

1347795



†/805

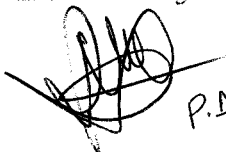
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FUNCIONALIZACIÓN DE AZÚCARES Y NUCLEÓSIDOS VÍA SULFATOS CÍCLICOS

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al
folio.....4..... número.....76..... del libro
correspondiente. 22 SET. 2000
Sevilla,.....

El Jefe del Negociado.


P.D.



Manuel Angulo Álvarez.
Sevilla, septiembre de 2000



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FUNCIONALIZACIÓN DE AZÚCARES Y
NUCLEÓSIDOS VÍA SULFATOS CÍCLICOS**

Memoria presentada por el
Licenciado Manuel Angulo Álvarez
para optar al grado de Doctor en
Química.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Manuel Angulo", written over a vertical line.

Sevilla, septiembre de 2000



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Vº Bº El Director de la Tesis

Fdo. Dr. José Fuentes Mota,
Catedrático de Química
Orgánica de la Universidad
de Sevilla

Vº Bº La Directora de la Tesis

Fdo. Dra. Mª Ángeles Pradera
Adrián, Profesora Titular de
Química Orgánica de la
Universidad de Sevilla.

ÍNDICE

Índice	1
Abreviaturas	5
1 Introducción general.	9
2 Preparación de sulfatos cíclicos de hexofuranosas, de una hexopiranososa y de nucleósidos	21
2.1 Objetivos.	21
2.2 Introducción y antecedentes bibliográficos.	21
2.3 Discusión de los resultados.	27
3 Síntesis de azido, amino y fluoroderivados vía apertura regioselectiva de los sulfatos cíclicos.	39
3.1 Objetivos.	39
3.2 Introducción y antecedentes bibliográficos	39
3.3 Discusión de los resultados	44
3.3.1 Azido, amino y fluorohexofuranosas.	44
3.3.1.1 Obtención de azidohexofuranosas.	44
3.3.1.2 Obtención de aminohexofuranosas.	52
3.3.1.3 Obtención de fluorohexofuranosas.	55
3.3.2 Azido, amino y fluoronucleósidos.	63
3.3.2.1 Obtención de azidonucleósidos.	63
3.3.2.2 Obtención de aminonucleósidos.	68
3.3.2.3 Obtención de fluoronucleósidos.	69
4 3'-Desoxiisotiocianatonucleósidos.	79
4.1 Objetivos.	79
4.2 Introducción y antecedentes bibliográficos.	79
4.3 Discusión de los resultados.	85
4.3.1 Protección de los azidonucleósidos.	85
4.3.2 Reducción de los azidonucleósidos protegidos.	90
4.3.3 Obtención de los 3'-desoxiisotiocianatonucleósidos.	93

5 Tioureilendinucleósidos.	99
5.1 Objetivos.	99
5.2 Introducción y antecedentes bibliográficos.	99
5.3 Discusión de los resultados.	102
5.3.1 Obtención de los tioureilendinucleósidos.	102
5.3.2 Desprotección de los tioureilendinucleósidos.	107
6 Parte experimental.	115
6.1 Métodos generales.	115
6.2 Materias primas.	121
6.3 Nuevos productos.	131
7 Conclusiones	223
8 Espectros representativos	227

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Ac	acetilo
Ar	aromático
c	cuartete
Calcd	calculado
c.c.f.	cromatografía en capa fina
COSY	espectroscopía de correlación homonuclear
d	doblete
Desc	descompone (o descomposición)
DMF	dimetilformamida
EIMS	espectrometría de masas de impacto electrónico
Encont	encontrado
Et	etilo
FABMS	espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos
HETCOR	espectroscopía de correlación heteronuclear
HRCIMS	espectrometría de masas de alta resolución con ionización química
HREIMS	espectrometría de masas de alta resolución con impacto electrónico
HRFABMS	espectrometría de masas de alta resolución con bombardeo con átomos rápidos
IR	espectroscopía infrarroja
m	multiplete
Me	metilo
Ms	mesilo
Obsd	observado
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
RMN	resonancia magnética nuclear

Rto	rendimiento
s	singulete
t	triplete
t. amb.	temperatura ambiente
TAS-F	difluoruro de trimetilsilil tris(dimetilamino)sulfonio
THF	tetrahidrofurano
Tr	tritilo

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

La presente tesis doctoral forma parte de un proyecto de investigación que sobre isotiocianato-, tioamino- y sulfoaminoazúcares realizó nuestro grupo de investigación entre los años 1995 y 1998. Uno de los problemas sintéticos que se presentaba en el citado proyecto era la disponibilidad de azúcares funcionalizados en diversas posiciones con el grupo amino, o con grupos isotiocianato y sulfoamino que se obtienen fácilmente desde el grupo amino. Por ello, al comienzo del mismo nos propusimos dentro del grupo estudiar diversas maneras de introducir un grupo amino en el lugar de un hidroxilo de azúcar y a través de él acceder a las citadas funciones. Por otro lado, en el año 1988 Sharpless¹ desarrolló un nuevo método para la síntesis de sulfatos cíclicos de dioles, consistente en la preparación de los correspondientes sulfitos y oxidación con cloruro de rutenio y metaperyodato sódico. También estudió diversas reacciones de apertura de sulfatos de dioles sencillos con varios nucleófilos, encontrando un uso sintético de estos compuestos similar al de los epóxidos, es decir, la función sulfato cíclico puede simultáneamente proteger un hidroxilo y activar a dicho grupo para una reacción de sustitución nucleofílica.

Teniendo en cuenta ambos hechos, necesidad de funcionalizar con grupos amino y asequibilidad de los sulfatos cíclicos de dioles, esta tesis se inició preparando sulfatos cíclicos de derivados de carbohidratos, tema sobre el que no existían muchos antecedentes²⁻⁴, y estudiando la reactividad de los mismos, para introducir grupos azido, transformables en amino por reducción, y en isotiocianato por posterior reacción con tiofosgeno⁵ o tiocarbonildiimidazol.

¹ Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am Chem Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539.

² Lohray, B. B. *Synthesis* **1992**, 1035-1052.

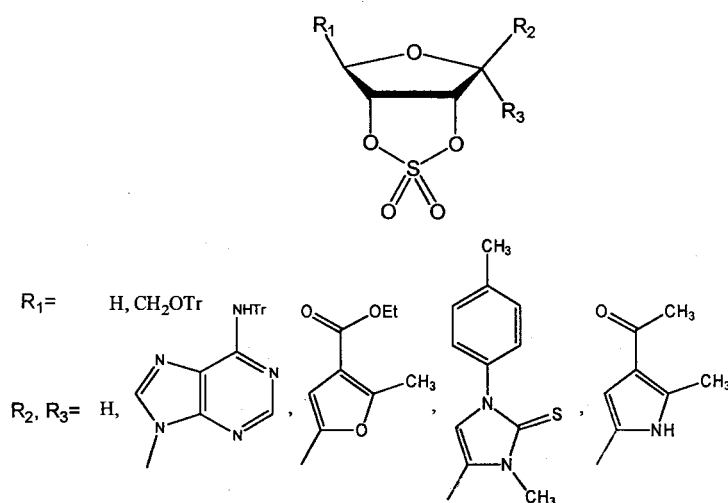
³ Van der Klein, P. A. M.; Filemon, W.; Veeneman, G. H.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 837-848.

⁴ Tewson, T. J.; Soderlind, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 529-543.

⁵ Fuentes, J.; Olano, D.; Gasch, C.; Pradera, M. A. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 2471-2482..

También se ha estudiado la introducción de átomos de flúor en derivados de carbohidratos a través de sulfatos cíclicos. Ello se ha hecho debido a la importancia biológica de los fluoroderivados de carbohidratos⁶, los cuales exhiben, entre otras, actividad antileucémica⁷ y antiretroviral⁸. Las propiedades biológicas de los desoxifluoroderivados de azúcares son posiblemente debidas a modificaciones de las interacciones proteína-carbohidrato, ya que el átomo de flúor puede actuar como aceptor de puentes de hidrógeno, pero no como donador, y de esta manera establecer una diferencia en el comportamiento de un azúcar y el de un fluoroazúcar en un punto activo carbohidrato-proteína.

Los resultados obtenidos en la primera parte de la tesis contribuyeron, junto con otros trabajos del grupo de investigación, a abordar en 1998 un nuevo proyecto sobre "azazú-



Sulfatos cíclicos de nucleósidos

cares, nucleósidos, glicolípidos y precursores químicos". En este nuevo proyecto se extendió la experiencia adquirida sobre sulfatos cíclicos de derivados de monosacáridos a nucleósidos

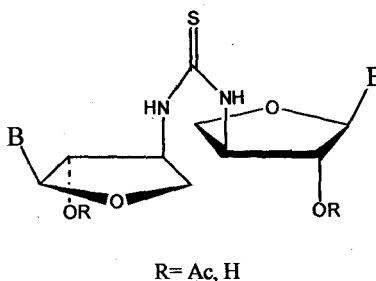
⁶ Tsuchiya, T. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 91-285.

⁷ Sharma, M.; Bernacki, R. J.; Hillman, J.; Korytnyk, W. *Carbohydr. Res.* **1993**, 240, 85-93.

⁸ Raifeld, Y. E.; Niktenko, A. A.; Arshava, B. M.; Mikerin, I. E.; Zilberg, L. L.; Vid, G. Y.; Lang, S. A.; Lee, V. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 8603-8616 y referencias contenidas.

y se prepararon sulfatos cíclicos de los mismos. La apertura regioselectiva de los citados ésteres permitió la preparación de azido, amino, fluoro e isotiocianato nucleósidos.

Finalmente, la reacción de aminodesoxinucleósidos con isotiocianatodesoxinucleósidos permitió la preparación de *N,N'*-tioureilendinucleósidos, compuestos que presentan analogía estructural con los nucleótidos, ya que el puente de tiourea es isostérico del puente de fosfato de los nucleótidos.



Tioureilendinucleósidos.

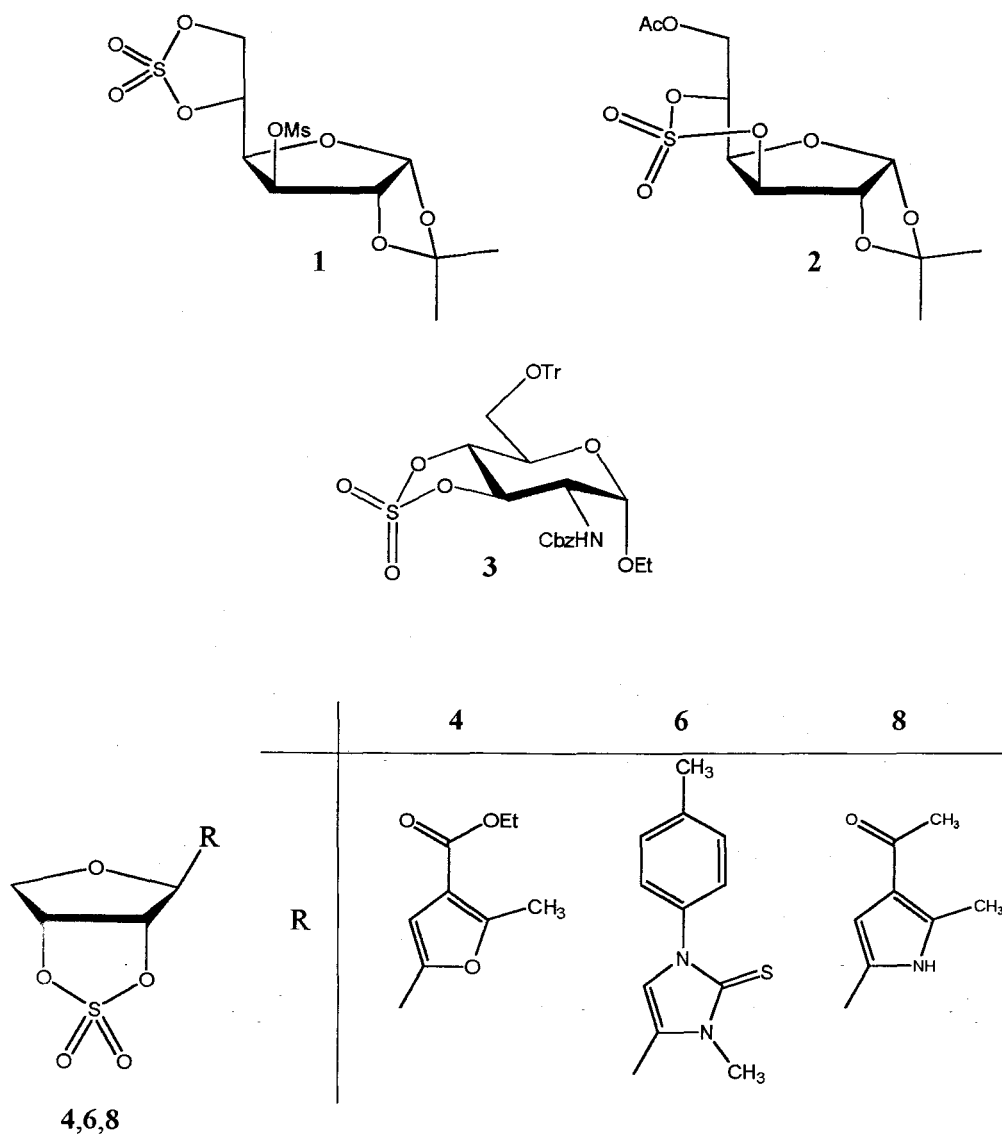
Estos análogos de nucleótidos tienen interés farmacológico (ver capítulo 5, pág. 99), por lo que recientemente han aparecido las primeras síntesis de los mismos^{9,10}, aunque estas sólo se refieren a *N*-nucleósidos y no se han extendido a *C*-nucleósidos. Nosotros hemos abordado en esta tesis la preparación de tioureilén análogos de nucleótidos partiendo de *C*-eritrofuranosidos y abriendo con ello un camino para la síntesis de tioureido derivados de nucleósidos.

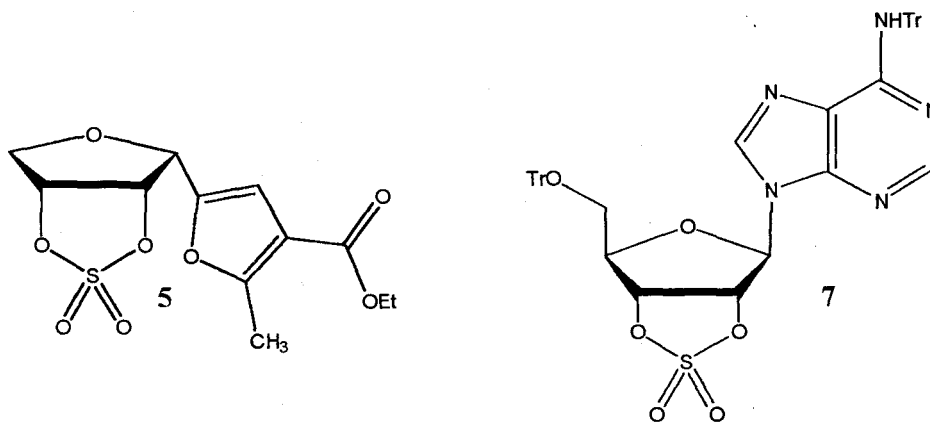
Para una visión general, los nuevos productos obtenidos se indican a continuación.

⁹ Arya, D. P.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6619-6620.

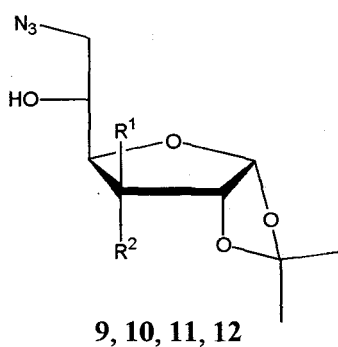
¹⁰ Arya, D. P.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12419-12427.

1.1. PREPARACIÓN DE LOS SULFATOS CÍCLICOS DE HEXOFURANOSAS, DE UNA HEXOPIRANOSA Y DE NUCLEÓSIDOS.

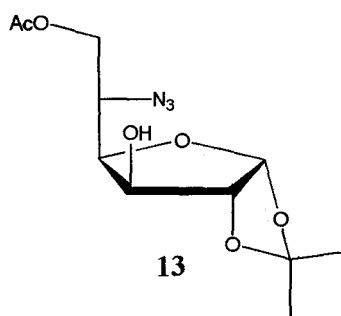




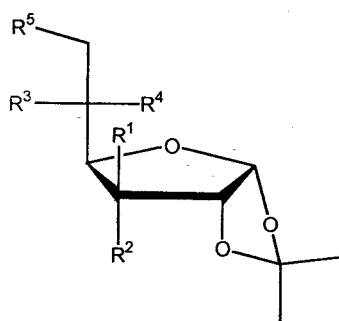
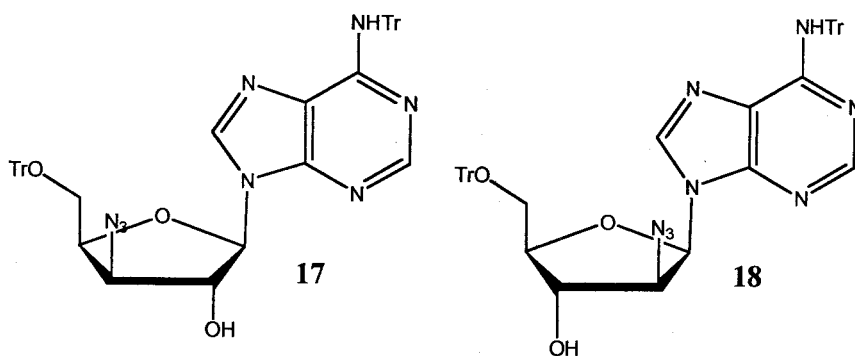
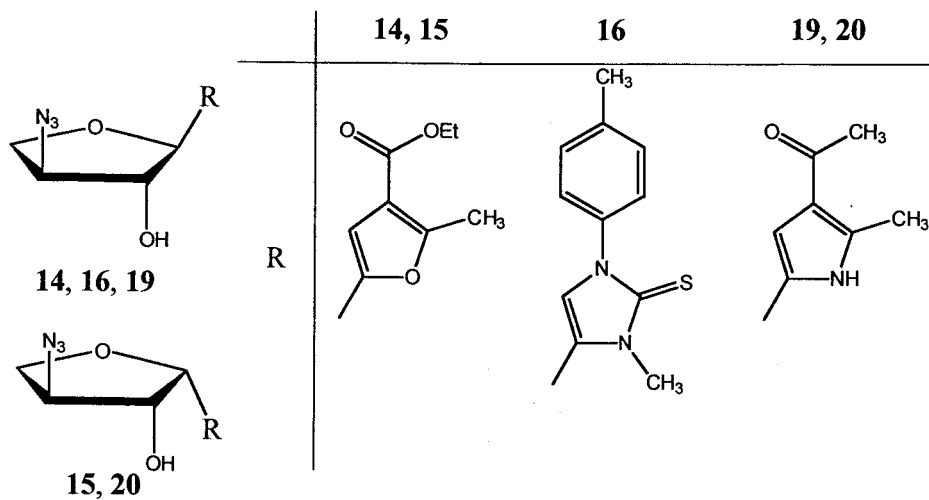
1.2. SÍNTESIS DE AZIDO, AMINO Y FLUORODERIVADOS VÍA APERTURA REGIOSELECTIVA DE LOS SULFATOS CÍCLICOS.



	9	10	11 ¹¹	12
R^1	OMs	OAc	OBn	H
R^2	H	H	H	N_3

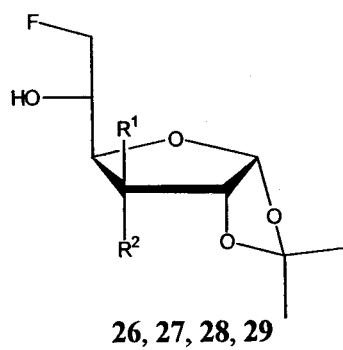
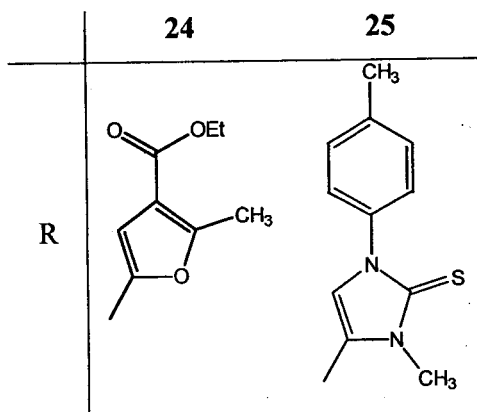
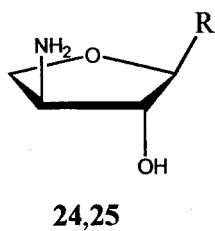


¹¹ Producto ya descrito del que se aportan nuevos datos físicos. Ver ref. 242, pág. 145

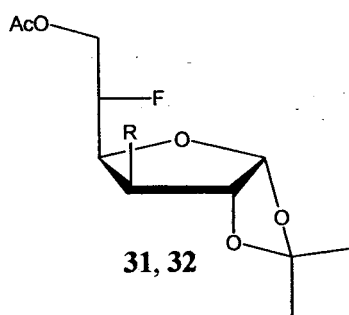
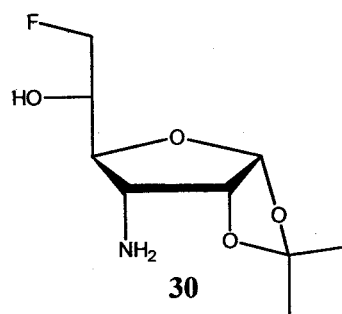


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
21	OMs	H	OH	H	NH ₂
22	H	NH ₂	OH	H	NH ₂
23 ¹²	OH	H	H	NH ₂	OH

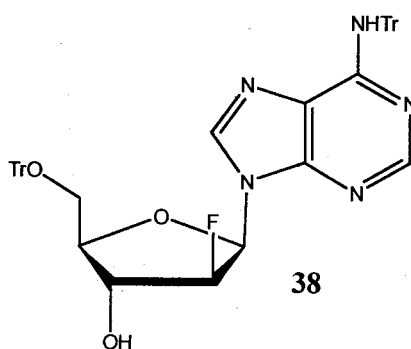
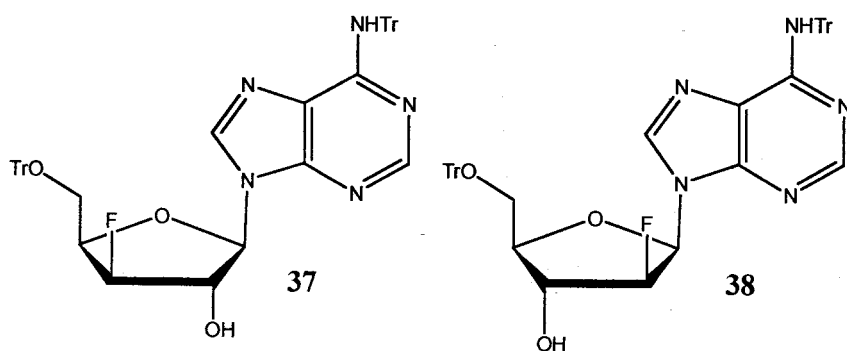
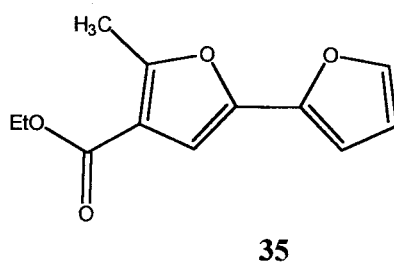
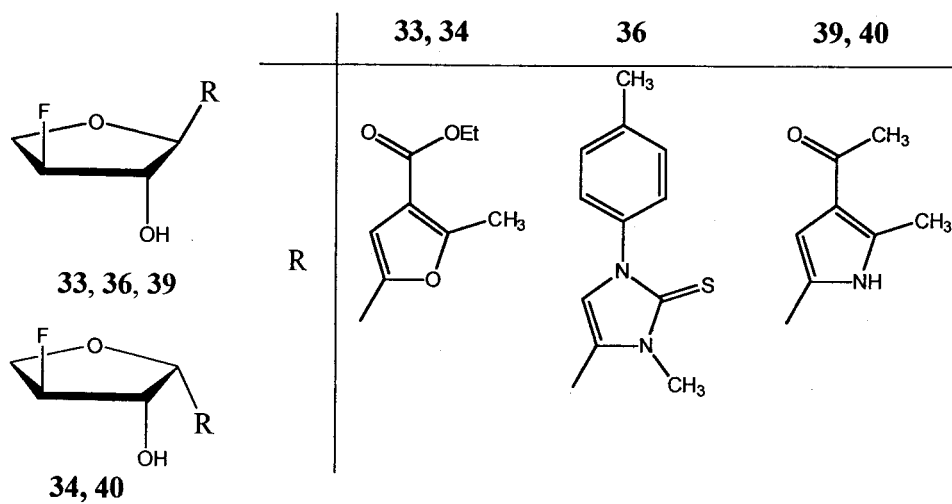
¹² Producto descrito previamente del que se aportan nuevos datos físicos. Ver ref. 247, pág. 159.



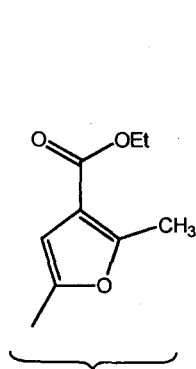
	26	27	28	29
R ¹	OMs	OAc	OBn	H
R ²	H	H	H	N ₃



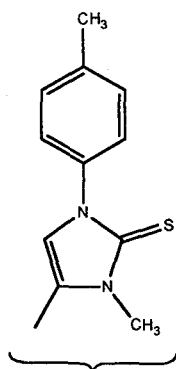
	31	32
R	OSO ₃ ⁻ S ⁺ [(CH ₃) ₂ N] ₃	OH



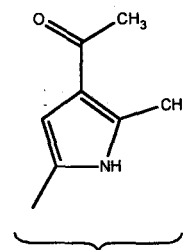
1.3. 3' DESOXIISOTIACIANATONUCLEÓSIDOS.



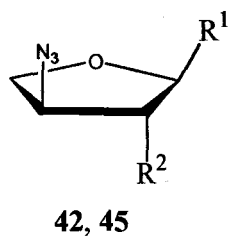
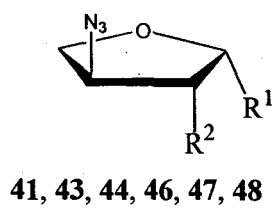
Furil



Imidazolinil



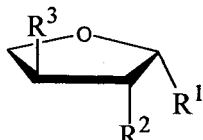
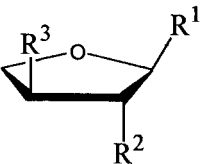
Pirrolil



	R ²	R ¹
41, 42	OAc	Furil
43	OAc	Imidazolinil
44, 45	OAc	Pirrolil
46	OBn	Furil
47	OBn	Imidazolinil
48	OBn	

	R ¹	R ²	R ³
49	Furil	OAc	NH ₂
51	Imidazolinil	OAc	NH ₂
52	Pirrolil	OAc	NH ₂
54	Furil	OBn	NH ₂
55	Furil	OAc	NCS
57	Imidazolinil	OAc	NCS
58	Pirrolil	OAc	NCS
60	Furil	OBn	NCS

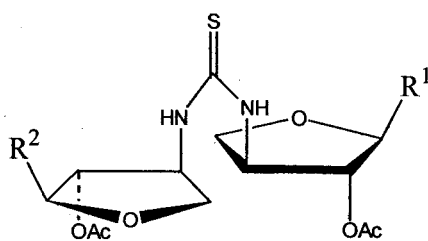
	R ¹	R ²	R ³
50	Furil	OAc	NH ₂
53	Pirrolil	OAc	NH ₂
56	Furil	OAc	NCS
59	Pirrolil	OAc	NCS



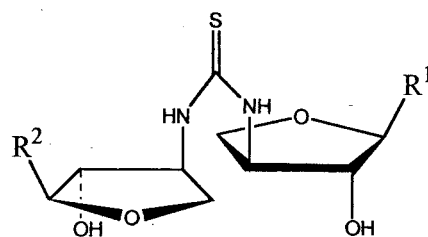
49, 51, 52, 54,
55, 57, 58, 60

50, 53, 56, 59

1.4. TIOUREILEDINUCLEÓSIDOS.



	R ¹	R ²
61	Furil	Furil
62	Imidazolinil	Imidazolinil
63	Pirrolil	Pirrolil
64	Furil	Imidazolinil
65	Furil	Pirrolil
66	Imidazolinil	Pirrolil



	R ¹	R ²
67	Furil	Furil
68	Imidazolinil	Imidazolinil
69	Pirrolil	Pirrolil
70	Furil	Imidazolinil
71	Furil	Pirrolil
72	Imidazolinil	Pirrolil

**2. PREPARACIÓN DE SULFATOS CÍCLICOS DE HEXOFURANOSAS,
DE UNA HEXOPIRANOSA Y DE NUCLEÓSIDOS.**

2. PREPARACIÓN DE SULFATOS CÍCLICOS DE HEXOFURANOSAS, DE UNA HEXOPIRANOSA Y DE NUCLEÓSIDOS

2.1. OBJETIVOS.

Preparación de sulfatos cíclicos útiles para posteriores funcionalizaciones, de hexofuranosas, de una glucopiranosas como ejemplo de hexopiranosas y de nucleósidos. En cada caso se ha buscado un procedimiento compatible con los diferentes grupos funcionales presentes en la molécula y que, a su vez, tenga en cuenta las características particulares de los grupos hidroxilos del sustrato de partida.

2.2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

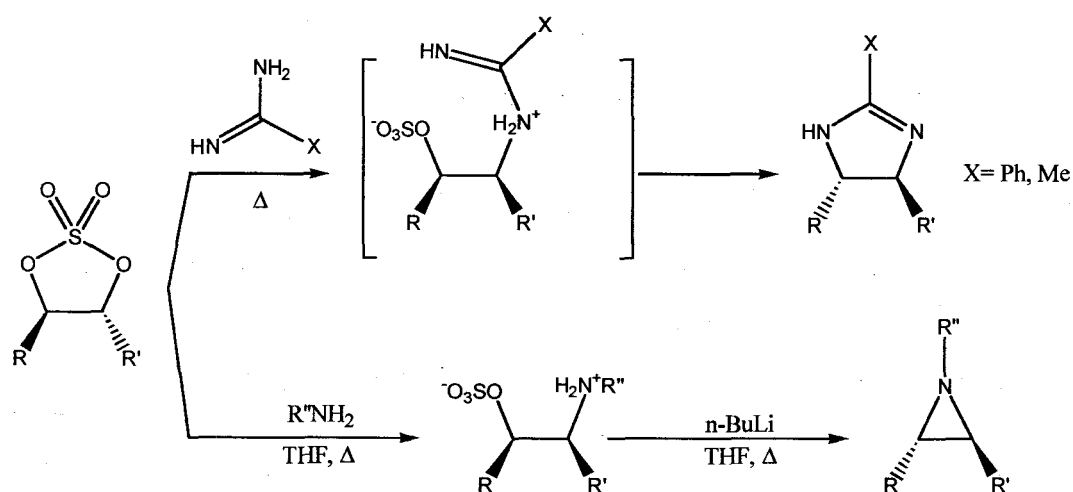
Los sulfatos cíclicos de dioles comparten con los epóxidos muchas de las ventajas que han hecho a estos últimos piezas clave en muchas reacciones de síntesis orgánica¹³. De esta forma, actúan activando una de las posiciones del diol y simultáneamente proporcionan una protección frente al ataque nucleófilo sobre la posición adyacente¹⁴. Además, su naturaleza cíclica les hace poco susceptibles de sufrir procesos colaterales de eliminación, por estar ésta desfavorecida estereoelectrónicamente^{14a}. Estas importantes características convierten a los sulfatos cíclicos en precursores válidos y ventajosos para la funcionalización de dioles a través de procesos de sustitución nucleófila.

¹³ Para una revisión sobre el uso de los epóxidos, ver: Gorzynski Smith, J. *Synthesis* **1984**, 629.

¹⁴ Para revisiones sobre sulfatos cíclicos, ver: a) Lohray, B. B. *Synthesis* **1992**, 1035-1052. b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. c) Jhonson, R. A.; Sharpless, K. B. en "Comprehensive Organic Synthesis" Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 7, pp 431-432. d) Falshaw, R.; Furneaux, R. H.; Slim, G. C. en "Carbohydrates: Structures, syntheses and dynamics" Finch, P. Ed.; Kluwer Academic Publishers, 1999; p 133.

A diferencia de los epóxidos, el ataque nucleofílico sobre uno de los carbonos involucrados en un sulfato cíclico no genera directamente el correspondiente alcohol, sino un sulfato monoesterificado. Esto hace necesaria una etapa de hidrólisis tras la apertura nucleofílica. Sin embargo, en algunos casos se puede aprovechar la presencia de este sulfato para dar lugar a un nuevo desplazamiento nucleofílico (ver ejemplos en Esquema 1) obteniéndose de esta forma productos de disustitución¹⁵⁻¹⁷. La limitación en este caso se encuentra en el peor comportamiento que, como grupo saliente, presenta el grupo SO_4^{2-} con respecto al grupo ROSO_3^- , lo que obliga a que este segundo desplazamiento se realice de forma intramolecular¹⁸.

Esquema 1



Los sulfitos cíclicos también poseen muchas de las características mencionadas anteriormente para los sulfatos y presentan además la ventaja de no requerir una posterior etapa de hidrólisis. Sin embargo, el inconveniente principal que presentan es el de ser más lábiles en el átomo de azufre lo que lleva a reacciones colaterales no deseadas, como la

¹⁵ Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 263-2626.

¹⁶ Oi, R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 999-1002.

¹⁷ Leurquin, F.; Ozturk, T.; Pilkington, M.; Wallis, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1997**, 3173-3177.

hidrólisis. Además, los sulfitos cíclicos son menos reactivos en el carbono que los correspondientes sulfatos (mayor basicidad del grupo saliente), por lo que sólo han resultado dar buenos rendimientos en los casos en los que se usa un nucleófilo¹⁹ muy bueno. Adicionalmente, el átomo de azufre de los sulfitos puede ser estereogénico y dar origen a mezclas de dos estereoisómeros.

A pesar de todas las citadas ventajas, la química de estos compuestos no ha encontrado, hasta hace pocos años, un hueco importante entre los procedimientos de síntesis de uso en química orgánica, algo que se ha debido probablemente a la ausencia de un buen método para la obtención de los mismos. El impulso definitivo en el uso de los sulfatos cíclicos ha ocurrido tras la publicación por Gao y Sharpless²⁰ en 1988 de un método de síntesis eficaz, que consiste en la oxidación catalítica de los correspondientes sulfitos cíclicos.

En la literatura aparecen diversos métodos de síntesis de sulfatos cíclicos:

a) Por formación del correspondiente sulfito cíclico y posterior oxidación a sulfato:

La reacción de los dioles con cloruro de tionilo genera los correspondientes sulfitos cíclicos con buenos rendimientos. En aquellos sustratos en los que se encuentran presentes grupos sensibles al medio ácido es necesario poner una base de tipo amina terciaria^{14a,21} (triethylamina o piridina) para capturar el ácido clorhídrico liberado en la reacción de formación del sulfito. En algunos casos en los que existe la posibilidad de cloración en alguna posición del diol de partida, se puede emplear *N,N'*-tionildiimidazol^{22,23}, o fluoruro de

¹⁸ Calvo-Flores, F. G.; García-Mendoza, P.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944-3961.

¹⁹ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

²⁰ Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539.

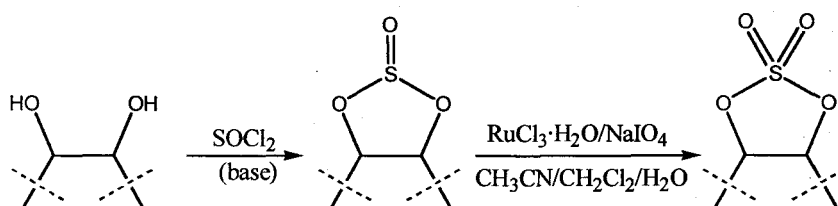
²¹ Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655-658.

²² El Meslouti, A.; Beaupère, D.; Demailly, G.; Uzan, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3913-3916.

²³ Denmark, S. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3144-3147.

tionilo²⁴. Son escasos los ejemplos de sulfitos cíclicos de azúcares obtenidos por métodos regioselectivos a partir de sustratos en los que existen más de dos grupos hidroxilos libres^{22,25,26}, esto hace que en la mayoría de los casos sea necesaria una protección adecuada del diol antes de la formación del sulfito.

Esquema 2



En una segunda etapa, el sulfito cíclico se oxida hasta el correspondiente sulfato. Para esta etapa se comenzó usando permanganato potásico (o cálcico) como agente oxidante, lo que llevaba a los sulfatos con bajos rendimientos²⁷⁻²⁹. Una mejora de los mismos se consiguió haciendo uso de tetróxido de rutenio (IV)^{23,30}, pero el uso de este reactivo encarece la síntesis de tal manera que la hace poco aplicable para síntesis preparativas. Esta dificultad se puede solventar haciendo uso de un sistema oxidante en el que el tetróxido de rutenio se genera *in situ* a partir de una cantidad catalítica de tricloruro de rutenio (III), y una cantidad estequiométrica de metaperyodato sódico. El uso de una mezcla de tetracloruro de carbono (o diclorometano):acetonitrilo:agua^{20,31} aparece como la mejor combinación de disolventes para la reacción de oxidación (Esquema 2).

²⁴ Robins, M. J.; Lewandowska, E.; Wnuk, S. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7375-7381.

²⁵ El Arabi Aouad, M.; El Meslouti, A.; Uzan, R.; Beaupère, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6279-6282.

²⁶ Bazin, H. G.; Linhardt, R. J. *Synthesis* **1999**, 621-624.

²⁷ Garner, H. K.; Lucas, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5497-5501.

²⁸ Brimacombe, J. S.; Foster, A. B.; Hancock, E. B.; Overend, W. G.; Stacey M. *J. Chem. Soc.* **1960**, 201-211.

²⁹ Berridge, M. S.; Franceschini, M. P.; Rosenfeld, E.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1211-1217.

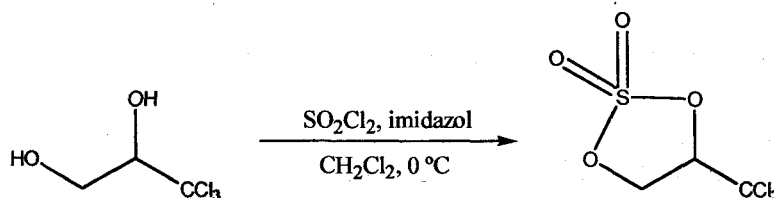
³⁰ Lowe, G.; Salamone, S. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1392-1394.

³¹ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

b) Reacción del diol con cloruro de sulfurilo:

Existen casos en los que la oxidación del sulfito cíclico no puede llevarse a cabo debido a la presencia de grupos funcionales que inactivan³² al catalizador o reaccionan³³ con él disminuyendo su actividad catalítica. En estos casos se puede acceder al sulfato cíclico directamente, en una sola etapa, por tratamiento del diol con cloruro de sulfurilo. Sin embargo, esta reacción sólo ha dado buenos resultados en dioles en los que ambos grupos hidroxilos se encuentran formando parte de un esqueleto cíclico rígido^{29,34-36}. En sustratos acíclicos, o en aquellos en los que existen hidroxilos primarios, la reacción con cloruro de sulfurilo da lugar a mezclas complejas^{29,37,38}. No obstante, recientemente se han comunicado síntesis de sulfatos cíclicos utilizando este método en dioles acíclicos, aunque parece ser necesaria la presencia de un grupo fuertemente atractor de electrones en posición vecina al diol³⁹ (Esquema 3), o el uso de temperaturas muy bajas³³.

Esquema 3



³² Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4317-4320.

³³ Stiasny, H. C. *Synthesis* **1996**, 259-264.

³⁴ Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3507-3510.

³⁵ Van der Klein, P. A. M.; Boons, G. J. P. H.; Veeneman, G. H.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5477-5480.

³⁶ Tai, V. W. F.; Imperiali, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7215-7218.

³⁷ Turvey, J. R. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, *20*, 183-218.

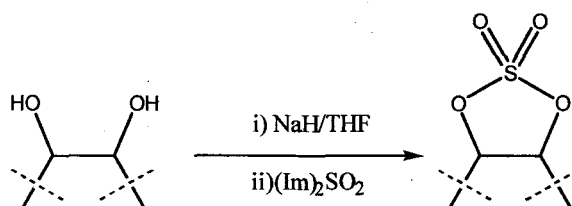
³⁸ Bozó, É.; Boros, S.; Kuszmann, J.; Gács-Baitz, E.; Párkányi, L. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 297-310.

³⁹ Vanhessche, K. P. M.; Sharpless, K. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 517-522.

c) Reacción del diol con *N,N*-sulfurildiimidazol:

En algunos casos de dioles cíclicos en los que no han resultado ser válidos ninguno de los dos métodos anteriores, se ha logrado formar el sulfato cíclico por tratamiento del diol con *N,N*-sulfurildiimidazol^{29,40}, la desventaja de este procedimiento se encuentra en la necesidad de hacer uso de una base fuerte como el hidruro sódico (Esquema 4).

Esquema 4



Siguiendo alguno de estos métodos, se han sintetizado 1,2^{34,40-47} y 1,3^{26,38,44,48,49} sulfatos cíclicos de azúcares. Son escasos los ejemplos de 1,2-sulfatos cíclicos de azúcares en disposición *trans*^{29,50}. De igual forma, tampoco son muy abundantes los ejemplos de sulfatos cíclicos de nucleósidos y están limitados a *N*-nucleósidos^{24,51}.

⁴⁰ Tewson, T. J.; Soderlind, M. J. *Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 529-543.

⁴¹ Van Delft, F. L.; Valentijn, R. P. M.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 191-207, y referencias contenidas.

⁴² Gourelain, T.; Wadouchi, A.; Uzan, R.; Beaupère, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1089-1100.

⁴³ Calvo-Flores, F. G.; García-Mendoza, P.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944-3961, y referencias contenidas.

⁴⁴ Calvo-Asín, J. A.; Calvo-Flores, F. G.; Expósito-López, J. M.; Hernández-Mateo, F.; García-López, J. J.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F.; Vargas-Berenguel, A. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1.* **1997**, 1079-1081.

⁴⁵ Vanhessche, K.; Van der Eycken, E.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2337-2340.

⁴⁶ Van der Klein, P. A. M.; Van Boom, J. H. *Carbohydr. Res.* **1992**, *224*, 193-200.

⁴⁷ Gómez, A. M.; Valverde, S.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1207-1208.

⁴⁸ Bazin, H. G.; Polat, T.; Linhardt, R. J. *Carbohydr. Res.* **1998**, *309*, 189-205.

⁴⁹ Vargas-Berenguel, A.; Santoyo-González, F.; Calvo-Asín, J. A.; Calvo-Flores, F. G.; Expósito-López, J. M.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Giménez-Martínez, J. J. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1.* **1997**, 1079-1081.

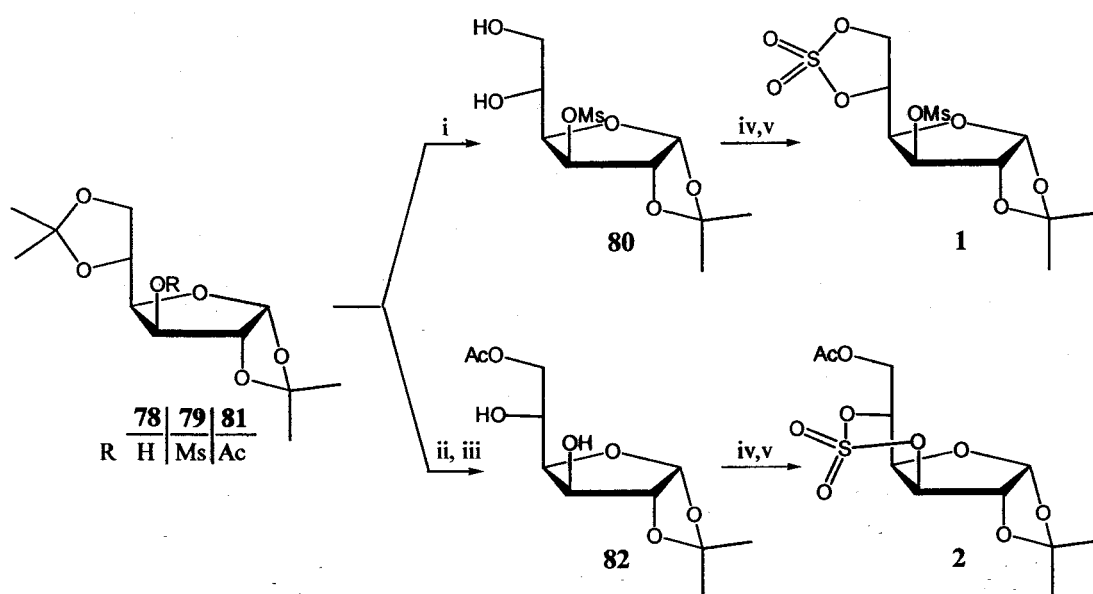
⁵⁰ Jennings, H. J.; Jones, J. K. N. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1151-1159.

⁵¹ Kobylinskaya, V. I.; Shalamai, A. S.; Gladkaya, V. A.; Makitruk, V. L.; Kondratyuk, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1994**, *20*, 712-715.

2.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Con el fin de disponer de sulfatos cíclicos en diferentes posiciones de azúcares y derivados, se han sintetizado un sulfato cíclico entre las posiciones 5 y 6 de una glucofuranosa (ambos hidroxilos acíclicos), un sulfato entre las posiciones 3 y 5 de la misma hexofuranosa (un grupo hidroxilo acíclico y el otro unido al anillo de furanosa; este caso es un ejemplo de sulfato cíclico de un 1,3-diol) y un sulfato entre las posiciones 3 y 4 de una glucopiranososa (ambos hidroxilos unidos al anillo de piranosa). Además, se han sintetizado 1,2-sulfatos cíclicos de cuatro diferentes *C*-nucleósidos y un *N*-nucleósido.

Esquema 5



Reactivos y condiciones: i) AcOH, 50%, 50°C (para 79). ii) AcOH, H₂O, t_{amb} (para 81). iii) HCO₃Na, pH~6.5, 50°C (para 81). iv) SOCl₂, Piridina, 0°C. v) RuCl₃·H₂O, NaIO₄.

Tanto la 1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-mesil- α -D-glucofuranosa 5,6-sulfato cíclico (**1**) como la 6-*O*-acetil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 3,5-sulfato cíclico (**2**) se han obtenido siguiendo el procedimiento de dos etapas descrito por Gao y Sharpless⁵², a partir de los correspondientes dioles convenientemente protegidos.

Partiendo de la 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**78**), y siguiendo una secuencia de protección-desprotección⁵³ (Esquema 5), se sintetizaron los dioles precursores **80** y **82**. El tratamiento de ambos compuestos con cloruro de tionilo a 0°C en presencia de piridina como base dio lugar a los correspondientes sulfitos cíclicos que, tras lavar con agua y llevar a sequedad⁵⁴, se oxidaron directamente con RuCl₃/NaIO₄ a los correspondientes sulfatos⁵⁵.

Tabla 1.- Datos de ¹H-RMN^a seleccionados de los compuestos **1** y **2**.

	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
1	5.09 d	4.58 dd	5.06 m	4.85 dd	4.78 dd
	$J_{3,4} = 3.1$	$J_{4,5} = 8.4$		$J_{5,6a} = 6.3$	$J_{5,6b} = 5.5$
				$J_{6a,6b} = 9.3$	
$\Delta\delta^\dagger$	-0.04	+0.34	+1.17	+0.96	+1.02
2	5.19 d	4.35 t	5.00 td	4.57 m	4.54 m
	$J_{3,4} = 2.5$	$J_{4,5} = 2.5$	$J_{5,6a} = 6.4$		
			$J_{5,6b} = 6.4$		
$\Delta\delta$	+1.17	+0.51	+1.12	+0.38	+0.45

[†] $\Delta\delta = \delta_{\text{sulfato}} - \delta_{\text{diol}}$; ^a CDCl₃, 500 MHz, δ ppm, J Hz

Los espectros de ¹H-RMN de los compuestos **1** y **2**, mostraron la presencia de señales asignables a los protones de la hexofuranosa implicados en el sulfato cíclico, a unos

⁵² Ver ref. 20, pág. 22.

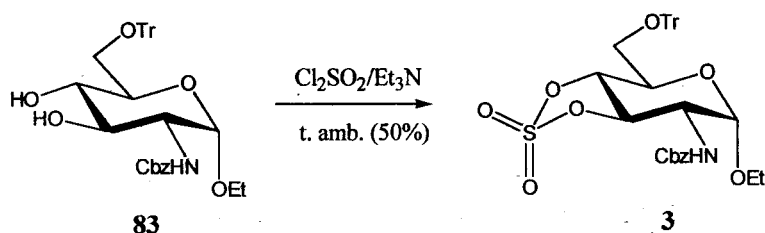
⁵³ Ver apartados 6.2.1.1 y 6.2.1.2, pág. 121.

⁵⁴ Es necesario hacer un lavado de la fase orgánica con agua antes de llevar a sequedad para tratar de evitar la presencia de piridina en la etapa de oxidación. Ver ref. 21, pág. 23.

valores de δ que indicaban un claro desapantallamiento (ver Tabla 1) con respecto a los mismos protones en el diol de partida, lo que está de acuerdo con una esterificación de esas posiciones del anillo de azúcar. De igual forma los espectros de IR no mostraron bandas de absorción en la zona correspondiente a grupos hidroxilo. La posibilidad de que esas posiciones se hubieran esterificado en forma de clorosulfato se descarta analizando los espectros de FABMS en los que se observan los picos a m/z 383 y 347 para **1** y **2** respectivamente, lo que en cada caso corresponde al ión pseudomolecular $[M+Na]^+$ del sulfato cíclico.

En el caso del etil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi-6-*O*-tritol- α -D-glupiranósido 3,4-sulfato cíclico (**3**), se eligió el cloruro de sulfurilo como agente sulfatante por dos razones principales: a) al partir de un diol cíclico con una conformación rígida, el sulfato cíclico se obtiene en una sola etapa^{56,57}, b) la presencia de grupos amida parece afectar fuertemente⁵⁸ a la actividad catalítica del $RuCl_3$, lo que hace prever un escaso éxito para la síntesis de dos etapas a través del sulfito cíclico. De esta forma, el tratamiento con cloruro de sulfurilo en presencia de trietilamina del compuesto **83** (Esquema 6), generó el sulfato **3** en un rendimiento que, aunque no muy alto, está dentro de los valores descritos para los escasos ejemplos de 1,2-sulfatos cíclicos en *trans* que aparecen en la bibliografía⁵⁶.

Esquema 6



⁵⁵ Ver apartado 6.3.1.1, pág. 131.

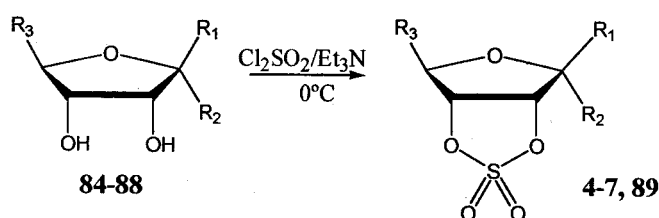
⁵⁶ Berridge, M. S.; Franceschini, M. P.; Rosenfeld, E.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1211-1217.

⁵⁷ Tai, V. W. F.; Imperiali, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7215-7218.

⁵⁸ Lohray, B. B. *Synthesis* **1992**, 1035-1052.

La esterificación de las posiciones 3 y 4 del anillo de glucopiranososa en el compuesto **3**, queda patente en los desapantallamientos experimentados por los protones H-3 y H-4 en el espectro de ^1H -RMN cuando se comparan los datos con los correspondientes al compuesto **83** ($\Delta\delta \sim 1.3$ y ~ 1.2 ppm respectivamente). El espectro de IR muestra las bandas de absorción a 1387 y 1213 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{S}=\text{O}$ del sulfato cíclico. Por otra parte, los valores de las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H,H}}$ para los protones del azúcar (próximos a 10 Hz), demuestran que la conformación de silla $^4\text{C}_1$ del anillo de piranososa está poco alterada por la formación del *trans* sulfato cíclico.

Esquema 7

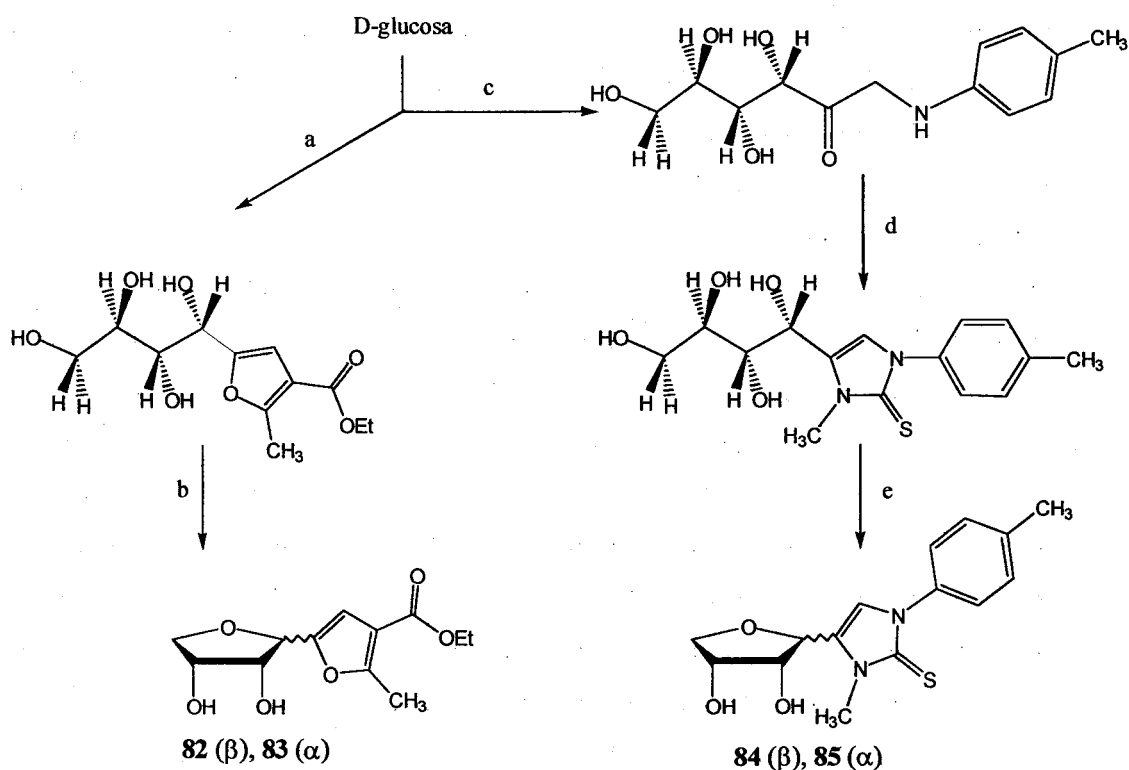


	84, 4	85, 5	86, 6	87, 89	88, 7
R ₁		H		H	
R ₂	H		H		H
R ₃	H	H	H	H	CH_2OTr
Rdto.	85	72	70	-	70

Por razones análogas a las expuestas en el caso del compuesto **3**, para la síntesis de los sulfatos cíclicos **4-7**, se optó de nuevo por el cloruro de sulfurilo (Esquema 7) como la mejor alternativa para la formación de los sulfatos cíclicos. En todos estos compuestos, los

rendimientos fueron mejores que el obtenido para **3**, probablemente debido a la disposición *cis* de los dos grupos hidroxilos en el diol de partida.

Esquema 8



a) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOEt}$, ZnCl_2 . b) H^+ . c) *p*-tolilamina. d) CH_3NCS . e) H^+ .

Los C-nucleósidos precursores **84-87**, se obtuvieron siguiendo procedimientos de síntesis ya descritos⁵⁹. Así, la reacción de condensación de la glucosa con el acetoacetato de etilo (Esquema 8), da lugar a un polihidroxialquilfurano que por anhidrización en medio ácido forma los D-eritrofuranosilfuranos **84** y **85**. Por otro lado, el tratamiento de la D-glucosa con *p*-tolilamina, da lugar a la 1-desoxi-1-*N*-(*p*-tolilamino)-*D*-arabino-2-hexulosa, que tratada con metilisotiocianato origina una polihidroxialquilimidazolina, que se anhidriza por tratamiento ácido para dar **86** y **87**.

Tanto en la formación de los sulfatos **4** y **5**, como en la obtención del sulfato **6**, se partió directamente de las mezclas de anómeros α y β obtenidas en las reacciones de anhidrización de los polihidroxialquilheterociclos (Esquema 8). La razón de ello se encuentra en la dificultad que entraña la separación cromatográfica de ambos anómeros cuando se encuentran en la forma de dioles, algo que se simplifica una vez transformados en los correspondientes sulfatos. No obstante, mientras que el tratamiento de la mezcla de los anómeros **84** y **85** con cloruro de sulfurilo permitió aislar los dos anómeros en forma de sulfato, en el caso de la mezcla de **86** y **87** sólo se aisló el sulfato **6** (anómero β), y una pequeña cantidad del sulfato **89** del que sólo se pudo hacer un estudio por RMN, al descomponer en un corto periodo de tiempo en el tubo de RMN. Los datos de ^1H -, ^{13}C -RMN (ver Tabla 2) y FABMS (pico a m/z 369 correspondiente al ión $[\text{M}+\text{H}]^+$) de este compuesto mostraron que se trataba de la 1,3-dihidro-3-metil-4-(2',3'-*O*-sulfonil- α -D-eritrofuranosil)-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (anómero α de **6**).

Para la *N*⁶,5'-*O*-ditritiladenosina 2',3'-sulfato cíclico (**7**), el diol de partida se obtuvo por tritilación de la adenosina comercial. En este caso, la formación del sulfato cíclico tuvo lugar con un rendimiento superior al descrito para una reacción análoga⁶⁰ en la que el mismo sustrato aparece protegido con grupos benzoilos en lugar de tritilos.

El método general utilizado para la formación de los sulfatos cíclicos **4-7**, falla cuando se intenta aplicar a la síntesis del 3-acetil-2-metil-5-(2',3'-*O*-sulfonil- β -D-eritrofuranosil)pirrol (**8**). En este caso, el tratamiento del 3-acetil-2-metil-5- β -D-eritrofuranosilpirrol (**90**) con cloruro de sulfurilo originó una mezcla compleja de productos, entre los que se identificaron por ^1H -RMN y FABMS el sulfato cíclico **8**, y el producto que

⁵⁹ Ver apartados 6.2.3.1 y 6.2.3.2, págs. 123 y 124.

⁶⁰ Kobylinskaya, V. I.; Shalamai, A. S.; Gladkaya, V. A.; Makitruk, V. L.; Kondratyuk, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1994**, *20*, 712-715.

Tabla 2.- Datos espectroscópicos seleccionados para los compuestos 4-8.

	$\nu_{S=O}^a$	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'a	H-4'b	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'a}$	$J_{3',4'b}$	$J_{4'a,4'b}$	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
4^{b,d}	1398	5.27	5.51-5.50		4.31-4.29	4.22-4.18						77.7	84.3	83.0	70.9
	1213	s a	m		m	m	-	-	-	-	-				
5^{b,d}	1391	4.76	5.38	5.50	4.43	3.88						77.1	83.1	82.2	71.2
	1213	d	dd	dd	d	dd	3.7	6.1	-	4.0	12.2				
6^{b,d}	1393	5.30	5.45	5.51	4.29	4.10						76.1	83.4	82.8	70.0
	1211	m	dd	ddd	dd	dd	2.5	6.5	1.9	4.4	12.1				
89^{c,e}	-	4.72	5.46	5.52	4.46	3.92						75.4	83.2	82.3	71.3
		d	dd	dd	d	dd	3.5	6.2	-	3.8	12.3				
7^{b,e}	1373	6.20	6.29	5.70	4.63 [†]							88.3	83.7	83.1	83.5
	1211	d	dd	dd	m	-	2.5	7.0	4.2 [†]	-	-				
8^{c,d}	1383	5.38	5.55	5.45	4.29	3.92						78.2	84.7	83.2	70.1
	1209	m	dd	m	dd	dd	1.5	6.4	1.3	4.2	11.9				

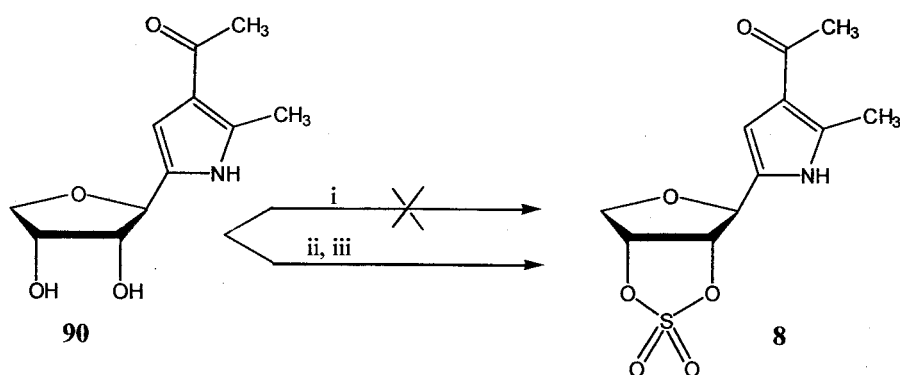
^a En pastilla de KBr, ν en cm^{-1} . ^b ¹H-RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz. ^c ¹H-RMN 300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz. ^d ¹³C-RMN 75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm. ^e ¹³C-RMN 125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm.

[†] En el caso de **7** sólo hay un H-4', por simplificar se ha tabulado como H-4'a.

resulta de la cloración de **8** en la posición 4 del anillo de pirrol. Esta mezcla descompone de una forma relativamente rápida, posiblemente debido a trazas de ácido, lo que dificultó aún más su estudio.

Para evitar la cloración del anillo de pirrol, se formó el sulfato cíclico **8**, por tratamiento de **90** con hidruro sódico y posterior reacción con *N,N'*-sulfurildiimidazol (Esquema 9), lo que generó el correspondiente sulfato con muy buen rendimiento.

Esquema 9



Reactivos y condiciones: i) $\text{Cl}_2\text{SO}_2/\text{Et}_3\text{N}$, 0°C . ii) NaH , DMF, 0°C . iii) Im_2SO_2 , DMF, -40°C .

Los espectros de ^1H -RMN de los sulfatos cíclicos **4-8**, mostraron todos (Tabla 2) un claro desapantallamiento de los protones H-2' y H-3' del anillo de furanosa. Los espectros de IR tampoco mostraron bandas de absorción en la zona de los grupos hidroxilo, lo que junto con la aparición de bandas sobre 1398-1373 y 1213-1209 (típicas del grupo $-\text{SO}_2-$ en sulfatos covalentes⁶¹) confirma la formación del sulfato cíclico en esas posiciones del anillo de azúcar. De igual forma, los desplazamientos químicos para las señales de los carbonos C-2' y C-3' concuerdan con los correspondientes a posiciones esterificadas de anillos de tetrahidrofurano.

⁶¹ Brimacombe, J. S.; Foster, A. B.; Hancock, E. B.; Overend, W. G.; Stacey, M.; *J. Chem. Soc.* **1960**, 201-211.

Un problema importante que aparece a la hora de abordar una caracterización estructural de *C*-nucleósidos lo constituye la determinación de la configuración del carbono anomérico. Puesto que los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ ⁶² han demostrado⁶³ no ser una buena herramienta para la determinación de la anomería en este tipo de compuestos, la asignación de las configuraciones de los *C*-nucleósidos aquí discutidos se ha basado en otros tres criterios:

1.- Las mezclas de los eritrofuranosilderivados usadas para la síntesis de los sulfatos cíclicos 4-6 y 8 están enriquecidas en el anómero β (en el caso del sulfato 8 sólo está presente este anómero), y las condiciones de reacción⁶⁴ (medio básico) no deben favorecer un equilibrio entre las dos formas anoméricas, lo que lleva a pensar que el sulfato cíclico obtenido en mayor proporción debe ser el de configuración anomérica β .

2.- Analizando los desplazamientos químicos observados en los espectros de ¹³C-RMN para los carbonos anoméricos (C-1') de todos los nucleósidos estudiados, se observa que aquellos nucleósidos con una disposición *trans* de los sustituyentes sobre el enlace C₁-C_{2'} presentan la señal correspondiente al carbono anomérico a campo más bajo que aquellos nucleósidos con una disposición *cis*. Esto concuerda con los datos publicados sobre estudios previos^{63,65,66} de ¹³C RMN en *C*-nucleósidos análogos, en los que la distinción entre los anómeros α y β se hace atendiendo a estas diferencias entre los desplazamientos químicos de los carbonos anoméricos⁶⁷. Esta correlación se observa en todos los derivados

⁶² La notación ' hace referencia a la parte de azúcar del nucleósido, y se usa aquí para mantener una homogeneidad en la notación usada para los nuevos compuestos tanto en la discusión como en la parte experimental de la tesis.

⁶³ Chu, C. K.; El-Kabbani, F. M.; Thompson, B. B. *Nucleosides and Nucleotides* 1984, 3, 1-31.

⁶⁴ Ver apartado 6.3.1.3, pág. 136.

⁶⁵ Trummlitz, G.; Repke, D. B.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3352-356.

⁶⁶ Ferris, J. P.; Badesha, S. S.; Ren, W. Y.; Huang, H. C.; Sorcek, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1981, 110-112.

⁶⁷ Una correlación similar se ha observado en diferentes D-ribofuranósidos. Ver: Beier, R. C.; Mundy, B. P. *J. Carbohydr. Chem.* 1984, 3, 253-266.

de C-nucleósidos (sulfatos cíclicos, azido, amino, fluoro e isotiocianatonucleósidos) obtenidos en esta tesis doctoral en ambas formas anoméricas.

3.- Algunos autores^{63,68,69} señalan la posibilidad de asignar la configuración anomérica de este tipo de compuestos por comparación de los valores de δ de H-1' en los espectros de ^1H RMN de ambos anómeros. De acuerdo con estos autores, el protón anomérico aparece a campo más alto en aquellos anómeros en los que existe una disposición *trans* entre los protones H-1' y H-2'. Este mismo criterio se ha usado⁷⁰ para la asignación de la anomería de los C-nucleósidos del imidazol **86** y **87**. Esta regla de asignación de la configuración anomérica se cumple bien en todos los derivados de C-nucleósidos (azido, amino, fluoro e isotiocianatonucleósidos) obtenidos en esta tesis doctoral en ambas formas anoméricas, sin embargo, encontramos una excepción en el caso de los sulfatos cíclicos anómeros **4** y **5** ó **6** y **89**. Podemos hallar una posible justificación a esta observación en el efecto desapantallante que el grupo sulfato puede ejercer sobre el protón anomérico, efecto que será más acusado, por su mayor proximidad espacial, en el anómero β . Observaciones análogas se han descrito en C-nucleósidos que contienen grupos magnéticamente anisótropos^{63,69}.

⁶⁸ T.D. Inch, en "Annual Reports on NMR Spectroscopy" Mooney, E. F. Ed.; Academic Press: London and New York, 1969; Vol. 2, p 71.

⁶⁹ Robins, M. J.; Maccoss, M. en "Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides" Harmon, R. E., Robins, R. K., Townsend, L. B. Eds.; Academic Press, New York 1978, pp 311-328.

⁷⁰ Fernández-Bolaños, J.; Fuentes Mota, J.; Fernández-Bolaños Guzmán, J. *An. Quím.* **1983**, 79 (C), 345-349.

**3. SÍNTESIS DE AZIDO, AMINO Y FLUORODERIVADOS VÍA APERTURA
REGIOSELECTIVA DE LOS SULFATOS CÍCLICOS**

3. SÍNTESIS DE AZIDO, AMINO Y FLUORODERIVADOS VÍA APERTURA REGIOSELECTIVA DE LOS SULFATOS CÍCLICOS.

3.1. OBJETIVOS.

Obtener azido y fluoroderivados de hexofuranosas y nucleósidos, relacionados con estructuras de interés farmacológico (AZT), a través de la apertura regioselectiva de los correspondientes sulfatos cíclicos. Estudiar la regioselectividad y, en aquellos casos en los que se encuentren involucrados centros estereogénicos, la estereoselectividad de las aperturas con azida y flúor. Reducir los azidocompuestos sintetizados para obtener aminohexofuranosas y aminonucleósidos.

3.2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

El principal interés que presentan los azidoderivados de monosacáridos en síntesis se encuentra fundamentalmente en su utilización como precursores para la obtención de aminoazúcares⁷¹, aunque también se pueden usar en la síntesis de un gran número de otros derivados nitrogenados⁷². Esta gran versatilidad de la función azida, junto con la facilidad con la que se puede reducir en una amplia variedad de condiciones⁷³, ha hecho que se desarrollen múltiples métodos para la introducción del grupo azido en azúcares⁷⁴. Dentro del campo de los nucleósidos, la química de los azidoderivados es, quizás, la que mayor impulso ha sufrido en las últimas décadas tras el éxito obtenido en la aplicación de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades infecciosas como el SIDA⁷⁵.

⁷¹ Boons, G. J.; Heskamp, B. en "Carbohydrate Chemistry"; Boons, G. J. Ed.; Blackie Academic & Professional, 1998, p 46.

⁷² Mester, L.; El Khadem, H. S. en "The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry" 2nd ed.; Pigman, W. W., Horton, D. Eds.; Academic Press, 1980; Vol. IB, p 979.

⁷³ Sriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.

⁷⁴ Lafont, D.; Boullanger, P. *J. Carbohydr. Chem.*, **1999**, *18*, 675-688 y referencias contenidas.

⁷⁵ Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745-1768.

Por su parte, la química de los fluoroazúcares ha recibido una atención especial durante la segunda mitad de siglo, sobre todo impulsada por el descubrimiento de los cambios dramáticos que la sustitución de un hidrógeno, o un grupo hidroxilo, por un flúor conlleva en el comportamiento biológico de algunos compuestos naturales^{76,77}. Además, la sustitución de un grupo hidroxilo de un azúcar por un flúor suministra en muchos casos gran información en el estudio de interacciones carbohidrato-proteína⁷⁸, pues el flúor unido a la cadena carbonada puede actuar como aceptor de enlace de puente de hidrógeno pero no como dador⁷⁹ sin que, además, se produzcan cambios bruscos en el tamaño y en la electronegatividad, lo que permite llegar a determinar si el hidroxilo sustituido formaba, o no, parte de un enlace de este tipo con la proteína^{79,80}. Al igual que en el caso de los azidoderivados, los fluoronucleósidos han sido motivo de intensos estudios debido a la potencial actividad antivírica que han presentado algunos de ellos⁷⁵.

La importancia de los aminoazúcares ha sido reconocida desde hace más tiempo. Se han identificado unidades estructurales de aminodesoximonosacáridos en muchos compuestos naturales⁸¹, algunos de ellos con importante actividad biológica como algunos antibióticos⁸². De esta manera, antibióticos como la estreptomicina, la eritromicina o la gentamicina C contienen, al menos, un aminoazúcar⁸³. Incluso un aminoazúcar, la 5-amino-5-desoxi- α -D-glucosa (nojirimicina), muestra por sí solo actividad antibiótica⁸¹.

⁷⁶ Penglis, A. A. E. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **1981**, 38, 195-285.

⁷⁷ Hayakawa, H.; Takai, F.; Tanaka, H.; Miyasaka, T.; Yamaguchi, K. *Chem Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1136-1139.

⁷⁸ Tsuchiya, T. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **1990**, 48, 91-285.

⁷⁹ Lowary, T. L.; Swiedler, S. J.; Hindsgaul, O. *Carbohydr. Res.* **1994**, 256, 257-273.

⁸⁰ Mulard, L. A.; Kovác, P.; Glaudemans, C. P. J. *Carbohydr. Res.* **1994**, 259, 117-129.

⁸¹ Horton, D.; Wander, J. D. en "The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry" 2nd ed.; Pigman, W. W., Horton, D. Eds.; Academic Press, 1980; Vol. IB, pp 726-737.

⁸² Hanessian, S.; Haskell, T. H. en "The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry" 2nd ed.; Pigman, W. W., Horton, D. Eds.; Academic Press, 1970; Vol. IIA, pp 139-211.

⁸³ Collins, P. M.; Ferrier, R. J. en "Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products" John Wiley & Sons, 1995, pp 217-218.

El método más usado para la introducción de flúor o azida en los carbohidratos consiste en el desplazamiento nucleófilo de ésteres sulfónicos (triflato, mesilato, tosilato, etc.), o de otros grupos salientes, como los halógenos. También se puede introducir la función azida por sustitución de un grupo hidroxilo a través de una activación previa por formación de un ión oxofosfonio y posterior tratamiento con azida de sodio⁸⁴, o con complejo de bis-piridina/azida de zinc⁸⁵. Recientemente se han obtenido azidoazúcares a partir de 1,2- y 1,3-dioles derivados de monosacáridos por tratamiento con azida de trimetilsililo previa formación del correspondiente fosforano cíclico⁸⁶ (ver Esquema 10). La sustitución de un hidroxilo por flúor se puede hacer también directamente haciendo uso de trifluoruro de dietilaminosulfonio (DAST)⁸⁷. Otro método muy extendido es la apertura de époxisos y, más recientemente, de sus análogos los sulfatos cíclicos⁸⁸.

En los últimos años han aparecido descritas en la bibliografía aperturas de sulfatos cíclicos de azúcares con diferentes nucleófilos: *S*-nucleófilos⁸⁹⁻⁹¹, *Se*-nucleófilos⁹¹, *C*-nucleófilos⁹²⁻⁹⁴, *O*-nucleófilos⁹⁶⁻⁹⁹. Sin embargo, no son muy abundantes los ejemplos de

⁸⁴ Jiménez-Blanco, J. L.; García-Fernández, J. M.; Gadelle, A.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 367-372.

⁸⁵ Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis* **1990**, 130.

⁸⁶ Lafont, D.; Boullanger, P. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 675-688.

⁸⁷ Hayakawa, H.; Takai, F.; Tanaka, H.; Miyasaka, T.; Yamaguchi, K. *Chem Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1136-1139.

⁸⁸ Lohray, B. B. *Synthesis* **1992**, 1035-1052.

⁸⁹ Bozó, É.; Boros, S.; Kuszmán, J.; Gács-Baitz, E.; Párkányi, L. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 297-310.

⁹⁰ Santoyo-González, F.; García-Calvo-Flores, F.; García-Mendoza, P.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Pérez-Álvarez, M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 461-462.

⁹¹ Calvo-Flores, F. G.; García-Mendoza, P.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944-3961.

⁹² Gurlain, T.; Wadouachi, A.; Beaupère, D. *Synthesis* **1999**, 290-294.

⁹³ Van der Klein, P. A. M.; Boons, G. J. P. H.; Veeneman, G. H.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5477-5480.

⁹⁴ Vargas-Berenguel, A.; Santoyo-González, F.; Calvo-Asín, J. A.; Calvo-Flores, F. G.; Expósito-López, J. M.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Giménez-Martínez, J. J. *Synthesis* **1998**, 1778-1786.

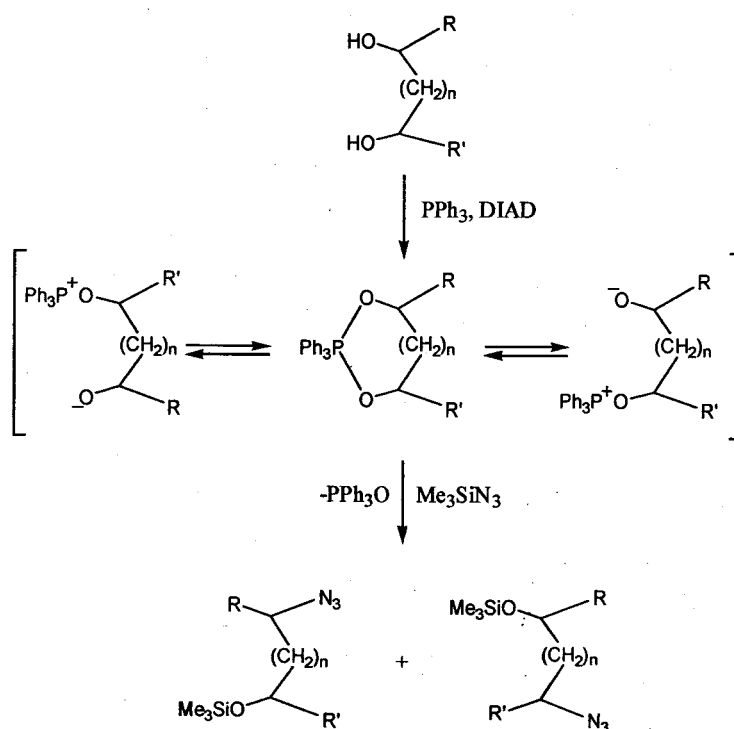
⁹⁵ Gómez, A. M.; Valverde, S.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1207-1208.

⁹⁶ Gurlain, T.; Wadouachi, A.; Uzan, R.; Beaupère, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1089-1100.

⁹⁷ Van Delft, F. L.; Valentijn, R. P. M.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 191-207.

apertura de sulfatos cíclicos de azúcares con azida o flúor^{98,100-103}. Todavía más escasos son los datos de apertura con azida o flúor de sulfatos cíclicos de nucleósidos¹⁰⁴. En todos los casos, las aperturas de los sulfatos cíclicos se llevaron a cabo en condiciones suaves de reacción, y todas presentaron un alto grado de regioselectividad. Además, en aquellas aperturas en las que participaron centros estereogénicos, las reacciones fueron totalmente estereoselectivas.

Esquema 10



⁹⁸ Berridge, M. S.; Franceschini, M. P.; Rosenfeld, E.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1211-1217.

⁹⁹ Bazin, H. G.; Linhardt, R. J. *Synthesis* **1999**, 621-624.

¹⁰⁰ Ejemplos de apertura de sulfatos cíclicos de azúcares con azida: a) El Meslouti, A.; Beaupère, D.; Demailly, G.; Uzan, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3913-3916. b) Gagnieu, C. H.; Guiller, A.; Pacheco, H. *Carbohydr. Res.* **1988**, *180*, 223-231.

¹⁰¹ Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3507-3510.

¹⁰² Tewson, T. J.; Soderlind, M. J. *Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 529-543.

¹⁰³ Van der Klein, P. A. M.; Filemon, W.; Veeneman, G. H.; Van der Marel, G. A.; Van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 837-848.

¹⁰⁴ Kobylinskaya, V. I.; Shalamai, A. S.; Gladkaya, V. A.; Makitruk, V. L.; Kondratyuk, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1994**, *20*, 712-715.

La escasa basicidad como grupo saliente del grupo sulfato, confiere a los sulfatos cíclicos una elevada reactividad, algo que también se ha atribuido a la tensión del anillo, aún cuando el origen de dicha tensión no parece estar muy claro todavía. No obstante, esta tensión del anillo puede deberse a: a) la tensión angular, b) un cierto carácter de doble enlace entre los oxígenos del anillo y el azufre debido a una interacción entre un orbital 2p del oxígeno y un orbital 3d del azufre (Figura 1), c) interacciones 1,3 no enlazantes entre los oxígenos endo y exocíclicos⁸⁸.

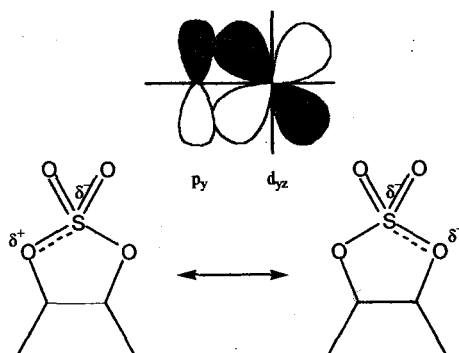


Figura 1.- Interacción π p-d (p_y - d_{yz}) de carácter enlazante entre oxígeno y azufre en un sulfato cíclico.

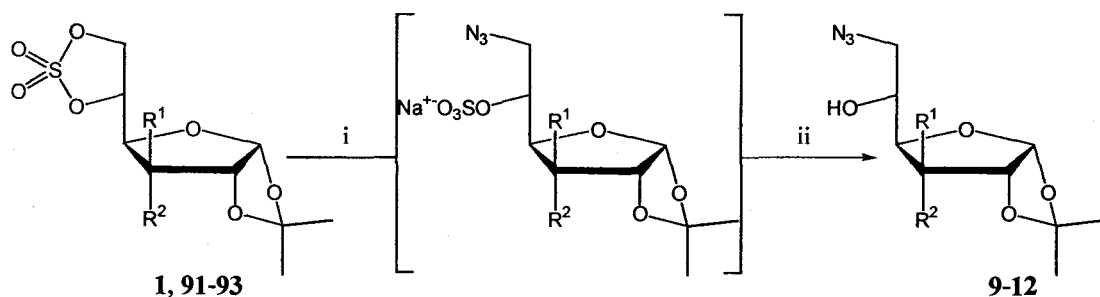
3.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

3.3.1. AZIDO, AMINO Y FLUOROHEXOFURANOSAS.

3.3.1.1. Obtención de azidohexofuranosas.

Se han obtenido las 6-azidohexofuranosas **9-12** por tratamiento de los 1,2-sulfatos cíclicos correspondientes con azida sódica. Así, el tratamiento con azida sódica a 50°C en *N,N*-dimetilformamida de los sulfatos cíclicos **1**, **91**, **92** y **93**, y la posterior hidrólisis ácida de las sales sódicas de los sulfatos abiertos (Esquema 11), generó los azidoderivados **9-12** con buenos rendimientos (ver apartado 6.3.2.1.1 en pág. 143.).

Esquema 11



Reactivos y condiciones: i) $\text{NaN}_3/\text{DMF}/50^\circ\text{C}$. ii) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$.

	1, 9	91, 10	92, 11	93, 12
R_1	OMs	OAc	OBn	H
R_2	H	H	H	N_3

La apertura nucleófila fue totalmente regioselectiva en todos los casos, produciéndose el ataque de la azida en la posición menos impedida estéricamente del sulfato

cíclico (posición primaria), sin que se observara la presencia del producto resultante del ataque en la posición secundaria.

Todos los compuestos obtenidos presentaron una banda intensa entre 2108 y 2104 cm^{-1} en el espectro de IR, correspondiente a la banda de absorción característica del grupo azido. Los desplazamientos químicos medidos (Tabla 3) en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN asignados a las resonancias de los protones H-6a, H-6b y el carbono C-6 para los compuestos 9-12, junto con las resonancias del protón H-3 y el carbono C-3 para 12, concordaron con la presencia de la azida en dichas posiciones. Además, una comparación de los espectros de ^{13}C -RMN de los azidoderivados obtenidos y de los sulfatos de partida demuestra un apantallamiento de la posición C-6 de la hexofuranosa, claramente atribuible a la entrada de la azida en dicha posición. De igual forma, siguiendo este estudio comparativo se observa también un apantallamiento, mucho menor en este caso, de la posición C-5 de la hexosa, característico de la desesterificación del hidroxilo allí situado (ver valores de $\Delta\delta$ en Tabla 3).

Los picos más significativos de los espectros de masas de impacto electrónico de cada uno de estos compuestos se encuentran recogidos en la Tabla 4. Se ha propuesto un esquema de fragmentación para el compuesto 11 (Figura 2), que puede generalizarse a los azidoderivados 9 y 10. En todos los casos el ión molecular apareció con una intensidad muy baja. En el caso concreto de 11, todos los picos presentaron una escasa intensidad debido a la gran abundancia (pico base) del pico a m/z 91 correspondiente al ión tropilio procedente del grupo bencilo. En los tres compuestos se repite la pérdida de 58 (acetona), comprobada por estudio de metaestables en el compuesto 11, así como la pérdida del radical metilo, ambas debidas a la presencia del grupo isopropilideno. También es general la pérdida de la cadena carbonada exocíclica en la que se encuentra el grupo azido, que se pierde como molécula neutra (pérdida de 85). La pérdida del grupo protector en la posición 3 del azúcar junto con otras fragmentaciones da lugar al conjunto de picos a m/z 142, 113 y 85 (Figura 2) común a los tres compuestos.

Tabla 3.- Datos espectroscópicos seleccionados para los compuestos 9-12.

	$\nu(\text{N}_3)^a$	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	C-3	C-4	C-5	C-6	$\Delta\delta^\dagger(\text{C-5})$	$\Delta\delta^\dagger(\text{C-6})$
9^{b,d}	2106	5.14 d	4.22 dd	3.97 ddd	3.64 dd	3.52 dd	81.1	78.7	67.3	54.0	-8.9	-16.3
10^{b,d}	2104	5.27 d	4.17 dd	3.72 ddd	3.58 dd	3.47 dd	76.4	79.3	67.5	53.9	-9.0	-16.2
11^{b,d}	2104	← 4.09 → m			3.54 m	3.42 dd	81.4*	79.8*	68.3	54.3	-9.2	-15.8
12^{c,e}	2108	3.58 dd	4.05 m	4.07-4.03 m	3.54 dd	3.45 dd	60.2	77.7	70.3	52.7	-9.6	-16.2

^a En pastilla de KBr, ν en cm^{-1} . ^b ^1H -RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm. ^c ^1H -RMN 300 MHz, CDCl_3 , δ ppm. ^d ^{13}C -RMN 75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm. ^e ^{13}C -RMN 125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm.

[†] $\Delta\delta(\text{C-X}) = \delta(\text{C-X})_{\text{azida}} - \delta(\text{C-X})_{\text{sulfato}}$

* Pueden estar cambiados.

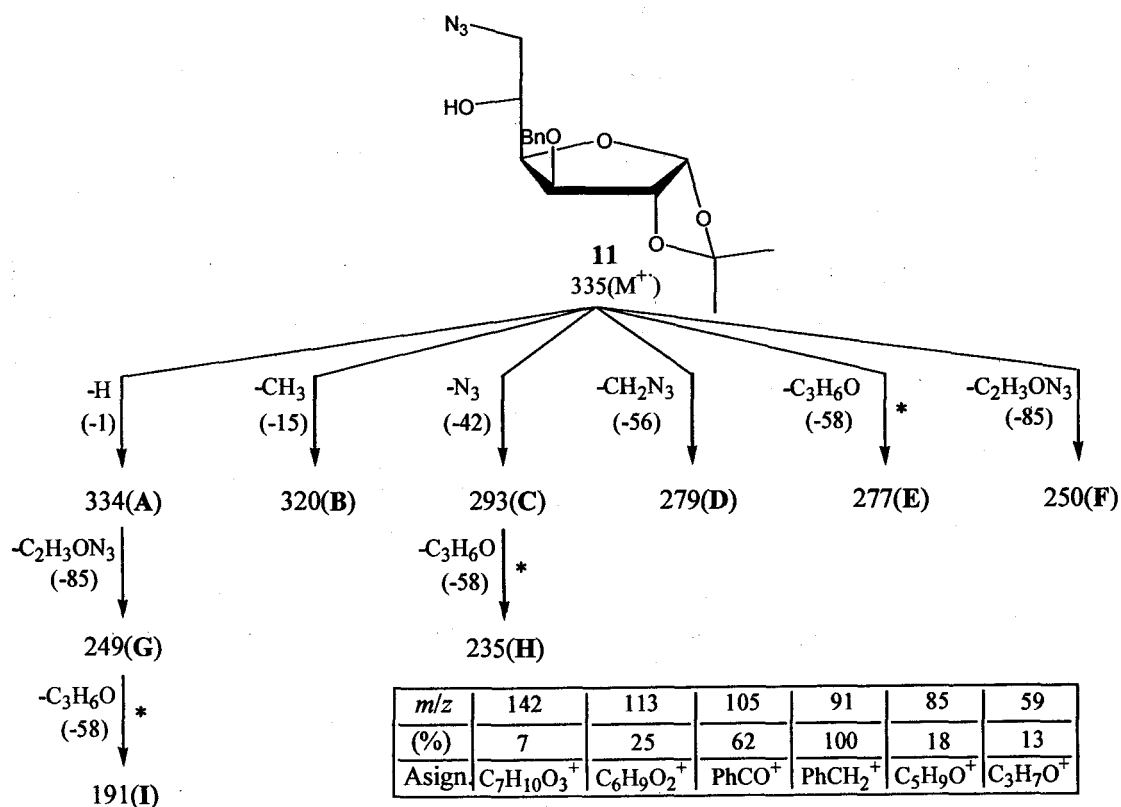


Figura 2 Esquema de fragmentación en EIMS para el compuesto **11**.

