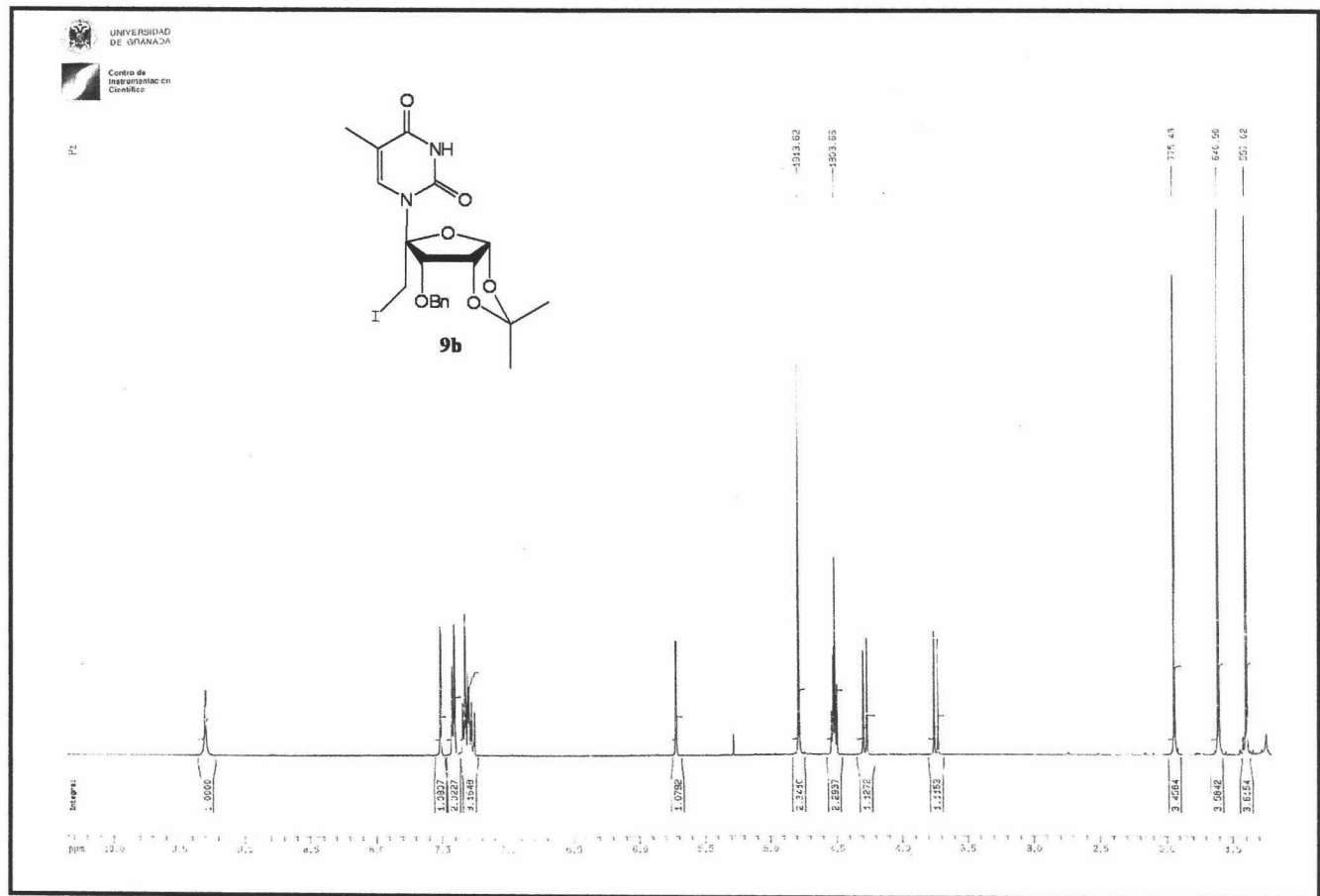


¹H-RMN. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-timina.
(6b)

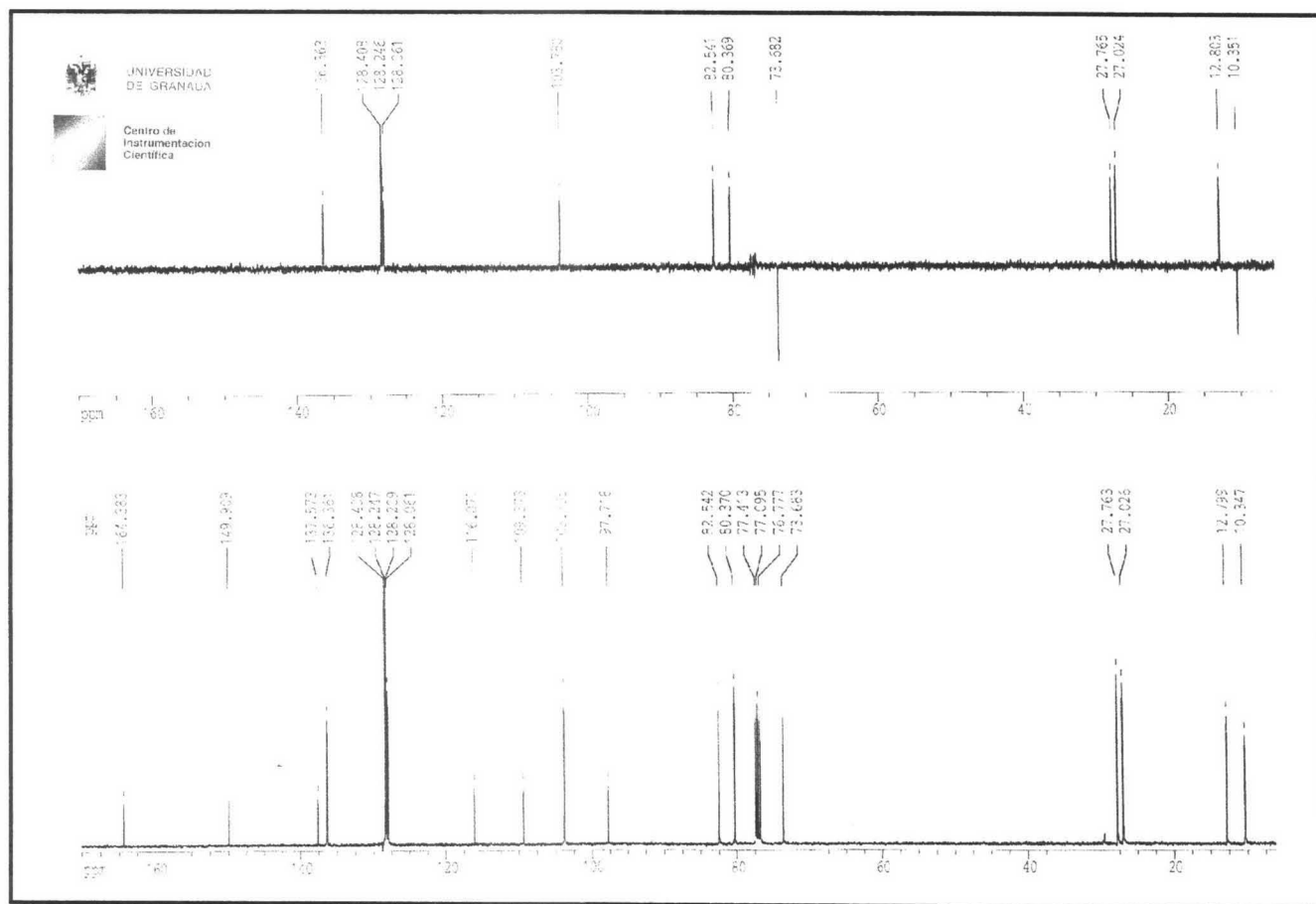


^{13}C -RMN.
timina. (6b)

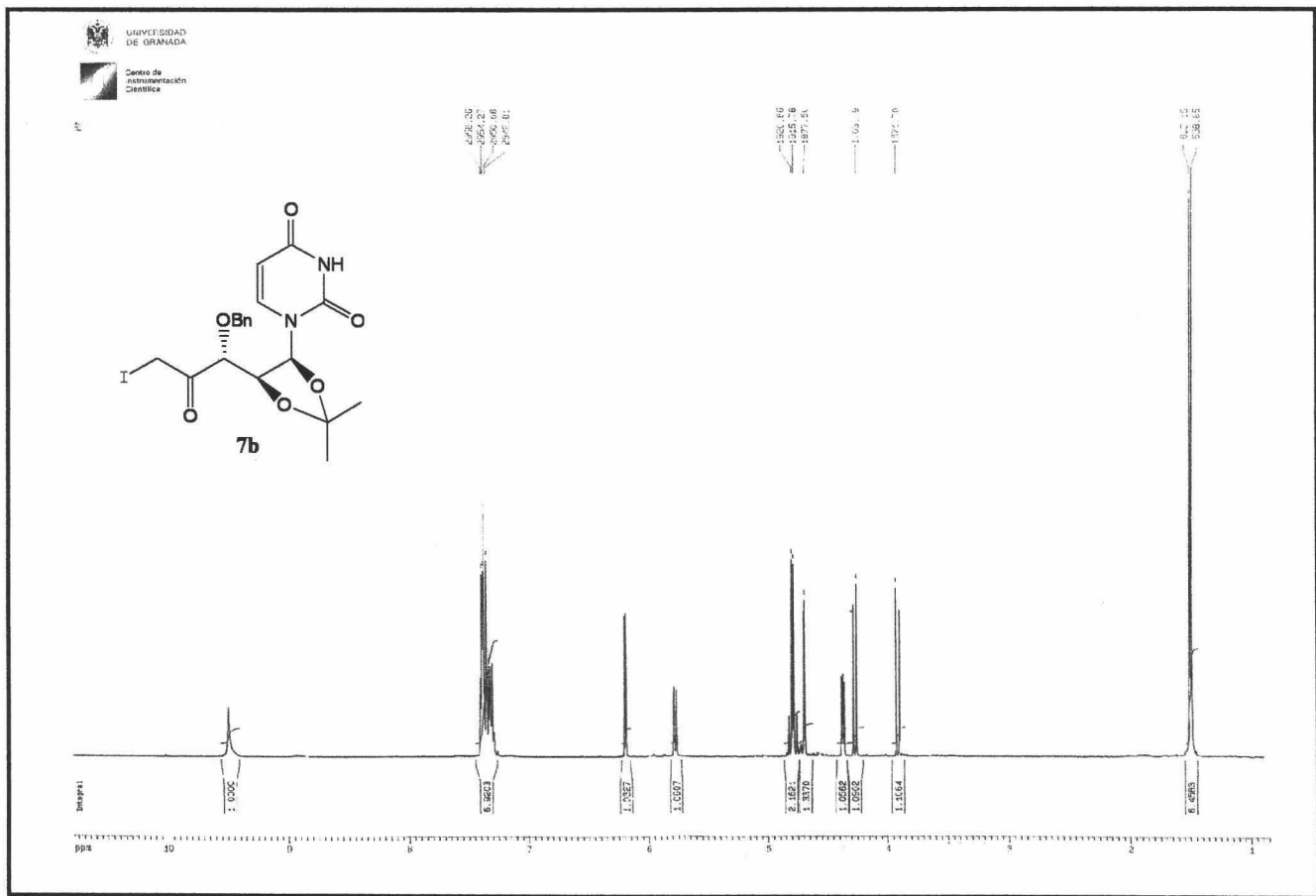
(1'S,2'R,3'S)-3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-



^1H -RMN. 3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-*lixo*-4'-il-timina. (9b)



¹³C-RMN. 3'-O-bencil-5'-desoxy-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-β-L-lixo-4'-il-timina. (9b)

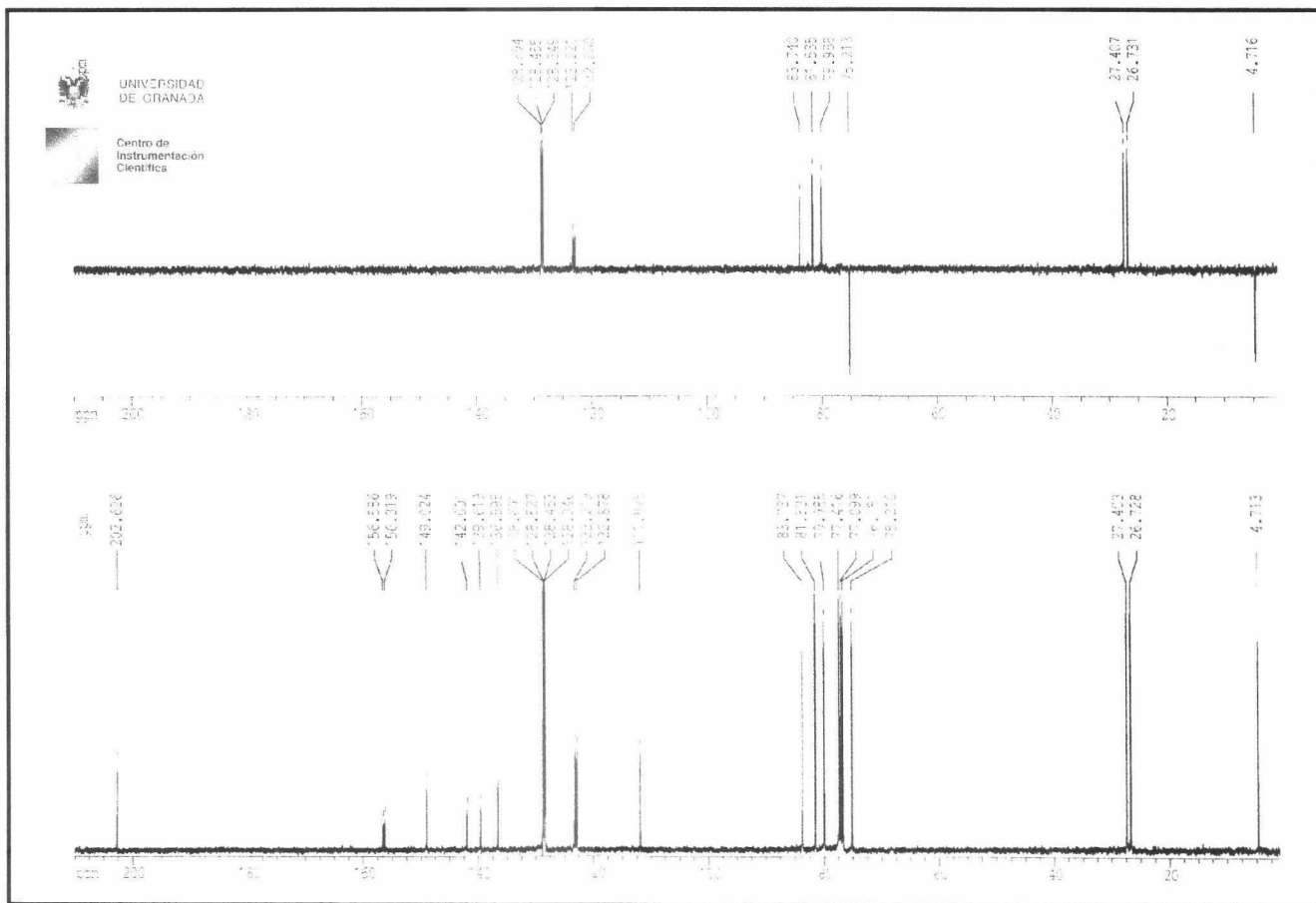


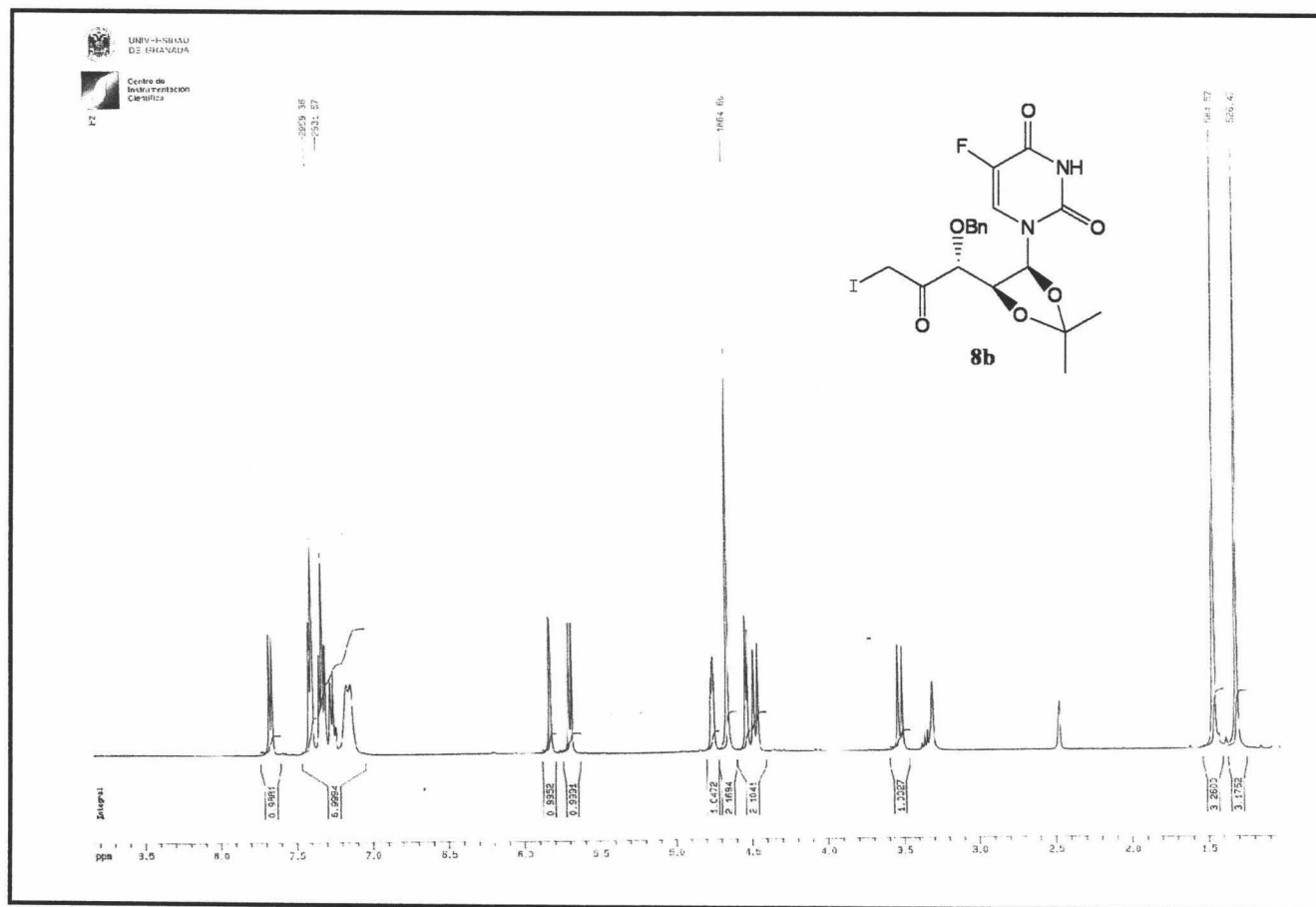
¹H-RMN.
uracilo. (7b).

(1'S,2'R,3'S)-3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-

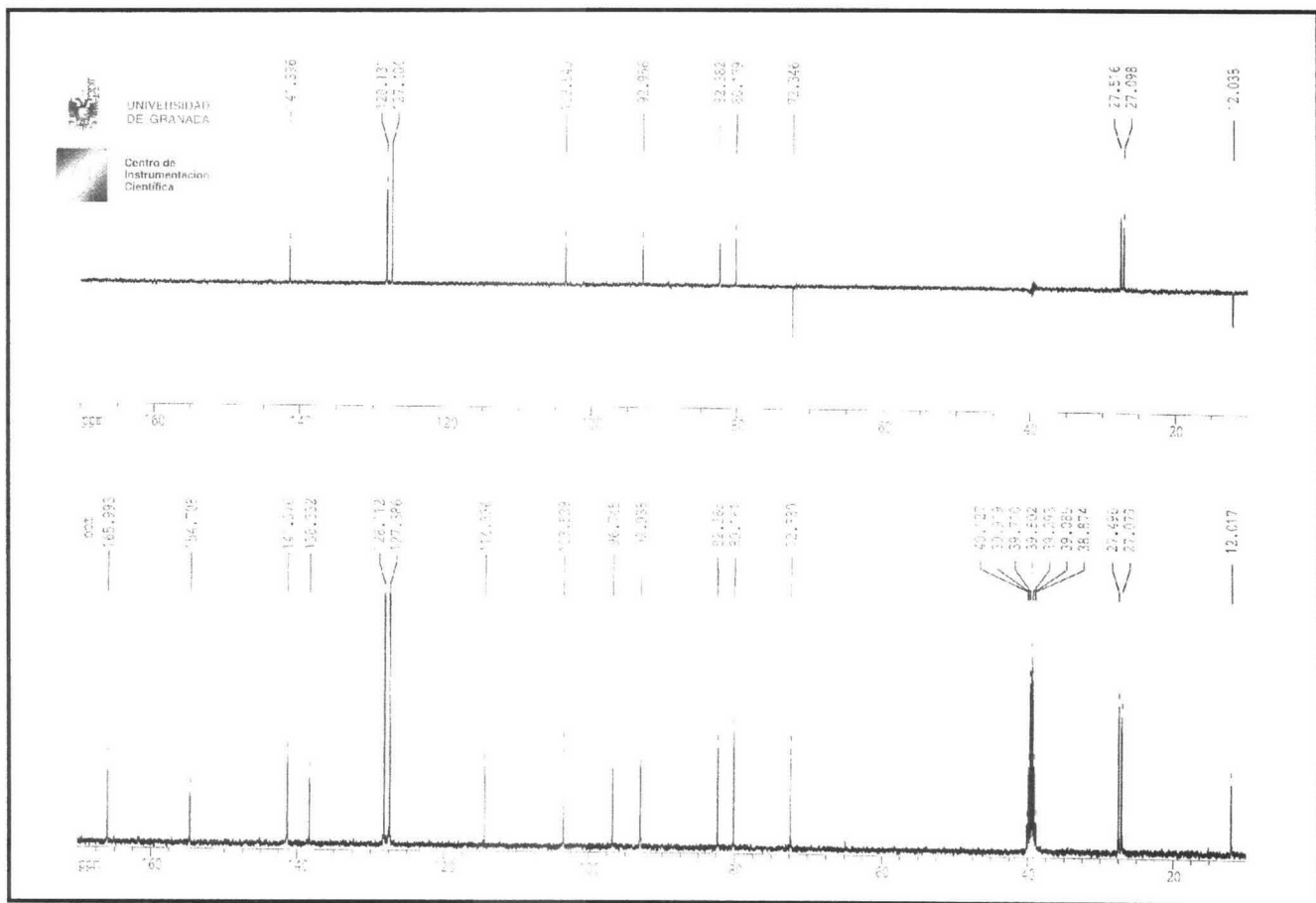


¹³C-RMN. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-uracilo. (7b).

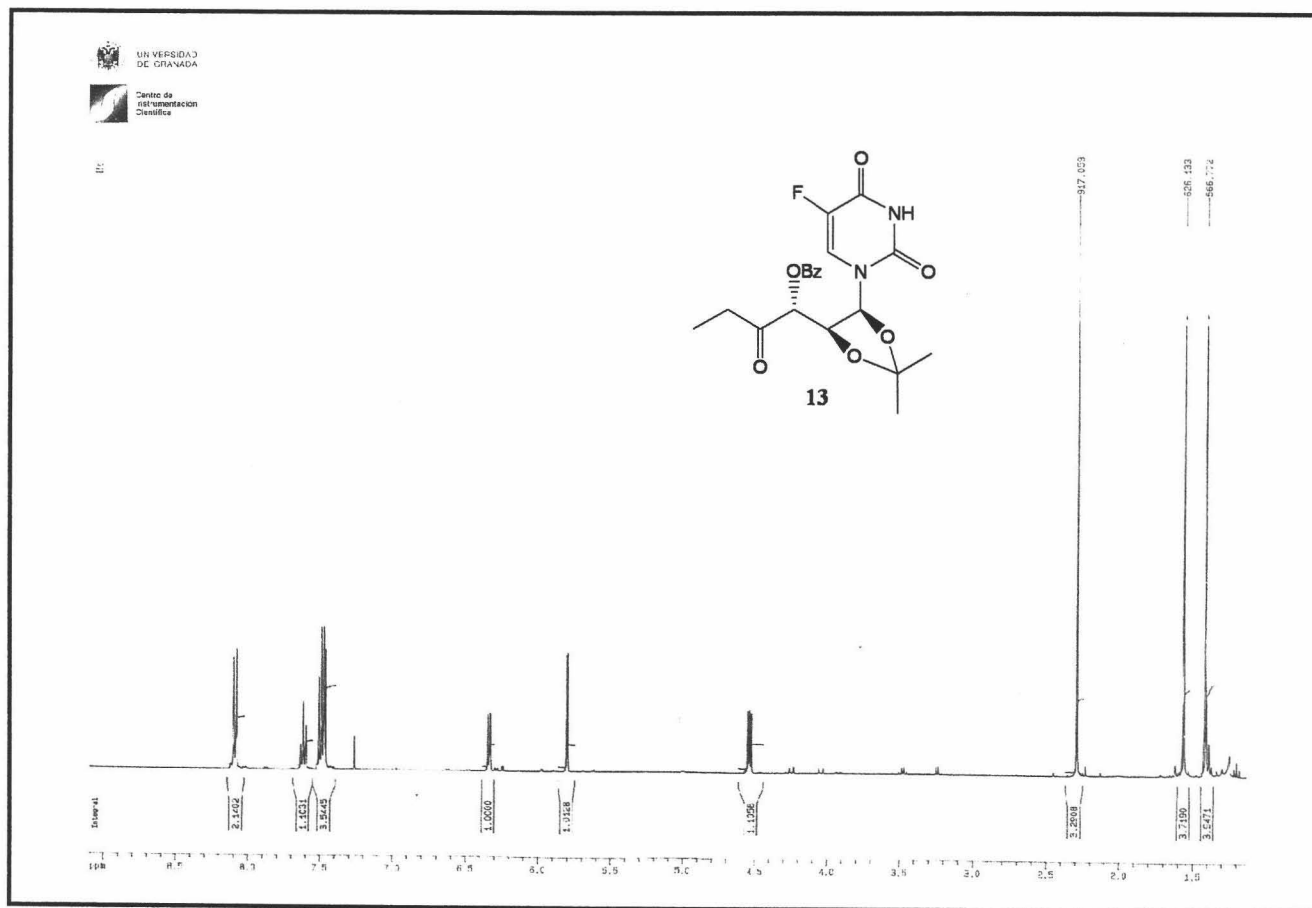




¹H-RMN. 3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-β-L-lixo-4'-il-citosina. (11b)



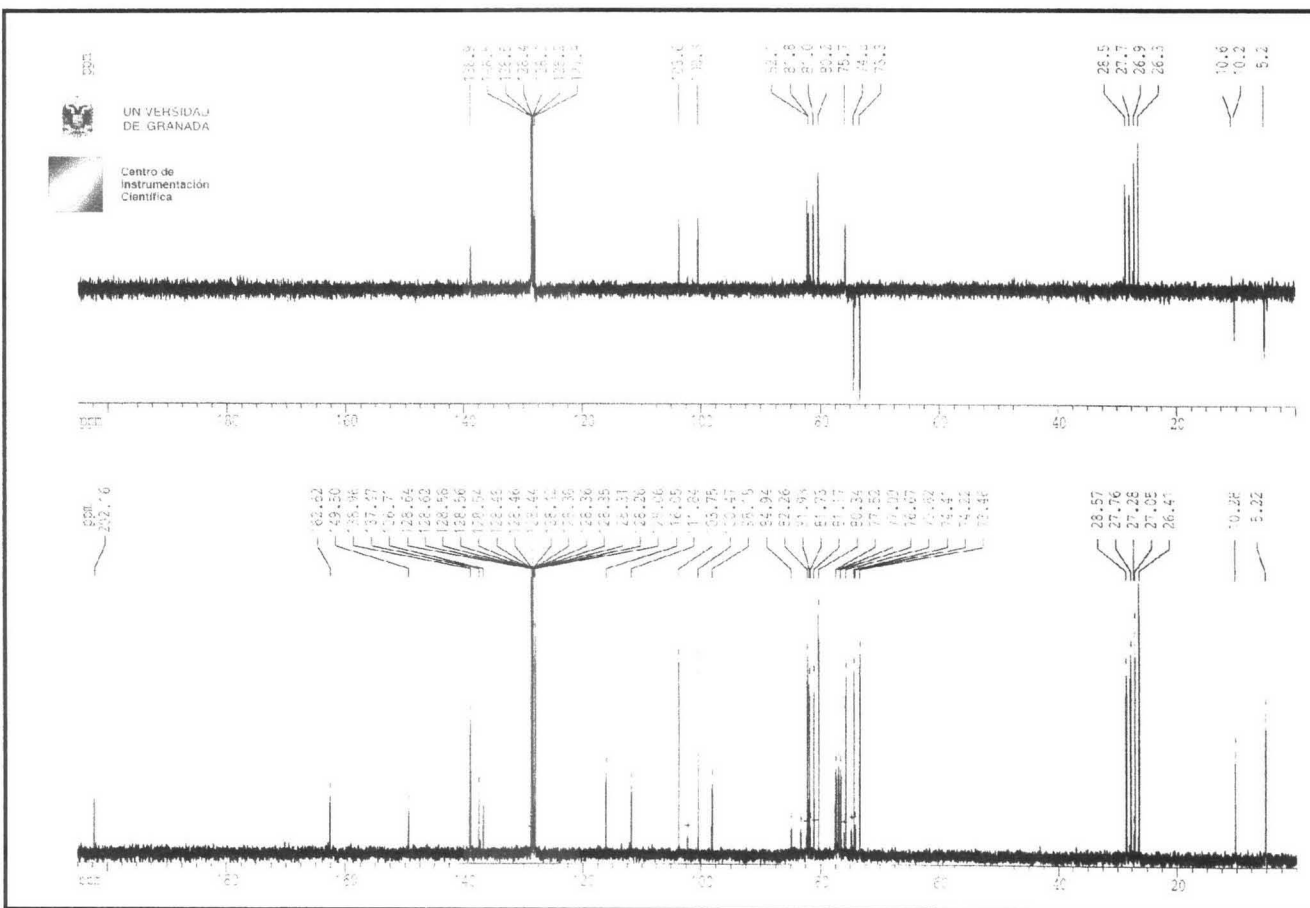
^{13}C -RMN. 3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-*lixo*-4'-il-citosina. (11b)



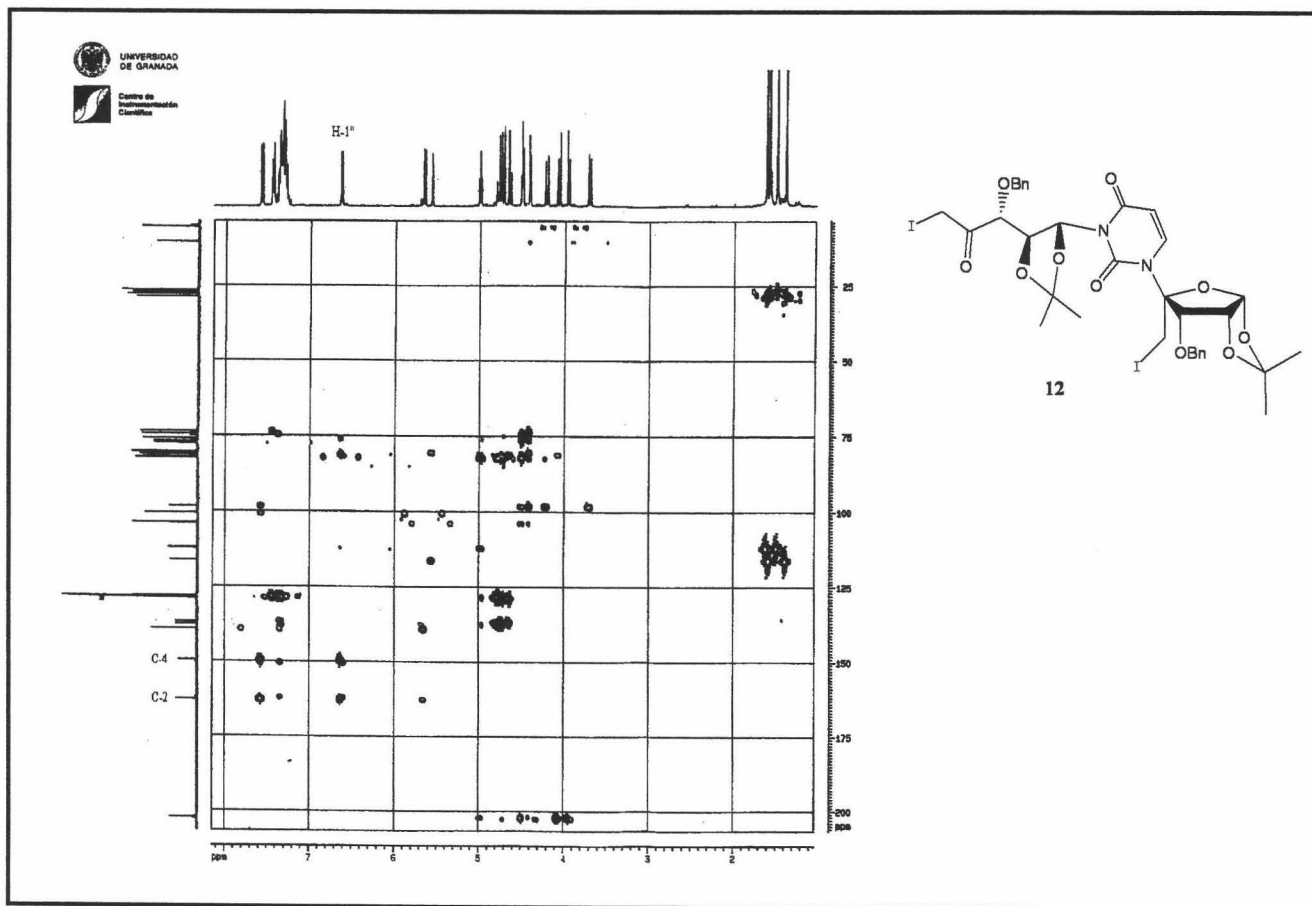
¹H-RMN. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoyl-5'-desoxy-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-β-D-ribofuranosil-5-fluorouracilo. (13)



¹³C-RMN. (1'S,2'R,3'S)-3'-O-benzoyl-5'-desoxy-1',2'-O-isopropiliden-4'-oxo-1'-il-5-fluorouracilo. (13)



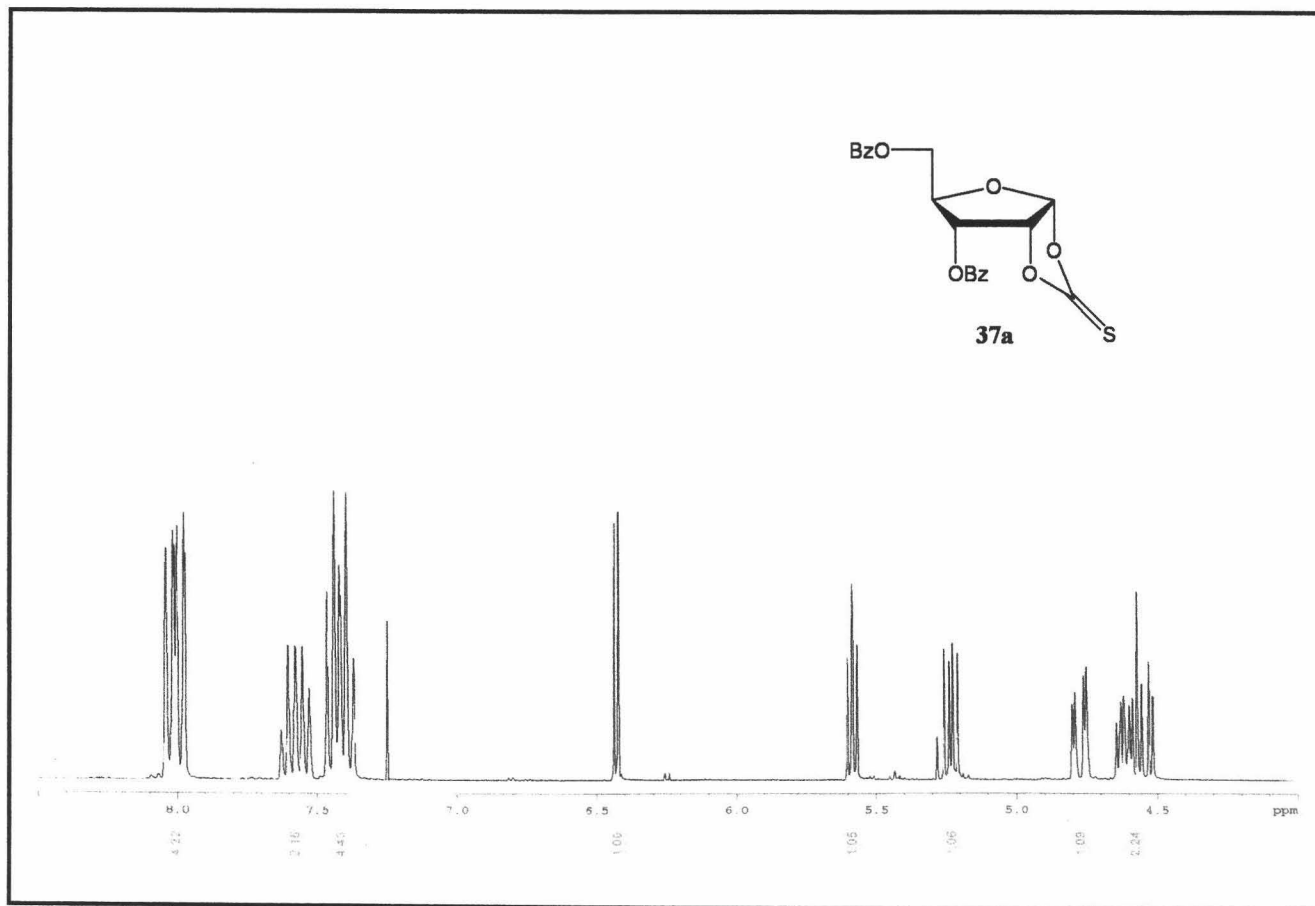
^{13}C -RMN. 3-[(1''S,2''R,3''S)-3''-O-bencil-5''-desoxi-5''-yodo-1'',2''-O-isopropiliden-4''-oxo-1''-il]-1-[3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden- β -L-*lixo*-4'-il]-juracilo. (12)



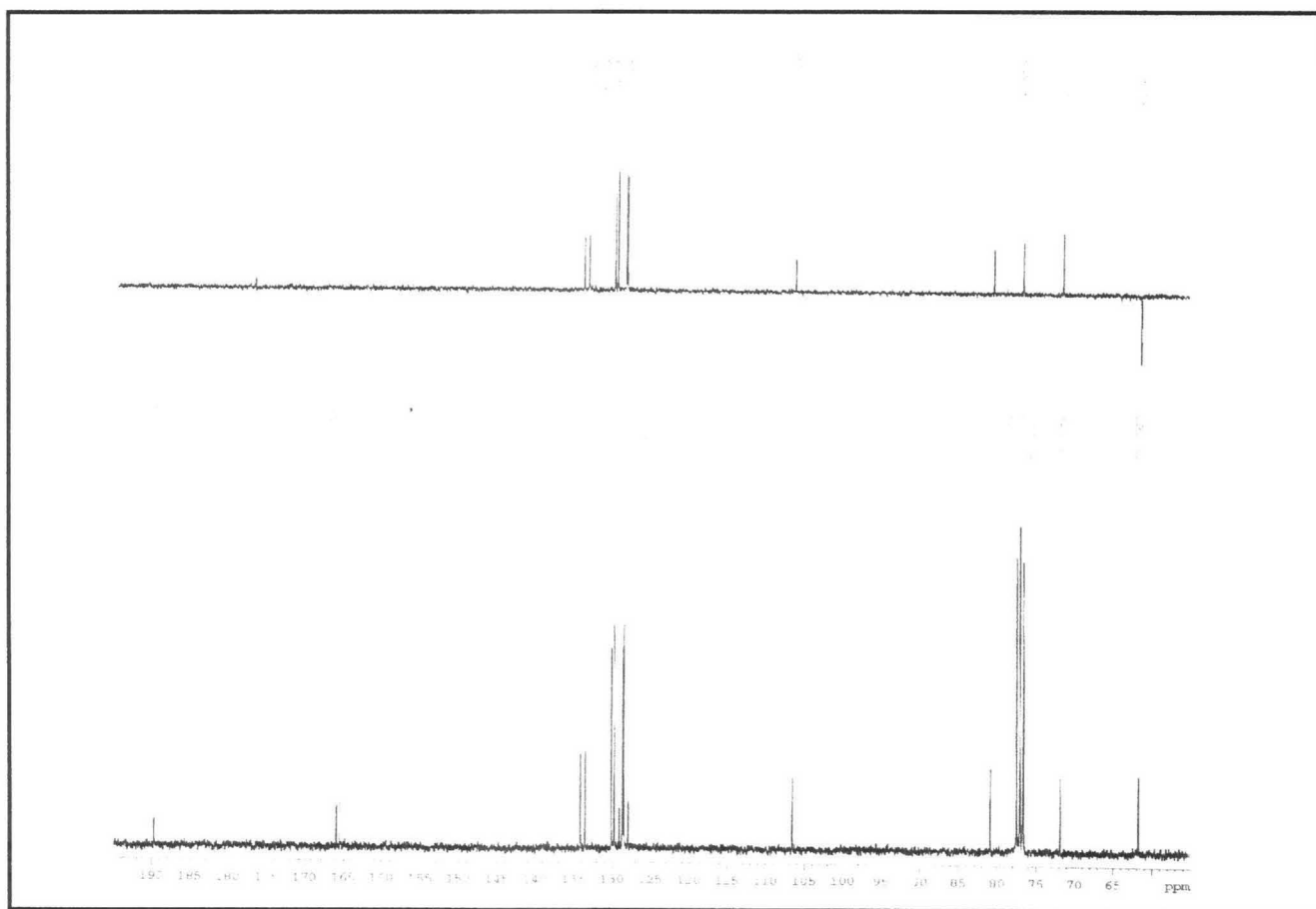
HMBC. 3-[(1''S,2''R,3''S)-3''-O-bencil-5''-desoxi-5''-yodo-1'',2''-O-isopropiliden-4''-oxo-1''-il]-1-[3'-O-bencil-5'-desoxi-5'-yodo-1',2'-O-isopropiliden-β-L-lixo-4'-il]-uracilo. (12)

Espectros de RMN.

224



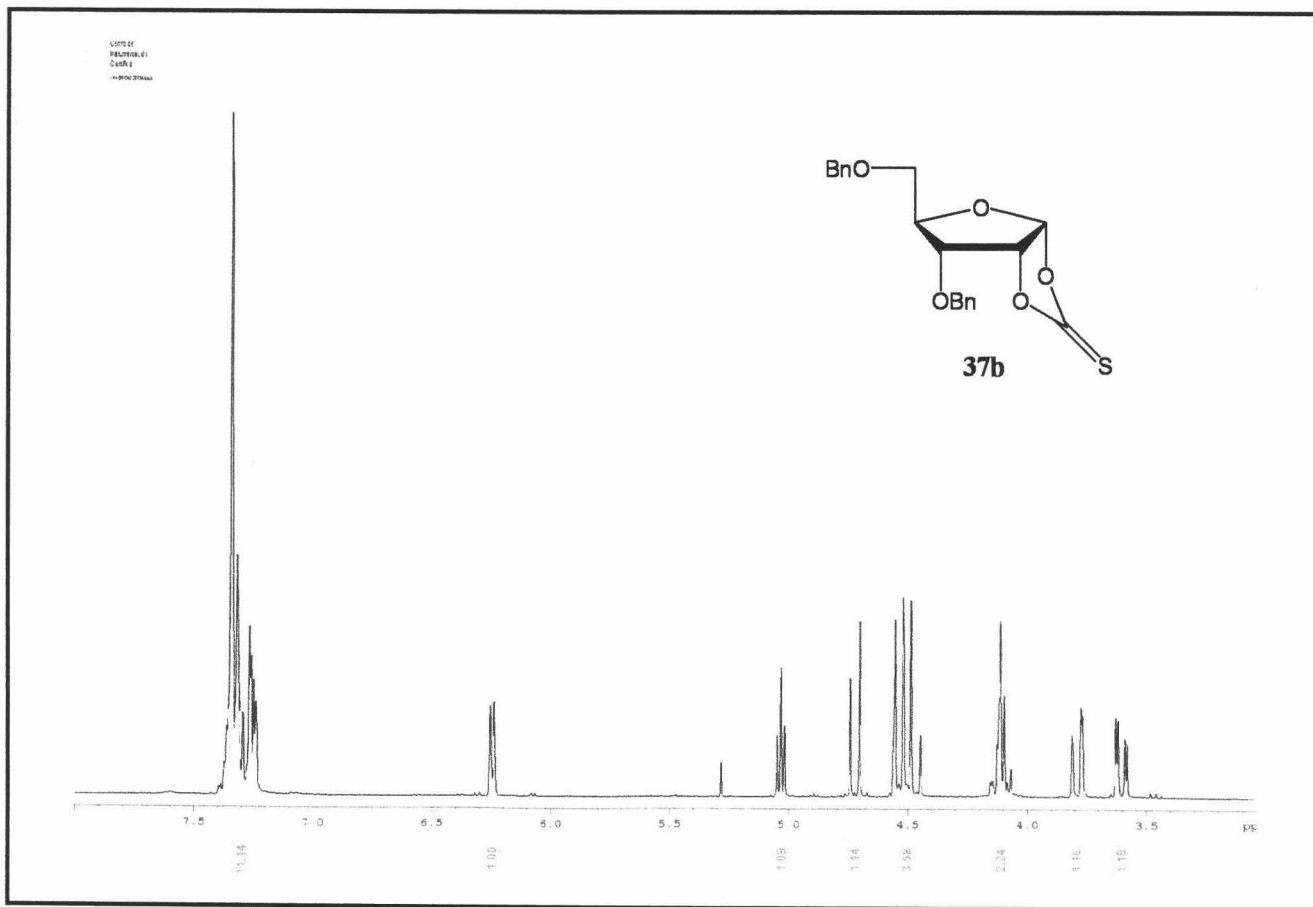
$^1\text{H-NMR}$. 3,5-di-O-benzoyl-1,2-O-tiocardonil- α -D-ribofuranosa. (37a)



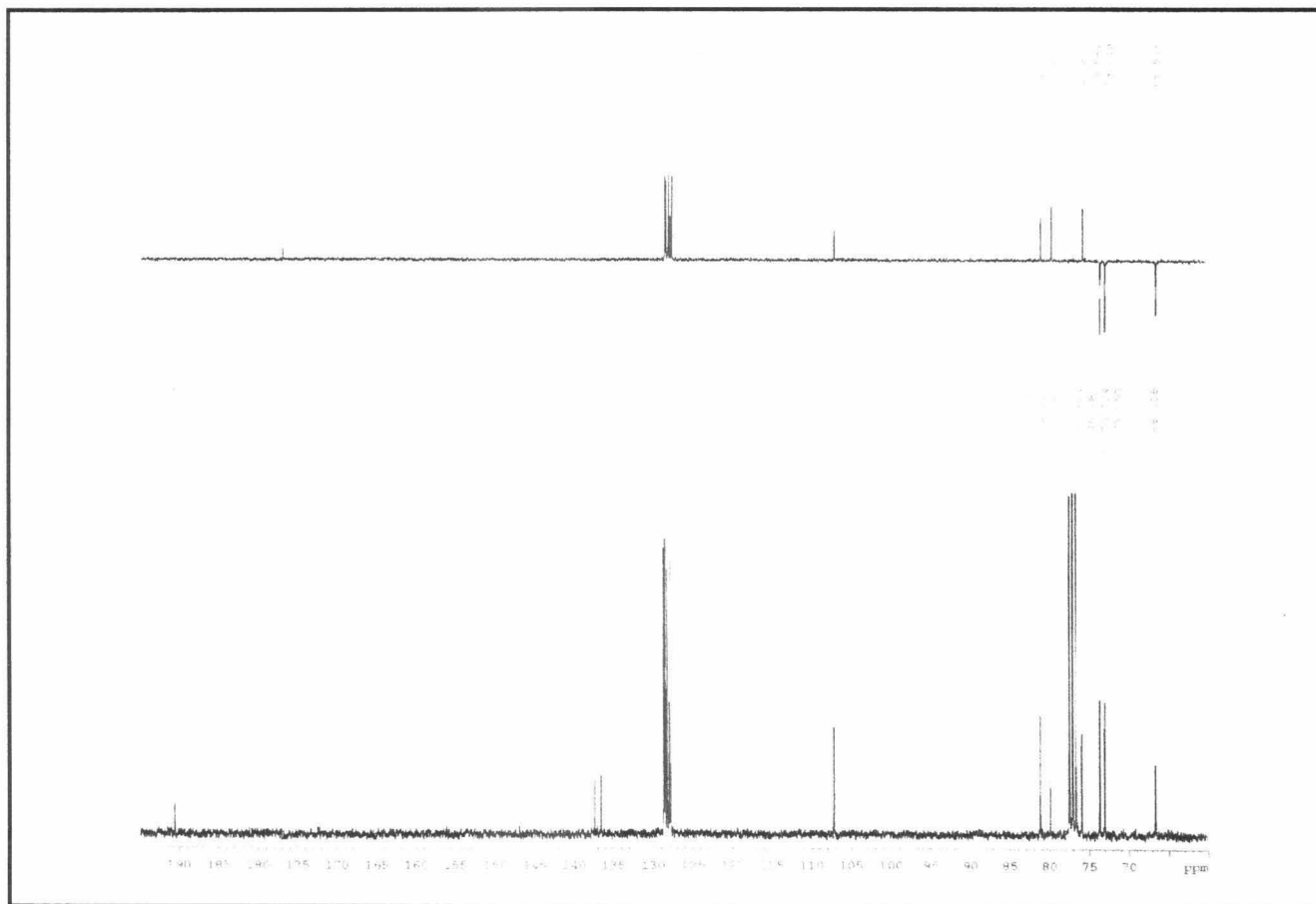
225

¹³C-RMN. 3,5-di-O-benzoil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa. (37a)

226

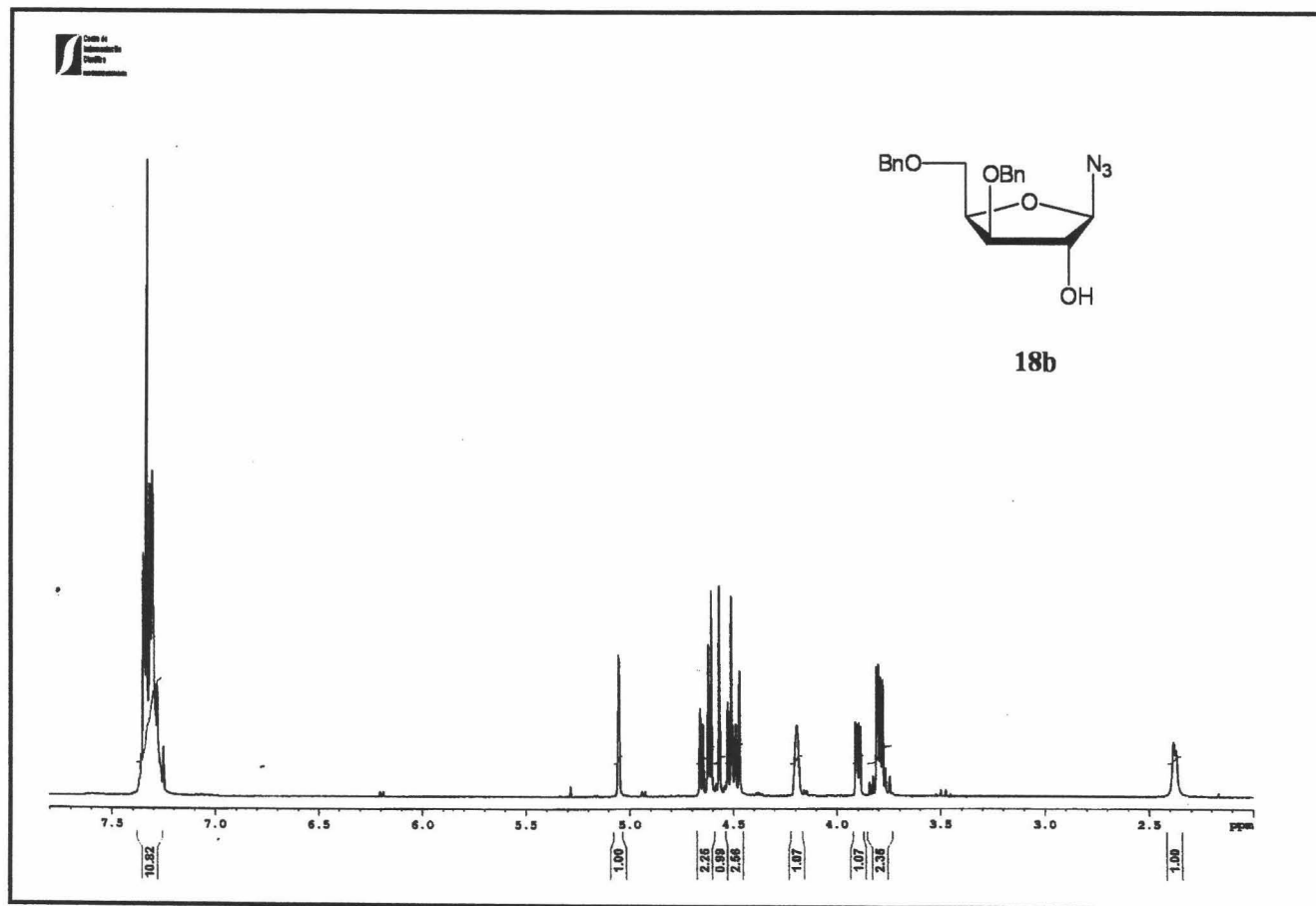


¹H-RMN. 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil-α-D-ribofuranosa. (37b).

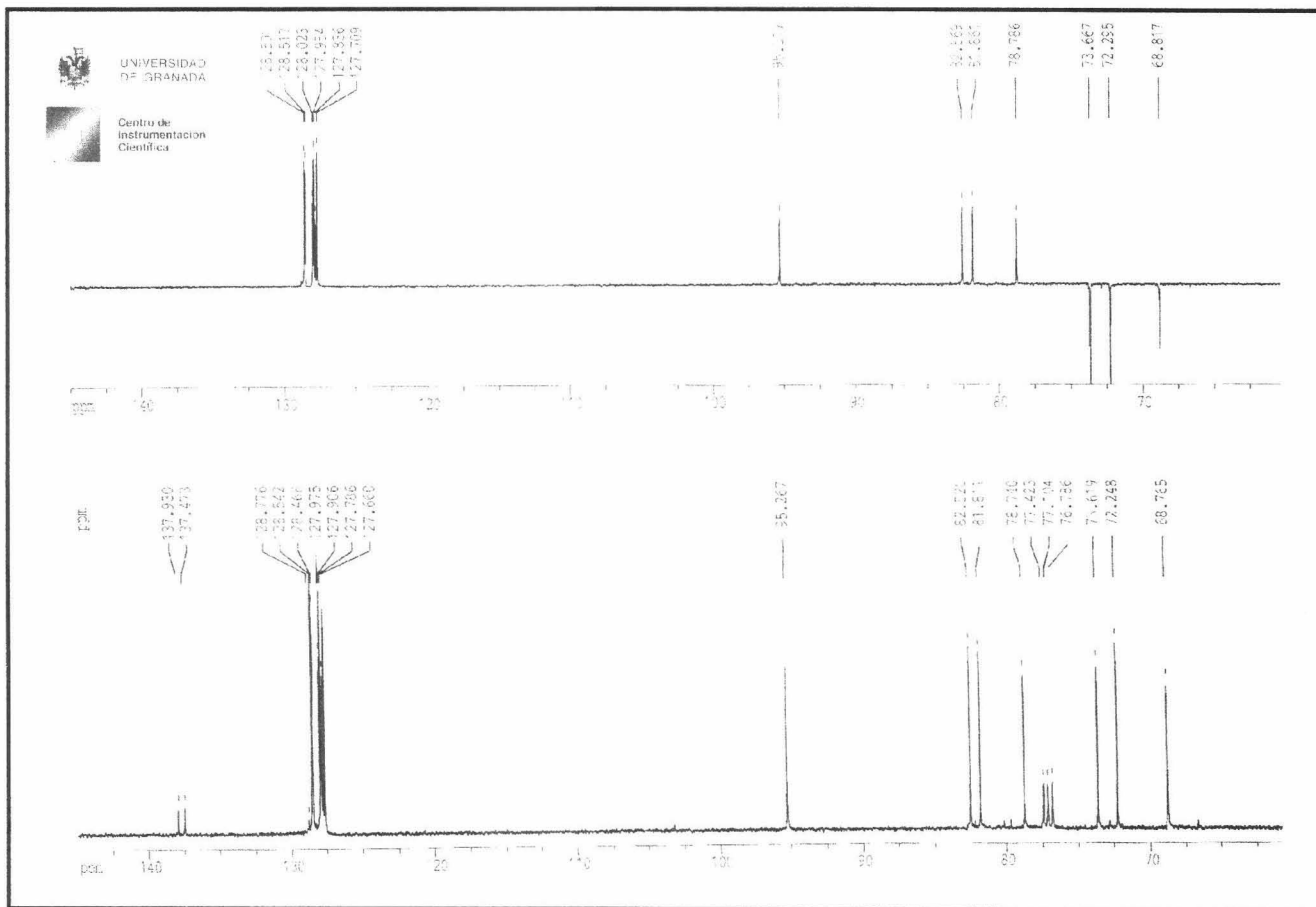


¹³C-RMN. 3,5-di-O-bencil-1,2-O-tiocarbonil- α -D-ribofuranosa. (37b).

