

## Tesis de Posgrado

# Síntesis de nucleósidos carbocíclicos

Comin, María Julieta

2002

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Comin, María Julieta. (2002). Síntesis de nucleósidos carbocíclicos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3480\\_Comin.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3480_Comin.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Comin, María Julieta. "Síntesis de nucleósidos carbocíclicos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2002.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3480\\_Comin.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3480_Comin.pdf)



Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

# Síntesis de Nucleósidos Carbocíclicos

Director de Tesis

**Dr. Juan Bautista Rodriguez**

Lugar de trabajo

**Departamento de Química Orgánica**

**María Julieta Comin**

Tesis presentada para optar por el título  
de Doctor de la Universidad de Buenos Aires

Agosto de 2002

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

## Agradecimientos

A mi jefe, Juan Bautista Rodriguez, por su constante apoyo, dedicación, cuidado, cariño y fuerte estímulo para realizar este trabajo de tesis. También por sus sabios consejos que me ayudaron a resolver muchos problemas a lo largo de estos años y me enseñaron sin duda mucho sobre el trabajo de investigación, la síntesis orgánica y la química medicinal. Muchas gracias.

A mis compañeros de laboratorio, Javier, por estar siempre dispuesto a dar un consejo absolutamente confiable, también por las charlas compartidas, a Constanza, por su espíritu solidario, su paciencia y su grata compañía; a Esteban, por ser un excelente compañero, respetuoso y responsable con el cual es muy grato trabajar y compartir el tiempo; a Sergio, por su buena onda y disponibilidad para ayudar; a Eleonora, por su capacidad para hacer reír a la gente y pasar buenos momentos entre tubo y tubo; a Julieta Leitofuter por su dedicación, paciencia y ganas de aprender; a Andrea, Lydia, Alejandra y Alicia, por haber compartido diferentes momentos a lo largo de estos años.

Al Dr. Eduardo G. Gros, a quien recuerdo con mucho cariño, por su apoyo desinteresado, por su ejemplo y devoción por la química orgánica .

A la Dra. Marta S. Maier, quien me ayudó a dar mis primeros pasos en la química orgánica, por su paciencia, comprensión, apoyo y cariño que nunca me abandonaron. A la Dra Alicia Seldes, por su excelente trato y afecto. A la Dr Rosa Erra, por los consejos brindados. Al Dr Jorge Palermo, por su excelente disposición para dar buenos consejos espectroscópicos. A Carola Gallo, por las interesantes charlas compartidas y los buenos consejos recibidos. A Hernán Orgueira, Hernán Schultz, Daniel Murgida y Sergio Giacopello por los gratos momentos compartidos e importantes enseñanzas recibidas. En general a todos los miembros docentes y no docentes del Departamento de Química Orgánica que me brindaron su apoyo y ayuda durante estos años.

Al Dr Victor E. Marquez, por su excelente trato, su calidez y entusiasmo, sus enseñanzas y por brindarme la posibilidad de trabajar en su laboratorio. Al Dr Youngseok Choi, por su generosidad y por los gratos momentos compartidos.

A Juan, por mostrarme que la felicidad se consigue, por su amor y cuidado. A mis padres, Luis y Marta, por su invaluable cariño, ayuda y apoyo. A mi hermano, Santiago que, aunque esté lejos, lo llevo dentro del corazón. A mi abuela Elisa, por ser la mejor abuela del mundo. A mis amigas de siempre, Gallo,

---

---

## Síntesis de Nucleósidos Carbocíclicos

La síntesis de nucleósidos carbocíclicos es un tema de gran interés que ha sido muy desarrollado durante los últimos años debido a la importancia de estos compuestos como agentes antivirales y antitumorales. La idea original en la que se basó el diseño de esta familia de compuestos es el aumento de la estabilidad de la unión glicosídica C-N produciendo los menores cambios estructurales posibles. Es sabido que la conformación juega un papel muy importante en la modulación de la actividad biológica de una droga. Debido a la ausencia del átomo de oxígeno del anillo furanósico, la conformación de los carbanucleósidos suele diferir de la que presentan los nucleósidos convencionales en solución y, por este motivo, en general son menos efectivos. Inspirados en la estructura cristalina del nucleósido carbocíclico natural neplanocina C (**147**), se sintetizaron carbanucleósidos conformacionalmente restringidos con un sistema bicíclico[3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar los cuales eran capaces de imitar a la conformación de los nucleósidos convencionales.

En esta tesis, se sintetizaron por primera vez nucleósidos carbocíclicos conformacionalmente restringidos construidos con un sistema 6-oxabicíclico[3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar. Se presenta la síntesis de 5'-*nor*-2',3'-didesoxiderivados de neplanocina C diseñados como inhibidores de la enzima S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa. Se presenta también la primera síntesis enantioselectiva de neplanocina C (**147**) y del isómero no natural de neplanocina F (**207**), otro componente de la familia de nucleósidos carbocíclicos naturales conocida con el nombre de neplanocinas.

Por otro lado, (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**) es un nucleósido carbocíclico muy potente como agente antiherpético, más efectivo en ensayos *in vitro* que las drogas utilizadas en la actualidad para el tratamiento de estas infecciones. Se realizó la síntesis enantioselectiva de 2'-desoxiderivados de neplanocina C con el objeto de evaluar su efectividad como agentes antivirales y como bloques de construcción de oligonucleótidos modificados. Por último, se presenta la primer síntesis enantioselectiva de (1*R*,2*R*,5*S*)-1-{5-(Hidroximetil)biciclo[3.1.0]hex-3-en-2-il}-5-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (**310**) y de (1*R*,2*R*,5*S*)-1-{5-(Hidroximetil)biciclo[3.1.0]hex-2-il}-5-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona ((-)-**156**) diseñados como análogos de d4T (**311**) y 2'-desoxitimidina (**145**) y como herramientas para el estudio de la preferencia conformacional de las enzimas involucradas en la activación *in vivo* de **7**. En todos los casos se utilizó una estrategia convergente a través de una reacción de tipo Mitsunobu como método de acoplamiento del anillo carbocíclico y la base purínica o pirimidínica.

*Palabras clave:* nucleósidos; carbocíclicos; neplanocina; enantioselectividad; agentes antivirales; carbohidratos.

---

---

## Synthesis of Carbocyclic Nucleosides

The field of carbocyclic nucleosides chemistry is a topic of great interest which experienced a phenomenal growth in the last years due to the increasing importance of these compounds as antiviral and antitumor agents. The original underlying concept for the synthesis of carbocyclic nucleosides was to seek a stable C-N bond, while causing minimal structural disturbances. It is well known that the conformation of the sugar moiety plays a critical role in modulating biological activity. Because of the loss of the furan oxygen atom, the conformation of the cyclopentane ring in carbocyclic nucleosides differs from that displayed by conventional nucleosides in solution. This conformational difference could explain why certain carbocyclic nucleosides are generally less effective than conventional nucleosides. The bicyclo[3.1.0]hexane system was used as the pseudosugar moiety to prepare a new family of rigid nucleosides with a conformation that mimics conformations of conventional nucleosides. These compounds were envisioned by the crystal structure of neplanocin C (**147**), a naturally occurring carbocyclic nucleoside.

In this Thesis, conformationally locked carbocyclic nucleosides built on an oxabicyclo[3.1.0]hexane unit as pseudosugar moiety were synthesized for the first time. The synthesis of 5'-nor-2',3'-dideoxyderivatives of neplanocin C is presented. These compounds were designed as S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase inhibitors. The first enantioselective synthesis of neplanocin C (**147**) and the unnatural isomer of neplanocin F ((+)-**207**), another component of the neplanocin family of carbocyclic nucleosides were also presented.

On the other hand, (N)-methano-carba-thymidine (**7**) is a carbocyclic nucleoside that exhibits very potent action as antiherpetic agent. In *in vitro* assays, it is more effective than the drugs currently in use for the treatment of herpetic infections. The enantioselective syntheses of 2'-deoxyderivatives of neplanocin C was carried out aim at evaluating their antiviral potency and as building blocks of modified oligonucleotides.

Finally, the enantioselective synthesis of (1R,2R,5S)-1-{5-(Hydroxymethyl)bicyclo[3.1.0]hex-3-en-2-yl}-5-methyl-1,3-dihydropyrimidine-2,4-dione (**311**) and (1R,2R,5S)-1-{5-(Hydroxymethyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-yl}-5-methyl-1,3-dihydropyrimidine-2,4-dione ((-)-**156**) is presented. These compounds were designed as d4T (**311**) and 2'-deoxythymidine (**145**) analogs and as tools for studying the conformational preferences of enzymes involved in the *in vivo* activation of **7**. In all cases, a convergent approach employing the Mitsunobu reaction was used for coupling the carbocyclic ring with the corresponding purinic and pyrimidinic bases.

*Key words:* carbocyclic; nucleosides, neplanocin, enantioselectivity, carbohydrates, antiviral agents.

---

# Índice

## **Primera Sección: Introducción**

Capítulo 1. Consideraciones generales	1
1. 1. Orígenes de los nucleósidos carbocíclicos	1
1. 2. Estrategias sintéticas de nucleósidos carbocíclicos	3
1. 2. 1. Estrategias lineales	4
1. 2. 2. Estrategias convergentes	6
Capítulo 2. Definiciones	11
2. 1. Ángulos torsionales en nucleósidos	11
2. 2. Plegamiento del anillo furanósico. El ciclo pseudorrotacional	11
2. 3. Orientación de la base con respecto al anillo furanósico	14
Capítulo 3. Últimos avances	17
3. 1. Síntesis de carbovir (3), abacavir (4) y análogos	17
3. 2. Derivados de ciclopropano	20
3. 3. Derivados con anillos carbocíclicos de seis miembros	23
3. 4. Derivados con anillos carbocíclicos de cinco miembros	28
3. 4. 1. Últimos avances en la síntesis enantioselectiva de ciclopentenonas, intermedarios claves en la preparación de nucleósidos carbocíclicos	28
3. 4. 2. Nucleósidos carbocíclicos conformacionalmente restringidos	32

---

---

**Segunda Sección: Resultados y discusión**

Capítulo 4. Síntesis de 5'-nor-didesoxicarbanucleósidos estructuralmente relacionados con neplanocina C	43
4. 1. Introducción	43
4. 2. Síntesis	44
4. 3. Análisis conformacional	47
4. 4. Actividad antiviral	49
4. 5. Conclusiones	50
Capítulo 5. Síntesis enantioselectiva de (-)-neplanocina C	53
5. 1. Introducción	53
5. 2. Síntesis	54
5. 2. 1. Preparación del anillo carbocíclico: Síntesis enantioselectiva de (1 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> )-3-[(benciloxi)metil]-4,5-isopropilidéndioxibiciclo[3.1.0]hex-3-en-1-ol ( <b>230</b> )	59
5. 2. 2. Acoplamiento del anillo carbocíclico con la base heterocíclica	70
5. 3. Estudios conformacionales	78
5. 4. Conclusiones	80
Capítulo 6. Síntesis enantioselectiva de (+)-neplanocina F	81
6. 1. Introducción	81
6. 2. Síntesis	81
6. 3. Conclusiones	93
Capítulo 7. Síntesis de 2'-desoxi derivados de neplanocina C	95
7. 1. Introducción	95
7. 2. Síntesis	

---

---

7. 2. 1. Preparación de la unidad de pseudoazúcar. Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4-(benciloxi)-5-[(benciloxi)metil]- 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2-ol ( <b>285</b> )	97
7. 2. 2. Preparación de derivados purínicos	100
7. 2. 3. Preparación de derivados pirimidínicos	102
7. 3. Estudio de la tendencia de la formación del anhídrido intramolecular en modelos sencillos	109
7. 4. Actividad antiviral	111
7. 5. Protección de los derivados de adenosina ( <b>279</b> ) y de guanosina ( <b>280</b> ) para ser incorporados en oligonucleótidos	111
7. 6. Conclusiones	114
 Capítulo 8. Síntesis enantioselectiva de L-1-[5-(hidroximetil)bicyclo[3.1.0]hex-2-il]timina como análogo de los agentes antivirales d4T y 3'-desoxitimidina	 115
 8. 1. Introducción	 115
8. 2. Diseño de la estructura blanco	116
8. 3. Síntesis	132
8. 4. Conclusiones	132
 <b>Tercera Sección: Experimental</b>	
 Capítulo 9. Parte experimental	 133
9. 1. Generalidades	133
9. 2. Síntesis de 5'- <i>nor</i> -2',3'-didesoxi de neplanocina C	134
9. 3. Síntesis de (–)-neplanocina C	139
9. 4. Síntesis de (+)-neplanocina F	156
9. 5. Síntesis de 2'-desoxi derivados de neplanocina C	166
9. 6. Síntesis de análogos de d4T y 2'-desoxitimidina	188

---



**Cuarta Sección:**

Resumen	203
Referencias	209

---

## Abreviaturas

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	rotación específica
$\delta$	desplazamiento químico
$\lambda$	longitud de onda
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AIBN	2,2'-azo-bis(isobutironitrilo)
Bn	bencilo
BnOH	alcohol bencílico
Bz	benzoílo
c	concentración
ccd	cromatografía en placa delgada
CAN	nitrato cérico amónico
CSA	ácido canforsulfónico
DBU	diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIBALH	hidruro de isobutilaluminio
DIPAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora
Hz	hertz
<i>i</i> -Bu	isobutirilo
IE	impacto electrónico

---

---

<i>i</i> -Pr	isopropilo
IR	infrarrojo
Lit.	literatura
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahertz
min	minutos
MOM	metoximetil
Ms	mesilo
NaOMe	metóxido de sodio
pf	punto de fusión
Pd/C	paladio sobre carbono
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
$R_f$	relación de frente
RMN	resonancia magnética nuclear
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	ioduro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>ter</i> -butildifenilsililo
TBDMS	<i>ter</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butil
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ts	tosilo
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV	ultravioleta

---

---

*PRIMERA SECCIÓN*

***INTRODUCCIÓN***

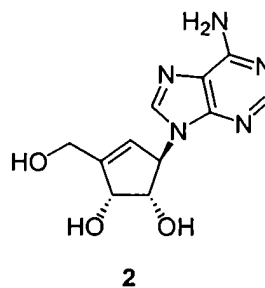
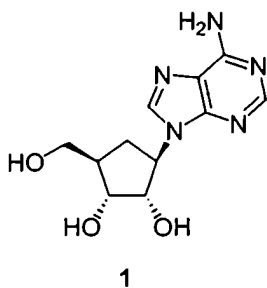
---

# 1. Consideraciones generales

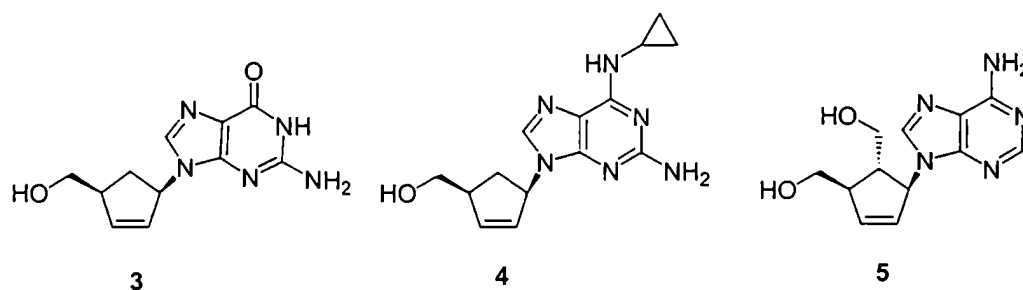
## 1.1. Origen de los nucleósidos carbocíclicos

Los nucleósidos son componentes esenciales de los sistemas vivos. Estos compuestos, se fosforilan secuencialmente por la acción de quinasas a sus respectivos mono, di y trifosfatos que son procesados por polimerasas para dar lugar a ácidos nucleicos.<sup>1-4</sup> En los últimos años se ha investigado mucho en la búsqueda de análogos de nucleósidos como inhibidores no tóxicos de quinasas y polimerasas como agentes antivirales y antitumorales.<sup>5-9</sup>

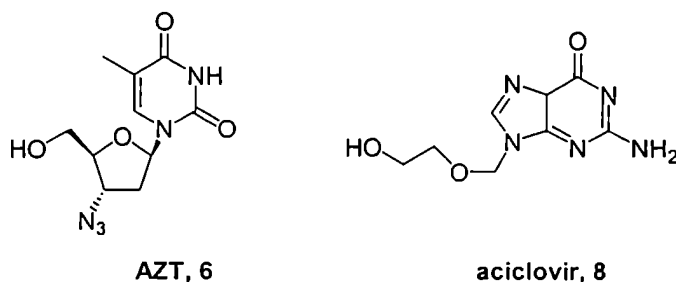
Los análogos de nucleósidos o nucleótidos se pueden dividir en tres categorías según la porción sobre la cual se encuentra la modificación estructural: (a) modificación en el grupo fosfato; (b) modificación en la base purínica o pirimidínica y (c) modificación en el anillo de la ribosa. La mayor parte de los derivados con propiedades farmacológicas importantes pertenece a la segunda y tercera categoría. La idea de obtener análogos que sean buenos sustratos de las quinasas celulares pero que a la vez no sean reconocidos por otras enzimas, como por ejemplo las fosforilasas que clivan la unión glicosídica de los nucleósidos naturales, es central en el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos. En este sentido, el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo furanósico por un grupo metileno da lugar a una nueva familia de análogos denominada nucleósidos carbocíclicos, los cuales son resistentes a la acción de fosforilasas e hidrolasas.<sup>10</sup> En efecto, el diseño de los denominados carbanucleósidos, con acción farmacológica definida, se basa en el concepto de reemplazar a la unión glicosídica C-N, atacable química y enzimáticamente, por una más estable causando los menores cambios conformacionales posibles para que exista reconocimiento molecular.<sup>11</sup>



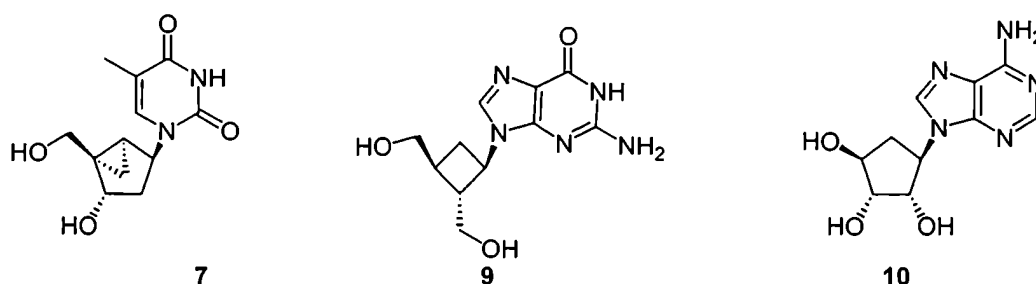
La mayor parte de los nucleósidos carbocíclicos conocidos hasta la fecha son de origen sintético aunque, paralelamente a la preparación de los primeros análogos, se descubrieron carbanucleósidos naturales que fueron potentes agentes antivirales y antitumorales. En 1966 se describió por primera vez la síntesis racémica del análogo carbocíclico de adenosina, aristeromicina (**1**).<sup>12</sup> Curiosamente, dos años más tarde, se encontró su enantiómero levorrotatorio como un metabolito de *Streptomyces citricolor*.<sup>13</sup> Unos años más tarde, se aisló del cultivo de *Ampullariella regularis* otro carbanucleósido muy interesante que presentaba un anillo de ciclopentenilo como pseudoazúcar, el cual se denominó neplanocina A (**2**).<sup>14</sup> Este compuesto exhibió un amplio espectro de actividades antivirales y antitumorales.<sup>15</sup> Tanto **1** como **2** se prepararon por primera vez en forma enantioespecífica en 1983 via una síntesis quimioenzimática.<sup>16</sup>



El descubrimiento de estos nucleósidos carbocíclicos naturales con actividad antiviral y antitumoral impulsó fuertemente la síntesis de nuevos análogos para combatir distintas infecciones virales. Por ejemplo, carbovir (**3**),<sup>17</sup> abacavir (**4**)<sup>18</sup> y el derivado homometilénico de *carba*-oxetanocina A, (-)-BCA (**5**),<sup>19</sup> fueron potentes inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humano (HIV), agente responsable del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En efecto, abacavir (**4**) se aprobó recientemente como droga para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>20</sup> Este compuesto presenta una potencia antiviral similar a 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT, **6**) y menores efectos tóxicos que cualquier otro agente anti-HIV. Otros ejemplos de carbanucleósidos de importancia farmacológica son: el análogo carbocíclico conformacionalmente restringido de timidina (**7**),<sup>21,22</sup> que presenta mayor potencia antiviral contra los virus hepes simplex 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) que aciclovir (**8**), droga utilizada clínicamente en el



tratamiento de infecciones herpéticas; *carba-oxetanocina G (9)*,<sup>23</sup> también un potente agente antiherpético y 5'-nor-aristeromicina (**10**) que se utilizó como droga líder para el desarrollo de nuevos agentes contra infecciones de citomegalovirus (HCMV).<sup>24</sup>



A pesar del descubrimiento de un gran número de agentes antivirales muy potentes, la búsqueda de nuevos inhibidores continua. Por un lado, la conocida resistencia que se genera en distintos tipos de virus y por otro lado, las infecciones oportunistas de virus como CMV, HSV-1, HSV-2, varicella-zoster (VZV), Epstein-Barr (EBV) y hepatitis B (HBV), que pueden resultar fatales en pacientes inmunodeprimidos por el SIDA u otras causas, provocan la necesidad constante de nuevos agentes antivirales potentes y selectivos.

## 1. 2. Estrategias sintéticas de nucleósidos carbocíclicos

La intensa búsqueda de nuevos análogos trajo aparejado un gran desarrollo de estrategias sintéticas más flexibles y efectivas. En particular, se desarrollaron una serie de estrategias convergentes, en las que la base heterocíclica intacta se acopla directamente con el anillo carbocíclico convenientemente *funcionalizado*. El hecho de que un único enantiómero sea el responsable de la actividad biológica observada para un dado nucleósido y, por consiguiente, la creciente necesidad de disponer de drogas enantioméricamente puras, enfatizan la importancia del desarrollo de rutas sintéticas enantioselectivas del anillo carbocíclico.

Existen dos estrategias fundamentales para la preparación de carbanucleósidos: (a) construcción lineal de la base heterocíclica a partir de un sustituyente amino del anillo carbocíclico; (b) aproximación convergente por acoplamiento directo de la base heterocíclica intacta con el pseudoazúcar.

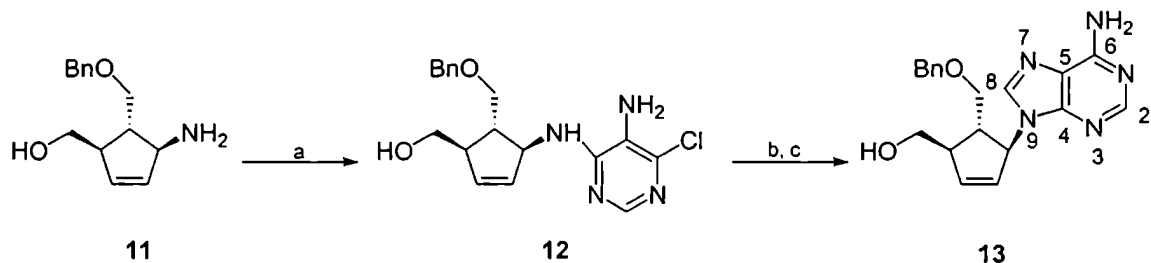
### 1. 2. 1. Estrategias lineales

En este tipo de aproximaciones, la base heterocíclica se construye paso a paso a partir de un sustituyente amino del anillo carbocíclico.<sup>25</sup> El grupo amino se transforma en el *N*-9 de las purinas ó *N*-1 de las pirimidinas.

#### Síntesis de purinas

La estrategia lineal para la preparación de derivados de adenosina se encuentra muy bien ejemplificada en la síntesis de **5**. De esta forma, la cicloalquilamina sustituida **11** se condensa con 5-amino-4,6-dicloropirimidina para dar lugar a la cicloalquilaminopirimidina **12**, la cual se puede condensar con ortoformiato de trimetilo o trietilo para dar la 6-cloropurina correspondiente. La sustitución del átomo de cloro con amoníaco como nucleófilo da lugar al derivado de adenosina (**13**) con buen rendimiento global (Esquema 1).<sup>26</sup>

#### Esquema 1



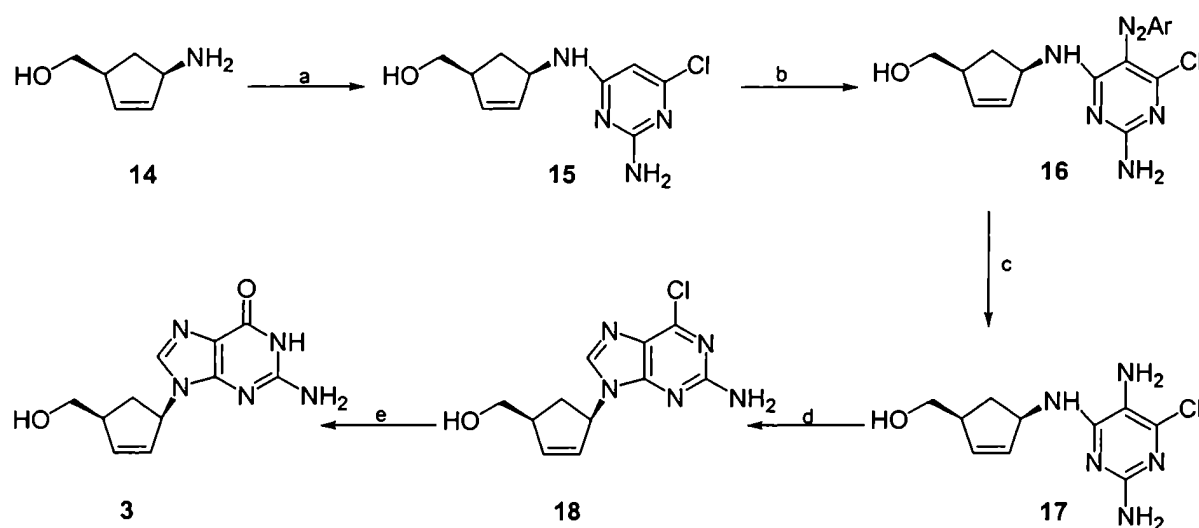
Reactivos y condiciones: a) 5-amino-4,6-dicloropirimidina, Et<sub>3</sub>N, 82%; b) (EtO)<sub>3</sub>CH, HCl, 86%; c) NH<sub>3</sub>, MeOH, 77%.

La preparación de los derivados de guanosina requiere de dos etapas adicionales para introducir el grupo amino en la posición 5. En el Esquema 2 se ilustra el procedimiento general, utilizando como ejemplo la síntesis de carbovir (**3**) a partir de la cicloalquilamina quiral **14**. El tratamiento de **14** con 2-amino-4,6-dicloropirimidina en presencia de una amina terciaria da lugar a la cicloalquilaminopirimidina correspondiente **15**. El átomo de nitrógeno que va a corresponder a la posición *N*-7 de la base se introduce por una secuencia de diazotación-reducción para dar la triamina **17**, la cual se cicla por condensación con ortoformiato de trietilo en presencia de ácido. Por último, el desplazamiento en medio básico acuoso del átomo de cloro completa la secuencia de cinco etapas para la síntesis de análogos de guanosina.<sup>27</sup> La



utilización de diferentes nucleófilos en esta última etapa permite obtener una variedad de sustituyentes en la posición 6 tanto de guanina como de adenina (Esquema 2).

### Esquema 2

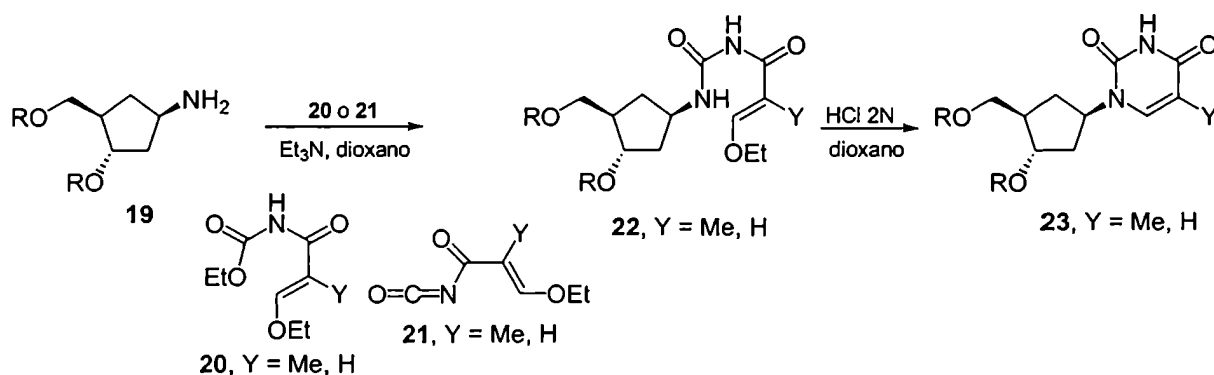


**Reactivos y Condiciones:** a) 2-amino-4,6-dicloropirimidina, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, *n*-BuOH, reflujo, 80%; b) 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, AcOH, AcONa, H<sub>2</sub>O, 69%; c) Zn, AcOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, 50%; d) (EtO)<sub>3</sub>CH, HCl, H<sub>2</sub>O; e) NaOH, H<sub>2</sub>O, reflujo, 74%.

### Síntesis de pirimidinas

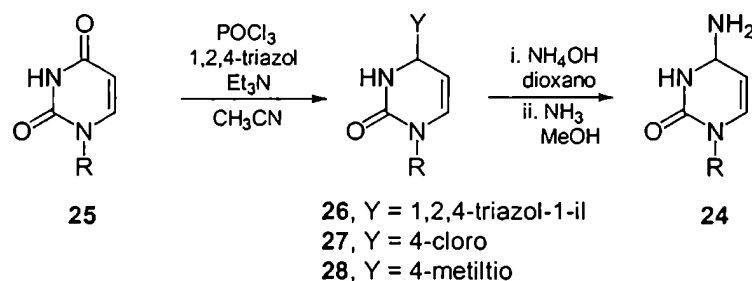
Los derivados de timidina y uridina se preparan por reacción de una cicloalquilamina de fórmula general **19** con 3-etoxi-*N*-carboetoxi-2-etilacrilamida (**20**) o con isocianato de acrililo (**21**) para dar la acilurea intermediaria (**22**). Ésta se convierte en los derivados pirimidínicos correspondientes (**23**) mediante una secuencia de adición-eliminación catalizada por ácido o base (Esquema 3).

### Esquema 3



Los derivados de citosina (**24**) se obtienen a partir del análogo de uridina correspondiente (**25**) por reacción de amonólisis del intermediario 4-(1,2,4-triazol-1-il) **26**.<sup>28</sup> También pueden prepararse a través de intermediarios como el 4-cloro (**27**) o 4-metiltilio (**28**) (Esquema 4).<sup>29</sup>

Esquema 4



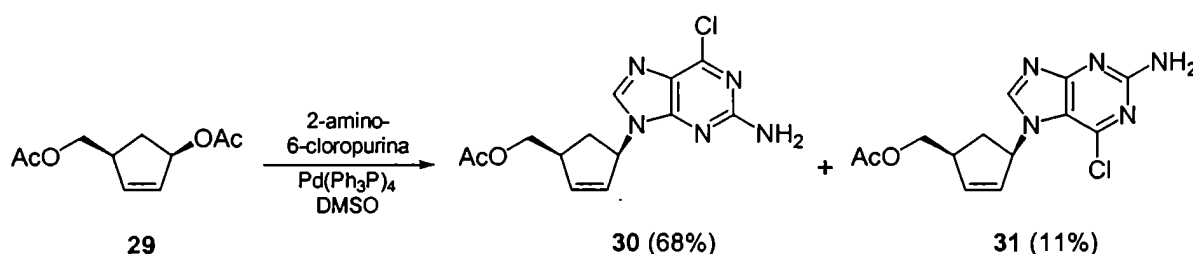
### 1. 2. 2. Estrategias convergentes

El acoplamiento directo de la base heterocíclica con la unidad de pseudoazúcar constituye un método más rápido y elegante que la síntesis lineal para la preparación de nucleósidos carbocíclicos, pero introduce el problema de la regioselectividad con respecto al ataque de la base. En el caso de las purinas, la alquilación puede producirse tanto en *N*-9, *N*-7 y, en mucho menor medida, en *N*-3, como se observa en el caso de la síntesis de nucleósidos naturales. Las pirimidinas, en cambio, suelen presentar la competencia entre la *N*-alquilación y la *O*-alquilación. La base adenina generalmente se introduce en forma de 6-cloro derivado o con el grupo amino exocíclico protegido y, en muy pocos casos, se introduce la base como tal. Debido a la baja solubilidad de guanina, se suele utilizar como precursor 2-amino-6-cloropurina o 2-acetamido-6-cloropurina.<sup>25</sup> Para el acoplamiento de pirimidinas, se utilizan más comúnmente los derivados *N*<sup>3</sup>-benzoilados, los cuales se obtienen fácilmente por benzoilación selectiva de la base heterocíclica correspondiente.

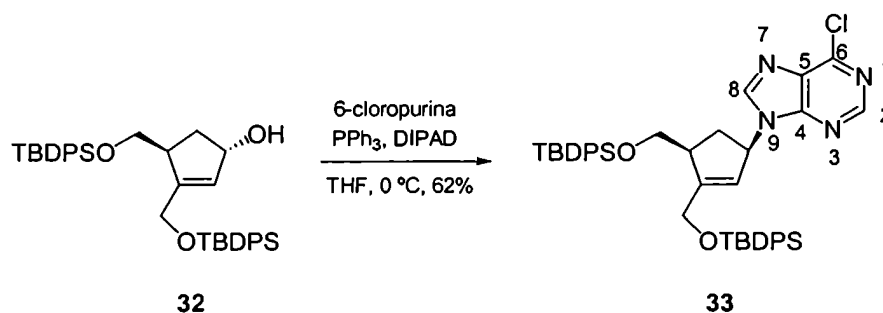
Entre los métodos más utilizados se encuentran: (a) desplazamiento de un éster o carbonato alílico catalizado por paladio; (b) acoplamiento con un cicloalcanol mediante una reacción de Mitsunobu; (c) desplazamiento nucleofílico de un halógeno o grupo hidroxilo activado como mesilato, tosilato o triflato; (d) apertura de un epóxido; (e) adición de Michael a una olefina activada por un grupo carbonilo u otro atractor de electrones.

*Desplazamiento de un éster o carbonato alílico catalizado por paladio.*

La sustitución de ésteres o carbonatos alílicos catalizada por paladio (0) constituye una estrategia muy útil para el acoplamiento convergente de las dos unidades que conforman a los nucleósidos carbocíclicos. La reacción fue desarrollada por Trost<sup>30</sup> y procede con retención de la configuración de los centros quirales involucrados (Esquema 5). Es importante tener en cuenta que la reacción transcurre a través de un reordenamiento alílico y que el ataque del anión de la base heterocíclica ocurre en el carbono más accesible del complejo alílico intermediario.

**Esquema 5***Acoplamiento de Mitsunobu*

La unión de la base heterocíclica con el azúcar carbocíclico a través de una reacción de tipo Mitsunobu es otro de los métodos más útiles y utilizados en las aproximaciones convergentes (Esquema 6).<sup>31,32</sup> Las condiciones de reacción son muy suaves y, por lo tanto, compatibles con la presencia de una gran variedad de grupos funcionales. El alcohol se activa por reacción con el aducto formado entre la trifenilfosfina y el azodicarboxilato de dialquilo produciéndose la sustitución del grupo hidroxilo con inversión de la configuración y buenos rendimientos.

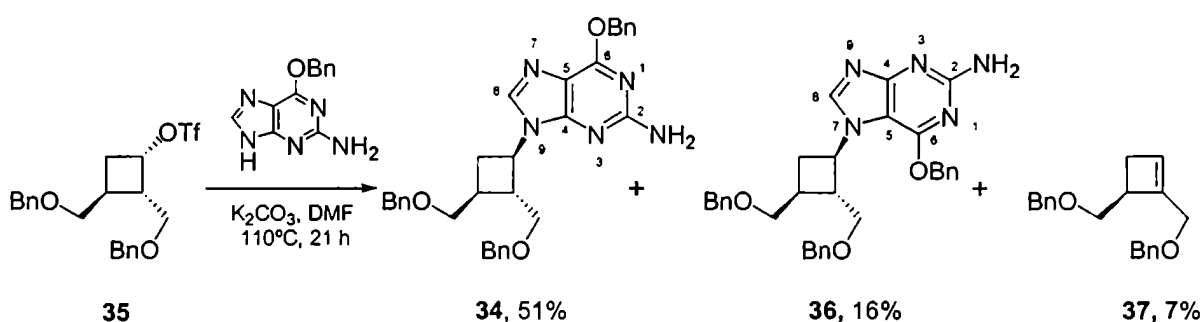
**Esquema 6**

Con respecto a la regioselectividad de la reacción en el caso de las purinas, el producto mayoritario es el de alquilación en *N*-9 y, dependiendo de los sustituyentes del alcohol y la base, puede detectarse la formación del producto de alquilación en *N*-7 en mucha menor proporción. No es común la obtención del producto de alquilación en *N*-3. En lo que respecta a las pirimidinas, es importante la competencia de la *O*-alquilación, obteniéndose proporciones variables de productos dependiendo de la estructura del alcohol secundario que conformará parte de la unidad de pseudoazúcar.

### Desplazamiento nucleofílico de un halógeno o alcohol activado

La sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) es una metodología que también se utiliza para el acoplamiento del anillo carbocíclico con la base. Los grupos salientes más utilizados son los halógenos, mesilatos, tosilatos y triflatos. En el Esquema 7 se muestra un ejemplo de la utilización de esta metodología empleada para la síntesis de la oxetanocina carbocíclica *via* el intermediario **34**.<sup>33</sup> Esta aproximación presenta la desventaja adicional de la competencia de reacciones de eliminación, ya que suelen requerirse altas temperatura para lograr la sustitución. Los rendimientos obtenidos no son muy buenos (típicamente entre 18 y 58%) y los productos resultan difíciles de purificar ya que se utilizan solventes de alto punto de ebullición (DMSO, DMF) y suele ser necesario el agregado de grandes excesos de reactivos.

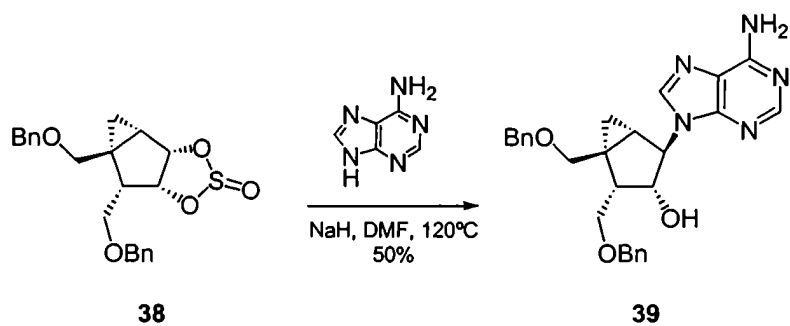
### Esquema 7



### Apertura de un epóxido o sulfato cíclico

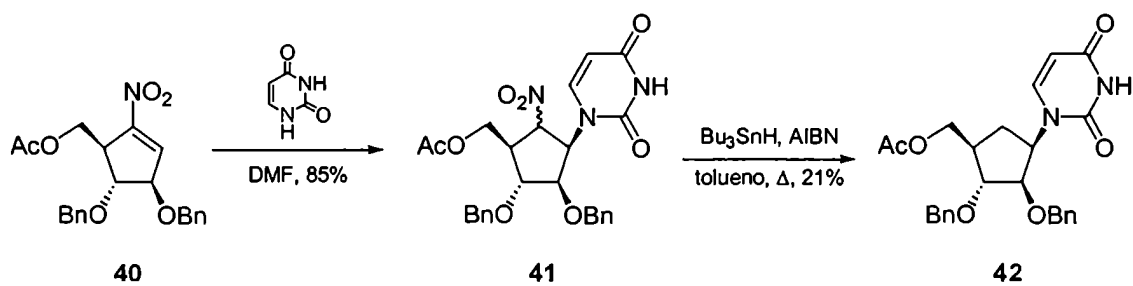
Los epóxidos, sulfatos y sulfitos cíclicos son electrófilos útiles para realizar el acoplamiento de los fragmentos claves en la síntesis de nucleósidos carbocíclicos. En el Esquema 8 se ilustra un ejemplo representativo de esta metodología.<sup>34</sup>

## Esquema 8

*Adición de Michael a una olefina activada*

En la literatura se encuentran descritos un número limitado de procedimientos que utilizan una adición conjugada como metodología para acoplar la base con el anillo carbocíclico. Las nitro olefinas son muy útiles para este tipo de reacciones (Esquema 9).<sup>35</sup>

## Esquema 9





## 2. Definiciones

### 2.1. Ángulos torsionales en nucleósidos

La conformación de los nucleósidos se define por sus ángulos torsionales característicos. Los ángulos torsionales internos del anillo furanósico se denominan  $\nu_0$  a  $\nu_4$ , la orientación relativa de la base heterocíclica con respecto al azúcar se describe con el ángulo  $\chi$  ( $O_4-C_1-N_1-C_2$  en pirimidinas y  $O_4-C_1-N_9-C_4$  en purinas) y el ángulo  $\gamma$  describe la disposición del grupo hidroximetilo exocíclico con respecto al anillo furanósico (Figura 1).<sup>36</sup>

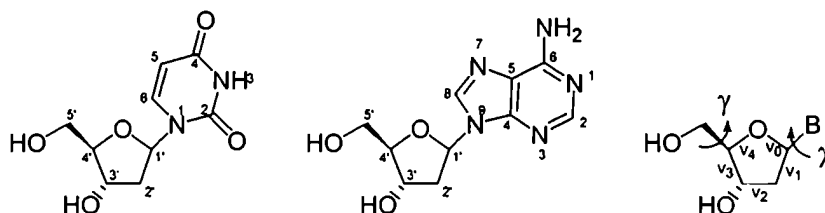


Figura 1. Numeración y ángulos torsionales que describen la conformación de los nucleósidos

### 2.2. Plegamiento del anillo furanósico. El ciclo pseudorrotacional

El anillo furanósico no suele presentar una conformación plana. Las conformaciones más comunes son las denominadas sobre (*E*) y twist (*T*). La conformación *E* se caracteriza por tener 4 átomos en el mismo plano y el quinto desviado en aproximadamente 0,5 Å del mismo. En la conformación *T*, en cambio, dos átomos se desvían para lados contrarios del plano que definen los tres átomos restantes del ciclo. Los átomos que se desvían del plano formado por los tres o cuatro átomos del ciclo hacia el mismo lado que el grupo hidroximetilo (C-5') se denominan *endo*, mientras que los que se desvían para el lado contrario se denominan *exo* (Figura 2). Para indicar hacia dónde se desplazan los átomos fuera del plano, se utilizan supraíndices (*endo*) y subíndices (*exo*).

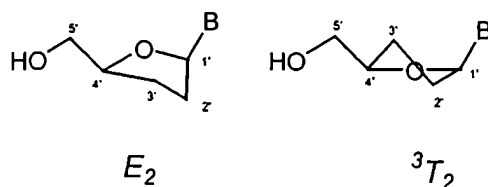


Figura 2. Plegamiento del anillo de cinco miembros en  $E$  y  $T$

El concepto de pseudorrotación, que se introdujo inicialmente para la descripción del plegamiento del anillo ciclopentano,<sup>37,38</sup> resultó sumamente útil y práctico al ser aplicado al anillo furanósico de nucleósidos. En ciclopentano, el plegamiento del anillo varía continuamente dando lugar a un número infinito de conformaciones que se pueden describir en función del grado de plegamiento máximo ( $v_{\max}$ ) y del ángulo de fase de pseudorrotación  $P$  (Figura 3).<sup>39-40</sup> Las conformaciones sobre ( $E$ ) y twist ( $T$ ) se alternan cada  $18^\circ$  en el ciclo pseudorrotacional.

$P$  se calcula a través de los ángulos torsionales endocíclicos del anillo furanósico según la siguiente ecuación:

$$\tan P = \frac{(v_4 + v_1) - (v_3 - v_0)}{2v_2(\text{sen}36 + \text{sen}72)}$$

El ángulo de torsión máximo que describe el máximo plegamiento fuera del plano se calcula en función de  $P$  y  $v_2$  como:

$$v_m = \frac{v_2}{\cos P}$$

En nucleósidos, el anillo de cinco miembros se encuentra sustituido de manera asimétrica y, por lo tanto, aparecen barreras de energía potencial que limitan la pseudorrotación originando modos de plegamiento preferenciales. En efecto, el análisis de las estructuras cristalinas de numerosos nucleósidos indica que la conformación del anillo furanósico no se encuentra uniformemente distribuida en el ciclo pseudorrotacional, por el contrario, se agrupan en dos zonas del mismo como resultado de la minimización de las interacciones de no unión entre los sustituyentes del anillo:

Conformación norte o C-2' *exo*, C-3' *endo* con valores de  $P$  entre  $0^\circ$  y  $36^\circ$

Conformación sur o C-2' *endo*, C-3' *exo* con valores de  $P$  entre  $137^\circ$  y  $194^\circ$



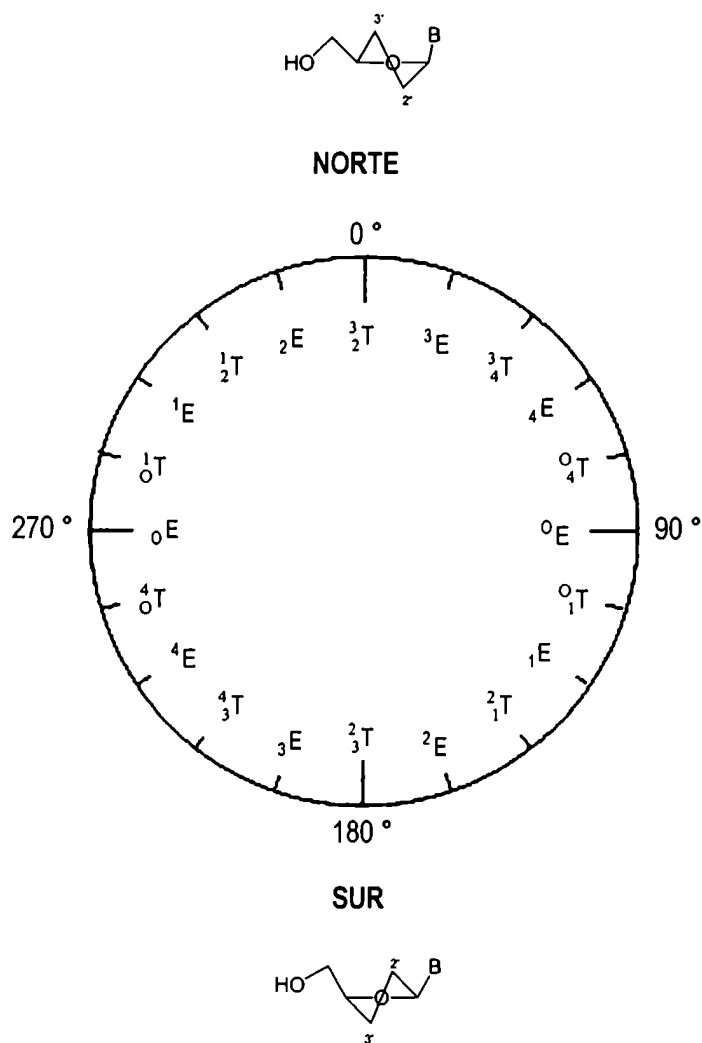


Figura 3. Ciclo de pseudorrotación

Estudios de resonancia magnética nuclear mostraron que los nucleósidos en solución se encuentran en equilibrio dinámico entre las dos conformaciones preferenciales norte y sur. La proporción entre ambas se puede estimar suponiendo un modelo de dos estados a partir de las constantes de acoplamiento protón-protón a tres enlaces entre los átomos de hidrógeno H-1' y H-2' ( $J_{1-2}$ ) y entre H-3' y H-4' ( $J_{3-4}$ ).<sup>41</sup>

### 2.3. Orientación de la base con respecto al anillo furanósico

Debido a factores estéricos, la base heterocíclica adopta principalmente dos orientaciones con respecto a la unidad de azúcar según el valor del ángulo de torsión  $\chi$  alrededor de la unión glicosídica C-1'-N. En la orientación denominada *anti*, la base se encuentra hacia afuera del anillo furanósico mientras que si está orientada *syn*, se encuentra principalmente sobre dicho ciclo (Figura 4).

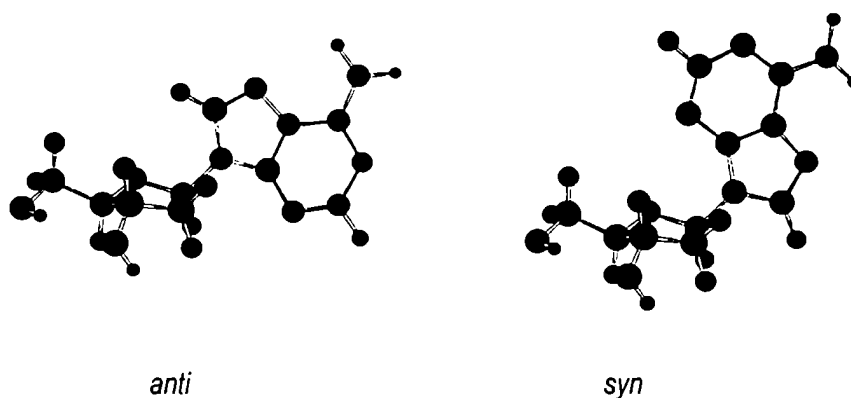


Figura 4. Conformaciones *anti* y *syn* de la base con respecto al azúcar

Cuando la base se encuentra *syn*, existen importantes interacciones con los sustituyentes del azúcar. El anillo furanósico suele adoptar en estos casos una conformación C-2' *endo* la cual presenta al sustituyente hidroximetilo y a la base en posiciones pseudoecuatoriales. Efectivamente, el análisis de estructuras cristalinas de nucleósidos *syn* muestra que este modo de plegamiento del azúcar es el preferencial.<sup>42</sup> En este sentido, los datos cristalográficos sugieren que, en general, los derivados purínicos que presentan plegamiento C-2' *endo* en la unidad de azúcar, adoptan las formas *syn* y *anti* en distribuciones prácticamente iguales. En cambio, si el plegamiento es C3'-*endo* la orientación alrededor de la unión glicosídica es *anti*. En nucleósidos pirimidínicos la disposición *anti* es ampliamente dominante. Los estudios de resonancia magnética nuclear también sugieren que el tipo de nucleósido, el plegamiento del anillo furanósico y la orientación de la base alrededor de la unión glicosídica están correlacionadas. Los lineamientos generales derivados de estos estudios en la distribución de conformaciones de los derivados purínicos y pirimidínicos y en la relación entre el plegamiento del anillo furanósico y la orientación de la base coinciden con los mencionados a partir de estructuras cristalinas de nucleósidos. Las tendencias varían entre ribonucleósidos y 2'-desoxirribonucleósidos.<sup>36</sup>

## 2. 4. Orientación del sustituyente hidroximetilo exocíclico. Rotación alrededor de $\gamma$

La rotación a lo largo del enlace C-4'-C-5' permite al grupo hidroximetilo adoptar diferentes posiciones con respecto al anillo furanósico. Existen tres conformaciones principales con todos los sustituyentes de C-5' en posiciones alternadas (Figura 5).

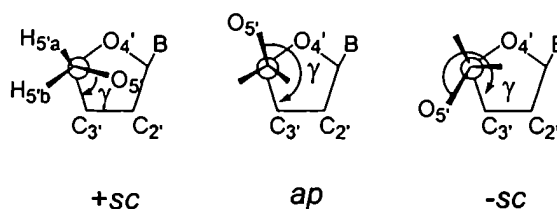
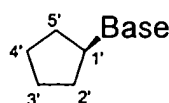


Figura 5. Definiciones de los rangos de  $\gamma$

Cuando  $\gamma$  se encuentra en posición +sc, el O-5' se encuentra "sobre" el anillo furanósico. En cambio si  $\gamma$  es -sc o ap, O-5' está hacia "afuera" del anillo. Los tres rangos de  $\gamma$  no están uniformemente poblados ya que su distribución depende del plegamiento del azúcar y de la orientación de la base.<sup>36</sup>

## 2. 5. Numeración del anillo carbocíclico

Con el objeto de facilitar la lectura, se utilizará la numeración del anillo carbocíclico que se indica a continuación, independientemente de la numeración correspondiente al nombre IUPAC de cada compuesto:





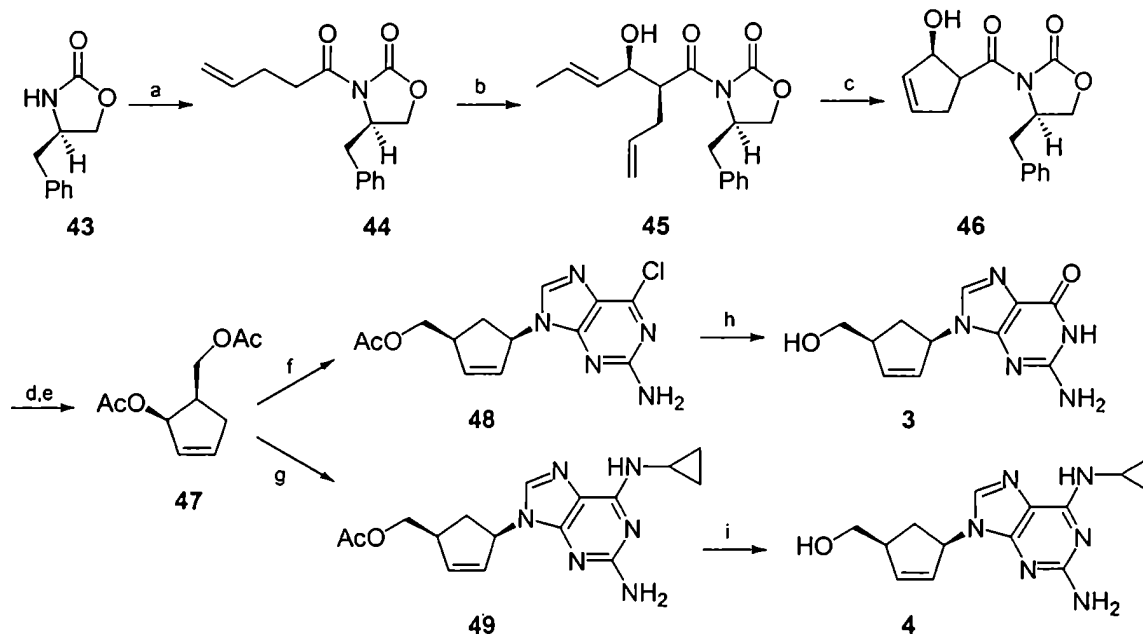
### 3. Últimos avances

Como se mencionó en el capítulo 1, la constante necesidad de disponer de nuevos agentes antivirales para combatir enfermedades como el SIDA u otras infecciones virales trajo como consecuencia un importante desarrollo en la síntesis enantioselectiva de nucleósidos carbocíclicos. El gran auge de la síntesis asimétrica y el desarrollo de nuevos catalizadores que permiten obtener elevados excesos enantioméricos a partir de sustratos no quirales también contribuyeron notablemente al desarrollo de nuevas estrategias sintéticas. En este capítulo se resumen los últimos avances realizados en este sentido, tanto en la preparación enantioselectiva de la unidad de pseudoazúcar como en la síntesis total de nucleósidos carbocíclicos.

#### 3. 1. Síntesis de carbovir (3), abacavir (4) y análogos

Es interesante mencionar la metodología desarrollada por Crimmins y colaboradores para la síntesis asimétrica de carbanucleósidos a través de una aproximación convergente, general y eficiente que da lugar a análogos con altos valores de exceso enantiomérico.<sup>43</sup> La misma se basa en tres reacciones muy poderosas: una condensación aldólica asimétrica utilizando auxiliares quirales de Evans para definir la estereoquímica relativa y absoluta de los centros asimétricos,<sup>44-45</sup> una ciclación intramolecular a través de una reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM, "ring-closing metathesis") catalizada por rutenio para dar lugar al anillo de pseudoazúcar<sup>46</sup> y una sustitución de un éster alílico catalizado por paladio (0) para acoplar la base heterocíclica con el pseudoazúcar.<sup>47</sup> En el Esquema 10 se ilustra esta metodología con la preparación de carbovir (3) y abacavir (4). Se utilizó la oxazolidinona **43** como auxiliar quiral. Por tratamiento de la misma con el anhídrido mixto 4-pentenoato de pivaloilo se obtuvo **44**, que por reacción con crotonaldehído condujo al aldol *syn* **45**. Este intermediario (**45**) fue el sustrato de la reacción de RCM que dio lugar al carbociclo **47** a través de **46**, luego de la eliminación del auxiliar quiral. Finalmente, se realizó el acoplamiento de la base a través del reordenamiento  $\pi$ -alílico catalizado por paladio anteriormente descrito (Esquema 10).

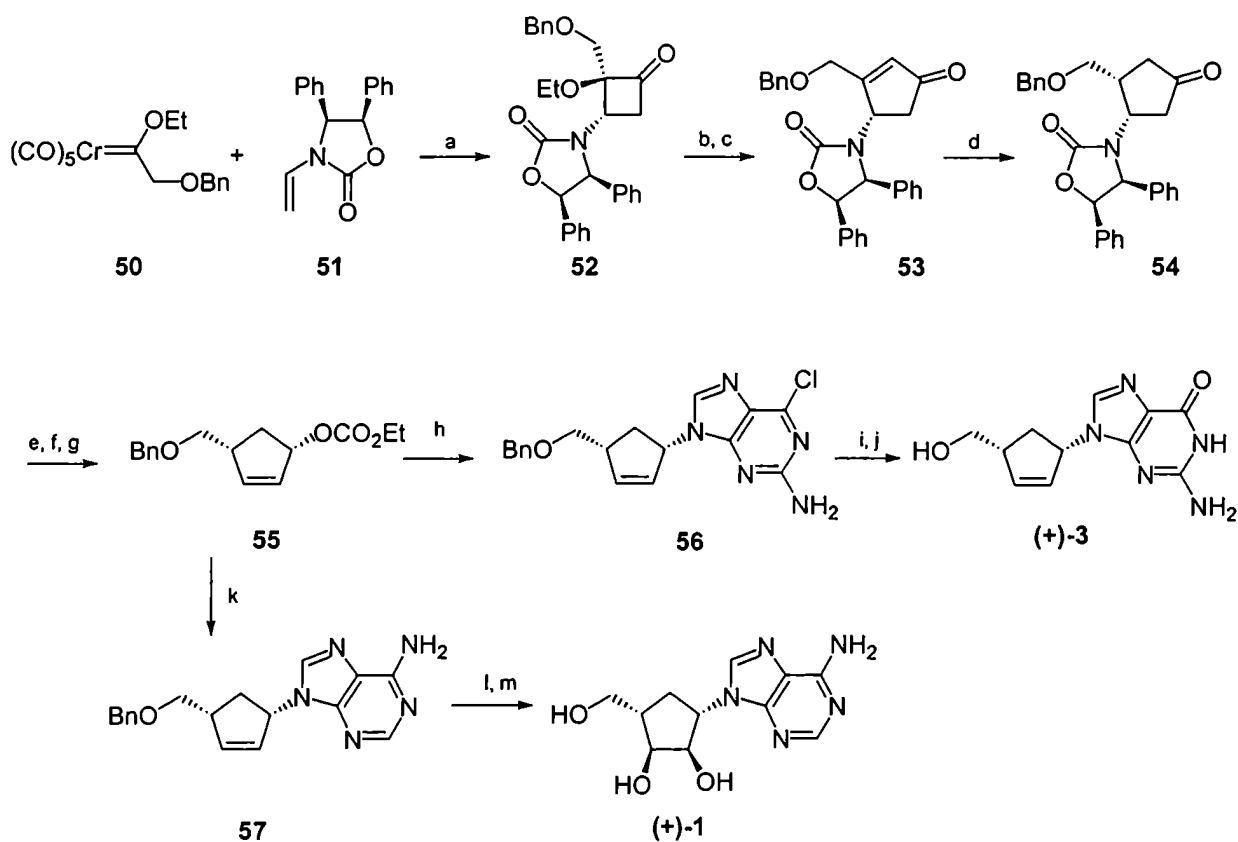
## Esquema 10



**Reactivos y condiciones:** (a) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 4-pentenoato de pivaloilo, 99%; (b) TiCl<sub>4</sub>, (-)-esparteína, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, acroleína, 82%; (c) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>(Cy<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Ru=CHPh, 25 °C, 97%; (d) LiBH<sub>4</sub>, THF, MeOH, 78%; (e) Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMAP, Et<sub>3</sub>N, 90%; (f) 2-amino-6-cloropurina, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NaH, THF-DMSO (1:1), 45 °C, 65% (g) 2-amino-6-(ciclopropil)aminopurina, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NaH, THF-DMSO (1:1), 40 °C, 62%; (h) NaOH, H<sub>2</sub>O, 68%; (i) NaOH, H<sub>2</sub>O.

Por otro lado, Hegedus y colaboradores desarrollaron una estrategia muy interesante para la síntesis de los isómeros no naturales de aristeromicina ((+)-1) y carbovir ((+)-3).<sup>48</sup> La preparación del anillo carbocíclico se realizó a través de una reacción de expansión de anillo de ciclobutanonas. Las ciclobutanonas quirales se obtienen por reacción fotolítica del carbeno de cromo **50** con el *N*-vinilcarbamato **51**, similar a los auxiliares quirales de Evans.<sup>49-50</sup> Una vez obtenida la ciclobutanona, la expansión del ciclo se logra mediante el tratamiento con triflatos de lantánidos que actúan como ácidos de Lewis catalizando la reacción en condiciones muy suaves.<sup>48</sup> La expansión del ciclo transcurre regioselectivamente dando lugar a la ciclopentenona **53**  $\beta$  sustituida como se ilustra en el Esquema 11. En este ejemplo también se utiliza el reordenamiento  $\pi$ -alílico catalizado por paladio (0) como reacción de acoplamiento para formar a los precursores de carbanucleósidos **56** y **57**, respectivamente.

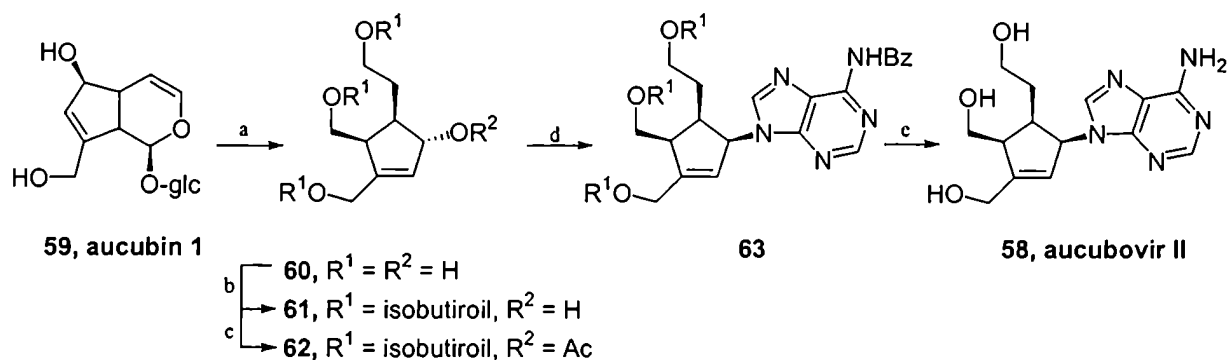
## Esquema 11



**Reactivos y condiciones:** (a)  $h\nu$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76%; (b)  $\text{Me}_3\text{S}(\text{O})\text{I}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{DMF}$ ; (c)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , 74%; (d)  $\text{H}_2$  (80 psi),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{dppb}]\text{BF}_4$ ,  $\text{DMF}$ , 77%; (e)  $\text{LDA}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (f)  $\text{DIBALH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 50%; (g)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{py}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 87%; (h)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2-amino-6-cloropurina,  $\text{DMF}$ ,  $-40^\circ\text{C} \rightarrow 10^\circ\text{C}$ , 63%; (i)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , luego  $\text{MeOH}$ , 83%; (j)  $\text{NaOH}$  0,5%,  $100^\circ\text{C}$ , 3,5 h, 72%; (k)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , adenina,  $\text{DMF}$ , ta, 90 min, 65%; (l)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , luego  $\text{MeOH}$ , 64%; (m)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{DMF}$ ,  $-15^\circ\text{C}$ , 36 h, 43%.

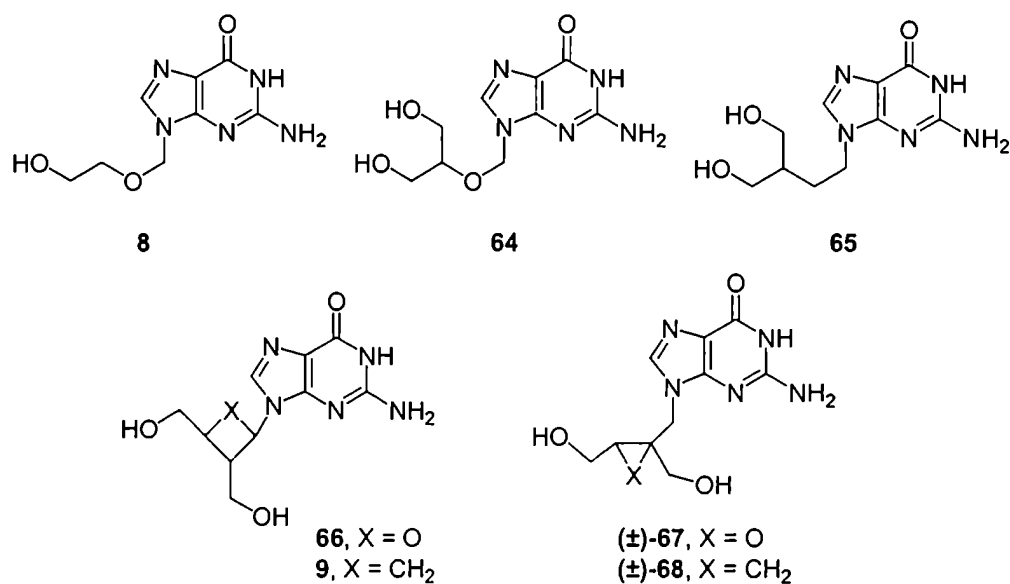
Bianco y colaboradores desarrollaron la síntesis de aucubovir II (**58**)<sup>51</sup> que utiliza una reacción de Vorbrüggen para la introducción de la base en el anillo carbocíclico.<sup>52</sup> Se utilizó como producto de partida el glucósido natural aucubin I (**59**) que se encuentra en grandes cantidades en plantas del género *Aucuba*. Este glucósido (**59**) presentaba la ventaja de contener al sintón de ciclopenteno con la configuración absoluta de los centros quirales adecuada ya formado. La reacción de acoplamiento que dio lugar al precursor **63** transcurrió con un rendimiento muy pobre (20-25%) pero con una elevada diastereoselectividad conduciendo al producto deseado antes mencionado (Esquema 12). No se informó hasta el momento la actividad antiviral del análogo **58**.