El tratamiento del 1,3-sulfato cíclico **2** con azida sódica en las mismas condiciones de apertura usadas para los 1,2-sulfatos cíclicos **1** y **91-93** llevó a un único producto de sustitución (Esquema 13). La reacción de apertura en este caso fue mucho más lenta que en los casos anteriores, como cabe esperar para el ataque en una posición secundaria. A pesar de que, al igual que en las otras aperturas descritas anteriormente, no se observó ningún subproducto apreciable en la reacción, el rendimiento después de la purificación en columna cromatográfica fue algo menor en este caso¹⁰⁵ que el obtenido en las aperturas en posiciones primarias.

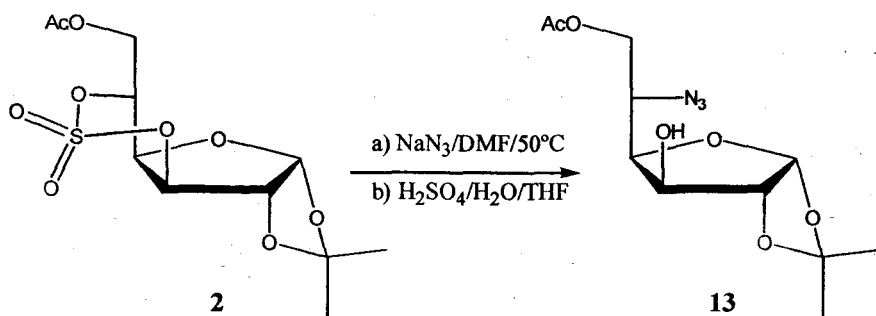
¹⁰⁵ Ver apartado 6.3.2.1.1, pág. 143.

Tabla 4.- Valores y abundancias relativas (% pico base) de los picos m/z importantes en EIMS para los compuestos 9-11.

Asign [†] .	9		10		11	
	m/z	%	m/z	%	m/z	%
M⁺	323	0.1	287	0.4	335	1
A	-	-	-	-	334	4
B	308	3	272	11	320	1
C	-	-	-	-	293	3
D	267	7	231	12	279	1
E	-	-	229	2	277	1
F	238	48	202	38	250	2
G	237	25	201	64	249	4
H	-	-	-	-	235	27
I	179	22	143	96	191	1

[†] Asignación de los picos. Ver Figura 2

Esquema 13



La banda de absorción a 2104 cm^{-1} observada en el espectro de IR del compuesto **13**, demostró la presencia del grupo azido en la molécula, y los valores de $\delta\text{ H-5}$ (3.94 ppm) y $\delta\text{ C-5}$ (59.8 ppm) observados en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ respectivamente,

concordaron con los datos descritos¹⁰⁶ para otras 5-azido-5-desoxihexofuranosas análogas, demostrando que la sustitución había tenido lugar en la posición 5 del azúcar. No se observó traza alguna del producto de sustitución en la posición 3.

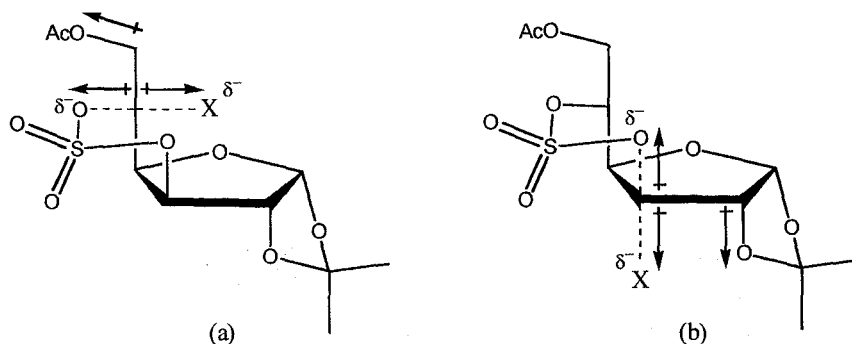


Figura 3.- Dipolos inducidos y dipolos permanentes presentes en el estado de transición para la apertura de **2** con un nucleófilo X^- : (a) ataque en 5. (b) ataque en 3.

Podemos considerar dos factores importantes que nos permitirían justificar la regioselectividad observada en la apertura nucleófila del sulfato **2**. Un primer factor es de tipo estérico. El oxígeno que se encuentra unido a C-2 puede ejercer un impedimento estérico suficientemente importante como para dificultar la entrada del nucleófilo en C-3. Un segundo factor es de tipo estereoelectrónico. De acuerdo con Richardson¹⁰⁷, es posible predecir la regioselectividad en los desplazamientos de grupos sulfonilo en azúcares aplicando criterios estereoelectrónicos en los estados de transición. Un estudio análogo se ha realizado en la apertura nucleófila de 1,2 y 1,3 sulfatos cíclicos^{108,109} de ciclitales protegidos. De acuerdo con estos estudios, se debe tener en cuenta que la entrada del nucleófilo en un mecanismo S_N2 conlleva la aparición de dos dipolos inducidos sobre el carbono que sufre la sustitución y que la mayor o menor facilidad para que se desarrollen estos dipolos dependerá

¹⁰⁶ Dax, K.; Gaigg, B.; Grassberger, V.; Kölblinger, B.; Stütz, A.E. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 479-3499.

¹⁰⁷ Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1969**, *10*, 395.

¹⁰⁸ Shing, T. K. M.; Tai, V. W. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2017.

¹⁰⁹ Shing, T. K. M.; Wan, L. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8468-8479.

de las interacciones que puedan sufrir con otros dipolos permanentes existentes en la molécula. De esta manera, la presencia de dipolos permanentes en posiciones adyacentes a aquella que sufre la sustitución puede ejercer una influencia notable, llegando incluso a impedir el ataque del nucleófilo.

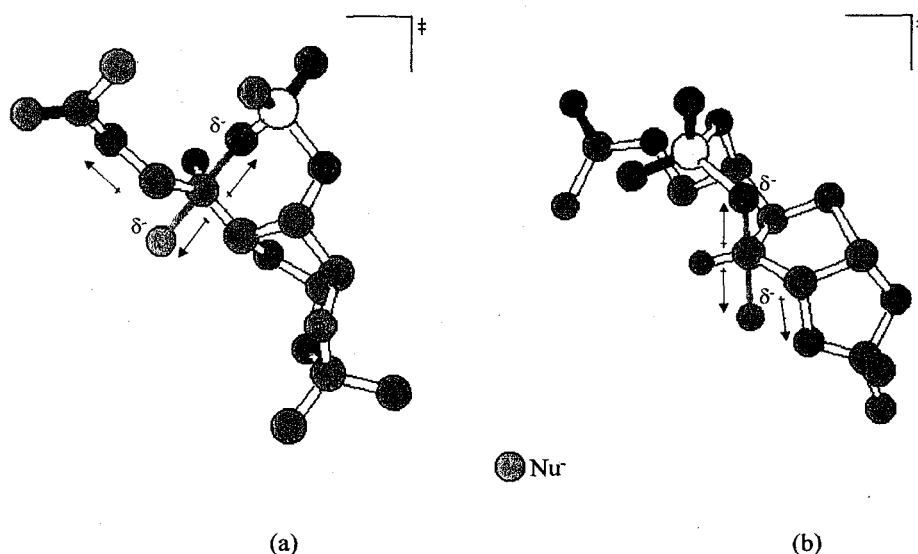
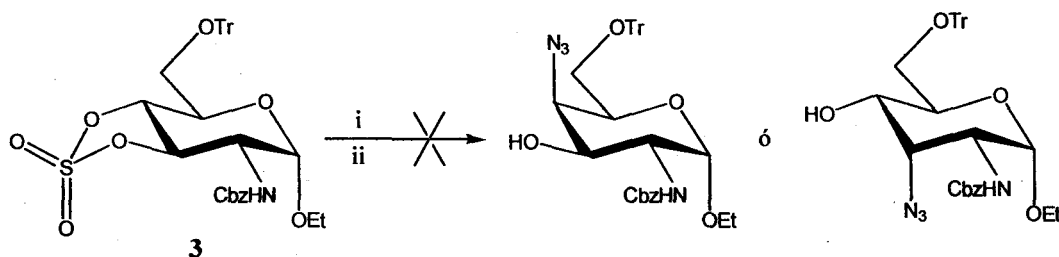


Figura 4.- Conformaciones en el estado de transición para la apertura nucleófila de **2**: (a) ataque en la posición 5. (b) ataque en la posición 3.

En nuestro caso, la apertura en la posición 5 del sulfato **2** con un nucleófilo cargado negativamente como la azida, lleva a la formación en el estado de transición de dos dipolos que pueden interaccionar (Figura 3a) con el dipolo inducido que existe en el enlace C₆-O. De igual forma, los dipolos generados por el ataque en la posición 3 también interaccionan (Figura 3b) con el dipolo inducido existente en el enlace C₃-O. La diferencia fundamental entre el ataque en una y otra posición se encuentra en que la libertad de giro a través del enlace C₅-C₆ permite a la molécula adoptar una conformación (Figura 4a) en la que esa energía de interacción entre los dipolos sea mínima, algo que no es posible en el enlace C₂-C₃ por pertenecer a una estructura cíclica rígida (Figura 3b).

Con el fin de disponer de datos sobre aperturas nucleófilas de 1,2-*trans*-sulfatos cíclicos de hexopiranosas se trató el sulfato cíclico **3** (Esquema 14) con azida sódica en DMF. Esta reacción evolucionó de manera totalmente distinta a las anteriores. Se necesitó una temperatura mayor (80°C) para conseguir que empezara la reacción e incluso en estas condiciones, después de 12 horas se recuperaba parte del producto de partida sin reaccionar. En la primera etapa (apertura) se pudo detectar por c.c.f. (éter:éter de petróleo 2:1) la presencia de varios productos en la mezcla de reacción, algo que se complicó aún más tras la etapa de hidrólisis, obteniéndose una mezcla compleja de difícil tratamiento. El espectro de FABMS del bruto de reacción, usando como matriz alcohol nitrobenílico y en presencia de NaI, presentó picos a unos valores de *m/z* que corresponden al sulfato de partida, al azidoderivado buscado, al diol resultante de la hidrólisis del sulfato cíclico y al compuesto epoxidado en las posiciones que ocupaba el sulfato. La complejidad de la mezcla obtenida y el hecho de que se recupere producto de partida sin reaccionar nos llevaron a no abordar una purificación del crudo de reacción.

Esquema 14



i) NaN_3/DMF 80°C. ii) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$

Estos resultados están en concordancia con los datos¹¹⁰ descritos para el intento de apertura, con otros nucleófilos diferentes, del metil 4,6-*O*-benciliden- α -D-glucopiranosido 2,3-sulfato cíclico, único ejemplo de apertura de un 1,2-*trans*-sulfato cíclico de hexopiranososa que hemos encontrado en la bibliografía. En este caso se justifica la formación de estos

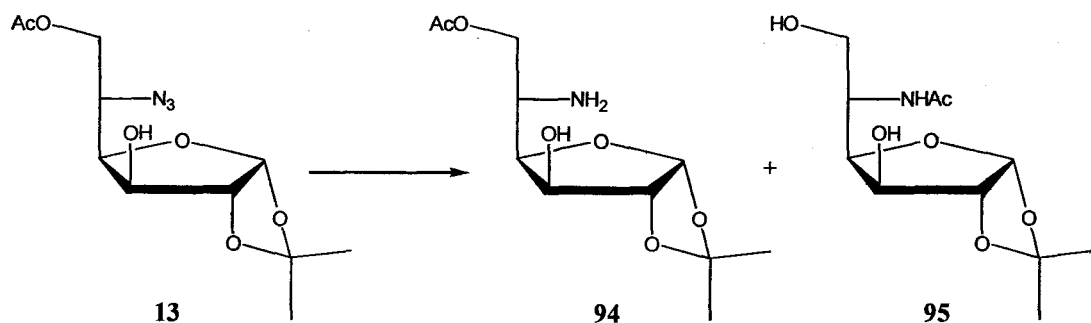
¹¹⁰ Berridge, M. S.; Franceschini, M. P.; Rosenfeld, E.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1211-1217.

subproductos por la escasa reactividad del sulfato en posición ecuatorial, lo que favorece el ataque del nucleófilo sobre el átomo de azufre del sulfato.

3.3.1.2. Obtención de aminohexofuranosas.

Todas las aminohexofuranosas se obtuvieron por hidrogenación catalítica de las correspondientes azidas. En todos los casos los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos.

Esquema 15



La reducción del azidoderivado **13** con hidrógeno en metanol en presencia de Pd/C como catalizador dio lugar a la aparición de dos productos que se separaron por purificación en columna cromatográfica con diclorometano:metanol (en gradiente desde 40:1 hasta 25:1) y se estudiaron por RMN. El análisis de los espectros de ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) de las dos fracciones obtenidas en la columna demostró que uno de los productos era el que resulta de la hidrogenación del grupo azido en **13** (producto **94**, ver Esquema 15) y el otro el que resulta de la migración del grupo acetilo del oxígeno en la posición 6 al grupo amino en la posición 5 del azúcar (producto **95**).

El producto **94** evolucionó en el tubo de RMN para dar **95**. La transacetilación quedó patente en el espectro de ¹H RMN, en el que se observó la desaparición con el tiempo de la

señal singulete a 2.01 ppm correspondiente al metilo de *O*-acetilo en **94** y la aparición de una señal singulete a 1.80 ppm característica del metilo de acetamido en **95**, así como una señal doblete a 7.80 ppm para el NH del grupo acetamido. Los datos seleccionados de ^1H RMN y ^{13}C RMN del compuesto **95** se encuentran recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5.- Datos de RMN[†] seleccionados para el compuesto **95**.

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	NH	COCH ₃
95	5.77	4.38	3.96	4.07	4.02-3.98	3.40		7.80	1.80
	d	d	m	dd	m	m		d	s
	$J_{1,2}=3.8$	-	-	$J_{3,4}=2.6$ $J_{4,5}=9.5$	-	-		$J_{1,2}=3.8$	-
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6		COCH ₃	COCH ₃
	103.9	85.3	73.3	79.4	50.1	61.0		168.9	22.9

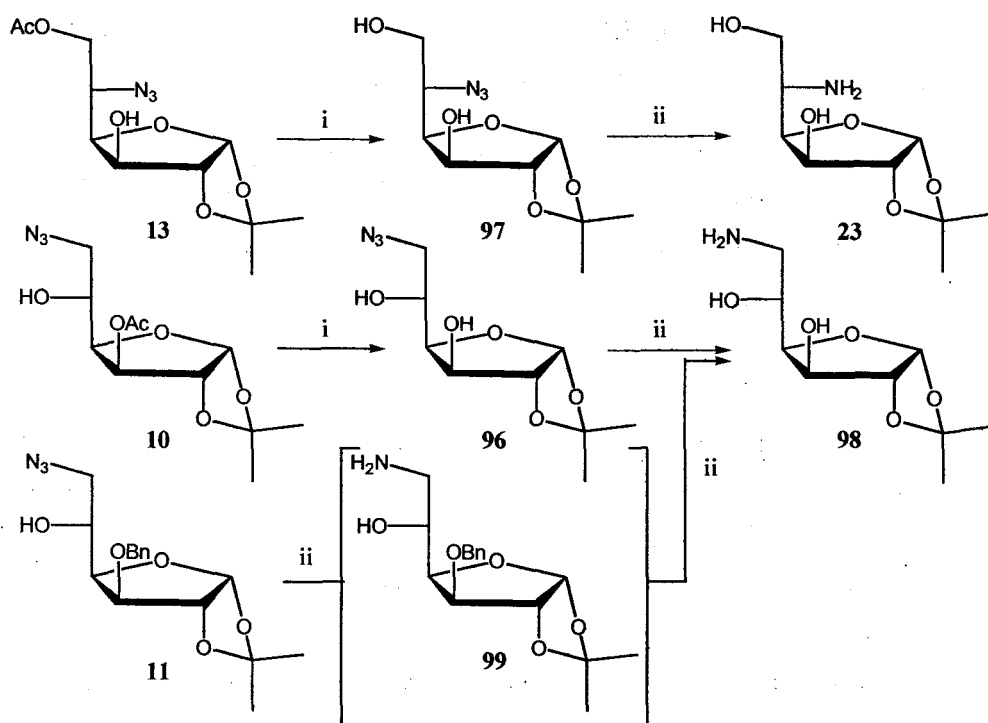
[†] ^1H -RMN 500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz; ^{13}C -RMN 125.7 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm.

Siguiendo el objetivo planteado inicialmente de obtener aminohexofuranosas con el grupo amino libre, y para evitar la reacción de transacetilación, se llevó a cabo una desacetilación convencional (método de Zemplén) de los azidoderivados **10** y **13** para obtener (Esquema 16) de manera cuantitativa los compuestos **96** y **97** que se redujeron hasta la 6-amino-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **98** y la 5-amino-5-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- β -L-idofuranosa **23**.

La reducción de la 6-amino-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **11** llevó también al producto **98**, aunque el análisis por c.c.f. de la reacción demostró la presencia de un producto intermedio que podría ser **99**, pero que no se aisló al dejar que la reacción evolucionara completamente hacia el compuesto **98**. Los productos **23**¹¹¹, **96**¹¹², **97**¹¹² y **98**¹¹³ son productos ya descritos. No obstante, para el compuesto **23** se aportan nuevos datos¹¹⁴ físicos en esta tesis doctoral.

¹¹¹ Saeki, H.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2471-2476.

Esquema 16



Reactivos y condiciones: i) NaOMe/MeOH, t. amb. ii) H₂, Pd/C(10%), t. amb.

La reducción de las azidohexofuranosas **9** y **12** no necesitó una etapa previa de desprotección por lo que se hidrogenaron directamente (Esquema 16) en presencia de Pd/C para dar los aminoderivados **21** y **22**.

Todos los aminoderivados obtenidos presentaron en el espectro de IR las bandas características de la vibración de tensión del enlace NH (3370-3368 y 3304 cm⁻¹), lo que junto con la desaparición de las bandas en la zona de absorción típica del grupo azido (~2100 cm⁻¹) demostró la total conversión de la azida en el correspondiente amino. Los valores de

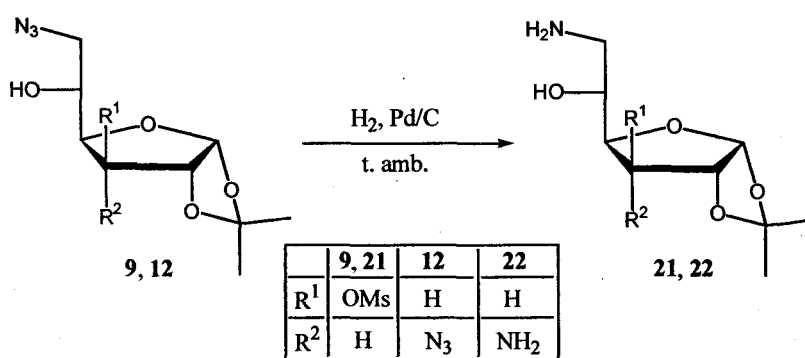
¹¹² Dax, K.; Gaigg, B.; Grassberger, V.; Koblinger, B.; Stutz, A.E. *J. Carbohydr. Chem.*, **1990**, *9*, 479-499.

¹¹³ Ohle, H.; von Vargha, L. *Ber.* **1928**, *61*, 1203.

¹¹⁴ Ver apartado 6.3.2.2.1, pág. 157.

peso molecular obtenidos por FABMS fueron compatibles en todos los casos con las estructuras propuestas. Otro dato importante que demuestra la reducción de la azida, y confirma la posición de dicho grupo en el azúcar, se recoge de los espectros de ^{13}C RMN, en los que las señales correspondientes a C-6 para **21**, **22** y **98**, C-5 para **23** y C-3 para **22**, aparecen a valores de δ 43.8, 45.6, 46.2, 55.8 y 58.2 ppm respectivamente, desapantalladas con respecto a las del azidoderivado precursor.

Esquema 16



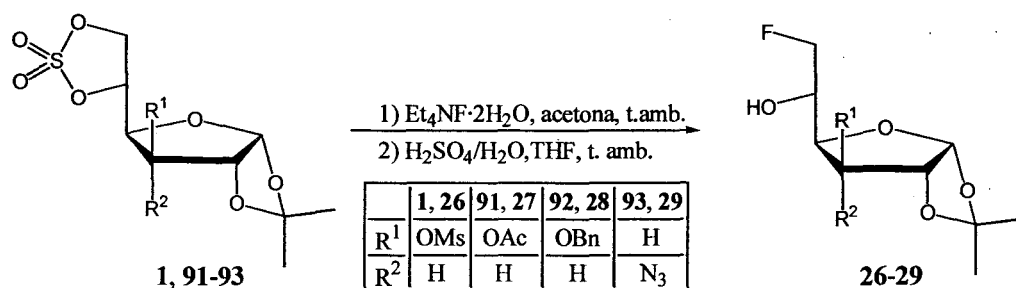
3.3.1.3. Obtención de fluorohexofuranosas.

De forma análoga a las azidohexofuranosas, se obtuvieron las 6-fluoro-6-desoxi-D-glucos (**26-28**) y D-alo (**29**) furanosas por apertura de los sulfatos cíclicos **1** y **91-93** usando fluoruro de tetraetilamonio dihidratado (Esquema 17) como nucleófilo en acetona.

En todos los casos las aperturas fueron 100% regioselectivas, sin que se detectara la presencia del 5-fluoro isómero. La hidrogenación catalítica¹¹⁵ de **29** dio lugar a la 3-amino-3,6-didesoxi-6-fluoro-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa (**30**) con buen rendimiento.

¹¹⁵ Ver pág. 166.

Esquema 17



Las estructuras de los compuestos **26-30** están basadas en datos analíticos y espectroscópicos (ver apartado 6.3.2.3.1, pág. 162 y Tabla 6). En estos casos, la asignación de la posición de la hexofuranosa en la que se produce la entrada del nucleófilo se hace más sencilla que en las aperturas con azida, a la luz de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN, debido a dos características importantes del flúor: a) la elevada electronegatividad de este átomo produce un fuerte desapantallamiento del núcleo de carbono al que se encuentra unido, hecho que se refleja en un desplazamiento a campo bajo de dicho carbono y que en nuestro caso se cuantifica en un aumento de los valores de $\delta(\text{C}-6)$ entre 14 y 15 ppm. b) al tratarse de un núcleo magnéticamente activo, se acopla con el protón y el carbono. De esta manera, los valores de $^2J_{\text{H,F}}$ para los protones H-6a y H-6b de los compuestos **26-30** se encuentran en torno a 47 Hz, lo que concuerda con los datos descritos^{116,117} para otros derivados de carbohidratos en los que se encuentra presente la función $-\text{CH}_2\text{F}$. De igual manera, los valores de $^1J_{\text{C,F}}$ para C-6 están en torno a 169 Hz en concordancia con la presencia de un átomo de flúor en esa posición.

¹¹⁶ Evelyn, L.; Hall, L. D. *Carbohydr. Res.* **1976**, *47*, 285-297.

¹¹⁷ Hough, L.; Penglis, A. A. E.; Richardson, A. C. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 396-405.

Tabla 6.- Datos de RMN seleccionados para los compuestos **26-30**

	H-4	H-5	H-6a	H-6b	C-4	C-5	C-6	$J_{H-5,F}$	$J_{H-6a,F}$	$J_{H-6b,F}$	$J_{C-4,F}$	$J_{C-5,F}$	$J_{C-6,F}$
26^a	4.28 dd	4.01 dddd	4.67 ddd	4.59 ddd	77.3 d	67.4 d	84.4 d	21.0	47.5	47.2	7.0	18.8	168.4
27^a	4.22 dd	3.85 m	4.67 ddd	4.57 ddd	77.8 d	67.5 d	84.5 d	-	47.4	47.3	7.5	18.8	169.7
28^a	4.17 m	4.19 m	4.71-4.57 m	4.60-4.48 m	78.6 d	68.3 d	85.0 d	-	-	-	6.3	17.6	168.4
29^a	4.12 dd	4.17 m	4.58 ddd	4.54 ddd	76.8 d	70.1 d	83.2 d	-	46.6	47.4	7.3	20.1	169.7
30^b	3.65 dd	3.95 dddd	4.59 ddd	4.51 ddd	76.1 d	73.2 d	84.1 d	23.2	47.4	47.6	7.5	18.1	170.4

^a ¹H-RMN 500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz.; ¹³C-RMN 125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm.^b ¹H-RMN 300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz.; ¹³C-RMN 75.4 MHz, CDCl₃, δ ppm.

El espectro de IR del compuesto **30** demostró además la desaparición del grupo azido (ausencia de bandas sobre 2100 cm^{-1}) y la aparición del grupo amino (bandas a 3381 y 3312 cm^{-1}).

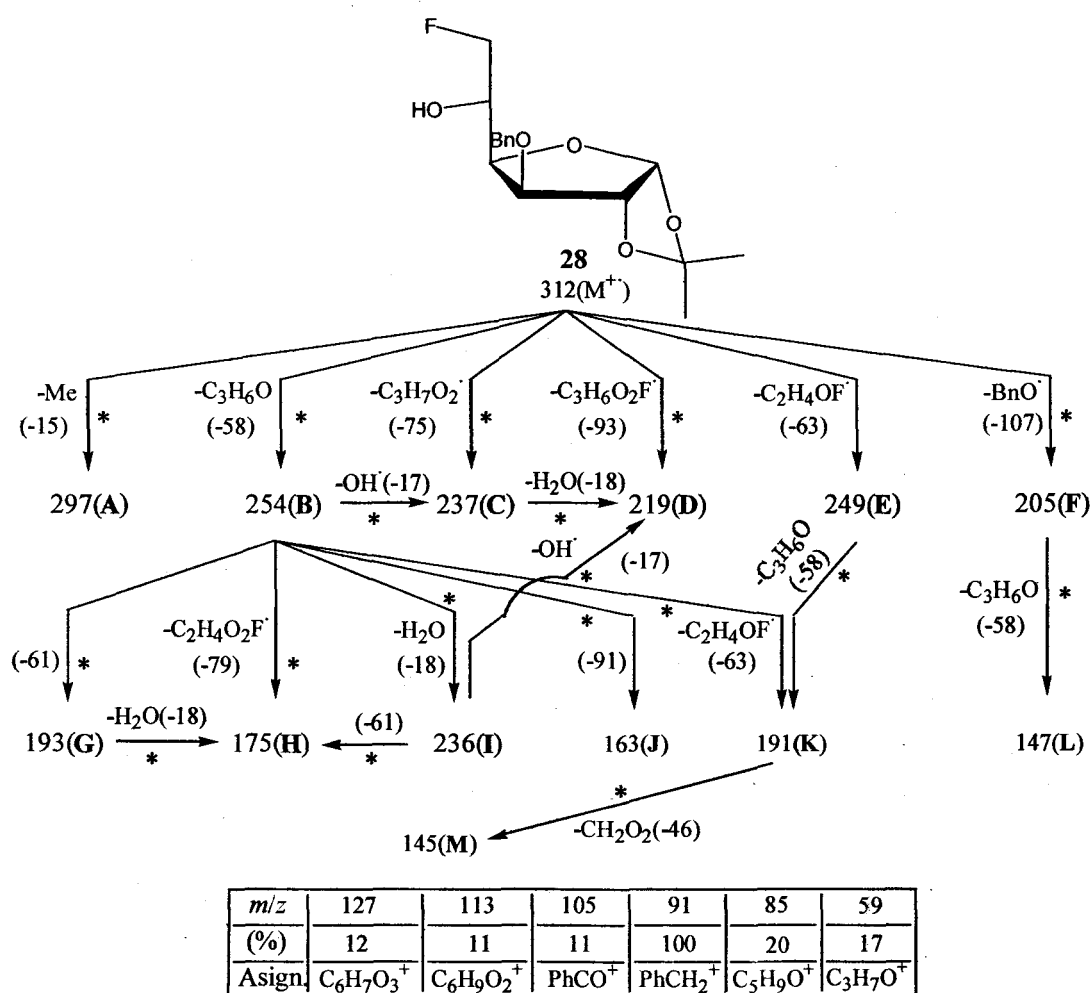


Figura 5.- Esquema de fragmentación en EIMS para el compuesto **28**.

Los compuestos fluorados **26-28** presentaron (Figura 5) roturas primarias comunes en los espectros de masas de impacto electrónico. Todos dieron un pico molecular muy poco intenso y mostraron las siguientes fragmentaciones primarias (están marcadas con asterisco

[*] las pérdidas confirmadas por estudio de metaestables, estudio de fragmentos hijos y pérdidas de moléculas neutras): pérdida del radical metilo (fragmento A) y de la molécula neutra de acetona (B), ambas típicas del grupo isopropilideno, pérdida del radical que resulta de la rotura homolítica del enlace C₄-C₅ (E) y pérdida del grupo protector en el carbono 3 (F). Todos presentaron en la zona baja del espectro picos comunes a *m/z* 127, 113, 85 y 59. Para el compuesto 28 se confirmaron los modos de fragmentación por metaestables. En la Tabla 7 se encuentran recogidos los picos principales de los espectros de masa de impacto electrónico de los compuestos 26-28, con una asignación de los picos basada en el esquema de fragmentación de la Figura 5.

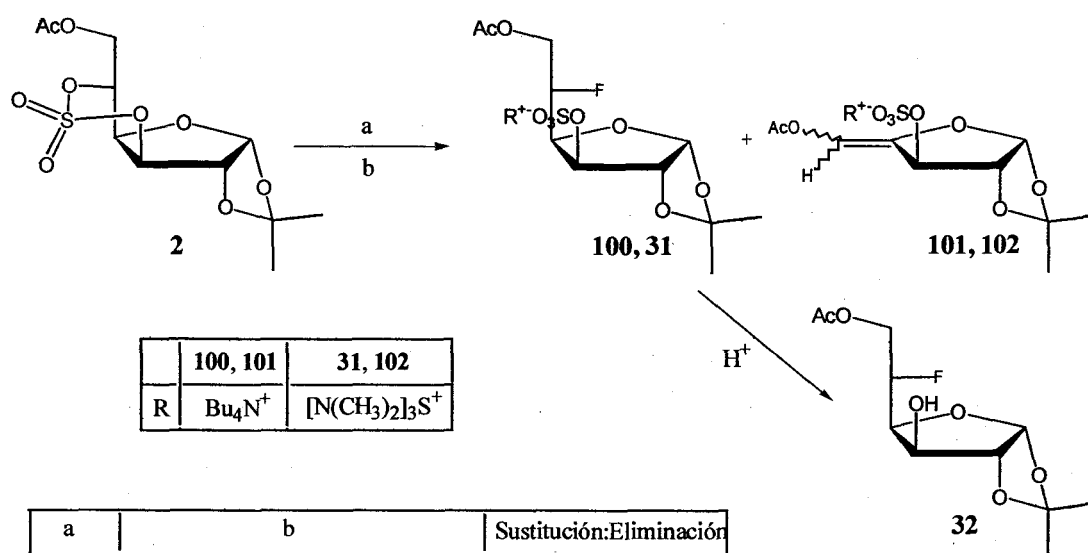
Tabla 7.- Valores y abundancias relativas (% pico base) de los picos más importantes en EIMS para los compuestos 26-28.

	26		27		28	
	<i>m/z</i>	%	<i>m/z</i>	%	<i>m/z</i>	%
M⁺	300	0.5	264	0.5	312	2
A[†]	285	75	249	79	297	15
B	-		206	2	254	8
C	225	4	189	15	237	10
D	-		171	4	219	4
E	237	41	201	49	249	9
F	205	2	-		205	1
G	181	2	145	3	193	1
H	163	11	127	62	175	12
I	-		-		236	2
J	151	48	115	10	163	9
K	179	34	143	75	191	8
L	147	25	147	21	147	3
LL	-		97	4	145	5

[†] Ver Figura 5.

El intento de abrir la 6-*O*-acetil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 3,5-sulfato cíclico (**2**) con fluoruro de tetraetilamonio condujo a una mezcla compleja de productos de descomposición que no se estudiaron.

Esquema 18



a	b	Sustitución: Eliminación
Bu_4N_4F	DMF 65°C, 15 min.	1:3 (100:101)
Bu_4N_4F	DMF 0°C, 40 h.	9:15 (100:101)
TAS-F	CH_2Cl_2 -10°C, 24 h $\rightarrow$ 35°C, 72 h.	100:1 (31:102)

Se ha señalado¹¹⁸, que el uso de fluoruros anhidros con tetrabutilamonio, cesio o tris(dimetilamino)sulfonio como contraión en disolventes polares apróticos que no solvaten fuertemente al ión fluoruro, puede constituir un sistema adecuado para potenciar la escasa nucleofilia del ión fluoruro y minimizar las reacciones colaterales de eliminación promovidas por su carácter básico, facilitando así el desplazamiento de grupos sulfonato en posiciones secundarias. De esta manera, se realizaron ensayos de apertura del sulfato cíclico

¹¹⁸ Card, P. J. *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 451-487.

2 con fluoruro de cesio en DMF a diferentes temperaturas pero, de nuevo, nos encontramos con mezclas complejas de difícil tratamiento que no se estudiaron.

Como tercera opción se intentó usar como agente fluorante el fluoruro de tetrabutilamonio, por ser un reactivo que se ha usado previamente con éxito en desplazamientos de ésteres sulfónicos en posiciones secundarias de azúcares^{118,119,120}. Para obtener el reactivo en forma anhidra^{121,122} se calentó la sal comercial en forma de trihidrato a 55 °C en un sistema de alto vacío ($\sim 6 \cdot 10^{-2}$ mbar). De esta manera se obtuvo un aceite incoloro sobre el que se añadió directamente el sulfato cíclico 2 disuelto en DMF. Con este reactivo se obtuvo una mezcla (Esquema 18) en la que se encontraban el producto de ataque del flúor en la posición 5 (100, minoritario) y el producto de eliminación¹²³ entre las posiciones 4 y 5 (101, mayoritario). Para esta reacción se observó que la proporción de ambos productos dependía de la temperatura y del tiempo de reacción.

Por último, se intentó la fluoración de 2 con difluoruro de trimetilsilil tris(dimetilamino)sulfonio (TAS-F), reactivo que ha demostrado ser útil para la introducción de flúor en carbohidratos en los que han fallado otros agentes fluorantes^{118,124,125}. Con este reactivo (ver condiciones experimentales en pág. 167) se consiguió la mejor relación (Esquema 18) entre los productos de sustitución y de eliminación (100:1)¹²⁶, con un rendimiento para el producto fluorado (31) del 53%. El producto 31 se purificó en columna cromatográfica y se hidrolizó en medio ácido ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ en THF) para dar

¹¹⁹ Penglis, A. A. E. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **1981**, 38, 195-285.

¹²⁰ Tsuchiya, T. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **1990**, 48, 91-285.

¹²¹ Smith, D. K.; Clark, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2233-2236.

¹²² Cox, D. P.; Terpinski, J.; Lawrynowicz, W. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3216-3219.

¹²³ Se han descrito eliminaciones de este tipo en sustratos análogos: a) Mori, Y.; Morishima, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 236-241. b) Mori, Y.; Harada, K.; Morishima, N.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 41, 755-757.

¹²⁴ Card, P. J.; Hitz, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5348-5350.

¹²⁵ Szarek, W. A.; Hay, G. W.; Dobszewski, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 663-664.

¹²⁶ Relación determinada por integración digital de las señales de ^1H RMN en la mezcla.

cuantitativamente la 6-*O*-acetil-5-desoxi-5-fluoro-1,2-*O*-isopropiliden- β -L-idofuranosa (**32**)¹²⁷.

En ningún caso se detectó la presencia del fluoroderivado en **3**. Esta regioselectividad se puede justificar de manera análoga a como se hizo en la apertura con azida sódica (ver discusión en pág. 49).

Los valores de desplazamiento químico para H-5 y C-5 (~4.96 ppm y 90.3 ppm para **31**; 4.90 ppm y 90.5 ppm para **32**) junto con los valores de las constantes de acoplamiento ($^1J_{C-5,F}$ = 174.7 Hz para **31**; $^2J_{H-5,F}$ = 49.4 Hz y $^1J_{C-5,F}$ = 176.0 Hz para **32**) observados en los espectros de 1H RMN y ^{13}C RMN, demostraron la localización del flúor en la posición 5 de la hexofuranosa.

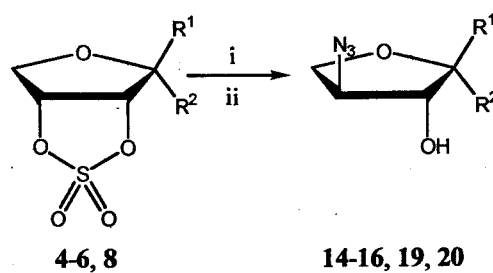
¹²⁷ Fuentes, J.; Angulo, M.; Pradera, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7149-7152.

3.3.2. AZIDO, AMINO Y FLUORONUCLEÓSIDOS.

3.3.2.1. Obtención de azidonucleósidos.

Para obtener los azidonucleósidos **14-16**, **19** y **20** se trataron los sulfatos cíclicos **4-6** y **8** con azida sódica en DMF a 30 °C, como se indica en el Esquema 19.

Esquema 19



Reactivos y condiciones: i) NaN_3/DMF , 30 °C. ii) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$, THF, t. amb.

	4, 14	5, 15	6, 16	8, 19	20
R ¹		H			H
R ²	H		H	H	
Rdto. (%)	88	88	74	72 [†]	

[†] Rdto. global para la mezcla 2.7:1 de **19** y **20**.

Las aperturas fueron completamente regioselectivas y dieron lugar, en todos los casos, al 3'-azidonucleósido, lo que concuerda con las aperturas descritas para otro sustrato similar¹²⁸ y que se puede justificar considerando el impedimento estérico que el heterociclo ejerce sobre la posición 2' del anillo de azúcar.

Mientras que en el caso de los compuestos **4-6** el tratamiento en las condiciones de apertura con azida dio lugar a la aparición de un único derivado que mantenía la configuración anomérica del sustrato de partida (compuestos **14-16**), las mismas condiciones de reacción aplicadas al sulfato cíclico **8** originaron una mezcla 2.7:1 de los anómeros **19** y **20**.

Las estructuras de los compuestos **14-16**, **19** y **20** están basadas en datos analíticos y espectroscópicos (ver apartado 6.3.2.1.2, pág. 149 y Tabla 8). En todos los casos, el espectro de FABMS presentó el pico a m/z correspondiente al ión pseudomolecular $[M+H]^+$ (282 para **14** y **15**; 332 para **16**; 251 para **19** y **20**). La observación en los espectros de IR de una banda de absorción en la zona entre 3300 y 3400 cm^{-1} y de otra sobre $\sim 2100 \text{ cm}^{-1}$ demostró la presencia de los grupos hidroxilo y azido respectivamente.

Tabla 8.- Datos de RMN seleccionados para los compuestos **14-16**, **19** y **20**

	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'a	H-4'b	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
14 ^a	4.64 d	4.47 m	4.06 m	4.17 dd	3.97 dd	79.8*	79.5*	67.0	70.2
15 ^a	4.98 d	4.30 m	4.21 m	4.35 dd	3.86 dd	76.8	76.4	66.9	70.4
16 ^b	4.67 d	4.26 m	4.02 m	4.16 dd	3.98 dd	78.5	79.5	67.6	70.3
19 ^a	4.69 d	4.23 m	4.10 m	4.15 dd	4.03 dd	81.5	80.8	68.0	70.6
20 ^a	4.95 d	4.23 m		4.36 dd	3.87 dd	77.1	77.0	67.3	70.4

^a ¹H-RMN 500 MHz, CDCl₃, δ ppm.; ¹³C-RMN 125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm.

^b ¹H-RMN 300 MHz, CDCl₃, δ ppm.; ¹³C-RMN 75.4 MHz, CDCl₃, δ ppm.

¹²⁸ Vanhessche, K.; Van der Eycken, E.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2337-2340.

Los datos de RMN más significativos de estos compuestos se encuentran recogidos en la Tabla 8. El desplazamiento a campo alto que se observa en los espectros de ^{13}C RMN para C-3' ($\Delta\delta = \delta_{\text{sulfato}} - \delta_{\text{azida}} \sim 16$ ppm), junto con el ligero apantallamiento observado en la señal correspondiente a C-2' ($\Delta\delta$ entre -3.9 y -4.8 ppm.) concuerdan con la entrada de la azida en C-3' y la presencia del grupo hidroxilo en C-2'.

La asignación de la anomería de los compuestos **14-16** se ha realizado considerando que se mantiene la configuración anomérica¹²⁹ del producto de partida al no observarse, en las condiciones de reacción, ningún equilibrio anomérico. En el caso de los compuestos **19** y **20** se ha asignado siguiendo criterios análogos a los que se discutieron en el capítulo 2 (ver pág. 35) para los sulfatos cíclicos de C-nucleósidos. Además, si analizamos (ver Tabla 8) la variación que experimentan los valores de δ de los protones de azúcar al pasar del compuesto **14** (anómero α del furano) al compuesto **15** (anómero β del furano), podemos comprobar que existe una gran similitud con la variación observada al pasar del compuesto **19** al **20**, correlación que también se observa en los valores de desplazamiento químico de los carbonos de azúcar y que viene a apoyar la anomería propuesta.

La cuestión que ahora se plantea es, ¿porqué se obtienen los dos anómeros al abrir el sulfato cíclico **8**, y no ocurre lo mismo con los sulfatos **4-6**?. Parece lógico pensar que la respuesta se debe encontrar en el diferente comportamiento que presentan los tres heterociclos implicados. Es bien conocido¹³⁰ que los tetrahidroxibutilheterociclos pierden fácilmente, en medio ácido, una molécula de agua entre los extremos de la cadena tetrahidroxibutílica para dar los correspondientes 1,4-anhidroderivados (ver por ejemplo la formación de los compuestos **84-87** en el Esquema 8, pág. 31). Se sabe también que se trata de procesos reversibles catalizados por ácidos^{131,132}, que transcurren a través de un carbocatión en la posición 1 de la cadena polihidroxílica, que se encuentra estabilizado por la

¹²⁹ La configuración del carbono anomérico se mantiene, pero no así la nomenclatura, puesto que el cambio en la configuración de C-3' implica un cambio de la serie D a la serie L.

¹³⁰ García González, F. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1956**, *11*, 97-143.

¹³¹ Gómez Sánchez, A.; Rodríguez Roldán, A. *Carbohydr. Res.* **1972**, *22*, 53-62.

¹³² Fuentes Mota, J.; Pareja Marcano, J. M. *An. Quím.* **1978**, *74*, 975-978.

implicación en resonancia del anillo aromático del heterociclo al que se encuentra directamente unido¹³³. En el caso concreto de los tetrahidroxibutirpirroles, esta anhidrización tiene lugar en condiciones mucho más suaves¹³⁴ que en el caso de los derivados del furano, probablemente debido al mayor carácter aromático del anillo de pirrol, algo que da lugar a una mayor estabilización de dicho carbocatión. Teniendo en cuenta estos antecedentes, podemos justificar la formación de los azidoderivados anómeros **19** y **20** considerando que el medio ácido existente en la etapa de hidrólisis del sulfato sódico es suficiente como para favorecer un equilibrio de este tipo (Figura 6), algo que no sucede en el caso de los azidonucleósidos **14-16** por la menor estabilización del carbocatión intermedio (menor carácter aromático en el caso del anillo de furano y menor deslocalización de la carga en la imidazolina-2-tiona).

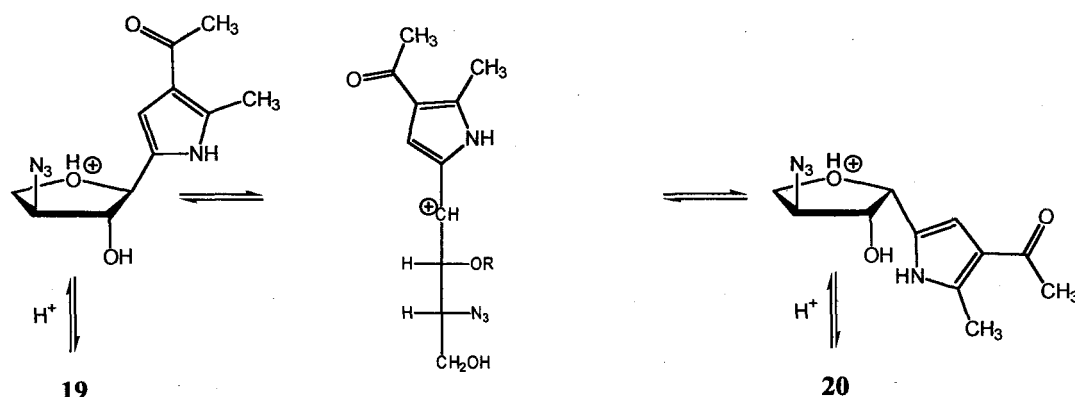


Figura 6.- Equilibrio de anomerización en medio ácido entre **19** y **20**.

La apertura con azida sódica del sulfato cíclico **7** dio lugar a una mezcla 15:1 de los azidonucleósidos **17** y **18** (Esquema 20). Esta regioselectividad es análoga a la observada en la apertura con azida sódica de 2',3'-epoxiderivados de la adenosina^{135,136}.

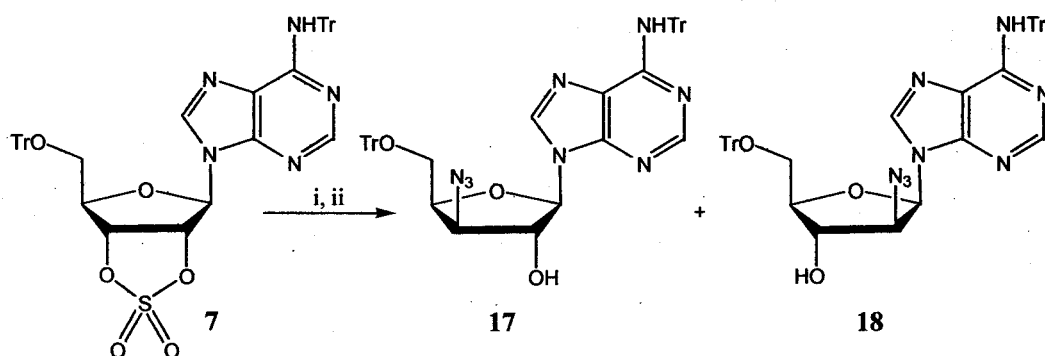
¹³³ En el caso de pentahidroxipentil heterociclos opera un mecanismo análogo. Ver: Galbis Pérez, J. A.; Areces Bravo, P.; Rebolledo Vicente, F.; Fernández García-Hierro, J. I.; Fuentes Mota, J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *176*, 97-106 y referencias contenidas.

¹³⁴ García González, F.; Gómez Sánchez, A.; Goñi de Rey, M. I. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 261-273.

¹³⁵ Robins, M. J.; Fouron, Y.; Mengel, R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1564-1570

La presencia del grupo azido en los compuestos **17** y **18** quedó patente en los espectros de IR con una banda de absorción a 2108 y 2110 cm^{-1} respectivamente, y la posición de dicho grupo en el azúcar se pudo deducir a partir de los valores de δ H-3', δ H-2', δ C-3' y δ C-2' medidos en los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN (ver datos seleccionados en Tabla 9), que fueron coherentes con la entrada del nucleófilo en 3' para **17** y en 2' para **18**.

Esquema 20



Reactivos y condiciones: i) $\text{NaN}_3/\text{DMF}/30^\circ\text{C}$. ii) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$.

Tabla 9.- Datos espectroscópicos seleccionados para los compuestos **17** y **18**.

	$\nu(\text{N}_3)^a$	H-2'	H-3'	C-2'	C-3'
14^a	2108	4.68 m	4.20 m	79.4	65.4
15^a	2110	4.31 m	4.49 m	67.9	75.6

^a En pastilla de BrK. ^b ^1H -RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz.; ^{13}C -RMN 125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm.

Cuando se compara la introducción del grupo azida en **7** con la correspondiente reacción para los C-nucleósidos **4-6** y **8**, se observa que en este caso disminuye la regioselectividad y se forma algo del producto de ataque en la posición 2' (**18**). Ello puede

¹³⁶ Lichtenthaler, F. W.; Kitahara, K.; Strobel, K. *Synthesis* **1974**, 860-862.

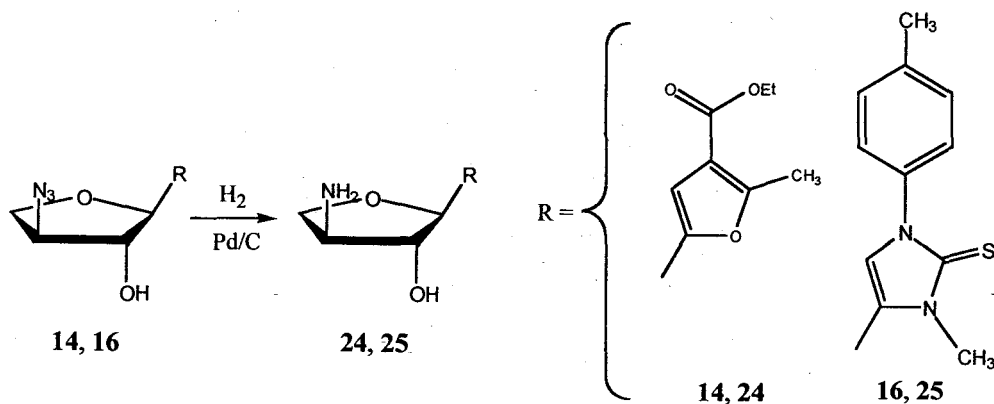
ser debido a dos causas: a) el impedimento estérico que el grupo CH_2OTr ejerce¹³⁷ sobre la posición 3', b) el incremento de carga positiva y, por consiguiente, de electrofilia en la posición 2', debido a la proximidad del átomo de nitrógeno de la adenina.

3.3.2.2. Obtención de aminonucleósidos.

Los azidonucleósidos **14** y **16** se redujeron por hidrogenación catalítica con hidrógeno a presión atmosférica en presencia de Pd/C como catalizador, para dar los aminonucleósidos **24** y **25** (Esquema 21).

Mientras que la reducción del grupo azido en el compuesto **14** fue rápida ($t = 15$ min), la reducción del compuesto **16** necesitó de un tiempo de reacción muy elevado ($t = 28$ h) durante el cual, fueron necesarias varias adiciones de catalizador. Esta diferente reactividad puede deberse a la presencia de azufre en **16**, que desactiva, en parte, al catalizador.

Esquema 21



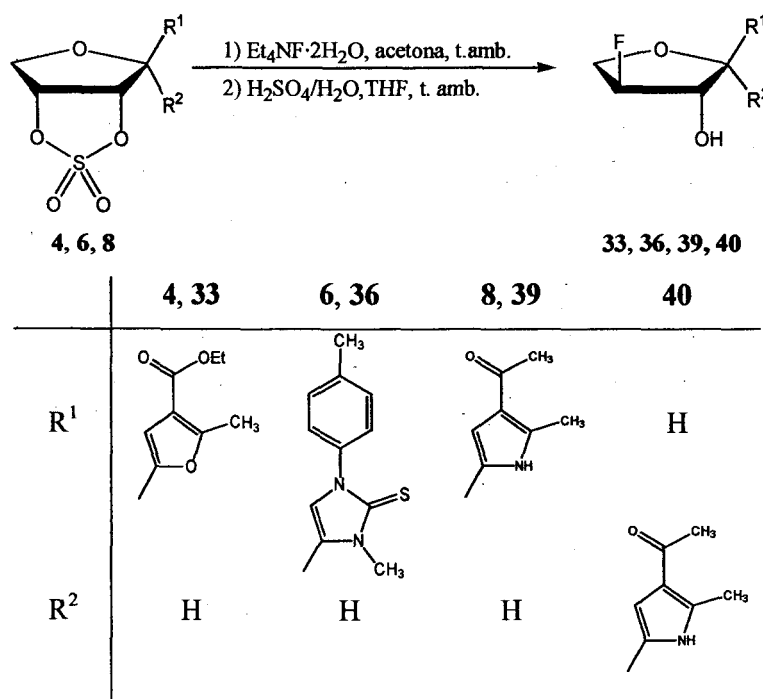
¹³⁷ En este caso se trata de un D-ribo derivado, mientras que el resto de los casos eran D-eritro compuestos.

Aunque en esta tesis doctoral se han obtenido otros aminonucleósidos (ver apdo. 4.3.2, pág. 90), éstos se estudiarán en el capítulo siguiente para encuadrarlos dentro del grupo de precursores sintetizados para la obtención de los 3'-desoxi-3'-isotiocianatonucleósidos.

3.3.2.3. Obtención de fluoronucleósidos.

A la luz de los buenos resultados obtenidos en las aperturas de los sulfatos cíclicos de hexofuranosas con fluoruro de tetraetilamonio, se optó por este reactivo como agente fluorante para la apertura de los sulfatos cíclicos de nucleósidos. De esta manera, se trataron (Esquema 22) los sulfatos cíclicos 4-8 con fluoruro de tetraetilamonio dihidratado en acetona (para 4-6) o DMF (para 7-8) a temperatura ambiente, para obtener los correspondientes fluoronucleósidos 33, 34, y 36-40 con rendimientos variables (ver apartado 6.3.2.3.2, pág. 169.).

Esquema 22

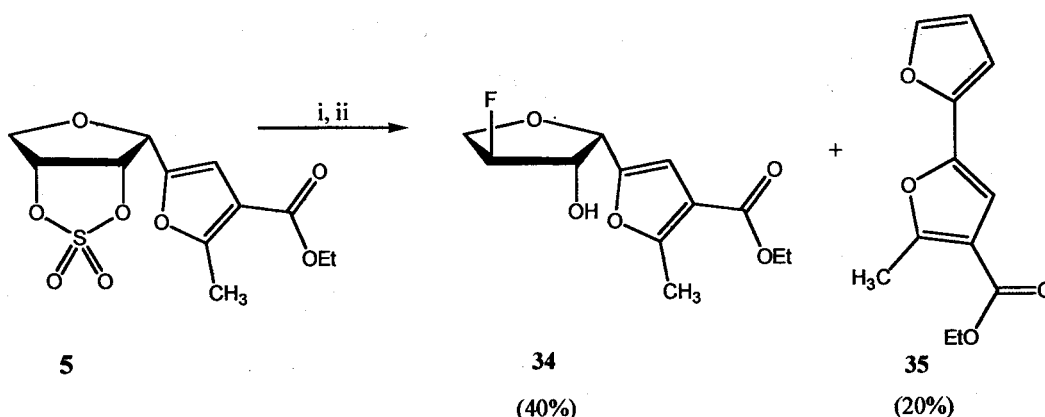


De manera análoga a la apertura con azida sódica, el tratamiento del 3-acetil-2-metil-5-(2',3'-*O*-sulfonil- β -D-eritrofuranosil)pirrol (**8**) en las condiciones expuestas en el Esquema 22 originó una mezcla de los anómeros α y β del correspondiente 3'-fluoronucleósido (productos **39** y **40**). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurría con los azidoderivados, éstos pudieron separarse por cromatografía preparativa en capa fina y caracterizarse por separado. El estudio por ^1H RMN demostró que con el tiempo (varias semanas) ambos compuestos evolucionaban hacia una mezcla ~1:2 de **39** y **40**, lo que demuestra que un medio ácido muy suave (como el cloroformo deuterado usado en el estudio de RMN) es suficiente para que se establezca un equilibrio anomérico en los treofuranosilderivados del pirrol¹³⁸. Es importante señalar que, aunque la mezcla que se obtuvo en la reacción estaba enriquecida en el anómero α (**39**), las mezclas que se obtuvieron de los equilibrios anoméricos en medio ácido en los tubos de RMN presentaron una mayor proporción del anómero β (**40**), lo que hace pensar que éste último debe ser termodinámicamente más estable y que el primero se obtiene en mayor proporción en la reacción antes de que se alcance el equilibrio.

La apertura del 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(2',3'-*O*-sulfonil- α -D-eritrofuranosil)furano (**5**) dio lugar a dos productos que en c.c.f. (diclorometano:metanol 4:1) presentaron un comportamiento muy diferente. Mientras uno de ellos presentaba un R_f típico de las sales de los sulfatos abiertos, el otro aparecía prácticamente en el frente de elución. La etapa de hidrólisis ácida, modificó bruscamente la movilidad cromatográfica del primero, dejando inalterada la del segundo. La separación en columna cromatográfica de ambos productos y su posterior estudio permitió identificarlos como el 5-(3'-desoxi-3'-fluoro- β -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (**34**), que es el producto buscado, y un producto de eliminación que es el 3-etoxicarbonil-5-(fur-2'-il)-2-metilfurano (**35**).

¹³⁸ Para la discusión de éste equilibrio anomérico en los azidoderivados, ver pág. 65.

Esquema 24



Reactivos y condiciones: i) $\text{Et}_4\text{NF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, acetona, t. amb. ii) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$, THF, t. amb.

La escasa nucleofilia y el carácter básico del anión fluoruro lo convierten en una base dura con gran facilidad para promover reacciones de eliminación. De esta manera, se puede justificar la formación del difuril derivado **35** considerando que en el medio básico generado por el ión fluoruro, puede darse la eliminación entre las posiciones 1' y 2' del anillo de azúcar dando lugar a un doble enlace conjugado con el anillo de furano que, a su vez, facilita una nueva reacción de eliminación entre las posiciones 3' y 4' del azúcar, promovida por la gran estabilidad del producto aromático final.

Tanto el comportamiento cromatográfico, como el estudio espectroscópico por IR y RMN, así como el análisis por espectrometría de masas del compuesto **35** están de acuerdo con la estructura aromática propuesta. Así, en los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN no se observaron señales en la zona característica para protones y carbonos de azúcar (tan solo las señales correspondientes al metileno del grupo etilo perteneciente al etoxicarbonilo), y aparecieron señales en la zona típica de derivados del furano (7.41-6.45 ppm en ^1H RMN y 158.4-105.5 en ^{13}C RMN). En el espectro de IR no se observaron bandas de grupos hidroxilo, y en FABMS se obtuvo el pico a m/z 221 correspondiente al ión $[\text{M}+\text{H}]^+$.

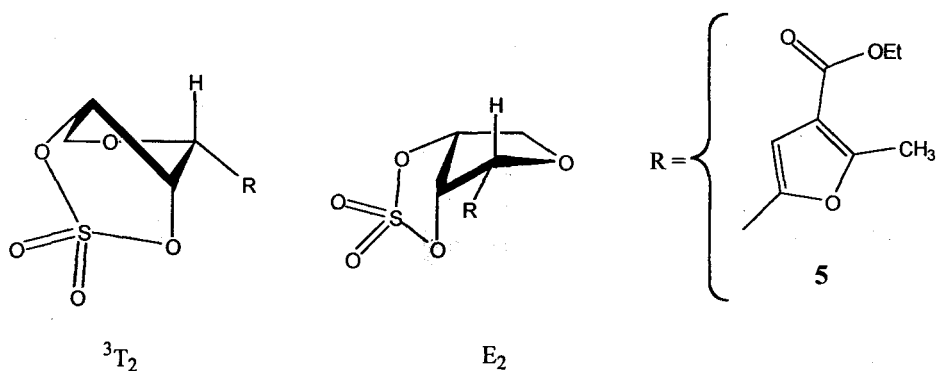


Figura 7.-Ejemplos de conformaciones en las que aparece una disposición *antiperiplanar* a través del enlace C_1-C_2 , sólo posible en eritrofuranosilnucleósidos con configuración α .

La formación del compuesto **35** constituye un apoyo adicional a la asignación propuesta para las configuraciones anómicas de los sulfatos cíclicos **4-6** y **8**¹³⁹. En este sentido, podemos considerar que la aromatización del anillo furánico del azúcar sólo tiene lugar en el caso del sulfato cíclico **5** por ser el único en el que existe una disposición *trans* entre el protón anómico y el oxígeno del sulfato unido a C-2' y ser, por tanto, el único que puede adoptar una conformación (Figura 7) en la que ambos sustituyentes se dispongan en situación *antiperiplanar*, necesaria para la eliminación (suponemos, por tanto, una β -eliminación tipo E2).

Aunque en la parte de azúcar de cada uno de los sulfatos cíclicos **4-6** y **8** existen otros protones que pueden adoptar una disposición *antiperiplanar* con respecto a alguno de los oxígenos endocíclicos del sulfato, la eliminación del protón anómico es la única que compite en cierta medida con la sustitución, por conducir a un doble enlace conjugado con el heterociclo aromático. De cualquier forma, la sustitución en C-3' está favorecida en todos los casos frente a la eliminación, lo que hace que en el caso de un buen nucleófilo, como la azida, no se observe el producto de eliminación.

¹³⁹ Ver discusión de la anomería en pág. 35.

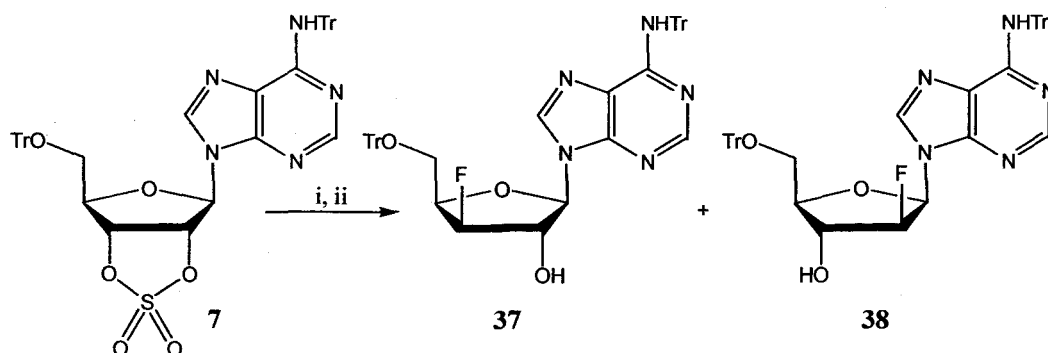
Tabla 10.- Datos de RMN seleccionados para los fluoronucleósidos **33**, **34**, y **36-40**.

	H-2'	H-3'	H-4'a	H-4'b	$J_{H-2',F}$	$J_{H-3',F}$	$J_{H-4'a,F}$	$J_{H-4'b,F}$	C-2'	C-3'	C-4'	$J_{C-2',F}$	$J_{C-3',F}$	$J_{C-4',F}$
33^a	4.69-4.61 m	5.08 ddt	4.22 ddd	4.10 ddd	-	52.7	22.2	34.4	79.3 d	97.9 d	71.8 d	26.4	188.5	23.9
34^a	4.38 dd	5.14 dd	4.34 ddd	4.05 dd	11.0	51.8	40.2	27.8	75.3 d	96.4 d	71.7 d	27.0	181.0	23.2
36^a	4.45 da	5.04 dd	4.22 dd	4.07 ddd	18.0	51.9	21.9	37.0	78.8 d	97.9 d	71.9 d	27.3	183.5	23.9
37^a	4.58 da	5.04 dm	4.66 [†] dm	-	14.5	50.8	29.7 [†]	-	79.4 d	95.2 d	81.8 d	27.4	185.5	19.7
38^a	4.95 dm	4.51 dm	4.11 [†] m	-	51.3	16.9	-	-	94.6 d	75.4 d	83.3 s	192.8	25.8	-
39^b	4.40 da	5.09 dm	4.26 dd	4.06 ddd	16.9	52.1	21.9	38.7	80.1 d	98.1 d	71.8 d	27.2	180.2	22.6
40^b	4.35 da	5.16 dd	4.35 ddd	4.04 dd	8.7	51.7	40.7	30.7	75.9 d	96.7 d	71.4 d	26.4	188.6	23.9

^a ¹H-RMN 500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz.; ¹³C-RMN 125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm.^b ¹H-RMN 300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz.; ¹³C-RMN 75.4 MHz, CDCl₃, δ ppm.[†] Para los compuestos **37** y **38** sólo hay un H-4' que, por simplificar, se ha tabulado como H-4'a.

La apertura del sulfato cíclico de la adenosina **7** constituyó, de nuevo, el único ejemplo en el que se obtuvieron los dos regioisómeros posibles (**37** y **38**)¹⁴⁰. También en este caso, el 3'-fluoronucleósido apareció como producto mayoritario.

Esquema 24



Reactivos y condiciones: i) $\text{Et}_4\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /acetona. ii) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$.

Tanto los valores de las constantes $J_{\text{C-F}}$ y $J_{\text{H-F}}$, como los valores de desplazamiento químico, medidos en los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN (ver datos seleccionados en Tabla 10), correspondientes a los protones y carbonos del anillo de azúcar en los fluoronucleósidos **33**, **34**, **36**, **37**, **39** y **40**, demostraron la localización del átomo de flúor en C-3'. Así en todos los casos, el protón y el carbono que aparecen a campo más bajo se corresponden con H-3' ($5.04 \text{ ppm} < \delta_{\text{H-3'}} < 5.16 \text{ ppm}$) y C-3' ($95.2 \text{ ppm} < \delta_{\text{C-3'}} < 98.1 \text{ ppm}$), respectivamente. Por su parte, los valores de la constante de acoplamiento $J_{\text{H-3',F}}$ ($50.8 \text{ Hz} < J_{\text{H-3',F}} < 52.7 \text{ Hz}$) se corresponden con un acoplamiento geminal protón-flúor¹⁴¹, y las constantes $J_{\text{C-3',F}}$ ($180.2 \text{ Hz} < J_{\text{C-3',F}} < 188.6 \text{ Hz}$) entran dentro del rango de valores correspondientes a acoplamientos carbono-flúor a través de un enlace.

¹⁴⁰ Ver apartado 6.3.2.3.2, pág. 169

¹⁴¹ Penglis, A. A. E. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **1981**, *38*, 195-285.

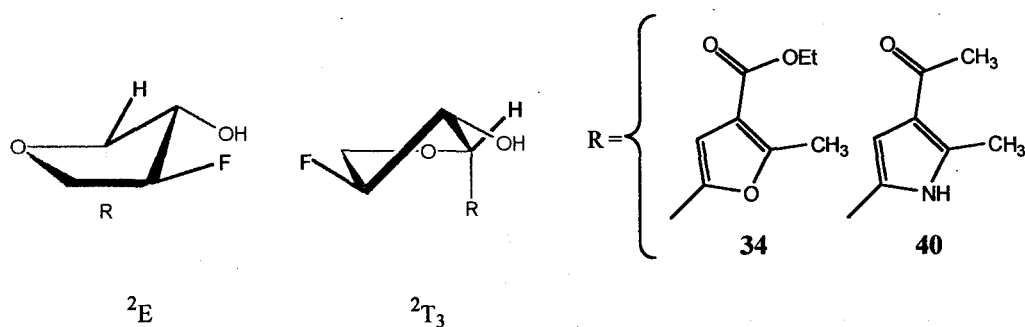


Figura 8.- Ejemplos de conformaciones en las que aparece una disposición coplanar en W, dando un acoplamiento H-F de largo alcance sólo posible en los treofuranosilnucleósidos con configuración β .

En los espectros de ^1H RMN del 5-(3'-desoxi-3'-fluoro- β -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (**34**) y del 3-acetil-5-(3'-desoxi-3'-fluoro- β -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (**40**) se pudieron medir constantes de largo alcance¹⁴² ($^4J_{\text{H-1',F}} = 3.1$ para **34** y $^4J_{\text{H-1',F}} = 3.4$ para **40**) entre el flúor en C-3' y el protón anomérico, algo que refuerza la asignación de la anomería en ambos compuestos, puesto que el hecho de que esta constante sólo se observe en estos fluoroderivados se puede entender considerando que sólo los treofuranosilnucleósidos con configuración anomérica β (Figura 8) pueden adoptar una conformación en la que aparezca una disposición coplanar en W para los enlaces implicados en este acoplamiento.

El análisis de los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN para la 9-(2'-desoxi-2'-fluoro-5'-O-tritil- β -D-xilofuranosil)- N^6 -tritiladenina (**38**) demuestra (ver Tabla 10) la entrada del flúor en C-2' para este compuesto. De esta forma, los valores de $\delta_{\text{H-2'}}$ (4.95 ppm), $J_{\text{H-2',F}}$ (51.3 Hz), $\delta_{\text{C-2'}}$ (94.6 ppm) y $J_{\text{C-2',F}}$ (192.8 ppm) están de acuerdo con la localización del flúor en dicha posición. En este caso, además, se observa una constante de acoplamiento entre el protón

¹⁴² Foster, A. B.; Hems, R.; Hall, L. D.; Manville, J. F. *Chem. Commun.* **1968**, 158-159.

H-8 del anillo de adenina y el flúor en C-2', algo ya descrito en otros 2'-fluoroderivados de la adenosina¹⁴³.

En todos los fluoronucleósidos obtenidos, los espectros de IR pusieron de manifiesto la presencia del grupo hidroxilo mostrando bandas de absorción en la zona característica de enlaces heteroátomo-protón ($3304\text{-}3451\text{ cm}^{-1}$), y los espectros de FABMS dieron, en todos los casos, el ión pseudomolecular $[M+H]$ o $[M+Na]$, en concordancia con las estructuras propuestas.

¹⁴³ Wright, J. A.; Taylor, N. F.; Fox, J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2632-2636.

4. 3'-DESOXIISOTIOCIANATONUCLEÓSIDOS

4. 3'-DESOXIISOTIOCIANATONUCLEÓSIDOS.

4.1. OBJETIVOS.

El objetivo de este capítulo ha sido obtener isotiocianatos de C-nucleósidos con la función isotiocianato localizada en una de las posiciones del anillo de azúcar. Se han utilizado los azidonucleósidos obtenidos en el capítulo anterior como precursores para la obtención de 3'-desoxiisotiocianatonucleósidos. Se ha buscado un grupo protector adecuado para la posición 2' del anillo de azúcar.

4.2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Los isotiocianatos han demostrado ser intermedios sintéticos de gran versatilidad^{144,145}. La facilidad con la que el grupo NCS, debido a su fuerte carácter electrófilo, sufre reacciones de adición o de cicloadición, ha convertido a los isotiocianatos en atractivos precursores en síntesis orgánica. Muy importante es el papel que han venido a jugar estos heterocumulenos en la síntesis de heterociclos^{145,146}. Dentro de la química de azúcares, los isotiocianato derivados han sido objeto de un creciente estudio durante las últimas décadas¹⁴⁷.

Los isotiocianatoazúcares son interesantes sintones con un amplio campo de aplicación en la preparación de diferentes tipos de glicoconjugados. Dentro de este grupo de compuestos, son los glicosil isotiocianatos los que, con diferencia, han encontrado una

¹⁴⁴ Drobnica, L.; Kristián, P.; Augustín, J. en "The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives"; Patai, S. (Ed); Wiley, Chichester, 1977, Part 2, pp 1003-1021.

¹⁴⁵ Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev* **1991**, *91*, 1-24.

¹⁴⁶ Sharma, S. *Sulfur Rep.* **1989**, *8*, 327-470.

¹⁴⁷ Para una revisión sobre isotiocianatos de azúcares, ver: a) García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1999**, *55*, 35-135. b) García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Sulfur Rep.* **1996**, *19*, 61-169. c) Witczak, Z. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1986**, *44*, 91-145.

mayor aplicación en los últimos años. Así, se han empleado con éxito en la síntesis de glicosiltiureas¹⁴⁸, *N*-glicopéptidos^{149,150}, glicotiazolidinas¹⁵¹, análogos de nucleósidos¹⁵², glicosilaminoheterociclos^{152a,153} o espiro-nucleósidos¹⁵⁴, entre otros. Por otro lado, los isotiocianatos derivados de azúcares con el grupo NCS en posición no glicosídica se han utilizado en la síntesis de 1,3-*O,N*-heterociclos bicíclicos¹⁵⁵, pseudo *C*-nucleósidos¹⁵⁶, tiureas de azúcares¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ y macrociclos¹⁶⁰.

Los datos sobre obtención y aplicación de isotiocianatos de nucleósidos son más escasos. Se ha sintetizado la 3'-desoxi-3'-isotiocianatotimidina y se ha estudiado su actividad como inhibidor enzimático y análogo químicamente reactivo del AZT¹⁶¹, así como su capacidad para ligarse covalentemente con diferentes compuestos aminofuncionalizados¹⁶². Otros 3'- y 5'-isotiocianato derivados de la timidina se han aplicado en la síntesis de oligómeros de la timidina con puentes de metiltiurea^{163,164} y guanidinio¹⁶⁵. También se han

¹⁴⁸ a) Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Sadalapure, K.; Lindhorst, T. K.; Defaye, J.; García Fernández, J. M. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 37-48. b) Fuentes, J.; Pradera, M. A.; Robina, I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5797-5810 y referencias contenidas.

¹⁴⁹ Gunther, W.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1050-1051.

¹⁵⁰ Lee, H. H.; Baptista, J. A. B.; Krepinsky, J. J. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 953-957.

¹⁵¹ Santoyo-González, F.; García Calvo-Flores, F. G.; Isac-García, J.; Hernández-Mateo, F.; García-Mendoza, P.; Robles Díaz, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2877-2894.

¹⁵² a) Fuentes, J.; Molina, J. L.; Pradera, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2517-2532. b) Fuentes, J.; Molina, J. L.; Olano, D.; Pradera, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 203-218. c) Fuentes, J.; Angulo, M.; Molina, J. L.; Pradera, M. A. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1457-1477.

¹⁵³ Fuentes Mota, J.; Pradera, M. A.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Babiano Caballero, R.; Galbis Pérez, J. A. *Carbohydr. Res.* **1988**, *173*, 1-16.

¹⁵⁴ Gasch, C.; Pradera, M. A.; Salameh, B. A. B.; Molina, J. L.; Fuentes, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 435-452.

¹⁵⁵ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Jiménez Blanco, J. L.; Fuentes, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5565-5572.

¹⁵⁶ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5192-5199.

¹⁵⁷ Fuentes Mota, J.; Cuevas, T.; Pradera, M. A. *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 137-144.

¹⁵⁸ Fernández-Bolaños, J. G.; Zafra, E.; Robina, I.; Fuentes, J. *Carbohydr. Lett.* **1999**, *3*, 239-246.

¹⁵⁹ Fuentes, J.; Moreda, W.; Ortiz, C.; Robina, I.; Welsh, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6413-6424.

¹⁶⁰ García Fernández, J. M.; Jiménez Blanco, J. L.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 57-58.

¹⁶¹ Schreiber, S. L.; Ikemoto, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3211-3214.

¹⁶² Zehl, A.; Cech, D. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 595-600.

¹⁶³ Arya, D. P.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12419-12427.

¹⁶⁴ Arya, D. P.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6619-6620.

¹⁶⁵ Dempcy, R. O.; Browne, K. A.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6140-6141.

sintetizado derivados de la uridina y de la 3'-desoxiuridina¹⁶² con el grupo isotiocianato en la posición 2'. Existen algunos ejemplos de nucleósidos en los que el grupo NCS no se encuentra presente en el anillo de azúcar. Así, se han preparado diferentes adenosinas *N*⁶-sustituidas en las que el grupo unido a *N*⁶ contiene un grupo isotiocianato y se ha estudiado su capacidad para actuar como inhibidores irreversibles de los receptores de la adenosina¹⁶⁶. No hemos encontrado en la bibliografía datos sobre isotiocianatos de C-nucleósidos.

A pesar de que existen numerosos métodos de síntesis de isotiocianatos^{144,145}, son dos de ellos los que han encontrado una aplicación más general:

1) - Reacción de un compuesto organohalogenado, o un sustrato convenientemente funcionalizado con un buen grupo saliente, con derivados inorgánicos del ácido tiocianico^{144,146}.

Esquema 25



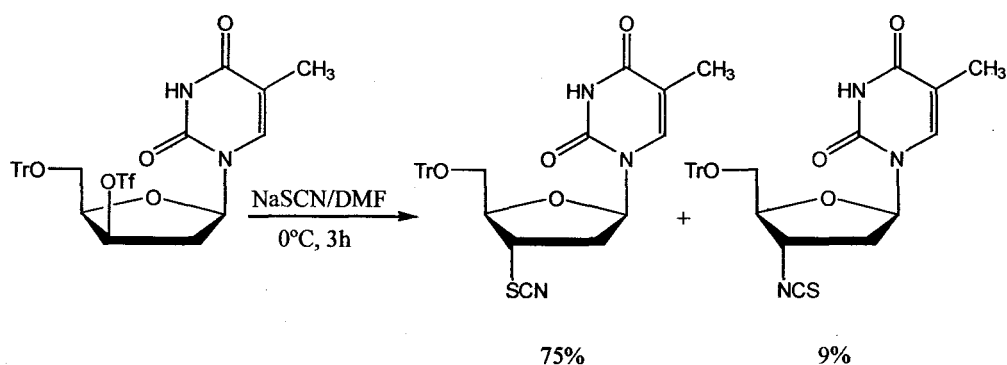
Este método presenta el inconveniente de la formación de mezclas de tiocianato e isotiocianato en las que la proporción de ambos isómeros depende tanto de la naturaleza del producto de partida como de las condiciones de reacción. Aunque los tiocianatos obtenidos por este método pueden isomerizar térmicamente a los correspondientes isotiocianatos, los rendimientos no suelen ser muy elevados^{147c}. En el caso concreto de la reacción de haluros de glicosilo con tiocianatos metálicos, se pueden producir pares de anómeros dependiendo de la configuración del resto de azúcar. En este caso, el uso de tiocianato de plata favorece la formación del isotiocianato frente al tiocianato¹⁴⁷. Por su parte, se han descrito aperturas de 1,2-sulfatos cíclicos de disacáridos con tiocianato potásico que conducen con alto

¹⁶⁶ Jacobson, K. A.; Barone, S.; Kammula, U.; Stiles, G. L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1043-1051.

rendimiento y de forma casi exclusiva al correspondiente tiocianato¹⁶⁷, lo que hace prever un escaso éxito a la obtención de isotiocianatos por apertura nucleófila de sulfatos cíclicos con tiocianatos inorgánicos.

De igual forma, tampoco se han obtenido buenos resultados en la síntesis de 3'-desoxiisotiocianatonucleósidos por este método. Así, en el caso de la timidina, el desplazamiento nucleófilo de un buen grupo saliente como el triflato en la posición 3' del anillo de azúcar origina fundamentalmente el tiocianato derivado correspondiente, con un rendimiento muy bajo para el isotiocianato nucleósido¹⁶¹ (Esquema 26).

Esquema 26

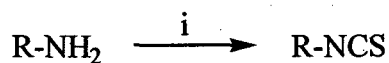


2) - Reacción de un aminocompuesto con un agente de isotiocianatación.

El método más universal para la obtención de isotiocianatos consiste en la reacción de una amina primaria con tiofosgeno^{145,147}. No obstante, hoy día se utilizan también otros tiocarbonil derivados^{145,147} (Esquema 27).

¹⁶⁷ Isac-García, J.; Calvo-Flores, F. G.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-González, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1512-1525.

Esquema 27



i) CSCl_2 , CS_2 o N,N' -tiocarbonildiimidazol^{145,147}.

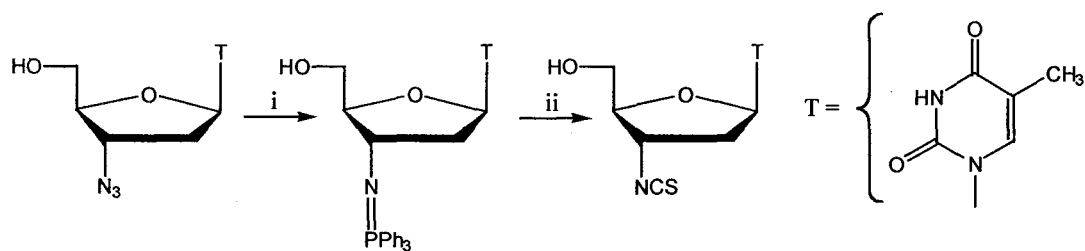
A diferencia del método anterior, en este caso el enlace C-N se forma con anterioridad a la obtención del grupo NCS, lo que evita la posibilidad de una competencia tiocianato-isotiocianato o, en el caso de los azúcares, la formación de mezclas de anómeros o epímeros.

La aplicabilidad de este método de síntesis en el caso de compuestos polifuncionalizados, como los azúcares y los nucleósidos, encuentra una limitación importante en la necesidad de disponer del aminocompuesto precursor convenientemente protegido¹⁴⁷. A pesar de que se han descrito síntesis de isotiocianatos de monosacáridos desprotegidos^{168,169}, la estabilidad de este tipo de compuestos depende en gran medida de la disposición espacial relativa de los grupos hidroxilo e isotiocianato y de la mayor o menor rigidez de las posiciones ocupadas por ambos grupos, lo que hace que en la mayoría de los casos sea necesario proteger adecuadamente todas las posiciones reactivas del amino derivado de partida.

¹⁶⁸ Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Carbohydr. Res.* **2000**, 323, 218-225 y referencias contenidas.

¹⁶⁹ Fernández-Bolaños, J. M.; Zafra, E.; Robina, I.; Fuentes, J. *Carbohydr. Lett.* **1999**, 3, 239-246.

Esquema 28



Reactivos y condiciones: i) PPh_3 /dioxano, t. amb. ii) CS_2 /dioxano, t. amb.

También se han obtenido isotiocianatos de nucleósidos a partir de los correspondientes azido nucleósidos, vía iminofosforano intermedio¹⁷⁰ (Esquema 28). Este método se ha aplicado también con buenos resultados a la síntesis de isotiocianatos a partir de compuestos aminofuncionalizados¹⁷¹.

¹⁷⁰ Zehl, A.; Cech, D. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 595-600.

¹⁷¹ Molina, P.; Alajarin, M.; Arques, A. *Synthesis* **1982**, 596-597.

4.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

4.3.1. PROTECCIÓN DE LOS AZIDONUCLEÓSIDOS.

La transformación directa de los aminonucleósidos **24** y **25** (o de cualquiera de los que se obtendría por reducción de los azidonucleósidos **14-16**, **19** y **20**) en el correspondiente isotiocianatonucleósido presenta el problema de la presencia de un grupo hidroxilo en β al isotiocianato que puede atacar intramolecularmente para dar el correspondiente anillo de oxazolidina-2-tiona^{172,169}. Por ello, se planteó la necesidad de buscar un grupo protector adecuado para dicho grupo hidroxilo que fuera compatible con las condiciones de reducción de la azida y posterior isotiocianatación y que, puesto que se proyectó utilizar los isotiocianatos obtenidos para la síntesis de tioureas *N,N'*-disustituidas análogas de dinucleótidos¹⁷³, se pudiera retirar fácilmente en condiciones suaves que no afectaran al puente de tiourea.

Como primer grupo acorde con las características antes mencionadas se seleccionó el bencilo. Esta protección en forma de éter presenta la ventaja de no dar reacciones de migración sobre el grupo amino, como ocurre en algunos derivados acilados. De esta manera, se benciló el azidonucleósido **14**¹⁷⁴ en condiciones compatibles¹⁷⁵ con la presencia de un grupo éster en la molécula, obteniéndose el derivado bencilado **46** (Esquema 29). La hidrogenación de este último y posterior tratamiento con *N,N'*-tiocarbonildiimidazol permitió obtener el 5-(2'-O-bencil-3'-desoxi-3'-isotiocianato- α -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (**60**) con un rendimiento global del 34% (desde **14** hasta **60**).

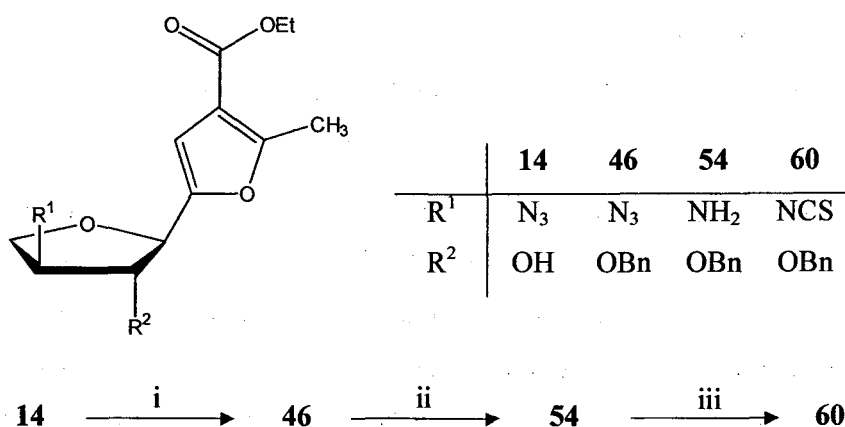
¹⁷² García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Sulfur Reports* 1996, 19, 61-169.

¹⁷³ Ver capítulo siguiente.

¹⁷⁴ Ver apartado 6.3.3.1.2, pág. 185.

¹⁷⁵ a) Kocienski P. J. en "Protecting Groups" George Thieme Verlag, 1994; p 50. b) Mori, S.; Ohno, T.; Harada, H.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* 1991, 47, 5051-5070.

Esquema 29



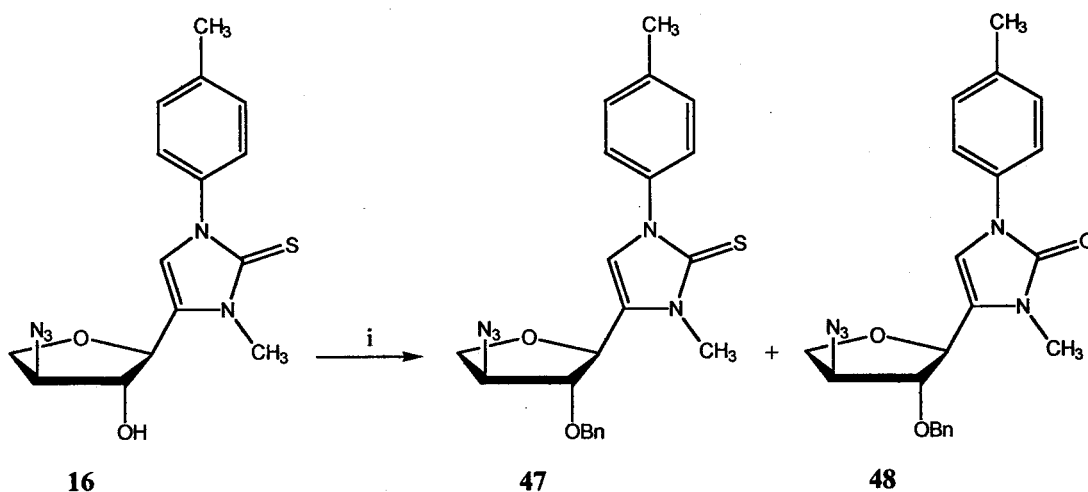
Reactivos y condiciones: i) BrBn/Ag₂O, DMF. ii) H₂/Pd, MeOH iii) Im₂CS, CH₂Cl₂.

En el caso de la 4-(3'-azido-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (16) (Esquema 30) la bencilación no resultó satisfactoria puesto que, aunque se obtuvo el bencilderivado correspondiente, no se pudo evitar la hidrólisis parcial del grupo tiocarbonilo¹⁷² presente en el anillo de imidazolina-2-tiona del aglicón¹⁷⁶. Así, la bencilación de 14 dio lugar a una mezcla de los productos 47 y 48.

A la vista de estos resultados se optó por ensayar la protección con un grupo acilo, para lo que se seleccionó el acetilo por su mayor facilidad para ser retirado en condiciones básicas muy suaves. La comprobación experimental de la conveniencia de este grupo protector vino de la mano del azidonucleósido 14, para el que se pudo llevar a cabo la secuencia completa de síntesis (protección, reducción e isotiocianatación) con un rendimiento global del 65% (desde la azida 14 hasta el isotiocianato 55), rendimiento muy superior al obtenido en el caso del grupo bencilo.

¹⁷⁶ Una hidrólisis similar se ha descrito en glicosiltoamidas: Fuentes, J.; Angulo, M.; Molina, J. L.; Pradera, M. A. *J. Carbohydr. Chem* 1997, 16, 1457-1477 y Fuentes, J.; Molina, J. L.; Caballero, A.; Pradera, M. A. *J. Carbohydr. Chem* 1997, 16, 93-107.

Esquema 30



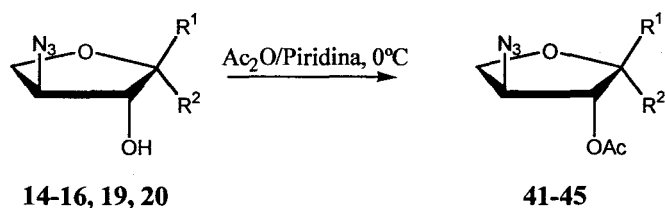
Reactivos y condiciones: i) BrBn/NaH, DMF, t. amb.

Esta considerable mejora del rendimiento global, junto con la posibilidad de llevar a cabo la protección de **16** sin que se produzcan reacciones colaterales de hidrólisis, nos llevaron a realizar la acetilación de todos los azidonucleósidos.