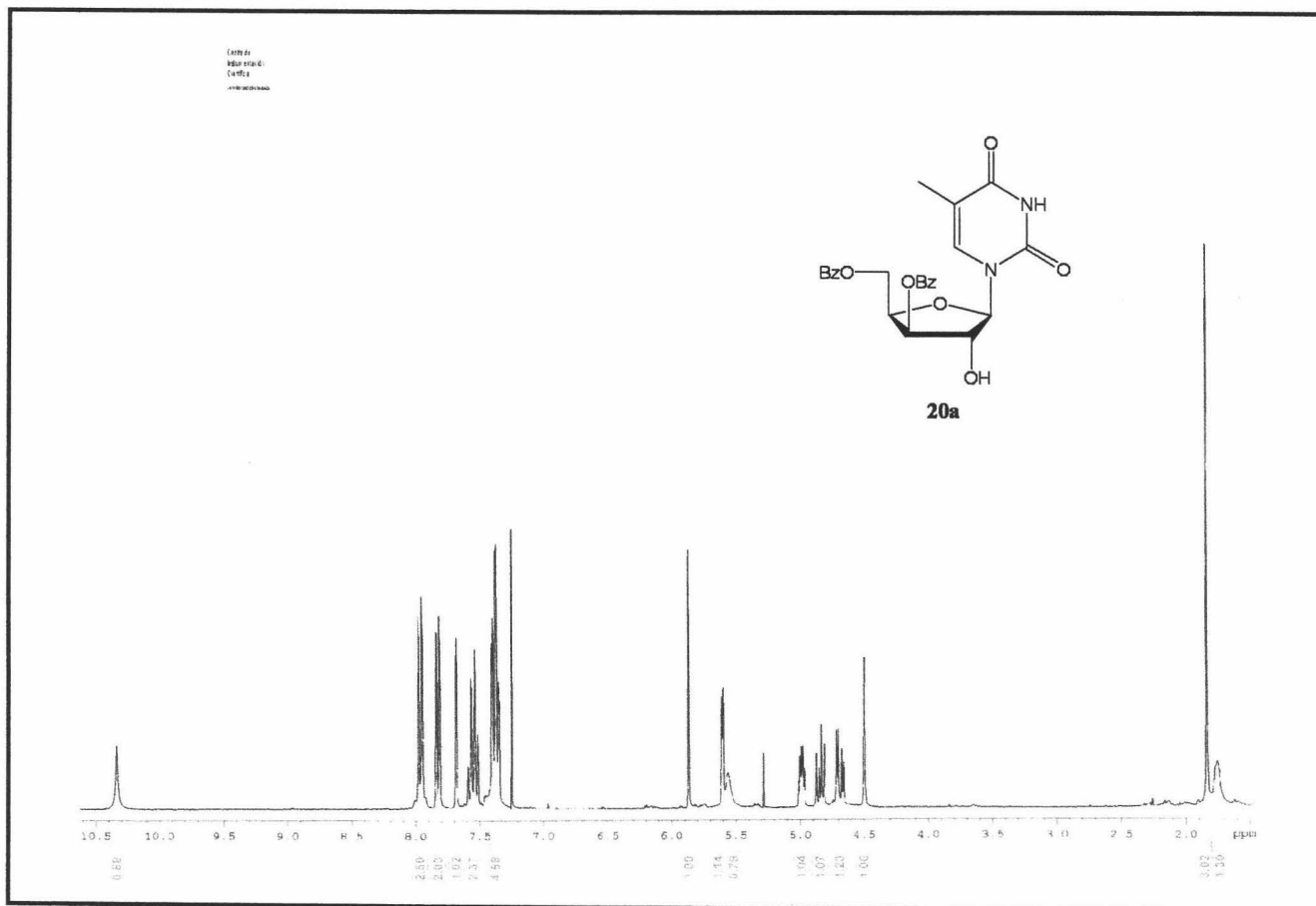
228



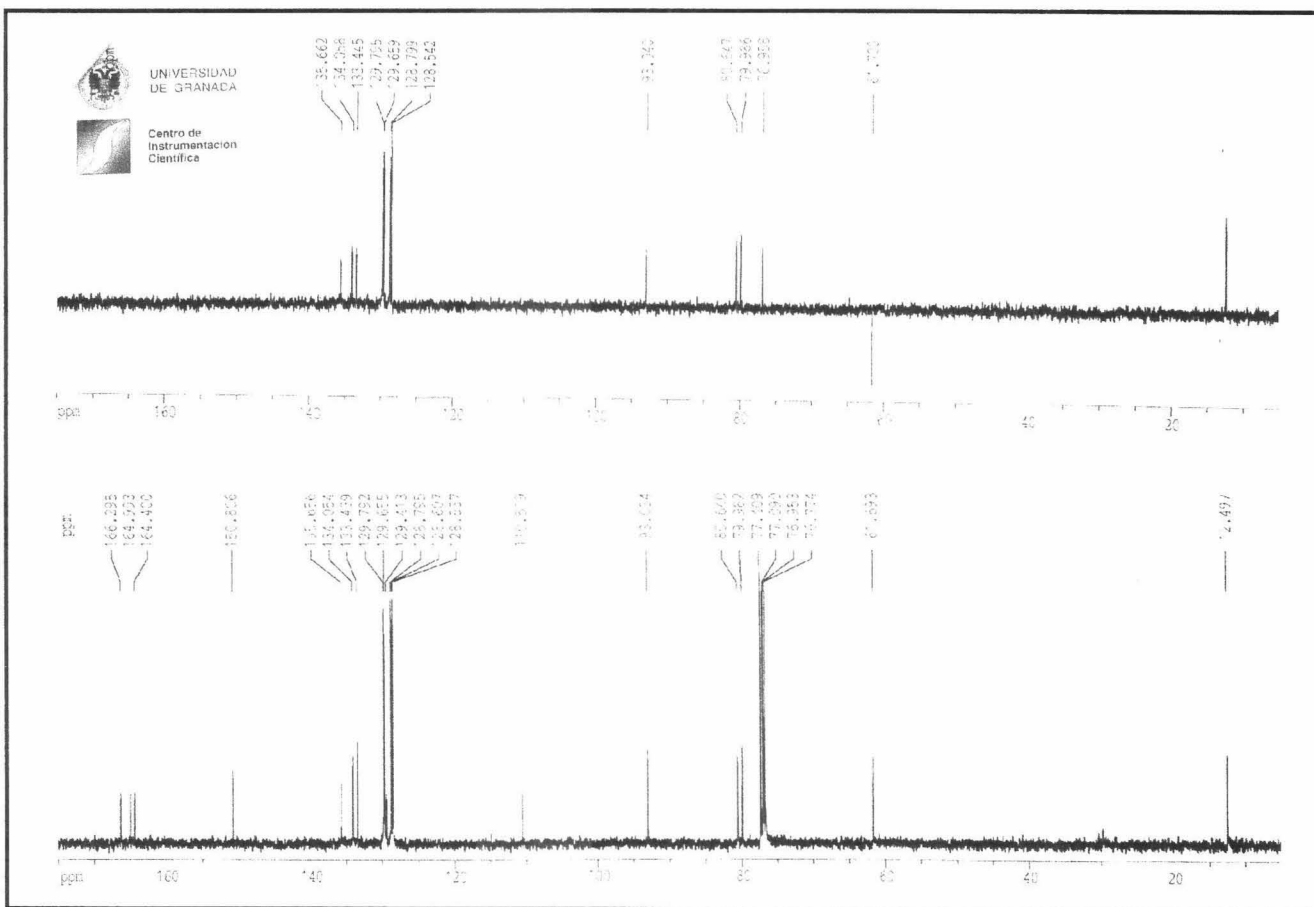
¹H-RMN. 3,5-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil azida. (18b)



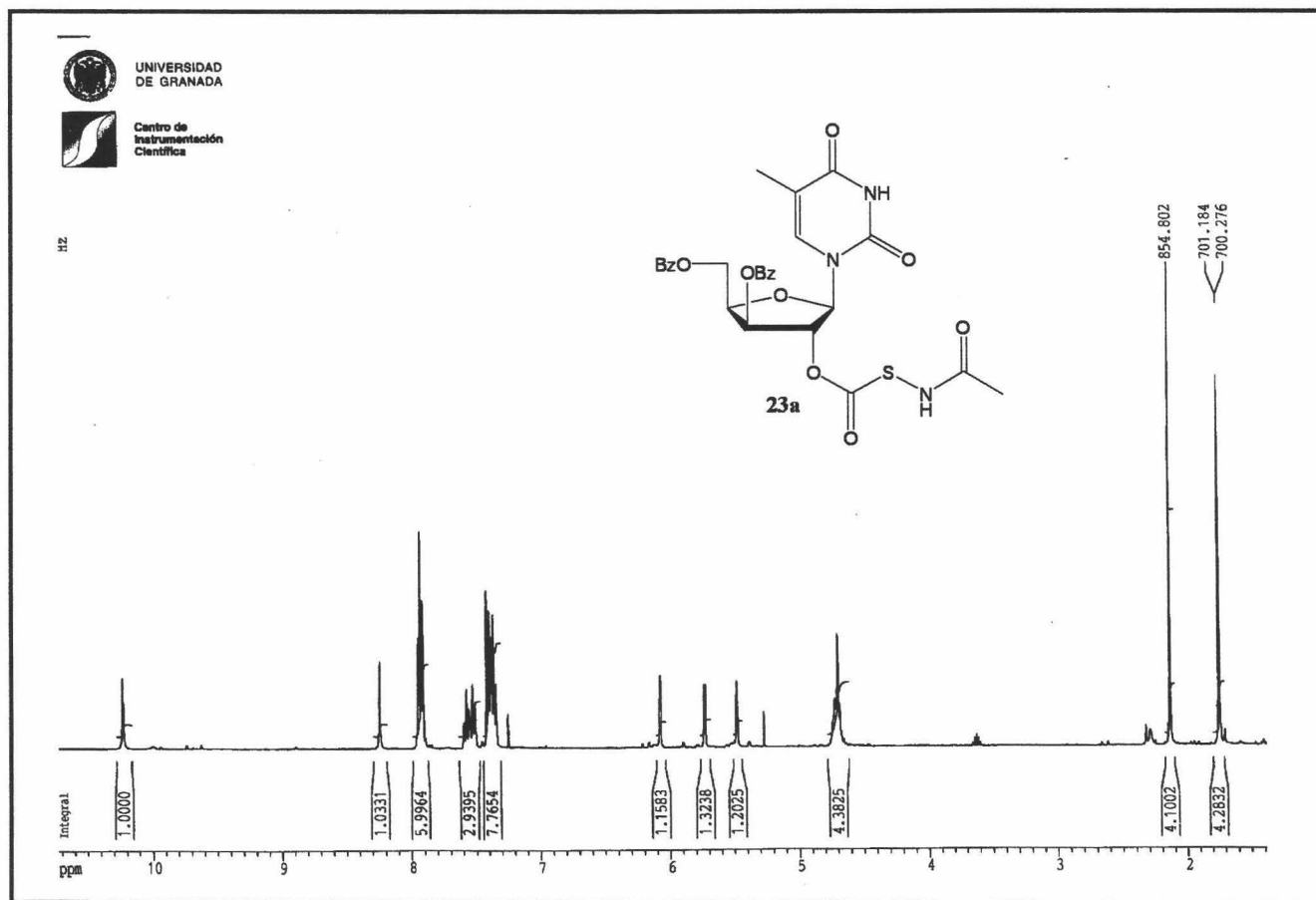
¹³C-RMN. 3,5-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil azida. (18b)



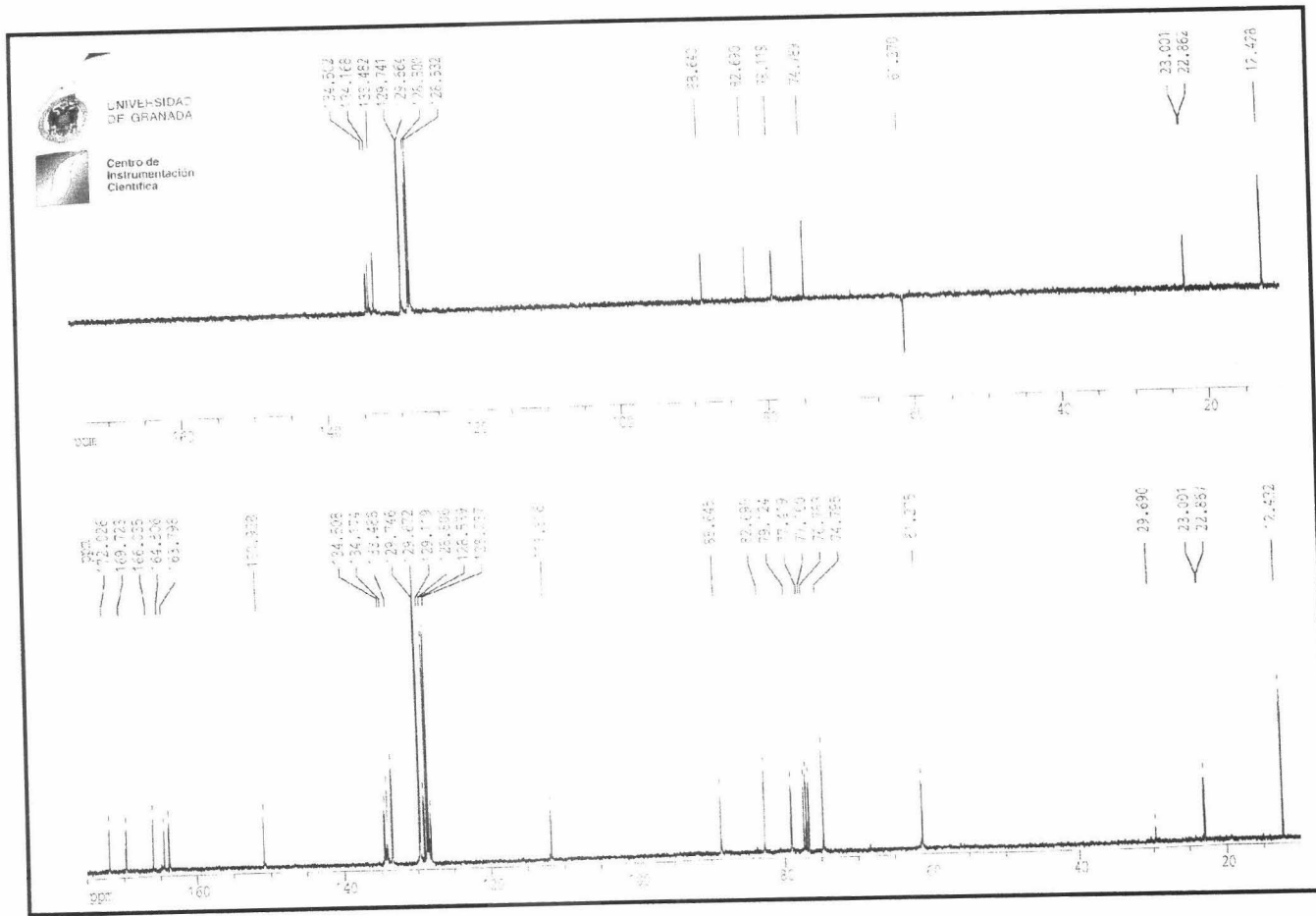
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)timina. (20a)



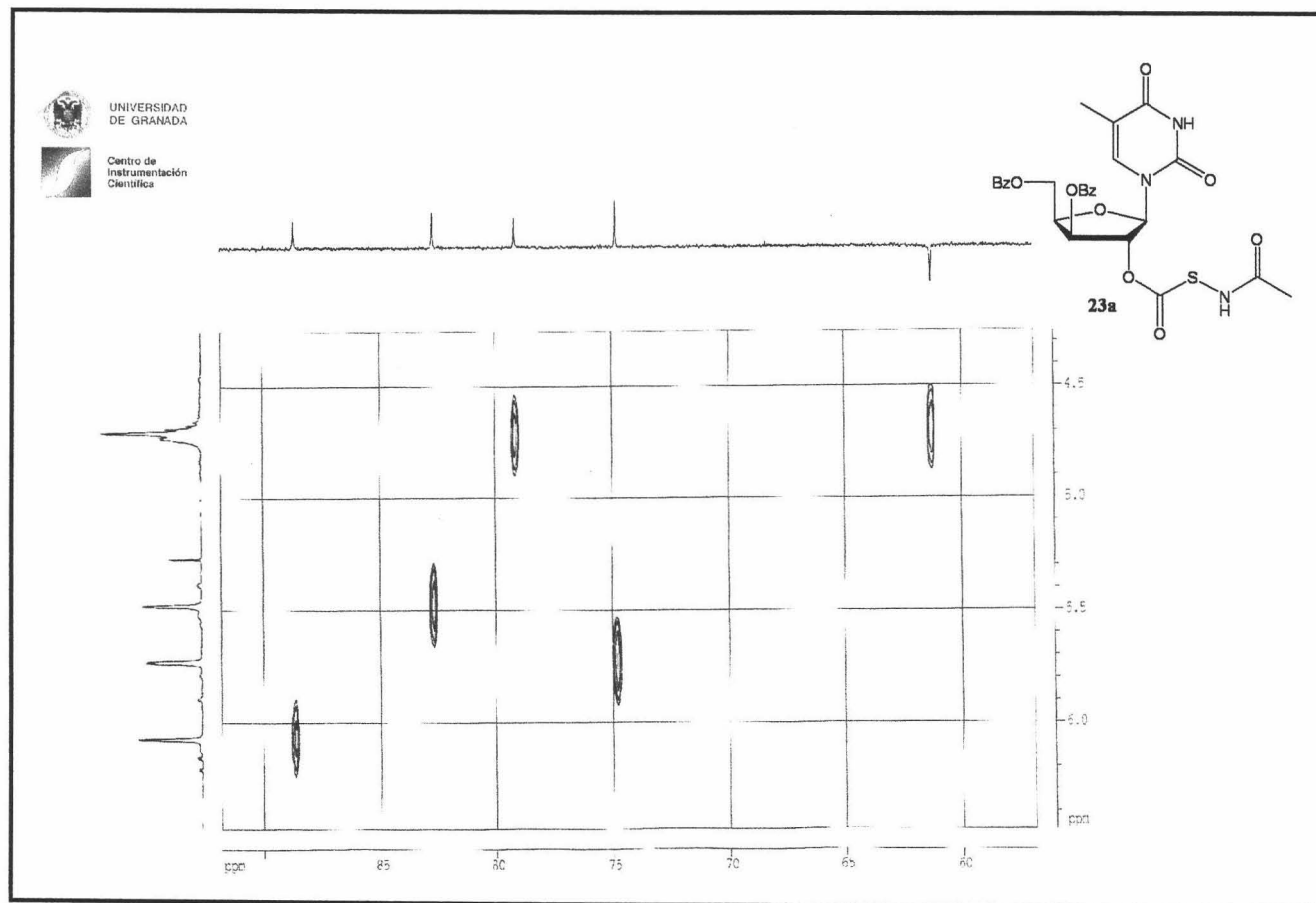
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)timina. (20a)



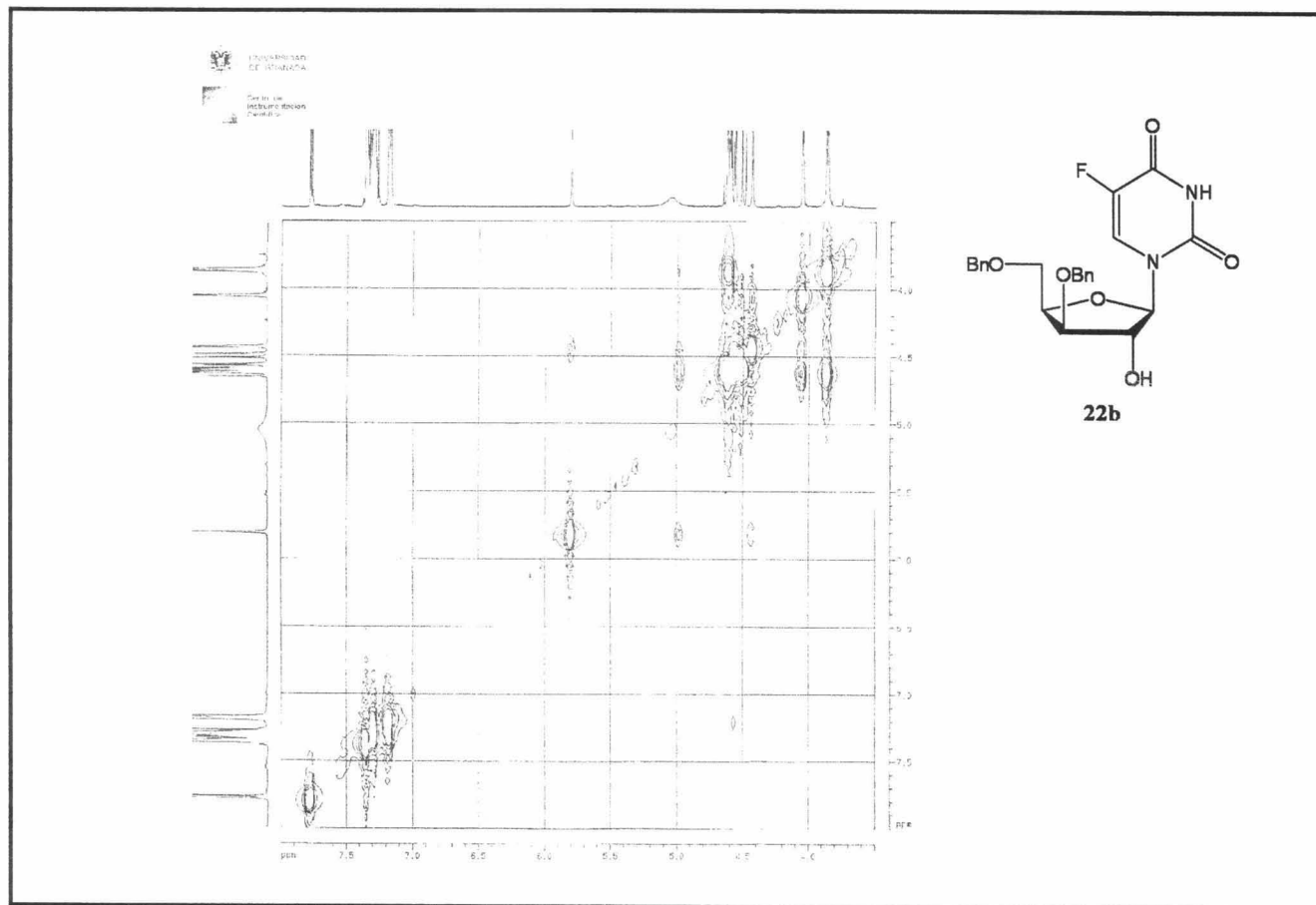
¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercapton-carbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)timina. 23a



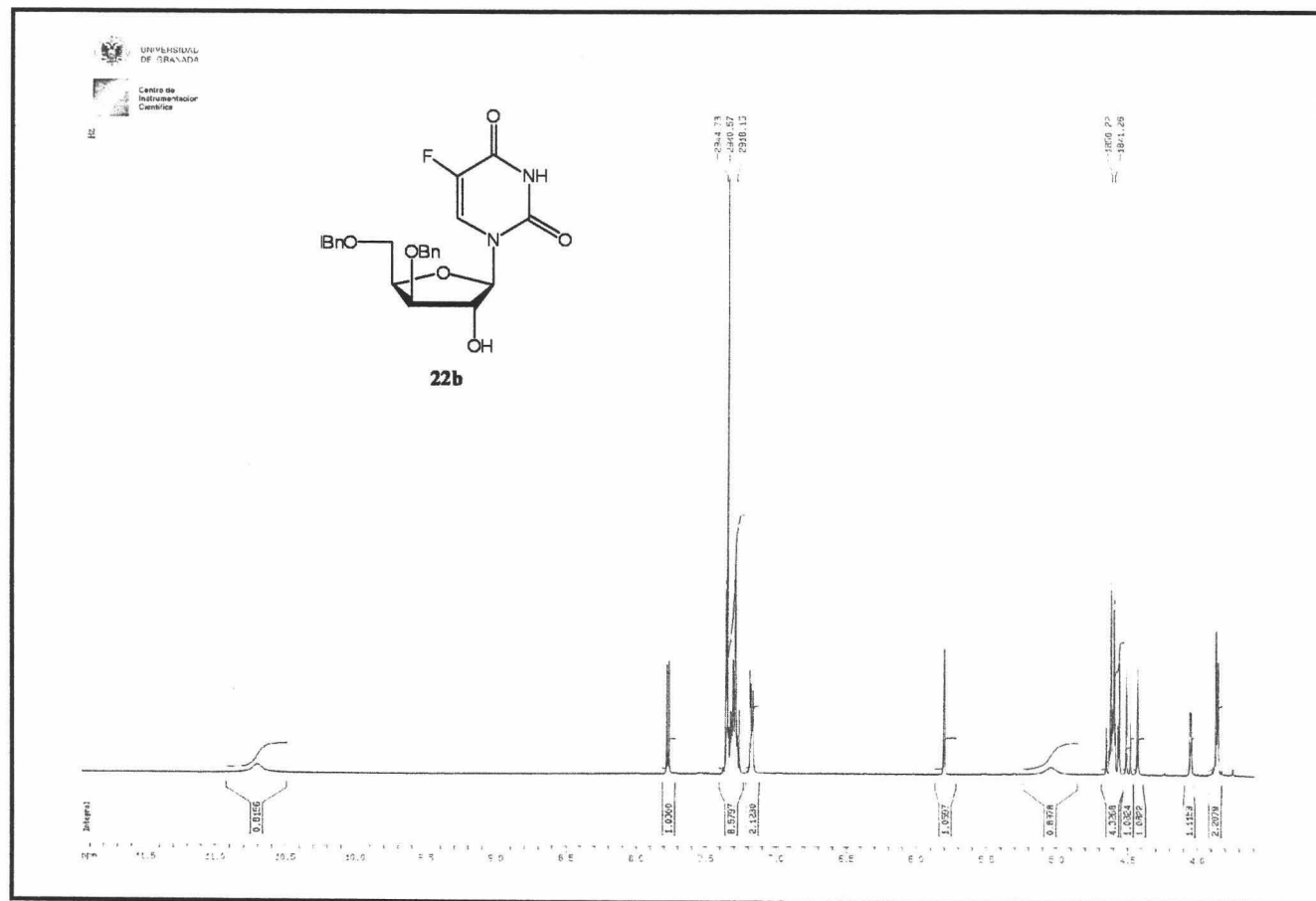
^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)timina. 23a



HETCOR ^{13}C - ^1H . 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-timina. **23a**



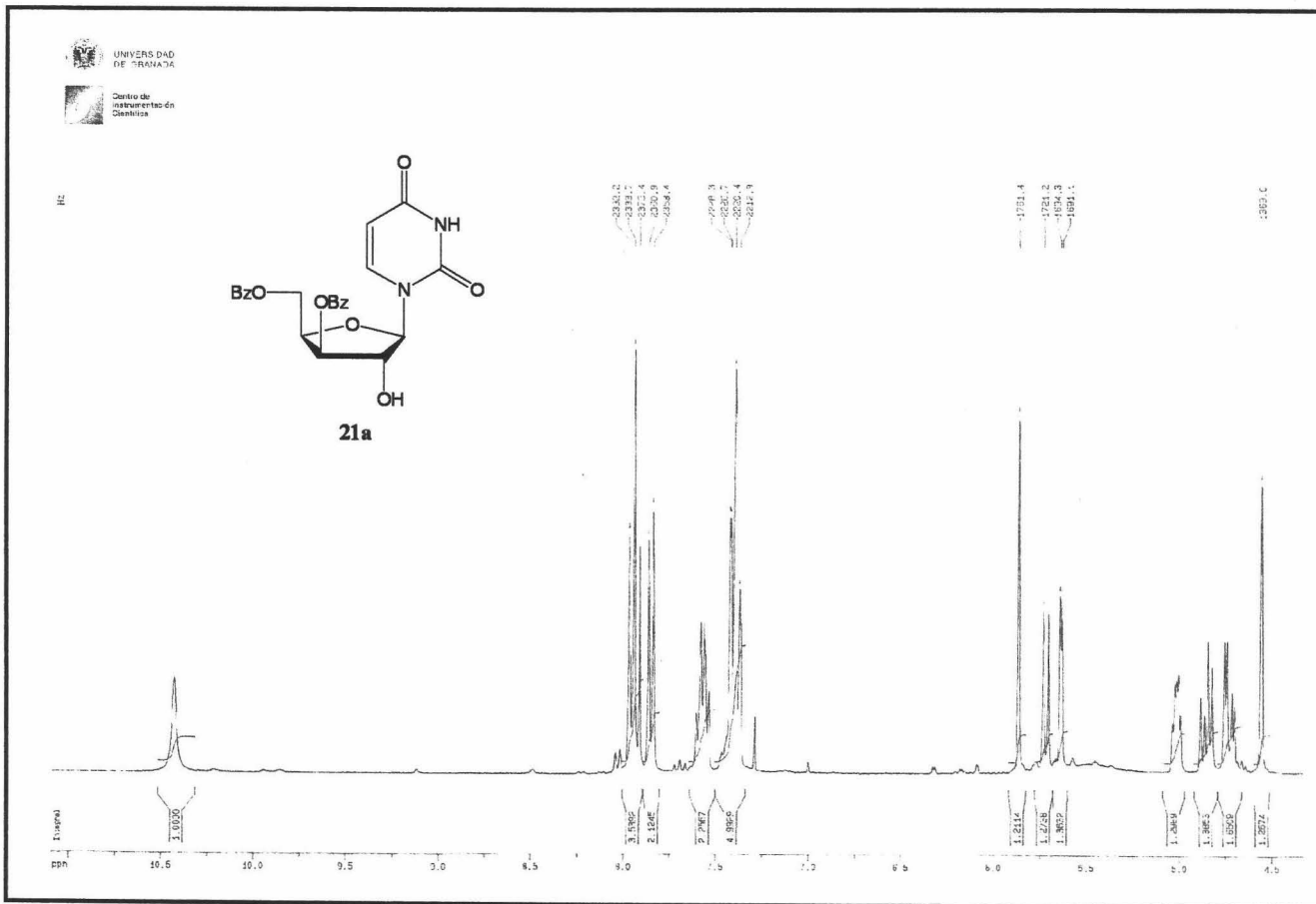
COSY. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (22b)



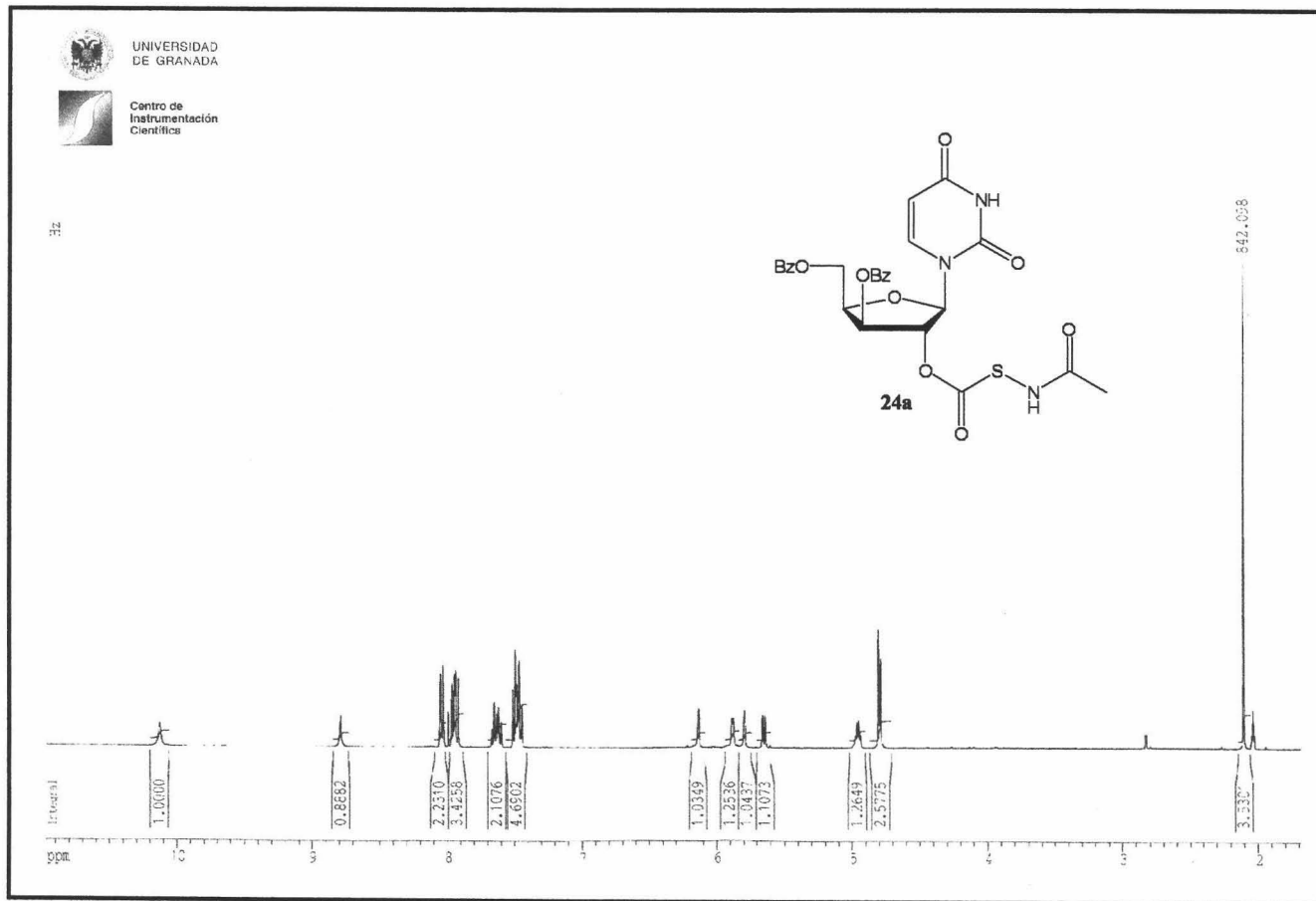
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (22b)



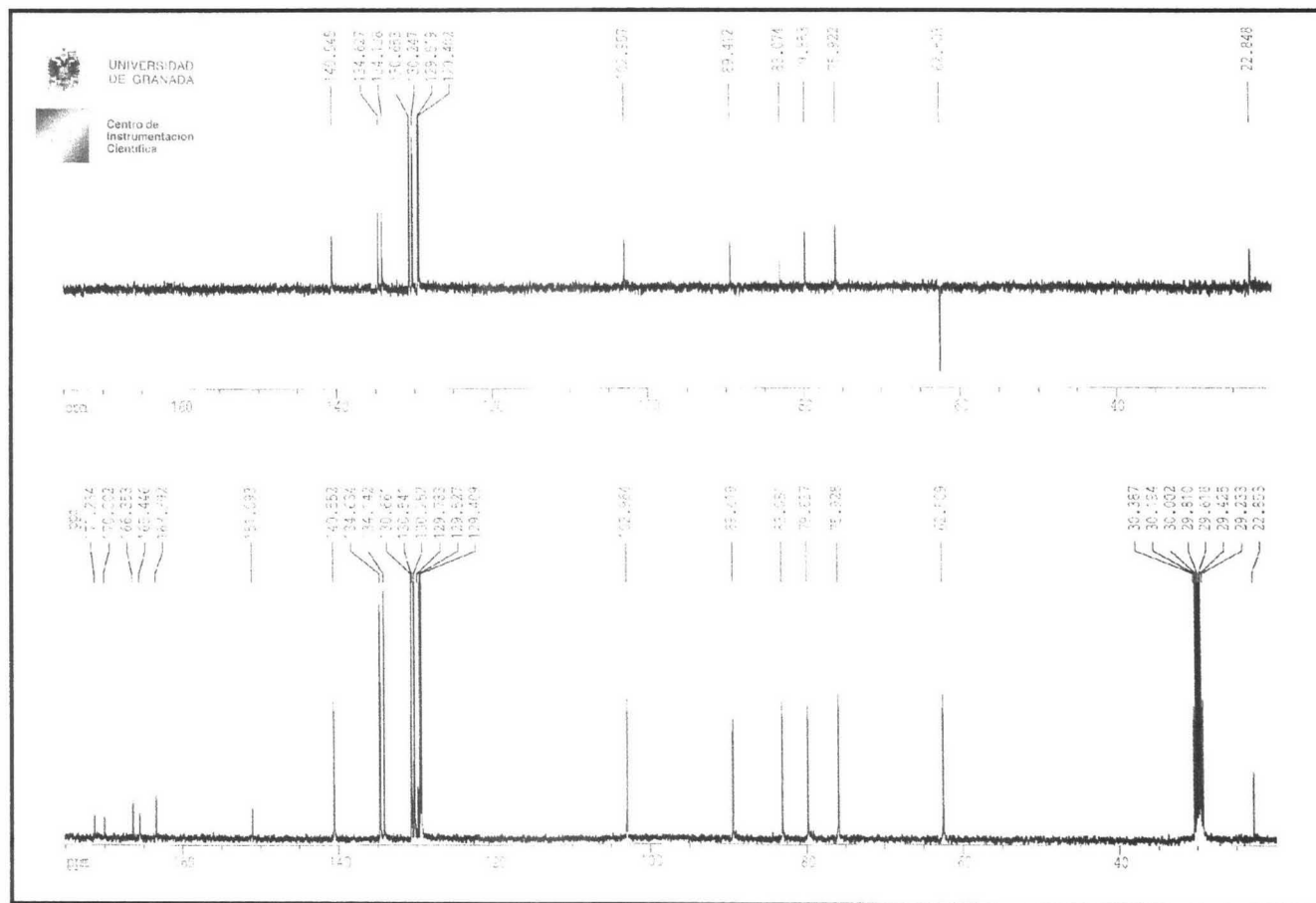
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (22b)



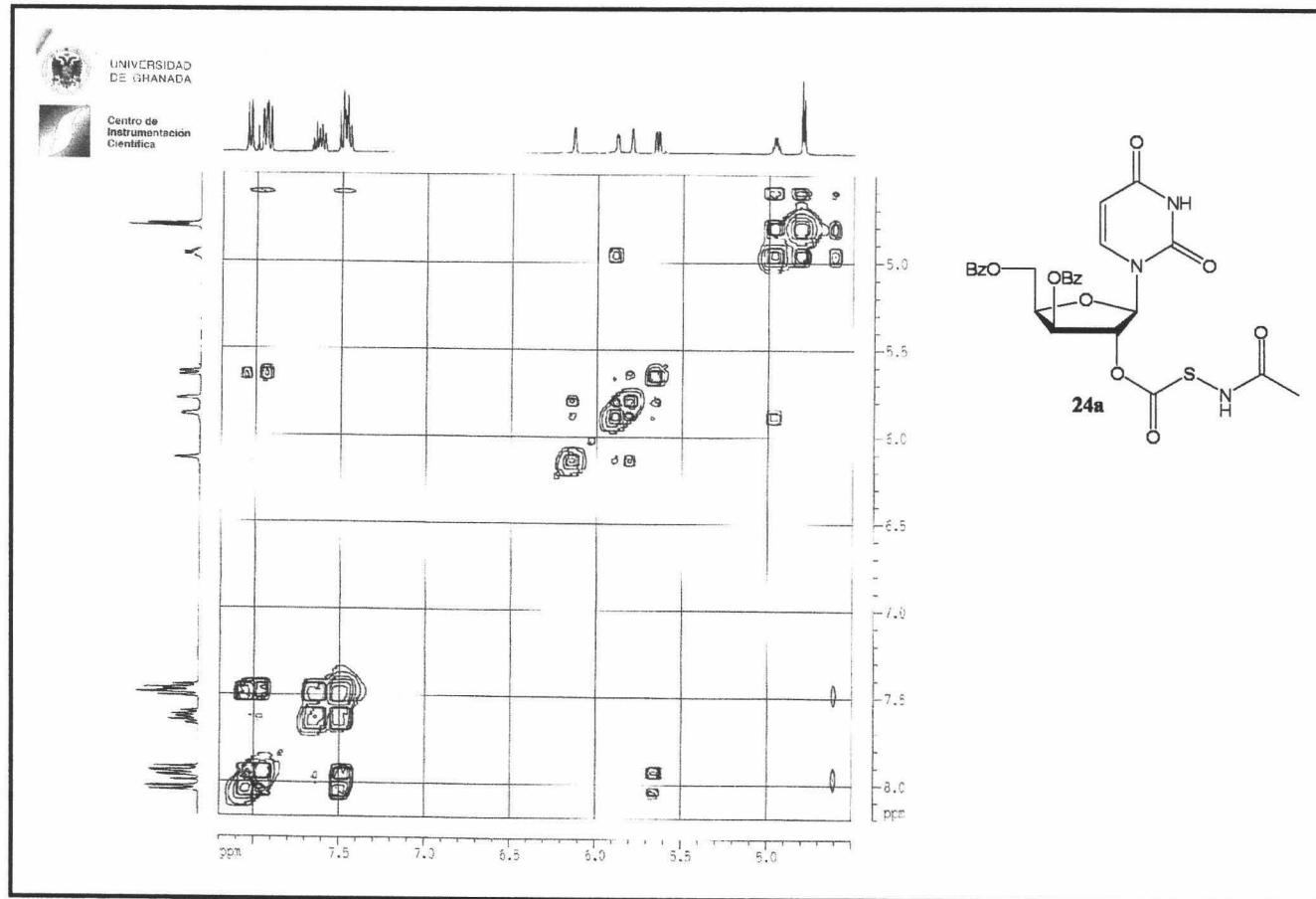
$^1\text{H-NMR}$. 1-(3',5'-di-O-benzoyl- β -D-xilofuranosil)uracilo. (21a)



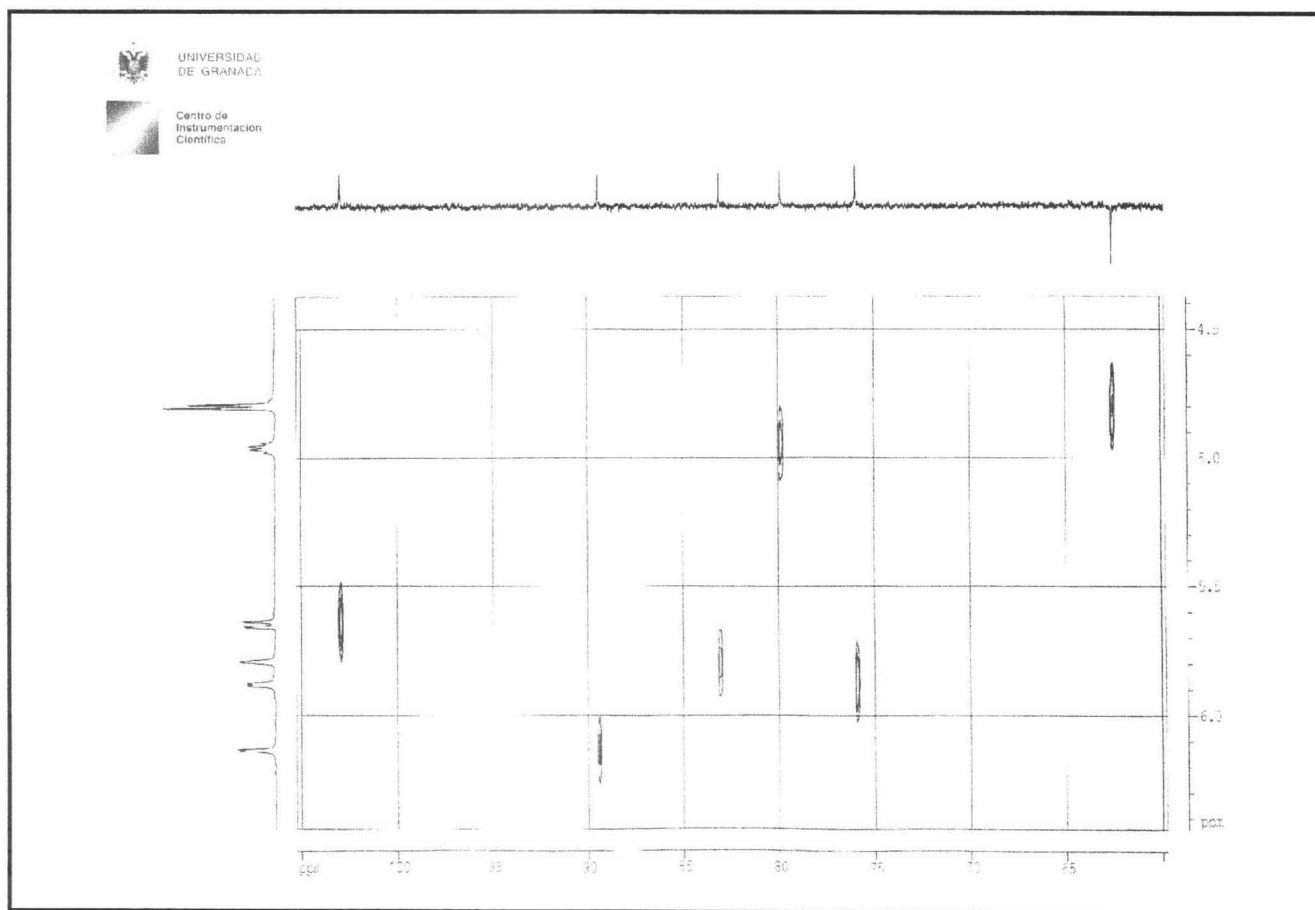
¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. 24a



¹³C-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo.
(24a)

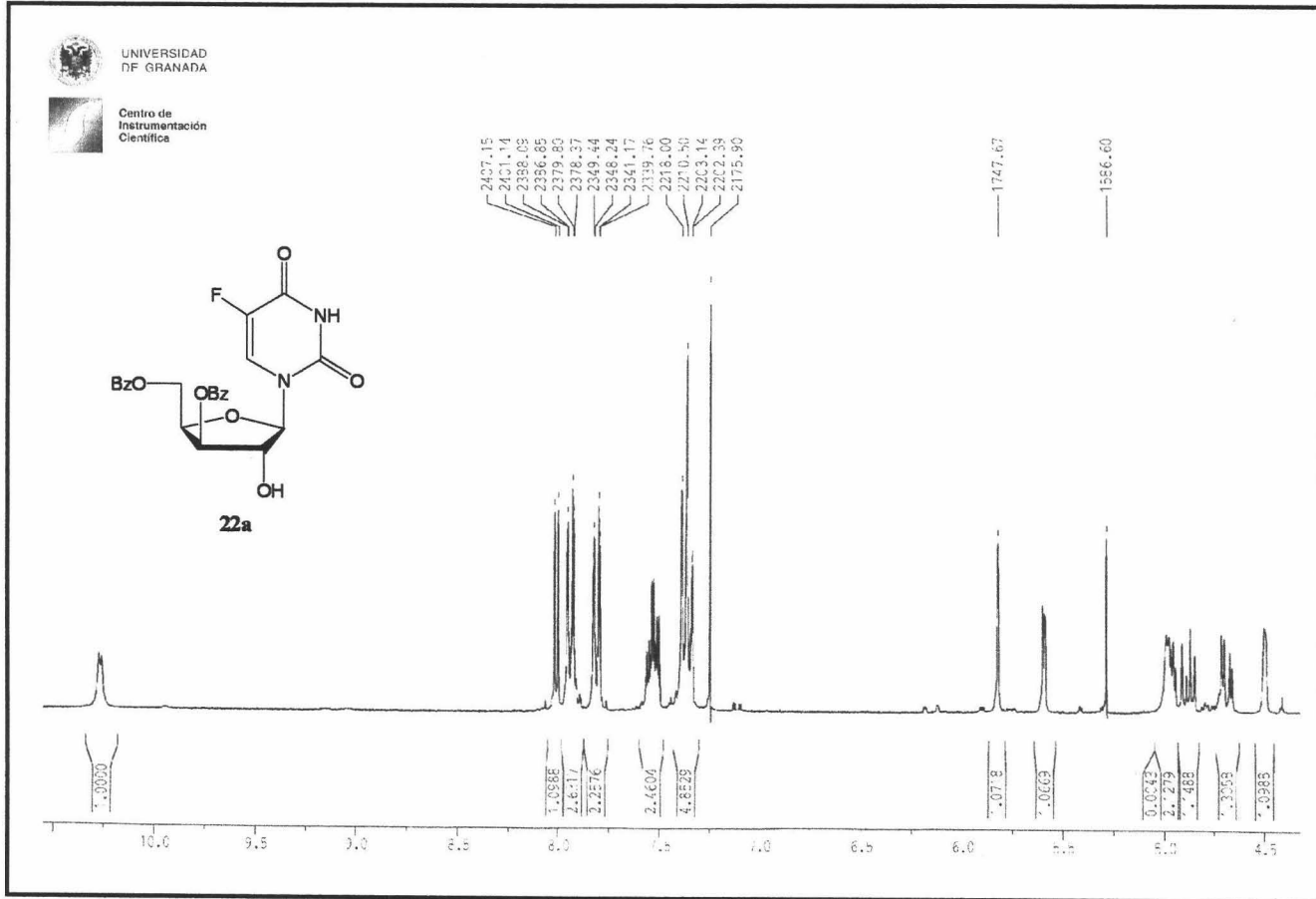


COSY. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (24a).

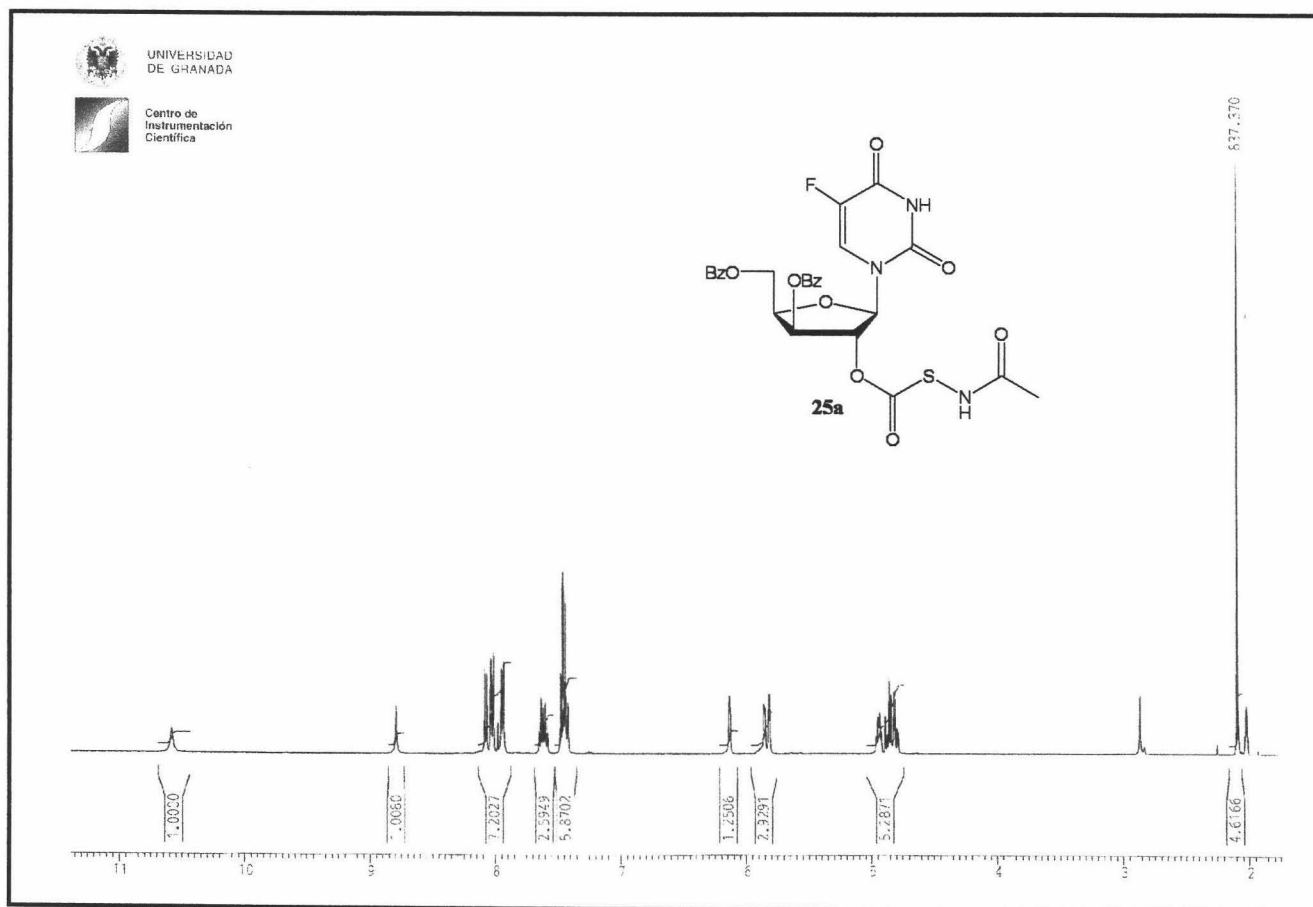


HETCOR ^{13}C - ^1H . 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-uracilo (24a).

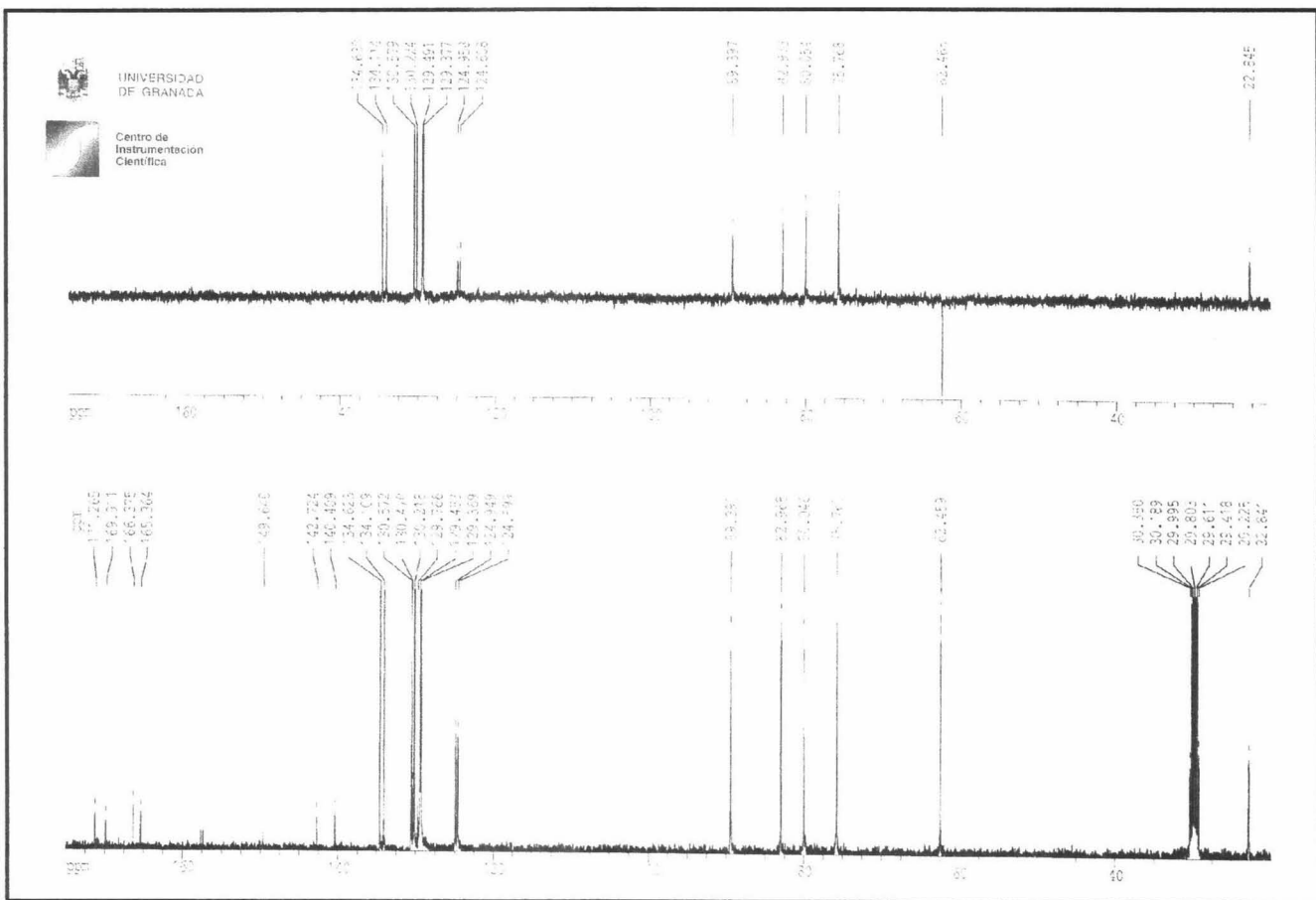
244



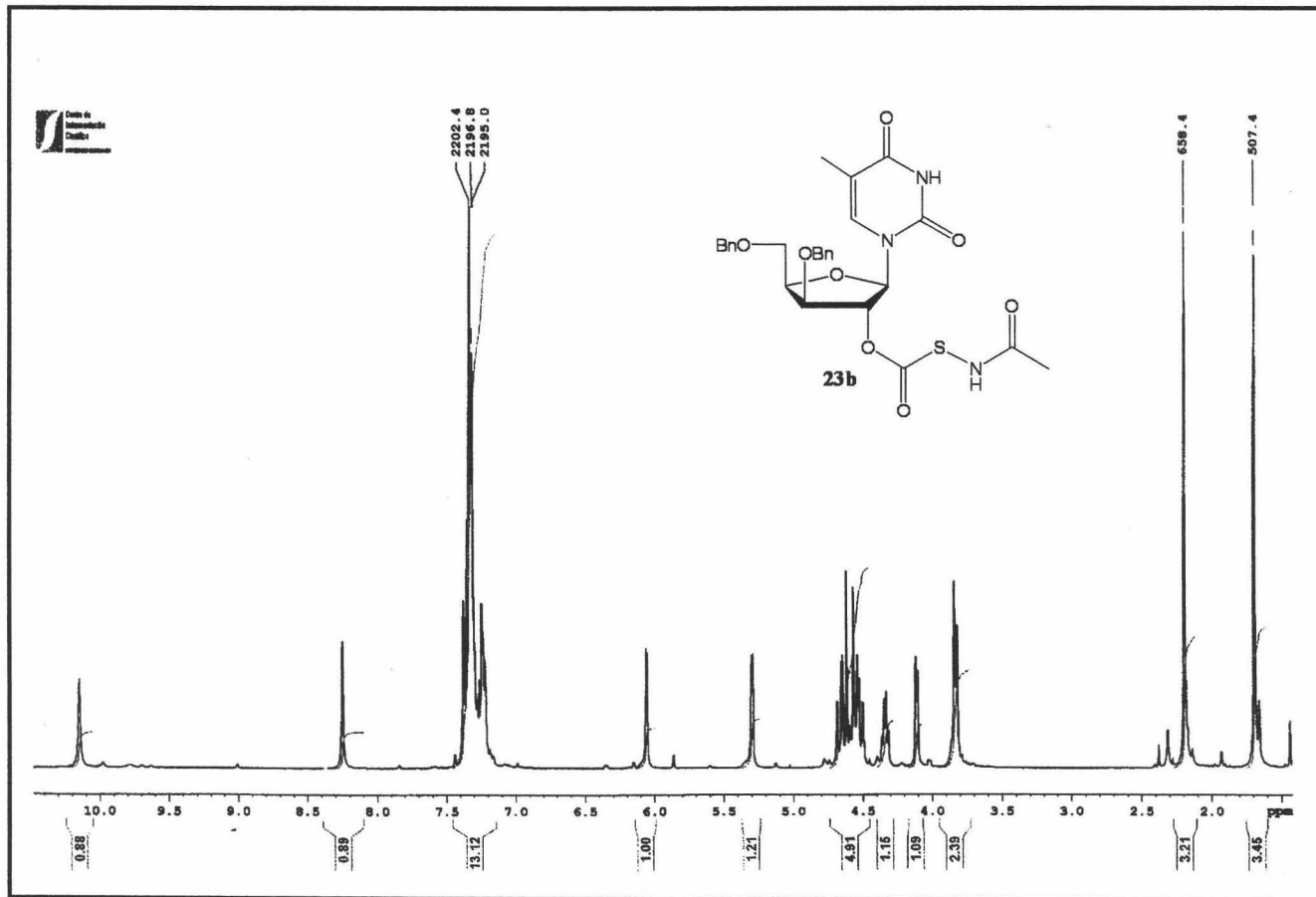
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoyl-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (22a)



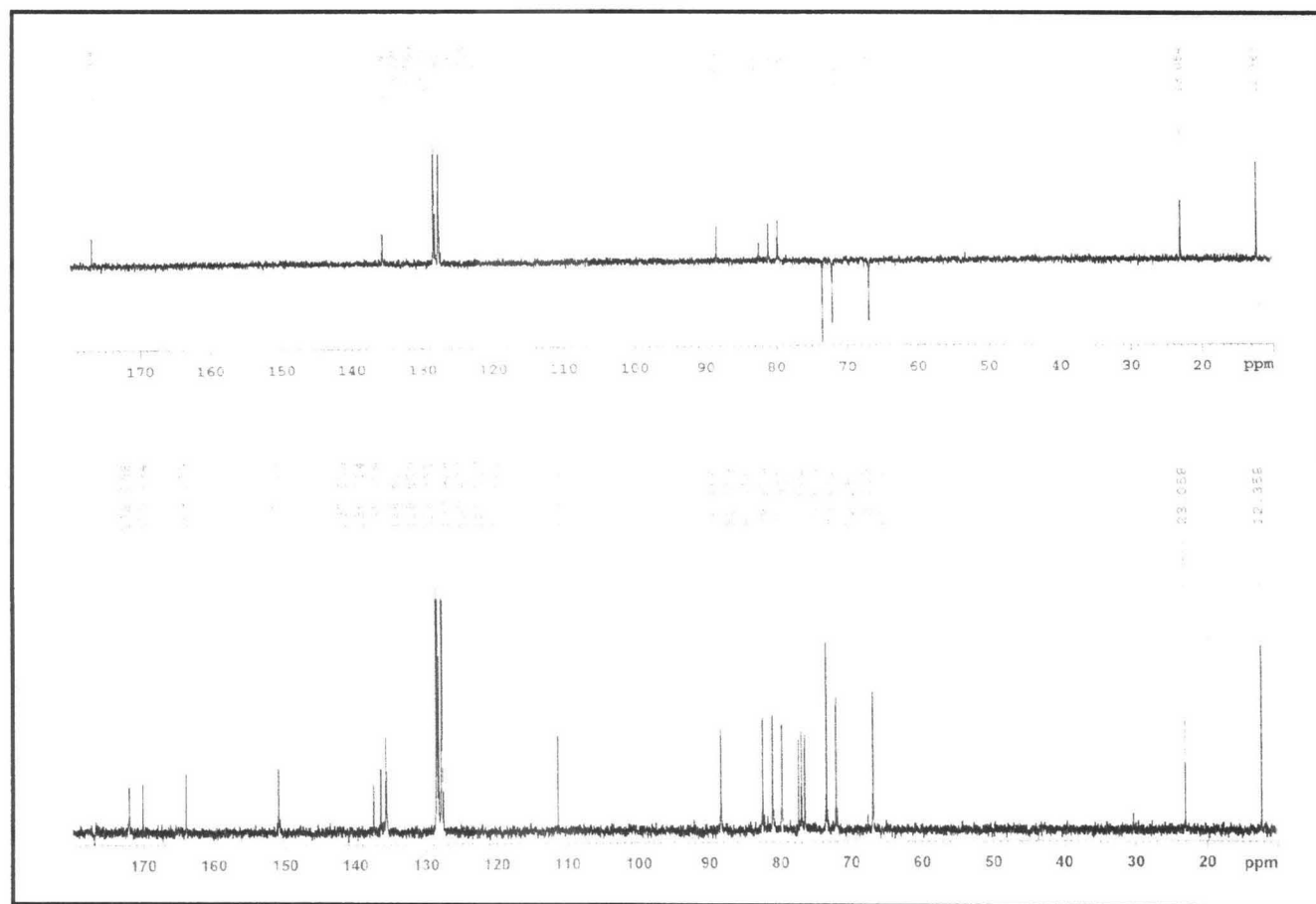
^1H -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (25a)



^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (25a)