## Esquema 12



**Reactivos y Condiciones:** (a) i.  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , o ii.  $\beta$ -glucosidasa,  $\text{NaBH}_4$ , 90%; (b) anhídrido isobutírico, py,  $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 90 min, 90%; (c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, 1 h, 99%; (d) i. *N*<sup>6</sup>-benzoiladenina, MeCN, TMSCl, HMDS, ii.  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo, 8 h, 20%; (e) DIBALH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 95%.

## 3. 2. Derivados de ciclopropano

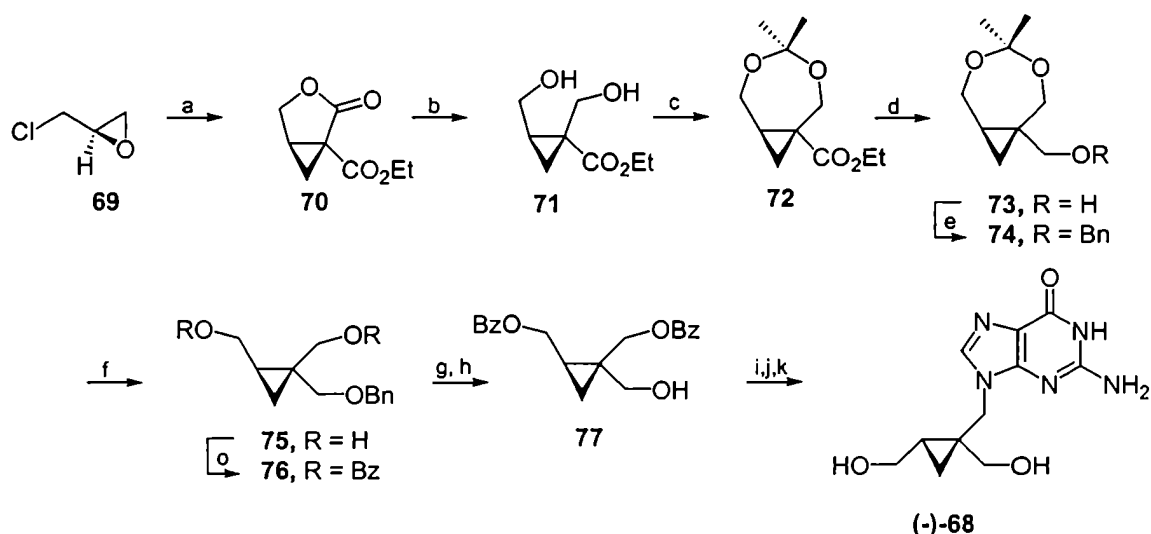


A partir del descubrimiento de aciclovir (**8**) como un potente agente antiherpético, los análogos de nucleósidos acíclicos cobraron un gran interés dentro de la química medicinal. Fue entonces cuando se encontraron ganciclovir (**64**) y penciclovir (**65**) como nuevos agentes terapéuticos. Teniendo en cuenta la actividad antiherpética que presentaba oxetanocina G (**66**) y su análogo carbocíclico, *carba*-oxetanocina G (**9**), y la importancia de la posición relativa y alineación de los grupos hidroxilos 3' y 5' del anillo de 2'-



desoxirribosa para la actividad antiviral,<sup>53</sup> se diseñaron nuevos análogos de **8** conformacionalmente restringidos.<sup>53</sup> La restricción conformacional se logró mediante la introducción de un anillo ciclopropano o un grupo epóxido en la cadena (**67**, **68**). De esta manera se podía lograr cierta rigidez en la cadena orientando a los grupos hidroxilos para el reconocimiento molecular. Los compuestos diseñados se prepararon en forma racémica como primera aproximación. Entre los compuestos sintetizados, ( $\pm$ )-**68** fue muy efectivo como agente anti HSV-1 ( $IC_{50}$  = 0,046  $\mu$ g/mL), veinte veces más potente que aciclovir (**8**) ( $IC_{50}$  = 0,81  $\mu$ g/mL) en las mismas condiciones. El enantiómero (–)-**68** presentó una  $IC_{50}$  de 0,020  $\mu$ g/mL, es decir, fue el doble de potente que el racemato. La síntesis enantioselectiva de (–)-**68** se llevó a cabo a partir de la lactona ciclopropanada **70** que se obtuvo por condensación de malonato de dietilo y (*R*)-(–)-epiclorhidrina (**69**) (Esquema 13).<sup>53</sup> El diol **71** se obtuvo por apertura reductiva de la lactona **70** mediante tratamiento con borohidruro de sodio en etanol. Seguidamente, se protegieron los hidroxilos mediante la formación del isopropilidén acetal **72** y se redujo el grupo éster para dar lugar, luego del intercambio de grupos protectores, al alcohol **77**. El tosilato correspondiente se acopló con 2-amino-6-benciloxipurina por tratamiento con carbonato de potasio en presencia de 18-crown-6 con un 30% de rendimiento. Cabe destacar el bajo rendimiento obtenido en esta reacción de acoplamiento, inferior a los logrados a través de la metodología de Mitsunobu. Una vez introducida la base, la obtención del producto final (–)-**68** fue directa y con buenos rendimientos.

## Esquema 13

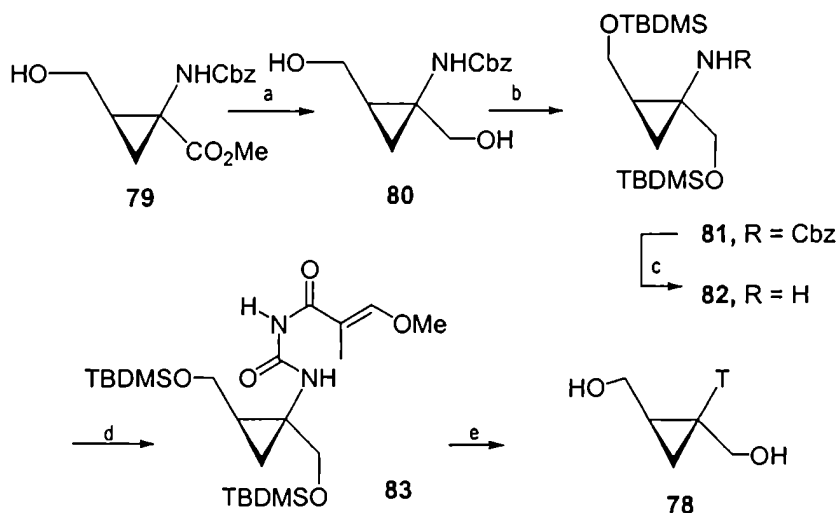


**Reactivos y condiciones:** (a) EtONa/EtOH, malonato de dietilo, 75 °C, 20 h, 70%; (b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, ta, 2 h, 69%; (c) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, DMF, ta, 12 h, 49%; (d) LiBH<sub>4</sub>, THF, reflujo, 12 h, 64%; (e) NaH, DMF, BnBr, ta, 14 h, 90%; (f) HCl, THF, 0 °C, 30 min, 86%; (g) BzCl, py, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C, 12 h, 68%; (h) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH–EtOAc, 1 atm, 3 días, 99%; (i) TsCl, DMAP; (j) 2-amino-6-benciloxipurina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 18-crown-6, 30%; (k) 1. MeONa, MeOH; 2. HCl 1N, 81%.

Los autores atribuyen la elevada potencia de (-)-**68** como agente antiherpético a la rigidez parcial que otorga el ciclopropano a la estructura. La misma presenta orientaciones preferenciales de los grupos hidroxilos, pero a la vez es relativamente flexible como para interactuar favorablemente con timidina quinasa y con las polimerasas virales. El derivado epoxidado correspondiente ((±)-**67**) resultó sólo moderadamente efectivo contra HSV-1 debido, probablemente, a la apertura del anillo epoxi en las condiciones del ensayo.

Recientemente se sintetizaron otros carbanucleósidos que contienen anillos de ciclopropanos. Otra nueva familia de análogos difiere de la anterior en la distancia existente entre la base heterocíclica y el ciclopropano. La base, en este caso timina (**78**), se encuentra directamente unida al ciclopropano.<sup>54</sup> Estos análogos se prepararon enantioselectivamente utilizando (-)-(Z)-2,3-metanohomoserina convenientemente protegida (**79**) como producto de partida quiral. Esta aproximación es uno de los pocos ejemplos de preparación de carbanucleósidos donde se utiliza un amino ácido como molde quiral y, además, es altamente eficiente. El derivado de timinina **78** se obtiene a través de seis pasos de reacción con un 16% de rendimiento total y con alta estereoselectividad (Esquema 14).<sup>54</sup> En este caso se utilizó una aproximación lineal para construir la timina a partir del sustituyente amino del anillo carbocíclico **82** mediante los procedimientos habituales.

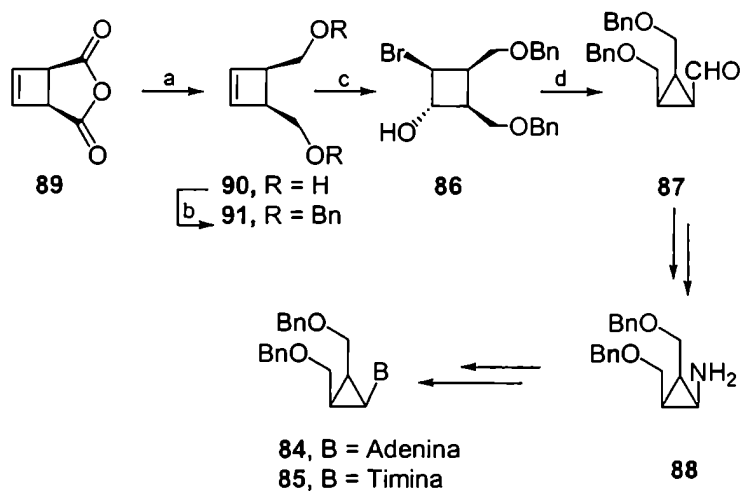
Esquema 14



Reactivos y Condiciones: (a) LiBH<sub>4</sub>, 94%; (b) TBDMSCl; (c) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, 83% (dos pasos); (d) ácido 3-metoxi-2-metilacrilico, (COCl)<sub>2</sub>, AgOCN, 30%; (e) HCl 0,2 M, 68%.

Otra metodología sintética para preparar carbaciclopropilnucleósidos *cis,cis*-trisustituídos con la base unida directamente al anillo de ciclopropano, es la desarrollada por Huet y colaboradores.<sup>55</sup> Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con los primeros carbaciclopropilnucleósidos *cis,cis*-trisustituídos en los cuales la base heterocíclica se encontraba a un grupo metileno de distancia del carbociclo,<sup>56</sup> se diseñó una nueva familia de análogos con la hipótesis de que la cercanía de la base al carbociclo podría favorecer las interacciones con las enzimas blanco. Sin embargo, los compuestos sintetizados no presentaron actividad antitumoral y no se informó la actividad antiviral de los mismos. La síntesis diastereoselectiva de los derivados de adenosina y timidina, **84** y **85**, respectivamente, se resume en el Esquema 15. El paso clave de esta aproximación es la contracción de anillo de la bromohidrina **86** para dar lugar al intermediario ciclopropanado **87** con excelente rendimiento. En este ejemplo se utilizó una aproximación lineal para construir las bases respectivas a partir del sustituyente amino de **88**.

Esquema 15

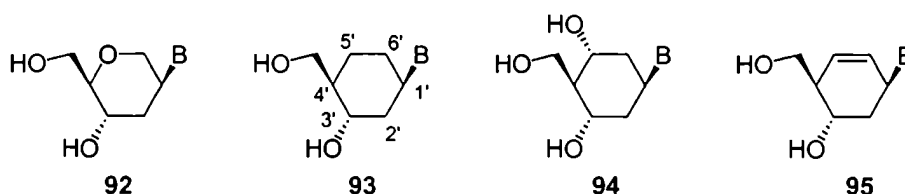


**Reactivos y Condiciones:** (a)  $\text{LiAlH}_4$ , 96%; (b)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BrBn}$ , 94%; (c)  $\text{NBS}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 76%; (d)  $\text{NaOH}$ , 100%.

### 3. 3. Derivados con anillos carbocíclicos de seis miembros

Los análogos de nucleósidos que presentan en lugar del anillo furanósico una unidad de anhidrohexitol (**92**) constituyen otro muy buen ejemplo de la potencialidad de los análogos de nucleósidos como agentes antivirales. Estas drogas, desarrolladas por Herdewijn y colaboradores, presentan elevada

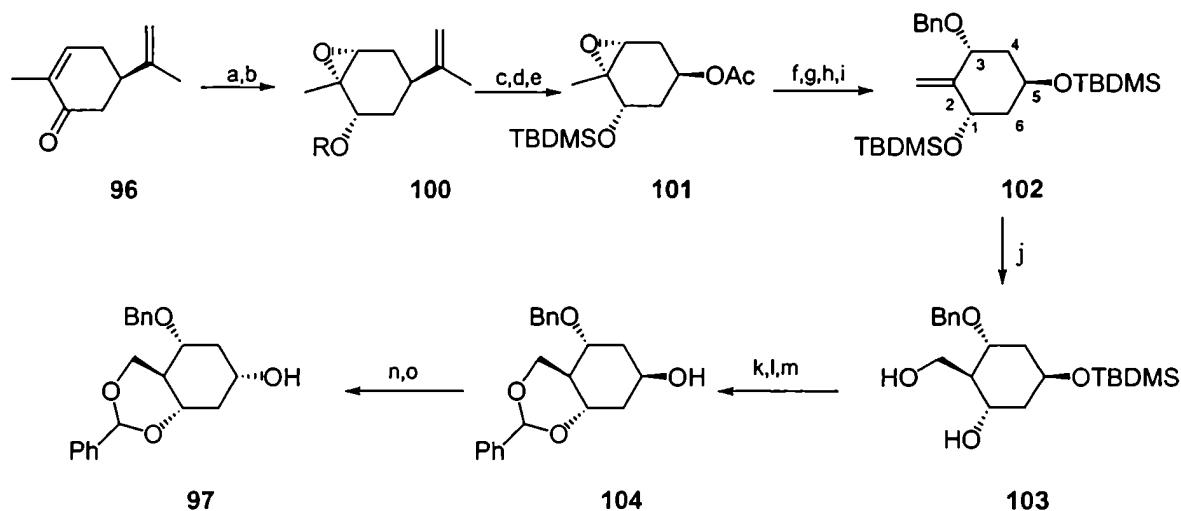
actividad antiviral,<sup>57,58</sup> mientras que los análogos carbocíclicos respectivos, de fórmula general **93**, son totalmente inactivos.<sup>59</sup> La profunda diferencia en la actividad antiviral podría atribuirse a la conformación característica de cada familia de compuestos. En efecto, estudios conformacionales realizados por resonancia magnética nuclear indicaron que los análogos carbocíclicos (conformación  ${}^4C_1$ ) no imitaban



bien la conformación 3'-*endo* característica de los nucleósidos convencionales, en cambio la conformación de los nucleósidos derivados de anhidrohexitol ( ${}^1C_4$ ) era muy similar.<sup>60</sup> Teniendo en cuenta estos resultados, se diseñó una nueva serie de carbanucleósidos con un grupo hidroxilo adicional unido al C-5' del anillo carbocíclico (**94**) ya que la presencia de este nuevo sustituyente podría favorecer la conformación  ${}^1C_4$ .<sup>61</sup> Lamentablemente, los compuestos diseñados no presentaron actividad contra HSV-1, HSV-2, HIV-1, HIV-2, vaccinia virus, vesicular stomatitis virus, etc. En efecto, estudios de resonancia magnética nuclear indicaron que la conformación  ${}^4C_1$  con la base en posición ecuatorial seguía siendo la preferida en los análogos carbocíclicos de fórmula general **94** a pesar de la presencia de tres sustituyentes en posición axial.<sup>60</sup> En la síntesis enantioselectiva de esta familia de análogos se utilizó (*R*)-(-)-carvona (**96**) como fuente de quiralidad.<sup>61</sup> En el Esquema 16 se ilustra el camino sintético para la preparación del anillo carbocíclico **97** el cual se acopló posteriormente con adenina o 2-amino-6-cloropurina a través de reacciones de tipo Mitsunobu para dar lugar, luego de las desprotecciones correspondientes, a los derivados de adenosina (**98**) y de guanosina (**99**), respectivamente (Esquema 17).

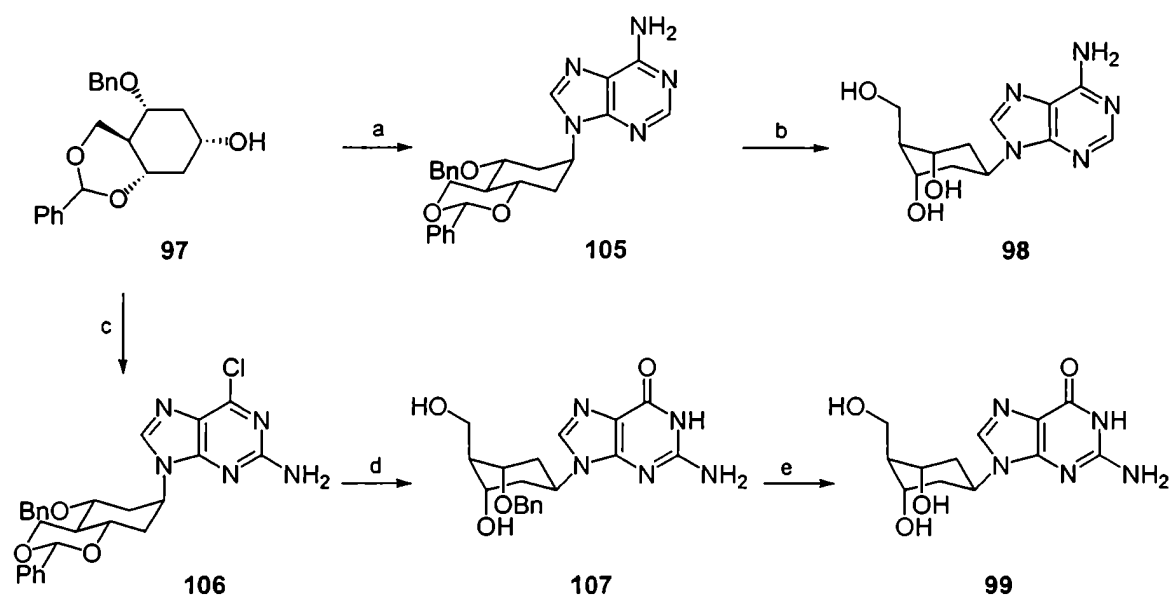
El intermediario **100** se obtuvo estereoespecíficamente a partir de (*R*)-(-)-carvona (**96**) por reacción de epoxidación y posterior reducción del grupo carbonilo por tratamiento con L-selectride en tetrahidrofurano a  $-65\text{ }^\circ\text{C}$ . El paso clave de esta preparación fue la reacción de hidrobioración regio y diastereoselectiva del intermediario **102**. Por tratamiento de **102** con 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y posterior oxidación por reacción con peróxido de hidrógeno se obtuvo el isómero *anti* (**103**) como producto mayoritario con un 62% de rendimiento. La estereoselectividad lograda en esta reacción fue el primer ejemplo de selectividad *anti* en 2-metilenciclohexanodiol derivados. No se estableció si la diastereoselectividad se logró por coordinación del reactivo con los átomos de oxígeno de los sustituyentes vecinos o por el impedimento estérico producido por la presencia del

Esquema 16



**Reactivos y Condiciones:** (a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH, MeOH, 83%; (b) L-selectride, THF, -65 °C; (c) TBDMSCl, Im, DMF, 93%; (d) 1% OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>, THF-H<sub>2</sub>O, ta, 83%; (e) *m*-CPBA, CHCl<sub>3</sub>, pH = 8, ta, 73%; (f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH-H<sub>2</sub>O, 73%; (g) TBDMSCl, Im, DMF, 80%; (h) LiTMP/Et<sub>3</sub>AlCl, PhH, 0 °C, 100%; (i) NaH, BnBr, TBAI, THF, ta; (j) 9-BBN, THF, ta, 62%; (k) TBAF (1 equiv.), THF, ta, 93%; (l) PhCH(OMe)<sub>2</sub>, PTSA, dioxano, 90%; (m) TBAF, THF, 93%; (n) PhCO<sub>2</sub>H, DEAD, PPh<sub>3</sub>, dioxano; (o) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 72%.

Esquema 17



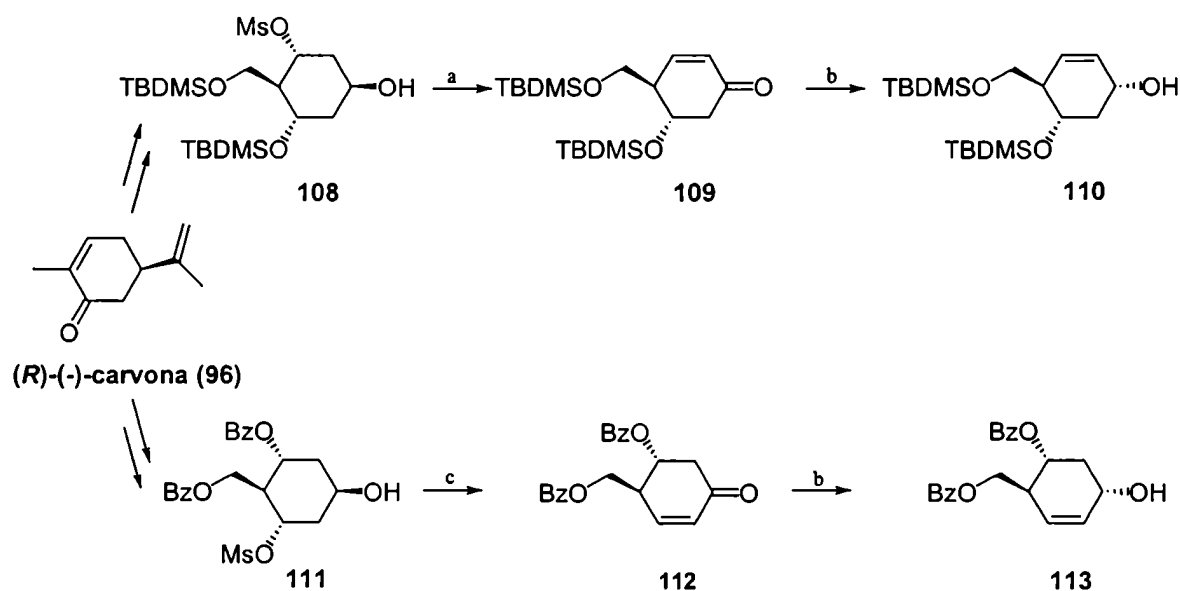
**Reactivos y Condiciones:** (a) adenina, DEAD, PPh<sub>3</sub>, dioxano, ta, 93%; (b) Pd(OH)<sub>2</sub>/C, ciclohexeno, MeOH, reflujo, 73%; (c) 6-cloro-2-aminopurina, DEAD, PPh<sub>3</sub>, dioxano, rt, 37%; (d) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O (3:1), ta, 75%; (e) Pd(OH)<sub>2</sub>/C, ciclohexeno, MeOH, reflujo, 63%.

sustituyente voluminoso (OTBDMS) en posición axial en el C-5. Luego de la protección adecuada de los grupos hidroxilos en posición 1 y 3, se realizó una inversión de la configuración del C-5 utilizando la una reacción de Mitsunobu con ácido benzoico como nucleófilo y posterior hidrólisis del éster obtenido para dar lugar al intermediario clave **97**. Como se mencionó anteriormente, el mismo condujo directamente a los derivados de adenosina (**98**) y guanosina (**99**) a través de acoplamientos de tipo Mitsunobu con los precursores de base adecuados (Esquema 17). El derivado de adenosina se obtuvo por acoplamiento entre el carbociclo **97** y adenina con un rendimiento excelente y fuera de lo común del 93%.

La actividad antiviral de un análogo de nucleósido es el resultado de interacciones complejas con varias enzimas metabólicas tanto virales como humanas. Está generalmente aceptado que los requerimientos estructurales y conformacionales de un nucleósido para actuar como sustrato o inhibidor de las diferentes enzimas metabólicas suelen ser distintos. A partir de estos conceptos, se diseñó un nuevo tipo de análogo cuya conformación fuera flexible. Esto podría resultar ventajoso para la actividad antiviral ya que la conformación podría adaptarse a los diferentes requerimientos enzimáticos. En este sentido se introdujo un doble enlace en el anillo de seis miembros con el objeto de que la barrera de interconversión entre los diferentes conformeros fuera más baja (**95**). Estudios de modelado molecular y de resonancia magnética nuclear confirmaron que la disposición pseudoaxial de la base era la favorecida en este caso y que la flexibilidad era mayor ya que la barrera de interconversión resultó 1,6 kcal/mol más baja que en los derivados de ciclohexano. El anillo de ciclohexeno imitaba perfectamente al anillo furanósico de los nucleósidos convencionales, reemplazando al átomo de oxígeno por el doble enlace. Además de factores estéricos, en estos análogos existía una interacción electrónica entre el orbital  $\pi$  y el orbital  $\sigma$  antiligante del enlace  $C_1-N$  similar a la existente en anillos furanósicos entre el orbital  $\pi$  del átomo de oxígeno y  $\sigma$  antiligante del enlace glicosídico (efecto anomérico).<sup>60</sup>

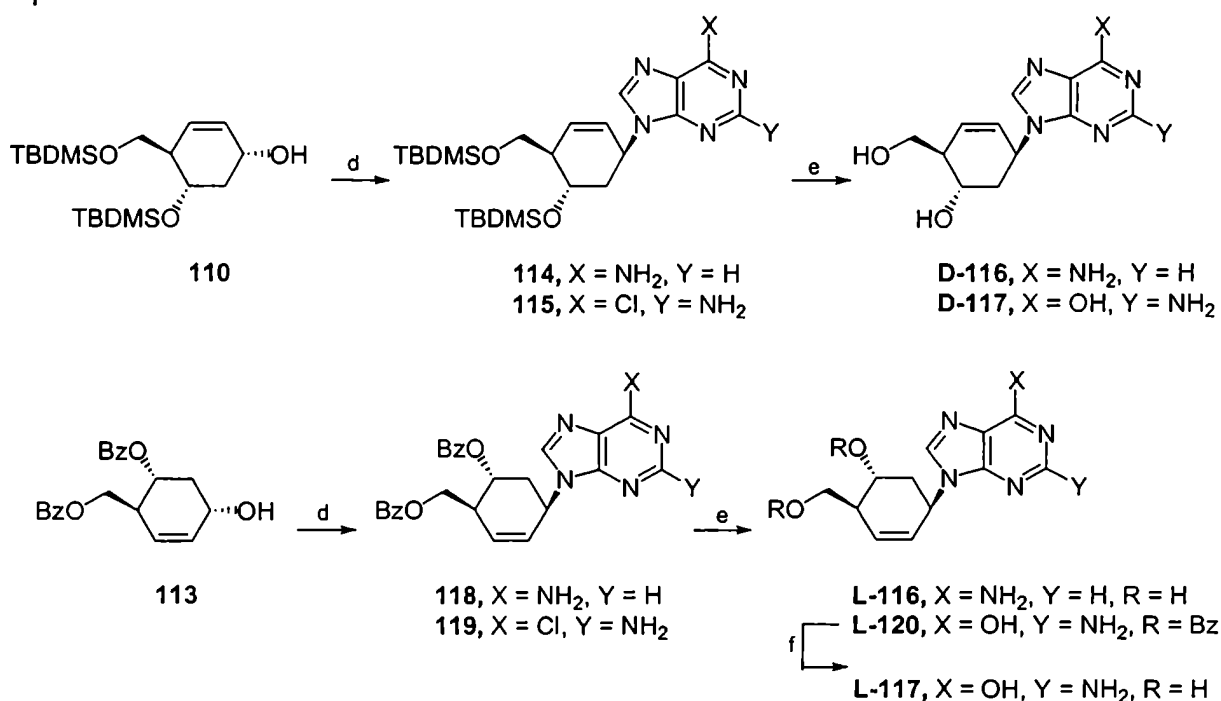
La estrategia sintética utilizada para la preparación enantioselectiva de los derivados de ciclohexeno tiene varios puntos de coincidencia con la de preparación de derivados de ciclohexano y también utiliza (*R*)-(-)-carvona (**96**) como material de partida quiral (Esquema 18). Empleando las mismas etapas claves que las mencionadas en la síntesis de los derivados de ciclohexano **94**, se prepararon los intermediarios **108** y **111**. La oxidación de los mismos dio lugar a las ciclohexenonas respectivas **109** y **112**, las cuales se redujeron regio y diastereoselectivamente mediante el tratamiento con borohidruro de sodio en presencia de sales de cerio para dar los alcoholes alílicos **110** y **113**, respectivamente. Cada uno de estos intermediarios condujo a los derivados de adenosina (**D-116**, **L-116**) y guanosina (**D-117**, **L-117**) correspondientes al tratarlos en condiciones de Mitsunobu con adenina y 2-amino-6-cloropurina, respectivamente y luego de la eliminación de los grupos protectores respectivos (Esquema 19). Es

Esquema 18



Reactivos y Condiciones: (a)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 48% y 47% recuperación de producto de partida; (b)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  ta, 91% para 110, 75% para 113; (c) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 48%.

Esquema 19



Reactivos y Condiciones: (d) adenina, DEAD,  $\text{PPh}_3$ , dioxano, ta, 66% para 114, 40% para 118, 2-amino-6-cloropurina, DEAD,  $\text{PPh}_3$ , dioxano, ta; (e) TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  34% para D-116 desde 110;  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 77% para L-116; TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ , ta, 46% para D-117 desde 110, 58% para L-120 desde 113; (f)  $\text{NH}_3$ /MeOH,  $80^\circ\text{C}$ , 2 días, 73%.

interesante destacar que en este excelente trabajo se sintetizaron ambos enantiómeros utilizando el mismo material de partida como se observa en los Esquemas 18 y 19.<sup>61,62</sup>

El análogo de guanosina D-117 fue una agente antiviral potente y selectivo, presentó una efectividad similar a las drogas utilizadas comunmente en el tratamiento de infecciones herpéticas, aciclovir (8) y ganciclovir (64). La selectividad que mostró D-117 lo convierte en un buen candidato para ensayar *in vivo*. Resulta interesante destacar que, en este caso, ambos enantiómeros (D y L-117) presentaron prácticamente la misma potencia como agentes antivirales. En efecto, estudios de docking con timidina quinasa de HSV-1 mostraron que ambos enantiómeros encajaban bien en el sitio activo de la enzima en la conformación menos estable, en la cual la base se encontraba en posición pseudoecuatorial.<sup>62</sup>

Por otro lado, muy recientemente Herdewijn y colaboradores señalaron que la incorporación de ciclohexenilcarbanucleósidos en oligonucleótidos producía un efecto estabilizador importante.<sup>63</sup> La incorporación de uno, dos o tres unidades de D-117 en la cadena de DNA produjo un incremento de la temperatura de fusión ( $T_m$ ) en +1,1, +1,6, +5,2 °C, respectivamente. Los oligonucleótidos con ciclohexenilcarbanucleósidos incorporados sufren cambios conformacionales similares a los de los ácidos nucleicos naturales, lo que demuestra la similitud conformacional existente entre los nucleósidos de ciclohexeno y los naturales furanósicos. Estos oligonucleótidos modificados combinan la ventaja de producir un efecto estabilizador en el heteroduplex con ARN, de ser estables en suero y de poseer la capacidad para activar RNasa H, lo que los convierte en excelentes candidatos para su evaluación antisentido en sistemas celulares.

### 3. 4. Derivados con anillos carbocíclicos de cinco miembros

#### 3. 4. 1. Últimos avances en la síntesis enantioselectiva de ciclopentenonas, intermediarios claves en la preparación de nucleósidos carbocíclicos

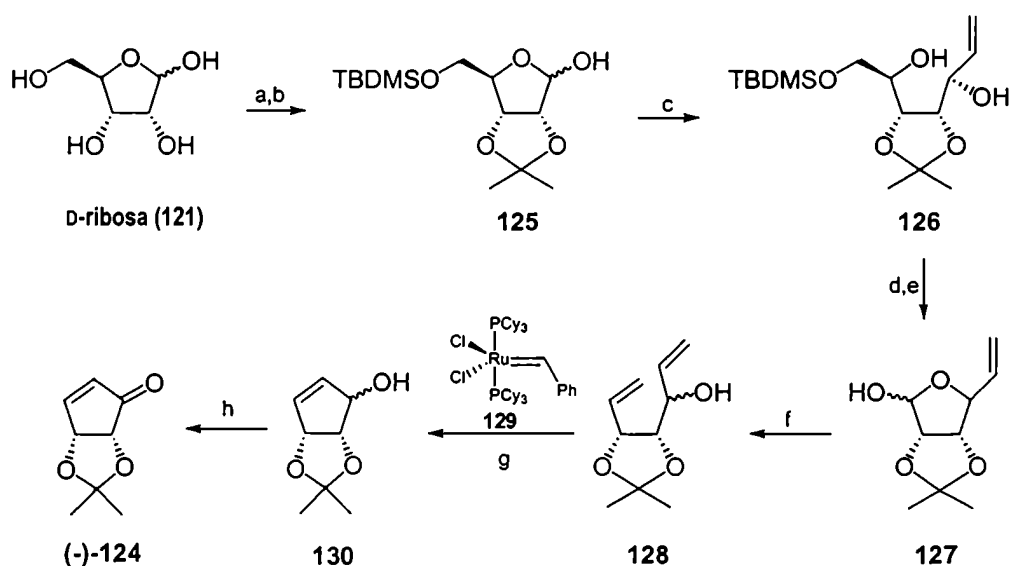
Un punto crítico en la preparación de nucleósidos carbocíclicos con anillos de cinco miembros es la preparación enantioselectiva del carbociclo. En este sentido, en los últimos dos años han sido publicados métodos más efectivos de preparación de ciclopentenonas hidroxiladas que los disponibles al iniciarse este trabajo de tesis. Las nuevas metodologías utilizan una reacción de metátesis intramolecular (RCM) como paso clave. Esta reacción, fue desarrollada por Robert H. Grubbs durante la década de los noventa<sup>46,64</sup> y,



como lo demuestran los ejemplos publicados hasta el momento, constituye una herramienta muy útil para la síntesis enantioselectiva de estos intermediarios claves. Se utiliza como catalizador un complejo de rutenio con un ligando alquilidénico.

En los ejemplos publicados hasta el momento se utilizó D-ribosa (**121**) (Esquema 20),<sup>65</sup> D-ribono-1,4-lactona (**122**) (Esquema 21)<sup>66</sup> o ácido D-isoascórbico (**123**) (Esquema 22)<sup>67</sup> como productos de partida y fuentes de quiralidad. En particular, la metodología más recientemente publicada fue altamente eficiente, se obtuvo la ciclopentenona (–)-**124** a través de ocho pasos de síntesis a partir de D-ribosa (**121**) con un 56% de rendimiento total (Esquema 20).<sup>65</sup>

### Esquema 20

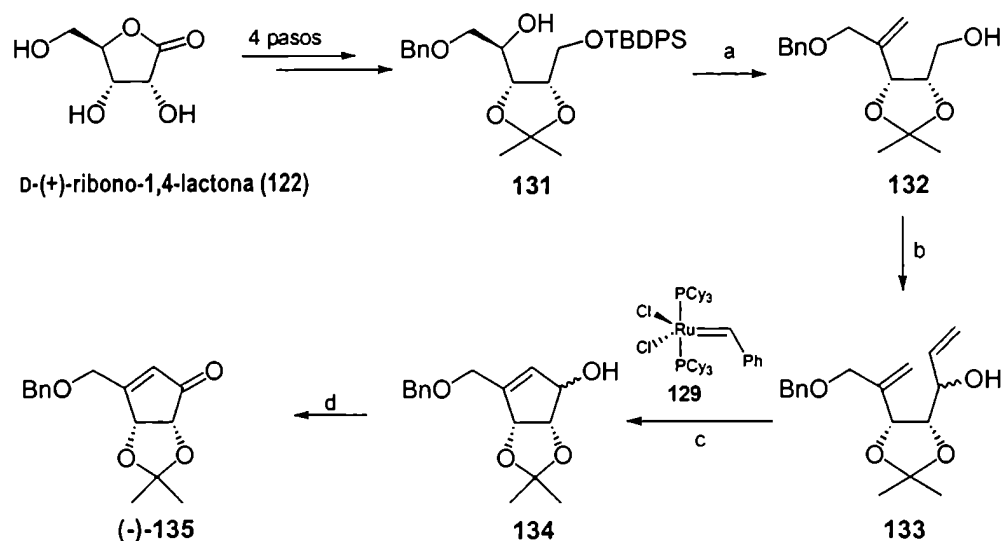


**Reactivos y Condiciones:** (a) 2,2-dimetoxipropano, pTSA, acetona, 0 °C → ta, 1 h; (b) TBDMSCl, Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 1 h; (c) bromuro de vinilmagnesio, THF, -78 °C → ta, (d) TBAF, THF, ta; (e) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, ta, 1 h; (f) NaH, DMSO, bromuro de metiltrifenilfosfonio, THF, 0 °C → reflujo, 3 h; (g) **129**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 4 h; (h) PCC, AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 12 h.

La introducción del doble enlace terminal, se realizó mediante una reacción de Grignard con bromuro de vinilmagnesio para dar lugar al alcohol alílico **126** con 100% de rendimiento. Luego de la desprotección del grupo hidroxilo primario, se realizó una ruptura oxidativa por tratamiento con metaperiodato de sodio que dio lugar al lactol **127**. Para la introducción del segundo doble enlace que conforma el dieno **128** se utilizó una reacción de Wittig empleando bromuro de metiltrifenil fosfonio. La reacción de metátesis transcurrió con buen rendimiento dando lugar al ciclopentenol **130** que se oxidó por reacción con clorocromato de piridonio (PCC) para dar la ciclopentenona (–)-**124**.

En el Esquema 21 se resume la metodología desarrollada por Jacobson y colaboradores.<sup>66</sup> Partiendo de D-(+)-ribono-1,4-lactona (**122**) se obtuvo el alcohol **131** a través de cuatro pasos sucesivos de reacción.<sup>68</sup> Este intermediario se oxidó en condiciones de Swern y la cetona correspondiente se trató con bromuro de metiltrifenil fosonio y *n*-butillitio en tetrahidrofurano para dar lugar, luego de la remoción del grupo protector correspondiente, al alcohol olefínico **132**. El dieno necesario para realizar la reacción de metátesis intramolecular **133** se obtuvo como una mezcla diastereomérica por oxidación en condiciones de Swern de **132** y posterior tratamiento del aldehído correspondiente con bromuro de vinilmagnesio 1 M en tetrahidrofurano. El paso clave para la obtención del carbociclo se llevo a cabo con rendimientos entre 80 y 90% por tratamiento de **133** con 0,2 equivalentes del catalizador de Grubbs **129** en cloruro de metileno. La oxidación alílica de **134** condujo al intermediario para la síntesis de nucleósidos carbocíclicos (–)-**135** con un 80% de rendimiento.

Esquema 21

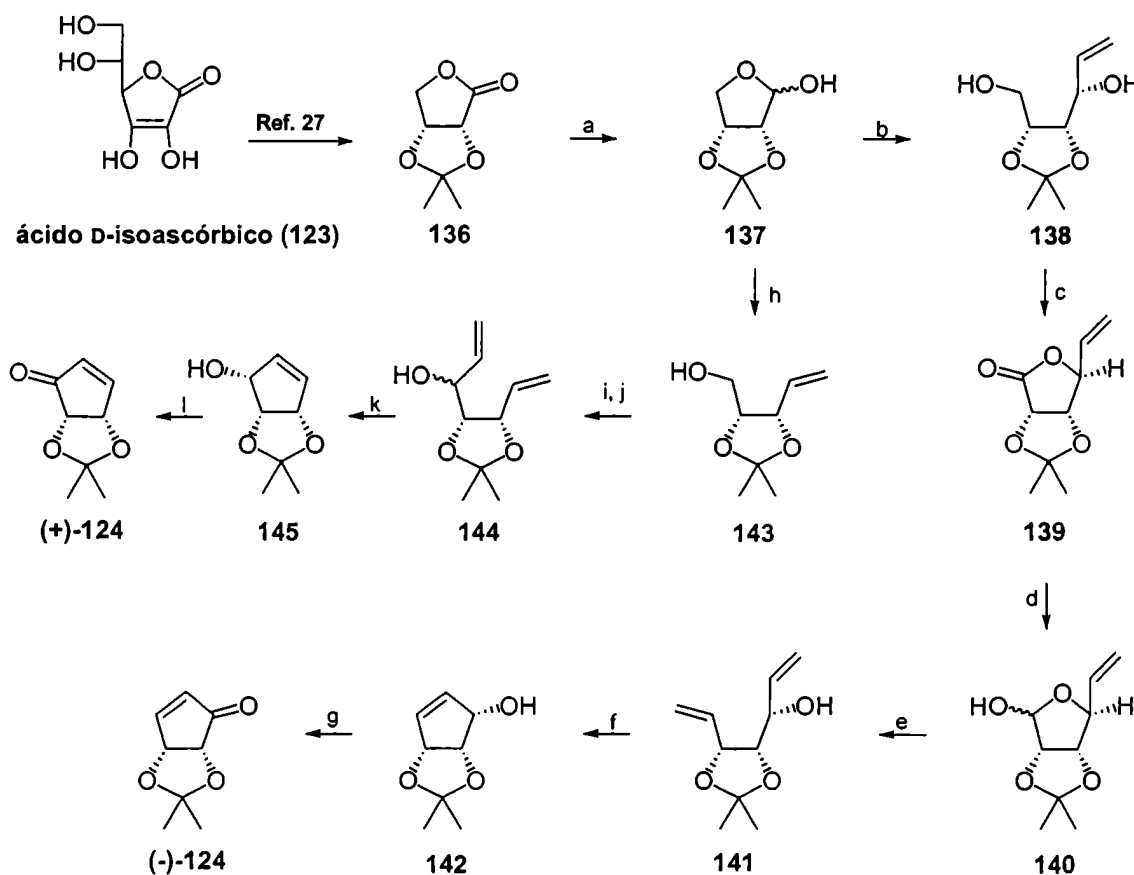


**Reactivos y Condiciones:** (a) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, THF, -78 °C, luego TEA, ta; (b) PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>Br, *n*-BuLi, THF; (c) TBFA, CH<sub>3</sub>CN; (d) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, THF, -78 °C, luego TEA, ta; (e) bromuro de vinilmagnesio, THF, -78 °C; (f) **129**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (g) MnO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>.

Finalmente, la metodología que utiliza ácido ascórbico como material de partida quiral, involucra una química muy parecida a la que se acaba de describir. Debe destacarse que, en este caso, se obtienen

ambos enantiómeros de la ciclopentenona (+)-124 y (-)-124 según la secuencia sintética que se lleve a cabo. La isopropilidén lactona 136 se obtiene fácilmente a partir de 123 según métodos publicados.<sup>69</sup> El isómero levorrotatorio (-)-124 conduce a la serie D de nucleósidos carbocíclicos, mientras que el dextrorrotatorio (+)-124 conduce a la serie L.

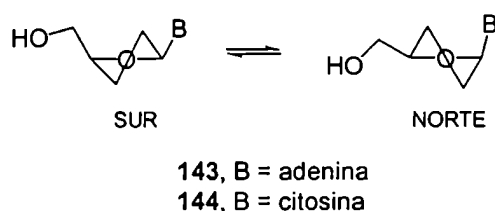
## Esquema 22



**Reactivos y Condiciones:** (a) DIBALH, PhMe,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 81%; (b)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 100%; (c) TPAP, NMNO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 66%; (d) DIBALH, PhMe,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 84%; (e) 60% NaH, DMSO, THF,  $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  ta, 88%; (f) 129,  $\text{CHCl}_3$ , ta, 2 h, 89%; (g)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 5 h, 83%; (h)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ , NaH, DMSO, THF, ta, toda la noche, 72%; (i)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h, luego TEA  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\rightarrow$  ta; (j)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ , THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h 63%; (k) 129,  $\text{CHCl}_3$ , ta, 2 h, 77%; (l)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 15 h, 81%.

### 3. 4. 2. Nucleósidos carbocíclicos conformacionalmente restringidos

En los últimos años se realizaron numerosos estudios que relacionan la actividad biológica con la conformación del anillo de pseudoazúcar presente en los nucleósidos carbocíclicos.<sup>70-79</sup> Como se mencionó en el Capítulo 2, la unidad de ribosa en solución se encuentra en un equilibrio dinámico entre las conformaciones Norte y Sur, según el ciclo pseudorrotacional definido por Altona.<sup>40</sup> Sin embargo, en forma cristalina sólo uno de los conformeros está presente. Lo mismo ocurre en el reconocimiento molecular, generalmente, sólo uno de los conformeros interacciona favorablemente en el sitio activo de la enzima. La conformación modula fuertemente la actividad biológica de los nucleósidos o análogos. Si bien la diferencia de energía entre los conformeros Sur y Norte en solución es de sólo aproximadamente 4 Kcal/mol,<sup>36</sup> es suficiente para explicar una diferencia en la afinidad de unión a la enzima blanco entre micro y nanomolar.<sup>22</sup>



Dada su flexibilidad, la conformación del anillo de ribosa en solución puede diferir marcadamente de la determinada en estado sólido. Por ejemplo, las estructuras cristalinas de los agentes anti-HIV didesoxiadenosina (ddA, **143**,  $P = 190,5^\circ$ ,  $v_{\max} = 36,5^\circ$ )<sup>80</sup> y de didesoxicitidina (ddC, **144**,  $P = 207,5^\circ$ <sup>81</sup> o  $P = 208,0^\circ$ <sup>80</sup>,  $v_{\max} = 33,9^\circ$ <sup>81</sup> o  $v_{\max} = 34,4^\circ$ <sup>80</sup>) poseen exclusivamente una geometría Sur como se deduce de los valores de  $P$  del ciclo pseudorrotacional. En solución, en cambio, el conformero mayoritario (70-80%) en cada caso, corresponde a una geometría de tipo Norte del anillo furanósico:  $P = 1,4^\circ$ ,  $v_{\max} = 34,2^\circ$  para ddA y  $P = 10,9^\circ$ ,  $v_{\max} = 37,7^\circ$  para ddC.<sup>82,83</sup> En consecuencia, la correlación entre la actividad biológica y la conformación sólo sería rigurosa si esta última no variara al pasar del estado cristalino a solución.

A comienzos de la década del noventa, un estudio estructural comparativo realizado con 2',3'-didesoxinucleósidos modificados mediante la fusión de un anillo de tres miembros (ciclopropano, epóxido o episulfuro) en las posiciones 2' y 3' mostró que estos sistemas bicíclicos [3.1.0] presentaban prácticamente la misma conformación en estado sólido y en solución.<sup>84</sup> Tanto los resultados de estudios de resonancia magnética nuclear protónica como las estructuras de rayos X correspondientes mostraban la misma conformación preferencial que no variaba con el cambio de temperatura. En consecuencia, estos análogos

de nucleósidos no parecían estar involucrados en el equilibrio conformacional  $N \leftrightarrow S$  característico de los nucleósidos convencionales en solución.

Como la conformación del anillo de cinco miembros cumple un papel muy importante en la modulación de la actividad biológica, una simple comparación entre un nucleósido convencional y su análogo carbocíclico muestra que los cambios estructurales al remover el átomo de oxígeno son significativos. Esto explica por qué los análogos carbocíclicos suelen ser menos efectivos que los nucleósidos convencionales. Por ejemplo, la comparación del plegamiento del anillo de cinco miembros de timidina (145) y su análogo carbocíclico *carba*-timidina (146) es muy elocuente en este sentido (Figura 6). Timidina presenta una conformación Sur  $2'$ -endo/ $3'$ -exo ( ${}^2T_3$ ) que resulta del dominio de las interacciones *gauche* entre el átomo de oxígeno furanósico y el grupo hidroxilo en posición  $3'$  sobre el efecto anomérico. La pérdida del átomo de oxígeno furanósico en 146 anula estas interacciones provocando que el anillo carbocíclico adopte una conformación inusual  $1'$ -exo ( ${}^1E$ ,  $P = 126^\circ$ ).<sup>85</sup> Esta diferencia conformacional entre  $4'$ -oxanucleósidos y sus análogos carbocíclicos explica la razón por la cual los carbanucleósidos suelen ser menos potentes que los nucleósidos convencionales. Sobre esta base, se pensó que si se pudiera forzar a un nucleósido carbocíclico a tomar una conformación convencional Sur o Norte, se podría mejorar el reconocimiento molecular de los mismos manteniendo la ventaja de su estabilidad metabólica.

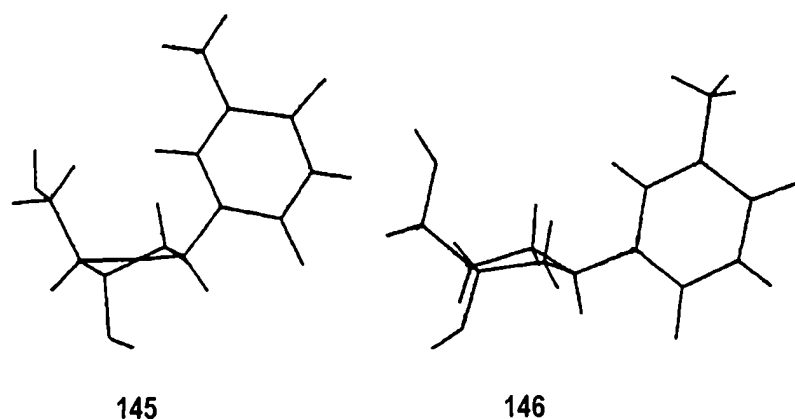
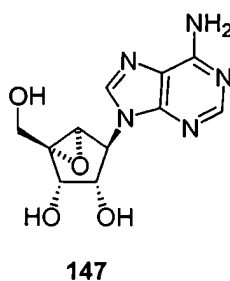


Figura 6: Estructuras cristalinas de timidina (145) y *carba*-timidina (146)



El nucleósido carbocíclico natural neplanocina C (147) constituye un buen prototipo de análogos de nucleósidos conformacionalmente restringidos. Este importante nucleósido es un componente minoritario de la familia de antibióticos conocida con el nombre de neplanocinas aislada del cultivo de *Ampullariela regularis*.<sup>14,86-89</sup> Su estructura se utilizó como droga líder para el desarrollo de un gran número de nucleósidos carbocíclicos conformacionalmente restringidos de importancia farmacológica.<sup>70-79</sup>

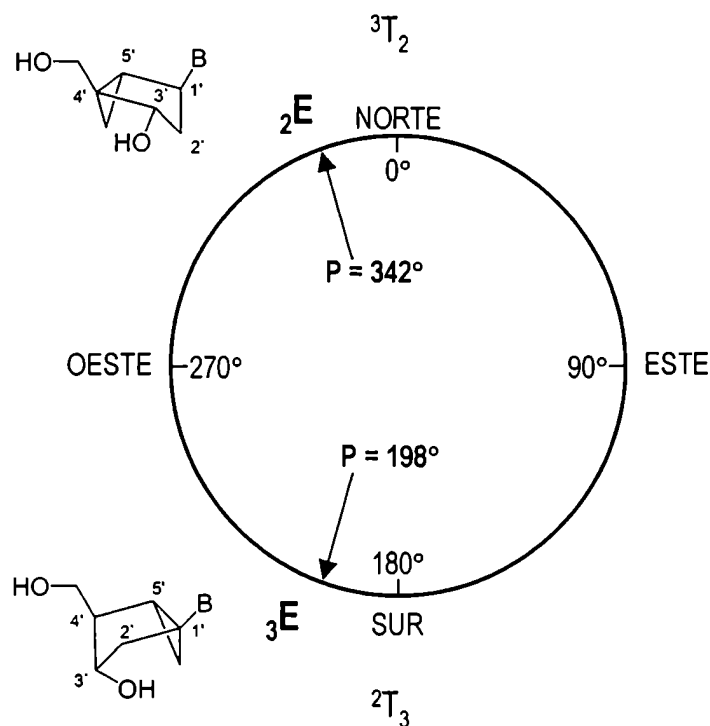
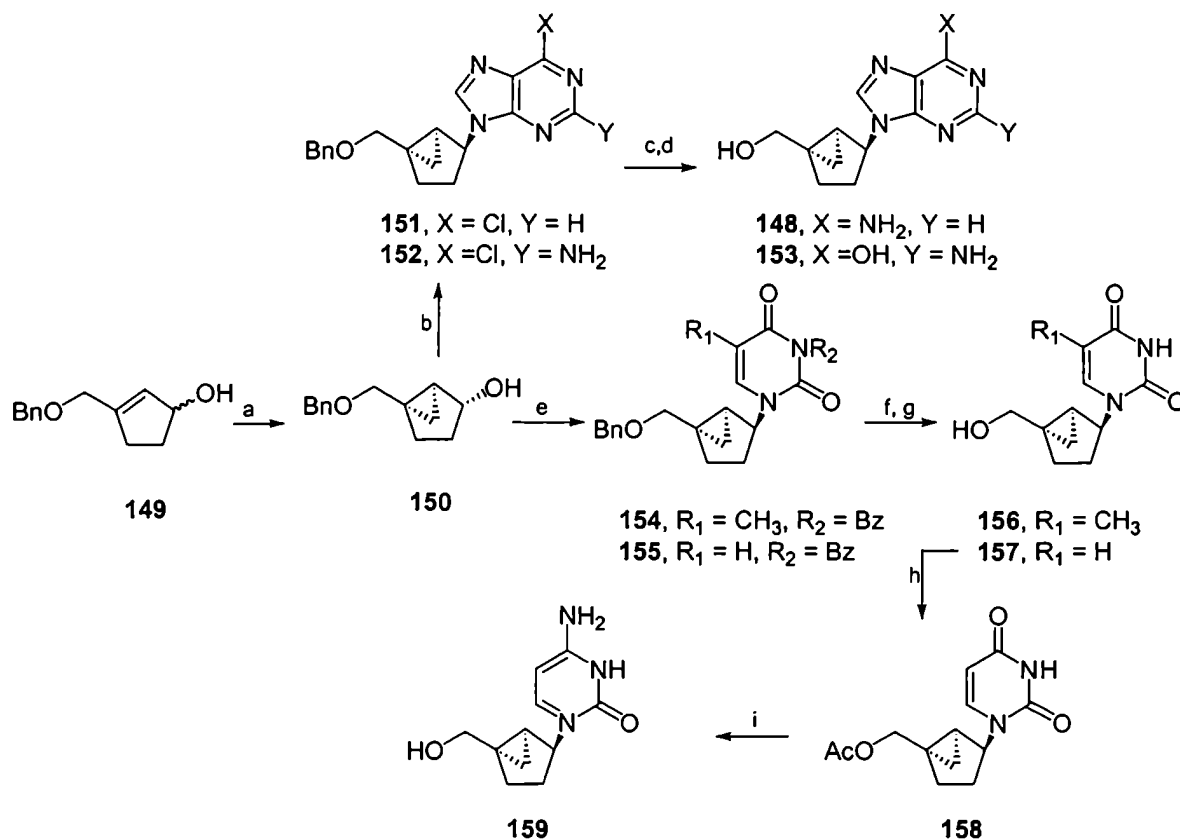


Figura 7. El sistema bicíclico [3.1.0]hexano posee una ubicación fija en el ciclo pseudorrotacional

Teniendo en cuenta todos estos factores, se comenzaron a utilizar los sistemas bicíclicos [3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar generando una nueva familia de análogos carbocíclicos conformacionalmente restringidos. En efecto, el sistema bicíclico presentaba una única conformación, idéntica en estado sólido y en solución, que permitió correlacionar la conformación con la actividad biológica en estudio y, por otro lado, imitar las conformaciones características de los nucleósidos convencionales. El sistema bicíclico [3.1.0]hexano presenta una conformación de pseudobote y los nucleósidos carbocíclicos construidos con él pueden adoptar tanto la conformación Norte como la Sur dependiendo de la posición relativa de los sustituyentes del anillo. Efectivamente, cuando el anillo de tres miembros se encuentra fusionado entre los átomos de carbono C-4' y el que suplanta al oxígeno furanósico (C-5') se obtiene una conformación C-2'-exo ( ${}^2E$ ) de tipo Norte. En cambio, si la fusión del anillo

de tres miembros se encuentra entre las posiciones C-1' y C-5', se obtiene una conformación C-3'-exo ( $3E$ ) denominada Sur (Figura 7).

### Esquema 23



**Reactivos y Condiciones:** (a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Sm, HgCl<sub>2</sub>, THF, -78 °C, 99%; (b) 6-cloropurina o 2-amino-6-cloropurina, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, ta, 21% para **151**, 38% para **152**; (c) NH<sub>3</sub>/MeOH, 65 °C o PhCH<sub>2</sub>ONa, PhCH<sub>2</sub>OH, ta; (d) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C, MeOH, reflujo, 18% para **148** desde **151**, 42% para **153** desde **152**; (e) *N*<sup>3</sup>-benzoilimina o *N*<sup>3</sup>-benzoiluracilo, PPh<sub>3</sub>, DEAD, -78 °C, 36% para **154**, 28% para **155**; (f) NH<sub>4</sub>OH/MeOH, ta; (g) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 42% para **156** desde **154**, 75% para **157** desde **155**; (h) Ac<sub>2</sub>O, Py, ta, 99%; (i) 1. POCl<sub>3</sub>, 1,2,4-triazol, Et<sub>3</sub>N, MeCN, ta; 2. NH<sub>4</sub>OH, dioxano, ta; NH<sub>3</sub>/MeOH, ta, 37% desde **157**.

Como se mencionó anteriormente, se diseñaron y sintetizaron varios carbanucleósidos tomando como base la estructura de neplanocina C (**147**). Se describirán a continuación los ejemplos más relevantes con respecto a la actividad biológica y a los procedimientos sintéticos utilizados para su obtención. Por ejemplo, el 2',3'-didesoxicarbanucleósido derivado de adenosina (**148**) de conformación fija en el hemisferio Norte resultó moderadamente efectivo como agente anti-HIV<sup>70,71</sup>. Se sintetizó en forma racémica junto con los derivados del resto de las bases purínicas y pirimidínicas. Para ello se utilizó una

aproximación convergente basada en el acoplamiento del carbociclo **150** con los precursores de las bases correspondientes a través de una reacción de tipo Mitsunobu. El carbociclo se obtuvo a partir del alcohol alílico **149** mediante una reacción de ciclopropanación dirigida por el grupo hidroxilo libre a través de un intermediario carbenoide de samario (II). El derivado de citosina se obtuvo a través del análogo de uracilo correspondiente (**157**) según la metodología descrita para esta transformación (Esquema 23).<sup>71</sup>

En este ejemplo se informó la obtención del producto secundario de alquilación en *N*-7 en el caso del derivado de adenosina (**151**) y del producto no deseado de *O*-alquilación al realizar el acoplamiento de *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina con **150**. El acoplamiento de Mitsunobu permitió obtener los derivados de todas las bases. Si bien los rendimientos obtenidos fueron en general bajos, los mismos fueron reproducibles y muy ventajosos frente a las síntesis lineales correspondientes. Los rendimientos obtenidos en esta etapa crítica fueron: 21% para el derivado de adenosina **151**, 38% para el acoplamiento de 2-amino-6-cloropurina y 28 y 36% para los acoplamientos con *N*<sup>3</sup>-benzoiluracilo y *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina, respectivamente.

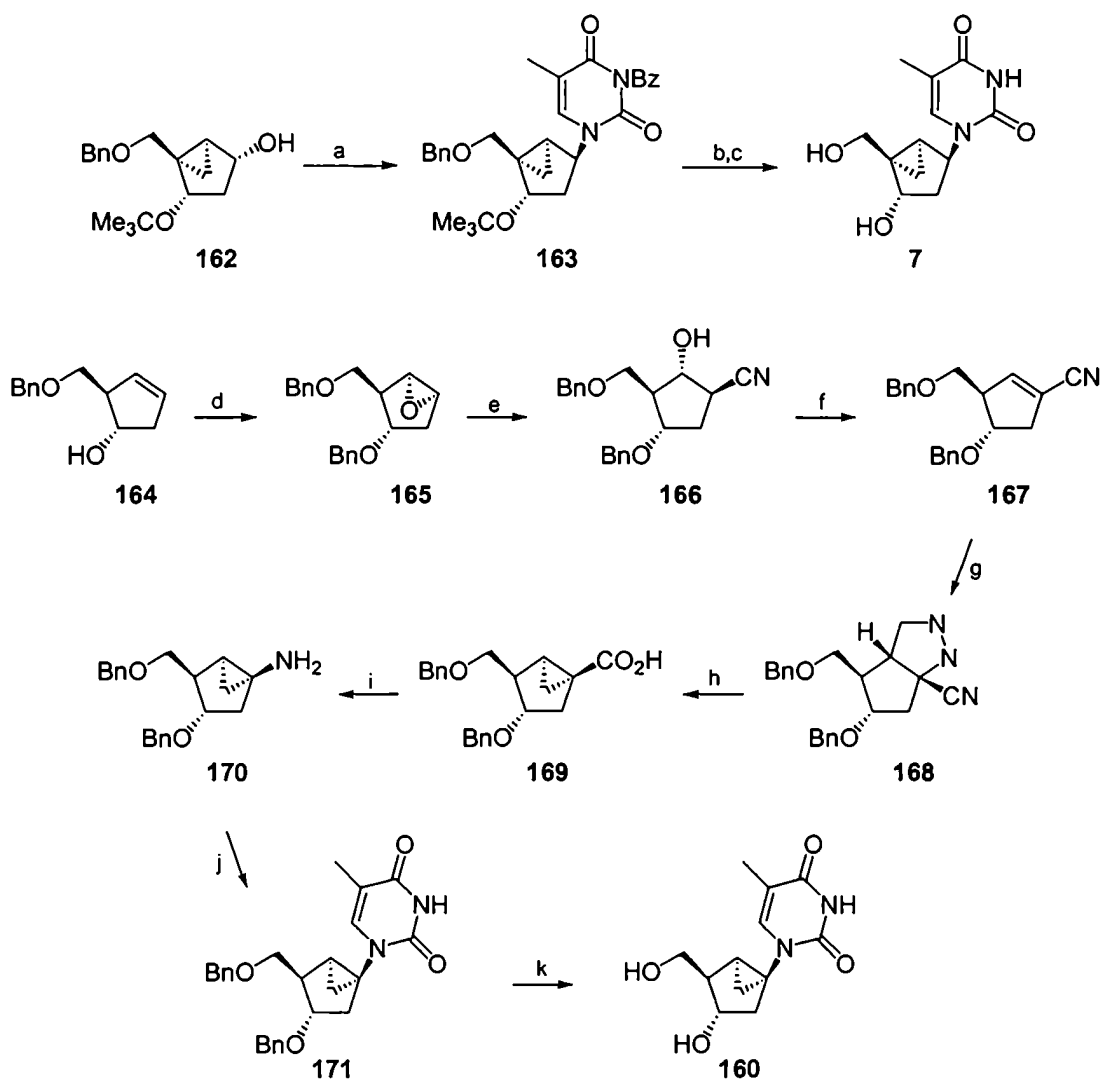
Como se mencionó en el capítulo 1, (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**) es un agente antiviral muy potente contra los virus HSV-1 y HSV-2. En cambio el análogo de conformación Sur correspondiente, (*S*)-metano-*carba*timidina (**160**), fue inactivo contra estos virus.<sup>22</sup> La fosforilación al correspondiente metabolito trifosfato que ocurre *in vivo* produce al metabolito activo que inhibe la replicación del material genético del virus. En este caso, el análogo de conformación Norte es sustrato de timidina quinasa viral. Esta enzima, menos selectiva que la análoga celular, introduce el primer grupo fosfato para dar el nucleósido monofosfato, paso que suele ser el crítico en la activación de este tipo de drogas. Si bien en general los nucleósidos se fosforilan preferencialmente cuando presentan una conformación Sur del anillo de cinco miembros, en este caso, no se observó fosforilación cuando se utilizó a **160** como sustrato. Una explicación a esta anomalía surgió a partir de la estructura obtenida por rayos X de **7**<sup>73</sup> y **160**<sup>74</sup> y de cálculos teóricos realizados con estos derivados.<sup>22</sup> La base se encontraba en una disposición *syn*, contraria a la *anti*, que era la más estable en timidina y en (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**). Se atribuyó a esto el hecho de que **160** no resultara ser un buen sustrato de timidina quinasa viral.

Otra propiedad interesante que presentaron estos compuestos fue que al ser incorporados a oligonucleótidos se producían cambios en la estabilidad del heteroduplex con ARN. (*N*)-metano-*carba*timidina (**7**) producía un efecto estabilizador mientras que (*S*)-metano-*carba*-timidina (**160**) desestabilizaba el heteroduplex.<sup>73,74</sup> Estos resultados concuerdan con la tendencia general observada en un gran conjunto de oligonucleótidos modificados; como el RNA posee una estructura helicoidal de tipo A, donde la unidad de ribosa se encuentra en conformación Norte, los oligonucleótidos modificados con unidades de pseudoazúcar conformacionalmente restringidos en geometría Norte favorecen la formación



del duplex por factores entrópicos ya que disminuyen la pérdida de grados de libertad conformacionales cuando se forma el heteroduplex.