La acetilación de los azidonucleósidos **14-16**, **19** y **20** con anhídrido acético en piridina permitió obtener los azidonucleósidos protegidos **41-45** (Esquema 31) con buenos rendimientos (ver apartado 6.3.3.1.1, pág. 179).

En el caso de los derivados del pirrol se partió directamente de la mezcla 2.7:1 de los anómeros **19** y **20** obtenida en la apertura con azida del sulfato cíclico **8** (ver parte experimental, pág 154).

Esquema 31



14-16, 19, 20

41-45

	14, 41	15, 42	16, 43	19, 44	20, 45
R ¹		H			H
R ²	H		H	H	

La presencia del grupo acetilo en los compuestos **41-45** se puso claramente de manifiesto en los espectros de IR, en los que se observó una banda intensa a $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$, absorción característica de la vibración de tensión del grupo carbonilo (Tabla 11). Por otro lado, la posición en la que se había producido la acetilación se pudo deducir del análisis de los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN. De esta forma, se observó un claro desapantallamiento de H-2' cuantificado en un desplazamiento a campo bajo entre 0.9 y 1 ppm, consecuencia de la esterificación de esta posición del anillo de azúcar. Además, las señales correspondientes a los carbonos C-1' y C-3' presentaron un apantallamiento (entre 1 y 2 ppm) característico de una β acetilación. Esta observación constituye un apoyo adicional a las estructuras propuestas para los azidonucleósidos **14-16**, **19** y **20**¹⁷⁷, puesto que confirma la presencia del grupo hidroxilo en C-2' y, por ende, la localización del grupo azido en C-3'.

Tabla 11.- Datos espectroscópicos seleccionados para los compuestos 41-45.

	$\nu(\text{N}_3)^a$	$\nu(\text{CO})^a$	H-1'	H-2'	H-3'	C-1'	C-2'	C-3'
41 ^b	2103	1750	4.81 d	5.35 m	4.12-4.08 m	78.5	80.7	65.8
42 ^b	2104	1744	5.11 d	5.28 dd	4.35-4.26 m	75.1	77.8	64.8
43 ^c	2104	1746	4.84 d	5.29-5.27 m	4.18-4.12 m	76.5	80.0	65.8
44 ^b	2104	1744	4.84 d	5.04 m	4.15 m	80.1	82.4	65.8
45 ^b	2104	1744	5.03 d	5.22 dd	4.22 m	75.9	78.4	65.5

^a En pastilla de KBr, ν en cm^{-1} . ^b ^1H -RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm; ^{13}C -RMN 125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm. ^c ^1H -RMN 300 MHz, CDCl_3 , δ ppm; ^{13}C -RMN 75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm.

Por su parte, los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de los compuestos 46-48 presentaron señales características del grupo bencilo (ver parte experimental, apartado 6.3.3.1.2 en pág. 185).

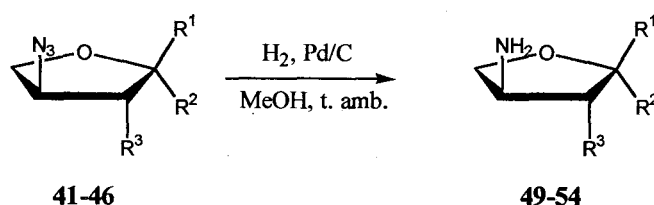
Para el compuesto 48 son varios los datos espectroscópicos que confirmaron la transformación del grupo tiocarbonilo en el correspondiente carbonilo. El espectro de IR presentó una banda de absorción intensa a 1690 cm^{-1} y en el espectro de ^{13}C RMN se observó una señal a 152.4 ppm, ambas características de un carbonilo de imidazolina-2-ona. Por otro lado, junto con la señal del carbonilo, las señales que más modifican el valor de δ al comparar los espectros de ^{13}C RMN de los compuestos 47 y 48 son las correspondientes a los carbonos C-4 y C-5 del anillo de imidazolina (ver parte experimental, apartado 6.3.3.1.2 en pág. 185). Por su parte, los espectros de FABMS presentaron picos asignables a los iones pseudomoleculares $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de ambos compuestos, con una diferencia de m/z de 16 unidades.

¹⁷⁷ Ver discusión en apartado 3.3.2.1, pág. 63.

4.3.2. REDUCCIÓN DE LOS AZIDONUCLEÓSIDOS PROTEGIDOS.

La reducción de los azidonucleósidos **41-46** se llevó a cabo mediante hidrogenación catalítica¹⁷⁸ en metanol con Pd/C como catalizador, obteniéndose los aminonucleósidos **49-54** con rendimientos altos (algo más bajos fueron los rendimientos en el caso de los amino derivados **51** y **54**). De nuevo, y dada la dificultad que entraña la separación cromatográfica de ambos anómeros, en el caso de los azidonucleósidos **44** y **45** se partió de una mezcla 2.4:1¹⁷⁹ de ambos compuestos.

Esquema 32



	41, 46, 49, 54	42, 50	43, 51	44, 52	45, 53
R ¹		H			H
R ²	H		H	H	
R ³	OAc (41 y 49) OBn (46 y 54)	OAc	OAc	OAc	OAc

¹⁷⁸ Ver apartado 6.3.3.2, pág. 189.

Al igual que en el caso de los azidonucleósidos desprotegidos¹⁸⁰, la reducción del compuesto **43** requirió de un tiempo de reacción muy elevado y de la adición de una mayor cantidad de catalizador. En este caso, y debido probablemente al elevado tiempo de reacción, se pudo aislar una cierta cantidad del aminonucleósido desprotegido **25**, formado por desacetilación en el medio de reacción¹⁸¹.

Fue significativo en los espectros de IR de los compuestos **49-54** la ausencia de bandas de absorción en torno a 2104 cm^{-1} y la aparición de dos bandas, una entre 3346 y 3383 cm^{-1} y otra entre 3291 y 3316 cm^{-1} , asignables a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica, respectivamente, del enlace N-H de amina (Tabla 12), lo que demostró la total conversión de la azida y su transformación en la amina correspondiente.

Tabla 12.- Datos espectroscópicos seleccionados para los compuestos **49-54**.

	$\nu_{\text{as}}(\text{NH})^{\text{a}}$	$\nu_{\text{s}}(\text{NH})^{\text{a}}$	$\nu(\text{CO})^{\text{a}}$	H-3'	C-2'	C-3'	C-4'
49 ^{c,d}	3383	3316	1721	3.51 (ddd)	84.4	58.6	74.2
50 ^{c,d}	3374	3312	1736	3.73 (m)	80.7	57.1	73.3
51 ^{c,e}	3349	3304	1736	3.60 (m)	83.5	58.5	73.9
52 ^{b,e}	3354	3291	1736	3.68 (d)	83.7	57.4	73.9
53 ^{b,d}	3346	3298	1742	3.65 (ddd)	82.0	57.9	73.6
54 ^{c,d}	3374	3304	-	3.57 (m)	89.6	57.8	72.1

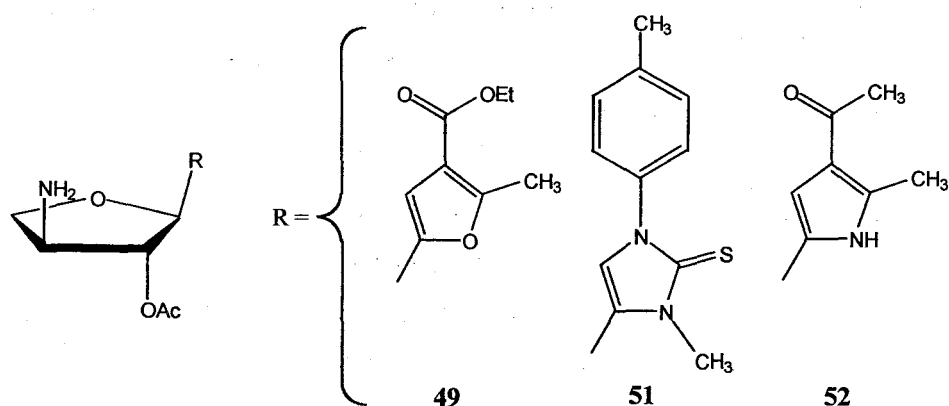
^a En pastilla de KBr, ν en cm^{-1} ; ^b ^1H -RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm; ^c ^1H -RMN 300 MHz, CDCl_3 , δ ppm; ^d ^{13}C -RMN 125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm; ^e ^{13}C -RMN 75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm.

La reducción del grupo amino se vió reflejada en los espectros de ^1H RMN (ver apartado 6.3.3.2 en pág. 189 y Tabla 12) con un ligero apantallamiento de la señal correspondiente a H-3' ($\Delta\delta = \delta_{\text{azida}} - \delta_{\text{amina}} = \sim 0.6\text{ ppm}$) y en los espectros de ^{13}C RMN por un desapantallamiento próximo a 3 ppm para los carbonos vecinos (C-2' y C-4'), y un

¹⁷⁹ Proporción determinada por integración digital de señales no solapadas en el espectro de ^1H RMN.

¹⁸⁰ Ver apartado 3.3.2.2, pág. 68.

apantallamiento significativo (disminución del valor de δ entre 7 y 8 ppm) para la resonancia de C-3'.



	$[M]^+$	$[M-\text{AcOH}]^+$	$[M-\text{AcOH}-\text{NH}_2]^+$	$[M-\text{H}_2\text{NCH}=\text{CHOAc}]^+$
49	297 (1)	237 (69)	221 (100)	196 (93)
51	347 (100)	287 (13)	271 (59)	246 (11)
52	266 (28)	206 (28)	190 (100)	165 (18)

	HCOH-R^+	$\text{H}_2\text{C-R}^+$
49	183 (38)	167 (42)
51	233 (35)	217 (8)
52	152 (31)	136 (17)

Figura 9.- Valores de m/z y abundancias relativas (% del pico base) para los picos importantes en EIMS de los compuestos **49**, **51** y **52**.

Se obtuvieron los espectros de masas de impacto electrónico de los aminonucleósidos con configuración α (compuestos **49**, **51** y **52**), y se observaron fragmentaciones análogas en los tres compuestos (Figura 9). Todos dieron el ión molecular, aunque con intensidades muy diferentes (para el compuesto **51** es el pico base del espectro).

¹⁸¹ Se han descrito problemas de desprotección similares en otros 3'-amino-3'-desoxinucleósidos, ver: Zehl, A.; Cech, D. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 595-600.

Se observa la pérdida de una molécula de ácido acético (Figura 9) y la pérdida de esta misma molécula y un radical amino (ésta última constituye el pico base en los espectros de los compuestos **49** y **52**, y es el segundo pico de mayor intensidad en el espectro del compuesto **51**). En todos los casos se asignaron fragmentos característicos de los heterociclos presentes. Es también importante el ión que resulta de la rotura de los enlaces C₁-C_{2'} y C₃-C_{4'} en el anillo de furanosa. Para el compuesto **49** es significativa la pérdida del radical etoxilo (*m/z* 252).

4.3.3. OBTENCIÓN DE LOS 3'-DESOXIISOTIOCIANATONUCLEÓSIDOS.

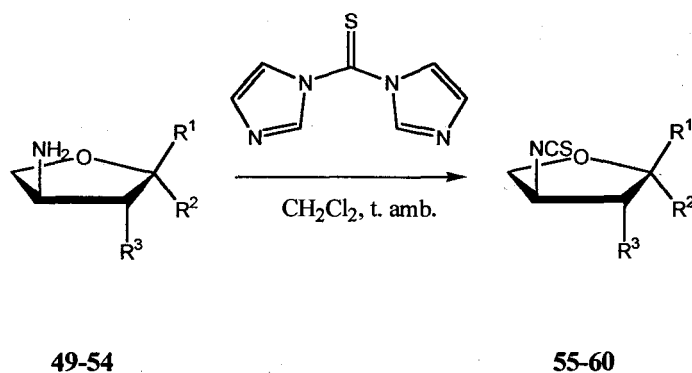
Se eligió el *N,N'*-tiocarbonildiimidazol como reactivo de isotiocianatación¹⁸² para la síntesis de los isotiocianatos **55-60** por ser un reactivo que ha dado buenos resultados en otros nucleósidos aminofuncionalizados¹⁸³. De esta forma, la reacción de los amino nucleósidos **49-54** con *N,N'*-tiocarbonildiimidazol en diclorometano a temperatura ambiente permitió obtener los isotiocianato nucleósidos **55-60** con buenos rendimientos (ver apartado 6.3.3.3 en pág. 196 y Esquema 33).

El uso de este reactivo es especialmente ventajoso en el caso de los compuestos **58** y **59**, puesto que la basicidad del imidazol que se libera en el medio de reacción evita la posibilidad de que un medio ligeramente ácido provoque el equilibrio entre ambas formas anoméricas y se obtenga, de esta forma, una mezcla de ambos productos (ver discusión sobre el equilibrio anomérico en este tipo de *C*-nucleósidos del pirrol en pág. 65). En el caso concreto del 3-acetil-5-(2'-*O*-acetil-3'-desoxi-3'-isotiocianato-β-L-treofuranosil)-2-metilpirrol (**59**) la acidez del cloroformo deuterado empleado para el estudio por RMN es suficiente como para que se establezca rápidamente el equilibrio entre ambos anómeros, lo que obligó a obtener los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN de este compuesto en dimetilsulfóxido deuterado, disolvente en el que sí se pudo estudiar el compuesto **59** puro.

¹⁸² Staab, H.; Walter, G. *Liebigs Ann. Chem* **1962**, 104-107.

¹⁸³ Zehl, A.; Cech, D. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 595-600.

Esquema 33



	49, 54, 55, 60	50, 56	51, 57	52, 58	53, 59
R ¹		H			H
R ²	H		H	H	
R ³	OAc (49 y 55) OBn (54 y 60)	OAc	OAc	OAc	OAc
Rdto.	86% (para 55) 69% (para 60)	72%	90%	79%	78%

Todos los isotiocianato nucleósidos (**55-60**) presentaron en el espectro de IR una banda intensa a $\sim 2060 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, característica del grupo NCS¹⁸⁴. De igual forma, la presencia

¹⁸⁴ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Sulfur Reports* **1996**, *19*, 61-169.

de este grupo en estos compuestos se puso de manifiesto en los espectros de ^{13}C RMN con una señal en la zona comprendida entre 132.5 y 137.3 ppm correspondiente al carbono de heterocumuleno¹⁸⁴.

La isotiocianatación de la posición 3' de la parte de azúcar se reflejó en los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN con un ligero aumento en el valor de δ para H-3' y un desapantallamiento de ~ 3 ppm para la señal correspondiente a C-3' en relación a los amino nucleósidos precursores. Más significativa es la homogeneidad que se observa al comparar la resonancia del carbono 3' (Tabla 13) en los isotiocianato compuestos **55-60**, con la resonancia observada para esa misma posición en los azido derivados **41-46**, observándose en todos los casos un apantallamiento muy similar, con una disminución del valor de δ de ~ 4.7 ppm.

Tabla 13.- Datos espectroscópicos seleccionados para los compuestos **55-60**.

	$\nu(\text{NCS})^a$	$\delta\text{H-3'}$	δNCS	$\delta\text{C-3'}$	$\Delta\delta(\text{C-3'})^\dagger$
55^c	2060	4.23 m	135.7	61.1	-4.7
56^c	2070	4.44 m	137.1	60.1	-4.7
57^b	2074	4.26 m	137.3	61.1	-4.7
58^b	2076	4.21-4.19 m	136.9	61.1	-4.7
59^d	2070	4.69 ddd	132.5	60.5	-5.0
60^b	2077	4.20 m	134.9	61.2	-4.4

^a En pastilla de KBr, ν en cm^{-1} . ^b ^1H -RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm; ^{13}C -RMN 125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm. ^c ^1H -RMN 300 MHz, CDCl_3 , δ ppm; ^{13}C -RMN 75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm. ^d ^1H -RMN 500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm; ^{13}C -RMN 125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm.

[†] $\Delta\delta = \delta_{\text{isotiocianato}} - \delta_{\text{azida}}$.

Los espectros de masas, obtenidos mediante ionización por impacto electrónico, de los isotiocianato nucleósidos acetilados con configuración anomérica α (compuestos **55**, **57** y **58**), mostraron un esquema de fragmentación similar al observado en los correspondientes amino derivados de partida, aunque más simple (Figura 10). La relación de intensidades para el ión molecular fue análoga a la observada en los compuestos **49**, **51** y **52** (de nuevo, en el caso del imidazolinil derivado constituyó el pico base). A diferencia de los amino nucleósidos precursores, no se observaron picos correspondientes a la pérdida de una molécula neutra de ácido acético, aunque si fue importante la pérdida de dicha molécula y un radical isotiocianato (pico base del espectro para los compuestos **55** y **58**). Para cada uno de los tres nucleósidos se observaron los picos correspondientes a los heterociclos presentes.

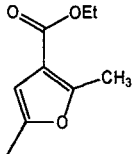
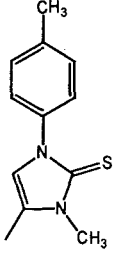
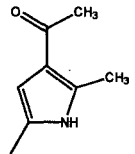
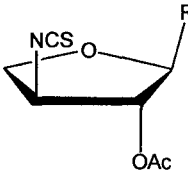
	55	57	58	
				
				R
	$[M]^+$	$[M-\text{AcOH}-\text{NCS}]^+$	$\text{HCOH}-\text{R}^+$	$\text{H}_2\text{C}-\text{R}^+$
55	339 (2)	221 (100)	183 (32)	167 (3)
57	389 (100)	271 (53)	233 (36)	217 (4)
58	308 (30)	190 (100)	152 (80)	136 (23)

Figura 10.- Valores de m/z y abundancias relativas (% del pico base) para los picos importantes en EIMS de los compuestos **55**, **57** y **58**.

Todos dieron en el espectro de FABMS valores de m/z acordes con las estructuras propuestas (ión pseudomolecular $[M+H]^+$ o $[M+Na]^+$).

5. TIOUREILENDINUCLEÓSIDOS

5. TIOUREILENDINUCLEÓSIDOS.

5.1. OBJETIVOS.

Dentro de un proyecto general de síntesis de dinucleótidos análogos a los naturales en los que el puente de fosfato se ha sustituido por un puente de tiourea, hemos comenzado el estudio abordando la preparación de esta clase de compuestos utilizando nucleósidos con estructura de C-eritrofuranosidos y aprovechando la aplicabilidad de la metodología de los sulfatos cíclicos usada en el resto de la tesis.

5.2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

La síntesis de análogos de oligonucleótidos naturales ha despertado un interés creciente en las últimas décadas debido fundamentalmente a su potencial actividad como agentes terapéuticos^{185,186}. Esta actividad se basa en la capacidad de algunos de estos oligonucleótidos para interaccionar con el ARN mensajero y evitar de esta forma su transcripción a nivel de ribosomas, inhibiendo así la biosíntesis de proteínas. En este sentido, la síntesis de este tipo de compuestos ha venido a ofrecer una vía adecuada para el diseño de fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades que son producidas por la expresión de una determinada información genética no deseada. Esta metodología se conoce como estrategia "antisentido" y a este tipo de compuestos se les da el nombre genérico de oligonucleótidos "antisentido". Otra posibilidad es que la interferencia del proceso de transcripción tenga lugar a nivel de ADN, en cuyo caso se habla de agentes "antigen" y terapia "antigen".

¹⁸⁵ De Mesmaeker, A.; Häner, R.; Martin, P.; Moser, H. E. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 366-374.

¹⁸⁶ Uhlmann, E.; Peyman, A. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543-584.

En la bibliografía están descritos análogos sintéticos de oligonucleótidos naturales con estructura general I (Figura 11) en los que se han modificado las bases presentes^{185,186}, incluyendo el uso de *C*-nucleósidos, aunque la mayoría de los esfuerzos en este sentido se han dirigido a la síntesis de análogos en los que se sustituye el grupo fosfodiéster que sirve de unión entre los nucleótidos. La razón de esto se encuentra en la susceptibilidad que el grupo fosfodiéster presenta hacia la degradación hidrolítica por la acción de las nucleasas celulares. De esta forma, se han descrito análogos de oligonucleótidos en los que la unión internucleosídica esta constituida por un puente de guanidinio¹⁸⁷, guanidina *N*-sustituida¹⁸⁸, *S*-metiltiourea^{189,190}, amida¹⁹¹, carbamato^{192,193} o fosforamidato¹⁹⁴, entre otros.

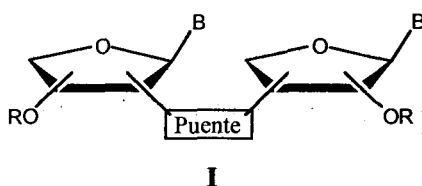


Figura 11

Por su parte, el grupo tiourea es isostérico con el grupo fosfato, lo que lo convierte en un buen candidato para introducirlo como sustituto no iónico del puente de fosfato en este tipo de análogos. Ya se han descrito en la bibliografía tioureidoazúcares como análogos de fosfoazúcares¹⁹⁵⁻²⁰⁰ o tioueilén oligonucleótidos como análogos de oligonucleótidos

¹⁸⁷ Linkletter, B. A.; Szabo, I. E.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3888-3896.

¹⁸⁸ Vandendriessche, F.; Van Aerschot, A.; Voortmans, M.; Janssen, G.; Busson, R.; Van Overbeke, Van den Bossche, W.; Hoogmartens, J.; Herdewijn, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1567-1575.

¹⁸⁹ Arya, D.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6619-6620.

¹⁹⁰ Arya, D.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12419-12427.

¹⁹¹ Peterson, M. A.; Nilsson, B. L.; Sarker, S.; Doboszewski, B.; Zhang, W.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8183-8192.

¹⁹² Stirchak, E. P.; Summerton, J. E.; Weller, D. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4202.

¹⁹³ Mungall, W. S.; Kaiser, J. K. *J. Org. Chem.* **1977**, 703-706.

¹⁹⁴ Letsinger, R. L.; Singman, C. N.; Hestand, G.; Salunkhe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4470-4471.

¹⁹⁵ Babiano Caballero, R.; Fuentes Mota, J.; Galbis Pérez, J. A. *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 280-288.

¹⁹⁶ Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Fuentes, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 495-501.

naturales^{188,189,190}. Dentro de la química de azúcares se han descrito numerosos ejemplos de uniones a través de espaciadores de tiourea. De esta forma, se han obtenido pseudodisacáridos en los que las unidades monosacarídicas se encuentran unidas por puente de tiourea, tanto en posiciones glicosídicas como no, así como tioureilén análogos de tri- y tetrasacáridos. No hemos encontrado, sin embargo, ningún ejemplo de C-nucleósidos unidos por un puente de tiourea.

¹⁹⁷ Fuentes, J.; Cuevas, T.; Pradera, M. A. *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 137-144.

¹⁹⁸ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Díaz Pérez, V. M.; Jiménez Blanco, J. L.; Fuentes, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12947-12970.

¹⁹⁹ Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Sadalapure, K.; Lindhorst, T. K.; Defaye, J.; García Fernández, J. *M. Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 37-48.

²⁰⁰ Fernández-Bolaños, J. G.; Zafra, E.; Robina, I.; Fuentes, J. *Carbohydr. Lett.* **1999**, *3*, 239-246.

5.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

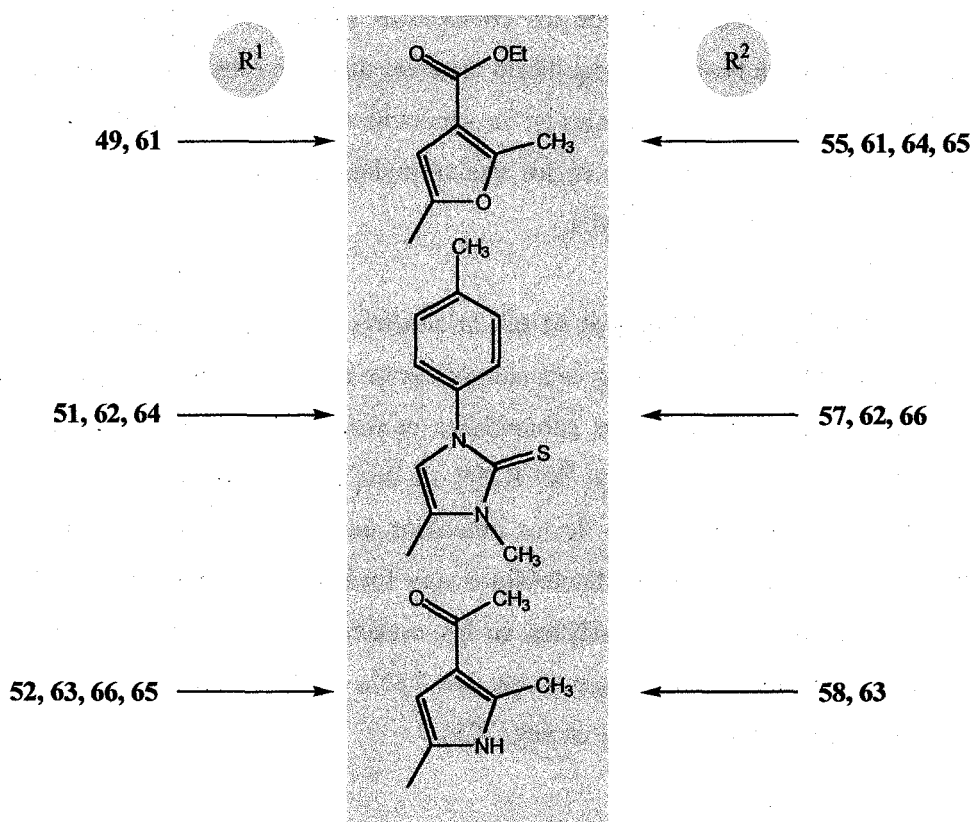
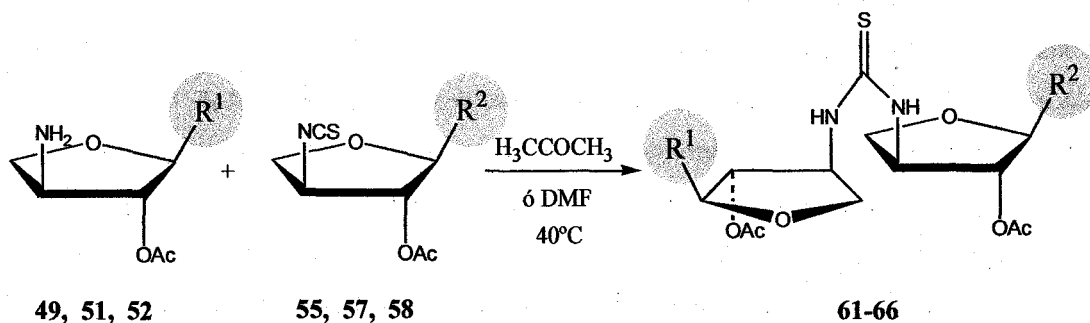
5.3.1. OBTENCIÓN DE LOS TIOUREILENDINUCLEÓSIDOS.

Siguiendo el objetivo de obtener análogos de dinucleótidos unidos por un puente de tiourea se ensayó la reacción de los aminonucleósidos **49**, **51** y **52** con los isotiocianatos **55**, **57** y **58**. De esta forma se obtuvieron dos tipos diferentes de análogos de dinucleótidos: a) dinucleósidos formados por dos unidades nucleosídicas idénticas o simétricos (compuestos **61-63**) y b) dinucleósidos formados por dos nucleósidos diferentes o no simétricos (compuestos **64-66**).

Todos los tioureilén análogos de dinucleótidos se obtuvieron por reacción directa a 40°C, en condiciones anhidras, entre el isotiocianato (**55**, **57** ó **58**) y el aminonucleósido (**49**, **51** ó **52**) correspondiente (Esquema 34). Para los isotiocianatos **61**, **62** y **64** se usó acetona como disolvente, mientras que en el caso de los compuestos **63**, **65** y **66** se empleó DMF para aprovechar la mayor solubilidad del aminonucleósido **52**. Las reacciones fueron cromatográficamente cuantitativas, sin que se observara la presencia de subproducto alguno, obteniéndose al final un bruto de reacción constituido por el dinucleósido correspondiente con una pequeña cantidad del aminonucleósido de partida, que se encontraba presente inicialmente en un ligero exceso. Los rendimientos obtenidos, tras purificación cromatográfica, fueron altos en todos los casos (ver apartado 6.3.4 en pág. 203).

Las estructuras de los compuestos **61-66** están basadas en datos analíticos y espectroscópicos. El espectro de FABMS demostró en todos los casos la formación del aducto, presentando una señal a un valor de m/z correspondiente al ión pseudomolecular $[M+H]^+$ o $[M+Na]^+$. En los espectros de IR no se observaron bandas en la zona comprendida entre 2040 y 2080 cm^{-1} demostrando la ausencia del grupo isotiocianato, apareciendo bandas en torno a 3300 cm^{-1} , asignables a la vibración de tensión del enlace NH de tiourea.

Esquema 34



Nota: Para los compuestos **61-66**, el heterociclo que se señala desde la izquierda (R^1) corresponde al del aminonucleósido de partida y el que se señala desde la derecha (R^2) al del isotiocianato de partida.

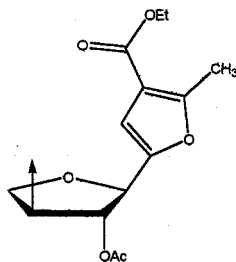
El estudio por RMN de los compuestos **61-66** puso claramente de manifiesto la presencia del grupo tiourea. Un efecto importante que ejerce este grupo sobre los espectros de RMN es el ensanchamiento de las señales correspondientes a núcleos implicados o próximos espacialmente al puente de tiourea debido a la isomería rotacional a través del enlace NH-C(=S) ^{201,202}, y a la disminución del tiempo de relajación que produce el átomo nitrógeno. De esta forma, el espectro de ^1H RMN del compuesto **61**, obtenido en cloroformo deuterado a temperatura ambiente, presentó señales muy anchas para H-2²⁰³, H-3 y H-4a sin que se llegara a observar alguna señal apreciable para los NH de tiourea. De igual forma, también se observó un ensanchamiento importante de la señal correspondiente a C-2 en el espectro de ^{13}C RMN, así como la ausencia de señal asignable a C-3. Para evitar esto se obtuvieron los espectros de RMN de los compuestos **61-66** en DMSO- d_6 a 37°C. Este aumento de temperatura favorece el equilibrio entre los distintos rotámeros presentes, lo que conduce a un afinamiento de las señales en los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN. En estas condiciones se obtuvieron espectros en los que se pudieron asignar señales para todos los núcleos activos en ^1H RMN y ^{13}C RMN.

En el caso de los compuestos **61-63**, la simetría molecular quedó reflejada en los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN por una simplificación de los mismos con aparición de un único juego de señales para las dos subunidades constituyentes del dinucleósido. Por su parte, los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de los compuestos no simétricos **63-66** aparecieron como una combinación de los obtenidos para sus análogos simétricos **61-63**, demostrando que cada uno de los nucleósidos que forman los compuestos **61-66** genera prácticamente el mismo juego de señales en los espectros de RMN de cada uno de los dinucleósidos en los que se encuentra presente (ver Tabla 14, Tabla 15, Tabla 16 en pág. 105 y parte experimental apartado 6.3.4.1 en pág. 203).

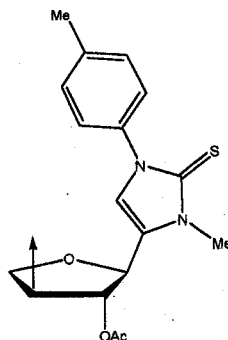
²⁰¹ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Sulfur Rep.* **1996**, *19*, 61-169.

²⁰² García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1999**, *55*, 35-135.

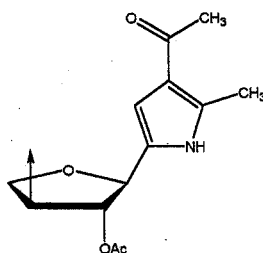
²⁰³ Para facilitar la discusión, en todo este capítulo se empleará una notación sin el uso de comillas para los protones de la parte de azúcar de cada uno de los monómeros presentes en los dinucleótidos **61-66**.

Tabla 14.- Datos de RMN[†] seleccionados de los monómeros con heterociclo derivado del furano.

	H-1	H-2	H-3	H-4a	H-4b	C-1	C-2	C-3	C-4
61	4.76	5.33	4.74	4.12	3.79	77.3	79.5	59.6	70.9
64	4.75	5.34	4.76	4.17	3.84	77.2	79.4	59.7	70.9
65	4.75	5.28	4.72	4.11	3.78	77.4	79.6	59.7	70.9

[†]H-RMN 500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm; ¹³C-RMN 125.7 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm.Tabla 15.- Datos de RMN[†] seleccionados de los monómeros con heterociclo derivado de la imidazolina.

	H-1	H-2	H-3	H-4a	H-4b	C-1	C-2	C-3	C-4
62	4.97	5.44	4.76	4.12	3.74	75.7	78.7	59.7	70.7
64	5.00	5.44	4.76	4.06	3.70	75.9	78.8	59.7	70.9
66	4.99	5.44	4.75	4.16	3.84	76.0	78.8	59.6	70.8

[†]H-RMN 500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm; ¹³C-RMN 125.7 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm.Tabla 16.- Datos de RMN[†] seleccionados de los monómeros con heterociclo derivado del pirrol.

	H-1	H-2	H-3	H-4a	H-4b	C-1	C-2	C-3	C-4
63	4.68	5.28	4.70	4.10	3.75	78.1	80.7	60.0	70.9
65	4.69	5.28	4.72	4.11	3.75	78.1	80.7	59.7	70.9
66	4.68	5.30	4.71	4.05	3.68	77.9	80.6	60.2	70.8

[†]H-RMN 500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm; ¹³C-RMN 125.7 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm.

En lo que respecta al puente de tiourea, el espectro de ^1H RMN de cada uno de los compuestos **61-66** presentó señales (una única señal para los dinucleótidos simétricos y dos para los no simétricos) a valores de δ comprendidos entre 7.80 y 7.95 ppm correspondientes a los protones de NH , mientras que en el espectro de ^{13}C RMN se pudo constatar la presencia del grupo tiocarbonilo por la aparición de una señal a ~ 182 ppm.

Cuando se comparan los datos de ^1H RMN correspondientes a los protones del anillo de azúcar de cada uno de los monómeros presentes en los dinucleósidos **61-66** con los correspondientes a los productos de partida (amino o isotiocianatonucleósido) se observa que la resonancia que más se afecta es la correspondiente a H-3, que experimenta un desapantallamiento con un aumento del valor de δ entre 1.0 y 1.2 ppm al pasar de estar unido a amino a estar unido a tiourea, o de ~ 0.5 ppm al pasar de isotiocianato a tiourea (independientemente del heterociclo, presente en el aglicón), lo que concuerda claramente con la modificación del grupo situado en la posición 3 del anillo de azúcar. Por otro lado, también se observa de forma generalizada un desapantallamiento de H-2 reflejado en un aumento del valor de δ entre 0.3 y 0.4 ppm al transformar la función isotiocianato en tiourea, y un apantallamiento de la resonancia correspondiente a H-4b de ~ 0.3 ppm al pasar de amino a tiourea.

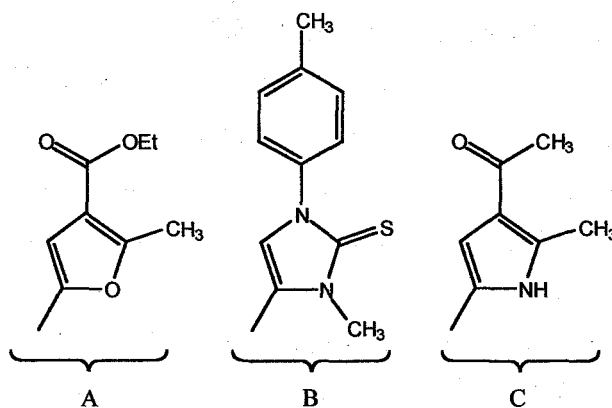
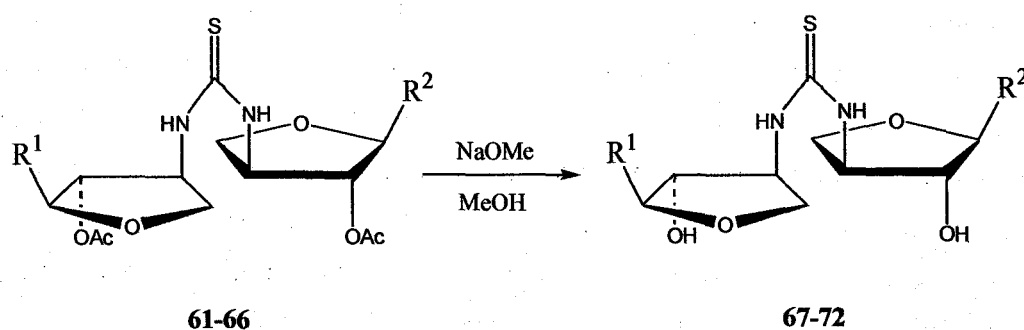
Los espectros de masas de los compuestos **61-66** fueron acordes con las estructuras propuestas. Los espectros se obtuvieron mediante ionización por impacto electrónico. Todos presentaron el ión molecular, aunque con intensidades relativas muy bajas. En el caso de los compuestos simétricos **61-63** los espectros presentaron dos juegos de señales a unos valores de m/z y con una distribución de intensidades similares a las que se observaron para los amino e isotiocianato nucleósidos precursores, demostrando la existencia de una ruta principal de fragmentación que comienza con la rotura del enlace NH-CS y simultánea transposición de H para dar el amino y el isotiocianato nucleósido correspondientes, cada uno de los cuales sigue su vía de fragmentación propia (ver capítulo anterior, págs. 92 y 96). Lo mismo ocurrió en el caso de los dinucleósidos **64-66**, sólo que en este caso los espectros fueron más complejos puesto que la fragmentación del puente de tiourea puede generar dos isotiocianato y dos amino nucleósidos diferentes dependiendo del lugar en el que se

produzca dicha fragmentación. En la zona de valores altos de m/z fue significativa la pérdida de una molécula de ácido acético en los compuestos **61**, **63**, **64** y **65**.

5.3.2. DESPROTECCIÓN DE LOS TIOUREILENDINUCLEÓSIDOS.

Con el objetivo de aumentar la solubilidad en agua se llevó a cabo la desprotección de los grupos hidroxilos presentes en los tioureilén compuestos **61-66**.

Esquema 35



	61, 67	62, 68	63, 69	64, 70	65, 71	66, 72
R ¹	A	B	C	A	A	B
R ²	A	B	C	B	C	C

Aunque se han descrito problemas en la desprotección de tioureilén compuestos per-*O*-acetilados²⁰⁴ debido a la inestabilidad del grupo tioamido en medio básico^{205,206}, recientemente se ha publicado la *O*-desacetilación con éxito de compuestos de este tipo en condiciones análogas a las de Zemplén pero poniendo en el medio una menor concentración de metóxido sódico^{207,208}. En estas condiciones se llevó a cabo la desprotección de los compuestos **61-66** (Esquema 35) para obtener los análogos desacetilados **67-72**. Las desacetilaciones fueron cromatográficamente cuantitativas, se controlaron por FABMS, y los productos obtenidos se estudiaron sin posterior purificación.

La comparación de los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN de los compuestos **67-72** con los de sus precursores acetilados **61-66** evidenció la desprotección de los grupos hidroxilos. De esta forma, en los espectros de ¹H RMN no apareció señal asignable a metilo de acetilo, al mismo tiempo que se observó un apantallamiento de la resonancia correspondiente a H-2 reflejado en una disminución del valor de δ en 1.1 ppm en todos los casos, como corresponde a una desesterificación de esa posición. De igual forma, aparecieron señales en la zona comprendida entre 5.50 y 5.80 ppm correspondientes a los grupos hidroxilos libres. Otro efecto que se pone de manifiesto en los espectros de ¹H RMN es un aumento de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ de entre 1.3 y 1.8 Hz como consecuencia de la desacetilación de la posición 2²⁰⁹. Por su parte, los espectros de ¹³C RMN no mostraron señales correspondientes a carbonilo ni metilo de acetilo, observándose un desapantallamiento de las posiciones 1 y 3 (aumento de δ entre 1.4 y 2.2 ppm) de los anillos de azúcar, propio de la desacetilación en β .

²⁰⁴ García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Díaz Pérez, V. M.; Jiménez Blanco, J. L.; Fuentes, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12947-12970.

²⁰⁵ Broan, C. J.; Butler, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 731-740.

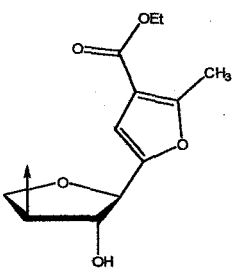
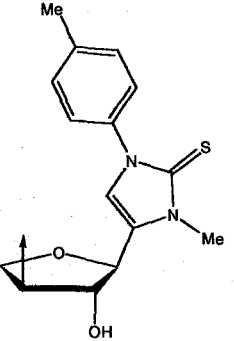
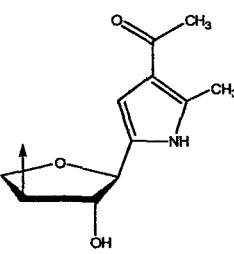
²⁰⁶ Ver ref. 202, pág. 104. Los autores señalan los problemas de solubilidad en las condiciones de desacetilación de Zemplén como los causantes del escaso éxito en este tipo de desprotecciones, más que la inestabilidad de la tiourea en presencia de la base.

²⁰⁷ Fuentes, J.; Molina, J. L.; Pradera, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2517-2532.

²⁰⁸ Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; Sadalapure, K.; Lindhorst, T. K.; Defaye, J.; García Fernández, J. *M. Carbohydr. Res.* **1999**, 320, 37-48.

²⁰⁹ En la acetilación de los compuestos **14**, **16** y **19** (ver capítulo anterior y parte experimental) para dar los compuestos **41**, **43** y **44** se observó el efecto análogo pero de signo contrario, disminuyendo en una cantidad similar el valor de $J_{1,2}$ como resultado de la acetilación en la posición 2 de la parte de azúcar.

Tabla 17.- Datos de RMN[†] seleccionados para la parte de azúcar de cada una de las subunidades que constituyen los compuestos 67-72

		NH	H-2 [‡]	CS	C-1 [‡]	C-3 [‡]
	67	7.71 sa	4.26 m $\Delta\delta = -1.07$	182.6	78.8 $\Delta\delta = +1.5$	61.7 $\Delta\delta = +2.1$
	70	7.74 m	4.25 m $\Delta\delta = -1.09$	182.5	78.8 $\Delta\delta = +1.8$	61.7 $\Delta\delta = +2.0$
	71	7.83-7.79 m	4.25 m $\Delta\delta = -1.08$	182.7	78.8 $\Delta\delta = +1.4$	61.8 $\Delta\delta = +2.1$
		NH	H-2 [‡]	CS	C-1 [‡]	C-3 [‡]
	68	7.63 sa	4.34 m $\Delta\delta = -1.10$	182.3	77.4 $\Delta\delta = +1.7$	61.7 $\Delta\delta = +2.0$
	70	7.62 sa	4.36 m $\Delta\delta = -1.08$	182.5	77.7 $\Delta\delta = +1.8$	61.7 $\Delta\delta = +2.0$
	72	7.70 m	4.35 m $\Delta\delta = -1.09$	182.5	77.5 $\Delta\delta = +1.5$	62.0 $\Delta\delta = +2.2$
		NH	H-2 [‡]	CS	C-1 [‡]	C-3 [‡]
	69	7.82 sa	4.14 m $\Delta\delta = -1.14$	182.7	79.5 $\Delta\delta = +1.4$	62.0 $\Delta\delta = +2.0$
	71	7.83-7.79 m	4.15 m $\Delta\delta = -1.13$	182.7	79.5 $\Delta\delta = +1.4$	61.8 $\Delta\delta = +2.1$
	72	7.77 m	4.15 m $\Delta\delta = -1.15$	182.5	79.3 $\Delta\delta = +1.4$	62.0 $\Delta\delta = +1.8$

[†]H-RMN 500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm; ¹³C-RMN 125.7 MHz, DMSO-d₆, δ ppm. [‡] $\Delta\delta = \delta_{\text{desacetilado}} - \delta_{\text{acetilado}}$.

Las resonancias que aparecen en los espectros de ^1H RMN a valores de δ comprendidos entre 7.62 y 7.83 ppm (una sola señal para los compuestos **67-69** y dos para los compuestos **70-72**), así como las que se observan en torno a 182.5 ppm en los espectros de ^{13}C RMN de los compuestos **67-72** fueron acordes con la presencia del puente de tiourea.

La fórmula molecular de los compuestos **67-72** se confirmó mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRFABMS).

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. MÉTODOS GENERALES

6. PARTE EXPERIMENTAL.

6.1. MÉTODOS GENERALES.

Los **puntos de fusión** han sido medidos en un aparato Electrothermal Gallenkamp MFB-595 o en un aparato Büchi y no están corregidos.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona), en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) y en el Centro de Microanálisis Elemental del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad Complutense (Madrid).

La **cromatografía analítica** en capa fina (c.c.f.) se ha llevado a cabo utilizando láminas de aluminio prefabricadas para cromatografía en capa fina con gel de sílice 60 F₂₅₄. Como eluyentes se han usado los que en cada caso se indican, empleando alguno de los siguientes reveladores:

- H₂SO₄ etanólico al 10%.
- H₂SO₄ etanólico al 5% con *p*-metoxibenzaldehído (5%) y ácido acético (0.2%).
- H₂SO₄ 2N en metanol con 0.1% de 3-metoxifenol.
- Disolución acuosa de ácido fosfomolibdico (2%), Ce(SO₄)₂·4H₂O (1%) y H₂SO₄ conc. (6%).
- Disolución de ninhidrina (0.1% p/v) en etanol (96%).
- Luz ultravioleta de 254 nm. de longitud de onda.

La **cromatografía preparativa** ha sido realizada utilizando placas cromatográficas de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck) de 0.25 y 1mm de espesor, o columnas cromatográficas en las que se ha usado como fase estacionaria gel de sílice 60 (Merck) (tamaño de partícula 0.040-0.063mm/230-400 mesh ATSM) eluyendo por gravedad o con ligera presión.

La **rotación óptica** se ha medido en un espectropolarímetro Perkin-Elmer modelo 241 MC, utilizando luz polarizada con la longitud de onda correspondiente a la línea de emisión del sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$) y celdas de 1 cm. El disolvente usado ha sido CH_2Cl_2 , salvo en los casos en los que se especifica expresamente el uso de un disolvente distinto.

Los espectros de absorción de **IR** se han registrado en un espectrofotómetro FT-IR Bomem MB-120. Las muestras se prepararon en pastillas de KBr.

Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se han registrado en espectrómetros Bruker AMX 300 y/o Bruker AMX 500. Como disolventes se han utilizado CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ y $\text{MeOH}-d_4$. Los valores de desplazamiento (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el tetrametilsilano ($\delta = 0$), y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Los espectros se calibraron usando las señales del disolvente o del tetrametilsilano como referencias internas.

Para la asignación de las señales de ^1H RMN se han llevado a cabo experiencias de intercambio con deuterio, así como experimentos de correlación homonuclear 2D COSY (Correlated Spectroscopy).

En el caso de la asignación de señales en los espectros de ^{13}C RMN se ha hecho uso de experiencias de correlación heteronuclear 2D HETCOR (Heteronuclear Correlation Spectroscopy).

Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales se corresponden con: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete) y m (multiplete).

En aquellos casos en los que no ha sido posible hacer una asignación inequívoca de alguna señal del espectro, la asignación propuesta viene seguida de un asterisco (*).

Los espectros de masas se han realizado en espectrómetros Kratos MS 80 RFA o Micromass AutoSpecQ. En cada uno de estos equipos se llevaron a cabo las siguientes experiencias:

Equipo Kratos MS 80 RFA:

- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 100 μA ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 3 ó 10 s/dec respectivamente.
- FAB (Fast Atom Bombardment). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón del gas; 1 μA , $2 \cdot 10^{-4}$ mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 3 ó 10 s/dec respectivamente. La matriz utilizada fue tioglicerol o alcohol *m*-nitrobencílico.
- CI (Chemical Ionization) a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μA , voltaje acelerador de 4 u 8 kV, resolución de 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

Equipo Micromass AutoSpecQ:

- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 300 μA ; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 ó 5 s/dec respectivamente.
- FAB-LSIMS (FAB-Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (20kV y 2 μA) con sonda de muestra y fuente de FAB. Velocidad de barrido de 5 s/dec. Voltaje acelerador de 8 kV, $2 \cdot 10^{-4}$ mbar. Resolución 1000 (definición del 5% de valle). Las matrices empleadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG- 600 y 900.

- CI (Chemical Ionization) a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μ A, voltaje acelerador de 8 kV, resolución de 1000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

Las proporciones en las mezclas de **estereoisómeros configuracionales** se han determinado mediante separación cromatográfica o por integración de determinadas señales en los espectros de ^1H RMN.

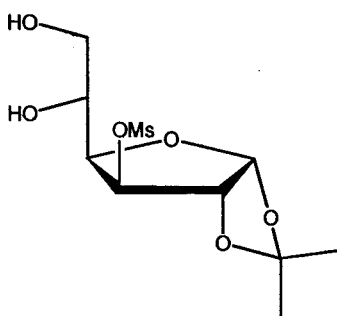
Los **rendimientos** dados en cada caso corresponden al porcentaje de moles de producto obtenido tras su purificación, respecto al total de moles que se deberían haber obtenido suponiendo una conversión total.

6.2. MATERIAS PRIMAS

6.2. MATERIAS PRIMAS.

6.2.1. SULFATOS CÍCLICOS DE HEXOFURANOSAS.

6.2.1.1. 1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-mesil- α -D-glucofuranosa (80).



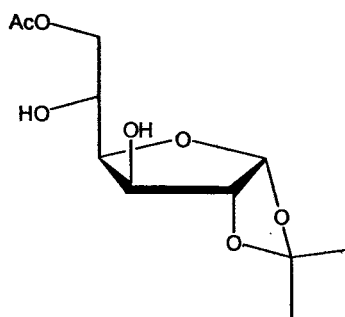
a) 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden-3-*O*-mesil- α -D-glucofuranosa.²¹⁰

Rto.: 89%

b) 1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-mesil- α -D-glucofuranosa.^{211,212}

Rto.: 62%.

6.2.1.2. 6-*O*-Acetil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (82).



²¹⁰ Helferich, B.; Drassler, H.; Griebel, R.; *J. Prakt. Chem.* **1939**, *153*, 285-299. [Chem. Abstr. 1940, 34, 80⁵]

²¹¹ Halmos, T.; Santarromana, M.; Antonakis, K.; Scherman, D. *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 15-21.

²¹² Szeja, W. *Carbohydr. Res.* **1986**, *16*, 2471-2476.

a) 3-*O*-Acetil-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.^{213,214}

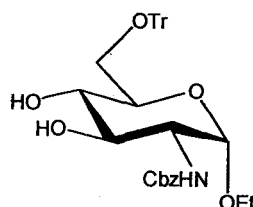
Rto.: 96% Pto. f.: 62°C, $[\alpha]_D^{24} = -39^\circ$ (c 1.3, CHCl₃).

b) 6-*O*-Acetil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.²¹⁵

Rto.: 97% Pto. f.: 144°C.

6.2.2. SULFATO CÍCLICO DE UNA HEXOPIRANOSA

6.2.2.1. Etil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi-6-*O*-tritol- α -D-glucopiranosido (83).



a) 2-Benciloxycarbonilamino-2-desoxi-D-glucopiranososa²¹⁶.

Rto: 99% Pto. f.: 214°C

b) Etil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido²¹⁷.

Rto.: 54% Pto. f.: 133°C.

c) Etil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi-6-*O*-tritol- α -D-glucopiranosido²¹⁸.

Rto.: 59% Pto. f.: 86-88°C, $[\alpha]_D^{22} = +41.2^\circ$ (c 0.85, CHCl₃).

²¹³ Mustak, I.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2449-2454.

²¹⁴ Gramera, R. E.; Ingle, T. R.; Whistler, R. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2074-2075.

²¹⁵ Netscher, R; Gautschi, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 543-546.

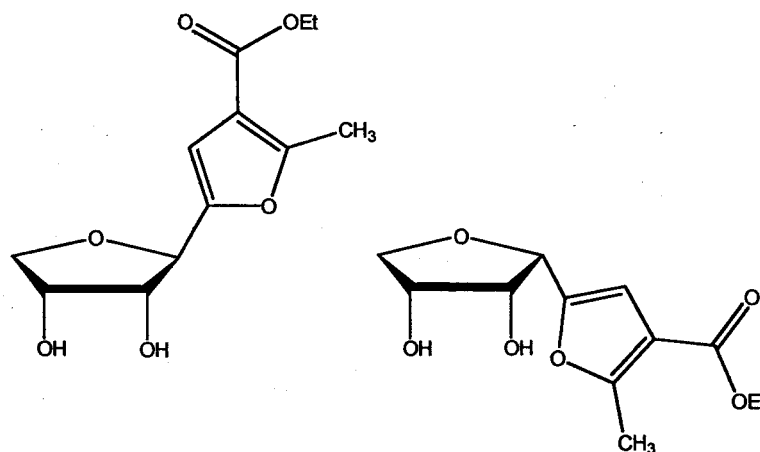
²¹⁶ Chargaff, E.; Bovarnick, M. *J. Biol. Chem.* **1937**, 118, 421-426.

²¹⁷ Foster, A. B.; Horton, D.; Stacey, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 81-86.

²¹⁸ Fuentes, J.; Cuevas, T.; Pradera, M. A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6235-6250.

6.2.3. SULFATOS CÍCLICOS DE NUCLEÓSIDOS.

6.2.3.1. 5-(β -D-Eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (84) y 5-(α -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (85).



a) 3-Etoxicarbonil-2-metil-5-(D-*arabino*-tetrahidroxibutil)furano.^{219,220}

Pto. f.: 148-149°C.

b) 5-(β -D-Eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano y 5-(α -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano.²²¹

Rto.: 91%²²².

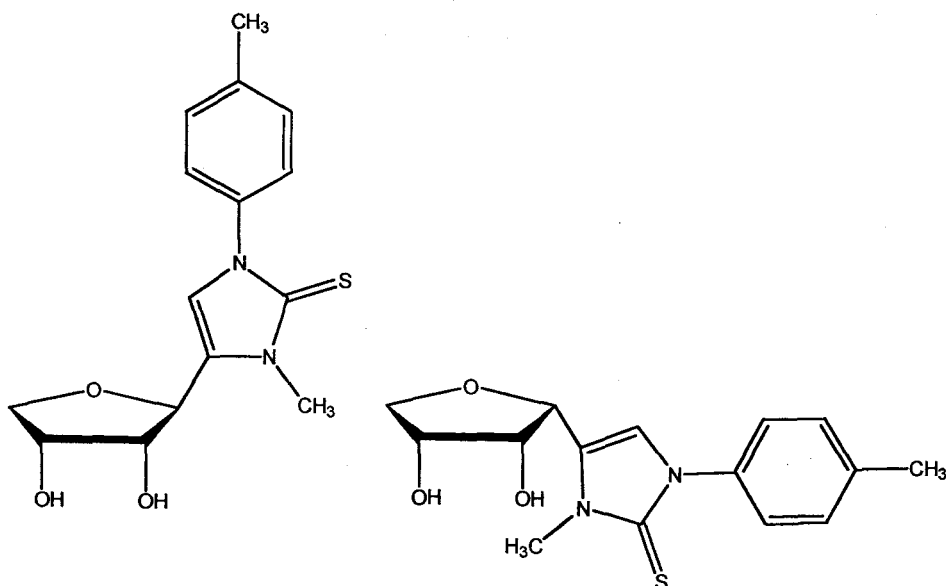
²¹⁹ García González, F *An. Fis. y Quím.* **1934**, 32 B, 815-829.

²²⁰ García González, F *Adv. Carbohydr. Chem.* **1956**, 11, 97-143.

²²¹ Gómez Sánchez, A.; Rodríguez Roldán, A. *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 53-62.

²²² Rendimiento correspondiente a la mezcla de anómeros.

6.2.3.2. 4-(β -D-Eritrofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (86) y 4-(α -D-eritrofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (87).



a) 1-Desoxi-1-(*p*-tolilamino)-D-*arabino*-2-hexulosa.²²³

Pto. f.: 140-143°C.

b).- 1,3-Dihidro-3-metil-4-(D-*arabino*-tetrahidroxibutil)-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona.²²⁴

Rto.: 70% Pto. f.: 162-164°C.

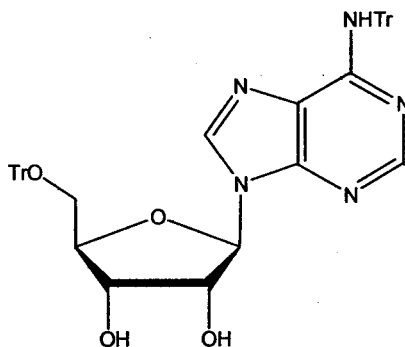
c) 4-(β -D-Eritrofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona y 4-(α -D-eritrofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona.²²⁵

Para 86: Pto. f.: 77-78°C, $[\alpha]_D^{24} = -115^\circ$ (c 1.0, piridina).

²²³ Weygand, F. *Ber.* **1940**, 73, 1259.

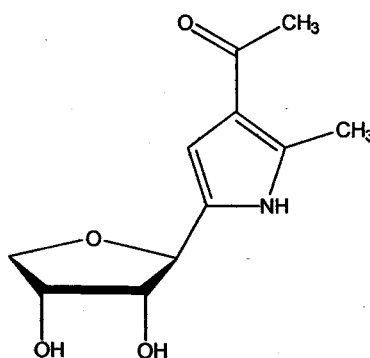
²²⁴ García González, F.; Fernández Bolaños, J.; Fuentes Mota, J.; Pradera de Fuentes, M.A. *Carbohydr. Res.* **1973**, 26, 427-430.

²²⁵ Fernández-Bolaños, J.; Fuentes Mota, J.; Fernández-Bolaños Guzmán, J. *An. Quím.* **1983**, 79, 345-349.

6.2.3.3. *N*⁶,5'-*O*-Ditritiladenosina (88).a) *N*⁶,5'-*O*-Ditritiladenosina.²²⁶

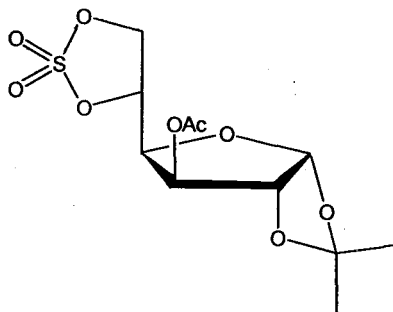
Rto.: 62% Pto. f.: 219-221°C.

6.2.3.4. 3-Acetil-5-(β-D-eritrofuranosil)-2-metilpirrol (90).

a) 3-Acetil-2-metil-5-(*D*-arabino-tetrahidroxibutil)pirrol.²²⁷Rto.: 85% Pto. f.: 106-107°C, $[\alpha]_D^{18} = -34^\circ$ (c 0.9, H₂O).b) 3-Acetil-5-(β-D-eritrofuranosil)-2-metilpirrol.²²⁷Pto. f.: 165-166°C, $[\alpha]_D^{18} = -104^\circ$ (c 1.0, H₂O).²²⁶ Maguire, A. R.; Meng, W. Roberts, S. M.; Willets, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1993**, 1795-1808.²²⁷ García González, F.; Gómez Sánchez, A.; Goñi de Rey, M. I. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 261-273.

6.2.4. APERTURA REGIOSELECTIVA CON ANIONES AZIDA Y FLUORURO DE LOS SULFATOS CÍCLICOS.

6.2.4.1. 3-*O*-Acetil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 5,6-sulfato cíclico(91).



a) 3-*O*-Acetil-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.

Ver apartado 6.2.1.2.a.

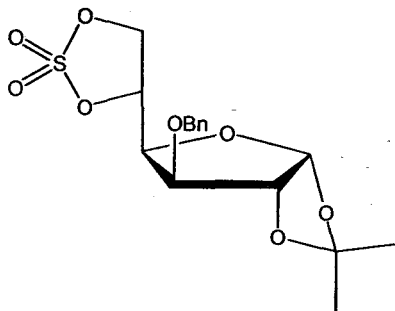
b) 3-*O*-Acetil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.²¹⁴

Pto. f.: 126°C.

c) 3-*O*-Acetil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 5,6-sulfato cíclico.²²⁸

Rto.: 71%.

6.2.4.2. 3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 5,6-sulfato cíclico(92).



²²⁸Calvo-Flores, F. G.; García-Mendoza, P.; Hernández-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944-3961.

a) 3-*O*-Bencil-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.^{229,230}

Obtenido por bencilación en fase heterogénea con CH_2Cl_2 y disolución al 50% de NaOH, utilizando bisulfato de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase y bromuro de bencilo como agente alquilante.

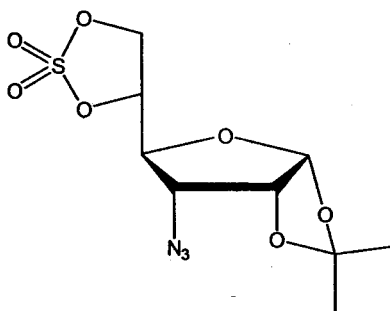
Rto.: 83%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30^\circ$ (c 1.1, CHCl_3).

b) 3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa.^{229,231}

Rto.: 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -48^\circ$ (c 2.5, CHCl_3).

c) 3-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 5,6-sulfato cíclico.²²⁸

Rto.: 74%.

6.2.4.3. 3-Azido-3-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa 5,6-sulfato cíclico (93).a) 1,2:5,6-Di-*O*-isopropiliden-3-*O*-trifluorometanosulfonil- α -D-glucofuranosa.²³²

Rto.: $\approx 100\%$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -35^\circ$ (c 2.0, acetona).

b) 3-Azido-3-desoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa.²³³

Rto.: 48% Pto.f.: 39°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39^\circ$ (c 1.0, CHCl_3).

²²⁹ Gramera, R. E.; Bruce, R. M.; Hirase, S.; Whistler, R. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1401-1403.

²³⁰ Fleet, G. W. J.; Witty, D. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1990**, *1*, 119.

²³¹ Whistler, R. L.; Lake, W. C. *Methods in Carbohydr. Chem.* **1972**, *6*, 286-291.

²³² Hall, L. D.; Miller, D. C. *Carbohydr. Res.* **1976**, *47*, 299-305.

c) 3-Azido-3-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa.²³³

Rto.: 98% Pto.f.: 76°C, $[\alpha]_D^{20} = +111$.

d) 3-Azido-3-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa 5,6-sulfato cíclico.²²⁸

Rto.: 81% Pto.f.: 130°C.

6.3. NUEVOS PRODUCTOS

6.3. NUEVOS PRODUCTOS.

6.3.1. PREPARACIÓN DE SULFATOS CÍCLICOS DE HEXOFURANOSAS, DE UNA HEXOPIRANOSA Y DE NUCLEÓSIDOS.

6.3.1.1. Preparación de sulfatos cíclicos de hexofuranosas.

A una disolución termostatzada a 0°C del diol (1 mmol) y piridina (0.33 ml, 4.08 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota, en atmósfera inerte, una disolución de cloruro de tionilo (145 µl, 2 mmol) en diclorometano (0.4 ml). La mezcla de reacción se mantuvo agitando a 0°C durante t_1 min, hasta que el análisis por c.c.f. reveló la total conversión del producto de partida en el correspondiente sulfito cíclico. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml), se lavó 3 veces con agua, se secó (MgSO₄) y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:diclorometano:agua (2:2:3) (7ml), y se le añadió NaIO₄ (2 equiv) y RuCl₃·H₂O (2 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante t_2 min. Tras dilución con diclorometano, se separó la fase orgánica, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró. El correspondiente sulfato cíclico se purificó por columna cromatográfica.

1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-mesil -α-D-glucofuranosa 5,6-sulfato cíclico (1).

Preparado a partir de 80²³⁴.

t_1 = 35 min.

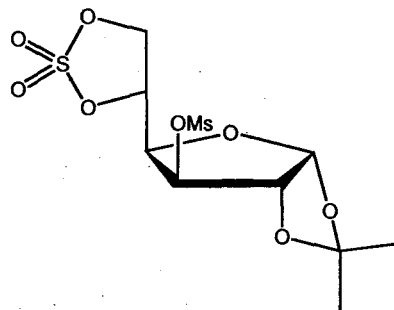
t_2 = 25 min.

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo

1:1

Sólido amorfo. El sólido se cristalizó de éter-éter de petróleo.



Rdto. 252 mg, 70%.

Pto. f. 154-157°C.

$[\alpha]_D^{21}$ -40° (*c* 1.0)

IR $\nu_{\max}$ 1385, 1215, 1175, 1094, 1026 y 980 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): δ 5.99 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.4$, H-1), 5.09 (d, 1 H, $J_{3,4}=3.1$, H-3), 5.06 (m, 1 H, H-5), 4.78 (d, 1 H, H-2), 4.85 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=6.3$, $J_{6a,6b}=9.3$, H-6a), 4.78 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=5.5$, H-6b), 4.58 (dd, 1 H, $J_{4,5}=8.4$, H-4), 3.12 (s, 3 H, Ms), 1.53, 1.34 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 113.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 105.3 (C-1), 83.4 (C-2), 80.8 (C-3), 77.1 (C-4), 76.2 (C-5), 70.3 (C-6), 38.2 (OMs), 26.6, 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

FABMS m/z 383 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{S}_2$: C, 33.33; H, 4.47. Encont.: C, 33.22; H, 4.39.

6-O-Acetil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa 3,5-sulfato cíclico (2).

Preparado a partir de **82**²³⁵.

t_1 = 20 min.

t_2 = 30 min.

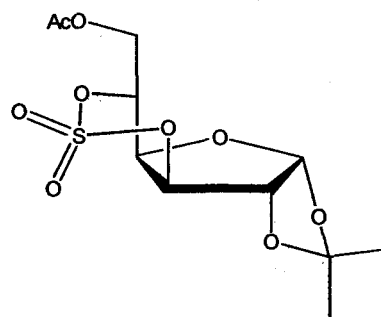
²³⁴ Ver apartado 6.2.1.1, pág. 121.

²³⁵ Ver apartado 6.2.1.2, pág. 121

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1.

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo 3:1

Sólido amorfo blanco. El sólido se cristalizó de éter-éter de petróleo.



Rdto. 292 mg, 90%.

Pto. f. 116-118°C desc.

$[\alpha]_D^{24}$ +38° (*c* 1.0).

IR $\nu_{\max}$ 1753, 1398, 1254, 1204, 1094, 1042 y 866 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): δ 6.06 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 5.19 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.5$, H-3), 5.00 (t d, 1 H, $J_{4,5}=2.5$, $J_{5,6a}=J_{5,6b}=6.4$, H-5), 4.79 (d, 1 H, H-2), 4.57 (m, 1 H, H-6a), 4.54 (m, 1 H, H-6b), 4.35 (t, 1 H, H-4), 2.13 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.53, 1.36 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.9 (CO), 113.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.8 (C-1), 85.1 (C-3), 82.9 (C-5), 82.5 (C-2), 71.7 (C-4), 61.5 (C-6), 26.5, 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.4 (COCH_3).

FABMS m/z 347 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_9\text{S}$: C, 40.74; H, 4.97. Encont.: C, 40.78; H, 5.09.

6.3.1.2. Preparación del sulfato cíclico de una hexopiranososa.

Etil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido 3,4-sulfato cíclico (3).

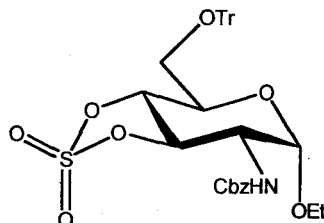
Sobre una disolución de **83**²³⁶ (300 mg, 0.515 mmol) en AcOEt (8 ml) y Et₃N (0.7 ml, 4.97 mmol), se transfirió a temperatura ambiente y en atmósfera inerte una disolución de Cl₂SO₂ (125 μ l, 1.54 mmol) en AcOEt (8 ml). La agitación se mantuvo durante 30 min. Tras lo cual se filtró la mezcla de reacción, se lavó varias veces con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se llevó a sequedad. El producto se obtuvo como un sólido amorfo por purificación del crudo de reacción en columna cromatográfica usando diclorometano:éter de petróleo 2:1 como eluyente.

Rdto. 166 mg, 50%.

$[\alpha]_D^{26}$ +51° (c 0.9)

IR $\nu_{\max}$ 3343, 3052, 2928, 1723, 1597, 1495, 1451, 1387, 1263, 1213, 1101, 1015, 883, 766 y 704 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.44-7.25 (m, 20 H, Ar), 5.18 (d, 1 H, *J*_{NH,2} = 9.8, NH), 5.14 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.01 (d, 1 H, *J*_{1,2} = 3.3, H-1), 4.83 (t, 1 H, *J*_{2,3} = 9.8, H-3), 4.66 (t, 1 H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 9.8, H-4), 4.48 (td, 1 H, H-2), 4.07 (ddd, 1 H, *J*_{5,6a} = 2.5, *J*_{5,6b} = 5.2, H-5), 3.82, 3.56 (cada uno m, cada uno 1 H, CH₂CH₃), 3.37 (dd, 1 H, *J*_{6a,6b} = 10.7, H-6a), 3.30 (dd, 1 H, H-6b), 1.25 (m, 3 H, CH₂CH₃).



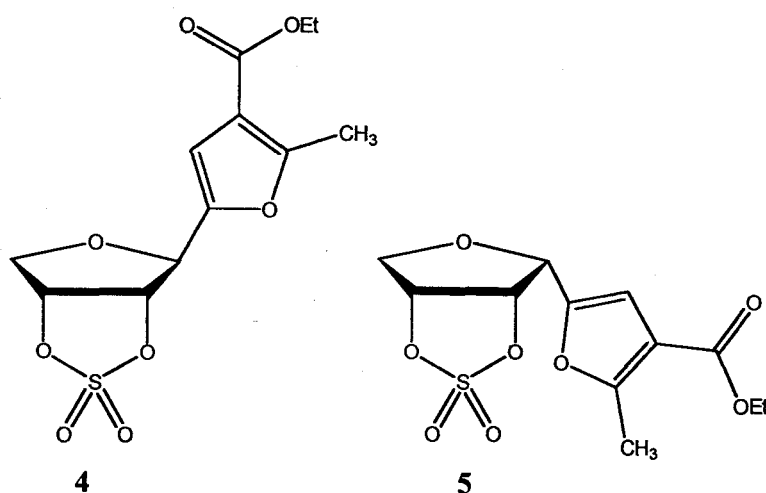
²³⁶ Ver apartado 6.2.2.1, pág. 122.

¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 155.2 (C=O), 143.2-127.2 (13 C, Ar), 97.9 (C-1), 87.0 (CPh ₃), 84.0 (C-3), 80.4 (C-4), 68.9 (C-5), 67.6 (CH ₂ Ph), 64.5 (CH ₂ CH ₃), 62.2 (C-6), 52.9 (C-2), 14.7 (CH ₂ CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> 668 ([M+Na] ⁺).
Análisis	Calcd. para C ₃₅ H ₃₅ NO ₉ S: C, 65.10; H, 5.46; N, 2.17; S, 4.97. Encont.: C, 65.13; H, 5.68; N, 2.26; S, 4.90.

6.3.1.3. Preparación de sulfatos cíclicos de nucleósidos.

Sobre una disolución de Et_3N (x ml) y el correspondiente nucleósido (m g) en AcOEt (y ml) se transfirió a 0°C y bajo atmósfera de argón una disolución de Cl_2SO_2 (z ml) en AcOEt (y ml). La reacción se siguió en c.c.f. Transcurridos t min se pasó la mezcla de reacción a un embudo de decantación y se lavó con H_2O y con disolución saturada de NaCl . La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

3-Etoxicarbonil-2-metil-5-(2',3'-*O*-sulfonil- β -D-eritrofuranosil)furano (4) y 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(2',3'-*O*-sulfonil- α -D-eritrofuranosil)furano (5).



Producto de partida: mezcla (9:2) de los eritrofuranosilderivados **84** y **85**²³⁷.

$x = 12.5$ ml (88.75 mmol).

$y = 90$ ml.

$z = 2.75$ ml (33.87 mmol).

$m = 1.72$ g (5.434 mmol de **84**, 1.207 mmol de **85**).

$t = 3$ h y 30 min.

C.c.f: diclorometano.

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (en gradiente desde 1:2 hasta 2:1).

Datos del compuesto 4:

Sólido amorfo. Se cristalizó de éter:éter de petróleo.

Rdto. 1.48 g, 85%.

Pto. f. 74-77°C.

$[\alpha]_D^{25}$ -77° (c 1.2).

IR $\nu_{\max}$ 2984, 2938, 2884, 1713, 1398, 1213, 1082, 1007, 860 y 775 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.66 (s, 1 H, H-4), 5.51-5.50 (m, 2 H, H-2' y H-3'), 5.27 (s ancho, 1 H, H-1'), 4.31-4.29 (m, 1 H, H-4'a), 4.29 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.22-4.18 (m, 1 H, H-4'b), 2.58 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.35 (t, 3 H, CH_2CH_3)

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.1 (C=O), 160.3 (C-5*), 145.9 (C-2*), 114.6 (C-3), 110.7 (C-4), 84.3 (C-2'*), 83.0 (C-3'*), 77.7 (C-1'), 70.9 (C-4'), 60.4 (CH_2CH_3), 14.0 (CH_2CH_3^*), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3^*$).

FABMS m/z 319 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HREIMS m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{S}$: 318.0408 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$). Obsd.: 318.0409.

Análisis Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{S}$: C, 45.28; H, 4.43. Encont.: C, 45.49; H, 4.39.

Datos del compuesto 5:

Sólido amorfo. Se cristalizó de AcOEt

Rdto. 280 mg, 72%.

Pto. f. 78-80°C.

²³⁷ Ver apartado 6.2.3.1, pág. 123.

$[\alpha]_D^{20}$	-87° (c 1.6).
IR	$\nu_{\max}$ 2986, 2938, 2870, 1713, 1391, 1213, 1105, 1055, 868 y 779 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.84 (s, 1 H, H-4), 5.50 (dd, 1 H, $J_{3',4'b}=4.0$, H-3'), 5.38 (dd, 1 H, $J_{2,3}=6.1$, H-2'), 4.76 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1'), 4.43 (d, 1 H, $J_{4'a,4'b}=12.2$, H-4'a), 4.29 (m, 2 H, CH_2CH_3), 3.88 (dd, 1 H, H-4'b), 2.59 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.35 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.5 (C=O), 159.9 (C-5*), 143.0 (C-2*), 114.7 (C-3), 112.0 (C-4), 83.1 (C-2'*), 82.2 (C-3'*), 77.1 (C-1'), 71.2 (C-4'), 60.2 (CH_2CH_3), 14.2 (CH_2CH_3^*), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3^*$).
FABMS	m/z 319 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{S}$: C, 45.28; H, 4.43. Encont.: C, 45.50; H, 4.45.

1,3-Dihidro-3-metil-4-(2',3'-*O*-sulfonil- β -D-eritrofuranosil)-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (6).

Producto de partida: mezcla (7:1) de los eritrofuranosilderivados **86** y **87**²³⁸.

$x=3.5$ ml (24.85 mmol).

$y=35$ ml.

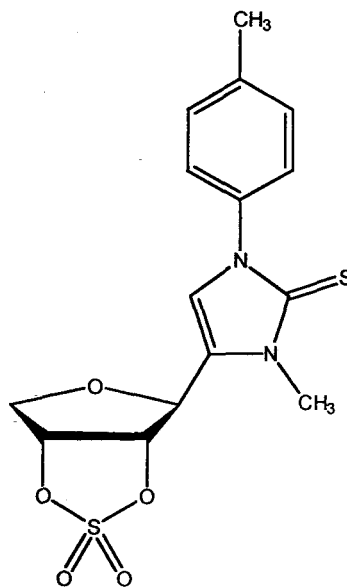
$z=0.75$ ml (9.24 mmol).

$m=0.79$ g (2.258 mmol de **86**, 0.323 mmol de **87**).

$t=3$ h y 30 min.

C.c.f: diclorometano:metanol 40:1.

Cromatografía en columna: diclorometano:metanol (en gradiente desde 100:1 hasta 60:1).



²³⁸ Ver apartado 6.2.3.2, pág. 124.

Sólido amorfo.

Rdto. 585 mg, 70%.

$[\alpha]_D^{25}$ -133° (c 1.1)

IR $\nu_{\max}$ 3019, 2926, 2868, 1516, 1454, 1393, 1300, 1211, 1069, 1015, 980 y 862 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.41-7.26 (m, 4 H, Ar), 6.85 (d, 1 H, $J_{5,1}=1.1$, H-5), 5.51 (ddd, 1 H, $J_{3',4'a}=1.9$, $J_{3',4'b}=4.4$, H-3'), 5.45 (dd, 1 H, $J_{1',2'}=2.5$, $J_{2,3}=6.5$, H-2'), 5.30 (m, 1 H, H-1'), 4.29 (dd, 1 H, $J_{4'a,4'b}=12.1$, H-4'a), 4.10 (dd, 1 H, H-4'b) 3.72 (s, 3 H, N- CH_3), 2.39 (s, 3 H, PhCH_3)

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 165.8 (C=S), 138.8-125.6 (6 C, Ar), 123.3 (C-4), 116.3 (C-5), 83.4 (C-2'), 82.8 (C-3'), 76.1 (C-1'), 70.0 (C-4'), 32.9 (N CH_3), 21.1 (PhCH_3).

FABMS m/z 391 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$: C, 48.90; H, 4.38; N, 7.60. Encont.: C, 48.94; H, 4.44; N, 7.62.

*N*⁶,5'-*O*-Ditritiladenosina 2',3'-sulfato cíclico (7).

Producto de partida: **88**²³⁹.

$x=4.2$ ml (29.82 mmol).

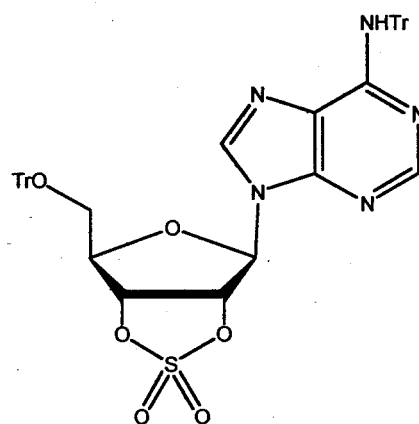
$y=25$ ml.

$z=0.8$ ml (9.85 mmol).

$m=1.36$ g (1.757 mmol).

$t=6$ h.

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1.



²³⁹ Ver apartado 6.2.3.3, pág. 125.

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (en gradiente desde 1:1 hasta 2:1).

Sólido amorfo. Se cristalizó de acetonitrilo.

Rdto. 1.2 g, 70%.

Pto. f. 201-205°C desc.

$[\alpha]_D^{21}$ +1.7° (c 1.2)

IR $\nu_{\max}$ 3142, 3054, 2928, 2882, 1601, 1479, 1458, 1373, 1283, 1211, 1084, 1024, 824, 752 y 704 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.83 (s, 1 H, H-8), 7.77 (s, 1 H, H-2), 7.34-7.18 (m, 30 H, Tr), 7.00 (s, 1 H, N^6HTr), 6.29 (dd, 1 H, $J_{1',2'} = 2.5$, $J_{2,3} = 7.0$, H-2'), 6.20 (d, 1 H, H-1'), 5.70 (dd, 1 H, $J_{3',4'} = 4.2$, H-3'), 4.63 (m, 1 H, H-4'), 3.39 (dd, 1 H, $J_{4',5'a} = 5.5$, $J_{5'a,5'b} = 10.2$, H-5'a), 3.33 (dd, 1 H, $J_{4',5'b} = 5.8$, H-5'b).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 154.1 (C-6), 152.5 (C-2), 147.7 (C-4), 144.6, 143.0 (cada una 3C, C-1 de Ph), 139.1 (C-8), 128.8-126.9 (30 C, Ph), 121.2 (C-5), 88.3 (C-1'), 87.1 (CPh_3), 83.7 (C-2'), 83.5 (C-4'), 83.1 (C-3'), 71.4 (-C- de Tr), 62.5 (C-5').

FABMS m/z 836 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: C, 70.83; H, 4.83; N, 8.61. Encont.: C, 70.91; H, 4.94; N, 8.88.

3-Acetil-2-metil-5-(2',3'-*O*-sulfonil- β -D-eritrofuranosil)pirrol (8).

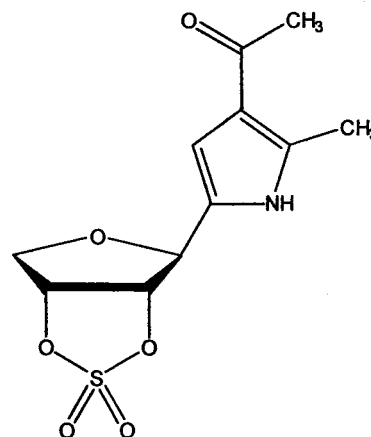
Sobre una disolución agitada de 90^{240} (513 mg, 2.280 mmol) en DMF (11 ml) se añadió a 0°C, bajo argón, hidruro sódico (80% en parafina, 328 mg, 10.9 mmol). La reacción se mantuvo a esa temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente otros 20 minutos más. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a -40°C y se transfirió una

²⁴⁰ Ver apartado 6.2.3.4, pág. 125.

-40°C durante una hora, controlando la reacción por c.c.f. con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1). La reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con H₂O. Las fases acuosas de los lavados se extrajeron con AcOEt y las fases orgánicas resultantes se unieron para secarlas (MgSO₄), filtrarlas y llevarlas a sequedad.

El residuo se purificó en columna cromatográfica (acetato de etilo:éter de petróleo 3:1), obteniéndose **8** como un sólido amorfo.

Rdto.	570 mg, 87%.
$[\alpha]_D^{21}$	-120° (c 1.3)
IR	$\nu_{\max}$ 3387, 3289 3054, 3009, 2922, 2878, 1640, 1582, 1437, 1383, 1209, 1109, 1065, 1009 y 862 cm ⁻¹ .
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 8.67 (bs, 1H, NH), 6.41 (dd, 1 H, <i>J</i> _{4,NH} = 2.8, <i>J</i> _{4,1} = 1.1, H-4), 5.55 (dd, 1 H, <i>J</i> _{1,2} = 1.5, <i>J</i> _{2,3} = 6.4, H-2'), 5.45 (m, 1H, H-3'), 5.38 (m, 1 H, H-1'), 4.29 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3',4'a} = 1.3, <i>J</i> _{4'a,4'b} = 11.9, H-4'a), 3.92 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3',4'b} = 4.2, H-4'b), 2.55 (s, 3 H, =C-CH ₃), 2.39 (s, 3 H, COCH ₃)
¹³ C RMN	(75.4 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 194.2 (COCH ₃), 136.7 (C-5*), 122.1 (C-2*), 121.3 (C-3*), 109.1 (C-4), 84.7 (C-2'), 83.2 (C-3'), 78.2 (C-1'), 70.1 (C-4'), 28.3 (COCH ₃), 13.9 (=C-CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> 288 ([M+H] ⁺).
Análisis	Calcd. para C ₁₁ H ₁₃ NO ₆ S: C, 45.99; H, 4.56; N, 4.88. Encont.: C, 46.23; H, 4.57; N, 5.13.



6.3.2. SÍNTESIS DE AMINO Y FLUORODERIVADOS VÍA APERTURA REGIOSELECTIVA DE LOS SULFATOS CÍCLICOS

6.3.2.1. Apertura regioselectiva de los sulfatos cíclicos con azida sódica.

6.3.2.1.1. Síntesis de azidohexofuranosas.

Sobre una disolución del correspondiente sulfato cíclico (1 mmol) en DMF (5 ml), se añadió azida sódica (2 mmol) y se agitó a 50°C durante t_1 minutos. La reacción se controló por c.c.f. hasta observar la total desaparición del producto de partida. Se eliminó el disolvente y el bruto obtenido se disolvió en THF (5 ml). Se añadió H₂SO₄ conc. (50 µl) y H₂O (18 µl) agitándose a temperatura ambiente durante t_2 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y se lavó tres veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. La purificación del azidoderivado correspondiente se llevó a cabo en columna cromatográfica.

6-Azido-6-desoxi-1,2-O-isopropiliden-3-O-mesil- α -D-glucofuranosa (9).

Producto de partida: 1

t_1 = 13 min.

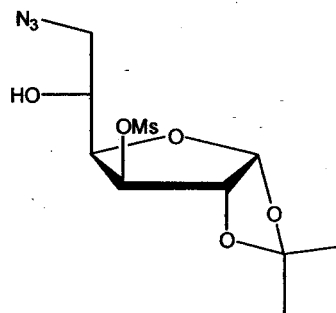
t_2 = 60 min.

C.c.f: éter:éter de petróleo 6:1.

Se purificó con éter:éter de petróleo 1:2 obteniéndose 9 como un sirupo.

Rdto. 284 mg, 88%.

$[\alpha]_D^{21}$ -27° (c 1.1)



IR	$\nu_{\max}$ 3528, 2106, 1360, 1171, 1088, 1020, 943 y 851 cm^{-1} .
^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.93 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.6$, H-1), 5.14 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.7$, H-3), 4.75 (d, 1 H, H-2), 4.22 (dd, 1 H, $J_{4,5}=9.3$, H-4), 3.97 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}=2.8$, $J_{5,6b}=6.0$, H-5), 3.64 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}=12.7$, H-6a), 3.52 (dd, 1 H, H-6b), 3.15(s, 3 H, OMs), 1.52, 1.33 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).
^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 112.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.9 (C-1), 83.1 (C-2), 81.1 (C-3), 78.7 (C-4), 67.3 (C-5), 54.0 (C-6), 38.0 (OMs), 26.5, 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).
FABMS	m/z 346 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 308.0552 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$). Obsd.: 308.0548.
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_3\text{S}$: C, 37.14; H, 5.30; N, 13.00; S, 9.92. Encont.: C, 37.32; H, 5.23; N, 12.56; S, 10.14.

3-*O*-Acetil-6-azido-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**10**).

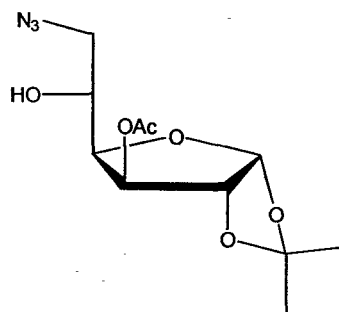
Producto de partida: **91**²⁴¹

t_1 = 15 min.

t_2 = 60 min.

C.c.f: éter:éter de petróleo 2:1.

Se purificó con éter:éter de petróleo 1:2 para obtener **10** como un sólido amorfo.



Rdto. 238 mg, 83%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +9° (c 0.8).

IR $\nu_{\max}$ 3472, 2104, 1742, 1375, 1228, 1084, 1024 y 864 cm^{-1} .

²⁴¹ Ver apartado 6.2.4.1, pág. 126

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.89 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.6$, H-1), 5.27 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.6$, H-3), 4.58 (d, 1 H, H-2), 4.17 (dd, 1 H, $J_{4,5}=9.2$, H-4), 3.72 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}=2.7$, $J_{5,6b}=6.4$, H-5), 3.58 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}=12.7$, H-6a), 3.47 (dd, 1 H, H-6b), 2.16 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.53, 1.32 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 171.2 (CO), 112.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.7 (C-1), 83.0 (C-2), 79.3 (C-4), 76.4 (C-3), 67.5 (C-5), 53.9 (C-6), 26.5, 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.6 (OCOCH_3).
FABMS	m/z 310 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_3$: C, 45.99; H, 5.96; N, 14.63. Encont.: C, 46.24; H, 5.58; N, 14.28.

6-Azido-3-O-bencil-6-desoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa²⁴² (11).

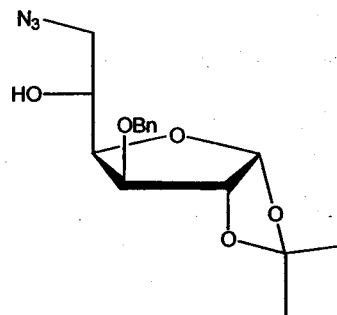
Producto de partida: 92²⁴³

t_1 = 15 min.

t_2 = 25 min.

C.c.f: éter:éter de petróleo 1:1.

Se purificó con éter:éter de petróleo 1:4
obteniéndose 11 como un sirupo.



Rdto. 264 mg, 79%.

$[\alpha]_D^{28}$ -54° (c 1.1).

IR ν_{max} 3493, 2104, 1080 y 1022 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.39-7.33 (m, 5 H, ar), 5.93 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.75 (d, 1 H, $J_{\text{H,H}}=11.8$, CHHPh), 4.64 (d, 1 H, H-

²⁴² Saeki, H.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2471-2476.