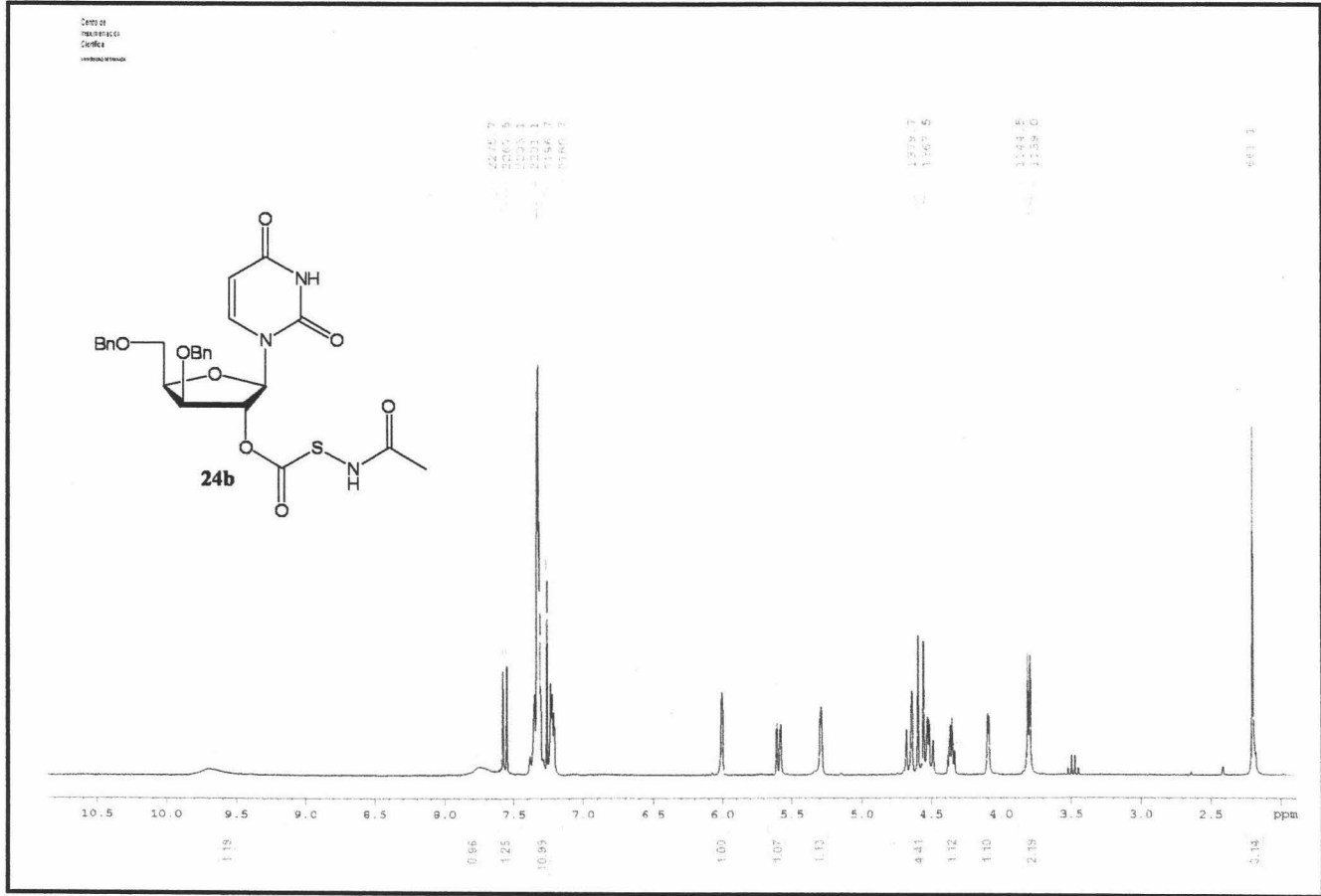


¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)timina. 23b



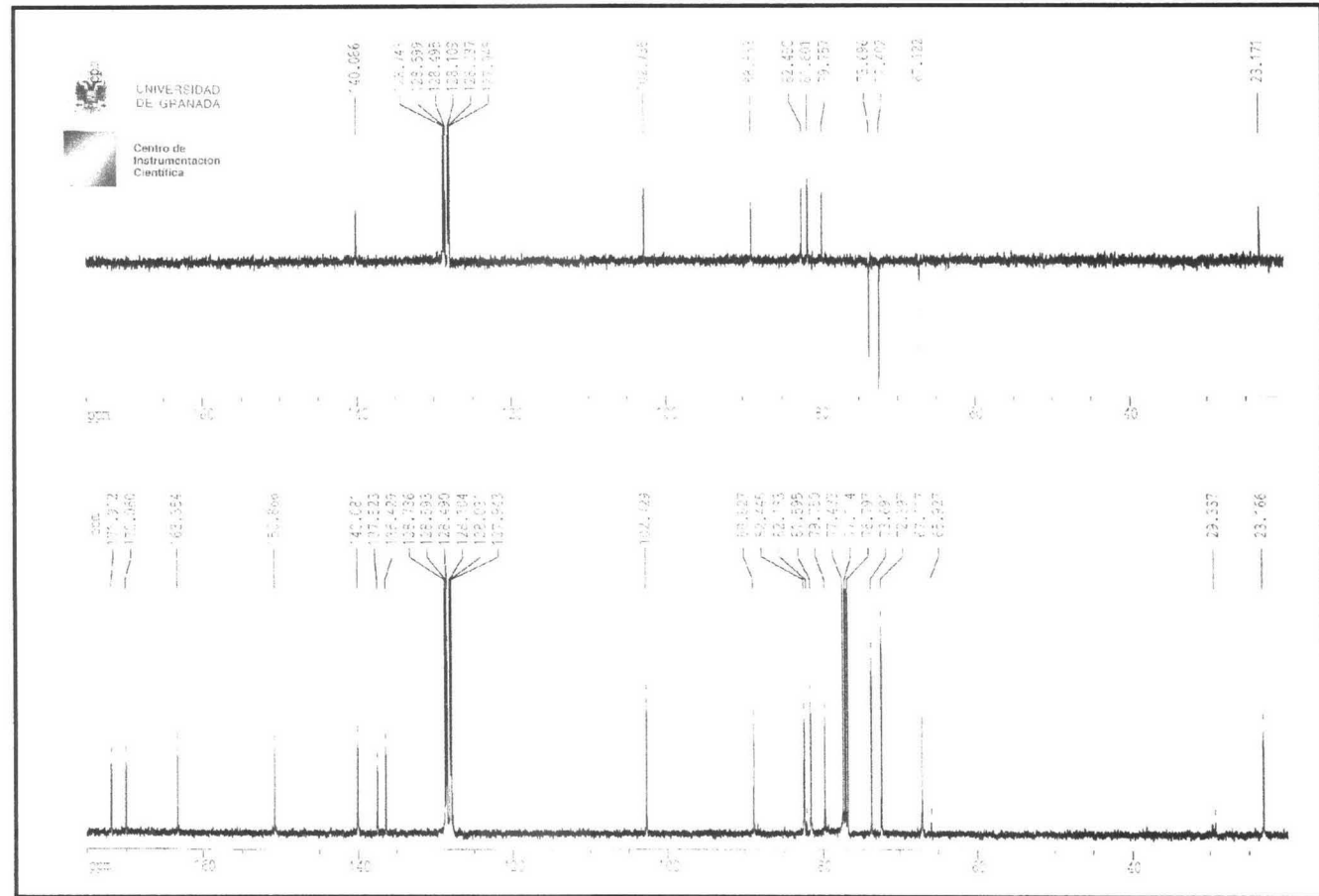
249

^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil- β -D-xilofuranosil)timina. 23b

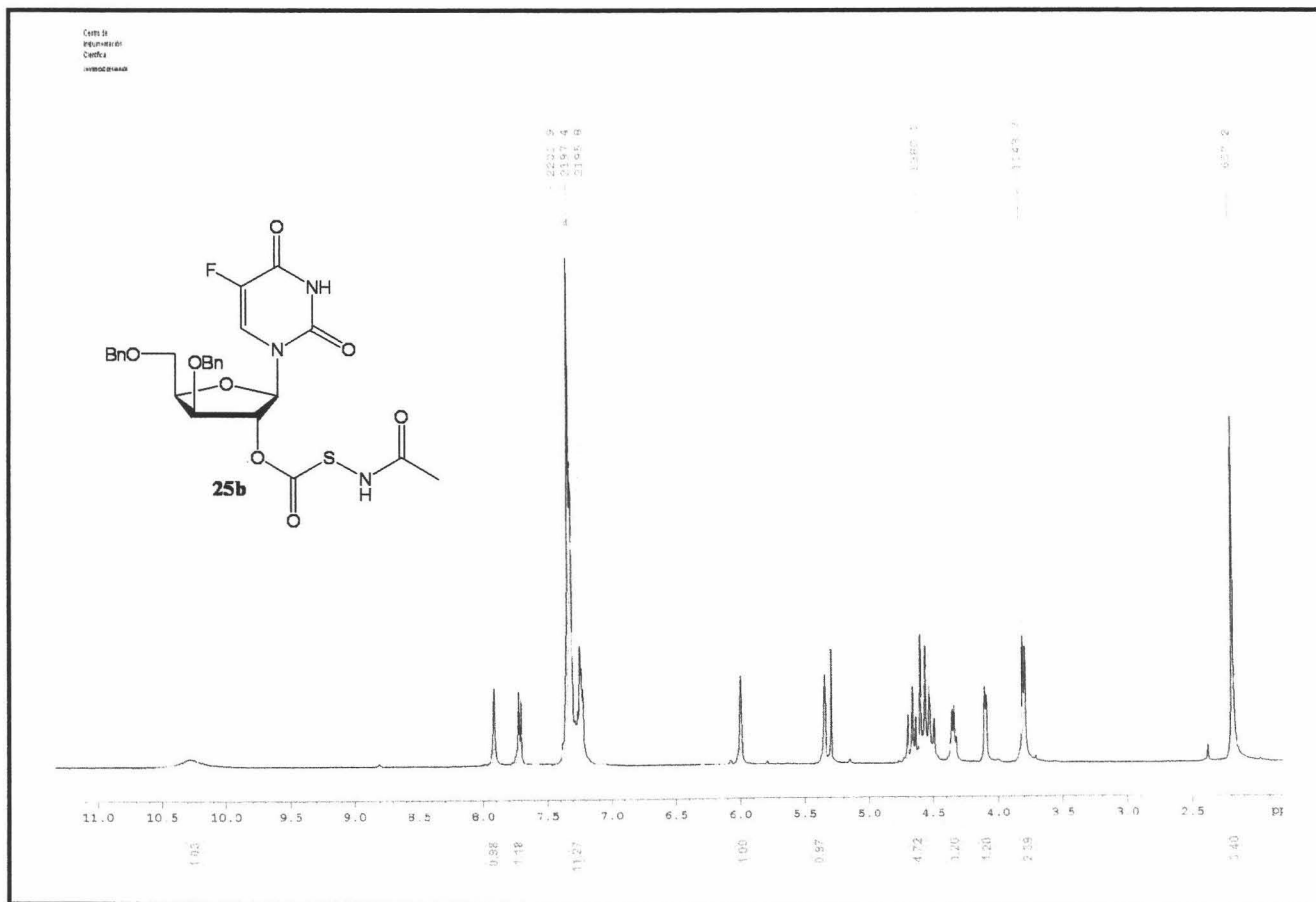


250

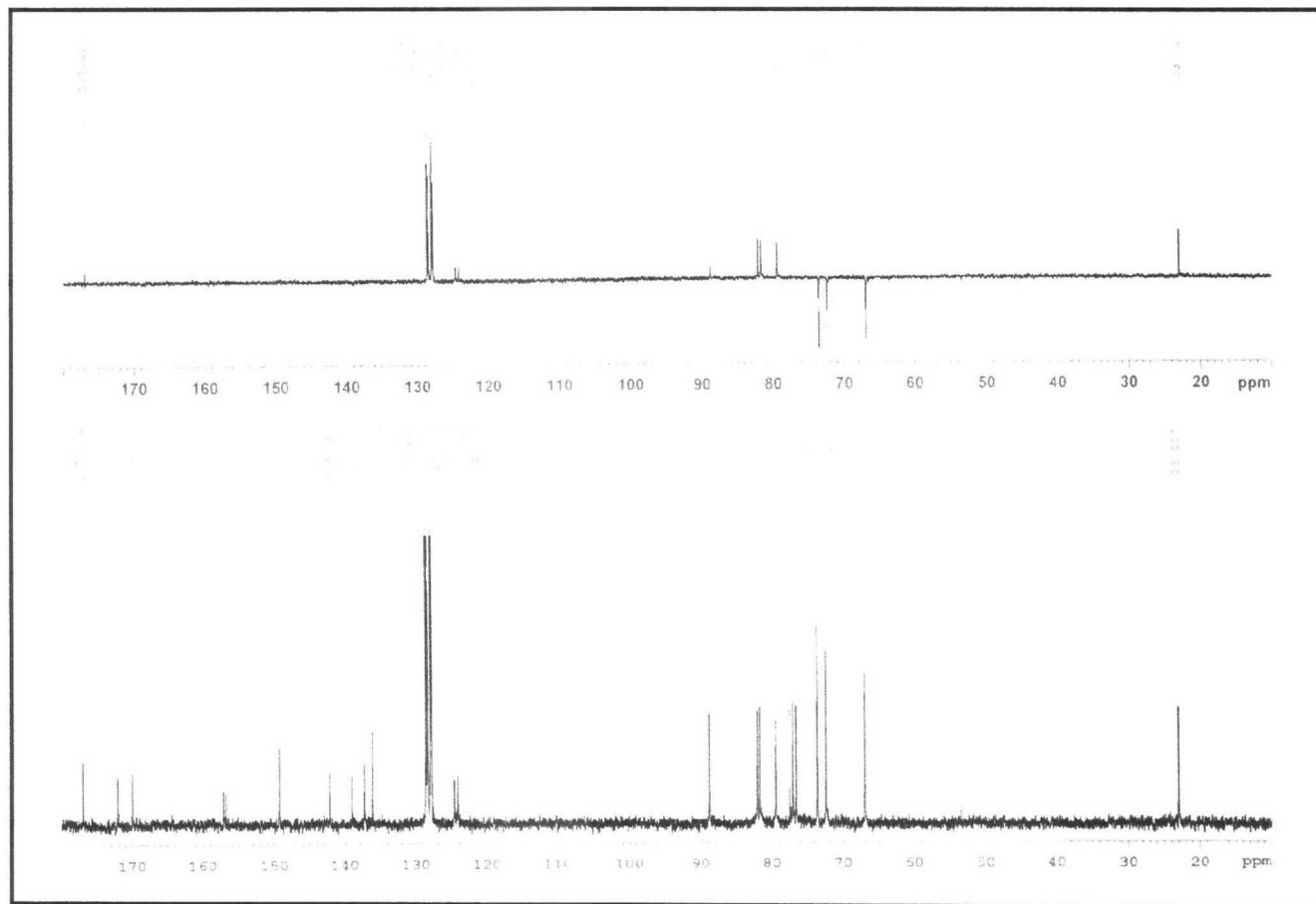
^1H -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercapto-carbonil-3',5'-di-O-bencil- β -D-xilofuranosil)uracilo. 24b



¹³C-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptoconyl-3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)uracilo. 24b



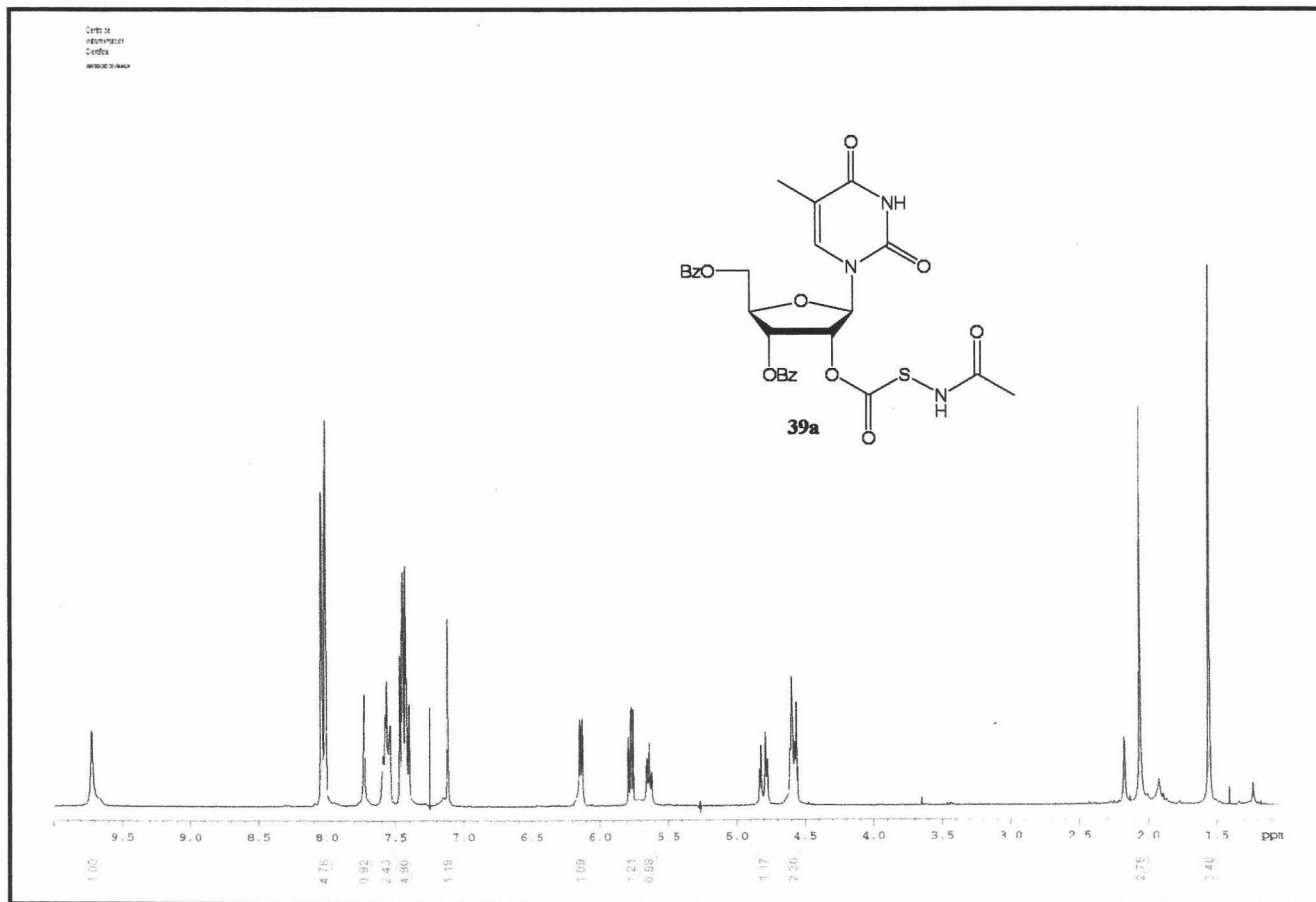
¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (25b)



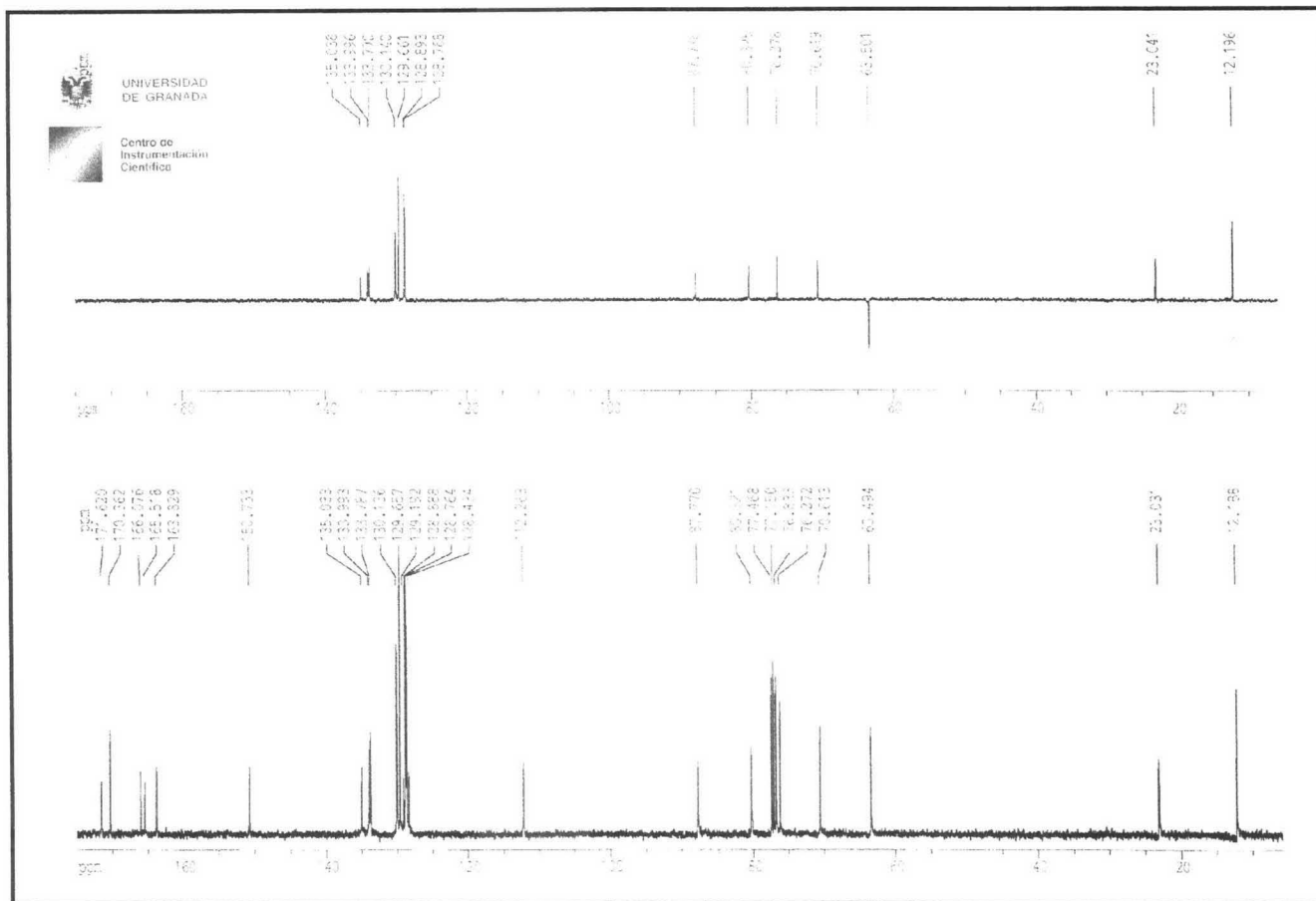
253

^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (25b)

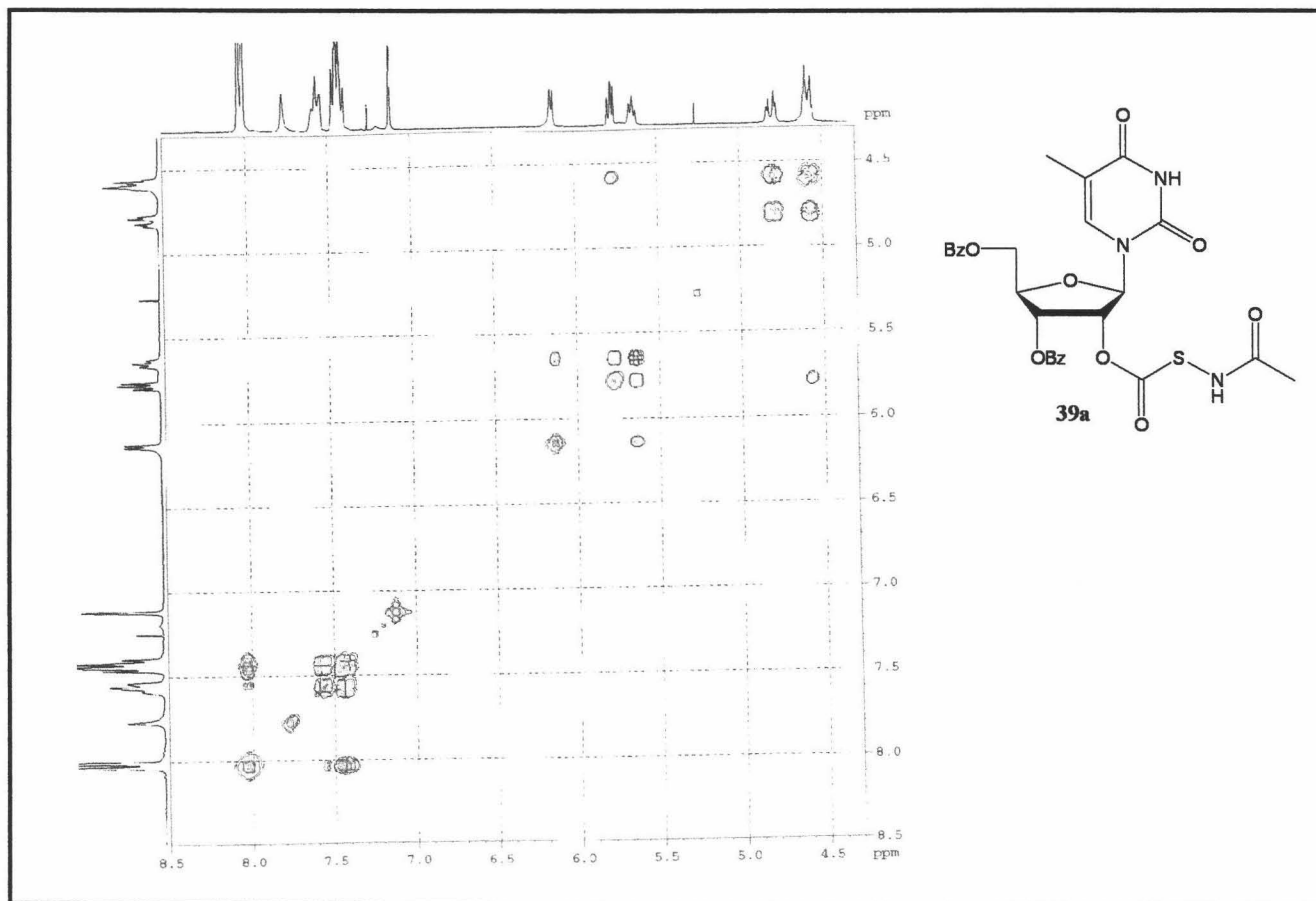
254



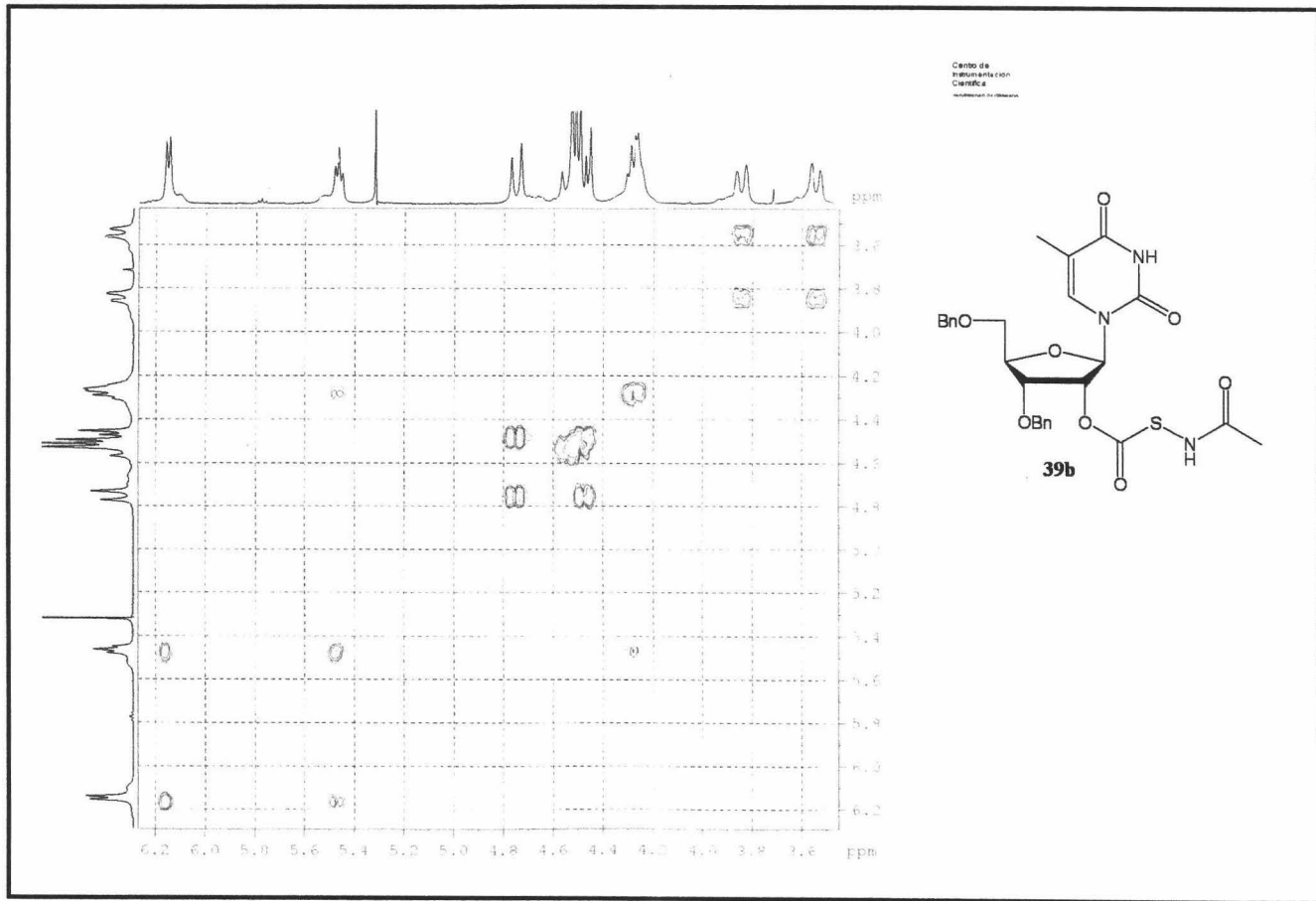
¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)timina. 39a



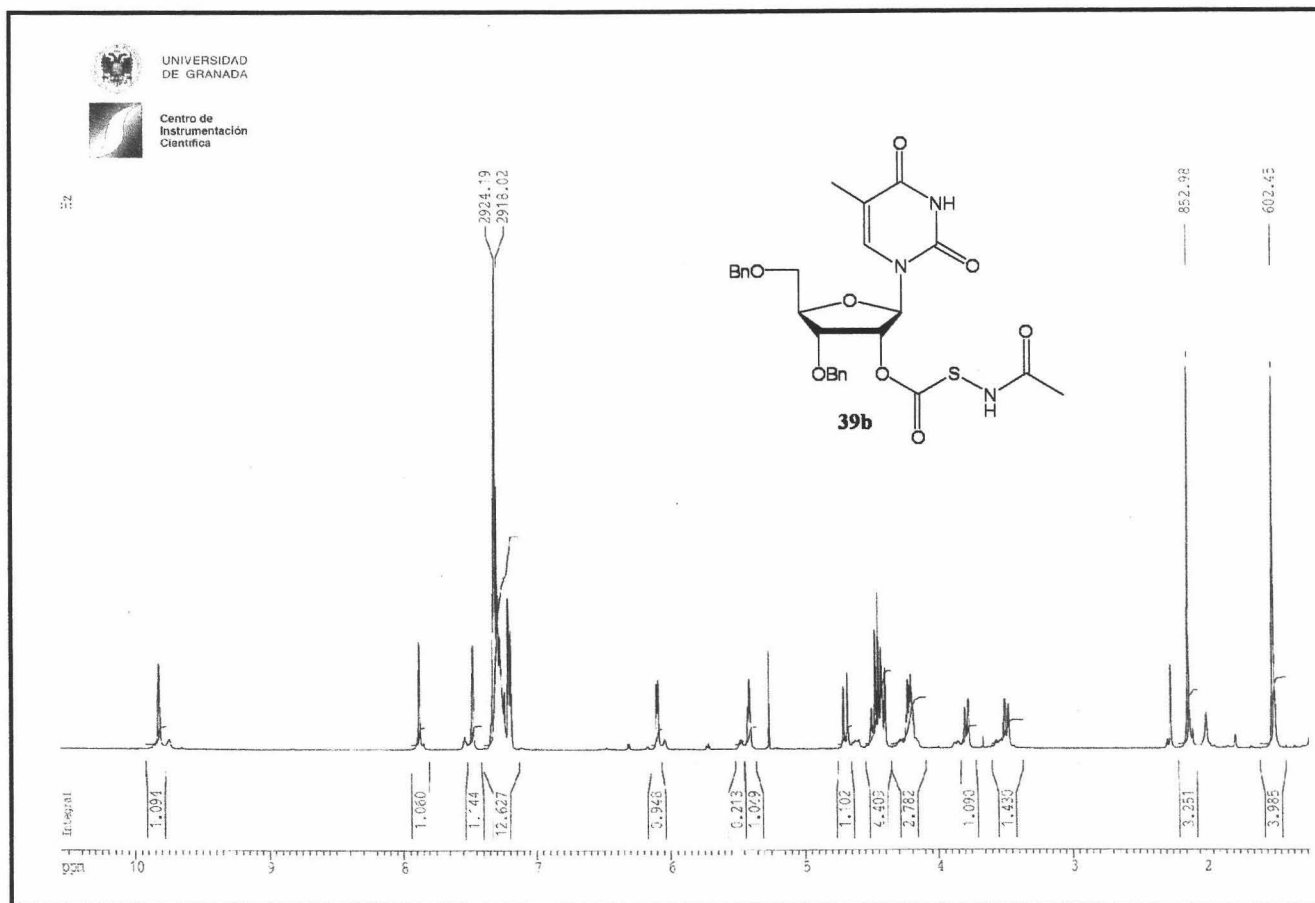
^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercapto-carbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)timina. 39a



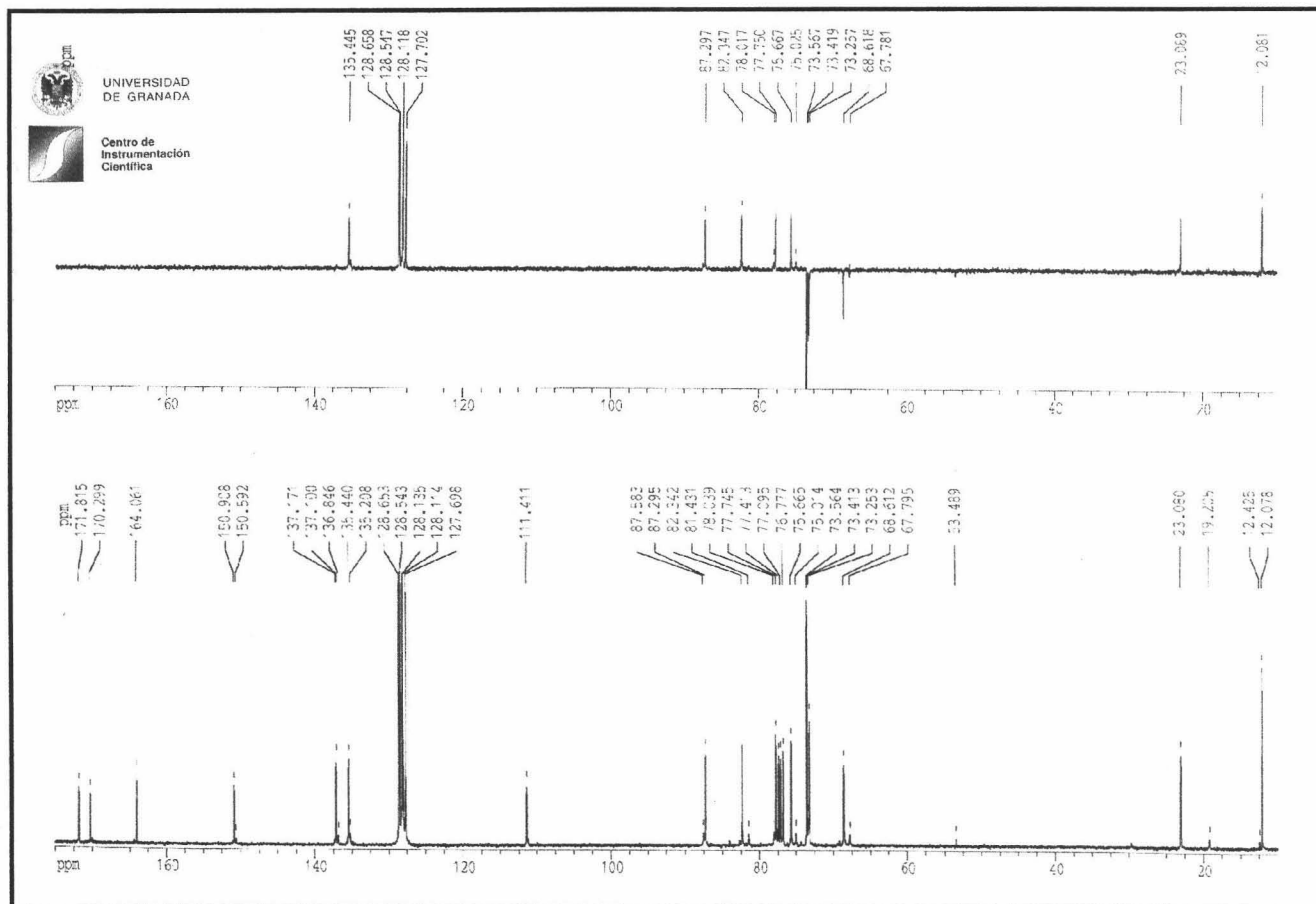
COSY. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)timina. (39a)



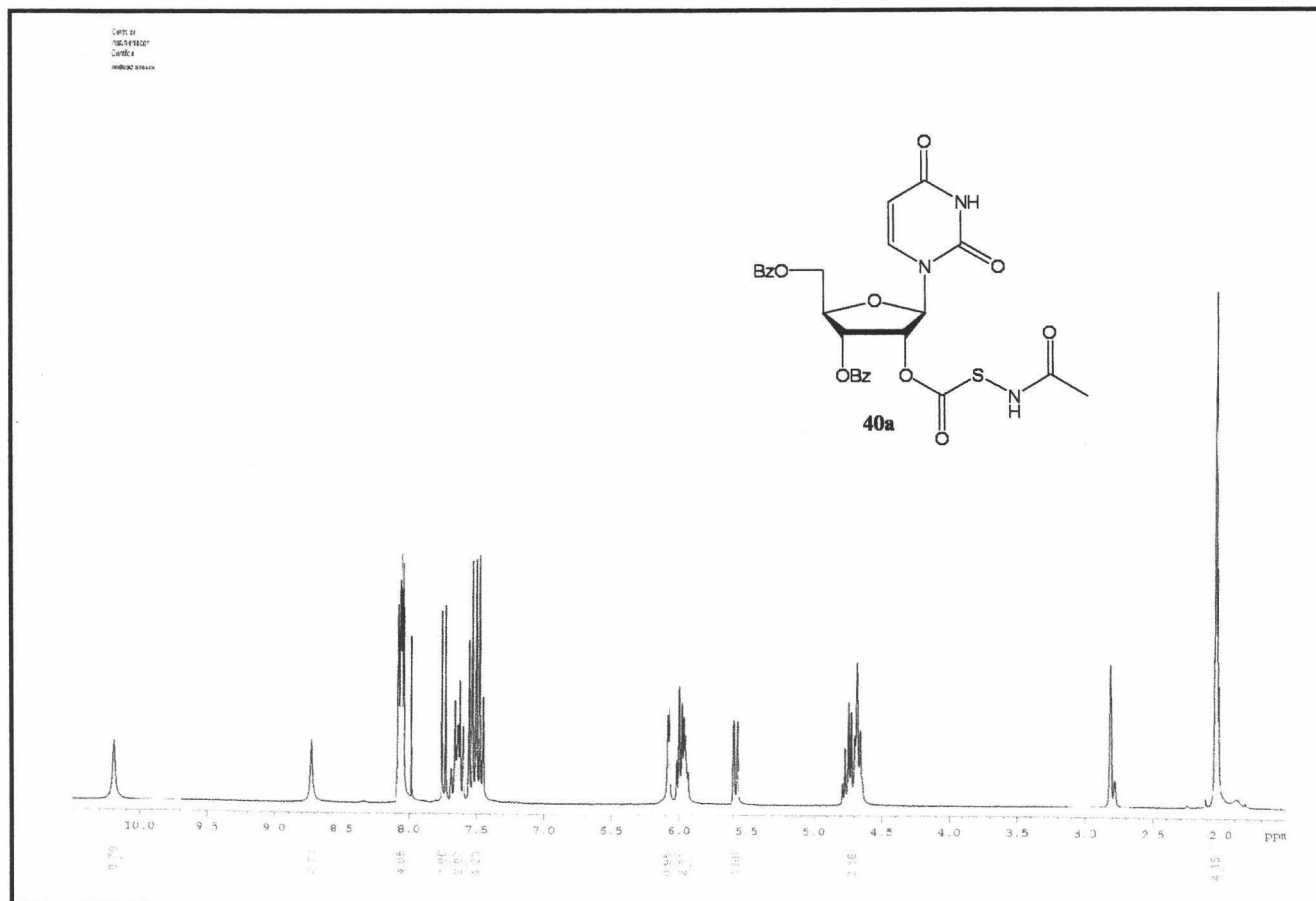
COSY. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)timina. (39b)



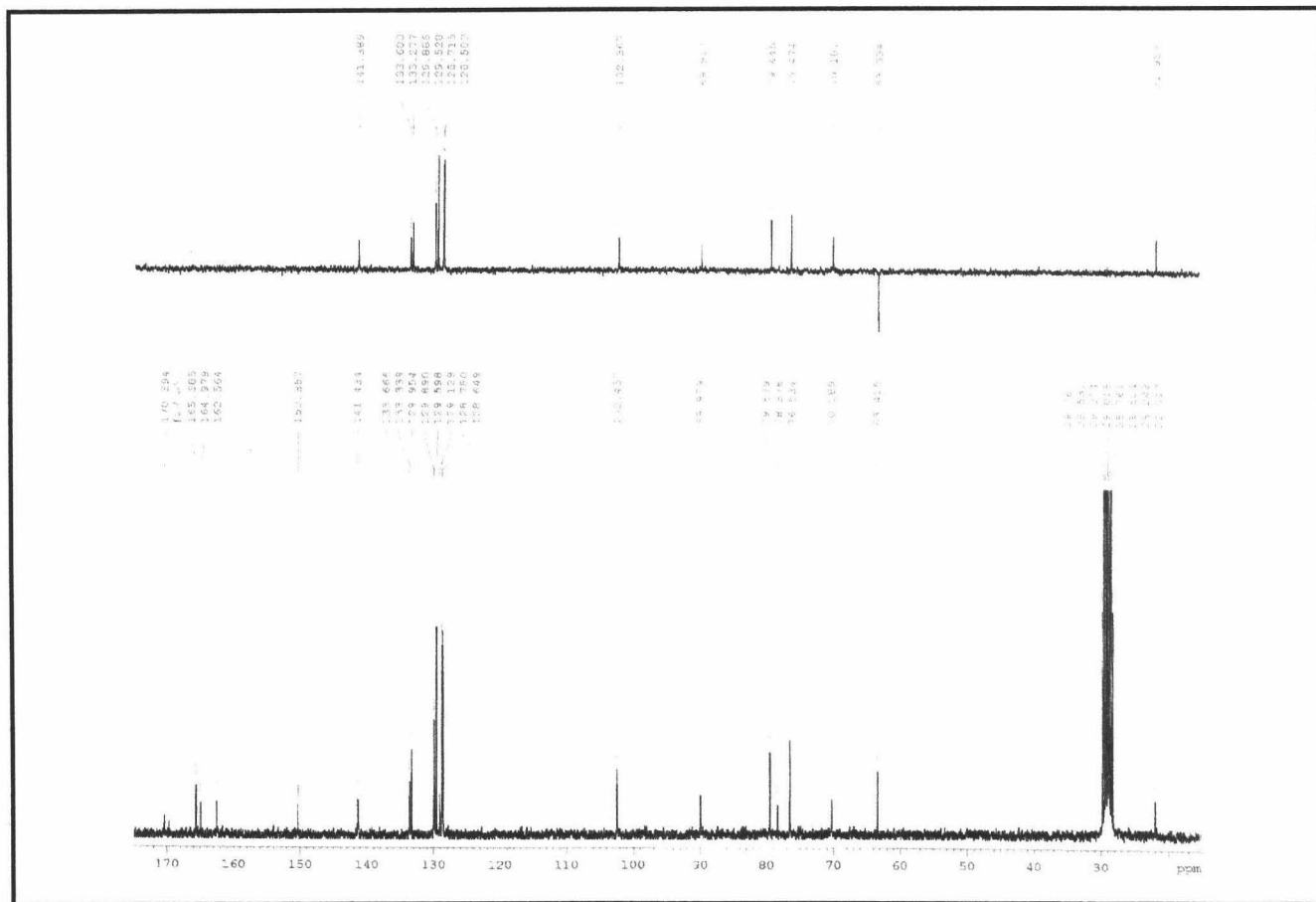
¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)timina. 39b



¹³C-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)timina. 39b

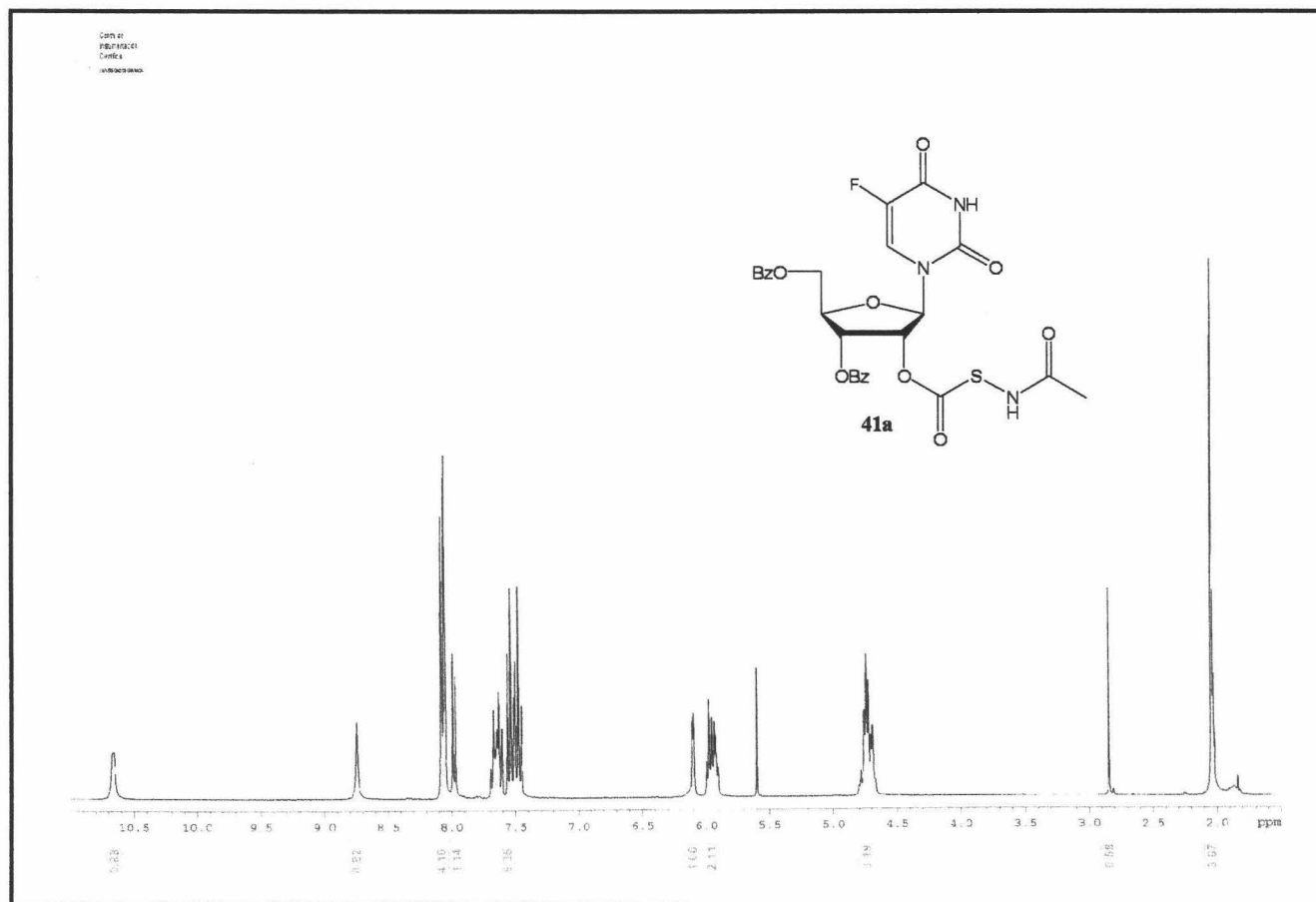


¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)uracilo. 40a

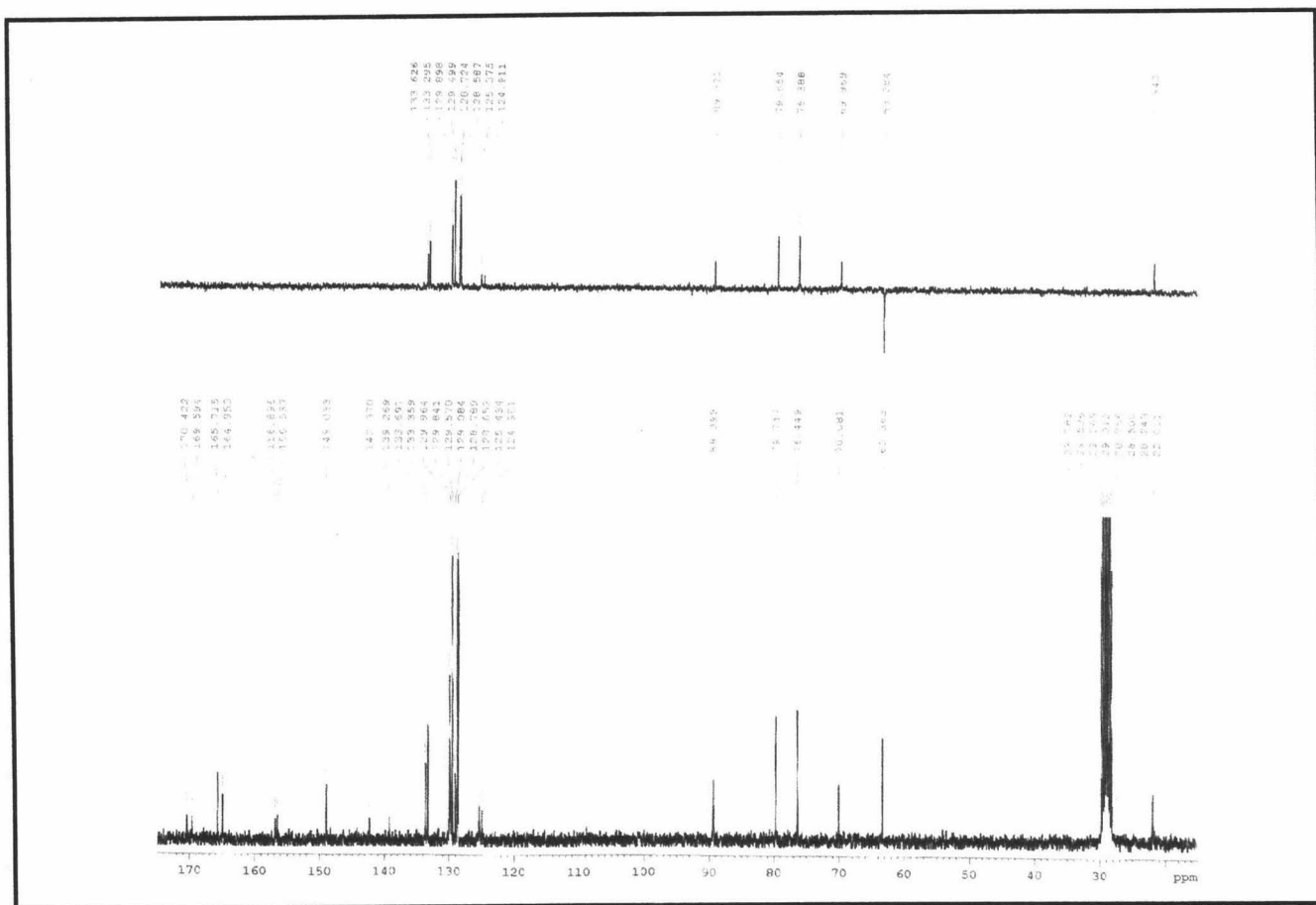


^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercapto-carbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)uracilo. 40a

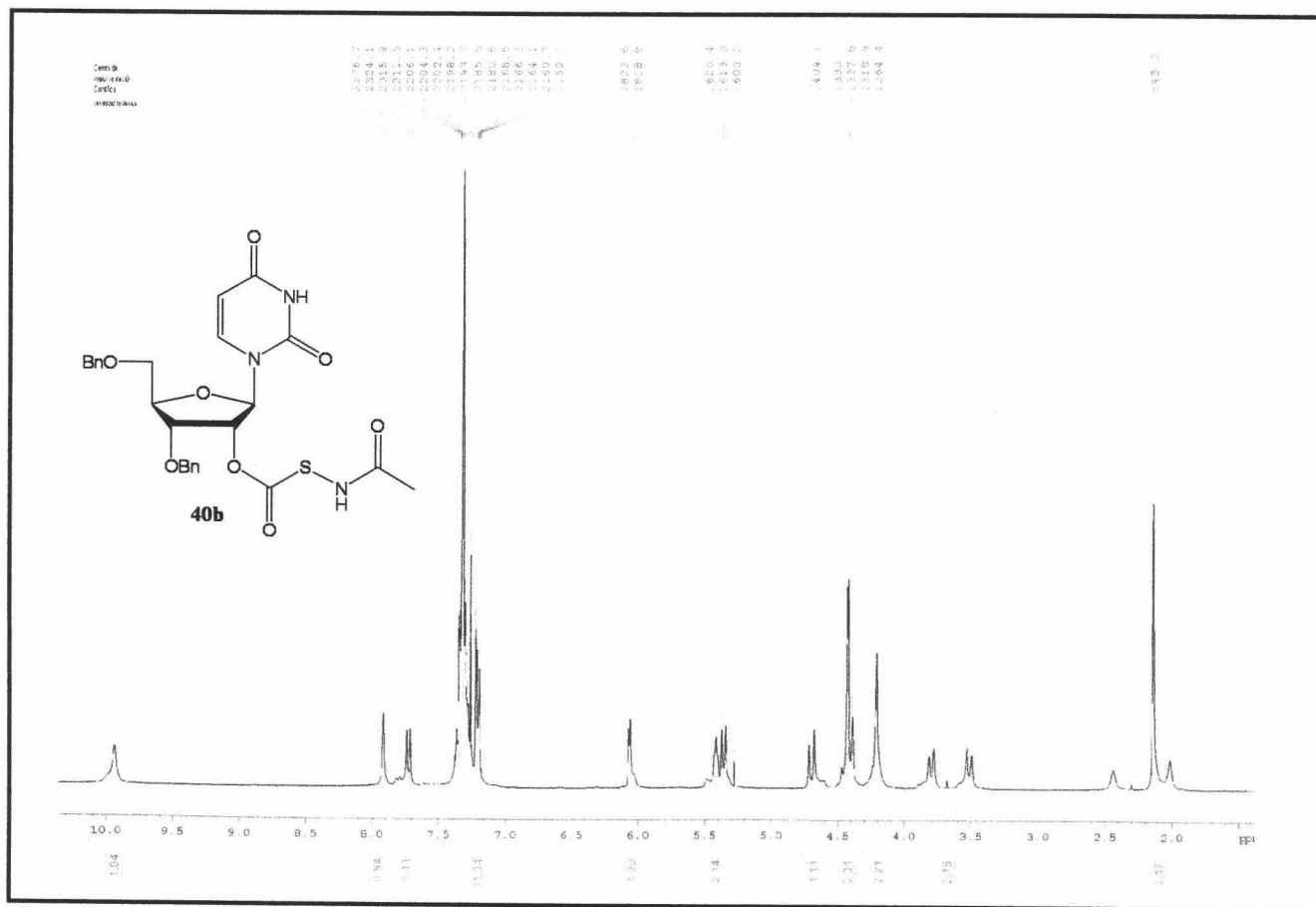
262



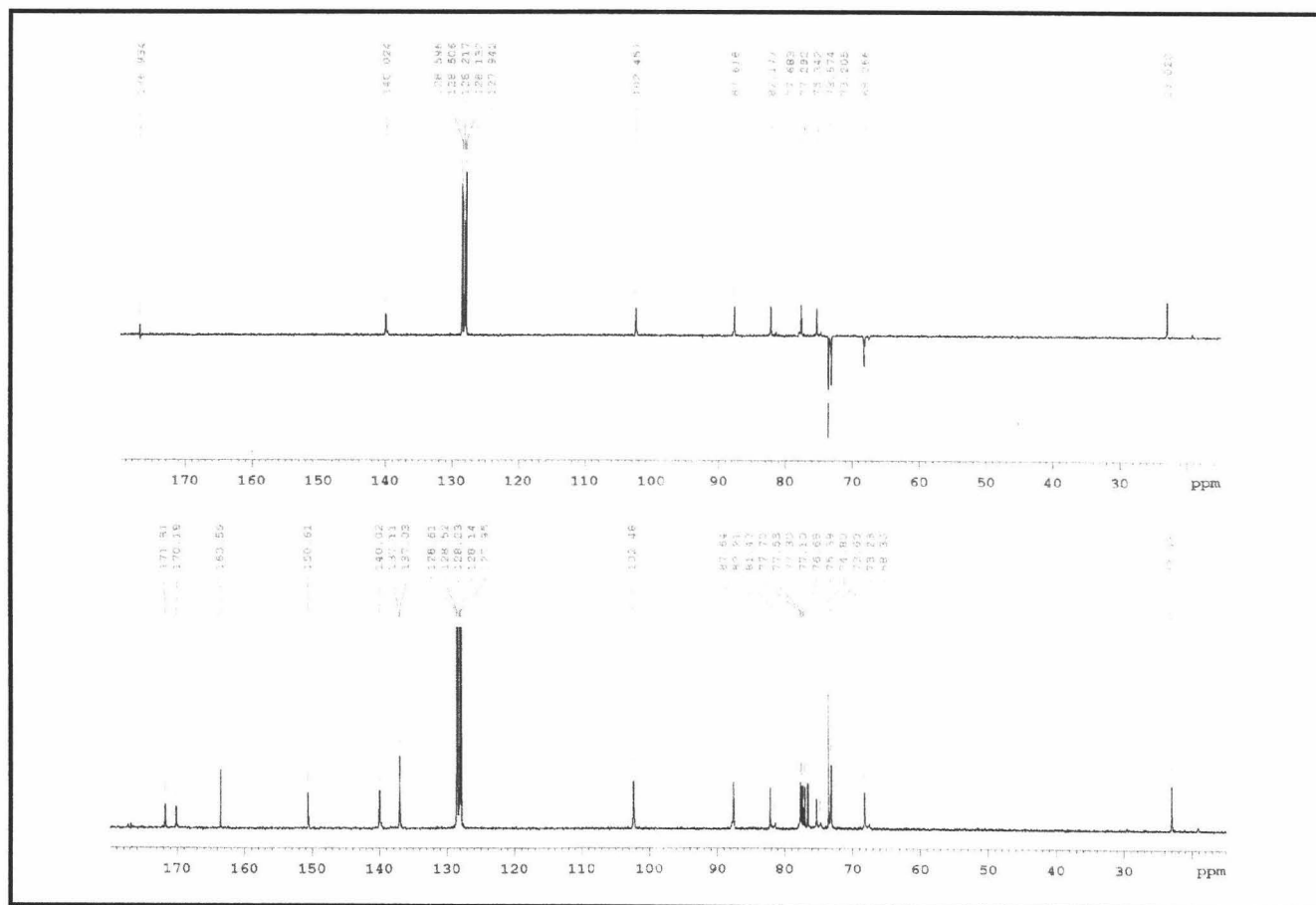
¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo. (41a)



¹³C-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo. (41a)