## Esquema 24



**Reactivos y Condiciones:** (a) *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (161), PPh<sub>3</sub>, DEAD, -45 °C, 27%; (b) NH<sub>4</sub>OH, MeOH, ta, 78%; (c) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 76%; (d) Ref. 90; (e) KCN, LiClO<sub>4</sub>, MeCN, 70 °C, 76%; (f) 1,1'-tiocarbonildiimidazol, DMAP, ta→70 °C, 98%; (g) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C, 97%; (h) 1. hv, MeCN-benceno, benzofenona; 2. NaOH 25%, agua-MeOH, reflujo, 79% (dos pasos); (i) 1. DPPA, Et<sub>3</sub>N, ta, luego Me<sub>3</sub>Si(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, 80 °C; 2. *n*BuNF, MeCN-THF, 70 °C, 64%; (j) cloruro de 3-metoxi-2-metilacrilóilo, cianato de plata, tolueno, ta luego HCl 2 M, etanol, reflujo, 84%; (k) Pd Black, MeOH, HCOOH, ta, 88%.

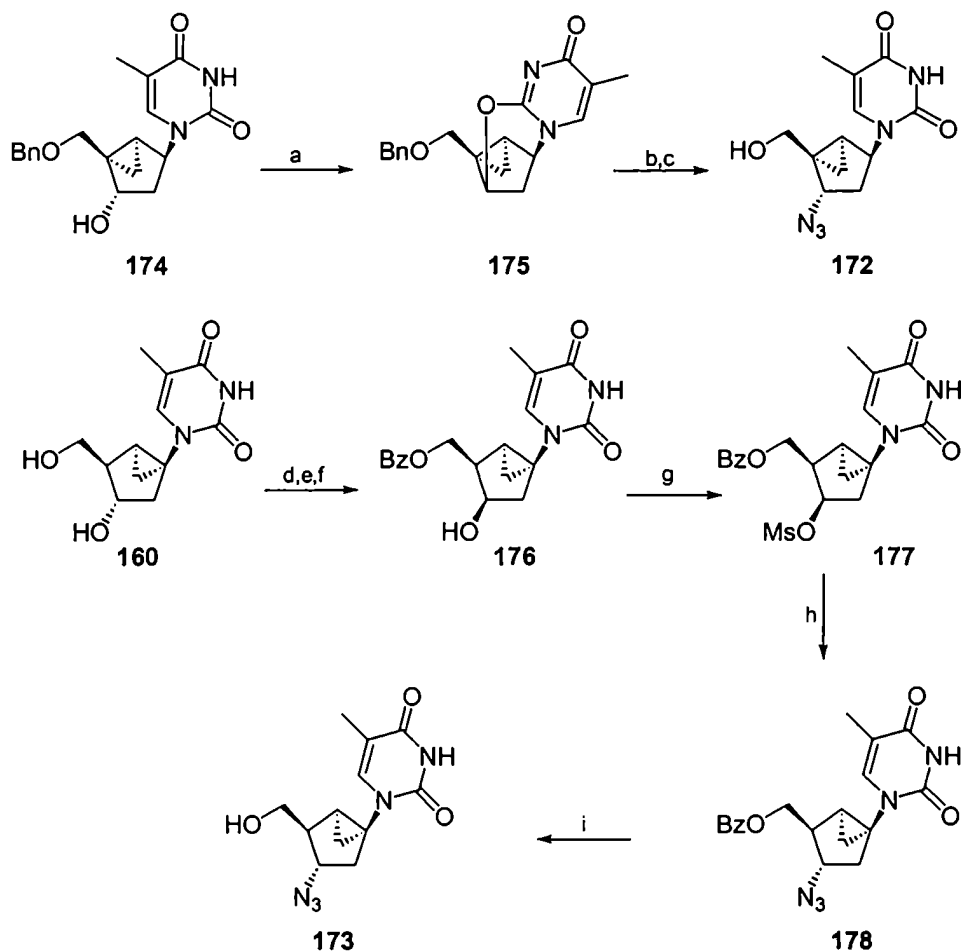
La preparación enantioselectiva de estos derivados se llevó a cabo a través de estrategias distintas. (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**) se preparó a través de una aproximación convergente utilizando una reacción tipo Mitsunobu para acoplar *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**) con el carbociclo quiral correspondiente (**162**),<sup>21</sup> en cambio la aproximación utilizada para la síntesis de (*S*)-metano-*carba*-timidina (**160**) fue lineal (Esquema 24).<sup>77,90</sup>

La utilización de los análogos carbocíclicos conformacionalmente restringidos de AZT (**6**) (*N*)-metano-*carba*-AZT (**172**) y (*S*)-metano-*carba*-AZT (**173**) permitió conocer las preferencias conformacionales de las enzimas involucradas con el modo de acción de la droga. Se sintetizaron los metabolitos trifosfatos con conformación fija y se determinó que el análogo de conformación Norte inhibía la transcriptasa reversa con la misma concentración inhibitoria cincuenta que AZT (IC<sub>50</sub> = 1 nM), mientras que el análogo Sur estaba libre de actividad.<sup>72</sup> Estos resultados estaban de acuerdo con estudios previos de resonancia magnética nuclear los cuales mostraron que AZT 5'-trifosfato y timidina 5'-trifosfato se unían a transcriptasa reversa con conformación Norte en el anillo de azúcar. También se determinó que ninguno de los análogos de nucleósido exhibía actividad anti-HIV *in vitro* en células ATH8 infectadas. Estos resultados respondieron la pregunta de la preferencia conformacional de transcriptasa reversa pero no indicaban nada con respecto a la activación de estas prodrogas. La hipótesis generalmente aceptada que se requiere una conformación Sur (*3E*) para interaccionar favorablemente con quinasas<sup>91</sup> explicó por qué el análogo de conformación Norte no resultaba convenientemente activado por timidina quinasa. Con respecto al análogo Sur, aparentemente no se fosforilaba convenientemente a pesar de poseer la conformación *3E* requerida, por una excesiva rigidez del parámetro  $\chi$  que forzaba a la base a una permanente disposición *syn*. Sólo AZT (**6**), que poseía cierta flexibilidad conformacional en solución, era capaz de interaccionar favorablemente con ambas enzimas. Adoptaba la conformación Sur requerida para una fosforilación efectiva y luego cambiaba a una conformación Norte para una mejor interacción con transcriptasa reversa.

La síntesis enantioselectiva de estos compuestos se realizó a partir de (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**) y (*S*)-metano-*carba*-timidina (**160**), respectivamente (Esquema 25). La introducción del grupo azido en el análogo de geometría Norte se realizó a través de apertura del anhídrido **175** que se obtuvo al tratar al derivado parcialmente protegido de (*N*)-metano-*carba*-timidina **174** en condiciones de Mitsunobu. En el análogo Sur, la formación del anhídrido no resultaba favorable debido, probablemente, a la fusión del ciclopropano en las posiciones C-1' y C-5'. En este caso se invirtió la configuración del C-3' mediante la metodología de Mitsunobu utilizando ácido benzoico como nucleófilo. Luego de la hidrólisis del éster correspondiente, el grupo hidroxilo resultante se transformó en un buen grupo saliente mediante la

formación del mesilato para luego realizar la sustitución, con inversión de la configuración, usando al grupo azido como nucleófilo (Esquema 25).<sup>72</sup>

Esquema 25

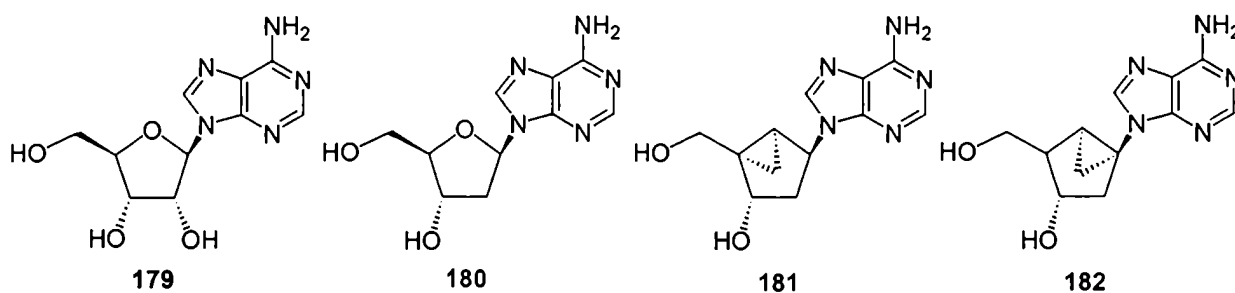


**Reactivos y Condiciones:** (a)  $\text{PPh}_3$ , DEAD, benceno, 73%; (b)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 115 °C, 60%; (c)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 82%; (d)  $\text{PPh}_3$ , DEAD,  $\text{PhCOOH}$ , benceno/MeCN; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, ta; (f)  $\text{BzCl}$ , Py, 0 °C, 54% (desde 160); (g)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C; (h)  $\text{LiN}_3$ , DMF, 80 °C, 63% desde 176; (i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, ta, 76%

Por último, otro ejemplo de la utilización de nucleósidos carbocíclicos conformacionalmente restringidos es el estudio sobre la preferencia conformacional de la enzima adenosina desaminasa (ADA) realizado por Marquez y colaboradores.<sup>92</sup> Esta enzima está presente en la mayoría de los tejidos, pero se encuentra en muy alta concentración en células linfocitarias. La principal función de ADA es de destoxificación ya que cataliza el catabolismo de los metabolitos adenosina (178) y 2'-desoxiadenosina

(179) a los derivados de inosina correspondientes. A través de su trifosfato, adenosina inhibe la síntesis de DNA produciendo la muerte celular por apoptosis. Como consecuencia, baja considerablemente el número de linfocitos T y B, hecho que produce inmunodeficiencia.<sup>93</sup> Esta inmunodeficiencia es característica en los pacientes con inmunodeficiencia severa (SCID) quienes no poseen los niveles adecuados de ADA. Por otro lado, se encontraron altos niveles de ADA en tejidos de leucemias severas lo que sugiere que la inhibición de ADA podría ser una terapia efectiva contra ese tipo de tumores. Actualmente se encuentran en uso clínico nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de ese tipo de cáncer.<sup>94,95</sup>

En este estudio, se sintetizaron los análogos carbocíclicos de 2'-desoxiadenosina (180) con conformación fija Norte (181) y Sur (182).<sup>92</sup> Las estructuras obtenidas por rayos X de ambos compuestos confirmaron que los mismos presentaban conformaciones fijas que imitaban el plegamiento del anillo furanósico.<sup>21,92</sup>

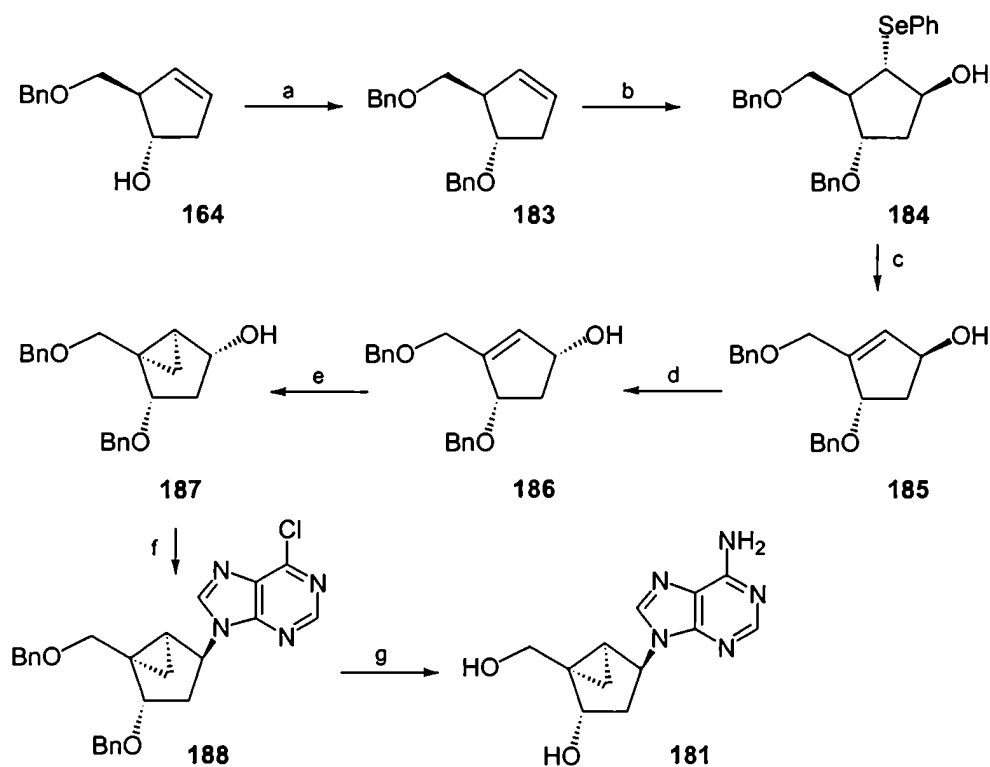


El conformero Norte, se preparó enantioselectivamente a partir de (1*S*,2*R*)-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-3-en-1-ol (164).<sup>92</sup> Luego de la protección del grupo hidroxilo secundario mediante la formación del correspondiente éter bencilico, se realizó una adición regio y estereoselectiva de cloruro de fenilselenio para dar el *trans*-2-(fenilseleno)ciclopentan-1-ol intermediario 184 luego de hidrólisis del éster trifluoroacetato. La oxidación del grupo fenilselenio condujo a la eliminación altamente regioselectiva del selenóxido correspondiente para dar lugar casi exclusivamente a la formación del alcohol alílico 185 (Esquema 26). Se invirtió la configuración del alcohol alílico 185 mediante una esterificación de Mitsunobu y posterior hidrólisis del éster resultante, método que ya se mencionó en otros ejemplos y, por último, la ciclopropanación dirigida por el hidroxilo libre en condiciones de Simmons-Smith dio lugar al carbociclo clave 187 (Esquema 26). El análogo de conformación Sur 182 se preparó a través de una aproximación lineal semejante a la utilizada para la síntesis de (*S*)-metano-*carba*-timidina (160).<sup>77</sup>

Ambos análogos 181 y 182 fueron sustratos de baja afinidad por ADA con respecto a buenos sustratos como adenosina (179) y 2'-desoxiadenosina (180).<sup>92</sup> Sin embargo el conformero Norte 181

reaccionaba alrededor de cien veces más rápido que (*S*)-**182** lo que evidenció la preferencia de la enzima por una conformación tipo Norte. Estos resultados estuvieron de acuerdo con las estructuras de rayos X de complejos de ADA con diferentes sustratos los cuales se unían en el sitio activo de la enzima con el anillo furanósico en conformación Norte.<sup>96-98</sup>

## Esquema 26



**Reactivos y Condiciones:** (a) BnBr, NaH, DMF, 95%; (b) 1.  $\text{AgCF}_3\text{CO}_2$ , PhSeCl, DMSO; 2. KOH 5% en EtOH; (c)  $\text{NaIO}_4$ , MeOH/agua, ta, 44% desde **183**; (d) 1. PhCOOH, DEAD,  $\text{PPh}_3$ , benceno; 2.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 68%; (e)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80%; (f) 6-cloropurina, DEAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, ta, 93%; (g) 1.  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ , 70 °C, 75%; 2. Pd Black, HCOOH, MeOH, ta, 78%



---

*SEGUNDA SECCIÓN*

***RESULTADOS Y DISCUSIÓN***

---

## 4. Síntesis de 5'-nor-didesoxicarbanucleósidos estructuralmente relacionados con neplanocina C

### 4.1. Introducción

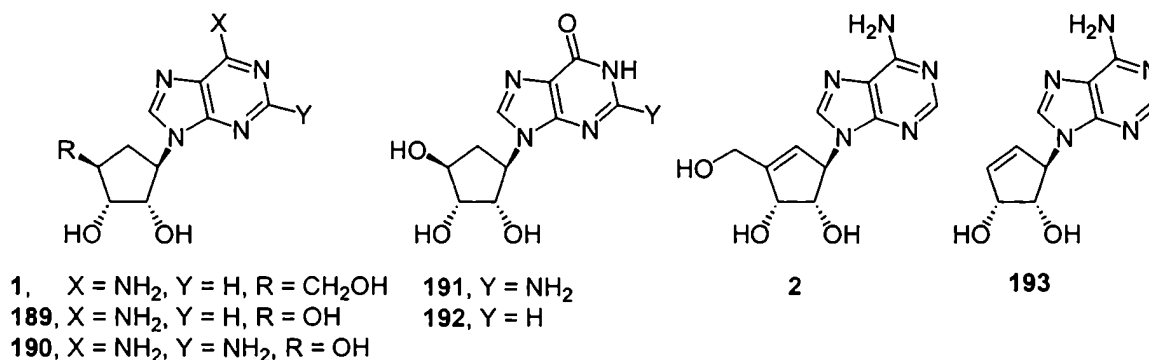
S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa (AdoHci) es una enzima celular clave en reacciones de metilación dependientes de S-adenosilmetionina (SAM) como donador de metilos. AdoHci cataliza la hidrólisis de S-adenosilhomocisteína (SAH) en sus dos componentes, adenosina y homocisteína y, de esta manera, impide la acumulación del sustrato. Altos niveles de SAH inhiben reacciones de metilación dependientes de SAM entre las que se encuentran algunas reacciones de maduración de RNA mensajeros. Por esta razón, se postuló que AdoHci era un posible blanco para terapia antiviral.<sup>99-101</sup> En efecto, se encontró una importante correlación entre la actividad antiviral de análogos carbocíclicos y acíclicos de adenosina y la potencia inhibitoria de AdoHci respectiva.<sup>102</sup>

Como se mencionó en el capítulo 1, aristeromicina (**1**) es el análogo carbocíclico de adenosina y presenta propiedades antivirales como resultado de la inhibición de AdoHci.<sup>102</sup> Sin embargo, la utilización clínica de **1** está limitada por su citotoxicidad, la cual se atribuyó a su metabolito 5'-trifosfato.<sup>103</sup> Por estas razones, se tomó a **1** como estructura líder para la búsqueda de nuevos análogos con el objeto de mantener o aumentar su potencia antiviral reduciendo su toxicidad. De esta forma, se prepararon una serie de derivados 5'-nor, en los cuales el grupo hidroxilo aceptor de los fosfatos estaba desplazado de su posición habitual, con la idea de evitar la formación del metabolito trifosfato correspondiente. Se denominan derivados 5'-nor a aquellos análogos de nucleósidos que carecen del grupo hidroximetilo exocíclico. Sobre la base de la estructura de **1**, se sintetizaron los derivados 5'-nor correspondientes en forma racémica empleando como bases a adenina (**189**), 2,6-diaminopurina (**190**), guanina (**191**), e hipoxantina (**192**).<sup>24</sup> Sólo el derivado de adenosina (**189**) presentó una marcada acción contra distintos virus (vaccinia virus, vesicular stomatitis virus, parainfluenza virus tipo 3, Junin virus, Tacaribe virus y citomegalovirus humano). Se comprobó que el modo de acción de **189** era a través del bloqueo de AdoHci.<sup>24</sup>

Por otro lado, neplanocina A (**2**) presentaba propiedades antivirales semejantes a **1**. Esto se atribuyó a que ambos nucleósidos eran inhibidores de AdoHci.<sup>104</sup> Borchardt y colaboradores prepararon un derivado



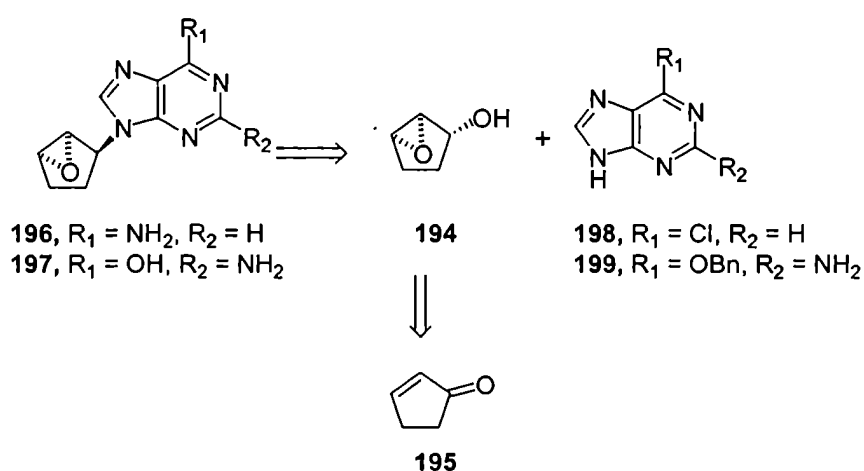
de neplanocina A (**2**) que carecía del grupo hidroximetilo exocíclico (**193**) pero que mantuvo la potencia antiviral de **2** con una menor toxicidad asociada.<sup>104</sup>



La preparación de 5'-nor-didesoxicarbanucleósidos relacionados estructuralmente con neplanocina C se presentaba sumamente interesante. Estos análogos presentarían una geometría rígida norte según el ciclo pseudorrotacional definido por Altona.<sup>36,40</sup> Por un lado, constituirían potenciales agentes antivirales cuyo blanco molecular era AdoHci; por otro lado, la síntesis de estos análogos parecía directa y sencilla y, por lo tanto, la ruta sintética desarrollada constituiría un modelo simple para el estudio de la estabilidad del grupo epóxido en medio básico. Esta información resultaría muy valiosa para el posterior diseño de la estrategia de síntesis para la obtención del nucleósido carbocíclico natural neplanocina C (**147**).

## 4. 2. Síntesis

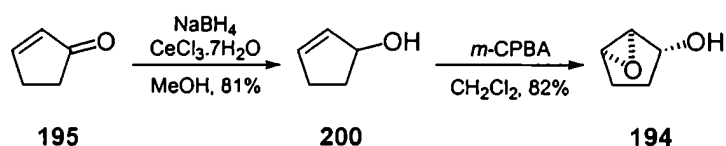
### Esquema 27



Como se observa en el análisis retrosintético (Esquema 27), la preparación de los derivados purínicos se planteó empleando una aproximación convergente a través de una reacción de tipo Mitsunobu<sup>31,105,106</sup> como paso clave para acoplar la base purínica correspondiente con el anillo carbocíclico. El epoxialcohol **194** podría obtenerse fácilmente a partir de 2-ciclopenten-1-ona (**195**).

Siguiendo el esquema retrosintético propuesto, se trató 2-ciclopenten-1-ona (**195**) con borohidruro de sodio a bajas temperaturas, en presencia de tricloruro de cerio<sup>107</sup> para favorecer la quimioselectividad de la reacción, para dar el ciclopentenol **200** correspondiente con 81% de rendimiento.<sup>108</sup> La reacción de **200** con ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno a 0 °C condujo al epoxialcohol **194** con muy buena diastereoselectividad (Esquema 28). El curso estereoquímico de la reacción de epoxidación está modulado por la presencia del grupo hidroxilo alílico que se coordina con el reactivo para dar una diastereoselectividad facial prácticamente total, obteniéndose exclusivamente el alcohol *syn* con 82% de rendimiento de acuerdo a la regla de Hembest.<sup>109</sup>

### Esquema 28



El precursor del derivado de adenosina (**201**) se obtuvo por reacción del epoxialcohol **194** con 6-cloropurina en condiciones de Mitsunobu. Se obtuvo únicamente el producto de alquilación en *N*-9 (**201**), no detectándose el producto de alquilación en *N*-7. El tratamiento de **201** con metanol amoniacal a 70 °C dio lugar al nucleósido carbocíclico deseado **196** con un 82% de rendimiento (Esquema 29). El hecho de que el grupo epoxi no sufriera ataque nucleofílico por el medio básico junto con el buen rendimiento obtenido fue un resultado muy relevante que permitió la preparación de distintos carbanucleósidos basados en un sistema 6-oxabicclico[3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar como se verá en los capítulos siguientes.

El derivado de guanosina se preparó de manera análoga, utilizando 2-amino-6-benciloxipurina (**199**) como base heterocíclica para el acoplamiento con el epoxialcohol **194**. La base heterocíclica utilizada, 2-amino-6-benciloxipurina (**199**), se obtuvo según metodología descrita a partir de 2-amino-6-cloropurina que es comercialmente asequible.<sup>110</sup> De la misma forma que en el caso del derivado de adenosina, no se detectó la formación del producto de alquilación en *N*-7, obteniéndose el precursor de guanosina **202** con

un 28% de rendimiento. Este compuesto se sometió a una hidrogenación catalítica de transferencia de fase para dar el derivado de 5'-nor-guanosina correspondiente 197.

Esquema 29

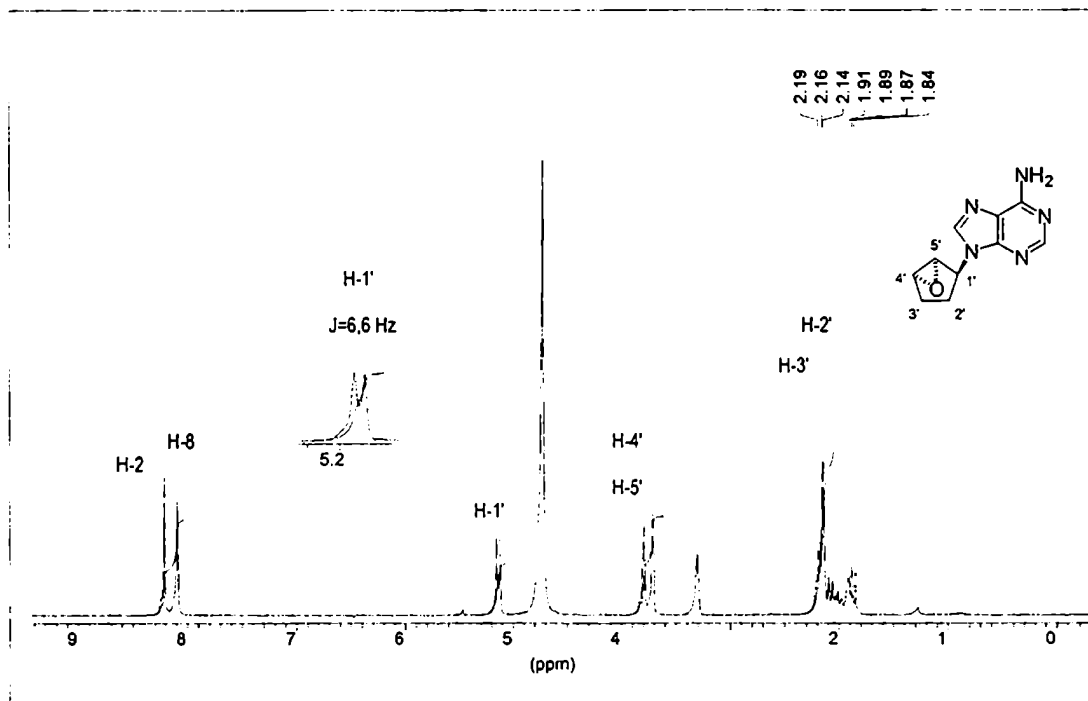
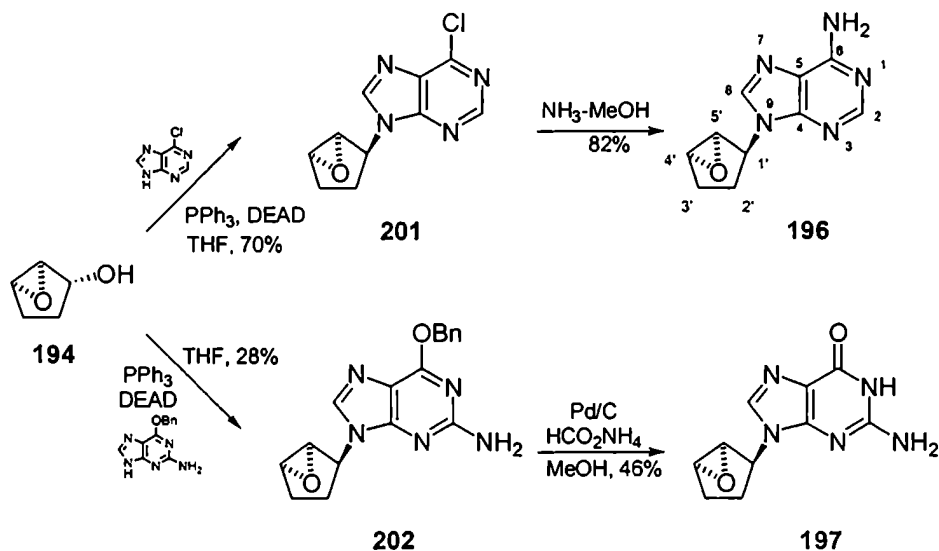


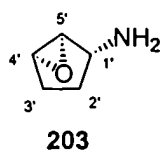
Figura 8. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de 196

La conformación norte de los carbanucleósidos preparados se confirmó a partir del análisis de los valores de las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H tanto de los productos finales como de sus precursores. Por ejemplo, el espectro de resonancia magnética nuclear correspondiente al derivado de adenosina (**196**) presentaba la señal correspondiente al hidrógeno pseudoanomérico (H-1') como un doblete centrado a 5,14 ppm con una constante de acoplamiento de 6,6 Hz (Figura 1). Dado que H-1' posee tres hidrógenos vecinos, la multiplicidad observada estaba indicando que que dos de ellos tendrían ángulos torsionales cercanos a 90° y, por este motivo, las constantes de acoplamiento tendrían valores pequeños y no observables a la resolución de trabajo. De los resultados obtenidos se deduce que el grupo epoxi produce el mismo efecto en la conformación del anillo carbocíclico de cinco miembros que el que provoca el grupo ciclopropano descrito utilizado en trabajos anteriores con sistemas bicíclicos [3.1.0] hexano.<sup>71</sup>

### 4.3. Análisis conformacional

Con el objeto de confirmar los datos experimentales y analizar la conformación del sistema oxabicclico[3.1.0]hexano, se realizaron cálculos de minimización de energía *ab initio* utilizando la ciclopentilamina **203** como modelo simple. La rigidez del sistema bicíclico permitía realizar los estudios teóricos con este modelo debido a que no se producían cambios apreciables en la conformación del sistema bicíclico al intercambiar la base purínica por el sustituyente amino. Esto reducía considerablemente el número de átomos y, por consiguiente, el tiempo de cálculo computacional. La estructura fue preminimizada utilizando mecánica molecular (campo MM\*) con el programa Hyperchem 5.02 y luego se minimizó por cálculos *ab initio* trabajando con el método de Hartree-Fock y distintos conjuntos de funciones bases (3-21G, 6-31G\* y 6-311G) con el programa Gaussian 94.<sup>111</sup> Una vez obtenidas las estructuras de mínima energía se midieron los ángulos torsionales y se calcularon las constantes de acoplamiento correspondientes con el programa PCModel a través la ecuación de Altona.<sup>112</sup>

Los métodos utilizados condujeron a resultados similares con respecto a los valores de las constantes de acoplamiento de H-1' con sus hidrógenos vecinos H-2'α, H-2'β y H-5'. El valor de la constante de acoplamiento de H-1' con H-2'α variaba entre 6 y 7 Hz, en cambio, los valores de las constantes de acoplamiento con los otros dos hidrógenos vecinos (H-2'β y H-5') oscilaban entre 1 y 3 Hz. Estos resultados fueron totalmente coherentes con los valores de constantes de acoplamiento observados

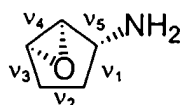


Método	$J_{H1'-H5'}$ [Hz]	$J_{H1'-H2'\beta}$ [Hz]	$J_{H1'-H2'\alpha}$ [Hz]	$\phi_{H1'-C1'-C5'-H5'}$	$\phi_{H1'-C1'-C2'-H2'\beta}$	$\phi_{H1'-C1'-C2'-H2'\alpha}$
MM+	2,9	1,3	6,9	-66°	84°	-32°
3-21G	2,7	1,2	6,4	-67°	87°	-34°
6-31G(d,p)	2,2	1,2	7,2	-71°	90°	-29°
6-311G(d,p)	2,2	1,2	7,2	-71°	90°	-29°

Tabla 1. Constantes de acoplamiento H-H calculadas a partir estructuras de mínima energía de 12 obtenidas por distintos métodos.

experimentalmente a partir del espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 196. La señal correspondiente a H-1' se observaba como un doblete ancho centrado a 5,14 ppm con una constante de acoplamiento de 6,6 Hz.

Se calcularon los parámetros de plegamiento utilizados en la nomenclatura de nucleótidos y nucleósidos para describir la conformación del azúcar.<sup>36</sup> Como se mencionó en el capítulo 2 de la introducción, estos son: el ángulo de fase de pseudorrotación ( $P$ ) y el grado de plegamiento máximo ( $\nu_m$ ). Los mismos pueden calcularse a través de los ángulos de torsión endocíclicos según las siguientes ecuaciones.<sup>40,109</sup>



$$\tan P = \frac{(\nu_4 + \nu_1) - (\nu_3 - \nu_0)}{2\nu_2(\text{sen}36 + \text{sen}72)}$$

$$\nu_2 = \nu_m \cos P$$

$$P = 341^\circ$$

$$\nu_m = 29.5^\circ$$

El valor de  $P$  obtenido corresponde a la conformación  ${}^2E$  ubicada en el hemisferio norte del ciclo pseudorrotacional y es muy semejante al valor de  $P$  calculado a partir de la estructura cristalina del carbanucleósido natural neplanocina C (147) (338°).<sup>89</sup> Esta conformación es muy cercana a la que presentan los nucleósidos convencionales en conformación norte que suele presentar valores de  $P$  cercanos a 0° ( ${}^3T$ ). El valor de  $\nu_m$  obtenido indica una importante desviación del C-2' del plano definido

por los átomos C-4', C-5' y C-1', altos valores de  $\nu_m$  están asociados a las conformaciones norte y sur puras.

Los métodos *ab initio* resultan más confiables debido a su mayor rigurosidad teórica y menor grado de aproximación. Comparando los métodos *ab initio* entre sí, es de esperar que los resultados obtenidos con un conjunto de funciones base más completo concuerden mejor con los datos experimentales. Se observa que los resultados varían al pasar de 3-21G a 6-31G(d,p) que tiene en cuenta la deformación de los orbitales atómicos al formar la molécula (la base es más completa, incluye seis gaussianas de tipo d en la descripción de los orbitales de valencia de los átomos de carbono). Como se observa en la Tabla 1, aumentar un escalón más el nivel de teoría utilizado (6-311G(d,p)) no tenía sentido ya que se obtuvieron exactamente los mismos resultados que con 6-31G(d,p). En este caso, la diferencia en calidad de las bases, no implicó un cambio apreciable en los resultados, todos concordaban razonablemente con los datos experimentales. Por otro lado, no debe omitirse el hecho de que se pueden cometer errores al aplicar la ecuación de Altona para el cálculo de las constantes de acoplamiento; esta ecuación es empírica y, por lo tanto, los valores obtenidos son aproximados, sobre todo en un sistema como el estudiado donde puede haber una importante deformación de los orbitales (sistema bicíclico[3.1.0]).

#### 4. 4. Actividad antiviral de los análogos sintetizados\*

Compuesto 196	% Inhibición	Compuesto 197	% Inhibición
25 $\mu$ M	0,00	25 $\mu$ M	0,00
50 $\mu$ M	13,7	50 $\mu$ M	0,00
100 $\mu$ M	16,4	100 $\mu$ M	0,00
200 $\mu$ M	26,0	200 $\mu$ M	28,7

Tabla 2. Actividad antiherpética de 196 y 197 contra Herpes Simplex Virus tipo 1

La actividad antiviral se evaluó mediante dos métodos diferentes: reducción de formación de placas de virus en HSV-1 y HSV-2, e inhibición del efecto citopático (CPE) para citomegalovirus humano (HCMV). En el ensayo de reducción de formación de placas virales, la actividad antiviral se calculó como la reducción de placas virales en porcentaje del cultivo tratado *versus* cultivos controles. Se informan los valores promedio obtenidos en dos experimentos independientes (Tabla 2). Se utilizó aciclovir (8) como

control positivo ( $ID_{50} = 0,16 \mu\text{M}$ ). Resumidamente, en el ensayo de reducción del efecto citopático, se infectaron monocapas de células (fibroblastos humanos, PH) con HCMV en presencia de distintas concentraciones de compuesto. Luego de siete días de incubación se calculó la dosis efectiva 50% ( $ED_{50}$ ) como la concentración de compuesto requerida para reducir la citopaticidad inducida por el virus en 50%.

Como se observa en la Tabla 2, el derivado de adenosina **196**, fue moderadamente efectivo en HSV-1 observándose un mayor porcentaje de inhibición con el aumento de la dosis utilizada. El derivado de guanosina **197**, en cambio, sólo presentó acción inhibitoria a la mayor concentración ensayada ( $200 \mu\text{M}$ ). Se determinó una actividad inhibitoria muy similar en el caso de HSV-2 (no se muestran los datos). Los derivados sintetizados **196** y **197** también presentaron una leve actividad contra HCMV con dosis efectiva 50% ( $ED_{50}$ ) de  $333 \mu\text{M}$  y  $266 \mu\text{M}$ , respectivamente.

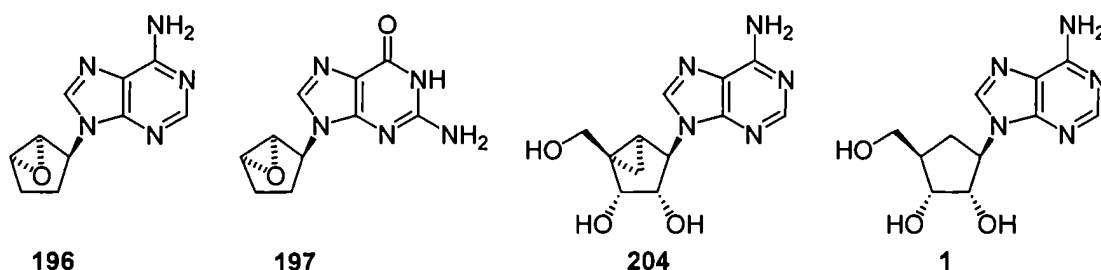
\* Estos ensayos se realizaron en el Departamento de Química Biológica, FCEyN-UBA bajo la supervisión del Dr. Carlos Pujol.

#### 4. 5. Conclusiones

La preparación de los derivados **196** y **197** fue sencilla y eficiente partiendo de 2-ciclopentenona a través de cuatro pasos de síntesis. El derivado de adenosina **196** se obtuvo con un muy buen rendimiento total de 38%, mientras que el derivado de guanosina **197** se obtuvo con 9%. Por un lado, se obtuvo un rendimiento menor en la reacción de acoplamiento con 2-amino-6-benciloxipurina que en el caso del acoplamiento de 6-cloropurina. Por otro lado, el rendimiento de la hidrogenólisis del precursor **202** fue bajo debido, probablemente, a que se produjeron pérdidas del producto al separarlo del catalizador de paladio dada la alta polaridad de **197**. Por ccd el grado de conversión de esta reacción fue completo.

Según se mencionó en la sección 4.2, el esquema sintético empleado constituyó un excelente modelo para el estudio de estabilidad del grupo epóxido en el medio básico requerido para la reacción de amonólisis. El tratamiento de **201** con amoniaco metanólico a  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  en tubo cerrado dio lugar a la formación de **196** con 82% de rendimiento sin detectarse productos de apertura del anillo de tres miembros. La alta estabilidad del grupo epoxi en estas condiciones extremas permitió el planteo de un camino sintético para la preparación de otros importantes carbanucleósidos como se describirá en los capítulos siguientes.

Los resultados obtenidos a partir del análisis conformacional del sistema 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano confirmaron la rigidez del mismo ya que la conformación del anillo de cinco miembros calculada era consistente con los datos obtenidos en solución por resonancia magnética nuclear protónica. El sistema estudiado presentaba una conformación norte ( $2E$ ) semejante a la de los nucleósidos convencionales. Los resultados coincidieron con los descriptos para el sistema bicyclo[3.1.0]hexano.<sup>71</sup>



Con respecto a la actividad antiviral, los compuestos **196** y **197** resultaron moderadamente activos frente a los virus ensayados (HSV-1, HSV-2 y HCMV). Por un lado, estos nuevos análogos se diferencian de los compuestos líderes (**189**, **193**) en que no poseen los sustituyentes hidroxilos en C-2' y C-3', lo que podría ser una causa de la pérdida de potencia antiviral. Por otro lado, la conformación rígida en el hemisferio norte puede no ser favorable en este caso. En este sentido, el carbanucleósido conformacionalmente restringido en geometría norte **204** fue un inhibidor débil de AdoHci en comparación con aristeromicina **1** lo que podría sugerir que la conformación rígida norte puede ser una causa de la pérdida de actividad.<sup>76</sup> Estos datos conducen a pensar que estos carbanucleósidos construidos en un modelo simple de pseudoazúcar pueden ser reconocidos por enzimas específicas y que los análogos de conformación rígida constituyen una importante herramienta en el estudio de las preferencias conformacionales de las enzimas involucradas en los caminos metabólicos.

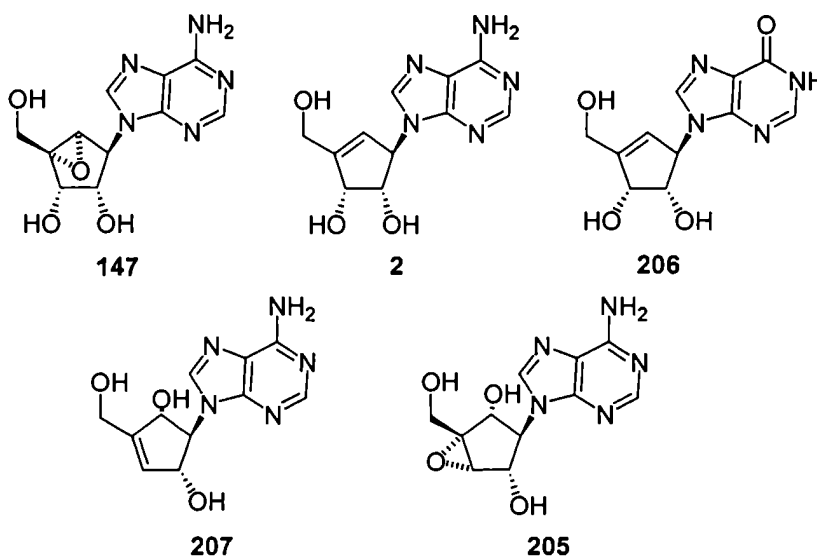




## 5. Síntesis enantioselectiva de (-)-neplanocina C

### 5.1. Introducción

Como se mencionó anteriormente, neplanocina C (**147**) es un nucleósido carbocíclico natural y constituye un muy buen ejemplo de análogo de nucleósido con conformación rígida. Este compuesto se aisló de un cultivo de *Ampullariela regularis* y es un componente minoritario de la familia de las neplanocinas la cual consta de al menos cinco componentes: neplanocina C (**147**), neplanocina A (**2**), neplanocina B (**205**), neplanocina D (**206**) y neplanocina F (**207**).<sup>14,86-88,113,114</sup>



Neplanocina C está construida sobre un sistema bicíclico [3.1.0] como unidad de pseudoazúcar el cual exhibe una típica conformación norte (*2'-exo/3'-endo*), como lo demuestra el valor de *P* del ciclo pseudorrotacional calculado a partir de la estructura resuelta por rayos X (*P* 338° y  $\nu_{\max}$  21,9°).<sup>89</sup> Específicamente, neplanocina C se encuentra en una conformación tipo sobre (*2E*) muy cercana a la característica de los nucleósidos convencionales (*twist*,  $^3T_2$ ). Este derivado de nucleósido se empleó como estructura líder para el diseño de carbanucleósidos conformacionalmente restringidos construidos en base a un sistema bicíclico [3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar. Como se mencionó en la introducción,

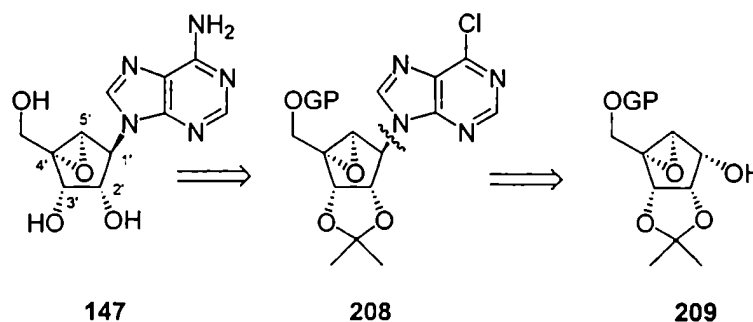
algunos de estos derivados fueron potentes agentes antivirales, por ejemplo (N)-metano-carba-timidina (**7**) es un potente agente antiherpético (HSV-1,  $EC_{50} = 0,01 \mu\text{g/mL}$ ; HSV-2,  $EC_{50} = 0,12 \mu\text{g/mL}$ ), incluso más efectivo que las drogas utilizadas en la actualidad para el tratamiento clínico de infecciones herpéticas como aciclovir (**8**) (HSV-1,  $EC_{50} = 0,30 \mu\text{g/mL}$ ; HSV-2,  $EC_{50} = 0,80 \mu\text{g/mL}$ ).<sup>22</sup> Por otro lado, estos análogos fueron y continúan siendo muy útiles como herramientas para el estudio de la preferencia conformacional de las enzimas involucradas en la activación de prodrogas o de las enzimas blanco. Los ejemplos más relevantes de su utilización en este sentido se discutieron en el capítulo 3.<sup>72,92,115</sup>

Las razones expuestas anteriormente convierten a neplanocina C en un objetivo sintético muy interesante, ya que, la posibilidad de disponer de una metodología de síntesis apropiada de la misma abriría el camino para la preparación de distintos carbanucleósidos construídos en base a un sistema oxabicyclo[3.1.0]hexano. La presencia del átomo de oxígeno en el anillo de tres miembros en lugar del grupo metileno del ciclopropano, podría favorecer las interacciones con macromoléculas. Ocupa un volumen considerablemente menor que el grupo metileno e introduce un ambiente menos hidrofóbico, más parecido al del anillo furanósico, además de mantener la mayor estabilidad metabólica característica de los nucleósidos carbocíclicos con respecto a los convencionales.

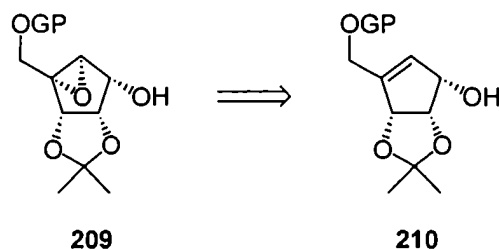
## 5. 2. Síntesis

Al igual que en la preparación de los derivados 5'-nor-2',3'-didesoxi de neplanocina C (capítulo 4) el análisis retrosintético sugiere una desconexión entre el N-9 de la base y el C pseudoanomérico (C-1') del anillo carbocíclico (Esquema 30). Se planteó la posibilidad, entonces, de emplear una estrategia convergente similar a la utilizada en los análogos *nor* a través de una reacción de tipo Mitsunobu para el acoplamiento del carbociclo y la base.

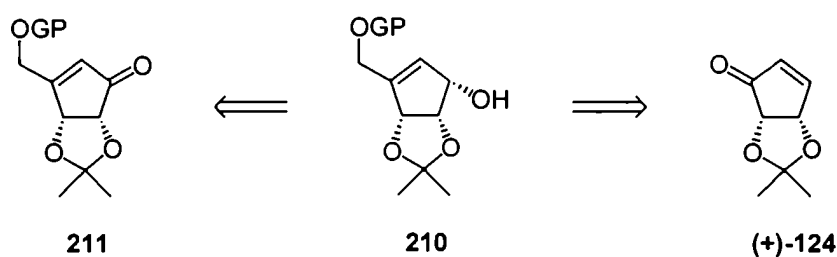
Esquema 30



A su vez, el epoxialcohol **209** podría obtenerse a partir del alcohol correspondiente (**210**), por reacción de epoxidación diastereoselectiva dirigida por el hidroxilo alílico.<sup>109</sup>



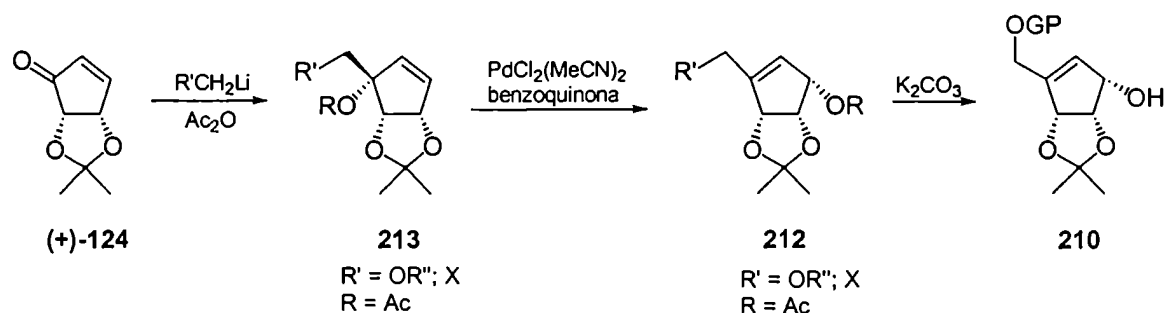
El intermediario **210** es un síntón importante, muy utilizado tanto en la síntesis de nucleósidos carbocíclicos como en la de prostaglandinas. Las distintas estrategias sintéticas descritas para acceder a **210** hacia el inicio de esta tesis se pueden dividir en dos grupos según la ciclopentenona intermediaria utilizada como precursor: (a) reducción diastereoselectiva de la ciclopentenona **211**, (b) a través de la ciclopentenona (+)-**124** como intermediario avanzado.



La reducción diastereoselectiva de **211** mediante tratamiento con borohidruro de sodio en metanol en presencia de sales de ceño permite obtener con excelentes rendimientos el alcohol alílico **210** con la estereoquímica deseada. La diastereoselectividad de la reacción se debe a la presencia del acetónido que bloquea una de las caras para el ataque del agente reductor.

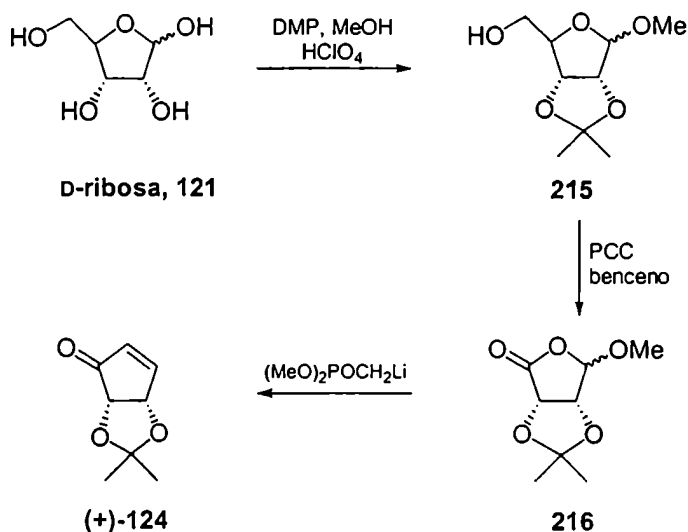
La estrategia general utilizada para la transformación de (+)-**124** en **210** se resume en el Esquema 31.<sup>116–118</sup> El alcohol **210** se obtiene por hidrólisis del éster correspondiente (**212**), el cual es el producto de un reordenamiento alílico catalizado por paladio del éster **213**. Estos conocidos reordenamientos proceden con control de la estereoquímica de los centros quirales involucrados obteniéndose, en este caso, **212** con la configuración deseada.<sup>119</sup> Por adición nucleofílica de un equivalente sintético del grupo hidroximetilo sobre el carbono carbonílico de (+)-**124**, se obtiene el intermediario **213**. Al igual que en la reacción de reducción de **211**, la presencia del grupo isopropilidén dirige el curso estereoquímico de la reacción, la cual resulta totalmente diastereoselectiva.

## Esquema 31



Con respecto a la síntesis de la ciclopentenona  $(+)\text{-124}$ , se han desarrollado numerosas metodologías, por ejemplo: síntesis racémica a partir de ciclopentadieno y resolución de un intermediario avanzado<sup>120</sup> o síntesis enantioselectivas a partir de material de partida enantioméricamente puro como D-ribosa (**121**),<sup>116,121</sup> D-ribono-1,4-lactona (**122**)<sup>122-124</sup> o ácido (R,R)-tartárico (**214**).<sup>125</sup>

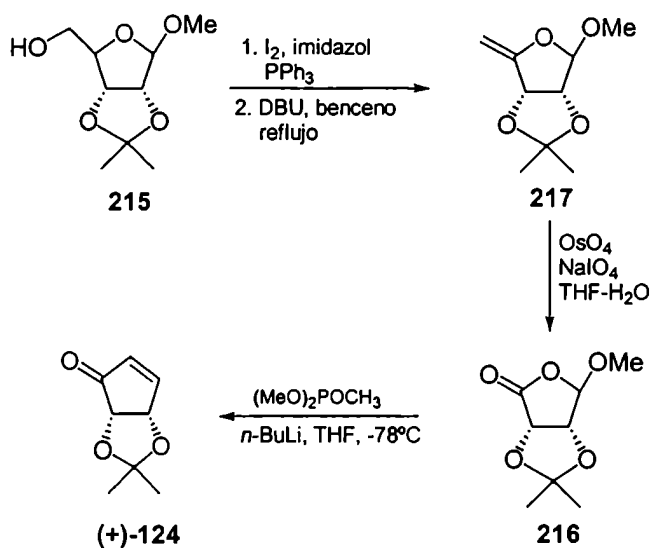
## Esquema 32



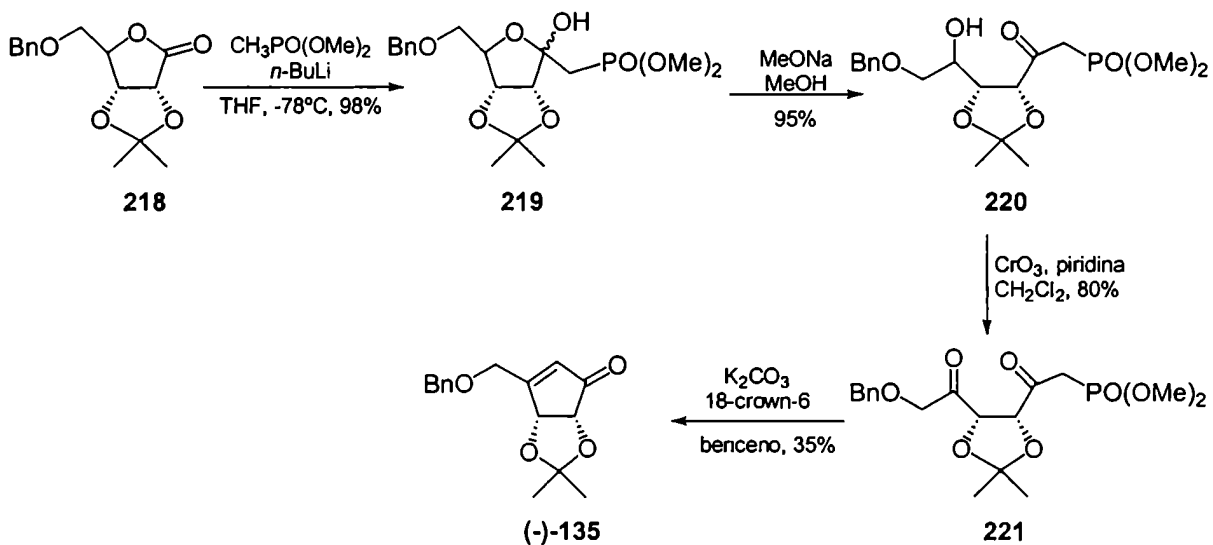
Borchardt y colaboradores describieron un método que utilizaba D-ribosa (**121**) como material de partida,<sup>121</sup> una ventaja importante frente a la utilización de D-ribono-1,4-lactona (**122**), por ser la primera mucho más barata. En este trabajo, la ciclopentenona  $(+)\text{-124}$  se preparó en cuatro etapas con un 41% de rendimiento total (Esquema 32). Borchardt informa que el tratamiento de la lactona **216** con dimetil metilfosfonato de litio producía la ciclopentenona  $(+)\text{-124}$  con un 80% de rendimiento. Algunos años más tarde, Turner y colaboradores utilizaron el mismo paso clave para la obtención del carbociclo.<sup>116</sup> Estos autores obtenían la lactona **216** a través del enol éter **217** producto de una secuencia de iodación y

eliminación a partir del derivado de D-ribosa **215**. Los autores informaron rendimientos entre un 60-65% para la obtención de la lactona pero insistían en que el tratamiento de la misma con metil dimetilfosfonato de litio daba lugar a la ciclopentenona (+)-**124** con rendimientos no reproducibles y bajos, en el mejor de los casos cercanos a 38% (Esquema 33).

Esquema 33



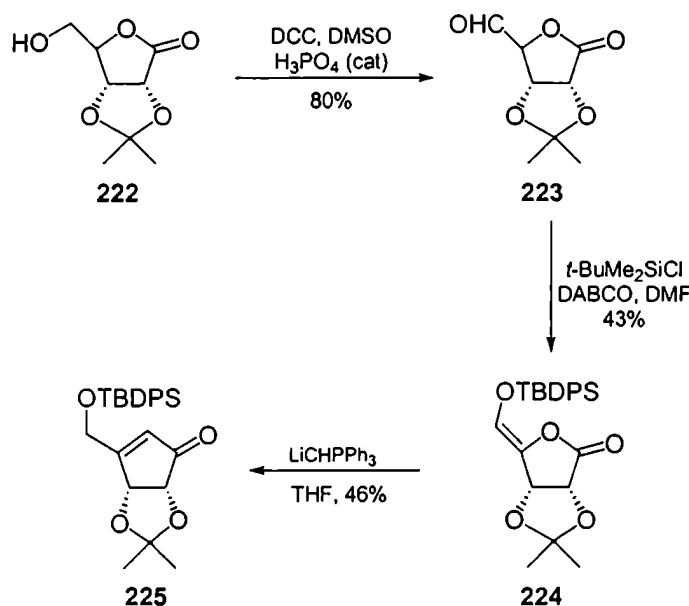
Esquema 34



Entre las estrategias que utilizan la ciclopentenona de fórmula general **211** como precursor del alcohol alílico **210**, se destaca la desarrollada por Marquez y colaboradores en la síntesis total de (-)-neplanocina A (**2**).<sup>124</sup> En este trabajo la ciclopentenona (-)-**135** se obtenía por reacción de Horner-Emmons intramolecular del diceto fosfonato **221**. Los autores señalaron que durante la reacción de ciclación, se producía una racemización parcial debido a la presencia de carbonos  $\alpha$  enolizables. La ciclopentenona (-)-**135** se obtenía enantioméricamente pura como un aceite luego de cristalización diferencial de la mezcla racémica de éter de petróleo (Esquema 34).

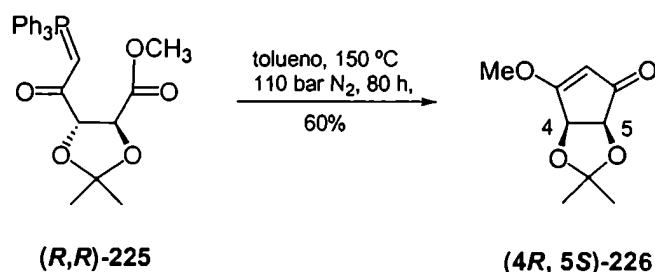
Otra aproximación publicada para la obtención de **211** (con GP = TBDPS) también a partir de D-ribono-1,4-lactona (**122**) transcurría a través del *t*-butildimetilsilileno éter **224** (Esquema 35).<sup>123</sup> El paso clave en este ejemplo era la secuencia de reacciones aldólica y de Wittig intramolecular que se realizaban en una sola etapa al tratar el intermediario **224** con  $\alpha$ -(litiometilén)trifenilfosforano.

Esquema 35



En este caso los autores no mencionaron una posible epimerización o racemización, ni tampoco determinaron la pureza óptica de la ciclopentenona obtenida. En este sentido, en la síntesis de (-)-neplanocina A (**2**) publicada por Bestmann y colaboradores<sup>125</sup> se producía una epimerización en el carbono  $\alpha$  al tratar al intermediario **225** en tolueno a 150 °C y 110 bar de nitrógeno de presión (Esquema 36).

## Esquema 36

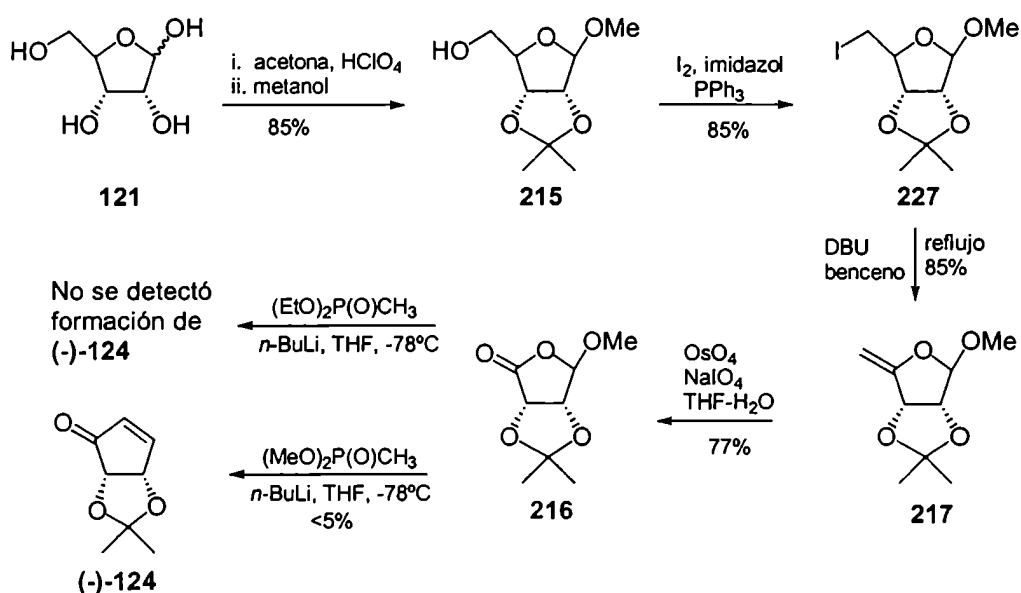


## 5. 2. 1. Preparación del anillo carbocíclico: Síntesis enantioselectiva de

*(1S, 4R, 5S)*-3-[(benciloxi)metil]-4,5-isopropilidéndioxibiclopent-3-en-1-ol (230)

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos en la sección anterior, se decidió preparar la ciclopentenona (-)-124 a partir de D-ribosa (121) utilizando la metodología desarrollada por Turner y colaboradores.<sup>116</sup> La misma presentaba la ventaja de utilizar un material de partida asequible y abundante, además de requerir de sólo cuatro pasos de reacción para acceder al intermediario deseado. Por otro lado, los resultados informados por Borchardt y colaboradores eran muy alentadores con respecto a los rendimientos globales.

## Esquema 37

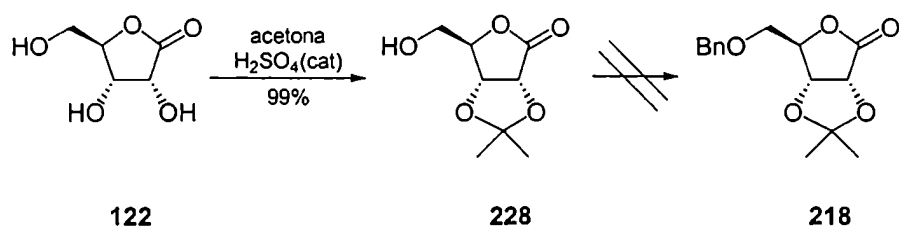




De esta forma, el tratamiento de D-ribosa (**121**) con acetona en presencia de ácido perclórico seguido de tratamiento con metanol condujo al metil glicósido **215** con 85% de rendimiento.<sup>126</sup> La lactona **216** se preparó sin inconvenientes, con un 47% de rendimiento total a partir de **121** a través del enol éter **217** utilizando las mismas condiciones que las descritas en bibliografía.<sup>116</sup> Cuando se trató **216** con metil dietilfosfonato de litio no se detectó la formación del producto deseado en las condiciones de reacción ensayadas. En cambio, el tratamiento de **216** con metil dimetilfosfonato de litio condujo a la formación del producto deseado (-)-**124** pero con muy bajos rendimientos y en forma no reproducible (Esquema 37). A pesar de que se intentó mejorar los resultados obtenidos variando las condiciones de la reacción, esto no fue posible por lo que se descartó la utilización de esta estrategia. Los resultados obtenidos coincidieron con los informados por Turner y colaboradores<sup>116</sup> y, lamentablemente, no se logró reproducir los resultados originalmente descriptos por Bordhardt<sup>121</sup> en la reacción de ciclación intramolecular.

Se decidió entonces encarar la preparación de la ciclopentenona **211** utilizando la metodología publicada para la síntesis de (-)-neplanocina A (**2**).<sup>124</sup> Se empleó D-ribono-1,4-lactona (**122**) como producto de partida. Este compuesto tratado con acetona en medio ácido dio lugar a la formación del isopropilidén **228** con muy buen rendimiento.<sup>127-129</sup> La resistencia del grupo bencilo tanto al medio ácido como básico y la posibilidad de eliminar este grupo por hidrogenólisis en la última etapa de preparación de neplanocina C, lo convertían en un excelente candidato como grupo protector del hidroxilo primario (Esquema 38).