²⁴³ Ver apartado 6.2.4.2, pág. 126.

	2), 4.53 (d, 1 H, CHHPH), 4.09 (m, 3 H, H-3, H-4, y H-5), 3.54 (m, 1 H, H-6a), 3.42 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=5.4$, $J_{6a,6b}=12.5$, H-6b), 2.28 (d, 1 H, $J_{5,OH}=4.2$, OH), 1.49, 1.33 (cada uno s, cada uno 3 H, C(CH ₃) ₂).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 136.8-127.9 (6 C, Ar), 111.9 (C(CH ₃) ₂), 105.1 (C-1), 81.9 (C-2), 81.4, 79.8 (C-3 y C-4), 71.9 (CH ₂ Ph) 68.3 (C-5), 54.3 (C-6), 26.7, 26.2 (C(CH ₃) ₂).
FABMS	m/z 358 ([M+Na] ⁺).
HREIMS	m/z calcd. para C ₁₅ H ₁₈ N ₃ O ₅ : 320.1246 ([M-CH ₃] ⁺). Obsd.: 320.1243.

3,6-Diazido-3,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-α-D-alofuranosa (12).

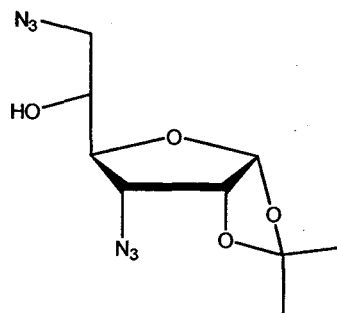
Producto de partida: 93²⁴⁴

t_1 = 10 min.

t_2 = 30 min.

C.c.f: acetato de etilo:éter de petróleo 1:2.

Se purificó con éter:éter de petróleo 1:2
obteniéndose **12** como un sólido amorfo.



Rdto.	216 mg, 80%.
$[\alpha]_D^{26}$	+128° (c 1.0)
IR	$\nu_{\max}$ 2108, 1379, 1262, 1107, 1026 y 872 cm ⁻¹ .
¹ H RMN	(500 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): δ 5.80 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.6$, H-1), 4.77 (dd, 1 H, $J_{2,3}=4.7$, H-2), 4.08-4.05 (m, 1 H, H-4), 4.07-4.03 (m, 1 H, H-5), 3.58 (dd, 1 H, $J_{3,4}=8.9$, H-3), 3.54 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=7.6$, $J_{6a,6b}=12.7$, H-6a), 3.45 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=3.7$, H-6b), 2.37 (d, 1 H, $J_{5,OH}=3.5$, OH), 1.59, 1.38 (cada uno s, cada uno 3 H, C(CH ₃) ₂).

²⁴⁴ Ver apartado 6.2.4.3, pág. 127.

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 113.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.1 (C-1), 80.6 (C-2), 77.7 (C-4), 70.3 (C-5), 60.2 (C-3), 52.7 (C-6), 26.4 (2C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).
FABMS	m/z 293 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_6$: C, 40.00; H, 5.22; N, 31.10. Encont.: C, 40.18; H, 4.93; N, 30.75.

6-O-Acetil-5-azido-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden- β -L-idofuranosa (13).

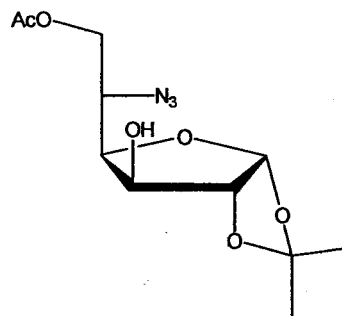
Producto de partida: 2

t_1 = 90 min.

t_2 = 30 min.

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1.

Se purificó con éter:éter de petróleo 1:1, 3:1 para obtener 13 como un sólido cristalino.



Rdto.	70%.
Pto. f.	72-74°C.
$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$	-57° (c 1.0).
IR	ν_{max} 3443, 2104, 1740, 1373, 1260, 1082 y 1020 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.98 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.53 (d, 1 H, H-2), 4.32 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}=11.7$, H-6a), 4.22 (m, 1 H, H-3), 4.14 (dd, 1 H, H-6b), 4.13 (dd, 1 H, $J_{3,4}=2.5$, H-4), 3.94 (t d, 1 H, $J_{4,5}=7.6$, $J_{5,6a}=3.4$, $J_{5,6b}=7.6$, H-5), 2.66 (d, 1 H, OH), 2.13(s, 3 H, OCOCH_3), 1.50, 1.32 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 170.9 (CO), 112.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.5 (C-1), 85.2 (C-2), 79.6 (C-4), 75.2 (C-3), 63.8 (C-6), 59.8 (C-5), 26.7, 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.6 (OCOCH_3).
FABMS	m/z 310 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis Calcd. para $C_{11}H_{17}O_6N_3$: C, 45.99; H, 5.96; N, 14.63. Encont.: C, 46.04; H, 5.94; N, 14.77.

6.3.2.1.2. Síntesis de azidonucleósidos.

Se disolvió el sulfato cíclico correspondiente (m mg) en DMF (x ml) y se termostató a 30°C. Bajo una corriente positiva de argón se añadió azida sódica (y mg) y se agitó durante t_1 minutos (control por c.c.f.). A presión reducida se eliminó el disolvente y el bruto obtenido se disolvió en THF (x ml). Sobre la mezcla se añadió H_2SO_4 conc. (40 $\mu\text{l}/\text{mmol}$) y H_2O (16 $\mu\text{l}/\text{mmol}$) agitándose a temperatura ambiente durante t_2 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. La purificación del azidoderivado correspondiente se llevó a cabo en columna cromatográfica.

5-(3'-Azido-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (14).

Producto de partida: 4

$t_1 = 90$ min.

$t_2 = 15$ min.

$m = 750$ mg (2.358 mmol).

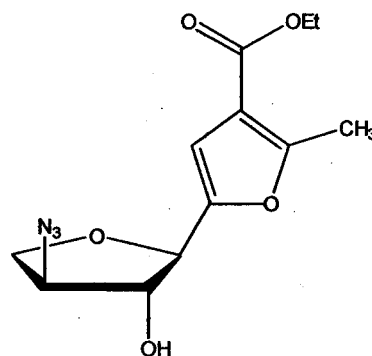
$x = 13.3$ ml.

$y = 305$ mg (4.753 mmol).

C.c.f: diclorometano.

Se eluyó con éter:éter de petróleo 1:1 para obtener

14 como un sólido amorfo.



Rdto. 583 mg, 88%.

$[\alpha]_D^{29} -43^\circ$ (c 1.0).

IR ν_{max} 3449, 3038, 2976, 2938, 2882, 2103, 1701, 1514, 1462, 1426, 1370, 1262, 1229, 1086, 864 y 777 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.65 (s, 1 H, H-4), 4.64 (d, 1 H, $J_{1,2} = 5.5$, H-1'), 4.47 (m, 1 H, H-2'), 4.27 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.17 (dd, 1 H, $J_{3,4a} = 6.1$, $J_{4a,4'b} = 9.8$, H-4'a), 4.06 (m, 1 H, H-3'), 3.97 (dd, 1 H, $J_{3,4'b} = 4.5$, H-4'b), 2.57 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.52 (d, 1 H, $J_{2,\text{OH}} = 4.7$, OH), 1.33 (t, 3 H, CH_2CH_3)
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.8 (C=O), 159.8 (C-5*), 148.8 (C-2*), 114.3 (C-3), 109.8 (C-4), 79.8 (C-1*), 79.5 (C-2'), 70.2 (C-4'), 67.0 (C-3'), 60.2 (CH_2CH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 282 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 51.24; H, 5.38; N, 14.94. Encont.: C, 51.20; H, 5.35; N, 14.81.

5-(3'-Azido-3'-desoxi- β -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (15).

Producto de partida: 5

$t_1 = 45$ min.

$t_2 = 15$ min.

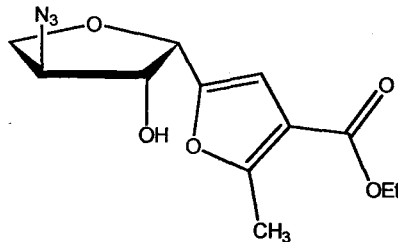
$m = 125$ mg (0.393 mmol).

$x = 2.2$ ml.

$y = 51$ mg (0.794 mmol).

C.c.f: diclorometano y diclorometano:metanol 4:1.

Se eluyó con éter:éter de petróleo (en gradiente desde 1:1 hasta 3:1) para obtener 15 como un sirupo.



Rdto. 97 mg, 88%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +33^\circ$ (c 0.9).

IR ν_{max} 3455, 2976, 2938, 2885, 2106, 1707, 1424, 1377, 1262, 1229, 1107, 1067, 1017, 957, 868 y 779 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.71 (s, 1 H, H-4), 4.98 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1'), 4.35 (dd, 1 H, $J_{3,4a}=5.4$, $J_{4a,4b}=9.8$, H-4'a), 4.30-4.29 (m, 1 H, H-2'), 4.28 (c, 2 H, $^3J_{\text{HH}}=7.1$, CH_2CH_3), 4.22-20 (m, 1 H, H-3'), 3.86 (dd, 1 H, $J_{3,4b}=2.6$, H-4'b), 2.58 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.34 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.6 (C=O), 159.7 (C-5*), 147.1 (C-2*), 114.5 (C-3), 110.7 (C-4), 76.8 (C-1'), 76.4 (C-2'), 70.4 (C-4'), 66.9 (C-3'), 60.2 (CH_2CH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 282 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 51.24; H, 5.38; N, 14.94. Encont.: C, 51.12; H, 5.37; N, 14.64.

4-(3'-Azido-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (16).

Producto de partida: 6

$t_1=120$ min.

$t_2=30$ min.

$m=675$ mg (1.833 mmol).

$x=10$ ml.

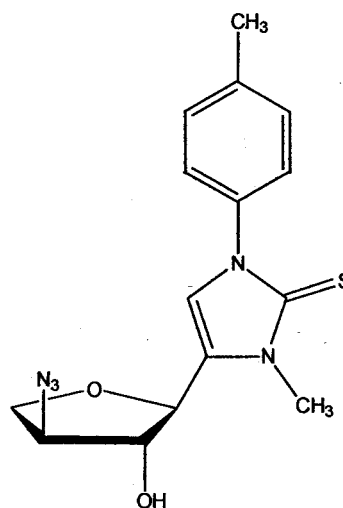
$y=196$ mg (3.023 mmol).

C.c.f: diclorometano:metanol 20:1.

Se eluyó con diclorometano y diclorometano:metanol 60:1 para obtener 16 como un sólido amorfo.

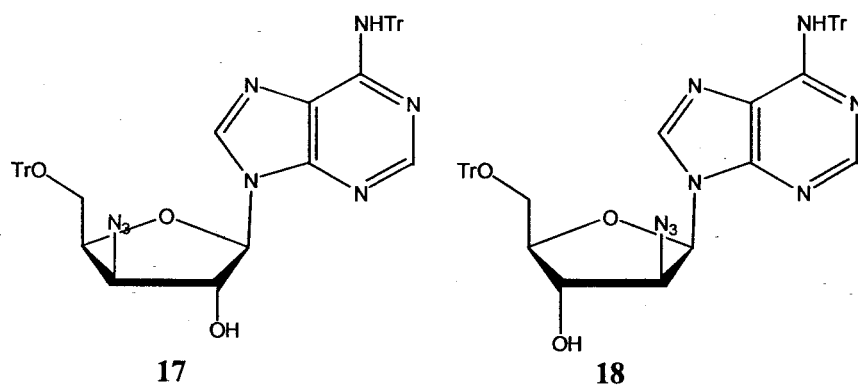
Rdto. 449 mg, 74%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -39^\circ$ (c, 1.0).



IR	$\nu_{\max}$ 3291, 3038, 2955, 2924, 2882, 2101, 1514, 1447, 1368, 1262, 1078, 1032 y 808 cm^{-1} .
^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.40-7.26 (m, 4 H, Ar), 6.85 (s, 1 H, H-5), 4.67 (d, 1 H, $J_{1,2}=4.8$, H-1'), 4.26 (m, 1 H, H-2'), 4.16 (dd, 1 H, $J_{3',4'a}=5.2$, $J_{4'a,4'b}=9.9$, H-4'a), 4.02 (m, 1 H, H-3'), 3.98 (dd, 1 H, $J_{3',4'b}=3.2$, H-4'b), 3.25 (m, 1 H, OH), 3.68 (s, 3 H, N- CH_3), 2.39 (s, 3 H, PhCH_3).
^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.8 (C=S), 138.5-125.9 (6 C, Ar), 127.7 (C-4), 116.1 (C-5), 79.5 (C-2'), 78.5 (C-1'), 70.3 (C-4'), 67.6 (C-3'), 32.9 (N CH_3), 21.1 (PhCH_3).
FABMS	m/z 332 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 54.36; H, 5.17; N, 21.13. Encont.: C, 54.21; H, 5.34; N, 20.60.

9-(3'-Azido-3'-desoxi-5'-*O*-tritol- β -D-xilofuranosil)-*N*⁶-tritoladenina (17) y 9-(2'-Azido-2'-desoxi-5'-*O*-tritol- β -D-arabinofuranosil)-*N*⁶-tritoladenina (18).



Producto de partida: 7

t_f = 2 h y 15 min.

$m = 450$ mg (0.553 mmol).

$x = 10$ ml.

$y = 72$ mg (1.108 mmol).

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1 y diclorometano:metanol 15:1.

Se purificó en columna cromatográfica con éter:éter de petróleo 1:1, obteniéndose los productos **17** y **18** como sólidos amorfos.

Datos del compuesto **17**:

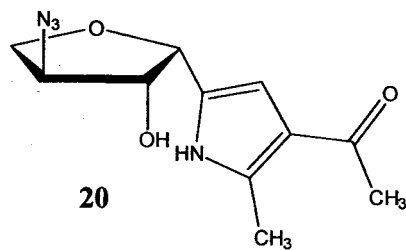
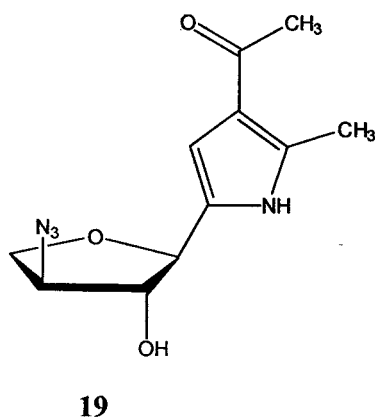
Rdto.	257 mg, 60%.
$[\alpha]_D^{28}$	-48.5° (c 1.0)
IR	$\nu_{\max}$ 3407, 3354, 3054, 2926, 2863, 2108, 1601, 1454, 1370, 1292, 1223, 1088, 1026, 909, 801, 745 y 706 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.92 (s, 1 H, H-8), 7.87 (s, 1 H, H-2), 7.31-7.16 (m, 30 H, Tr), 7.01 (s, 1 H, N^6HTr), 5.80 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1'), 4.68 (m, 1 H, H-2'), 4.53 (m, 1 H, H-4'), 4.20 (m, 1 H, H-3'), 3.34 (m, 2 H, H-5'a y H-5'b).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 154.1 (C-6), 151.4 (C-2), 147.3 (C-4), 144.6, 143.3 (cada una 3C, C-1 de Ph), 137.8 (C-8), 128.9-126.9 (30 C, Ph), 121.1 (C-5), 91.4 (C-1'), 87.3 (CPh_3), 80.6 (C-4'), 79.4 (C-2'), 71.5 (CPh_3), 65.4 (C-3'), 62.0 (C-5').
FABMS	m/z 799 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
HRCIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_3$: 777.3302 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Obsd.: 777.3273.

Datos del compuesto **18**:

Rdto.	17 mg, 4%.
$[\alpha]_D^{23}$	-12.8° (c 0.8)

IR	$\nu_{\max}$ 3352, 3057, 3032, 2920, 2878, 2110, 1607, 1512, 1460, 1366, 1282, 1223, 1107, 1069, 870, 748 y 704 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.99 (s, 1 H, H-8), 7.94 (s, 1 H, H-2), 7.46-7.23 (m, 30 H, Tr), 7.03 (s, 1 H, N^6HTr), 6.44 (d, 1 H, $J_{1,2}=6.0$, H-1'), 4.49 (m, 1 H, H-3'), 4.31 (m, 1 H, H-2'), 4.02 (m, 1 H, H-4'), 3.54 (dd, 1 H, $J_{4',5'a}=5.3$, $J_{5'a,5'b}=10.2$, H-5'a), 3.48 (dd, 1 H, $J_{4',5'b}=5.3$, H-5'b).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 154.1 (C-6), 152.1 (C-2), 148.3 (C-4), 144.9, 143.4 (cada una 3C, C-1 de Ph), 138.8 (C-8), 129.0-126.9 (30 C, Ph), 120.6 (C-5), 87.3 (CPh_3), 83.0 (C-1'), 82.3 (C-4'), 75.6 (C-3'), 71.5 (CPh_3), 67.9 (C-2'), 63.0 (C-5').
FABMS	m/z 799 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
HRCIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_3$: 777.3302 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Obsd.: 777.3265.

3-Acetil-5-(3'-azido-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (19) y 3-acetil-5-(3'-azido-3'-desoxi- β -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (20).



Producto de partida: 8

t_1 = 1 h y 30 min.

t_2 = 15 min.

m = 500 mg (1.742 mmol).

x = 9 ml.

y = 150 mg (1.108 mmol).

C.c.f: acetato de etilo:éter de petróleo 3:1 y diclorometano:metanol 4:1.

Se purificó en columna cromatográfica con acetato de etilo:éter de petróleo (en gradiente desde 1:1 hasta 3:1), obteniéndose un sólido amorfo que resultó ser una mezcla (2.7:1) de 19 y 20.

Rdto.	314 mg, 72% ²⁴⁵ .
IR	$\nu_{\max}$ 3325, 2922, 2103, 1632, 1588, 1441, 1364, 1246, 1111, 1065, 953 y 810 cm^{-1} .
¹ H RMN ²⁴⁶	(500 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): δ 8.91 (bs, 1H, NH b), 8.71 (bs, 1H, NH a), 6.46 (d, 1 H, $J_{4,\text{NH}}$ = 2.6, H-4 b), 6.43 (d, 1 H, $J_{4,\text{NH}}$ = 2.6, H-4 a), 4.94 (d, 1 H, $J_{1,2}$ = 3.0, H-1' b), 4.69 (d, 1 H, $J_{1,2}$ = 4.0, H-1' a), 4.36 (dd, 1 H, $J_{3,4'a}$ = 5.2, $J_{4'a,4'b}$ = 9.8, H-4'a, b), 4.23-4.22 (m, 3 H, H-2' a , H-2' b y H-3' b), 4.15 (dd, 1 H, $J_{3,4'a}$ = 4.8, $J_{4'a,4'b}$ = 9.8, H-4'a, a), 4.10 (m, 1 H, H-3' a), 4.03 (dd, 1 H, $J_{3,4'b}$ = 2.3, H-4'b, a), 3.87 (dd, 1 H, $J_{3,4'b}$ = 2.0, H-4'b, b), 3.44 (bs, 1 H, OH a), 3.10 (bs, 1 H, OH b), 2.50 (s, 3 H, =C-CH ₃ a), 2.47 (s, 3 H, =C-CH ₃ b), 2.36 (s, 3 H, COCH ₃ b), 2.35 (s, 3 H, COCH ₃ a).
¹³ C RMN ²⁴⁶	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 195.4 (COCH ₃ b), 195.4 (COCH ₃ a), 136.0 (2C, C-5* a y b), 126.9 (C-2* a), 123.8 (C-2* b), 120.8 (2C, C-3 a y b), 110.2 (C-4 b), 109.0 (C-4 a), 81.5 (C-1' a), 80.8 (C-2' a),

²⁴⁵ Rto. correspondiente a la mezcla de anómeros.

²⁴⁶ Las asignaciones indicadas con **a** y **b** corresponden a 19 y 20 respectivamente.

77.1 (C-1' b), 77.0 (C-2' b), 70.6 (C-4' a), 70.4 (C-4' b), 68.0 (C-3' a),
67.3 (C-3' b), 28.3 (2C, COCH₃ a y b), 14.1 (2C, =C-CH₃ a y b).

FABMS

m/z 251 ([M+H]⁺).

6.3.2.2. Obtención de aminoderivados.

6.3.2.2.1. Receta general para la reducción de las azidohexofuranosas y los azidonucleósidos.

Se disolvió el azidoderivado (m mg) en MeOH (x ml) y se hidrogenó a temperatura ambiente y 1 atm. de presión durante t min. en presencia de Pd/C al 10% (y mg). La mezcla de reacción se filtró sobre celita para eliminar el catalizador y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se purificó según se indica en cada caso.

6-Amino-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-mesil- α -D-glucofuranosa (21).

Obtenido a partir de: **9**

$t = 45$ min.

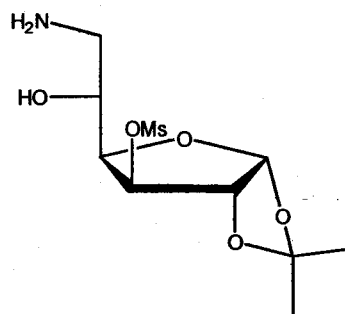
$m = 63$ mg (0.195 mmol).

$x = 5$ ml.

$y = 6.3$ mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 4:1.

Se purificó en columna cromatográfica con diclorometano: metanol 4:1 para dar **21** como un sólido amorfo.



Rdto. 57 mg, 98%.

$[\alpha]_D^{24} -44^\circ$ (c 1.0)

IR $\nu_{\max}$ 3368, 3304, 1348, 1171, 1086, 1018 y 959 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.87 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 5.02 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.8$, H-3), 4.70 (d, 1 H, H-2), 4.02 (dd, 1 H, $J_{4,5}=9.3$, H-4), 3.72 (m, 1 H, H-5), 3.15(s, 3 H, Ms), 3.05 (d ancho, 1 H,

	$J_{6a,6b}=12.7$, H-6a), 2.84 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=6.0$, H-6b), 1.50, 1.32 (cada uno s, cada uno 3 H, $C(CH_3)_2$).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 112.5 ($C(CH_3)_2$), 105.0 (C-1), 83.5 (C-2), 82.3 (C-3), 79.6 (C-4), 67.4 (C-5), 43.8 (C-6), 38.0 (1C, OMs), 26.5, 26.1 ($C(CH_3)_2$).
FABMS	m/z 298 ($[M+H]^+$).
HRCIMS	m/z calcd. para $C_{10}H_{20}NO_7S$: 298.0960 ($[M+H]^+$). Obsd.: 298.0951.

3,6-Diamino-3,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa (22).

Obtenido a partir de: 12

$t=90$ min.

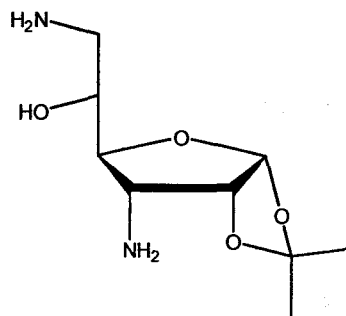
$m=100$ mg (0.370 mmol).

$x=9.6$ ml.

$y=20$ mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 4:1.

El residuo se caracterizó sin purificación adicional.



Rdto.	100%.
$[\alpha]_D^{24}$	+50° (c 1.0)
IR	$\nu_{\max}$ 3372, 3304, 1589, 1377, 1217, 1098, 1017 y 874 cm^{-1} .
1H RMN	(500 MHz, $MeOH-d_4$, δ ppm, J Hz): δ 5.75 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.56 (dd, 1 H, $J_{2,3}=4.8$, H-2), 3.65-3.62 (m, 1 H, H-5), 3.59 (dd, 1 H, $J_{3,4}=9.0$, $J_{4,5}=6.1$, H-4), 3.10 (dd, 1 H, H-3), 2.84 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=3.7$, $J_{6a,6b}=13.3$, H-6a), 2.69 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=6.8$, H-6b), 1.51, 1.32 (cada uno s, cada uno 3 H, $C(CH_3)_2$).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, $MeOH-d_4$, δ ppm): δ 113.2 ($C(CH_3)_2$), 105.7 (C-1), 82.2 (C-2), 83.2 (C-4), 74.7 (C-5), 58.2 (C-3), 45.6 (C-6), 26.9, 26.6 ($C(CH_3)_2$).

FABMS	m/z 219 ($[M+H]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $C_8H_{15}N_2O_4$: 203.1032 ($[M-CH_3]^+$). Obsd.: 203.1030.
HRCIMS	m/z calcd. para $C_9H_{19}N_2O_4$: 219.1345 ($[M+H]^+$). Obsd.: 219.1345.

5-Amino-5-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden- β -L-idofuranosa²⁴⁷ (23).

Obtenido a partir de: X

$t = 60$ min.

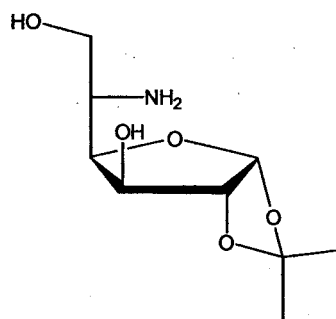
$m = 80$ mg (0.326 mmol).

$x = 8.5$ ml.

$y = 8$ mg.

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1.

El residuo se cristalizó de etanol.



Rdto.	66 mg, 92%.
Pto. f.	179-183°C.
$[\alpha]_D^{24} =$	-6° (c 0.6, metanol)
1H RMN	(500 MHz, MeOH- d_4 , δ ppm, J Hz): δ 5.89 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.46 (d, 1 H, H-2), 4.12 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.9$, H-3), 4.05 (dd, 1 H, $J_{4,5}=6.2$, H-4), 3.62 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=5.3$, $J_{6a,6b}=10.9$, H-6a), 3.52 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=6.0$, H-6b), 3.14 (m, 1 H, H-5), 1.43, 1.28 (cada uno s, cada uno 3 H, $C(CH_3)_2$).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, MeOH- d_4 , δ ppm): δ 115.1 ($C(CH_3)_2$), 108.4 (C-1), 89.6 (C-2), 83.8 (C-4), 79.2 (C-3), 67.0 (C-6), 55.8 (C-5), 29.5, 28.9 ($C(CH_3)_2$).
FABMS	m/z 220 ($[M+H]^+$).

²⁴⁷ Sacki, H.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2471-2476.

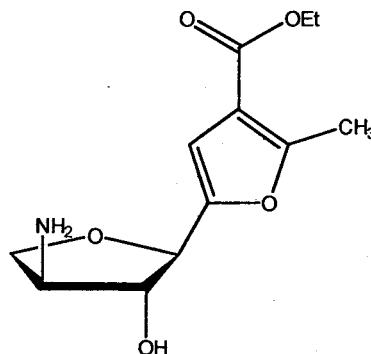
5-(3'-Amino-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-3-etoxycarbonil-2-metilfurano (24).

Obtenido a partir de: 14

 $t = 15$ min. $m = 65$ mg (0.231 mmol). $x = 6$ ml. $y = 7$ mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 4:1.

Se caracterizó sin purificación adicional.



Rdto.	55 mg, 93%.
$[\alpha]_D^{25}$	-41° (c 1.3).
IR	$\nu_{\max}$ 3445, 3356, 3300, 2976, 2930, 2874, 1711, 1584, 1460, 1425, 1377, 1298, 1227, 1086, 1034, 841 y 777 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.62 (s, 1 H, H-4), 4.60 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 5.5$, H-1'), 4.27 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.16 (m, 1 H, H-2'), 4.14 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 6.2$, $J_{4'a,4'b} = 9.8$, H-4'a), 3.73 (dd, 1 H, $J_{3',4'b} = 5.2$, H-4'b), 3.43 (m, 1 H, H-3'), 2.56 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.06 (s ancho, 1 H, OH), 1.33 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.8 (C=O), 159.6 (C-5*), 150.1 (C-2*), 114.2 (C-3), 109.8 (C-4), 81.9 (C-2'), 79.7 (C-1'), 71.9 (C-4'), 60.1 (CH_2CH_3), 59.7 (C-3'), 14.2 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 256 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: 255.1107 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 255.1101.
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 56.46; H, 6.71. Encont.: C, 56.56; H, 6.68.

4-(3'-Amino-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (25).

Obtenido a partir de: 16

$t = 28$ h.

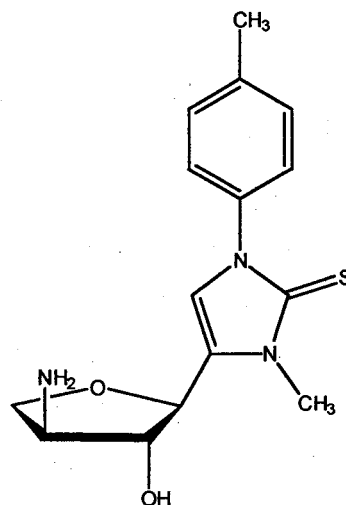
$m = 100$ mg (0.302 mmol).

$x = 7.8$ ml.

$y = 10$ mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 20:1.

Se purificó en columna cromatográfica con diclorometano: metanol (en gradiente desde 20:1 hasta 9:1) para dar **25** como un sólido amorfo.



Rdto. 75 mg, 81%.

$[\alpha]_D^{26} -68^\circ$ (c , 0.8).

IR 3345, 3040, 2926, 2870, 1514, 1447, 1368, 1271, 1219, 1103, 1032, 968, 822 y 731 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.41-7.24 (m, 4 H, Ar), 6.87 (s, 1 H, H-5), 4.64 (d, 1 H, $J_{1,2} = 6.0$, H-1'), 4.16 (dd, 1 H, $J_{3,4'a} = 6.3$, $J_{4'a,4'b} = 9.1$, H-4'a), 4.03 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 4.8$, H-2'), 3.70 (s, 3 H, N- CH_3), 3.67 (dd, 1 H, $J_{3,4'b} = 5.5$, H-4'b), 3.50-3.44 (m, 1 H, H-3'), 2.38 (s, 3 H, PhCH_3), 2.17 (s ancho, 1 H, OH).

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 164.0 (C=S), 138.4-125.7 (6 C, Ar), 127.7 (C-4), 115.6 (C-5), 81.5 (C-2'), 77.5 (C-1'), 73.5 (C-4'), 59.7 (C-3'), 32.9 (N CH_3), 21.1 (PhCH_3).

FABMS m/z 306 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HREIMS m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 305.1198 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 305.1193.

6.3.2.3. Apertura regioselectiva de sulfatos cíclicos para obtener fluoroderivados.

6.3.2.3.1. Síntesis de las fluorohexofuranosas.

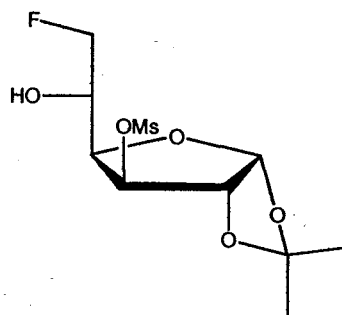
Se añadió fluoruro de tetraetilamonio dihidratado (1.5 mmol) sobre una disolución del correspondiente sulfato cíclico (1 mmol) en acetona (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el seguimiento por c.c.f. (éter:éter de petróleo 3:1) demostró la conversión total del sulfato de partida en un producto de escasa movilidad cromatográfica. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml). Se añadió H_2SO_4 (50 μl) y H_2O (18 μl) y se agitó durante t min. a temperatura ambiente. Se diluyó con AcOEt (15 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y se lavó tres veces con H_2O , se secó (MgSO_4) y se concentró a sequedad. La purificación se llevó a cabo en columna cromatográfica.

6-Desoxi -6-fluoro-1,2-*O*-isopropiliden-3-*O*-mesil- α -D-glucofuranosa (26).

Sulfato cíclico de partida: 1

$t = 15$ min.

Se eluyó con éter:éter de petróleo 2:1 obteniéndose 26 como un sirupo.



Rdto. 258 mg, 86%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -28^\circ$ (c 1.0)

IR ν_{max} 3528, 1362, 1173, 1090, 1026 y 955 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.95 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.6$, H-1), 5.13 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.7$, H-3), 4.78 (d, 1 H, H-2), 4.67 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}=2.1$, $J_{6a,6b}=9.8$, $J_{6a,F}=47.5$, H-6a), 4.59 (ddd, 1 H, $J_{5,6b}=4.7$, $J_{6b,F}=47.2$, H-

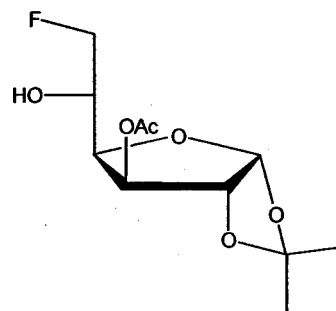
	6b), 4.28 (dd, 1 H, $J_{4,5}=9.5$, H-4), 4.01 (dddd, 1 H, $J_{5,F}=21.0$, H-5), 3.15(s, 3 H, Ms), 1.51, 1.33 (cada uno s, cada uno 3 H, $C(CH_3)_2$).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 112.8 ($C(CH_3)_2$), 105.0 (C-1), 84.4 (d, $J_{C-6,F}=168.4$, C-6), 83.2 (C-2), 81.7 (C-3), 77.3 (d, $J_{C-4,F}=7.0$, C-4), 67.4 (d, $J_{C-5,F}=18.8$, C-5), 38.0 (1C, OMs), 26.5, 26.1 ($C(CH_3)_2$).
FABMS	m/z 323 ($[M+Na]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $C_9H_{14}FO_7S$: 285.0444 ($[M-CH_3]^+$). Obsd.: 285.0438.
Análisis	Calcd. para $C_{10}H_{17}FO_7S$: C, 40.00; H, 5.71; S, 10.68. Encont.: C, 39.99; H, 6.13; S, 11.01.

3-O-Acetil-6-desoxi -6-fluoro-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (27).

Sulfato cíclico de partida: **91**²⁴⁸

$t=45$ min.

Se eluyó con éter:éter de petróleo 1:1 para obtener 27 como un sirupo.



Rdto.	227 mg, 86%.
$[\alpha]_D^{23} =$	+11° (c 1.1).
IR	ν_{max} 3489, 1742, 1460, 1425, 1379, 1088 y 1022 cm^{-1} .
1H RMN	(500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, J Hz): δ 5.90 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.6$, H-1), 5.31 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.6$, H-3), 4.67 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}=2.2$, $J_{6a,6b}=9.6$, $J_{6a,F}=47.4$, H-6a), 4.57 (ddd, $J_{5,6b}=5.3$, $J_{6b,F}=47.3$, 1 H, H-6b), 4.56 (d, 1 H, H-2), 4.22 (dd, 1 H, $J_{4,5}=9.3$, H-4), 3.85 (m, 1 H, H-5), 2.15 (s, 3 H, $OCOCH_3$), 1.52, 1.32 (cada uno s, cada uno 3 H, $C(CH_3)_2$).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): δ 170.6 (CO), 112.4 ($C(CH_3)_2$), 104.8 (C-1), 84.5 (d, $J_{C-6,F}=169.7$, C-6), 83.0 (C-2), 77.8 (d, $J_{C-4,F}=7.5$, C-4),

²⁴⁸ Ver apartado 6.2.4.1, pág. 126.

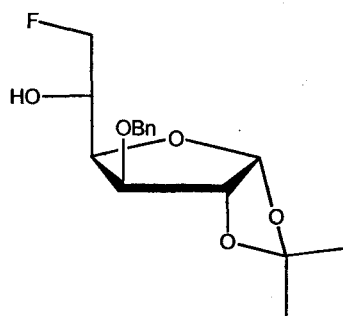
	76.3 (C-3), 67.5 (d, $J_{C-5,F}=18.8$, C-5), 26.5, 26.1 (C(CH ₃) ₂), 20.6 (OCOCH ₃).
FABMS	m/z 287 ([M+Na] ⁺).
HREIMS	m/z calcd. para C ₁₆ H ₂₁ O ₅ F: 249.0774 ([M-CH ₃] ⁺). Obsd.: 249.0780.
Análisis	Calcd. para C ₁₁ H ₁₇ FO ₆ : C, 50.00; H, 6.48. Encont.: C, 49.52; H, 6.38.

3-*O*-Bencil-6-desoxi-6-fluoro-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (28)

Sulfato cíclico de partida: **92**²⁴⁹

$t=25$ min.

Se purificó con éter:éter de petróleo 1:2
obteniéndose **28** como un sirupo.



Rdto.	218 mg, 70%.
$[\alpha]_D^{20} =$	-38° (c 0.9).
IR	$\nu_{\max}$ 3474, 1456, 1379, 1217, 1082 y 1020 cm ⁻¹ .
¹ H RMN	(500 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): δ 7.38-7.34 (m, 5 H, ar), 5.95 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.73 (d, 1 H, $J_{H,H}=11.6$, CHHPh), 4.71-4.57 (m, 1 H, H-6a), 4.64 (d, 1 H, H-2), 4.58 (d, 1 H, CHHPh), 4.60-4.48 (m, 1 H, H-6b), 4.19 (m, 1 H, H-5), 4.17 (m, 1 H, H-4), 4.14 (m, 1 H, H-3), 1.50, 1.33 (cada uno s, cada uno 3 H, C(CH ₃) ₂).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 137.0-127.8 (6C, Ar), 111.9 (C(CH ₃) ₂), 105.1 (C-1), 85.0 (d, $J_{C-6,F}=168.4$, C-6), 82.0, 81.9 (C-2,3), 78.6 (d, $J_{C-4,F}=6.3$, C-4), 72.2 (CH ₂ Ph), 68.3 (d, $J_{C-5,F}=17.6$, C-5), 26.7, 26.2 (C(CH ₃) ₂).
FABMS	m/z 335 ([M+Na] ⁺).
HREIMS	m/z calcd. para C ₁₆ H ₂₁ FO ₅ : 312.1373 ([M] ⁺). Obsd.: 312.1362.

²⁴⁹ Ver apartado 6.2.4.2, pág. 126.

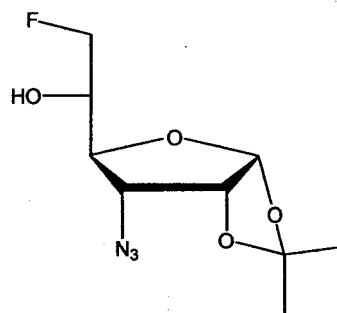
Análisis Calcd. para $C_{16}H_{21}FO_5$: C, 61.53; H, 6.78. Encont.: C, 61.26; H, 6.79.

3-Azido-3,6-didesoxi-6-fluoro-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa (29).

Sulfato cíclico de partida: **93**²⁵⁰

$t = 15$ min.

Se purificó con éter:éter de petróleo 2:1
obteniéndose **29** como un sirupo.



Rdto. 198 mg, 80%.

$[\alpha]_D^{25} = +107^\circ$ (c 1.1)

IR $\nu_{\max}$ 3472, 2112, 1379, 1258, 1111, 1026 y 874 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.82 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.6$, H-1), 4.77 (dd, 1 H, $J_{2,3}=4.8$, H-2), 4.58 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}=4.0$, $J_{6a,6b}=9.7$, $J_{6a,F}=46.6$, H-6a), 4.54 (ddd, 1 H, $J_{5,6b}=6.3$, $J_{6b,F}=47.4$, H-6b), 4.17 (m, 1 H, H-5), 4.12 (dd, 1 H, $J_{4,5}=4.6$, H-4), 3.63 (dd, 1 H, $J_{3,4}=9.2$, H-3), 2.38 (d, 1 H, $J_{5,OH}=4.3$, OH), 1.58, 1.37 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 113.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.1 (C-1), 83.2 (d, $J_{C-6,F}=169.7$, C-6), 80.5 (C-2), 76.8 (d, $J_{C-4,F}=7.3$, C-4), 70.1 (d, $J_{C-5,F}=20.1$, C-5), 60.6 (C-3), 26.4 (2C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

FABMS m/z 270 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{FO}_4\text{N}_3$: C, 43.72; H, 5.71; N, 17.00. Encont.: C, 44.16; H, 5.44; N, 16.81.

²⁵⁰ Ver apartado 6.2.4.3, pág. 127.

Obtención de 3-amino-3,6-didesoxi-6-fluoro-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-alofuranosa (30).

Se preparó a partir de **29**, siguiendo el método general descrito en el apartado 6.3.2.2.1.²⁵¹ para la reducción de los azidoderivados.

$t = 40$ min.

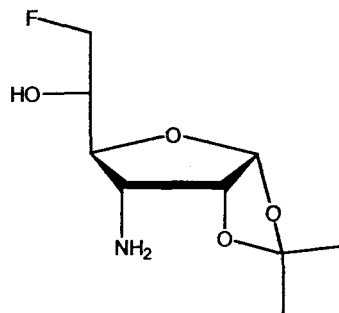
$m = 94$ mg (0.380 mmol).

$x = 9.8$ ml.

$y = 9.4$ mg.

C.c.f: éter:éter de petróleo 6:1 y
diclorometano:metanol 20:1.

Se purificó en columna cromatográfica con
diclorometano: metanol 20:1 para dar **30** como un sirupo.



Rdto. 70 mg, 83%.

$[\alpha]_D^{25} = +53^\circ$ (c 1.3)

IR $\nu_{\max}$ 3381, 3312, 1377, 1219, 1099, 1013 y 874 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.78 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1), 4.59 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}=2.6$, $J_{6a,6b}=9.9$, $J_{6a,F}=47.4$, H-6a), 4.51 (ddd, 1 H, $J_{5,6b}=4.9$, $J_{6b,F}=47.6$, H-6b), 4.46 (dd, 1 H, $J_{2,3}=4.6$, H-2), 3.95 (dddd, 1 H, $J_{5,F}=23.2$, H-5), 3.65 (dd, 1 H, $J_{4,5}=7.9$, H-4), 3.20 (dd, 1 H, $J_{3,4}=9.5$, H-3), 2.35 (bs, 1 H, OH), 1.55, 1.35 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 112.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 104.5 (C-1), 84.1 (d, $J_{\text{C-6,F}}=170.4$, C-6), 80.1 (C-2), 76.1 (d, $J_{\text{C-4,F}}=7.5$, C-4), 73.2 (d, $J_{\text{C-5,F}}=18.1$, C-5), 58.6 (C-3), 26.4, 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

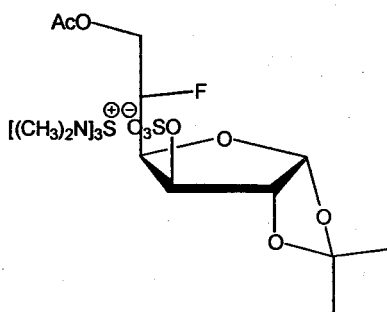
FABMS m/z 222 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

²⁵¹ Ver pág. 157

Análisis Calcd. para $C_9H_{16}FO_4N$: C, 48.86; H, 7.29; N, 6.33. Encont.: C, 49.16; H, 7.14; N, 6.18.

Apertura de (2) con TAS-F. Obtención de 6-O-acetil-5-desoxi-5-fluoro-1,2-O-isopropiliden-β-L-idofuranosa 3-sulfato de tris(dimetilamino)sulfonio (31).

Se añadió, gota a gota, a -10°C , una disolución de TAS-F (100 mg) en diclorometano (1.5 ml), sobre una disolución agitada del sulfato cíclico 2 (35 mg). Tras 24 h se calentó la mezcla de reacción hasta 35°C y se mantuvo agitando a esta temperatura otras 72 h más. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica usando diclorometano:acetona 2:1 como eluyente, para obtener 31 como un sirupo.



Rdto. 29 mg, 53%.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 5.98 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.6$, H-1), 5.01 (m, 1 H, H-2), 5.02-4.89 (m, 1 H, H-5), 4.80 (d, 1 H, $J_{3,4}=2.8$, H-3), 4.58 (m, 1 H, H-6a), 4.48-4.43 (m, 1 H, H-4), 4.48-4.39 (m, 1 H, H-6b), 2.97 (s, 18 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.10 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.49, 1.30 (cada uno s, cada uno 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 171.4 (CO), 112.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 105.0 (C-1), 90.3 (d, $J_{\text{C-5,F}}=174.7$, C-5), 83.5 (C-2), 79.3 (d, $J_{\text{C-3,F}}=7.5$, C-3), 78.2 (d, $J_{\text{C-4,F}}=20.1$, C-4), 63.2 (d, $J_{\text{C-6,F}}=20.1$, C-6), 38.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 26.8, 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.7 (OCOCH_3).

Hidrólisis de (31). Obtención de 6-*O*-acetil-5-desoxi-5-fluoro-1,2-*O*-isopropiliden-β-*L*-idofuranosa (32).

Sobre una disolución de **31** (29 mg) en THF (0.4 ml) se añadió una cantidad catalítica de H₂SO₄ y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (5 ml) y se lavó con disolución satuada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y se lavó tres veces con H₂O, se secó con MgSO₄ y se llevó a sequedad. El sirupo obtenido se caracterizó sin purificación adicional.

Rdto.	15 mg, 100%.	
$[\alpha]_D^{24}$	-28° (c 0.8)	
IR	$\nu_{\max}$ 3455, 1742, 1377, 1260, 1084, 1020 y 799 cm ⁻¹ .	
¹ H RMN	(500 MHz, CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 5.94 (d, 1 H, <i>J</i> _{1,2} =3.7, H-1), 4.90 (dtd, 1 H, <i>J</i> _{5,6a} =2.6, <i>J</i> _{5,6b} =6.3, <i>J</i> _{5,F} =49.4, H-5), 4.46 (m, 1 H, H-2), 4.37 (ddd, 1 H, <i>J</i> _{6a,6b} =12.7, <i>J</i> _{6a,F} =27.0, H-6a), 4.21 (m, 1 H, H-3), 4.22 (ddd, <i>J</i> _{3,4} =2.9, <i>J</i> _{4,5} =6.3, <i>J</i> _{4,F} =17.1, 1 H, H-4), 4.29 (ddd, 1 H, <i>J</i> _{6b,F} =23.6, H-6b), 2.06 (s, 3 H, OCOCH ₃), 1.43, 1.26 (cada uno s, cada uno 3 H, C(CH ₃) ₂).	
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 170.9 (CO), 112.1 (C(CH ₃) ₂), 104.8 (C-1), 90.5 (d, <i>J</i> _{C-5,F} =176.0, C-5), 85.3 (C-2), 78.6 (d, <i>J</i> _{C-4,F} =17.6, C-4), 75.5 (d, <i>J</i> _{C-3,F} =5.7, C-3), 63.6 (d, <i>J</i> _{C-6,F} =22.6, C-6), 26.7, 26.2 (C(CH ₃) ₂), 20.6 (OCOCH ₃).	
FABMS	<i>m/z</i> 287 ([M+Na] ⁺).	
HRCIMS	<i>m/z</i> calcd. para C ₁₁ H ₁₈ FO ₆ : 265.1087 ([M+H] ⁺). Obsd.: 265.1073.	

6.3.2.3.2. Síntesis de fluoronucleósidos.

Sobre una disolución de m mg. del sulfato cíclico correspondiente en acetona para **4**, **5**, y **6**, o DMF para **7** y **8** (x ml), se añadió fluoruro de tetraetilamonio dihidratado (y mg) y se agitó a temperatura ambiente durante t_1 horas. El control de la reacción se llevó a cabo por c.c.f. Se eliminó el disolvente y el bruto de reacción se disolvió en x ml de THF. Se añadió H_2SO_4 (50 $\mu\text{l}/\text{mmol}$) y H_2O (18 $\mu\text{l}/\text{mmol}$) y se agitó a temperatura ambiente durante t_2 horas. El bruto de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y se lavó tres veces con H_2O , se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente para obtener un residuo que se purificó en columna cromatográfica.

5-(3'-Desoxi-3'-fluoro- α -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (**33**).

Sulfato cíclico de partida: **4**

$t_1 = 9$ h.

$t_2 = 3$ h.

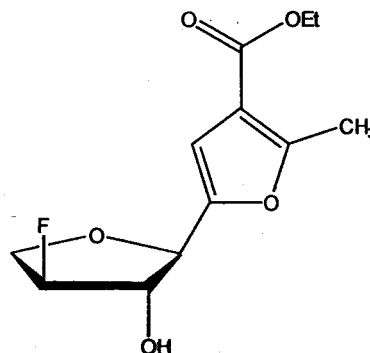
$m = 98$ mg (0.308 mmol).

$x = 1.6$ ml.

$y = 88$ mg (0.474 mmol).

C.c.f: diclorometano y diclorometano:metanol 4:1.

Se utilizó éter:éter de petróleo 1:1 como eluyente, para obtener **33**.



Rdto. 50 mg, 63%.

$[\alpha]_D^{26} -60^\circ$ (c 1.2).

IR ν_{max} 3449, 2980, 2934, 2874, 1707, 1514, 1425, 1377, 1229, 1082, 966, 862 y 777 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.63 (s, 1 H, H-4), 5.08 (ddt, 1 H, $J_{2,3}=J_{3,4'a}=1.4$, $J_{3,4'b}=4.0$, $J_{3,F}=52.7$, H-3'), 4.69-4.61 (m, 2 H, H-1' y H-2'), 4.27 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, CH_2CH_3), 4.22 (ddd, 1 H, $J_{4'a,4'b}=11.4$, $J_{4'a,F}=22.2$, H-4'a), 4.10 (ddd, 1 H, $J_{4'b,F}=34.4$, H-4'b), 2.56 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.33 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.9 (COOEt), 159.6 (C-5*), 148.9 (C-2*), 114.2 (C-3), 109.4 (C-4), 97.9 (d, 1C, $J_{\text{C-3'},F}=188.5$, C-3'), 80.4 (C-1'), 79.3 (d, 1C, $J_{\text{C-2'},F}=26.4$, C-2'), 71.8 (d, 1C, $J_{\text{C-4'},F}=23.9$, C-4'), 60.2 (CH_2CH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 259 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FO}_5$: 258.0903 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 258.0902.

5-(3'-Desoxi-3'-fluoro- β -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (34).

Sulfato cíclico de partida: 5

$t_1=6$ h.

$t_2=20$ min.

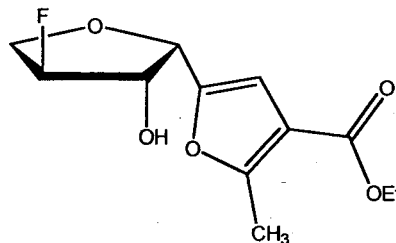
$m=83$ mg (0.261 mmol).

$x=1.3$ ml.

$y=75$ mg (0.404 mmol).

C.c.f: diclorometano y diclorometano:metanol 4:1.

Se utilizó éter:éter de petróleo 1:1 como eluyente, para obtener 34 como un sirupo.



Rdto. 27 mg, 40%.

$[\alpha]_D^{23}$ -15° (c 0.9).

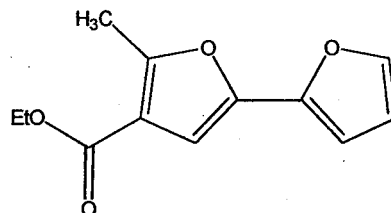
IR ν_{max} 3451, 3360, 2978, 2940, 2882, 1707, 1647, 1624, 1547, 1518, 1462, 1423, 1371, 1229, 1105, 1069, 1028, 964, 866 y 779 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.71 (s, 1 H, H-4), 5.14 (dd, 1 H, $J_{3',4'a}=3.5$, $J_{3',F}=51.8$, H-3'), 5.02 (t ancho, 1 H, $J_{1',2'}=J_{1',F}=3.1$, H-1'), 4.38 (dd, 1 H, $J_{2',F}=11.0$, H-2'), 4.34 (ddd, 1 H, $J_{4'a,4'b}=11.3$, $J_{4'a,F}=40.2$, H-4'a), 4.28 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, CH_2CH_3), 4.05 (dd, 1 H, $J_{4'b,F}=27.8$, H-4'b), 2.56 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.7 (COOEt), 159.8 (C-5*), 146.9 (C-2*), 114.5 (C-3), 110.8 (C-4), 96.4 (d, 1C, $J_{\text{C-3'},F}=181.0$, C-3'), 76.7 (C-1'), 75.3 (d, 1C, $J_{\text{C-2'},F}=27.0$, C-2'), 71.7 (d, 1C, $J_{\text{C-4'},F}=23.2$, C-4'), 60.2 (CH_2CH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 259 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FO}_5$: C, 55.81; H, 5.85. Encont.: C, 55.80; H, 5.78.

3-Etoxicarbonil-5-(fur-2'-il)-2-metilfurano (35).

Sulfato cíclico de partida: 5^{252}

Se utilizó éter:éter de petróleo 1:1 como eluyente, para obtener **35** como un sirupo.



Rdto.	11 mg, 20%.
IR	ν_{max} 2980, 2920, 2866, 1715, 1653, 1607, 1524, 1466, 1422, 1377, 1302, 1246, 1105, 1057, 1015, 976, 878 y 770 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.41 (d, 1 H, $J_{4',5'}=1.7$, H-5'), 6.77 (s, 1 H, H-4), 6.54 (d, 1 H, $J_{3',4'}=3.3$, H-5'), 6.45 (dd, 1 H, H-4'), 4.30 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, CH_2CH_3), 2.63 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.36 (t, 3 H, CH_2CH_3).

²⁵² Este producto se obtuvo como producto minoritario en la reacción de obtención de **34**.

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.8 (COOEt), 158.4 (C-5'*), 145.7 (C-2'*), 144.3 (C-2'*), 142.0 (C-5), 115.1 (C-3'), 111.3 (C-4'), 105.5 (C-3 y C-4), 60.2 (CH_2CH_3), 14.3 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 221 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$: 220.0736 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 220.0735.

4-(3'-desoxi-3'-fluoro- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (36).

Sulfato cíclico de partida: **6**

$t_1 = 3$ h.

$t_2 = 2$ h.

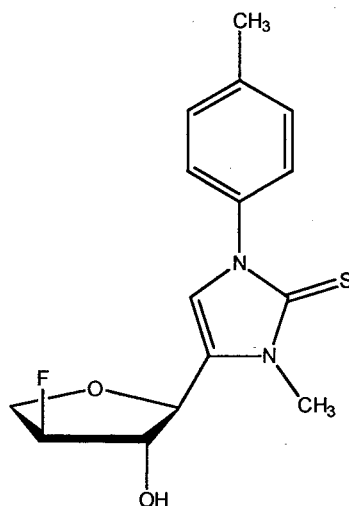
$m = 100$ mg (0.271 mmol).

$x = 1.4$ ml.

$y = 76$ mg (0.409 mmol).

C.c.f: diclorometano:metanol 20:1.

Se eluyó con diclorometano y diclorometano:metanol 40:1 para obtener **36** como un sirupo.



Rdto. 50 mg, 60%.

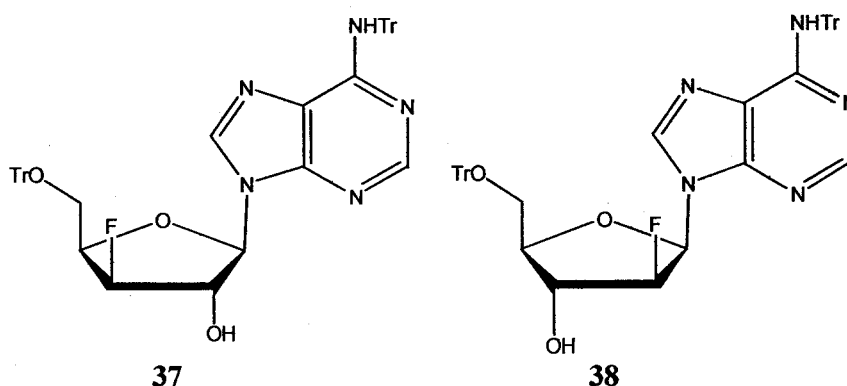
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -63^\circ$ (c , 1.0).

IR 3304, 3038, 2926, 2868, 1514, 1456, 1368, 1076, y 970 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.39-7.25 (m, 4 H, Ar), 6.83 (s, 1 H, H-5), 5.04 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 3.4$, $J_{3,\text{F}} = 51.9$, H-3'), 4.67 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.1$, H-1'), 4.45 (d ancho, 1 H, $J_{2,\text{F}} = 18.0$, H-2'), 4.22 (dd, 1 H, $J_{4'a,4'b} = 11.5$, $J_{4'a,\text{F}} = 21.9$, H-4'a), 4.07 (ddd, 1 H, $J_{3',4'b} = 3.4$, $J_{4'b,\text{F}} = 37.0$, H-4'b), 3.68 (s, 3 H, N- CH_3), 3.43 (s ancho, 1 H, OH), 2.38 (s, 3 H, PhCH_3).

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.7 (CS), 138.5-125.7 (6 C, Ar), 127.7 (C-4), 116.3 (C-5), 97.9 (d, 1C, $J_{\text{C-3',F}} = 183.5$, C-3'), 79.1 (C-1'), 78.8 (d, 1C, $J_{\text{C-2',F}} = 27.3$, C-2'), 71.9 (d, 1C, $J_{\text{C-4',F}} = 23.9$, C-4'), 32.8 (NCH_3), 21.0 (PhCH_3).
FABMS	m/z 331 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: 308.0995 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 308.0983.

9-(3'-Desoxi-3'-fluoro-5'-*O*-tritol- β -D-xilofuranosil)-*N*⁶-tritoladenina (37) y 9-(2'-desoxi-2'-fluoro-5'-*O*-tritol- β -D-xilofuranosil)-*N*⁶-tritoladenina (38).



Sulfato cíclico de partida: 7

$t_1 = 1$ h y 30 min.

$t_2 = 4$ h y 30 min.

$m = 100$ mg (0.123 mmol).

$x = 0.8$ ml.

$y = 35$ mg (0.188 mmol).

C.c.f: éter:éter de petróleo 6:1 y diclorometano:metanol 4:1.

Se purificó en columna cromatográfica con diclorometano: metanol 100:1, obteniéndose los productos 37 e 38 como sólidos amorfos.

Datos del compuesto 37:

Rdto.	72 mg, 72%.
[α]	-33° (c 1.1)
IR	$\nu_{\max}$ 3356, 3050, 2926, 2884, 1607, 1460, 1370, 1105, 1071, 907, 737 y 704 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.94 (s, 1 H, H-8), 7.82 (s, 1 H, H-2), 7.50-7.22 (m, 30 H, Tr), 7.13 (s, 1 H, N^6HTr), 6.07 (s, 1 H, H-1'), 5.04 (dm, 1 H, $J_{3',\text{F}} = 50.8$, H-3'), 4.66 (dm, 1 H, $J_{4',\text{F}} = 29.7$, H-4'), 4.58 (d ancho, 1 H, $J_{2,\text{F}} = 14.5$, H-2'), 3.63 (m, 1 H, H-5'a), 3.49 (dd, 1 H, $J_{4',5'b} = 5.2$, $J_{5'a,5'b} = 10.0$, H-5'b).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 154.2 (C-6), 151.5 (C-2), 147.3 (C-4), 144.8, 143.5 (cada una 3C, C-1 de Ph), 137.6 (C-8), 129.0-127.0 (30 C, Ph), 121.2 (C-5), 95.2 (d, 1 C, $J_{\text{C-3}',\text{F}} = 185.5$, C-3'), 91.3 (C-1'), 87.2 (CPh ₃), 81.8 (d, 1 C, $J_{\text{C-4}',\text{F}} = 19.7$, C-4'), 79.4 (d, 1 C, $J_{\text{C-2}',\text{F}} = 27.4$, C-2'), 71.6 (CPh ₃), 60.9 (d, 1 C, $J_{\text{C-5}',\text{F}} = 9.3$, C-5').
HRFABMS	Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}+\text{Na}$: 776.3013 . Obsd.: 776.2996.
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}$: C, 76.47; H, 5.35; N, 9.29. Encont.: C, 76.01; H, 5.79; N, 8.98.

Datos del compuesto 38:

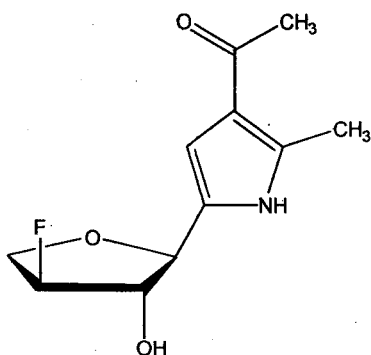
Rdto.	6 mg, 6.5%.
[α]	$\sim 0^\circ$ (c 0.6)
IR	$\nu_{\max}$ 3325, 3050, 3038, 2922, 2874, 1609, 1514, 1462, 1370, 1107, 1069, 870, 746 y 704 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.00 (s, 1 H, H-2), 7.96 (d, 1 H, $J_{\text{H-2},\text{F}} = 3.4$, H-8), 7.47-7.23 (m, 30 H, Tr), 7.03 (s, 1 H, N^6HTr), 6.48 (dd, 1 H, $J_{1',2'} = 3.1$, $J_{1',\text{F}} = 20.9$, H-1'), 4.95 (dm, 1 H, $J_{2,\text{F}} = 51.3$, H-2'),

4.51 (dm, 1 H, $J_{3',F}=16.9$, H-3'), 4.11 (m, 1 H, H-4'), 3.48 (m, 1 H, H-5'a), 3.37 (dd, 1 H, $J_{4',5'b}=5.0$, $J_{5'a,5'b}=10.1$, H-5'b).

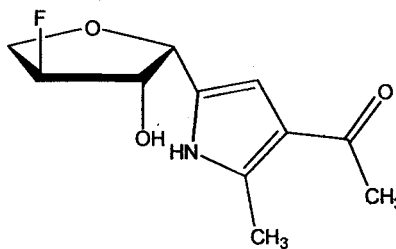
^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 154.1 (C-6), 152.1 (C-2), 148.3 (C-4), 144.8, 143.5 (cada una 3C, C-1 de Ph), 139.3 (C-8), 128.9-126.8 (30 C, Ph), 120.2 (C-5), 94.6 (d, 1 C, $J_{C-2',F}=192.8$, C-2'), 86.9 (CPh_3), 83.3 (C-4'), 82.7 (d, 1 C, $J_{C-1',F}=17.0$, C-1'), 75.4 (d, 1 C, $J_{C-3',F}=25.8$, C-3'), 71.4 (CPh_3), 63.3 (C-5').

HRFABMS Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}+\text{Na}$: 776.3013. Obsd.: 776.3023.

3-Acetil-5-(3'-desoxi-3'-fluoro- α -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (39) y 3-acetil-5-(3'-desoxi-3'-fluoro- β -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (40).



39



40

Sulfato cíclico de partida: 8

$t_1=12$ h.

$t_2=3$ h.

$m=100$ mg (0.348 mmol).

$x=1.8$ ml.

$y=98$ mg (0.527 mmol).

$y = 98$ mg (0.527 mmol).

C.c.f: diclorometano:metanol 4:1 y diclorometano:metanol 15:1.

Se purificó en columna cromatográfica con diclorometano:metanol 15:1, obteniéndose un sirupo (56 mg, 71 %) que resultó ser una mezcla (1.3:1) de **39** y **40**. Una pequeña fracción se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina.

Datos del compuesto **39**:

$[\alpha]_D^{23}$	-56° (c 0.8)
IR	$\nu_{\max}$ 3430, 3349, 3283, 2959, 2922, 2864, 1642, 1570, 1524, 1462, 1429, 1368, 1235, 1109, 1065, 957 y 868 cm^{-1} .
^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.52 (s ancho, 1 H, NH), 6.43 (d, 1 H, $J_{\text{NH},4} = 2.6$, H-4), 5.09 (dm, 1 H, $J_{3',F} = 52.1$, H-3'), 4.73 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 3.3$, H-1'), 4.40 (d ancho, 1 H, $J_{2',F} = 16.9$, H-2'), 4.26 (dd, 1 H, $J_{4'a,4'b} = 11.4$, $J_{4'a,F} = 21.9$, H-4'a), 4.06 (ddd, 1 H, $J_{3',4'b} = 3.0$, $J_{4'b,F} = 38.7$, H-4'b), 3.37 (s ancho, 1 H, OH), 2.48 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3 H, COCH_3).
^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 195.4 (COCH_3), 135.9 (C-5), 127.0 (C-2), 120.7 (C-3), 108.9 (C-4), 98.1 (d, 1 C, $J_{\text{C-}3',F} = 180.2$, C-3'), 81.6 (C-1'), 80.1 (d, 1 C, $J_{\text{C-}2',F} = 27.2$, C-2'), 71.8 (d, 1 C, $J_{\text{C-}4',F} = 22.6$, C-4'), 28.2 (COCH_3), 14.0 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 228 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{F}$: 227.0958 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 227.0957.

Datos del compuesto **40**:

$[\alpha]_D^{25}$	-53° (c 0.7)
IR	$\nu_{\max}$ 3430, 3351, 3304, 2934, 2884, 1642, 1570, 1524, 1462, 1429, 1368, 1235, 1109, 1065, 957 y 868 cm^{-1} .

^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.91 (s ancho, 1 H, NH), 6.46 (d, 1 H, $J_{\text{NH},4} = 2.6$, H-4), 5.16 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 3.8$, $J_{3',F} = 51.7$, H-3'), 5.00 (dd, 1 H, $J_{1',2} = 3.2$, $J_{1',F} = 3.4$, H-1'), 4.35 (d ancho, 1 H, $J_{2,F} = 8.7$, H-2'), 4.35 (ddd, 1 H, $J_{4'a,4'b} = 11.3$, $J_{4'a,F} = 40.7$, H-4'a), 4.04 (dd, 1 H, $J_{4'b,F} = 30.7$, H-4'b), 3.03 (s ancho, 1 H, OH), 2.46 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3 H, COCH_3).
^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 195.1 (COCH_3), 135.8 (C-5), 123.7 (C-2), 120.7 (C-3), 110.0 (C-4), 96.7 (d, 1 C, $J_{\text{C-3}',F} = 188.6$, C-3'), 76.8 (C-1'), 75.9 (d, 1 C, $J_{\text{C-2}',F} = 26.4$, C-2'), 71.4 (d, 1 C, $J_{\text{C-4}',F} = 23.9$, C-4'), 28.2 (COCH_3), 13.9 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 228 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{F}$: 227.0958 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 227.0962.

6.3.3. 3' DESOXIISOTIOCIANATONUCLEÓSIDOS.

6.3.3.1. Protección de los azidonucleósidos

6.3.3.1.1. Acetilación de los azidonucleósidos.

Sobre una disolución agitada de m mg del azidoderivado correspondiente en piridina (x ml), se añadió a 0°C anhídrido acético (y ml). La disolución se mantuvo agitándose durante t min. La reacción se controló por c.c.f. El crudo de reacción se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de H_2SO_4 2N, disolución saturada de NaHCO_3 y agua. Se secó (MgSO_4), y se concentró a sequedad. La purificación que se llevó a cabo se indica en cada caso.

5-(2'-*O*-Acetil-3'-azido-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-3-etoxycarbonil-2-metilfurano (41).

Azidoderivado de partida: 14

$t = 30$ min.

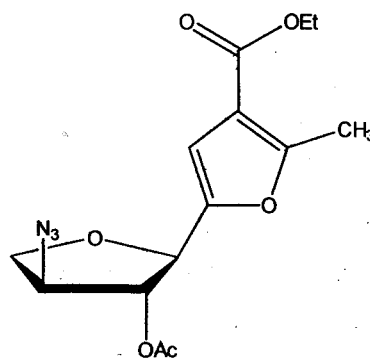
$m = 1.2$ g (4.270 mmol).

$x = 5.4$ ml.

$y = 3.6$ ml.

C.c.f: acetato de etilo:éter de petróleo 1:2.

Se purificó en columna cromatográfica con éter:éter de petróleo 1:2 para obtener 41 como un sirupo.



Rdto. 1.17 g, 85%.

$[\alpha]_D^{24}$ -69° (c 1.3).

IR $\nu_{\max}$ 2980, 2940, 2876, 2103, 1750, 1717, 1616, 1582, 1425, 1373, 1227, 1109, 1065, 864 y 777 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.67 (s, 1 H, H-4), 5.35 (m, 1 H, H-2'), 4.81 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.7$, H-1'), 4.28 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, CH_2CH_3), 4.12-4.08 (m, 2 H, H-3' y H-4'a), 4.00 (m, 1 H, H-4'b), 2.58 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.12 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.34 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.9 (OCOCH_3), 163.7 (COOEt), 159.9 (C-5*), 148.1 (C-2*), 114.4 (C-3), 109.9 (C-4), 80.7 (C-2'), 78.5 (C-1'), 71.0 (C-4'), 65.8 (C-3'), 60.2 (CH_2CH_3), 20.7 (OCOCH_3), 14.3 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 52.01; H, 5.30; N, 12.99. Encont.: C, 52.16; H, 4.86; N, 12.52.

5-(2'-O-Acetil-3'-azido-3'-desoxi- β -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (42).

Azidoderivado de partida: **15**

$t=90$ min.

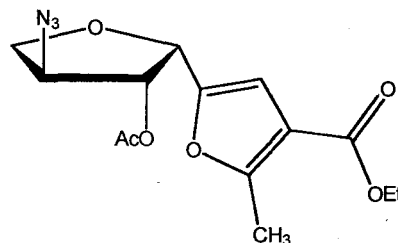
$m=78$ mg (0.276 mmol).

$x=0.35$ ml.

$y=235$ μl .

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con éter:éter de petróleo 1:1 para obtener **42** como un sirupo.



Rdto.	72 mg, 81%.
$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$	-70° (c 1.0).
IR	ν_{max} 2976, 2895, 2104, 1744, 1713, 1549, 1514, 1462, 1425, 1370, 1223, 1109, 1065, 1032, 963 y 772 cm^{-1} .

^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.60 (s, 1 H, H-4), 5.28 (dd, $J_{1,2}=4.8$, $J_{2,3}=3.0$, 1 H, H-2'), 5.11 (d, 1 H, H-1'), 4.35-4.26 (m, 3 H, H-3', H-4'a y H-4'b), 4.28 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=6.9$, CH_2CH_3), 2.55 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.98 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.33 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.5 (OCOCH_3) 163.7 (COOEt), 159.4 (C-5*), 146.9 (C-2*), 114.3 (C-3), 110.6 (C-4), 77.8 (C-2'), 75.1 (C-1'), 70.1 (C-4'), 64.8 (C-3'), 60.2 (CH_2CH_3), 20.6 (OCOCH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 52.01; H, 5.30; N, 12.99. Encont.: C, 51.68; H, 5.29; N, 12.58.

4-(2'-*O*-Acetil-3'-azido-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (43).

Azidoderivado de partida: 16

$t=40$ min.

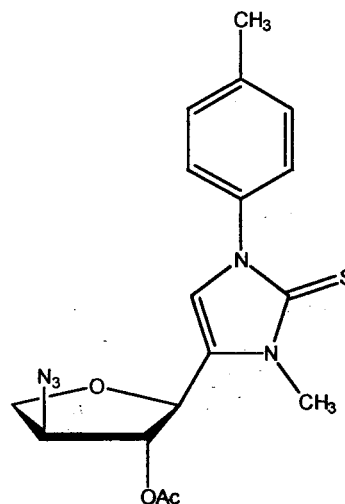
$m=360$ mg (1.087 mmol).

$x=1.4$ ml.

$y=0.9$ ml.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con éter:éter de petróleo 2:1 para obtener 43 como un sólido amorfo.



Rdto. 345 mg, 85%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -106° (c, 1.1).

IR ν_{max} 3036, 2926, 2876, 2104, 1746, 1516, 1443, 1366, 1225, 1111, 1065, 868, 824 y 758 cm^{-1} .

^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.43-7.26 (m, 4 H, Ar), 6.93 (d, 1 H, $J_{5,1} = 1.0$, H-5), 5.29-5.27 (m, 1 H, H-2'), 4.84 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.7$, H-1'), 4.18-4.12 (m, 2 H, H-3' y H-4'a), 3.95 (dd, 1 H, $J_{3,4b} = 5.3$, $J_{4a,4b} = 12.2$, H-4'b), 3.71 (s, 3 H, N- CH_3), 2.40 (s, 3 H, PhCH_3), 2.15 (s, 3 H, OCOCH_3).
^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.8 (OCOCH_3), 164.9 ($\text{C}=\text{S}$), 138.5-125.8 (6 C, Ar), 128.6 (C-4), 116.6 (C-5), 80.0 (C-2'), 76.5 (C-1'), 70.7 (C-4'), 65.8 (C-3'), 32.7 (N CH_3), 21.1 (PhCH_3), 20.7 (OCOCH_3).
FABMS	m/z 374 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C, 54.68; H, 5.13. Encont.: C, 54.34; H, 5.13.

3-Acetil-5-(2'-*O*-acetil-3'-azido-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (44) y 3-acetil-5-(2'-*O*-acetil-3'-azido-3'-desoxi- β -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (45).

Azidoderivado de partida: mezcla 2.7:1 de los compuestos **19** y **20**.

$t = 45$ min.

$m = 205$ mg (0.820 mmol).

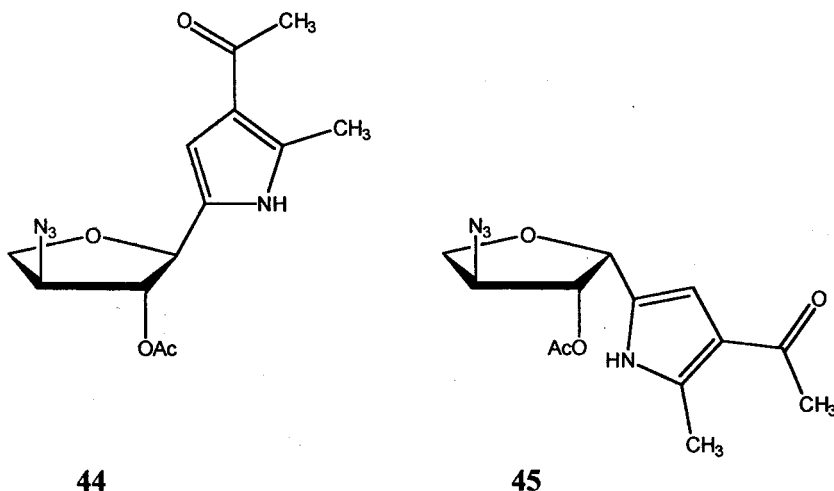
$x = 1.1$ ml.

$y = 0.7$ ml.

C.c.f: acetato de etilo:éter de petróleo 3:1 y diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó en columna cromatográfica con diclorometano:metanol 100:1 obteniéndose una primera fracción constituida por **44** puro (17 mg), y una segunda fracción mezcla (2.4:1) de **44** y **45** (193 mg, 88%²⁵³). Una pequeña fracción se purificó en placa cromatográfica preparativa.

²⁵³ Rendimiento correspondiente a la mezcla completa de los dos anómeros.



Datos del compuesto 44:

Sólido cristalino. Se recrystalizó de éter:éter de petróleo.

Pto. f. 154-156°C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} \quad -52^{\circ} (c \ 1.0)$$

IR $\nu_{\max}$ 3289, 2104, 1744, 1647, 1586, 1445, 1368, 1233, 1109, 1047,
951 y 814 cm^{-1} .

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 8.77 (s ancho, 1 H, NH), 6.48 (d, 1 H, *J*_{4,NH}= 2.6, H-4), 5.04 (m, 1 H, H-2'), 4.84 (d, 1 H, *J*_{1',2'}= 2.5, H-1'), 4.15 (m, 1 H, H-3'), 4.10-4.04 (m, 2 H, H-4'a y H-4'b), 2.53 (s, 3 H, =C-CH₃), 2.37 (s, 3 H, COCH₃), 2.15 (s, 3 H, OCOCH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 194.7 (COCH₃), 170.3 (OCOCH₃), 135.6 (C-5*), 125.8 (C-2*), 120.9 (C-3), 108.8 (C-4), 82.4 (C-2'), 80.1 (C-1'), 70.9 (C-4'), 65.8 (C-3'), 28.2 (COCH₃), 20.7 (OCOCH₃), 13.9 (=C-CH₃).

FABMS m/z 293 ($[M+H]^+$).

Análisis Calcd. para $C_{13}H_{16}N_4O_4$: C, 53.42; H, 5.52; N, 19.17. Encont.: C, 53.36; H, 5.36; N, 19.55.

Datos del compuesto **45**:

Sólido amorfo.

$[\alpha]_D^{22}$ -9° (c 0.8)

IR $\nu_{\max}$ 3298, 3034, 2957, 2928, 2888, 2104, 1744, 1645, 1586, 1516, 1445, 1370, 1227, 1111, 1065 y 949 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.46 (s ancho, 1H, NH), 6.42 (d, 1 H, $J_{4,\text{NH}} = 2.5$, H-4), 5.22 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$, $J_{2,3} = 1.3$, H-2'), 5.03 (d, 1 H, H-1'), 4.31 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 6.1$, $J_{4'a,4'b} = 9.8$, H-4'a), 4.22 (m, 1 H, H-3'), 3.76 (dd, 1 H, $J_{3',4'b} = 3.7$, H-4'b), 2.52 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.37 (s, 3 H, COCH_3), 1.98 (s, 3 H, OCOCH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 194.8 (COCH_3), 169.2 (OCOCH_3), 135.1 (C-5*), 122.7 (C-2*), 120.8 (C-3), 110.2 (C-4), 78.4 (C-2'), 75.9 (C-1'), 70.4 (C-4'), 65.5 (C-3'), 28.2 (COCH_3), 20.6 (OCOCH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).

FABMS m/z 293 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis Calcd. para $C_{13}H_{16}N_4O_4$: C, 53.42; H, 5.52; N, 19.17. Encont.: C, 53.29; H, 5.44; N, 18.90.

6.3.3.1.2. Bencilación de 14. Obtención de 5-(3'-Azido-2'-*O*-bencil-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (46).

Se disolvieron 100 mg de 14 (0.356 mmol) en DMF (1.4 ml) y se añadió a 0°C óxido de plata (165 mg, 0.712 mmol). A continuación se goteó, bajo atmósfera de argón, bromuro de bencilo (106 μ l, 0.890 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min y posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente. A las 24 h el control por c.c.f. (éter:éter de petróleo 2:1) demostró la total conversión del producto de partida. Se diluyó con éter (30 ml) y se filtró. El filtrado se lavó consecutivamente con disolución al 10% de ácido cítrico, H₂O, disolución saturada de HCO₃Na, y disolución saturada de NaCl. Se secó (MgSO₄), se filtró y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se purificó en columna cromatográfica con éter:éter de petróleo 1:4 como eluyente.

Rdto. 92 mg, 70%.

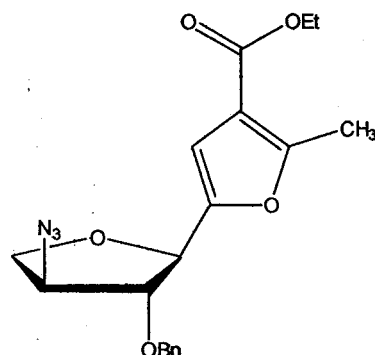
$[\alpha]_D^{23}$ -5° (c 1.3).

IR $\nu_{\max}$ 3034, 2972, 2924, 2870, 2103, 1713, 1456, 1424, 1370, 1262, 1225, 1107, 1067, 841 y 787 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): δ 7.35-7.26 (m, 5 H, Ph), 6.59 (s, 1 H, H-4), 4.75 (d, 1 H, *J*_{1',2'} = 4.9, H-1'), 4.59 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.28 (c, 2 H, ³*J*_{H,H} = 7.1, CH₂CH₃), 4.22 (m, 1 H, H-2'), 4.11 (dd, 1 H, *J*_{3',4'a} = 5.6, *J*_{4'a,4'b} = 9.3, H-4'a), 4.08 (m, 1 H, H-3'), 3.99 (dd, 1 H, *J*_{3',4'b} = 3.0, H-4'b), 2.56 (s, 3 H, =C-CH₃), 1.34 (t, 3 H, CH₂CH₃).

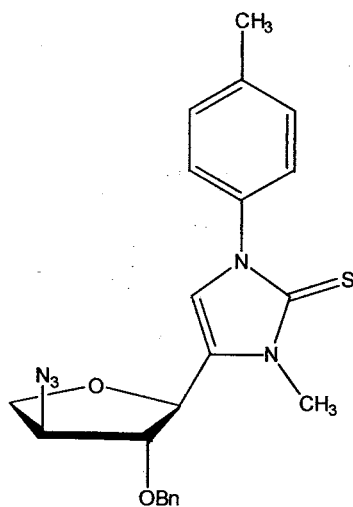
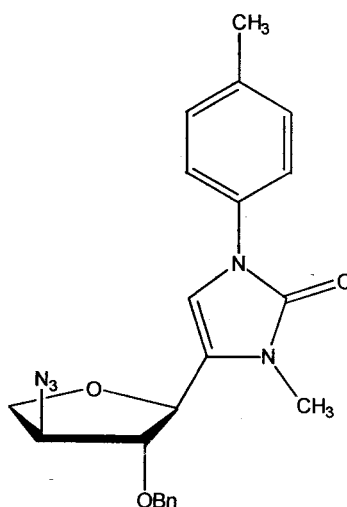
¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ 163.7 (COOEt), 159.6 (C-5*), 149.1 (C-2*), 136.7-127.7 (6 C, Ph), 114.2 (C-3), 109.5 (C-4), 86.3 (C-2'), 78.7 (C-1'), 72.5 (CH₂Ph), 70.6 (C-4'), 65.6 (C-3'), 60.1 (CH₂CH₃), 14.2 (CH₂CH₃), 13.7 (=C-CH₃).

FABMS *m/z* 394 ([M+Na]⁺).



6.3.3.1.3. Bencilación de 16. Obtención de 4-(3'-azido-2'-*O*-bencil-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-tiona (47) y 4-(3'-azido-2'-*O*-bencil-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2*H*-imidazol-2-ona (48).

Sobre una disolución de **16** (220 mg, 0.665 mmol) y NaH (50 mg al 80% en parafina) en DMF (4.2 ml) se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, bromuro de bencilo (140 μ l, 1.180 mmol). La mezcla se agitó durante 90 min y posteriormente se añadió MeOH (0.9 ml) y Et₃N (0.05 ml). Se mantuvo la agitación durante 30 minutos y se diluyó con AcOEt. Se secó con MgSO₄, se filtró y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se purificó en columna cromatográfica eluyendo en gradiente desde CH₂Cl₂ hasta CH₂Cl₂: MeOH 20:1.

**47****48**

Datos del compuesto 47:

Rdto.	82 mg, 29%.
IR	$\nu_{\max}$ 3304, 3034, 2926, 2870, 2101, 1514, 1447, 1362, 1262 y 1090 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.39-7.26 (m, 4 H, Ar), 6.61 (d, $J_{5,1} = 0.8$, 1 H, H-5), 4.72 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 4.6$, H-1'), 4.70 (d, 1 H, $J_{\text{H,H}} = 11.8$, CHHPh), 4.56 (d, 1 H, CHHPh), 4.15 (dd, 1 H, $J_{3,4'a} = 4.9$, $J_{4'a,4'b} = 9.8$, H-4'a), 4.13-4.10 (m, 1 H, H-3'), 4.06-4.04 (m, 2 H, H-2' y H-4'b), 3.62 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.40 (s, 3 H, PhCH ₃).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 164.6 (C=S), 138.4-125.8 (6 C, Ar), 127.2 (C-4), 115.8 (C-5), 86.2 (C-2'), 77.6 (C-1'), 72.7 (CH ₂ Ph), 70.8 (C-4'), 65.5 (C-3'), 32.8 (NCH ₃), 21.1 (PhCH ₃).
FABMS	m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Datos del compuesto 48:

Rdto.	110 mg, 41%
IR	$\nu_{\max}$ 3293, 3034, 2926, 2870, 2099, 1690, 1514, 1454, 1404, 1368, 1256 y 1096 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.41-7.20 (m, 4 H, Ar), 6.36 (d, $J_{5,1} = 1.0$, 1 H, H-5), 4.70 (d, 1 H, $J_{\text{H,H}} = 11.8$, CHHPh), 4.62 (da, 1 H, $J_{1,2} = 5.1$, H-1'), 4.58 (d, 1 H, CHHPh), 4.14-4.10 (m, 2 H, H-3' y H-4'a), 4.07-4.05 (m, 1 H, H-2'), 4.02-4.00 (m, 1 H, H-4'b), 3.27 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.36 (s, 3 H, PhCH ₃).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 152.4 (C=O), 136.4-121.4 (6 C, Ar), 120.6 (C-4), 107.7 (C-5), 85.6 (C-2'), 77.8 (C-1'), 72.6 (CH ₂ Ph), 70.5 (C-4'), 65.7 (C-3'), 28.1 (NCH ₃), 20.8 (PhCH ₃).

FABMS m/z ($[M+H]^+$).

6.3.3.2. Reducción de los azidonucleósidos protegidos.

Una disolución del azidoderivado (m mg) en MeOH (x ml) se hidrogenó, en presencia de Pd/C al 10% (y mg), a temperatura ambiente y 1 atm. de presión durante t min. El catalizador se eliminó por filtración sobre celita y la mezcla se llevó a sequedad. El residuo obtenido se purificó según se indica en cada caso.

5-(2'-*O*-Acetil-3'-amino-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-3-etoxycarbonil-2-metilfurano (49).

Azidoderivado de partida: 41

$t = 15$ min.

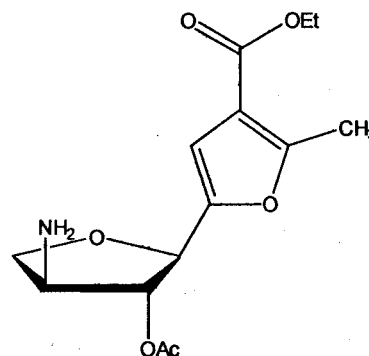
$m = 140$ mg (0.433 mmol).

$x = 11$ ml.

$y = 14$ mg.

C.c.f: éter:éter de petróleo 1:1 y
diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó en columna cromatográfica con
diclorometano:metanol 25:1 para obtener 49 como un sirupo.



Rdto. 114 mg, 89%.

$[\alpha]_D^{28} -57^\circ$ (c 1.3).

IR $\nu_{\max}$ 3383, 3316, 2976, 2938, 2876, 1721, 1615, 1584, 1425, 1373, 1235, 1109, 1040, 841 y 775 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.65 (s, 1 H, H-4), 5.04 (dd, 1 H, $J_{1',2'} = 3.7$, $J_{2',3'} = 2.1$, H-2'), 4.77 (d, 1 H, H-1'), 4.27 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.09 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 5.5$, $J_{4'a,4'b} = 9.4$, H-4'a), 3.83 (dd, 1 H, $J_{3',4'b} = 3.3$, H-4'b), 3.51 (ddd, 1 H, H-3'), 2.58 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.10 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.35 (t, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 170.5 (OCOCH_3), 163.8 (COOEt), 159.7 (C-5*), 149.1 (C-2*), 114.2 (C-3), 109.4 (C-4), 84.4 (C-2'), 78.2 (C-1'), 74.2 (C-4'), 60.1 (CH_2CH_3), 58.6 (C-3'), 20.8 (OCOCH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 56.56; H, 6.44; N, 4.71. Encont.: C, 56.44; H, 6.25; N, 4.85.

5-(2'-O-Acetil-3'-amino-3'-desoxi- β -L-treofuranosil)-3-etoxycarbonil-2-metilfurano (50).

Azidoderivado de partida: 42

$t = 15$ min.

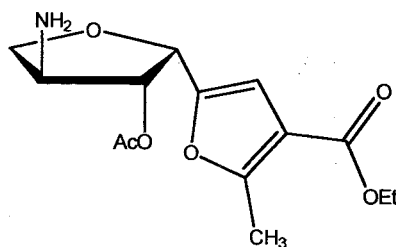
$m = 148$ mg (0.498 mmol).

$x = 11$ ml.

$y = 15$ mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó en columna cromatográfica con diclorometano:metanol 25:1 para obtener **50** como un sirupo.



Rdto.	123 mg, 83%.
$[\alpha]_D^{25}$	+ 62° (c 1.0).
IR	ν_{max} 3374, 3312, 2980, 2886, 1736, 1715, 1429, 1373, 1233, 1096, 1045 y 775 cm^{-1} .
^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.58 (s, 1 H, H-4), 5.17 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.8$, H-1'), 5.02 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 3.0$, H-2'), 4.33 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 6.1$, $J_{4'a,4'b} = 9.1$, H-4'a), 4.26 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 3.73 (m, 1 H, H-3'), 3.59 (dd, 1 H, $J_{3',4'b} = 4.5$, H-4'b), 2.55 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.97 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.35 (t, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 170.1 (OCOCH_3), 163.8 (COOEt), 159.0 (C-5*), 147.8 (C-2*), 114.1 (C-3), 109.9 (C-4), 80.7 (C-2'), 74.9 (C-1'), 73.3 (C-4'), 60.0 (CH_2CH_3), 57.1 (C-3'), 20.6 (CH_3 de OCOCH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 56.56; H, 6.44; N, 4.71. Encont.: C, 56.46; H, 6.47; N, 4.46.