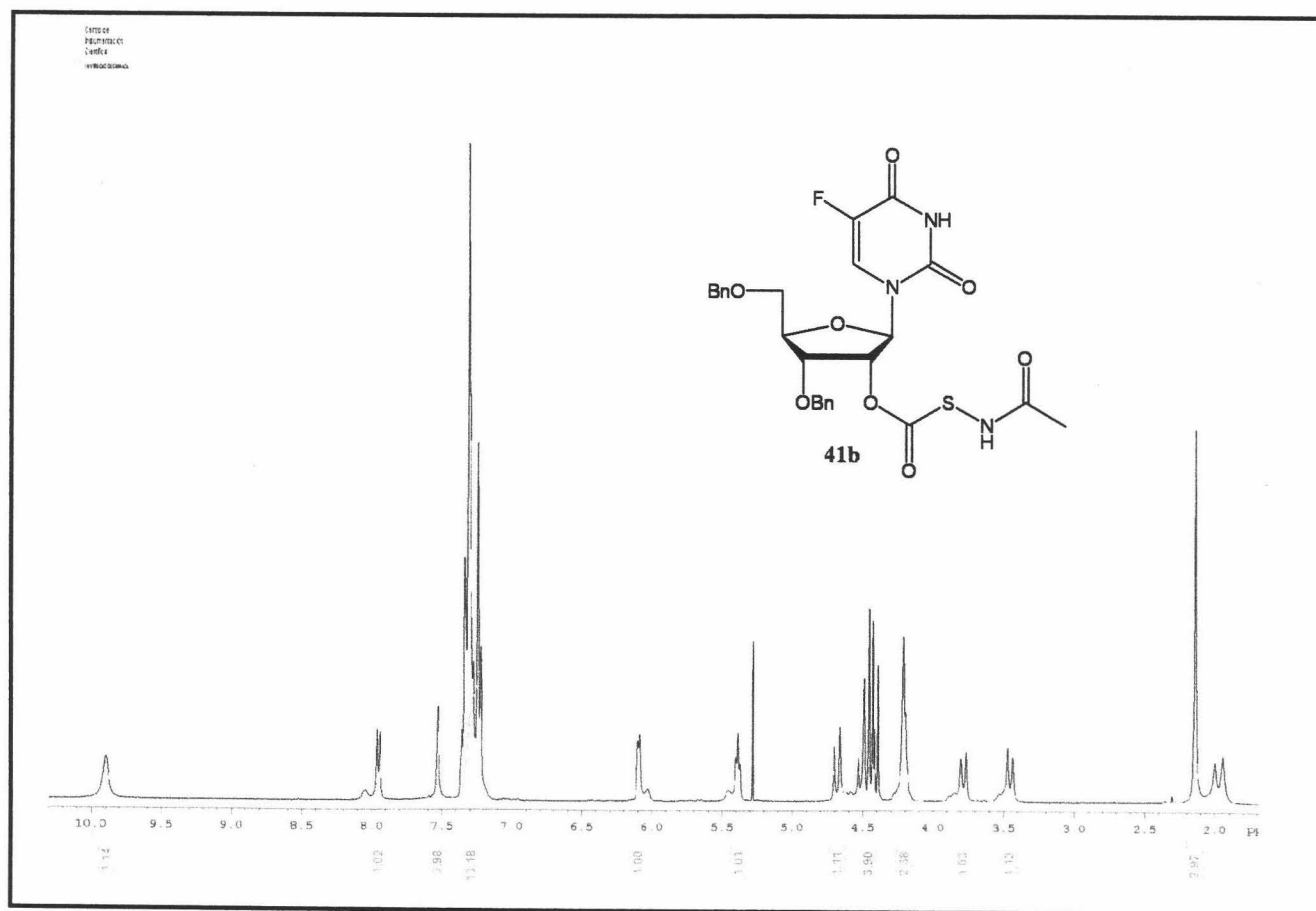


¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)uracilo. 40b

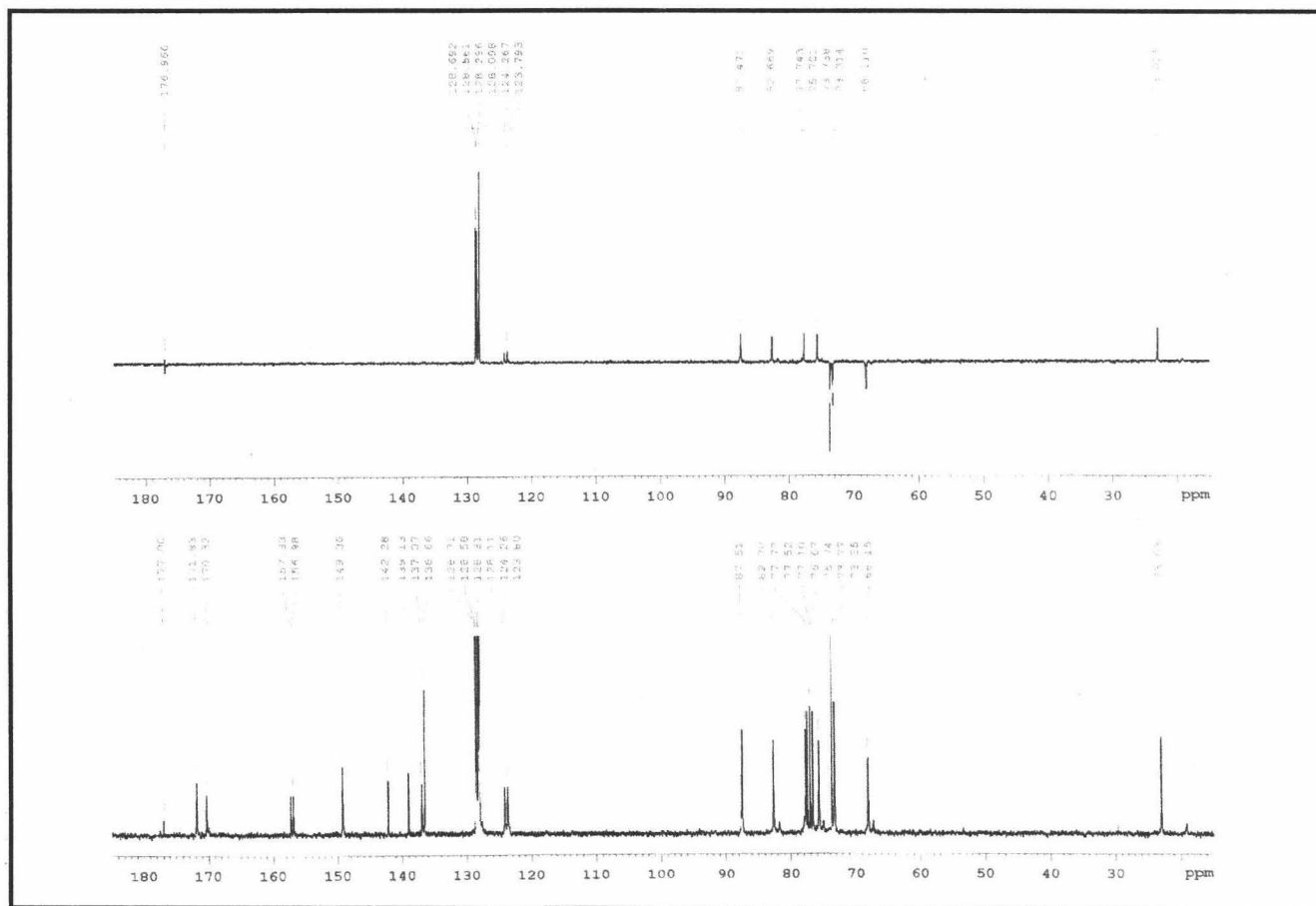


¹³C-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)uracilo.40b

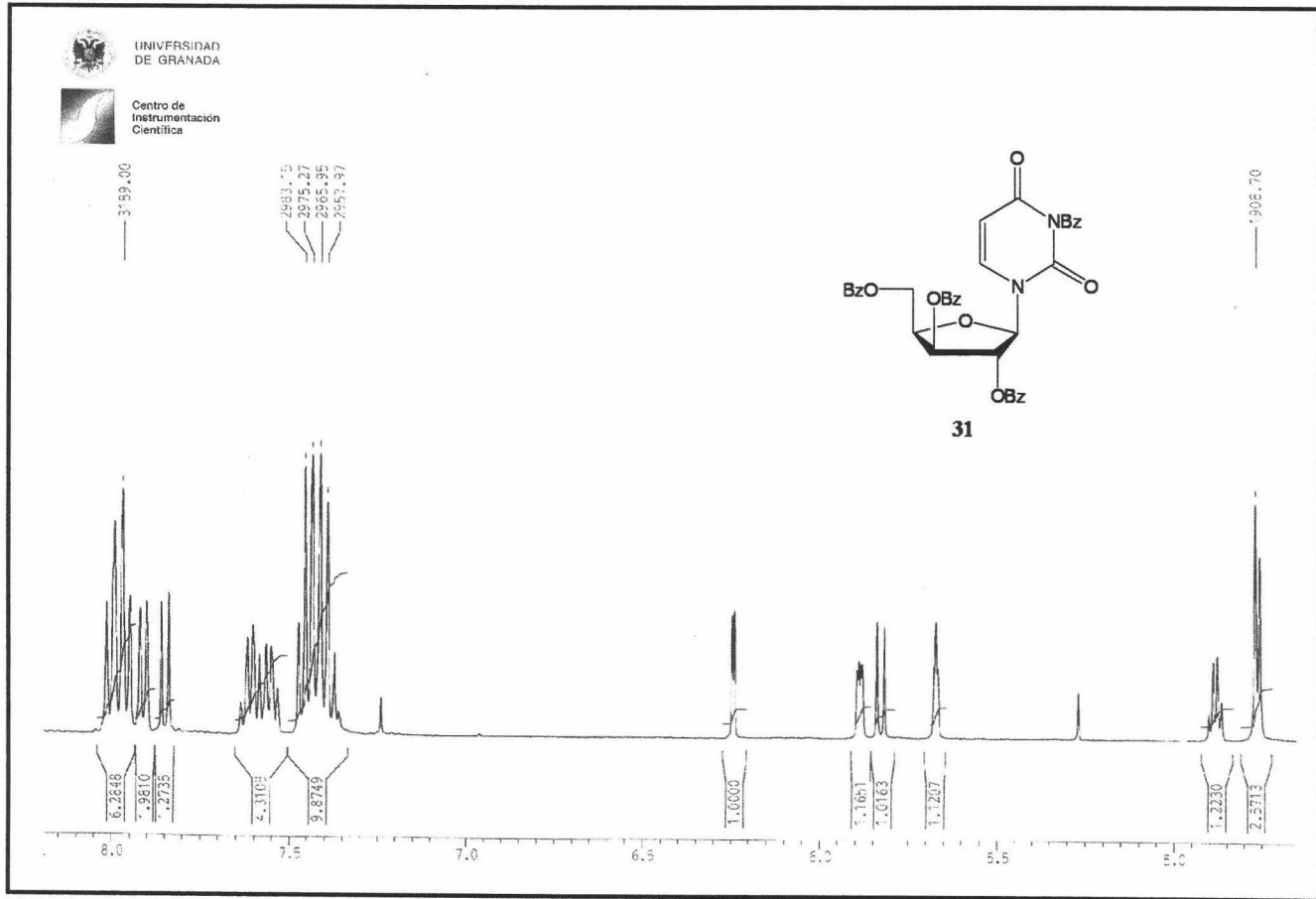
266



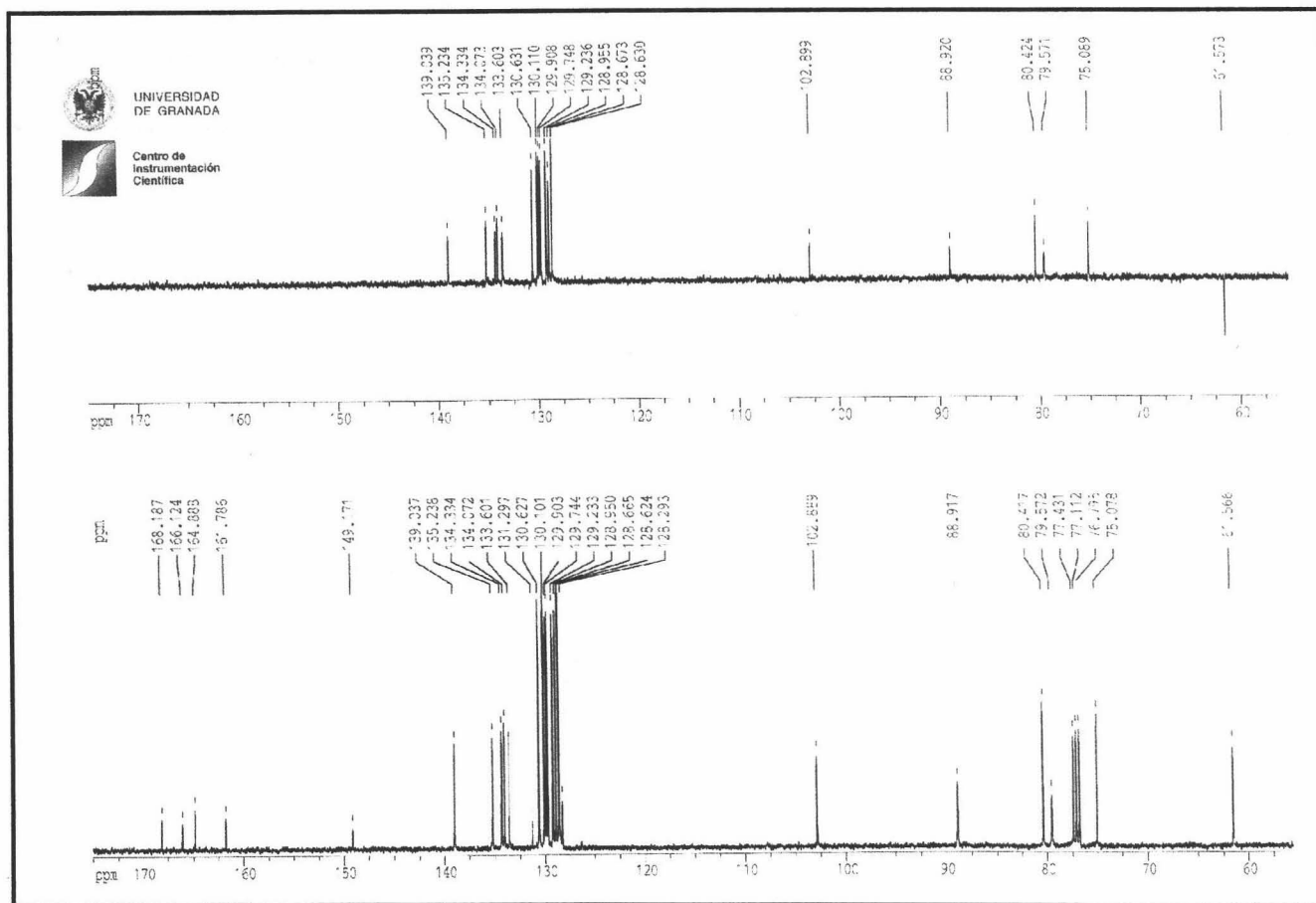
¹H-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo (41b).



^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-bencil- β -D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo (41b).

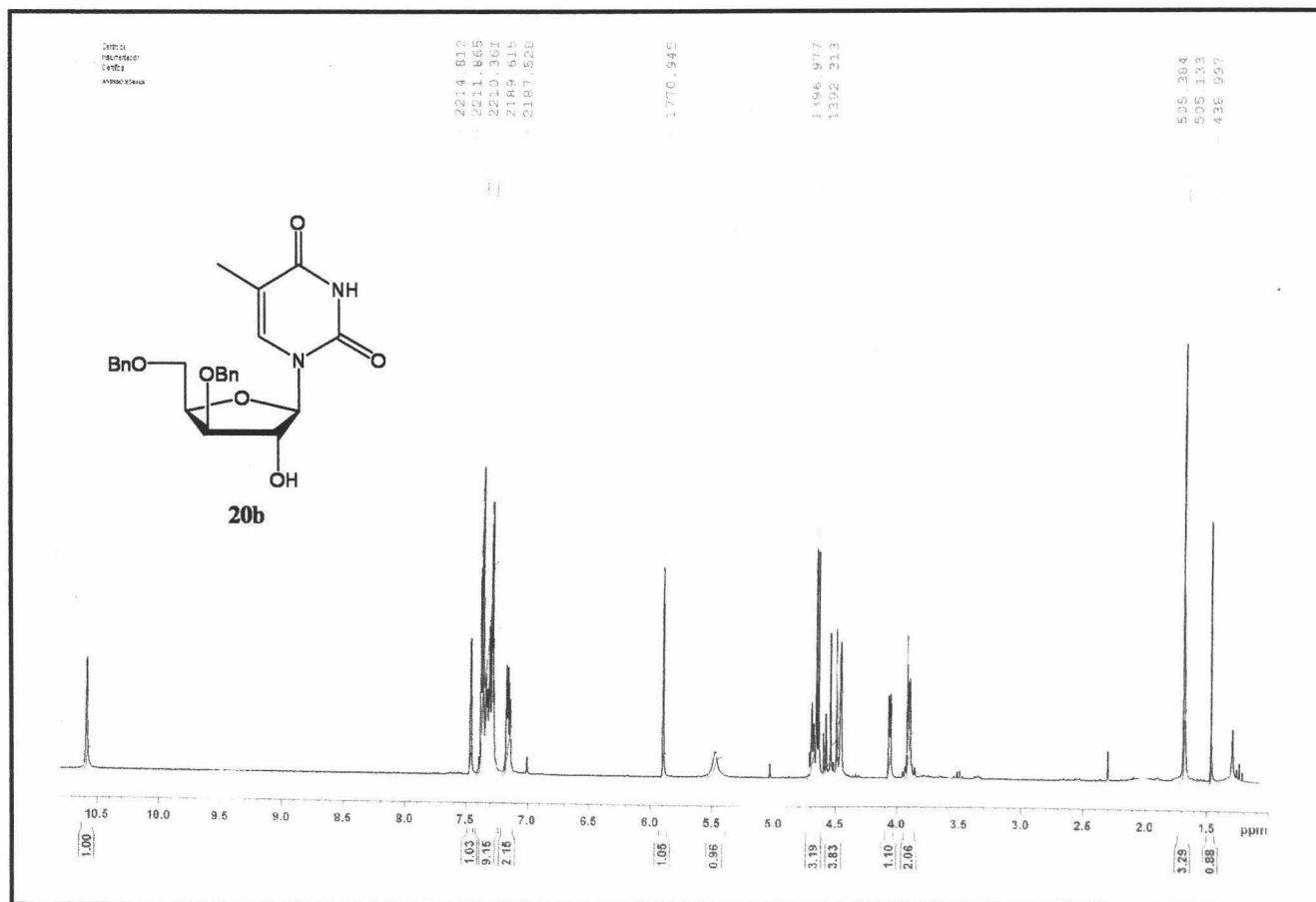


¹H-RMN. 3-benzoyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-xilofuranosil)uracilo. (31)

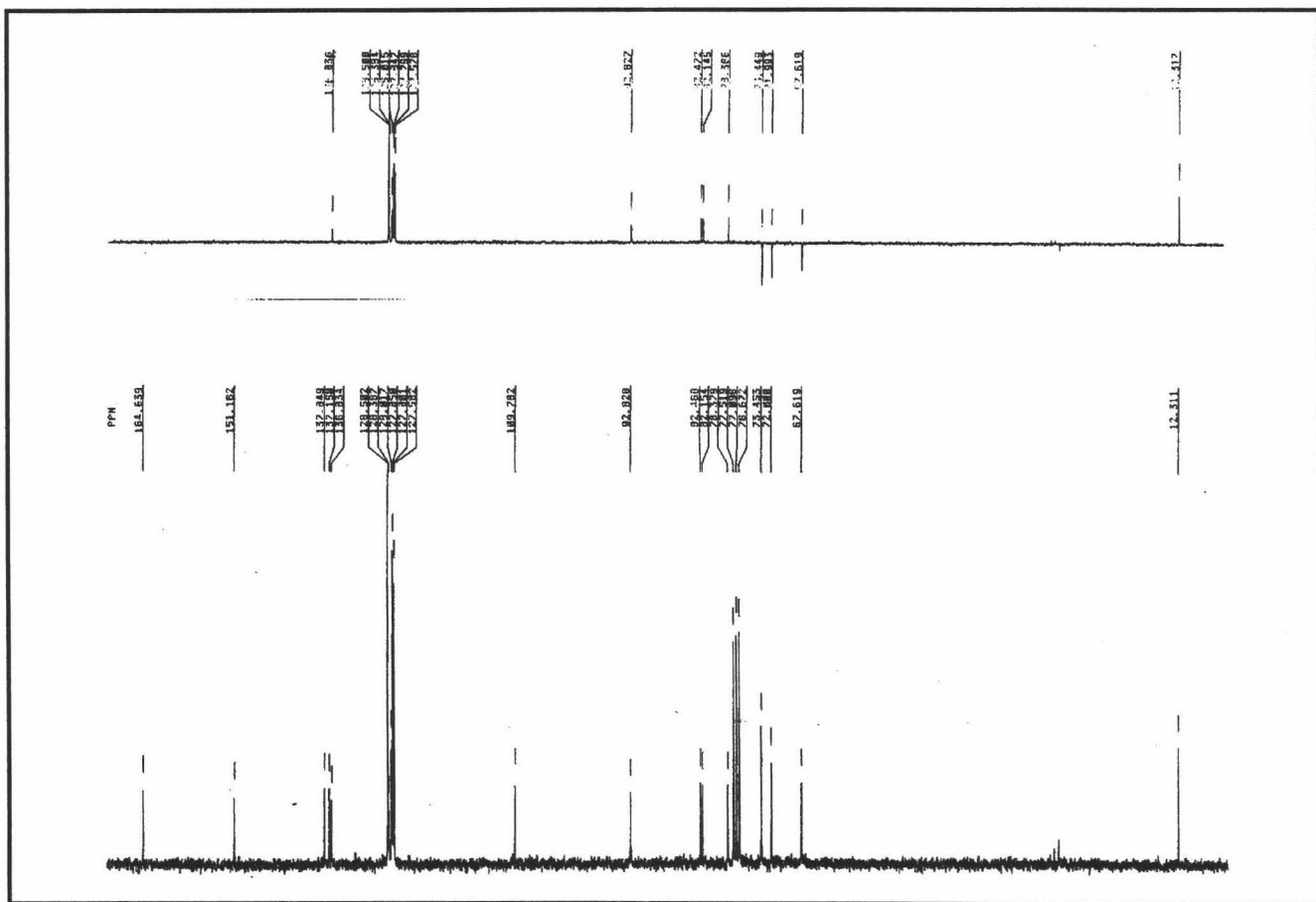


¹³C-RMN. 3-benzoyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-xilofuranosil)uracilo. (31)

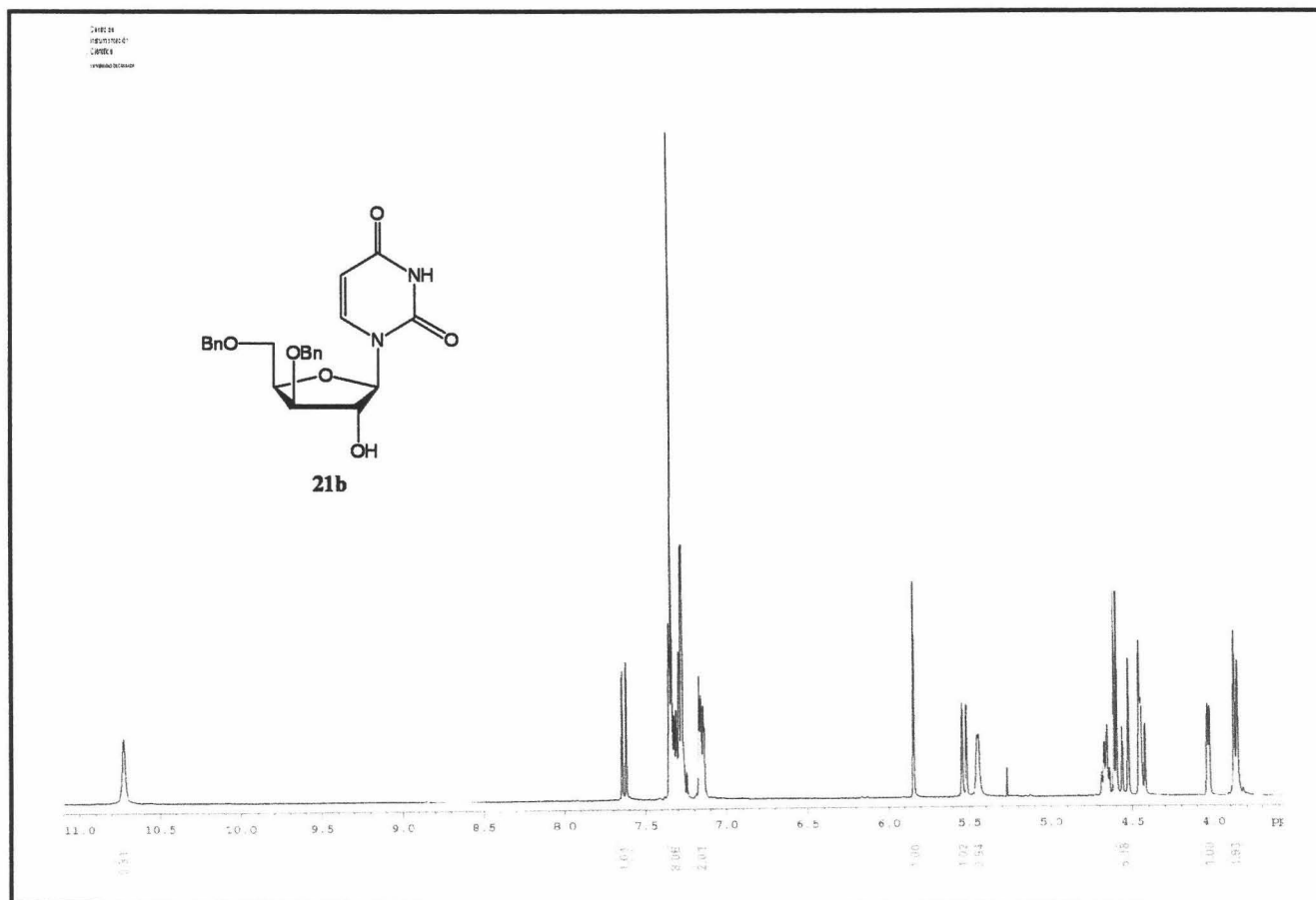
270



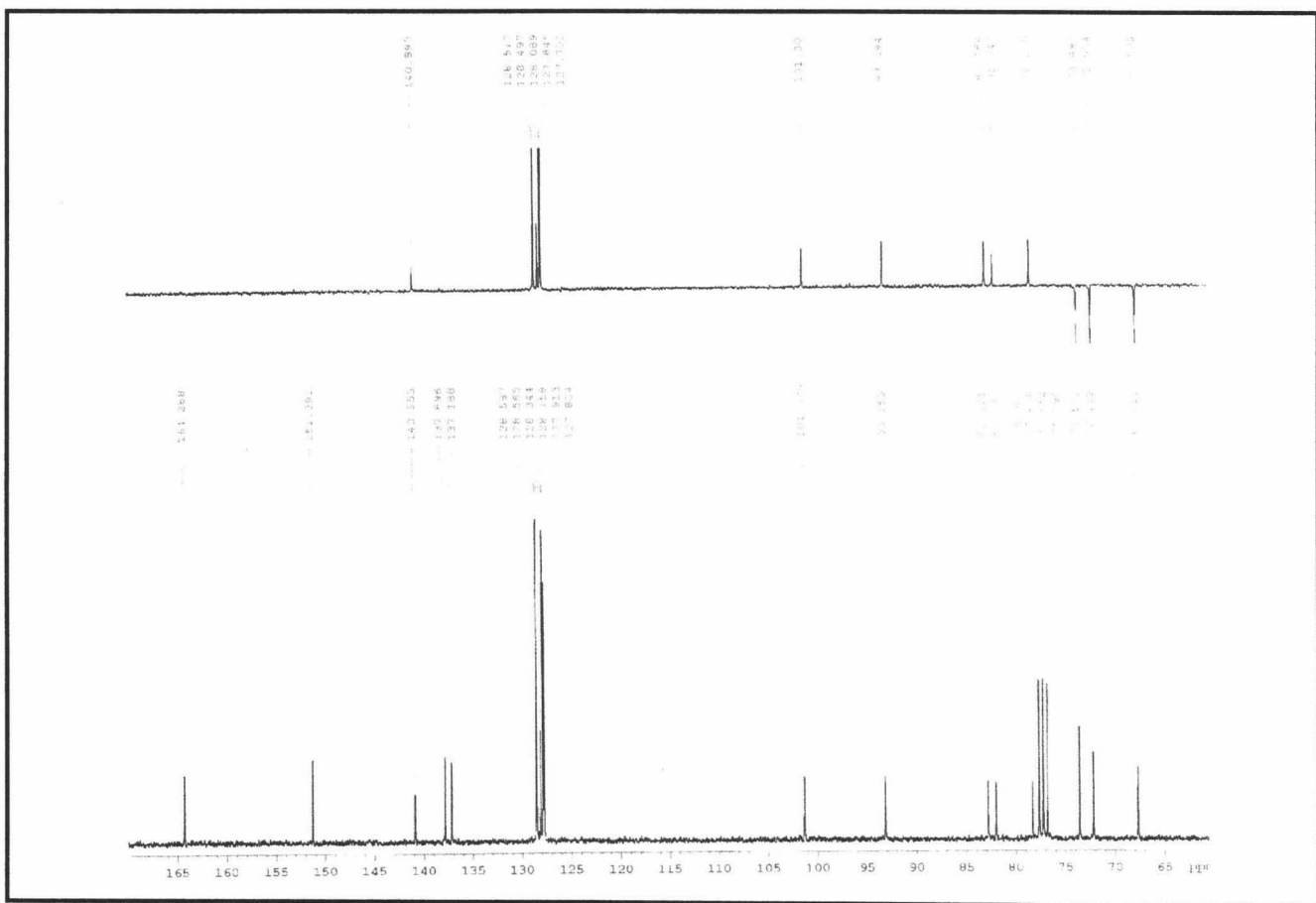
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)timina. (20b)



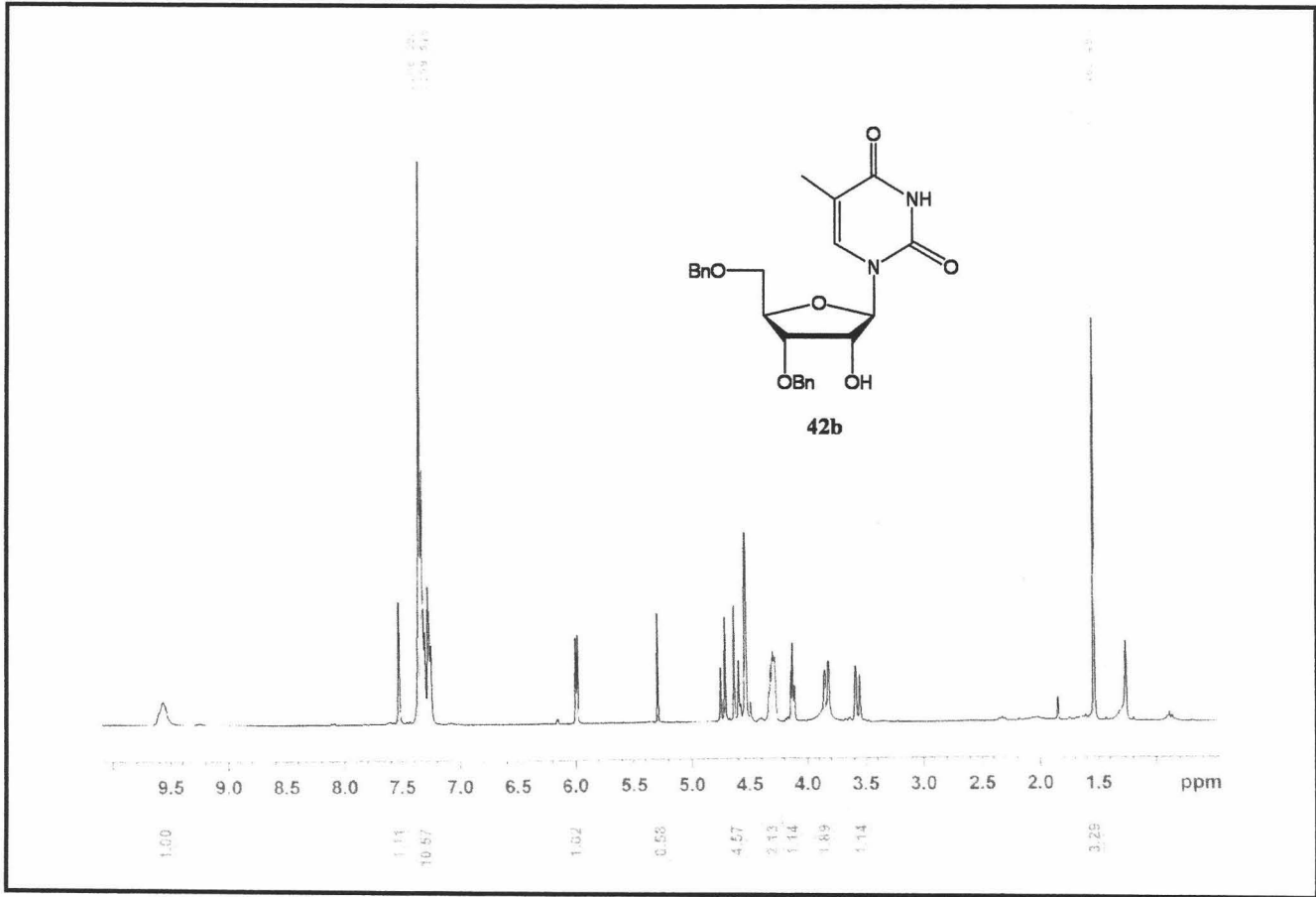
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)timina. (20b)



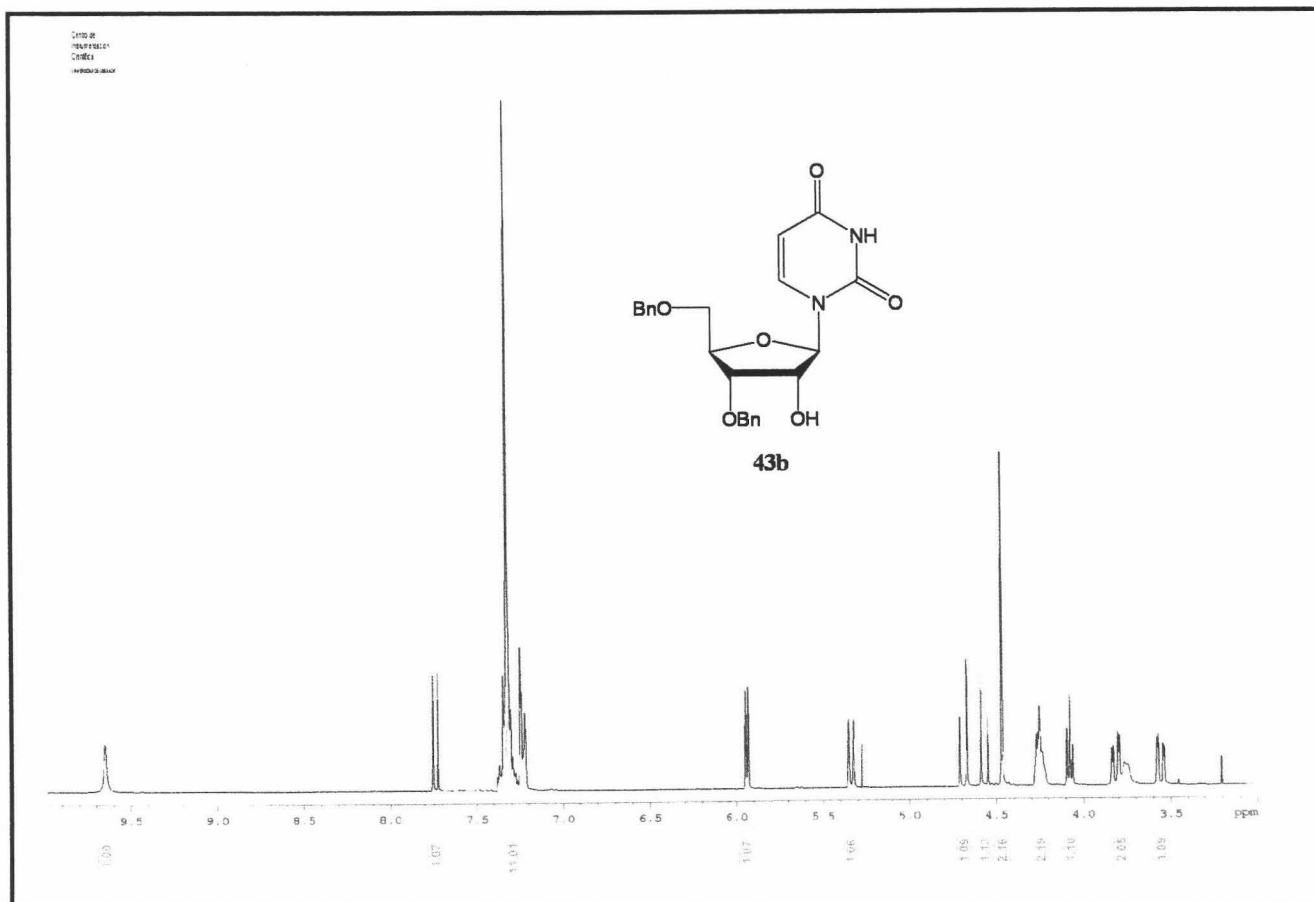
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (21b)



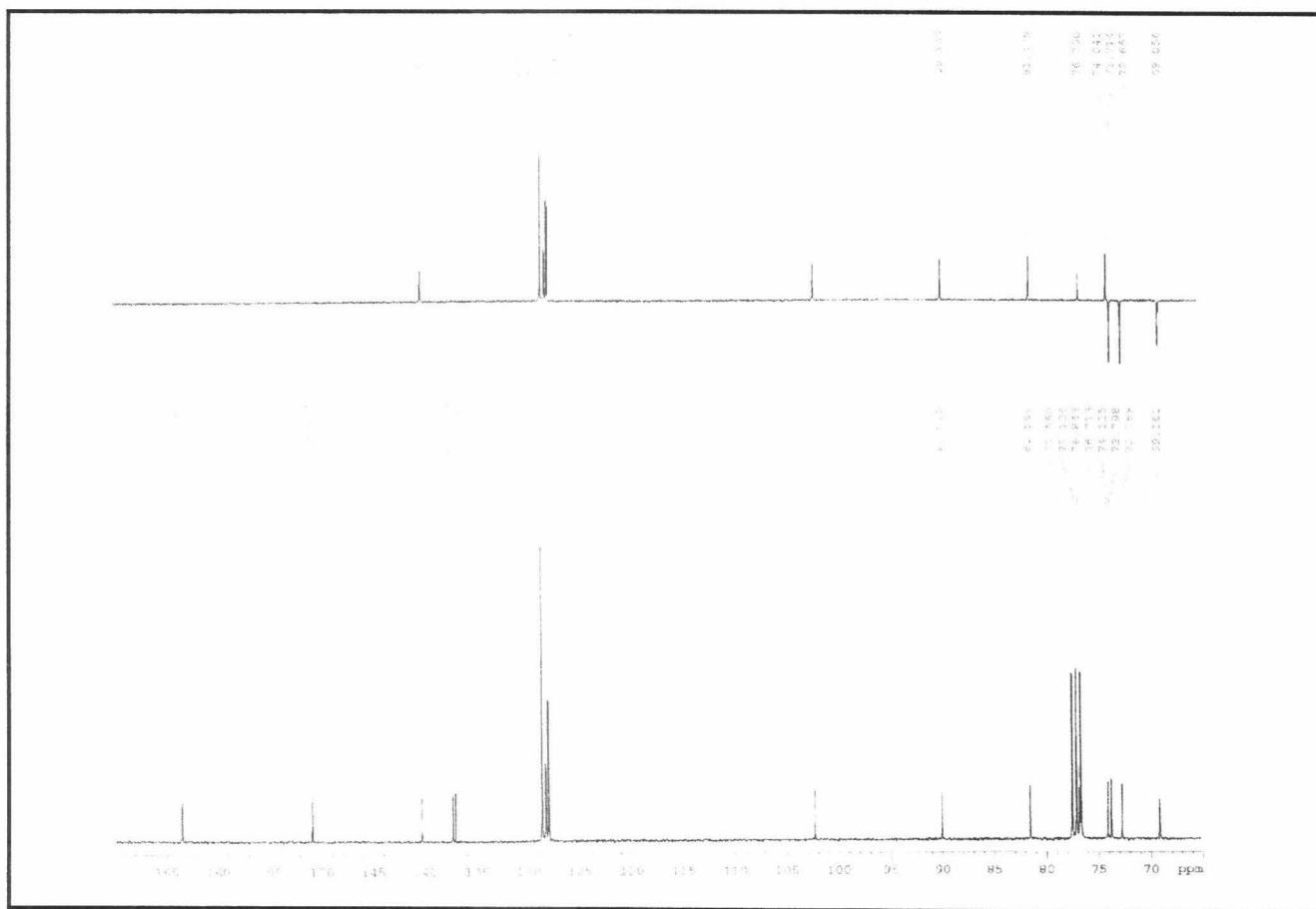
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (21b)



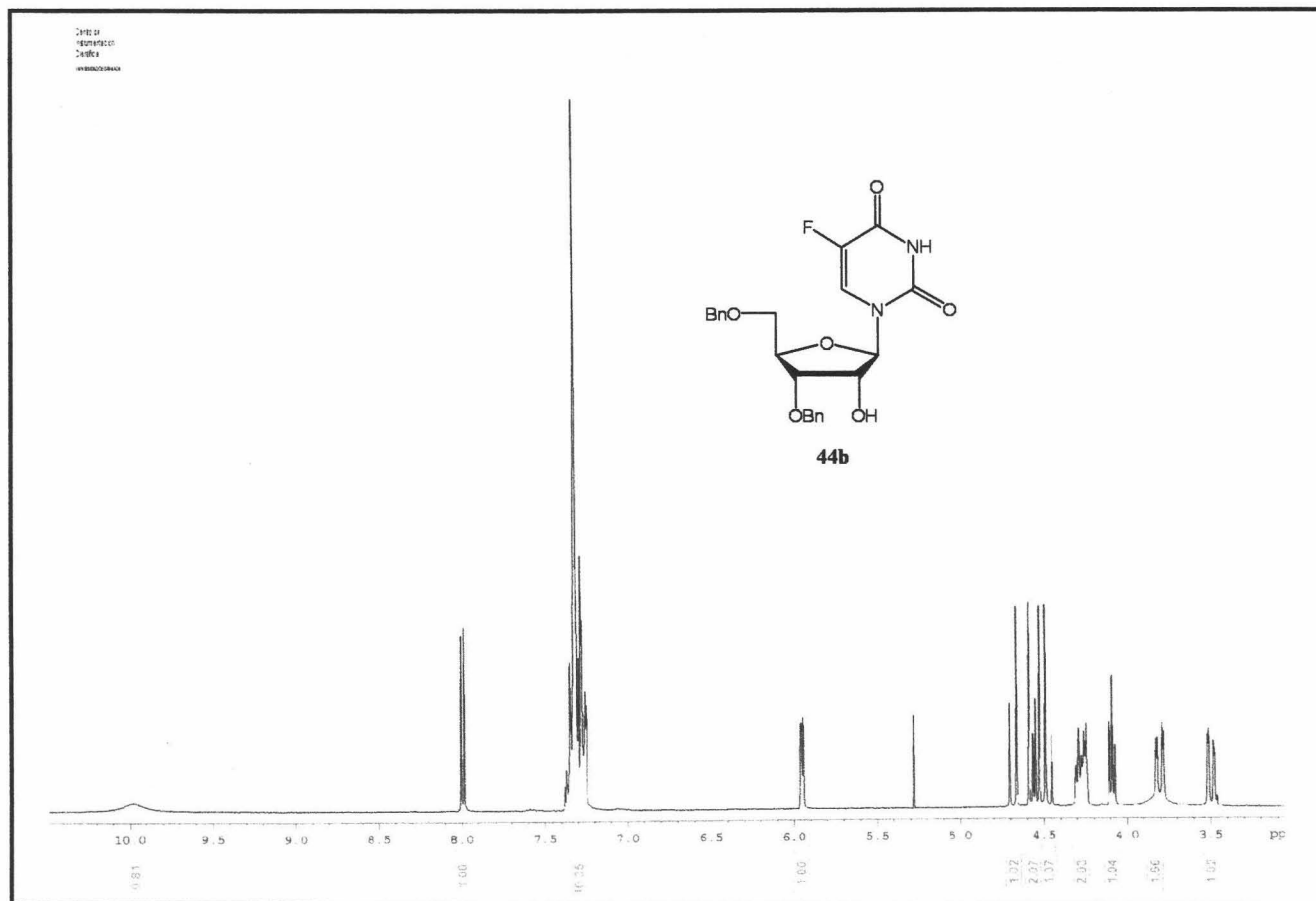
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)timina. (42b)



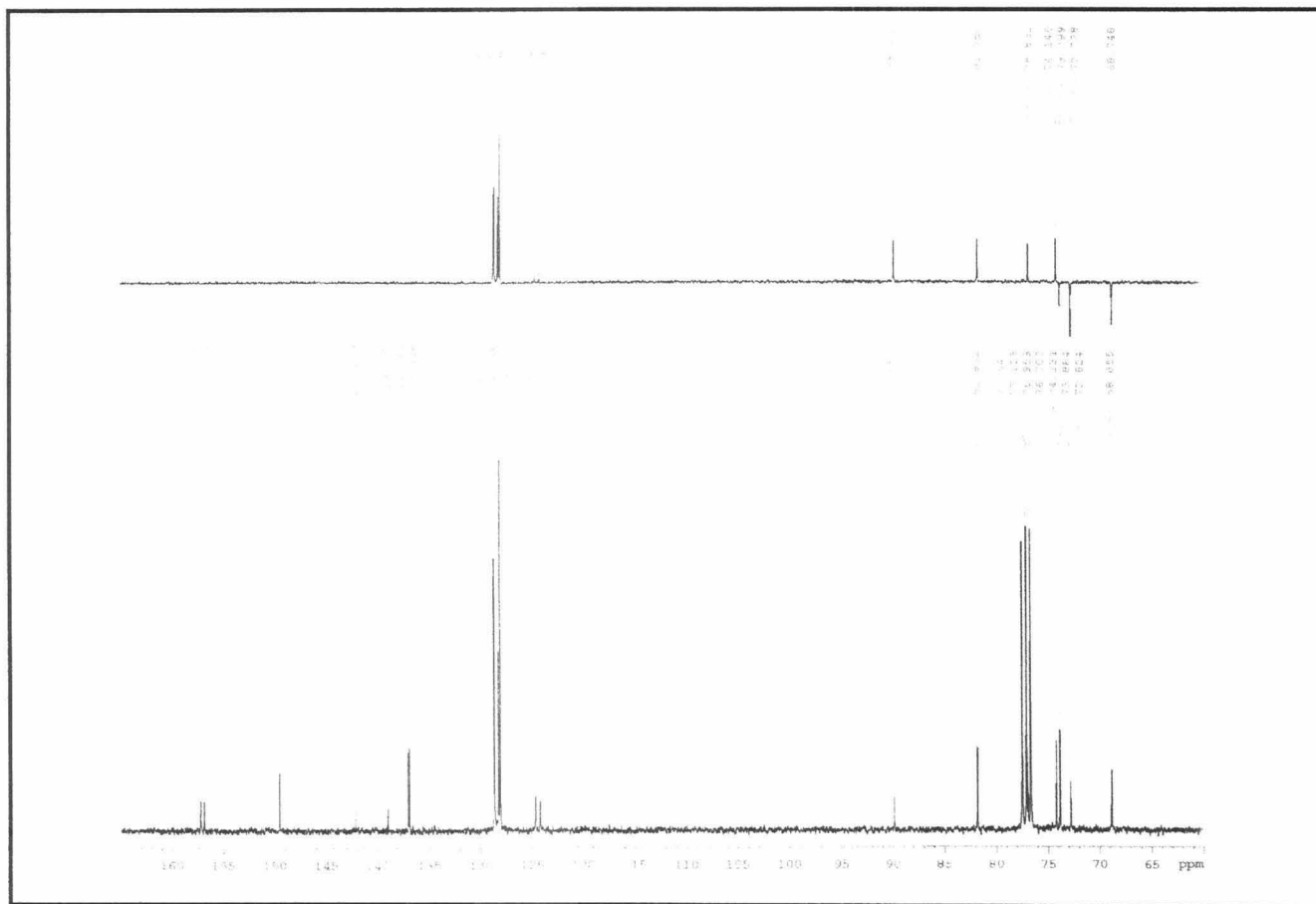
^1H -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil- β -D-ribofuranosil)uracilo. (43b)



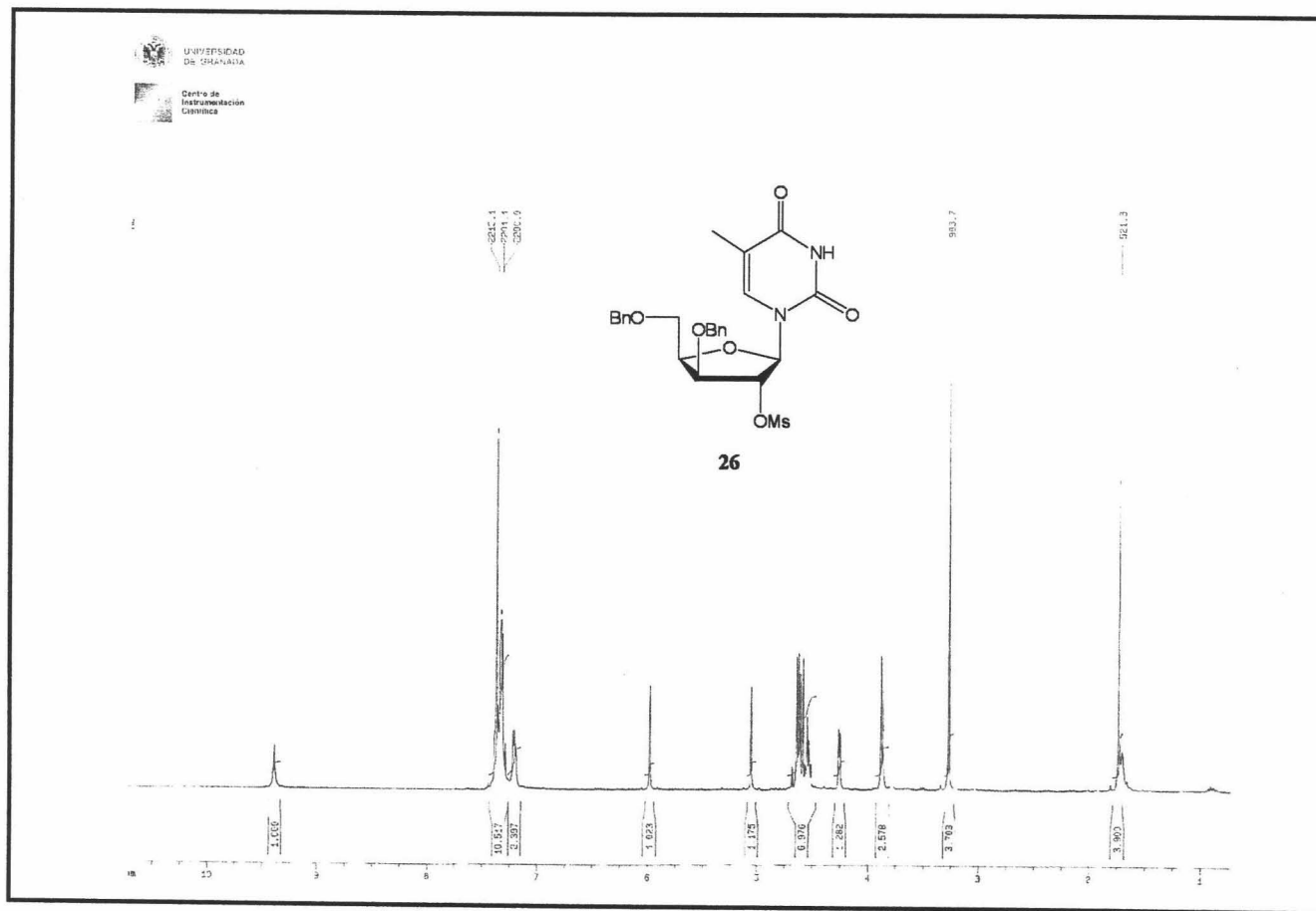
^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil- β -D-ribofuranosil)uracilo. (43b)



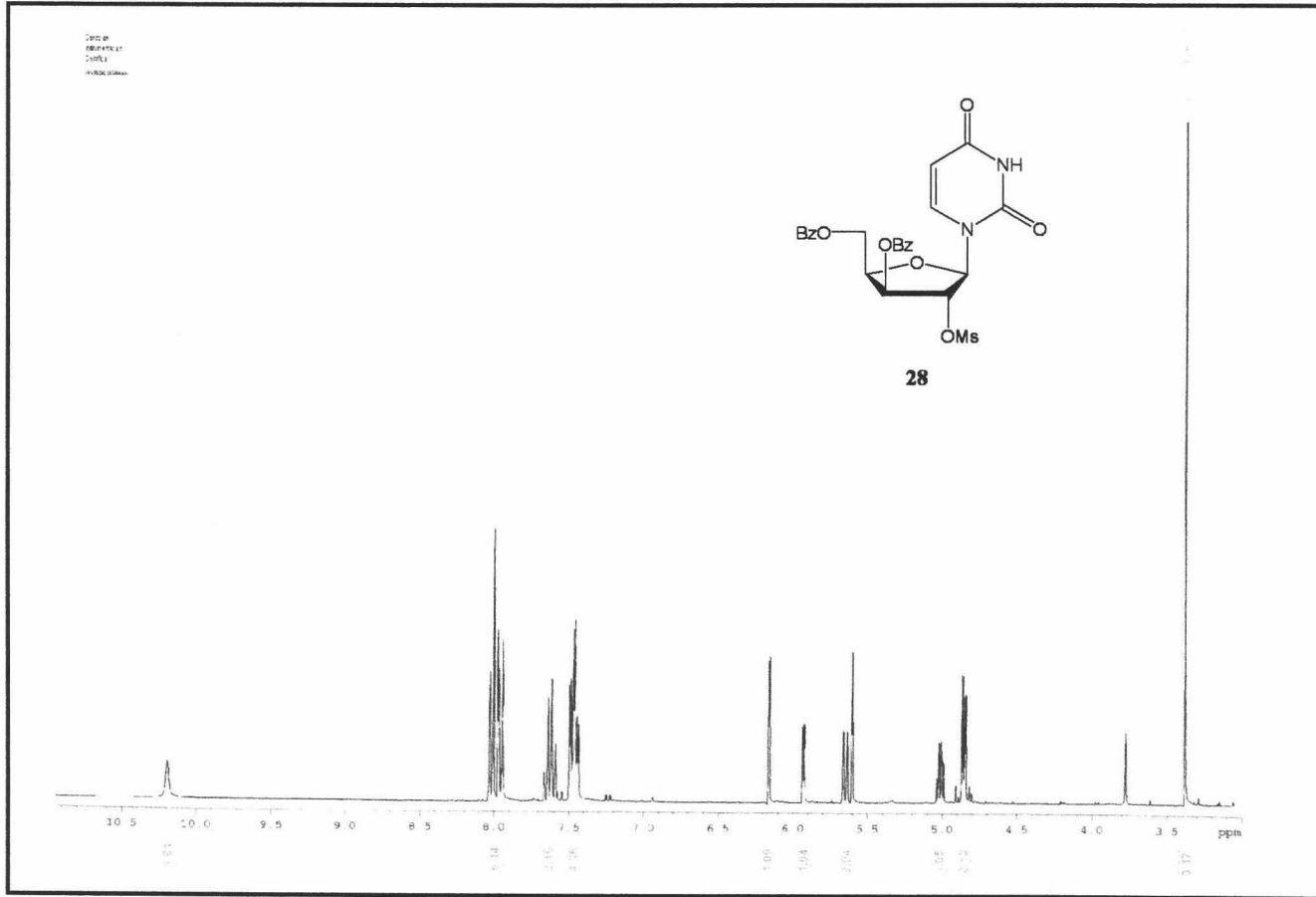
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo. (44b)



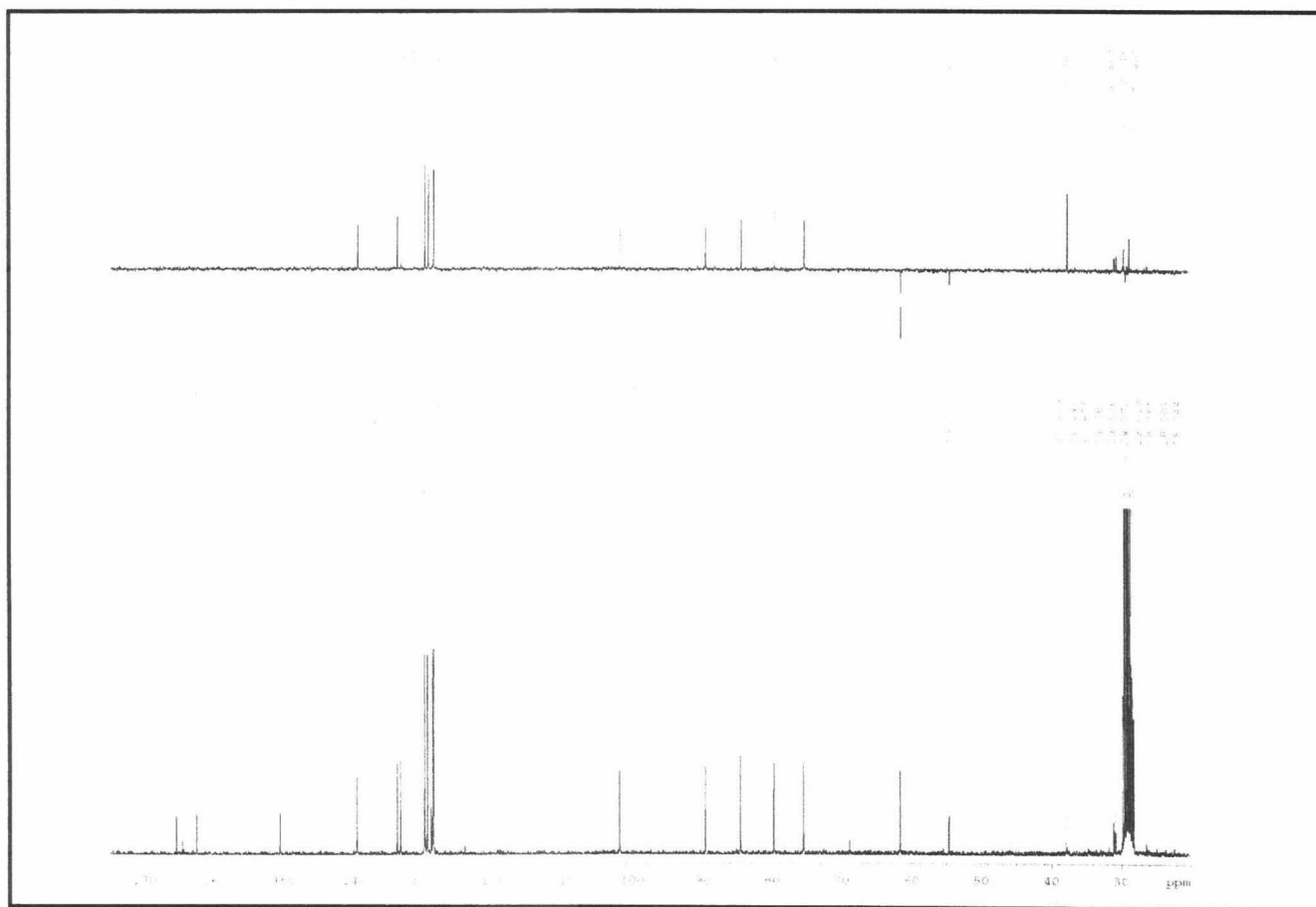
^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil- β -D-ribofuranosil)-5-fluorouracilo. (44b)



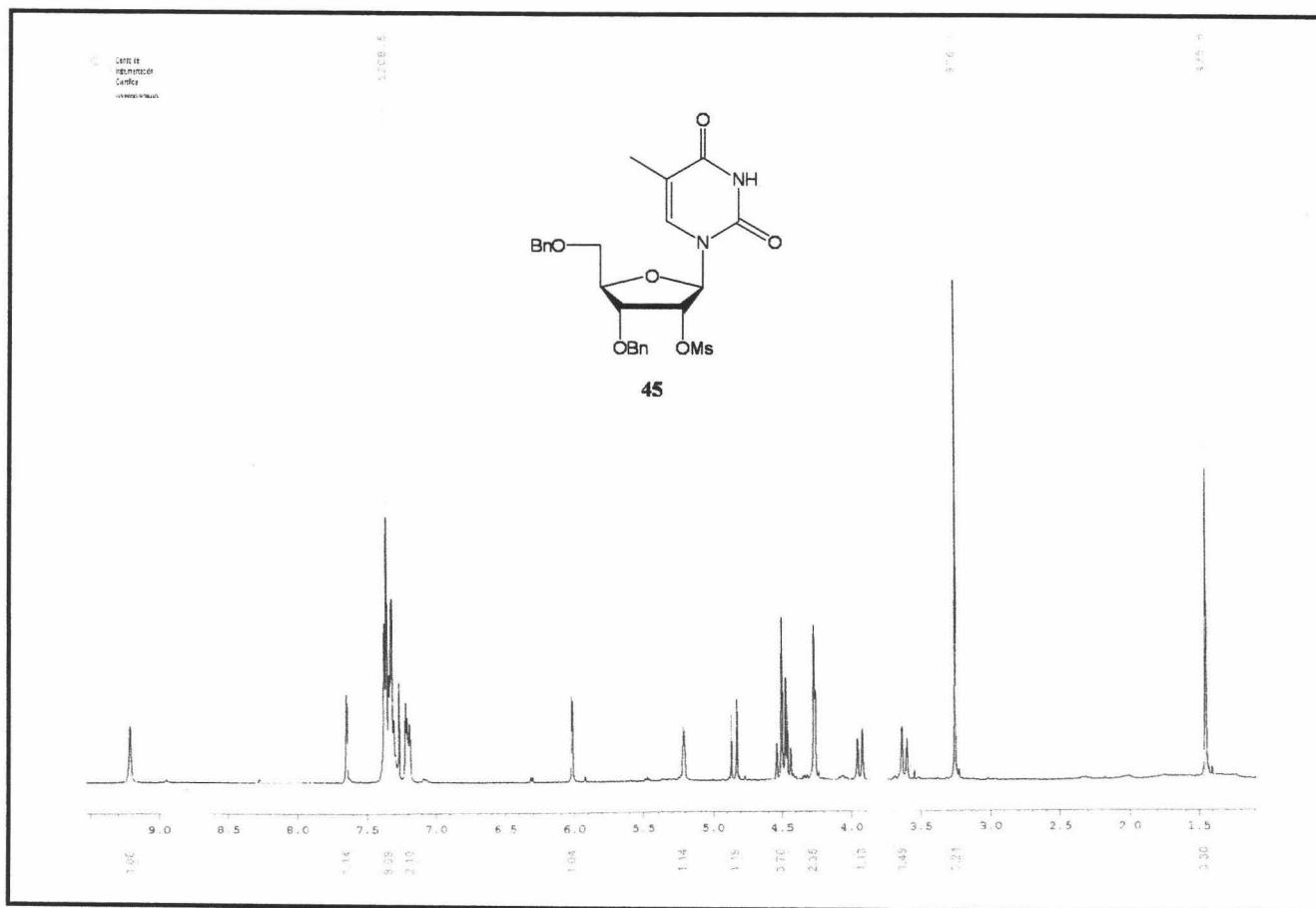
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)timina. (26)