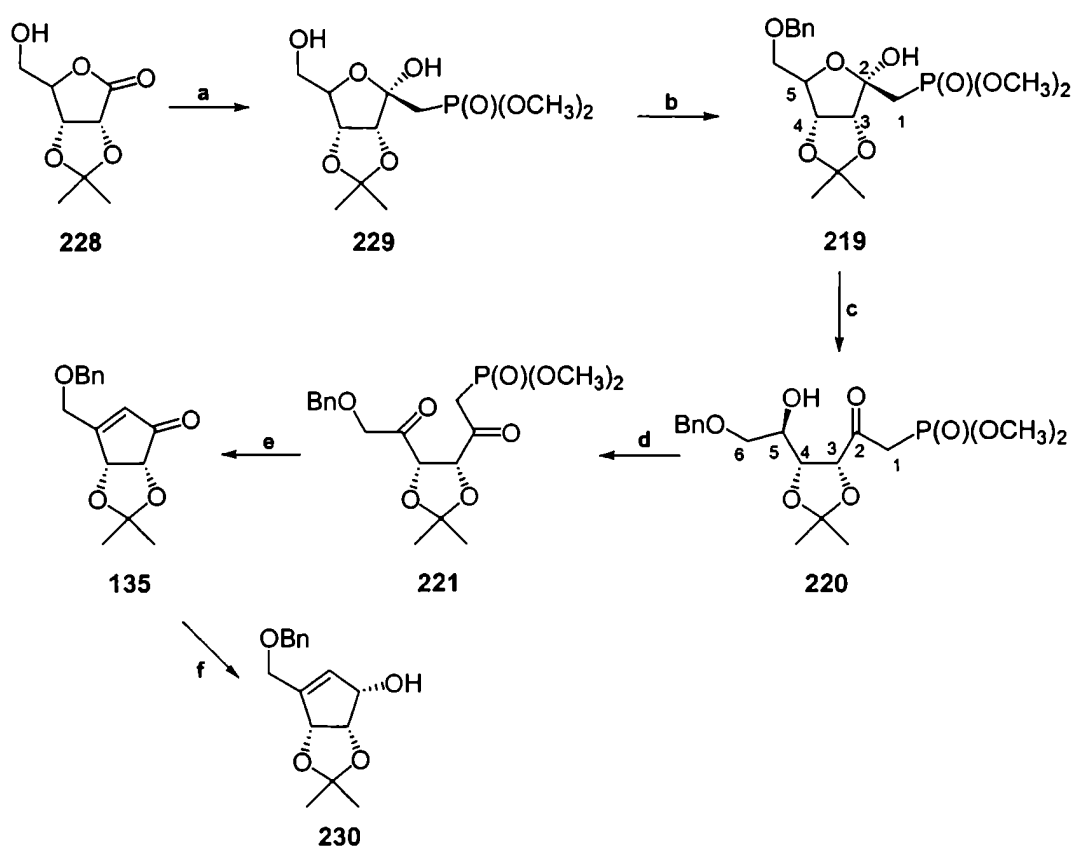
Esquema 38



Si bien se ensayaron diferentes métodos para la protección del hidroxilo primario como un éter bencilico, todos ellos fallaron. Por ejemplo, la generación *in situ* de ioduro de bencilo por tratamiento con hidruro de sodio, bromuro de bencilo e ioduro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano,<sup>130</sup> tratamiento con óxido de plata/bromuro de bencilo<sup>131</sup> y tratamiento con bromuro de bencilo, hidruro de sodio en dimetilformamida no fueron satisfactorios. Ninguno de los métodos ensayados resultó apropiado. No sólo se obtenía el producto deseado con muy bajo rendimiento sino también se producía una significativa pérdida del material de partida debido, probablemente, a la apertura del anillo de la lactona **228** por el medio básico de reacción.

Se decidió cambiar el estado de oxidación del C-1 antes de realizar la protección del hidroxilo primario para evitar esta apertura del ciclo. El lactol resultante podría ser más resistente al medio básico requerido para la reacción de bencilación. Por este motivo, se trató la lactona **228** con exceso de dimetil metilfosfonato de litio en tetrahidrofurano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  para dar el lactol **229** con elevada diastereoselectividad y con 77% de rendimiento (Esquema 39).

Esquema 39



**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ,  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 min, 78 %; (b)  $\text{BrBn}$ ,  $\text{NaH}$ , DMF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 30 min, 92 %; (c)  $\text{KOH}$ , MeOH, ta, 20 h, 77 %; (d)  $\text{CrO}_3$ , piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 12 h; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , éter 18-crown-6, benceno,  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 40 min, 35 % (desde **220**); (f)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 15 min, 100%.

Como se observará en otros casos también, el grupo isopropilidén y el anillo de cinco miembros, conforman un sistema bicíclico con la cara  $\alpha$  muy poco expuesta, dando exclusivamente el producto de ataque por la cara  $\beta$ . El análisis del espectro de RMN protónico de **229** indicaba la presencia de un único diastereoisómero producto del ataque del dimetilfosfonato de litio por la cara  $\beta$ . El H-3 presentaba una señal como un doblete centrado a 4,95 ppm ( $J = 5,8\text{ Hz}$ ). El hidrógeno vecino, H-4, se observaba como un

triplete distorcionado a 4,35 ppm, ya que este último también se acoplaba con H-5 con una constante de acoplamiento similar (aproximadamente 6 Hz). Entre 3,7 y 3,9 ppm se observaban las señales correspondientes a los grupos metoxilos unidos al átomo de fósforo como sendos dobletes con constantes de acoplamiento P-H a tres enlaces cercanas a 11 Hz y un sistema fuertemente acoplado correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno (H-6<sub>a,b</sub>). El grupo metileno (H-1<sub>a,b</sub>) directamente unido al átomo de fósforo se observaba como un multiplete centrado en 2,34 ppm. Por último, los singuletes observados a campos mayores correspondían a los grupos metilos del acetónido (Figura 9).

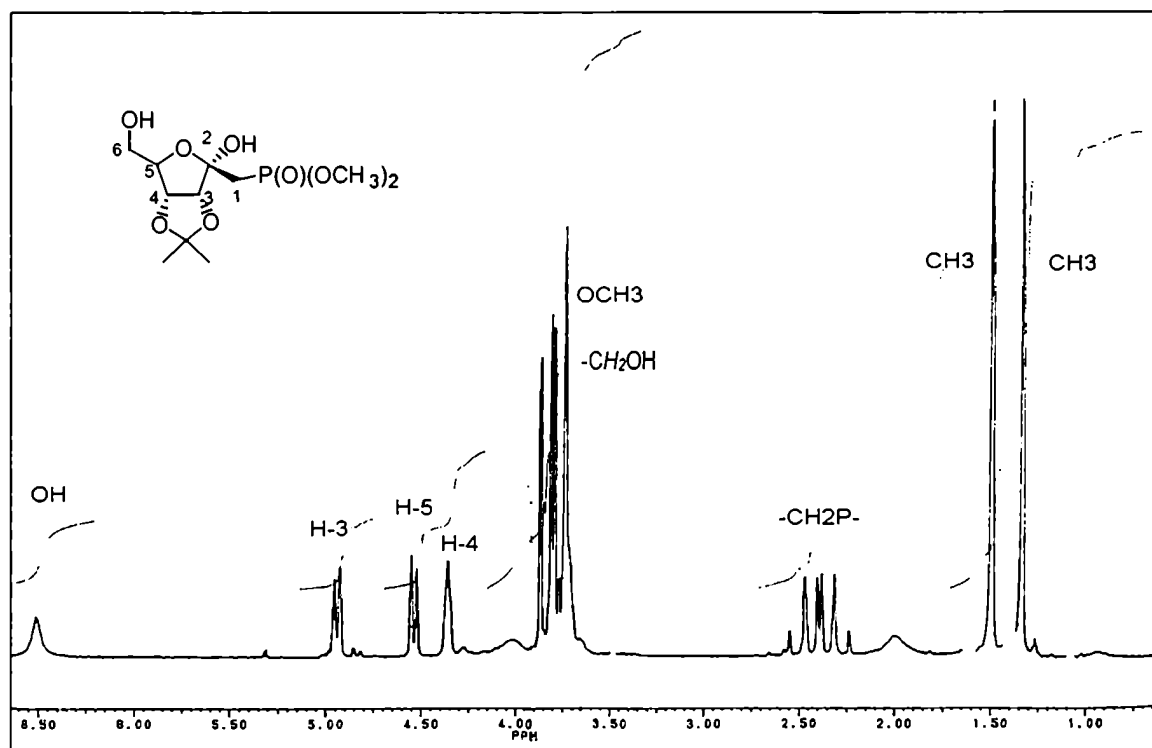
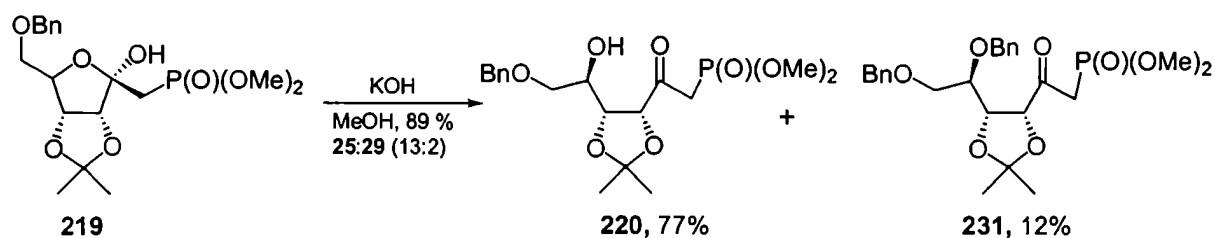


Figura 9. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 229

El hidroxilo primario del lactol **229** se protegió como éter bencílico por tratamiento con bromuro de bencilo e hidruro de sodio en dimetilformamida dando lugar a **219** con un rendimiento de 92%. Una vez obtenido este intermediario en forma reproducible y con buenos rendimientos, se siguió una metodología similar a la descrita para la síntesis de neplanocina A para la preparación del ciclopentenol alílico **230**.<sup>124</sup> De esta forma, se trató al lactol **219** con hidróxido de potasio en metanol para dar **220** como producto principal con un 77% de rendimiento y un producto secundario **231** (Esquema 40).

## Esquema 40



La asignación de la estructura del producto secundario **231** se realizó en base al análisis de los espectros de masa (FAB) y de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , COSY, HETCOR). El espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **231** (Figura 10) era muy similar al espectro del producto deseado **220** (Figura 11), aunque presentaba una señal adicional correspondiente a una unidad de éter bencilico. De esta forma, el espectro de RMN protónico de **231** presentaba un doblete centrado en 4,60 ppm correspondiente a H-3 con una constante de acoplamiento de 6,3 Hz, un sistema AB fuertemente acoplado centrado en 4,53 ppm que correspondía a los dos hidrógenos no equivalentes bencilicos, un triplete centrado en 4,40 ppm correspondiente a H-4 con una constante de acoplamiento de 6,0 Hz, la señal correspondiente a H-5 se observaba como un multiplete entre 3,8 y 3,9 ppm, los protones no equivalentes H-6<sub>a,b</sub> se observaban como dos señales separadas. Se observaba un mayor desdoblamiento de los hidrógenos no equivalentes unidos al C-1 (H-1<sub>a,b</sub>) en comparación con las mismas señales de **229**. Las diferencias más importantes entre **220** y **231** se registraban en el multiplete de la zona aromática que, en el caso de **220** integraba para cinco hidrógenos, en cambio, en el caso de **231**, para diez. Además, el sistema AB que presentaba **231** alrededor de 4,74 ppm ( $J = 11,6$  Hz), ausente en el caso de **220**, confirmaba la presencia de un éter bencilico adicional. El espectro de RMN de carbono-13 también indicaba la presencia de este grupo bencilico adicional en **231** ya que se observaba la presencia de dos grupos metilenos a 73,5 y 73,1 ppm respectivamente (en el caso del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **220** se observaba sólo dos señales metilénicas en esa zona) (Figura 12). Los espectros de masa respectivos confirmaron la presencia de este sustituyente adicional. En el caso de **220** (impacto electrónico) se observaba un ion molecular de 403 unidades de masa, en cambio el espectro de masa de **231** (FAB, iones positivos) mostraba un pico en 493 unidades de masa que correspondía al ion molecular protonado.

La formación del producto secundario **231** se produjo, probablemente, como consecuencia del medio básico utilizado para la protección de **229**. El lactol **219** sufría una apertura parcial seguida de bencilación del alcohol secundario generado (C-5) para conducir al derivado dibencilado **231**. Los compuestos **219** y **231** eran indiferenciables en el análisis por cromatografía en placa delgada y el subproducto se encontraba

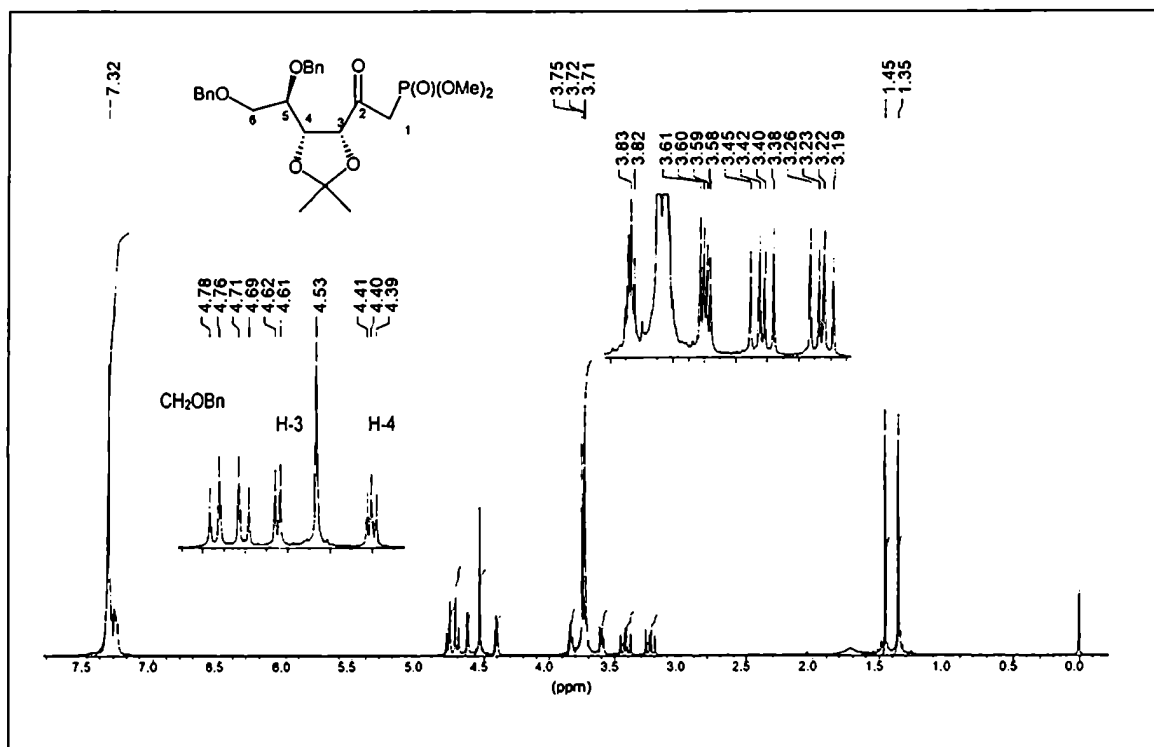


Figura 10. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 231

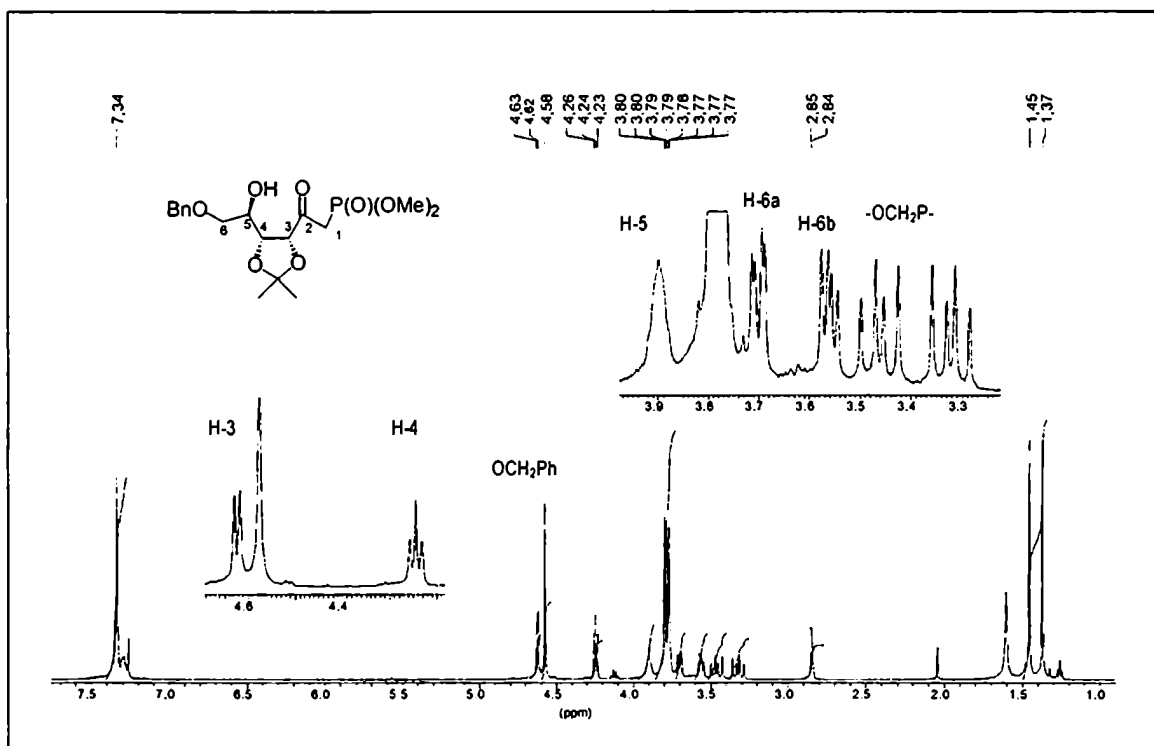
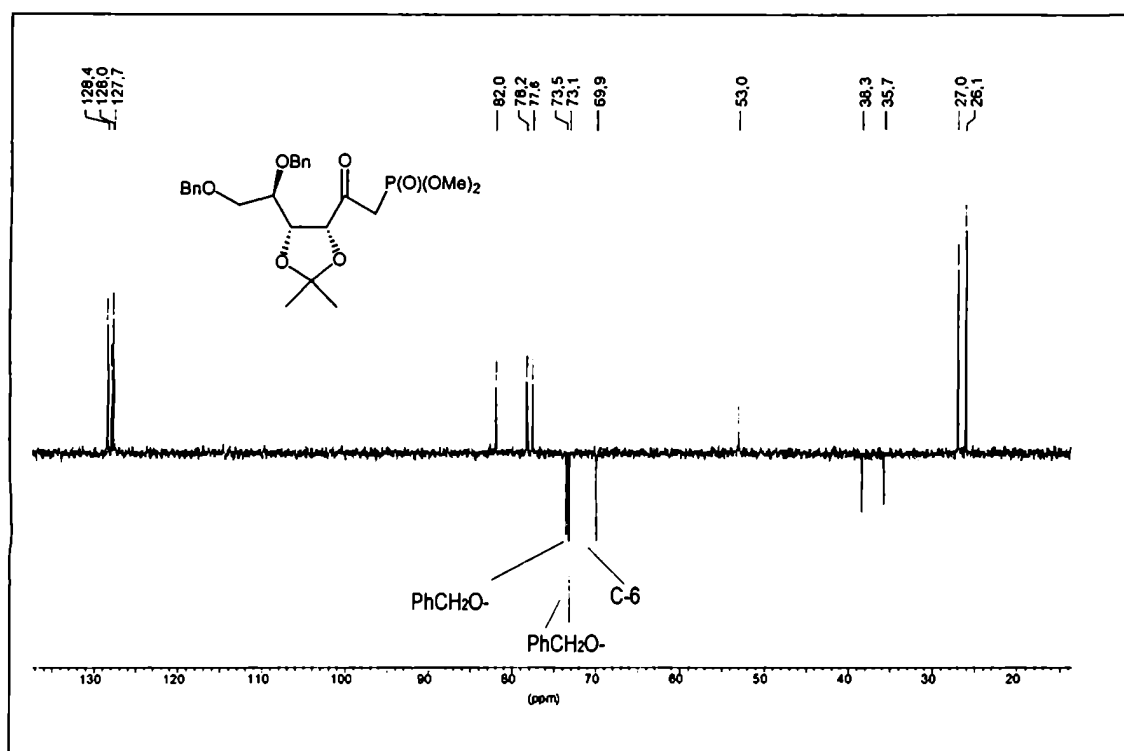


Figura 11. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 220

Figura 12. Espectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **231**

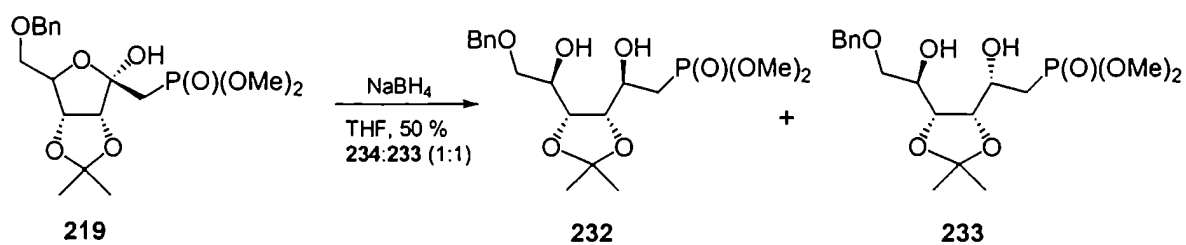
en mucha menor proporción. Una vez realizada la hidrólisis de **219**, la estructura de **231** no se modificaba y ahora sí se podía observar por cromatografía en placa delgada la presencia del mismo.

El tratamiento de **220** con el reactivo de Collins dio lugar a la dicetona **221**, la cual por reacción con carbonato de potasio en benceno anhidro en presencia de éter 18-crown-6 condujo al producto de ciclación intramolecular con un rendimiento global de 35%. Esta reacción de ciclación fue un punto crítico en la preparación del anillo carbocíclico. Si bien se intentó mejorar este rendimiento no se obtuvieron resultados satisfactorios. Todos los métodos descritos involucraban una reacción de tipo Wittig para la formación del anillo de cinco miembros. Los rendimientos informados eran muy variables, algunos llegaban a apenas un 50% en el mejor de los casos.<sup>124</sup> Aunque la dicetona **221** se obtenía limpiamente de **220**, se intentó optimizar esta oxidación empleando condiciones más suaves como la reacción de Swern. De esta forma, el tratamiento de **220** con cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido<sup>132</sup> condujo a una mezcla compleja de productos de oxidación parcial junto con el compuesto deseado **221** (Esquema 39).

También se ensayaron diferentes métodos para realizar la reacción de Homer-Emmons intramolecular. Por ejemplo, **221** se trató con hidruro de sodio como base en diglime o tetrahidrofurano.<sup>133</sup>

Alternativamente, se empleó DBU como base en presencia de cloruro de litio como catalizador y acetonitrilo anhidro como solvente.<sup>134</sup> Todos estos métodos conducían al producto deseado pero con bajos rendimientos que resultaban poco prácticos desde el punto de vista sintético.

Paralelamente, se intentó obtener la dicetona **221** por apertura reductiva del lactol **219**<sup>133</sup> y posterior oxidación del diol resultante. Se trató **219** con borohidruro de sodio en etanol o tetrahidrofurano para dar una mezcla diastereomérica 1:1 de los dioles **232** y **233**. (La asignación de la configuración absoluta de C-2 se puede intercambiar. El único interés de estos compuestos era su oxidación posterior a la dicetona correspondiente **221**).



Los distintos métodos de oxidación utilizados con cada diol por separado (**232** o **233**) dieron lugar a mezclas de productos de oxidación parcial junto con la dicetona deseada **221**.

Como ninguno de los métodos ensayados condujo a resultados satisfactorios, se decidió continuar con la síntesis utilizando la metodología descrita para la obtención de la ciclopentenona **135** mediante el tratamiento con carbonato de potasio en benceno en presencia de 18-crown-6 como catalizador de transferencia de fase.

La ciclopentenona **135**, tratada con borohidruro de sodio en presencia de sales de cerio, condujo diastereoselectivamente al alcohol alílico **230** con excelente rendimiento.<sup>107</sup> Nuevamente, y al igual que en el caso de la obtención del fosfonato **229**, la presencia del grupo isopropilidén bloqueaba totalmente la cara  $\alpha$  impidiendo el acercamiento del hidruro por esta cara y, por lo tanto, provocando una elevada diastereoselectividad facial. En efecto, la presencia del alcohol epímero en C-1 no se detectaba.

El espectro de RMN protónico de **230** confirmaba la estructura de este intermediario. El hidrógeno vinílico (H-2) se observaba como un singlete a 5,80 ppm, H-4 se observaba como un doblete centrado en 4,97 ppm con una constante de acoplamiento de 5,5 Hz, H-5 se observaba como un triplete a 4,76 ppm con una constante de acoplamiento de 5,5 Hz, ya que este hidrógeno se acoplaba tanto con H-4 como con H-1 y, por último, la señal correspondiente a H-1 se observaba superpuesta con el sistema AB correspondiente al grupo metileno bencílico a 4,56 ppm (Figura 13). El espectro de carbono-13 también

resultó coherente con la estructura de **230** presentando una señal a 73,4 ppm correspondiente a C-1, mientras que las señales correspondientes a C-4 y C-5 se desplazaban a campos más bajos comparados



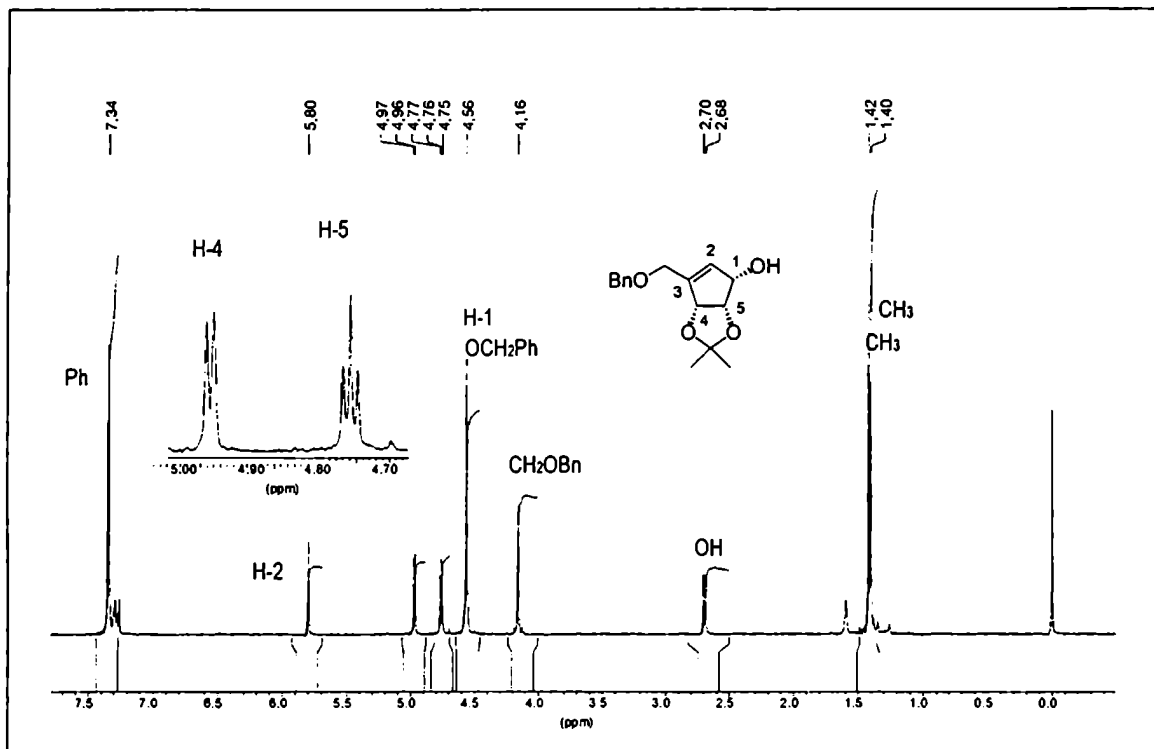


Figura 13. Espectro de RMN-1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 230

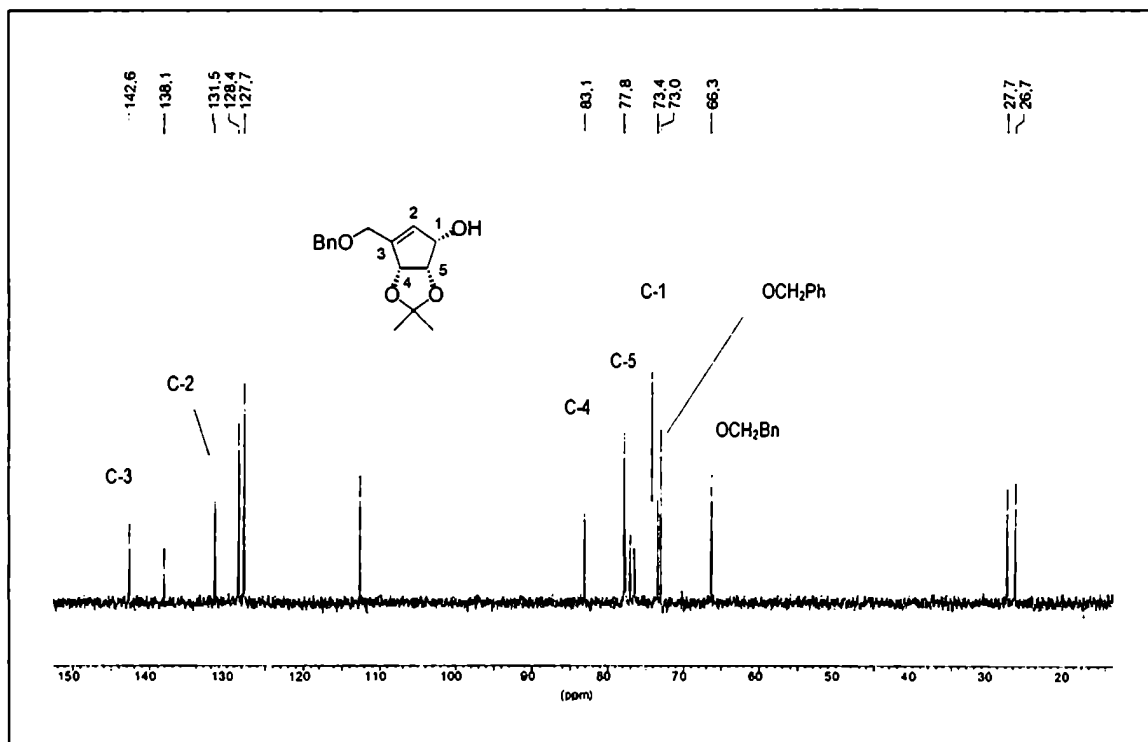
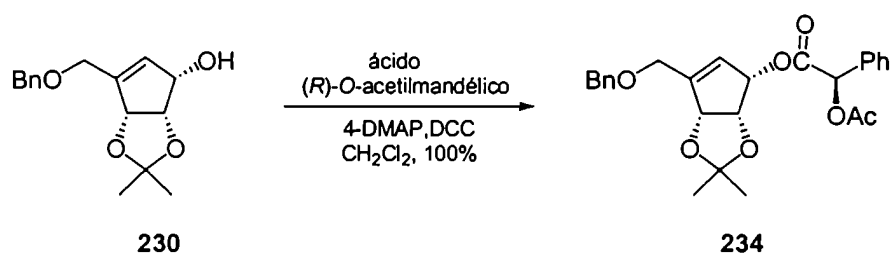


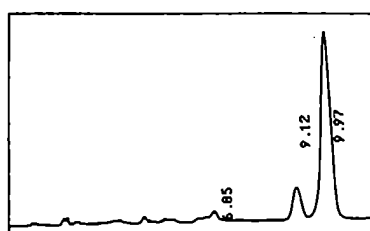
Figura 14. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 230

con las mismas señales de la ciclopentenona **135**, observándose a 83,1 y 77,8 ppm, respectivamente (Figura 14).

Varios autores han informado que reacciones de ciclación intramolecular de compuestos estructuralmente relacionados transcurrían con racemización parcial<sup>116,123-125</sup>. En ninguno de los trabajos en los que se encontraba descrita la preparación del ciclopentenol **230** o análogos estaba calculada la pérdida de la pureza óptica de estos intermediarios sintéticos. Dado que el objeto final de disponer de un método general de preparación de neplanocina C y análogos involucraría una evaluación antiviral posterior, se decidió determinar el exceso enantiomérico del ciclopentenol **230**. La preparación de los ésteres de uno de los ácidos *O*-acetilmandélico resultaba apropiada para este fin. De esta forma, se trató **230** con ácido (*R*)-*O*-acetilmandélico y dicitohexilcarbodiimida en presencia de 4-dimetilaminopiridina para dar el éster **234** como mezcla de diastereoisómeros.<sup>135</sup>



El espectro de resonancia magnética nuclear protónica de la mezcla de diastereoisómeros **234** obtenido no permitió determinar la proporción de los mismos debido a su complejidad. En consecuencia, se decidió analizar la mezcla por cromatografía líquida de alta resolución. El perfil de elución obtenido mostró dos picos con tiempos de retención de 9,12 y 9,97 minutos, respectivamente (Figura 7). A partir de esta proporción de diastereoisómeros se calculó el exceso enantiomérico (ee 77%) que confirmó la racemización parcial producida por el medio básico utilizado en la reacción de tipo Wittig.



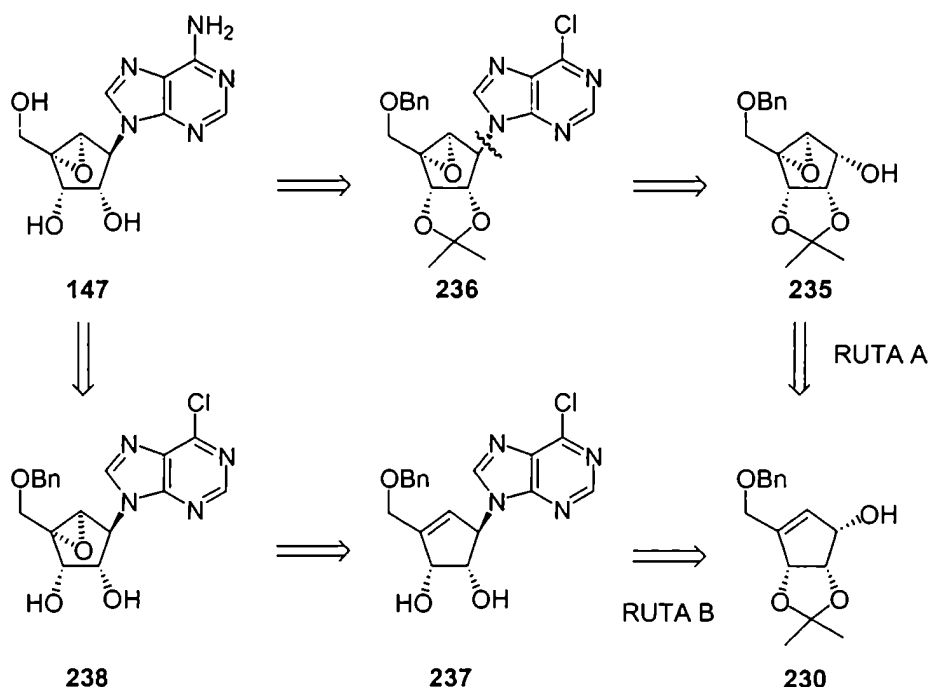
tr [min]	área
9,12	85061
9,97	657269

Figura 15. Perfil de elución de **234** (CLAR)

### 5. 2. 2. Acoplamiento del anillo carbocíclico con la base heterocíclica

Una vez disponible el alcohol **230**, se consideraron dos estrategias alternativas para la síntesis enantioselectiva de neplanocina C como se indica en el análisis retrosintético presentado en el Esquema 41.

Esquema 41

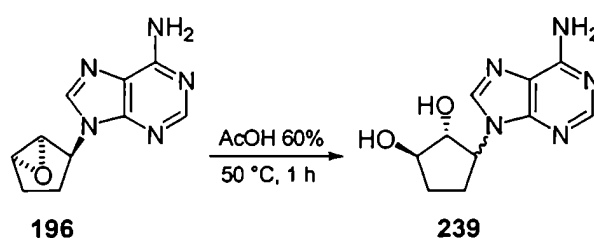


*Ruta A:* obtención del sistema bicíclico por reacción de epoxidación diastereoselectiva del alcohol alílico **230** dirigida por el hidroxilo  $\alpha$  de acuerdo a la regla de Hembest<sup>109</sup> y posterior condensación del intermediario **235** con 6-cloropurina en condiciones de Mitsunobu, obteniéndose el precursor avanzado **236**, el cual se convertiría en la molécula blanco **147** a través de una reacción de amonólisis y posterior desprotección de los grupos isopropilidén y bencilo.

*Ruta B:* condensación del alcohol alílico **230** con 6-cloropurina, desprotección de los grupos hidroxilos secundarios para dar el intermediario **237**, el cual sería epoxidado diastereoselectivamente para dar el intermediario avanzado **238** que, luego de amonólisis y desprotección del hidroxilo primario, conduciría a la molécula blanco (-)-neplanocina C (**147**).

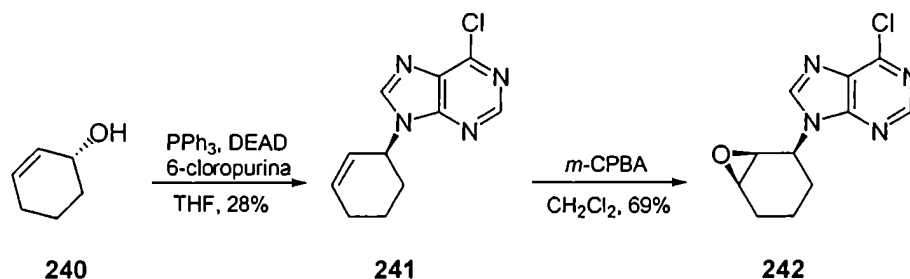
La ruta A parecía más directa y presentaba la ventaja de que se realizaba el acoplamiento de Mitsunobu con el sistema bicíclico ya armado, lo que implicaba un menor número de pasos sintéticos una vez incorporada la base. Por otro lado, ya se habían realizado reacciones de epoxidación con alcoholes alílicos resultando las mismas muy rápidas, con excelentes rendimientos y con una diastereoselectividad muy alta debido a la presencia del grupo hidroxilo alílico, obteniéndose únicamente el diastereoisómero *syn* según lo predicho por la regla de Hembest.<sup>109</sup> El inconveniente más serio que presentaba esta ruta era que debía removerse el grupo isopropilidén en presencia de un grupo epoxi, ya que, los métodos descriptos para esta desprotección empleaban medio ácido.

Con el objeto de determinar si la ruta A era apropiada, se trabajó con un modelo simple como el compuesto **196** para estudiar condiciones de hidrólisis del acetónido compatibles con la presencia del anillo de tres miembros. Se trató **196** con ácido acético 60% a 50 °C, una metodología suave utilizada para clivar el grupo isopropilidén.<sup>136</sup> Se observó que el epóxido no era resistente a estas condiciones, ya que se obtenía el diol correspondiente **239** en 1 h de reacción. La eliminación del grupo isopropilidén requería al menos 12 h a la misma temperatura, por lo tanto, se descartó este método. Se evaluaron otros métodos suaves de hidrólisis del acetónido con el mismo modelo, por ejemplo, el tratamiento con *p*-toluensulfonato de piridonio en metanol a 65 °C,<sup>137</sup> o con resina Dowex 50W (H<sup>+</sup>) en agua a 70 °C.<sup>138</sup> Estos procedimientos conducían a la apertura del grupo epóxido mucho más rápido que a la hidrólisis del grupo isopropilidén. Teniendo en cuenta que el resto de los métodos conocidos para hidrolizar el grupo isopropilidén requerían un medio ácido más fuerte que los ensayados, se concluyó que la presencia del grupo epóxido era incompatible con las condiciones requeridas por esta etapa.



La ruta B presentaba la ventaja de que se realizaba el acoplamiento de tipo Mitsunobu con un alcohol alílico, mucho más reactivo que el epoxialcohol **235**, lo que posibilitaría obtener un mayor rendimiento en este paso. Ahora bien, por esta ruta, la reacción de epoxidación se realizaría en presencia de la base purínica en posición alílica. Este sustituyente, además de ser potencialmente susceptible a oxidación en la posición N-1<sup>139</sup> por acción del agente epoxidante, al ser atractor de electrones, podría bajar la reactividad del doble enlace frente a un electrófilo como el peróxido utilizado en la reacción de

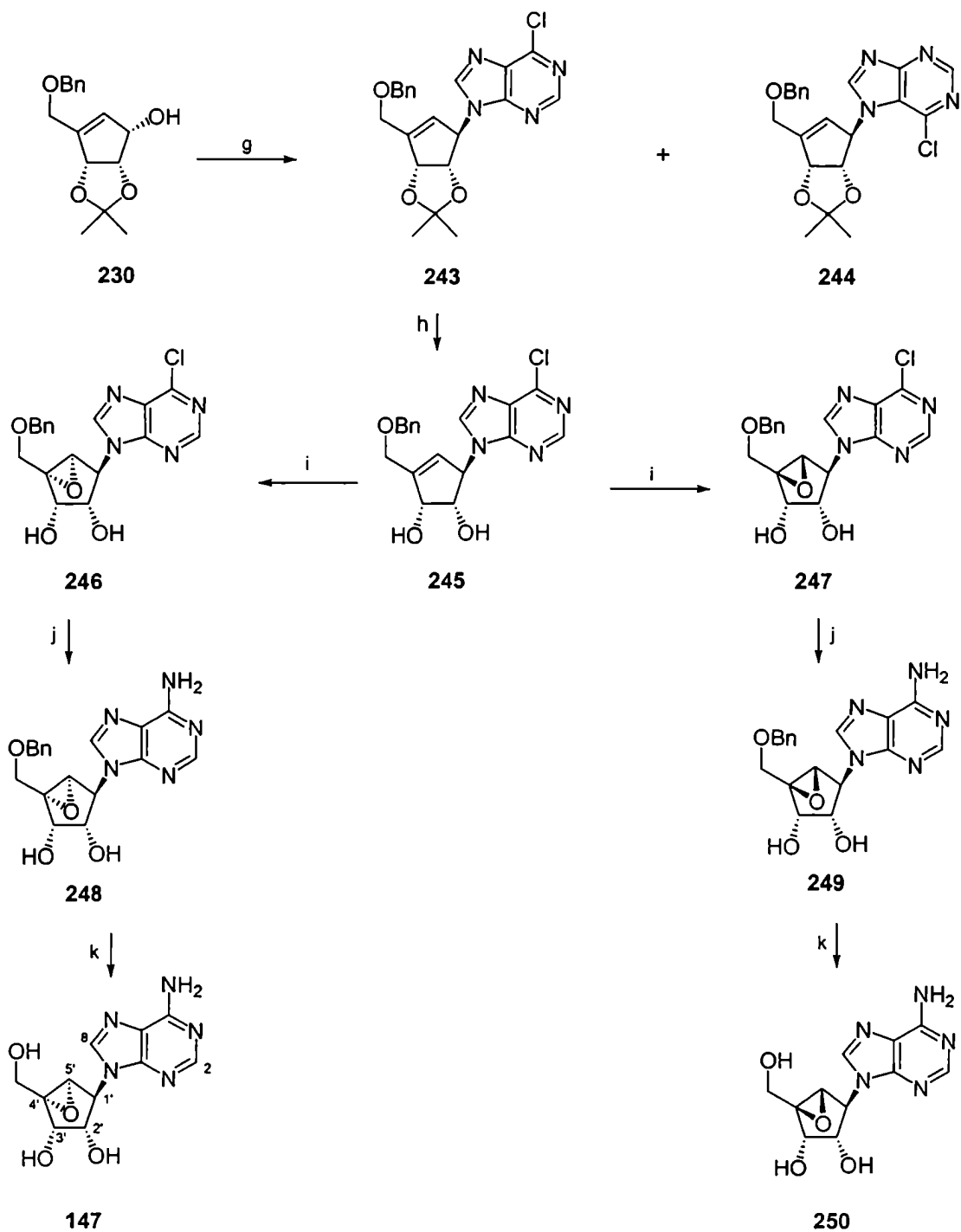
epoxidación. Se investigó la reacción de epoxidación utilizando como modelo sencillo el compuesto **241**. Este nucleósido se obtuvo por acoplamiento de Mitsunobu entre ciclohexenol (**240**) y 6-cloropurina (se muestra sólo un enantiómero en los esquemas).



El compuesto insaturado **241** se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico obteniéndose como producto principal el derivado epoxidado **242** con un 69% de rendimiento. No se detectaron productos de oxidación de la base purínica, por lo tanto esta ruta B parecía factible y merecía ser estudiada. Aún en el caso de que se produjera oxidación en la base, este hecho se podría revertir ya que los *N*-óxidos purínicos podrían reducirse por hidrogenación catalítica.<sup>139</sup> Cabe señalar que el espectro de RMN protónico del producto crudo de reacción mostró la presencia de un producto secundario muy minoritario probablemente correspondiente al epóxido  $\alpha$ , el producto de epoxidación por la cara opuesta a la base purínica. Debido a que la base se encontraba en posición alílica, se postuló que la misma dirigía la reacción de epoxidación dando como resultado una alta diastereoselectividad en favor del epóxido  $\beta$ . Es probable que la base se haya coordinado con el agente epoxidante influyendo en el curso estereoquímico de la reacción.

Teniendo en cuenta los resultados expuestos, se decidió continuar la síntesis de la molécula blanco **246** a través de esta segunda estrategia (ruta B, Esquema 12). Se acopló el alcohol alílico **230** con 6-cloropurina en condiciones de Mitsunobu obteniéndose como producto mayoritario el derivado alquilado en *N*-9 (**243**) y una pequeña cantidad del derivado alquilado en *N*-7 (**244**). En este caso, la purificación del producto de reacción fue muy engorrosa, obteniéndose el compuesto **243** con trazas de azodicarboxilato de dietilo reducido (subproducto de la reacción). Se realizó la hidrólisis del grupo isopropilidén por tratamiento con ácido acético 60% a 50 °C durante 20 h obteniéndose el diol **245** con un 40 % de rendimiento a partir del alcohol **230**. Como se mencionó anteriormente, el acoplamiento de Mitsunobu con un alcohol alílico suele dar mejores rendimientos que con otros alcoholes secundarios por ser los primeros más reactivos. Efectivamente, en este caso se obtuvo un buen rendimiento (40% dos pasos a partir de **230**) y un tiempo de reacción corto (1 hora) a pesar de que la 6-cloropurina no es un buen nucleófilo y los rendimientos en las reacciones de acoplamiento en condiciones de Mitsunobu suelen ser bajos.

## Esquema 42



Reactivos y condiciones: (g) 6-cloripurina, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, Ar, ta, 1 h; (h) AcOH 60%, 50°C, 24 h, 40 % desde **230**; (i) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → ta, 10 días, 63 % (**246**:**247**, 1,5:1); (j) NH<sub>3</sub>-MeOH, 70 °C, 4 h, 75 % para **248**, 63 % para **249**; (k) Pd/C, H<sub>2</sub>(g), MeOH, 3 atm, ta, 4 h, 88 % para **147**, 72 % para **250**.

El compuesto **245** se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno, no observándose reacción en las primeras 24 horas a temperatura ambiente. Lentamente comenzó a observarse por cromatografía en placa delgada, la aparición de dos productos de reacción con relación de frente levemente superior al producto de partida. La mezcla se agitó durante diez días a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del producto de partida por ccd. Se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros **246** y **247** en relación 1,5:1. A pesar de que los diastereoisómeros **246** y **247** presentaron valores de relación de frente muy similares, fue posible separar la mezcla por cromatografía en columna (sílica gel). La reacción de epoxidación fue extremadamente lenta, probablemente por la presencia de la base purínica atractora electrones. Por otro lado, la competencia entre la base en posición  $\alpha$  y los dos grupos hidroxilos  $\beta$  por coordinar al agente epoxidante, condujo a una baja diastereoselectividad de la reacción.

Los espectros de RMN protónicos de **246** y **247** resultaron esenciales para la asignación de la estereoquímica de cada uno (Figuras 16 y 17). El espectro de resonancia magnética nuclear protónica de **246** presentaba un singulete a 5,06 ppm correspondiente al protón pseudoanomérico (H-1'), en cambio la señal correspondiente al mismo hidrógeno de **247** se observaba como un doble doblete centrado en 5,02 ppm con constantes de acoplamiento de 6,6 y 1,1 Hz, respectivamente. Debido a que el valor de la constante de acoplamiento H-H ( $J_{H-H}$ ) depende del ángulo dihedro que existe entre los mismos, ésta está directamente relacionada con la conformación del sistema. Como se discutió en la introducción, en estos sistemas bicíclicos la conformación es prácticamente rígida, por lo que el valor de la constante de acoplamiento resulta muy útil como información conformacional. Por lo tanto, la diferencia en la multiplicidad observada se debía a la conformación que presentaba cada sistema bicíclico según el anillo de tres miembros se encontrara en la cara  $\alpha$  o  $\beta$  del precursor del carbanucleósido.

El tratamiento de **246** con amoníaco metanólico a 70 °C dio lugar al derivado de adenosina **248** con 75% de rendimiento el cual, luego de hidrogenación catalítica, condujo a la molécula blanco (-)-neplanocina C (**146**) con 88% de rendimiento. Afortunadamente, al igual que en el caso de los derivados 5'-*nor* (cáp. 4), donde se obtuvo un 82% de rendimiento en la reacción de amonólisis, el epóxido resultó resistente a las condiciones de reacción, no detectándose productos de apertura. En forma similar, **247** se transformó en **249**, el cual se convirtió en el nucleósido carbocíclico **250** con rendimientos ligeramente inferiores.

El compuesto **250** no mostró actividad contra los virus: HSV-1, HCMV, Estomatitis Vesicular (VSV) y virus Junin.

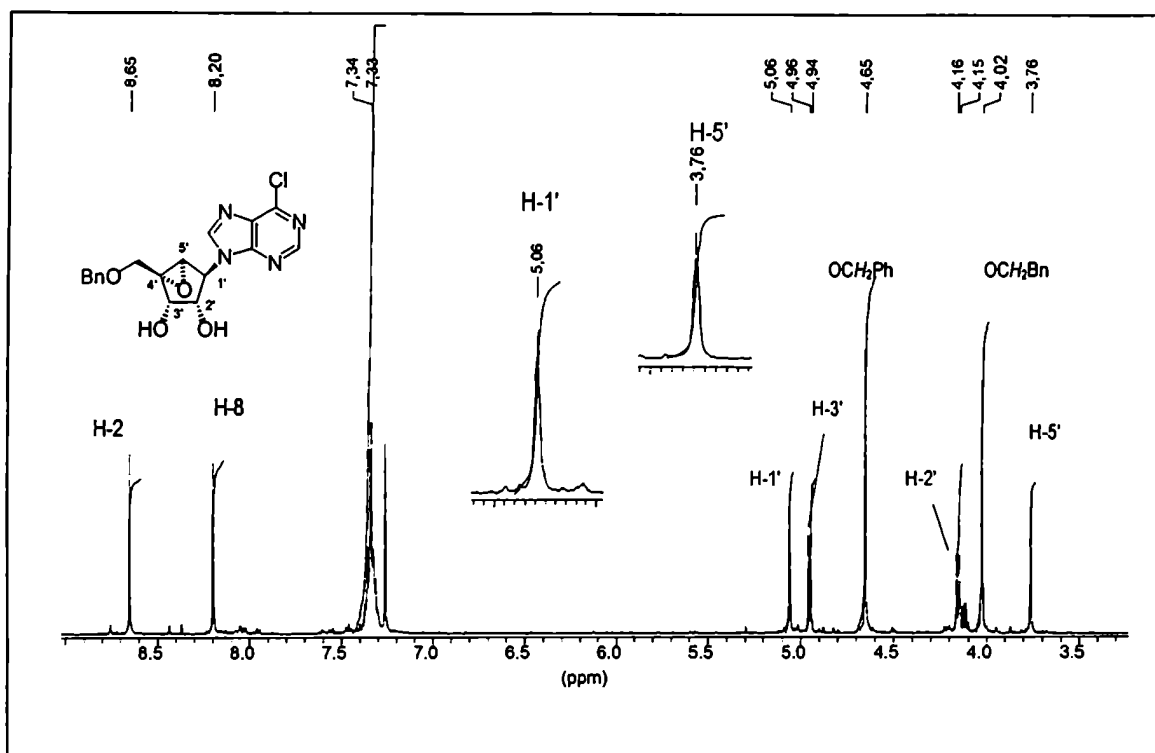


Figura 16. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 246

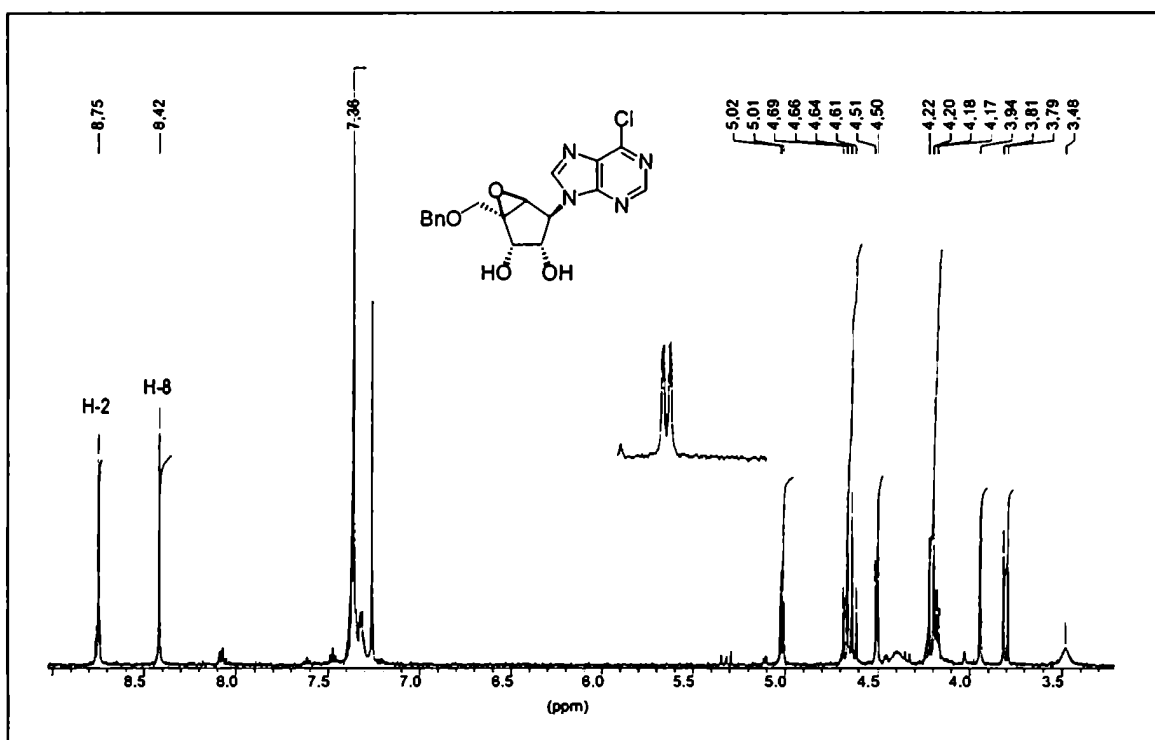


Figura 17. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 247



Los resultados obtenidos mostraban que el diastereoisómero **247** era más labil frente al medio básico que **246**. Analizando las estructuras espaciales de estos diastereoisómeros (Figura 18), se observa que cuando el epóxido se encuentra en la cara  $\beta$  (**247**), está más expuesto al ataque de nucleófilos como el amoníaco, en cambio, en el caso de **246** donde el epóxido se encuentra en la cara  $\alpha$ , la presencia de los sustituyentes en la cara opuesta impiden el acercamiento del nucleófilo.

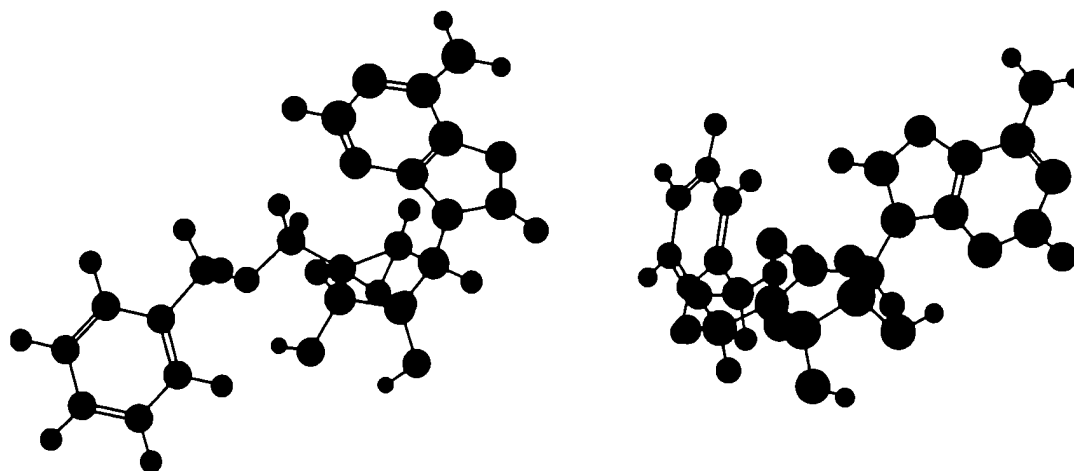


Figura 18: Estructuras de diastereoisómeros 246 y 247

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica de **147** obtenido a 500 MHz (Figura 19) fue idéntico al publicado para neplanocina C natural.<sup>114</sup> Las señales a campos bajos (8,14 y 8,09 ppm) corresponden a los hidrógenos de la purina, H-8 y H-2, a 7,23 ppm se observa un singlete ancho que integra para dos hidrógenos correspondiente al grupo amino de la base, entre 4,5 y 5,0 ppm se observa un singlete correspondiente al hidrógeno pseudoanomérico (H-1') y un doblete (H-3') superpuestos con señales anchas de los grupos hidroxilos libres, la señal correspondiente a los hidrógenos no equivalentes del grupo metileno (H-6'<sub>a,b</sub>) se observa como dos dobletes a 3,96 y 3,60 ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento geminal de 12,5 Hz. Estas señales se encuentran superpuestas con las señales correspondientes a los hidrógenos del ciclo, H-2' y H-5', a campos menores se observa la señal de H-2' y a 3,62 ppm se observa el singlete correspondiente al H-5'.

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de neplanocina C natural no se encontraba descrito. En la Figura 20 se presenta el espectro correspondiente al producto sintético **147**, entre 57 y 74 ppm se observan la señal correspondiente al carbono pseudoanomérico (C-1', 57,0 ppm) y cinco señales que corresponden a los carbonos alifáticos oxigenados, mientras que a campos bajos se observan las cinco señales características de adenina.

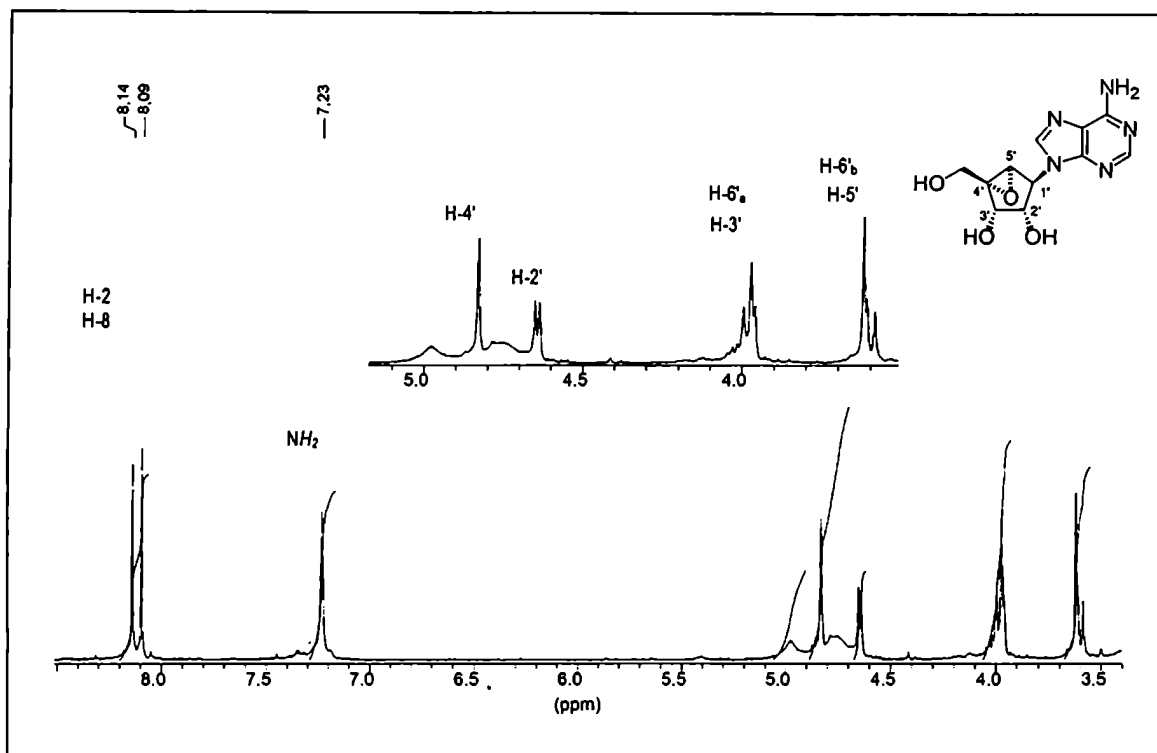


Figura 19. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) de (-)-neplanocina C (147)

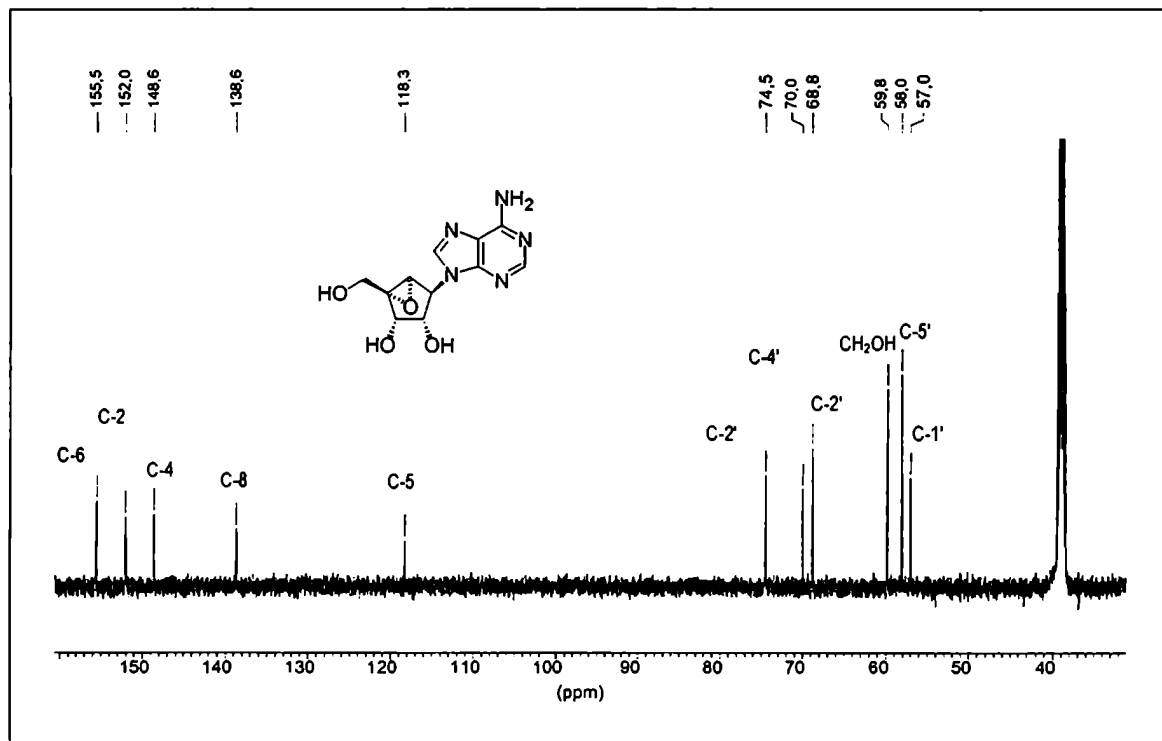


Figura 20. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) de (-)-neplanocina C (147)

### 5. 3. Estudios conformacionales

Comparando las señales correspondientes a los hidrógenos del carbociclo (H-1', H-2', H-3' y H-5') de cada par de diastereoisómeros a lo largo del esquema sintético (Tabla 3) se observa que el valor de las constantes de acoplamiento de los mismos no cambia apreciablemente entre los distintos intermediarios. Estos resultados confirman una vez más, la rigidez conformacional del sistema bicíclico utilizado como unidad de pseudoazúcar.

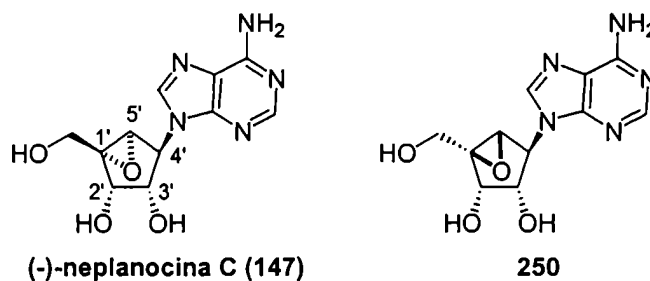
En la serie de intermediarios que poseen el grupo epóxido  $\alpha$  (**246**, **248** y **147**), la multiplicidad observada es casi exactamente la misma en los tres casos, los valores de constantes de acoplamiento presentan muy poca variación. El diastereoisómero  $\beta$  (compuestos **247**, **249** y **250**, respectivamente) muestra un poco más de variabilidad, aunque la misma no es significativa. Se compararon estos valores experimentales con valores calculados a partir de estructuras de mínima energía. Las mismas se obtuvieron por métodos de cálculo *ab initio* usando el programa Gaussian 98W.<sup>140</sup>

	<b>246</b>	<b>248</b>	<b>147</b>	<b>247</b>	<b>249</b>	<b>250</b>
	$\delta$ (m, J)	$\delta$ (m, J)	$\delta$ (m, J)	$\delta$ (m, J)	$\delta$ (m, J)	$\delta$ (m, J)
H-1'	5,06 (s)	4,93 (s)	4,83 (s)	5,02 (dd, 6,6, 1,1)	5,00 (d, 7,6)	4,83 (d, 7,5)
H-5'	3,76 (s)	3,74 (s)	3,62 (s)	3,95 (sa)	3,83 (s)	3,77 (s)
H-2'	4,95 (d, 7,0)	4,85 (d, 7,3)	4,64 (d, 7,3)	4,50 (d, 5,0)	4,35 (d, 5,1)	—
H-3'	4,15 (d, 6,8)	4,14 (d, 6,9)	—	4,18 (t, 5,9)	4,23 (dd, 7,7, 5,4)	—

**Tabla 3.** Señales de hidrógenos del carbociclo en espectros de RMN protónicos (500 MHz);  $[\delta]$ : ppm;  $[J]$ : Hz; s: singulete; d:doblete; sa:singulete ancho; dd:doble doblete. Solvente: **246** y **247**,  $\text{CDCl}_3$ , **248** y **249**,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ; **147** y **250**  $\text{DMSO}-d_6$

De la misma forma que la descrita en el capítulo 4, las estructuras de partida fueron preminimizadas utilizando métodos de mecánica molecular (MM<sup>+</sup>) con el programa Hyperchem 5.0. Se emplearon también métodos semiempíricos (AM1, PM3) pero los mismos debieron ser desechados ya que las constantes de acoplamiento calculadas ( $J_{calc}$ ) a partir de las estructuras obtenidas diferían considerablemente de los valores experimentales. El cálculo de las constantes de acoplamiento se realizó con el programa PCModel, el cual utiliza la ecuación de Altona.<sup>112</sup> Para realizar los cálculos *ab initio* se trabajó con el método de Hartree-Fock con distintos conjuntos de funciones base. Comenzando con un bajo nivel de teoría (3-21G), las estructuras obtenidas se fueron refinando mediante el uso de conjuntos de funciones base cada vez

más grandes. Finalmente, se empleó el conjunto de funciones base 6-31G(d,p) el cual tiene en cuenta la polarización de las nubes electrónicas. El aumento adicional del nivel de teoría no producía cambios apreciables en el aspecto conformacional y si aumentaba mucho el tiempo de cálculo, por lo que se decidió utilizar los resultados a este nivel. Como ya se mencionó, la comparación de los espectros de RMN protónico que se muestra en la Tabla 3, demuestra que la conformación del sistema bicíclico es prácticamente la misma en los distintos intermediarios sintéticos, por lo que resulta válido comparar las constantes de acoplamiento observadas ( $J_{obs}$ ) con las calculadas a partir de la estructura de mínima energía de cualquiera de ellos. Las minimizaciones se realizaron con los productos finales **147** y **250** ya que los mismos presentaban el menor número de átomos y, por este motivo, requerían un menor tiempo de cálculo computacional. Los resultados se muestran en la tabla 4. Se incluyen también, los ángulos dihedros y las constantes de acoplamiento calculadas a partir de la estructura cristalina de neplanocina C <sup>89</sup> que están de acuerdo con los valores experimentales.