4-(2'-O-Acetil-3'-amino-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2H-imidazol-2-tiona (51).

Azidoderivado de partida: 43

$t = 6$ h.

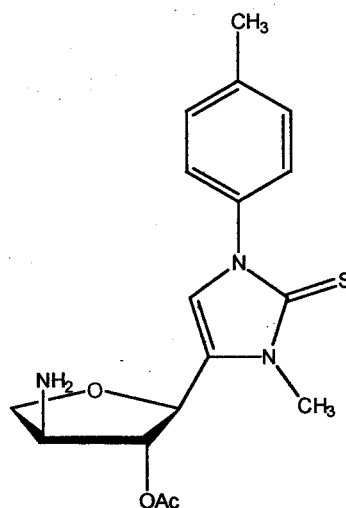
$m = 250$ mg (0.670 mmol).

$x = 17$ ml.

$y = 50$ mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 15:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano y diclorometano:metanol 15:1 para obtener **51** como un sólido amorfo.



Rdto. 154 mg, 66%.

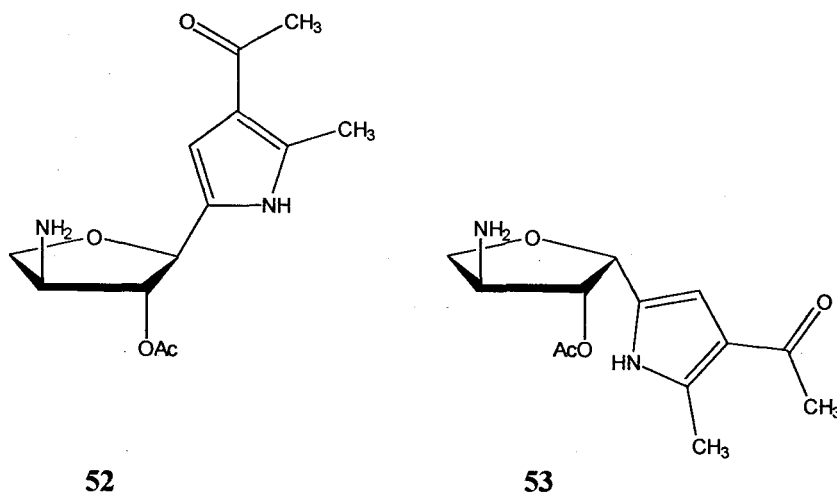
$[\alpha]_D^{27} -97^\circ$ (c, 1.1).

IR 3349, 3304, 3034, 2930, 2874, 1736, 1516, 1443, 1366, 1235, 1111, 1038, 866, 824 y 758cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.43-7.26 (m, 4 H, Ar), 6.96 (s, 1 H, H-5), 5.03 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 4.2$, $J_{2,3} = 2.5$, H-2'), 4.82 (d, 1 H, H-1'), 4.13 (dd, 1 H, $J_{3,4a} = 5.8$, $J_{4a,4b} = 9.4$, H-4'a), 3.76 (dd, 1 H, $J_{3,4b} = 3.8$,

	H-4'b), 3.73 (s, 3 H, N-CH ₃), 3.60 (m, 1 H, H-3'), 2.39 (s, 3 H, PhCH ₃), 2.13 (s, 3 H, OCOCH ₃).
¹³ C RMN	(75.4 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 170.5 (OCOCH ₃) 164.5 (C=S), 138.3-125.7 (6 C, Ar), 127.2 (C-4), 116.3 (C-5), 83.5 (C-2'), 76.2 (C-1'), 73.9 (C-4'), 58.5 (C-3'), 32.8 (NCH ₃), 21.0 (PhCH ₃), 20.8 (OCOCH ₃).
FABMS	m/z 348 ([M+H] ⁺).
Análisis	Calcd. para C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S: C, 58.77; H, 6.09; N, 12.09. Encont.: C, 58.34; H, 5.92; N, 12.23.

3-Acetil-5-(2'-O-acetil-3'-amino-3'-desoxi-α-L-treofuranosil)-2-metilpirrol (52) y 3-acetil-5-(2'-O-acetil-3'-amino-3'-desoxi-β-L-treofuranosil)-2-metilpirrol (53).



Azidoderivado de partida: mezcla 2.4:1 de los compuestos **44** y **45**.

t = 30 min.

m = 248 mg (0.849 mmol).

x = 22 ml.

y = 25 mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 15:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano y diclorometano:metanol 40:1 obteniéndose **52** y **53**.

Datos del compuesto **52**:

Sirupo.

Rdto. 119 mg, 88%²⁵⁴.

$[\alpha]_D^{25}$ -57° (*c* 0.9)

IR $\nu_{\max}$ 3354, 3291, 2881, 1736, 1645, 1589, 1518, 1449, 1368, 1236, 1109, 1036, 945 y 824 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz): δ 9.98 (s ancho, 1H, H-1), 6.44 (d, 1 H, $J_{4,\text{NH}} = 2.4$, H-4), 4.89 (m, 2 H, H-1' y H-2'), 4.09 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 4.2$, $J_{4'a,4'b} = 9.6$, H-4'a), 3.88 (d, 1 H, H-4'b), 3.68 (d, 1 H, H-3'), 2.50 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.36 (s, 3 H, COCH_3), 2.11 (s, 3 H, OCOCH_3).

^{13}C RMN (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 194.8 (COCH_3), 170.4 (OCOCH_3), 135.9 (C-5*), 127.2 (C-2*), 120.3 (C-3), 109.6 (C-4), 83.7 (C-2'), 79.9 (C-1'), 73.9 (C-4'), 57.4 (C-3'), 28.2 (COCH_3), 20.8 (OCOCH_3), 14.1 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).

FABMS m/z 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HREIMS m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 266.1267 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 266.1260.

Datos del compuesto **53**:

Sirupo.

Rdto. 48 mg, 85%²⁵⁵.

$[\alpha]_D^{26}$ $+7^\circ$ (*c* 1.4)

²⁵⁴ Rendimiento referido a los milimoles de **44** presentes en la mezcla de partida.

²⁵⁵ Rendimiento referido a los milimoles de **45** presentes en la mezcla de partida.

IR	$\nu_{\max}$ 3346, 3298, 2922, 2861, 1742, 1643, 1524, 1462, 1429, 1370, 1235, 1109, 1040, 951 y 870 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.64 (s ancho, 1H, H-1), 6.40 (d, 1 H, $J_{4,\text{NH}} = 2.6$, H-4), 5.13 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 4.0$, H-1'), 4.93 (dd, 1 H, $J_{2',3'} = 1.7$, H-2'), 4.30 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 6.1$, $J_{4'a,4'b} = 9.1$, H-4'a), 3.65 (ddd, 1 H, $J_{3',4'b} = 4.2$, H-3'), 3.54 (dd, 1 H, H-4'b), 2.49 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.34 (s, 3 H, COCH_3), 1.94 (s, 3 H, OCOCH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 194.8 (COCH_3), 169.8 (OCOCH_3), 135.0 (C-5*), 123.6 (C-2*), 120.5 (C-3), 109.8 (C-4), 82.0 (C-2'), 75.5 (C-1'), 73.6 (C-4'), 57.9 (C-3'), 28.2 (COCH_3), 20.8 (OCOCH_3), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 266.1267 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 266.1266.

5-(3'-Amino-2'-*O*-bencil-3'-desoxi- α -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (54).

Azidoderivado de partida: 46

$t = 60$ min.

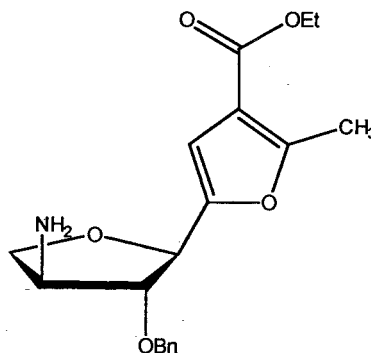
$m = 78$ mg (0.210 mmol).

$x = 7$ ml.

$y = 3.9$ mg.

C.c.f: diclorometano:metanol 15:1.

Se purificó por cromatográfica en capa fina preparativa con diclorometano:metanol 15:1 para obtener 54 como un sirupo.



Rdto. 50 mg, 69%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -50^\circ$ (c 1.3).

IR	$\nu_{\max}$ 3374, 3304, 3030, 2967, 2920, 2863, 1713, 1456, 1424, 1371, 1302, 1262, 1223, 1109, 1067, 837 y 743 cm^{-1} .
^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.37-7.27 (m, 5 H, Ph), 6.59 (s, 1 H, H-4), 4.76 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.2$, H-1'), 4.57 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.28 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.09 (dd, 1 H, $J_{3,4a} = 5.3$, $J_{4a,4b} = 9.1$, H-4'a), 3.98 (m, 1 H, H-2'), 3.79 (dd, 1 H, $J_{3,4b} = 3.5$, H-4'b), 3.57 (m, 1 H, H-3'), 2.57 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.35 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 163.7 (COOEt), 159.4 (C-5*), 150.1 (C-2*), 137.5-127.6 (6 C, Ph), 114.2 (C-3), 108.9 (C-4), 89.6 (C-2'), 78.9 (C-1'), 74.5 (CH_2Ph), 72.1 (C-4'), 60.1 (CH_2CH_3), 57.8 (C-3'), 14.2 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 346 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

6.3.3.3. Obtención de los desoxiisotiocianatonucleósidos.

Se disolvieron m mg del aminonucleósido en x ml de diclorometano y se añadió N,N' -tiocarbonildiimidazol (y mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante t min. Cuando el análisis por c.c.f. demostró la total desaparición del producto de partida se eliminó el disolvente y el residuo obtenido se purificó en columna cromatográfica.

5-(2'-*O*-Acetil-3'-desoxi-3'-isotiocianato- α -L-treofuranosil)-3-etoxycarbonil-2-metilfurano (55).

Aminonucleósido de partida: 49

$t = 60$ min.

$m = 420$ mg (1.414 mmol).

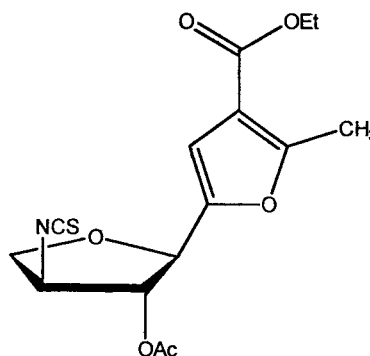
$x = 13$ ml.

$y = 677$ mg (3.799 mmol; 2.7 eq.).

C.c.f: éter:éter de petróleo 3:1 y
diclorometano:metanol 25:1.

Se eluyó con éter:éter de petróleo 1:1 para obtener

55 como un sirupo.



Rdto. 410 mg, 86%.

$[\alpha]_D^{28} +117^\circ$ (c 0.8).

IR $\nu_{\max}$ 2959, 2920, 2874, 2139, 2060, 1750, 1713, 1645, 1599, 1427, 1371, 1219, 1111, 1065 y 870 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.70 (s, 1 H, H-4), 5.43 (m, 1 H, H-2'), 4.82 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.2$, H-1'), 4.28 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.23 (m, 1 H, H-3'), 4.17 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 2.8$, $J_{4'a,4'b} = 9.8$, H-4'a), 4.10 (dd, 1 H, $J_{3',4'b} = 5.0$, H-4'b), 2.62 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.13 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.34 (t, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.5 (OCOCH_3), 163.8 (COOEt), 160.1 (C-5*), 147.3 (C-2*), 135.7 (NCS), 114.3 (C-3), 110.2 (C-4), 80.8 (C-2'), 78.6 (C-1'), 72.2 (C-4'), 61.1 (C-3'), 60.1 (CH_2CH_3), 20.6 (OCOCH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 340 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$: C, 53.08; H, 5.05; N, 4.13. Encont.: C, 52.92; H, 4.82; N, 4.23.

5-(2'-O-Acetil-3'-desoxi-3'-isotiocianato- β -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (56).

Aminonucleósido de partida: 50

$t = 60$ min.

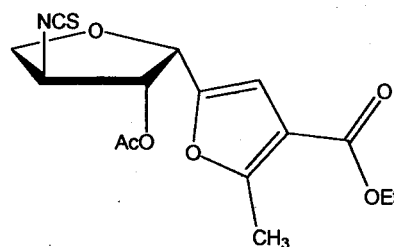
$m = 98$ mg (0.330 mmol).

$x = 3$ ml.

$y = 200$ mg (1.122 mmol; 3.4 eq.).

C.c.f. diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano para obtener 56 como un sirupo.



Rdto.	80 mg, 72%.
IR	ν_{max} 2982, 2893, 2070, 1751, 1715, 1427, 1373, 1225, 1069 y 777 cm^{-1} .
^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 6.60 (s, 1 H, H-4), 5.40 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 4.9$, $J_{2,3} = 3.0$, H-2'), 5.20 (d, 1 H, H-1'), 4.44 (m, 1 H, H-3'), 4.37 (dd, 1 H, $J_{3',4'a} = 6.0$, $J_{4'a,4'b} = 9.1$, H-4'a), 4.26 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 3.96 (dd, 1 H, $J_{3',4'b} = 3.8$, H-4'b), 2.55 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.97 (s, 3 H, OCOCH_3), 1.33 (t, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C RMN	(75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.1 (OCOCH_3), 163.5 (COOEt), 159.4 (C-5*), 146.3 (C-2*), 137.1 (NCS), 114.2 (C-3), 110.8 (C-4), 77.2 (C-2'), 75.1 (C-1'), 71.2 (C-4'), 60.2 (CH_2CH_3), 60.1 (C-3'), 20.4 (OCOCH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 13.7 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 362 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
HRCIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{S}$: 340.0855 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Obsd.: 340.0858.

4-(2'-O-Acetil-3'-desoxi-3'-isotiocianato- α -L-treofuranosil)-1,3-dihidro-3-metil-1-*p*-tolil-2H-imidazol-2-tiona (57).

Aminonucleósido de partida: 51

$t = 120$ min.

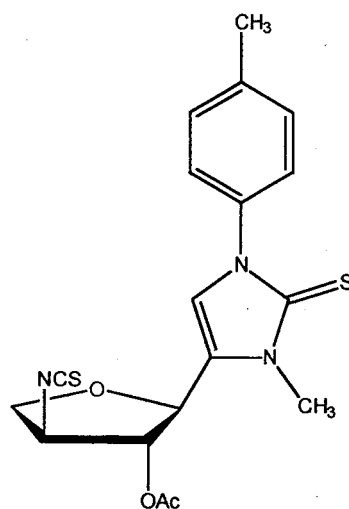
$m = 122$ mg (0.351 mmol).

$x = 3.2$ ml.

$y = 169$ mg (1.01 mmol; 2.7 eq.).

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

Se eluyó con acetato de etilo:éter de petróleo 1:2 para obtener 57 como un sirupo.



Rdto. 123 mg, 90%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +33^\circ$ (c , 0.7).

IR 3034, 2930, 2874, 2074, 1750, 1518, 1441, 1366, 1223, 1111, 1063, 986, 822 y 739cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 7.46-7.27 (m, 4 H, Ph), 6.96 (s, 1 H, H-5), 5.40 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.1$, $J_{2,3} = 1.8$, H-2'), 4.87 (d, 1 H, H-1'), 4.26 (m, 1 H, H-3'), 4.17 (dd, 1 H, $J_{3,4a} = 4.7$, $J_{4a,4b} = 9.9$, H-4'a), 4.13 (dd, 1 H, $J_{3,4b} = 3.0$, H-4'b), 3.72 (s, 3 H, N- CH_3), 2.39 (s, 3 H, Ph CH_3), 2.15 (s, 3 H, OCOCH_3).

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 169.3 (OCOCH_3) 165.0 (C-1), 138.4-125.8 (6 C, 6 Ar), 137.3 (NCS), 125.8 (C-4), 116.5 (C-5), 79.9 (C-2'), 77.0 (C-1'), 72.1 (C-4'), 61.1 (C-3'), 32.7 (NCH_3), 21.1 (PhCH_3), 20.5 (OCOCH_3).
FABMS	m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C, 55.51; H, 4.92; N, 10.79. Encont.: C, 55.66; H, 4.82; N, 10.88.

3-Acetil-5-(2'-*O*-acetil-3'-desoxi-3'-isotiocianato- α -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (58)

Aminonucleósido de partida: **52**

$t = 120$ min.

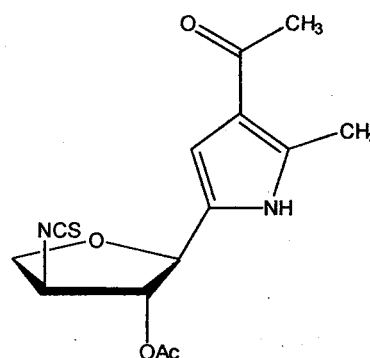
$m = 56$ mg (0.210 mmol).

$x = 1.9$ ml.

$y = 112$ mg (0.629 mmol; 3 eq.).

C.c.f: acetato de etilo:éter de petróleo 3:1 y diclorometano:metanol 25:1.

Se eluyó con acetato de etilo:éter de petróleo (en gradiente desde 1:3 hasta 1:1) para obtener **58** como un sirupo.



Rdto.	51 mg, 79%.
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$	+63° (c 1.1)
IR	ν_{max} 3354, 3283, 2924, 2880, 2076, 1744, 1643, 1514, 1462, 1429, 1370, 1231, 1109, 1047, 953 y 870 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): δ 8.72 (s ancho, 1H, H-1), 6.53 (d, 1 H, $J_{4,\text{NH}} = 2.4$, H-4), 5.14 (m, 1 H, H-2'), 4.88 (d, 1 H, $J_{1,2} = 2.5$, H-1'), 4.21-4.19 (m, 2 H, H-3' y H-4'a), 4.09 (dd, 1 H, $J_{3,4'b} = 4.8$, $J_{4'a,4'b} = 10.2$, H-4'b), 2.54 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.40 (s, 3 H, COCH_3), 2.16 (s, 3 H, OCOCH_3).

^{13}C RMN	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ 194.9 (COCH_3), 170.2 (OCOCH_3), 136.9 (NCS), 135.5 (C-5*), 125.3 (C-2*), 121.0 (C-3), 108.6 (C-4), 83.1 (C-2'), 80.5 (C-1'), 72.2 (C-4'), 61.1 (C-3'), 28.3 (COCH_3), 20.7 (OCOCH_3), 13.8 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 308.0831 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 308.0834.

3-Acetil-5-(2'-O-acetil-3'-desoxi-3'-isotiocianato- β -L-treofuranosil)-2-metilpirrol (59)

Aminonucleósido de partida: **53**

$t = 120$ min.

$m = 55$ mg (0.207 mmol).

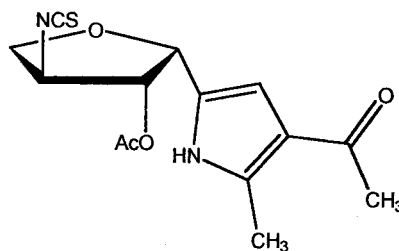
$x = 2$ ml.

$y = 108$ mg (0.606 mmol; 2.9 eq.).

C.c.f: éter:éter de petróleo 6:1 y

diclorometano:metanol 15:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con éter:éter de petróleo (en gradiente desde 1:2 hasta 3:1) para obtener **59** como un sirupo.



Rdto. 50 mg, 78%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +186^\circ$ (c 0.8)

IR ν_{max} 3281, 2959, 2890, 2070, 1748, 1647, 1520, 1454, 1371, 1225, 1103, 1055 y 949 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm, J Hz): δ 11.2 (s ancho, 1H, NH), 6.40 (d, 1 H, $J_{4,\text{NH}} = 2.6$, H-4), 5.29 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 4.4$, $J_{2,3} = 2.2$, H-2'), 5.11 (d, 1 H, H-1'), 4.69 (ddd, 1 H, $J_{3',4'a} = 6.0$, $J_{3',4'b} = 4.1$, H-3'), 4.30 (dd, 1 H, $J_{4'a,4'b} = 9.5$, H-4'a), 3.76 (dd, 1 H, H-4'b), 2.38 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.24 (s, 3 H, COCH_3), 1.92 (s, 3 H, OCOCH_3).

^{13}C RMN	(125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 193.3 (COCH $_3$), 169.0 (OCOCH $_3$), 134.9 (C-5*), 132.5 (NCS), 123.1 (C-2*), 120.0 (C-3), 110.3 (C-4), 77.4 (C-2'), 75.8 (C-1'), 70.6 (C-4'), 60.5 (C-3'), 28.2 (COCH $_3$), 20.4 (OCOCH $_3$), 13.3 (=C-CH $_3$).
FABMS	m/z 331 ([M+Na] $^+$).
Análisis	Calcd. para C $_{14}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_4$ S: C, 54.53; H, 5.23; N, 9.08; S, 10.40. Encont.: C, 54.82; H, 5.17; N, 8.71; S, 10.96.

5-(2'-O-Bencil-3'-desoxi-3'-isotiocianato- α -L-treofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (60).

Aminonucleósido de partida: **54**

$t = 10$ h.

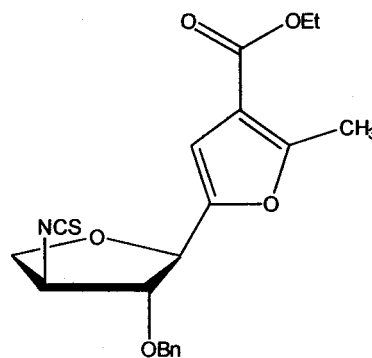
$m = 40$ mg (0.116 mmol).

$x = 1.2$ ml.

$y = 62$ mg (0.348 mmol; 3 eq.).

C.c.f: diclorometano:metanol 15:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano para obtener **60** como un sirupo.



Rdto.	31 mg, 69%.
$[\alpha]_D^{28}$	+79° (c 1.4).
IR	$\nu_{\max}$ 3030, 2974, 2928, 2872, 2077, 1713, 1424, 1306, 1263, 1223, 1109, 1065, 783 y 745 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, CDCl $_3$, δ ppm, J Hz): δ 7.36-7.26 (m, 5 H, Ph), 6.61 (s, 1 H, H-4), 4.76 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.4$, H-1'), 4.62 (m, 2 H, CH $_2$ Ph), 4.34 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 2.6$, H-2'), 4.29 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH $_2$ CH $_3$), 4.20 (m,

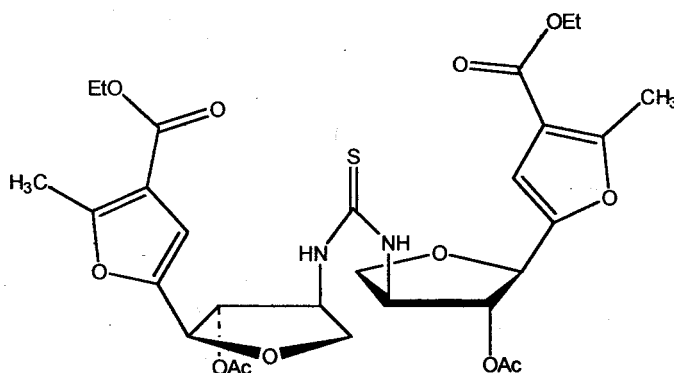
	1 H, H-3'), 4.10 (m, 1 H, H-4'a y H-4'b), 2.58 (s, 3 H, =C-CH ₃), 1.35 (t, 3 H, CH ₂ CH ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, CDCl ₃ , δ ppm): δ 163.6 (COOEt), 159.9 (C-5*), 148.5 (C-2*), 136.5-126.8 (6 C, Ph), 134.9 (NCS), 114.3 (C-3), 109.8 (C-4), 87.3 (C-2'), 79.0 (C-1'), 72.8 (CH ₂ Ph), 72.0 (C-4'), 61.2 (C-3'), 60.1 (CH ₂ CH ₃), 14.3 (CH ₂ CH ₃), 13.8 (=C-CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> 410 ([M+Na] ⁺).
HRCIMS	<i>m/z</i> calcd. para C ₂₀ H ₂₂ NO ₅ S: 388.1219 ([M+H] ⁺). Obsd.: 388.1214.

6.3.4. TIOUREILENDINUCLEÓSIDOS.

6.3.4.1. Síntesis de los tioureilendinucleósidos

Se preparó una disolución del isotiocianatonucleósido (m_1 mg) y el aminonucleósido correspondiente (m_2 mg) en acetona para **61**, **62** y **64**, o DMF para **63**, **65** y **66** (x ml), y se termostató a 40 °C. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a esa temperatura hasta que el análisis por c.c.f. demostró la total desaparición del isotiocianato de partida (t min). Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó según se indica en cada caso.

N,N'-Bis-[2-*O*-acetil-1,3-didesoxi-1-(3'-etoxicarbonil-2'-metilfur-5'-il)- α -L-treofuranos-3-il]tiourea (**61**).



Isotiocianato de partida: 55

Aminoderivado de partida: 49

m_1 = 52 mg (0.153 mmol).

m_2 = 52 mg (0.175 mmol).

t = 7 h.

x = 0.5 ml.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano y diclorometano:metanol 50:1 para obtener **61** como un sólido blanco amorfo. El sólido se cristalizó de metanol.

Rdto.	95 mg, 98%.
$[\alpha]_D^{27}$	-78° (<i>c</i> 1.0).
IR	$\nu_{\max}$ 3314, 3038, 2980, 2938, 2882, 1719, 1371, 1231, 1109, 1065, 1045, 841 y 775 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 7.89 (d, 2H, $J_{\text{NH}_3} = 3.7$, NH), 6.62 (s, 2 H, H-4'), 5.33 (m, 2 H, H-2), 4.76 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.9$, H-1), 4.74 (m, 2 H, H-3), 4.21 (c, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.12 (dd, 2 H, $J_{3,4a} = 5.8$, $J_{4a,4b} = 9.6$, H-4a), 3.79 (dd, 2 H, $J_{3,4b} = 3.7$, H-4b), 2.51 (s, 6 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.04 (s, 6 H, OCOCH_3), 1.15 (t, 6 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 182.5 (NHCSNH), 169.5 (2 C, OCOCH_3), 162.7 (2 C, COOEt), 158.7 (2 C, C-5'*), 149.4 (2 C, C-2'*), 113.5 (2 C, C-3'), 108.9 (2 C, C-4'), 79.5 (2 C, C-2), 77.3 (2 C, C-1), 70.9 (2 C, C-4), 59.7 (2 C, CH_2CH_3), 59.6 (2 C, C-3), 20.4 (2 C, OCOCH_3), 14.0 (2 C, CH_2CH_3), 13.3 (2 C, $=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 637 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$: C, 54.71; H, 5.70; N, 4.40. Encont.: C, 54.39; H, 5.66; N, 4.51.

***N,N'*-Bis-[2-*O*-acetil-1,3-didesoxi-1-(1',3'-dihidro-3'-metil-1'-*p*-tolil-2'*H*-imidazol-2'-tioxo-4'-il)- α -L-treofuranos-3-il]tiourea (62).**

Isotiocianato de partida: 57

Aminoderivado de partida: 51

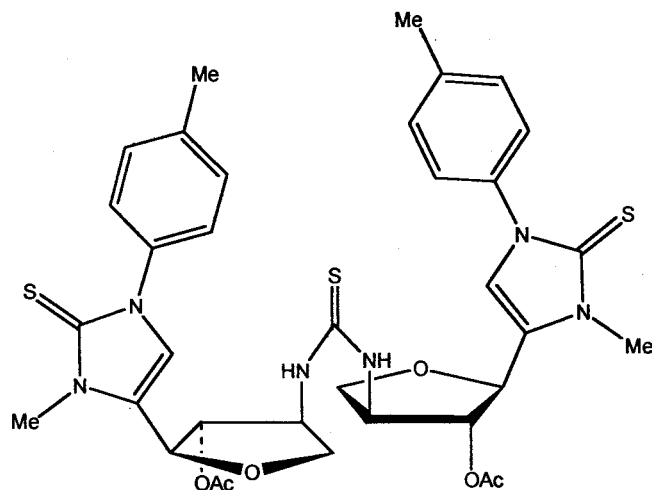
$m_1 = 37$ mg (0.095 mmol).

$m_2 = 41$ mg (0.118 mmol).

$t = 12$ h.

$x = 0.7$ ml.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.



Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano y diclorometano:metanol 50:1 para obtener **62** como un sólido blanco amorfo. El sólido se cristalizó de metanol.

Rdto. 73 mg, 93%.

$[\alpha]_D^{24}$ -188° (c , 0.8).

IR 3308, 3034, 2963, 2886, 1734, 1518, 1456, 1364, 1236, 1105, 1038, cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm, J Hz): δ 7.80 (m, 2H, NH), 7.43-7.25 (m, 8 H, Ar), 7.17 (s, 2 H, H-5'), 5.44 (m, 2 H, H-2), 4.97 (d, 2 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.76 (m, 2 H, H-3), 4.12 (dd, 2 H, $J_{3,4a} = 5.8$, $J_{4a,4b} = 9.6$, H-4a), 3.74 (dd, 2 H, $J_{3,4b} = 3.7$, H-4b), 3.56 (s, 6 H, N- CH_3), 2.34 (s, 6 H, PhCH_3), 2.04 (s, 6 H, OCOCH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): δ 182.2 (NHCSNH), 169.9 (2 C, OCOCH_3), 163.6 (2 C, C-2'), 137.5-125.5 (12 C, Ar), 127.0 (2 C, C-4'), 116.3 (2 C, C-5'), 78.7 (2 C, C-2), 75.7 (2 C, C-1),

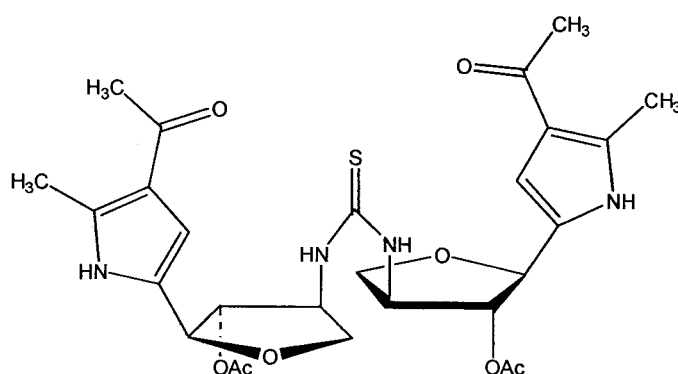
70.7 (2 C, C-4), 59.7 (2 C, C-3), 32.4 (2 C, NCH₃), 20.6 (4 C, 2 PhCH₃ y 2 OCOCH₃).

FABMS m/z 759 ([M+Na]⁺).

HRFABMS Calcd. para C₃₅H₄₀N₆O₆S₃+Na: 759.2069. Obsd: 759.2054.

Análisis Calcd. para C₃₅H₄₀N₆O₆S₃: C, 57.04; H, 5.47; N, 11.40. Encont.: C, 56.44; H, 5.56; N, 11.57.

***N,N'*-Bis-[2-*O*-acetil-1-(3'-acetil-2'-metilpirrol-5'-il)-1,3-didesoxi- α -L-treofuranos-3-il]tiourea- (63).**



Isotiocianato de partida: **58**

Aminoderivado de partida: **52**

m_1 = 37 mg (0.120 mmol).

m_2 = 33 mg (0.124 mmol).

t = 4 h.

x = 1.2 ml.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con diclorometano:metanol 25:1 para obtener **63** como un sólido amorfo.

Rdto. 62 mg, 90%.

$[\alpha]_D^{29}$	-75° (c, 0.2).
IR	$\nu_{\max}$ 3285, 3032, 2959, 2922, 2857, 1740, 1707, 1692, 1647, 1564, 1547, 1532, 1516 1462, 1425, 1371, 1250, 1238, 1107, 1069, 1030, 870 y 808 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 11.29 (s ancho, 2 H, H-1'), 7.87 (s ancho, 2H, NH y N'H), 6.40 (d, 2 H, $J_{1',4'}=2.4$, H-4'), 5.28 (m, 2 H, H-2), 4.70 (m, 2 H, H-3), 4.68 (d, 2 H, $J_{1,2}=4.4$, H-1), 4.10 (dd, 2 H, $J_{3,4a}=6.1$, $J_{4a,4b}=9.6$, H-4a), 3.75 (dd, 2 H, $J_{3,4b}=4.0$, H-4b), 2.39 (s, 6 H, =C-CH ₃), 2.24 (s, 6 H, =C-COCH ₃), 2.05 (s, 6 H, OCOCH ₃).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 193.2 (2 C, =C-COCH ₃), 182.4 (NHCSNH), 169.8 (2 C, OCOCH ₃), 134.9 (C-5'*), 126.4 (C-2'*), 120.3 (C-3'), 108.5 (2 C, C-4'), 80.7 (2 C, C-2), 78.1 (2 C, C-1), 70.9 (2 C, C-4), 60.0 (2 C, C-3), 28.2 (2 C, =C-COCH ₃), 20.7 (2 C, OCOCH ₃), 13.3 (2 C, =C-CH ₃).
FABMS	m/z 597 ([M+Na] ⁺).
HREIMS	m/z calcd. para C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₈ S: 574.2097 ([M] ⁺). Obsd.: 574.2102.

***N*-[2-*O*-Acetil-1,3-didesoxi-1-(1',3'-dihidro-3'-metil-2'-tioxo-1'-*p*-tolil-2'*H*-imidazol-4'-il)- α -L-treofuranos-3-il]-*N'*-[2''-*O*-acetil-1'',3''-didesoxi-1''-(3'''-etoxicarbonil-2'''-metil-fur-5'''-il)- α -L-treofuranos-3''-il]tiourea (64).**

Isotiocianato de partida: 55

Aminoderivado de partida: 51

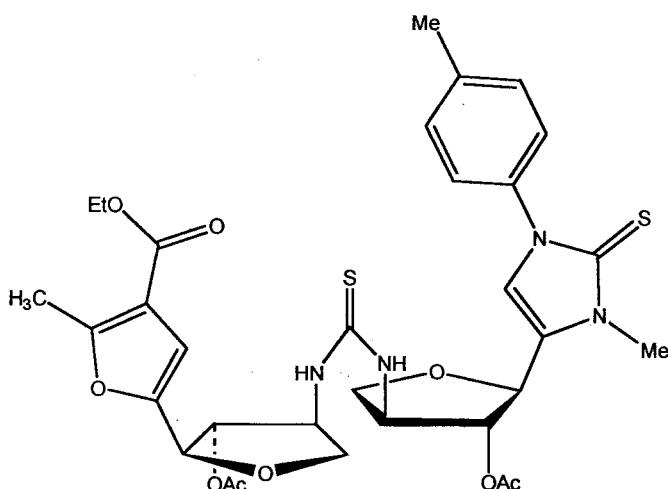
m_1 = 28 mg (0.083 mmol).

m_2 = 35 mg (0.101 mmol).

t = 12 h.

x = 0.6 ml.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.



Se purificó en placa cromatográfica eluyendo con diclorometano:metanol 15:1 para obtener **64** como un sólido amorfo.

Rdto. 44 mg, 80%.

$[\alpha]_D^{27}$ -121° (c, 1.0).

IR 3300, 3036, 2920, 2866, 1744, 1715, 1688, 1514, 1462, 1425, 1370, 1231, 1109, 1065, 1036, 868 y 756 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm, J Hz): δ 7.89 (d, 1H, $J_{\text{NH},3''}=6.4$, N'H), 7.84 (s ancho, 1H, NH), 7.46-7.26 (m, 4 H, Ph), 7.20 (s, 1 H, H-5'), 6.62 (s, 1 H, H-5'''), 5.44 (m, 1 H, H-2), 5.34 (m, 1 H, H-2''), 5.00 (d, 1 H, $J_{1,2}=3.0$, H-1), 4.76 (m, 2 H, H-3 y H-3''), 4.75 (d, 1 H, $J_{1'',2''}=4.1$, H-1''), 4.20 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, CH_2CH_3), 4.17 (dd, 1 H, $J_{3'',4''\text{a}}=5.6$, $J_{4''\text{a},4''\text{b}}=9.7$, H-4''a), 4.06 (dd, 1 H, $J_{3,4\text{a}}=5.9$, $J_{4\text{a},4\text{b}}=9.6$, H-4a), 3.84 (dd, 1 H, $J_{3'',4''\text{b}}=3.4$, H-4''b), 3.70 (dd, 1 H, $J_{3,4\text{b}}=3.8$, H-4b), 3.57 (s, 6 H, N- CH_3), 2.49 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.34 (s, 3 H, Ph CH_3), 2.08, 2.02 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 OCOCH_3), 1.25 (t, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): δ 182.4 (NHCSNH), 169.6 (2 C, 2 OCOCH_3), 163.5 (C-2'), 162.8 (COOEt), 158.8 (C-5'''), 149.4 (C-2'''),

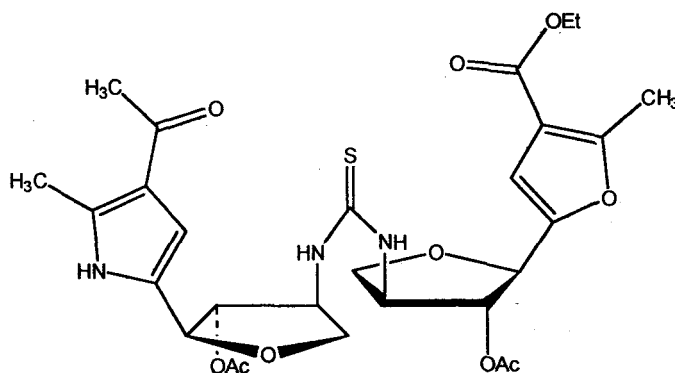
137.4-125.5 (6C, Ph), 127.0 (C-4'), 116.3 (C-5'), 113.6 (C-3'''), 109.0 (C-4'''), 79.4 (C-2''), 78.8 (C-2), 77.2 (C-1''), 75.9 (C-1), 70.9 (2C, C-4 y C-4''), 59.8 (CH₂CH₃), 59.7 (2C, C-3 y C-3''), 32.3 (NCH₃), 20.6 (3C, PhCH₃ y 2 OCOCH₃), 14.1 (CH₂CH₃), 13.4 (=C-CH₃).

FABMS m/z 709 ([M+Na]⁺).

HREIMS m/z calcd. para C₃₂H₃₈N₄O₉S₂: 686.2080 ([M]⁺). Obsd.: 686.2074.

Análisis Calcd. para C₃₂H₃₈N₄O₉S₂: C, 55.96; H, 5.58; N, 8.16. Encont.: C, 55.42; H, 5.63; N, 7.98.

***N*-[2-*O*-Acetil-1,3-didesoxi-1-(3'-acetil-2'-metilpirrol-5'-il)- α -L-treofuranos-3-il]-*N'*-[2''-*O*-acetil-1'',3''-didesoxi-1''-(3'''-etoxicarbonil-2'''-metilfur-5'''-il)- α -L-treofuranos-3''-il] tiourea (65).**



Isotiocianato de partida: 55

Aminoderivado de partida: 52

m_1 = 31 mg (0.091 mmol).

m_2 = 25 mg (0.094 mmol).

t = 1 h.

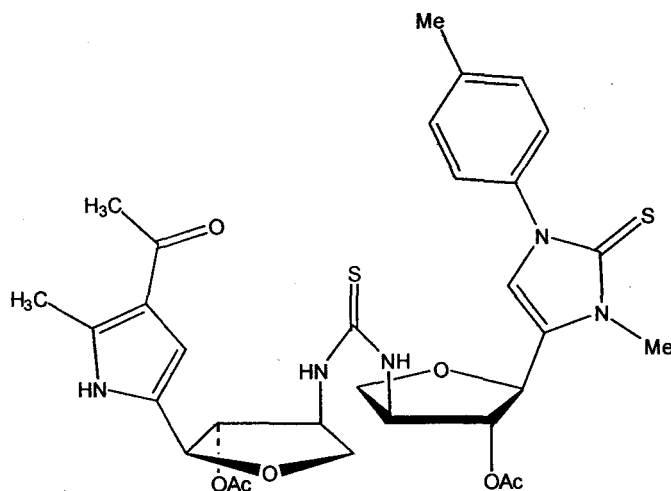
x = 0.7 ml.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

El residuo sólido obtenido se cristalizó de metanol, obteniéndose **65** como sólido cristalino.

Rdto.	49 mg, 100%.
$[\alpha]_D^{27}$	-76° (c 1.0).
IR	$\nu_{\max}$ 3347, 3318, 3260, 3028, 2963, 2897, 1701, 1649, 1549, 1524, 1462, 1425, 1370, 1235, 1111, 1042, 870 y 698 cm^{-1} .
^1H RMN	(500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 11.3 (s ancho, 1 H, H-1'), 7.91 (d, 1H, $J_{\text{NH},3'} = 6.5$, N'H), 7.84 (d, 1H, $J_{\text{NH},3} = 5.5$, NH), 6.62 (s, 1 H, H-4'''), 6.40 (d, 1 H, $J_{1',4} = 2.5$, H-4'), 5.33 (m, 1 H, H-2''), 5.28 (m, 1 H, H-2), 4.75 (d, 1 H, $J_{1'',2} = 4.0$, H-1''), 4.72 (m, 2 H, H-3 y H-3''), 4.69 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.4$, H-1), 4.20 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.11 (m, 2 H, H-4a y H-4''a), 3.78 (dd, 1 H, $J_{3'',4''b} = 3.8$, $J_{4''a,4''b} = 9.7$, H-4''b), 3.75 (dd, 1 H, $J_{3,4b} = 3.9$, $J_{4a,4b} = 9.6$, H-4b), 2.49 (s, 3 H, $=\text{C}^{2''}-\text{CH}_3$), 2.39 (s, 3 H, $=\text{C}^2-\text{CH}_3$), 2.24 (s, 3 H, COCH_3), 2.05, 2.04 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 OCOCH_3), 1.25 (t, 3 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 193.2 ($=\text{C}-\text{COCH}_3$), 182.5 (NHCSNH), 169.7 (2 C, OCOCH_3), 162.8 (COOEt), 158.8 (C-5''*), 149.5 (C-2''*), 134.8 (C-5'*), 126.5 (C-2'*), 120.4 (C-3'), 113.6 (C-3'''), 108.5, 109.0 (cada uno 1 C, C-4' y C-4'''), 80.7 (C-2), 79.6 (C-2''), 78.1 (C-1), 77.4 (C-1''), 70.9 (2 C, C-4 y C-4''), 59.9 (CH_2H_3), 59.7 (2 C, C-3 y C-3''), 28.1 ($=\text{C}-\text{COCH}_3$), 20.5, 20.6 (cada uno 1 C, 2 OCOCH_3), 14.1 (CH_2CH_3), 13.4, 13.3 (cada uno 1 C, 2 $=\text{C}-\text{CH}_3$).
HREIMS	m/z calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: 605.2043 ($[\text{M}]^+$). Obsd.: 605.2055.
Análisis	Calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$: C, 55.53; H, 5.82; N, 6.94. Encont.: C, 55.43; H, 5.82; N, 6.91.

***N*-[2-*O*-Acetil-(3'-acetil-2'-metilpirrol-5'-il)-1,3-didesoxi-1- α -*L*-treofuranos-3-il]-*N'*-[2''-*O*-acetil-1'',3''-didesoxi-1''-(1''',3'''-dihidro-3'''-metil-2'''-tioxo-1'''-*p*-tolil-2'''*H*-imidazol-4'''-il)- α -*L*-treofuranos-3''-il]tiourea (66).**



Isotiocianato de partida: 57

Aminoderivado de partida: 52

m_1 = 36 mg (0.092 mmol).

m_2 = 28 mg (0.105 mmol).

t = 4 h y 30 min.

x = 0.7 ml.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

Se purificó por cromatografía preparativa en capa fina con diclorometano:metanol 40:1 obteniéndose **66** como sólido amorfo.

Rdto. 53 mg, 88%.

$[\alpha]_D^{27}$ -128° (c 1.2).

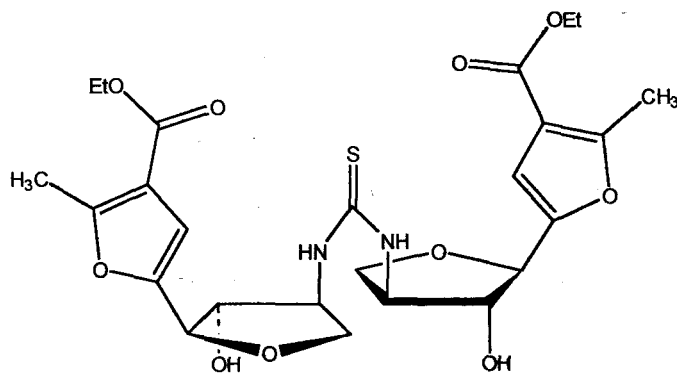
IR $\nu_{\max}$ 3302, 3034, 2922, 2863, 1740, 1647, 1547, 1516, 1460, 1425, 1366, 1235, 1107, 1040, 870, 824 y 704 cm^{-1} .

¹ H RMN	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm, <i>J</i> Hz): δ 11.3 (s ancho, 1 H, H-1'), 7.95 (s ancho, 2 H, NH y N'H), 7.46-7.24 (m, 4 H, Ph), 7.23 (s, 1 H, H-5'''), 6.41 (s, 1 H, H-4'), 5.44 (s ancho, 1 H, H-2''), 5.30 (s ancho, 1 H, H-2), 4.99 (d, 1 H, <i>J</i> _{1'',2''} = 3.1, H-1''), 4.75 (m, 1 H, H-3''), 4.71 (m, 1 H, H-3), 4.68 (d, 1 H, <i>J</i> _{1,2} = 4.6, H-1), 4.16 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3'',4''a} = 5.8, <i>J</i> _{4''a,4''b} = 9.7, H-4''a), 4.05 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3,4a} = 6.4, <i>J</i> _{4a,4b} = 9.5, H-4a), 3.84 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3'',4''b} = 3.3, H-4''b), 3.68 (dd, 1 H, <i>J</i> _{3,4b} = 5.5, H-4b), 3.56 (s, 3 H, N-CH ₃), 2.38 (s, 3 H, =C ^{2'} -CH ₃), 2.33 (s, 3 H, PhCH ₃), 2.23 (s, 3 H, =C-COCH ₃), 2.07, 2.02 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 OCOCH ₃).
¹³ C RMN	(125.7 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm): δ 193.2 (=C-COCH ₃), 182.3 (NHCSNH), 169.8 (2 C, OCOCH ₃), 163.4 (C-2'''), 137.4-125.6 (6 C, Ph), 134.9 (C-5'*), 127.1 (C-4'''), 126.4 (C-2'*), 120.4 (C-3'), 116.4 (C-5'''), 108.6 (C-4'), 80.6 (C-2), 78.8 (C-2''), 77.9 (C-1), 76.0 (C-1''), 70.8 (2 C, C-4 y C-4''), 60.2 (C-3), 59.6 (C-3''), 32.4 (NCH ₃), 28.2 (=C-COCH ₃), 20.7, 20.6 (3 C, PhCH ₃ y 2 OCOCH ₃), 13.3 (=C ^{2'} -CH ₃).
FABMS	<i>m/z</i> 678 ([M+Na] ⁺).
HRFABMS	<i>m/z</i> calcd. para C ₃₁ H ₃₇ N ₅ O ₇ S ₂ +Na: 678.2032. Obsd.: 678.2015.
Análisis	Calcd. para C ₃₁ H ₃₇ N ₅ O ₇ S ₂ : C, 56.78; H, 5.69; N, 10.68; S, 9.78. Encont.: C, 56.32; H, 5.39; N, 10.32; S, 10.23.

6.3.4.2. Desacetilación de los tioureilendinucleósidos.

Se disolvió el correspondiente tioureilenderivado (m mg) en metanol (x ml) y se añadió una disolución 1 M de metóxido sódico en metanol (y μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante t min. Cuando el control por c.c.f. demostró la total desacetilación del producto de partida se neutralizó el medio de reacción con resina ácida Amberlite IR-120(H), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Todos los productos desacetilados fueron estudiados sin posterior purificación. Todas las desacetilaciones fueron cuantitativas.

N,N'-Bis-[1,3-didesoxi-1-(3'-etoxicarbonil-2'-metilfur-5'-il)- α -L-treofuranos-3-il]tiourea (67).



Producto de partida: **61**

$m = 15$ mg (0.024 mmol).

$x = 3$ ml.

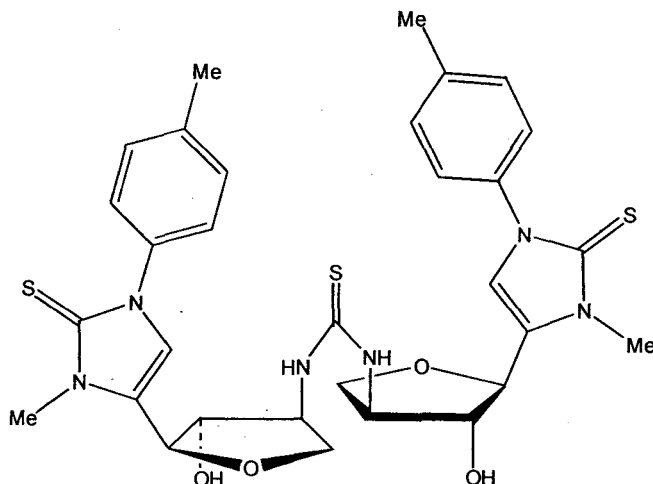
$y = 12$ μ l.

$t = 15$ min.

C.c.f: éter:éter de petróleo 12:1.

^1H RMN	(500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 7.71 (d, 2H, $J_{\text{NH},3} = 6.1$, NH), 6.59 (s, 2 H, H-4'), 5.63 (d, 2 H, $J_{2,\text{OH}} = 4.4$, OH), 4.50 (m, 2 H, H-3), 4.48 (d, 2 H, $J_{1,2} = 5.5$, H-1), 4.26 (m, 2 H, H-2), 4.21 (c, 4 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.09 (dd, 2 H, $J_{3,4a} = 6.1$, $J_{4a,4b} = 9.3$, H-4a), 3.67 (dd, 2 H, $J_{3,4b} = 4.4$, H-4b), 2.51 (s, 6 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.26 (t, 6 H, CH_2CH_3).
^{13}C RMN	(125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 182.6 (NHCSNH), 162.7 (2 C, COOEt), 158.4 (2 C, C-5'*), 150.6 (2 C, C-2'*), 113.4 (2 C, C-3'), 108.5 (2 C, C-4'), 78.8 (2 C, C-1), 78.0 (2 C, C-2), 71.0 (2 C, C-4), 61.7 (2 C, C-3), 59.6 (2 C, CH_2CH_3), 13.9 (2 C, CH_2CH_3), 13.2 (2 C, $=\text{C}-\text{CH}_3$).
FABMS	m/z 575 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
HRFABMS	Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}+\text{Na}$: 575.1675. Obsd: 575.1676.

N,N'-Bis-[1,3-didesoxi-1-(1',3'-dihidro-3'-metil-2'-tioxo-1'-*p*-tolil-2'-*H*-imidazol-4'-il)- α -L-treofuranos-3-il]tiourea- (68).



Producto de partida: **62**

$m = 10$ mg (0.015 mmol).

$x = 1.6$ ml.

$y = 7$ ml.

$t = 5$ min.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

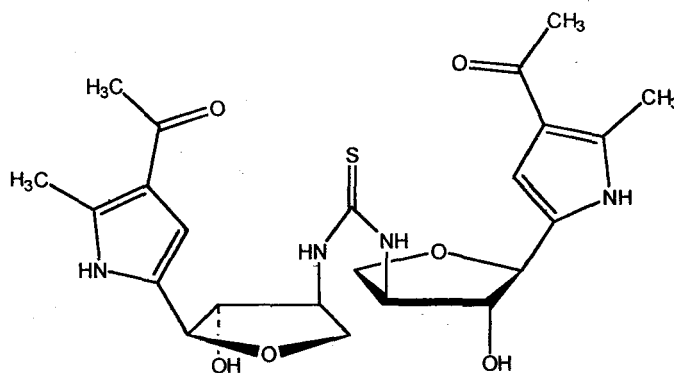
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 7.63 (m, 2H, NH), 7.45-7.25 (m, 8 H, Ar), 7.12 (s, 2 H, H-5'), 4.64 (d, 2 H, $J_{1,2} = 4.8$, H-1), 4.53 (m, 2 H, H-3), 4.34 (m, 2 H, H-2), 4.11 (dd, 2 H, $J_{3,4a} = 5.9$, $J_{4a,4b} = 9.3$, H-4a), 3.63 (dd, 2 H, $J_{3,4b} = 3.5$, H-4b), 3.57 (s, 6 H, N-CH₃), 2.33 (s, 6 H, PhCH₃).

^{13}C RMN (125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 182.3 (NHCSNH), 163.3 (2 C, C-2'), 137.3-125.4 (12 C, Ar), 128.3 (2 C, C-4'), 115.8 (2 C, C-5'), 77.5 (2 C, C-2*), 77.4 (2 C, C-1*), 71.0 (2 C, C-4), 61.7 (2 C, C-3), 32.4 (2 C, NCH₃), 20.5 (2 C, PhCH₃).

FABMS m/z 675 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRFABMS Calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_3+\text{Na}$: 675.1858. Obsd: 675.1857.

N,N'-Bis-[1,3-didesoxi-1-(3'-acetil-2'-metilpirrol-5'-il)- α -L-treofuranos-3-il]tiourea-
(69).



Producto de partida: 63

$m = 3$ mg (0.006 mmol).

$x = 1.0$ ml.

$y = 4$ μl .

$t = 15$ min.

C.c.f: diclorometano:metanol 15:1.

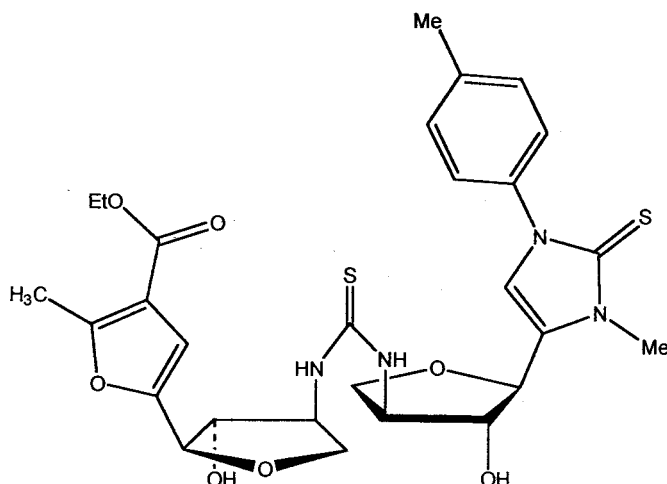
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 11.28 (s ancho, 2 H, H-1'), 7.82 (s ancho, 2H, NH y $N'H$), 6.40 (d, 2 H, $J_{1',4''}=2.5$, H-4'), 5.54 (s ancho, 2 H, OH), 4.48 (m, 2 H, H-3), 4.41 (d, 2 H, $J_{1,2}=6.2$, H-1), 4.14 (m, 2 H, H-2), 4.07 (dd, 2 H, $J_{3,4a}=6.5$, $J_{4a,4b}=9.3$, H-4a), 3.67 (dd, 2 H, $J_{3,4b}=4.5$, H-4b), 2.40 (s, 6 H, $=C-CH_3$), 2.25 (s, 6 H, $=C-COCH_3$).

^{13}C RMN (125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 193.1 (2 C, $=C-COCH_3$), 182.7 (NHCSNH), 134.5 (C-5'*), 127.7 (C-2'*), 120.1 (C-3'), 108.3 (2 C, C-4'), 79.5 (2 C, C-1), 79.3 (2 C, C-2), 70.9 (2 C, C-4), 62.0 (2 C, C-3), 28.1 (2 C, $=C-COCH_3$), 13.1 (2 C, $=C-CH_3$).

FABMS m/z 513 ($[M+Na]^+$).

HRFABMS m/z calcd. para $C_{23}H_{30}N_4O_6S+Na$: 513.1784. Obsd.: 513.1782.

N-[1,3-Didesoxi-1-(1',3'-dihidro-3'-metil-2'-tioxo-1'-*p*-tolil-2'*H*-imidazol-4'-il)- α -L-treofuranos-3-il]-*N'*-[1'',3''-didesoxi-1''-(3'''-etoxicarbonil-2'''-metilfur-5'''-il)- α -L-treofuranos-3''-il]tiourea (70).



Producto de partida: **64**

$m = 10$ mg (0.017 mmol).

$x = 1.8$ ml.

$y = 4$ μ l.

$t = 15$ min.

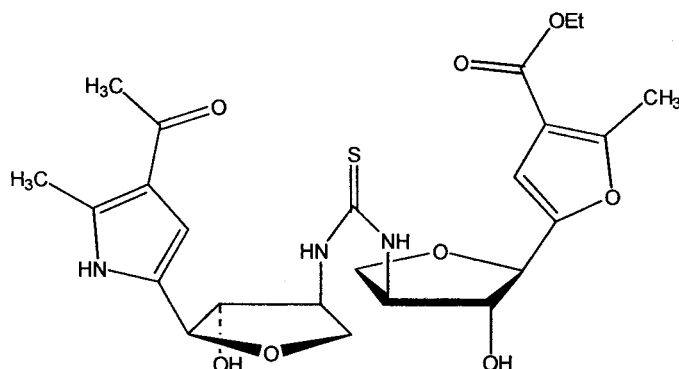
C.c.f: diclorometano:metanol 40:1.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 7.74 (m, 1H, N'H), 7.62 (s ancho, 1H, NH), 7.47-7.26 (m, 4 H, Ph), 7.14 (s, 1 H, H-5'), 6.58 (s, 1 H, H-5''), 5.75, 5.63 (cada uno s ancho, cada uno 1 H, 2 OH), 4.67 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.7$, H-1), 4.55 (m, 1 H, H-3), 4.49 (m, 1 H, H-3''), 4.47 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 5.6$, H-1'), 4.36 (m, 1 H, H-2), 4.25 (m, 1 H, H-2''), 4.20 (c, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.15 (dd, 1 H, $J_{3,4a} = 5.8$, $J_{4a,4b} = 9.3$, H-4a), 4.06 (dd, 1 H, $J_{3'',4''a} = 6.1$, $J_{4''a,4''b} = 9.3$, H-4'a), 3.74 (dd, 1 H, $J_{3,4b} = 3.7$, H-4b), 3.59 (m, 1 H, H-4'b), 3.58 (s, 6 H, N- CH_3), 2.49 (s, 3 H, $=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.50 (s, 3 H, $=\text{CCH}_3$), 2.34 (s, 3 H, PhCH_3), 1.25 (t, 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C RMN (125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 182.5 (NHCSNH), 163.3 (C-2'), 162.8 (COOEt), 158.5 (C-5''), 150.7 (C-2''), 137.2-125.4 (6C, Ph), 128.3 (C-4'), 115.8 (C-5'), 113.5 (C-3''), 108.6 (C-4''), 78.8 (C-1''), 78.0 (C-2''), 77.7 (C-1), 77.4 (C-2), 71.0 (2C, C-4 y C-4''), 61.7 (2C, C-3 y C-3''), 59.7 (CH_2CH_3), 32.3 (N CH_3), 20.5 (PhCH_3), 14.0 (CH_2CH_3), 13.3 ($=\text{C}-\text{CH}_3$).

HRFABMS m/z calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2 + \text{Na}$: 625.1767. Obsd.: 625.1764.

N-[1,3-Didesoxi-1-(3'-acetil-2'-metilpirrol-5'-il)- α -L-treofuranos-3-il]-*N'*-[1'',3''-didesoxi-1''-(3'''-etoxicarbonil-2'''-metilfur-5'''-il)- α -L-treofuranos-3''-il]tiourea (71).



Producto de partida: **65.**

m = 10 mg (0.019 mmol).

x = 2.0 ml.

y = 8 μ l.

t = 15 min.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): δ 11.4 (s ancho, 1 H, H-1'), 7.83-7.79 (m, 2H, N'H y NH), 6.62 (s, 1 H, H-4'''), 6.40 (s, 1 H, H-4'), 5.71, 5.59 (cada uno s ancho, cada uno 1 H, 2 OH), 4.51-4.47 (m, 2 H, H-3 y H-3'), 4.47 (d, 1 H, $J_{1',2'} = 5.7$, H-1''), 4.40 (d, 1 H, $J_{1,2} = 6.1$, H-1), 4.25 (m, 1 H, H-2''), 4.20 (c, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.15 (m, 1 H, H-2), 4.07 (m, 2 H, H-4a y H-4'a), 3.65 (m, 2 H, H-4b y H-4'b), 2.52 (s, 3 H, $=\text{C}^{2''}-\text{CH}_3$), 2.39 (s, 3 H, $=\text{C}^2-\text{CH}_3$), 2.25 (s, 3 H, COCH_3), 1.25 (t, 3 H, CH_2CH_3).

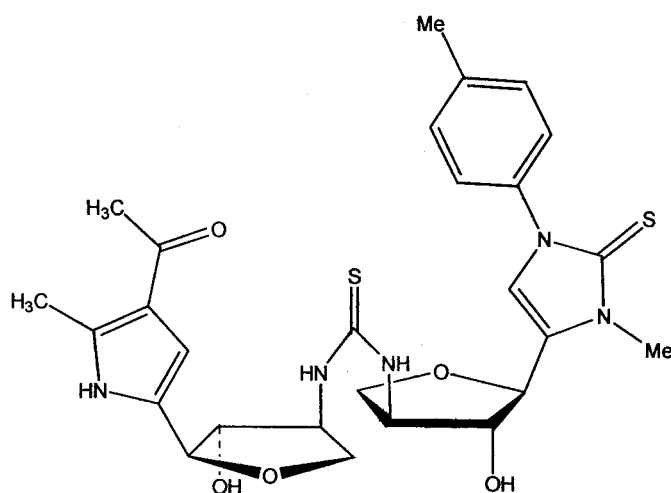
^{13}C RMN (125.7 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 193.1 ($=\text{C}-\text{COCH}_3$), 182.7 (NHCSNH), 162.8 (COOEt), 158.5 (C-5'''), 150.7 (C-2'''), 134.5 (C-5'), 127.8 (C-2'), 120.1 (C-3), 113.5 (C-3'''), 108.6 (C-4'), 108.3 (C-4'''), 79.5 (C-1), 79.3 (C-2), 78.8 (C-1''), 78.1 (C-2''), 71.1, 70.8

(C-4 y C-4''), 61.8 (2 C, C-3 y C-3''), 59.7 (CH₂H₃), 28.1 (=C-COCH₃), 14.0 (CH₂CH₃), 13.3, 13.2 (cada uno 1 C, 2 =C-CH₃).

FABMS m/z 544 ([M+Na]⁺).

HRFABMS m/z calcd. para C₂₄H₃₁N₃O₈S+Na: 544.1730. Obsd.: 544.1732.

***N*-[1-(3'-Acetil-2'-metilpirrol-5'-il)-1,3-didesoxi- α -L-treofuranos-3-il]-*N'*-[1'',3''-didesoxi-1''-(1''',3'''-dihidro-3'''-metil-2'''-tioxo-1'''-*p*-tolil-2'''*H*-imidazol-4'''-il)- α -L-treofuranos-3''-il]tiourea (72).**



Producto de partida: **66**

m = 10 mg (0.017 mmol).

x = 1.8 ml.

y = 5 μ l.

t = 15 min.

C.c.f: diclorometano:metanol 25:1.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, J Hz): δ 11.3 (s ancho, 1 H, H-1'), 7.77 (s ancho, 1H, NH), 7.70 (m, 1H, N'H), 7.47-7.25 (m, 4 H, Ph), 7.17 (s, 1 H, H-5'''), 6.38 (d, 1 H, $J_{1,4}$ = 2.4, H-4'), 5.74, 5.51 (cada uno s

ancho, cada uno 1 H, 2 OH), 4.66 (d, 1 H, $J_{1''2''}=4.9$, H-1''), 4.57 (m, 1 H, H-3''), 4.46 (m, 1 H, H-3), 4.41 (d, 1 H, $J_{1,2}=6.1$, H-1), 4.35 (m, 1 H, H-2''), 4.15 (m, 2 H, H-2 y H-4''a), 4.05 (dd, 1 H, $J_{3,4a}=6.5$, $J_{4a,4b}=9.0$, H-4a), 3.74 (dd, 1 H, $J_{3'',4''b}=3.9$, $J_{4''a,4''b}=9.3$, H-4''b), 3.62 (dd, 1 H, $J_{3,4b}=4.4$, H-4b), 3.58 (s, 3 H, N-CH₃), 2.39 (s, 3 H, =C²-CH₃), 2.34 (s, 3 H, PhCH₃), 2.24 (s, 3 H, =C-COCH₃).

¹³C RMN (125.7 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ 193.1 (=C-COCH₃), 182.5 (NHCSNH), 163.3 (C-2'''), 137.2-125.4 (6 C, Ph), 134.5 (C-5'*), 128.3 (C-4'''), 127.8 (C-2'*), 120.1 (C-3'), 115.9 (C-5'''), 108.3 (C-4'), 79.4 (C-2*), 79.3 (C-1*), 77.7 (C-2''*), 77.5 (C-1''*), 71.2, 70.8 (C-4 y C-4''), 62.0 (C-3), 61.8 (C-3''), 32.4 (NCH₃), 28.1 (=C-COCH₃), 20.5 (PhCH₃), 13.2 (=C²-CH₃).

FABMS m/z 594 ([M+Na]⁺).

HRFABMS m/z calcd. para C₂₇H₃₃N₅O₅S₂+Na: 594.1821. Obsd.: 594.1816.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Primera:

Los sulfatos cíclicos de 1,2-dioles acíclicos derivados de furanosas se preparan con buen rendimiento por reacción del diol con cloruro de tionilo y posterior oxidación con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ (método de Sharpless). El mismo método da también buenos rendimientos para 1,3-dioles de azúcares en los que uno de los hidroxilos está sobre un carbono del anillo. Para dioles que formen parte de sistemas cíclicos de D-glucosamina o de eritrofuranosidos, los rendimientos son altos cuando los correspondientes sulfatos cíclicos se obtienen por reacción con cloruro de sulfurilo. Una excepción la constituye el caso de los eritrofuranosilpirroles en los que el cloruro de sulfurilo produce cloración lo que obliga a usar otro agente sulfatante como es el *N,N'*-sulfurildiimidazol.

Segunda:

La apertura nucleofílica de sulfatos cíclicos de hexofuranos y de nucleósidos es un método regio- y estereoselectivo para la preparación de 6- y 5-azido, 6- y 5-fluoroglicofuranos y de 3-azido y 3-fluoro eritrofuranosilheterociclos. El método permite el acceso a L-idofuranos 5-sustituidas, a L-treo-C-nucleósidos 3-sustituidos y a D-xilo-N-nucleósidos.

Tercera:

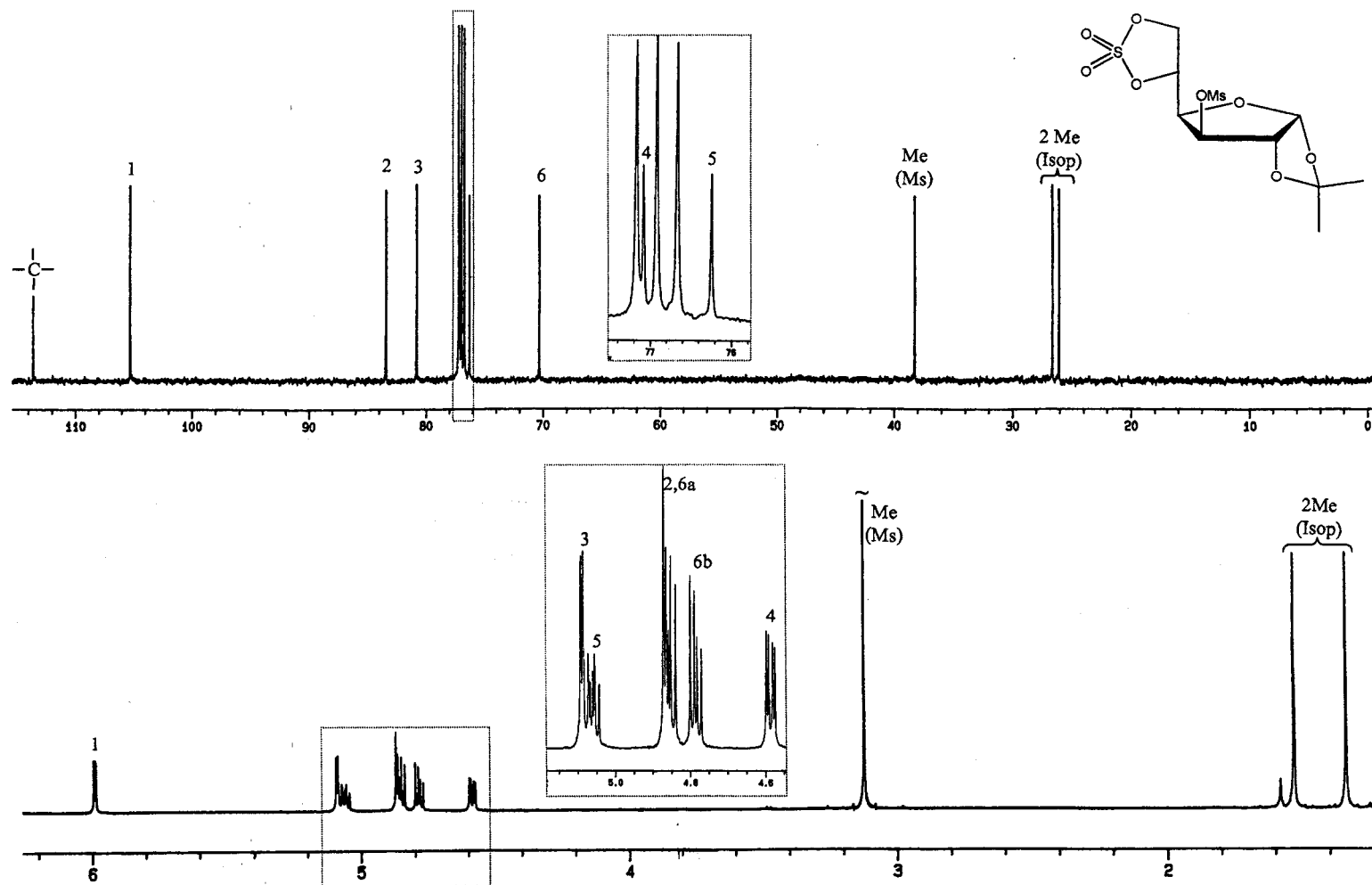
La reacción de 3-amino-3-desoxi-C-nucleósidos (derivados del furano, pirrol e imidazol) con tiocarbonildiimidazol es un método experimentalmente sencillo y que transcurre con un alto rendimiento para obtener isotiocianato-C-nucleósidos, compuestos de los que no hemos encontrado antecedentes.

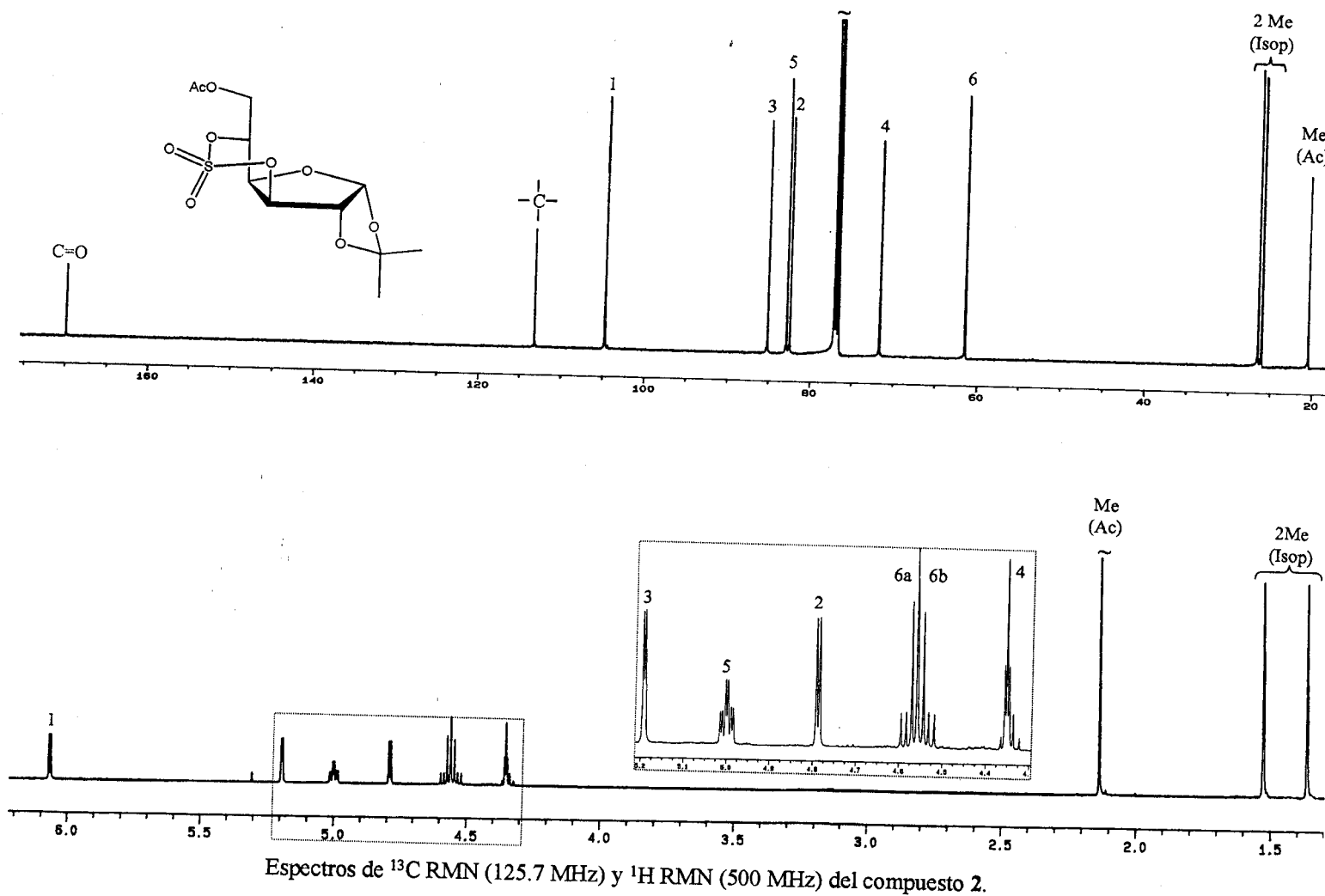
Cuarta:

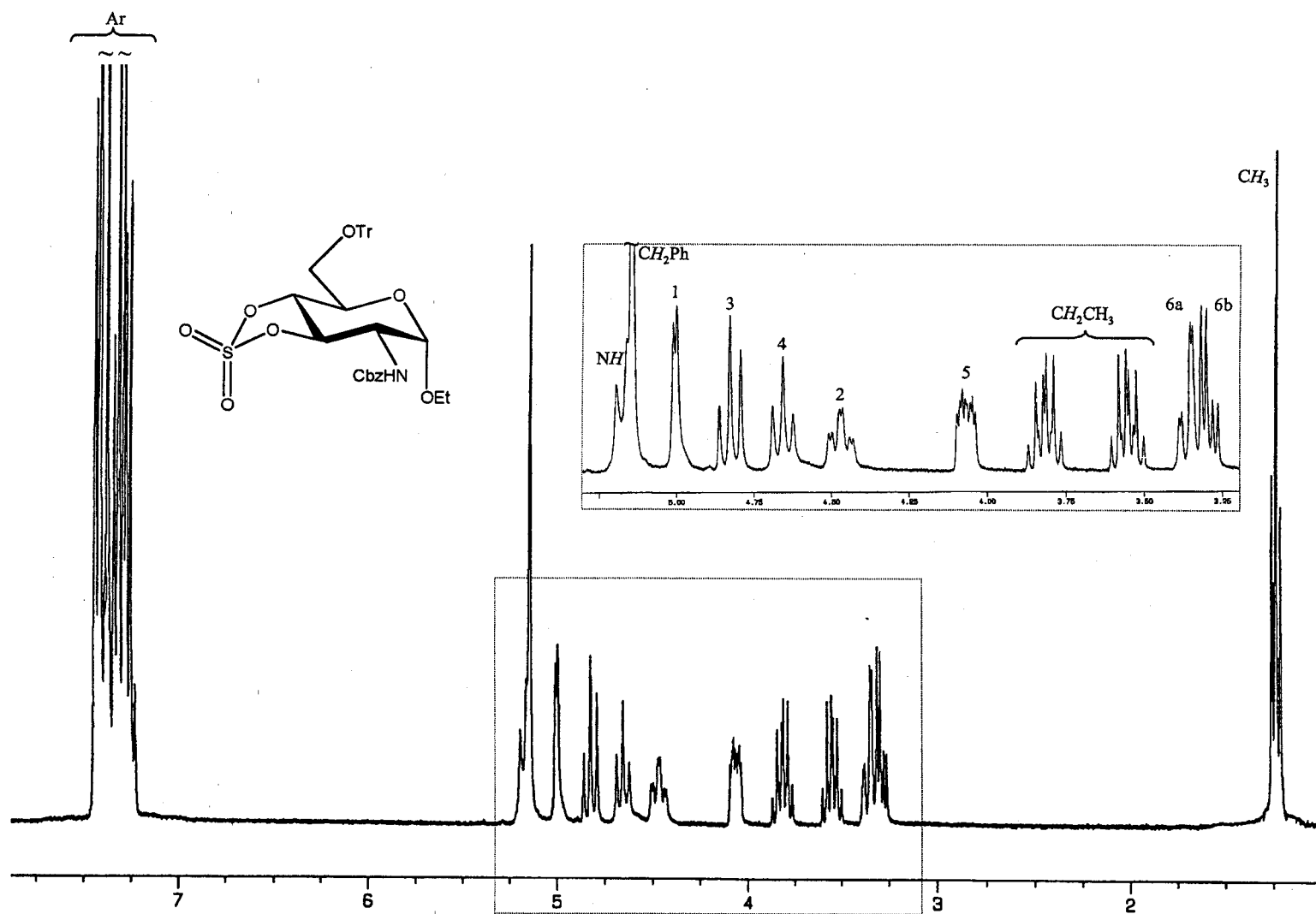
Los isotiocianatos citados en la conclusión anterior nos permiten la síntesis de tioureilén dinucleósidos, compuestos que constituyen un nuevo tipo de análogos de los nucleótidos.

En resumen, los sulfatos cíclicos de azúcares y nucleósidos constituyen una vía adecuada para la introducción directa o lineal de las funciones flúor, azida, amino e isotiocianato en los citados compuestos. Un nuevo tipo de análogos de dinucleótidos se obtienen por reacción de isotiocianato y aminonucleósidos.

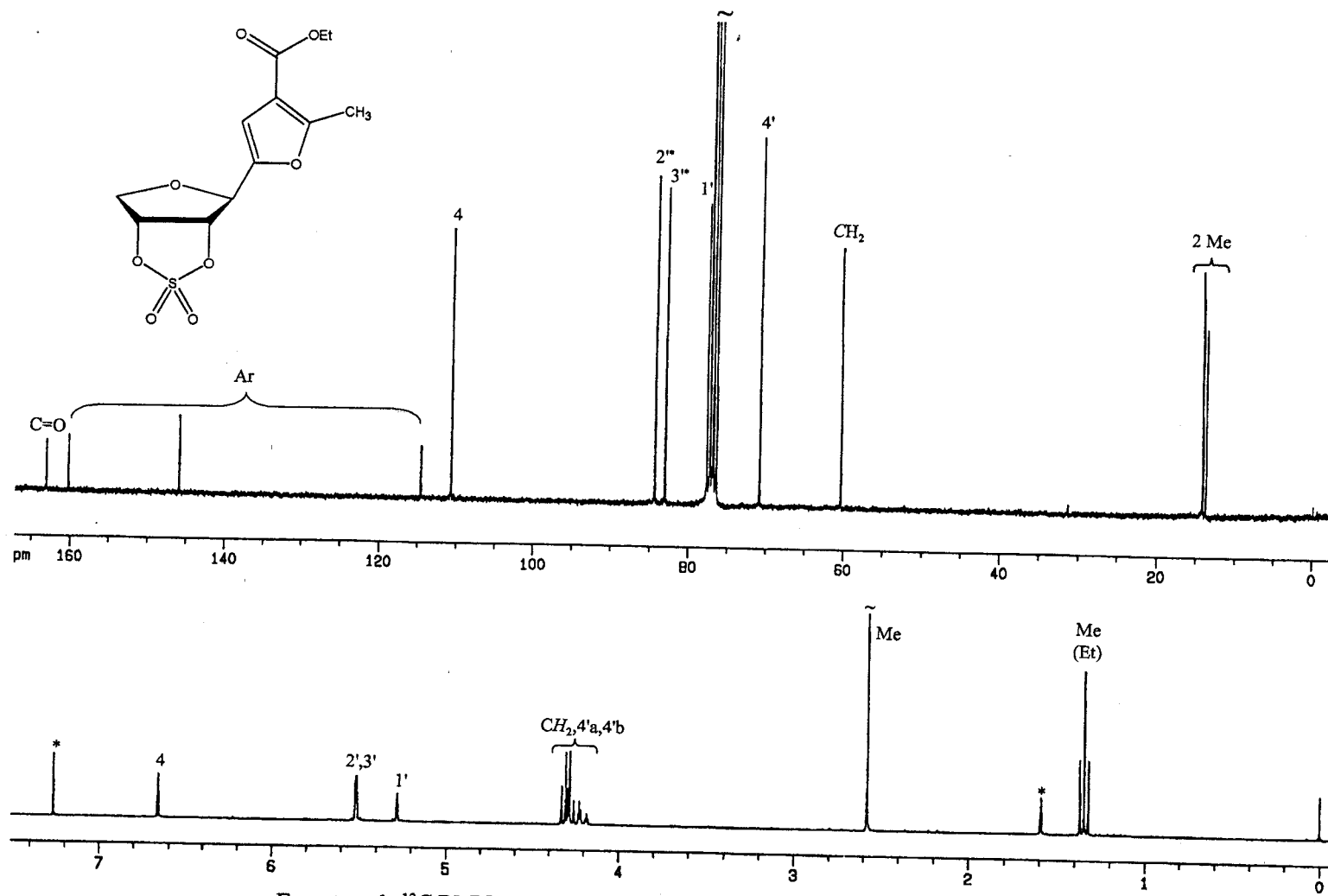
8. ESPECTROS REPRESENTATIVOS

Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 1.

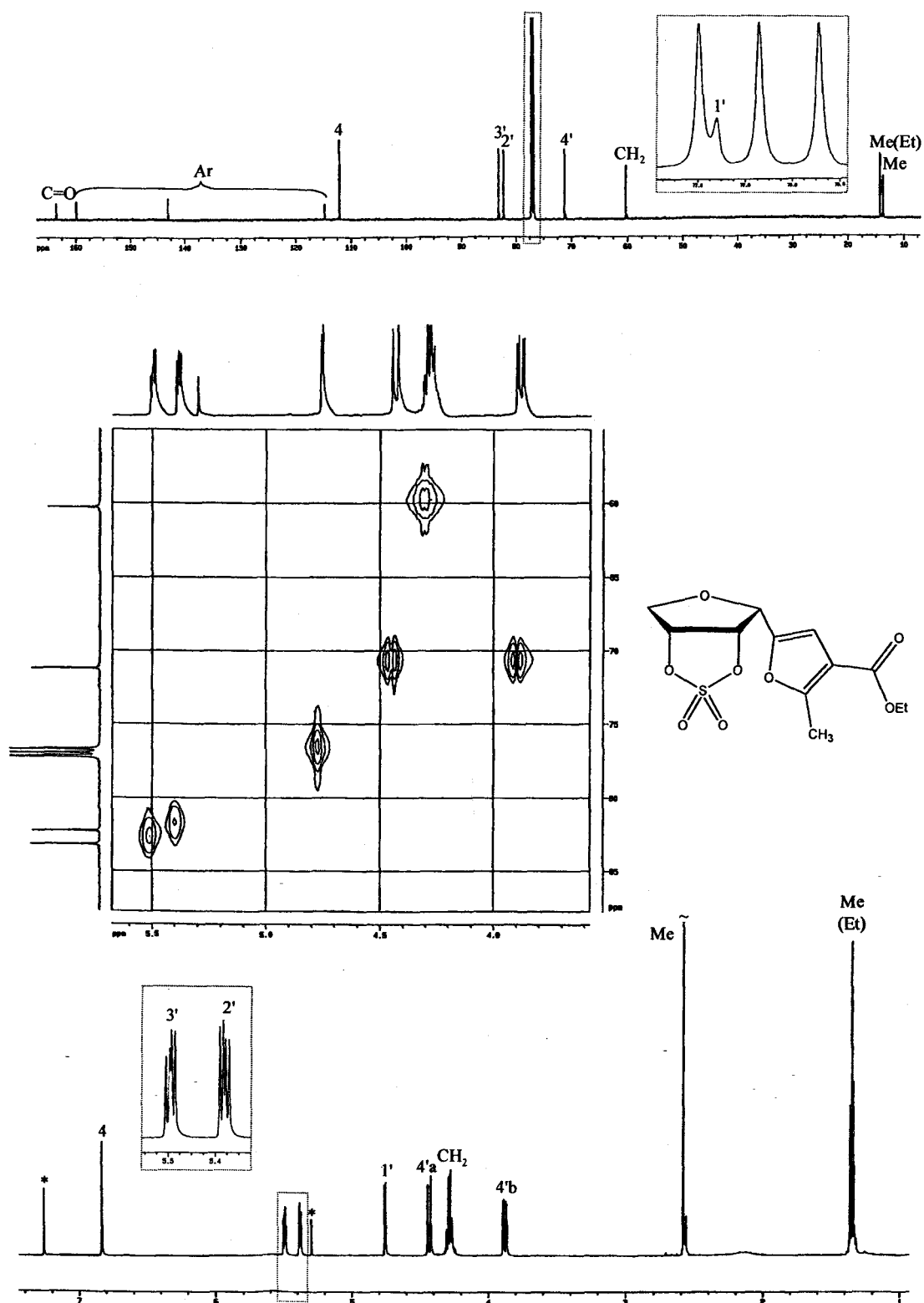




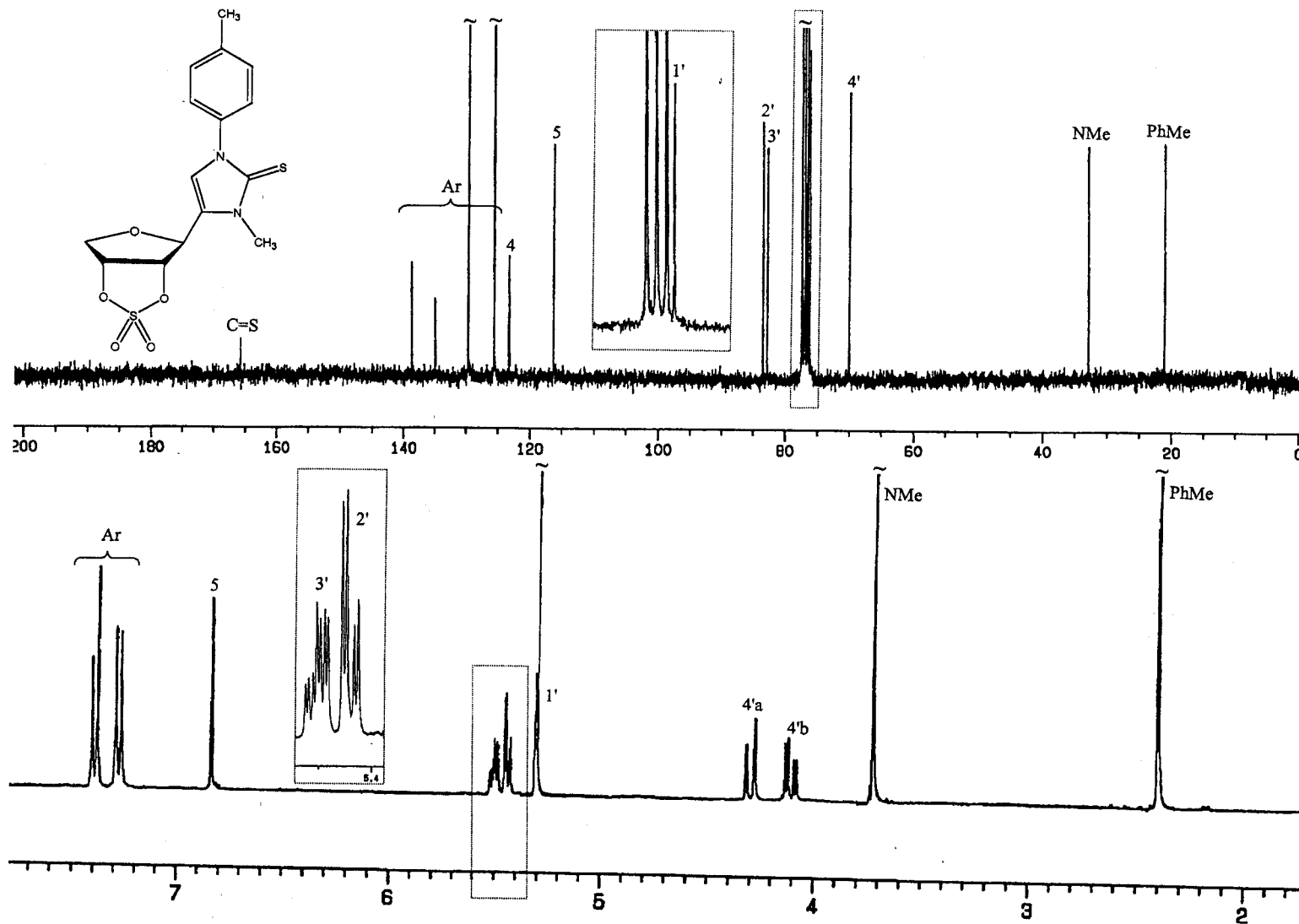
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 3.