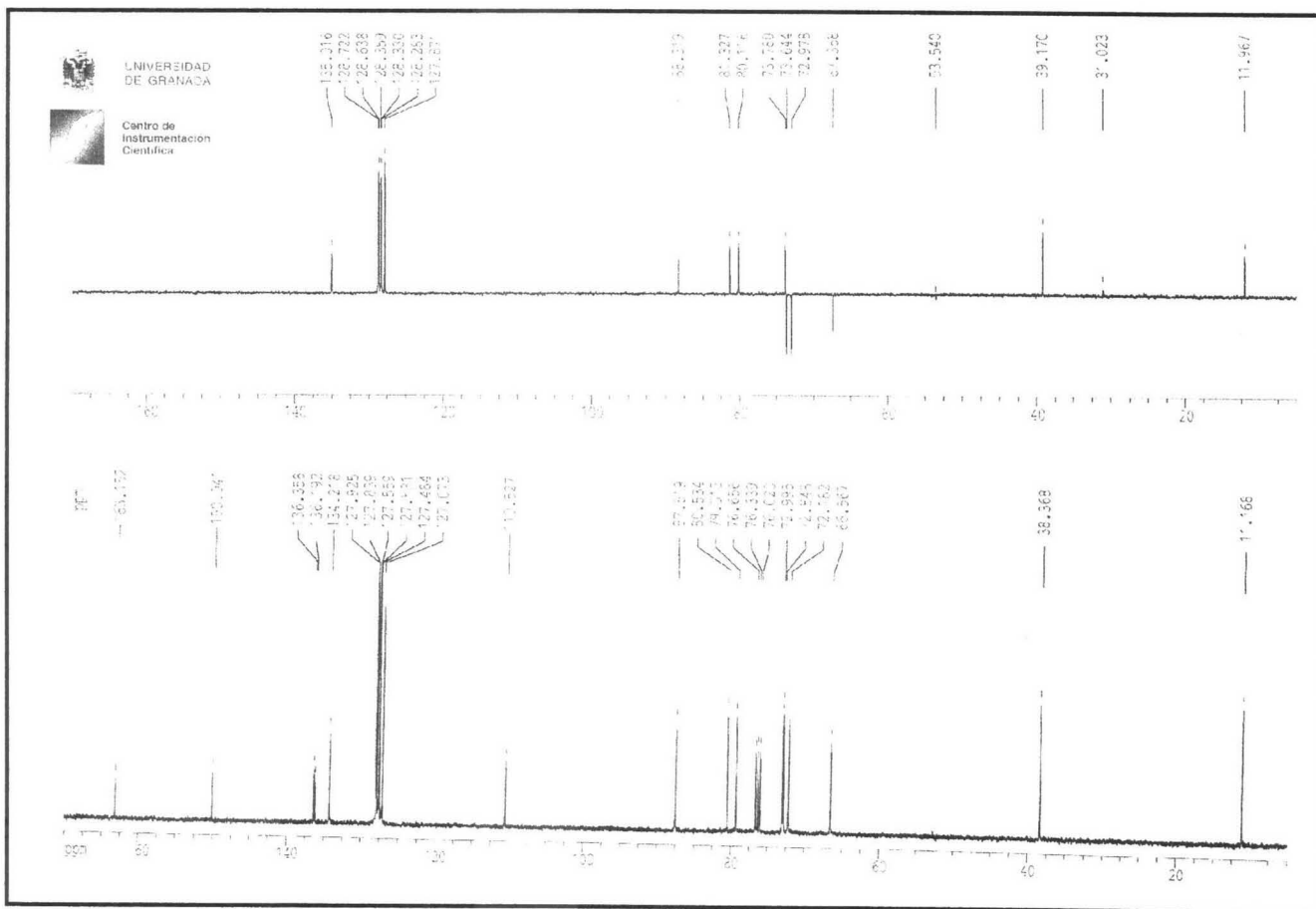
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (28)



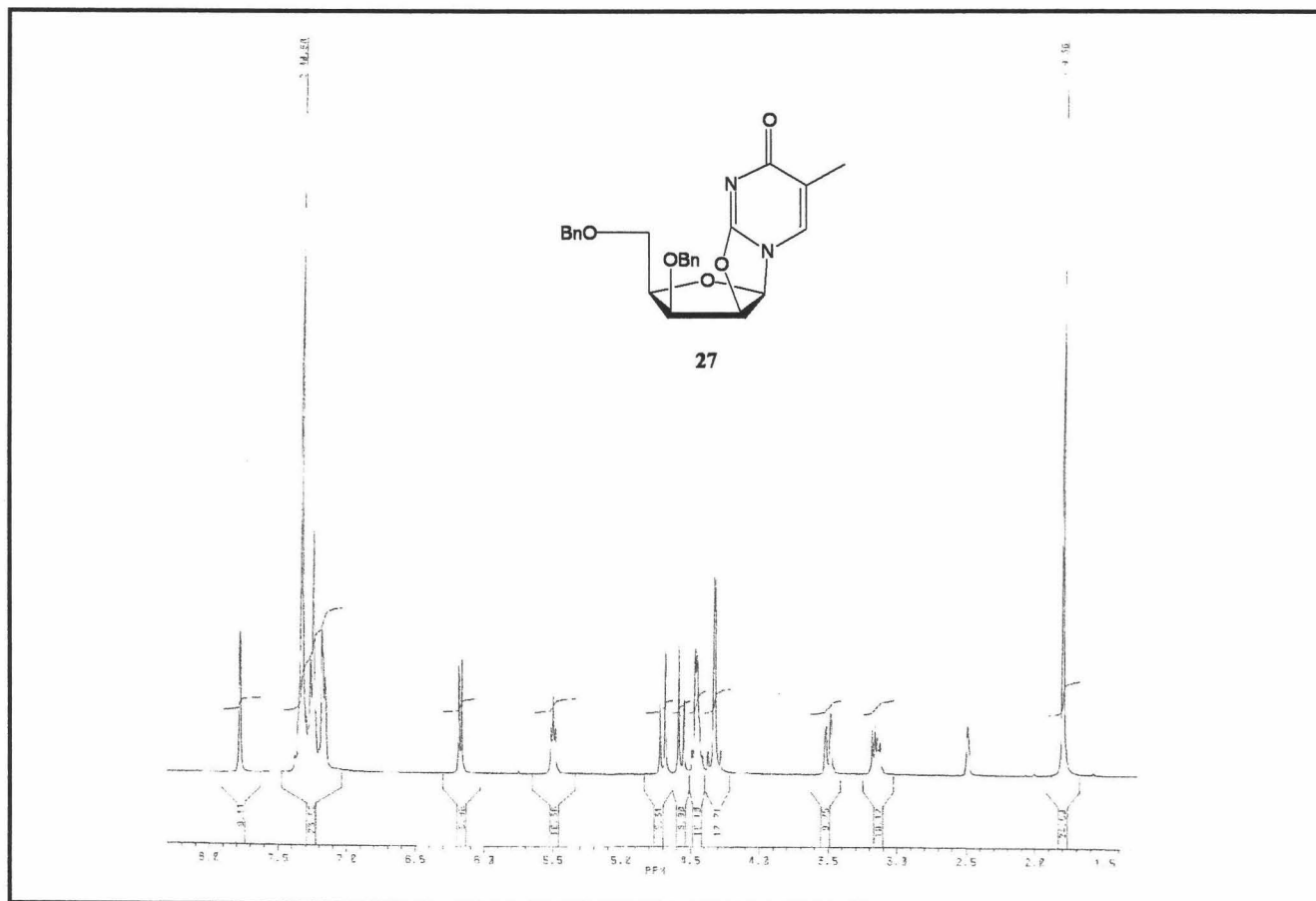
^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-O-mesil- β -D-xilofuranosil)uracilo. (28)



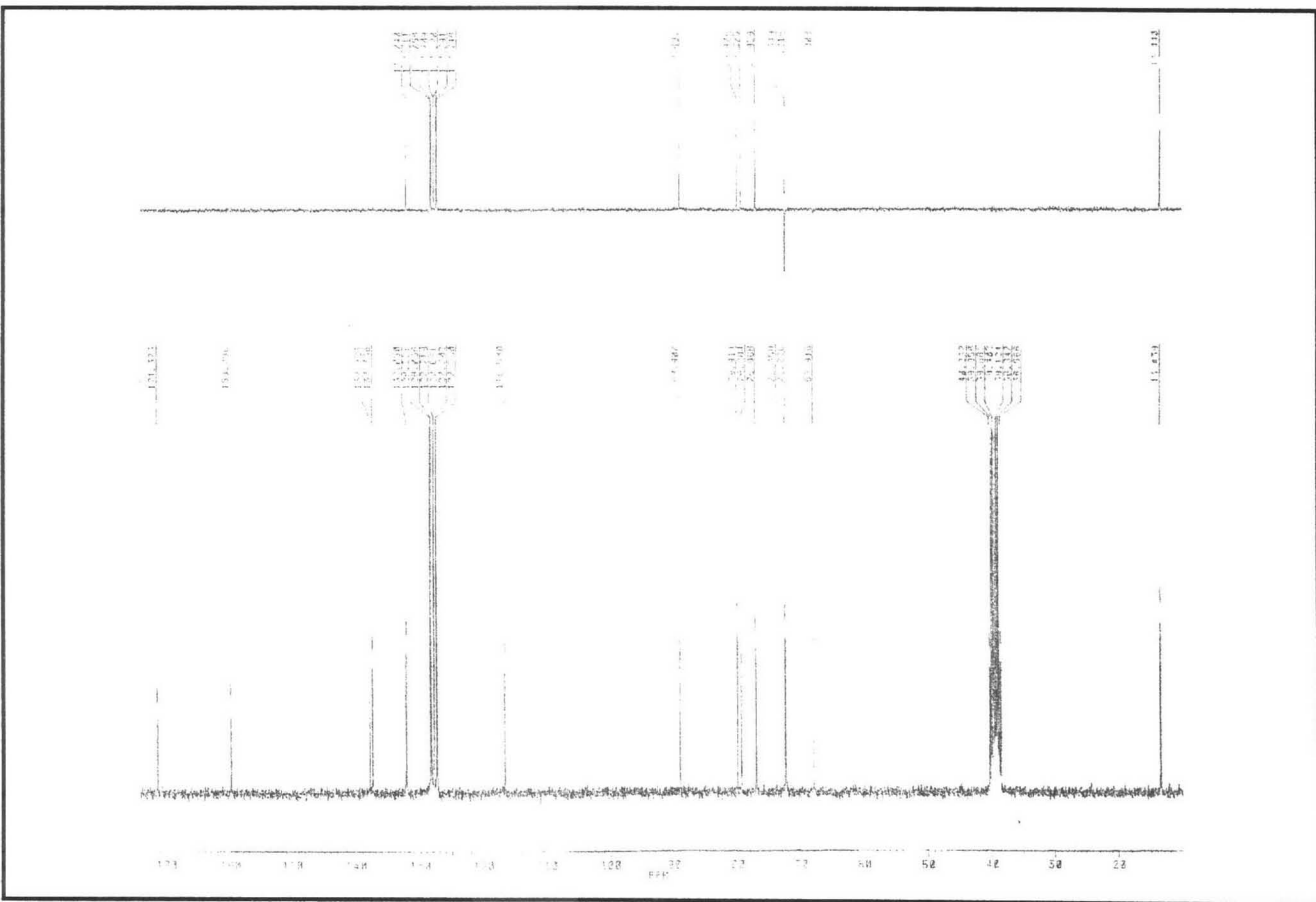
^1H -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil- β -D-ribofuranosil)timina. (45)



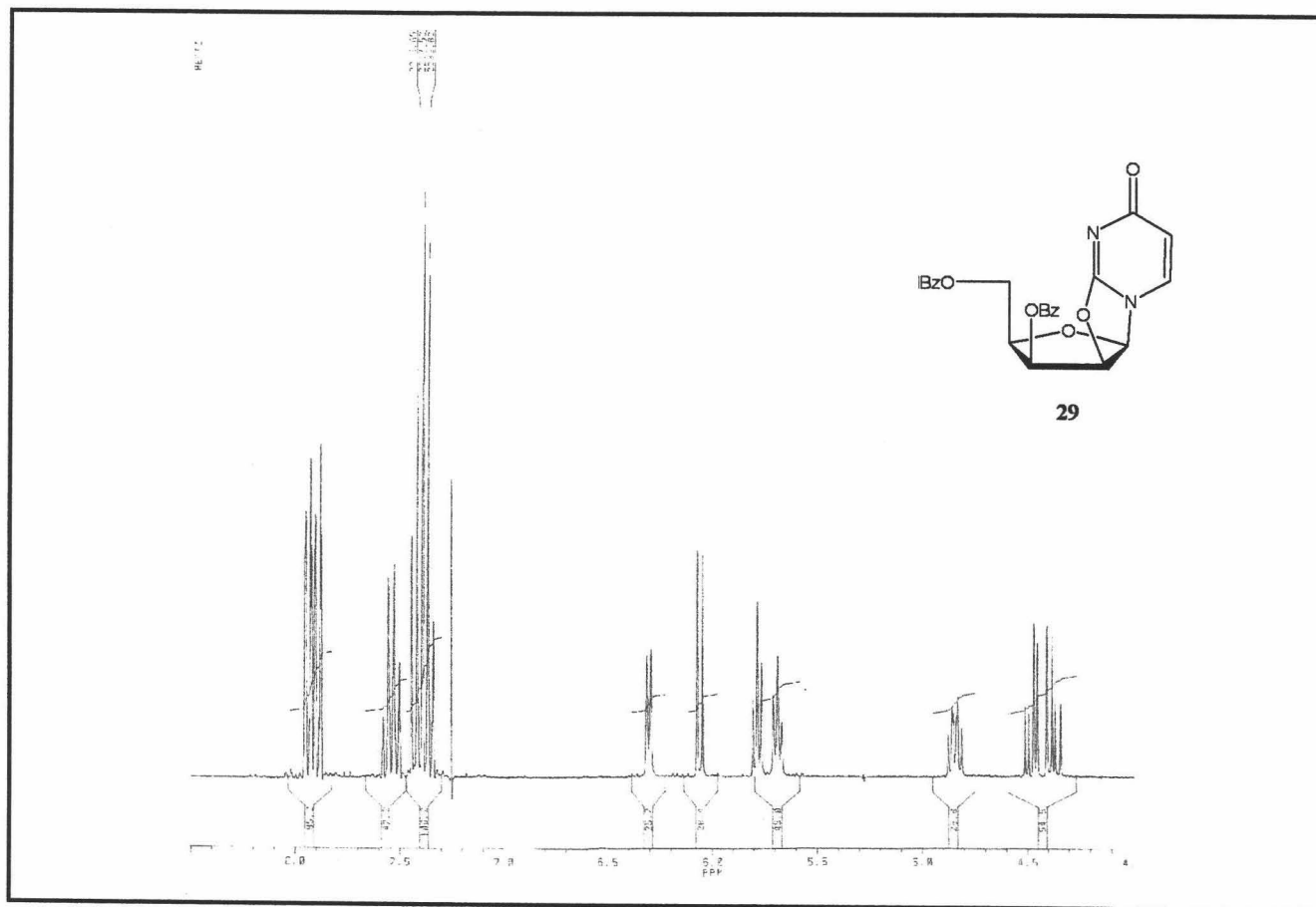
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-ribofuranosil)timina. (45)



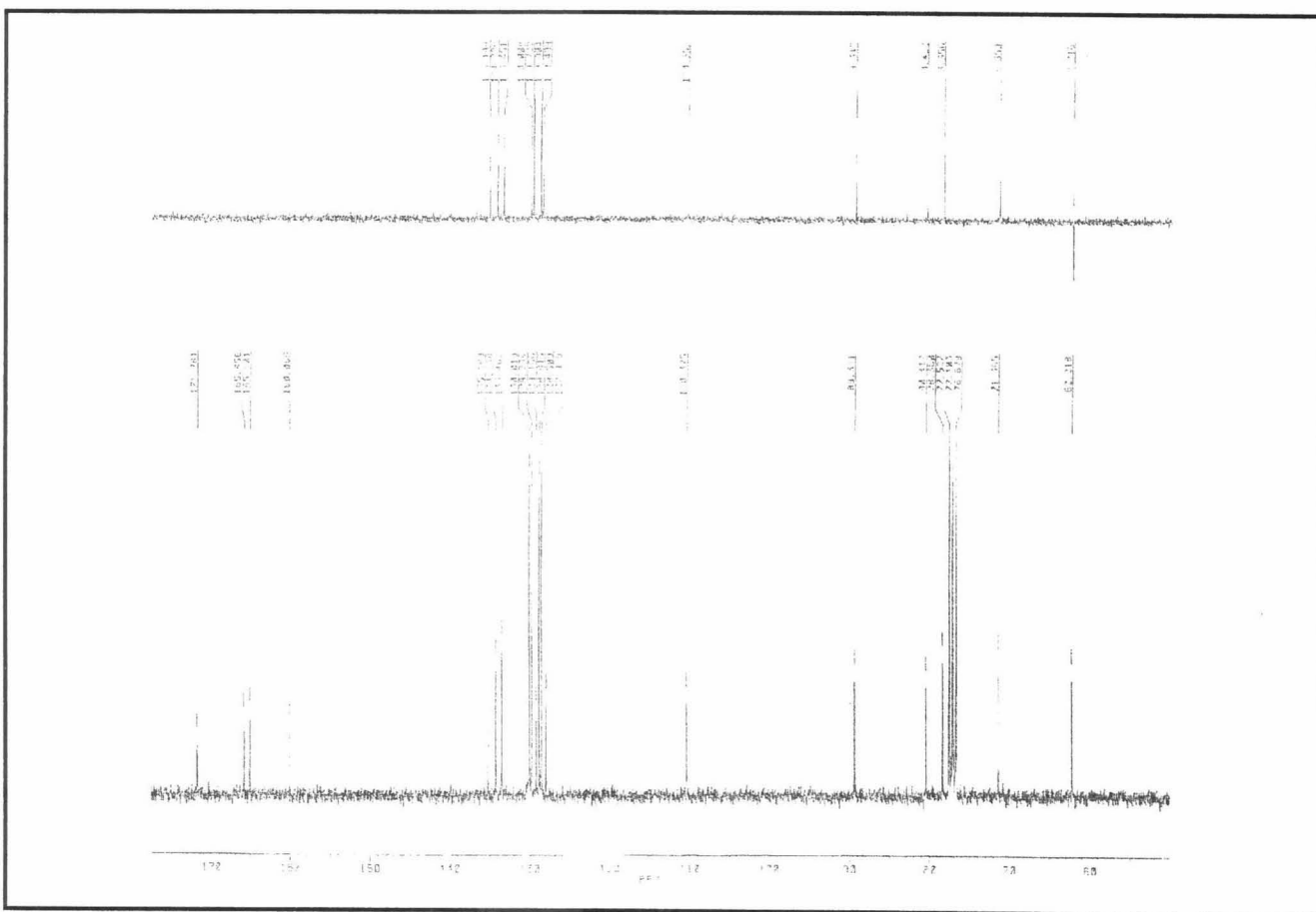
^1H -RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil- β -D-lixofuranosil)timina. (27)



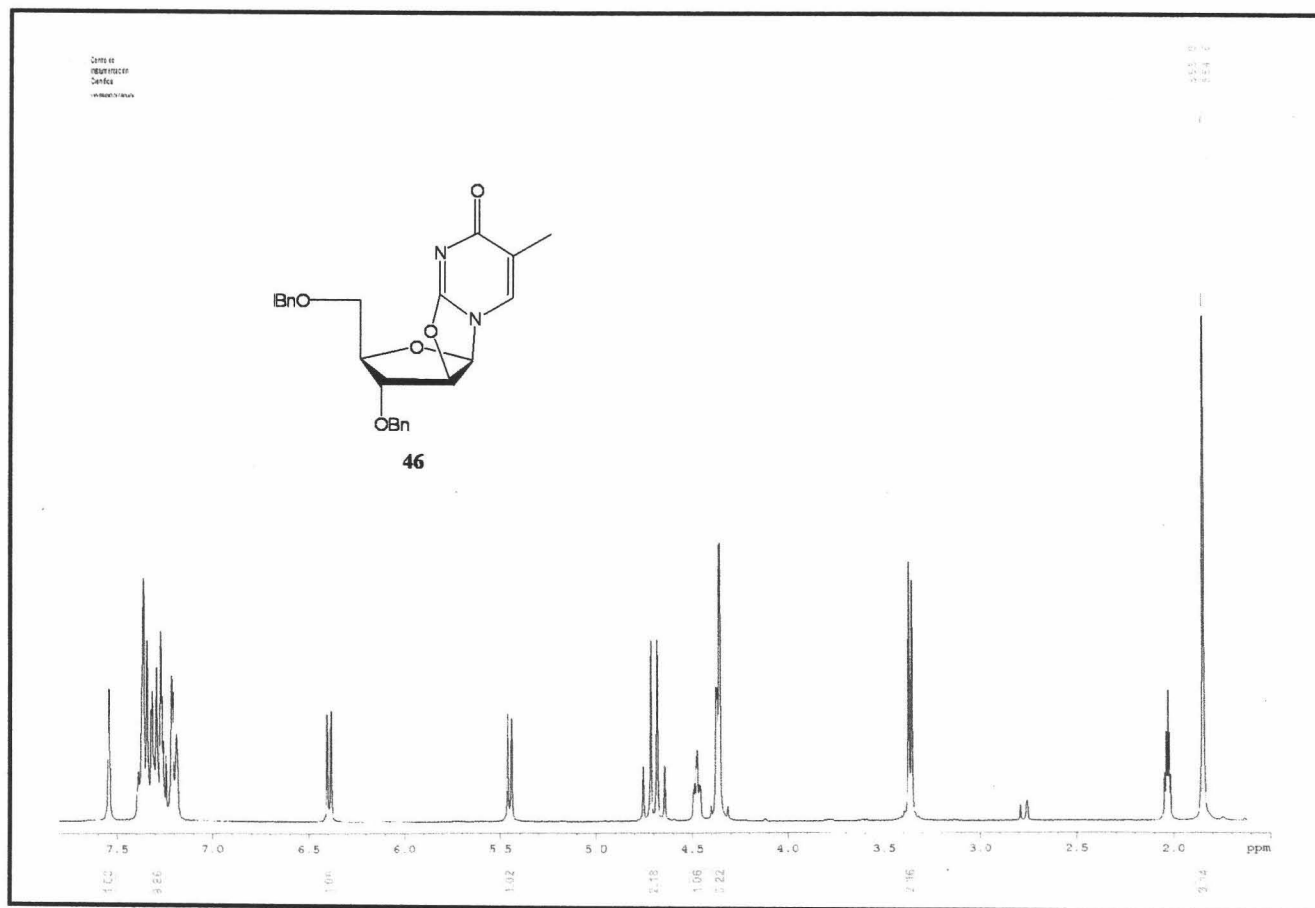
¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)timina. (27)



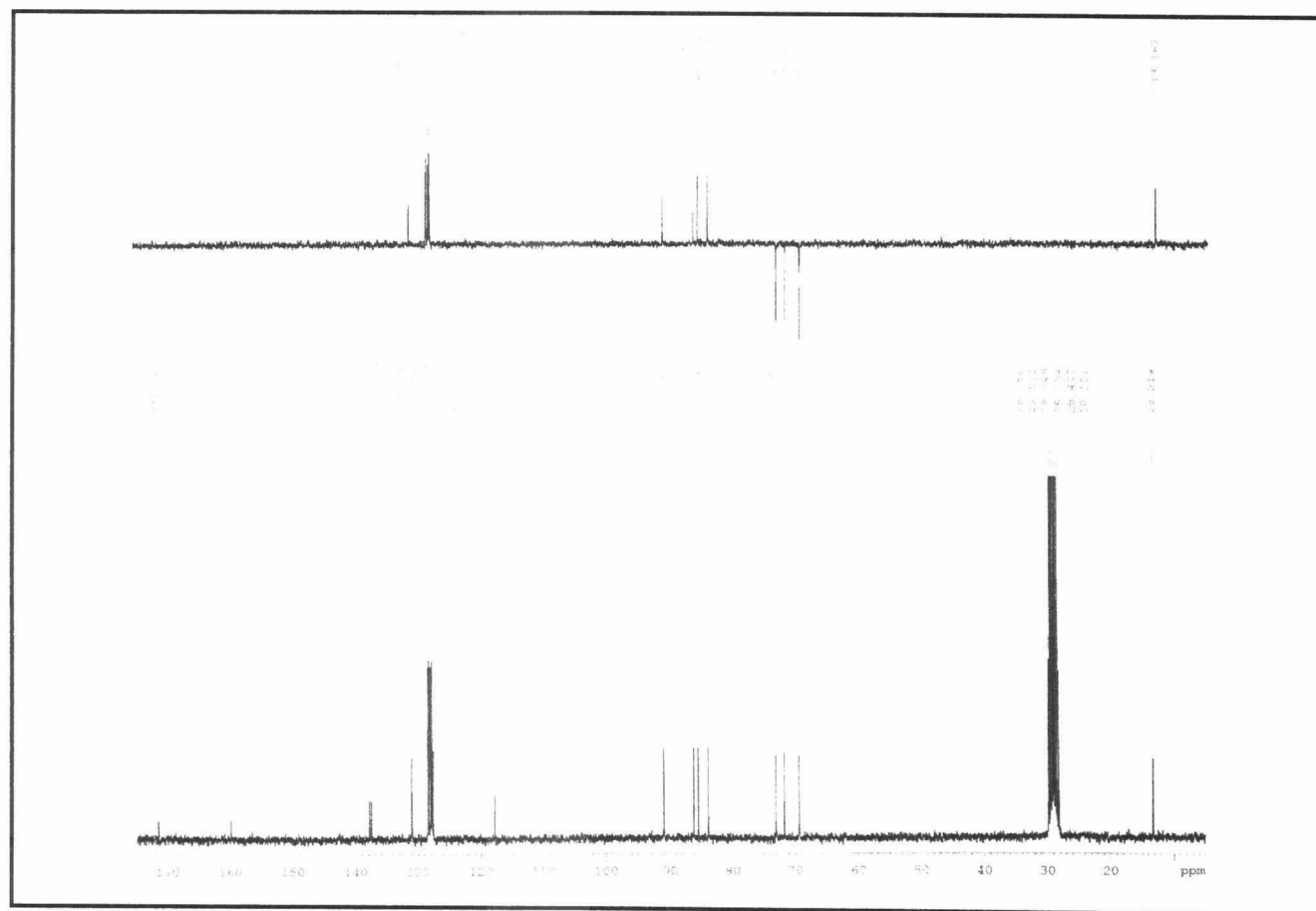
¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)uracilo. (29)



^{13}C -RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil- β -D-lixofuranosil)uracilo. (29)

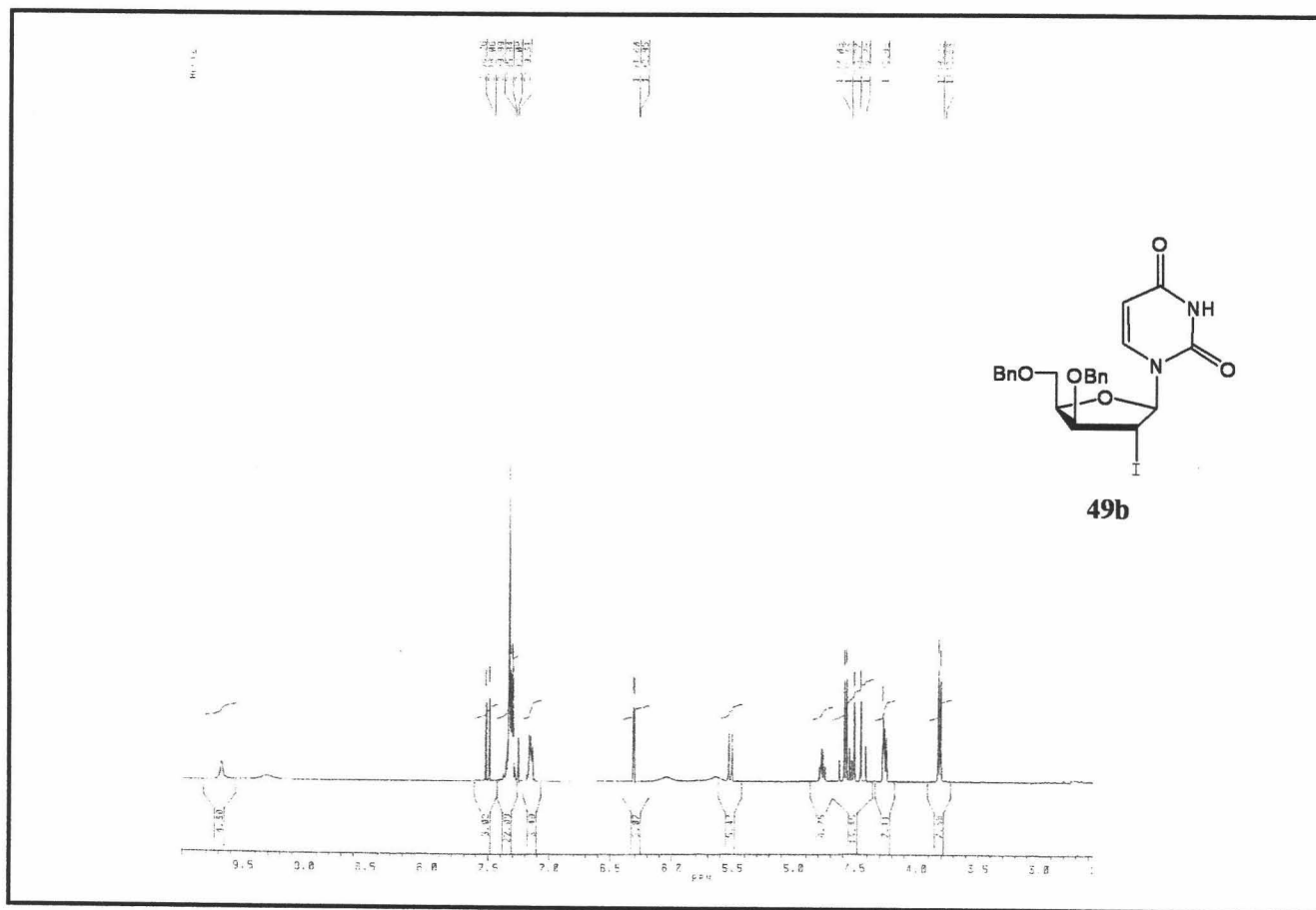


¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)timina. (46)

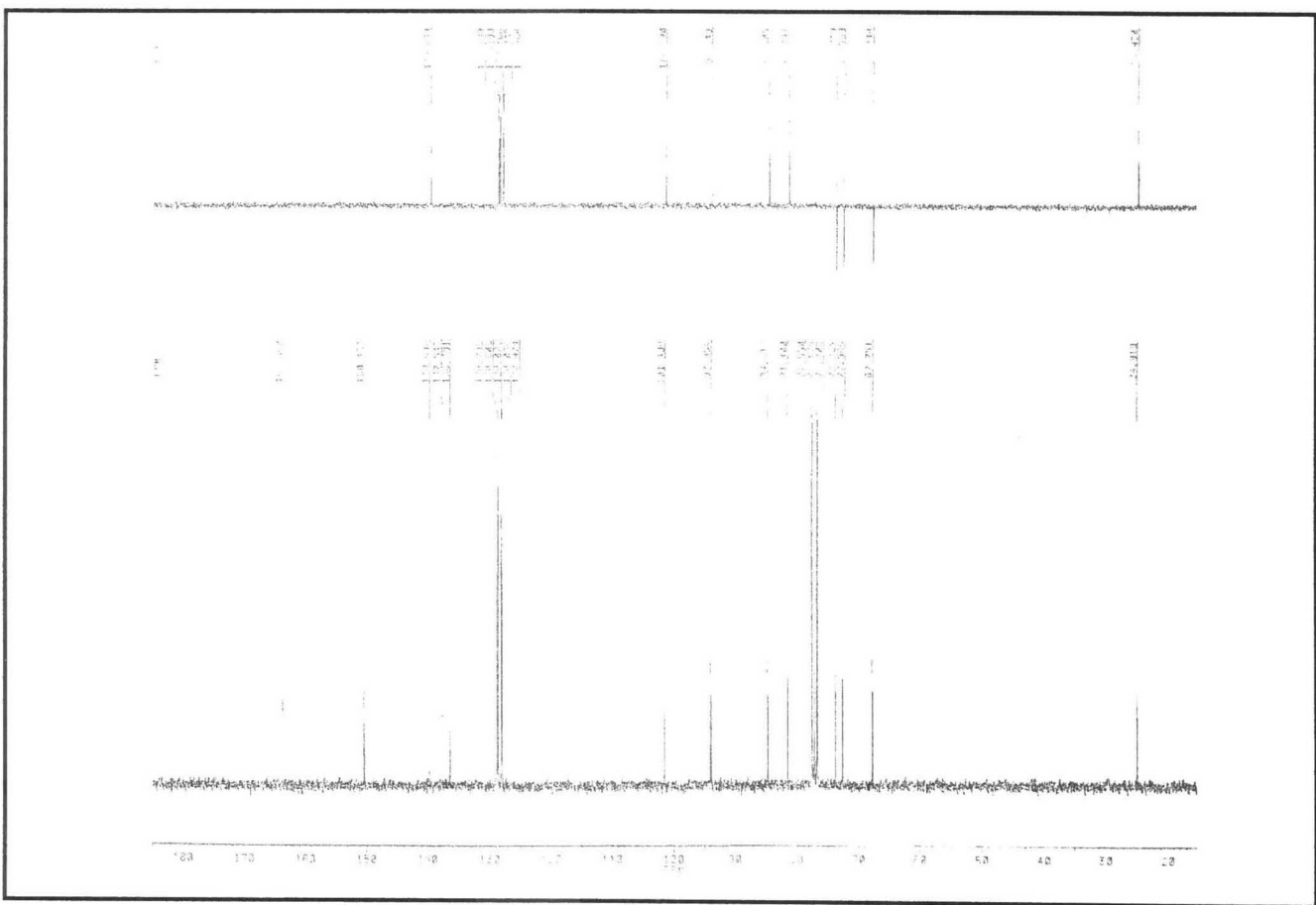


291

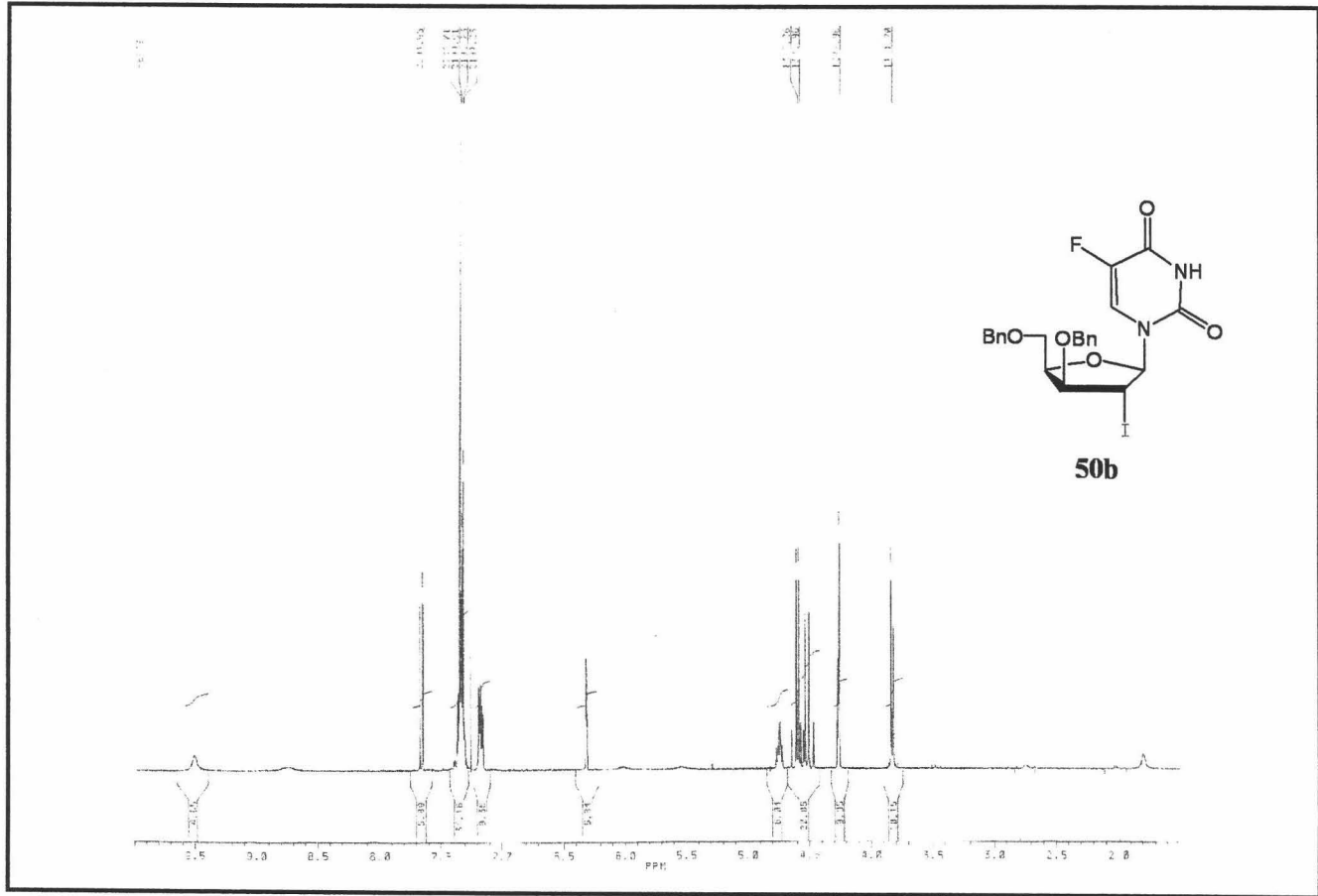
¹³C-RMN. 1-(2,2'-anhydro-3',5'-di-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)timina. (46)



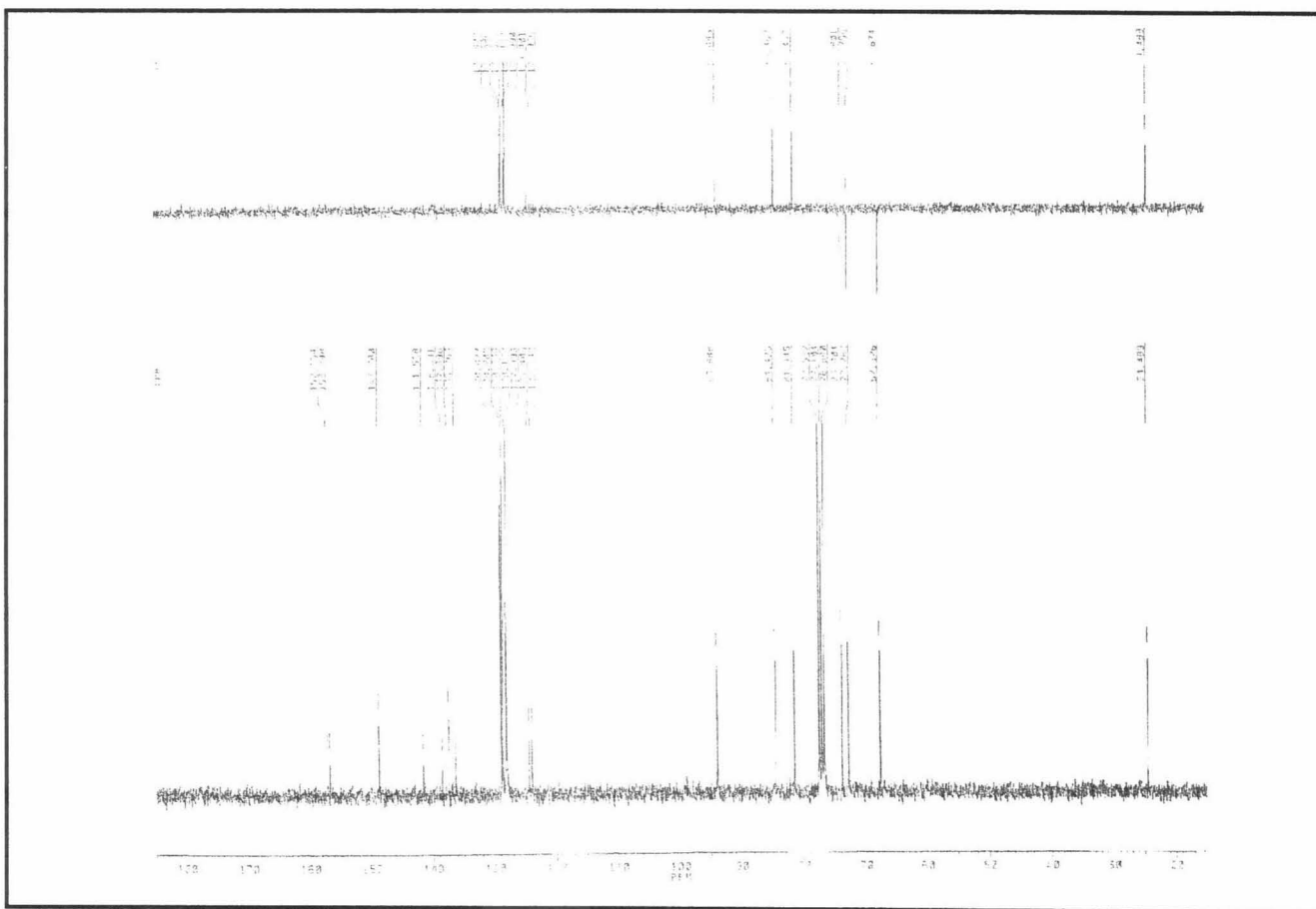
¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo-β-D-xilofuranosil)uracilo. (49b)



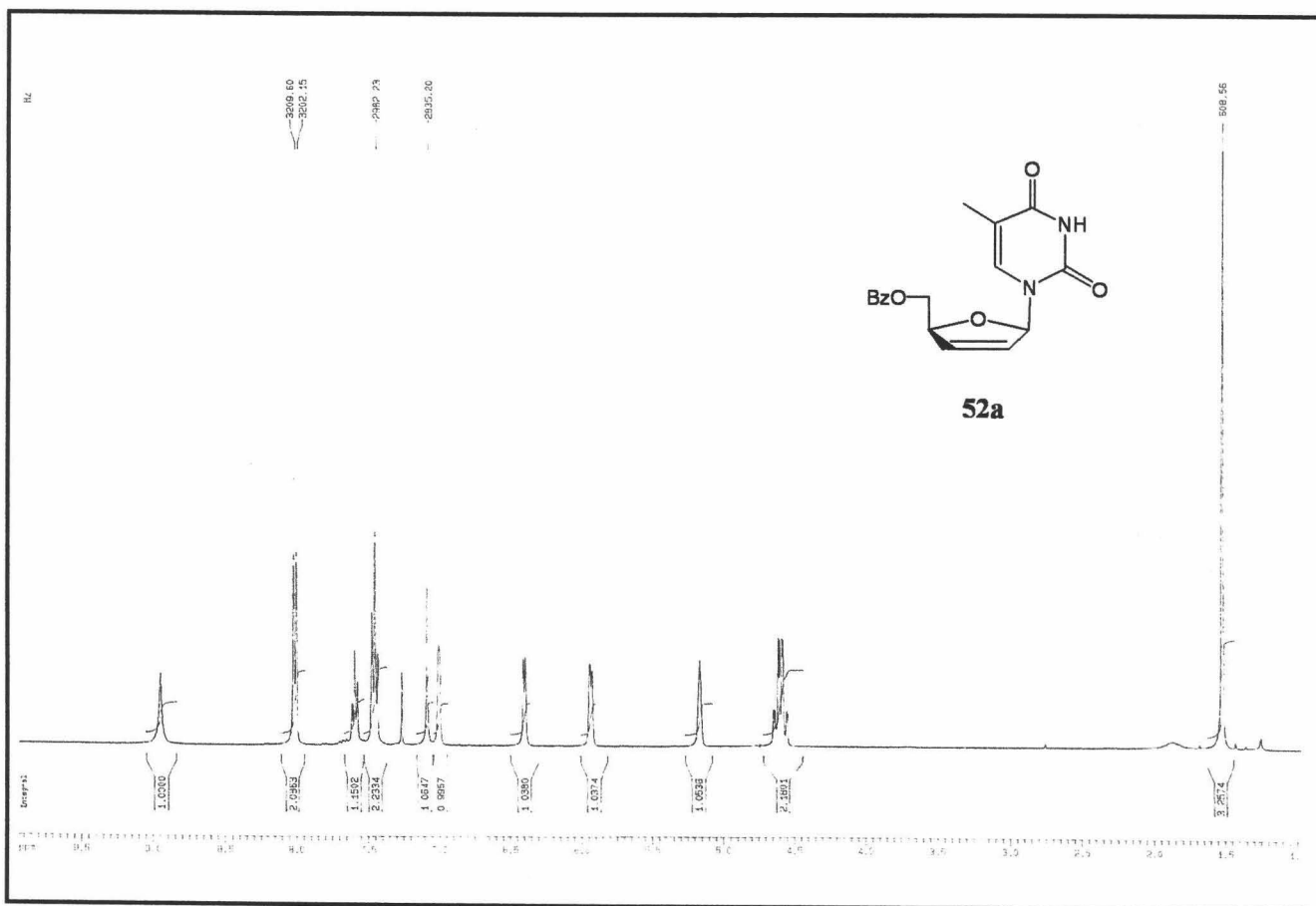
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo-β-D-xilofuranosil)uracilo. (49b)



¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (50b)

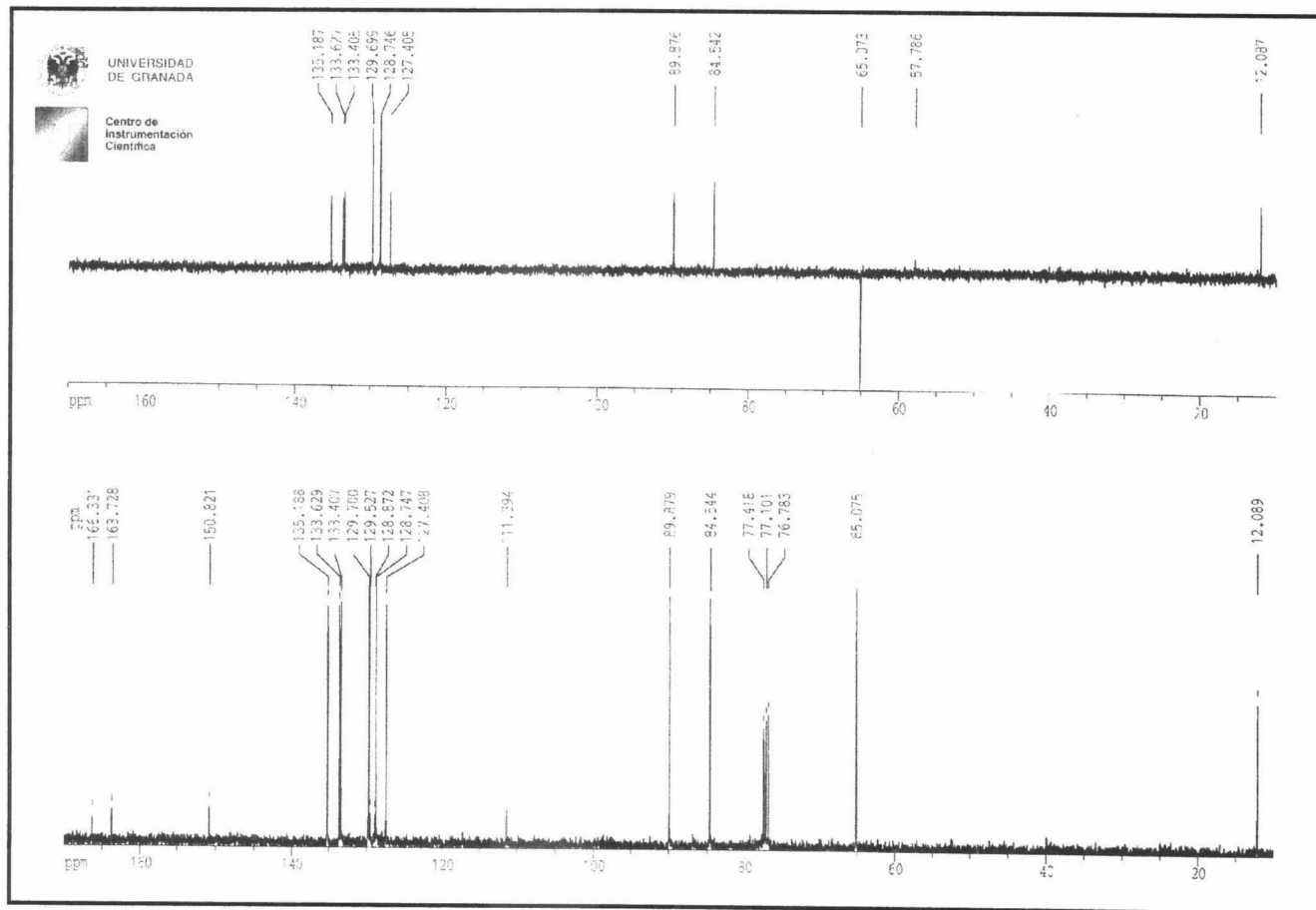


^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (50b)



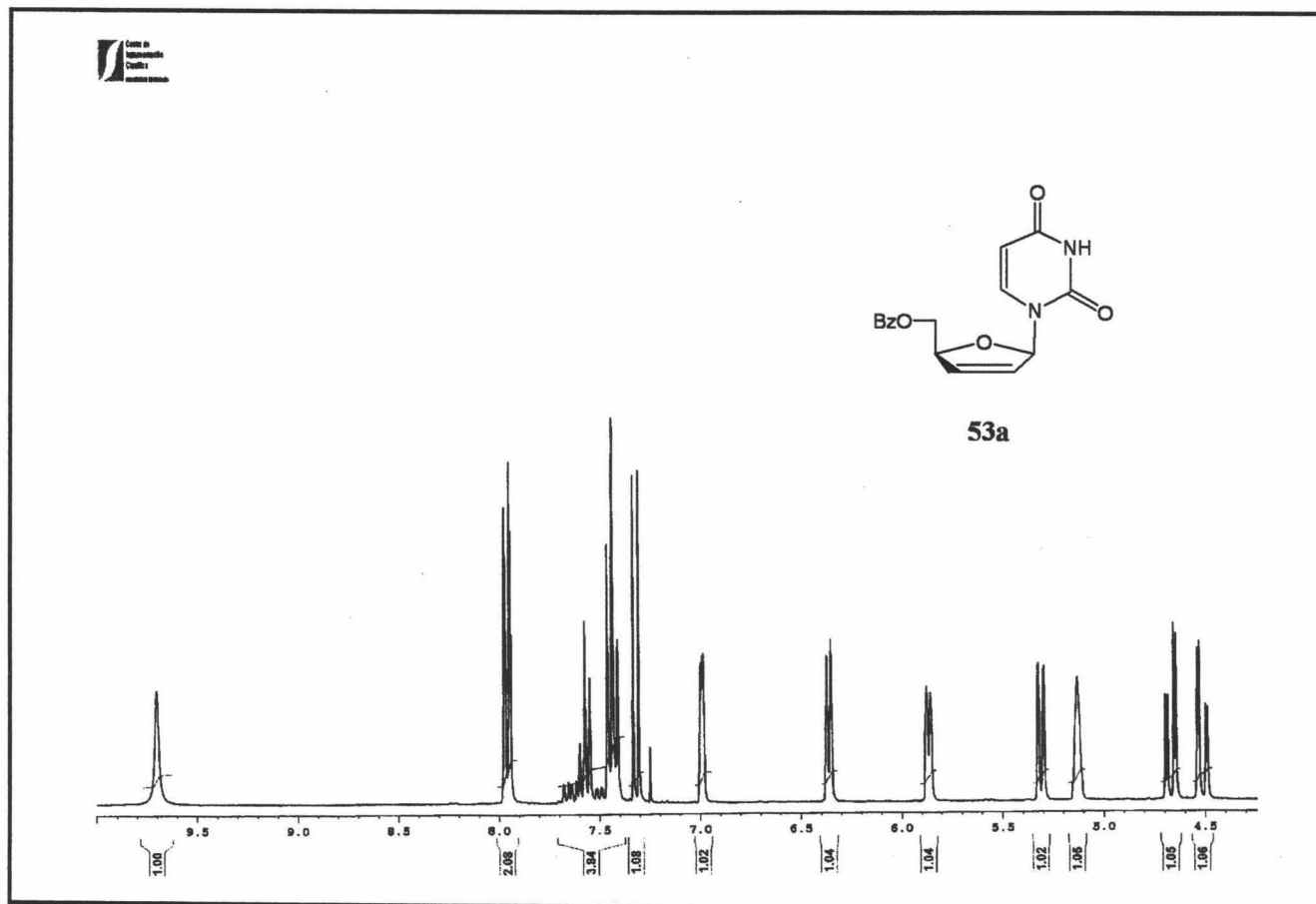
296

¹H-RMN. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)timina. (52a)

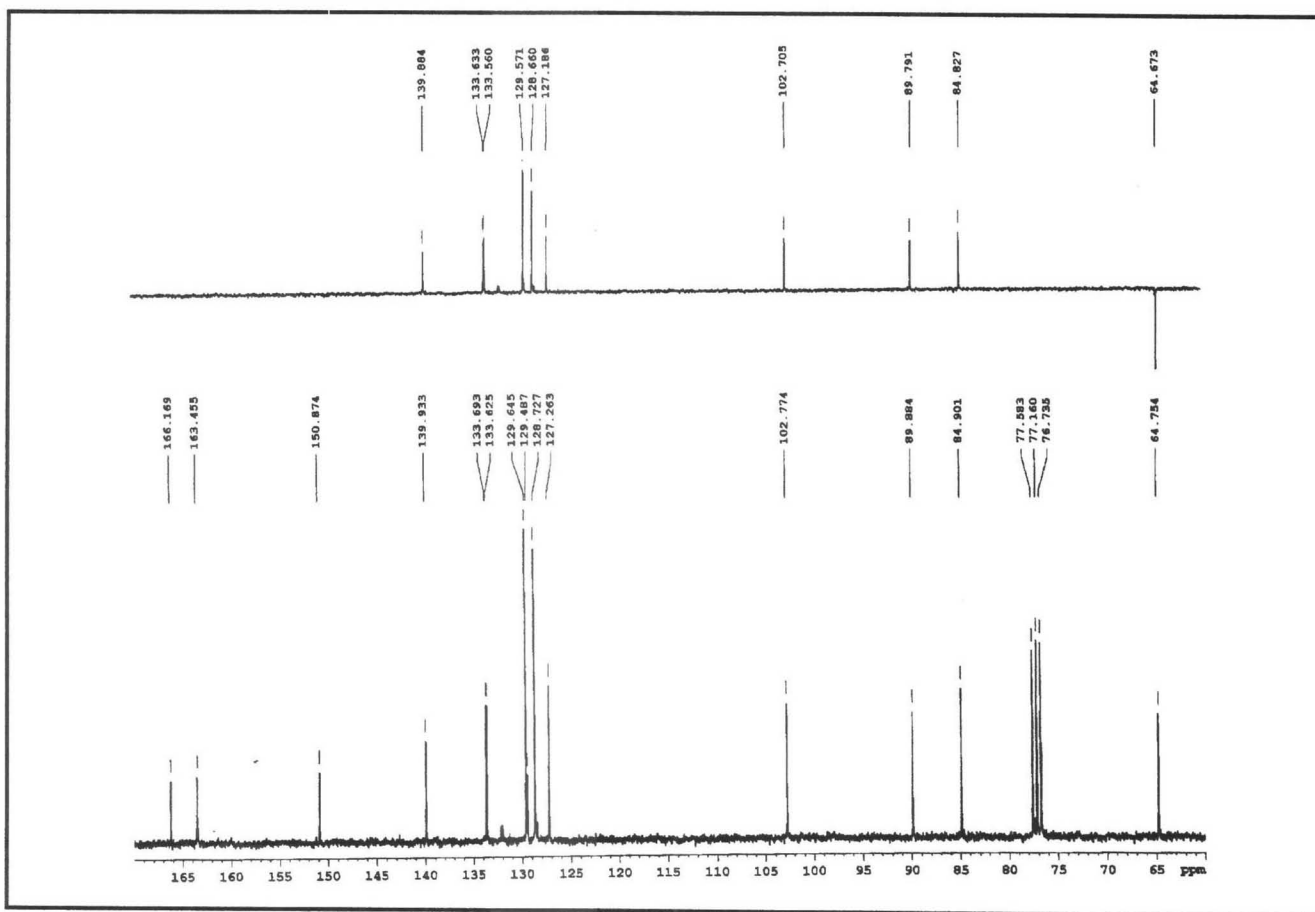


^{13}C -RMN. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)timina.
(52a)