Compuesto	$\phi_{H3'-C3'-C4'-H4'}$	$J_{Calc}$	$J_{Obs}$	$\phi_{H2'-C2'-C3'-H3'}$	$J_{Calc}$	$J_{Obs}$	$\phi_{H4'-C4'-C5'-H5'}$	$J_{Calc}$	$J_{Obs}$
Nep C (147)	-90,0	0,71	a	-35,6	5,3	7,3	69,5	2,3	a
<b>250</b>	155,0	7,9	7,5	-32,8	5,64	M	-54,5	2,69	sa
cristalina	-90,7	0,69	—	-24,3	6,6	—	75,6	1,62	—

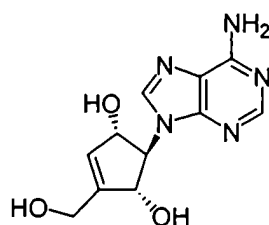
**Tabla 4:** Ángulos dihedros calculados y constantes de acoplamiento calculadas y observadas de neplanocina C (146), su diastereoisómero 250, y a partir de la estructura cristalina de neplanocina C. a = no se observa; m = multiplete; sa = singulete ancho.

#### 5. 4. Conclusiones

En este capítulo se describió la metodología desarrollada para la primera síntesis del isómero natural de neplanocina C, disponiendo de esta forma de un método general para la preparación de nucleósidos carbocíclicos conformacionalmente restringidos empleando un sistema oxabicyclo[3.1.0]hexano como pseudoazúcar. Una vez conseguida la disponibilidad del ciclopentenol **230**, la preparación de la molécula blanco **147** se logró con buenos rendimientos (17,4% en cinco etapas a partir de **230**). En la actualidad, la obtención del anillo carbocíclico **230** podría optimizarse notablemente mediante la utilización de una reacción de RCM a partir de un precursor adecuado según se mencionó en el capítulo 3 de la introducción. Cabe señalar que la utilización de cálculos teóricos de las constantes de acoplamiento de los hidrógenos del anillo carbocíclico a partir de las estructuras de mínima energía fue de suma utilidad para la asignación de las estructuras correspondientes a los intermediarios **246** y **247**.

## 6. Síntesis enantioselectiva de (+)-neplanocina F

### 6. 1. Introducción



(+)-neplanocina F ((+)-207)

Como se mencionó anteriormente (cáp. 5, sección 5. 1), (-)-neplanocina F ((-)-207) es un componente minoritario de la familia de nucleósidos carbocíclicos naturales conocidos con el nombre de neplanocinas.<sup>14,86-88,113,114</sup> Si bien este compuesto no presenta actividad antiviral, pequeñas modificaciones tanto en la base como en el pseudoazúcar podrían conducir a agentes antivirales de importancia farmacológica. Por lo tanto, la disponibilidad de un método general y enantioselectivo de preparación de neplanocina F y compuestos relacionados resulta de sumo interés. Por este motivo, y dado que hasta el momento sólo se encontraba descrita una síntesis que conduce a la mezcla racémica de **207**<sup>141,142</sup> se decidió encarar la síntesis enantioselectiva de (+)-neplanocina F ((+)-207). En este capítulo se presenta la síntesis enantioselectiva de (+)-207 a partir de D-ribono-1,4-lactona (**122**) empleando el ciclopentanol intermedio **230**, también utilizado en la preparación de (-)-neplanocina C (**147**).

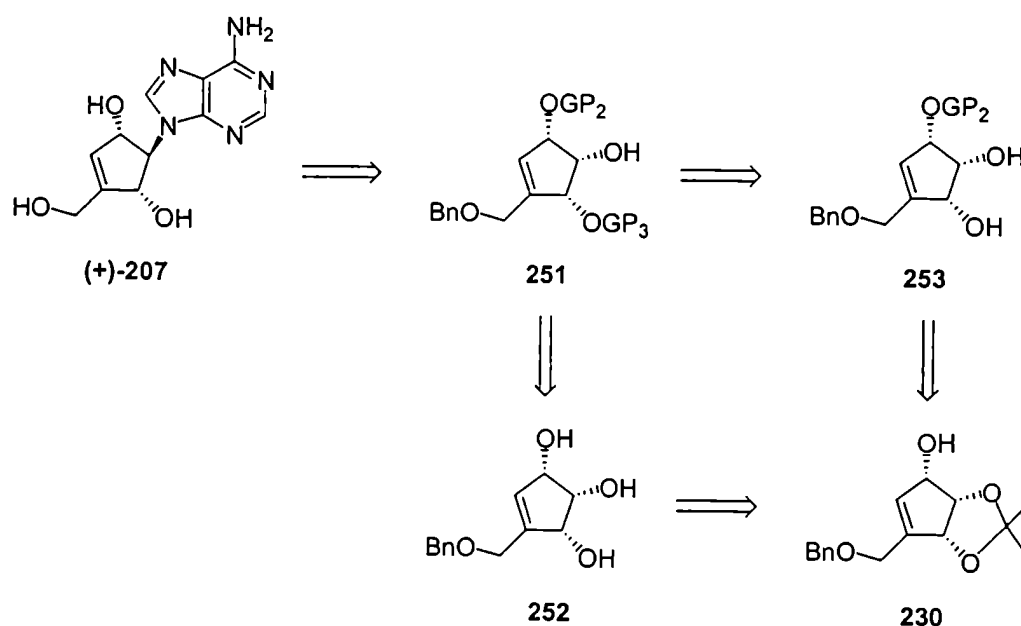
### 6. 2. Síntesis

En el análisis retrosintético esbozado para la preparación de (+)-neplanocina F ((+)-207) se plantea una aproximación convergente por acoplamiento del anillo carbocíclico **251** y la base heterocíclica, en este caso 6-cloropurina (Esquema 43). Se estudiaron dos posibles estrategias para la preparación del anillo carbocíclico protegido convenientemente **251**.

*Ruta A:* más directa, a través del triol **252** por protección selectiva de los grupos hidroxilos alílicos frente a la posición homoalílica, a su vez, **252** se obtendría por hidrólisis del acetónido **230**.

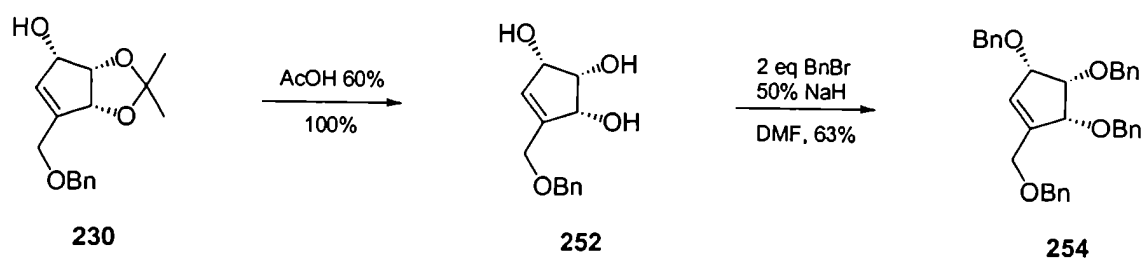
*Ruta B:* protección secuencial mediante bloqueo del grupo hidroxilo libre de **230**, hidrólisis del acetónido para dar el diol **253** y una protección selectiva del alcohol alílico con un grupo protector adecuado para obtener el carbociclo **251**.

### Esquema 43



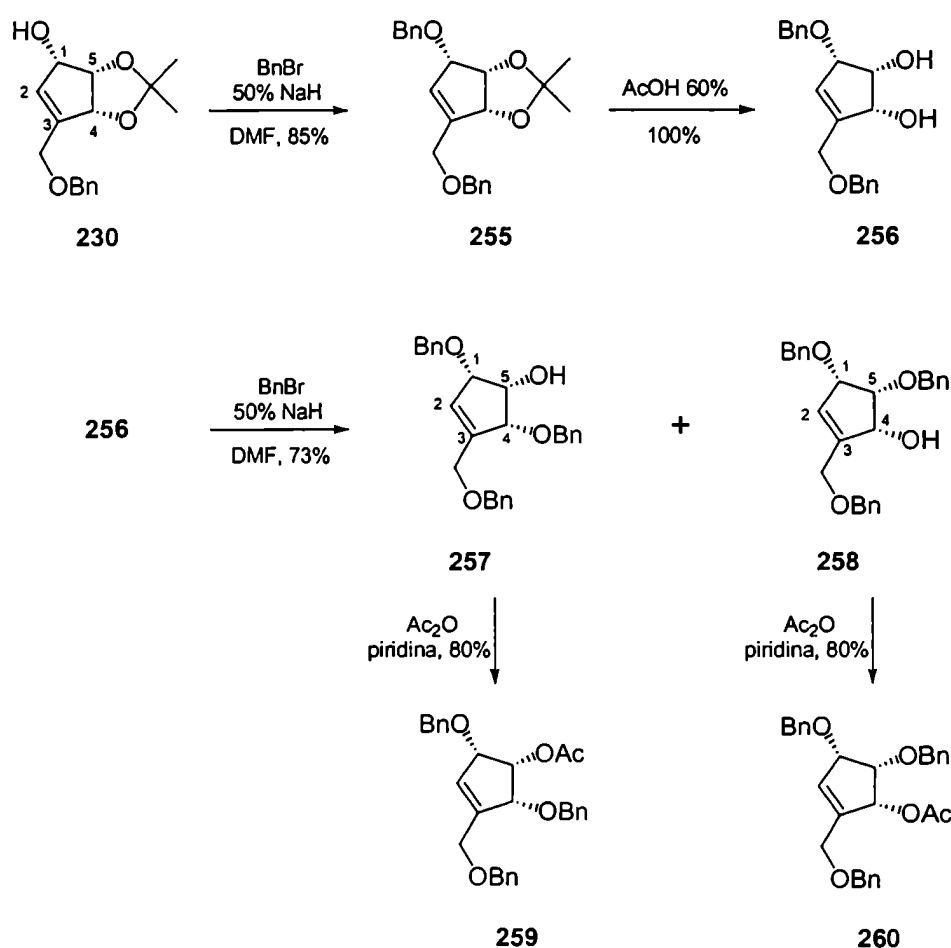
Se intentó en primer lugar la ruta más corta a través del triol **252**. De esta manera, se trató **230** con ácido acético 60% a 50 °C para dar el triol **252** con rendimiento cuantitativo. Este compuesto se trató con dos equivalentes de bromuro de bencilo en diferentes condiciones de reacción. No se observó ninguna selectividad, obteniéndose en todos los casos el tetrabenciloxi derivado **254** como producto mayoritario y producto de partida sin reaccionar aún utilizando el agente bencilante en defecto respecto de **252** (Esquema 44).

### Esquema 44



Se decidió investigar la posibilidad de obtener el intermediario clave **251** utilizando el camino alternativo planteado (ruta B). Se protegió el hidroxilo libre del ciclopentenol **230** por tratamiento con bromuro de bencilo e hidruro de sodio en dimetilformamida para dar lugar a la formación de **255** con 85% de rendimiento.<sup>143</sup> A su vez, **255** tratado con ácido acético 60 % a 50 °C condujo al diol **256** con rendimiento cuantitativo (Esquema 45). En este punto se necesitaba proteger selectivamente un hidroxilo secundario alílico frente a uno homoalílico con entornos químicos muy parecidos.

Esquema 45



La protección regioselectiva de compuestos polihidroxilados es un tema de continua investigación en síntesis orgánica. En casos donde los grupos hidroxilos presentan importantes diferencias con respecto a su entorno estérico o a factores electrónicos se lograron excelentes regioselectividades. Por ejemplo, la protección selectiva de alcoholes primarios en presencia de alcoholes secundarios;<sup>144,145</sup> o la silylación regioselectiva de nucleósidos<sup>146,147</sup> o carbohidratos<sup>148</sup> constituyen procedimientos sintéticos que fueron



muy utilizados. Se intentó diferenciar estos dos alcoholes por tratamiento de **256** con un equivalente de bromuro de bencilo e hidruro de sodio en dimetilformamida a 0 °C. En este caso, no se logró la selectividad deseada. Sólo se obtuvo una mezcla de los alcoholes **257** y **258** en relación 2:3 favorecida para el producto no deseado.

Las estructuras de **257** y **258** se confirmaron empleando técnicas de RMN mono y bidimensionales (COSY, HETCOR). Esta confirmación estructural no resultó sencilla debido a que algunas señales se encontraban encimadas, lo cual limitó la información que se podía obtener del espectro de correlación protón-protón. Por este motivo, y para confirmar las estructuras propuestas, se acetilaron separadamente los intermediarios **257** y **258** mediante tratamiento con anhídrido acético y piridina para dar los derivados **259** y **260**, respectivamente. Con los derivados acetilados disponibles, cada compuesto se caracterizó perfectamente a partir del análisis de los espectros de RMN protónico de **257** (Figura 21) y **258** (Figura 23) y de los cambios de desplazamiento químico de señales indicativas de **259** (Figura 22) y **260** (Figura 24), respectivamente. La señal de H-5 de **257** fue muy importante para diferenciar ambos diastereómeros. Esta señal se observa como un triplete centrado a 4,33 ppm con una constante de acoplamiento de 5,2 Hz luego de intercambio con agua deuterada empleando dimetilsulfóxido- $d_6$  como solvente (Figura 1). La multiplicidad de H-5 se justificaba por la presencia de dos átomos de H vecinales con constantes de acoplamiento similares. La señal correspondiente a H-5 del producto acetilado **259** se desplazaba 1,2 ppm a campos bajos observándose como un triplete centrado a 5,52 ppm ( $J = 5,5$  Hz) (Figura 22). Esto indicaba que la posición C-4 de **257** había sido bencilada. Por otro lado, el análisis del espectro de RMN protónico de **260**, producto de acetilación de **258**, confirmó estas conclusiones ya que, a través de un razonamiento similar, indicaba que **258** se encontraba bencilado en C-5. Las señales características de **258** eran un triplete centrado a 4,01 ppm, correspondiente a H-5' con una constante de acoplamiento de 5,3 Hz, un doblete centrado a 4,39 ppm (H-1) con constantes de acoplamiento de 5,0 y 1,8 Hz, y un doblete a 4,46 ppm con una constante de acoplamiento de 6,2 Hz que se asignó a H-4. Esta última señal se desplazó a campos bajos a 5,63 ppm manteniendo una constante de acoplamiento similar (5,7 Hz) en el producto acetilado **260**.

Como la selectividad observada en la reacción de bencilación no fue la esperada, ya que se obtenía como producto mayoritario el alcohol no deseado **258**, se descartó la posibilidad de utilizar el grupo bencilo como protector del hidroxilo en C-4.

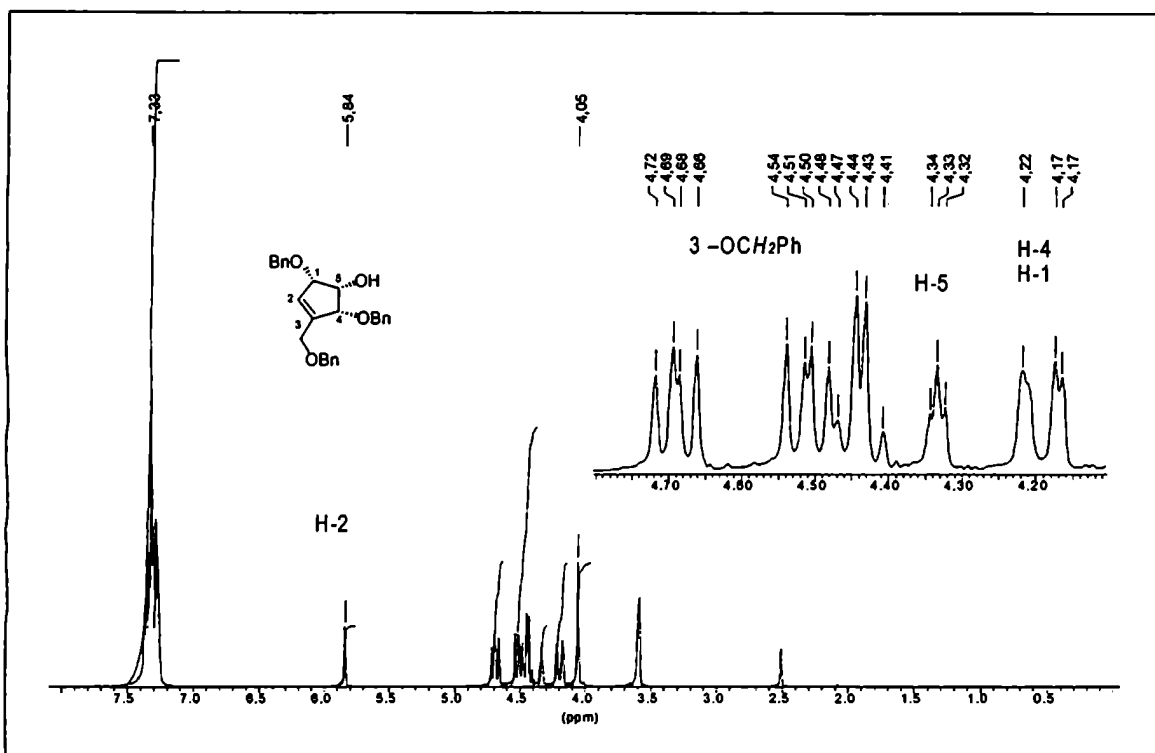


Figura 21. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) de 257

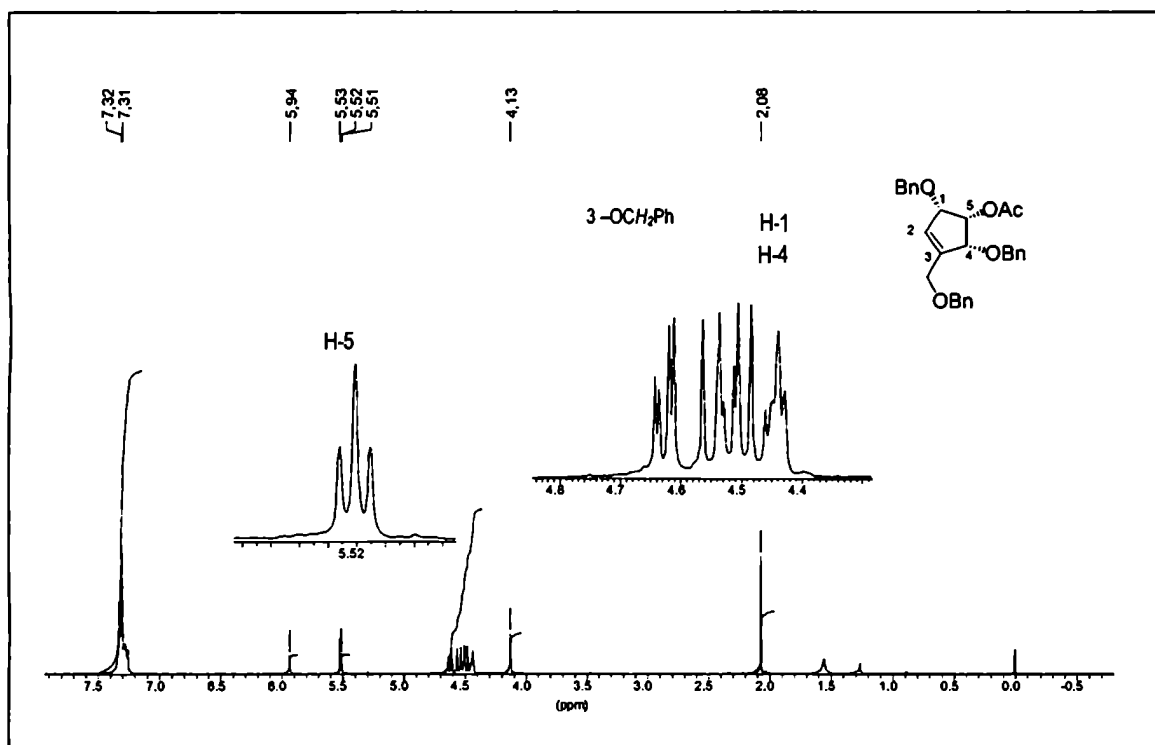


Figura 22. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 259

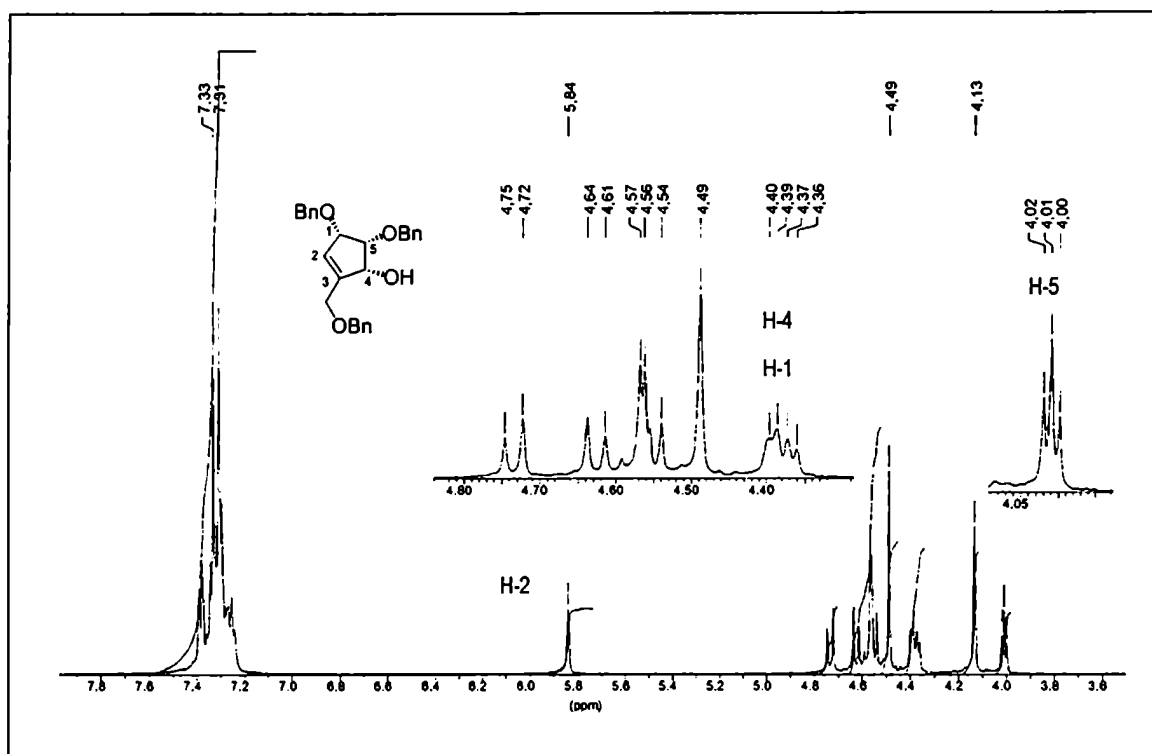


Figura 23. Espectro de RMN-1H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de 258

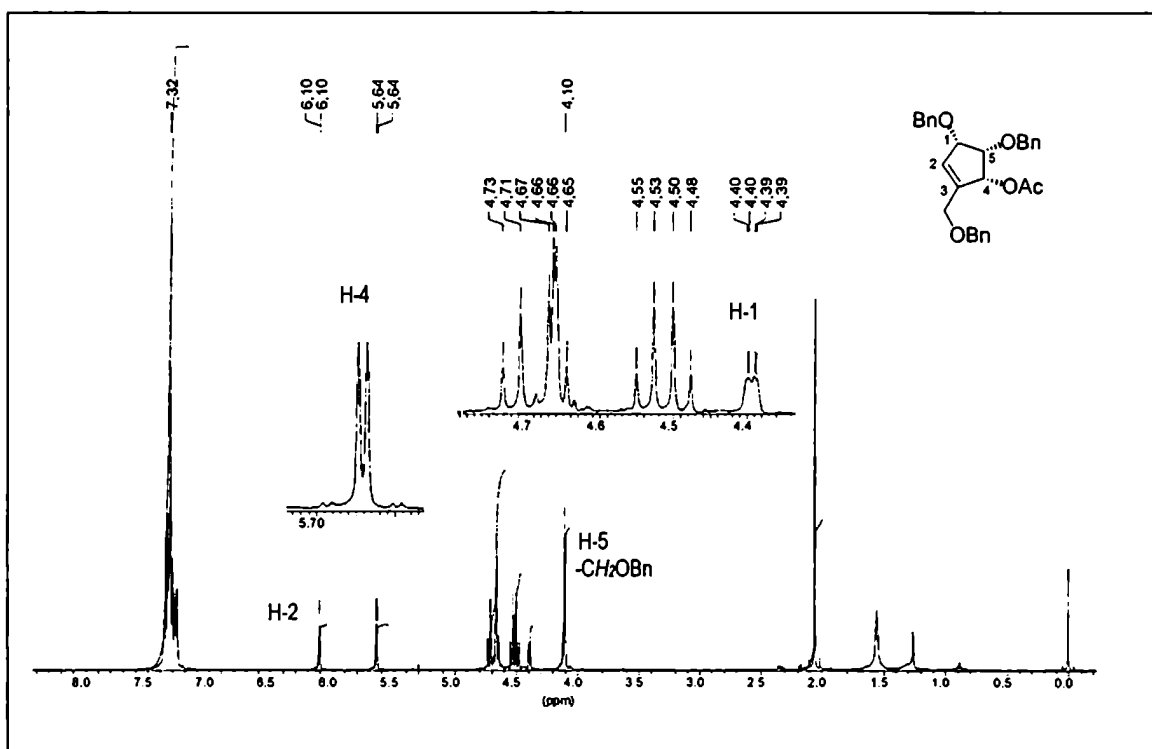
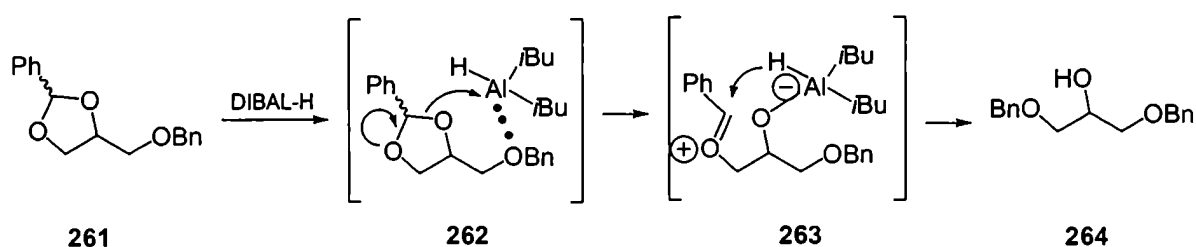


Figura 24. Espectro de RMN-1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 260

Un método interesante para la protección regioselectiva de glicoles como éteres bencílicos es el clivaje reductivo del bencilidén acetal correspondiente. Takano y colaboradores estudiaron la apertura de una serie de bencilidén acetales por tratamiento con hidruro de diisobutilaluminio.<sup>149</sup> Los autores señalan que, en general, se obtiene el éter bencílico en el hidroxilo más congestionado estéricamente ya que el reactivo reductor se aproxima por la cara menos impedida. Ahora bien, este resultado no es generalizable. Por ejemplo, estos mismos autores señalan que al tratar el acetal **261** con el agente reductor se obtiene el éter bencílico en la posición menos congestionada (**264**) (Esquema 46).

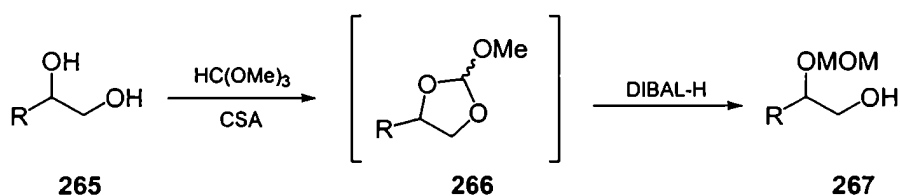
Como se observa en el esquema, en este caso se plantea la intervención de un tercer átomo de oxígeno que coordina al metal dirigiendo la regioselectividad de la reacción.

#### Esquema 46



Yamamoto y colaboradores describieron una metodología similar para la protección regioselectiva del hidroxilo más congestionado estéricamente de un diol vecinal con el grupo metoximetilo (MOM), en un procedimiento de una sola etapa, por tratamiento con ortoformiato de trimetilo en medio ácido y posterior apertura del orto éster intermediario mediante el agregado de hidruro de diisobutilaluminio a bajas temperaturas (Esquema 47).<sup>150</sup>

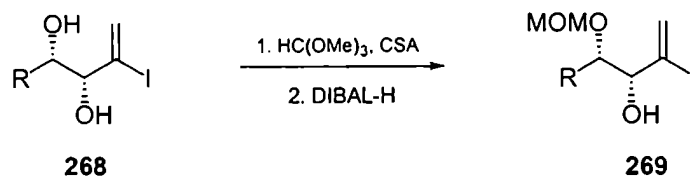
#### Esquema 47



Por otro lado, Friesen y Vanderwal publicaron un estudio realizado con dioles acíclicos vecinales donde se protegía regioselectivamente el hidroxilo secundario homoalílico frente al secundario alílico.<sup>151</sup> Estos autores trabajaron con dioles acíclicos del tipo **268** y, en todos los casos, obtuvieron una muy buena

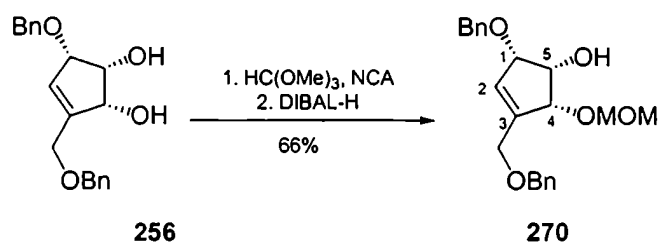
regioselectividad en favor de la protección homoalílica, sin encontrar influencia de factores estéricos (Esquema 48).

Esquema 48



Evidentemente, la regioselectividad de esta reacción está modulada tanto por la electronegatividad de grupos vecinos como por factores estéricos dependiendo de la estructura del sustrato en cada caso. Por este motivo, se encaró la protección regioselectiva del diol **256** a través de este método (Esquema 49). Se trató a **256** con ortoformiato de trimetilo en cloruro de metileno a temperatura ambiente en presencia de sulfato cérico amónico como catalizador hasta comprobar la desaparición del producto de partida por ccd, observándose la formación de un intermediario menos polar. La mezcla se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agregó exceso de hidruro de diisobutilaluminio. La reacción del intermediario fue inmediata, según se observó por ccd, obteniéndose un único producto **270** con buen rendimiento (66%).

Esquema 49



Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono 13 de **270** se presentan en las Figuras 25 y 26, respectivamente. De la misma manera que en los derivados dibencilados **257** y **258**, no resultaba directa la asignación completa de la estructura de **270** debido a que la zona de señales oxigenadas era muy compleja. La presencia del grupo protector metoximetilo se evidenciaba por la presencia de un singlete a 3,41 ppm en el espectro protónico correspondiente al grupo metoxi del MOM. La señal correspondiente al grupo metileno dioxigenado de este sustituyente se observaba como dos dobletes en la misma zona que aparecían las señales correspondientes a los metilenos oxigenados bencilicos presentes en la molécula. Las señales correspondientes a los hidrógenos oxigenados del

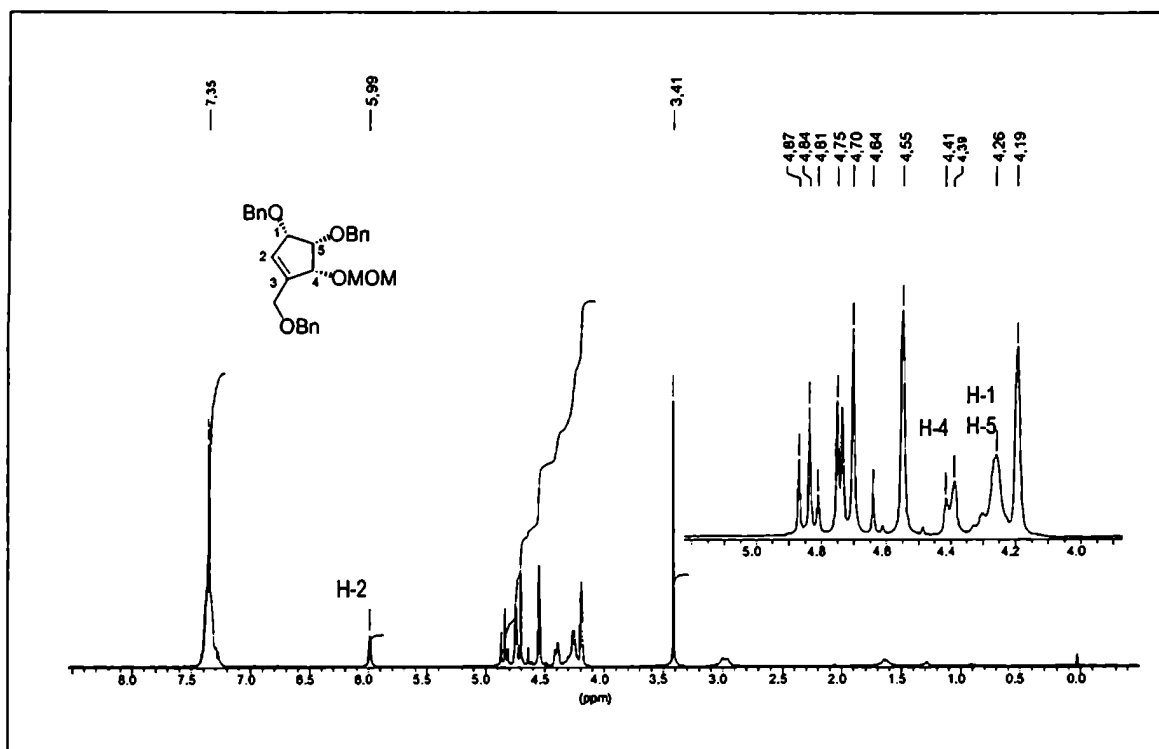


Figura 25. Espectro de RMN-1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 270

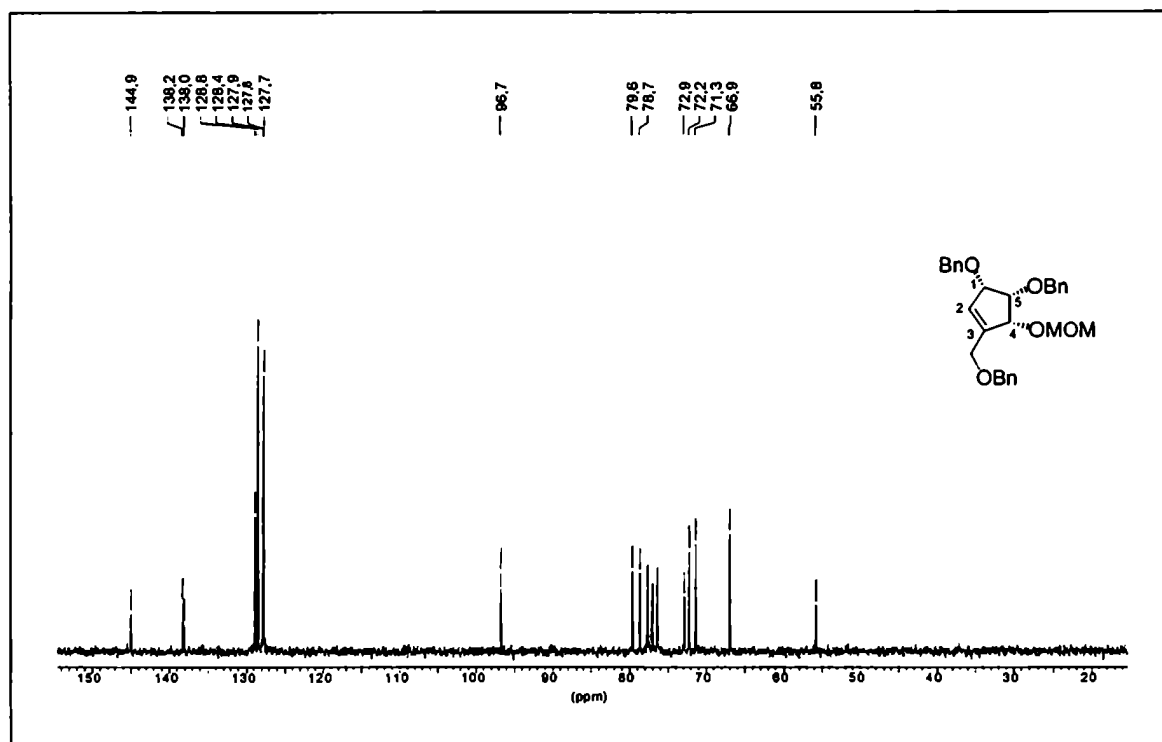
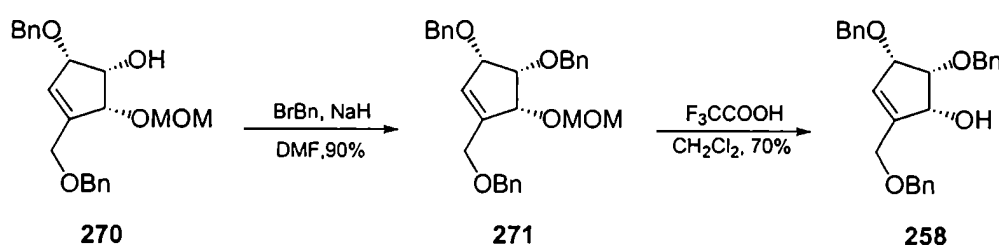


Figura 26. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 270

ciclopenteno H-1, H-4 y H-5 se observaban como multipletes entre 4,20 y 4,37 ppm. Así mismo, en el espectro de carbono 13 se observaba una señal a 96,7 ppm que correspondía al grupo metileno del MOM unido a dos átomos de oxígeno y una a 55,8 ppm característica del grupo metilo oxigenado del grupo protector introducido entre otras señales.

Con el objeto de confirmar la estructura del intermediario **270**, el mismo se trató con bromuro de bencilo para dar **271** que, por hidrólisis del grupo metoximetilo por tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno,<sup>152</sup> condujo al alcohol ya descrito **258** (Esquema 50). Esto confirmaba la posición del grupo MOM en C-4.

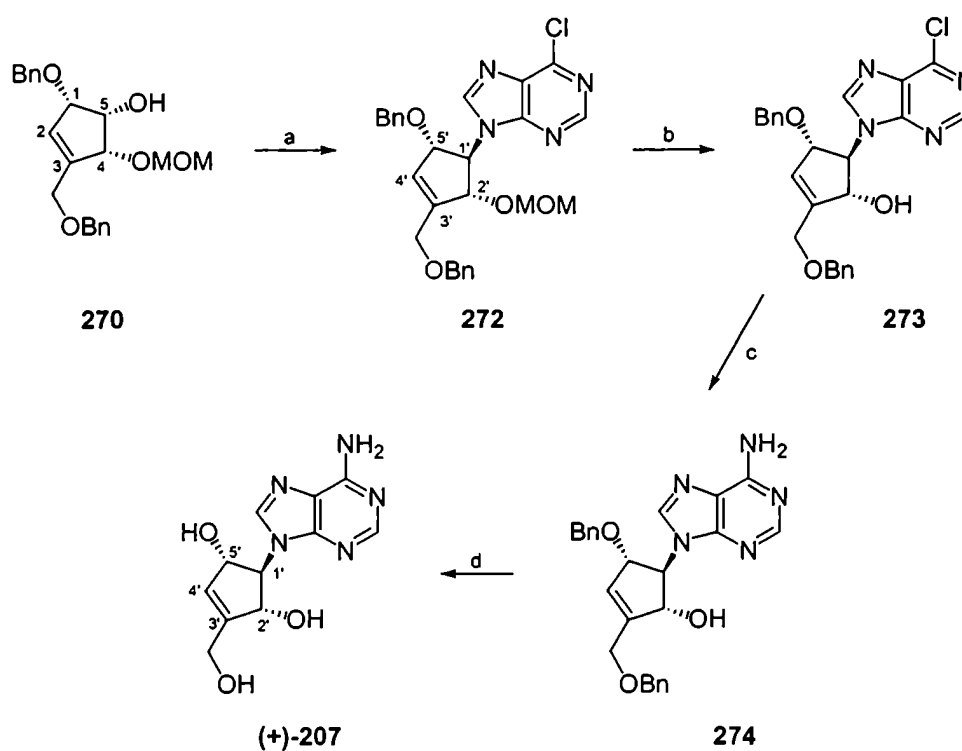
### Esquema 50



La regioselectividad observada en la formación de **270** fue un excelente resultado que nos permitió disponer de este importante intermediario clave con el grupo hidroxilo libre en la posición requerida y con la configuración adecuada para realizar el acoplamiento con 6-cloropurina teniendo en cuenta la estructura de la molécula blanco (+)-**207**. A partir del mismo, la síntesis de (+)-**207** se pudo continuar sin inconvenientes (Esquema 51). Se acopló el anillo carbocíclico **270** con 6-cloropurina mediante el mismo procedimiento descrito en los capítulos anteriores (reacción de Mitsunobu) para dar el producto de alquilación en N-9 **272** con 57% de rendimiento. El anillo carbocíclico **270** fue mucho menos reactivo que el alcohol alílico **230** utilizado en la síntesis de neplanocina C (cáp. 5) en donde la reacción se completó en sólo una hora. En este caso, se requirió de dos días de agitación a temperatura ambiente para que se completara la reacción. No se detectó la formación del producto de alquilación en N-7. El intermediario **272** se trató con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a temperatura ambiente para dar el alcohol **273** con un 70% de rendimiento, el cual por tratamiento con amoníaco metanólico a 70 °C condujo al derivado de adenosina **274**. Este compuesto dio lugar a la molécula blanco (+)-neplanocina F ((+)-**207**) luego de la eliminación de los grupos benciléteres por tratamiento con tricloruro de boro a bajas temperaturas con buen rendimiento (85%). La posición de alquilación en N-9 se confirmó a través del espectro UV de (+)-**207** que presentó un máximo a 260 nm, característico de la adenina alquilada en esta posición.<sup>70,71</sup> El espectro de RMN

protónico de (+)-207 coincidió perfectamente con el descrito para el producto racémico.<sup>142</sup> El hidrógeno pseudoanomérico (H-1') se observaba como un triplete centrado a 4,29 ppm con una constante de acoplamiento de 6,7 Hz, las señales correspondientes a H-2' y H-5', que poseen entornos químicos muy similares, se observaban encimadas como un multiplete entre 4,79 y 4,81 ppm (Figura 27). El espectro de RMN de carbono 13 se presenta en la Figura 28. Junto con las señales típicas de adenina, se observaban las señales correspondientes a los carbonos del doble enlace, C-3' a 145,7 ppm y C-4' a 128,4 ppm, las señales de los carbonos oxigenados en posiciones alílicas, C-2' y C-5' a 77,3 y 76,3 ppm y la del carbono pseudoanomérico, C-1', a 74,0 ppm. Por último, se observaba una señal a 58,7 ppm que se asignó al grupo hidroximetilo. Este espectro no se encontraba descrito para el producto natural. Por otro lado, el punto de fusión de (+)-207 coincidió con el descrito para el producto natural y el poder rotatorio presentó signo opuesto con un valor absoluto similar.<sup>153</sup>

## Esquema 51



**Reactivos y Condiciones:** (a) 6-cloropurina, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, ta, 48 h, 57%; (b) CF<sub>3</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 72 h, 70%; (c) NH<sub>3</sub>-MeOH, 70 °C, 5 h, 77%; (d) i. BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → -45 °C, 5 h; ii. MeOH, -78 °C, 1 h, 85%.



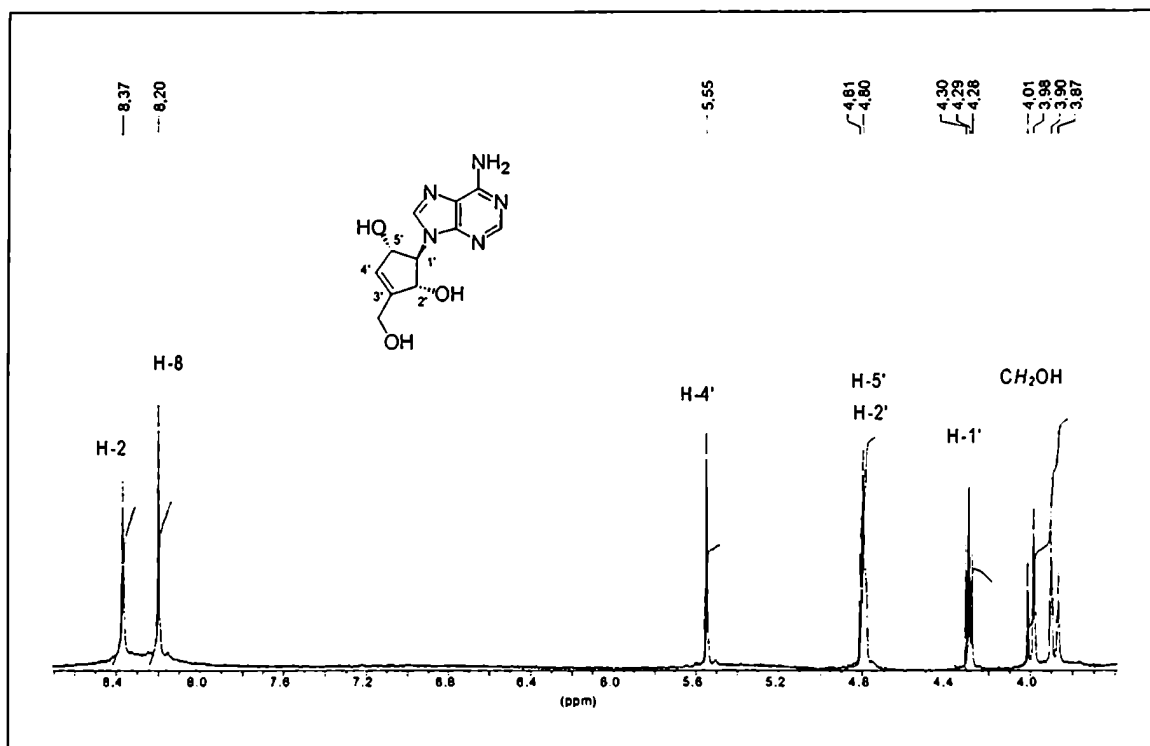


Figura 27. Espectro RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) de (+)-neplanocina F ((+)-207)

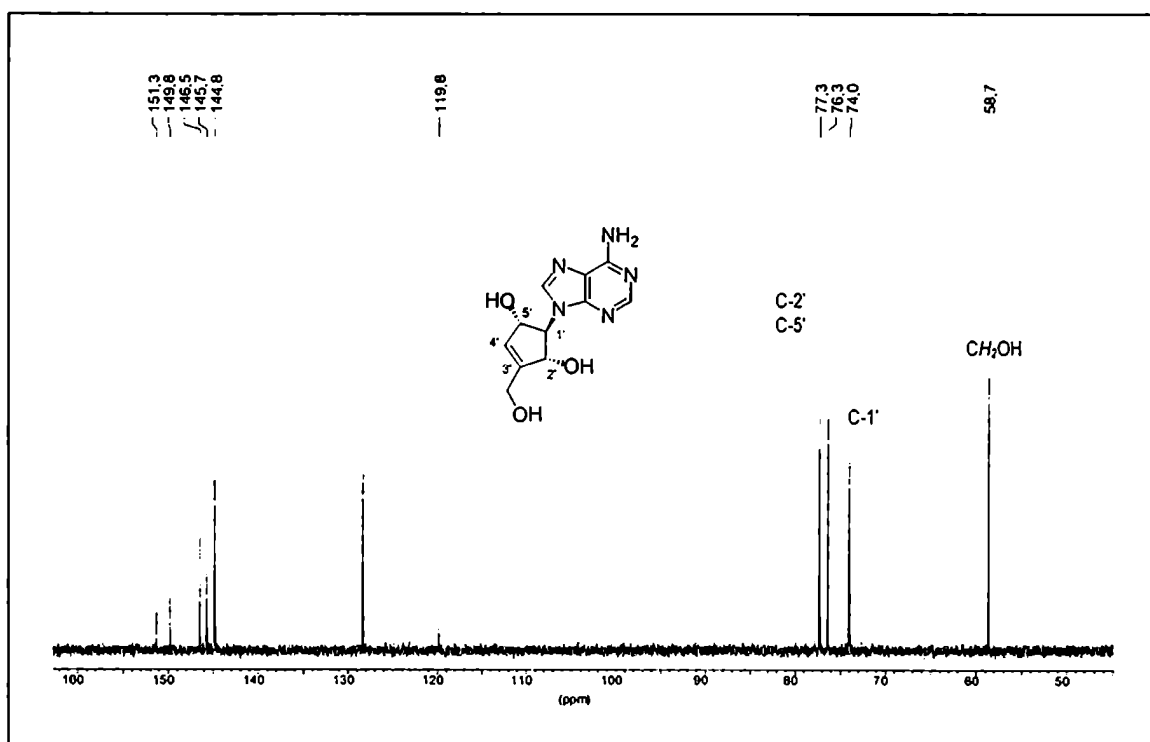
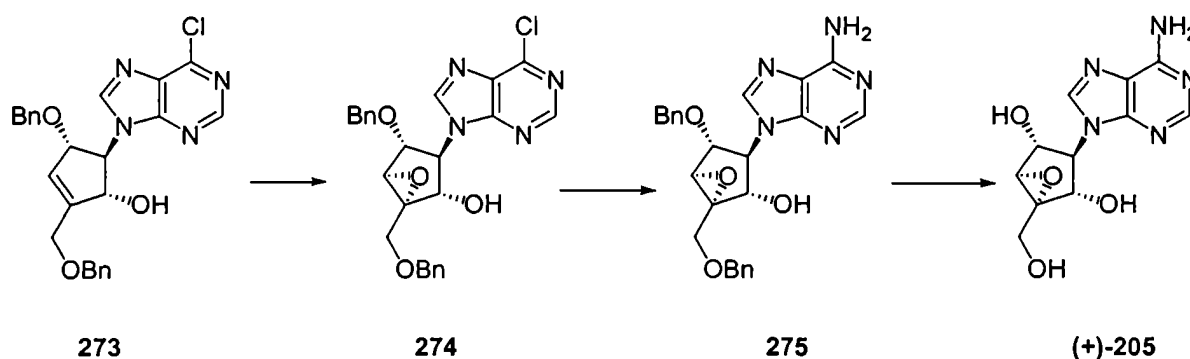


Figura 28. Espectro RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) de (+)-Neplanocina F ((+)-207)

### 6.3. Conclusiones

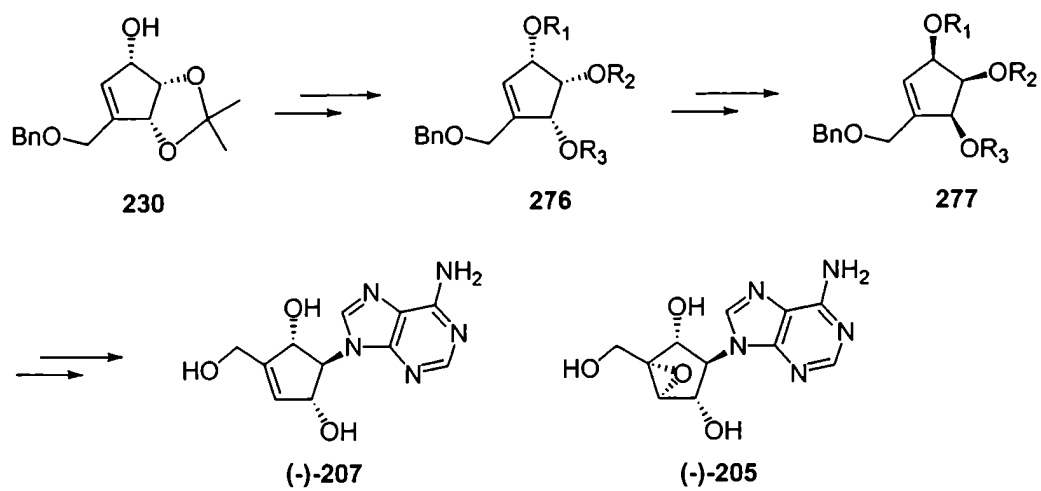
Se llevó a cabo la primer síntesis enantioselectiva de (+)-neplanocina F ((+)-**207**) con 15% de rendimiento total a través de siete pasos de reacción a partir del intermediario conocido **230**. La estrategia sintética empleada fue mucho más eficiente que la descrita para la obtención del producto racémico, la cual requería de 13 pasos de síntesis a partir del mismo material de partida **230** y presentaba un rendimiento total de aproximadamente 0,5%.<sup>142</sup> Por otro lado, la química desarrollada para la obtención de (+)-**207** permitió comenzar los esfuerzos sintéticos para la obtención de (+)-neplanocina B ((+)-**205**), el isómero no natural de otro componente minoritario de las neplanocinas. La preparación de este compuesto no ha sido descrita hasta la fecha y sus propiedades biológicas no han sido estudiadas (tampoco las del isómero natural (-)-**205**). (+)-**205** se sintetizó por reacción de epoxidación y posterior amonólisis y deprotección a partir del intermediario avanzado **273** (resultados no presentados).



En la protección selectiva del diol **256**, se utilizó por primera vez nitrato cérico amónico (CAN) como catalizador en la formación del ortoéster intermediario por tratamiento con ortoformiato de trimetilo. La utilización de ácido camforsulfónico (CSA) como catalizador según estaba descrito, no arrojó resultados satisfactorios cuando se ensayó con el diol **256**.

Por último, la síntesis enantioselectiva de los isómeros naturales (-)-neplanocina F ((-)-**207**) y (-)-neplanocina B ((-)-**205**) podría realizarse utilizando una química similar. A partir del mismo material de partida **230**, por inversión de la configuración de los tres centros quirales presentes en la molécula, podría derivarse el intermediario avanzado clave para la síntesis enantioselectiva de los mismos (Esquema 52).

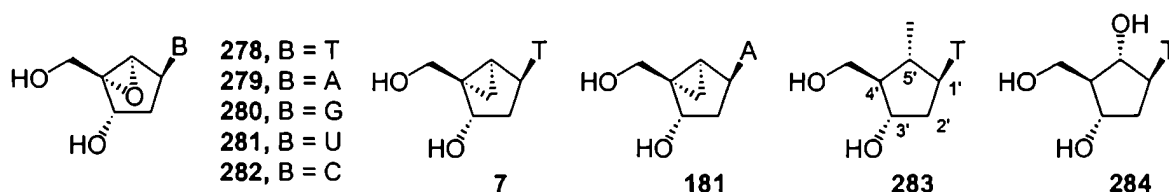
## Esquema 52



## 7. Síntesis de 2'-desoxi derivados de neplanocina C

### 7.1. Introducción

La preparación de los 2'-desoxiderivados de neplanocina C (compuestos **278-282**) era muy interesante por varios motivos. Por un lado, como se mencionó en el capítulo 1, el derivado ciclopropanado (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**) era un excelente agente antiherpético.<sup>22</sup> La obtención del correspondiente derivado epoxidado **278** permitiría estudiar la influencia de este cambio isostérico en la actividad biológica. La obtención del derivado de adenosina **279** era igualmente interesante ya que el correspondiente derivado ciclopropanado **181** era activo contra HCMV y Epstein bar virus EBV.<sup>21</sup>



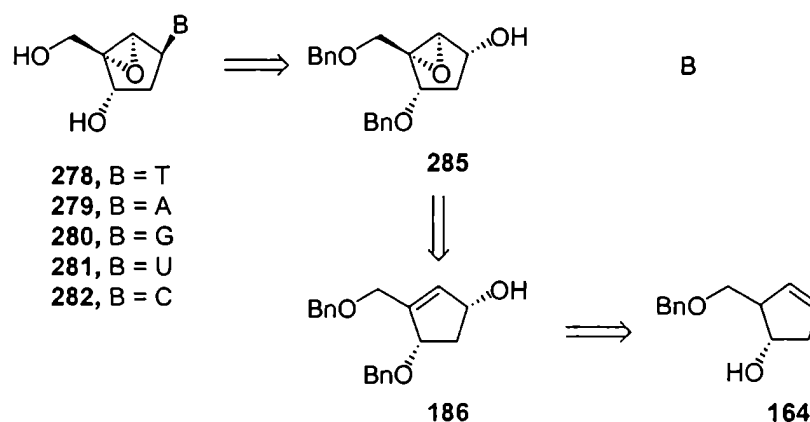
Además estos nucleósidos podrían utilizarse como bloques de construcción de oligonucleótidos con la finalidad de estudiar la influencia del anillo carbocíclico, rígido por la presencia de un grupo epoxi, en la estabilidad del heteroduplex DNA-RNA. Una estabilidad del heteroduplex alta es uno de los requisitos que debe cumplir un oligonucleótido para ser utilizado en la terapia conocida como antisentido.<sup>154</sup> Como se mencionó anteriormente, la incorporación del análogo conformacionalmente restringido (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**) a oligonucleótidos producía un importante aumento en la temperatura de fusión del heteroduplex con RNA.<sup>73</sup> La introducción del grupo epoxi en lugar del anillo ciclopropano presenta un entorno más hidrofílico que podría provocar una mejor interacción de la cadena con las moléculas de agua presentes a lo largo del surco menor de la doble hélice. Estudios de las estructuras cristalinas de oligonucleótidos modificados por la incorporación de los derivados **283** y **284** mostraron importantes efectos en la hidratación del surco menor de B-DNA.<sup>155</sup> La incorporación del carbanucleósido con el sustituyente metilo en 5' (**283**) no producía un aumento en la estabilidad del heterduplex con RNA, en

cambio la incorporación del **284**, que poseía un grupo hidroxilo adicional, producía un claro efecto estabilizador a juzgar por los valores de temperatura de fusión respectivos.<sup>156</sup> El hecho de que los derivados epoxidados presentan un entorno más hidrofílico podría sumarse a la estabilidad producida por la conformación norte del carbanucleósido, la cual estabiliza la doble hélice tipo A-DNA.<sup>154</sup>

## 7. 2. Síntesis

La estrategia sintética que se utilizó para la preparación de los 2'-desoxiderivados de neplanocina C, nuevamente fue una aproximación convergente basada en una reacción de Mitsunobu como método de acoplamiento del anillo carbocíclico **285** y la base purínica o pirimidínica (Esquema 53).

Esquema 53

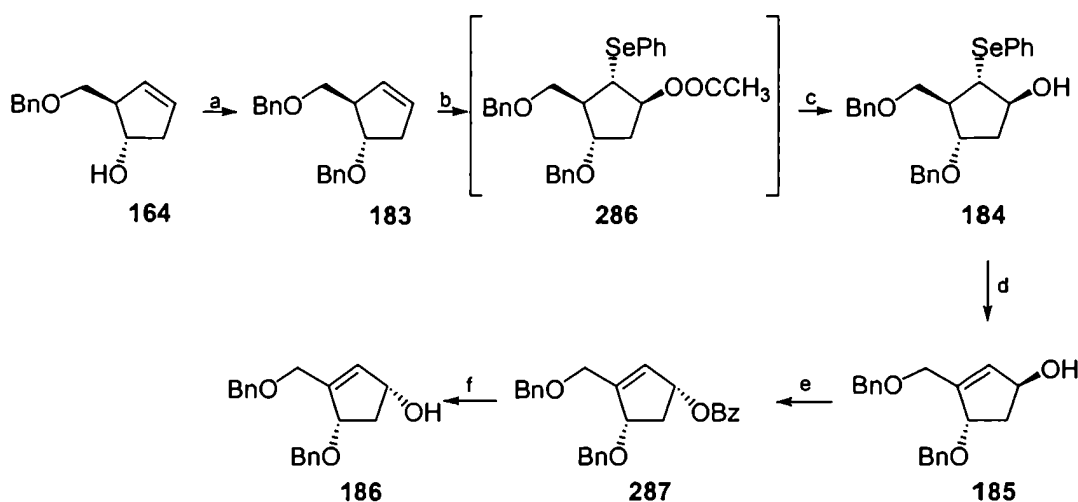


El epoxialcohol **285** podría obtenerse a partir del alcohol alílico **186** por reacción de epoxidación diastereoselectiva dirigida por el grupo hidroxilo libre. El intermediario **186** se obtiene a partir de (1*S*,2*R*)-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-3-en-1-ol (**164**) como producto de partida quiral en seis pasos de reacción.<sup>92</sup> A su vez, **164** es un producto fácilmente asequible a partir de ciclopentadieno *via* una reacción de hidroborcación altamente enantioselectiva.<sup>90,157</sup>

### 7. 2. 1. Preparación de la unidad de pseudoazúcar. Síntesis de (1R,2R,4S,5S)-4-(benciloxi)-5-[(benciloxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2-ol (285)

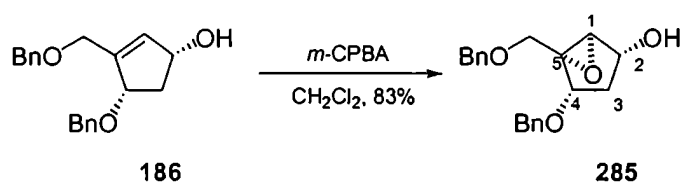
La protección del hidroxilo secundario se realizó mediante el tratamiento de **164** con bromuro de bencilo e hidruro de sodio en presencia de ioduro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. De esta forma, se obtuvo el intermediario dibencilado **183** con 80% de rendimiento. La funcionalización del doble enlace se llevó a cabo mediante la adición diastereoselectiva de cloruro de fenilselenio. La adición de cloruro de fenilselenio a una solución de **183** en dimetilsulfóxido anhidro condujo a la formación del ion episelenio exclusivamente por la cara opuesta al sustituyente hidroximetilo debido, probablemente, a que de esta manera el estado de transición tipo silla presentaba ambos sustituyentes del ciclopentano en posición pseudoecuatorial.<sup>79</sup> Luego, por agregado de trifluoroacetato de plata, se produjo la apertura regioselectiva del anillo de tres miembros por ataque del ion trifluoroacetato al átomo de carbono más lejano del sustituyente benciloximetilo para dar lugar al éster intermediario **286**. Este producto se hidrolizó *in situ* por agregado de hidróxido de potasio 5% en etanol conduciendo al intermediario de alquil selenio **184** con 57% de rendimiento.

#### Esquema 54



**Reactivos y Condiciones:** (a) BrBn, NaH, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, THF, 0 °C → ta, 3 h, 80%; (b) PhSeCl, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, DMSO, ta, 24 h; (c) KOH 5%, 15 min, 57% (desde **183**); (d) NaIO<sub>4</sub>, MeOH-H<sub>2</sub>O, ta, 63%; (e) PhCOOH, DEAD, PPh<sub>3</sub>, benceno, 2,5 h, 75%; (f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, ta, 3 h, 100%.

El compuesto **184** se trató con metaperiodato de sodio en metanol-agua (9:1) a temperatura ambiente para dar lugar, luego de la eliminación espontánea del selenóxido intermediario, al alcohol alílico **185** con 63% de rendimiento. Una vez obtenido **185**, se requería invertir la configuración del C-1 de manera tal que luego de la reacción de acoplamiento con la base heterocíclica se obtuviera la estereoquímica deseada en el carbono pseudoanomérico. Por lo tanto, se realizó la inversión de C-1 por reacción con ácido benzoico en condiciones de Mitsunobu con un 75% de rendimiento. El éster obtenido **287** se trató con carbonato de potasio en metanol para formar el alcohol epímero **186** con rendimiento cuantitativo (Esquema 54). El tratamiento de **186** con ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno condujo exclusivamente al epoxialcohol **285** con un 83% de rendimiento.



Como se discutió en el caso de la preparación de 5'-*nor*-didesoxidados (capítulo 4), en la reacción de epoxidación se obtiene únicamente el diastereómero *syn* como resultado de la coordinación del agente epoxidante con el grupo hidroxilo libre (regla de Hembest).<sup>109</sup> En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **285** (Figura 29), la señal correspondiente a H-1 se observa como un singulete a 3,48 ppm. Dado que el sistema oxabicyclo[3.1.0]hexano presenta una conformación fija en solución y que el ángulo dihedral entre H-1 y H-2 en este intermediario es cercano a los noventa grados, es razonable que el valor de la constante de acoplamiento entre ambos sea muy pequeño y no se observe experimentalmente. La señal correspondiente al hidrógeno unido al grupo epóxido (H-1, en este caso) es muy característica y será muy útil a lo largo de la síntesis como diagnóstico de la estabilidad del epóxido de los diferentes intermediarios. En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono-13, las señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo epoxi se observan a 62,0 (C-1) y 65,5 (C-5). Los carbonos oxigenados C-4 y C-1 se observan a 75,4 y 69,6 ppm, respectivamente (Figura 30).