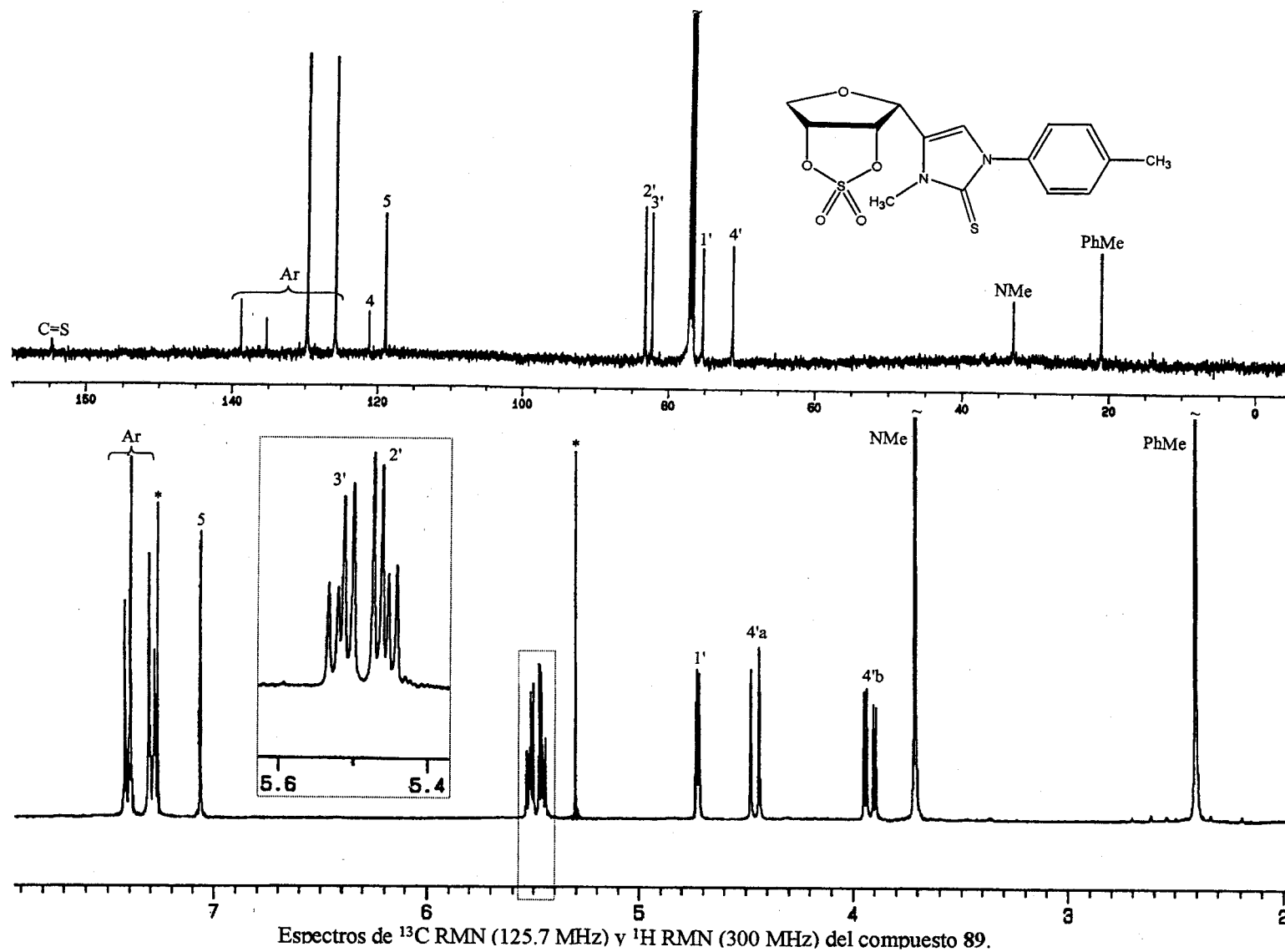
Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 4.

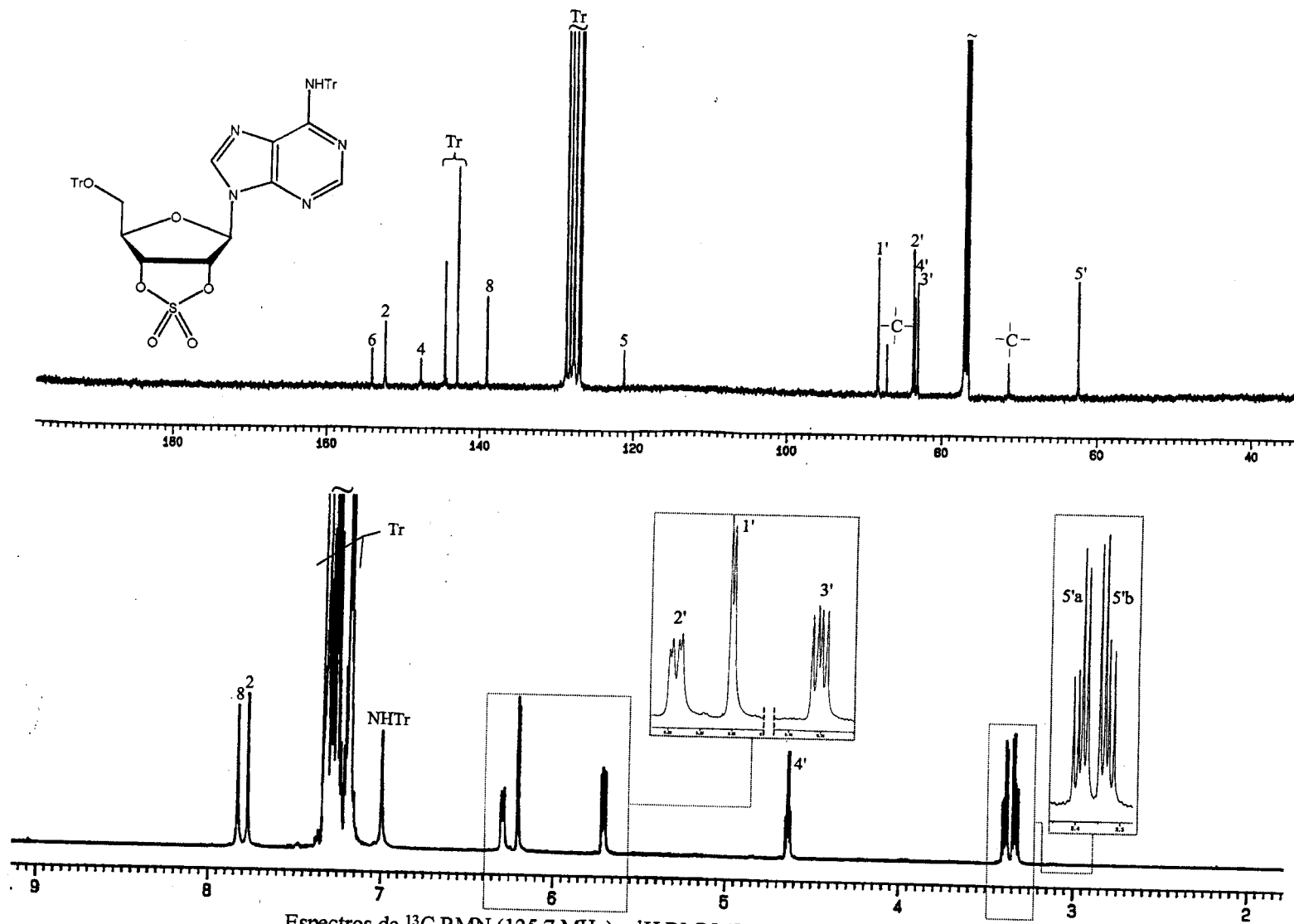


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), HETCOR (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) de 5.

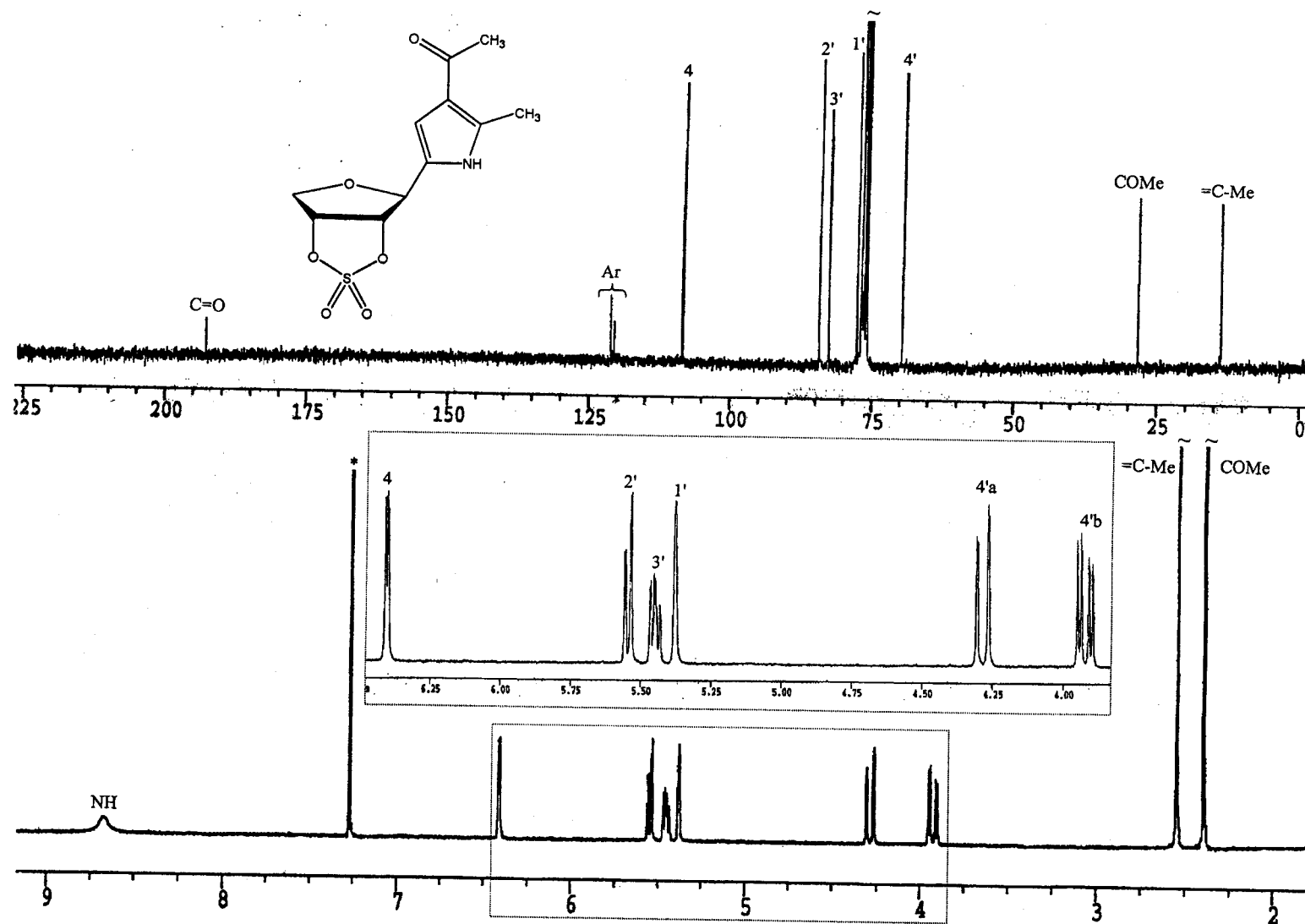


Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 6.

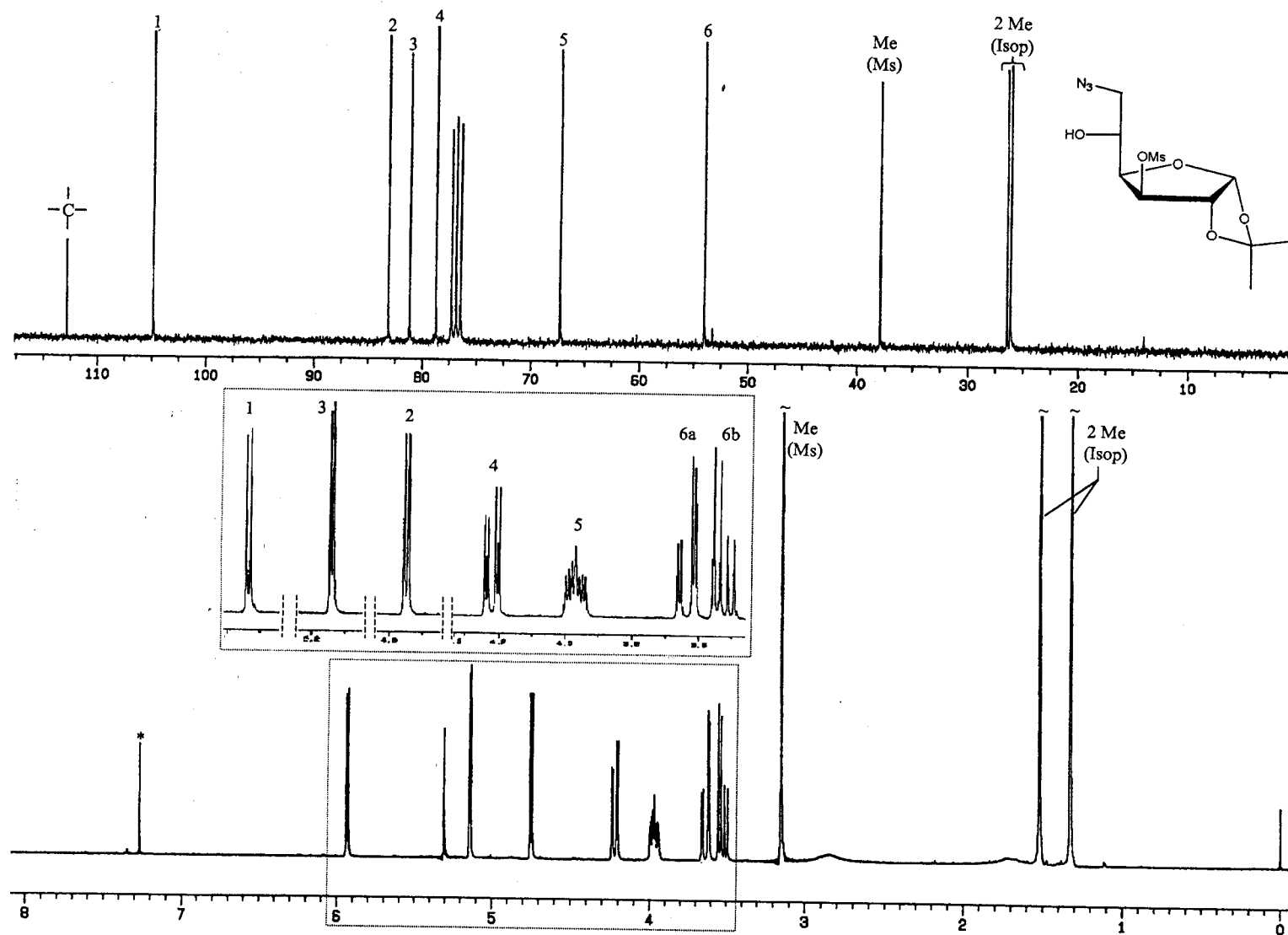




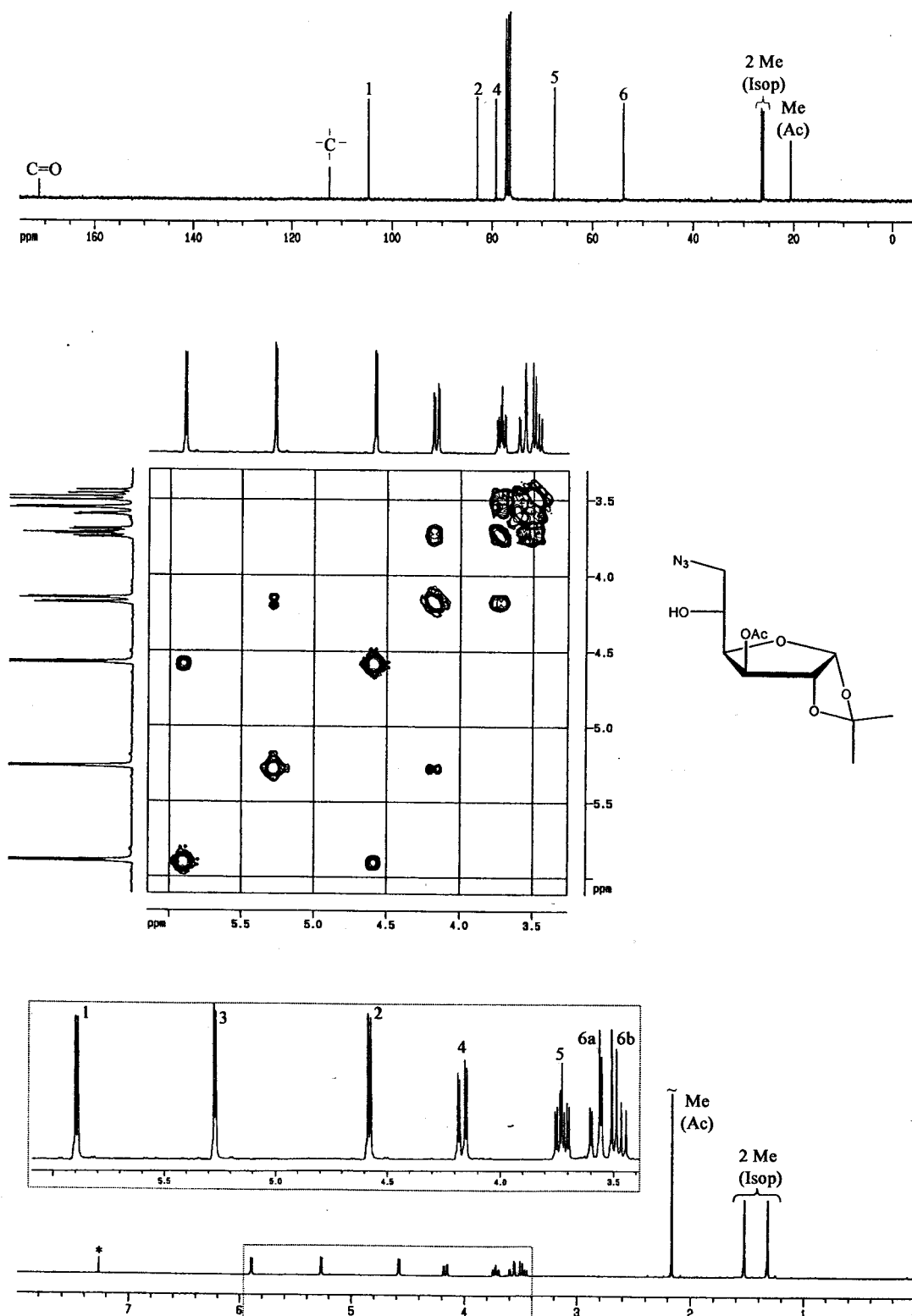
Espectros de ¹³C RMN (125.7 MHz) y ¹H RMN (500 MHz) del compuesto 7.



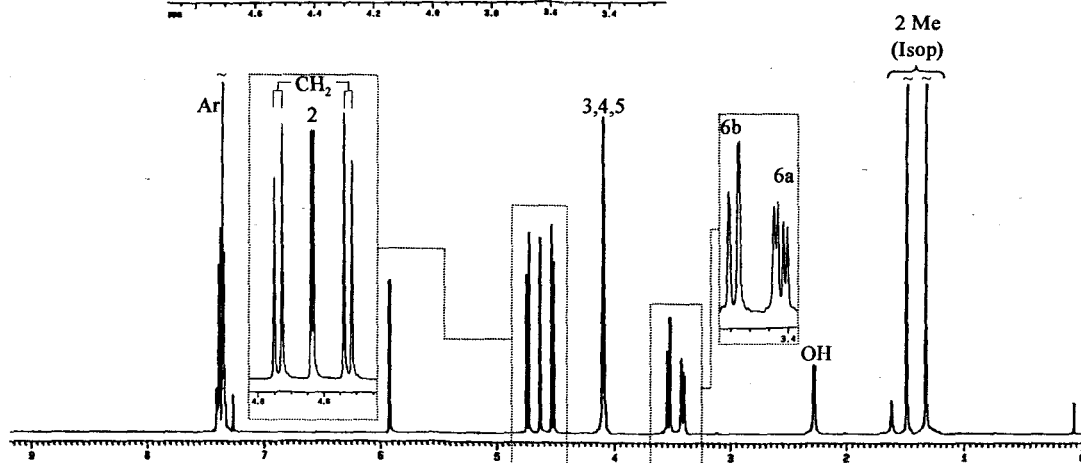
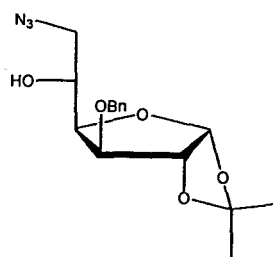
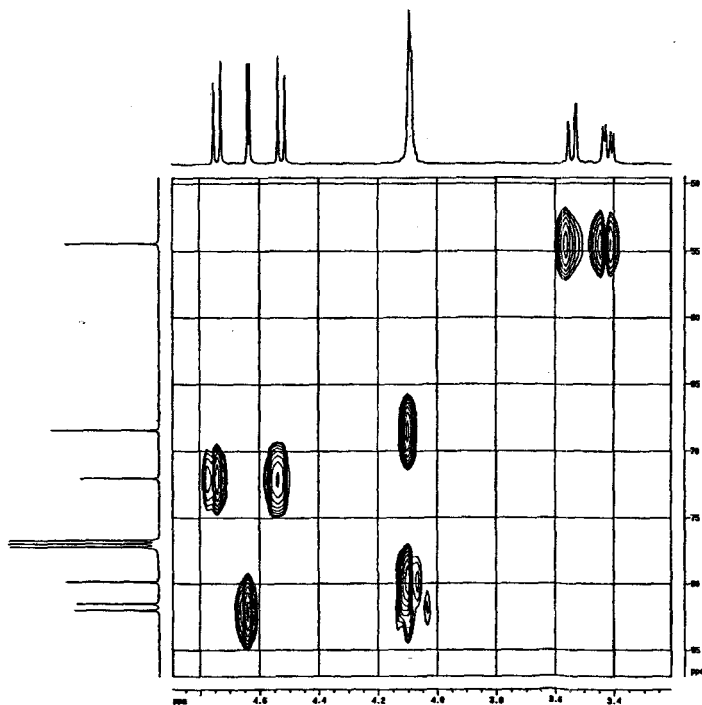
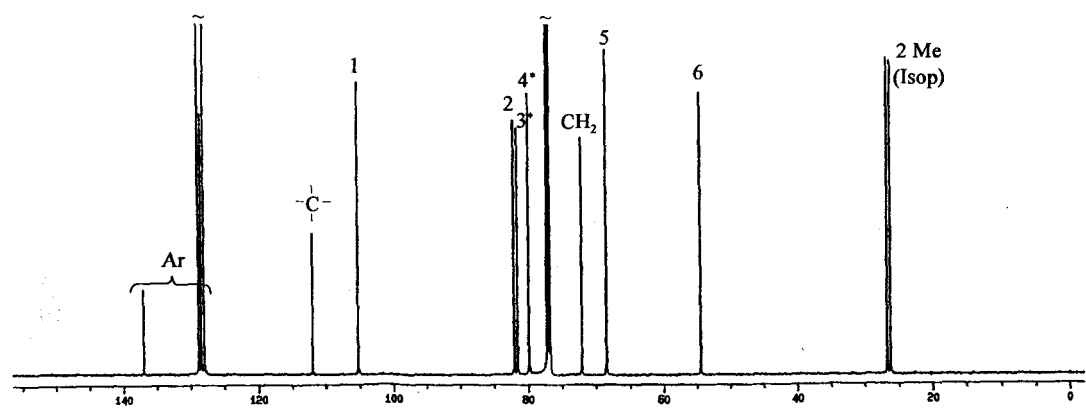
Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 8.



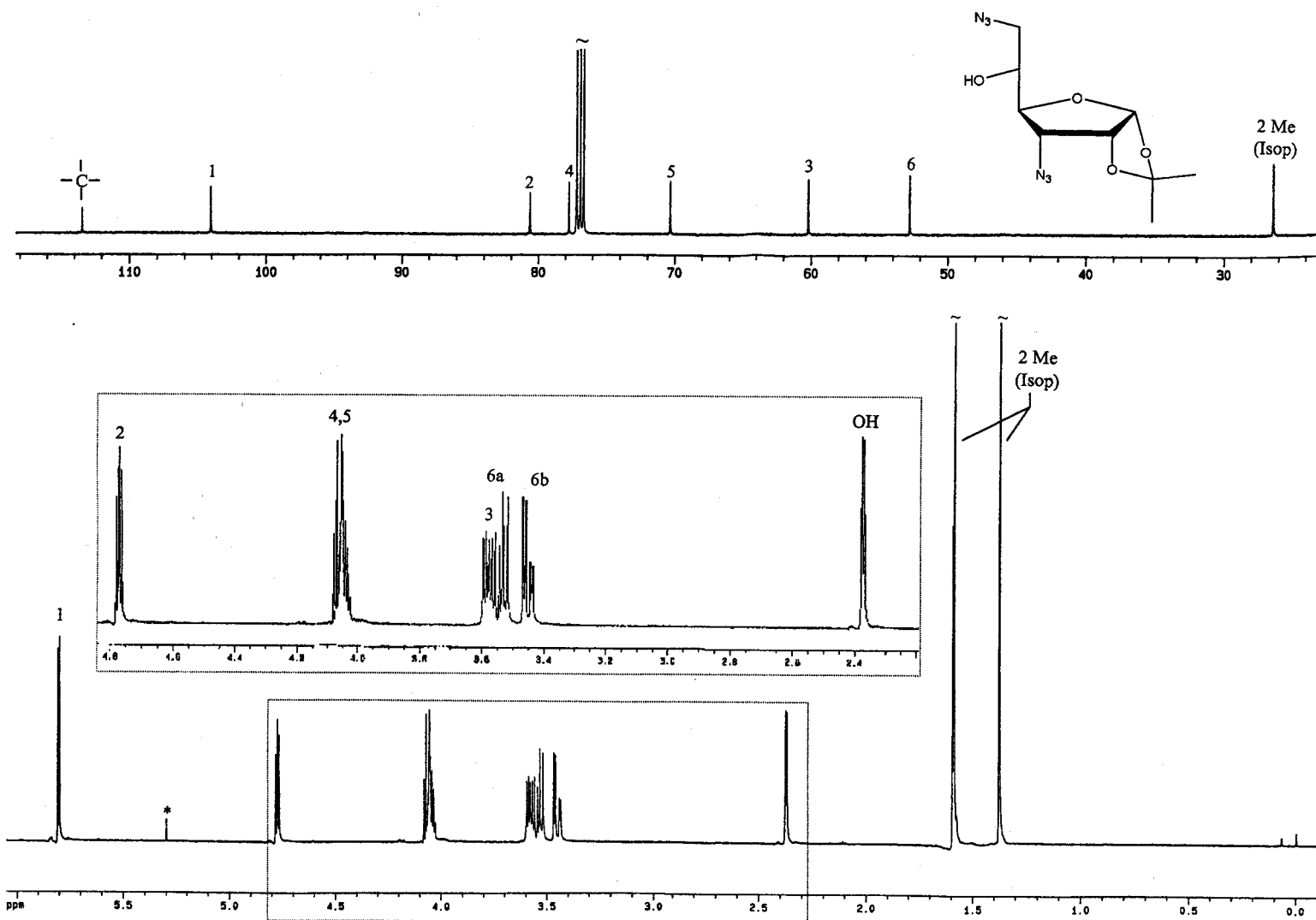
Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 9.



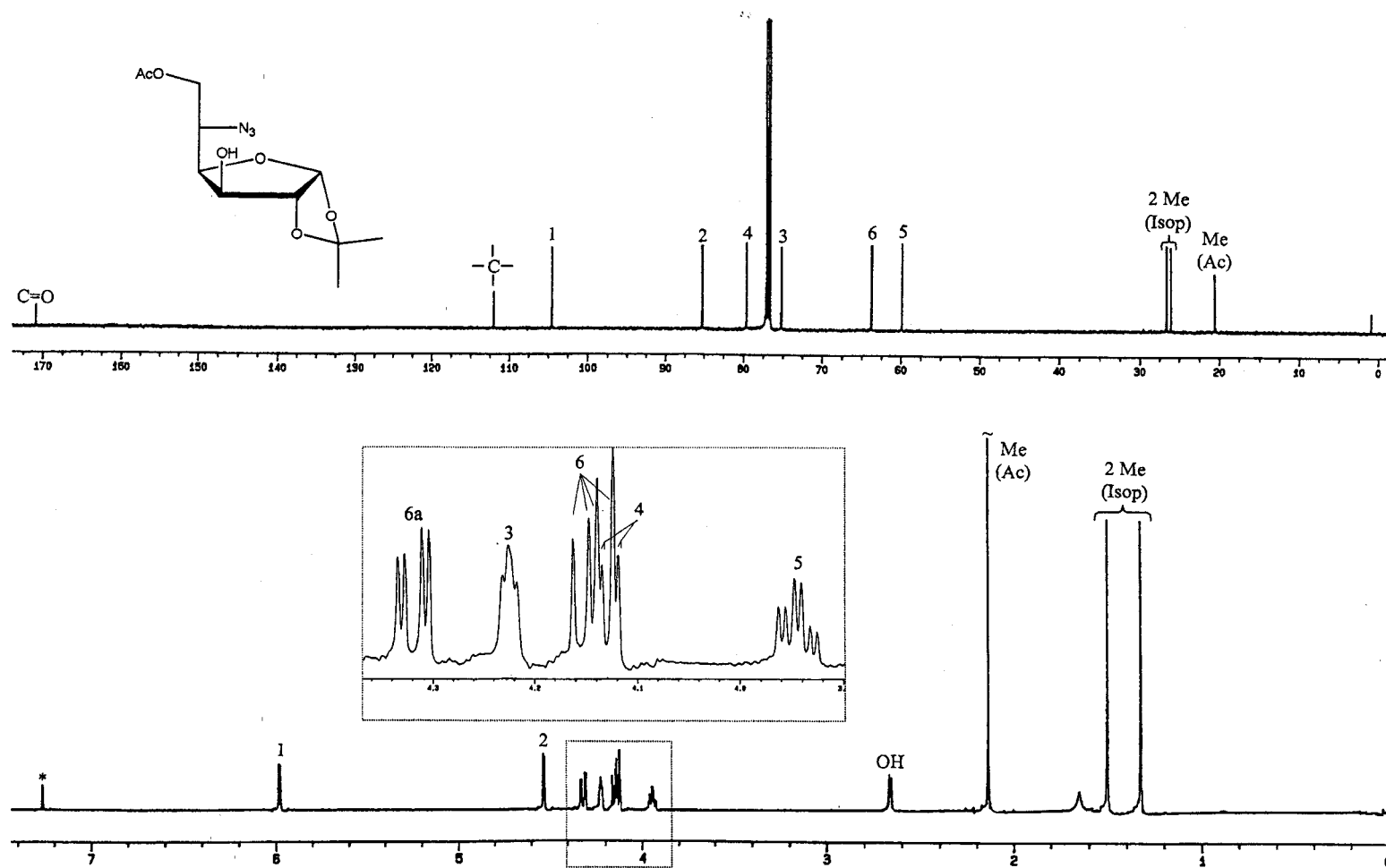
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), COSY (500 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) de 10.



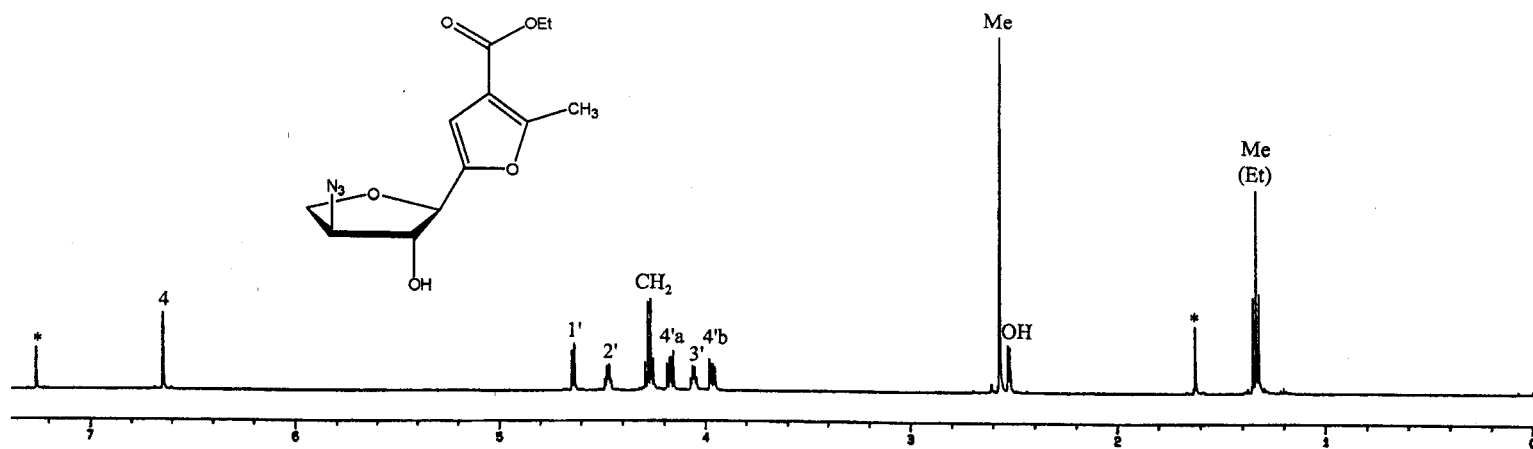
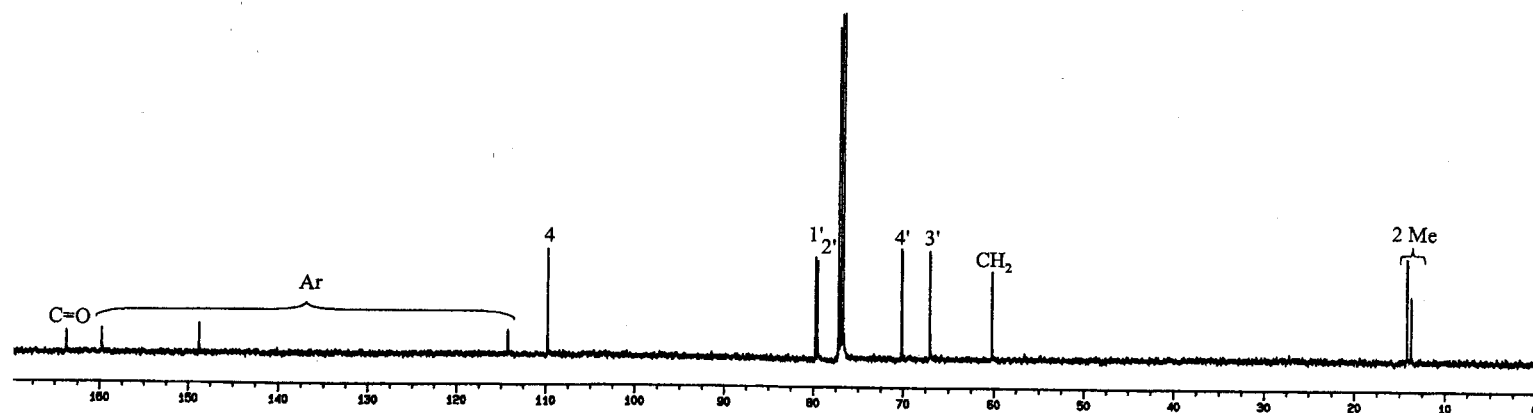
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), COSY (500 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) de 11.

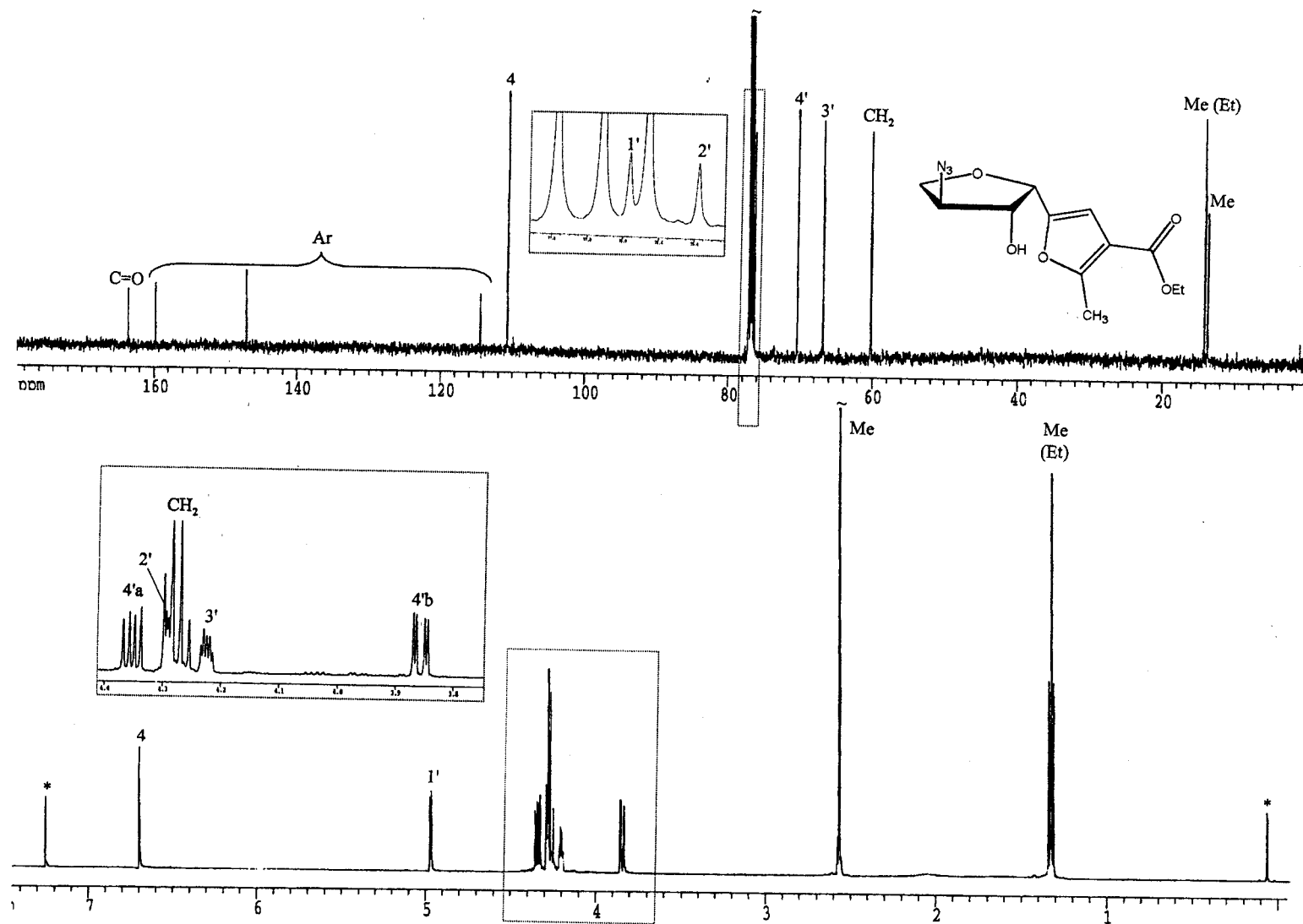


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 12.

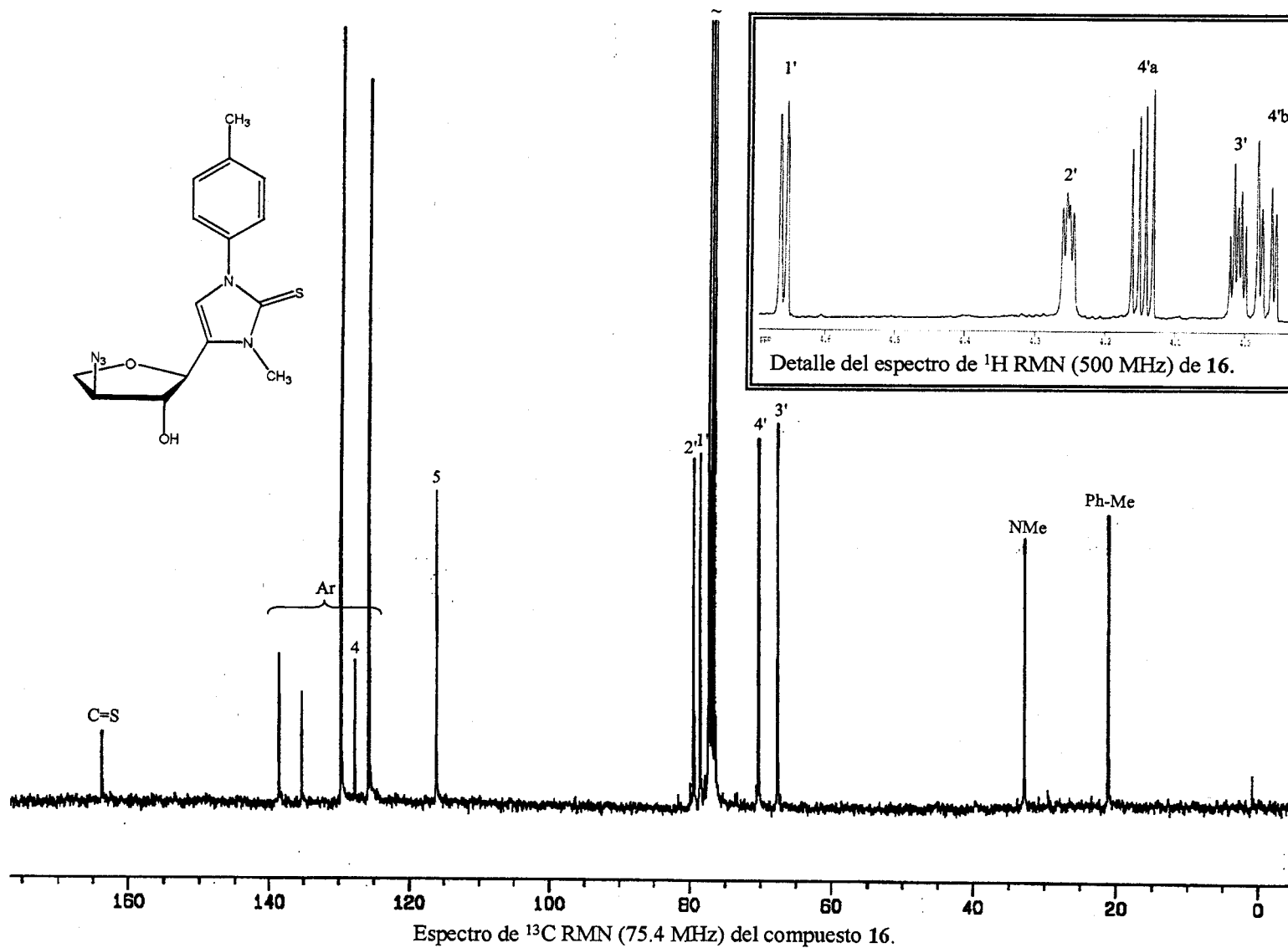


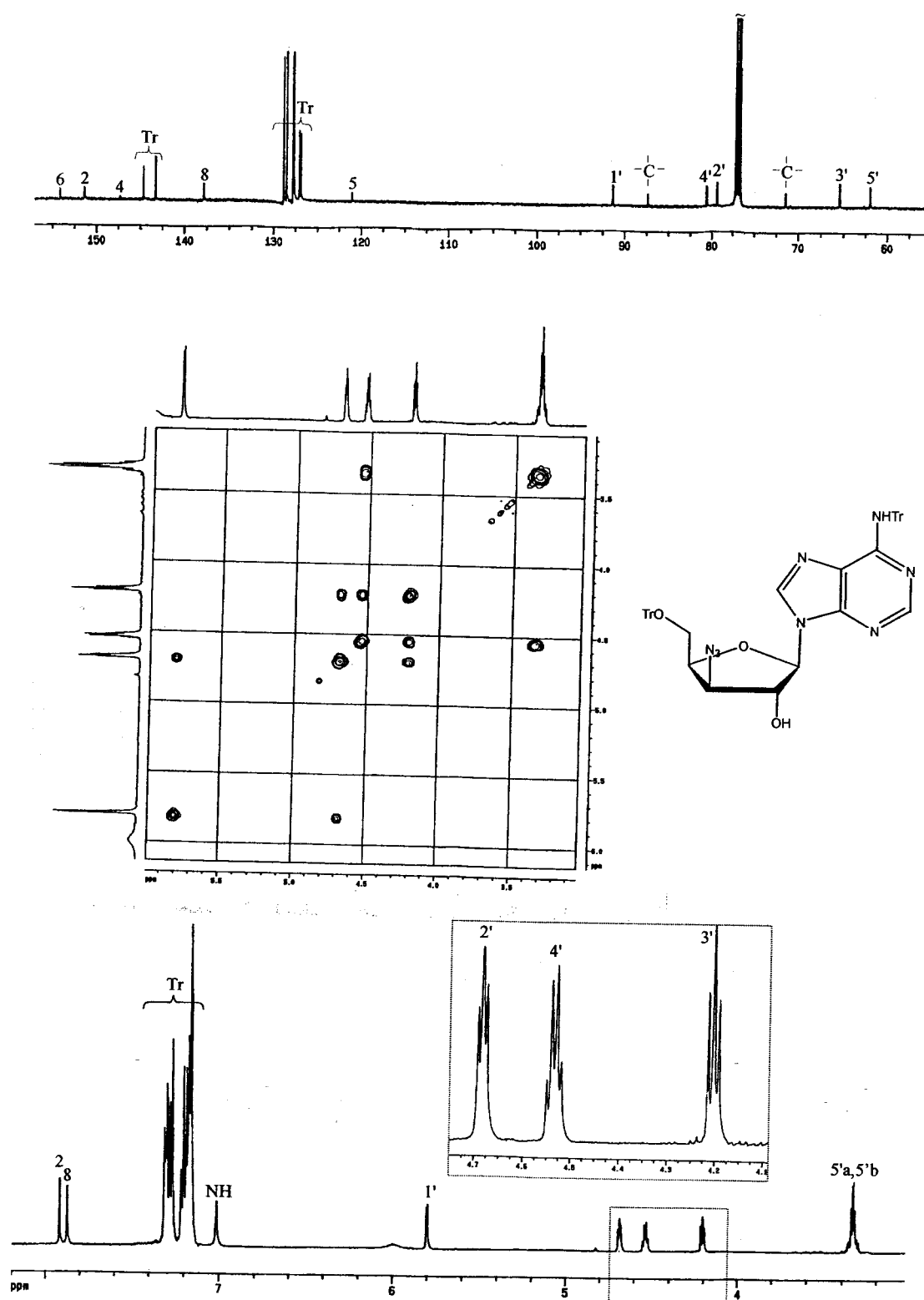
Espectros de ¹³C RMN (125.7 MHz) y ¹H RMN (500 MHz) del compuesto 13.

Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 14.

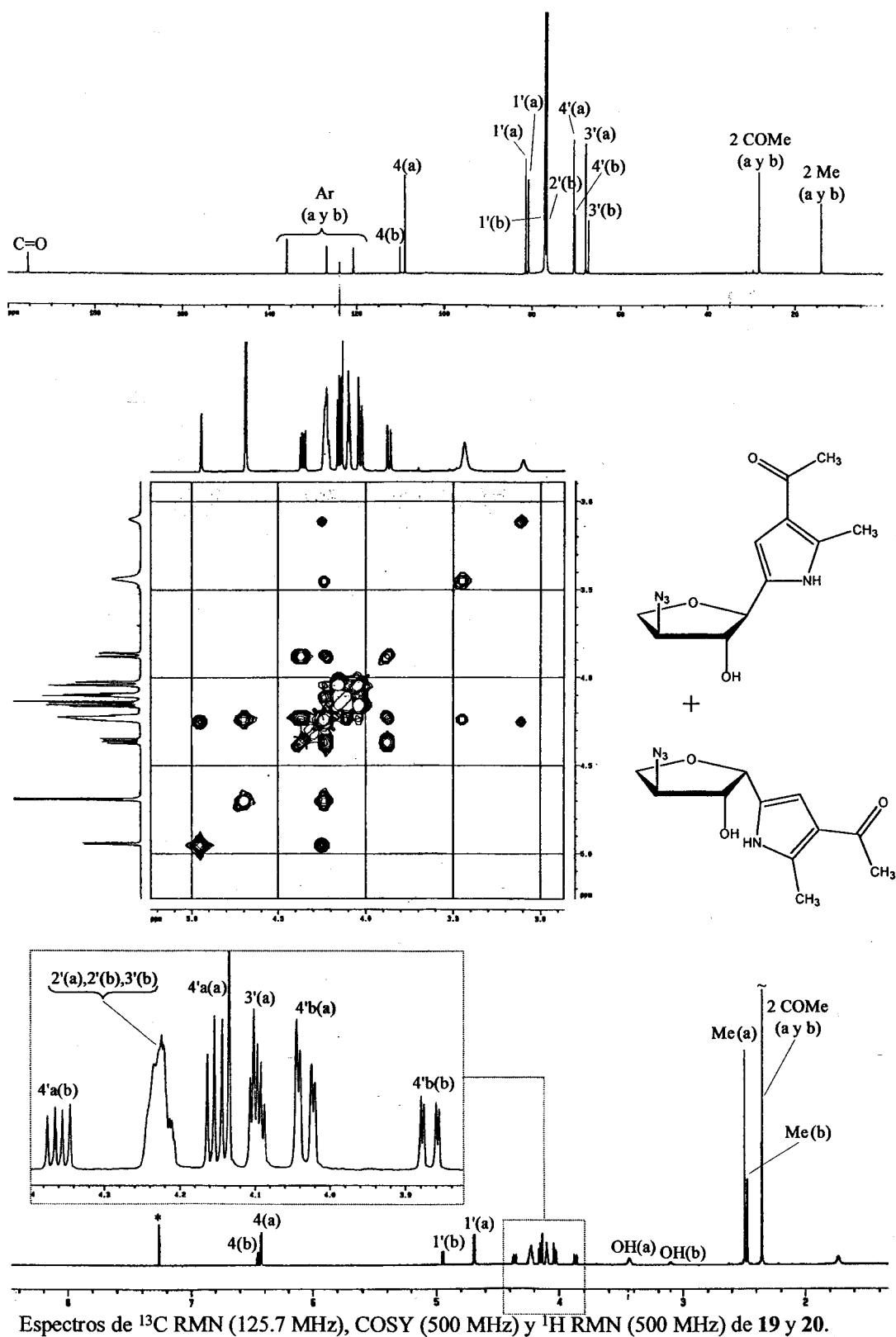


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 15.

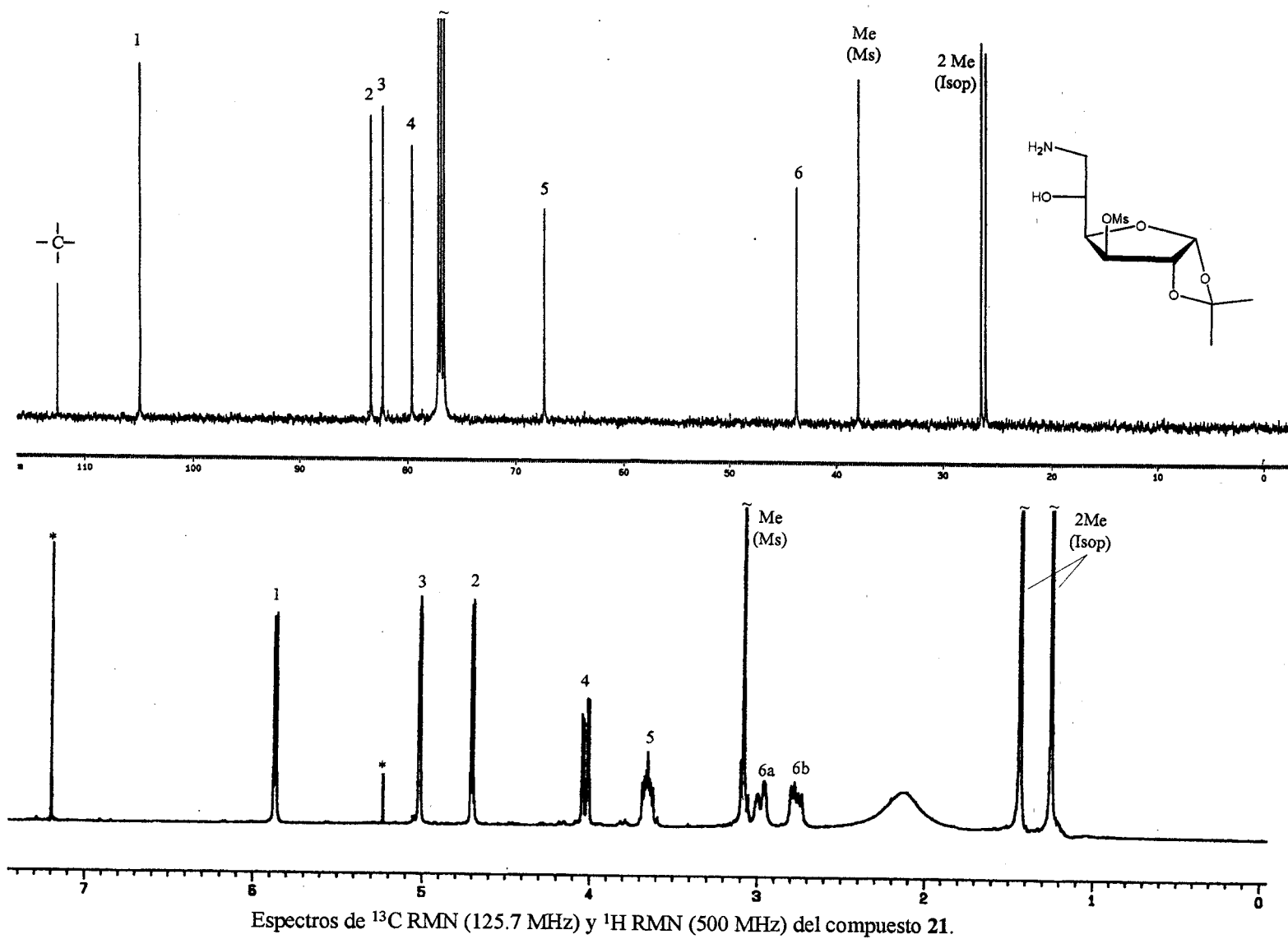


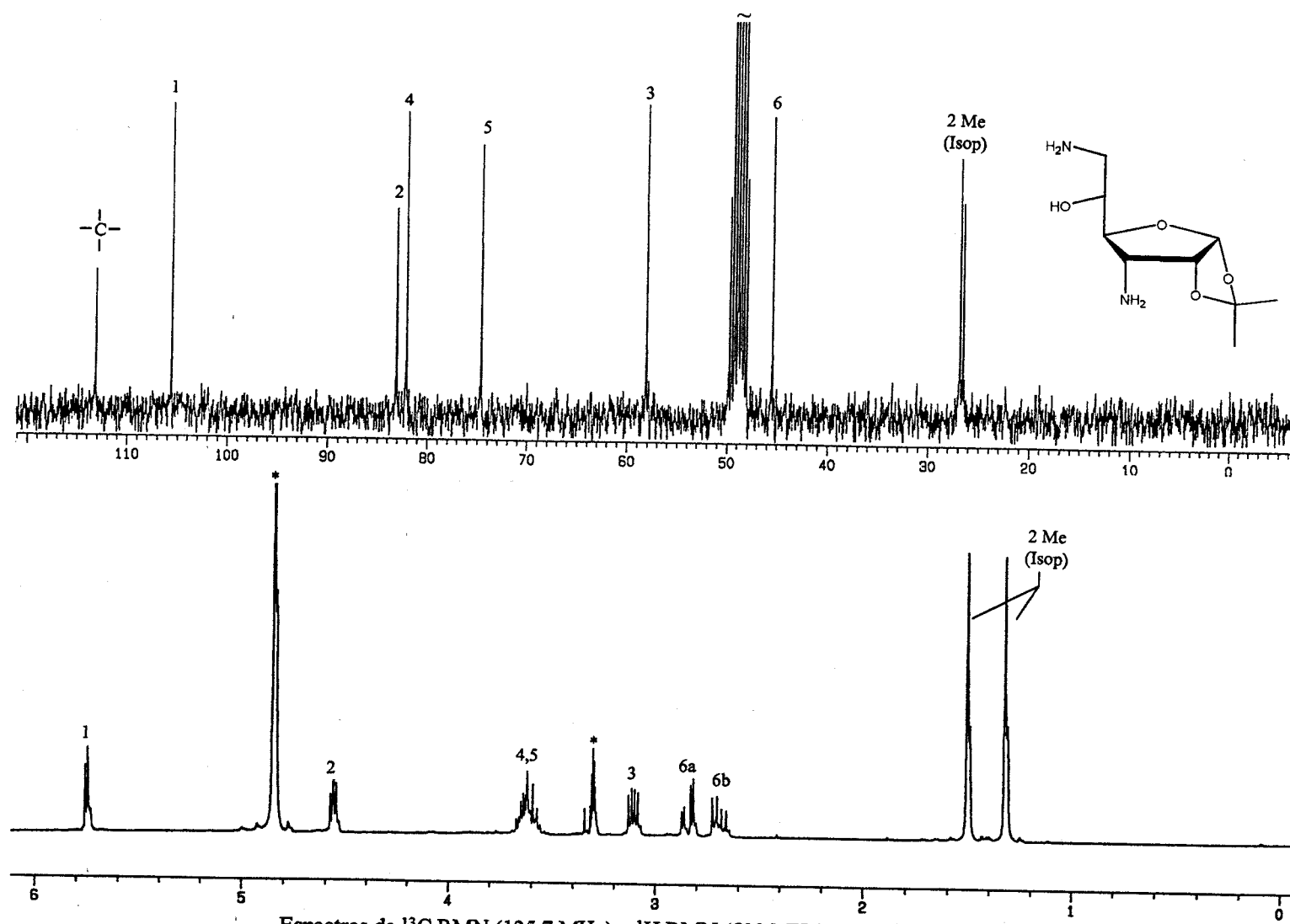


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), COSY (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) de 17.

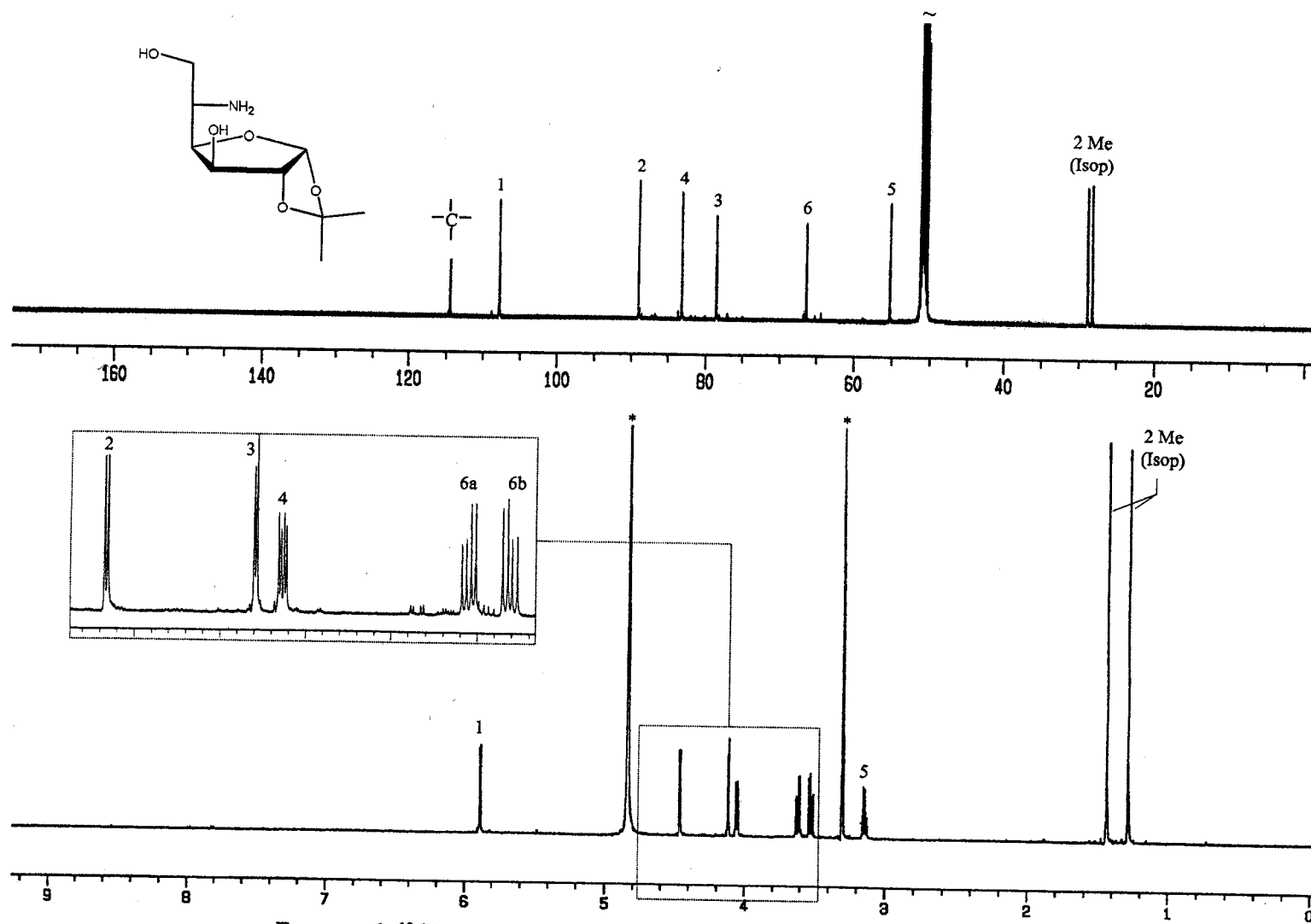


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), COSY (500 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) de 19 y 20.

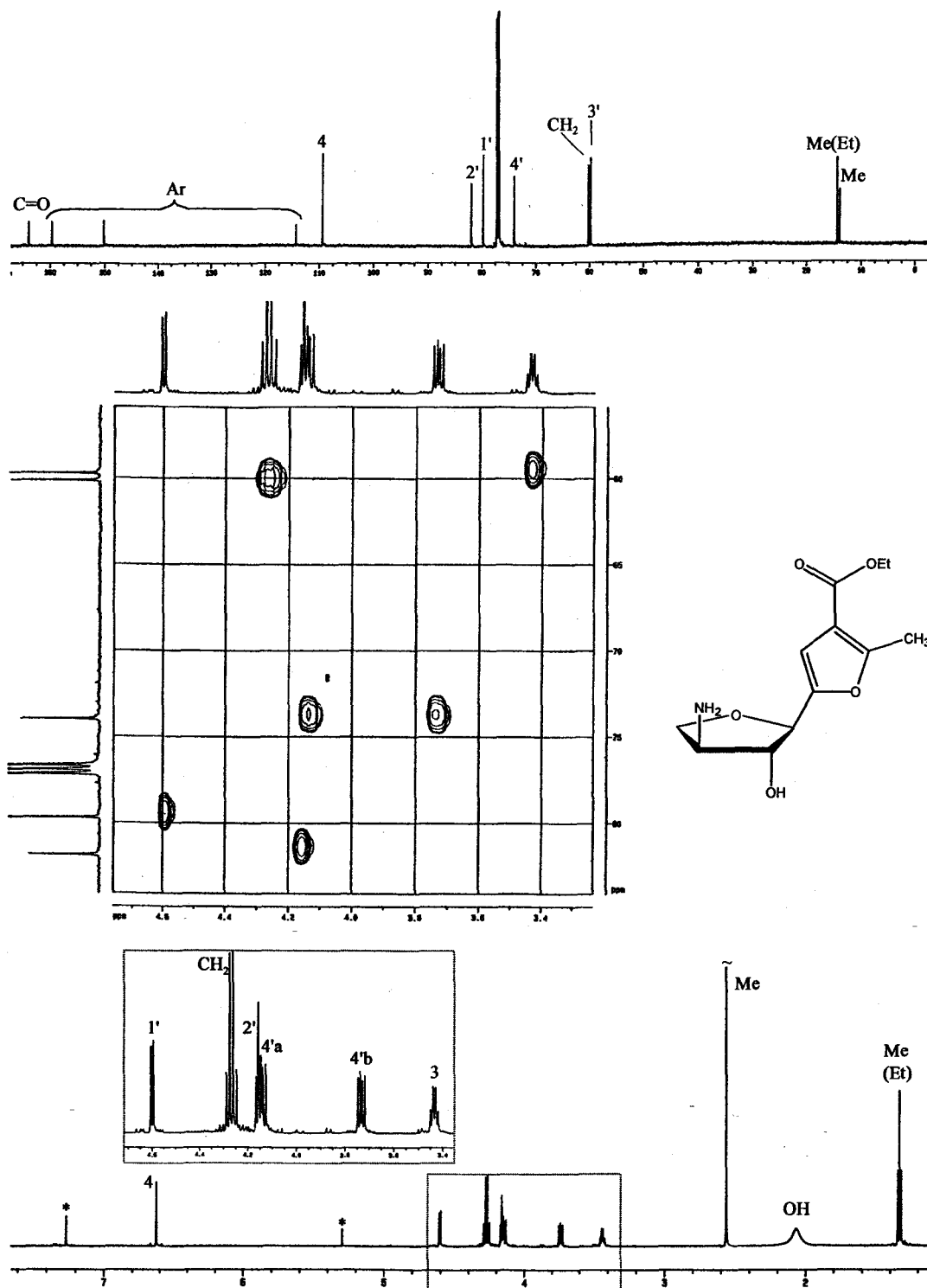




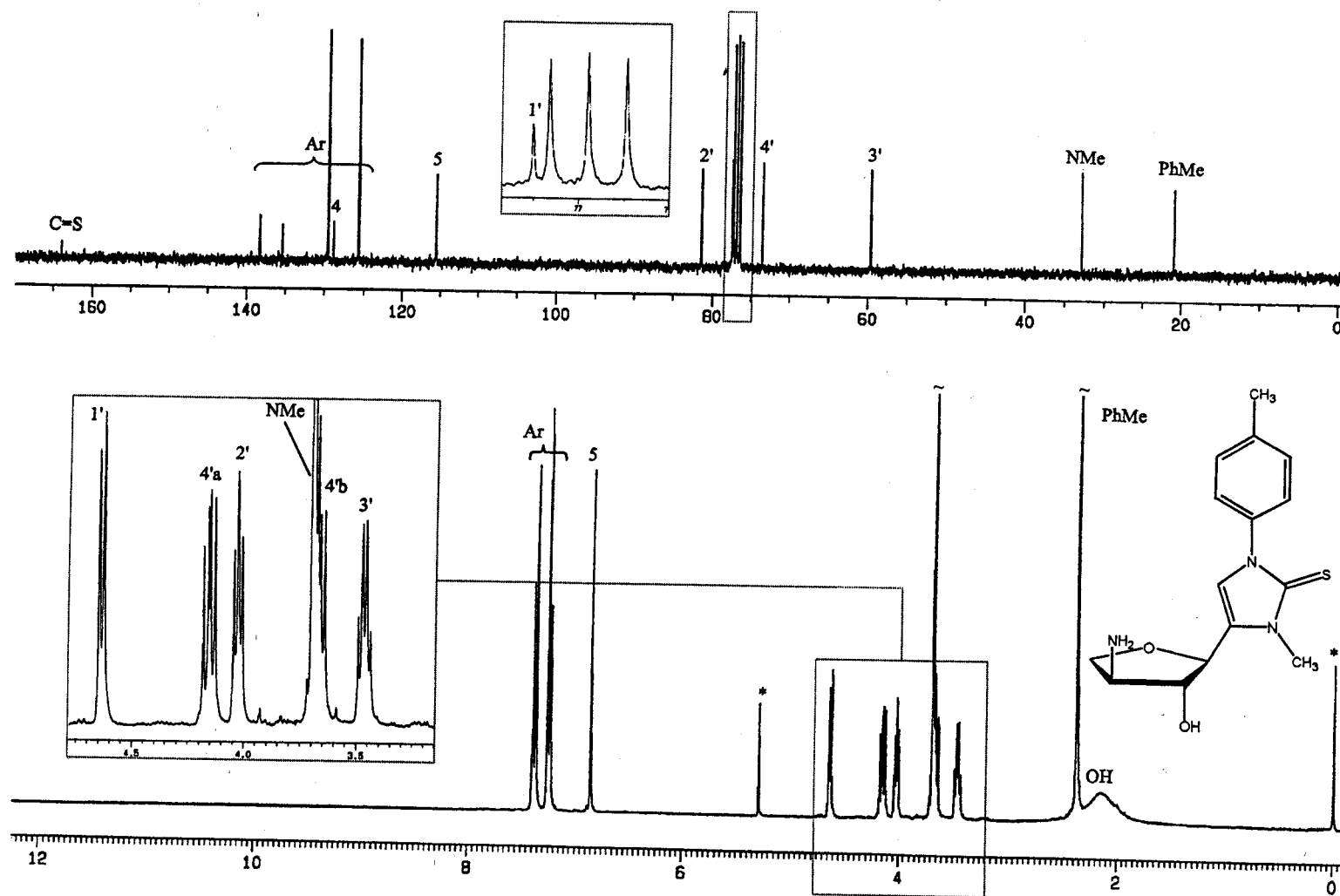
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) en $\text{MeOH-}d_4$ del compuesto 22.



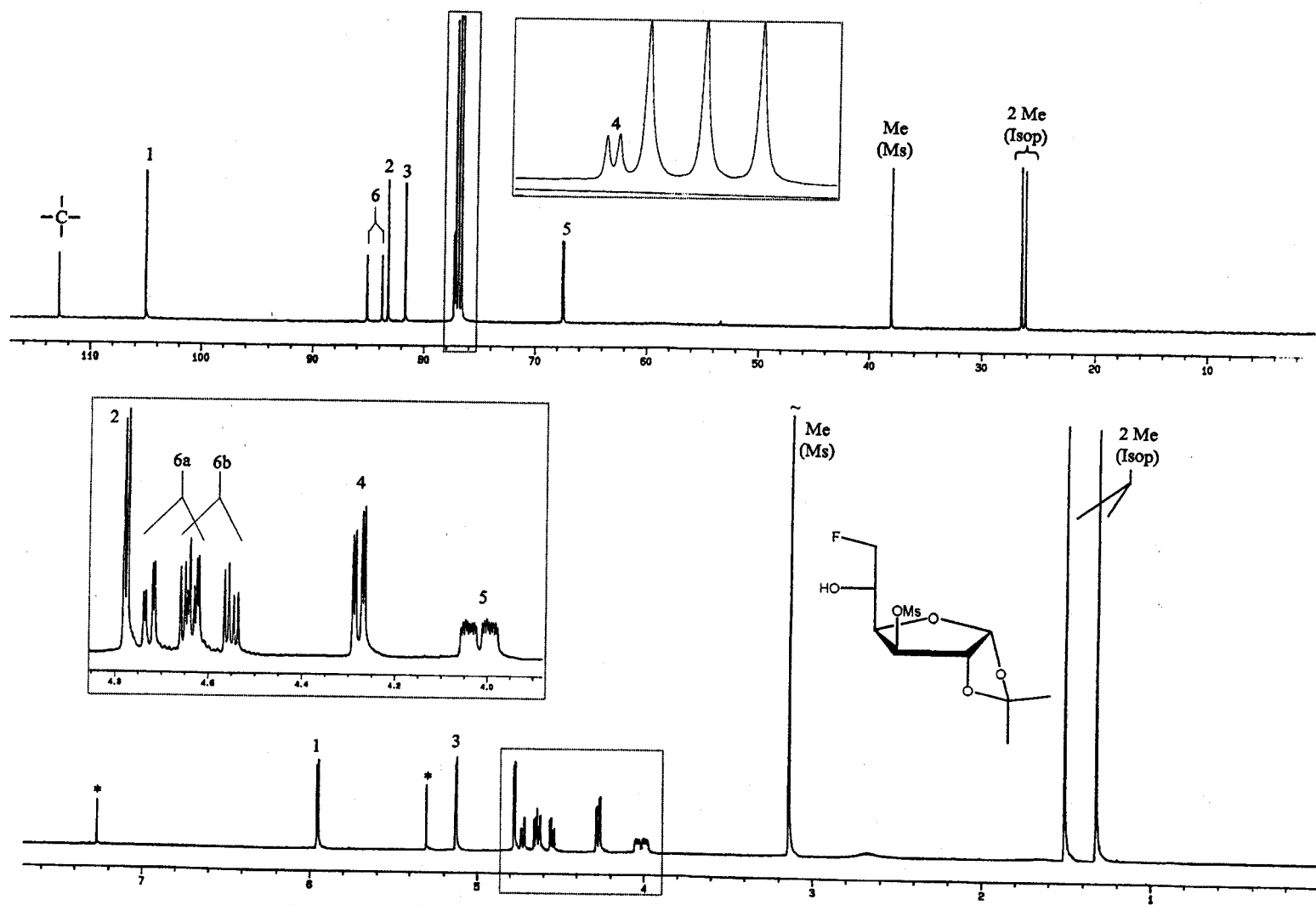
Espectros de ¹³C RMN (125.7 MHz) y ¹H RMN (500 MHz) en MeOH-*d*₄ del compuesto 23.

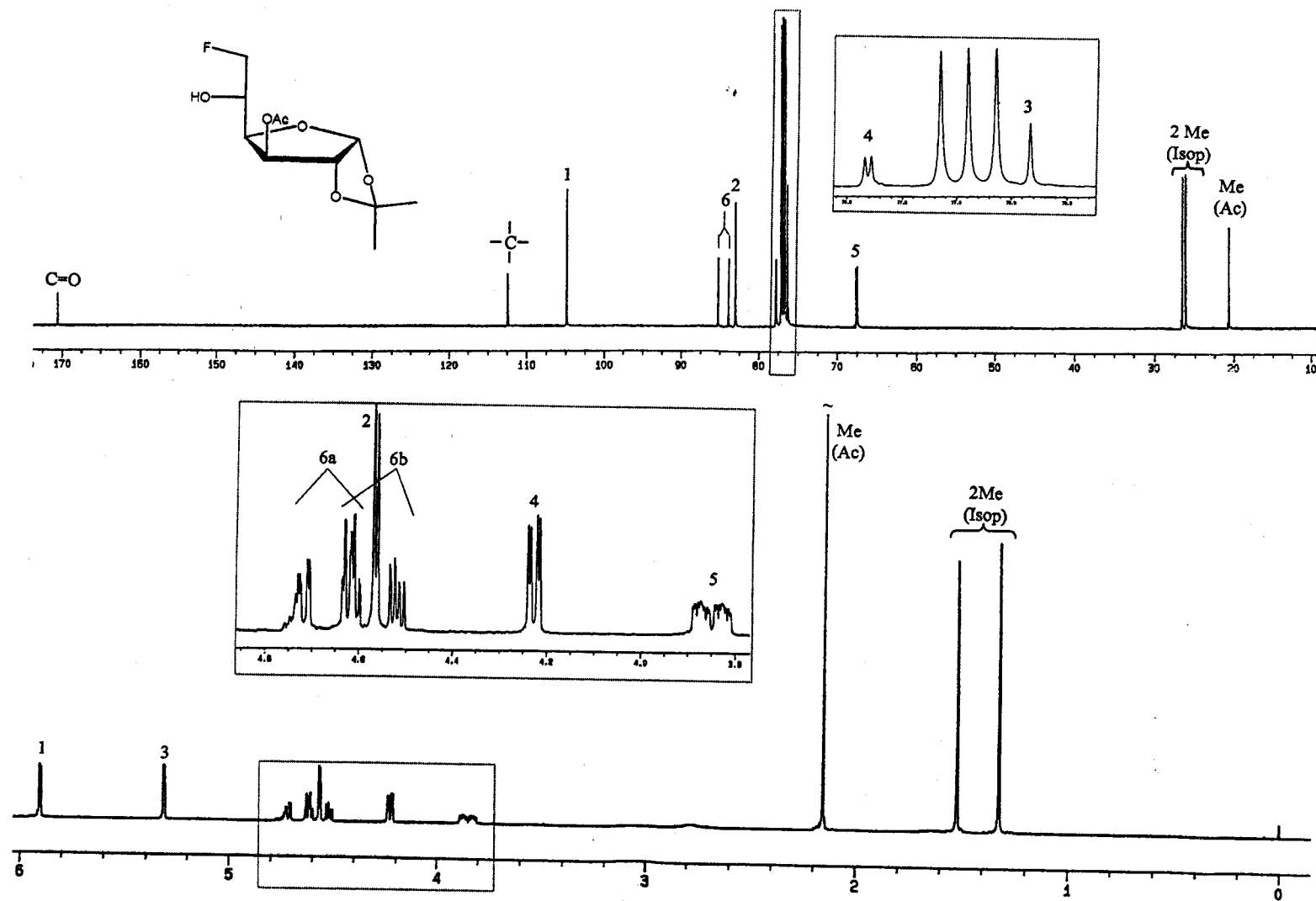


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), HETCOR (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) de 24.

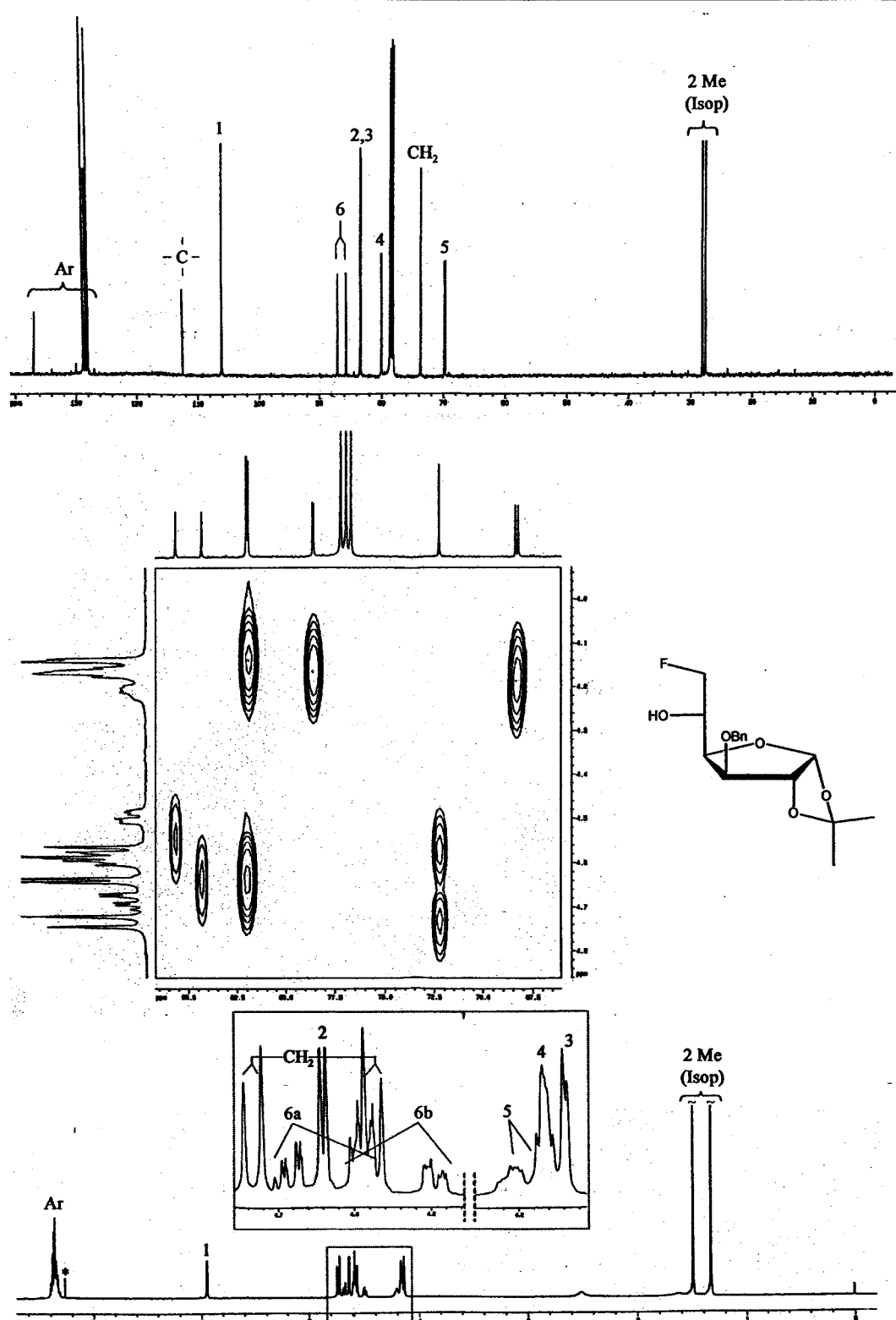


Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 25.

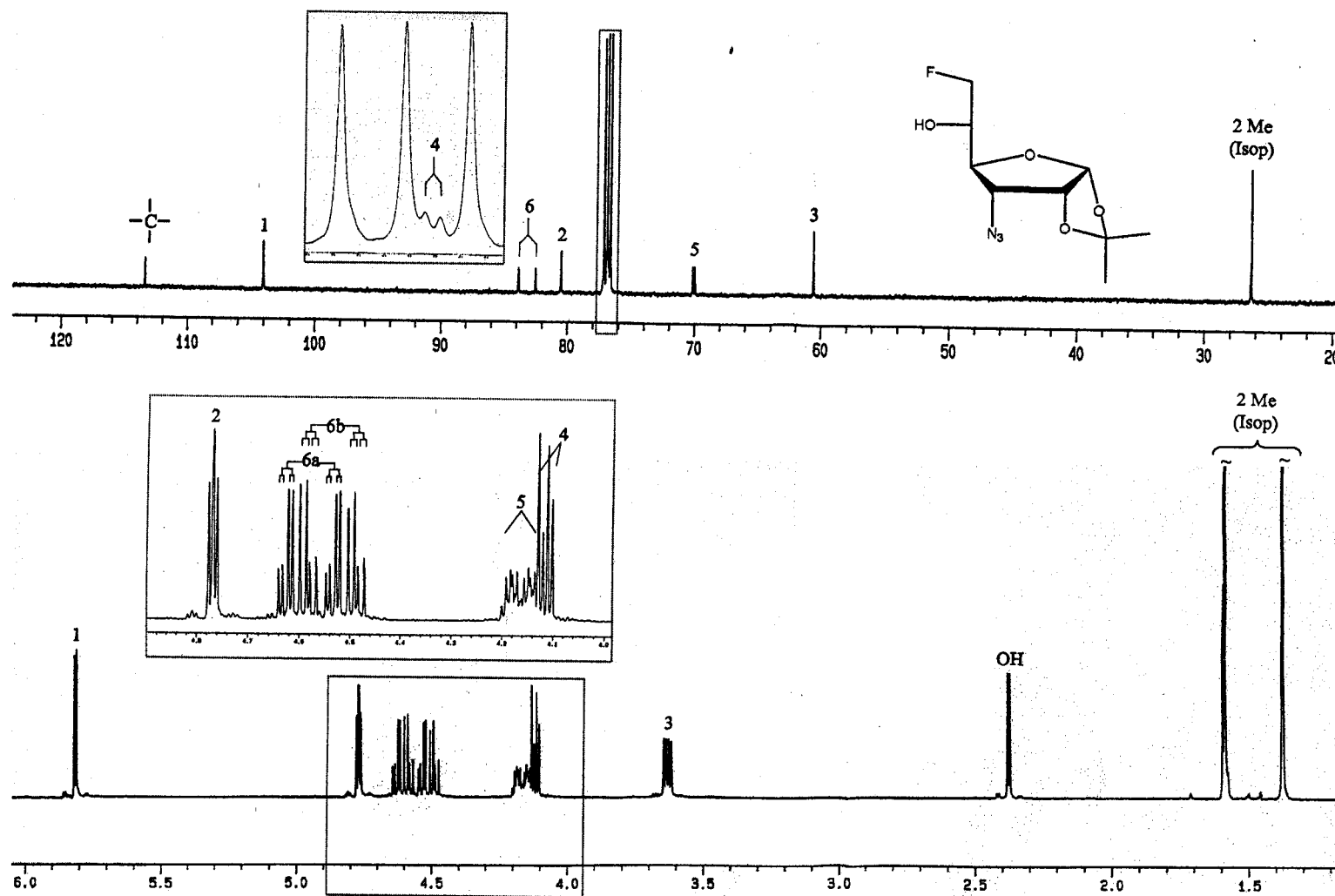
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 26.



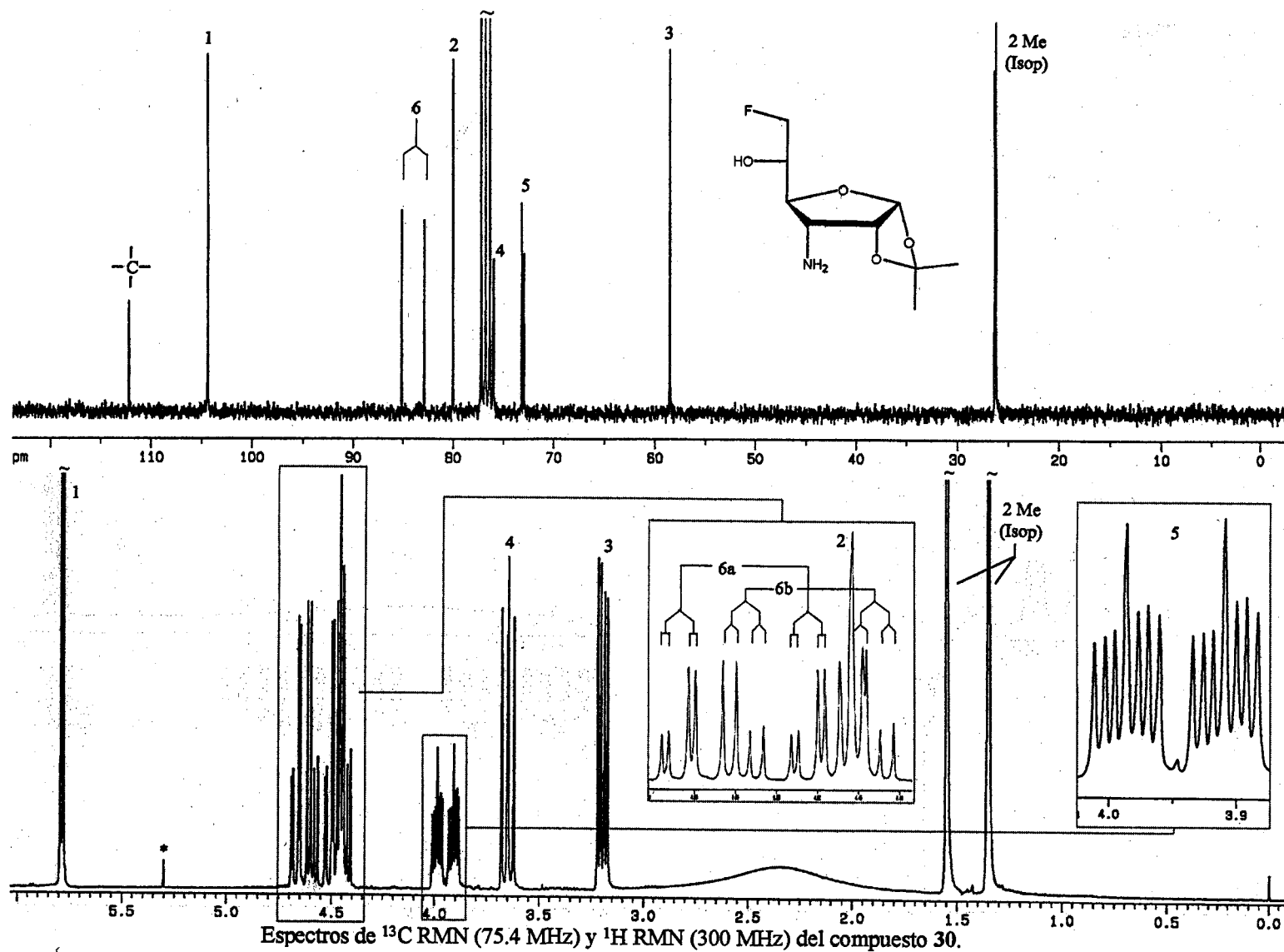
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 27.