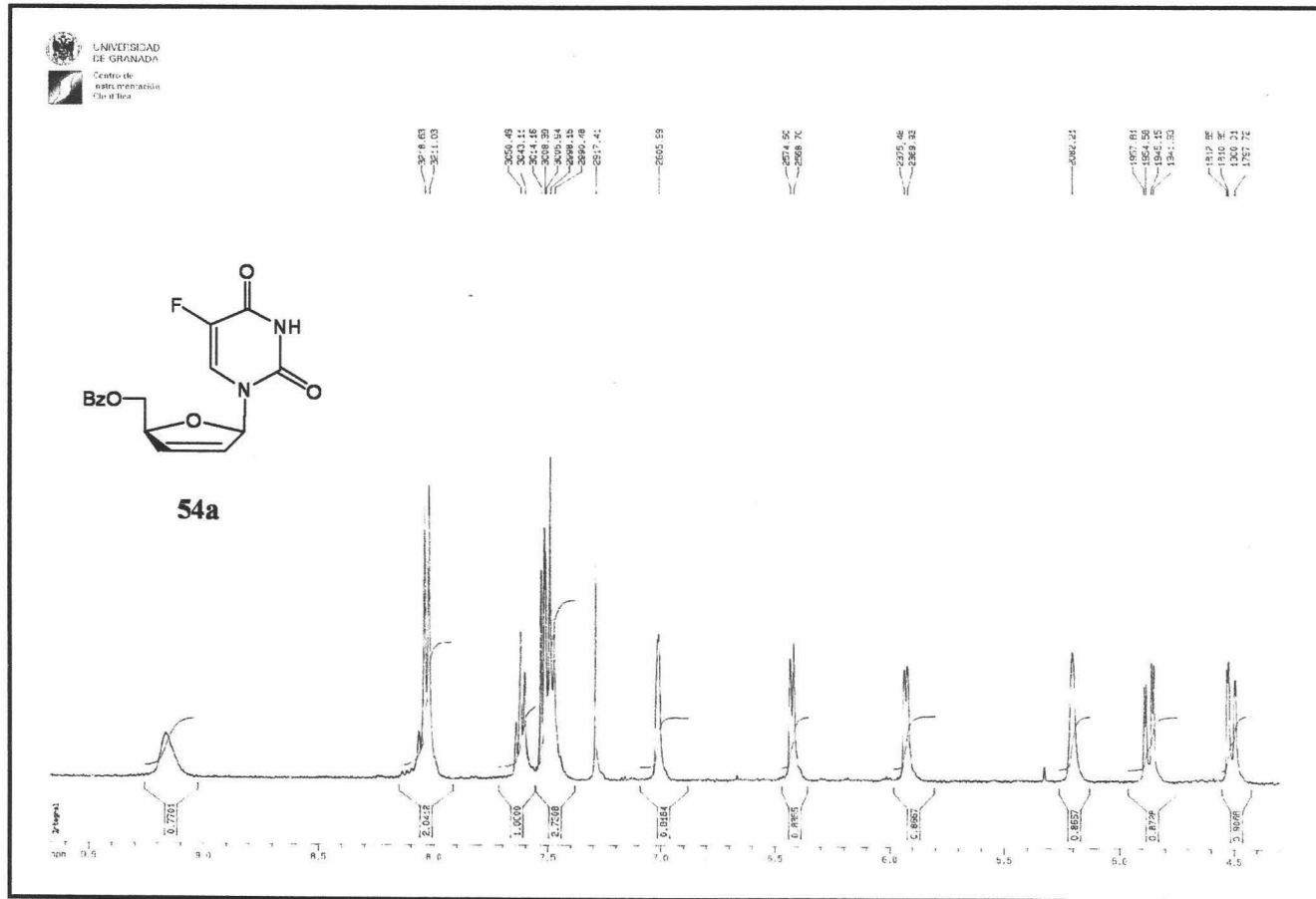
298



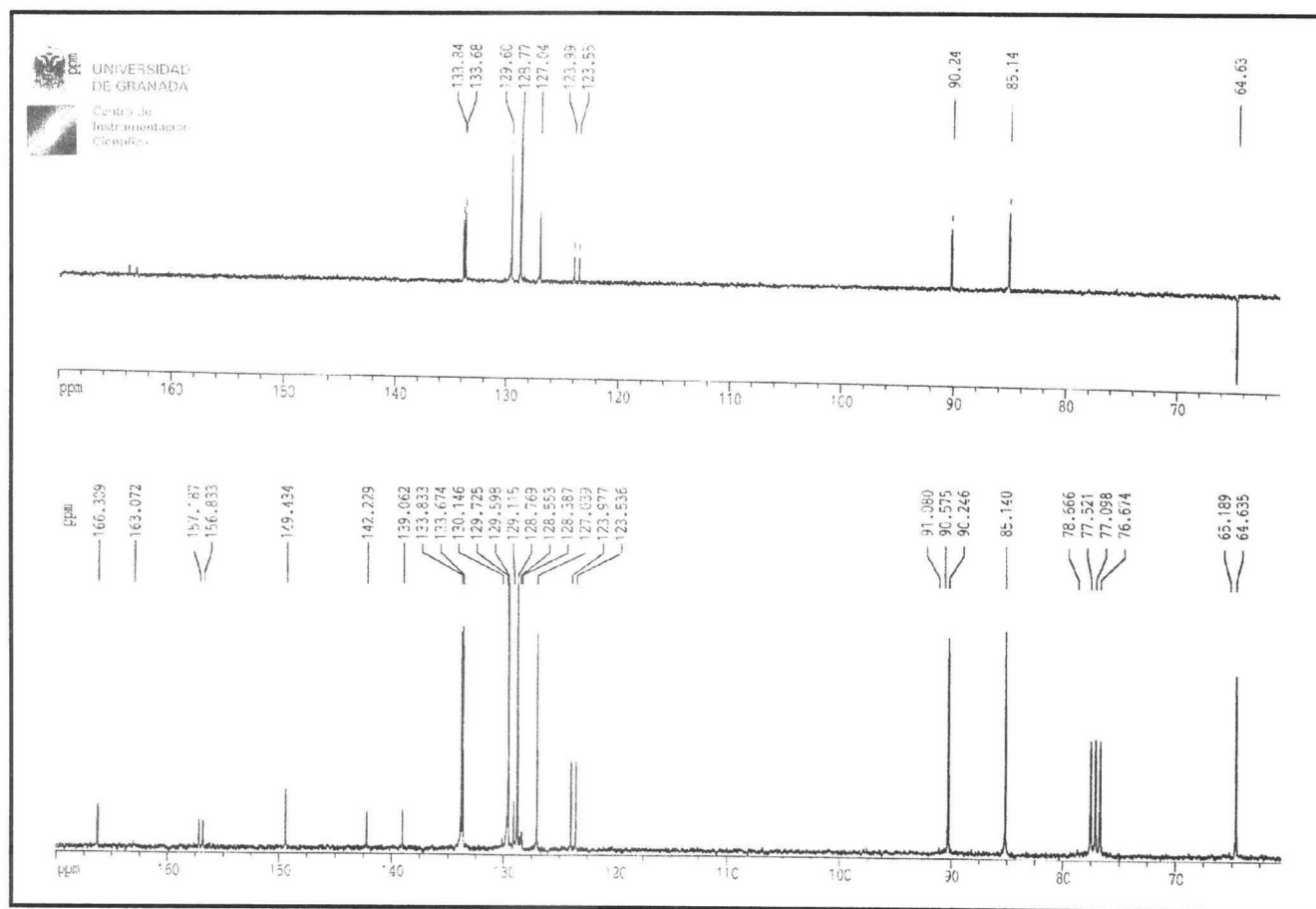
¹H-RMN. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)uracilo.
(53a)



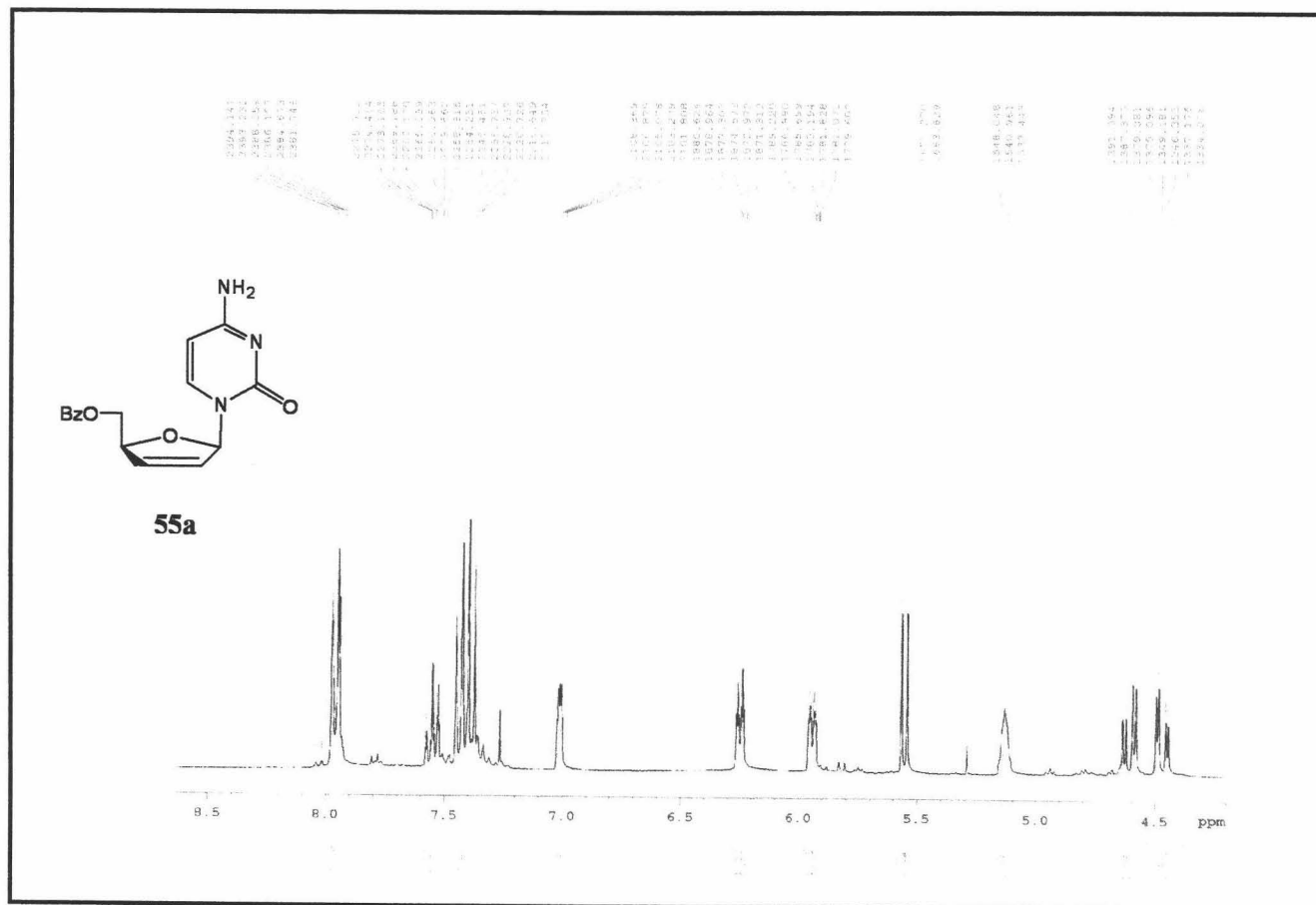
¹³C-RMN. 1-(5'-O-benzoyl-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)uracilo. (53a)



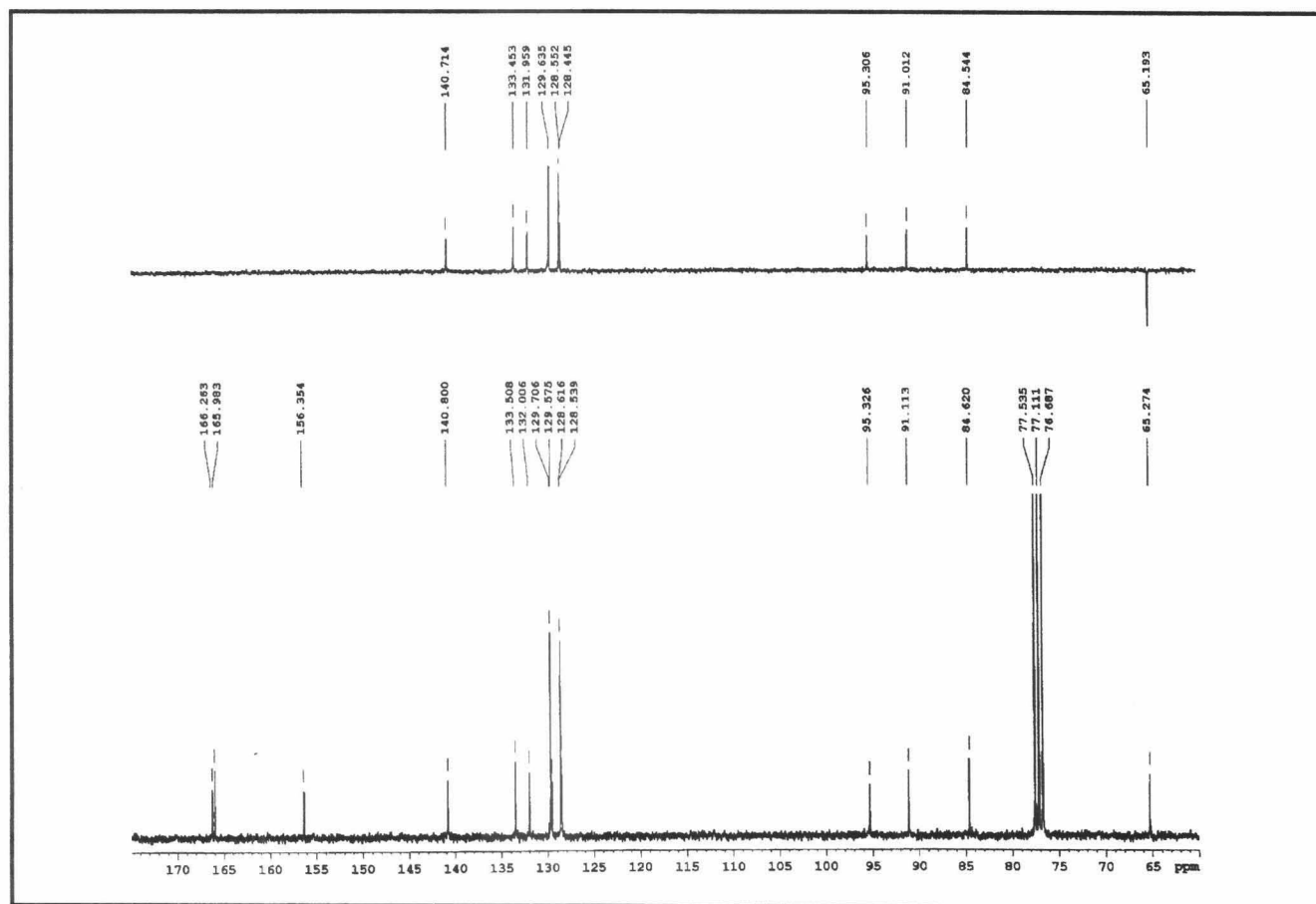
¹H-RMN. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)-5-fluorouracilo. (54a)



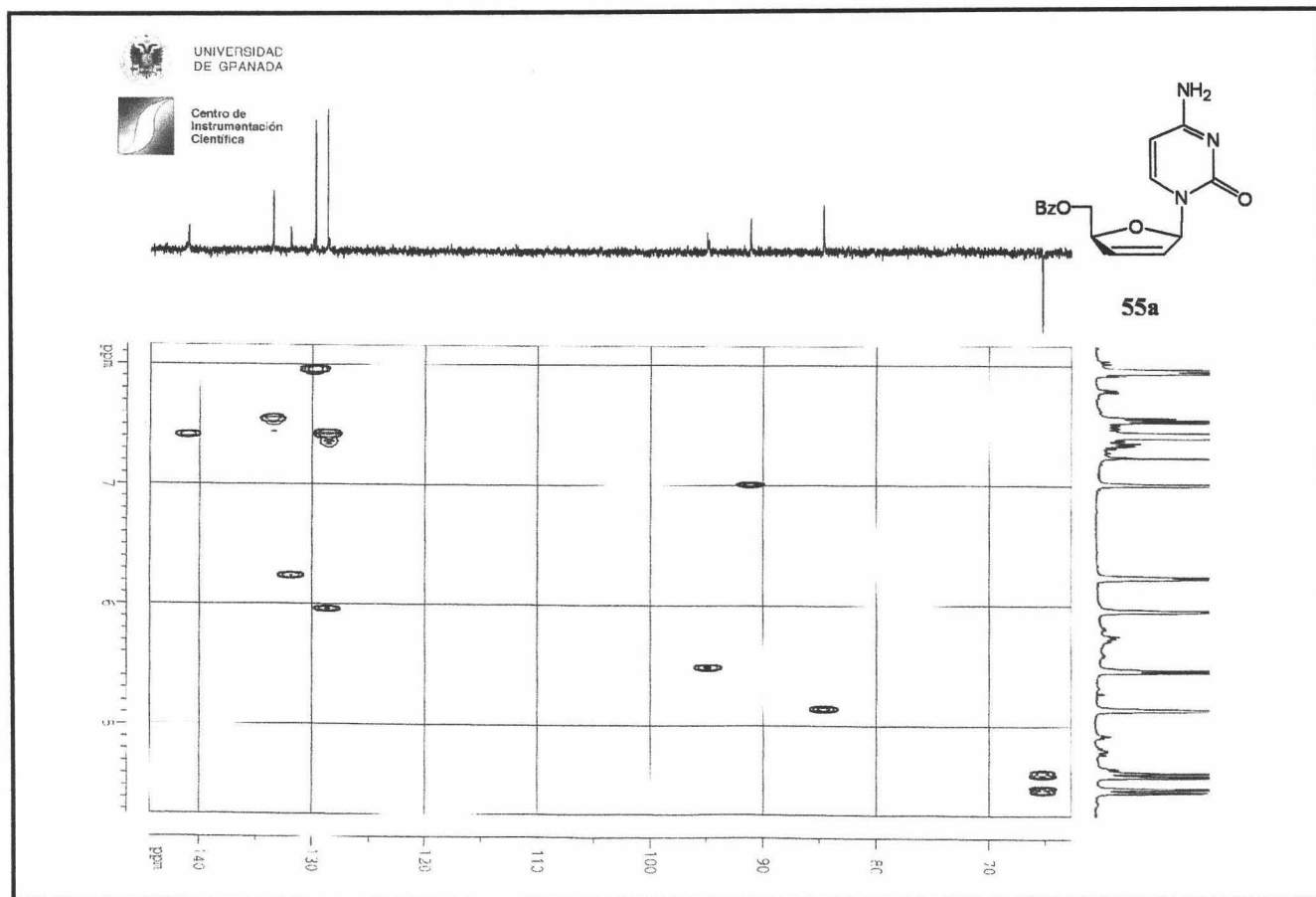
^{13}C -RMN. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)-5-fluorouracilo. (54a)



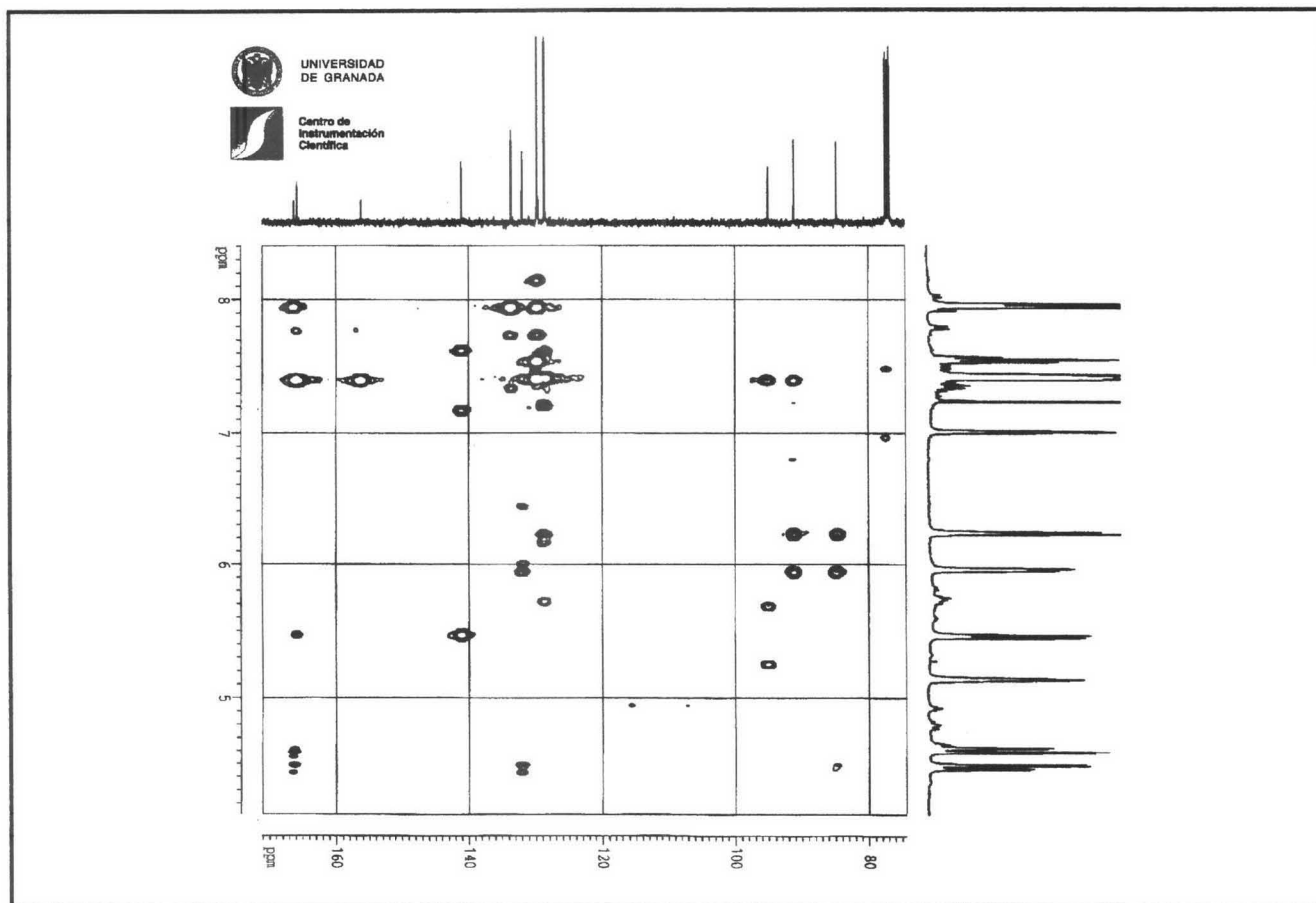
¹H-RMN. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)citosina. (55a)



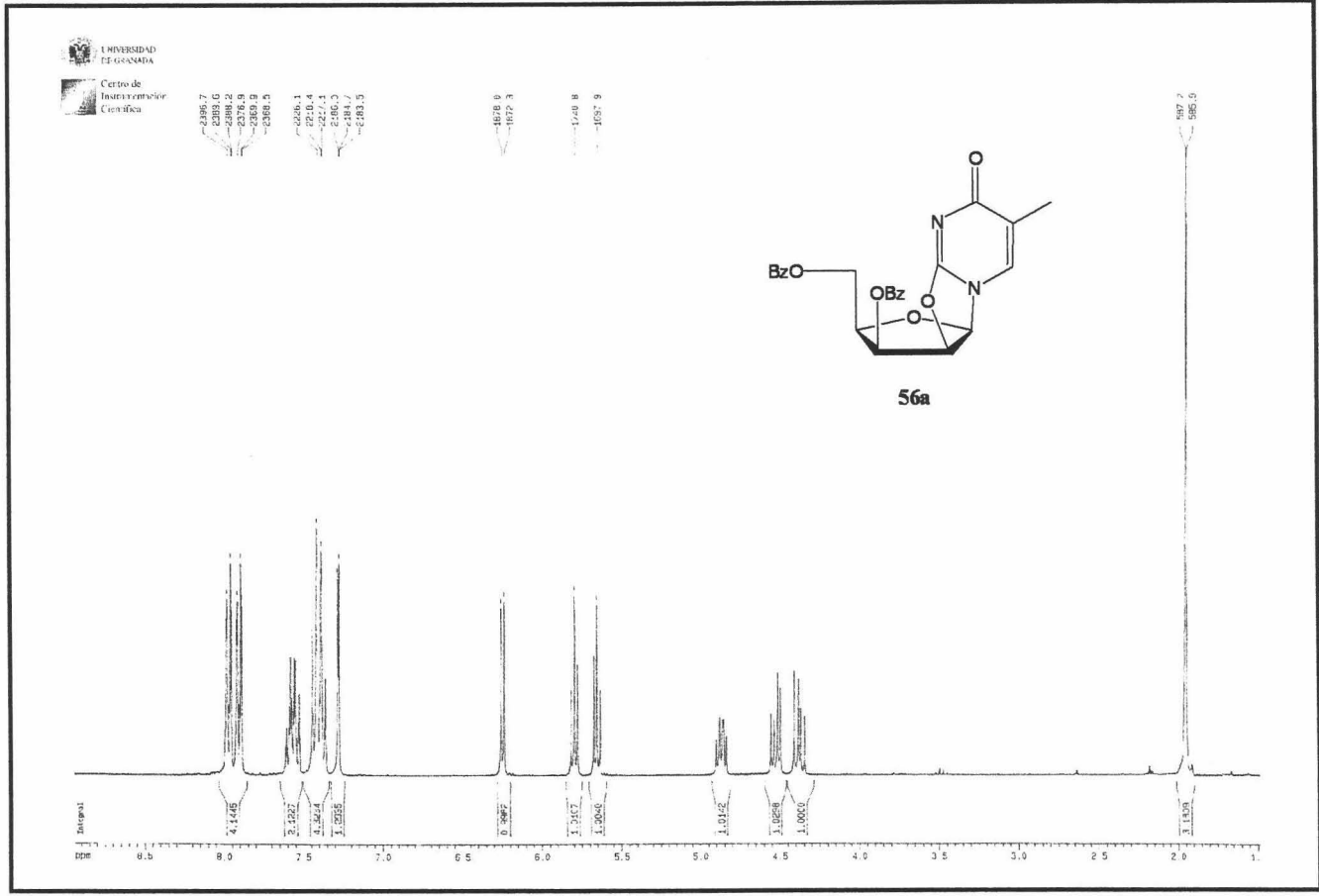
^{13}C -RMN. 1-(5'-O-benzoyl-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)citosina.
(55a)



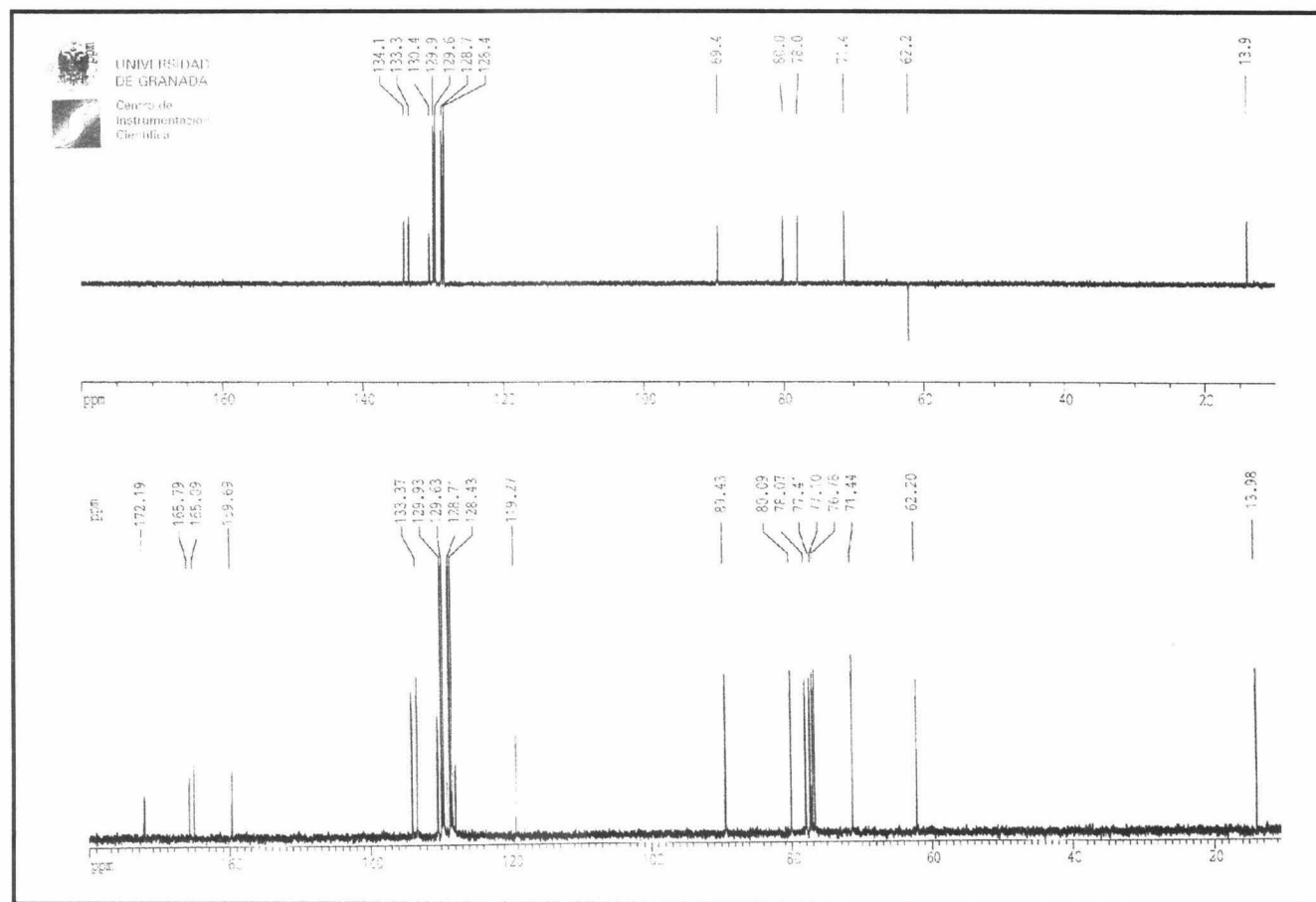
HETCOR ^3C - ^1H . 1-(5'-O-benzoyl-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)-citosina. (55a)

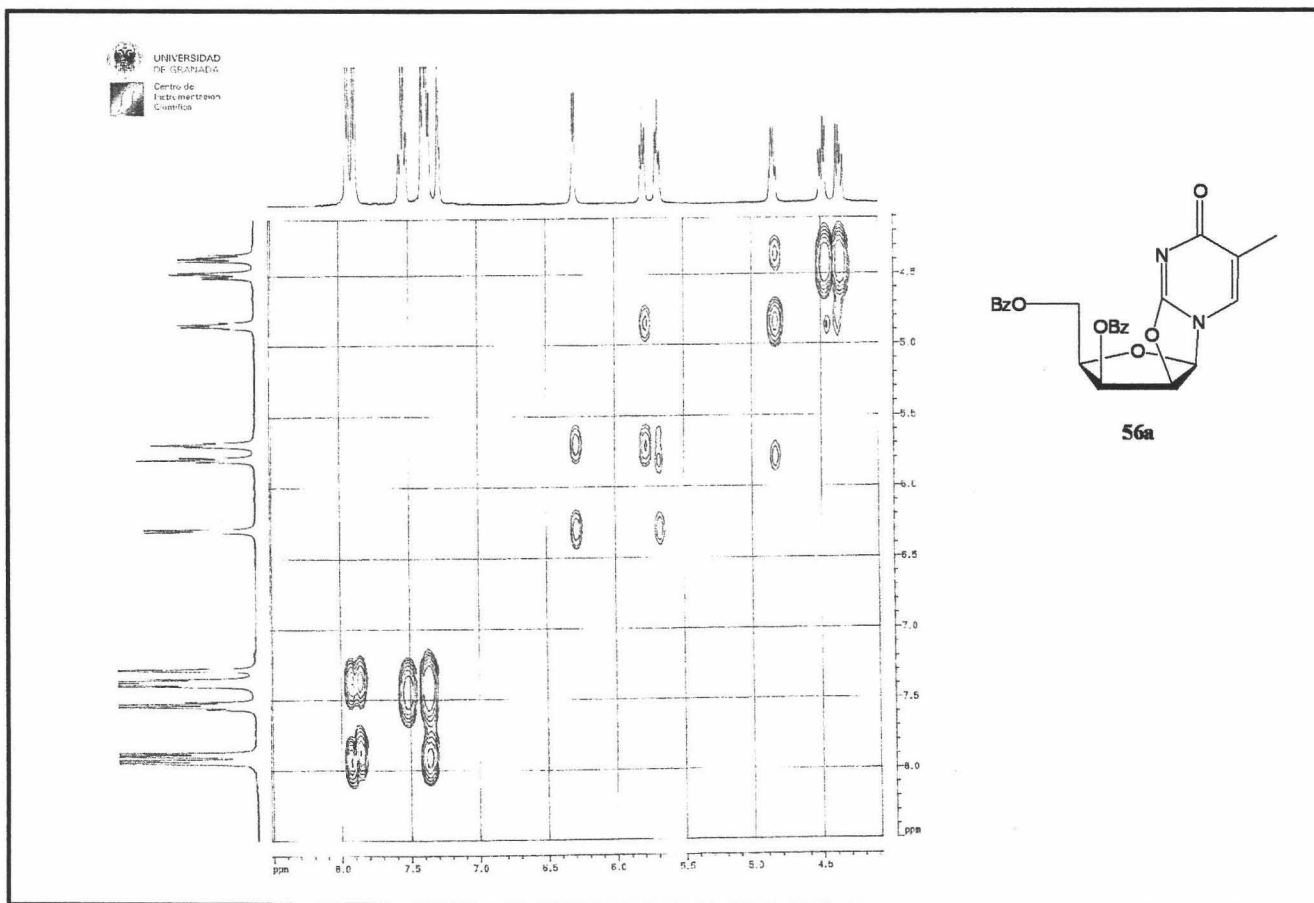


HMBC. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)citosina. (55a).

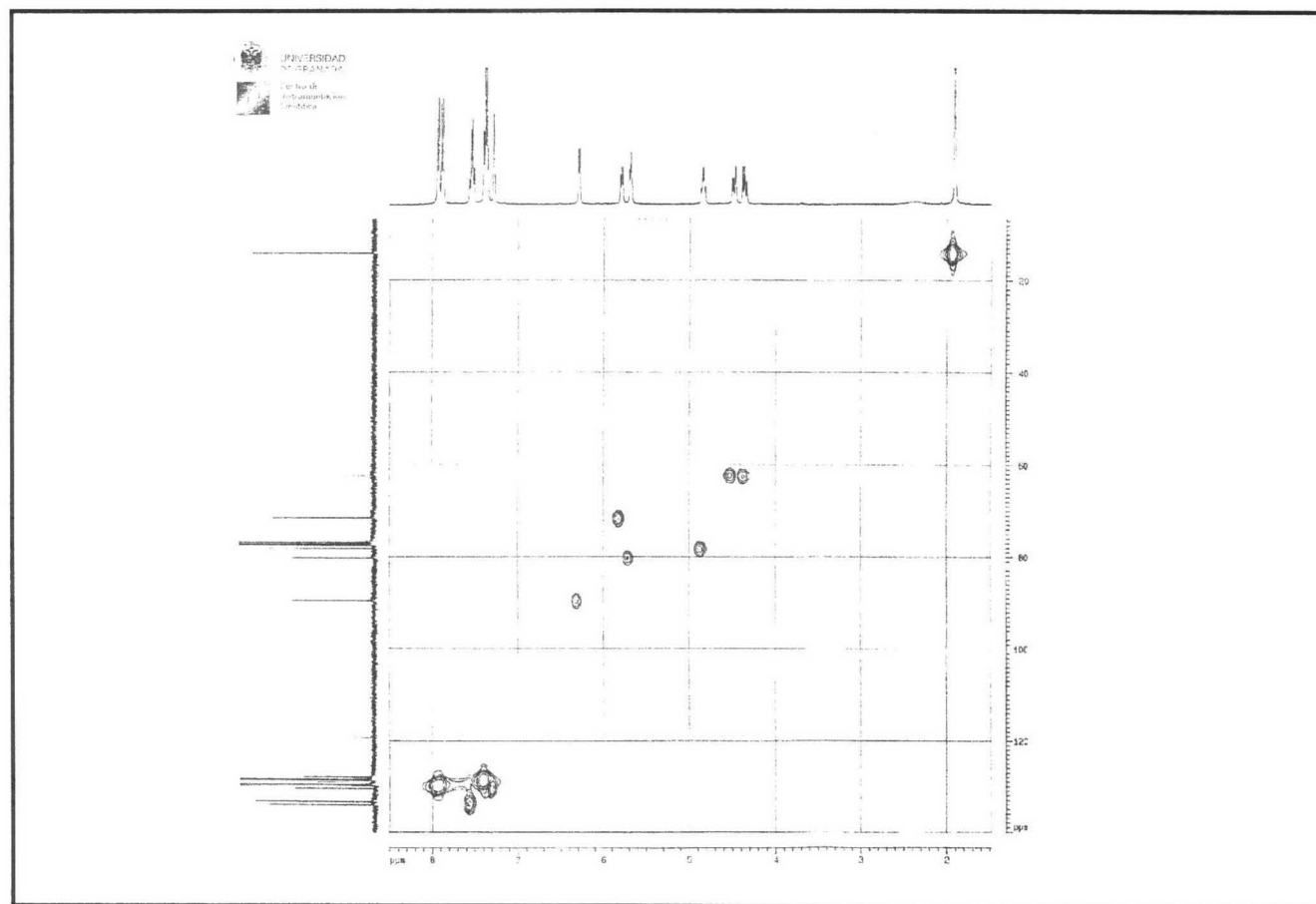


¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)timina. (56a)

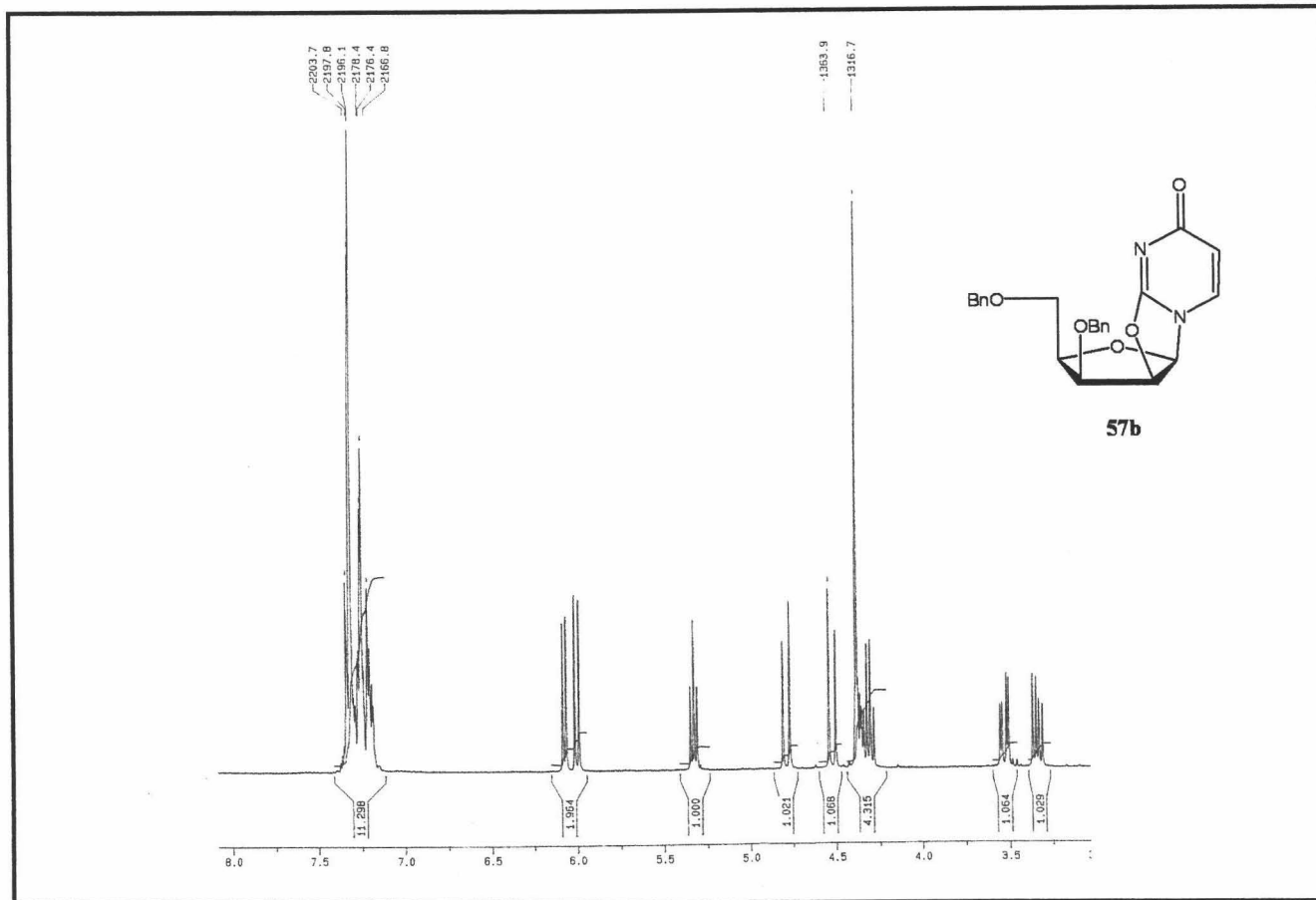




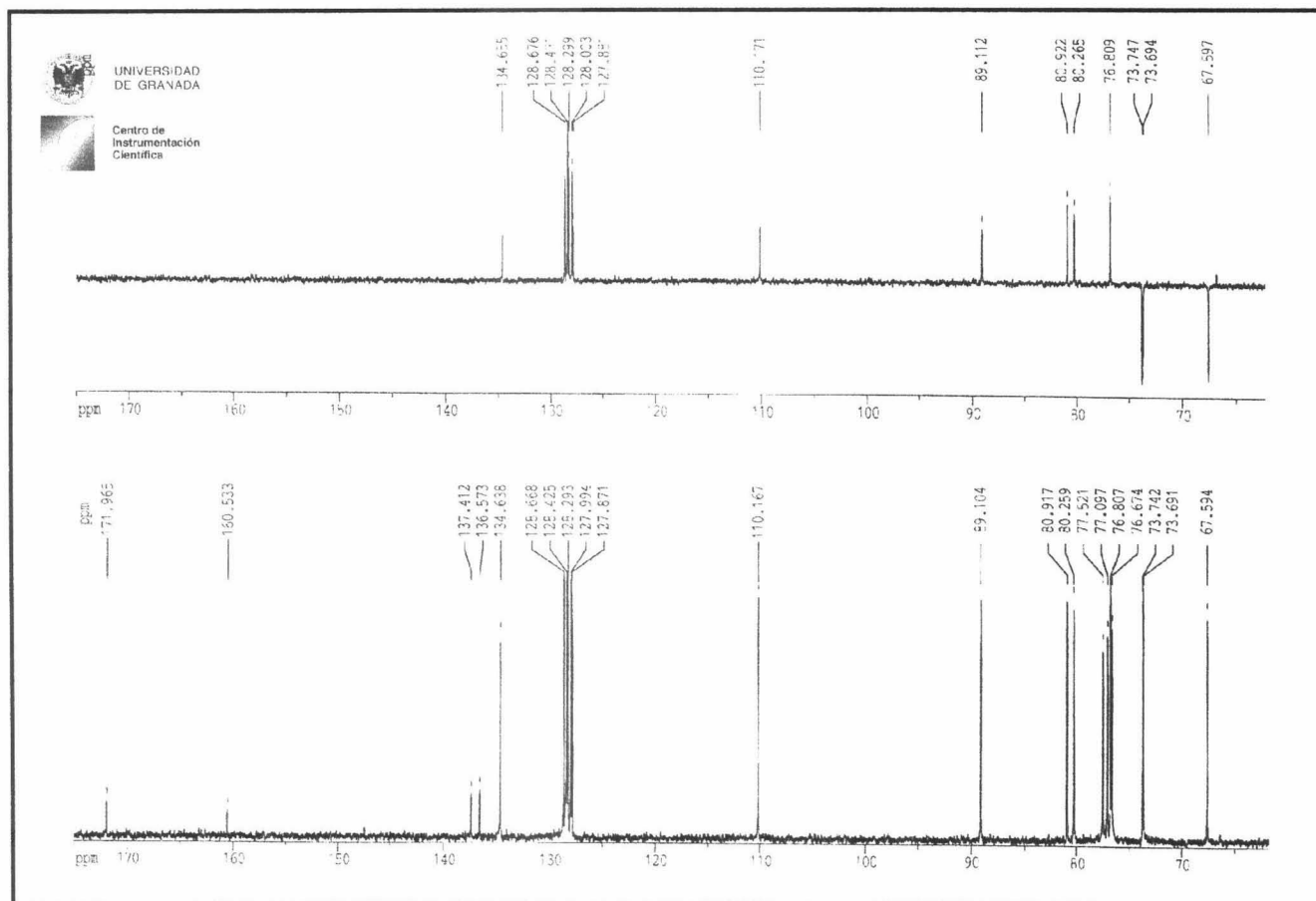
COSY. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)timina. (56a)



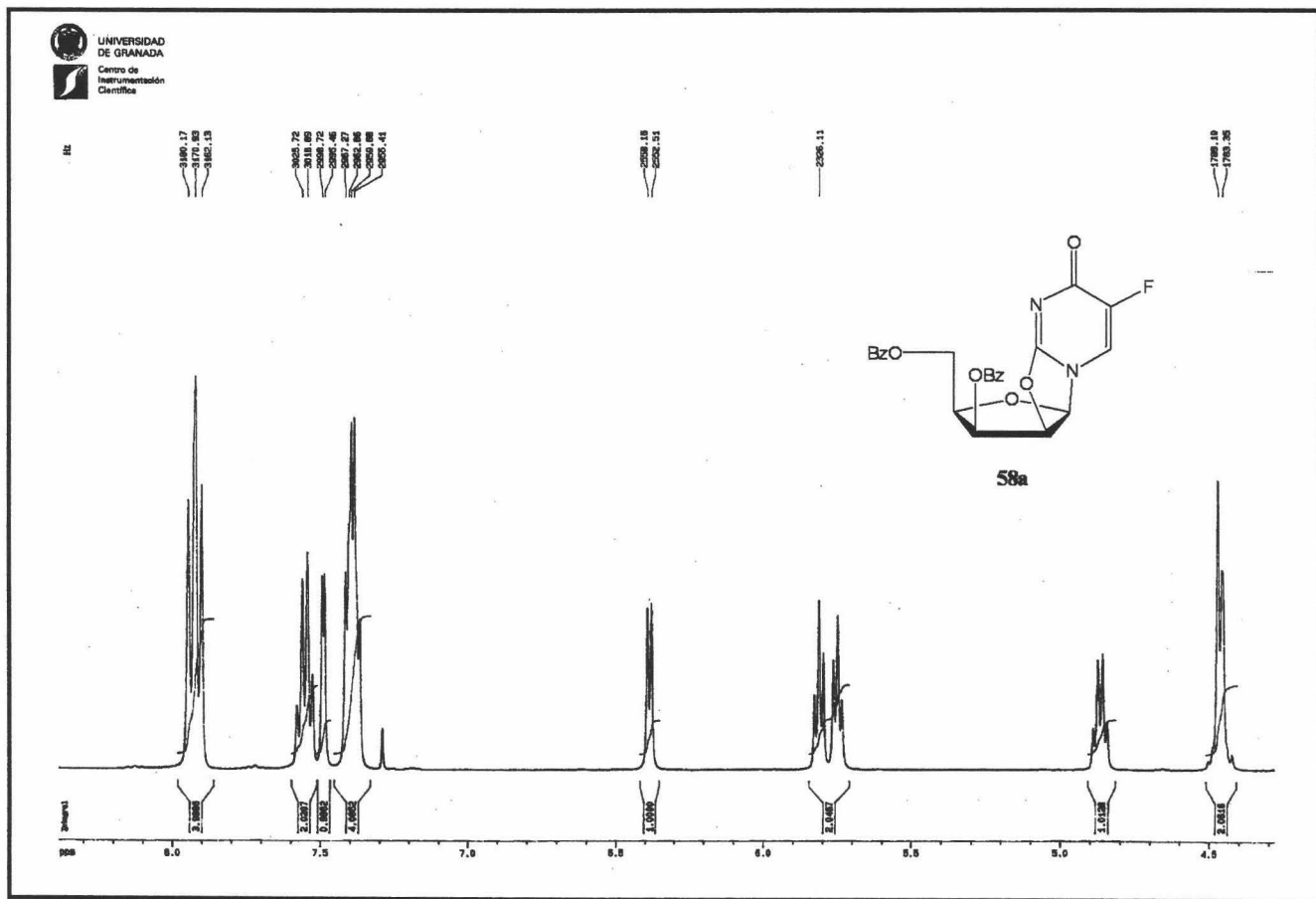
HETCOR ^{13}C - ^1H . 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil- β -D-lixofuranosil)timina. (56a)



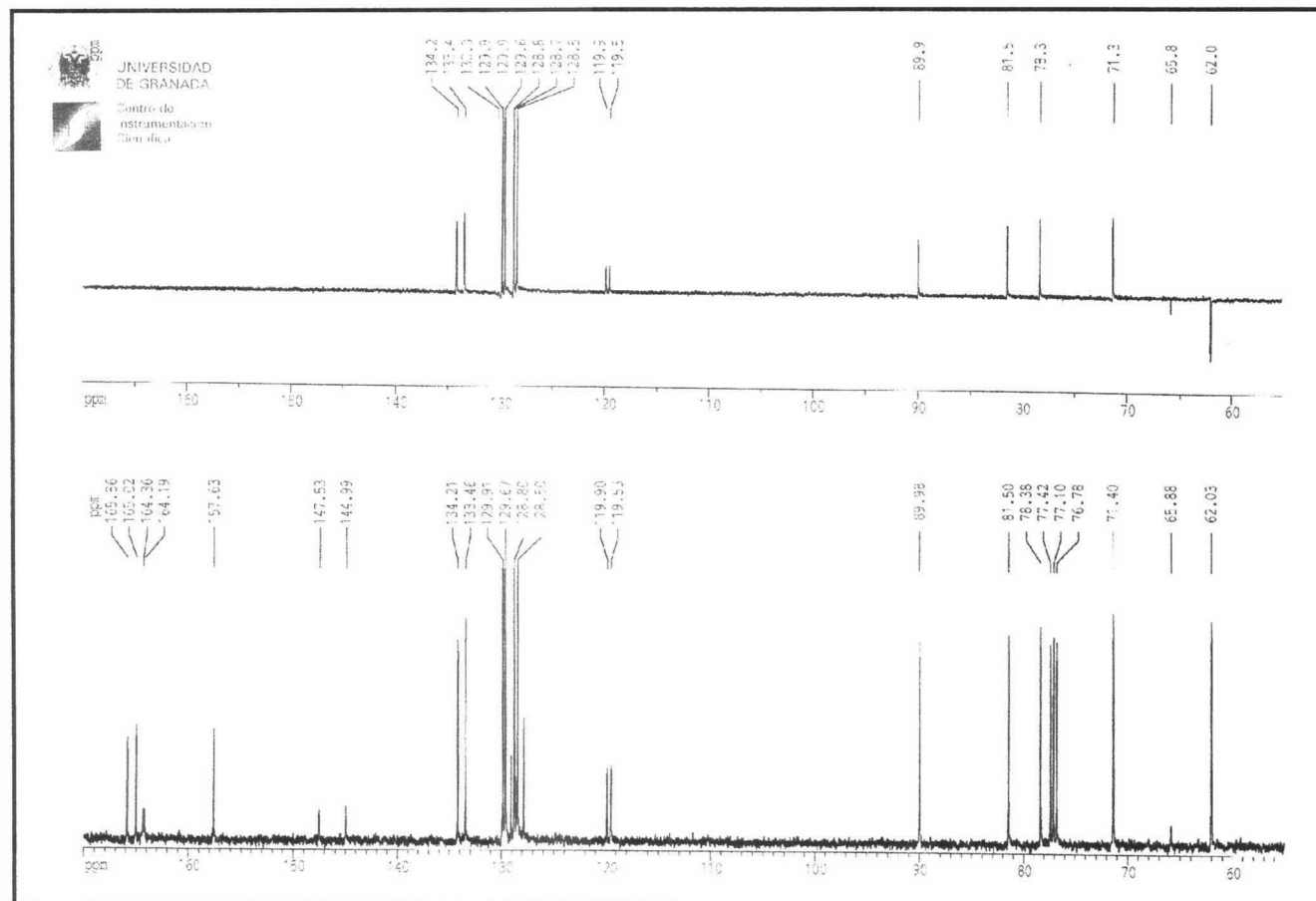
¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)uracilo. (57b)



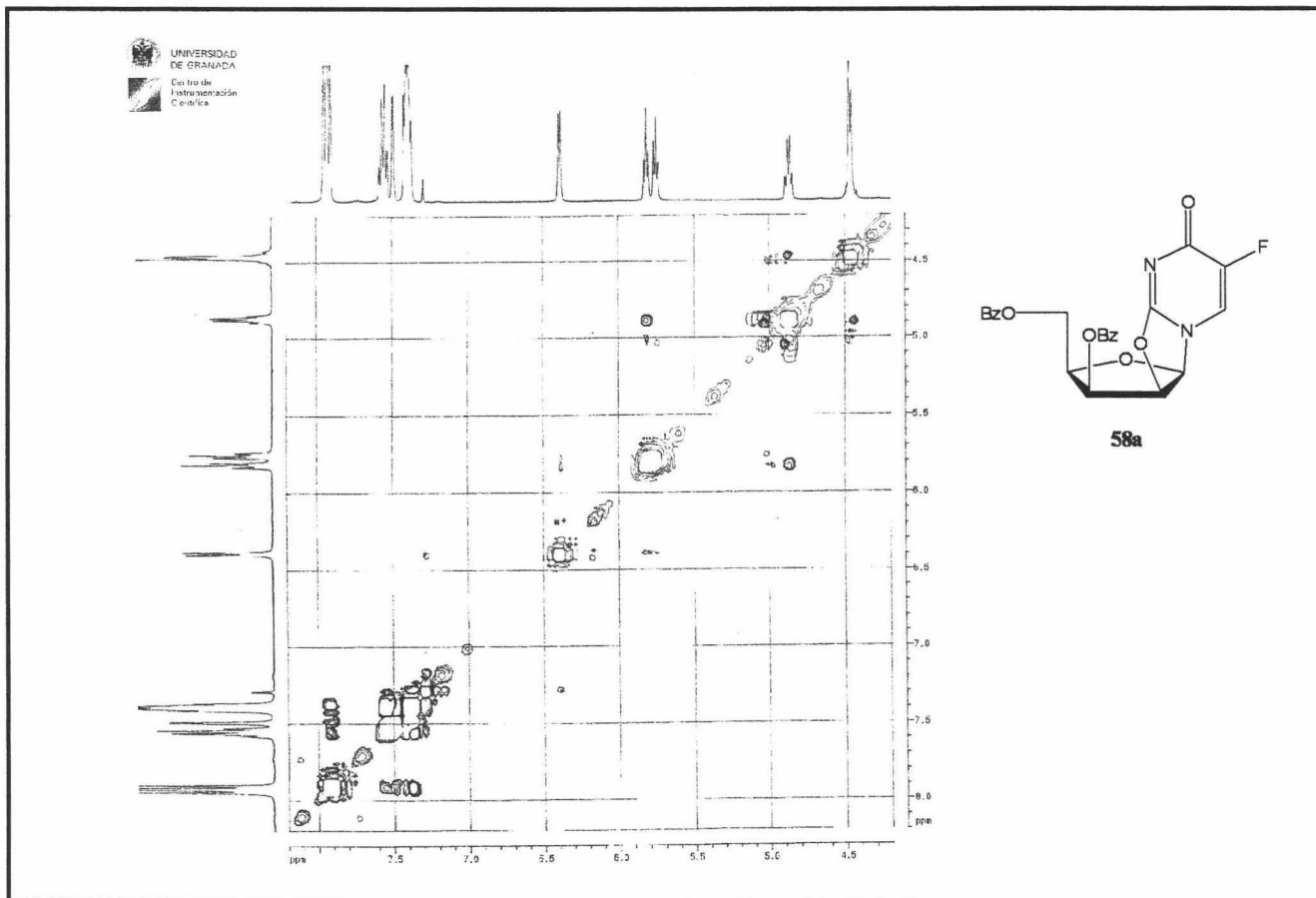
^{13}C -RMN. 1-(2,2'-anhydro-3',5'-di-O-benzil- β -D-ribofuranosil)uracilo. (57b)



¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)-5-fluorouracilo. (58a)

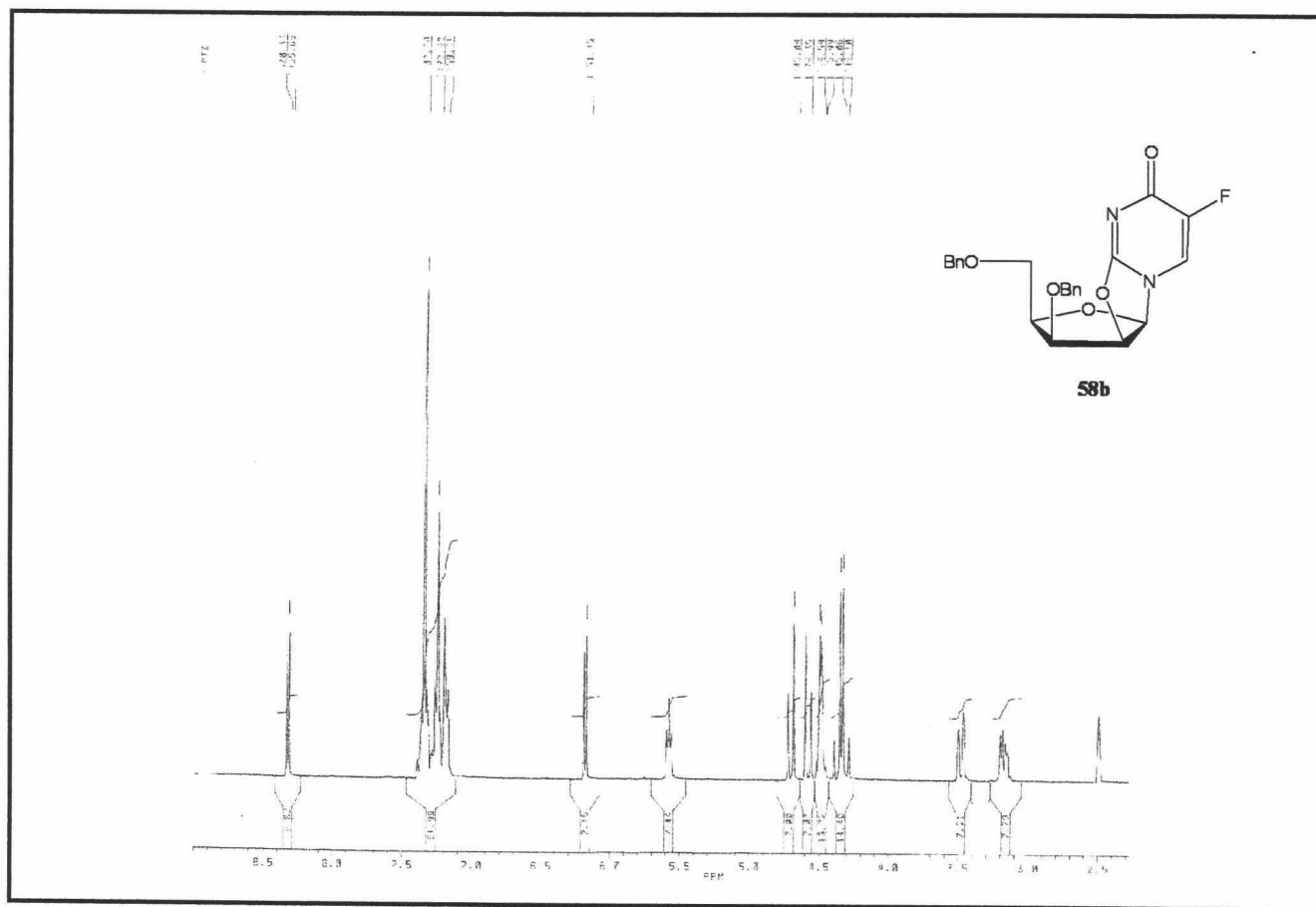


^{13}C -RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil- β -D-lixofuranosil)-5-fluorouracilo. (58a)

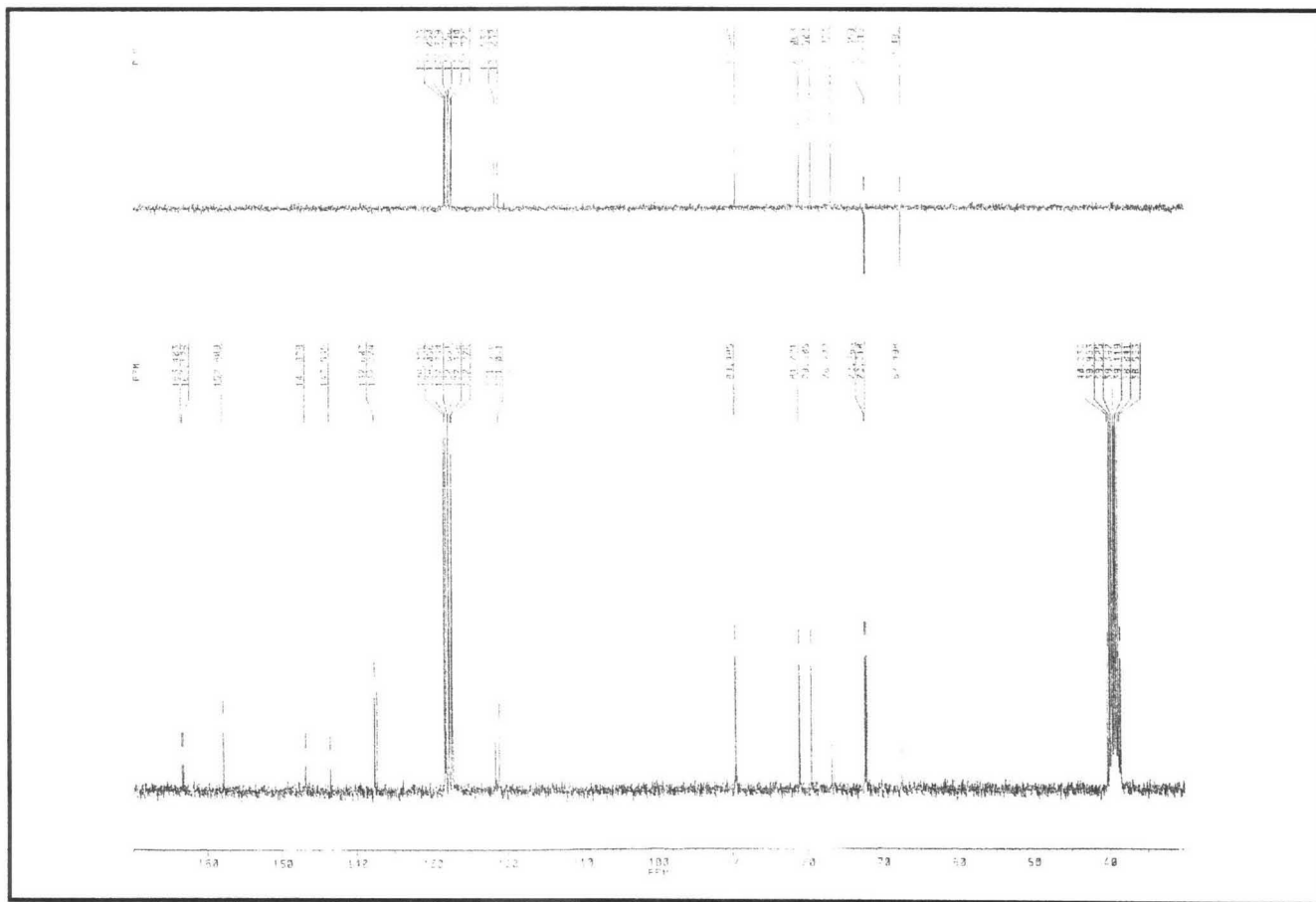


COSY. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)-5-fluorouracilo. (58a)

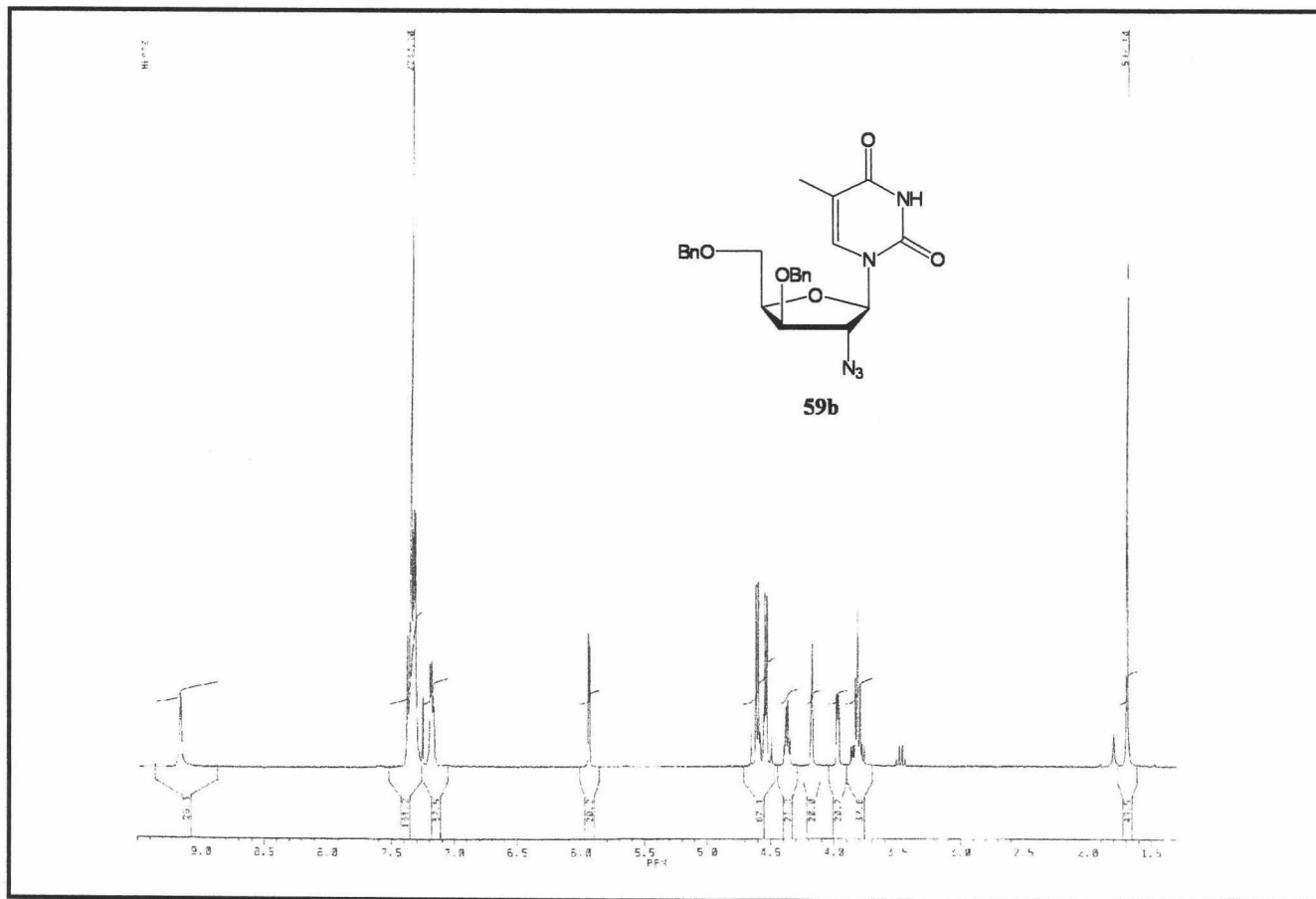
Espectros de RMN.