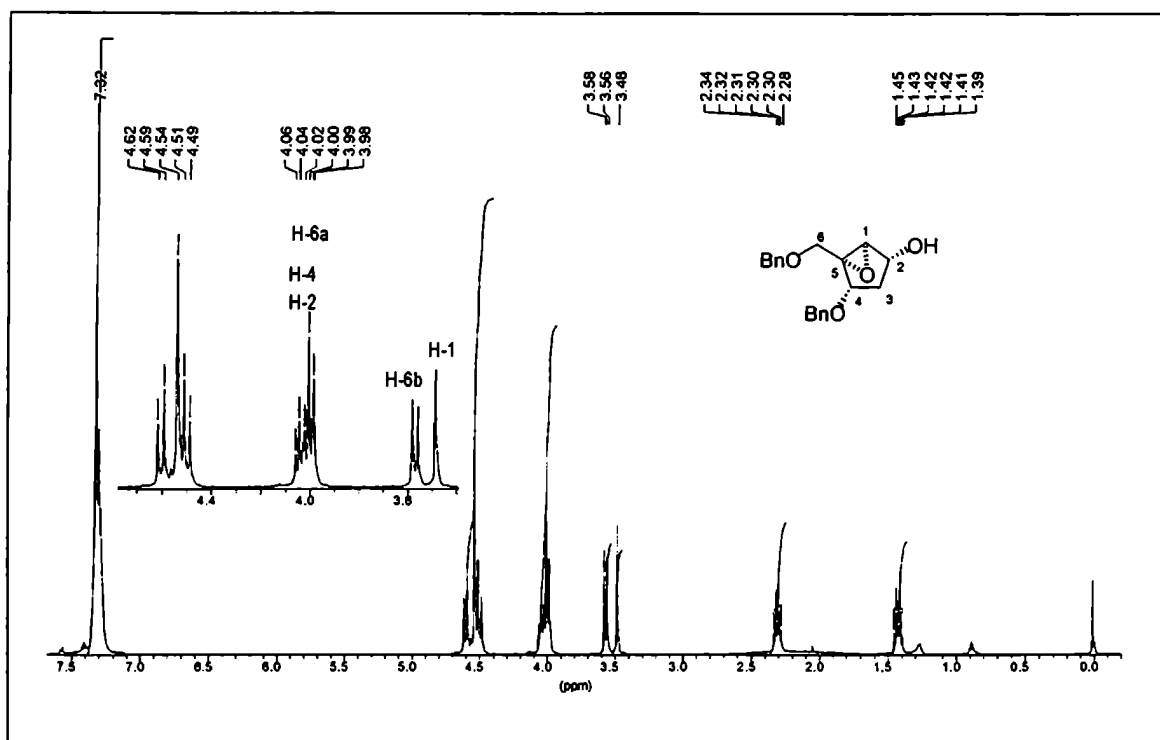


Figura 29. Espectro de RMN-1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 285

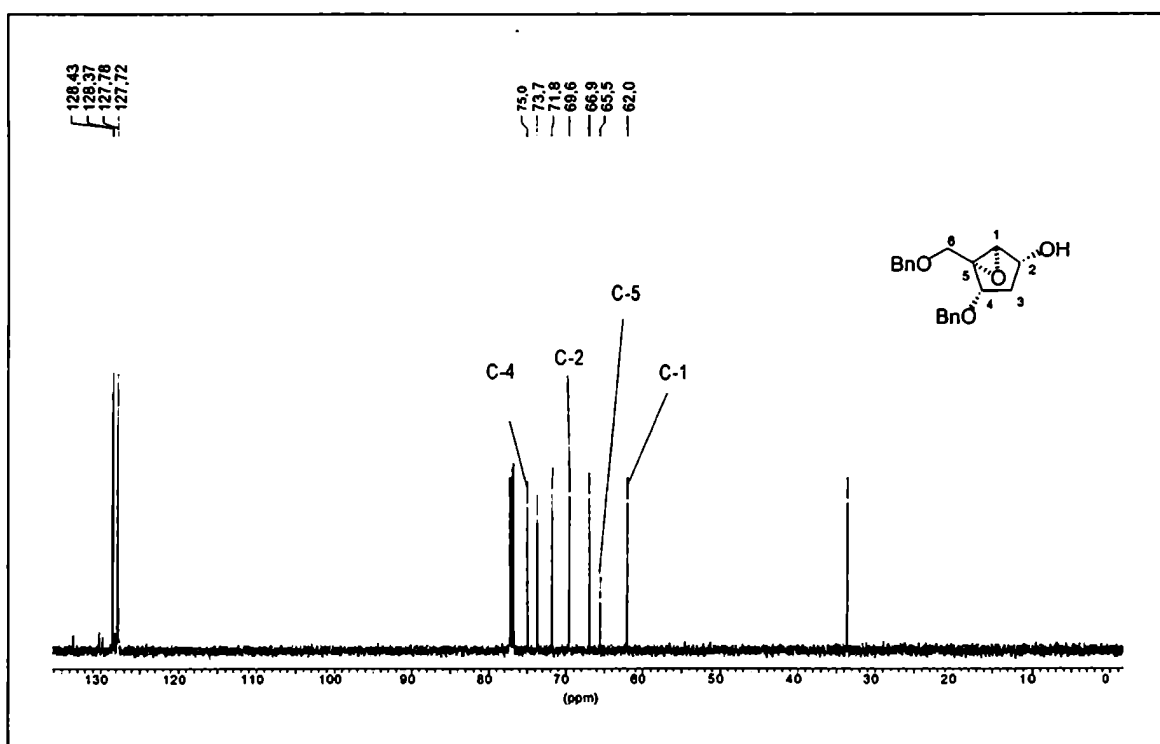


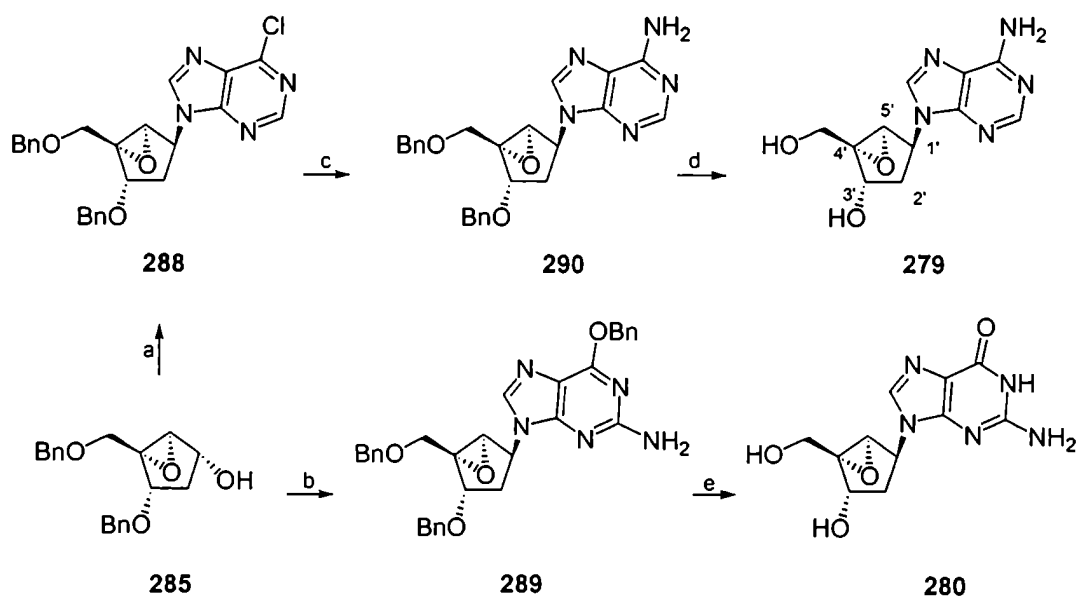
Figura 30. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 285



### 7. 2. 2. Preparación de los derivados purínicos

El acoplamiento en condiciones de Mitsunobu del epoxialcohol **285** con 6-cloropurina y 2-amino-6-benciloxipurina<sup>110</sup> dio lugar a la formación de los intermediarios **288** y **289**, respectivamente. En el caso del derivado de adenosina **288**, se obtuvo un rendimiento bajo pero reproducible del 36%. No se detectó la formación del producto de alquilación en *N*-7. El rendimiento obtenido en el acoplamiento de 2-amino-6-benciloxipurina (**199**) fue de 65%, notablemente superior al obtenido con 6-cloropurina. Nuevamente, no se detectó la presencia del producto de alquilación *N*-7 correspondiente. La amonólisis de **288** por tratamiento con metanol saturado en amoníaco a 70 °C durante 4 h condujo al intermediario **290**, el cual, tratado en condiciones de hidrogenación de transferencia en presencia de paladio black y ácido fórmico dio lugar a la formación del derivado de adenosina **279** con 64% de rendimiento. El derivado de guanosina correspondiente **280** se obtuvo por tratamiento de **289** con paladio 5% sobre carbón e hidrógeno gaseoso en metanol con 80% de rendimiento (Esquema 55).

Esquema 55



Reactivos y condiciones: (a) 6-cloropurina, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, 0 °C → ta, 2 h, 36%; (b) 2-amino-6-benciloxipurina, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 0 °C → ta, 16 h, 65%; (c) NH<sub>3</sub>/MeOH, 70 °C, 4 h, 47%; (d) Pd Black, HCOOH 96%, MeOH, ta, 16 h, 64%; (e) Pd 5%/C, MeOH, ta, H<sub>2</sub> (3 atm), 4 h, 80%.

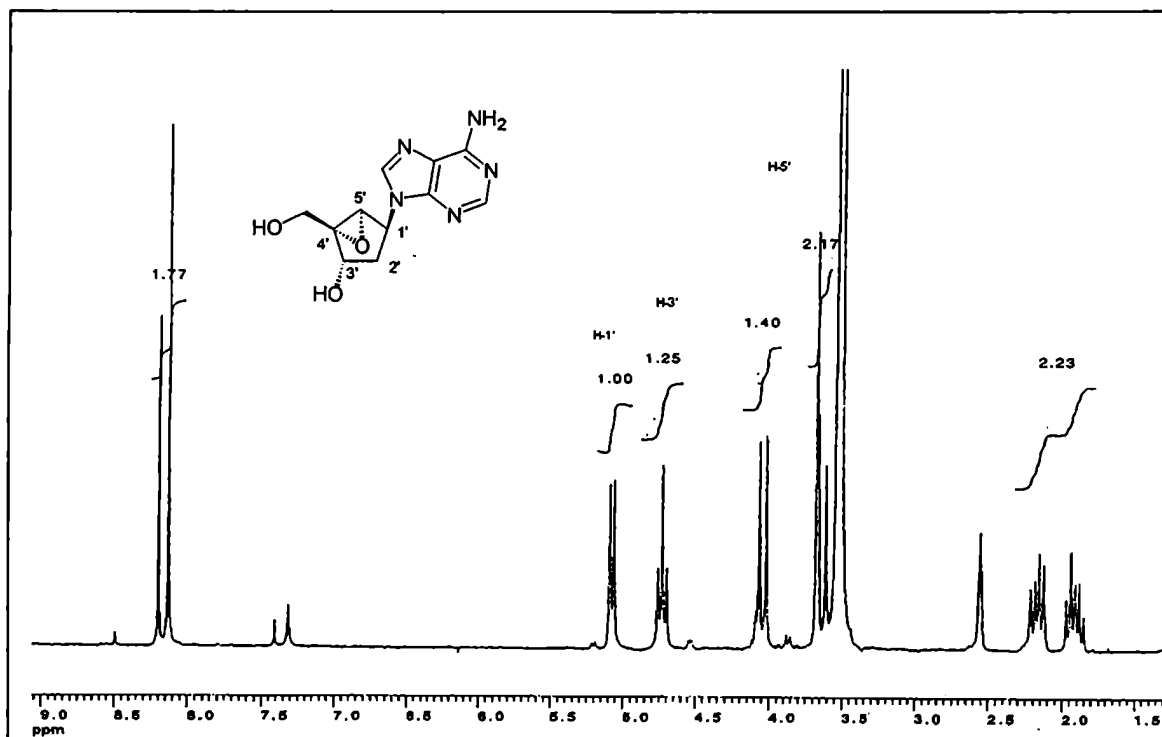


Figura 31. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de 279

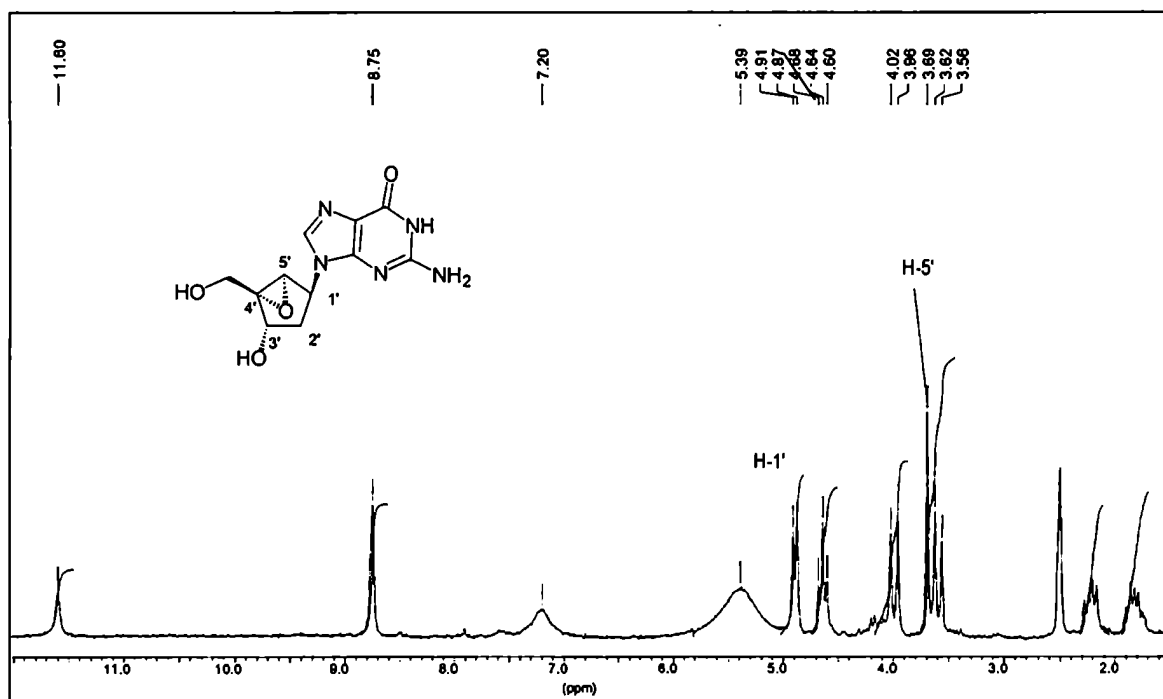


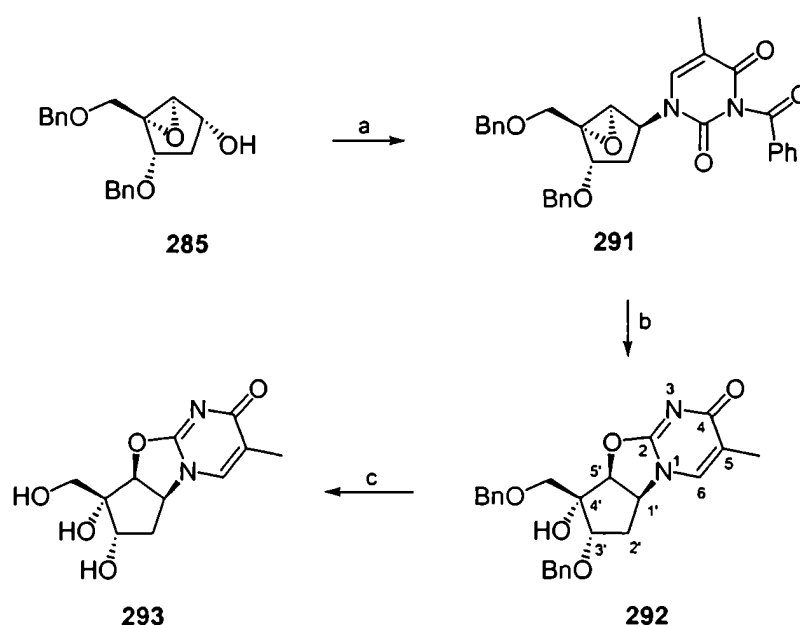
Figura 32. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de 280

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **279** y **280** presentaban las señales esperadas para los sistemas oxabíclicos [3.1.0]hexano correspondientes. El H-5' del anillo carbocíclico aparecía como un singulete a 3,67 ppm en el caso de **279** y a 3,57 ppm en el compuesto **280**. Nuevamente, estas señales indicaban que el ángulo dihedro existente entre H-1' y H-5' era cercano a 90 °. El hidrógeno pseudoanomérico (H-1') se observaba en ambos casos como dobletes centrados a 5,07 y 4,77 ppm con constantes de acoplamiento de 7,7 y 7,6 Hz, respectivamente (Figuras 31 y 32).

### 7. 2. 3. Preparación de los derivados pirimidínicos

La síntesis de los derivados pirimidínicos se intentó sobre la base de la misma estrategia utilizada en el caso de los derivados de purinas. Como se discutirá oportunamente, la obtención de estos análogos (**278**, **281** y **282**) no fue posible debido a una marcada tendencia de los mismos a sufrir una apertura del anillo epóxido por ataque intramolecular del átomo de oxígeno (O-2) de la base pirimidínica. La preparación del análogo de timina **278** se intentó por acoplamiento de **285** con *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**), la cual se obtuvo por desbenzoiación selectiva de *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-dibenzoiltimina según la metodología descrita.<sup>158</sup> De esta forma, *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina se acopló con **285** en condiciones de Mitsunobu empleando exceso de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Se obtuvo el producto deseado de *N*-alquilación **291** con un 38% de rendimiento. La remoción del grupo benzoilo en presencia del grupo epoxi en **291** era un paso crítico para la preparación del derivado de 2'-desoxitimidina rígido en la conformación norte. En efecto, las condiciones básicas empleadas comunmente para eliminar este grupo conducirían a la apertura del anillo epoxi, con la correspondiente pérdida de la rigidez conformacional del carbanucleósido. Por otra parte, el sistema oxabíclico[3.1.0]hexano era resistente a las condiciones de aminación de purinas como se observa en la transformación de **201** a **196** en el Esquema 29 (cáp. 4), por ejemplo. Se ensayó entonces la capacidad de amoníaco metanólico para hidrolizar el grupo benzoilo en un modelo simple como *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**) que dio lugar a la formación de timina en 3 h de reacción a temperatura ambiente. El tratamiento de **291** con amoníaco metanólico, incluso a 0 °C, condujo a la formación de un único producto, el anhídrido **292**, con 80% de rendimiento en lugar del producto deseado. Una vez eliminado el grupo protector benzoilo, se producía inmediatamente un ataque intramolecular del átomo de oxígeno de la base (O-2) al C-5' del anillo epoxi (Esquema 56).

## Esquema 56



Reactivos y Condiciones: (a)  $\text{PPh}_3$ , DEAD,  $N^3$ -benzoilimina, THF,  $-45\text{ }^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  ta, 15 h, 38%; (b)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 80%; (c)  $\text{H}_2$  (g), Pd 5%/C, MeOH, 4 h, 82%.

Este tipo de anhídridos preparados por reacción intramolecular entre el átomo de oxígeno (O-2) de la base pirimidínica y buenos grupos salientes del anillo furanósico se han empleado para la preparación de AZT y compuestos relacionados, incluso en carbanucleósidos. Por ejemplo, como se discutió en el capítulo 3, en la preparación de análogos rígidos carbocíclicos de AZT, se obtuvo el anhídrido intermediario **175** por tratamiento de **174** con trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Seguidamente, **175** se abrió por ataque nucleofílico del anión azida para dar el azido derivado correspondiente **172**.<sup>72</sup>

La asignación de la estructura del compuesto **292** se realizó en base a los espectros de resonancia magnética nuclear mono y bidimensionales. Los espectros de hidrógeno y de carbono-13 se presentan en las figuras 33 y 34, respectivamente. La señal que correspondería al átomo de hidrógeno del grupo epóxido (H-5') no se observaba (singulete alrededor de 3,5 ppm), en cambio, este espectro presentaba un doblete ( $J = 7,7\text{ Hz}$ ) centrado a 5,03 ppm que se asignó al H-5' del anhídrido. La señal correspondiente al hidrógeno pseudoanomérico se observaba ahora como un triplete ( $J = 7,7\text{ Hz}$ ) centrado a 4,80 ppm. La multiplicidad de esta señal confirmaba la apertura del anillo epóxido ya que, como se discutió en el caso de los análogos de adenosina y guanosina, H-1' se observaba como un doblete en presencia del mismo. Este cambio de multiplicidad indicaba un importante cambio de conformación del ciclopentano debido a la

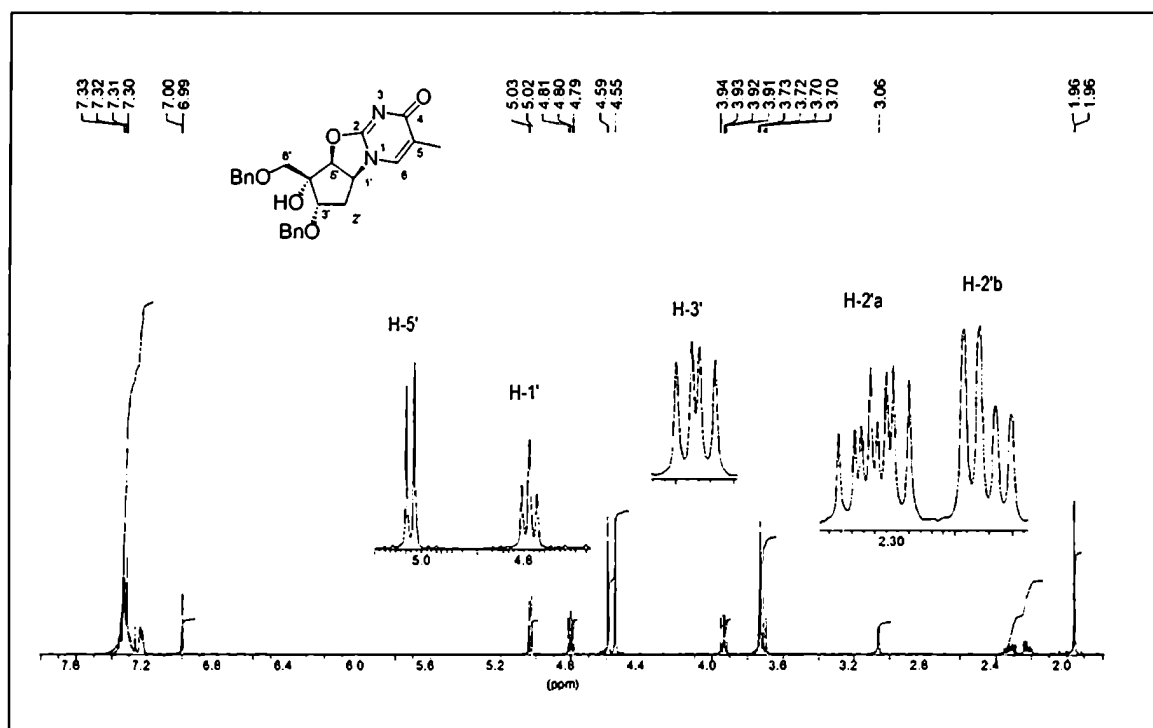


Figura 33. espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 292

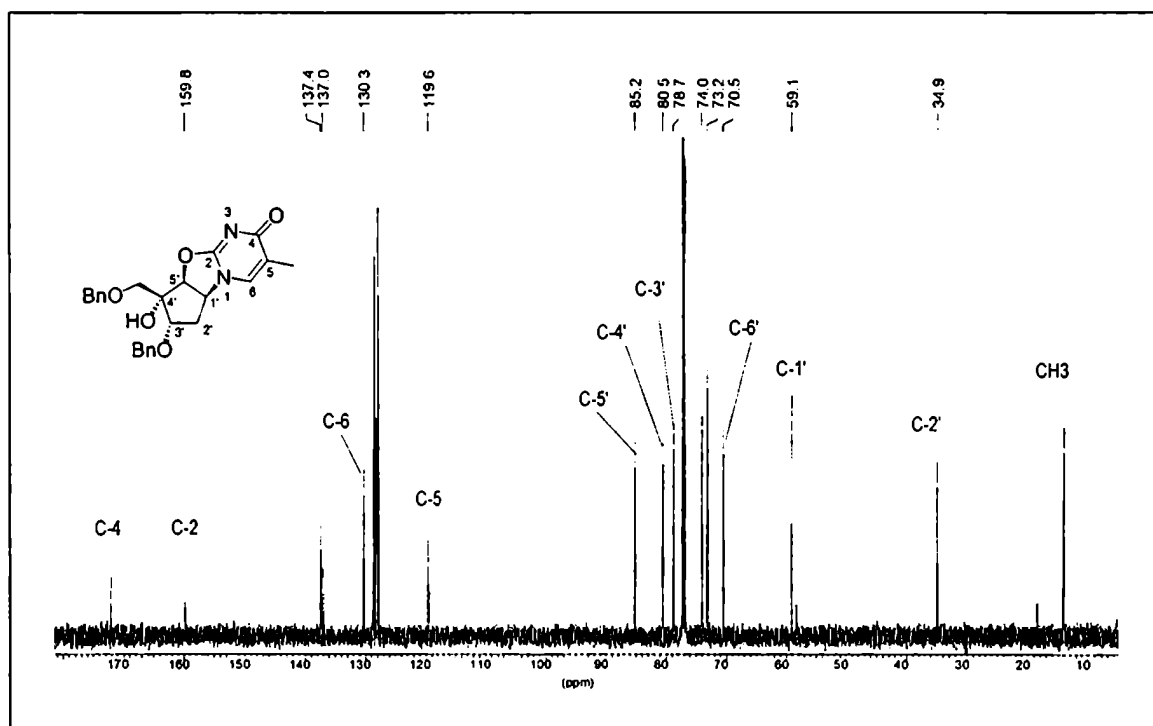


Figura 34. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 292

ruptura del sistema oxabíciclico [3.1.0]hexano. Por otro lado, se observaba un doble doblete centrado a 3,93 ppm ( $J = 10,0$  Hz,  $J = 6,8$  Hz) que se asignó al hidrógeno unido al átomo de carbono oxigenado restante, H-3'. Estas asignaciones se realizaron con la ayuda del espectro de correlación protón-protón (COSY). En el mismo se observaba, entre otras correlaciones, que la señal a 5,03 ppm (H-5') sólo correlacionaba con la señal a 4,80 ppm (H-1'), ésta a su vez correlacionaba con el multiplete de 2,22 ppm correspondiente a uno de los hidrógenos unido al C-2' (H-2'a). Además, la señal a 3,93 ppm también correlacionaba únicamente con H-2'a (señal a 2,22 ppm), lo que confirmaba que esta señal correspondía a H-3'. El espectro de correlación carbono-hidrógeno (HETCOR) confirmó estas asignaciones. H-5' (5,03 ppm) estaba unido a un carbono cuya señal se observaba a 85,2 ppm. Esta señal, no se había observado en otros intermediarios cuando el sistema oxabíciclico[3.1.0]hexano se encontraba intacto y era coherente con la estructura del anhídrido que presentaba a campos más bajos la señal del C-5'. El carbono pseudoanomérico (C-1') se asignó a la señal observada a 59,1 ppm, la cual correlacionaba con el triplete centrado en 4,80 ppm (H-1'). Por último, la señal observada en el espectro de carbono-13 a 78,7 ppm se asignó a C-3' ya que presentaba correlación con la señal de hidrógeno observada alrededor de 3,93 ppm (H-3').

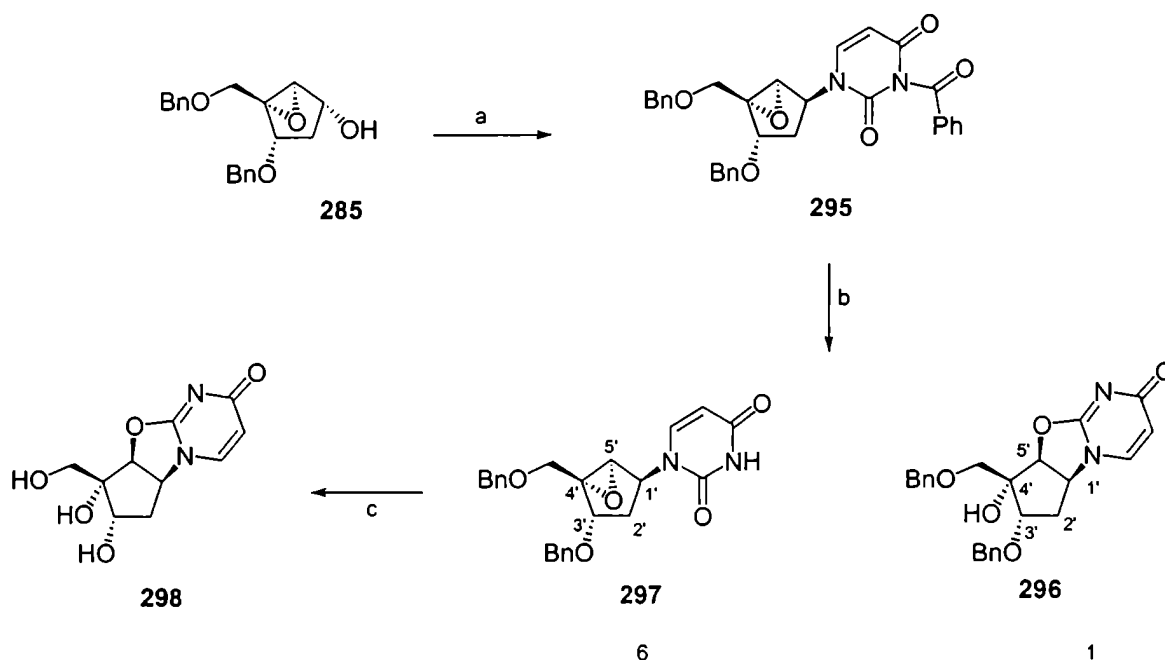
La remoción de los éteres bencílicos de **292** se realizó por hidrogenación catalítica para dar lugar al anhídrido libre **293** con 82% de rendimiento.

También se intentó la preparación del análogo de uridina correspondiente **281**. El acoplamiento de **285** en condiciones similares de Mitsunobu con *N*<sup>3</sup>-benzoiluracilo (**294**)<sup>159</sup> condujo únicamente a la formación del producto de *N*-alquilación **294** con 52% de rendimiento (Esquema 57). No se detectó el producto de *O*-alquilación correspondiente. Se observó una importante diferencia con respecto al análogo de timidina **291** en la hidrólisis del grupo benzoilo de **295**. El compuesto **295** tratado con amoníaco metanólico en las mismas condiciones que las descritas para **291** condujo al anhídrido **296** y a una pequeña cantidad del producto de desprotección deseado **297**. Se optimizaron las condiciones de hidrólisis del grupo benzoilo de manera de favorecer la formación de **297** sobre el anhídrido **296**. Los mejores resultados se consiguieron agitando la solución de **295** en amoníaco metanólico a -45°C durante 24 h. De esta forma, se logró mejorar notablemente la relación producto deseado **297** el cual se obtuvo con 84% de rendimiento mientras que el anhídrido no deseado **296** se aisló tan sólo con 13% de rendimiento.

Las estructuras de los intermediarios **296** y **297** se caracterizaron por análisis de sus espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono-13. Como se puede observar en la Figura 35, el espectro de **297** presentaba un singulete a 3,48 ppm característico del H-5' en el sistema bíciclico. Tanto el

hidrógeno pseudoanomérico (H-1') como H-3', presentaban señales muy similares a las observadas en los derivados de adenosina (**279**) y de guanosina (**280**) correspondientes; H-1' aparecía como un doblete centrado en 4,92 ppm con una constante de acoplamiento de 6,8 Hz, mientras que la señal correspondiente a H-3' se observaba como un triplete centrado a 4,45 ppm con una constante de acoplamiento de 7,8 Hz. Las señales del anillo carbocíclico en el espectro de RMN protónico de **296**, en cambio, se asemejaban considerablemente a las observadas para el derivado de timidina correspondiente (**292**). No se observaba el singulete alrededor de 3,5 ppm y se podía apreciar un cambio en la multiplicidad de las señales correspondientes a H-1' (multiplete centrado a 5,00 ppm), H-5' (dobleto centrado a 5,10 ppm,  $J = 8,0$  Hz) y H-3' (tripleto centrado a 3,92 ppm,  $J = 8,2$  Hz) con respecto al espectro de **297** (Figura 36).

## Esquema 57



Reactivos y Condiciones: (a)  $PPh_3$ , DEAD,  $N^3$ -benzoyluracilo, THF,  $-45$  °C  $\rightarrow$  ta, 15 h, 52%; (b)  $NH_3/MeOH$ ,  $-45$  °C, 24 h, 97% total, **297**:**296** (6:1); (c)  $H_2$  (g), Pd 5%/C, MeOH, 2,5 h, 42%.

A pesar de estos resultados prometedores, el compuesto **297** no era estable y se transformaba con el tiempo en el isómero **296**, aún en ausencia de solvente. En efecto, el tratamiento de **297** con hidrógeno gaseoso en presencia de paladio sobre carbono dio lugar a la formación **298** como producto principal. El espectro de resonancia magnética nuclear protónica de **298** no presentaba el singulete alrededor de 3,5

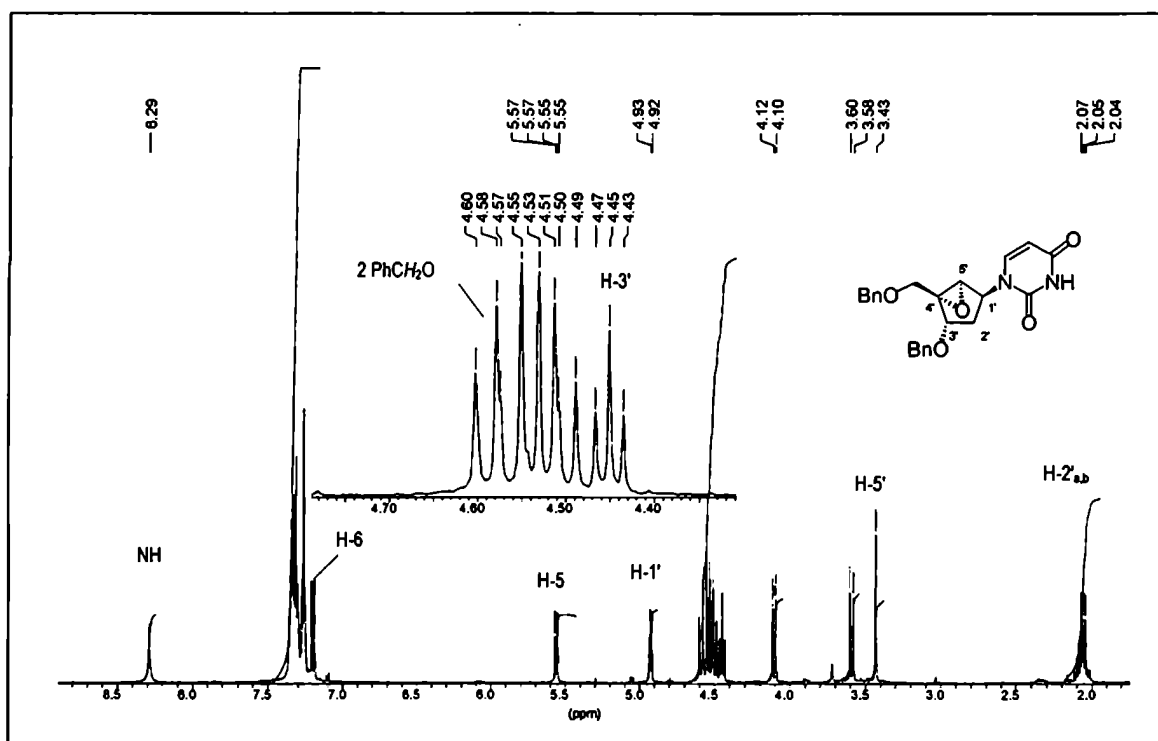


Figura 35. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 297

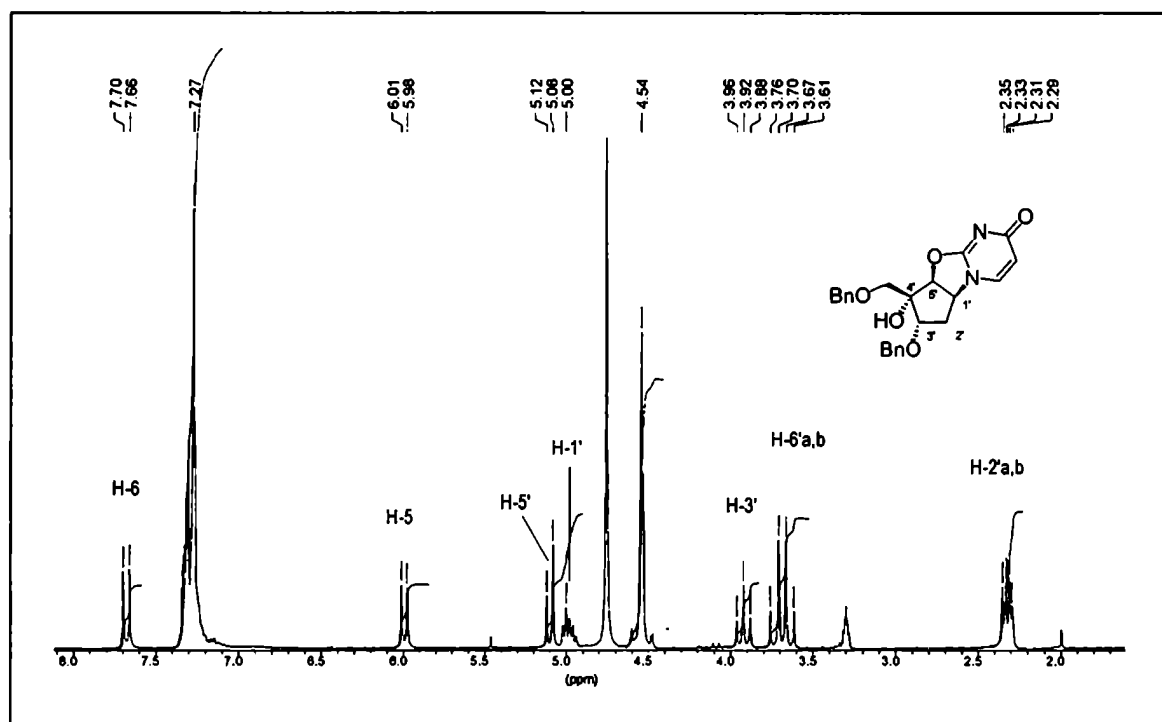


Figura 36. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de 296



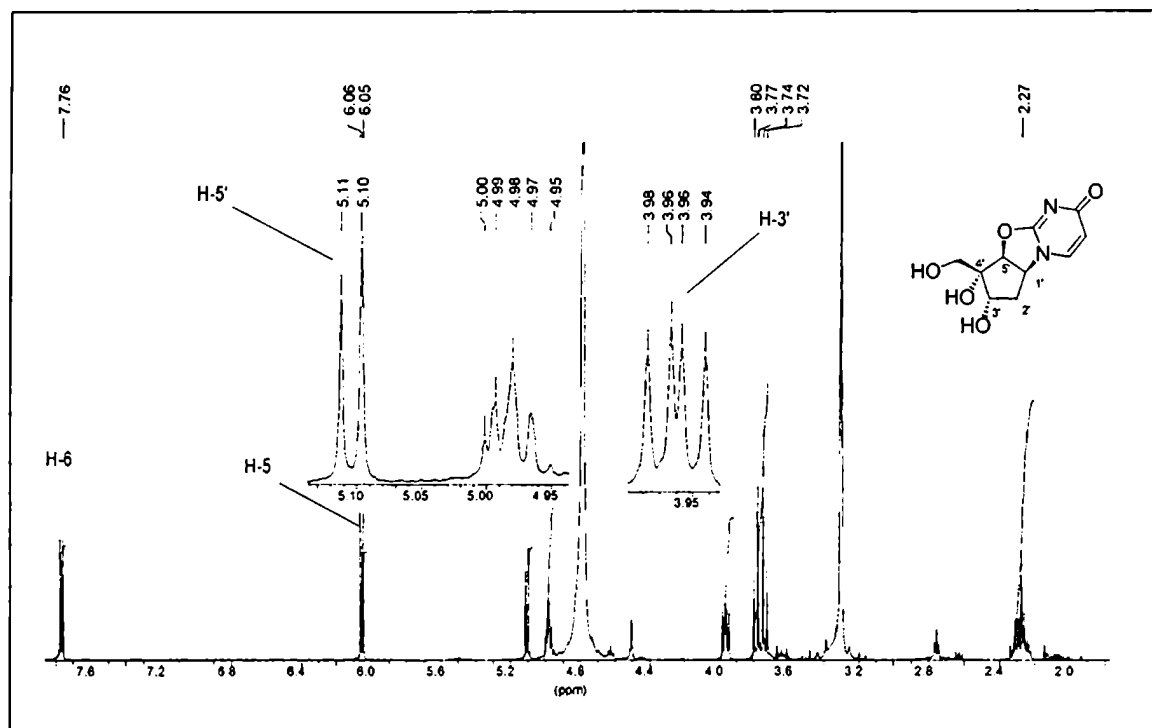


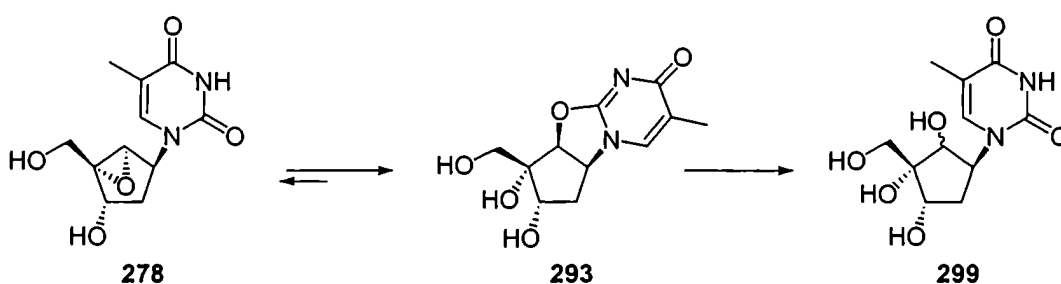
Figura 37. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **298**

ppm correspondiente al H-5', característico de la presencia del grupo epoxi. La estructura del producto mayoritario se asignó de acuerdo a los espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono-13 como el anhídrido **298** (Figura 37). Al comparar los espectros protónicos de **298** y **296**, se observaba como única diferencia importante la ausencia de las señales correspondientes a los grupos bencílicos en **298** (un multiplete en la zona aromática y un sistema fuertemente acoplado en 4,54 ppm que correspondía a los metilenos oxigenados bencílicos). Por otro lado, el espectro de **298** resultaba muy similar, en cuanto a los hidrógenos del anillo carbocíclico, al correspondiente al derivado de timidina **293**. La señal correspondiente a H-5' se observaba como un doblete centrado a 5,10 ppm ( $J = 7,9$  Hz), la señal asignada a H-1' se observaba como un multiplete a 4,98 ppm y la señal correspondiente a H-3' se observaba como un doblete centrado a 3,96 ppm ( $J = 10,4$  Hz,  $J = 7,1$  Hz).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se postuló un equilibrio entre las estructuras con el grupo epóxido intacto (**278**) y el correspondiente anhídrido (**293**) donde la estructura abierta era la favorecida termodinámicamente (Esquema 58). Se diseñó un experimento de resonancia magnética nuclear de hidrógeno para estudiar este posible equilibrio teniendo en cuenta que la base unida al carbociclo a través del O-2 era un buen grupo saliente<sup>72</sup> y que el grupo hidroxilo libre en C-4' podría actuar

como nucleófilo formando nuevamente el epóxido por desplazamiento del grupo saliente. Se realizaron espectros protónicos de **293** en D<sub>2</sub>O a diferentes valor pH. Se comenzó a pH 7,0 aumentando el pH en 0,5 unidades por agregado de hidróxido de potasio deuterado. A pH 9,0 se comenzó a observar un singlete a 3,28 ppm que podría corresponder a la formación del epóxido por ataque nucleofílico del hidroxilo libre 4' al C-5'. Esta señal se fue incrementando y se vió con mayor intensidad a pH 13,0. A estos valores de pH la señal a 3,28 ppm fue desapareciendo gradualmente observándose variaciones estructurales significativas. El espectro a pH 13,0 se repitió cada 15 minutos hasta que no se observaron más cambios en el mismo. Finalmente se obtuvo un espectro de hidrógeno y de carbono que indicaban la presencia de un nuevo grupo hidroxilo en C-5'. En efecto, el medio básico produjo la apertura del epóxido intermediario o del anhídrido para dar la estructura final **299**.

### Esquema 58

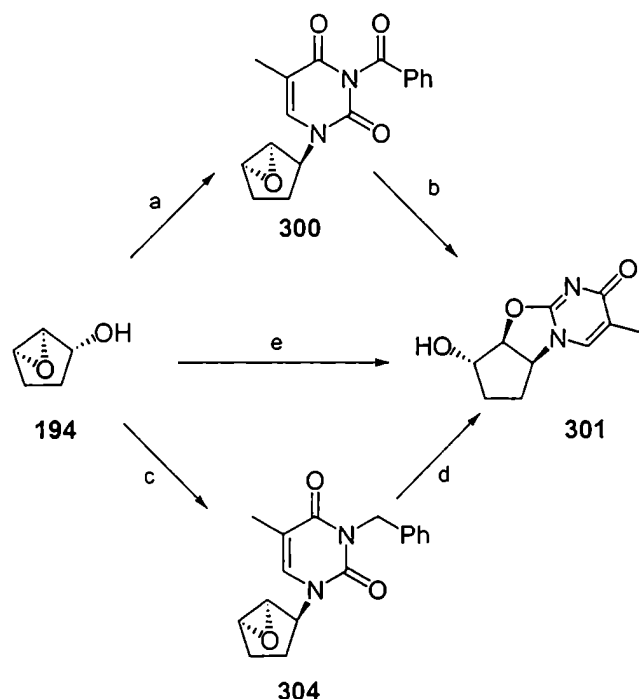


### 7. 3. Estudio de la tendencia de la formación del anhídrido intramolecular en modelos sencillos

Con el objeto de estudiar la tendencia del ataque nucleofílico del átomo de oxígeno (O-2) de la base pirimidínica al sistema 6-oxabíciclico[3.1.0]hexano, se decidió preparar un modelo sencillo del derivado de timidina (**278**) utilizando ( $\pm$ )-*cis*-6-oxabíciclo[3.1.0]hexan-2-ol (**194**), cuya preparación se describió en el capítulo 4, como anillo carbocíclico conformacionalmente restringido. El acoplamiento de **194** con *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**) en condiciones de Mitsunobu condujo a la formación de **300** con 20% de rendimiento (Esquema 59). El tratamiento de éste con amoníaco metanólico a 0 °C durante 30 minutos dio lugar a la formación del anhídrido **301** exclusivamente. Teniendo en cuenta que el medio básico de la reacción podría ser el responsable de la catálisis para la formación del anhídrido intramolecular, se decidió incorporar la base al anillo carbocíclico empleando *N*<sup>3</sup>-benciltimina (**303**), ya que el grupo bencilo se podría eliminar en

condiciones neutras y mucho más suaves que el benzoilo como la hidrogenación catalítica. La preparación de *N*<sup>3</sup>-benciltimina se llevó a cabo por bencilación de timina de acuerdo a la metodología descrita.<sup>160</sup> Una vez disponible *N*<sup>3</sup>-benciltimina (**303**), se acopló con el epoxialcohol **194** para dar **304** con 28% de rendimiento. El tratamiento de este intermediario con hidrógeno gaseoso en metanol en presencia de paladio 10% sobre carbón, condujo a la formación de **301**, producto del ataque nucleofílico intramolecular.

## Esquema 59



**Reactivos y Condiciones:** (a) DEAD, PPh<sub>3</sub>, *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**), -45 °C → ta, 20 h, 20%; (b) NH<sub>3</sub>/MeOH, 0 °C, 84%; (c) DEAD, PPh<sub>3</sub>, *N*<sup>3</sup>-benciltimina (**303**), -45 °C → ta, 20 h, 28%; (d) Pd 10%/C, H<sub>2</sub> (g), 3 atm, 24%; (e) DEAD, PPh<sub>3</sub>, timina, -45 °C → ta, 20 h, 11%.

También se realizó el acoplamiento de **194** con timina libre en condiciones de Mitsunobu y, nuevamente, el producto mayoritario correspondía al producto de ciclación intramolecular **301**. Estos resultados avalaban las evidencias experimentales observadas acerca de la incompatibilidad de la presencia del anillo epoxi y la base pirimidinica libre en la misma molécula. Independientemente del medio de desprotección e incluso con la incorporación directa de timina, se producía el ataque nucleofílico intramolecular del O-2 de la base al C-5' del anillo carbocíclico para dar el anhídrido correspondiente. Esta

evidencia experimental era extensiva para el comportamiento de los precursores de uridina construídos en un sistema oxabicclico[3.1.0]hexano.

#### **7. 4. Actividad antiviral \***

Se ensayó la actividad antiviral de los derivados de adenosina (279), guanosina (280) y del anhídrido derivado de timina (293) contra HSV-1, HSV-2, EBV, vaccinia virus y cowpox virus. Ninguno de los derivados sintetizados presentó actividad antiviral contra HSV-1 y HSV-2. Por otro lado, el anhídrido 293 fue moderadamente efectivo contra EBV, aunque presentó un bajo índice de selectividad ( $EC_{50} = 1,2 \mu\text{g/mL}$ ,  $SI > 40$ ). El derivado de guanosina 280, además de resultar más potente que 293 contra EBV, fue significativamente menos tóxico ( $EC_{50} = 0,34 \mu\text{g/mL}$ ,  $SI > 150$ ). La dosis efectiva cincuenta que presentó este análogo fue seis veces más efectiva que la del compuesto usado como control positivo, aciclovir (8) ( $EC_{50} = 2 \mu\text{g/mL}$ ). La actividad antiviral contra EBV se determinó con el ensayo Elisa VCA (antígeno de cápside viral).

\* Los ensayos antivirales estuvieron a cargo del Dr. Christopher K.–H. Tseng (NIAID, NIH). Los mismos se realizaron de acuerdo a protocolos estándares desarrollados en el laboratorio del Dr. Earl R. Kern, Universidad de Alabama.

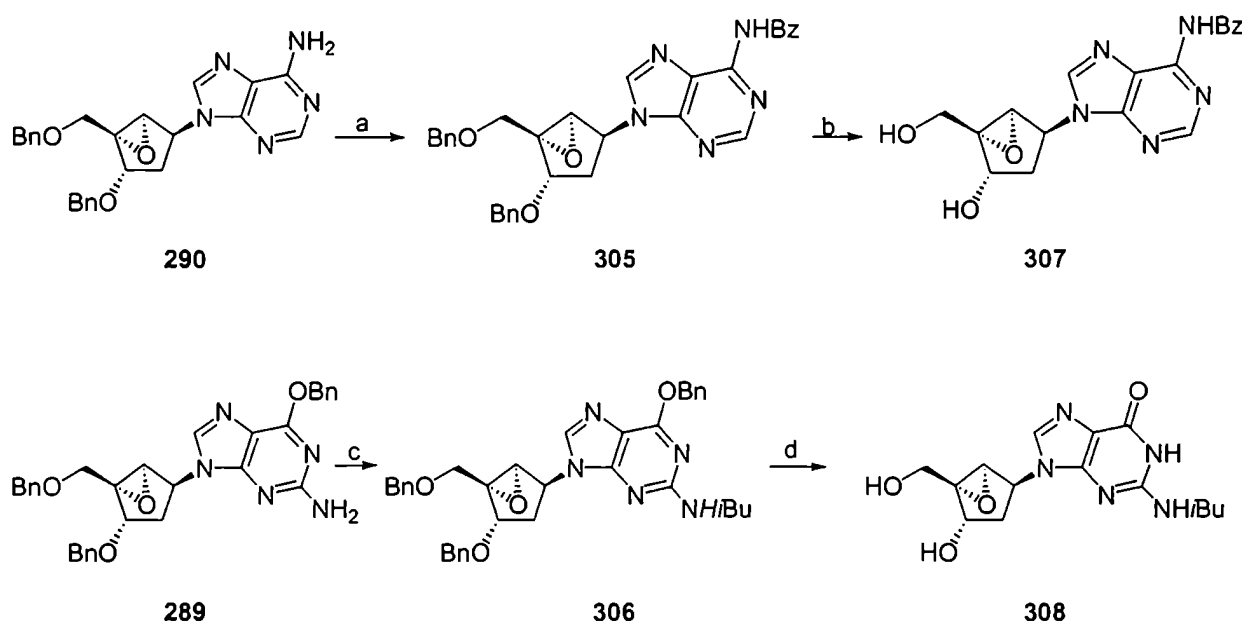
#### **7. 5. Protección de los derivados de adenosina (279) y de guanosina (280) para ser incorporados en oligonucleótidos\***

Se decidió utilizar los nucleósidos sintetizados para la construcción de oligonucleótidos modificados con el objeto de estudiar el efecto de las modificaciones estructurales en la estabilidad del heteroduplex RNA-DNA. En esta sección, se describe la preparación de los nucleósidos para ser incorporados en oligonucleótidos mediante la metodología de la fosforamidita.<sup>161</sup> Con este fin, los nucleósidos cuyas bases poseen grupos aminos exocíclicos (adenosina, guanosina y citosina) deben protegerse para lograr la unión específica de las posiciones 3' y 5'. Los grupos más empleados para la síntesis de oligonucleótidos son: el grupo benzoilo para adenosina y citosina y el grupo isobutirilo para guanosina.<sup>36</sup> Por otro lado, el grupo hidroxilo primario (5') debe protegerse selectivamente frente al secundario (3') ya que en la síntesis de

oligonucleótidos, la cadena se va elongando en el sentido 3'→5'. Entre los grupos más utilizados para la protección del hidroxilo 5' se encuentra el dimetoxitritilo.<sup>161</sup>

La secuencia sintética utilizada para la preparación de los nucleósidos protegidos convenientemente se presenta en el Esquema 60.

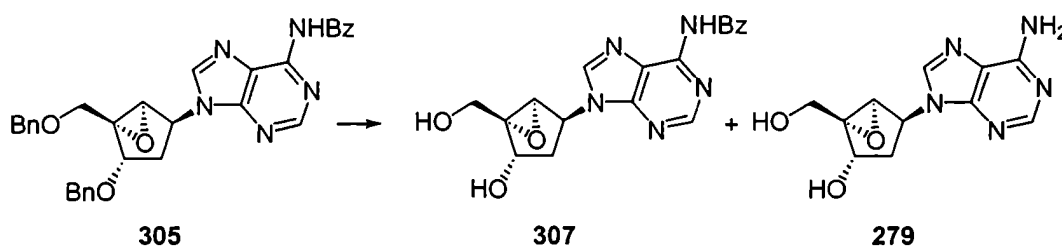
### Esquema 60



**Reactivos y Condiciones:** (a) BzCl, Py, 0 °C → ta, 3 h, 85%; (b) Pd Black, HCOOH 96%, MeOH, ta, 16 h, 90%; (c) *i*-BuCl, Py, 0 °C → ta, 3 h, 99%; (d) Pd Black, HCOOH 96%, MeOH, ta, 15 h, 99%.

El tratamiento del derivado de adenosina dibencilado 290 con cloruro de benzoilo en piridina condujo a la formación del derivado N<sup>6</sup>-benzoilado 305 con 86% de rendimiento. La eliminación de los grupos bencilos se intentó por diferentes métodos (Tabla 5). Los primeros métodos ensayados no dieron buenos resultados: (i) la hidrogenólisis en condiciones de hidrogenación catalítica de transferencia de fase, empleando hidróxido de paladio 20% sobre carbono como catalizador y ciclohexeno como dador de hidrógeno<sup>161</sup> condujo a la descomposición del sustrato a pesar de ser un método muy suave y muy utilizada en la química de nucleósidos, esta técnica no fue compatible con la presencia del epóxido; (ii) al utilizar paladio 10% sobre carbono como catalizador en metanol a reflujo empleando formiato de amonio como dador de hidrógeno<sup>163</sup> se obtuvo una mezcla de dos productos, el producto deseado 308 y el producto desbenzoilado 279, en relación 1:2, respectivamente, con 62% de rendimiento total; (iii) el tratamiento de 305 con hidrógeno gaseoso en metanol en presencia de paladio 10% sobre carbono

también condujo a la mezcla de **307** y **279**, aunque con un rendimiento total de solamente 34%; (iv) otro método muy utilizado para la hidrogenólisis de grupos bencilos, sobre todo en hidratos de carbono, es el tratamiento a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  con sodio en amoníaco líquido.<sup>164</sup> La aplicación de este método para la obtención de **307** dio lugar a la formación de una mezcla 1:1 de **307** y **279** con 99% de rendimiento total. Probablemente, al agregar medio acuoso para destruir el exceso de reactivo el medio básico produjo la hidrólisis parcial del grupo benzoílo; (v) la utilización de paladio black como catalizador y ácido fórmico como donador de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente<sup>165</sup> dio un excelente resultado, se obtuvo con 90% de rendimiento una mezcla 9:1 de **307** y **279**, favorecida al producto deseado **307**, el producto mayoritario.



Reactivo	% Rendimiento, (307:279)
$\text{Pd}(\text{OH})_2$	Descomposición
10% Pd/C, $\text{HCO}_2\text{NH}_4$	62, (1:2)
10% Pd/C, 45 Psi $\text{H}_2(\text{g})$	34, (2:1)
$\text{Na}/\text{NH}_3(\text{l})$	99, (1:1)
<b>Pd Black, HCOOH</b>	<b>98, (9:1)</b>

Tabla 5. Reactivos y resultados obtenidos para la desprotección de los hidroxilos de **305**.

El derivado de guanosina **289** se transformó en el derivado protegido **308** de manera similar a la descrita para el análogo de adenosina **307**. En este caso, los rendimientos obtenidos tanto en la protección del grupo amino exocíclico (isobutirilo) como en la eliminación de los grupos bencilos fueron cuantitativos (Esquema 60).

La síntesis final de los oligonucleótidos empleando los derivados **307** y **308** está siendo realizada en GILEAD, California, EEUU empleando la química de la fosforamidita.<sup>166</sup>

\* Esta parte del trabajo se realizó en el laboratorio del Dr Victor E. Marquez, en el Laboratory of Medicinal Chemistry, National Cancer Institute, NIH, Frederick, MD, EEUU, durante la pasantía que realicé entre septiembre y diciembre de 2001 financiada por la Fundación Antorchas.

## 7.6. Conclusiones

En este capítulo se presentaron los esfuerzos sintéticos que condujeron a la síntesis enantioselectiva de 2'-desoxiderivados de neplanocina C. Los análogos purínicos **279** y **280** se obtuvieron con 6,3 y 11,2% de rendimiento total a partir de (1*S*,2*R*)-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-3-en-1-ol (**164**). No fue posible la preparación de los derivados pirimidínicos correspondientes ya que estos compuestos se transformaban espontáneamente en los respectivos anhídridos por ataque nucleofílico intramolecular del O-2 de la base pirimidínica al C-5' del grupo epóxi del anillo carbocíclico. Los resultados de cálculos *ab initio* coincidieron con los datos experimentales ya que los mismos indicaban que el anhídrido era más estable que el correspondiente derivado epoxidado. En el caso de los derivados de uracilo, fue posible aislar el precursor epoxidado correspondiente **297**, aunque este compuesto se transformaba espontáneamente en el producto de ciclación intramolecular. Como se mencionó en la sección 7.3, el derivado de guanosina presentó muy buenos niveles de actividad contra EBV, notablemente más potente que el derivado utilizado como control (aciclovir, **8**). Si bien podría postularse un equilibrio entre el anhídrido **293** y el derivado de timina diseñado **278**, el mismo no presentó actividad anti HSV-1 y HSV-2, contrastando la alta potencia exhibida por el derivado ciclopropanado (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**).

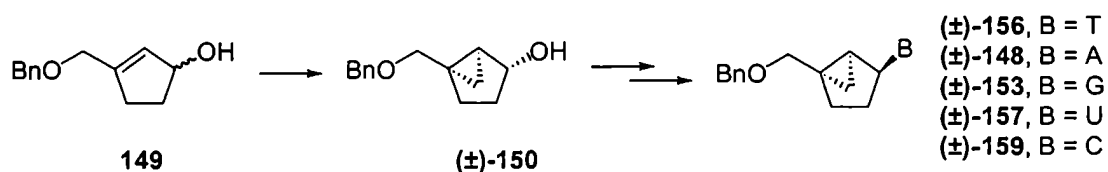
## 8. Síntesis enantioselectiva de L-1-[5-(hidroximetil)biciclo[3.1.0]hex-2-il]timidina como análogo de los agentes antivirales d4T y 3'-desoxitimidina

### 8.1. Introducción

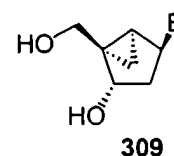
La síntesis racémica de 1-[5-(hidroximetil)biciclo[3.1.0]hex-2-il]timidina ((±)-156) fue publicada en 1994 junto con la preparación de otros derivados conformacionalmente restringidos estructuralmente relacionados con el nucleósido carbocíclico natural neplanocina C.<sup>70,71</sup> Estos análogos presentaban al sistema bicíclico[3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar. Según se mencionó en el capítulo 3, estos análogos presentaban una conformación fija  ${}^2E$  muy cercana a la observada en nucleósidos naturales de geometría norte  ${}^3T_2$ .

La síntesis de estos análogos se basó en una estrategia convergente utilizando una reacción de Mitsunobu para acoplar el anillo carbocíclico con las bases correspondientes. De esta forma, se prepararon los análogos 156, 148, 153, 157 y 159, utilizando (±)-149 como producto precursor avanzado (Esquema 61).

#### Esquema 61



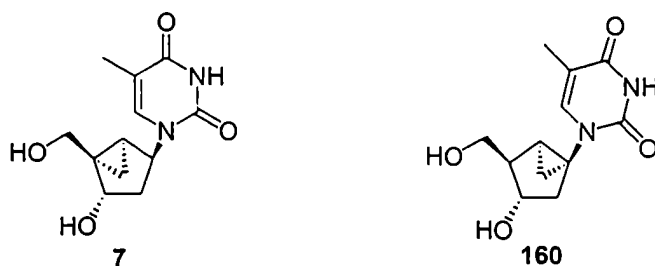
De los carbanucleósidos sintetizados, sólo el derivado de adenosina (±)-148 fue moderadamente efectivo como agente anti-HIV.<sup>70,71</sup> Este fue el primer ejemplo de preparación de nucleósidos carbocíclicos rígidos en una conformación que coincidía con una de las conformaciones preferenciales de los nucleósidos convencionales. A partir de estos ejemplos, el desarrollo de nucleósidos contruídos en un sistema bicíclico





[3.1.0]hexano recibió un gran empuje e interés. Por ejemplo, en los años siguientes se llevó a cabo la síntesis enantioselectiva de la serie de derivados conformacionalmente restringidos 2'-desoxi de fórmula general 309 entre los cuales se destacó, según se mencionó anteriormente, (*N*)-metano-*carba*-timidina (**7**) como un potente agente antiherpético.<sup>22</sup>

## 8. 2. Diseño de la molécula blanco



Como se mencionó anteriormente (cap.3), los carbanucleósidos conformacionalmente restringidos, (*N*)-MCT (**7**) y (*S*)-MCT (**160**) presentaban marcadas diferencias en su actividad como agentes antivirales. Por ejemplo, **7** era un agente antiherpético muy efectivo, mientras que **160** no presentaba actividad alguna. El nucleósido carbocíclico flexible carbatimidina (**146**) tampoco era activo contra estos virus (Tabla 6).<sup>22</sup> De acuerdo a estos resultados, se evidenció en principio la necesidad de una conformación norte para que se pudiera producir un reconocimiento molecular efectivo en, al menos, una etapa del camino metabólico de la droga.