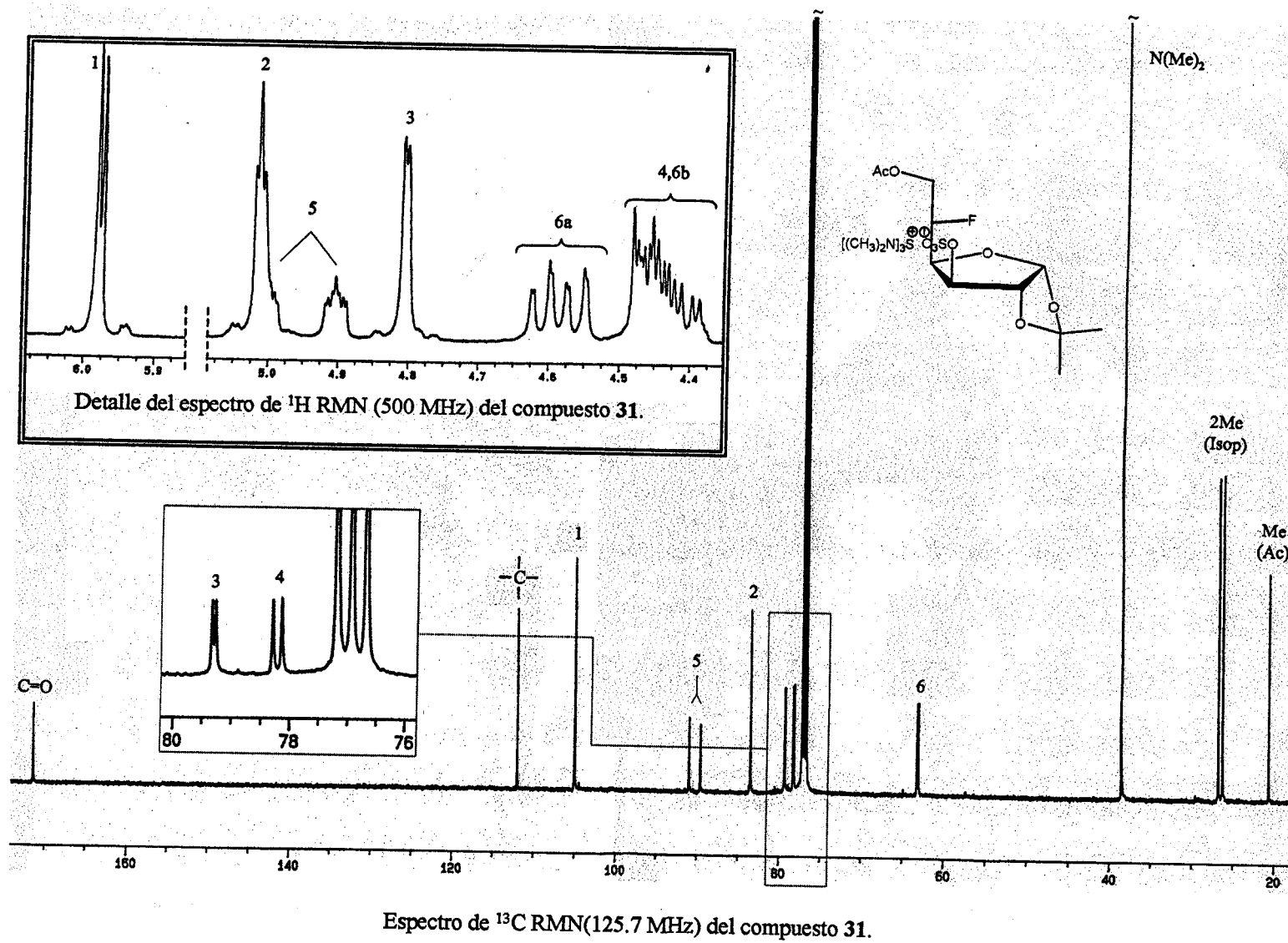


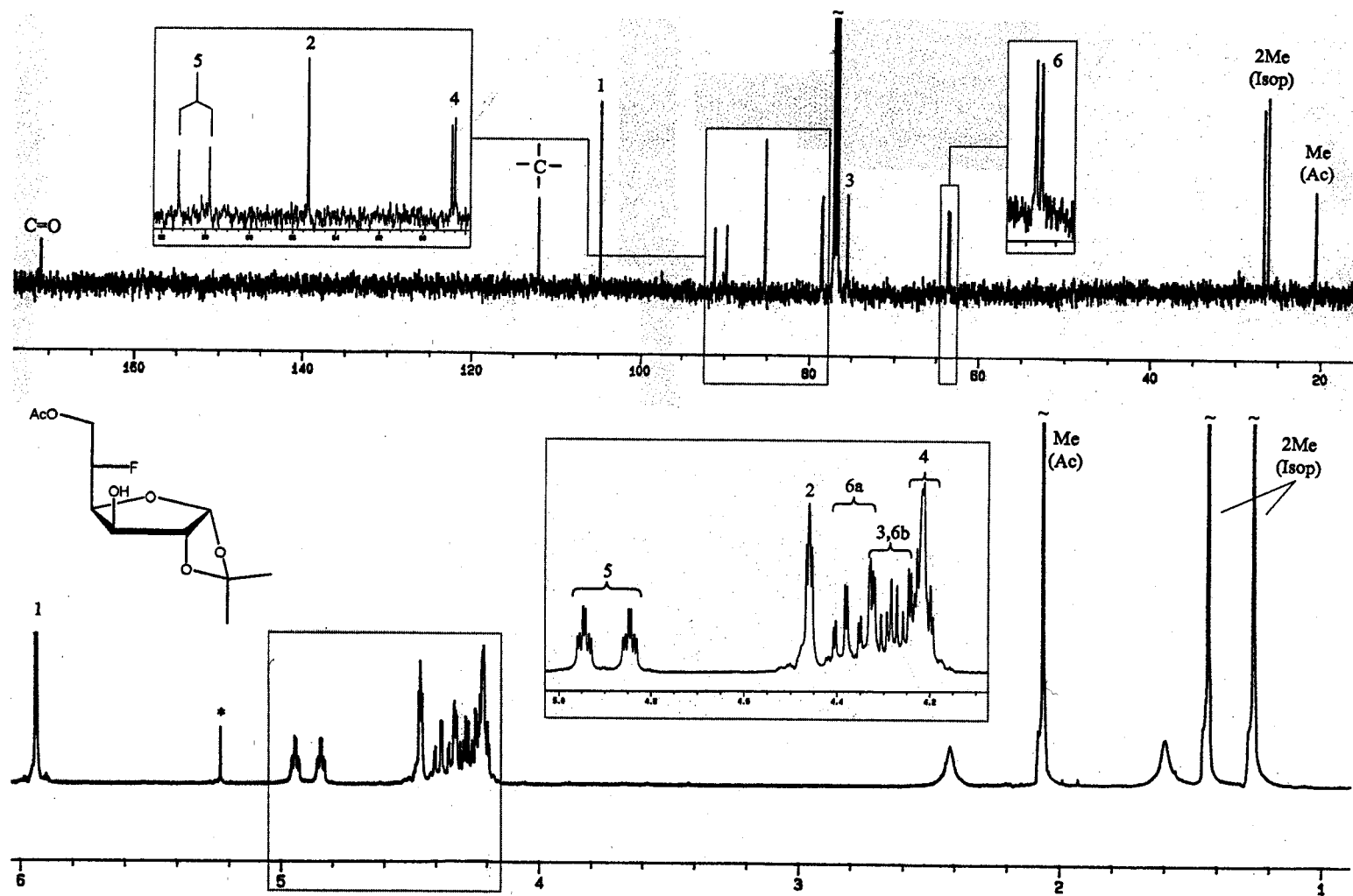
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), HETCOR (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) de 28.



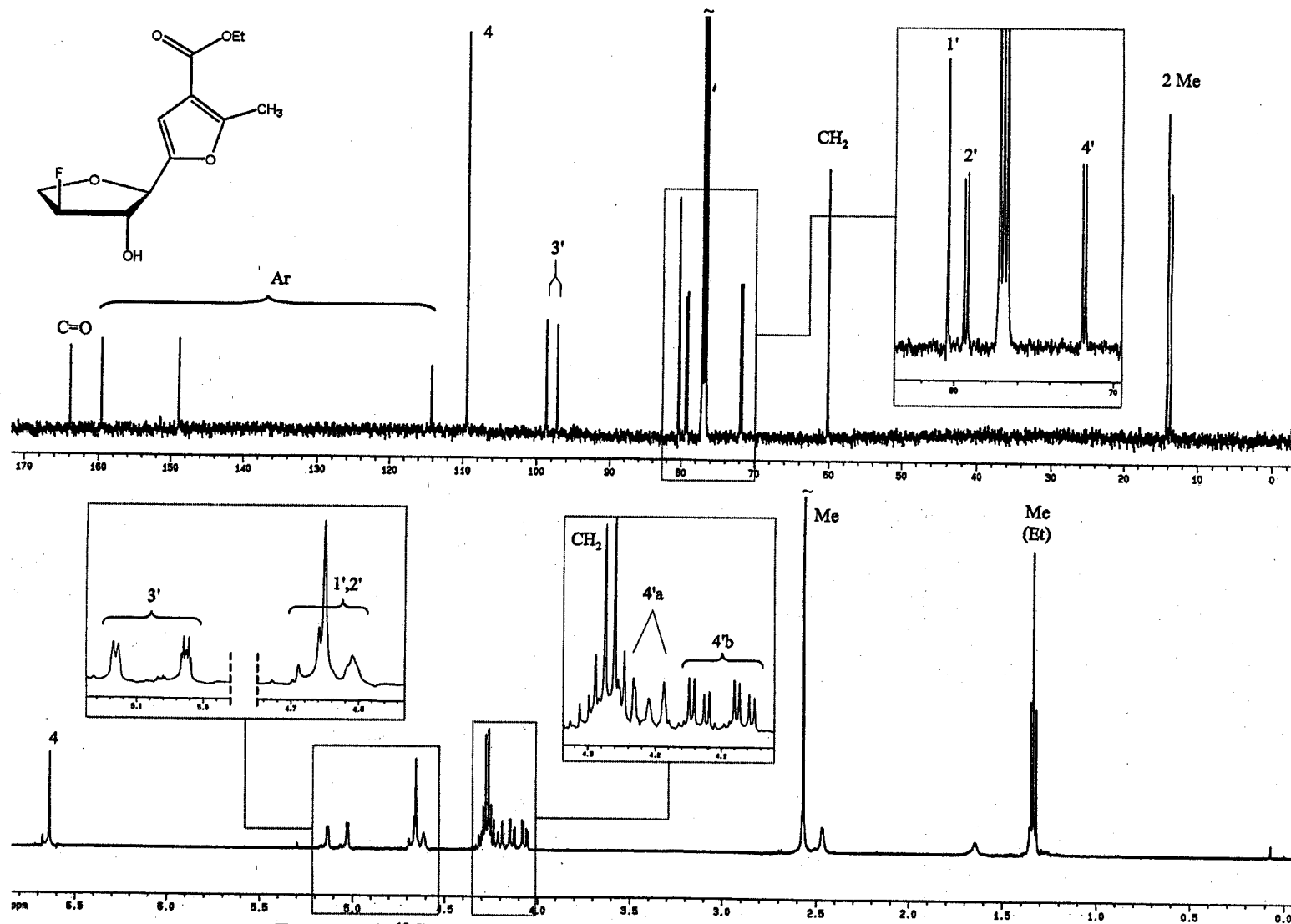
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 29.



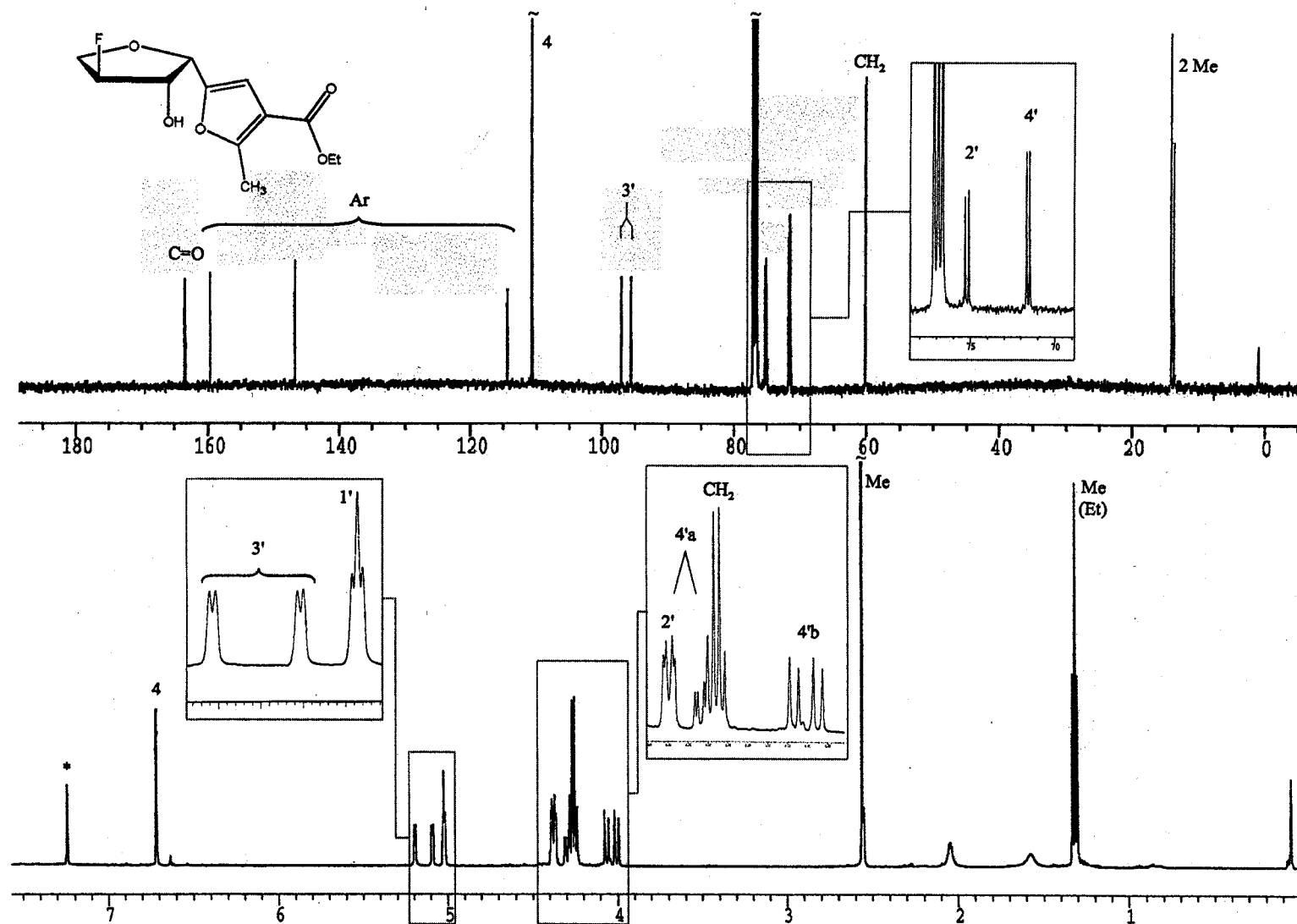


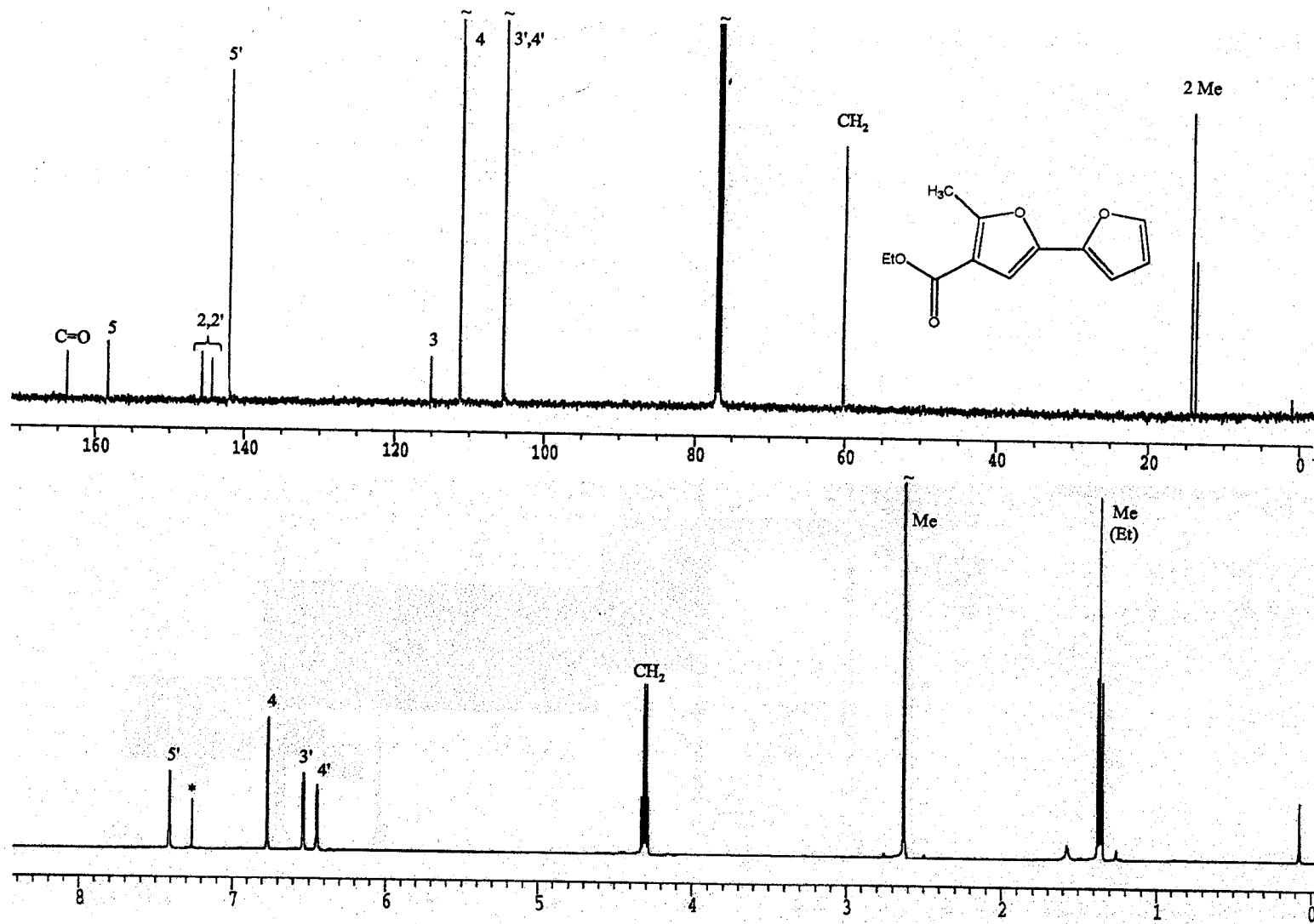


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 32.

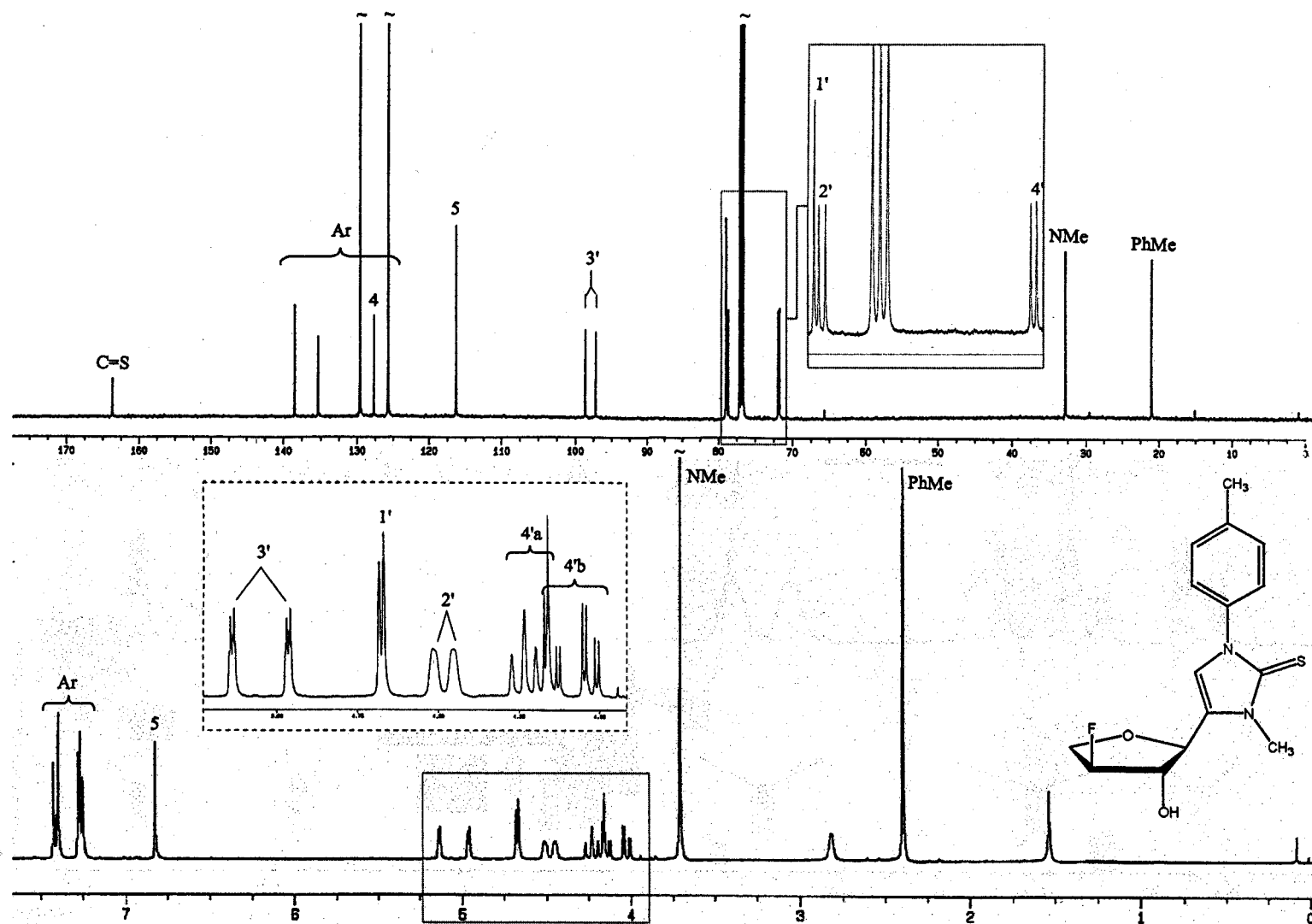


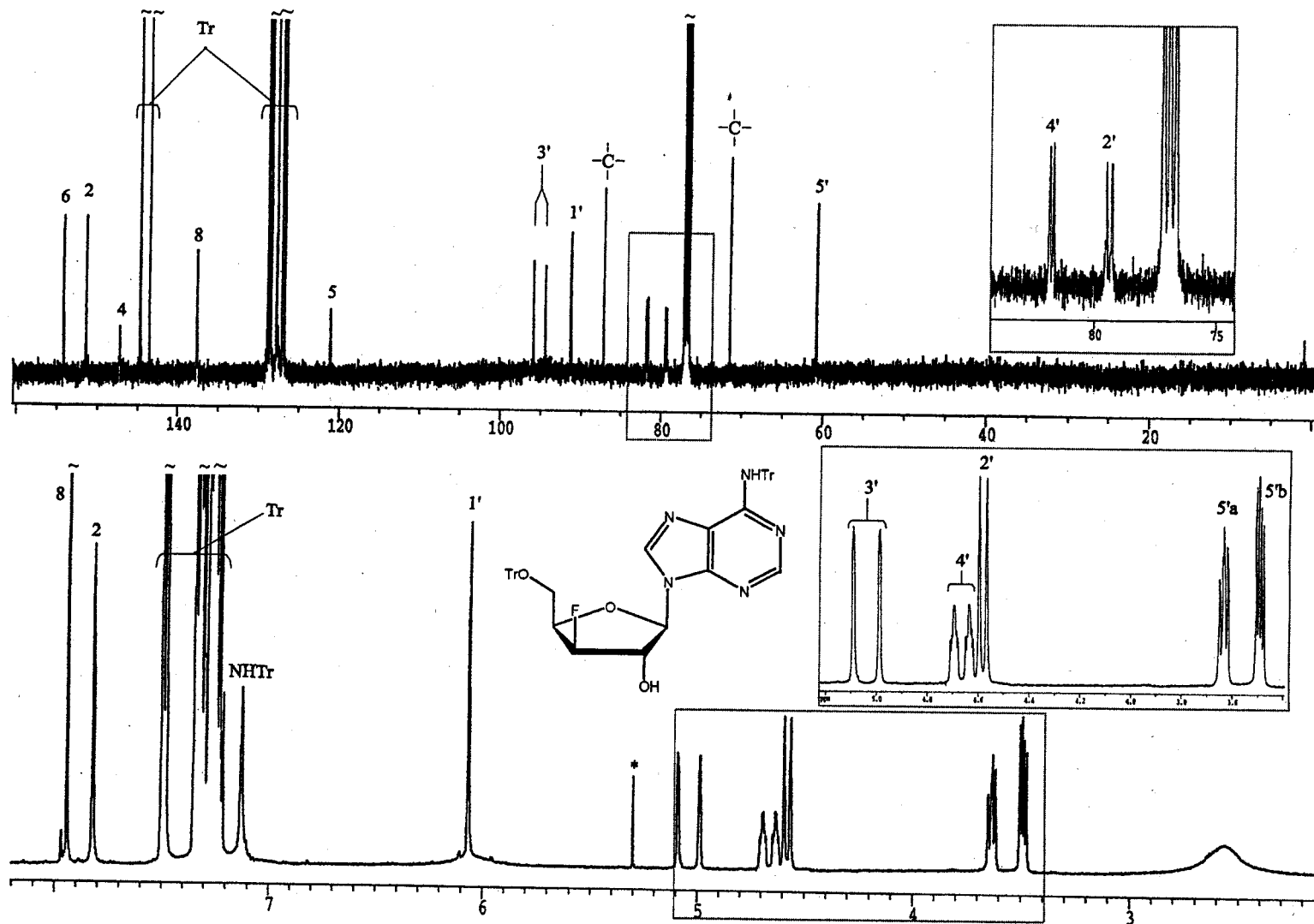
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 33.

Espectros de ¹³C RMN (125.7 MHz) y ¹H RMN (500 MHz) del compuesto 34.

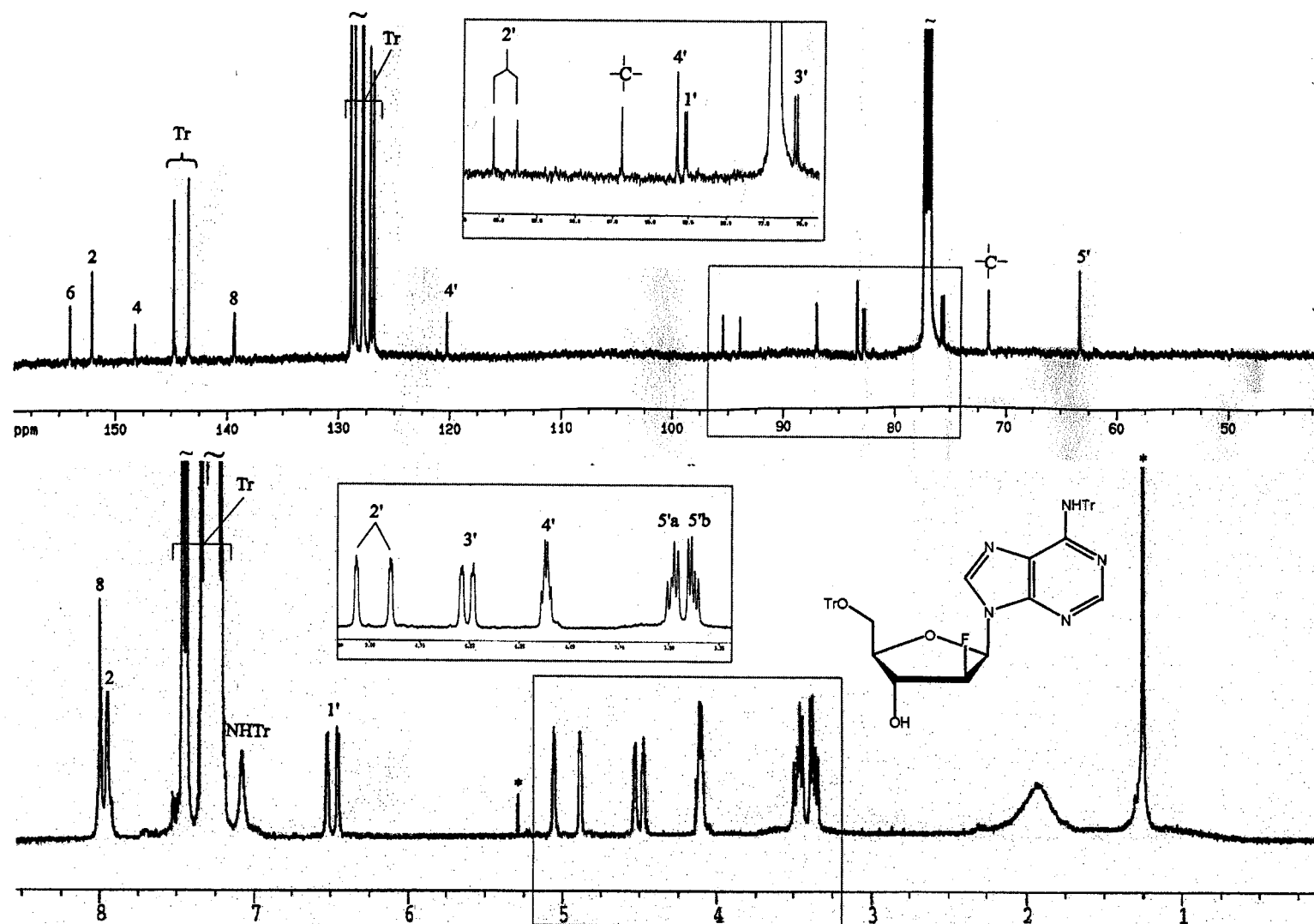


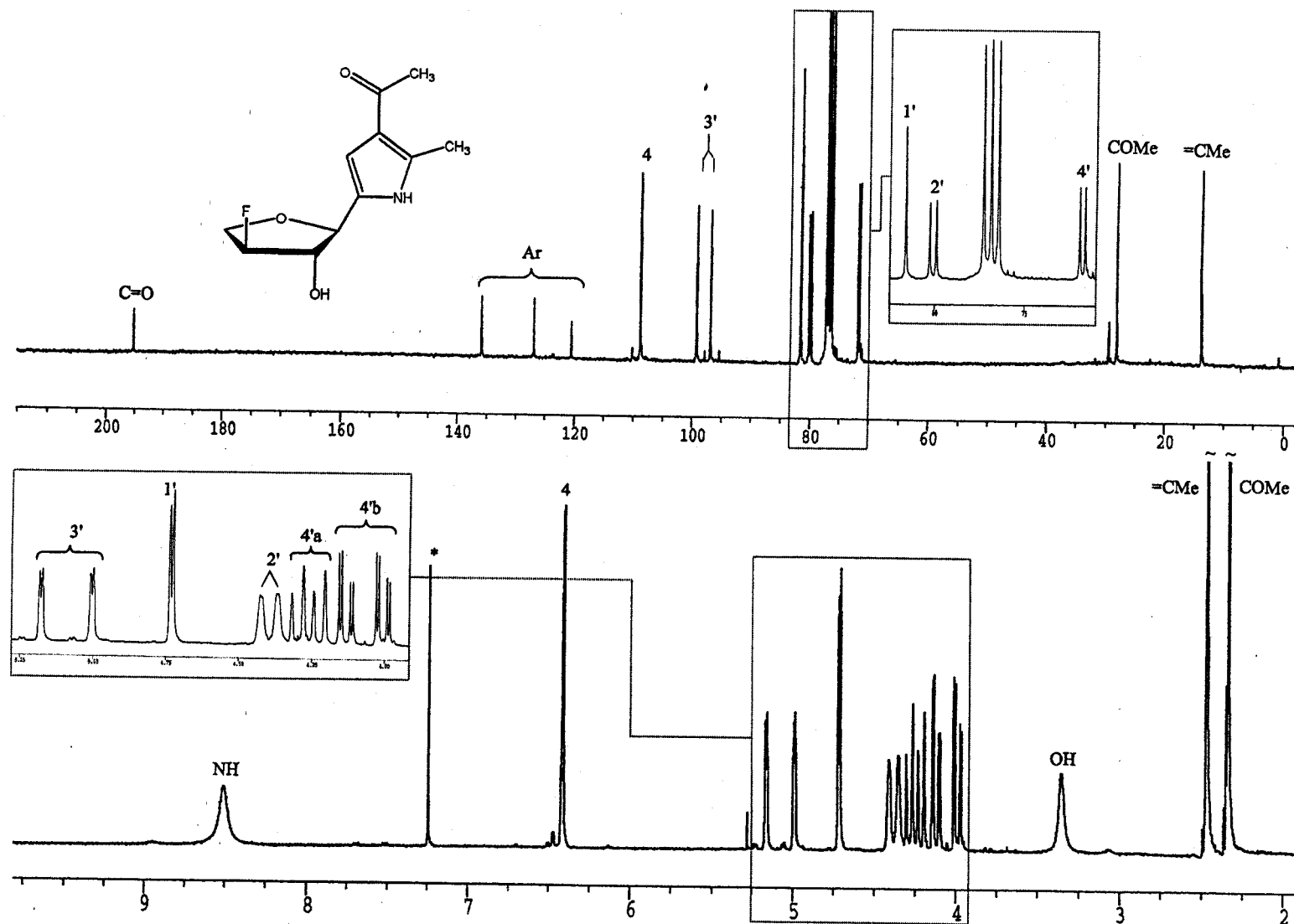
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 35.

Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 36.

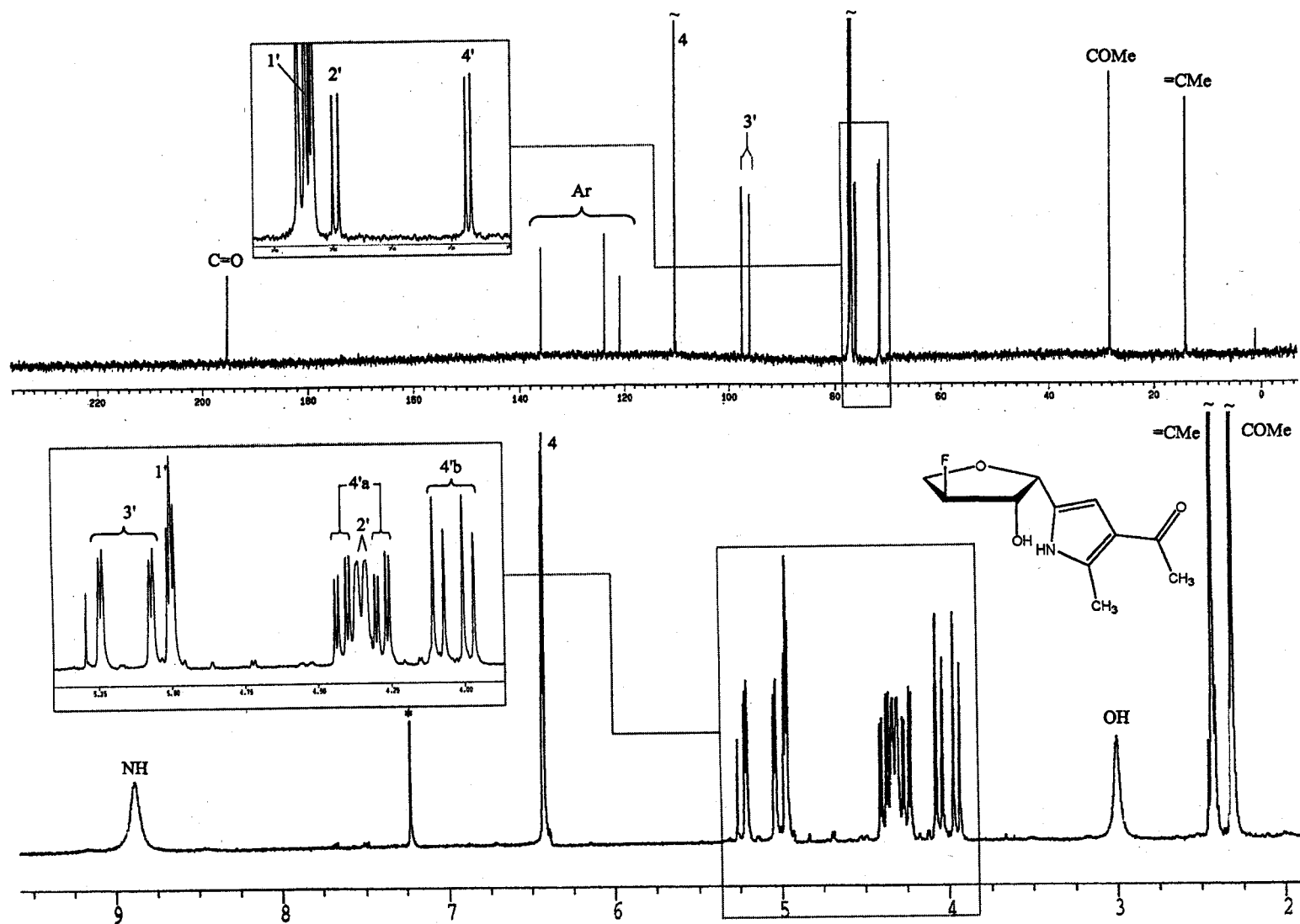


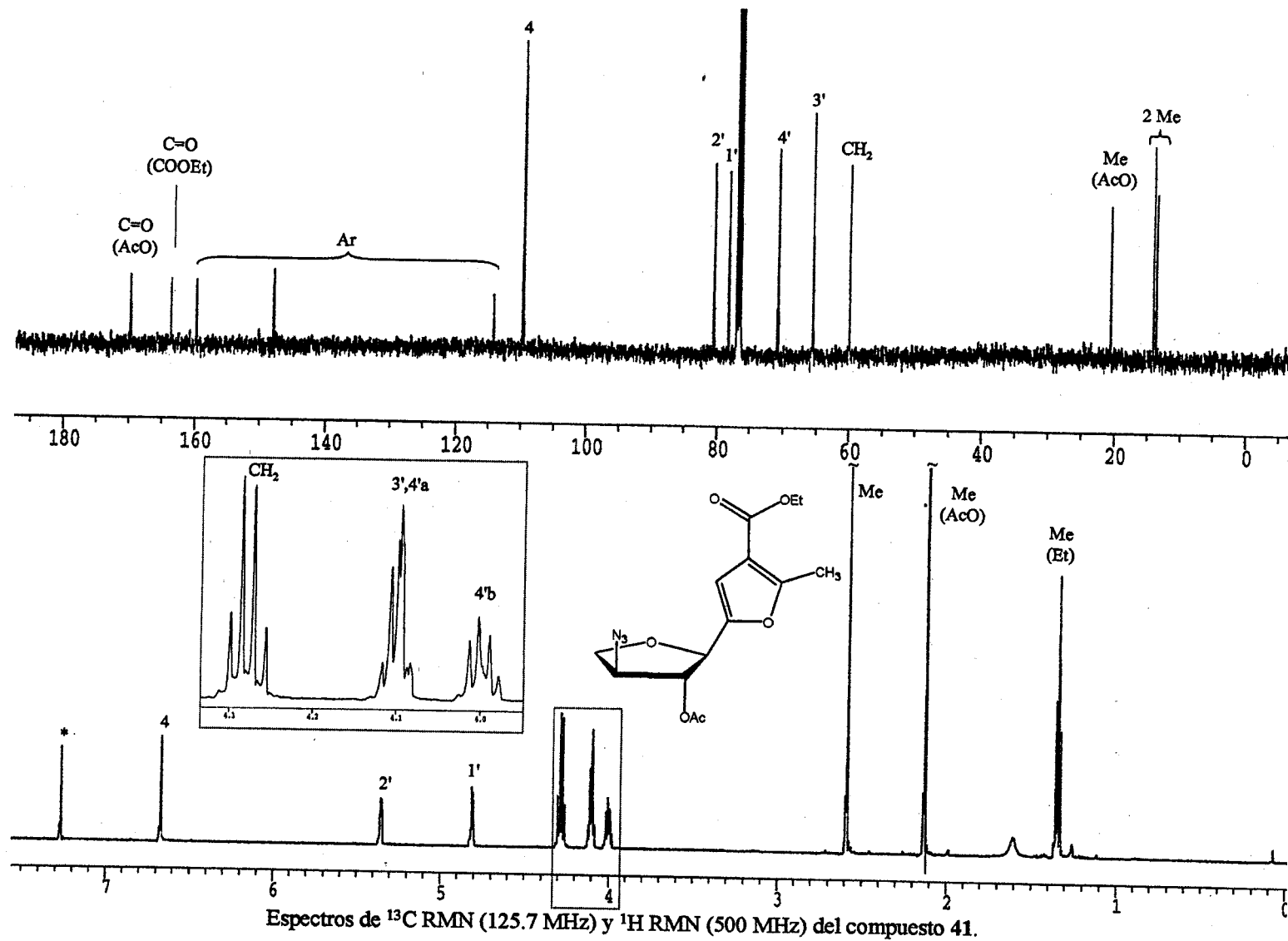
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 37.

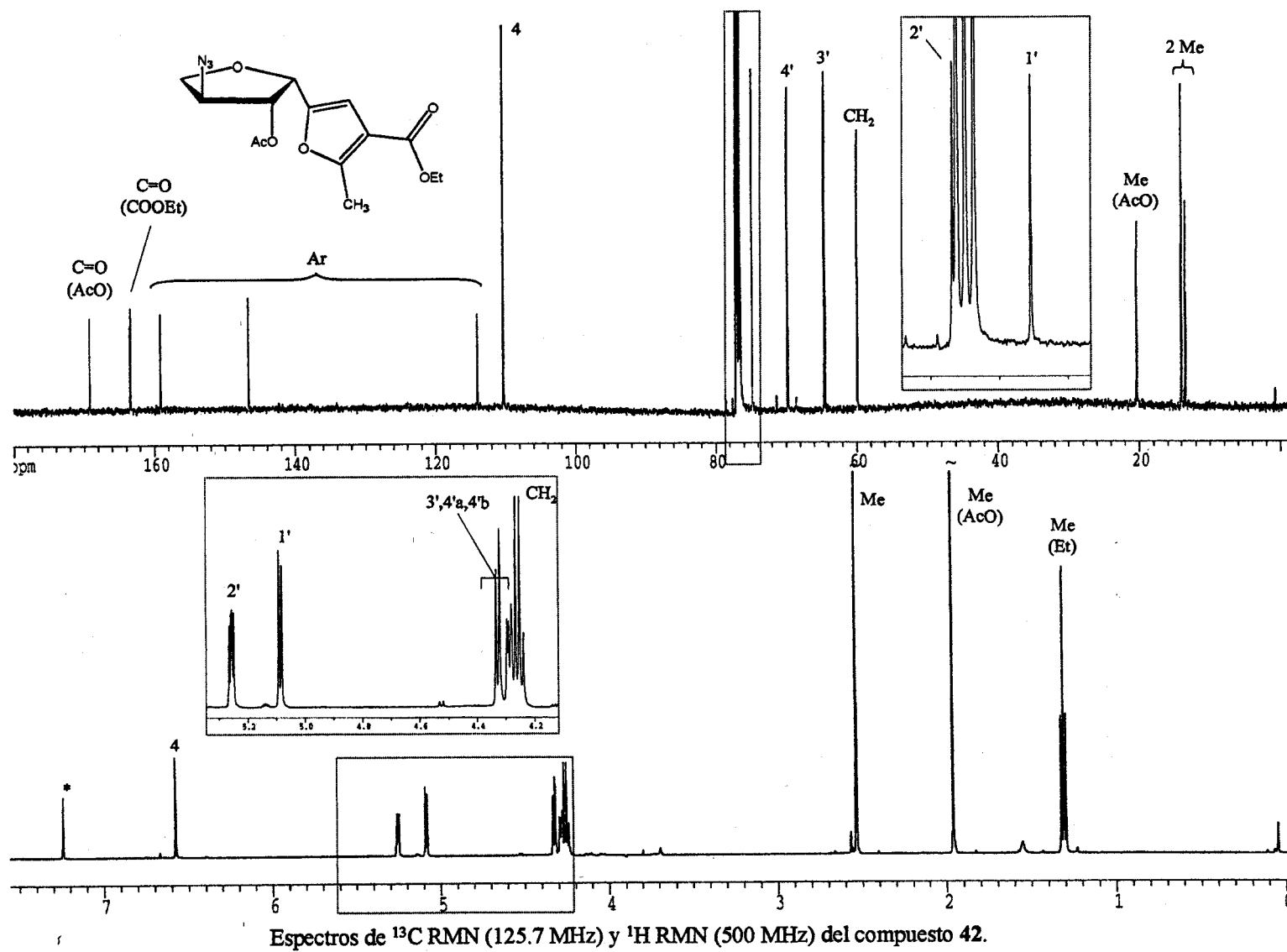
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 38.

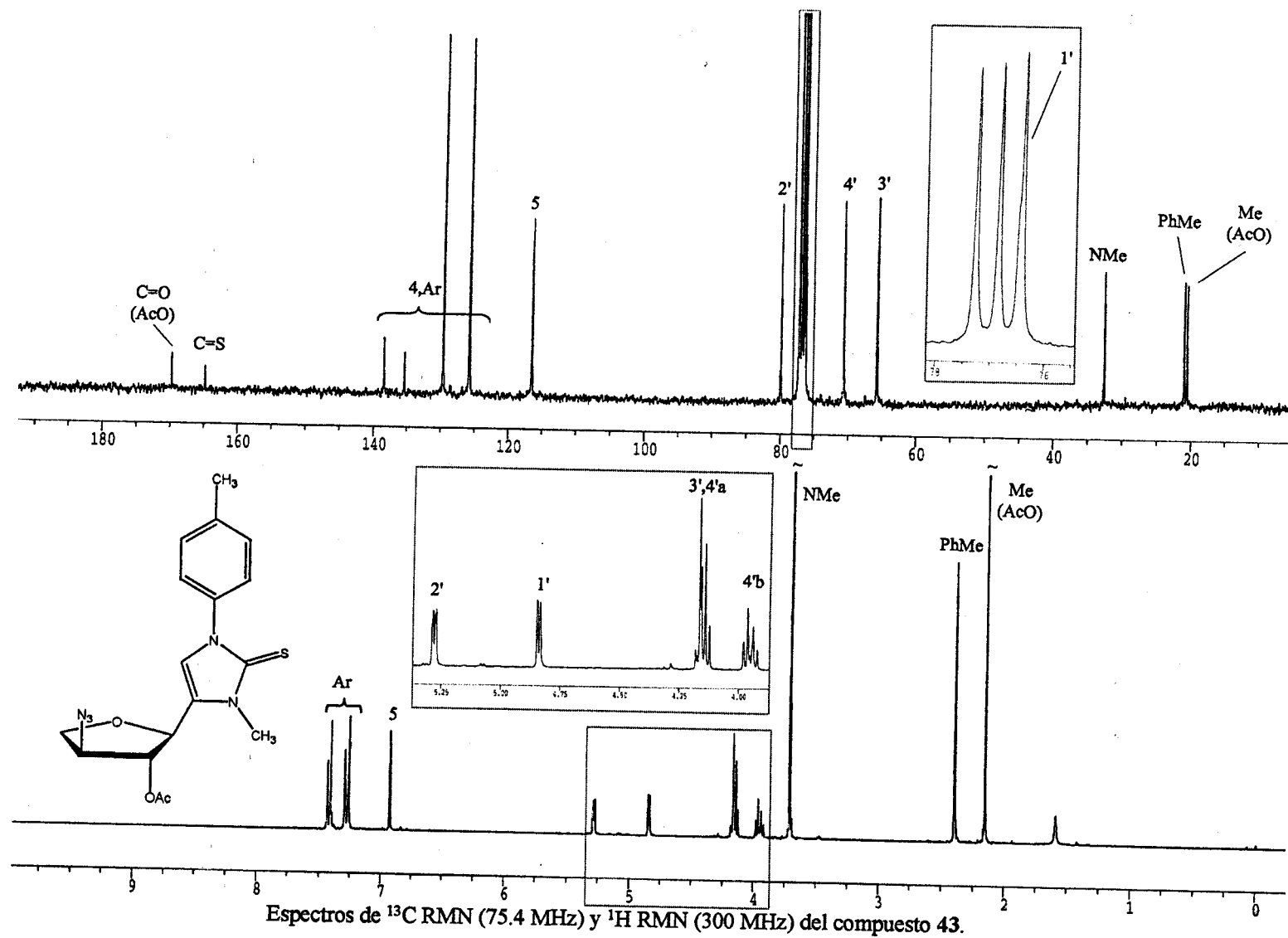


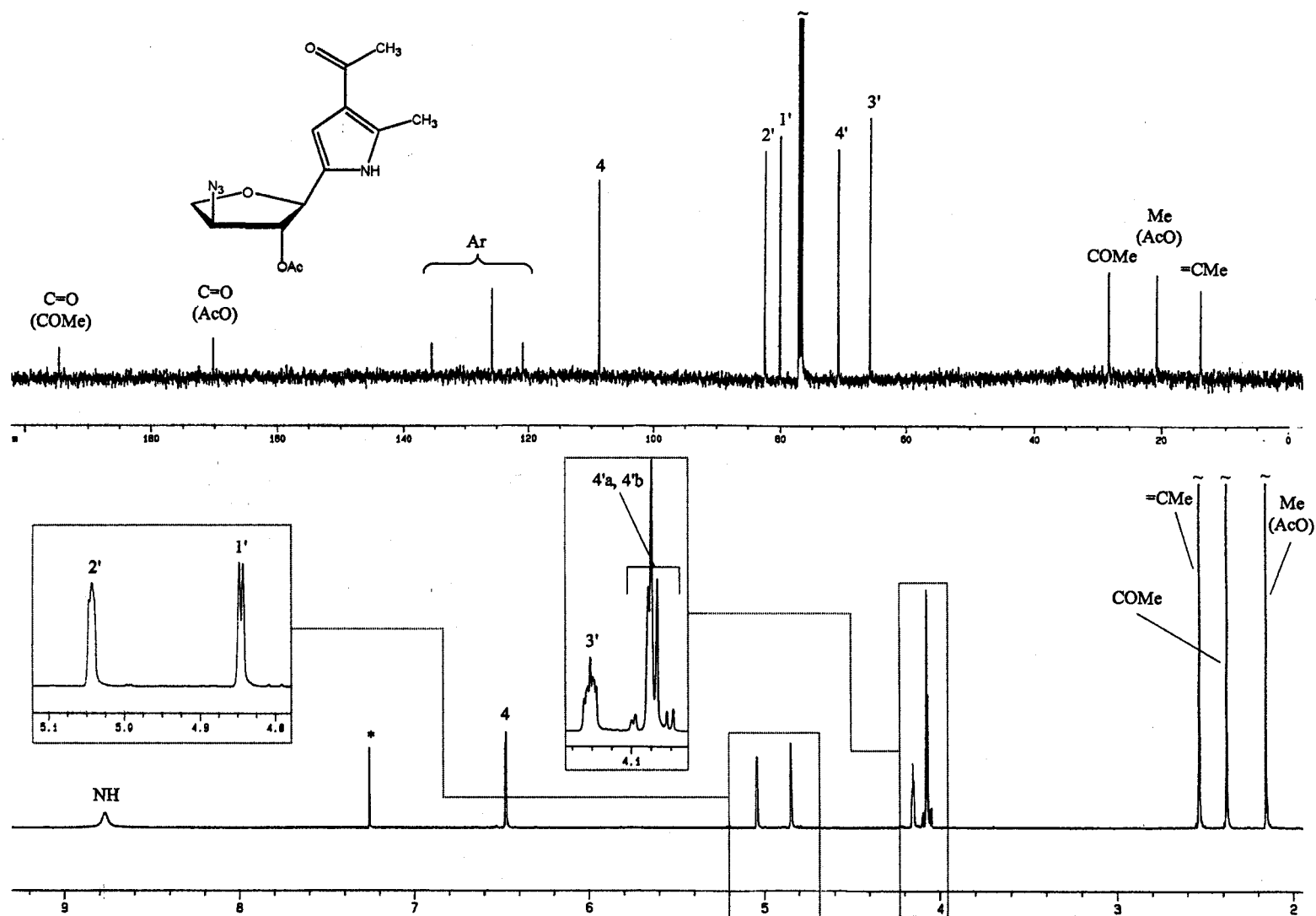
Espectros de ¹³C RMN (75.4 MHz) y ¹H RMN (300 MHz) del compuesto 39.

Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 40.

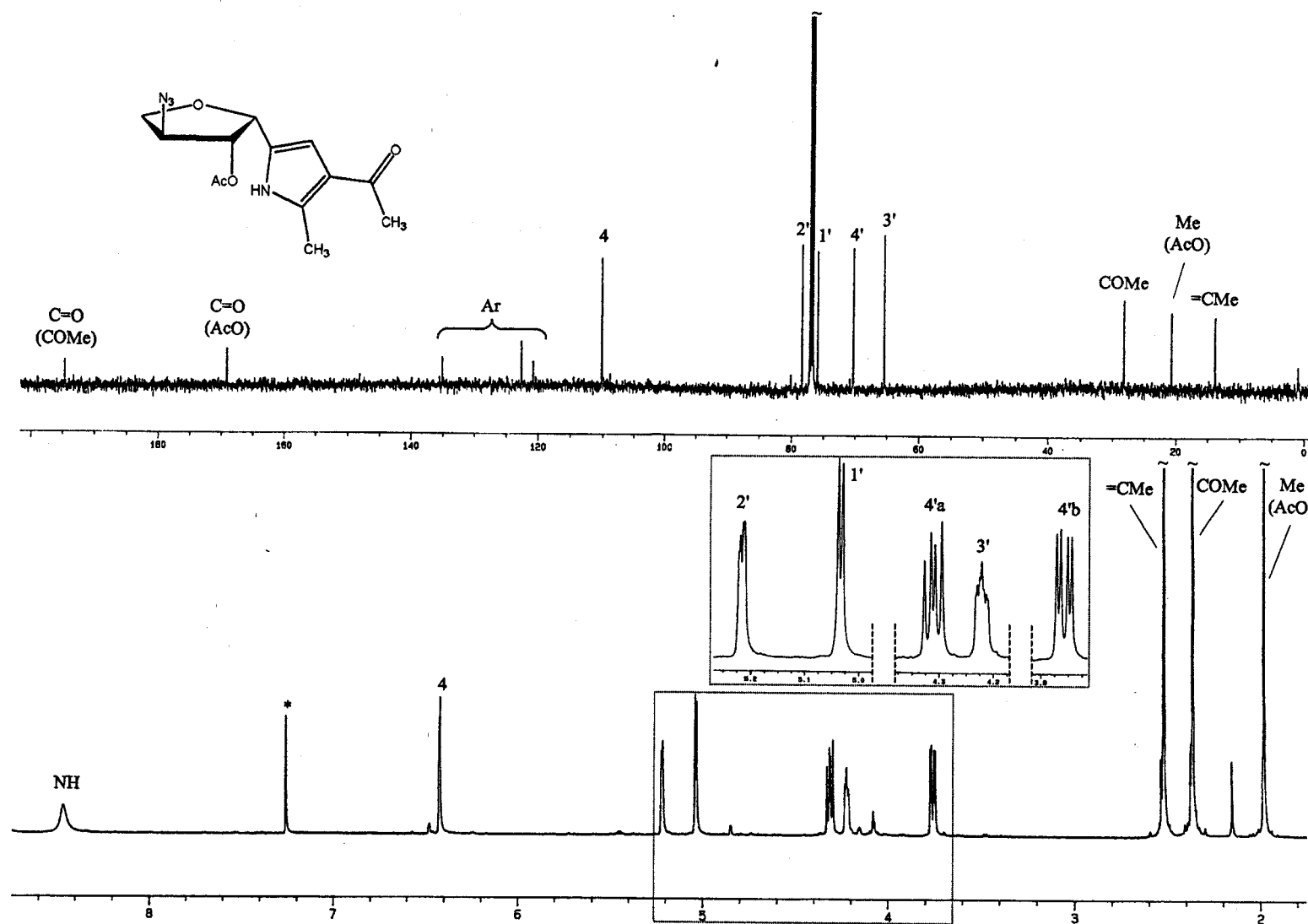


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 42.

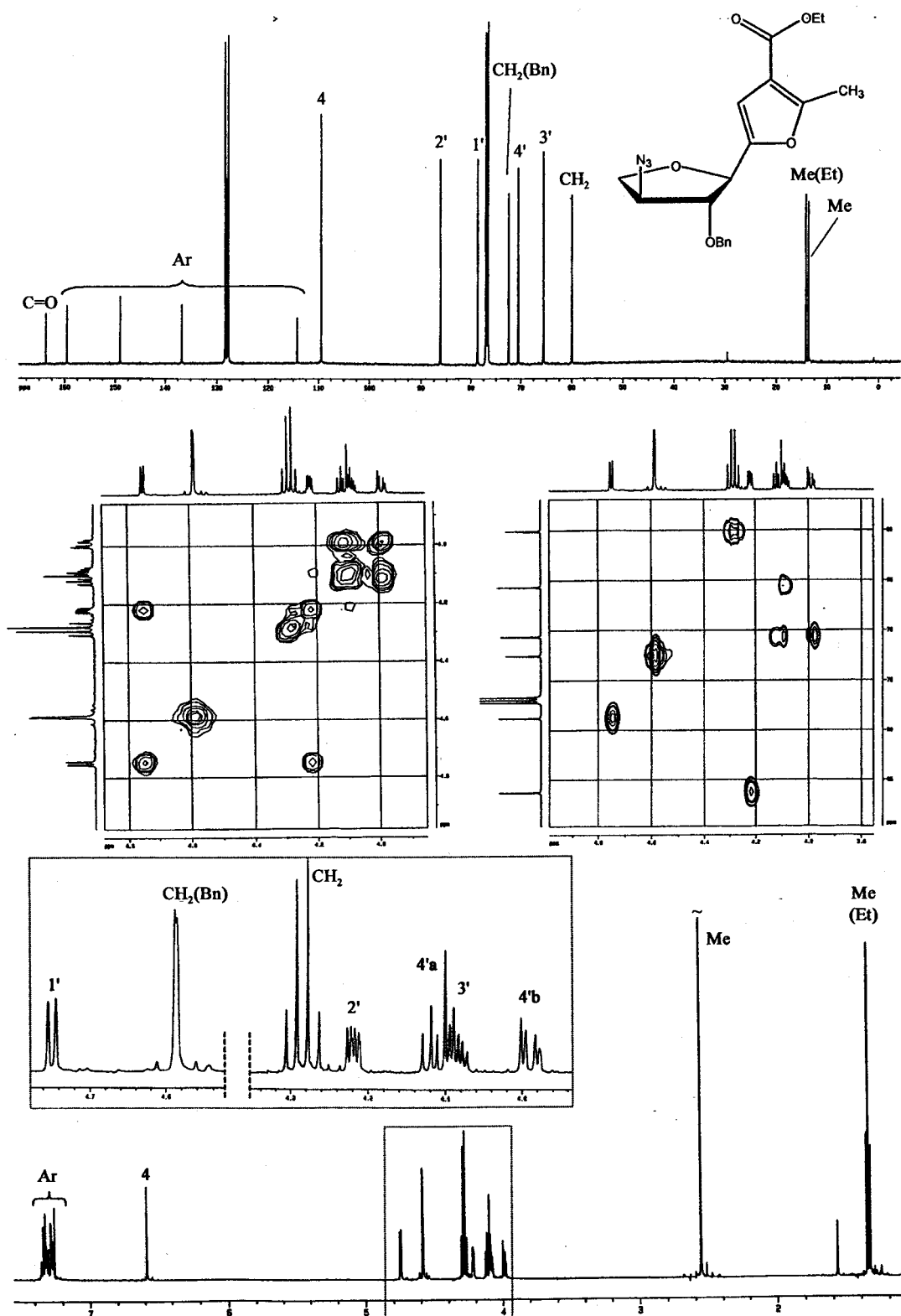


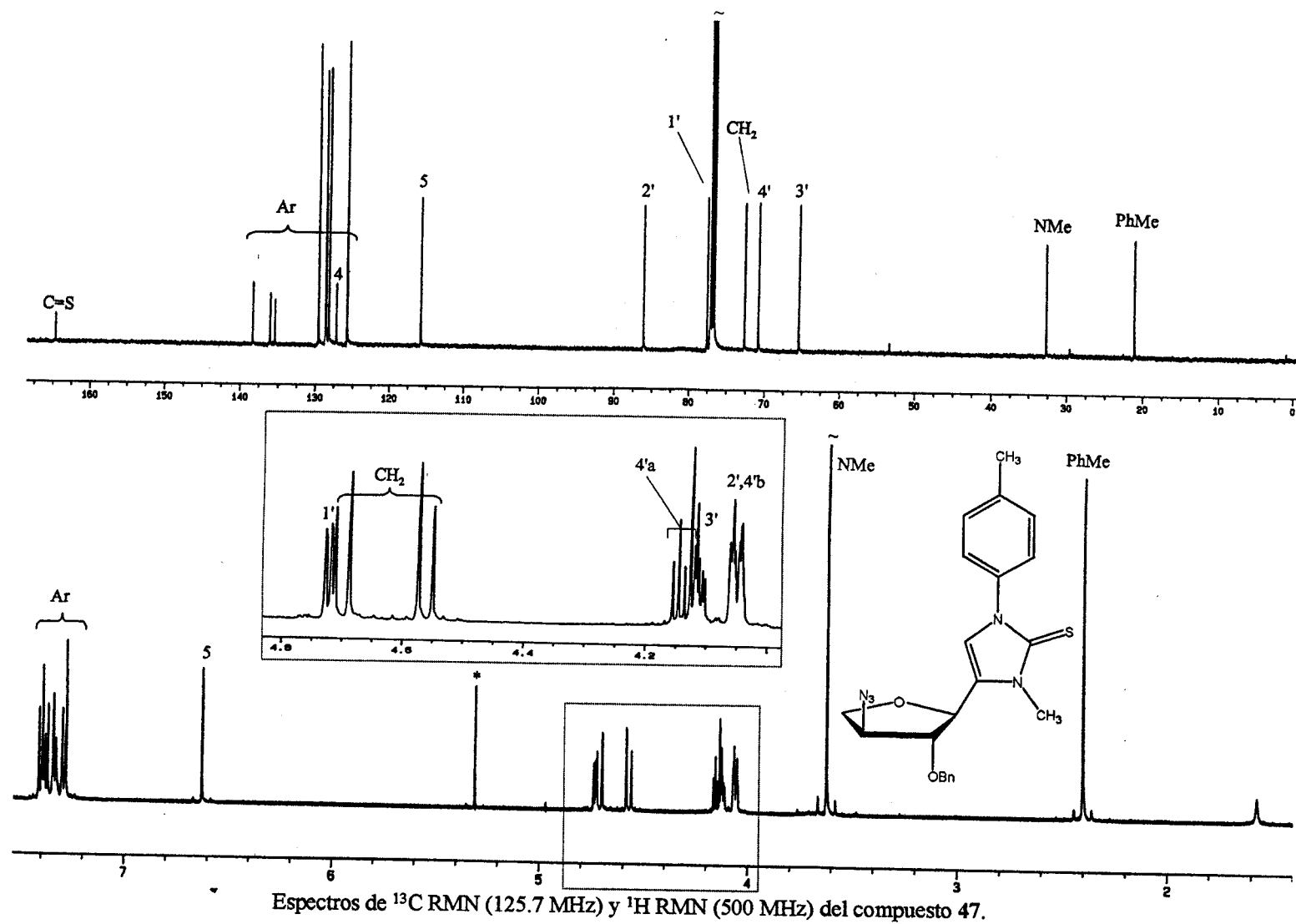


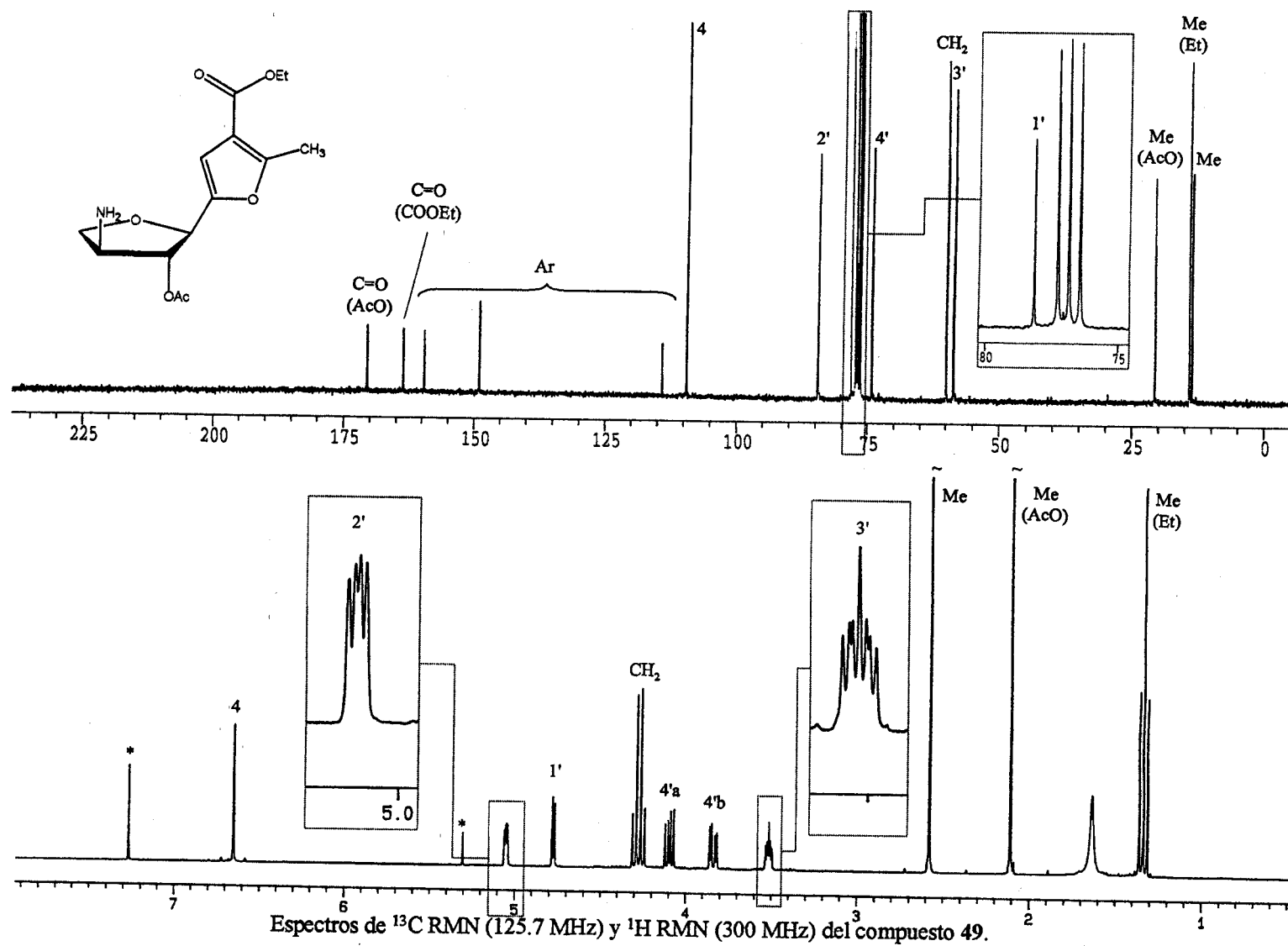
Espectros de ¹³C RMN (125.7 MHz) y ¹H RMN (500 MHz) del compuesto 44.

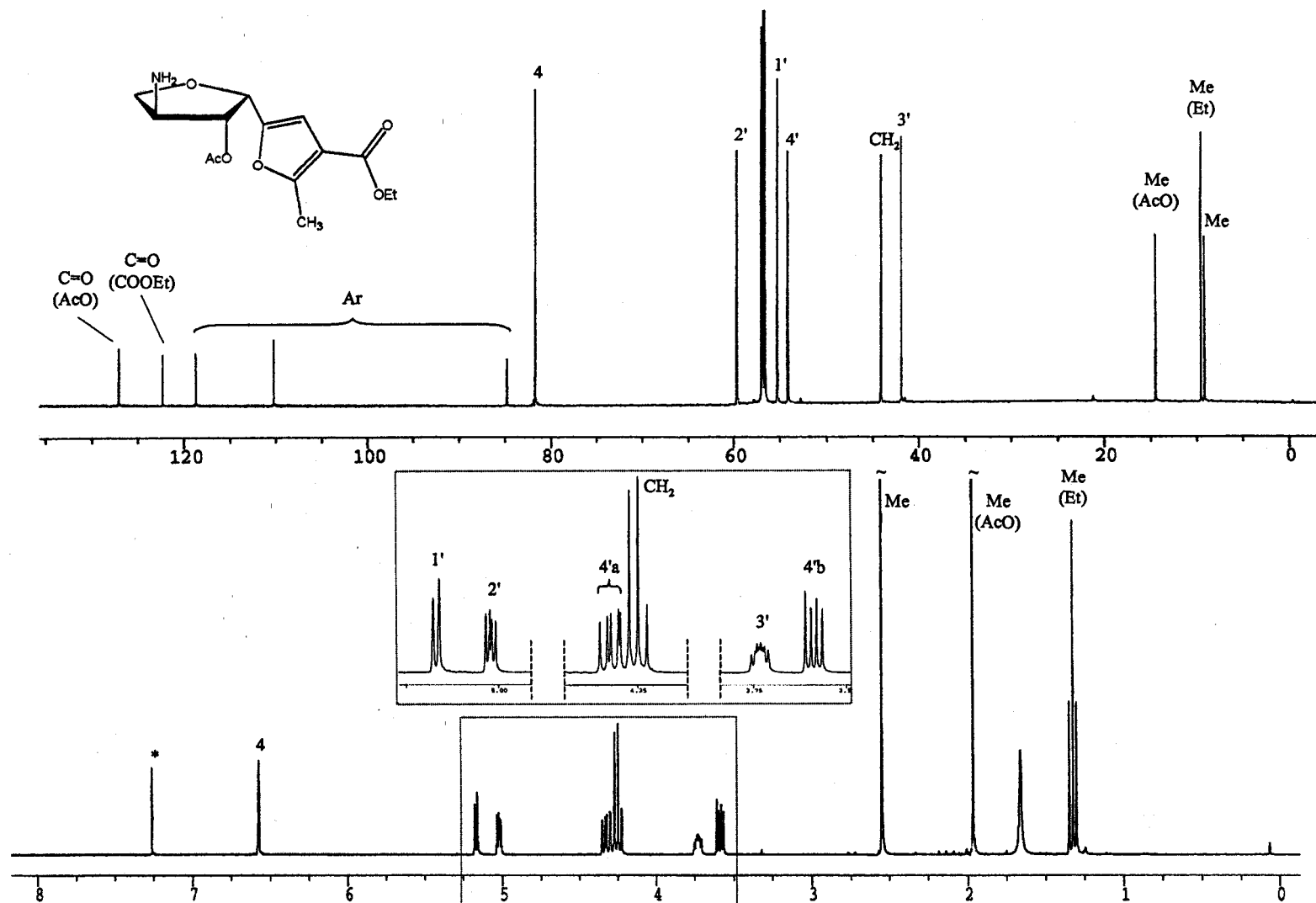


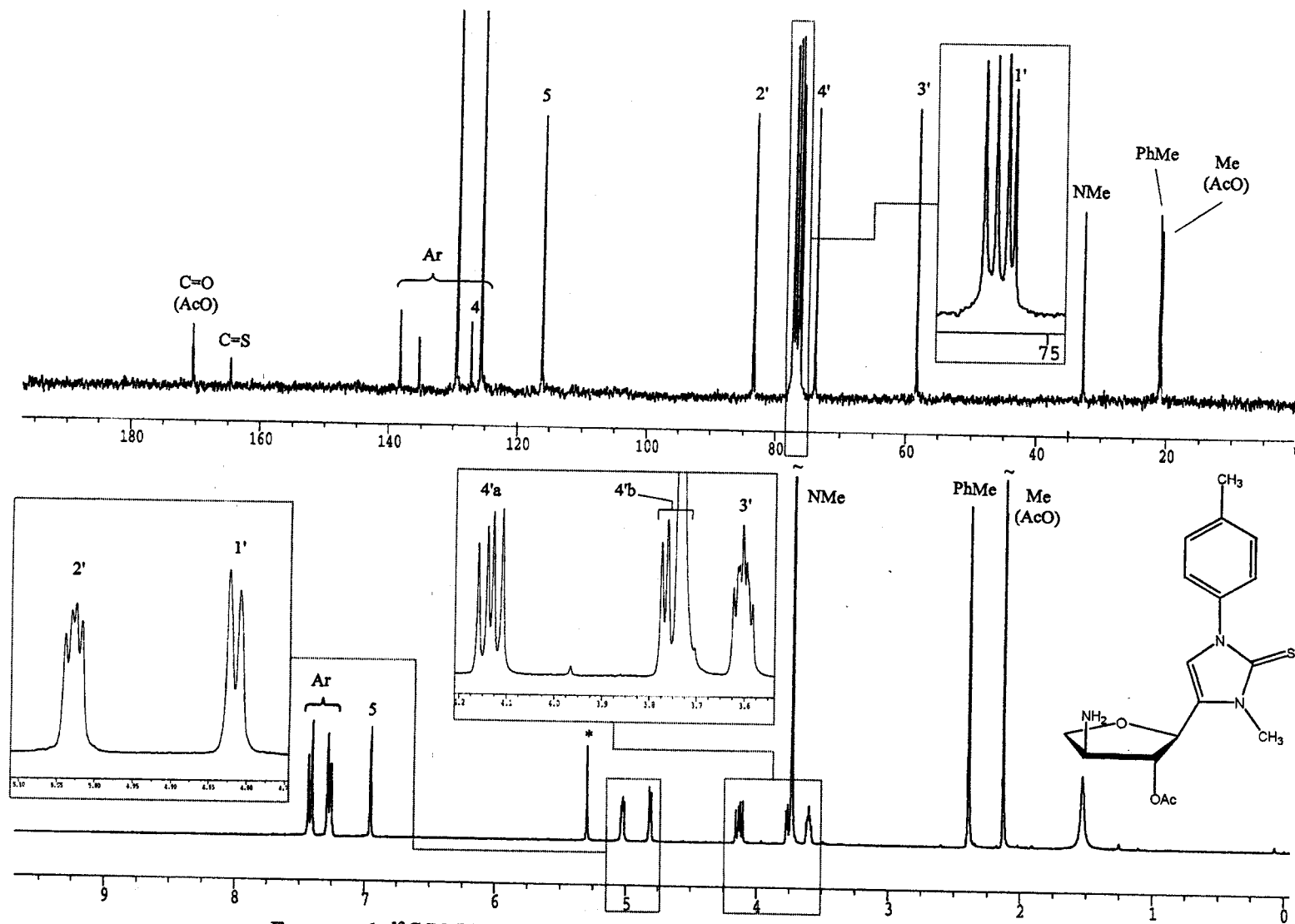
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 45.



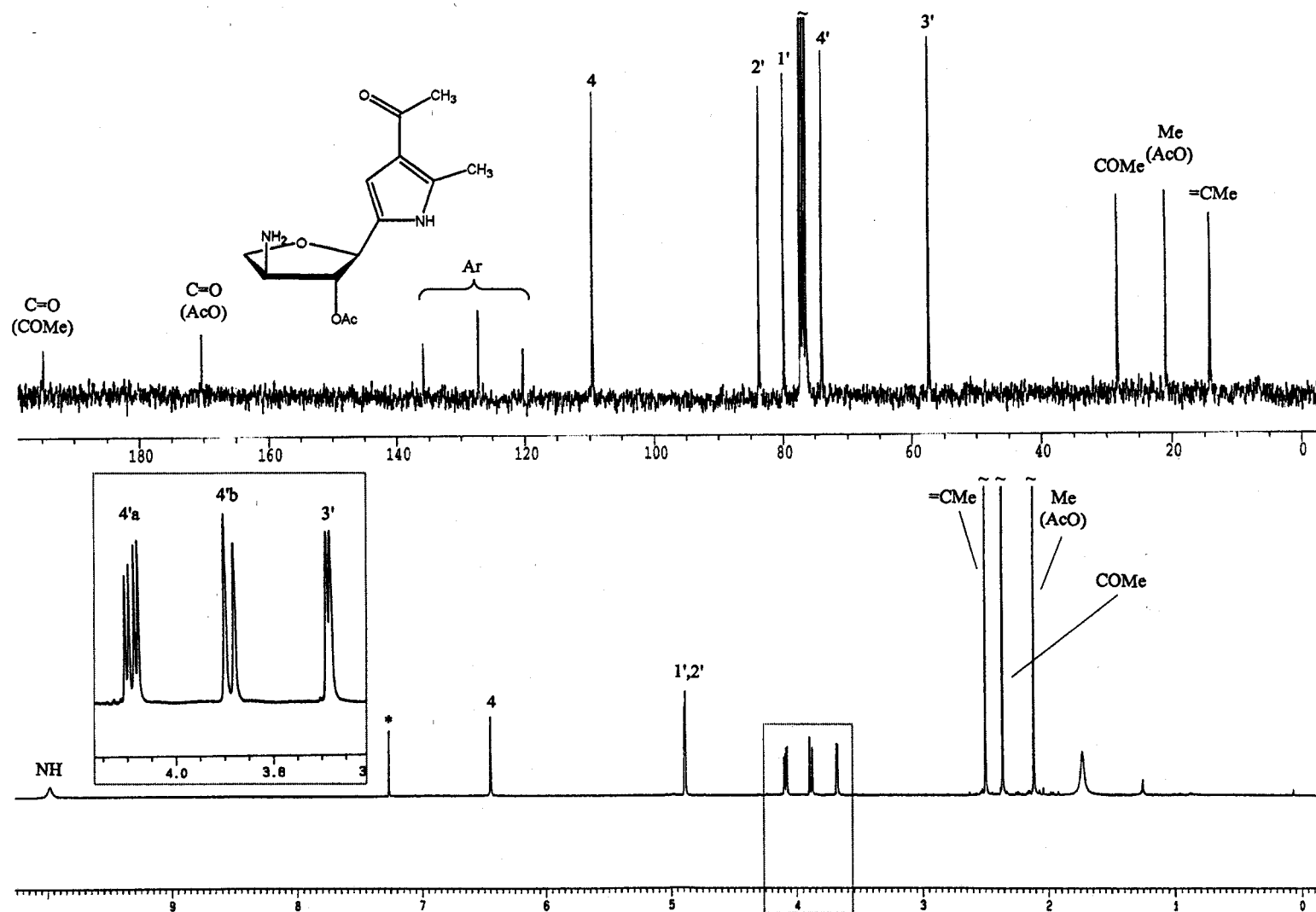


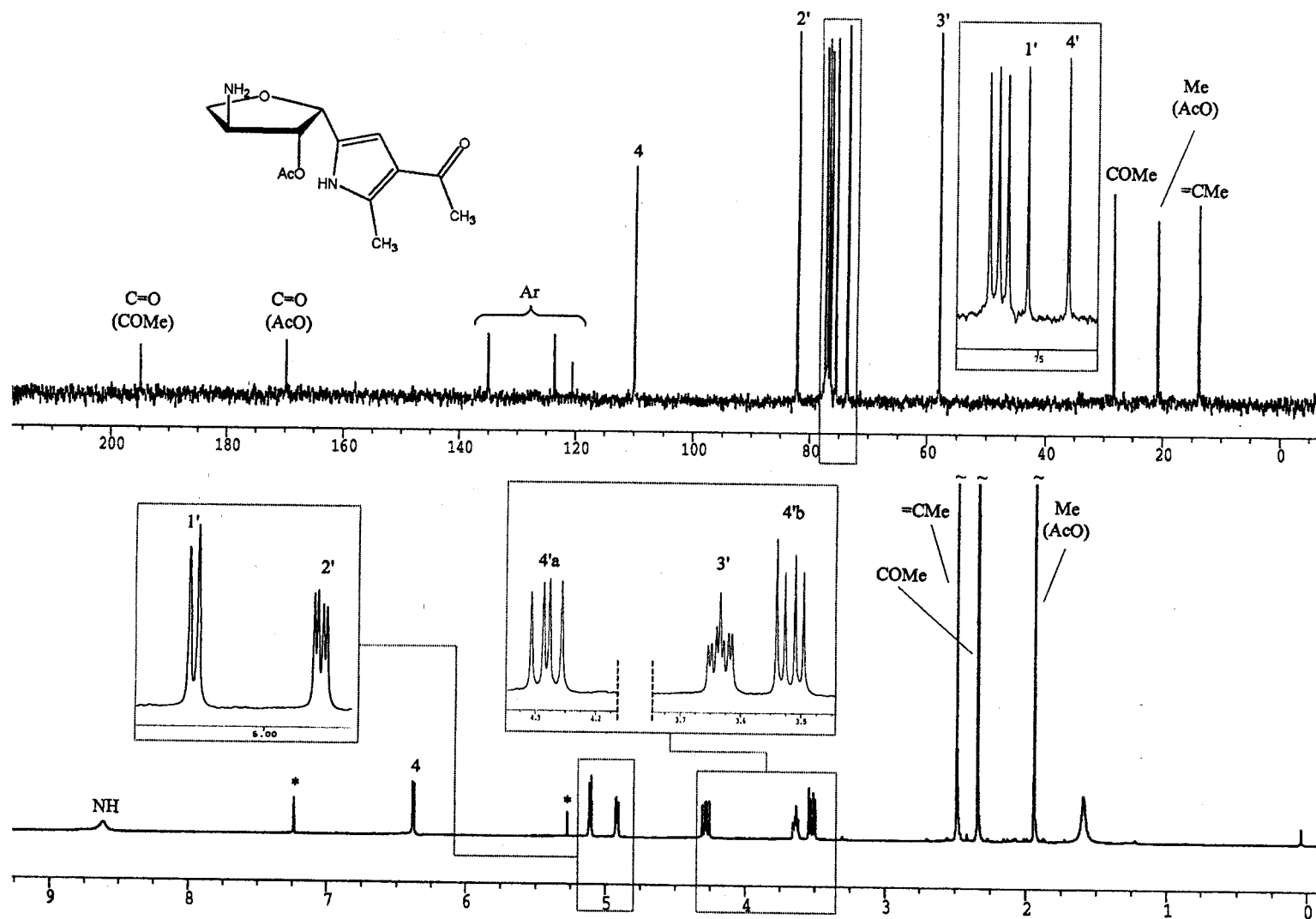


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 50.

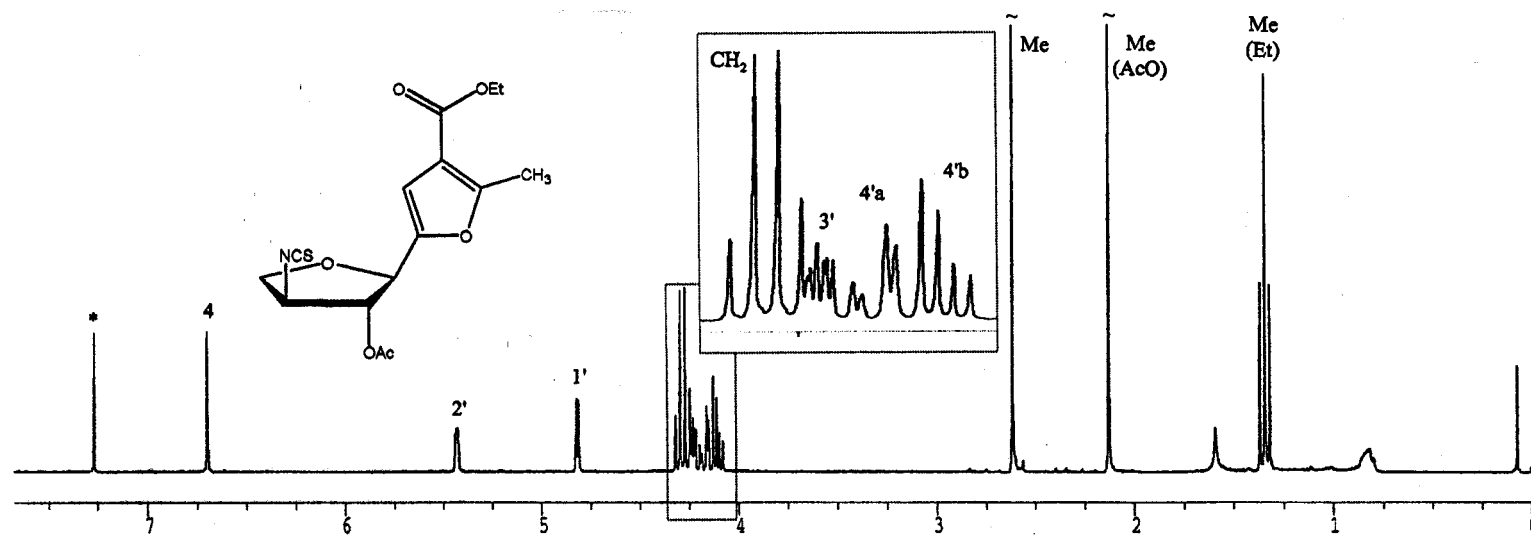
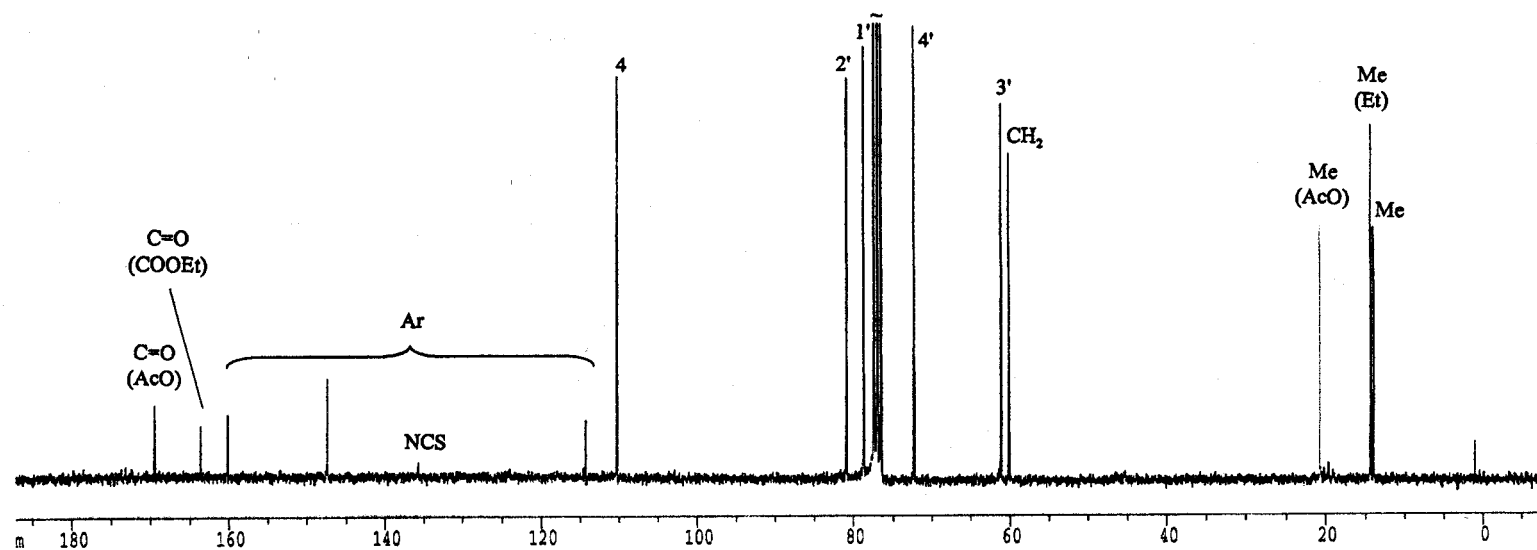


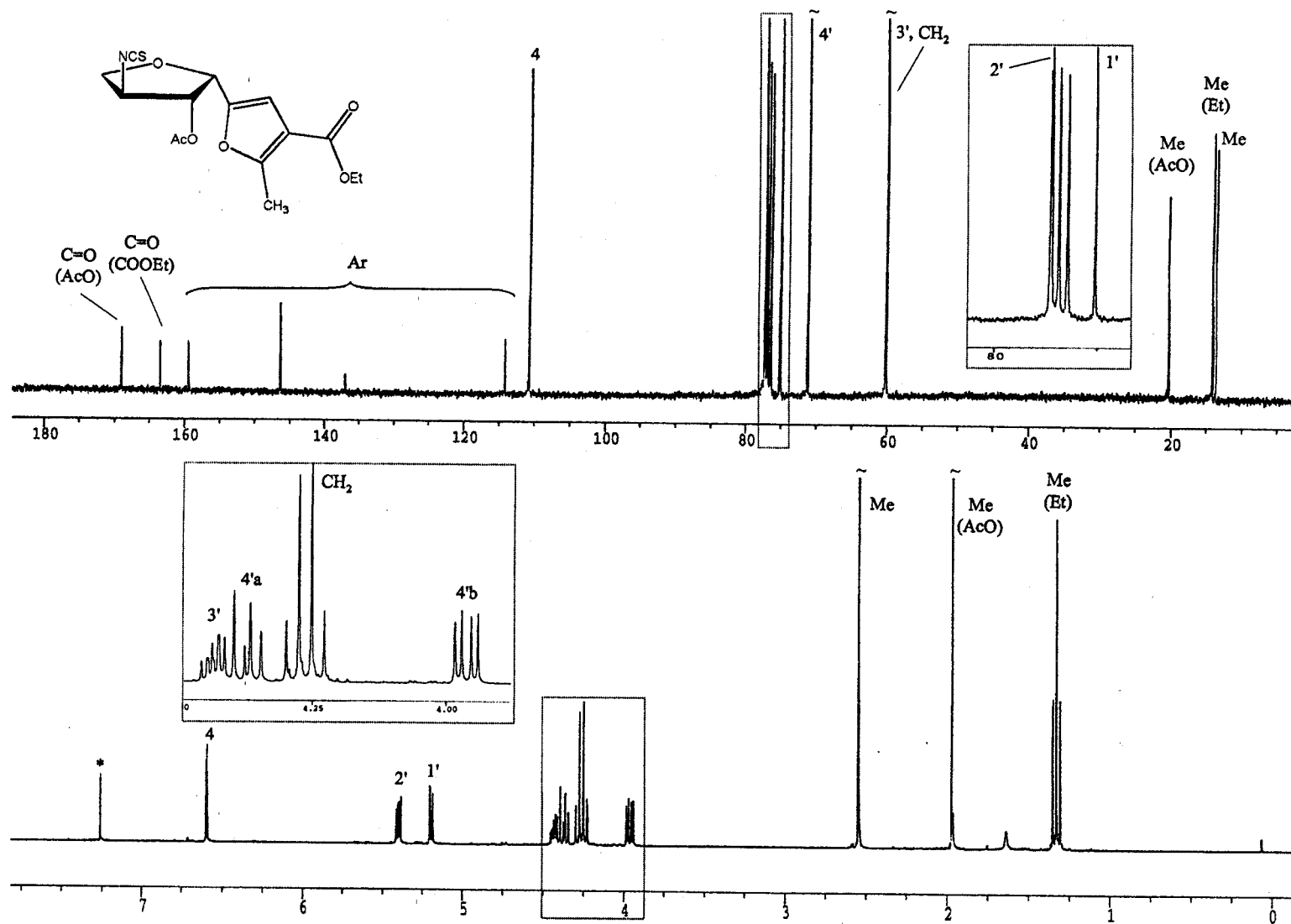
Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 51.

Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 52.

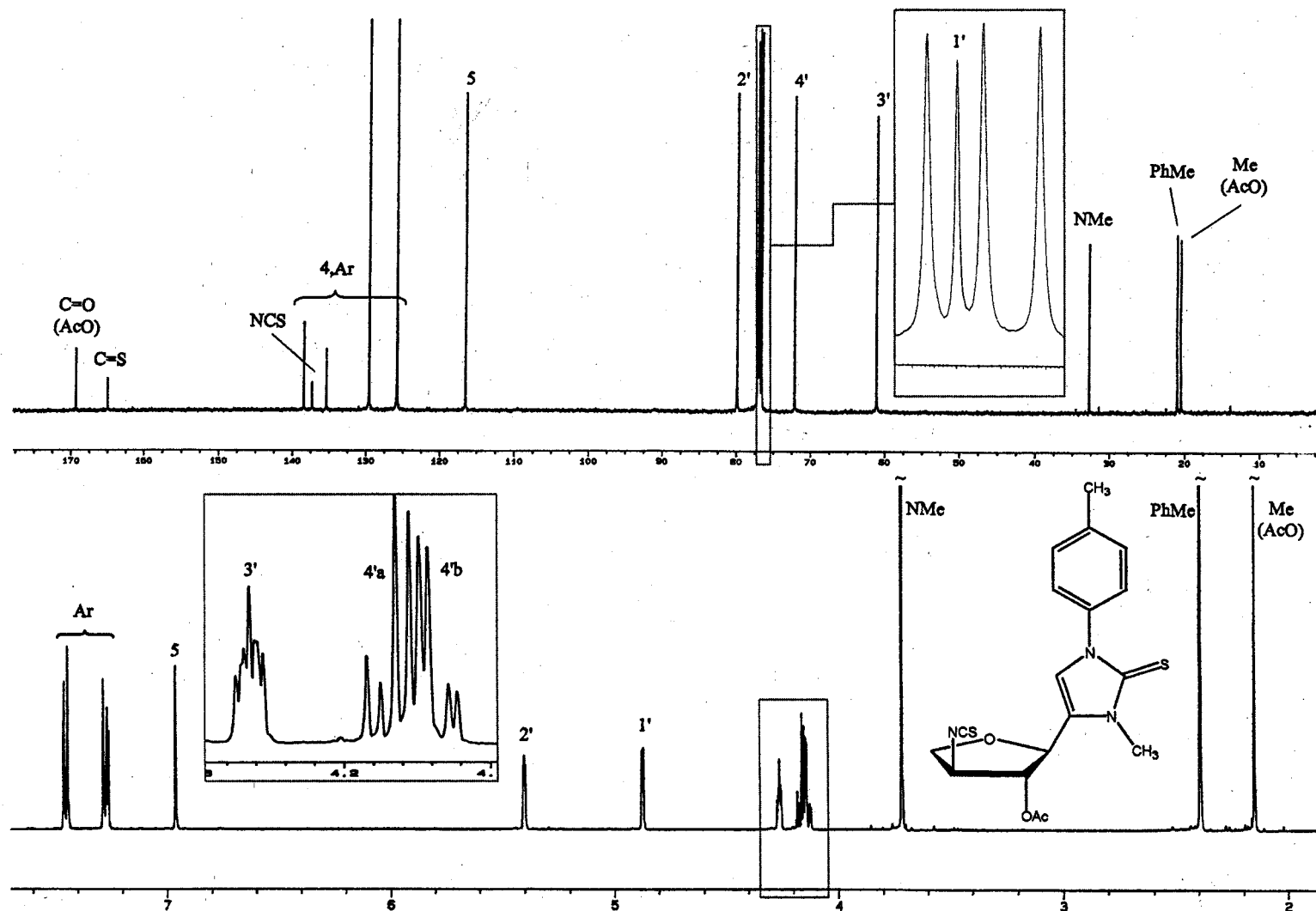


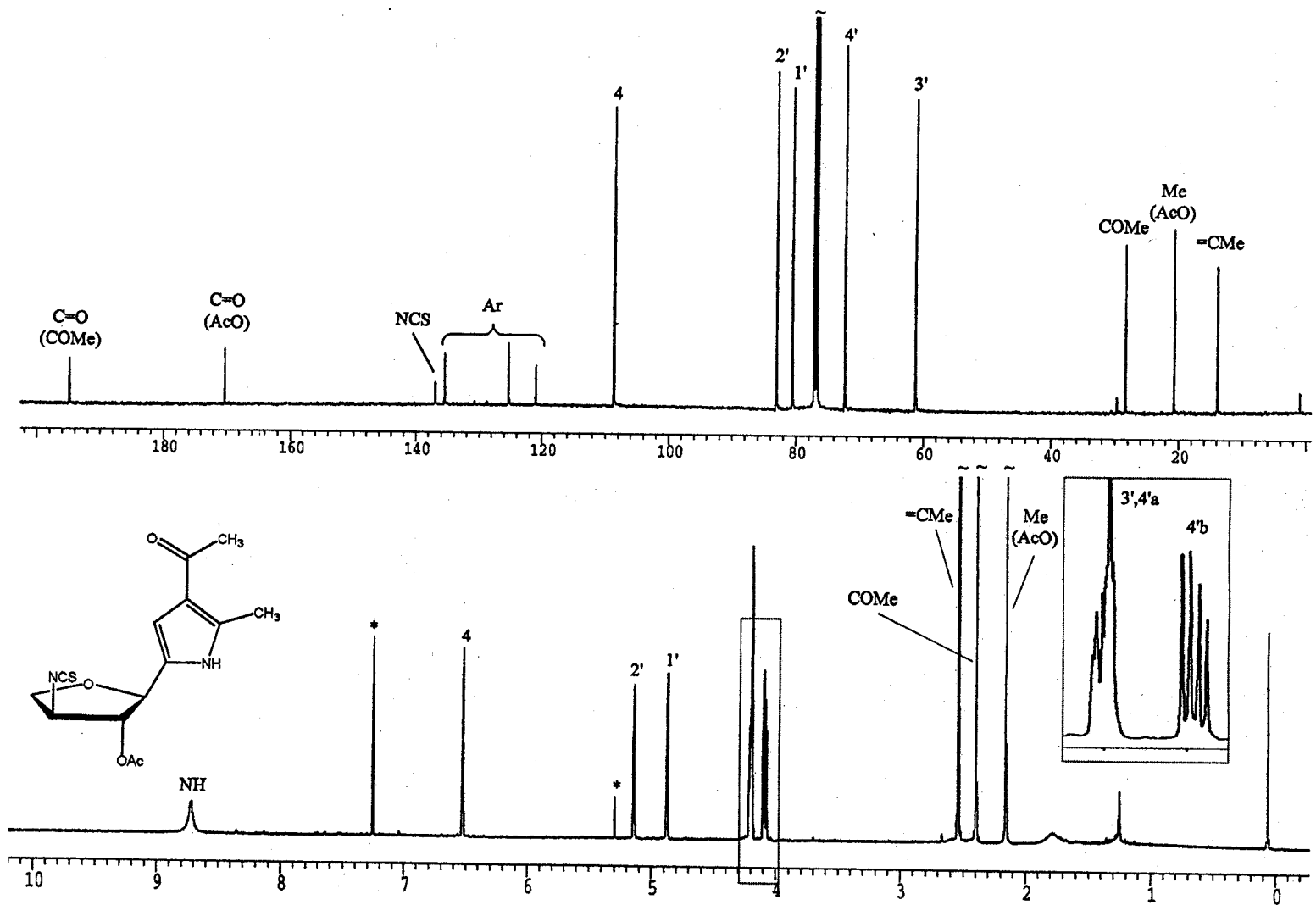
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 53.

Espectros de ^{13}C RMN (75.4 MHz) y ^1H RMN (300 MHz) del compuesto 55.

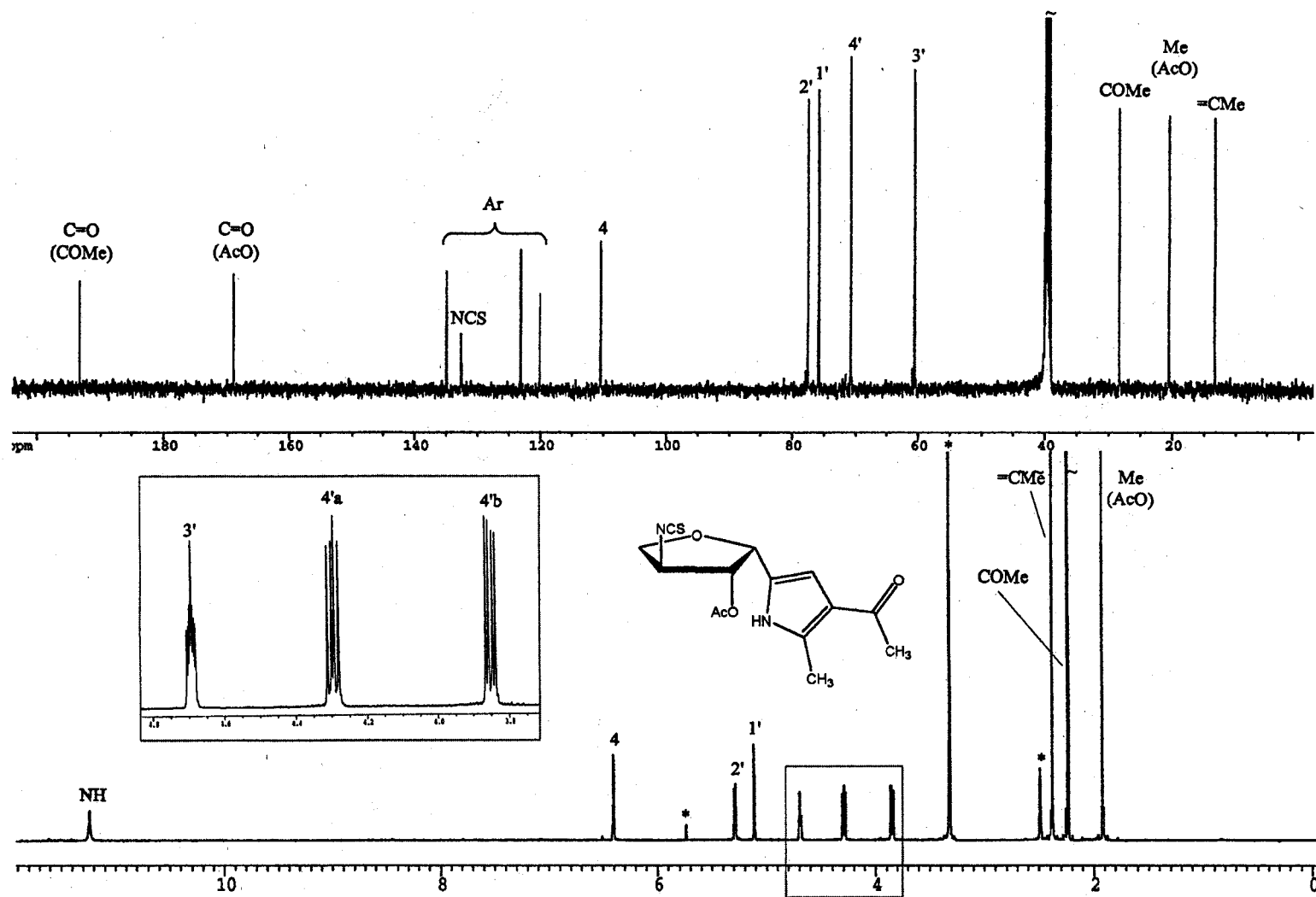


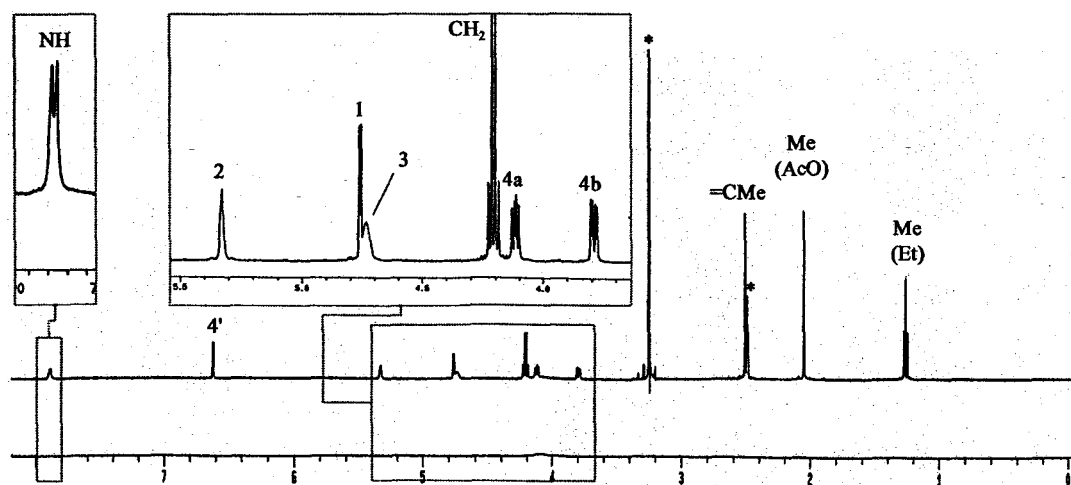
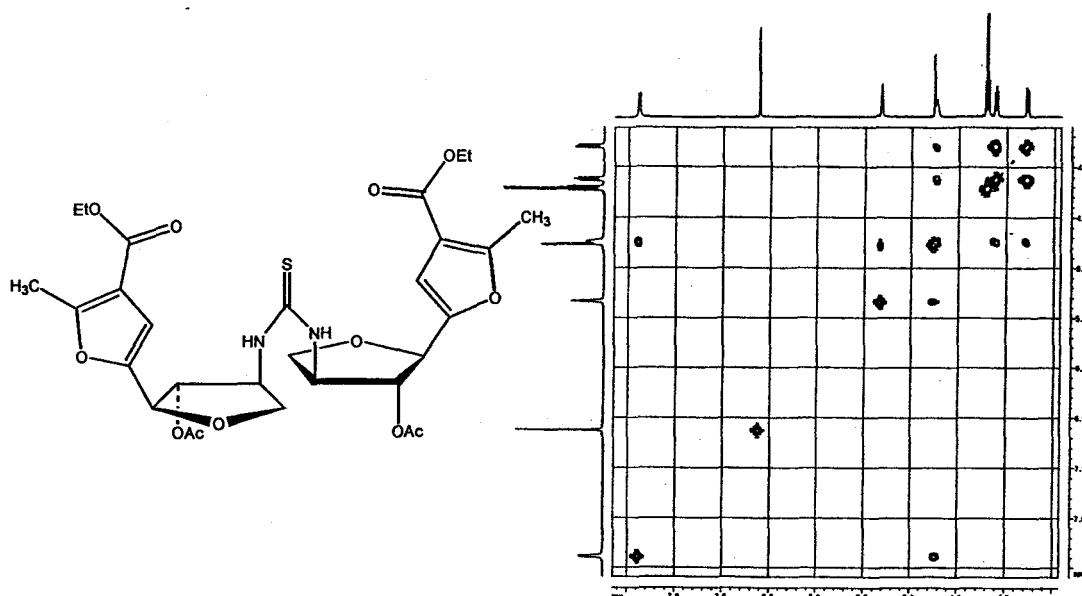
Espectros de ¹³C RMN (75.4 MHz) y ¹H RMN (300 MHz) del compuesto 56.

Espectros de ^{13}C RMN 125.7 MHz y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 57.

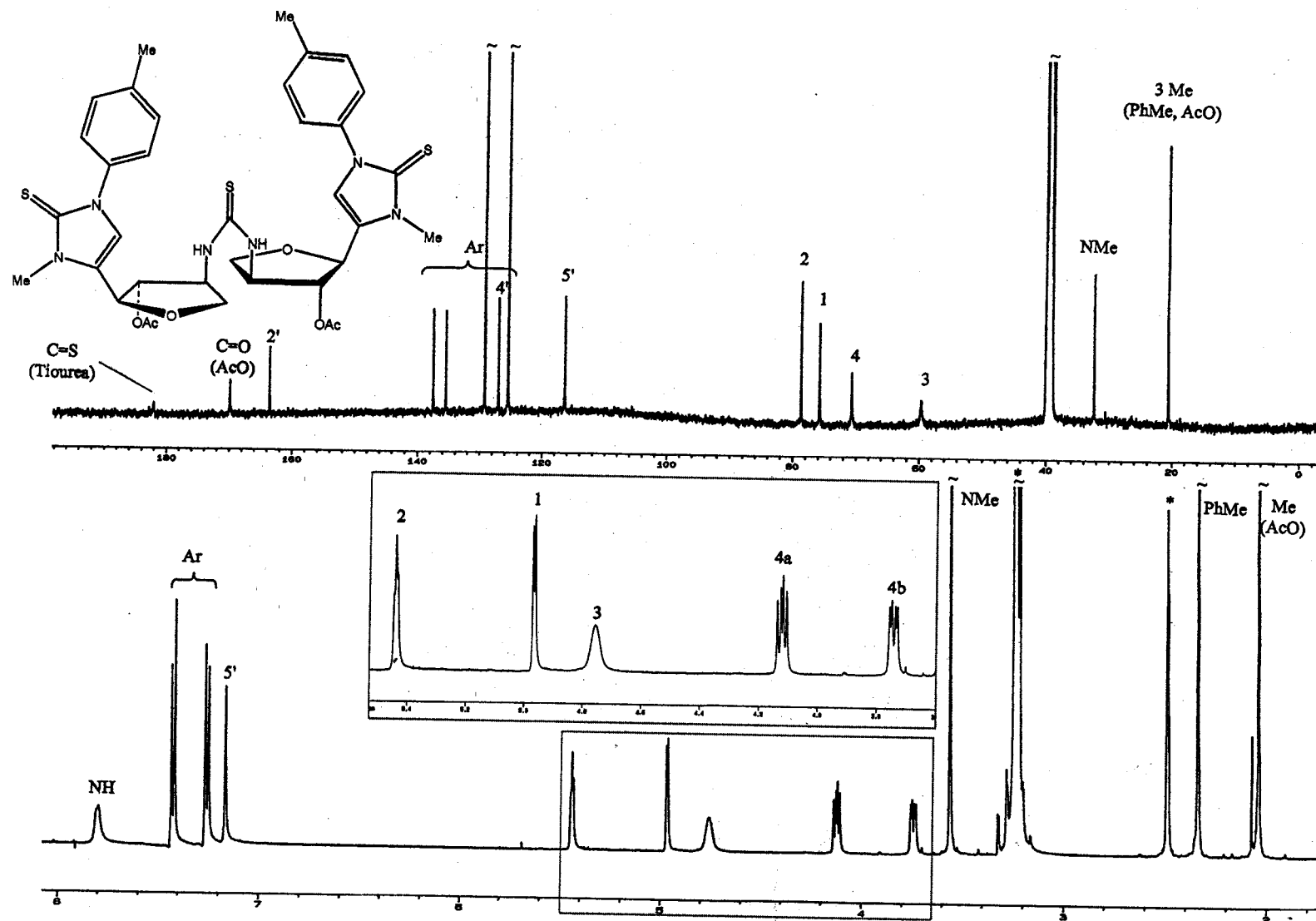


Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 58.

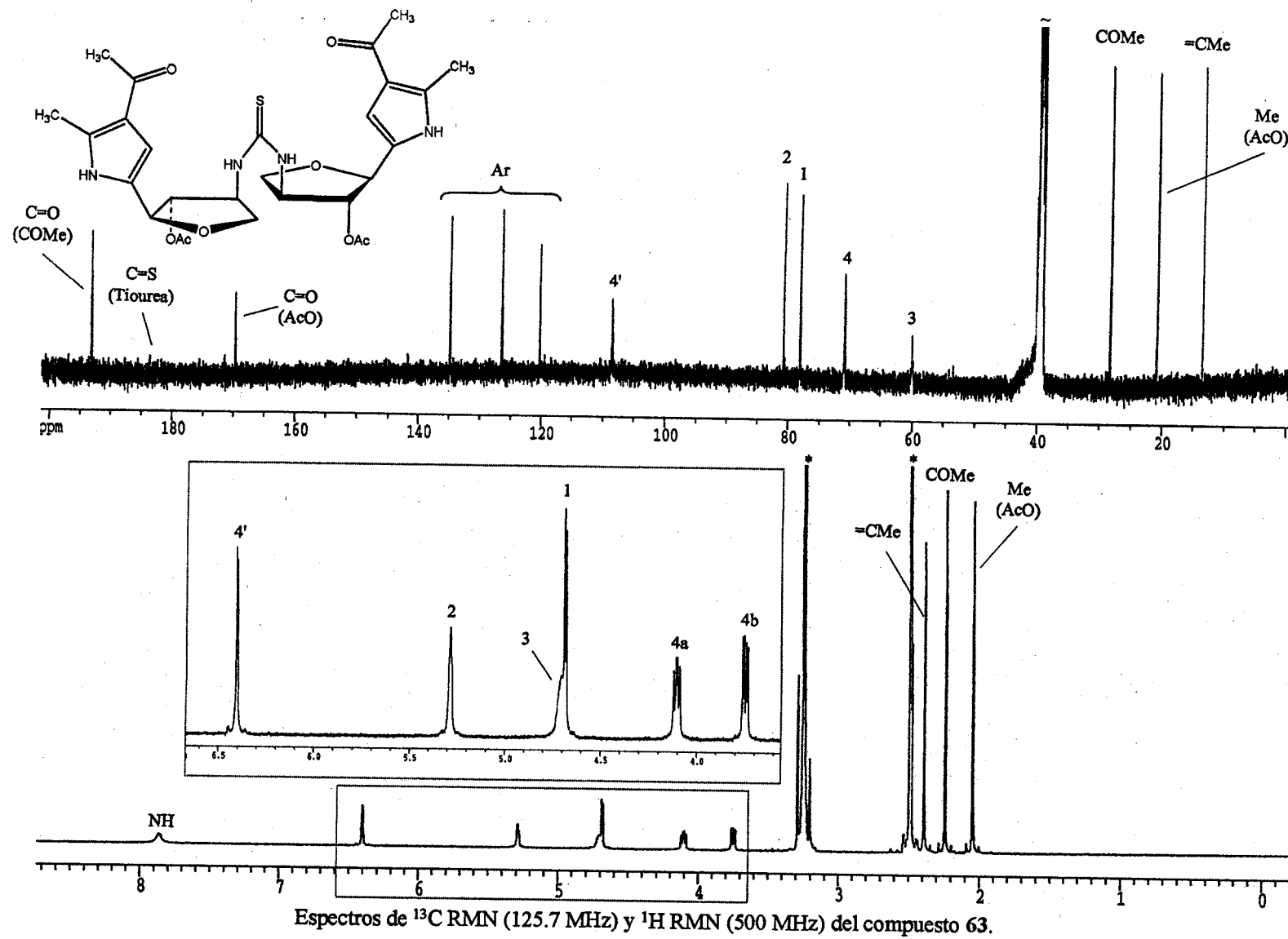
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 59.

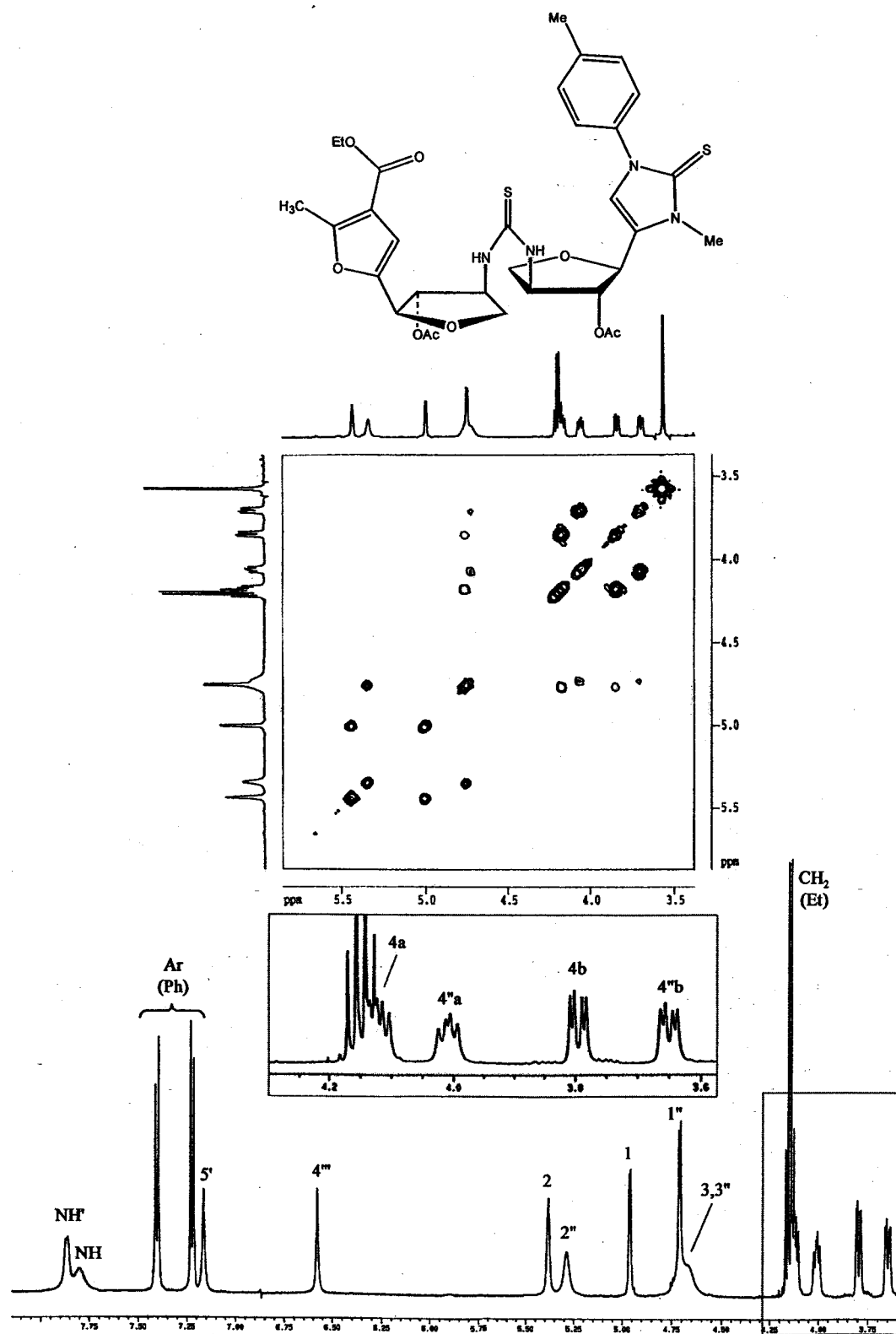


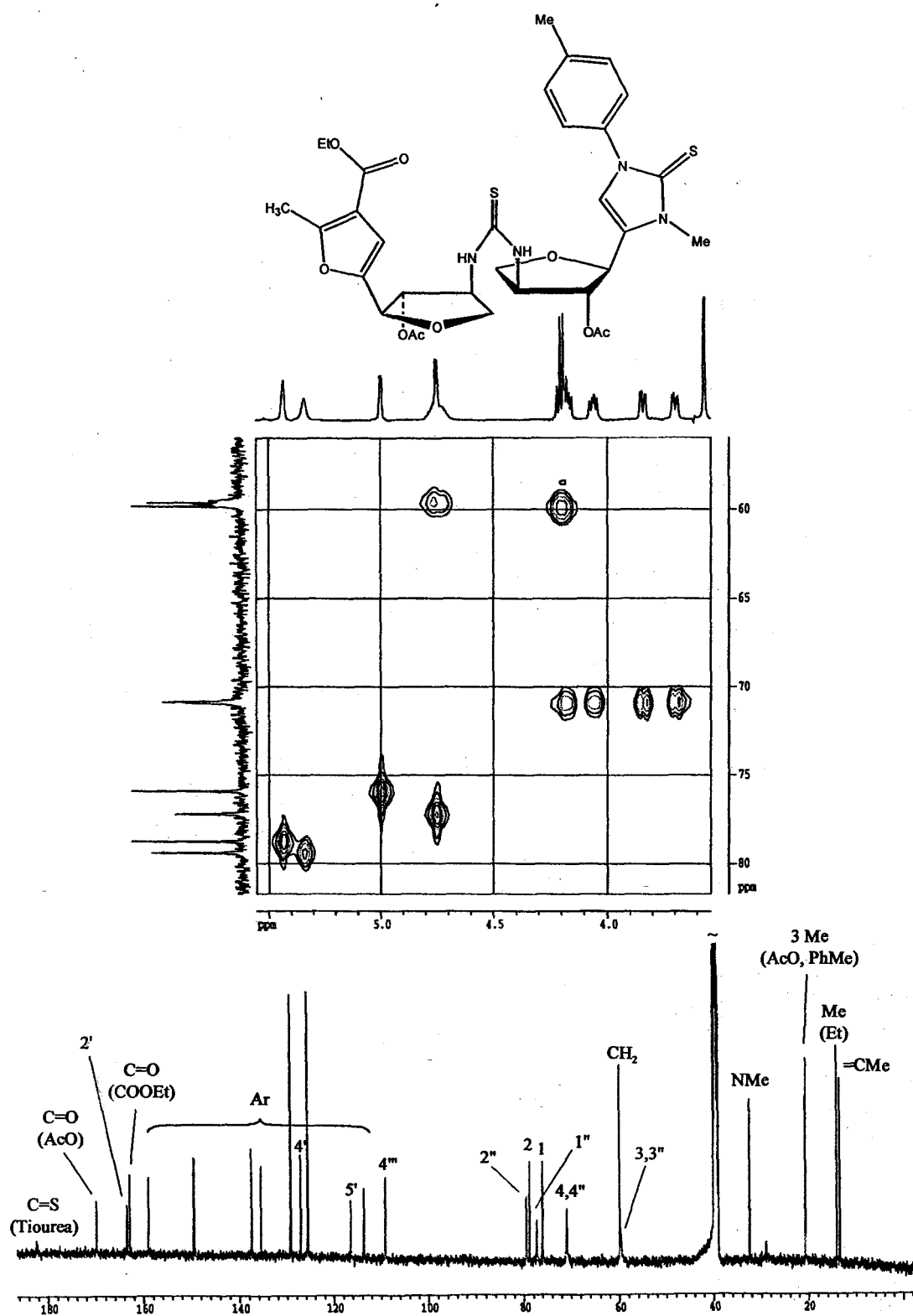
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), COSY (500 MHz) y ^1H RMN de 61.



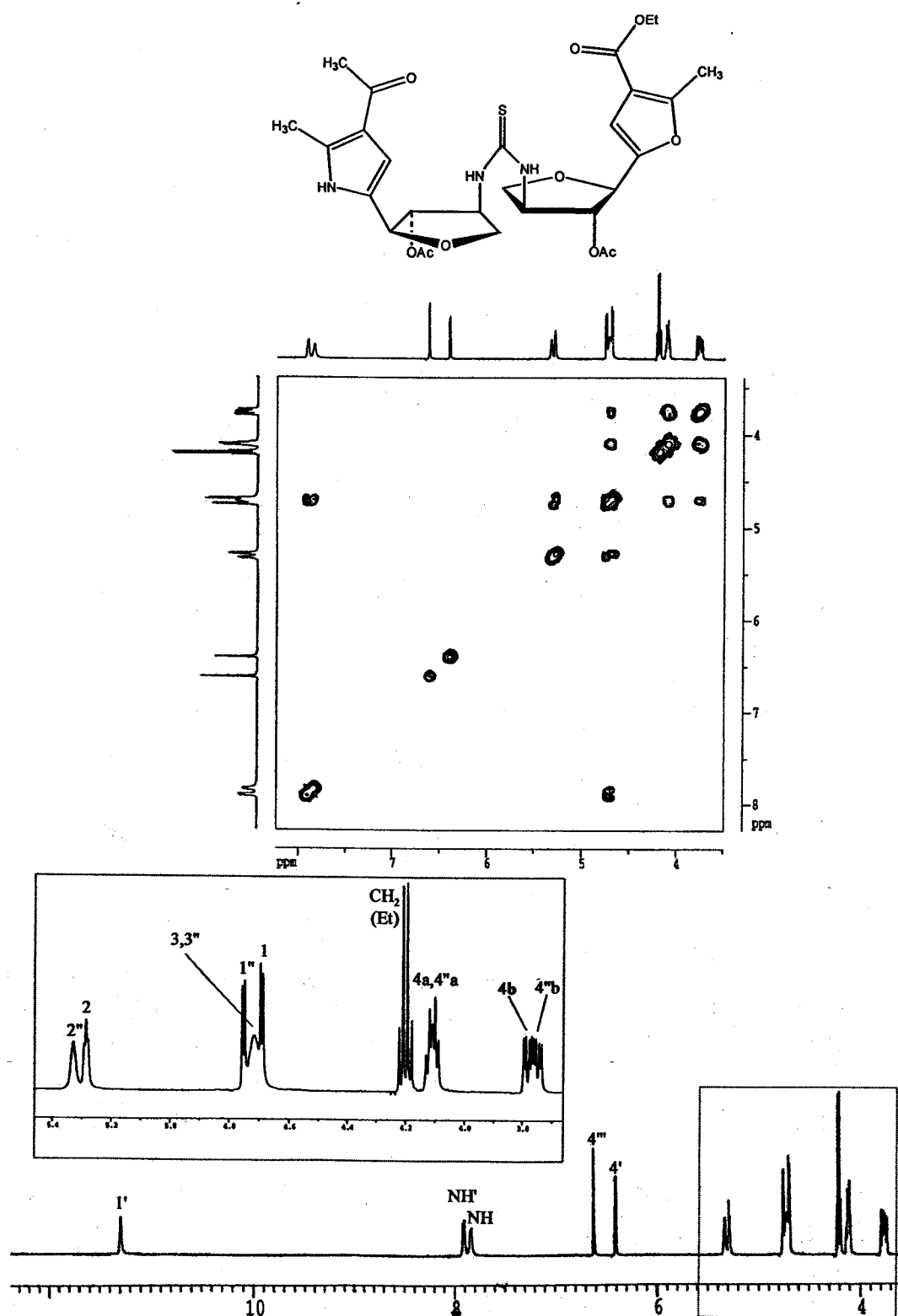
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 62.

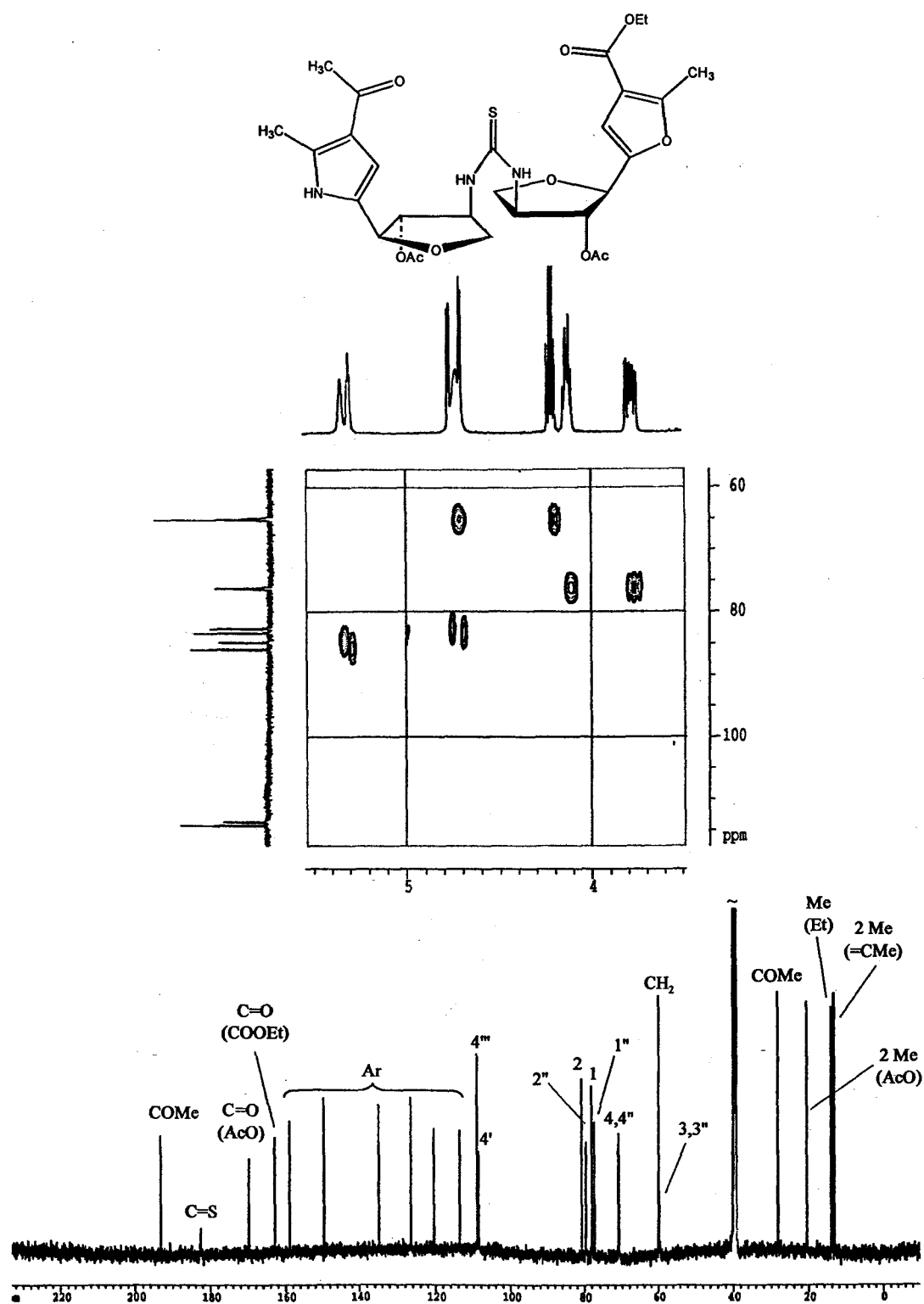


Espectro COSY (500 MHz) y detalle del espectro ¹H RMN (500 MHz) de 64.

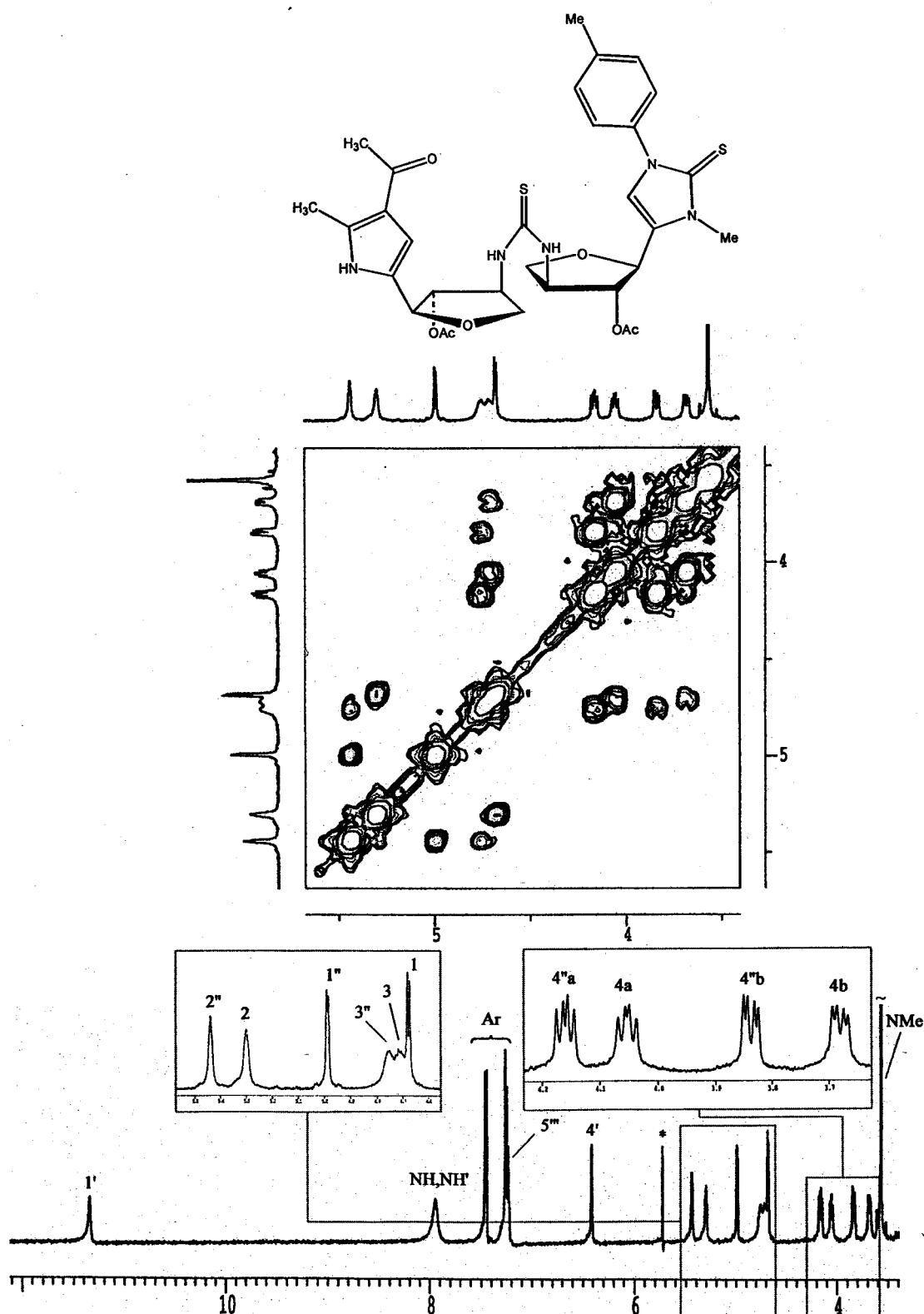


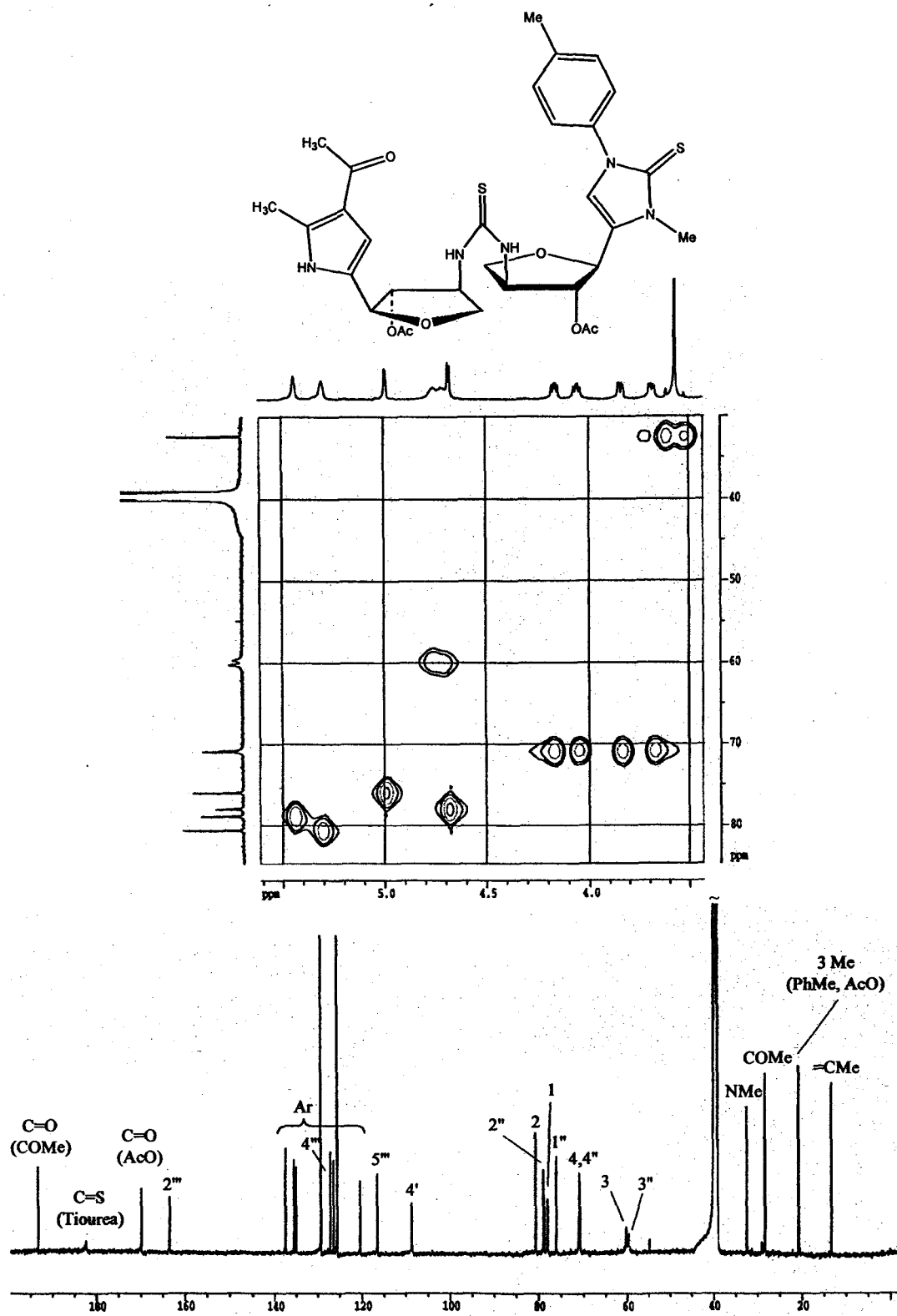
Espectro HETCOR (125.7 MHz) y espectro ^{13}C RMN (125.7 MHz) de 64.

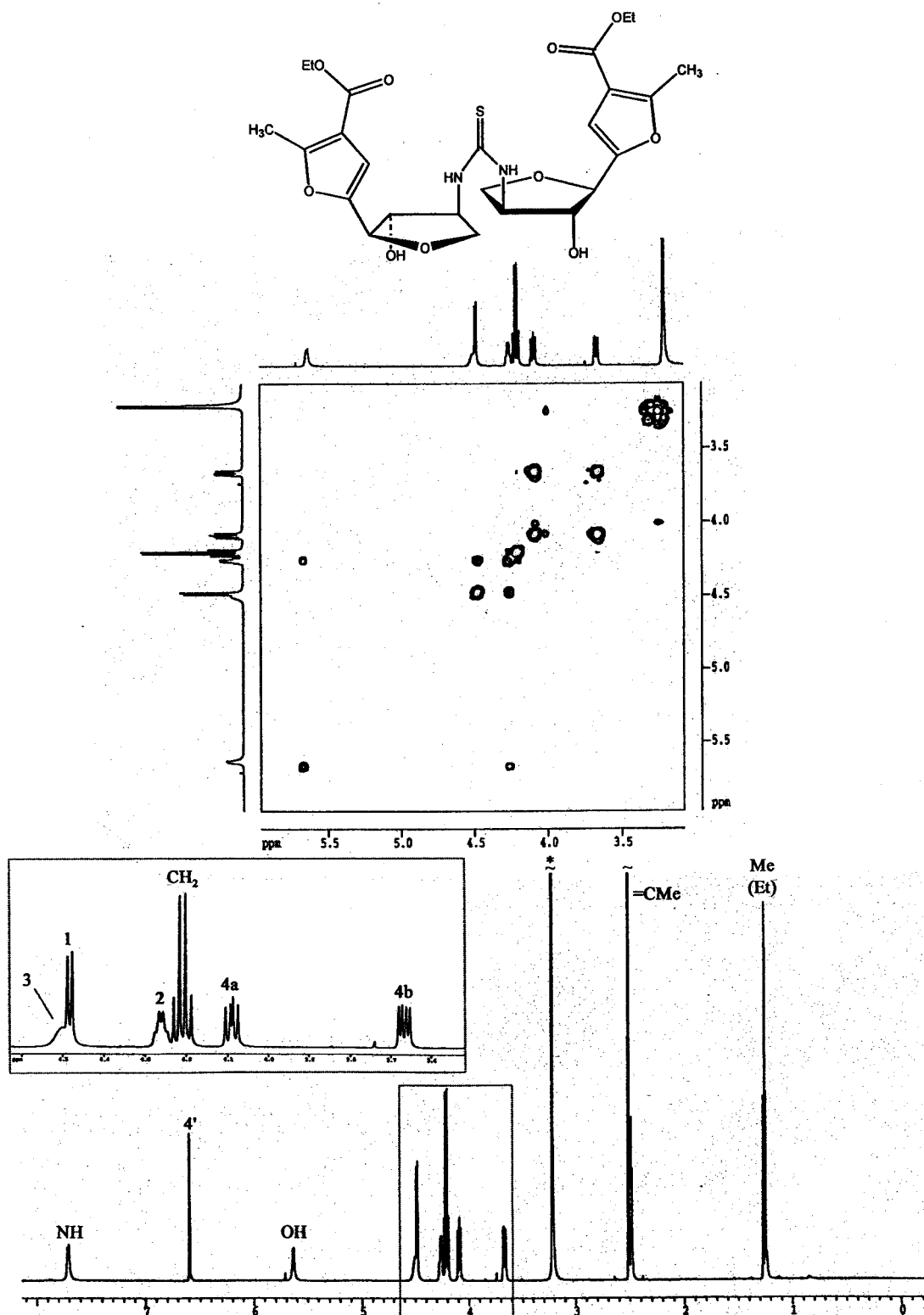
Espectro COSY (500 MHz) y detalle del espectro ¹H RMN (500 MHz) de 65.

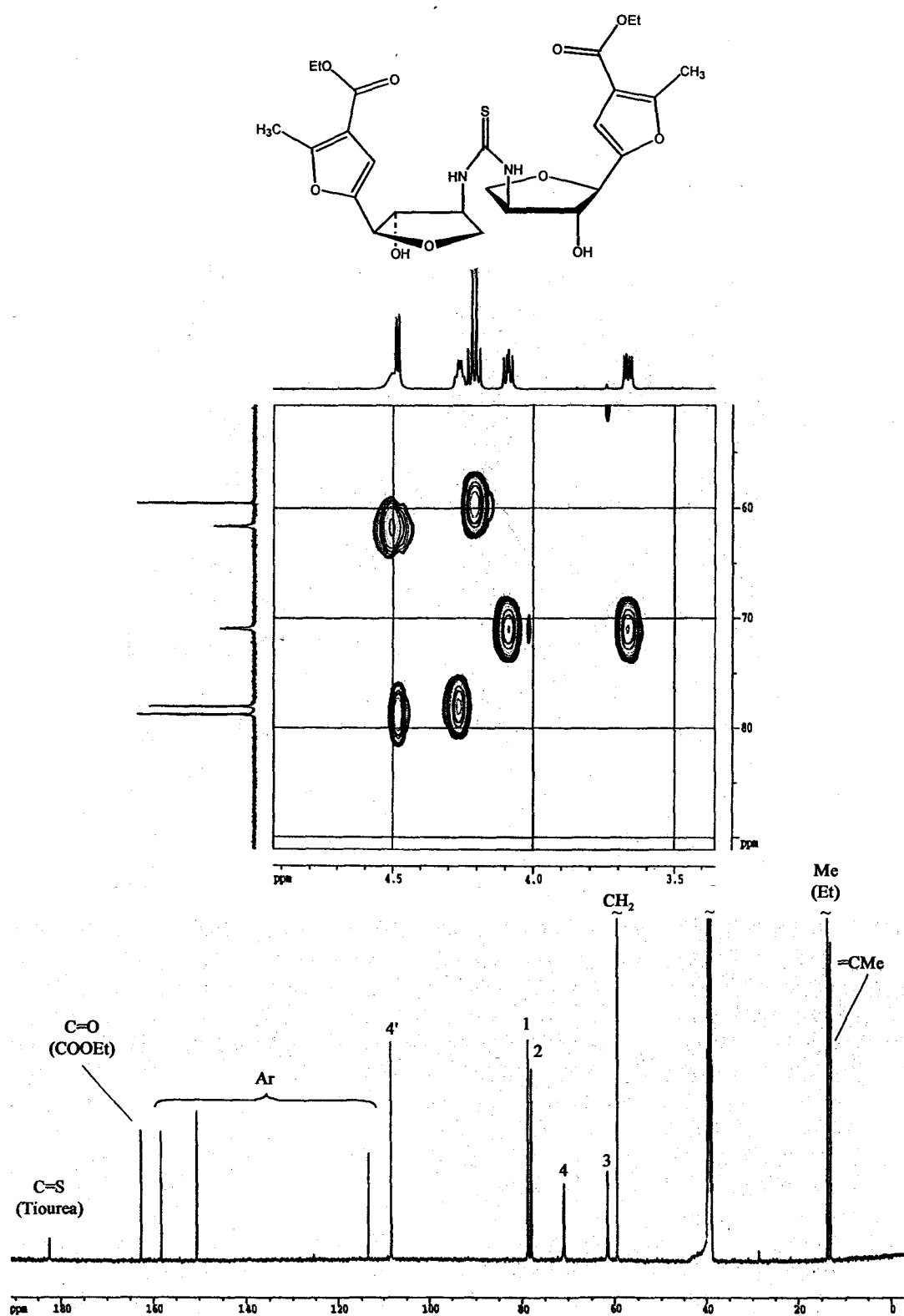


Espectro HETCOR (125.7 MHz) y espectro ^{13}C RMN (125.7 MHz) de 65.

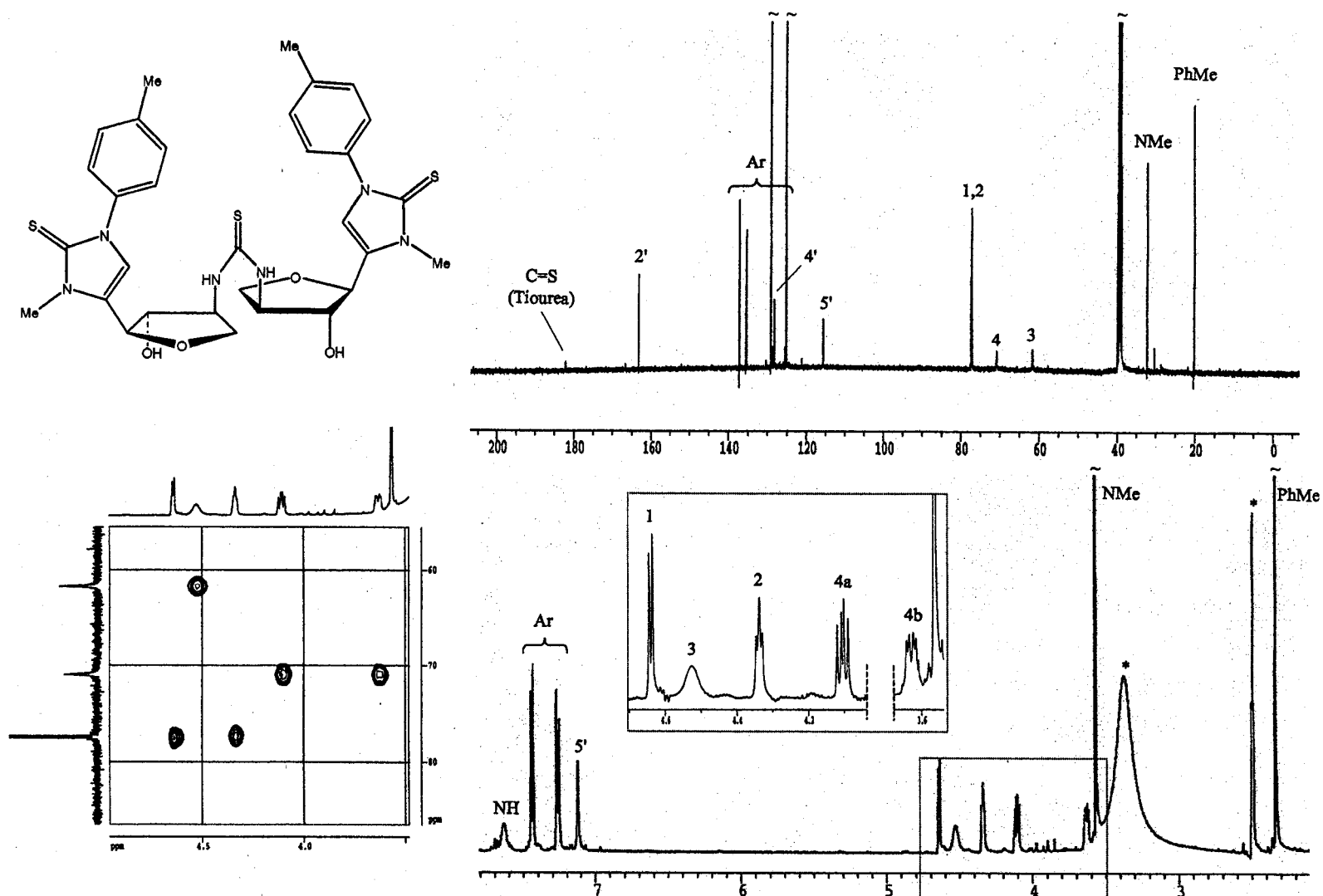
Espectro COSY (500 MHz) y detalle del espectro ¹H RMN (500 MHz) de 66.

Espectro HETCOR (125.7 MHz) y espectro ^{13}C RMN (125.7 MHz) de 66.

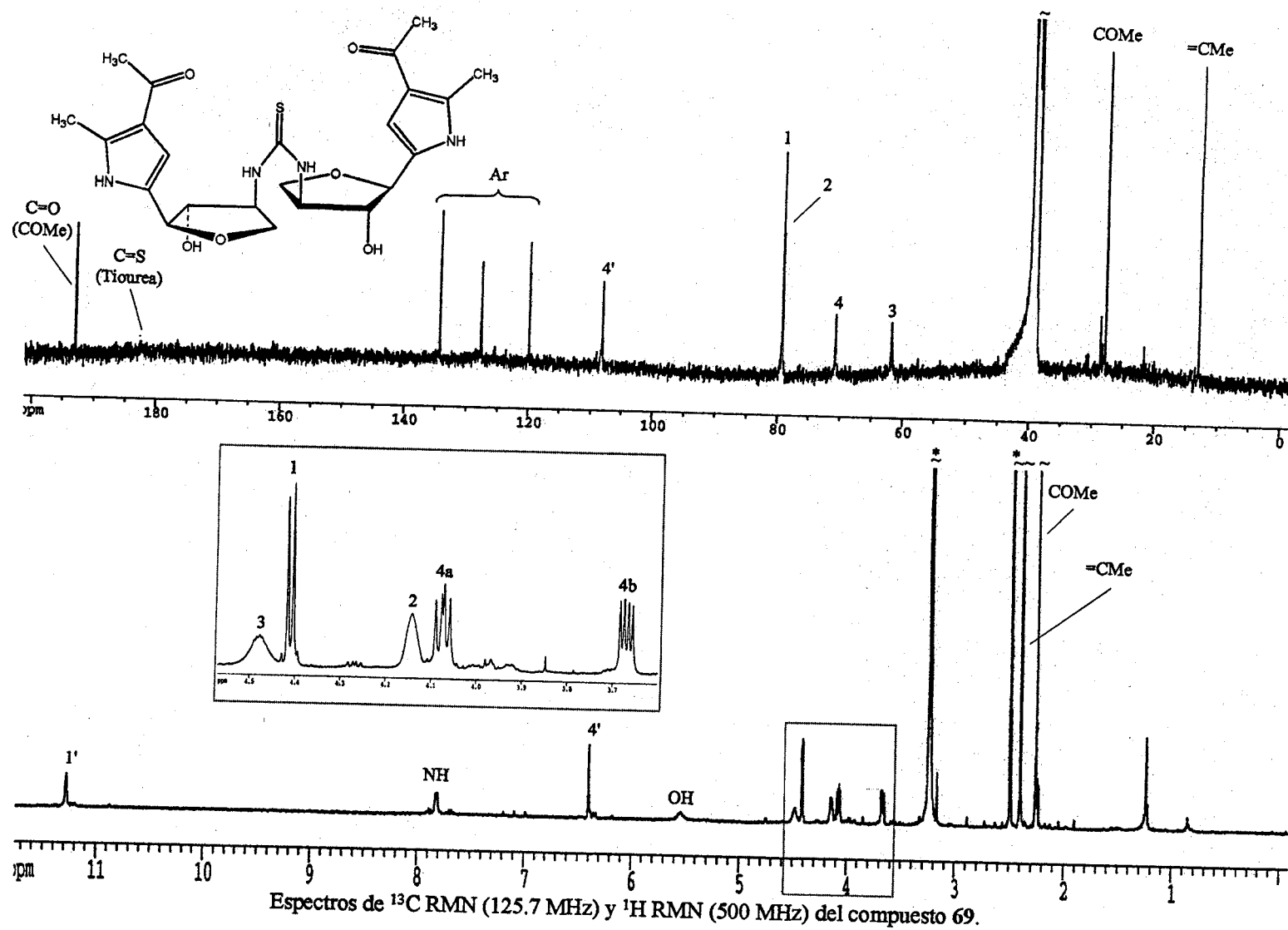
Espectro de COSY (500 MHz) y espectro de ¹H RMN (500 MHz) de 67.

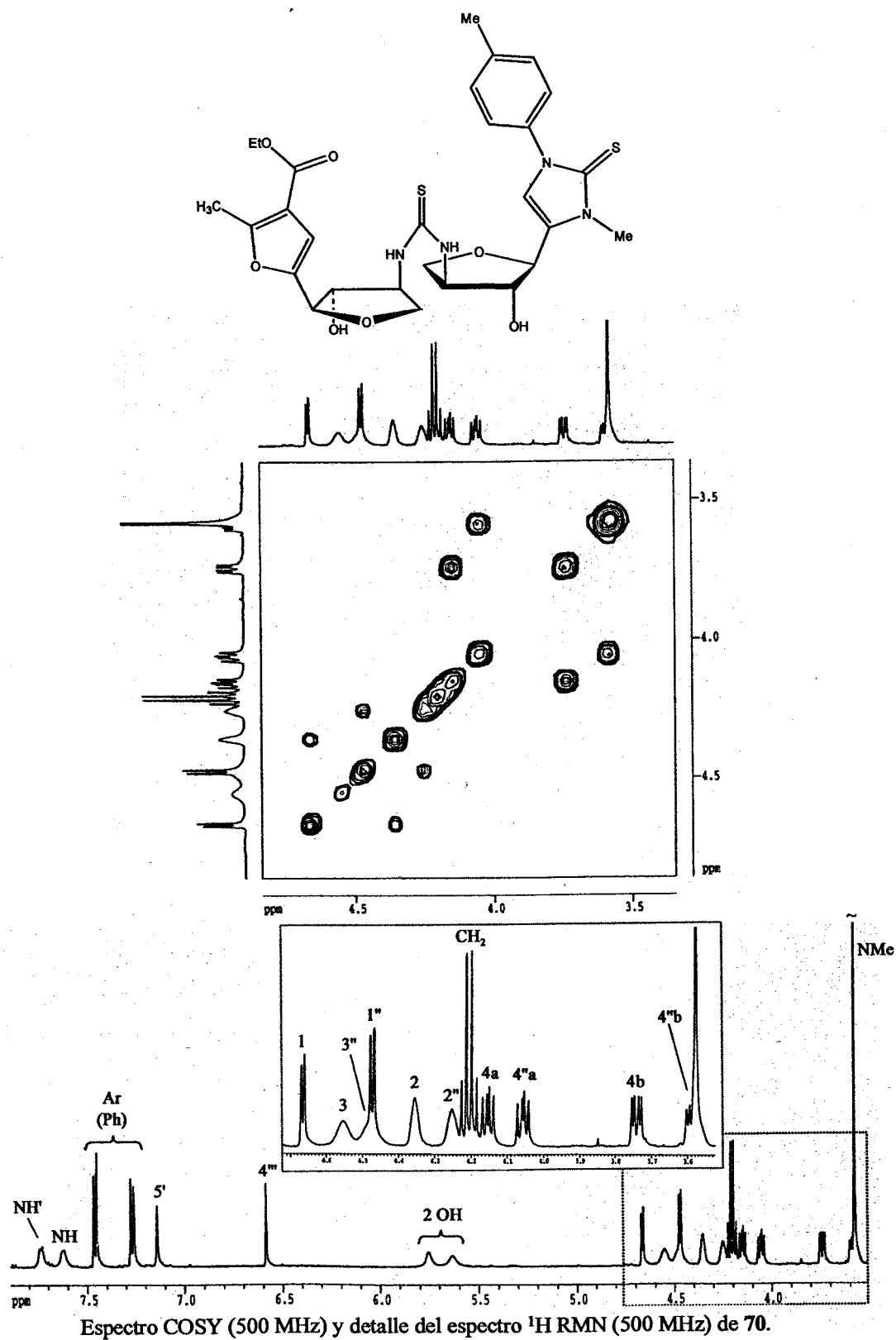


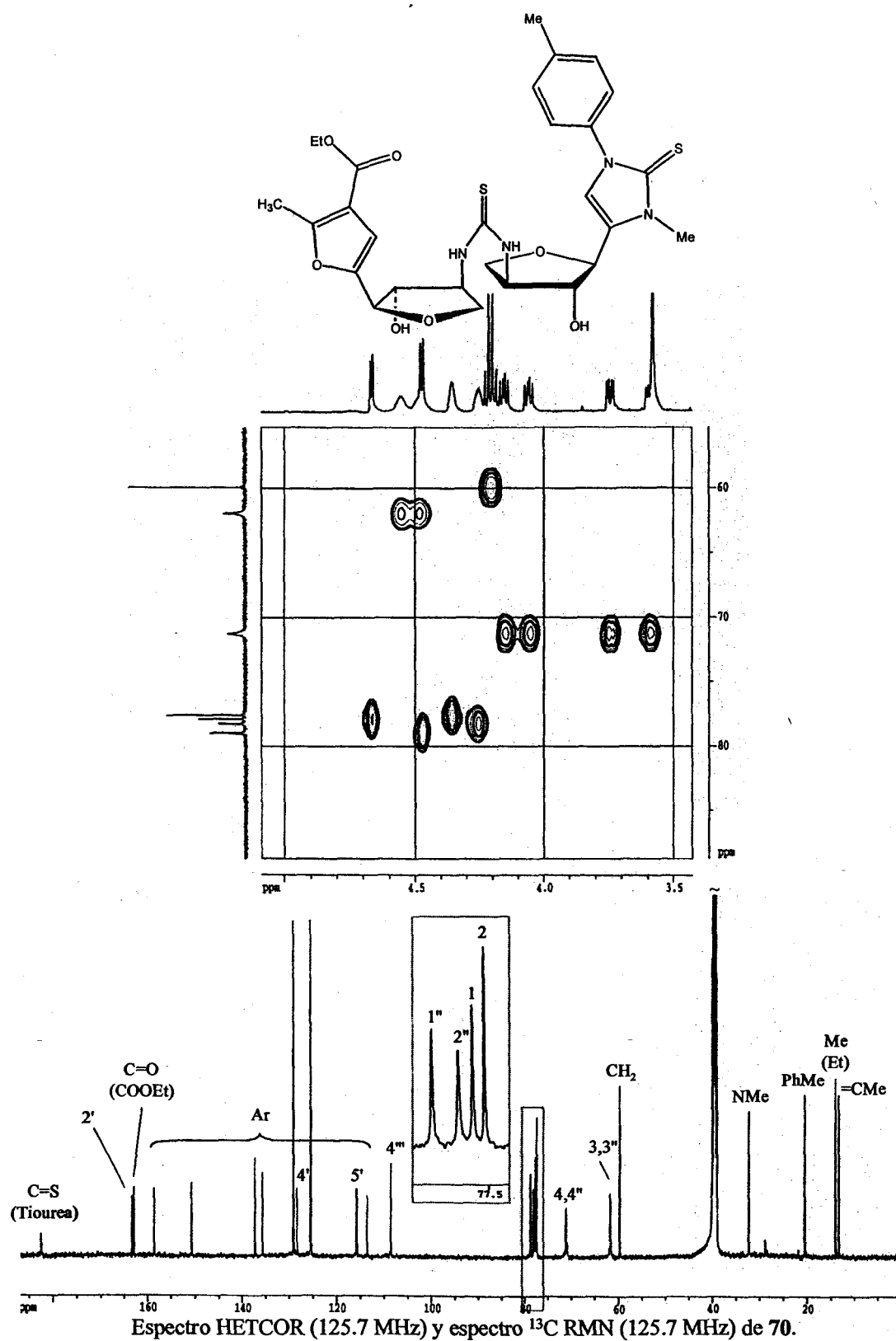
Espectro HETCOR (125.7 MHz) y espectro ¹³C RMN (125.7 MHz) de 67.

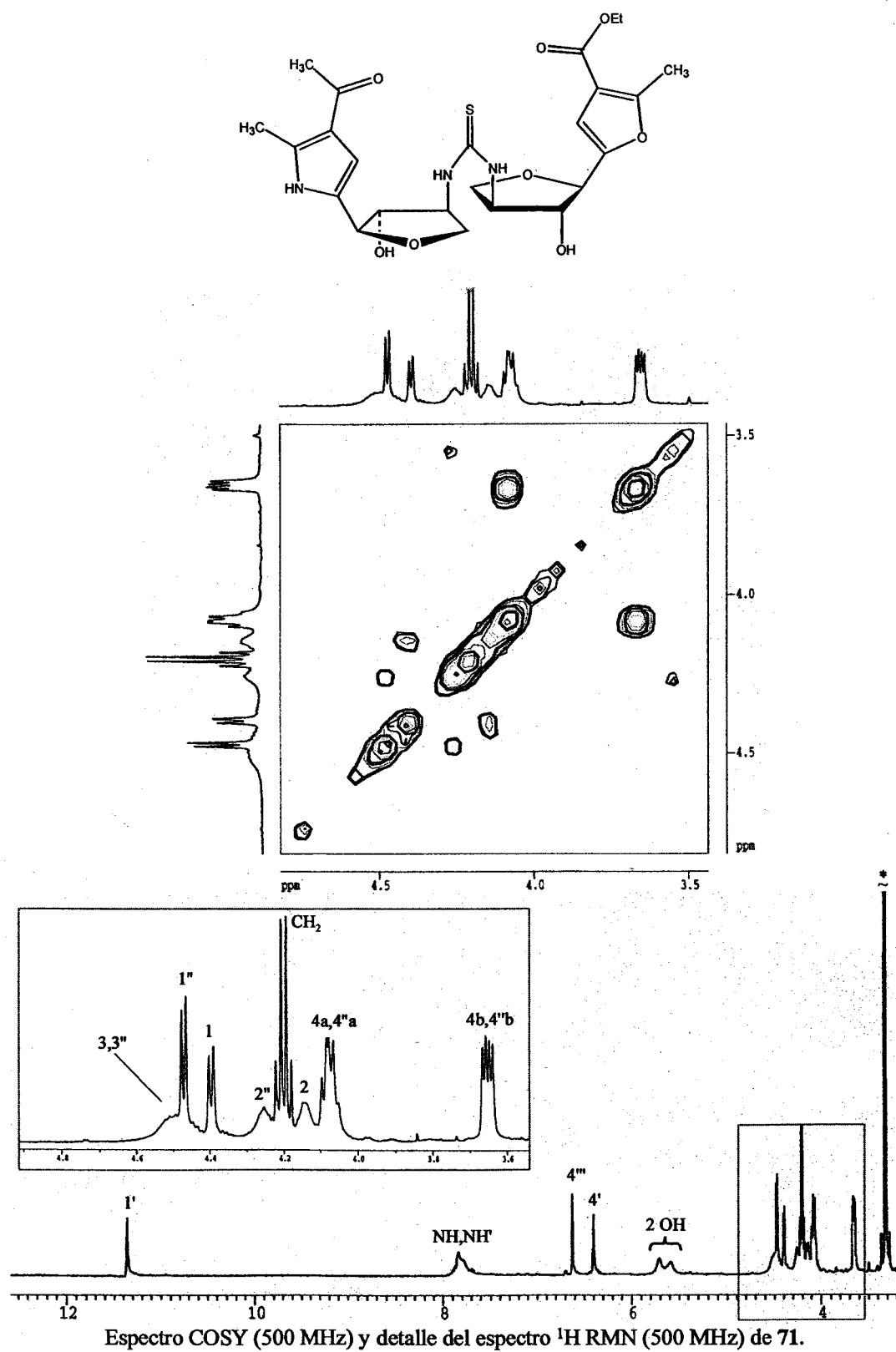


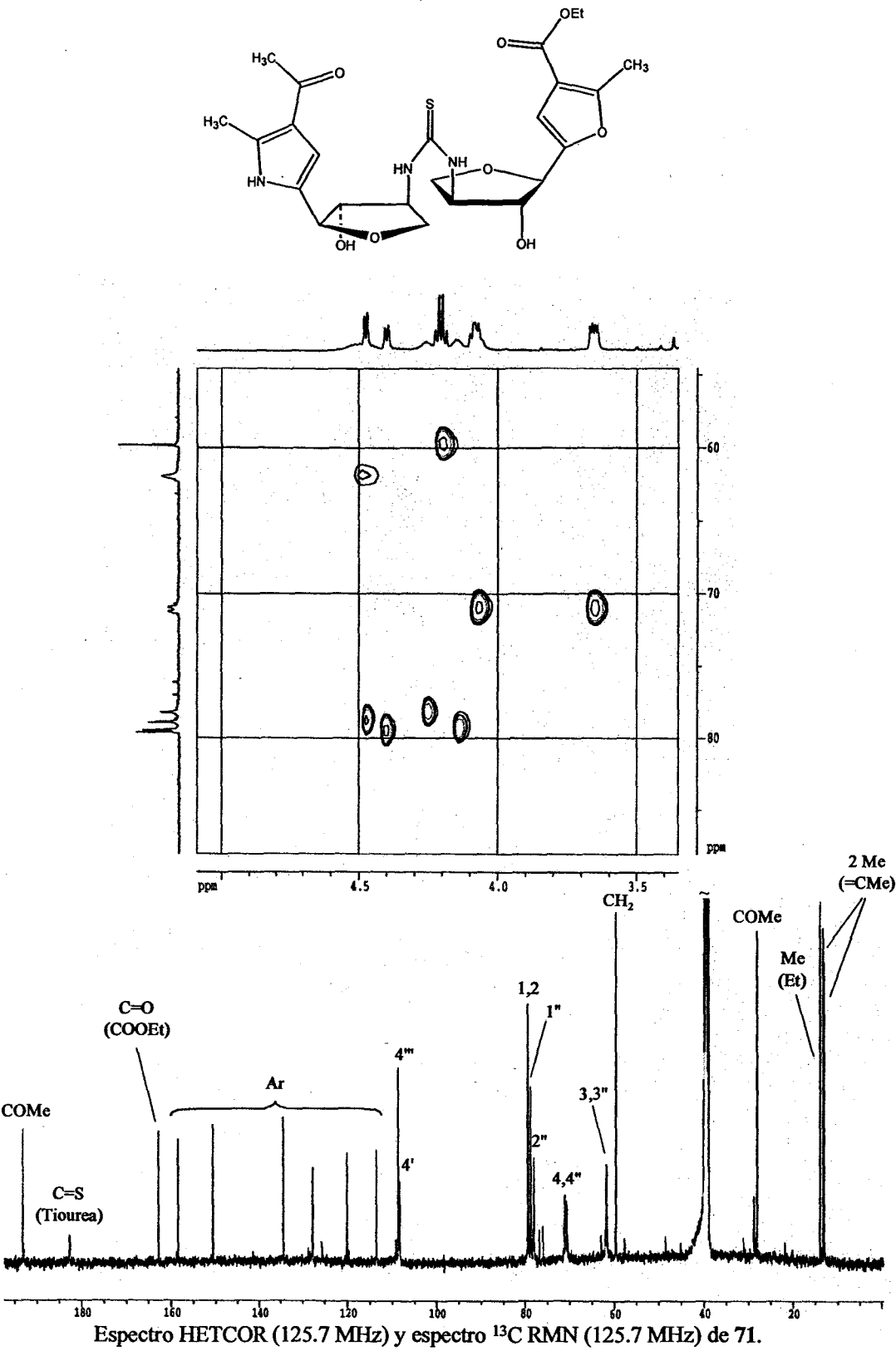
Espectros de ^{13}C RMN (125.7 MHz), HETCOR (125.7 MHz) y ^1H RMN (500 MHz) del compuesto 68.

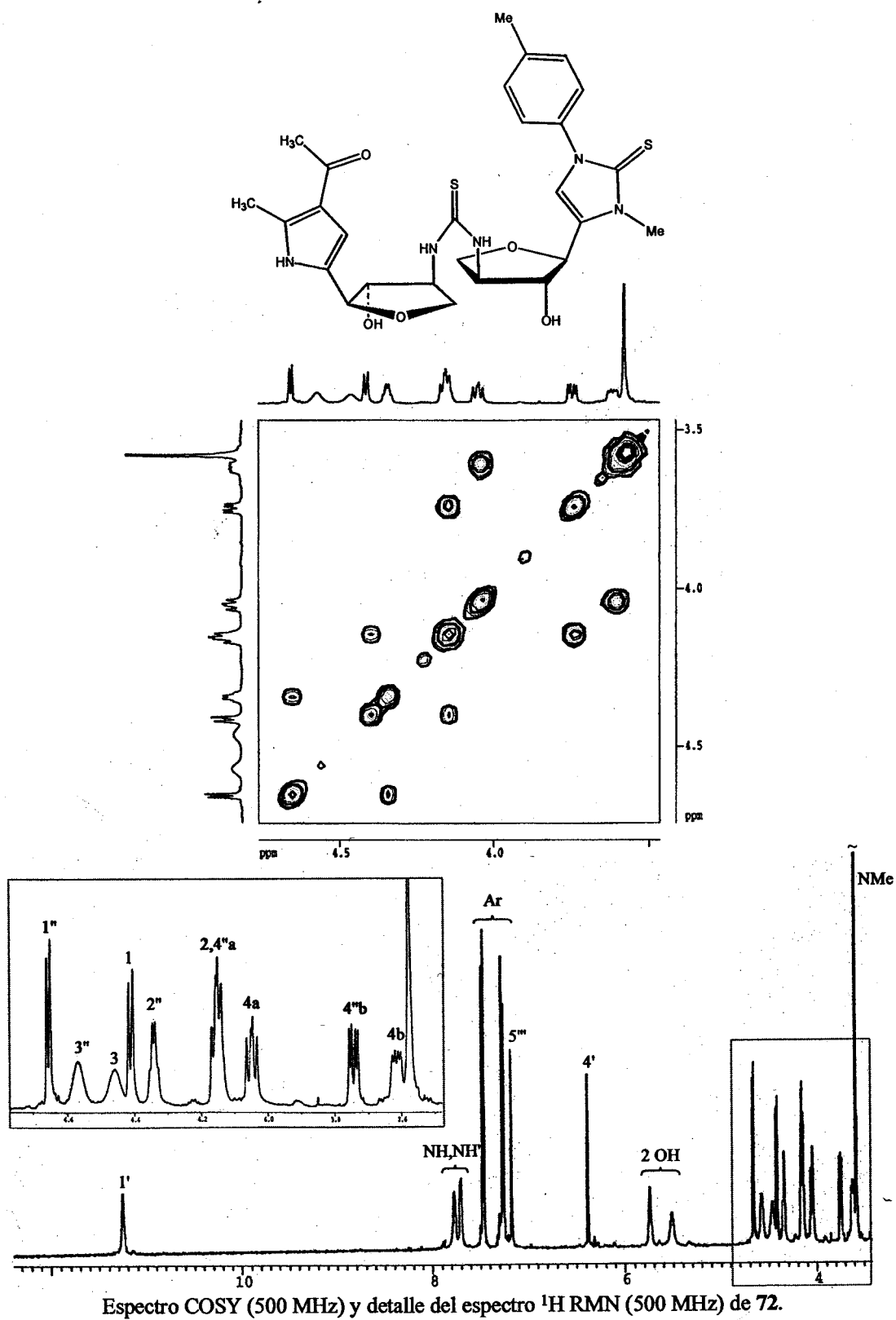


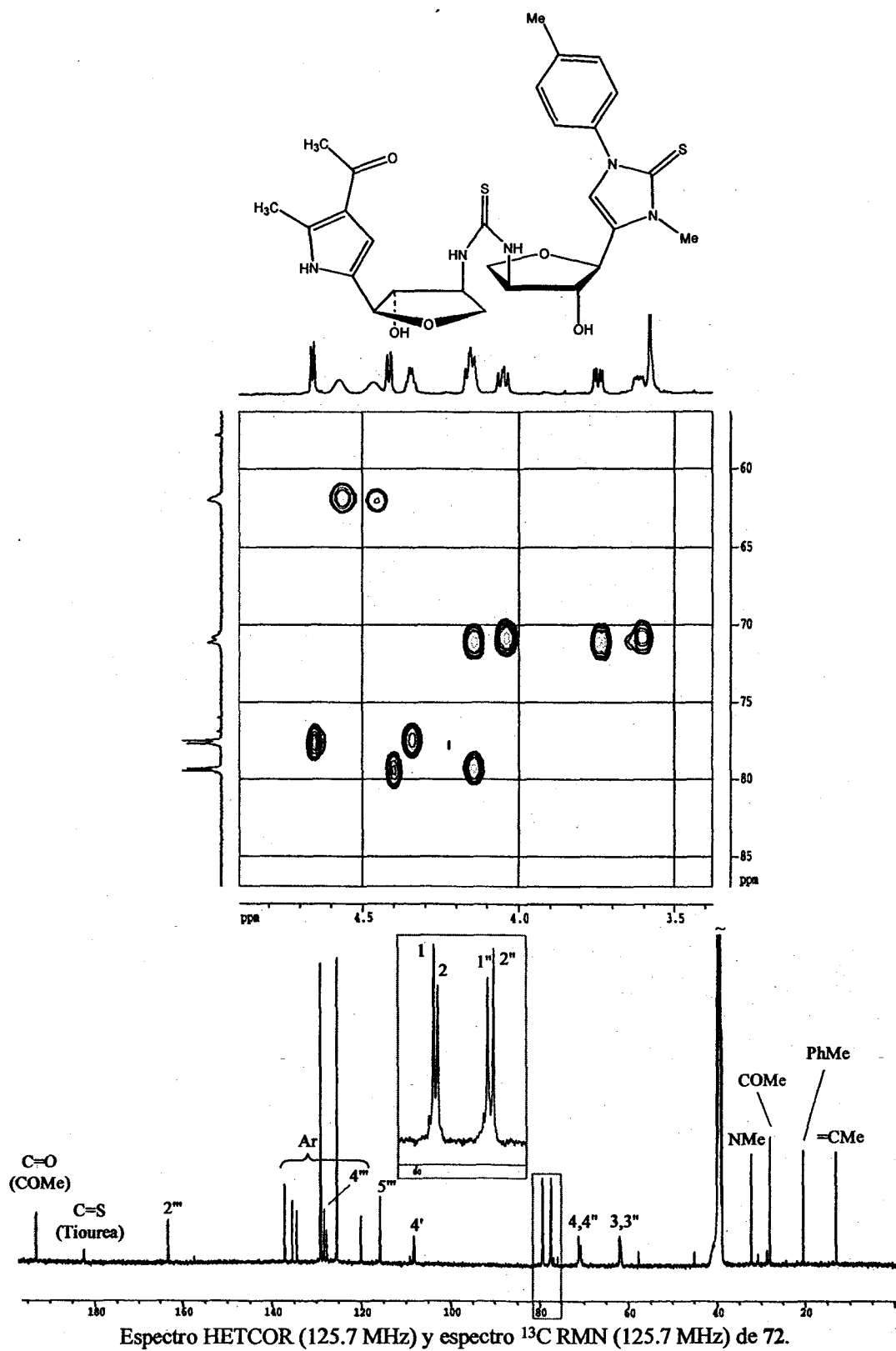












MANUEL ANGULO ÁLVAREZ
FUNCIONALIZACIÓN DE AZÚCARES Y
NUCLEÓSIDOS VIA SULFATOS CÍCLICOS

(POR UNANIMIDAD)

19

SOBRESALIENTE CON LAUDE

escrito

2001 ~~2000~~

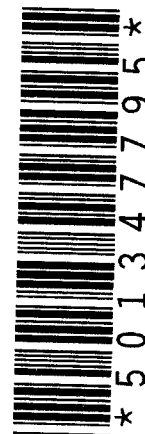
Rafael Robles

Manuel Álvarez

Manuel Gómez

Manuel Gómez

Manuel Gómez



* 501347795 *

FQU I T/805