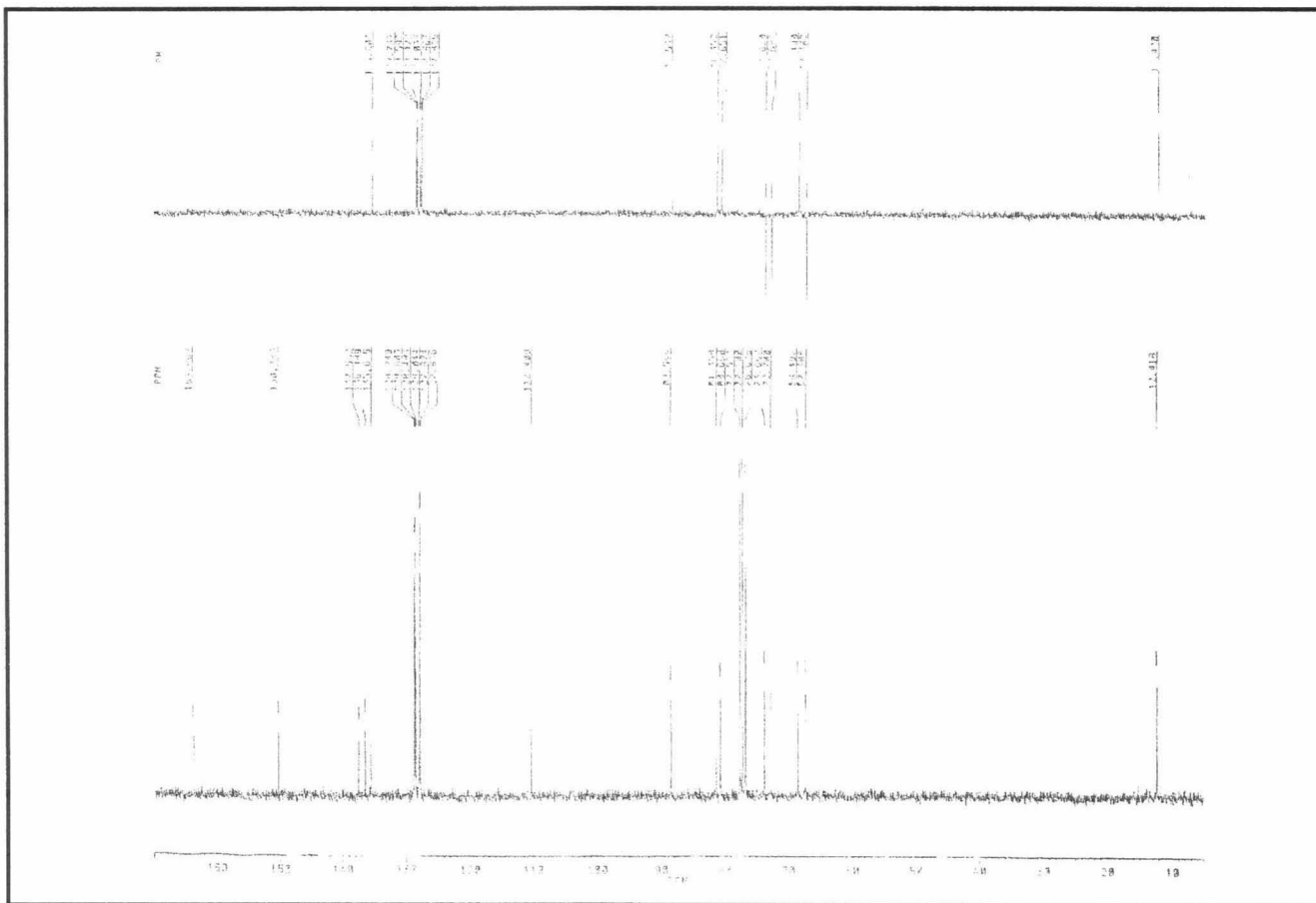
¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)-5-fluorouracilo. (58b)



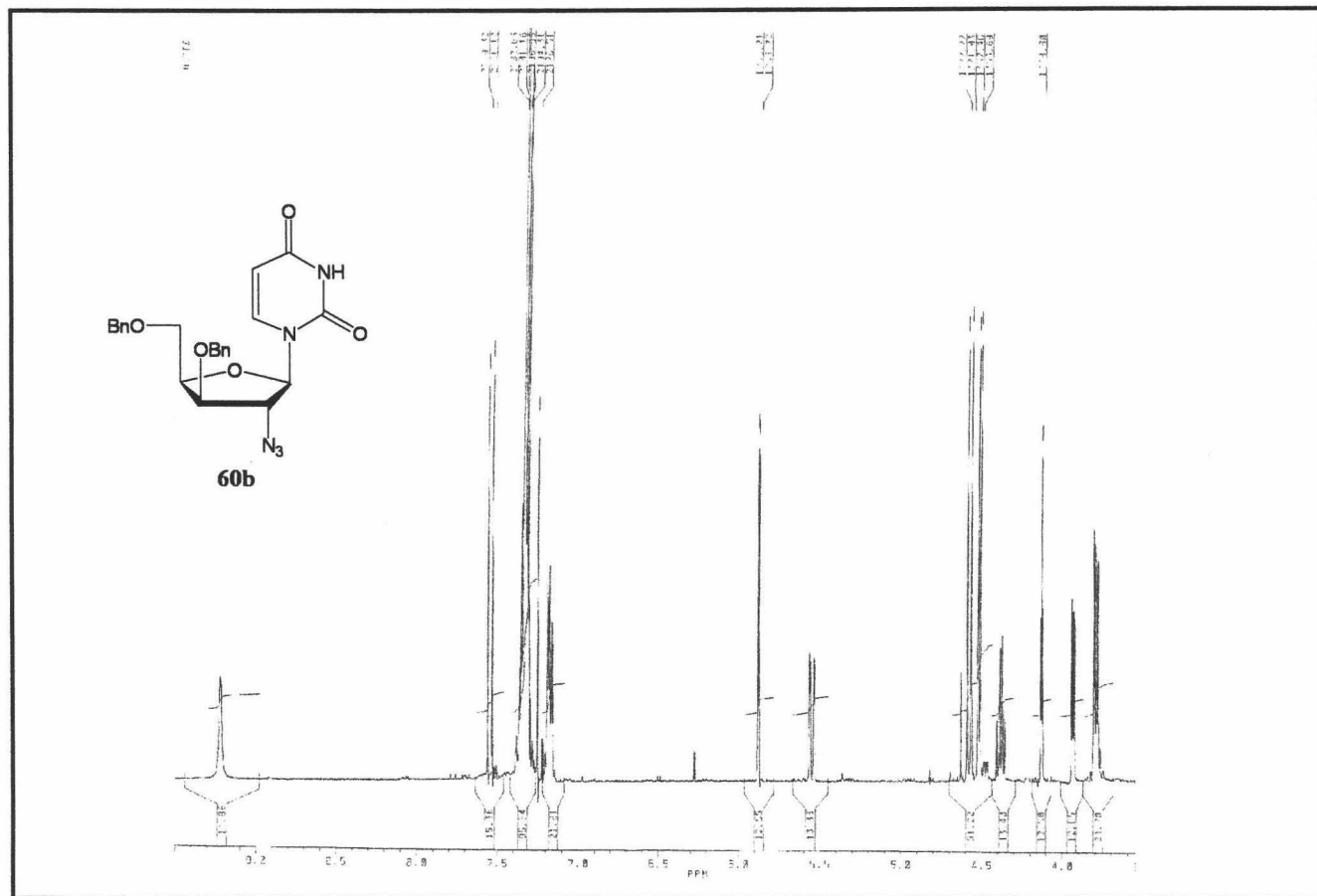
^{13}C -RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil- β -D-lixofuranosil)-5-fluorouracilo. (58b)



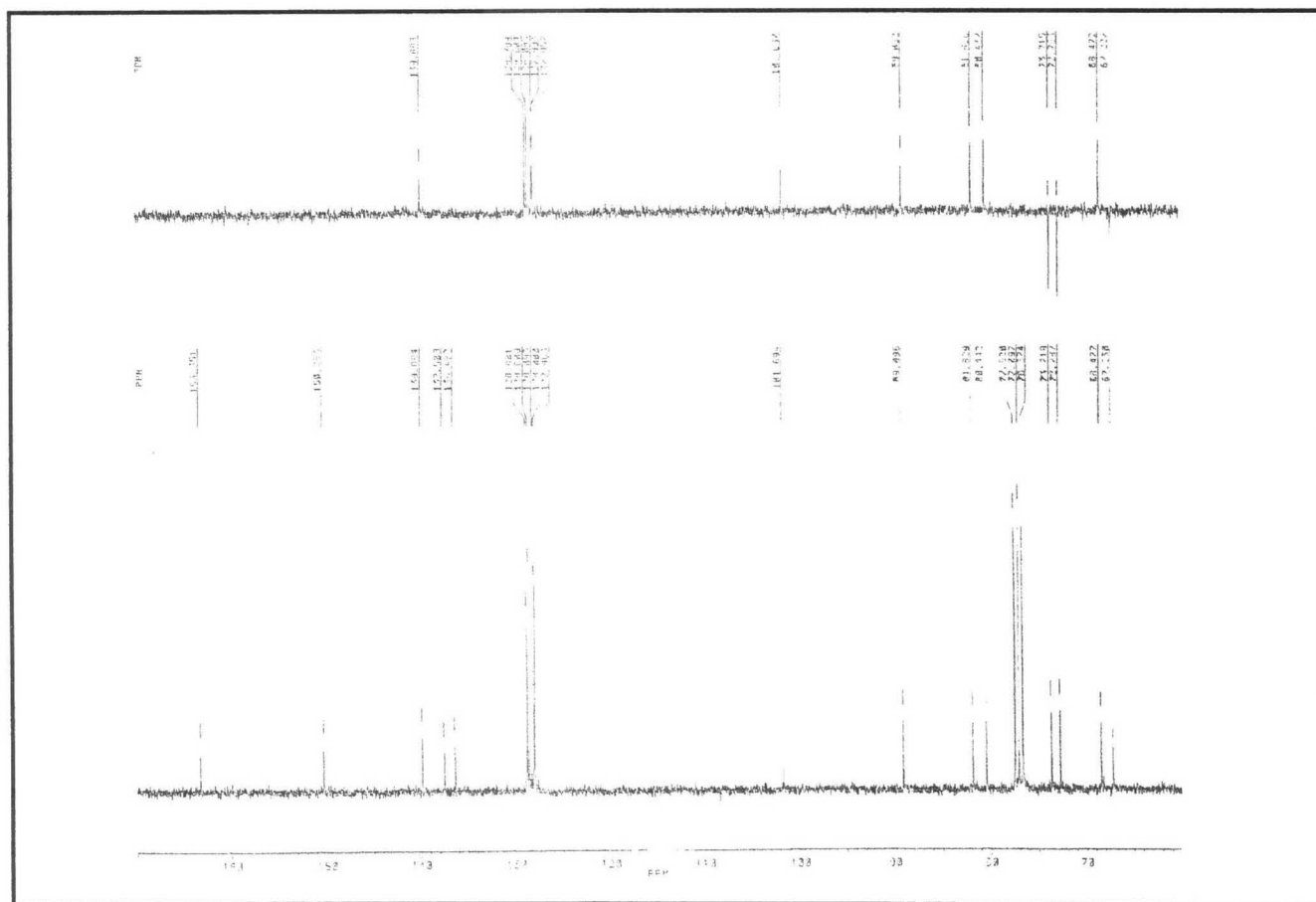
¹H-RMN. 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-β-D-xilofuranosil)timina. (59b)



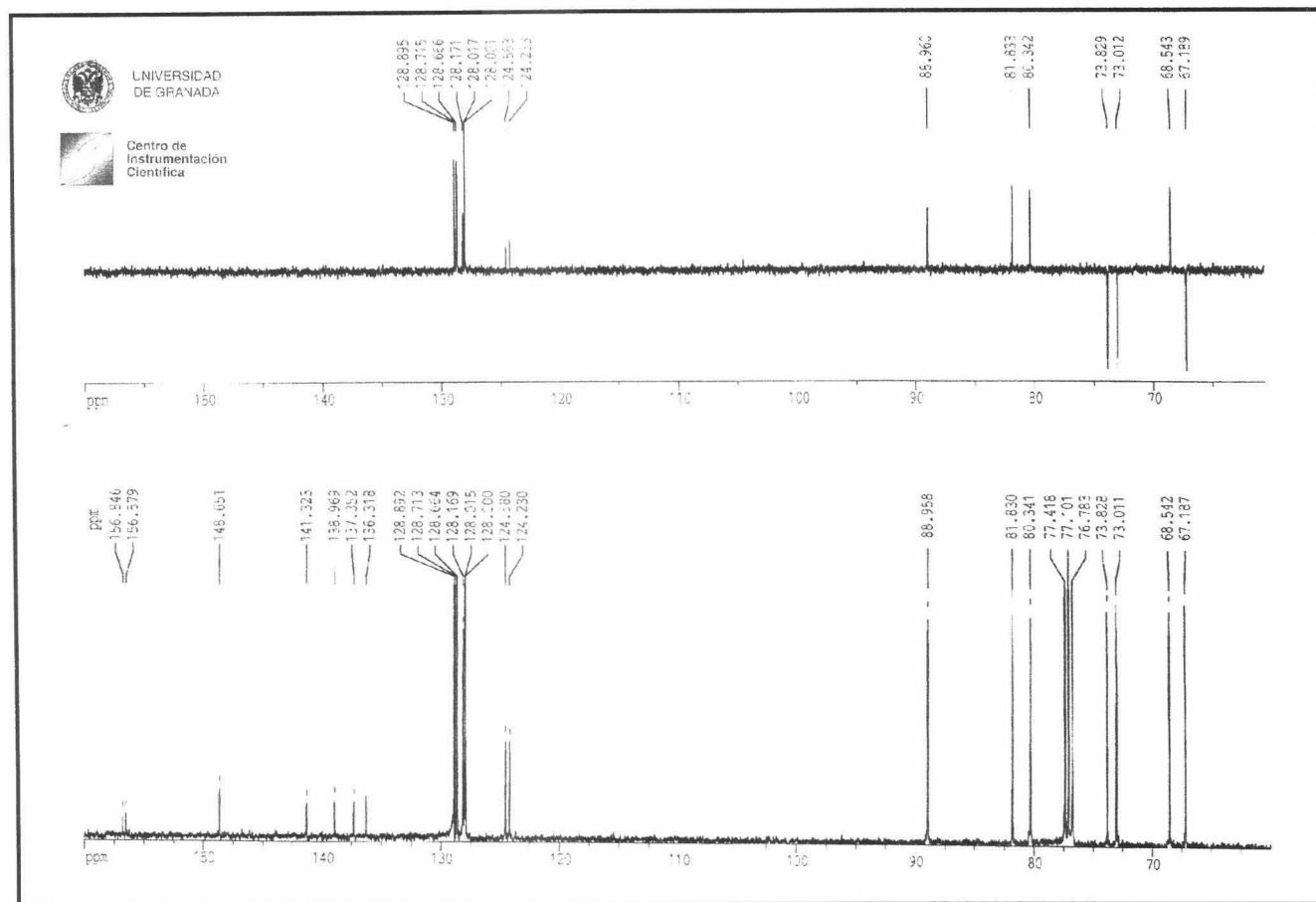
^{13}C -RMN. 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi- β -D-xilofuranosil)timina. (59b)



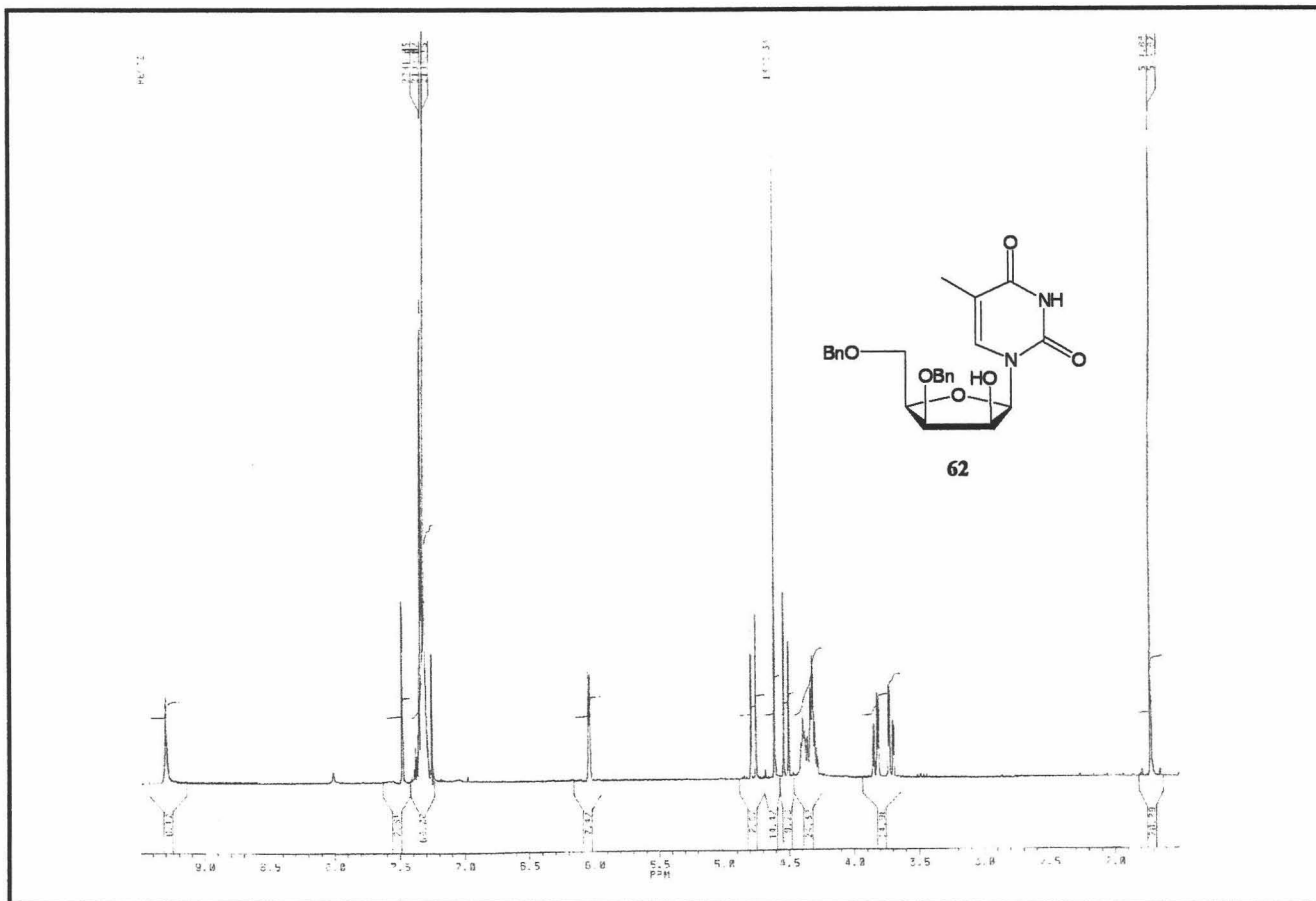
¹H-RMN. 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxy-β-D-xilofuranosil)uracilo. (60b)



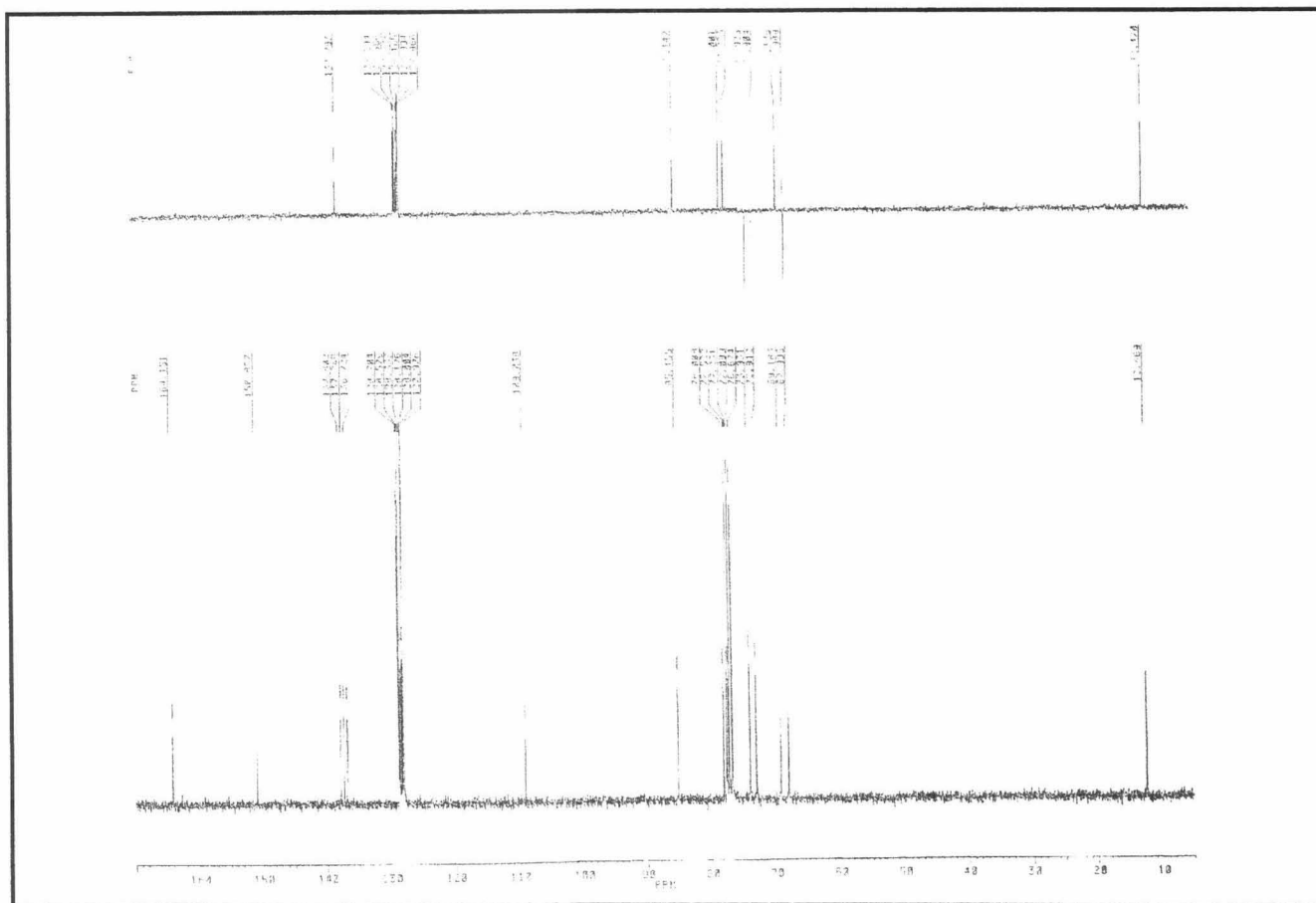
^{13}C -RMN. 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxy- β -D-xilofuranosil)uracilo. (60b)



^{13}C -RMN. 1-(2'-azido-3',5'-di-O-bencil-2'-desoxy- β -D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (61b)

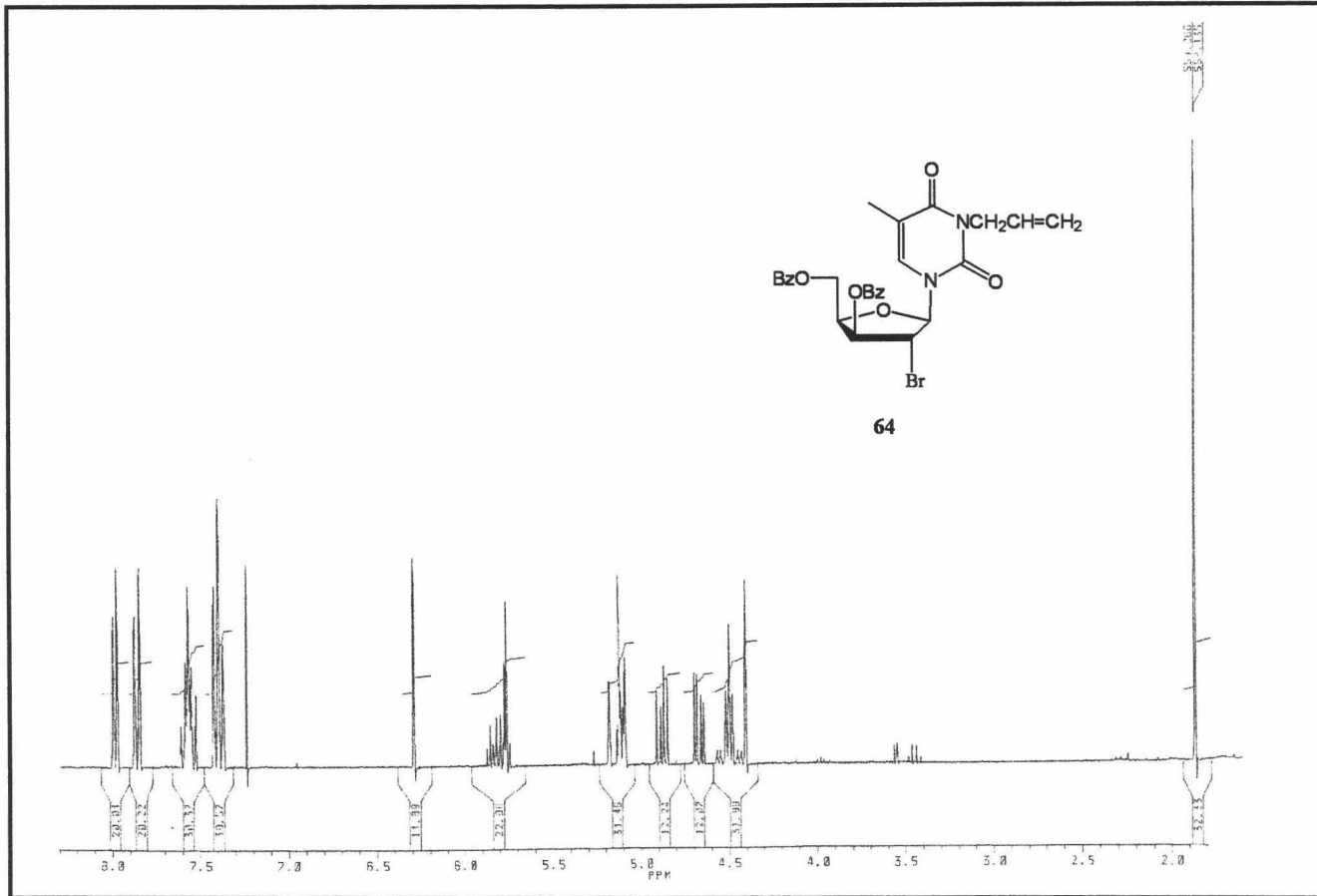


¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)timina. (62)

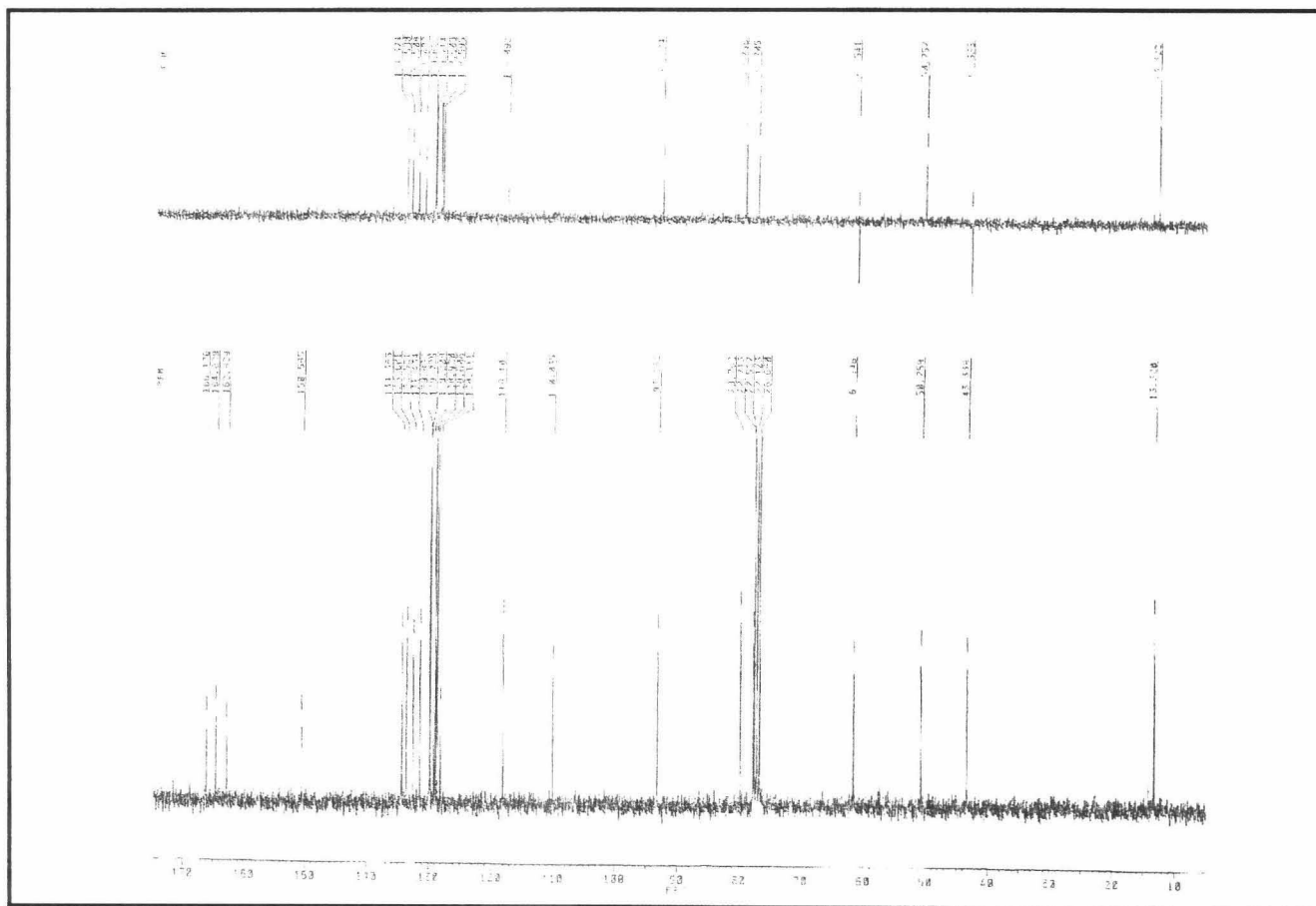


^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil- β -D-lixofuranosil)timina. (62)

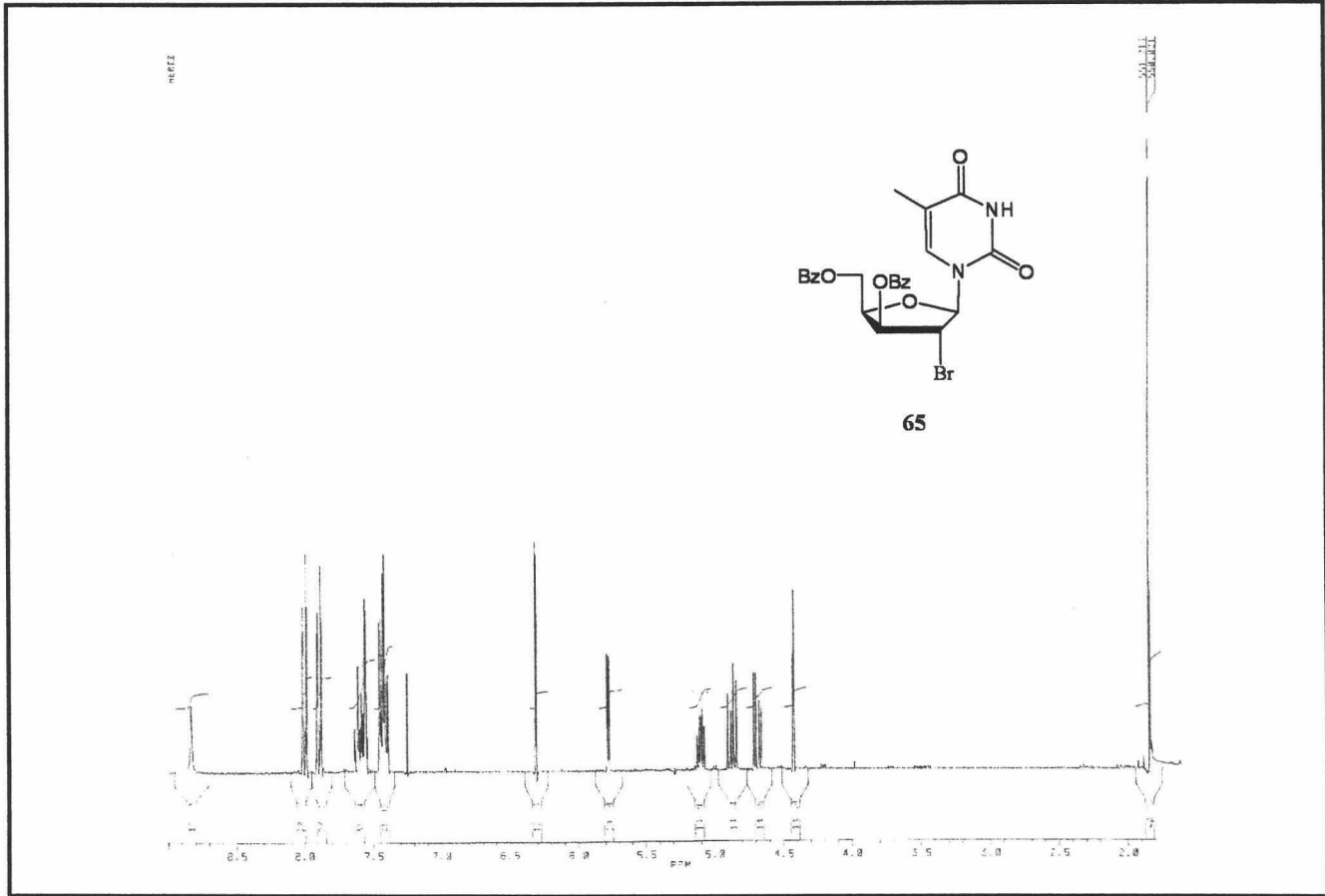
326



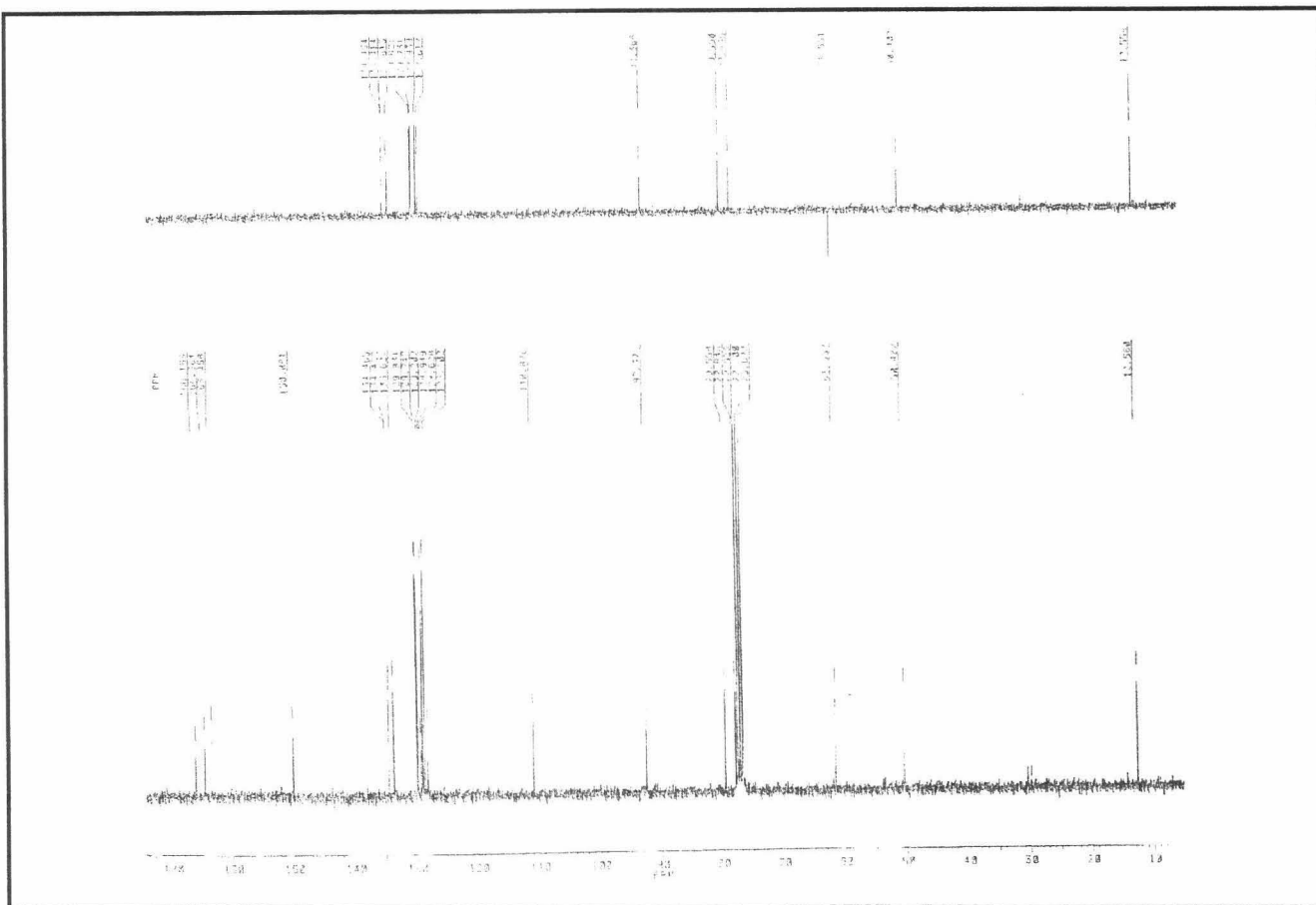
¹H-RMN. 3-alil-1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-bromo-2'-desoxi-β-D-xilofuranosil)timina. (64)



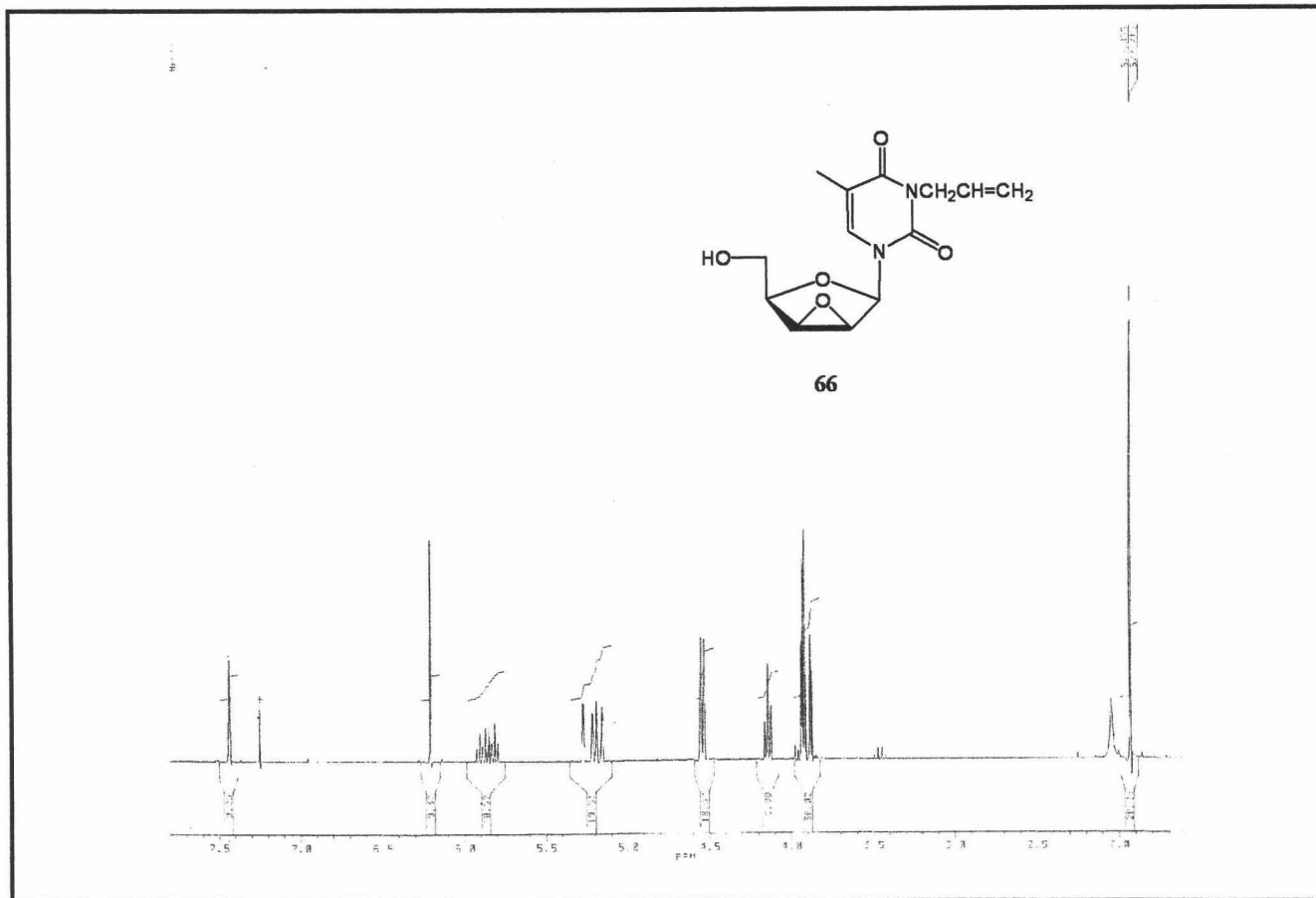
^{13}C -RMN. 3-allyl-1-(3',5'-di-O-benzoyl-2'-bromo-2'-desoxy- β -D-xilofuranosil)timina. (64)



¹H-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-bromo-2'-desoxi-β-D-xilofuranosil)timina. (65)



^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-bromo-2'-desoxi- β -D-xilofuranosil)timina. (65)

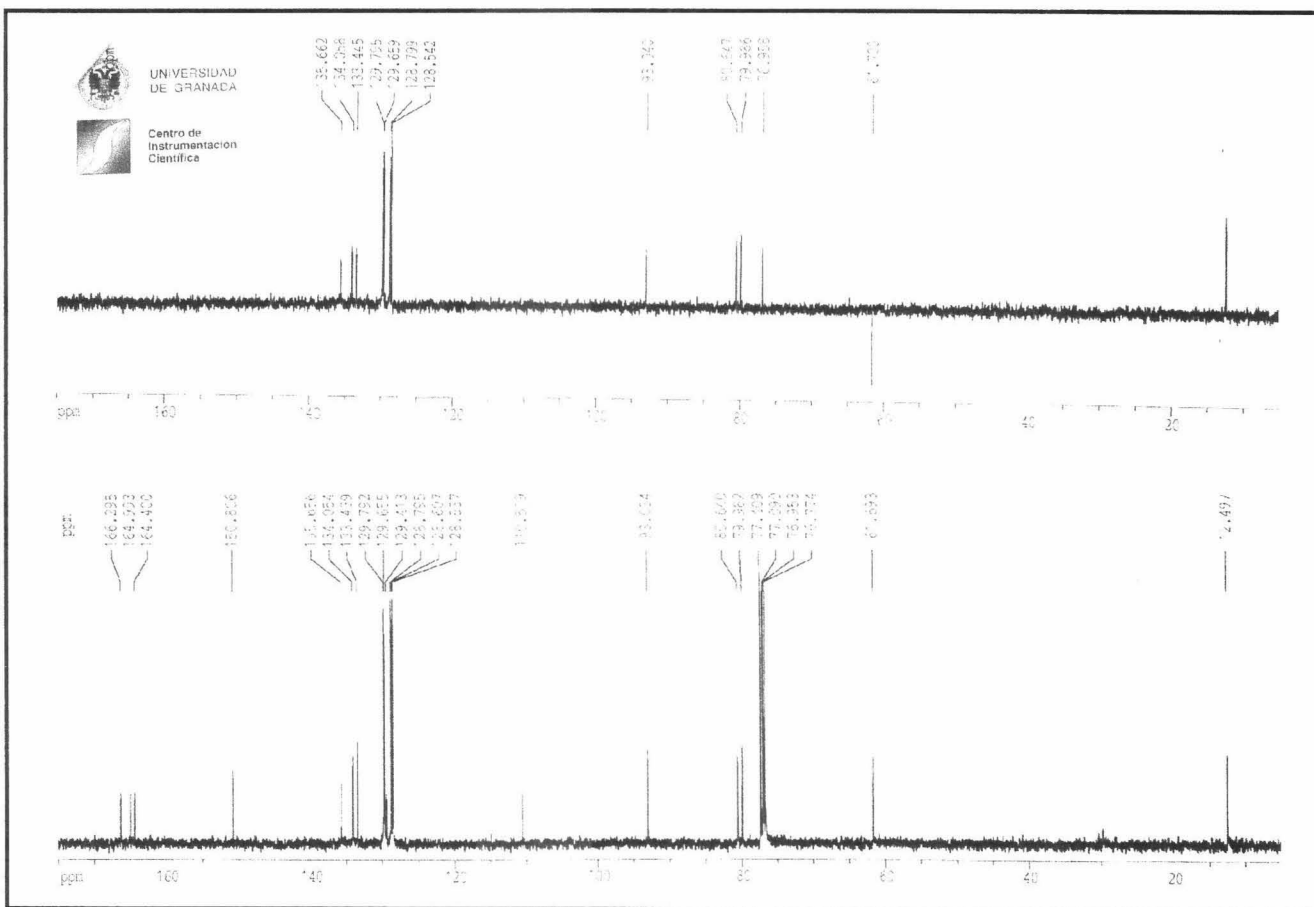


¹H-RMN. 3-aliil-1-(2',3'-anidro-β-D- lixofuranosil)timina. (66)

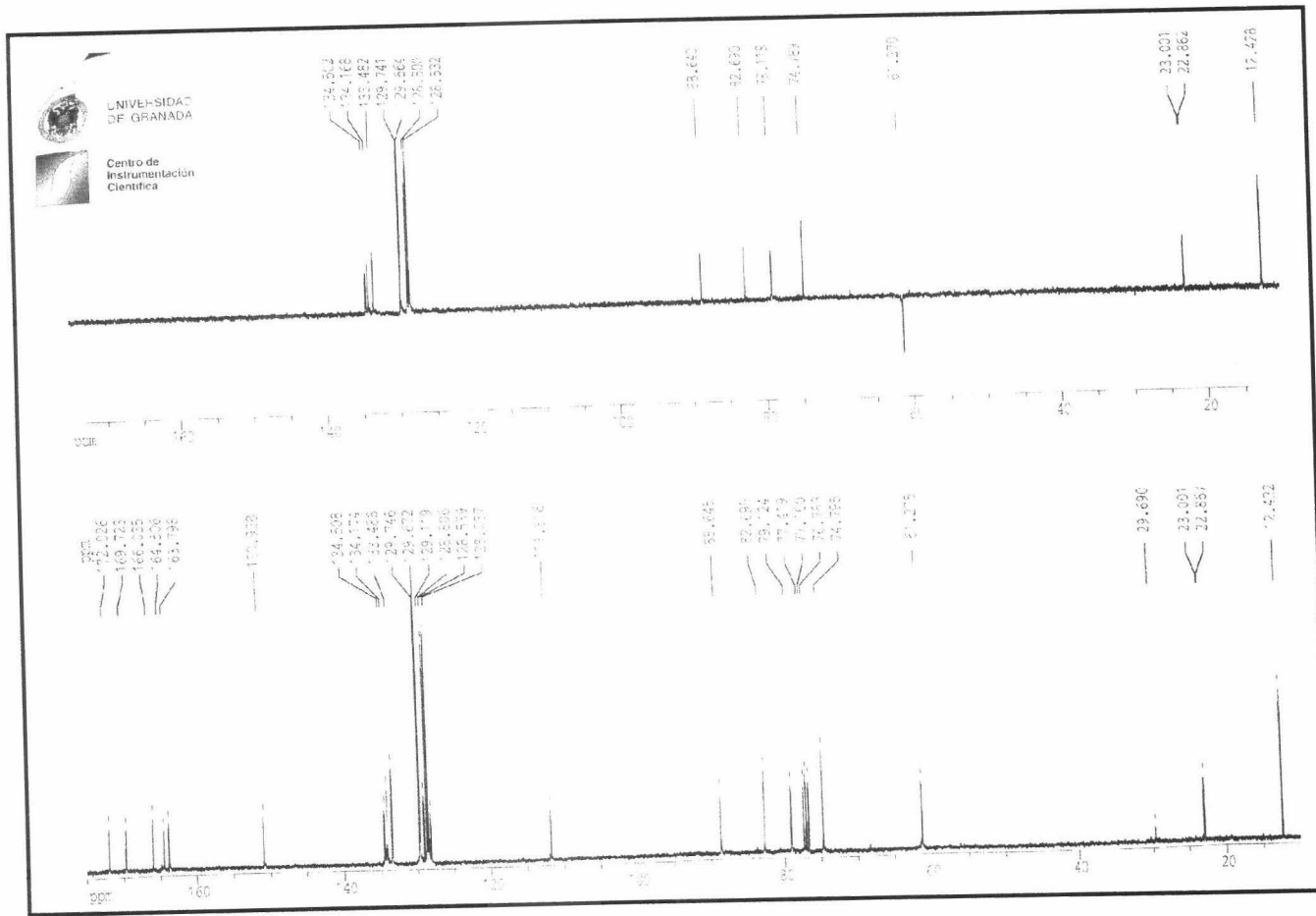


ÍNDICE

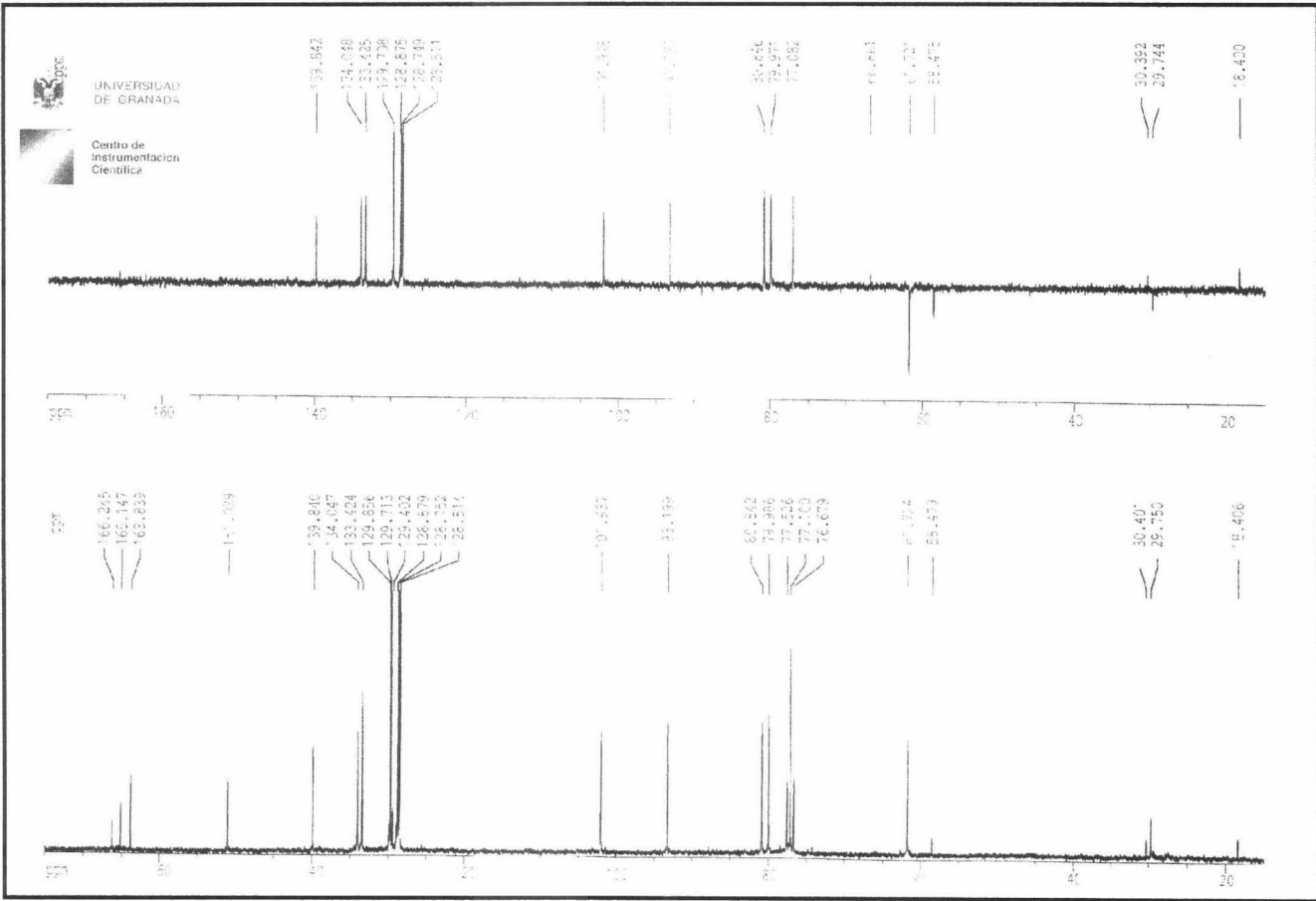
Espectros de RMN.