Compuesto	Virus	EC <sub>50</sub> (μg/mL)	CC <sub>50</sub> (μg/mL)	SI	ACV EC <sub>50</sub> (μg/mL)
<b>(N)-MCT (7)</b>	HSV-1	0,01	>20	>2000	0,3
	HSV-2	0,12	>20	>167	0,8
<b>(S)-MCT (160)</b>	HSV-1	>50	>50	1	0,15
	HSV-2	>50	>50	1	0,60
<b>MCT (146)</b>	HSV-1	>10	>10	1	0,30
	HSV-2	>10	>10	1	0,80

Tabla 6. Actividad anti HSV-1 y HSV-2 de los análogos conformacionalmente restringidos (*N*)-MCT (**7**) y (*S*)-MCT (**160**) y del análogo flexible MCT (**146**)<sup>22</sup>

Las estructuras de rayos X de **7** y **160** (Figura 38) mostraron una diferencia conformacional adicional e importante entre ambos. Mientras que en **7** la base pirimidínica se encontraba en una disposición *anti*, en

160 se encontraba *syn* con el átomo de oxígeno de la base (O-2) comprometido en una unión hidrógeno con el hidroxilo 5' de la unidad de pseudoazúcar.<sup>73-74</sup>

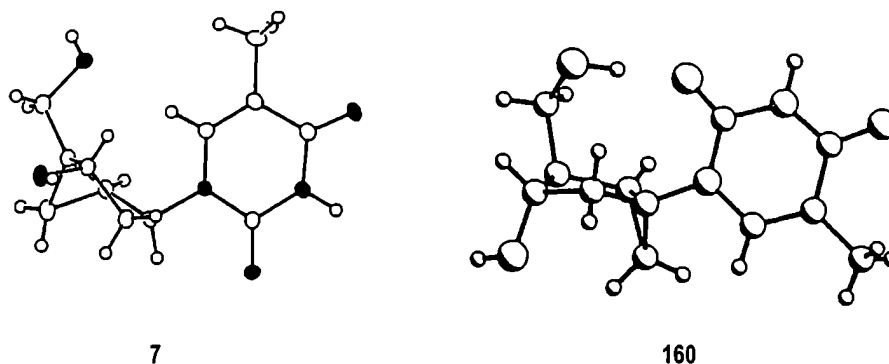


Figura 38. Estructuras obtenidas por rayos X de (N)-MCT (7) y (S)-MCT (160)

Esta disposición no era común entre los nucleósidos pirimidínicos en los cuales la base se encontraba generalmente en posición *anti*. Estudios de modelado molecular realizados con (S)-MCT (160) coincidieron con estos resultados. Mediante cálculos *ab initio* a nivel HF/6-31G(d,p) (Gaussian 98),<sup>140</sup> se buscaron las conformaciones de mínima energía utilizando estructuras de partida con distintos valores de

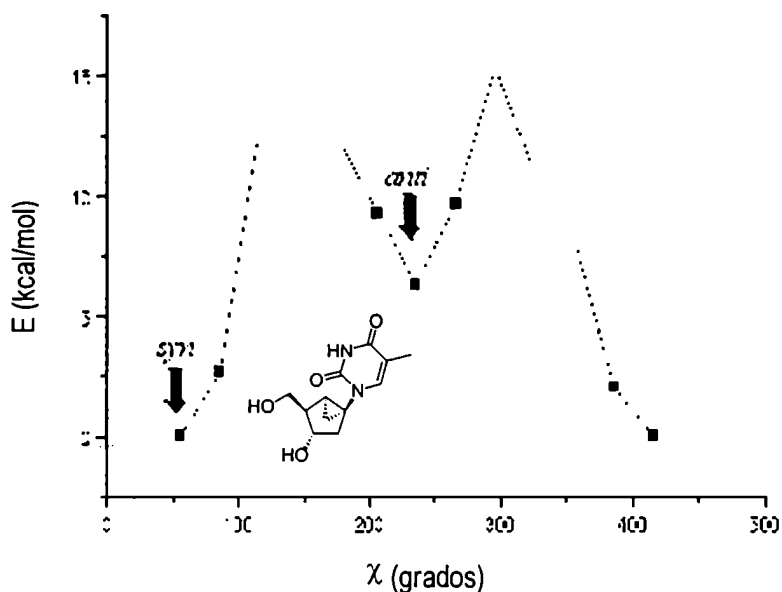


Figura 39. Variación de energía potencial de (S)-MCT (160) en función de  $\chi$ . Cálculos *Ab initio* HF/6-31G(d,p)

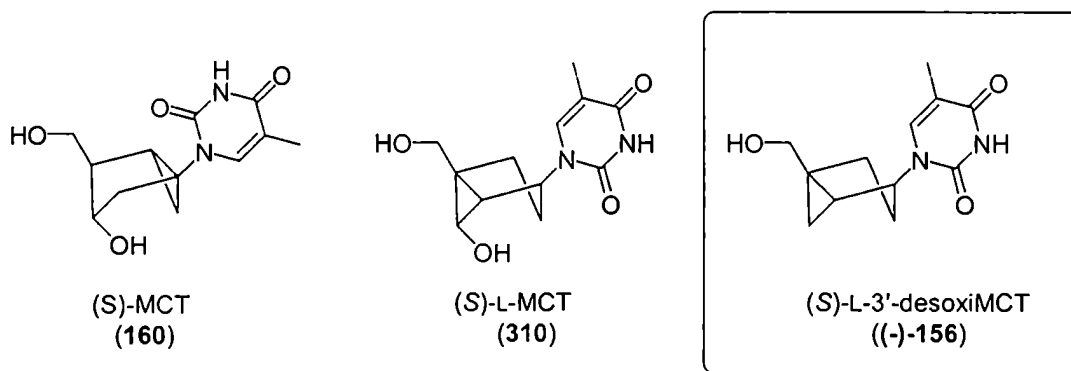
$\chi$ . Se encontraron dos mínimos, uno global, correspondiente a una disposición *syn* ( $\chi = 56^\circ$ ) de la base y uno local con la base en posición *anti* ( $\chi = 249^\circ$ ). La diferencia de energía entre ambos fue de aproximadamente 7 kcal/mol en favor del isómero *syn*. Los puntos intermedios se calcularon a través de cálculos puntuales de energía a distintos valores de  $\chi$  (Figura 39).

Los estudios bioquímicos realizados con **7** y **160** indicaban que el análogo rígido en la geometría norte (**7**) era mejor sustrato de timidina quinasa celular que el sur (**160**) para la primera fosforilación. En este último caso, el correspondiente metabolito monofosfato se producía en muy baja proporción. En el caso de timidina quinasa viral, menos selectiva que la enzima celular, el análogo sur (**160**) era fosforilado más eficientemente que el norte (**7**). Según los conocimientos acerca del modo de acción de esta familia de drogas, la segunda y tercera fosforilación se producían catalizados por enzimas virales y, en ambos casos, el análogo sur (**160**) se fosforilaba mucho más eficientemente que el norte (**7**).<sup>167</sup>

Teniendo en cuenta todos estos resultados, la baja eficiencia en la primera fosforilación de **160** se atribuyó a la disposición *syn* que presentaba timina en este análogo. Probablemente, la fusión del sistema bicíclico en las posiciones 1' y 5', próxima a la unión pseudoglicosídica era la causante de esta conformación anómala.

Para confirmar esta hipótesis, era necesario disponer de un nuevo análogo que presente una conformación sur con la base en posición *anti*. Éste también se diseñó sobre la base de un sistema bicíclico[3.1.0]hexano pero con la fusión entre los dos ciclos en las posiciones 3' y 4' de manera tal que la misma se encuentre más alejada de la unión pseudoglicosídica y no interfiera en la rotación de la base heterocíclica (compuesto **310** en Esquema 62).

#### Esquema 62



El cambio en la posición de la fusión entre ambos anillos no debería implicar una diferencia de conformación significativa del anillo carbocíclico de **160** y **310**. Debido a la dificultad de preparar **310** con el

grupo hidroxilo unido al ciclopropano, se decidió comenzar estos estudios con el análogo 2',3'-didesoxi ((-)-156) como una primera aproximación al problema.

Se realizaron con ((-)-156) los mismos cálculos teóricos que los descritos para 160. Estos estudios confirmaron la conformación sur de la unidad de pseudoazúcar y predijeron una disposición *anti* de la base pirimidínica (Figura 40). Se observaban dos mínimos a  $\chi = 60^\circ$  (*syn*) y  $\chi = 268^\circ$  (*anti*) con una diferencia de energía de aproximadamente 2 kcal/mol en favor del isómero *anti*.

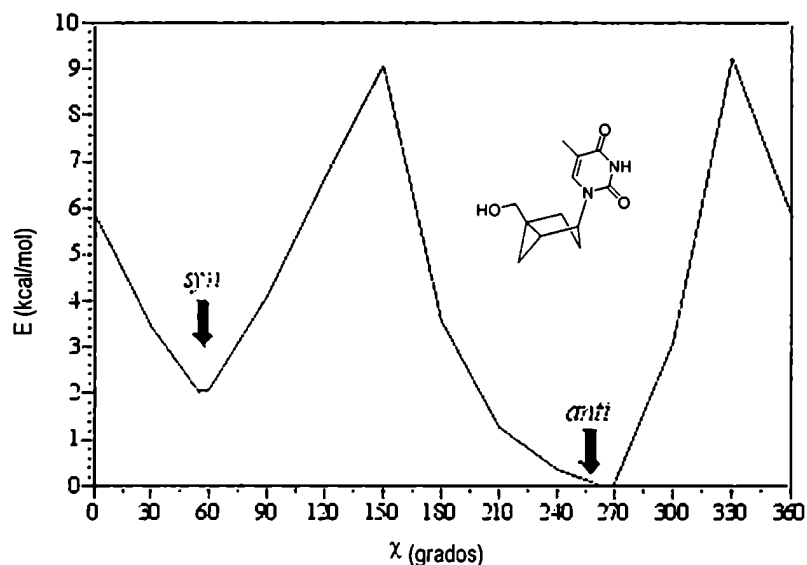
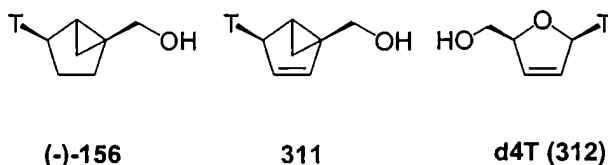


Figura 40. Variación de energía potencial de L-(S)-3'-desoxiMCT ((-)-156) en función de  $\chi$ . Cálculos *Ab initio* HF/6-31G(d,p)

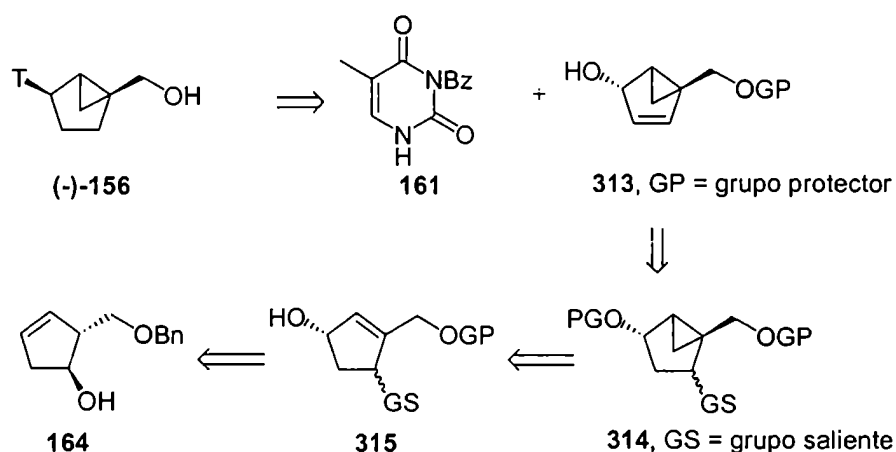
La molécula blanco ((-)-156), podría obtenerse por hidrogenación regioselectiva del derivado insaturado 311, el cual, en sí mismo, constituye un importante objetivo sintético ya que sería el análogo carbocíclico conformacionalmente restringido del isómero no natural de una droga utilizada clínicamente en el tratamiento de SIDA, 2',3'-didehidro-3'-desoxitimidina (d4T) 312.<sup>168</sup>



### 8.3. Síntesis

De la misma manera que en los casos anteriores, se planteó en una aproximación convergente utilizando una reacción de Mitsunobu<sup>31</sup> para acoplar el anillo carbocíclico con la base heterocíclica. La estrategia planteada en el Esquema 63 presentaba la ventaja de que el acoplamiento de Mitsunobu, al igual que en la preparación de neplanocina C (cáp. 5), se realizaría con un alcohol alílico (313), más reactivo que los alcoholes secundarios no alílicos. Si bien el sistema bicíclico insaturado de 313 se encontraría bastante tensionado debido a la restricción adicional que introduciría el doble enlace, existían antecedentes en sistemas similares de que esta transformación era posible con rendimientos aceptables.<sup>169</sup> Este intermediario podría obtenerse por eliminación de un buen grupo saliente mediante tratamiento con una base adecuada a partir del precursor 314, el cual, podría obtenerse por ciclopropanación guiada por el hidroxilo libre de 315. El alcohol 164, usado para la obtención de 2'-desoxiderivados de neplanocina C (cáp. 7), se podría emplear como fuente de quiralidad.

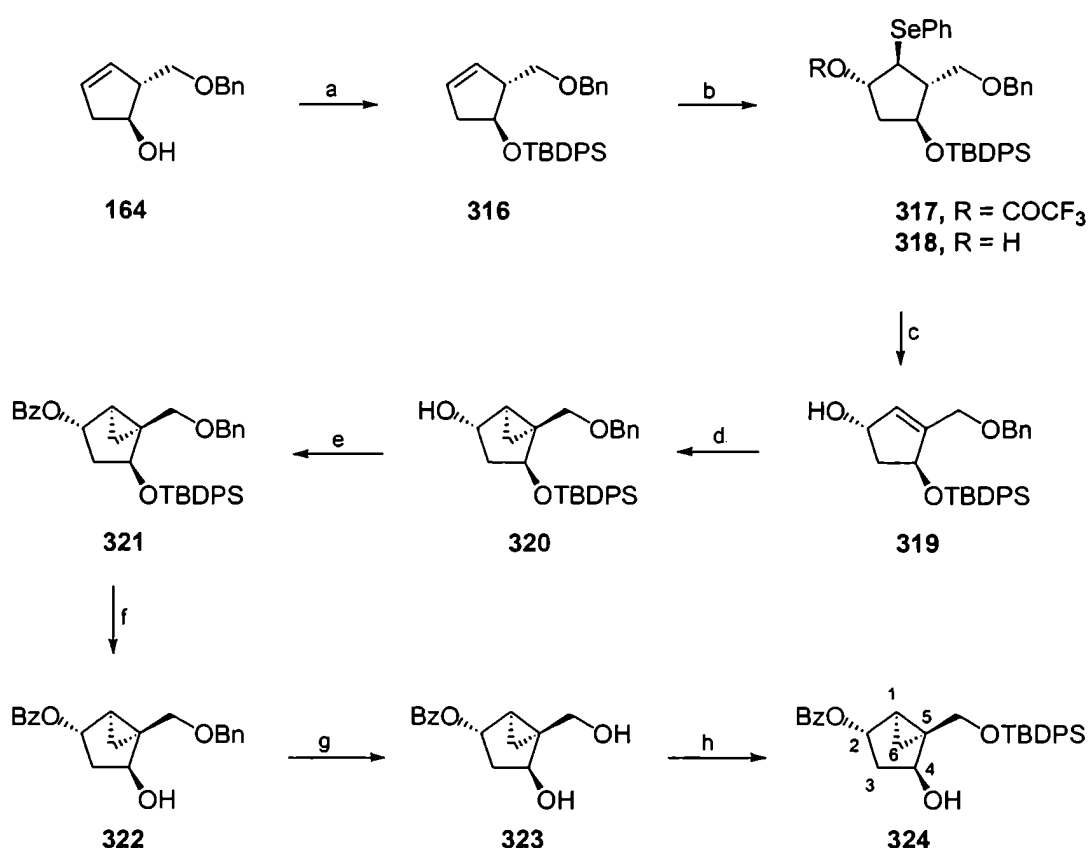
Esquema 63



El tratamiento del alcohol de partida 164 con cloruro de *t*-butildifenilsililo en cloruro de metileno en presencia de imidazol dio lugar a la formación del derivado protegido 316 con rendimiento cuantitativo (Esquema 64). El tratamiento de 316 con cloruro de fenilselenio y posterior apertura nucleofílica del intermedio correspondiente mediante el agregado de trifluoroacetato de plata condujo regio y diastereoselectivamente a 317, el cual se hidrolizó *in situ* por agregado de hidróxido de potasio 5% en etanol dando lugar al derivado de selenio correspondiente 318 con 87% de rendimiento.<sup>79</sup> El curso

estereoquímico de esta reacción se puede explicar de manera similar al observado para la obtención de **184** (cáp. 7). El compuesto **318** tratado con metaperiodato de sodio en metanol-agua (9:1) condujo a la formación del alcohol alílico **319** con 70% de rendimiento por la eliminación espontánea del selenóxido correspondiente. La reacción de ciclopropanación diastereoselectiva sobre **319** se realizó en condiciones de Simmons-Smith<sup>170,171</sup> por tratamiento con dietilzinc y diiodometano en cloruro de metileno<sup>79</sup> para dar el diastereómero deseado *syn* **320** con muy buen rendimiento y una pequeña cantidad del diastereómero *anti*. El tratamiento de **320** con cloruro de benzoilo en cloruro de metileno en presencia de piridina condujo a la formación de **321** con 92% de rendimiento (desde **319**).

### Esquema 64



**Reactivos y Condiciones:** (a) TBDPSCI, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 3 h, 100%; (b) i. PhSeCl, F<sub>3</sub>CCOOAg, DMSO, ta, 12 h; ii. KOH 5%, ETOH, 0 °C → ta, 3 h, 87%; (c) NaIO<sub>4</sub>, MeOH:H<sub>2</sub>O (9:1), ta, 4 h, 70% desde **316**; (d) Et<sub>2</sub>Zn, CH<sub>2</sub>l<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → ta, 4 h; (e) BzCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → ta, 3 h, 92% desde **319**; (f) *n*-Bu<sub>4</sub>NF 1,0 M en THF, THF, 24 h, ta, 89%; (g) Pd(OH)<sub>2</sub> 10%/C, ciclohexeno, ETOH, 80 °C, 12 h, 99%; (h) TBDPSCI, imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 20 min, 77%.

Una vez obtenido **321**, era necesaria la desprotección del hidroxilo secundario unido a C-4' para transformarlo en un buen grupo saliente e intentar la eliminación del mismo. Se trató una solución de **321**

en tetrahidrofurano con fluoruro de tetrabutilamonio para dar lugar a la formación del alcohol **322** con 89% de rendimiento. En este punto se decidió cambiar el grupo protector del hidroxilo primario. La experiencia en sistemas parecidos indicaba que la desprotección final del grupo bencilo, una vez incorporada la base, solía presentar inconvenientes, dando lugar a la formación del producto deseado con bajos rendimientos.<sup>70,71</sup> Por esta razón, el grupo bencilo de **322** se reemplazó por un grupo *t*-butildifenilsililo que, seguramente, sería eliminado al final de la síntesis con mejores rendimientos. Por otro lado, este grupo también era compatible con las condiciones de reacción requeridas hasta el final de la secuencia sintética. Se trató **322** con hidróxido de paladio 10% sobre carbono como catalizador y ciclohexeno como dador de hidrógeno en etanol a reflujo<sup>162</sup> para dar lugar al diol **323** con rendimiento cuantitativo. La protección selectiva del alcohol primario se logró mediante el tratamiento con cloruro de *t*-butildifenilsililo en presencia de imidazol y cloruro de metileno como solvente a 0 °C durante 20 minutos obteniéndose **324** con 77% de rendimiento. El espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **324** presentaba las señales características del grupo protector introducido (Figura 41). Se observaba un singulete a 1,00 ppm que integraba para nueve hidrógenos característico del grupo *tert*-butilo. En la zona aromática, las señales integraban para un total de quince hidrógenos correspondientes al grupo benzoilo unido a C-2 y a los dos grupos fenilos unidos al átomo de silicio. Por otro lado, la señal correspondiente al H-4 se observaba como un doblete centrado en 4,43 ppm con una constante de acoplamiento de 4,8 Hz.

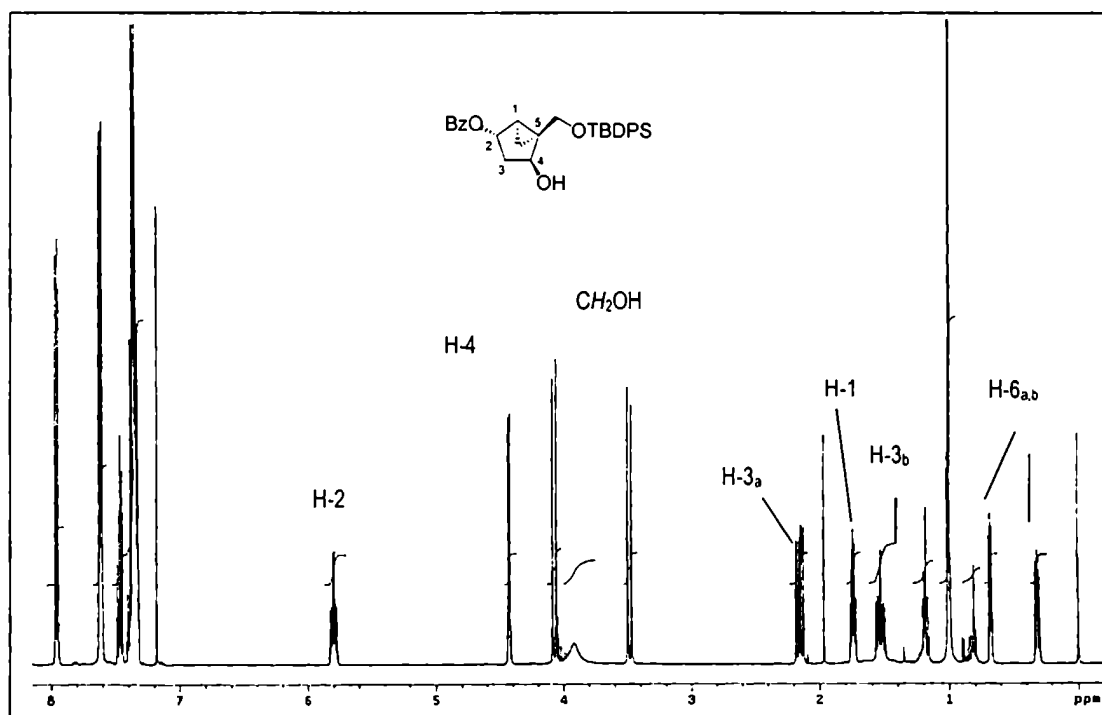
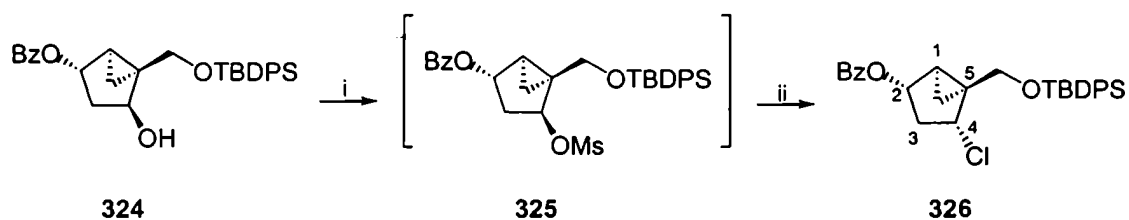


Figura 41. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **324**

Se estudió entonces las condiciones de eliminación del sustituyente en C-4 con el objeto de obtener el derivado insaturado necesario para realizar el acoplamiento con *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**). En primer lugar se transformó al alcohol **324** en el mesilato para su eliminación posterior (Esquema 65).

## Esquema 65



Reactivos y Condiciones: (i) MsCl, TEA, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h; (ii) DBU, tolueno, 100 °C, 12 h, 60%.

El tratamiento de **324** con cloruro de mesilo en cloruro de metileno en presencia de dimetilaminopiridina y trietilamina condujo a la formación de un único producto según se observaba por ccd, probablemente, el correspondiente mesilato **325**.

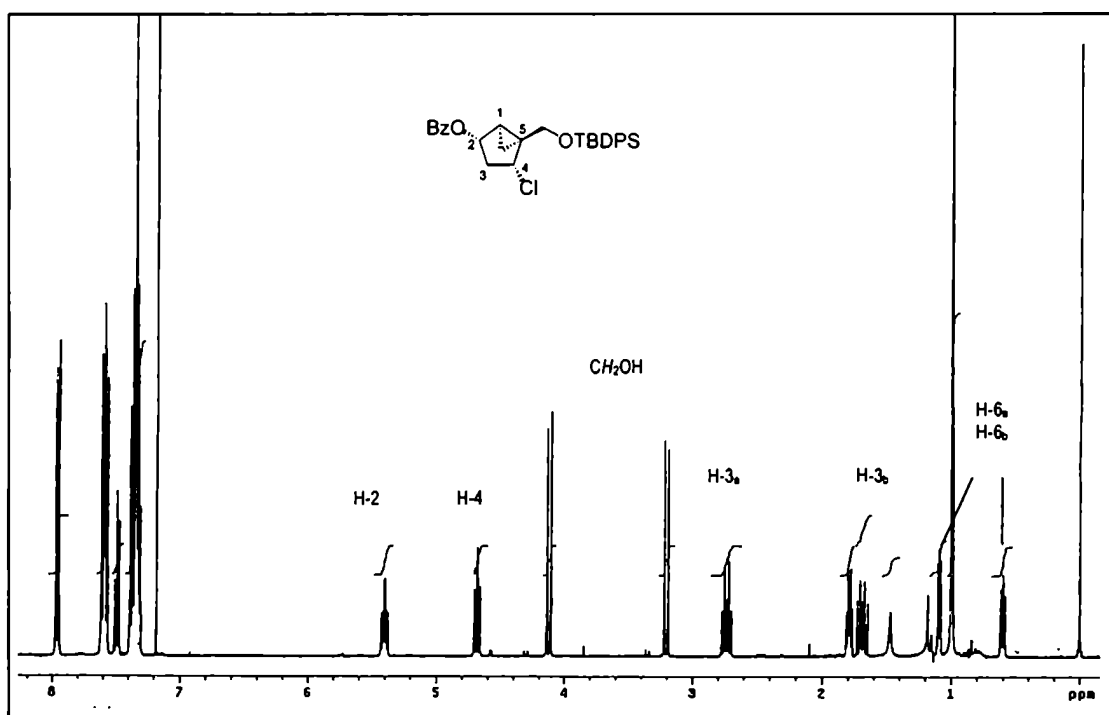


Figura 42. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **326**



El producto crudo se trató inmediatamente con DBU como base y tolueno como solvente a 100 °C<sup>172</sup> durante 12 h obteniéndose, con 60% de rendimiento, un producto mayoritario.

El análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno indicaba que el producto obtenido era el cloruro **326**, no observándose señales de hidrógenos vinílicos (Figura 42). El espectro de RMN protónico de **326** era similar al del alcohol precursor **324** (Figura 41). La principal diferencia era la multiplicidad que presentaba la señal correspondiente a H-4 que, en el caso de **326**, se observaba como un triplete centrado a 4,69 ppm con una constante de acoplamiento de 8,6 Hz. Esta diferencia en la multiplicidad (H-4 en **324** se observaba como un doblete con  $J = 4,8$  Hz) era coherente con el cambio de configuración del C-4 como resultado de la reacción de sustitución nucleofílica. Por otro lado, el espectro de masa de **326** indicaba la presencia de un átomo de cloro en la molécula ya que, por ejemplo, los picos correspondientes al ion molecular protonado (505, 507,  $MH^+$ ) y al ion molecular protonado menos ácido benzoico (383, 385,  $MH^+ - PhCOOH$ ) presentaban la típica relación 3:1 con diferencia de dos unidades de masa característica de la presencia de un átomo de cloro en la molécula.

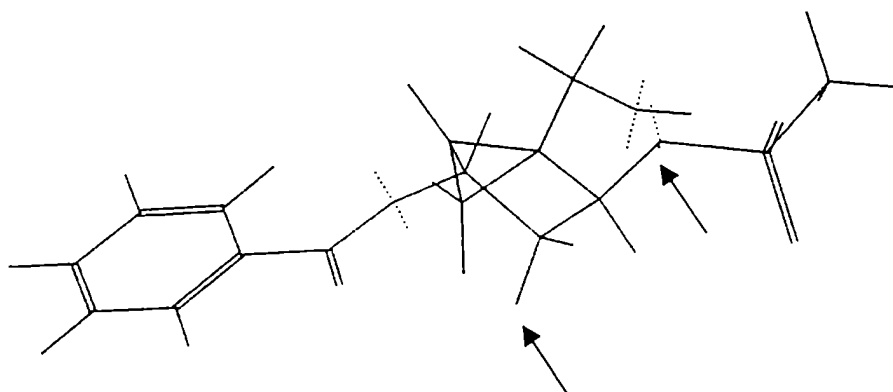


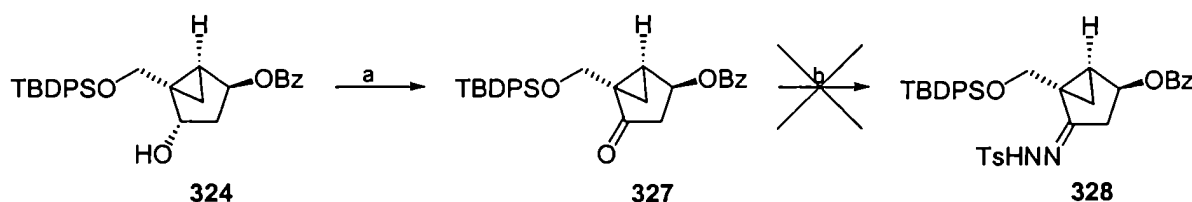
Figura 43. Estructura espacial simplificada (OH en lugar de OTBDPS) del supuesto mesilato **325**. El sustituyente mesilo se encuentra en posición pseudoaxial y, por lo tanto, es posible la eliminación de un H antiperiplanar

Como se puede observar en la Figura 43, donde se esquematiza la estructura espacial del supuesto mesilato intermediario **325**, el sustituyente mesilo se encontraría en posición pseudoaxial, por lo tanto un átomo de hidrógeno en el carbono  $\alpha$ , en este caso C-3, se encontraría antiperiplanar al mismo, dando la posibilidad de realizar una eliminación de tipo  $E_2$  catalizada por una base fuerte.

Se intentaron diferentes condiciones para aislar el probable mesilato intermediario **325** y eliminar los cloruros del medio, de manera que la sustitución no compitiera con la eliminación en la segunda etapa. Pero los resultados obtenidos en todos los casos no fueron satisfactorios.

Otra estrategia posible para la eliminación del grupo oxigenado unido a C-4, generando un doble enlace entre los carbonos 3 y 4, era la oxidación de C-4 a la cetona correspondiente y la formación de la tosilhidrazona por tratamiento con tosilhidracina. Ésta podría ser eliminada por tratamiento con una base fuerte según la técnica desarrollada por Shapiro,<sup>173</sup> generando el doble enlace en la posición deseada. El alcohol **324** se trató con cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido <sup>174</sup> para dar la cetona correspondiente **327** con rendimiento cuantitativo, la cual tratada con tosilhidracina en metanol anhidro<sup>175</sup> condujo a un único producto con 76% de rendimiento. Los espectros RMN protónico y de carbono 13 no presentaban las señales esperadas para **328** (Esquema 66). La desaparición de la señal correspondiente a H-2 (multiplete a alrededor de 5,8 ppm) observable en **327** conducía a pensar que se había hidrolizado el grupo benzoilo. Al parecer, el grupo benzoilo de C-2 no era compatible con las condiciones de reacción necesarias para la obtención de la tosilhidrazona.

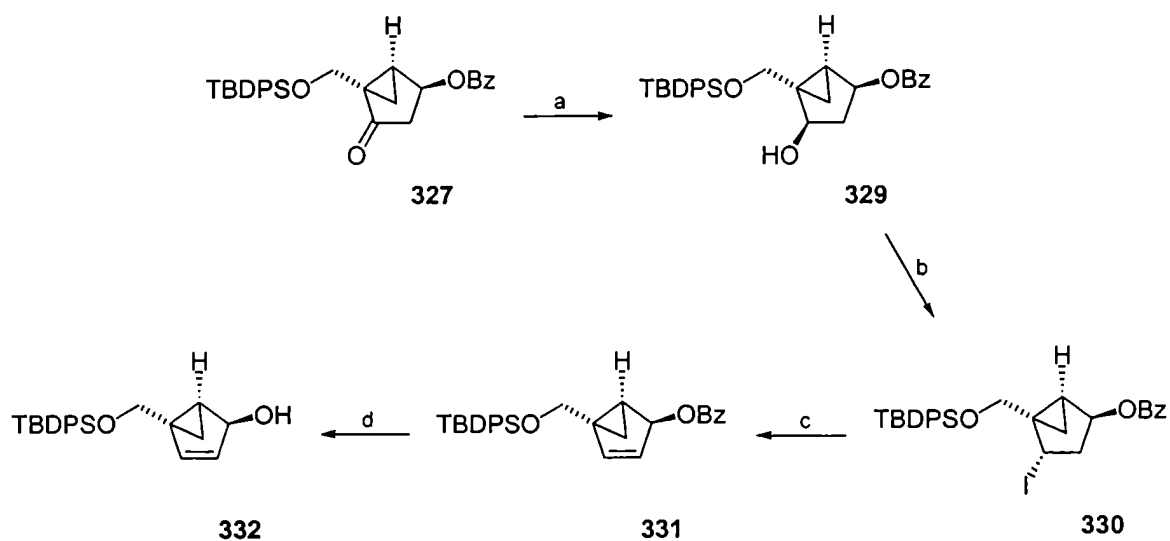
#### Esquema 66



**Reactivos y Condiciones:** (a) (ClCO)<sub>2</sub>, DMSO, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → ta, 100%; (b) TsNHNH<sub>2</sub>, metanol anhidro, ta.

Como tercera opción se decidió volver a intentar la eliminación anti pero con un grupo saliente diferente al mesilo. Según se discutió en la Figura 43, el grupo saliente debía estar en posición pseudoaxial de manera de que exista un hidrógeno antiperiplanar al mismo, el cual se requería para la reacción de eliminación. Por esta razón, no podía realizarse la sustitución directa del grupo hidroxilo en C-4. Era necesario invertir previamente la configuración del mismo para que el grupo saliente siguiera estando en posición pseudoaxial. Esto se realizó mediante una secuencia de oxidación-reducción del C-4 a partir del alcohol **324**.

## Esquema 67



Reactivos y Condiciones: (a) NaBH<sub>4</sub>, EtOH-AcOEt (2:1), -10 °C, 2 h, 82% (desde **324**); (b) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, imidazol, tolueno, 120 °C, 1 h, 88%; (c) DBU, tolueno, reflujo, 24 h, 52%; (d) MeONa, MeOH, ta, 20 h, 99%.

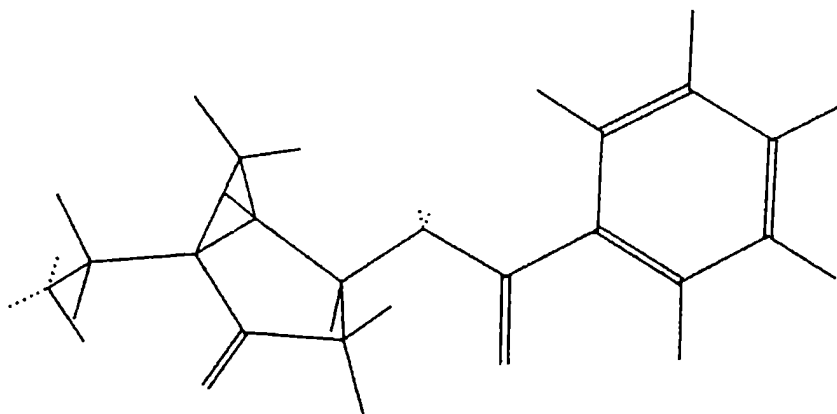


Figura 44. Estructura espacial simplificada de **327**. El reactivo reductor se acerca más fácilmente por la cara  $\alpha$  del sistema [3.1.0]hexano.

El compuesto **327** se trató con borohidruro de sodio en etanol-acetato de etilo (2:1) a bajas temperaturas para dar lugar a la formación diastereoselectiva del alcohol **329** con 82% de rendimiento a partir de su epímero **324** (Esquema 66 y 67). El sistema bicíclico[3.1.0]hexano de **327** presentaba la cara  $\alpha$

con menor impedimento estérico para el acercamiento del grupo hidruro, induciendo una diastereoselectividad facial significativa en la reacción de reducción (Figura 44).

Una vez disponible el alcohol **329**, se trató este compuesto con yodo y trifetilfosfina en presencia de imidazol para dar lugar a la formación del ioduro correspondiente **330** con 88% de rendimiento.<sup>176</sup> El tratamiento de este intermediario en condiciones de eliminación con DBU en tolueno a reflujo condujo a la formación del alqueno deseado **331** con 52% de rendimiento. Este rendimiento se consideró un muy buen resultado teniendo en cuenta que el sistema bicíclico insaturado presentaba una estructura altamente tensionada y era, por lo tanto, difícil de sintetizar. La hidrólisis del grupo benzoilo, por tratamiento con metóxido de sodio en metanol, condujo a la formación del alcohol alílico **332** con un excelente rendimiento de 99% (Esquema 45). El espectro protónico de **332** presentaba las señales características del doble enlace, H-4 se observaba como un doblete centrado en 5,93 ppm con una constante de acoplamiento de 5,6 Hz, la señal correspondiente a H-3 se observaba como un doblete centrado en 5,20 ppm con la misma constante de acoplamiento  $J_{H4-H3} = 5,6$  Hz y otra menor de 1,0 Hz ( $J_{H3-H1}$ , este acoplamiento también se observaba en el espectro 2D de correlación protón-protón). El hidrógeno unido al carbono oxigenado (H-2) se observaba como un doblete centrado a 5,12 ppm con una constante de acoplamiento,  $J_{H2-H1}$ , de 6,6 Hz (Figura 49).

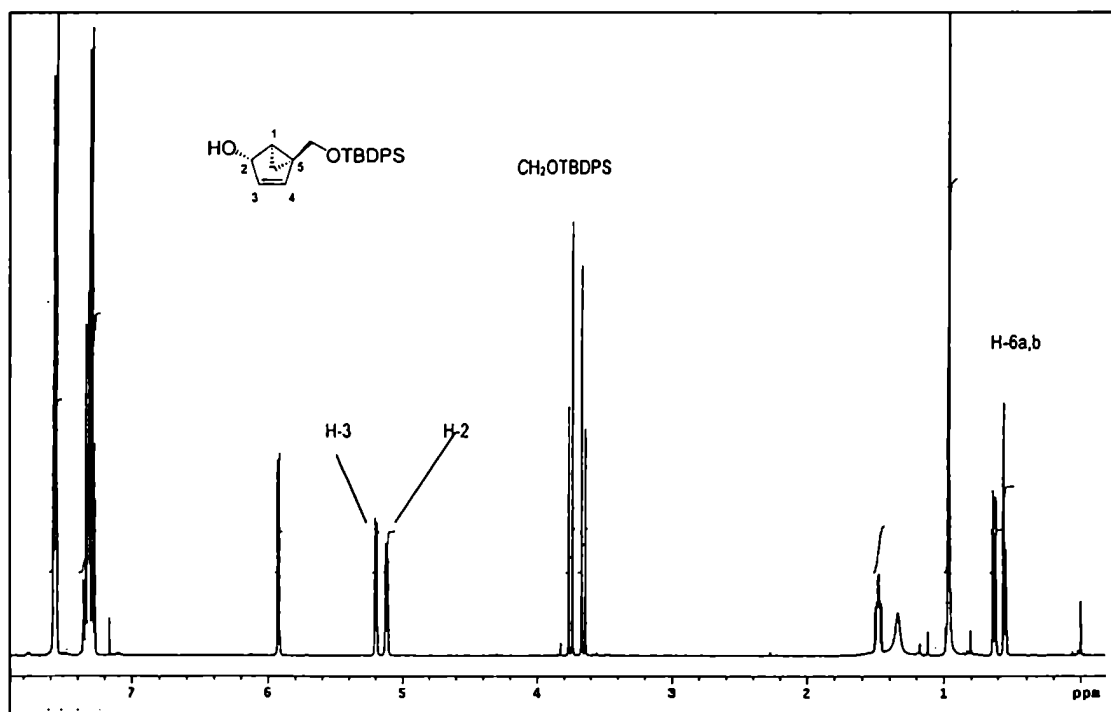
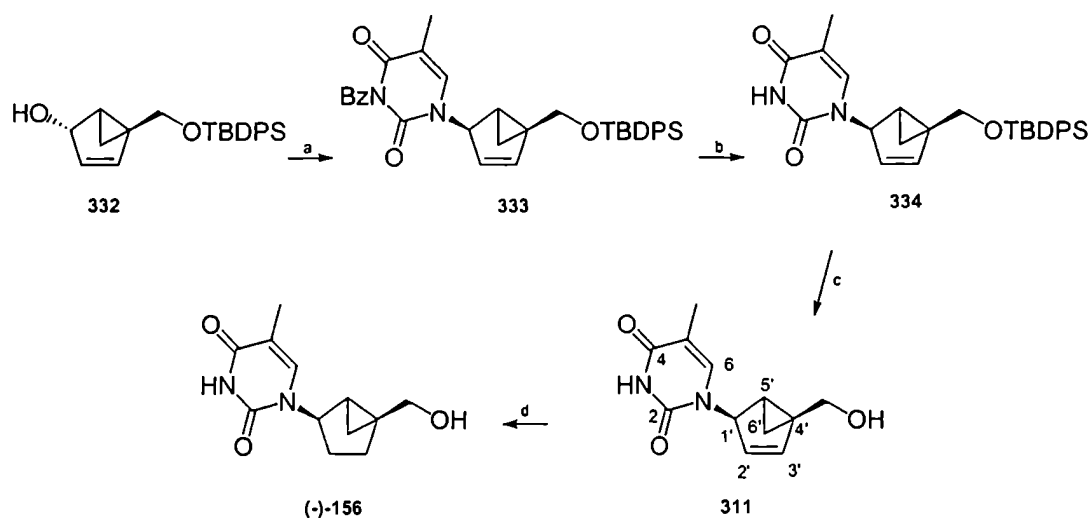


Figura 49. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **332**

## Esquema 68



**Reactivos y Condiciones:** (a) DEAD, PPh<sub>3</sub>, *N*<sup>3</sup>-benzoilimidina (161), THF, 0 °C → ta, 20 h, 45%; (b) NH<sub>4</sub>OH, MeOH, ta, 4 h, 79%; (c) *n*-Bu<sub>4</sub>NH<sub>4</sub>F, THF, ta, 2 h, 95%; (d) Pd 5%/C, H<sub>2</sub> (g), ta, 1 h, 98%.

La última etapa en la preparación de los compuestos **311** y **(-)-156** consistió, en primera instancia, en el acoplamiento del anillo carbocíclico **332** con *N*<sup>3</sup>-benzoilimidina (**161**) en condiciones de Mitsunobu (Esquema 68). El mismo se realizó sin problemas en condiciones similares a las descritas anteriormente para esta transformación. En este caso se obtuvo un excelente rendimiento (45%) del producto deseado de *N*-alquilación **333**. Efectivamente, la utilización en este paso de un alcohol alílico mejoró el rendimiento de la reacción (cáp. 7, rendimiento 38%). El tratamiento de **333** con hidróxido de amonio en metanol a temperatura ambiente condujo a la formación del intermediario **334** con 79% de rendimiento. La desprotección del grupo hidroxilo primario de **334** se realizó por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente obteniéndose **311** con 95% de rendimiento. Este excelente rendimiento obtenido en la reacción de desprotección, confirmó la idea que nos impulsó a cambiar el grupo protector del hidroxilo primario y justifica el agregado de dos pasos de síntesis extra, ya que, todos se lograron con muy buenos rendimientos. En este sentido, en el caso de la síntesis racémica de **(-)-156**, la desprotección final de un grupo bencil eter del hidroxilo primario transcurrió con 46% de rendimiento por tratamiento con tricloruro de boro en cloruro de metileno.<sup>71</sup> El espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **311** presentaba las señales correspondientes a timina como un cuarteto centrado en 7,35 ppm (H-6) con una constante de acoplamiento pequeña ( $J = 1,2$  Hz) y un doblete centrado a 1,80 ppm que correspondía a los hidrógenos del metilo en C-5 ( $J = 1,2$  Hz). Las señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-2' y H-3' del anillo carbocíclico se observaban como un

multiplete centrado a 5,36 ppm, el grupo metileno del sustituyente hidroximetilo se observaba como dos dobletes centrados a 3,37 y a 4,11 ppm, respectivamente con una constante de acoplamiento geminal de 12,0 Hz. Por último, la señal correspondiente a H-5' se observaba como un multiplete centrado en 1,66 ppm, mientras que los hidrógenos del grupo metileno del anillo ciclopropano se observaban a las frecuencias características de hidrógenos muy protegidos como un doblete centrado a 1,13 ppm ( $J = 8,5, 4,3$  Hz) y un triplete a 0,42 ppm ( $J = 4,4$  Hz) (Figura 50). En el espectro de carbono 13 también se observaban claramente las señales correspondientes a la base pirimidínica C-4 y C-2 a 169,2 y 155,4 ppm, respectivamente, C-6 a 142,3 ppm y el carbono del metilo en C-5 a 15,1 ppm, los carbonos vinílicos del anillo carbocíclico, C-2' y C-3' se observaban a 146,9 y 129,9 ppm. Se observaban dos señales en la zona de carbonos unidos a heteroátomo (CH<sub>2</sub>OH y C-1') y tres más en la zona alifática correspondiente a los carbonos del anillo de tres miembros (Figura 51).

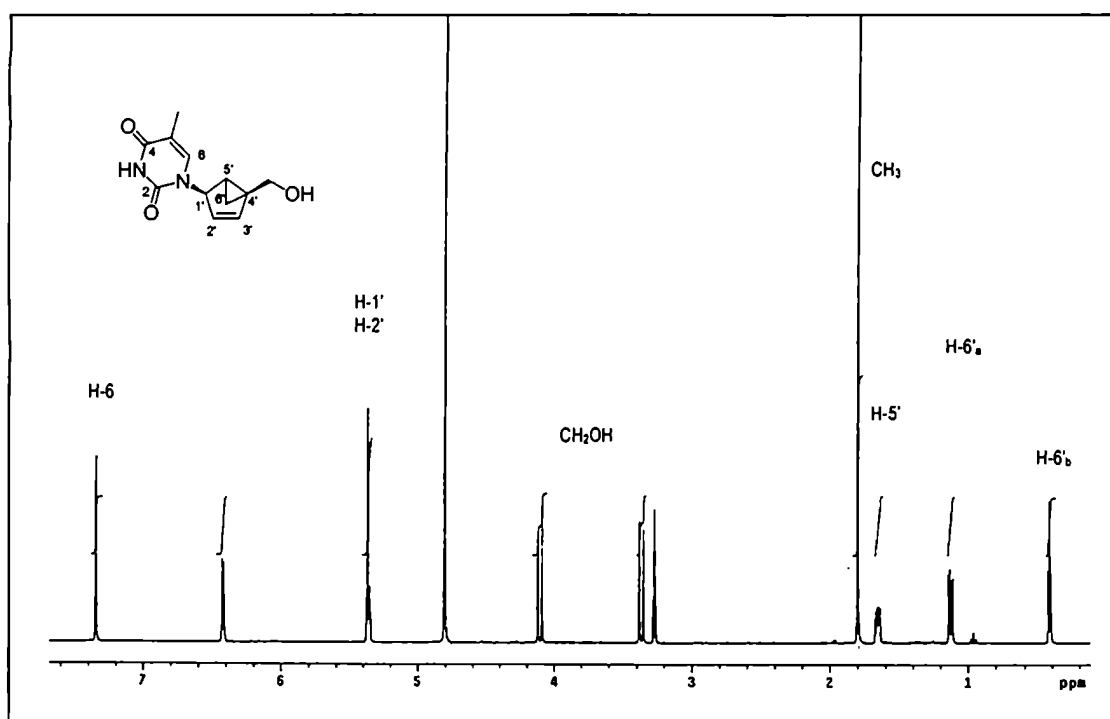


Figura 50. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de 311.

Por último, la hidrogenación catalítica de 311 con paladio 10% sobre carbono en metanol a presión atmosférica condujo a la formación del producto deseado (–)-156 en muy baja proporción. El producto mayoritario no presentaba las señales esperadas en el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (Esquema 69).

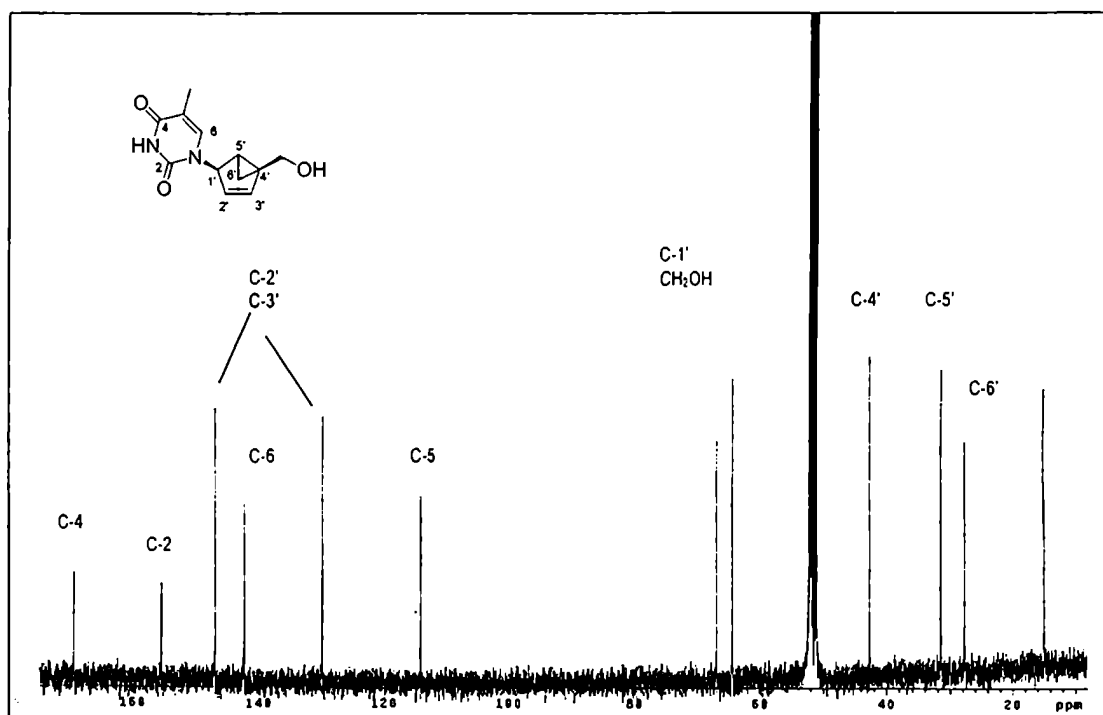
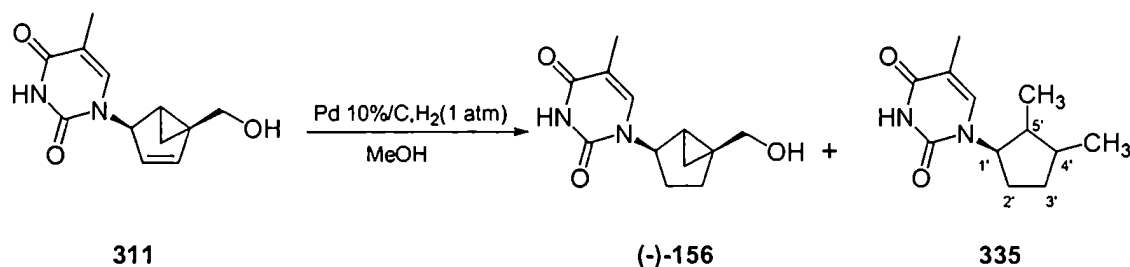


Figura 51. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de 311

### Esquema 69



La estructura de **335** se postuló a partir del análisis de su espectro de RMN. Los grupos metilos se observan como dos dobletes a 0,91 ppm y 1,00 ppm. Se observan también multipletes entre 1,25 y 1,60 ppm y entre 1,90 y 2,22 ppm correspondientes a los hidrógenos H-2'<sub>a,b</sub>, H-3'<sub>a,b</sub>, H-4' y H-5'. La señal del hidrógeno pseudoanomérico se observaba como un cuarteto centrado en 4,49 ppm (en la estructura propuesta para **335**, H-1' posee tres H vecinos). A juzgar por las señales correspondientes a la timina, el doble enlace de la misma continúa presente en la estructura de **335** (H-6 se observa como un doblete a 6,95 ppm). Las señales que se observaban en el espectro de carbono 13 y DEPT 135 confirmaban la ausencia del doble enlace en el anillo carbocíclico y la presencia de dos metilos en **335**.

Debido a que la reactividad del anillo ciclopropano es semejante a la de una olefina, no resultaba extraño la obtención de estos productos secundarios en la reducción. Se trató a **311** en condiciones más suaves que las descritas anteriormente utilizando paladio 5% en lugar de 10%. Luego de 1 h de reacción la mezcla se filtró y se evaporó el solvente. En este caso se obtuvo el producto deseado (–)-**156** con un excelente rendimiento de 98%. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono 13 presentaron las señales esperadas (Figuras 52 y 53) y resultaron idénticos a los descritos para el compuesto racémico.<sup>71</sup> El hidrógeno pseudoanomérico se observaba como un doblete centrado en 4,84 ppm con una constante de acoplamiento de 6,9 Hz. Debido a la conformación rígida del sistema bicíclico, H-1' sólo se acoplaba con H-2'α ya que el ángulo dihedro entre H-1' y H-2'β era cercano a noventa grados, lo que provocaba que la constante de acoplamiento respectiva sea muy pequeña y no se observe experimentalmente. Como se indica en la Figura 53, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 de (–)-**156** presentaba las señales características de la timina, la señal del grupo hidroximetilo se observaba a 64,8 ppm y la del carbono pseudoanomérico, C-1', a 59,7 ppm. A campos altos se observaban la señal correspondiente al grupo metileno del anillo de tres miembros (11,2 ppm, C-6') y el grupo metilo de la base (11,3 ppm).

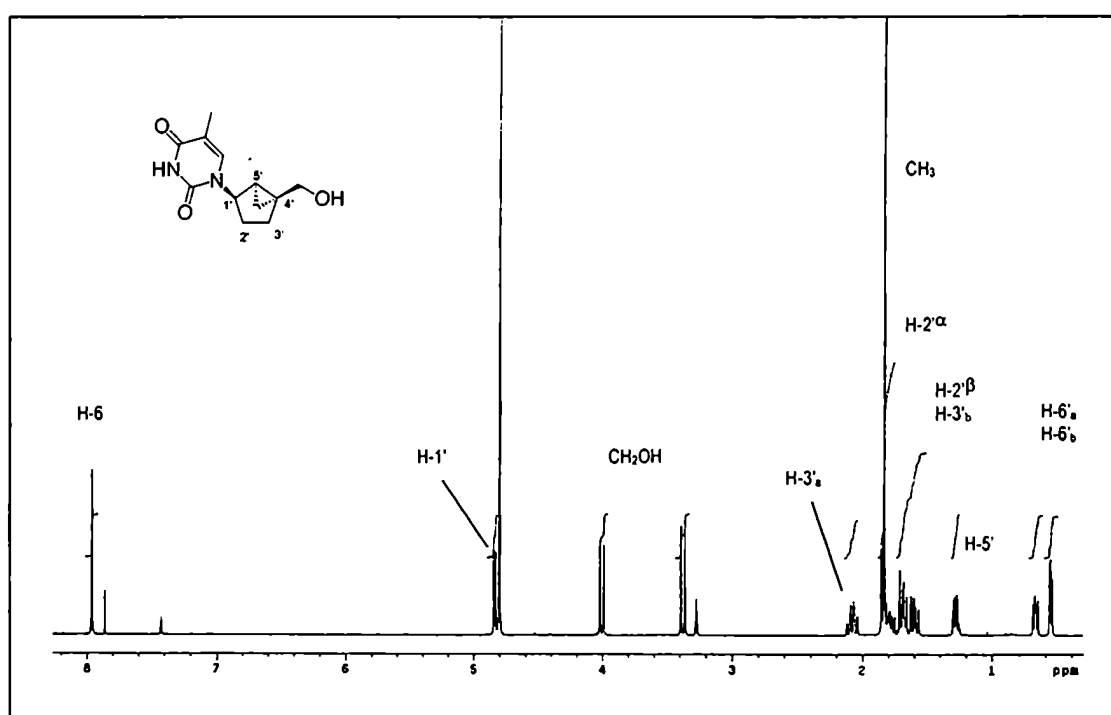


Figura 52. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de (–)-**156**



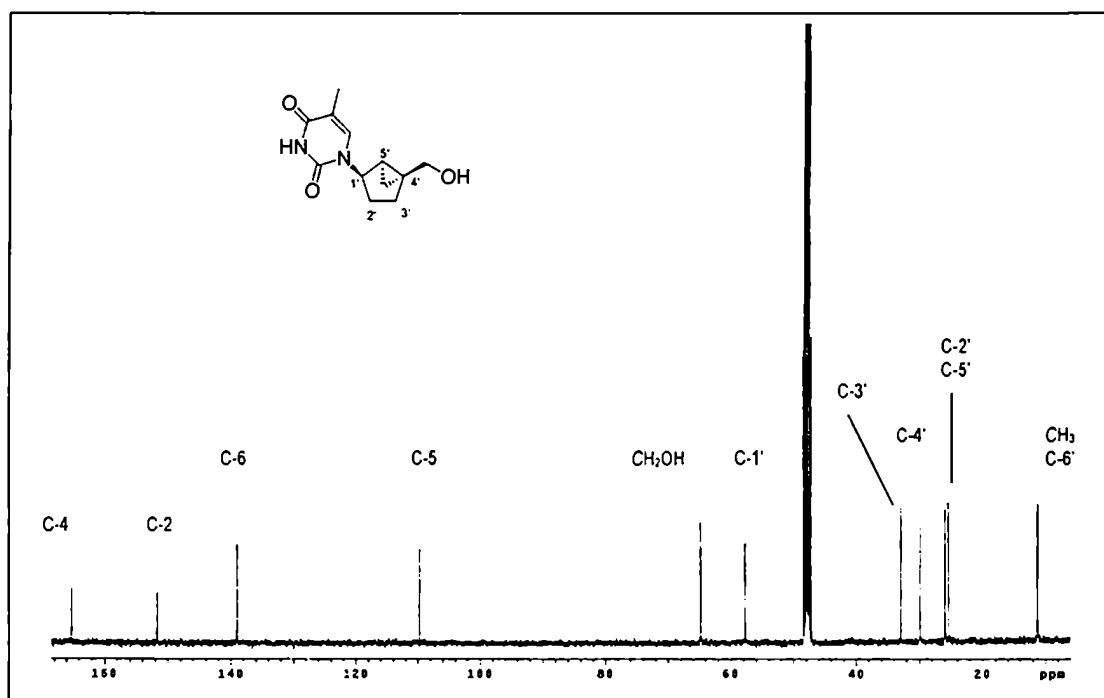


Figura 53. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de (-)-156

#### 8.4. Conclusiones

En este capítulo se describió la secuencia sintética empleada para la síntesis enantioselectiva de L-1-[5-(hidroximetil)biciclo[3.1.0]hex-2-il]timina ((-)-156) diseñado como análogo de 2'-desoxitimidina (145). La misma se llevó a cabo a través de una estrategia convergente que constó de 17 pasos de síntesis a partir del ciclopentanol quiral 164. Si bien la estrategia utilizada fue relativamente larga, se obtuvo un muy buen rendimiento global de 4,8%. Por otro lado, mediante este camino sintético se obtuvo también el análogo de la droga anti-HIV d4T (312), L-1-[5-(hidroximetil)biciclo[3.1.0]hex-3-en-2-il]timina (311), ya que éste era el precursor del producto final (-)-156.

La evaluación biológica de los compuestos sintetizados se encontraba en curso en el momento de la presentación de esta tesis.

---

*TERCERA SECCIÓN*

***PARTE EXPERIMENTAL***

---

## 9. Parte Experimental

### 9. 1. Generalidades

*Uso de solventes anhidros y reactivos sensibles a la humedad:* los solventes utilizados eran de calidad "para análisis" o superior. El THF y el benceno se destilaron previamente sobre sodio-benzofenona, el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y acetonitrilo se refluaron sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, se destilaron y se guardaron sobre tamices moleculares (4 Å), la DMF y el DMSO anhidros se utilizaron como fueron adquiridos de Aldrich, el metanol se secó según métodos descritos en bibliografía.<sup>177</sup> En todos los casos las reacciones con solventes o reactivos sensibles a la humedad se llevaron a cabo con material de vidrio previamente flameado y bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

*Cromatografía en placa delgada:* se utilizaron cromatofolios de sílica gel F<sub>254</sub> y de fase reversa (RP-18, F<sub>254s</sub>) de 0,20 mm de espesor sobre soporte de aluminio (Merck). Los sistemas de solventes empleados (técnica ascendente) se indican en cada caso. El revelado se realizó por: (a) exposición a luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm); (b) inmersión en solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5% (v/v) en etanol y posterior calentamiento; (c) inmersión en solución 0,04 M de (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O, 3 mM de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O (9:1) y posterior calentamiento.

*Cromatografía en columna:* se realizó con sílica gel 60 de malla 230-400 (Merck). Los solventes de elución se indican en cada caso.

*Puntos de fusión:* se determinaron con un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

*Poder rotatorio:* se midieron con un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141 o modelo 343 o modelo 241, empleando una lámpara de sodio ( $\lambda = 589$  nm), en celdas de 1 o 0,5 dm de longitud y a temperatura ambiente. Los solventes y las concentraciones utilizadas se indican en cada caso.

*Resonancia magnética nuclear:* los espectros de RMN se adquirieron con espectrofotómetros Bruker AC 200 (200 MHz para <sup>1</sup>H y 50 MHz para <sup>13</sup>C), AC 500 (500 MHz para <sup>1</sup>H y 125 MHz para <sup>13</sup>C) o Varian AS 400 (400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C) a 303 K. Se utilizaron los siguientes solventes deuterados según se indica en cada caso: CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, DMSO-*d*<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) respecto de la señal del tetrametilsilano (TMS). Las constantes de

acoplamiento aparentes se expresan en Hz. Las señales se describen como s (singulete), d (doblete), t (trilete), q (cuarteto), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), dt (doble triplete), t dist (triplete distorcionado), sa (singulete ancho) y m (multiplete).

En algunos casos, la asignación de los  $^{13}\text{C}$  o espectros protónicos se realizó utilizando una combinación de técnicas mono y bidimensionales, como ser experimentos de correlación heteronuclear (HETCOSY) y/o homonuclear (COSY-45).

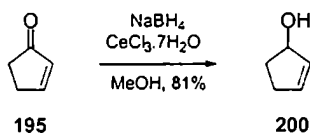
**Espectrometría de masa:** Se utilizaron como técnicas de ionización impacto electrónico (IE) e ionización por bombardeo de átomos pesados (FAB). Los espectros IE de baja resolución se adquirieron en un espectrómetro VG TRIO 2 a 70 o 20 eV. Los espectros FAB se adquirieron en un espectrómetro VG ZAB BeqQ con un potencial de aceleración de 8 kV y resolución de 500 o en un espectrómetro VG 7070E con un potencial de aceleración de 6 kV y resolución de 2000. Se utilizó glicerol como matriz y la ionización se realizó por bombardeo de átomos de Xenon o de Cesio. Los espectros de masa de alta resolución se adquirieron en un espectrómetro VG-7070-EHF utilizando los picos de glicerol a  $m/z$  185 ( $\text{Gly}_2\text{H}^+$ ) y 277 ( $\text{Gly}_3\text{H}^+$ ) como referencia.

**Espectroscopía IR:** los espectros IR se adquirieron con un espectrómetro Nicolet Magna 550.

**Análisis elemental:** los microanálisis fueron realizados por CONICET-UMYFOR y por Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA.

## 9. 2. Síntesis de 5'-nor-2',3'-didesoxi de neplanocina C

### (±)-2-Ciclopenten-1-ol (200)

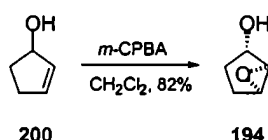


Una solución de 2-ciclopenten-1-ona (**195**; 3,92 g, 47,8 mmol) en metanol (100 ml) en presencia de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (14,96 g, 10,0 mmol) se trató con borohidruro de sodio (2,70 g, 17,9 mmol) en pequeñas porciones cuidando que la temperatura no sobrepase los  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. Luego se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 ml) y la mezcla se concentró en evaporador rotatorio. El residuo acuoso se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 ml), se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente para dar 3,15 g (81%) del alcohol alílico **200** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,40 (hexano-AcOEt, 4:1; RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,97 (m, 1 H, H-3), 5,82 (dd,  $J = 5,6, 2,2$  Hz, 1 H, H-2), 4,88 (m, 1 H, H-1), 2,50 (m, 1 H, H-4<sub>a</sub>), 2,25 (m, 2 H, H-5<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 1,75 (m, 1 H, H-5<sub>b</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134,7 (C-2)\*, 133,2 (C-3)\*, 77,3 (C-1), 33,1 (C-4)#, 30,8 (C-5)#.

\*# La asignación de las señales se puede intercambiar.

#### (±)-*cis*-6-Oxabiciclo[3.1.0]hexan-2-ol (194)

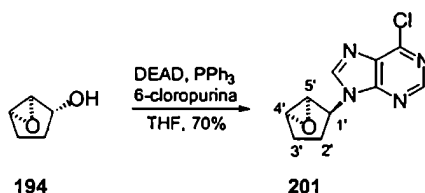


A una solución del alcohol **200** (3,00 g, 35,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) se agregó gota a gota una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico 80% (9,20 g, 42,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (9:1) para dar 2,92 g (82%) del epoxialcohol **194** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,25 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,28 (dt,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, 1 H, H-2), 3,48 (m, 2 H, H-1, H-5), 2,78 (sa, 1 H, OH), 2,42 (m, 1 H, H-3<sub>a</sub>), 1,92 (m, 1 H, H-3<sub>b</sub>), 1,63 (m, 1 H, H-4<sub>a</sub>), 1,27 (m, 1H, H-5<sub>b</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  73,1 (C-2), 58,7 (C-1)\*, 55,8 (C-5)\*, 26,3 (C-3)#, 25,7 (C-4)#.

\*# La asignación de las señales se puede intercambiar.

#### (±)-2'-(6-Cloropurin-9-il)-6'-oxabicyclo[3.1.0]hexano (201)



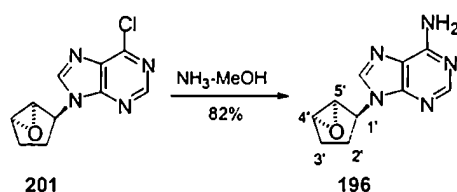
Una suspensión de 6-cloropurina (1,10 g, 7,1 mmol) y trifetilfosfina (1,86 g, 7,1 mmol) en THF anhidro (5 ml) se trató con azodicarboxilato de dietilo (1,35 ml, 8,1 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 min observándose la

disolución del sólido en suspensión. Se agregó entonces una solución de **194** (740 mg, 7,4 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) como eluyente para dar 1,20 g (70%) de **201** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,59 (AcOEt); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (s, 1 H, H-2), 8,05 (s, 1 H, H-8), 5,25 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H, H-1'), 3,84 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H, H-5')\*, 3,69 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H, H-4')\*, 2,20 (m, 2 H, H-2'a, H-3'a), 1,94 (m, 1 H, H-3'b), 1,24 (m, 1 H, H-2'b); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,1 (C-2), 143,1 (C-8), 58,1 (C-5')\*, 57,3 (C-4')\*, 55,3 (C-1'), 28,0 (C-3'), 26,0 (C-2'); EM (IE)( $m/z$ , intensidad relativa) 238 ( $M^+$ , 1), 236 ( $M^+$ , 3), 209 (14), 207 (37), 181 (16), 157 (32), 155 (100).