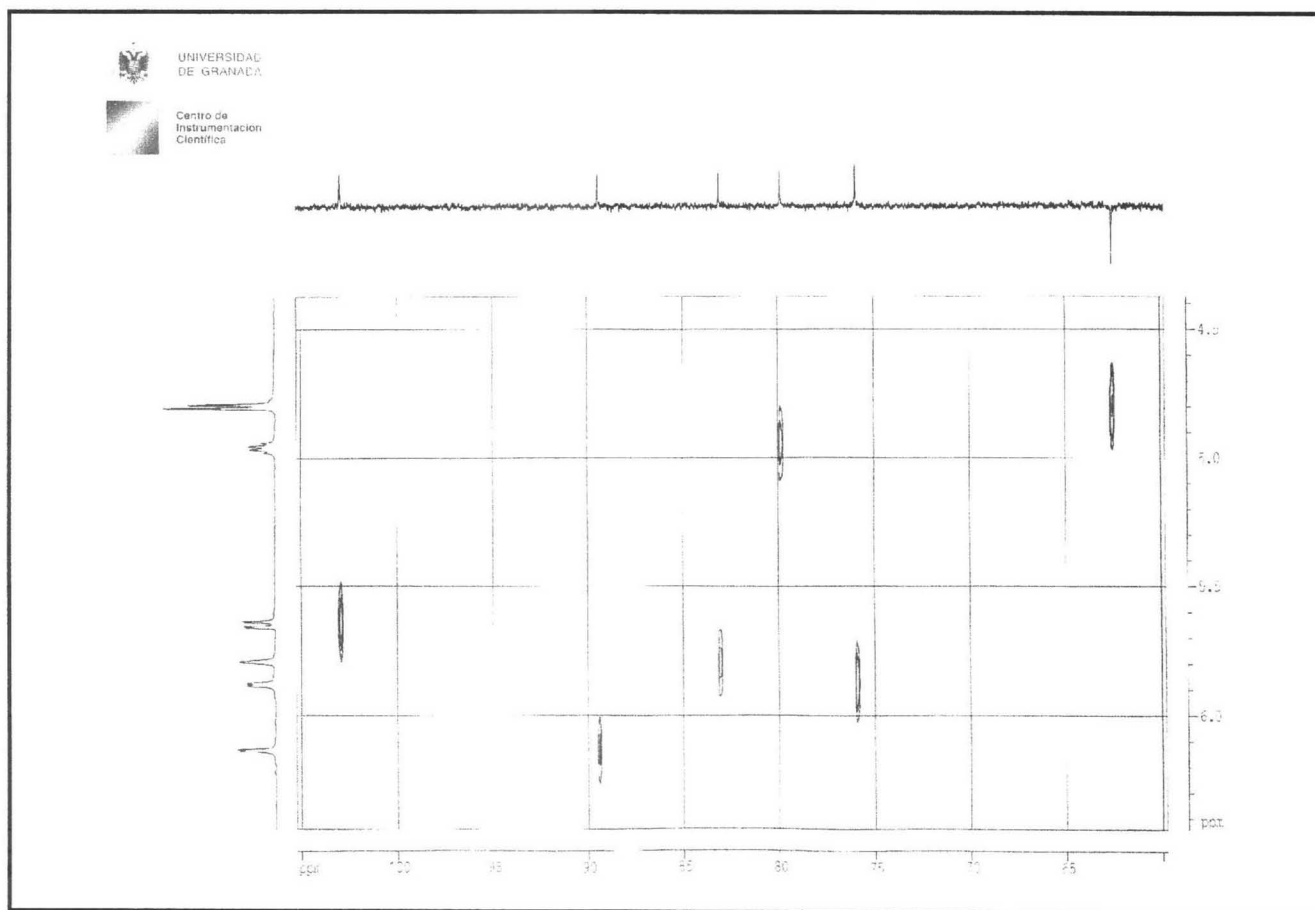
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)timina. (20a)



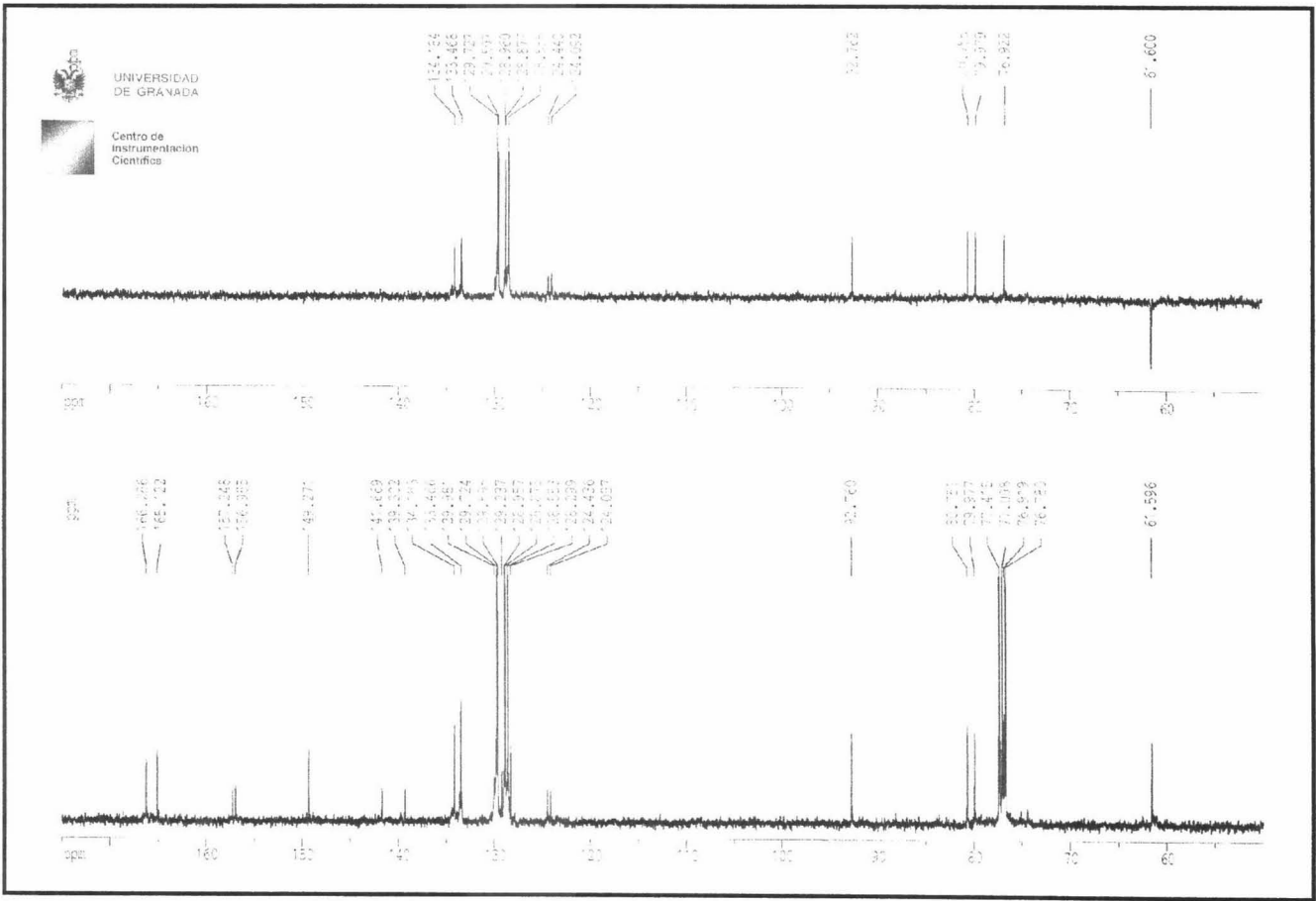
^{13}C -RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)timina. 23a



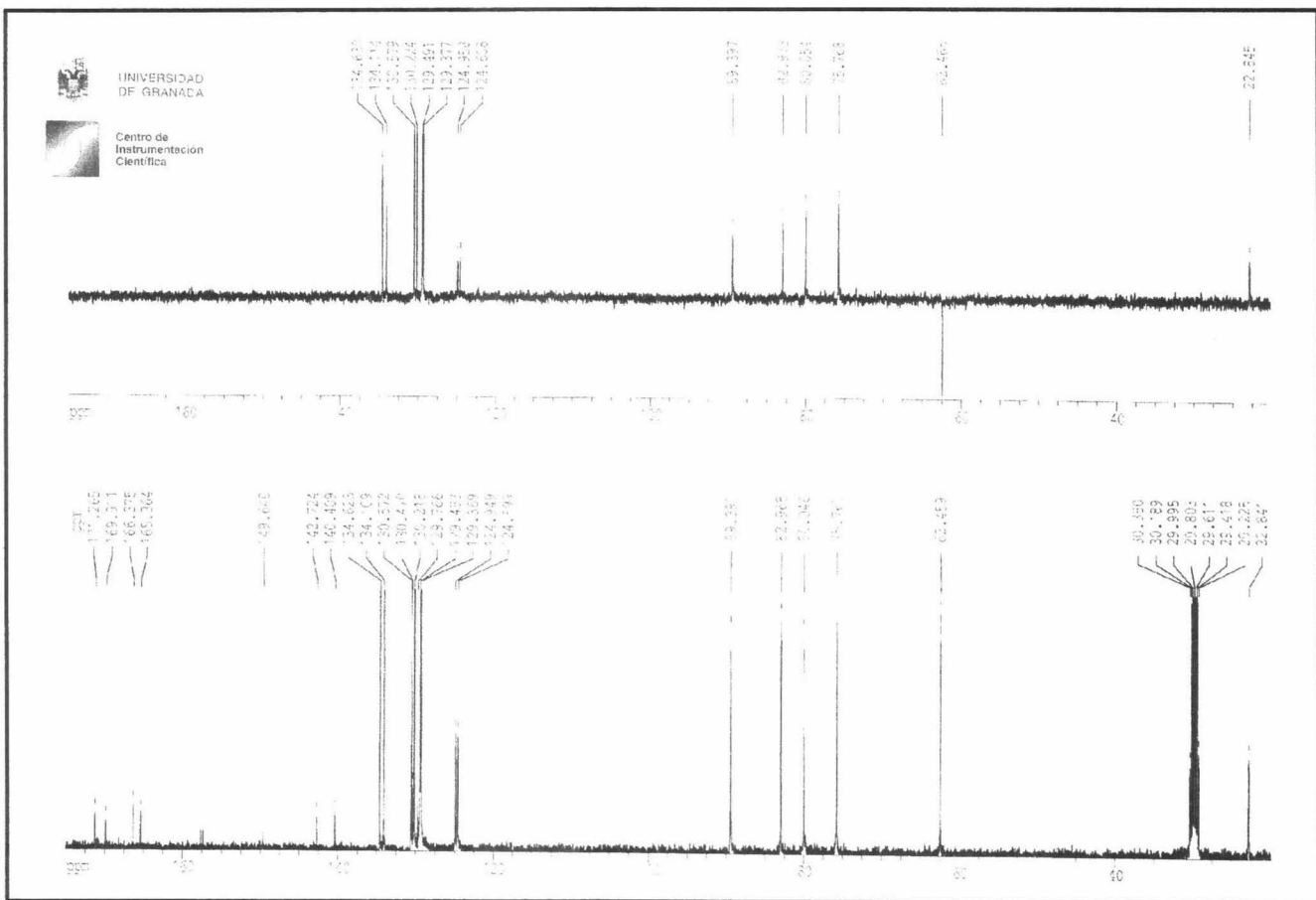
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (21a)



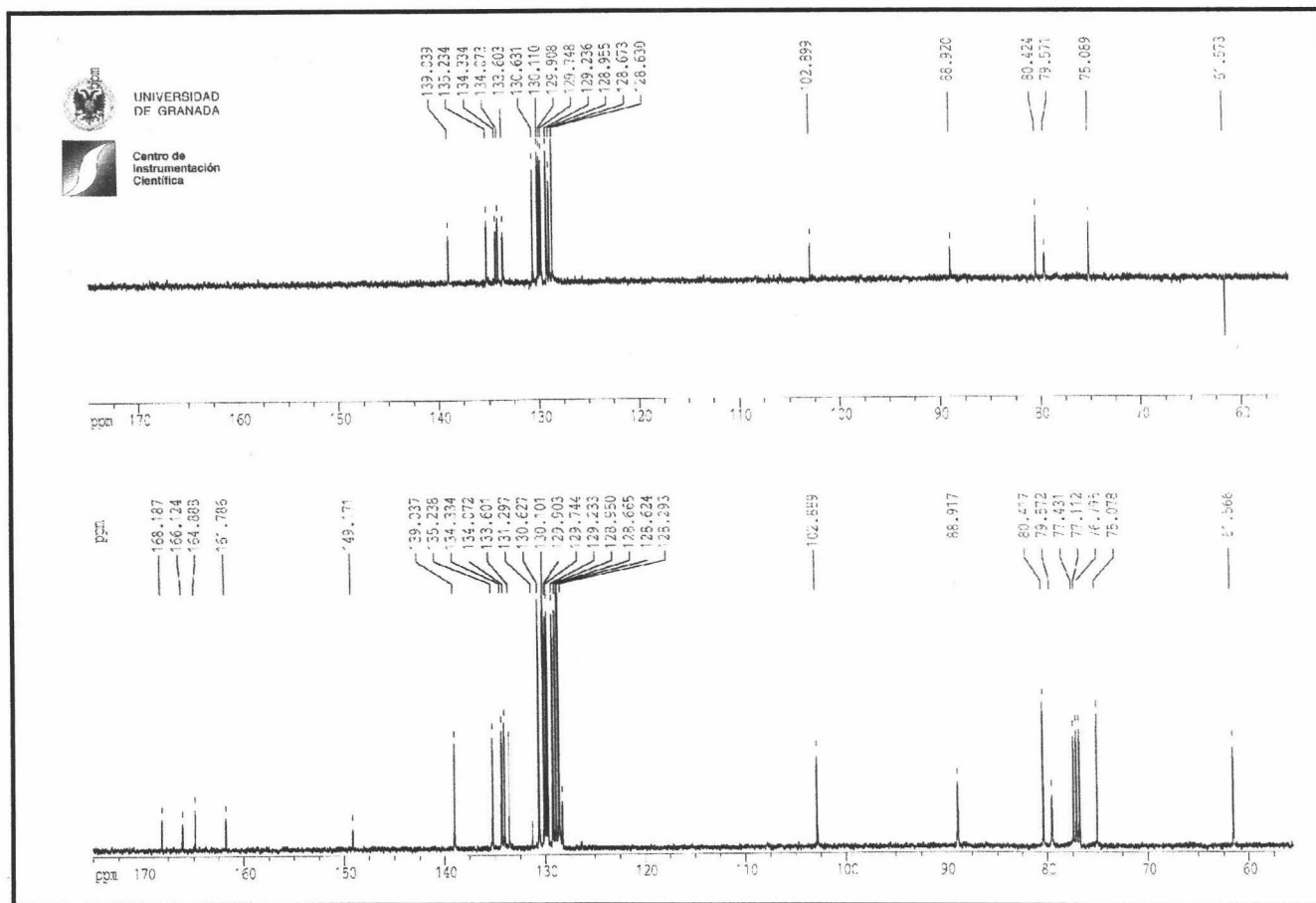
HETCOR ^{13}C - ^1H . 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil- β -D-xilofuranosil)-uracilo (24a).



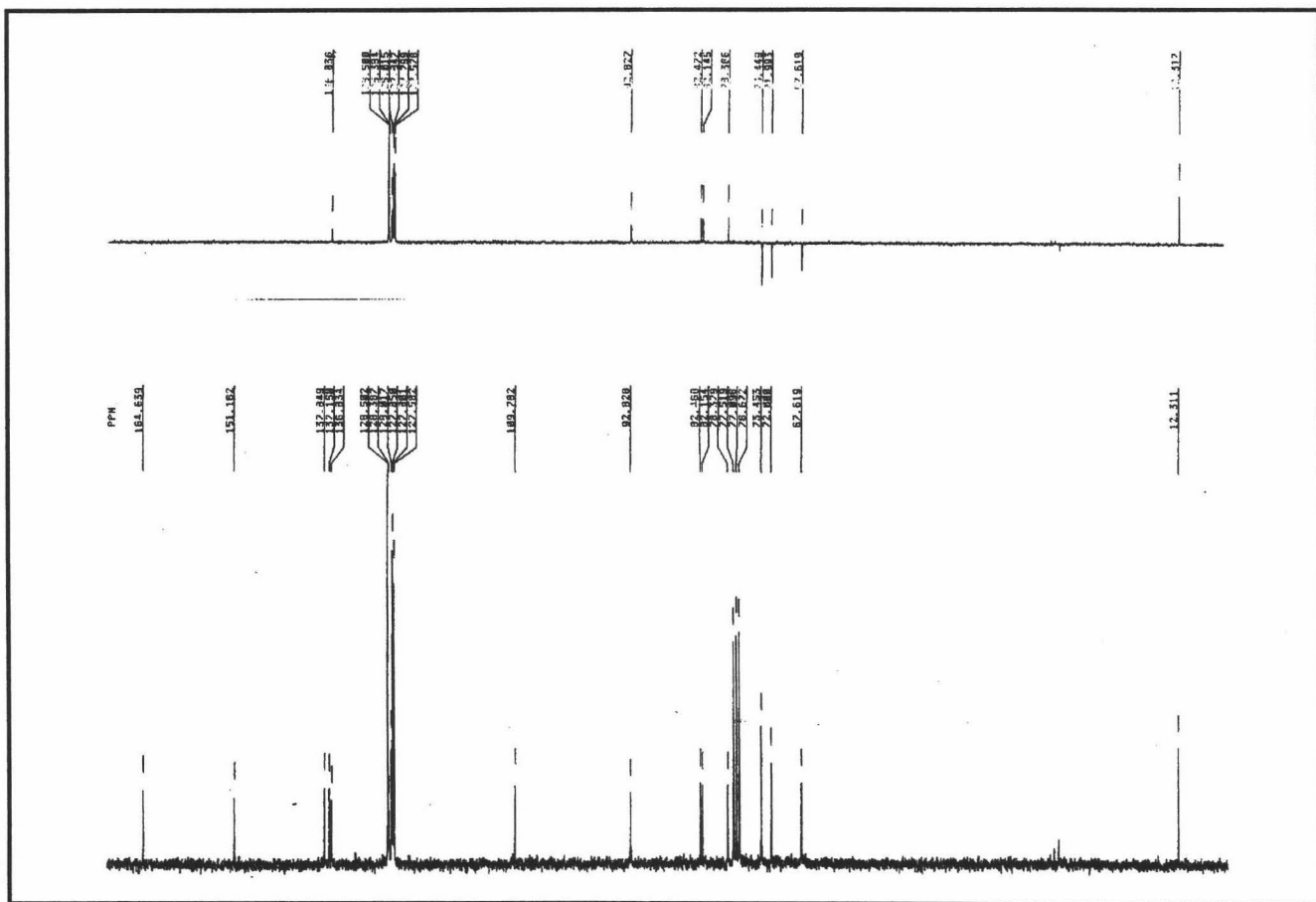
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (22a)



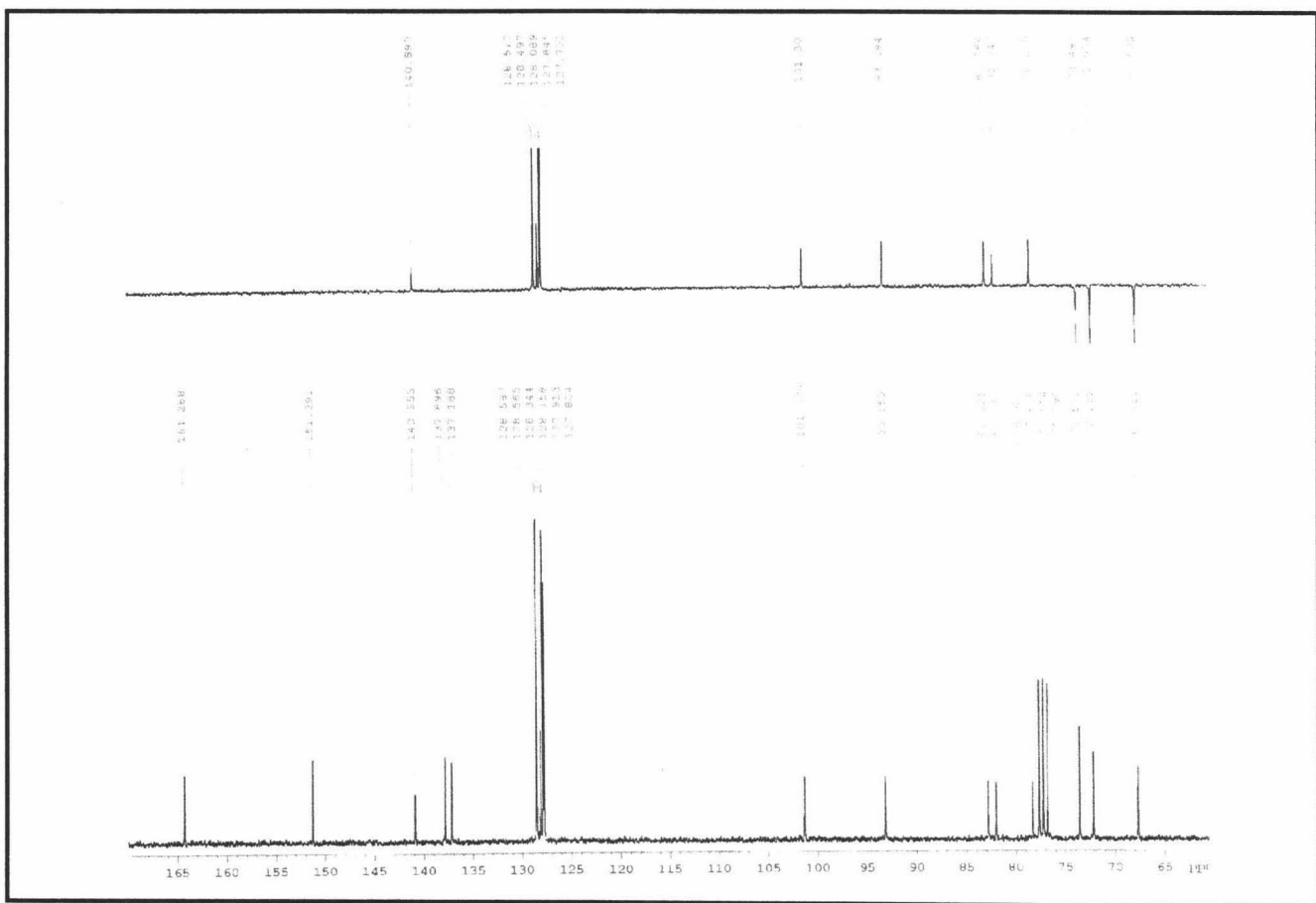
¹³C-RMN. 1-(2'-O-acetamidomercaptocarbonil-3',5'-di-O-benzoil-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (25a)



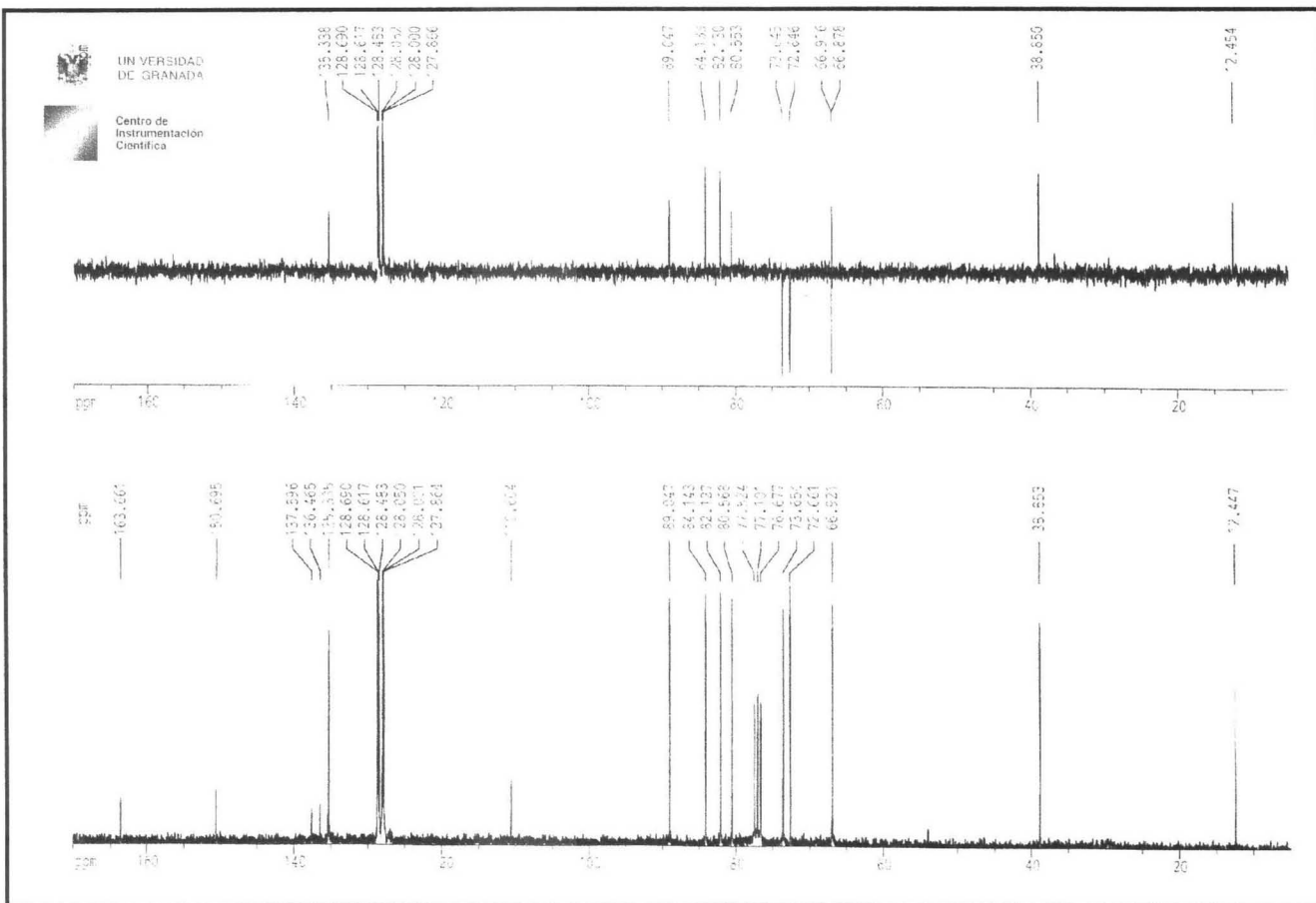
¹³C-RMN. 3-benzoyl-1-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-xilofuranosil)uracilo. (31)



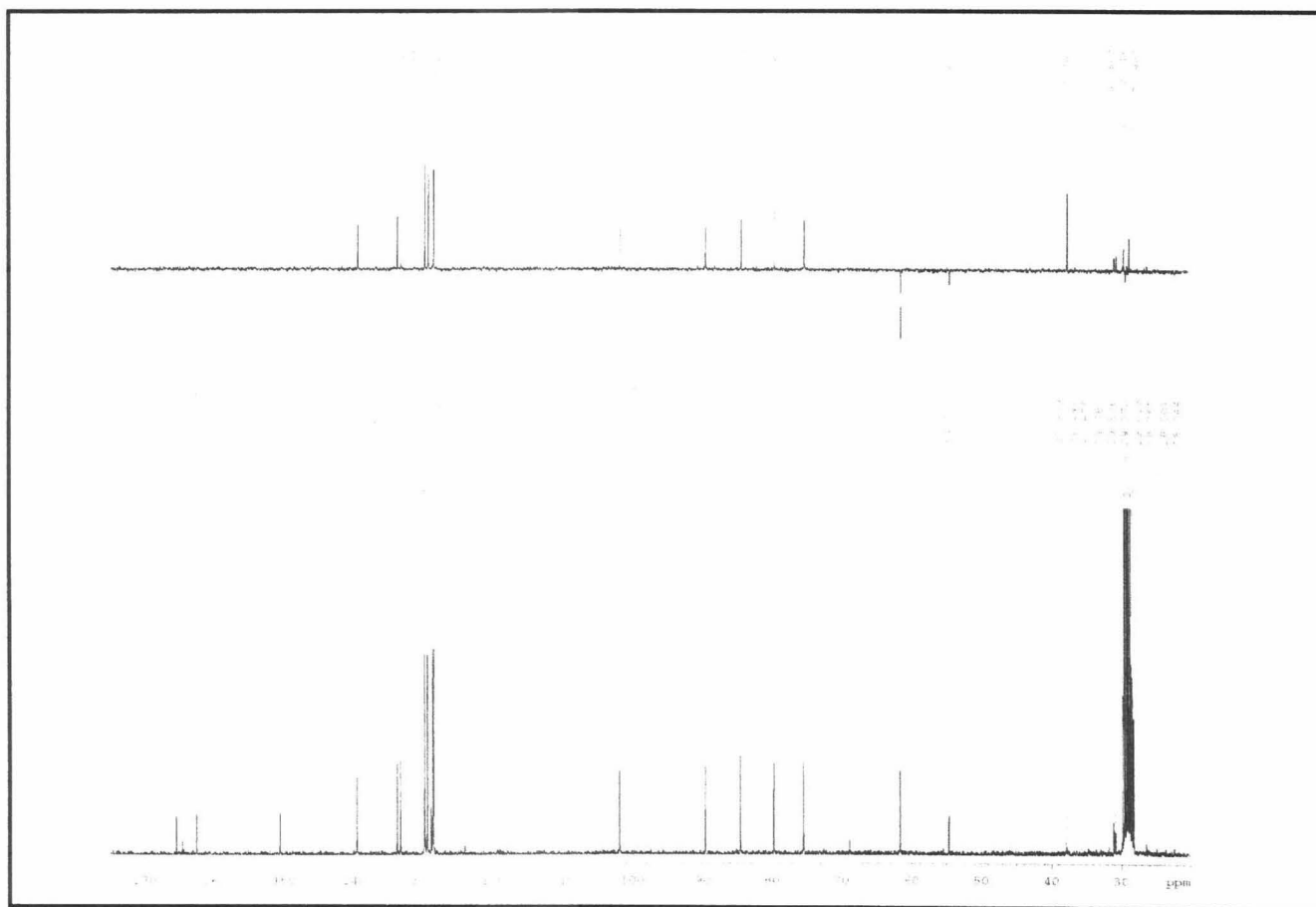
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-β-D-xilofuranosil)timina. (20b)



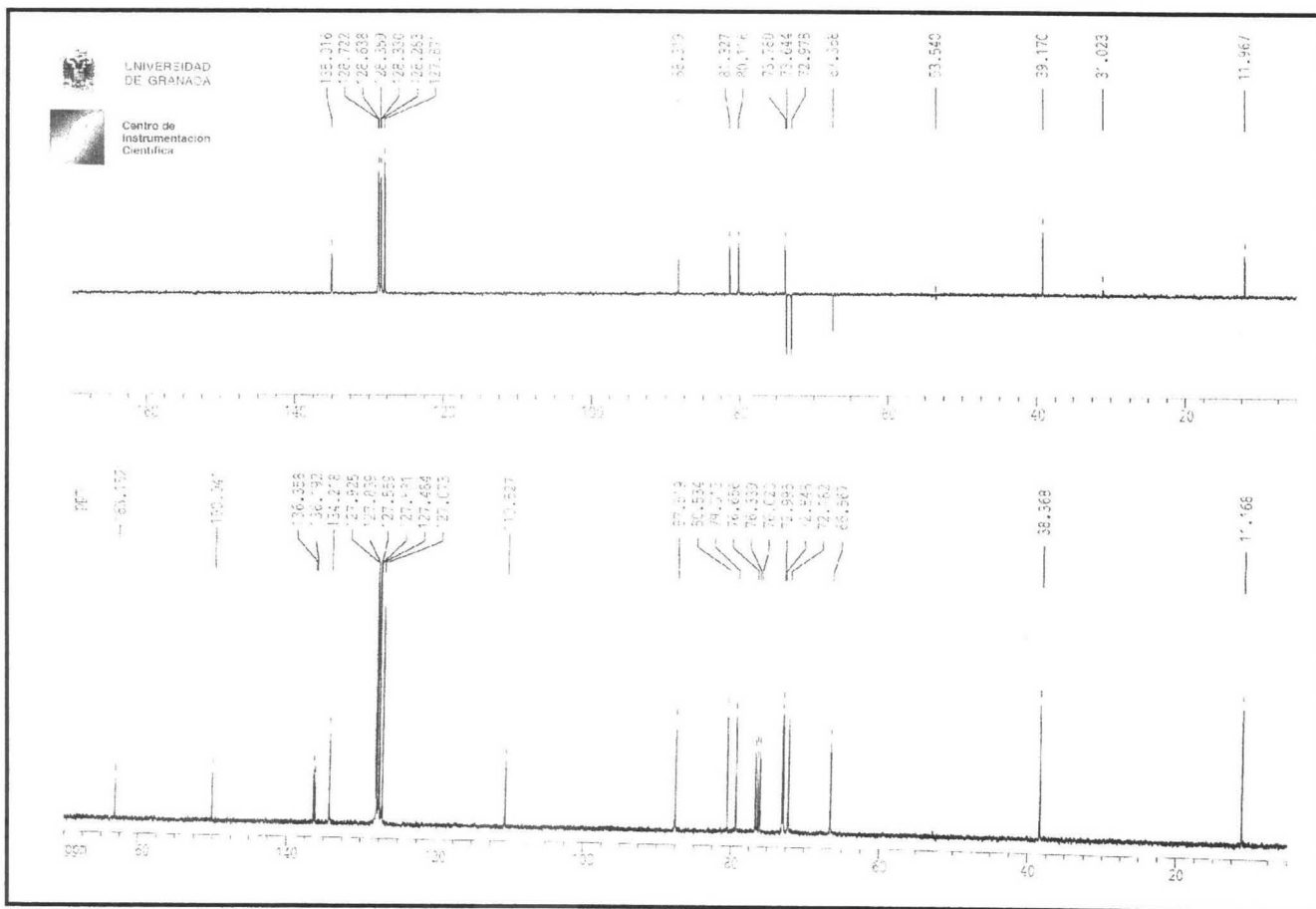
^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil- β -D-xilofuranosil)uracilo. (21b)



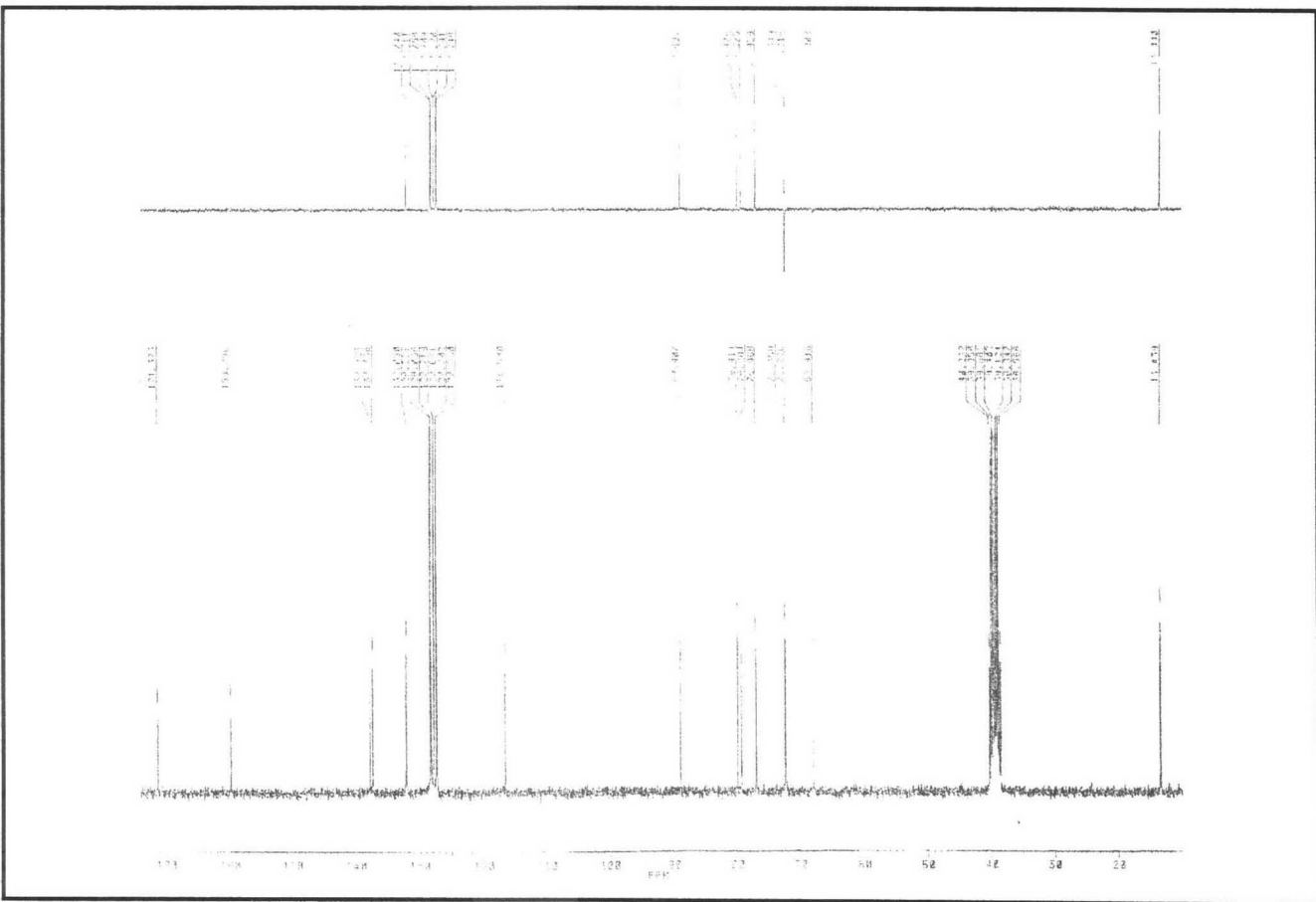
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)timina. (26)



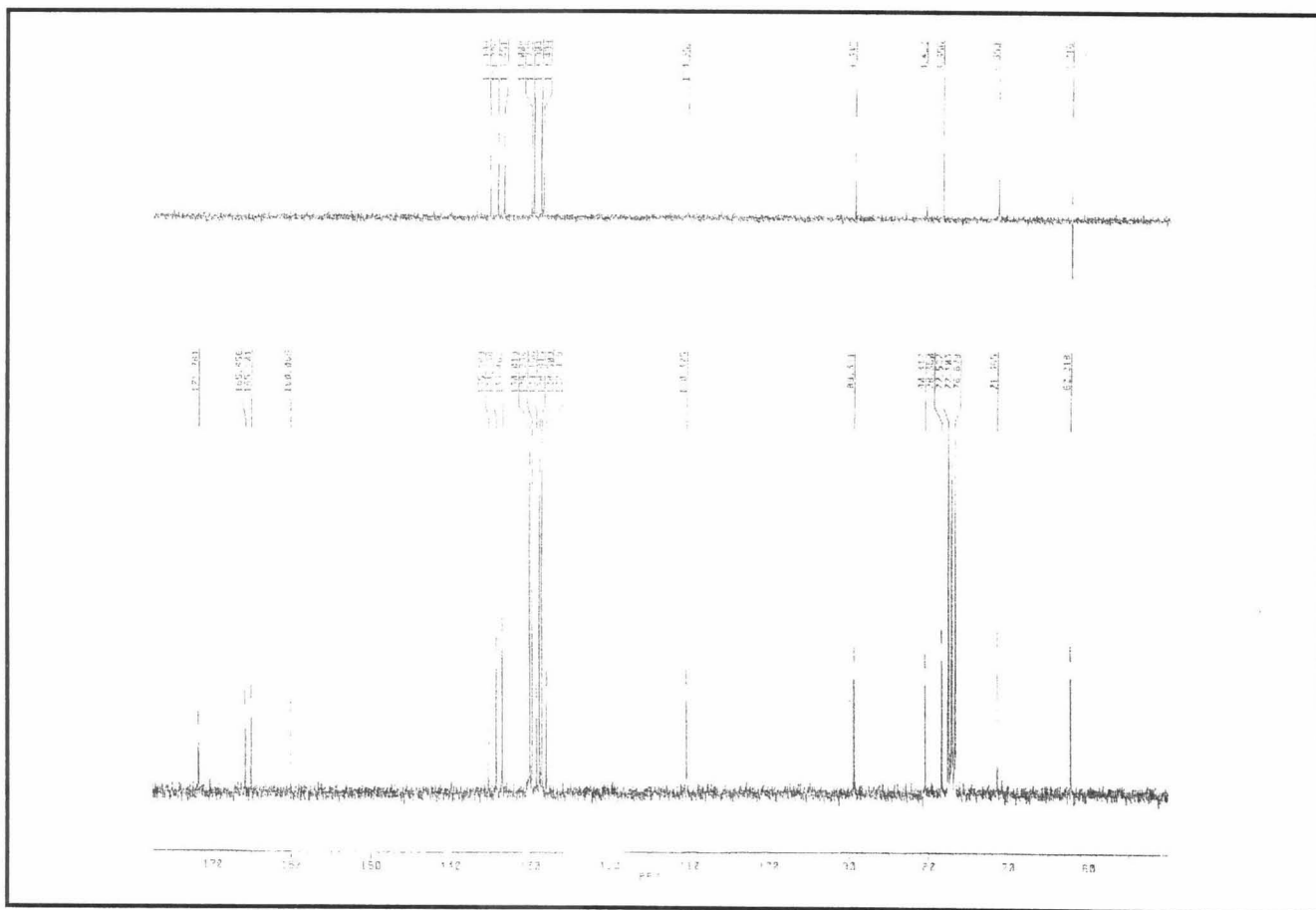
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-benzoil-2'-O-mesil-β-D-xilofuranosil)uracilo. (28)



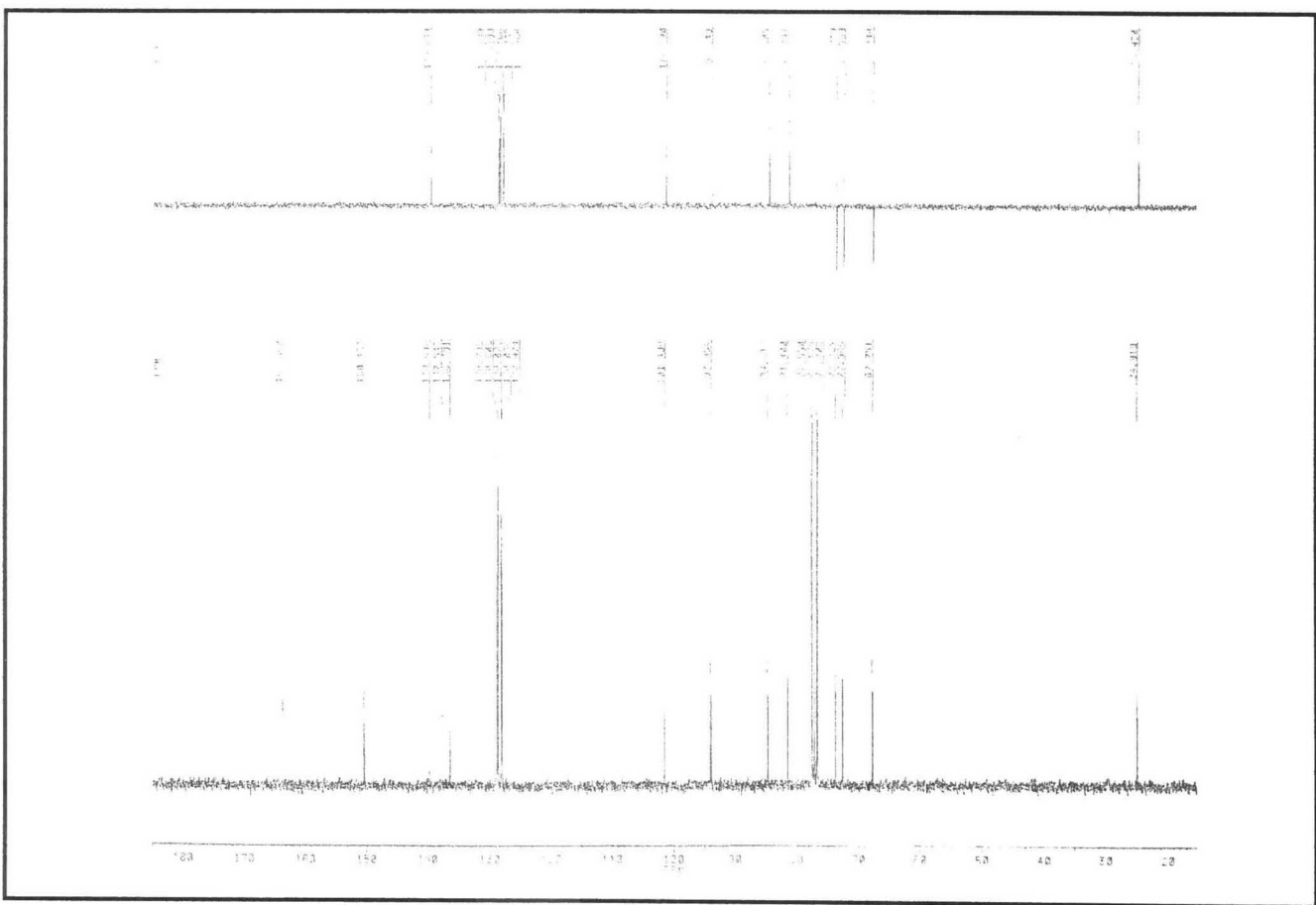
¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-O-mesil-β-D-ribofuranosil)timina. (45)



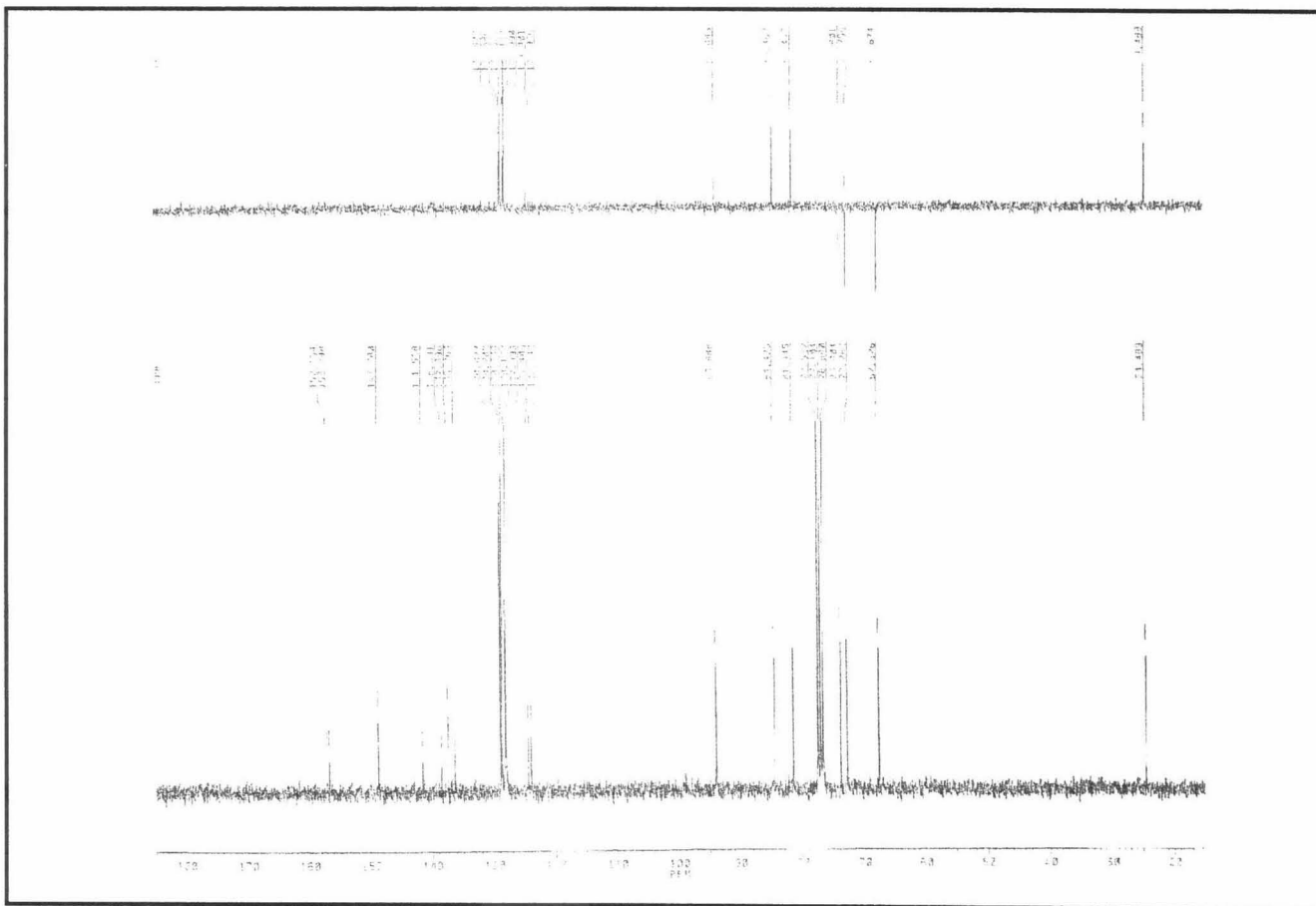
¹H-RMN. 1-(2,2'-anhidro-3',5'-di-O-bencil-β-D-lixofuranosil)timina. (27)



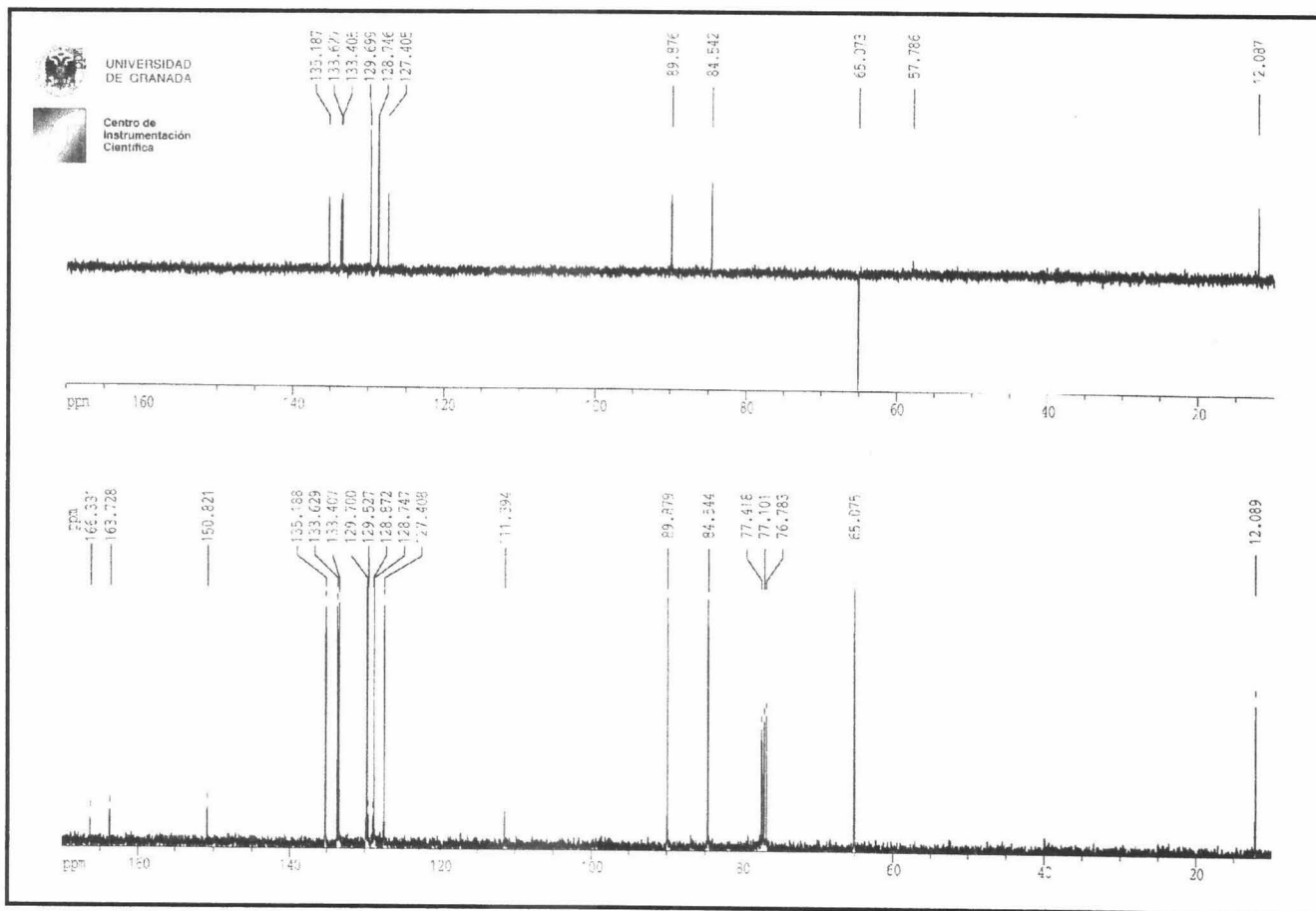
¹³C-RMN. 1-(2,2'-anhydro-3',5'-di-O-benzoil-β-D-lixofuranosil)uracilo. (29)



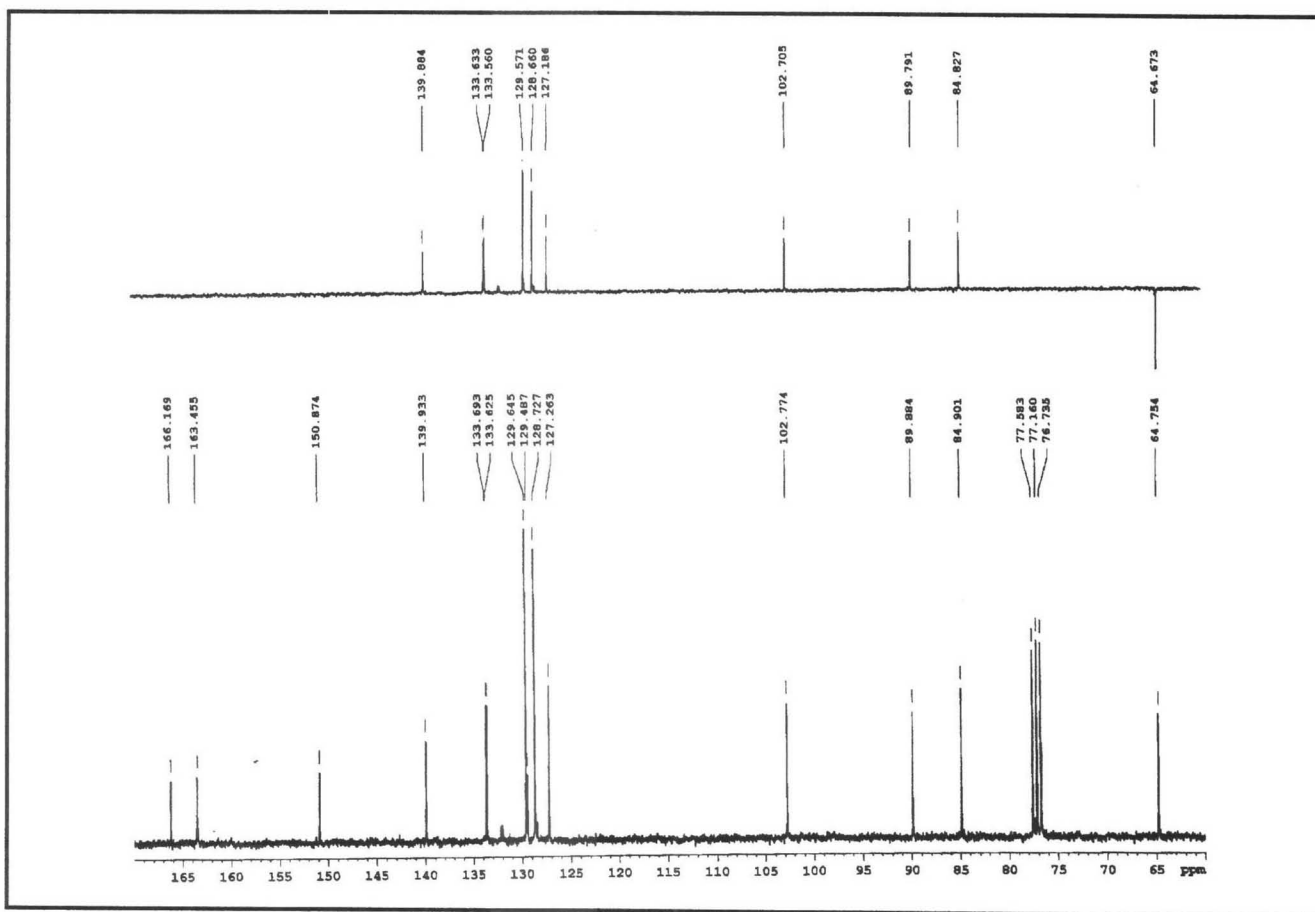
^{13}C -RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo- β -D-xilofuranosil)uracilo. (49b)



¹³C-RMN. 1-(3',5'-di-O-bencil-2'-desoxi-2'-yodo-β-D-xilofuranosil)-5-fluorouracilo. (50b)

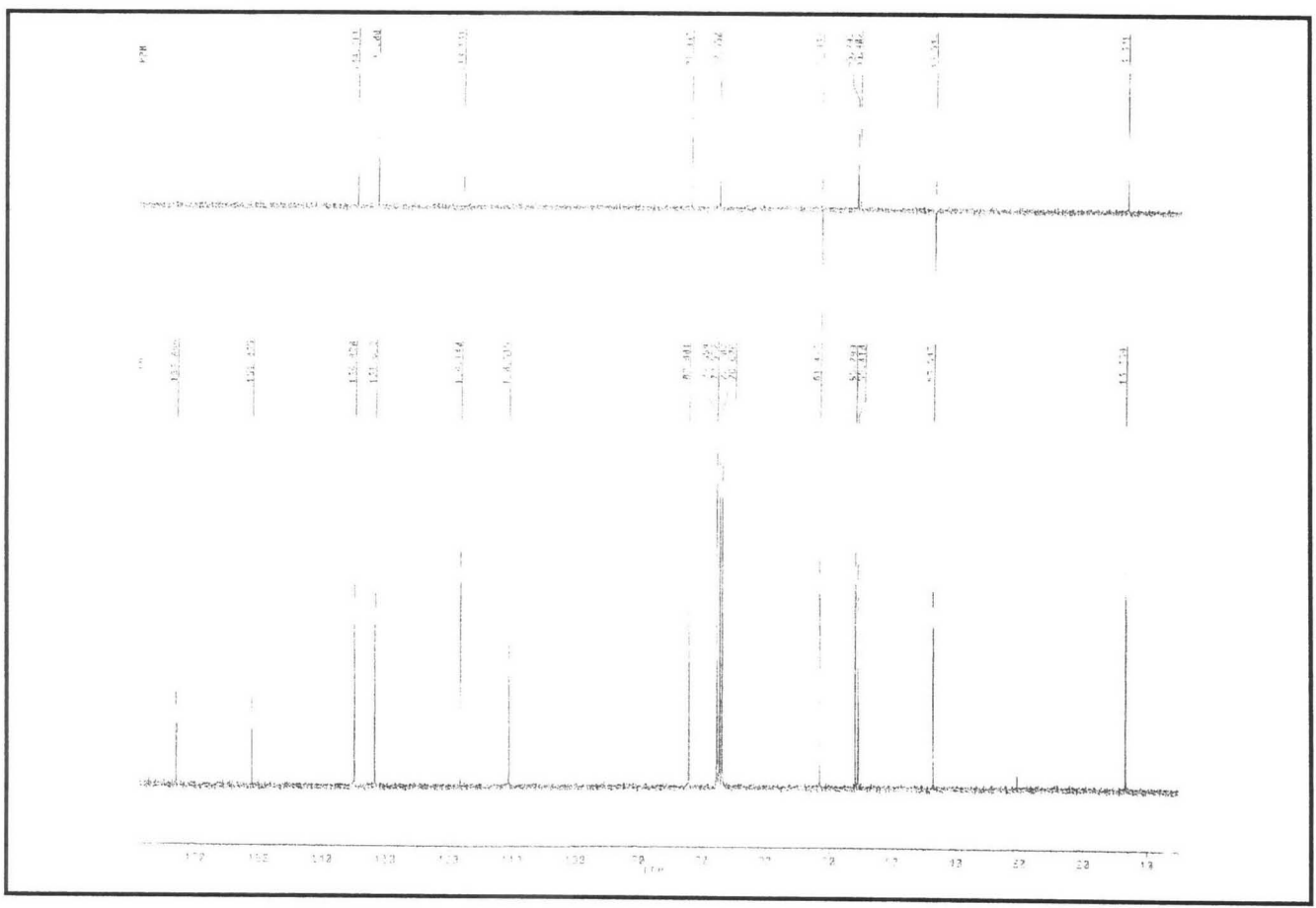


^{13}C -RMN. 1-(5'-O-benzoil-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi- β -D-gliceropentafuranosil)timina. (52a)

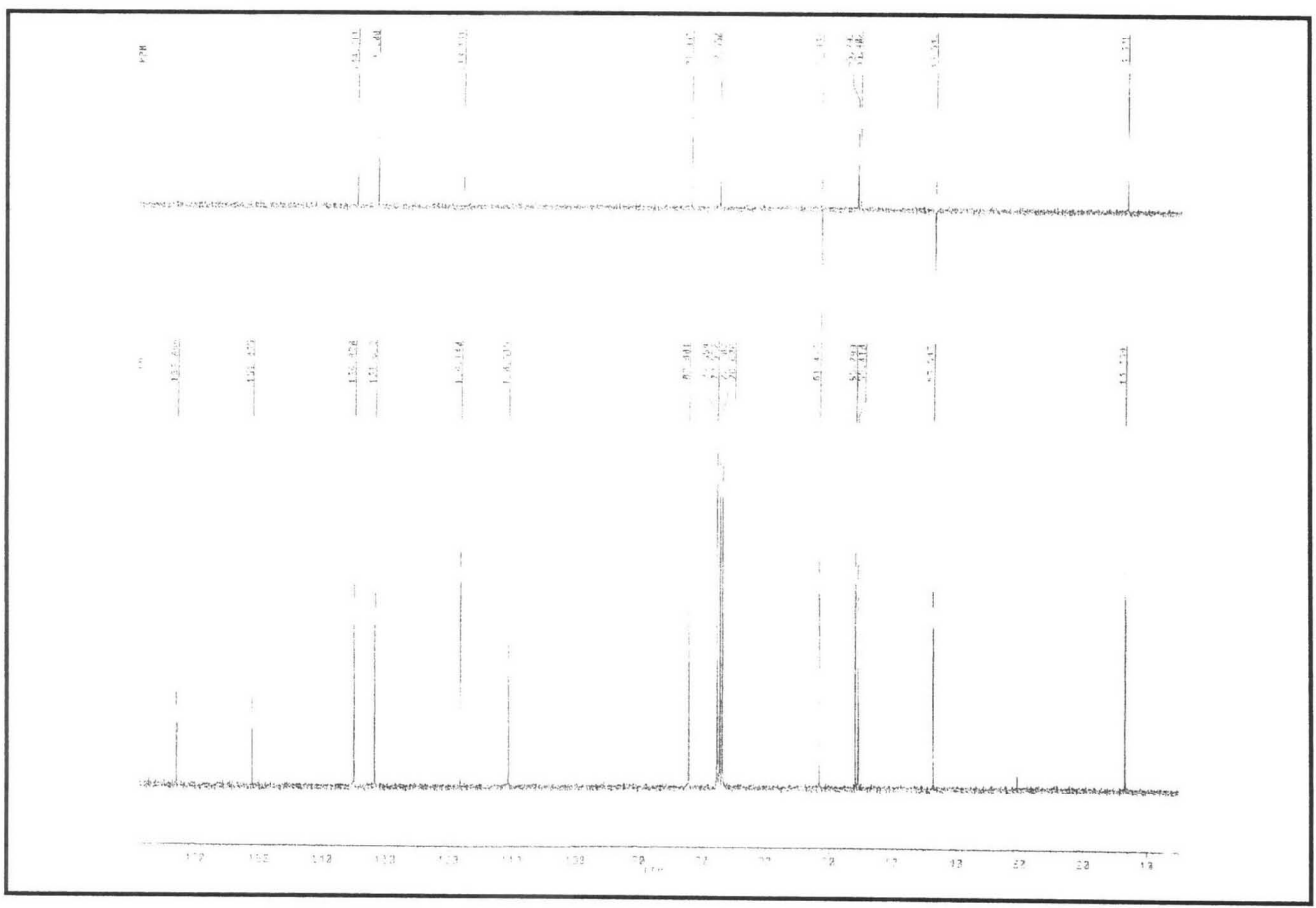


¹³C-RMN. 1-(5'-O-benzoyl-2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxi-β-D-gliceropentafuranosil)uracilo. (53a)

Espectros de RMN.



¹³C-RMN. 3-aliil-1-(2',3'-anhidro-β-D- lixofuranosil)timina. (66)



¹³C-RMN. 3-aliil-1-(2',3'-anhidro-β-D- lixofuranosil)timina. (66)