\* La asignación de las señales se puede intercambiar.

#### (±)-(6-Oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il)purin-6-ilamina (196)



Una solución del compuesto **201** (200 mg; 0,85 mmol) en metanol amoniacal (5 ml, saturado a  $-78$  °C) se calentó con agitación en un tubo cerrado a  $70$  °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (49:1) para dar 150 mg (82%) del compuesto **196** como un sólido blanco:

$R_f$  0,13 (AcOEt),  $pf > 270$  °C; UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  262 nm; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 3244, 3159, 3044, 2489, 2382, 2324, 1669, 1633, 1483, 1427, 1320, 1234, 985, 835, 714, 642; RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (s, 1 H, H-2), 8,10 (s, 1 H, H-8), 5,14 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H, H-1'), 4,56 (sa, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,80 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H, H-4')\*, 3,72 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H, H-5')\*, 2,10 (m, 3 H, H-2'a, H-3'a, H-3'b), 1,85 (m, 1 H, H-2'b); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  153,8 (C-2), 140,6 (C-8), 59,2 (C-5')\*, 58,6 (C-4')\*, 55,9 (C-1'), 28,7 (C-3'), 26,3 (C-2'); EM ( $m/z$ , intensidad relativa) 217 ( $M^+$ , 16), 188 (83), 162 (31), 148 (11), 135 (100), 108 (59).

EMAR (IE):	calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}_5$ :	217,0964
	encontrado:	217,0960.

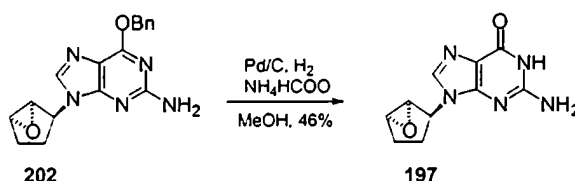


entonces una solución del epoxialcohol **194** (265 mg, 2,7 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (7:3) para dar 241 mg (28%) del compuesto **202** como un sólido blanco:

$R_f$  0,24 (hexano-AcOEt, 7:3); pf 159 °C; RMN-<sup>1</sup>H (200, MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (s, 1 H, H-8), 7,25-7,70 (m, 5 H, H-aromáticos), 5,56 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,04 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H, H-1'), 4,94 (sa, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,75 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, H-5')\*, 3,63 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, H-4')\*, 2,30-1,75 (m, 4 H, H-2'\_{a,b}; H-3'\_{a,b}); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 160,7 (C-6), 136,0 (Ph), 128,1 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph), 67,9 (PhCH<sub>2</sub>O-purina), 57,7 (C-5')\*, 57,2 (C-4')\*, 53,6 (C-1'), 27,2 (C-3'), 25,4, (C-2'); EM (IE) ( $m/z$ , intensidad relativa) 323 (M<sup>+</sup>, 35), 278 (25), 277 (59), 240 (18), 199 (14), 183 (11), 134 (11), 91 (100).

\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

#### (±)-2-Amino-9-(6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il)hidropurin-6-ona (**6**)



Una solución de **202** (120 mg, 0,37 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con paladio 10% sobre carbono (100 mg) y formiato de amonio (1,30 g). La mezcla se reflujo durante 3 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (19:1) como eluyente para dar 40 mg (46%) de **197** como un sólido blanco:

$R_f$  0,24 (hexano-AcOEt, 7:3); pf >270 °C; UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  256 nm; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3451, 3323, 3209, 2731, 1705, 1646, 1598, 1398, 1177, 842, 785; RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 (s, 1 H, H-8), 7,33 (sa, 2 H, NH<sub>2</sub>), 5,03 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1 H, H-1'), 3,78 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, H-5')\*, 3,68 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, H-4')\*, 2,40-1,70 (m, 4 H, H-2'\_{a,b}; H-3'\_{a,b}); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,7 (C-6), 153,4 (C-2), 150,8 (C-4), 135,0 (C-8), 117,1 (C-5), 57,5 (C-4')\*, 57,0 (C-5')\*, 53,1 (C-1'), 27,1 (C-3'), 25,6 (C-2'); EM ( $m/z$ , intensidad relativa) 233 (M<sup>+</sup>, 5), 191 (6), 135 (7), 69 (19), 55 (16), 44 (100).

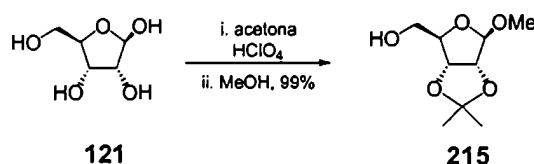


EMAR (IE)	calculado para C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>5</sub> :	233,0913;
	encontrado:	233,0916.
Análisis elemental:	calculado para C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>5</sub> :	%C 51,50, %H 4,75;
	encontrado:	%C 51,45, %H 4,91.

\* La asignación de las señales puede ser intercambiada.

### 9. 3. Síntesis de (–)-neplanocina C

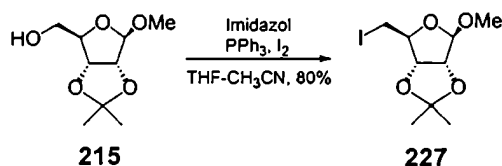
#### Metil 2,3-O-isopropilidén-β-D-ribofuranósido (215)



Una mezcla de D-ribosa (10 g, 66,6 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (20 ml) en acetona (80 ml) se trató con ácido perclórico 70% (4 ml) a 0°C gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se agregó MeOH (14 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml) y la mezcla se particionó entre agua (150 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 70 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente para dar 12,5 g de **215** como un jarabe incoloro :

R<sub>f</sub> 0,21 (hexano-AcOEt, 4:1); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,96 (s, 1 H, H-1), 4,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H, H-2), 4,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-3), 4,43 (t dist, 1 H, H-4), 3,70 (dd, *J* = 12,4, 2,3 Hz, 1 H, H-5<sub>a</sub>), 3,61 (dd, *J* = 12,8, 3,1 Hz, 1 H, H-5<sub>b</sub>), 3,43 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1,48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>)

#### Metil 5-desoxi-5-iodo-2,3-O-isopropilidén-β-D-ribofuranósido (227)

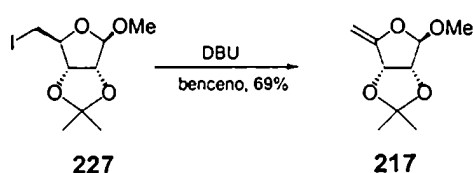


A una solución de **215** (2,18 g, 10,7 mmol), imidazol (1,09 g, 16,0 mmol) y trifenilfosfina (4,07 g, 15,5 mmol) en THF-CH<sub>3</sub>CN (3:1, 100 ml) se agregó yodo (3,90 g, 15,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó el solvente. El residuo se extrajo con hexano (2 x 100 ml y luego 10 x 15 ml) y se evaporó nuevamente el solvente para dar 2,68 g (80%) del ioduro **227** como un aceite amarillento que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional:

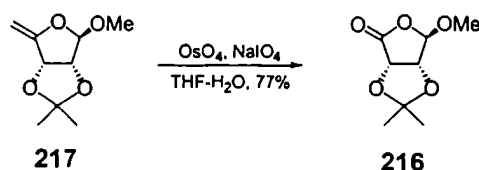
$R_f$  0,55 (hexano-AcOEt, 9:1); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,04 (s, 1 H, H-1), 4,76 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H, H-2), 4,62 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H, H-3), 4,43 (dd,  $J = 9,8, 6,2$  Hz, 1 H, H-4), 3,37 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,05-3,30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,48 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,32 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  112,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 109,7 (C-1), 87,4 (C-2), 85,3 (C-3), 83,0 (C-4), 55,2 ( $\text{OCH}_3$ ), 26,4 ( $\text{CH}_3$ ), 25,0 ( $\text{CH}_3$ ).

#### Metil 5-desoxi-2,3-O-isopropilidén- $\beta$ -D-eritro-pent-4-enofuranósido (**217**)



A una solución de **227** (2,35 g; 7,5 mmol) en benceno (25 ml) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 2,5 ml, 17,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Luego se filtró a través de un lecho de celite y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en éter etílico (50 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente para dar 905 mg (69%) de **217** como un aceite amarillento que se utilizó como tal en el siguiente paso de reacción:

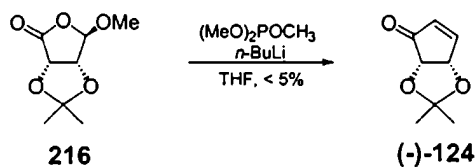
$R_f$  0,58 (hexano-AcOEt, 9:1); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,11 (s, 1 H, H-1), 5,02 (d,  $J = 5,9$  Hz, = $\text{CHH}$ ), 4,60 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, H-2), 4,50 (d,  $J = 5,9$  Hz, = $\text{CHH}$ ), 4,38 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, H-3), 3,40 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,47 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,1 (C-4), 113,0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 108,2 (C-1), 88,4 (C-5), 82,5 (C-2), 78,5 (C-3), 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 26,6 ( $\text{CH}_3$ ), 25,5 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2S, 3R, 4R)-2,3-isopropilidéndioxi-4-metoxibutirolactona (216)**

A una solución de **217** (830 mg, 4,5 mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (5:1, 30 ml) a 0 °C se agregó tetróxido de osmio (catalítico) y metaperiodato de sodio (2,38 g, 11,2 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 6 h. Luego del último agregado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y la solución resultante se volcó sobre AcOEt (50 ml), se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 20 ml), agua (15 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando hexano-AcOEt (49:1) como eluyente para dar 495 mg (59%) de **216** como un aceite incoloro:

R<sub>f</sub> 0,25 (hexano-AcOEt, 9:1); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,33 (s, 1 H, H-4), 4,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H, H-3)\*, 4,55 (d, *J* = 5,5 Hz, H-2)\*, 3,53 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1,46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

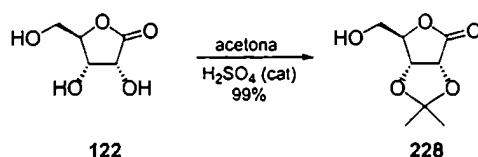
\* La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(4S, 5S)-4,5-Isopropilidéndioxicyclopent-2-en-1-ona ((-)-124)**

A una solución de dimetil metilfosfonato (0,17 ml, 1,58 mmol) en THF anhidro (8 ml) a -78 °C, se agregó *n*-butilitio (1,5 M en hexano; 0,9 ml, 1,32 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 15 min a -78 °C y luego se agregó una solución de **216** (99 mg, 0,53 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 h a -78 °C y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Luego se agregó solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se particionó con solución saturada de cloruro de sodio (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) para dar 4 mg (5%) de la ciclopentenona deseada **(-)-124** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,24(hexano-AcOEt, 4:1); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (dd,  $J = 5,8, 1,8$  Hz, 1 H, H-3), 6,21 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1 H, H-2), 5,43 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1 H, H-4), 4,45 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, H-5), 1,46 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ).

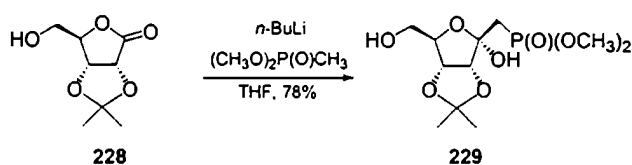
### 2,3-O-Isopropilidén-D-ribono-1,4-lactona (228)



A una suspensión de D-ribono-1,4-lactona **122** (5,03 g, 33,8 mmol) en acetona (150 ml) se agregó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Se neutralizó la solución con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se separó el sólido precipitado por filtración y se evaporó el solvente para dar 6,14 g (99%) de **228** como un sólido blanco:

$R_f$  0,38 (hexano-AcOEt, 1:1); pf 133-134 °C (lit.<sup>124</sup> pf 133-136 °C); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,84 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H, H-2), 4,78 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H, H-3), 4,63 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1 H, H-4), 3,98 (dd,  $J = 12,3, 2,3$  Hz, 1 H, H-5<sub>a</sub>), 3,80 (dd,  $J = 12,3, 1,7$  Hz, 1 H, H-5<sub>b</sub>), 1,38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,47 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

### 1-Desoxi-1-(dimetil)fosfono-3,4-O-isopropilidén-D-ribo-hexofuranosa (229)

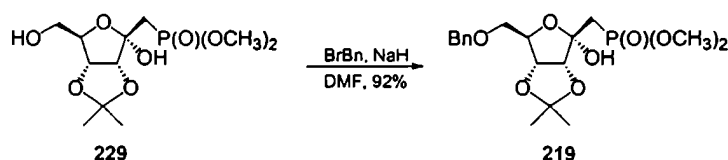


A una solución de dimetil metilfosfonato (15,0 ml, 136,2 mmol) en THF anhidro (150 ml) se agregó *n*-butillitio (1,5 M en hexano, 82 ml, 119,0 mmol) gota a gota durante un período de 10 min bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Luego se agregó una solución de **228** (6,13 g, 32,0 mmol) en THF anhidro (30 ml). Una vez completada la adición se dejó que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se agitó por 1 h adicional. La mezcla de reacción se neutralizó mediante el agregado de AcOH y se particionó entre solución saturada de NaCl (200 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (3:2) para dar 7,93 g (78%) de **229** como un sólido blanco:

$R_f$  0,18 (AcOEt); pf 98-99 °C;  $[\alpha]^{24}_D -7,0^\circ$  ( $c$  1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film, KBr) 3398, 2998, 2956, 2851, 1653, 1471, 1280, 1212, 1037, 876, 834; RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,51 (sa, 1 H, OH), 4,94 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H, H-3), 4,53 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H, H-5), 4,35 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1 H, H-4), 3,83 (d,  $J = 11,1$  Hz, 3 H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_a$ ), 3,76 (d,  $J = 11,3$  Hz, 3 H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_b$ ), 3,73 (m, 2 H, H-6<sub>a,b</sub>), 2,34 (m, 2 H, H-1), 1,49 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  112,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105,0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 7,0$  Hz, C-2), 87,5 (C-3), 86,9 (C-4), 81,9 (C-5), 63,9 (C-6), 54,0 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6,8$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_a$ ), 53,5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6,8$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_b$ ), 31,2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 137$  Hz, C-1), 26,3 ( $\text{CH}_3$ ), 24,7 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 6-O-Bencil-1-desoxi-1-(dimetil)fosfono-3,4-O-isopropilidén-D-ribo-hexofuranosa (219)

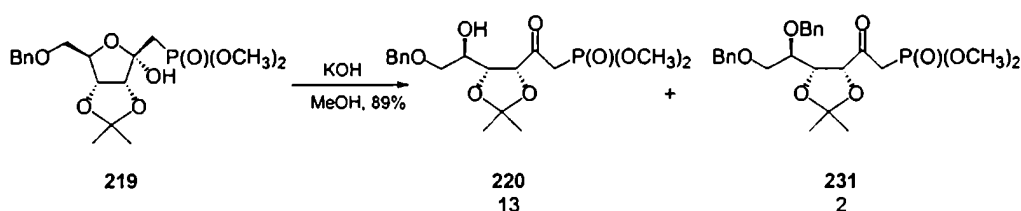


A una solución del compuesto **229** (5,85 g, 18,5 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se agregó bromuro de bencilo (2,64 ml, 22,2 mmol) y luego una dispersión de NaH 60% en aceite mineral (2,0 g, 40,7 mmol) en pequeñas porciones durante 15 min manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (5 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1) para dar 6,82 g (92%) del compuesto **219** como un jarabe levemente amarillento:

$R_f$  0,56 (AcOEt);  $[\alpha]^{24}_D -12,8^\circ$  ( $c$  1,5,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit $^{124}$   $[\alpha]^{24}_D -14,0^\circ$  ( $c$  0,9,  $\text{CHCl}_3$ )); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (m, 5 H, H-aromáticos), 4,78 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1 H, H-3), 4,57 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,51 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H, H-5), 4,30 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1 H, H-4), 3,83 (d,  $J = 11,0$  Hz, 3 H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_b$ ), 3,73 (d,  $J = 11,0$  Hz, 3 H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_a$ ), 3,65 (m, 2 H, H-6<sub>a,b</sub>), 2,40 (m, 2 H, H-1), 1,48 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,32 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137,5 (Ph), 128,4 (Ph), 127,7 (Ph), 112,7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105,3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6,8$  Hz, C-2), 86,5 (d,  $J_{\text{C-P}} = 8,3$  Hz, C-3), 84,8 (C-4), 82,8 (C-5), 73,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,3 (C-6), 53,4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6,7$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_a$ ),

51,9 (d,  $J_{C-P} = 6,7$  Hz,  $P(OCH_3)_b$ ), 31,6 (d,  $J_{C-P} = 6,8$  Hz, C-1), 26,5 ( $CH_3$ ), 25,9 ( $CH_3$ ); EM ( $m/z$ , intensidad relativa) 403 (2), 295 (2), 241 (8), 219 (2), 213 (2), 151 (3), 91 (100).

**6-O-Bencil-1-desoxi-1-(dimetil)fosfono-3,4-O-isopropilidén-D-ribo-hexulosa (220) y 5,6-O-Dibencil-1-desoxi-1-(dimetil)fosfono-3,4-O-isopropilidén-D-ribo-hexulosa (231)**



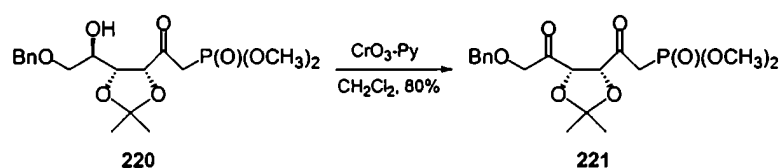
Una solución del compuesto **219** (6,42 g, 16,0 mmol) en MeOH (50 ml) se trató con KOH (1,80 g, 32,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se neutralizó con solución saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 80 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 70 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ), y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando una mezcla de hexano-AcOEt, (1:1) como eluyente para dar 4,91 g (77%) de **220** como un jarabe incoloro y 0,79 g (12%) de **231** como un jarabe amarillento:

Compuesto **220**:  $R_f$  0,45 (AcOEt);  $[\alpha]^{24}_D -8,3^\circ$  (c 1,0,  $CHCl_3$ ) (lit.  $^{124} [\alpha]^{24}_D -8,2^\circ$  (c 1,0,  $CHCl_3$ ); IR (film,  $cm^{-1}$ ) 3350, 2959, 2924, 2852, 2360, 2339, 1733, 1348, 1041, 870, 742, 706; RMN- $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,33 (m, 5 H, H-aromáticos), 4,62 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1 H, H-3), 4,57 (m, 2 H,  $OCH_2Ph$ ), 4,24 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1 H, H-4), 3,90 (m, 1 H, H-5), 3,78 (d,  $J = 11,4$  Hz, 3 H,  $P(OCH_3)_a$ ), 3,77 (d,  $J = 11,4$  Hz, 3 H,  $P(OCH_3)_b$ ), 3,70 (dd,  $J = 9,8, 3,2$  Hz, 1 H, H-6<sub>a</sub>), 3,56 (dd,  $J = 9,8, 6,2$  Hz, 1 H, H-6<sub>b</sub>), 3,46 (dd,  $J = 22,3, 14,3$  Hz, 1 H, H-1<sub>b</sub>), 3,33 (dd,  $J = 22,3, 14,3$  Hz, 1 H, H-1<sub>a</sub>), 1,45 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,37 (s, 3 H,  $CH_3$ ); RMN- $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  199,5 (C-2), 137,9 (Ph), 128,4 (Ph), 127,7 (Ph), 111,3 ( $C(CH_3)_2$ ), 82,7 (C-3), 77,5 (C-4), 73,5 ( $OCH_2Ph$ ), 71,6 (C-5), 70,9 (C-6), 53,1 (d,  $J_{C-P} = 6,8$  Hz,  $P(OCH_3)_2$ ), 37,2 (d,  $J_{C-P} = 131,0$  Hz, C-1), 26,9 ( $CH_3$ ), 26,0 ( $CH_3$ ); EM ( $m/z$ , intensidad relativa) 403 (4), 345 (5), 327 (7), 223 (17), 151 (31), 124 (37), 91 (100).

Compuesto **231**:  $R_f$  0,62 (AcOEt); RMN- $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35-7,27 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,77 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H,  $OCH_aHPh$ ), 4,70 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H,  $OCH_bHPh$ ), 4,62 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H, H-3), 4,53 (m, 2 H,  $OCH_2Ph$ ), 4,40 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1 H, H-4), 3,84 (m, 1 H, H-5), 3,74 (d,  $J = 11,4$  Hz, 3 H,  $P(OCH_3)_a$ ),

3,73 (d,  $J = 11,2$  Hz, 3 H,  $P(OCH_3)_b$ ), 3,74 (m, 1 H, H-6<sub>a</sub>), 3,60 (dd,  $J = 10,3, 5,6$  Hz, 1 H, H-6<sub>b</sub>), 3,41 (dd,  $J = 22,3, 14,4$  Hz, 1 H, H-1<sub>a</sub>), 3,23 (dd,  $J = 22,1, 14,4$  Hz, 1 H, H-1<sub>b</sub>), 1,45 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,35 (s, 3 H,  $CH_3$ ); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201,5 (C-2), 138,1 (Ph) 138,1 (Ph), 129,8 (Ph), 127,8 (Ph), 111,0 ( $C(CH_3)_2$ ), 81,8 (d,  $J_{C-P} = 2,7$  Hz, C-3), 78,1 (C-4), 77,4 (C-5), 73,3 ( $OCH_2Ph$ ), 73,0 ( $OCH_2Ph$ ), 69,8 (C-6), 52,9 (d,  $J_{C-P} = 6,8$  Hz,  $P(OCH_3)_2$ ), 36,9 (d,  $J_{C-P} = 131,6$  Hz, C-1), 26,8 ( $CH_3$ ), 25,9 ( $CH_3$ ).

**(3*R*,4*R*)-6-*O*-Bencil-1-desoxi-1-(dimetil)fosfono-3,4-*O*-isopropilidén-D-eritro-2,5-hexodiulosa (222)**

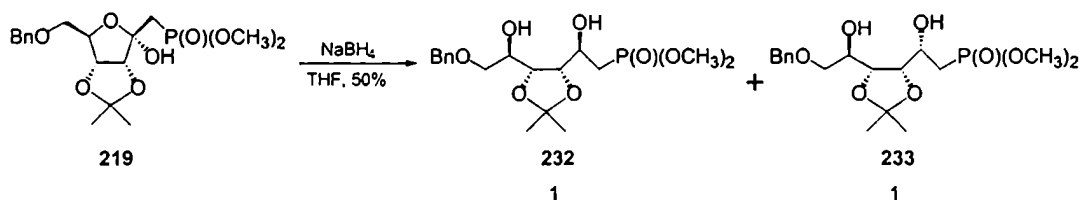


A una solución de piridina (6,8 ml, 83,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  anhidro (100 ml) a 0 °C se agregó  $CrO_3$  (4,18 g, 41,8 mmol) bajo atmósfera de argón. Luego se agregó una solución de **220** (2,8 g, 7,0 mmol) en  $CH_2Cl_2$  anhidro (10 ml) bajo fuerte agitación. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Luego se filtró a través de sílica gel eluyendo con AcOEt-acetona (2:1) y se evaporó el solvente para dar 2,14 g (80%) de la dicetona **221** en forma de jarabe levemente amarillento que se empleó inmediatamente en el siguiente paso sintético sin purificación adicional.

$R_f$  0,51 (AcOEt);  $[\alpha]^{24}_D -13,4^\circ$  (c 1,2,  $CHCl_3$ ) (lit.<sup>124</sup>  $[\alpha]^{24}_D -14,1^\circ$  (c 1,0,  $CHCl_3$ ); IR (film,  $cm^{-1}$ ) 3451, 1733, 1640, 1262, 1041; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 5 H, H-aromáticos), 4,82 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1 H, H-4)\*, 4,79 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H, H-3)\*, 4,62 (s, 2 H,  $OCH_2Ph$ ), 4,48 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1 H, H-6<sub>a</sub>), 4,39 (d,  $J = 18,2$  Hz, 1 H, H-6<sub>b</sub>), 3,80 (d,  $J = 11,2$  Hz, 3 H,  $P(OCH_3)_a$ ), 3,78 (d,  $J = 11,2$  Hz, 3 H,  $P(OCH_3)_b$ ), 3,49 (dd,  $J = 22,5, 14,1$  Hz, 1 H, H-1<sub>a</sub>), 3,25 (dd,  $J = 22,8, 14,1$  Hz, 1 H, H-1<sub>b</sub>), 1,41 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1,40 (s, 3 H,  $CH_3$ ); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  204,7 (C-5), 199,6 (d,  $J_{C-P} = 7,5$  Hz, C-2), 136,9, (Ph), 128,5 (Ph), 128,0 (Ph), 127,7 (Ph), 113,0 ( $C(CH_3)_2$ ), 81,5 (d,  $J_{C-P} = 2,5$  Hz, C-3), 79,4 (C-4), 73,4 ( $OCH_2Ph$ ), 72,6 (C-6), 53,1 (d,  $J_{C-P} = 4,5$  Hz,  $P(OCH_3)_2$ ), 37,0 (d,  $J_{C-P} = 130,3$  Hz, C-1), 26,1 ( $CH_3$ ), 25,9 ( $CH_3$ ).

\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

**6-O-Bencil-1-desoxi-1-(dimetil)fosfono-3,4-O-isopropilidén-D-alosa (232) y 6-O-bencil-1-desoxi-1-(dimetil)fosfono-3,4-O-isopropilidén-6-O-(tert-butildifenilsilil)-D-altrosa (233).**

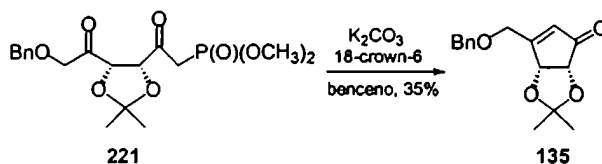


A una solución del lactol **219** (780 mg, 2,0 mmol) en THF (20 ml) se agregó  $\text{NaBH}_4$  (265 mg, 7,0 mmol) en pequeñas porciones cuidando que la temperatura no supere los 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. Luego se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (silica gel) empleando hexano-AcOEt (2:3) como eluyente para dar 198 mg (25%) del compuesto **232** y 210 mg (25%) del compuesto **233** como sólidos blancos:

Compuesto **232**:  $R_f$  0,39 (AcOEt); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m, 5 H, H-aromáticos), 4,65 (m, 1 H, H-3), 4,61 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3,85-4,35 (m, 4 H, H-2, H-4, H-5, H-6<sub>a</sub>), 3,77 (d,  $J = 10,9$  Hz, 6 H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$ ), 3,59 (dd,  $J = 9,9$ ,  $J = 6,3$  Hz, 1 H, H-6<sub>b</sub>), 2,01-1,81 (m, 2 H, H-1), 1,34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,31 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,1 (Ph), 128,4 (Ph), 127,7 (Ph), 108,8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 80,3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 16,0$  Hz, C-3), 77,3 (C-4), 73,5 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,7 (C-5), 68,6 (C-6), 65,3 (d,  $J_{\text{C-P}} = 5,7$  Hz, C-2), 52,5 (m,  $\text{PO}(\text{CH}_3)_2$ ), 29,4 (d,  $J_{\text{C-P}} = 145,9$  Hz, C-1), 27,9 ( $\text{CH}_3$ ), 25,4 ( $\text{CH}_3$ ).

Compuesto **233**:  $R_f$  0,24 (AcOEt); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (m, 5 H, H-aromáticos), 4,57 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,43 (m, 1 H, H-3), 4,15-4,06 (m, 3 H, H-4, H-5, H-6<sub>a</sub>), 3,75 (d,  $J = 11,0$  Hz, 3 H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_b$ ), 3,74 (d,  $J = 10,9$  Hz, 3 H,  $\text{P}(\text{OCH}_3)_b$ ), 3,56 (dd,  $J = 9,8$ , 5,7 Hz, 1 H, H-6<sub>b</sub>), 3,48 (m, 1 H, H-2), 3,24 (s, 1 H, OH), 2,17 (dd,  $J = 18,3$ , 6,3 Hz, 2 H, H-1), 1,45 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,0 (Ph), 128,4 (Ph), 127,7 (Ph), 108,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 80,1 (d,  $J_{\text{C-P}} = 16,1$  Hz, C-3), 77,9 (C-4), 73,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,8 (C-5), 68,3 (C-6), 64,7 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4,0$  Hz, C-2), 52,2 (m,  $\text{PO}(\text{CH}_3)_2$ ), 30,2 (d,  $J_{\text{C-P}} = 140,1$  Hz, C-1), 27,2 ( $\text{CH}_3$ ), 25,2 ( $\text{CH}_3$ ).

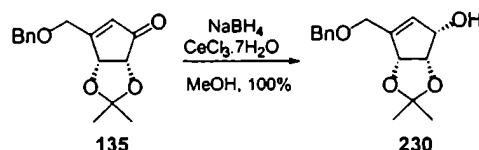


**(4R, 5R)-3-[(Benciloxi)metil]-4,5-(isopropilidéndioxi)ciclopent-2-en-1-ona (135)**

Se disolvió la dicetona **221** (1,92 g, 2,5 mmol) en benceno (10 ml) y se evaporó el solvente para eliminar trazas de agua por destilación azeotrópica. Esta operación se repitió dos veces. Luego se redisolvió el compuesto en benceno (10 ml) y la solución resultante se agregó gota a gota sobre una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (415 mg, 3,0 mmol) y 18-crown-6 éter (794 mg, 1,8 mmol) en benceno anhidro (20 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 56 °C durante 40 min. Se separaron los sólidos por filtración y el filtrado se volcó sobre  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (silica gel) utilizando hexano-AcOEt (9:1) como eluyente para dar 460 mg (35%) de **135** como un jarabe incoloro:

$R_f$  0,56 (hexano-AcOEt, 1:1);  $[\alpha]^{24}_D -7,9^\circ$  (c 0,6,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>124</sup>  $[\alpha]^{24}_D -7,2^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2986, 2939, 2852, 1730, 1629, 1382, 1215, 1148, 1082, 868, 741, 701; RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (m, 5 H, H-aromáticos), 6,19 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1 H, H-2), 5,08 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H, H-5), 4,64 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,49 (dd,  $J = 17,3, 1,6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HOBn}$ ), 4,49 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H, H-4), 4,33 (dd,  $J = 17,3, 1,1$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}_b\text{OBn}$ ), 1,39 (s, 6 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,5 (C-1), 173,6 (C-3), 137,2 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (C-2), 127,6 (Ph), 115,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 77,9 (C-4)\*, 77,6 (C-5)\*, 73,3 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67,4 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 27,3 ( $\text{CH}_3$ ), 26,1 ( $\text{CH}_3$ ); EM ( $m/z$ , intensidad relativa) 259 (1), 168 (25), 110 (40), 91 (100).

\*Las asignación de las señales se puede intercambiar.

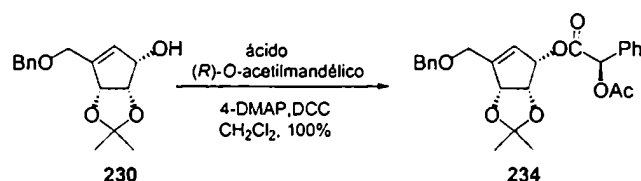
**(1S, 4R, 5S)-3-[(Benciloxi)metil]-4,5-(isopropilidéndioxi)ciclopent-3-en-1-ol (230)**

A una solución del compuesto **135** (729 mg, 2,7 mmol) en MeOH (20 ml) en presencia de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (834 mg, 2,2 mmol) se agregó borohidruro de sodio (156 mg, 4,12 mmol) en pequeñas

porciones manteniendo la temperatura en 0 °C. Luego la mezcla se agitó 15 min a 0 °C. Se ajustó el pH a 7 con AcOH, se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó el solvente para dar 734 mg (100%) de **230** como un jarabe incoloro que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso:

$R_f$  0,49 (hexano-AcOEt, 1:1),  $[\alpha]^{24}_D + 25,1^\circ$  (c 1,1, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>117</sup>  $[\alpha]^{24}_D + 41,6^\circ$ , no se informó el solvente); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,29 (m, 5 H, H-aromáticos), 5,79 (m, 1 H, H-2), 4,97 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, H-4), 4,76 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, H-5), 4,56 (m, 3 H, H-1, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OBn), 2,70 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H, OH), 1,42 (s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)), 1,40 (s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143,6 (C-3), 138,0 (Ph), 131,4 (C-2), 128,4 (Ph), 127,6 (Ph), 112,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83,0 (C-4), 77,8 (C-5), 73,3 (C-1), 72,9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 66,3 (CH<sub>2</sub>OBn), 27,6 (CH<sub>3</sub>), 26,6 (CH<sub>3</sub>).

**(1S,4R,5S)-{3-[(Benciloxi)metil]-4,5-(isopropilidéndioxi)ciclopent-2-en-1-il} (R)-O-acetilmandelato**  
(**234**)

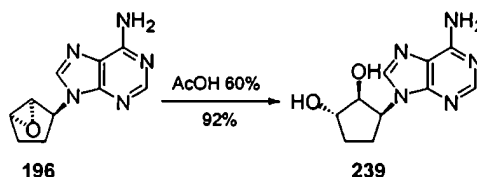


Una solución de ácido (R)-(-)-O-acetilmandélico (44 mg, 0,23 mmol), alcohol **230** (62 mg, 0,23 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (10 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml) se trató con una solución de dicitclohexilcarbodiimida (52 mg, 0,25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Luego se separó el precipitado de dicitclohexilurea por filtración y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl 0,5 M (3 x 5 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (2 x 10 ml) y solución saturada de NaCl (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (9:1) para dar 76 mg (77%) del éster **234** como un sólido blanco:

$R_f$  0,52 (hexano-AcOEt, 6:4); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,60-7,30 (m, 10 H, H-aromáticos), 6,07 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1 H, H-2), 4,55 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,16 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1 H, CH<sub>b</sub>HOBn), 4,10 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1 H, CH<sub>h</sub>HOBn), 2,19 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 1,35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,17 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); ee %: 77.

El exceso enantiomérico se determinó por CLAR (ee 77%). Se utilizó una columna Alltech Ultrasphere ODS-2 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 10 mm, flujo: 4,0 ml/min, y MeOH-H<sub>2</sub>O (85:15), UV 270 nm. Los tiempos de retención obtenidos para cada diastereoisómero fueron:  $t_{r1}$  = 9.12 min,  $t_{r2}$  = 9.97 min.

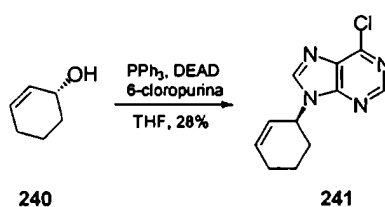
**(±)-3-(6-Aminopurin-9-il)ciclopentan-1,2-diol (239)**



Una solución de **196** (50 mg, 0,23 mmol) en AcOH 60% (5 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. Se evaporó el solvente para dar 51 mg (92%) del compuesto **239** como un jarabe incoloro:

$R_f$  0,12 (hexano-AcOEt, 3:7); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,45 (s, 1 H, H-2), 8,17 (s, 1 H, H-8), 4,96 (m, 2 H, H-4', H-5'), 4,62 (m, 1 H, H-1'), 2,58 (m, 2 H, H-3'<sub>a,b</sub>), 2,24 (m, 2 H, H-2'<sub>a,b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158,8 (C-6), 145,0 (C-2), 140,4 (C-8), 139,0 (C-4), 118,5 (C-5), 75,8 (C-5'), 65,3 (C-4'), 62,5 (C-1'), 33,8 (C-3'), 32,5 (C-2').

**(±)-3-(6-Cloropurin-9-il)ciclohexen-1-eno (241)**

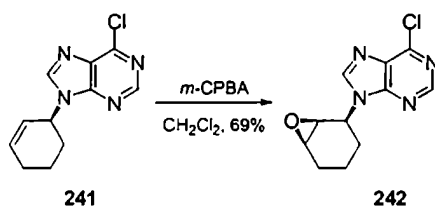


Una suspensión de 6-cloropurina (1,90 g, 12,0 mmol) y trifetilfosfina (4,00 g, 15,0 mmol) en THF anhidro (30 ml) y se trató con azodicarboxilato de dietilo (2,67 g, 15,0 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de (±)-2-ciclohexen-1-ol (**240**, 982 mg, 10,0 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por

cromatografía en columna (sílica gel) empleando hexano-AcOEt (4:1) para dar 641 mg (28%) de **241** como un sólido blanco:

$R_f$  0,49 (hexano-AcOEt, 1:1); pf 134 °C; RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (s, 1 H, H-2), 8,18 (s, 1 H, H-8), 6,28 (s, 1 H, H-1'), 5,82 (m, 1 H, H-2'), 5,33 (m, 1 H, H-3'), 2,40-1,60 (m, 6 H, H-4'\_{a,b}, H-5'\_{a,b}, H-6'\_{a,b}); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,5 (C-2), 151,3 (C-6), 150,7 (C-4), 144,1 (C-8), 134,9 (C-2'), 131,9 (C-5), 123,4 (C-1'), 50,3 (C-3'), 29,6 (C-6), 24,5' (C-4), 18,8' (C-5').

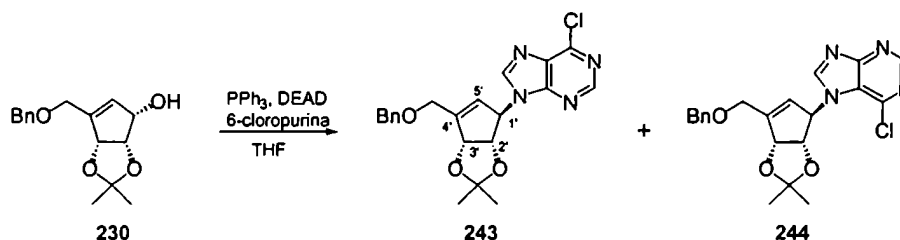
**(±)-2-(6-Cloropurin-9-il)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (242)**



Una solución del compuesto **241** (200 mg, 0,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) se trató, gota a gota, con una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico 80% (588 mg, 1,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando una mezcla de hexano-AcOEt (1:1) como eluyente para dar 137 mg (69%) de **242** como un jarabe incoloro:

$R_f$  0,34 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (s, 1 H, H-2), 8,41 (s, 1 H, H-8), 5,13 (m, 1 H, H-2'), 3,45 (m, 2 H, H-1', H-6'), 2,20-1,40 (m, 6 H, H-3'\_{a,b}, H-4'\_{a,b}, H-5'\_{a,b}); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,7 (C-2), 144,1 (C-8), 54,7 (C-1')\*, 53,2 (C-6')\*, 52,3 (C-2'), 26,4 (C-5'), 22,2 (C-3'), 20,2 (C-4').

(3*R*, 4*S*, 5*R*)-1-[(Benciloxi)metil-3-(6-cloropurin-9-il)-4,5-(isopropilidéndioxi)ciclopenteneno (**243**) y  
(3*R*, 4*S*, 5*R*)-1-[(Benciloxi)metil-3-(6-cloropurin-7-il)-4,5-(isopropilidéndioxi)ciclopenteneno (**244**)



A una suspensión de 6-cloropurina (214 mg, 1,4 mmol) y trifenilfosfina (455 mg, 1,7 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agregó azodicarboxilato de dietilo (303 mg, 1,7 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. Se agregó entonces una solución del alcohol **230** (319 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (7:3) para dar 487 mg del compuesto **243** y 90 mg del producto de alquilación en *N*-7 (compuesto **244**):

Compuesto **243**:  $R_f$  0,45 (Hexano-AcOEt, 1:1); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (s, 1 H, H-2), 8,03 (s, 1 H, H-8), 7,34 (m, 5 H, H-aromáticos), 5,84 (s, 1 H, H-5'), 5,66 (s, 1 H, H-1'), 5,42 (d,  $J = 5,5$  Hz, H-3'), 4,75 (d,  $J = 5,5$  Hz, H-2'), 4,63 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,25 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1,49 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,37 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,7 (C-2), 149,8 (C-4'), 143,7 (C-8), 137,5 (Ph), 128,2 (Ph), 127,5 (Ph), 127,4 (Ph), 121,9 (C-5'), 112,9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 83,9 (C-2')\*, 83,8 (C-3')\*, 72,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66,3 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ )\*, 66,2 (C-1')\*, 27,1 ( $\text{CH}_3$ ), 25,6 ( $\text{CH}_3$ ); EM (IE) ( $m/z$ , intensidad relativa) 414 (1), 412 (1), 357 (2), 355 (6), 327 (3), 325 (10), 250 (10), 248 (34), 201 (32), 157 (11), 155 (23), 91 (100).

Compuesto **244**:  $R_f$  0,28 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,90 (s, 1 H-2), 8,11 (s, 1 H, H-8), 7,34 (m, 5 H, H-aromáticos), 6,04 (s, 1 H, H-5'), 5,96 (s, 1 H, H-1'), 5,24 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, H-3'), 4,66 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,64 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H, H-2'), 4,30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1,47 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,2 (C-2), 151,2 (C-4'), 146,1 (C-8), 137,3 (Ph), 128,1 (Ph), 127,6 (Ph), 127,4 (Ph), 121,2 (C-5'), 112,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 83,5 (C-2')\*, 83,0 (C-3'')\*, 72,1 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66,6 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 66,2 (C-1'), 27,1 ( $\text{CH}_3$ ), 27,0 ( $\text{CH}_3$ ).



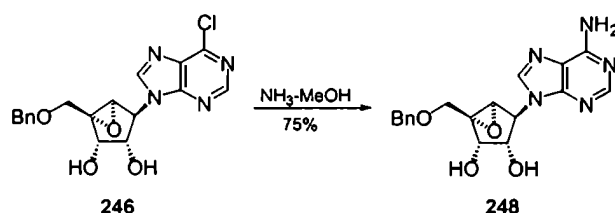
cromatografía en columna (sílica gel) empleando una mezcla de hexano-AcOEt (2:3) como eluyente para dar 75 mg de **246** y 50 mg de **247** como sólidos blancos (rendimiento total 63%):

Compuesto **246**:  $R_f$  0,35 (AcOEt); pf 53-54 °C,  $[\alpha]^{24}_D -25,6^\circ$  (c 0,9, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH);  $\lambda_{max}$  266 nm; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3270, 2952, 2867, 2367, 2339, 1719, 1605, 1569, 1412, 1341, 1113, 949, 849; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,65 (s, 1 H, H-2), 8,20 (s, 1 H, H-8), 7,33 (m, 5 H, H-aromáticos), 5,06 (s, 1 H, H-1'), 4,95 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1 H, H-3'), 4,65 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,15 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H, H-2'), 4,02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OBn), 3,76 (s, 1 H, H-5'); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  152,1 (C-2), 151,8 (C-4), 151,2 (C-6), 144,2 (C-8), 137,2 (Ph), 129,8 (C-5), 128,6 (Ph), 128,2 (Ph), 127,0 (Ph), 75,8 (C-2'), 73,9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71,4 (C-3'), 69,9 (C-4'), 66,9 (CH<sub>2</sub>OBn), 62,0 (C-1'), 59,2 (C-5'); EM (FAB) ( $m/z$ , intensidad relativa) 389 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 355 (18), 155 (30).

Compuesto **247**:  $R_f$  0,39 (AcOEt); pf 63-64 °C,  $[\alpha]^{24}_D -26,9^\circ$  (c 1,2, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  266 nm; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3259, 2924, 2852, 2368, 2353, 1754, 1598, 1555, 1405, 1341, 1120, 963, 707; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,75 (s, 1 H, H-2), 8,42 (s, 1 H, H-8), 7,36 (m, 5 H, H-aromáticos), 5,02 (dd,  $J = 6,6, 1,1$  Hz, 1 H, H-1'), 4,67 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,63 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, H-3'), 4,21 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOBn), 4,18 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1 H, H-2'), 3,95 (s, 1 H, H-5'), 3,80 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H, CH<sub>b</sub>HOBn); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151,0 (C-2), 143,4 (C-8), 137,3 (Ph), 129,9 (C-5), 128,6 (Ph), 128,1 (Ph), 127,9 (Ph), 75,1 (C-2'), 73,8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 69,3 (C-3'), 66,2 (CH<sub>2</sub>OBn), 65,9 (C-4'), 62,3 (C-1'), 58,8 (C-5').

EMAR (FAB):	calculado para C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> :	389,1017;
	encontrado:	389,1008.

**(1R,2S,3S,4S,5R)-4-(6-Aminopurin-9-il)-1-[(benciloxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-diol (**248**)**



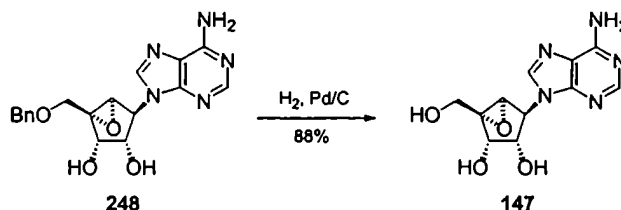
El compuesto **246** (50 mg, 0,13 mmol) se trató con amoníaco metanólico (2 ml, saturado a -78 °C) y se calentó en un tubo cerrado a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se





EMAR (FAB):	calculado para $C_{18}H_{20}N_5O_4$ :	370,1515;
	encontrado:	370,1513.

**(1R,2S,3S,4S,5R)-4-(6-Aminopurin-9-il)-1-(hidroximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-diol  
(Neplanocina C, 147)**



Una solución del compuesto **248** (22 mg, 0,06 mmol) en MeOH (5 ml), en presencia de paladio 5% sobre carbono (50 mg), se trató con hidrógeno a 3 atm a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando  $CH_2Cl_2$ -MeOH (4:1) como eluyente para dar 14 mg (88%) de neplanocina C (**147**) como un sólido blanco:

$R_f$  0,20 ( $CH_2Cl_2$ -MeOH, 4:1),  $pf > 270$  °C (lit.<sup>113</sup>  $pf$  222–226 °C, descomp.);  $[\alpha]^{24}_D -41,5$  ° (c 0,2, agua), (lit.<sup>113</sup>  $[\alpha]^{24}_D -43,6$  (C 0,6, agua)); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  262 nm; RMN- $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,14 (s, 1 H, H-2), 8,09 (s, 1 H, H-2), 7,23 (s, 2 H,  $NH_2$ ), 4,83 (s, 1 H, H-1'), 4,64 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H, H-3'), 4,00-3,96 (m, 2 H, H-2',  $CH_aHOH$ ), 3,62 (s, 1 H, H-5'), 3,60 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1 H,  $CHH_bOH$ ); RMN- $^{13}C$  (125 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  156,0 (C-6), 152,5 (C-2), 149,1 (C-4), 139,1 (C-8), 118,8 (C-5), 75,0 (C-2'), 70,5 (C-4'), 69,3 (C-3'), 60,3 ( $CH_2OH$ ), 58,6 (C-5'), 57,5 (C-1').

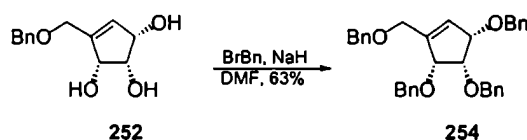
EMAR (FAB):	calculado para $C_{11}H_{14}N_5O_4$ ( $MH^+$ ):	280,1046;
	encontrado:	280,1057.



$R_f$  0,22 (hexano-AcOEt, 3:7); RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (m, 5 H, H-aromáticos), 5,94 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1 H, H-2), 4,53 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,42-4,36 (m, 2 H, H-1, H-4), 4,18 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 4,07 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, H-5); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,5 (C-3), 137,8 (Ph), 130,2 (C-2), 128,3 (Ph), 127,7 (Ph), 73,6 (C-1)\*, 73,2 (C-4)\*, 72,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,4 (C-5), 66,9 (C-6).

\* La asignación de las señales se puede intercambiar.

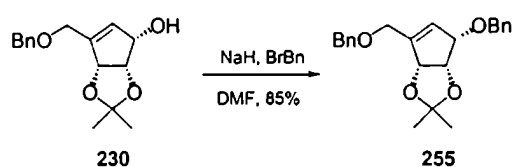
**(3S, 4S, 5R)-3,4,5-Tribenciloxi-1-[(benciloxi)metil]ciclopenteno (254)**



Una solución del triol **252** (18 mg, 0,008 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se trató con bromuro de bencilo (20  $\mu\text{L}$ , 0,016 mmol) y una dispersión de NaH 50% en hexano (4 mg, 0,016 mmol) manteniendo la temperatura debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. Luego se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2 ml). La combinación de las fases orgánicas se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 2 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (19:1) para dar 20 mg (63%) de **254** como un aceite incoloro:

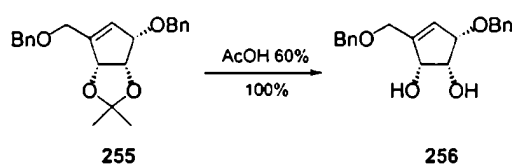
$R_f$  0,38 (hexano-AcOEt, 4:1); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,24 (m, 15 H, H-aromáticos), 6,02 (s, 1 H, H-2), 4,79-4,66 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,50 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_6\text{HPh}$ ), 4,45 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_6\text{HPh}$ ), 4,41 (m, 2 H, H-1, H-4), 4,13 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 4,12 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H, H-5); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,3 (C-3), 139,1 (Ph), 139,0 (Ph), 138,6 (Ph), 138,1 (Ph), 128,8 (C-2), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 128,2 (Ph), 128,3 (Ph), 127,9 (Ph), 127,9 (Ph), 127,7 (Ph), 127,6 (Ph), 127,5 (Ph), 127,4 (Ph), 127,3 (Ph), 78,9 (C-4)\*, 78,7 (C-1)\*, 78,7 (C-5)\*, 72,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72,1 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,1 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67,0 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ).

\* La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(1S, 4R, 5S)-1-Benciloxi-3-[(benciloxi)metil]-4,5-isopropilidéndioxi-2-ciclopenteno (255)**

A una solución del alcohol **230** (966 mg, 3,5 mmol) en DMF anhidra (7 ml) se agregó bromuro de bencilo (0,46 ml; 3,9 mmol) a 0 °C. Luego se agregó una dispersión de NaH 50% en hexano (185 mg, 3,9 mmol) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura en 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 40 min. Se agregó solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (2 x 10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (19:1) para dar 1,10 g (85%) de **255** como un aceite incoloro:

R<sub>f</sub> 0,25 (hexano-AcOEt, 9:1) ; [α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -3,8 ° (c 1,2, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,80 (d, J = 0,7 Hz, 1 H, H-2), 4,91 (d, J = 5,7 Hz, 1 H, H-4), 4,81 (d, J = 12,1 Hz, 1 H, OCHH<sub>b</sub>Ph), 4,80 (t, J = 5,5 Hz, 1 H, H-5), 4,61 (d, J = 12,1 Hz, 1 H, OCHaHPh), 4,55 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,39 (m, 1 H, H-1), 4,17 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OBn), 1,45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,1 (C-3), 138,4 (Ph), 138,1(Ph), 128,8(C-2), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph) 128,3 (Ph), 128,0 (Ph), 127,6 (Ph), 127,6 (Ph), 112,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82,9 (C-4), 79,8 (C-1), 78,0 (C-5), 72,9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71,8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 66,4 (CH<sub>2</sub>OBn), 27,6 (CH<sub>3</sub>), 26,8 (CH<sub>3</sub>).

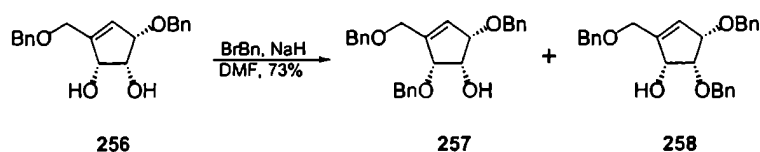
**(1S, 4S, 5R)-1-Benciloxi-3-[(benciloxi)metil]ciclopent-2-en-4,5-diol (256)**

Una solución de **255** (1,00 g, 2,38 mmol) en AcOH 60% (10 ml) se agitó durante 24 h a 50 °C. Se evaporó el solvente obteniéndose 775 mg (100%) de **256** como un sólido blanco el cual se empleó sin purificación adicional en el siguiente paso sintético. Una muestra analítica se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando una mezcla de hexano-AcOEt (7:3) como eluyente:

$R_f$  0,38 (hexano-AcOEt, 1:1); pf 57-58 °C;  $[\alpha]^{24}_D + 15,3^\circ$  (c 1,7, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,34 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,89 (s, 1 H, H-2), 4,71 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,63 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,55 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,40-4,21 (m, 3 H, H-1, H-4, H-5), 4,20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OBn); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  146,9 (C-3), 137,9 (Ph), 137,6 (Ph), 128,5 (Ph), 128,3 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph), 127,6 (Ph), 126,7 (C-2), 79,9 (C-1), 74,2 (C-4), 72,9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 70,6 (C-5), 66,8 (CH<sub>2</sub>OBn).

Análisis elemental:      calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>:                      %C 73,60, %H 6,79;  
    encontrado:    %C 73,65; %H 6,76.

**(1S, 2R, 5S)-2,5-Dibenciloxi-3-[(benciloxi)metil]ciclopent-3-en-1-ol (257) y (1R, 4S, 5S)-4,5-dibenciloxi-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-2-en-1-ol (258)**

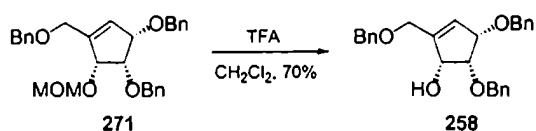


**Método a:** Una solución del diol **256** (52 mg, 0,16 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se trató con bromuro de bencilo (21  $\mu$ L, 0,18 mmol) y una dispersión de NaH 50% en hexano (10 mg, 0,19 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 30 min a esta temperatura, luego se agregó solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando hexano-AcOEt (9:1) como eluyente para dar 20 mg de **257** y 28 mg del regioisómero **258** (73% total) como aceites incoloros:

Compuesto **257**:  $R_f$  0,58 (hexano-AcOEt, 7:3); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,34-7,26 (m, 15 H, H-aromáticos), 5,82 (s, 1 H, H-2), 4,72 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,68 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,53 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,50 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,47 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,43 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,31 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1 H, H-5), 4,19 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, H-1), 4,15 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H, H-4), 4,04 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OBn); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144,8 (C-3), 138,3 (Ph), 138,1 (Ph), 128,6 (Ph), 128,4 (C-2), 128,0 (Ph), 127,8 (Ph), 127,7 (Ph), 80,1 (C-4), 79,8 (C-1), 73,0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71,2 (C-5), 66,9 (CH<sub>2</sub>OBn).

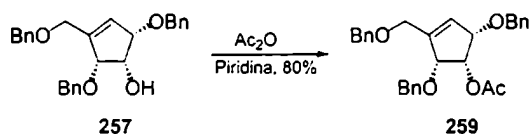
Compuesto **258**:  $R_f$  0,48 (hexano-AcOEt, 7:3); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,32-7,25 (m, 15 H, H-aromáticos), 5,84 (s, 1 H, H-2), 4,73 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{HPh}$ ), 4,62 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{Ph}$ ), 4,56-4,54 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , OH), 4,49 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,39 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, H-1), 4,36 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1 H, H-4), 4,13 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 4,01 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1 H, H-5); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,6 (C-3), 138,6 (Ph), 138,1 (Ph), 138,0 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 128,0 (Ph), 127,8 (C-2), 127,7 (Ph), 127,6 (Ph), 127,5 (Ph), 79,7 (C-1), 78,7 (C-5), 72,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72,7 (C-4), 72,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67,1 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ).

Método b:



A una solución del compuesto **271** (13 mg, 0,030 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se agregó ácido trifluoroacético (200  $\mu\text{L}$ ) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Luego se agregó solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (9:1) para dar 9 mg (70%) del compuesto **258** como un aceite incoloro.

**(1S, 2R, 5S)-{2,5-Dibenciloxi-3-[(benciloxi)metil]ciclopent-3-en-1-il} acetato (259)**

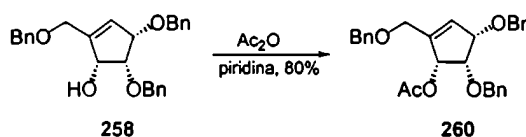


A una solución de **257** (10 mg, 0,028 mmol) en piridina (1 ml) se agregó anhídrido acético (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego se agregó HCl 5% (0,5 ml) y se agitó por otros 30 min. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2 ml) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 1 ml), solución saturada de NaCl (2 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa utilizando hexano-AcOEt (4:1) como eluyente para dar 10 mg (80%) de **259** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,38(hexano-AcOEt, 4:1); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (m, 15 H, H-aromáticos), 5,93 (s, 1 H, H-2), 5,52 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, H-5), 4,65-4,47 (m, 6 H, 3  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,43 (m, 2 H, H-1, H-4), 4,13 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2,07 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,0 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 143,7 (C-3), 138,4 (Ph), 138,3 (Ph), 138,0 (Ph), 128,4, 128,4, 128,3, 128,3, 127,9, 127,7, 127,7, 127,7, 127,6, 79,4 (C-1)\*, 79,0 (C-4)\*, 72,9 (C-5), 72,6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72,5 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66,5 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 21,0 ( $\text{CH}_3$ ).

\* La asignación de las señales se puede intercambiar.

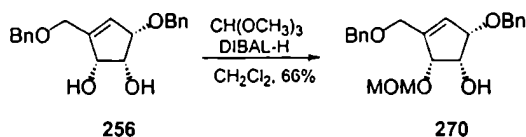
**(1R, 4S, 5S)-{4,5-Dibenciloxi-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-2-en-1-il} acetato (260)**



A una solución de **258** (9 mg, 0,022 mmol) en piridina (1 ml) se agregó anhídrido acético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego se agregó HCl 5% (0,5 ml) y se agitó por otros 30 min. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2 ml) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 1 ml), solución saturada de NaCl (2ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en placa preparativa utilizando hexano-AcOEt (4:1) como eluyente para dar 8 mg (80%) de **260** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,36(hexano-AcOEt, 4:1); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (m, 15 H, H-aromáticos), 6,01 (d,  $J = 0,7$  Hz, H-2), 5,63 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H, H-4), 4,71 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,65 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HPh}$ ), 4,65 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,53 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,48 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HPh}$ ), 4,39 (dd,  $J = 5,3, 1,2$  Hz, 1 H, H-1), 4,10 (s, 3 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ , H-5), 2,05 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,9 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 142,6 (C-3), 138,8 (Ph), 138,3 (Ph), 137,9 (Ph), 130,7 (C-2), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 128,3 (Ph), 127,9 (Ph), 127,7 (Ph), 127,7 (Ph), 127,7 (Ph), 127,6 (Ph), 127,5 (Ph), 78,8 (C-1)\*, 77,9 (C-4)\*, 73,3 (C-5), 72,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,3 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66,7 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 21,1 ( $\text{CH}_3$ ).

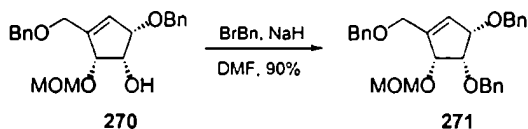
\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(1S, 4R, 5S)-1-Benciloxi-3-[(benciloxi)metil]-4-[(metoxi)metoxi]ciclopent-3-en-5-ol (270)**

Una solución del compuesto **256** (178 mg, 0,54 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 ml) en presencia de nitrato cérico amónico (CAN, 5 mg) se trató con ortoformiato de trimetilo (120  $\mu\text{L}$ , 1,08 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se agregó hidruro de isobutilaluminio (1,0 ml, 5,40 mmol). Se agitó a esta temperatura durante 1 h y luego 10 min en un baño de hielo-agua. Se agregó HCl 1 N (2 ml) y solución saturada de tartrato de sodio y potasio (10 ml). La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 ml), la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 x 15 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (17:3) para dar 131 mg (66%) de **270** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,42 (hexano-AcOEt, 3:2),  $[\alpha]_D^{24} + 31,4\text{ }^\circ$  (c 1,8,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3277, 2930, 2862, 1746, 1257, 1108; RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,96 (s, 1 H, H-2), 4,82 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HOCH}_3$ ), 4,75 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,69 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{OCH}_3$ ), 4,65 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{Ph}$ ), 4,52 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,37 (m, 1 H, H-5), 4,27-4,20 (m, 2 H, H-1, H-4), 4,17 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 3,39 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,9 (C-3), 138,2 (Ph), 138,0 (Ph), 128,8 (Ph), 128,4 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph), 127,7 (C-2, Ph), 96,7 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 79,6 (C-1), 78,7 (C-4), 72,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72,2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,3 (C-5), 66,9 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ).

Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$ : %C 71,33, %H 7,07;  
 encontrado: %C 71,29; %H 6,98.

**(3S, 4S, 5R)-3,4-Dibenciloxi-1-[(benciloxi)metil]-5-[(metoxi)metoxi]ciclopenteno (271)**

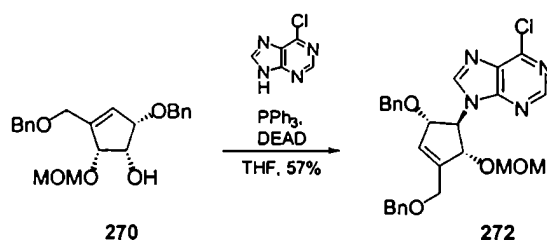
A una solución del alcohol **270** (62 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se agregó bromuro de bencilo (24  $\mu\text{L}$ , 0,20 mmol) y una dispersión de NaH 50% en hexano (10 mg, 0,20 mmol) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla



se agitó a esta temperatura durante 1 h. Luego se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 3 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando hexano-AcOEt (17:1) como eluyente para dar 68 mg (90%) de **271** como un aceite incoloro:

$R_f$  0.62 (hexano-AcOEt, 7:3); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (m, 15 H, H-aromáticos), 6,00 (s, 1 H, H-2), 4,85 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HOCH}_3$ ), 4,76 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,75 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HOCH}_3$ ), 4,70 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1 H,  $-\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,66 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HPh}$ ), 4,65 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HPh}$ ), 4,53 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,50 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HPh}$ ), 4,47 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H, H-4), 4,35 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1 H, H-1), 4,19 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3,98 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1 H, H-5), 3,35 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,8 (C-3), 139,0 (Ph), 138,5 (Ph), 138,0 (Ph), 128,8 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 128,0 (Ph), 127,7 (Ph), 127,7 (Ph), 127,7 (C-2, Ph), 127,5 (Ph), 127,4 (Ph), 96,4 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 78,4 (C-1)\*, 78,2 (C-4)\*, 76,8 (C-5), 72,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67,0 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ).

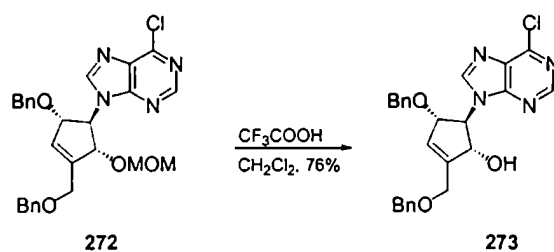
**(3S, 4R, 5R)-2-Benciloxi-1-[(benciloxi)metil]-4-(6-cloropurin-9-il)-5-[(metoxi)metoxi]ciclopenteno (272)**



A una suspensión de 6-cloropurina (88 mg, 0,56 mmol) y trifetilfosfina (399 mg, 1,52 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agregó azodicarboxilato de dietilo (206 mg, 0,56 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se agregó una solución del alcohol **270** (100 mg, 0,27 mmol) en THF anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y luego se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1) obteniéndose 120 mg del producto deseado **272** contaminado con azodicarboxilato de dietilo reducido. El producto impuro se repurificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando una mezcla de tolueno-isopropanol (99:1) como eluyente para dar 80 mg (57%) de **272** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,34 (hexano-AcOEt, 3:2);  $[\alpha]^{24}_D + 12,8^\circ$  ( $c$  0,8,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3067, 3036, 2936, 2862, 1740, 1560, 1040; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1 H, H-2), 7,95 (s, 1 H, H-8), 7,34 (m, 5 H, H-aromáticos), 7,11 (m, 3 H, H-aromáticos), 7,02 (m, 2 H, H-aromáticos), 6,10 (s, 1 H, H-4'), 5,12 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1 H, H-2'), 5,01 (m, 1 H, H-5'), 4,72 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1 H, H-1'), 4,61 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HOCH}_3$ ), 4,56 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,54 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{OCH}_3$ ), 4,44 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,36 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}'_a\text{HPh}$ ), 4,21 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HBn}$ ), 4,17 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{Bn}$ ), 3,06 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,4 (C-2), 151,3 (C-6), 151,1 (C-4), 145,8 (C-8), 143,0 (C-3'), 137,8 (Ph), 137,3 (Ph), 132,3 (C-5), 128,9 (Ph), 128,4 (Ph), 128,2 (Ph), 128,0 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph), 127,7 (Ph), 127,6 (C-4', Ph), 97,0 ( $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 82,5 (C-2'), 81,6 (C-5'), 72,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72,0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,2 (C-1'), 65,9 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ).

**(1R, 4S, 5R)-4-Benciloxi-2-[(benciloxi)metil]-5-(6-cloropurin-9-il)ciclopent-2-en-1-ol (273)**

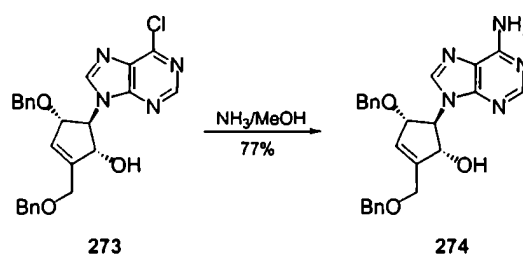


A una solución del compuesto **272** (72 mg, 0,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) se agregó  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (20  $\mu\text{L}$ ) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{NaSO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando una mezcla de hexano-AcOEt (3:2) como eluyente para dar 39 mg (60%) de **273** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,18 (hexano-AcOEt, 3:2);  $[\alpha]^{24}_D + 32,4^\circ$  ( $c$  0,9,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1 H, H-2), 7,99 (s, 1 H, H-8), 7,34 (m, 5 H, H-aromáticos), 7,18 (m, 5 H, H-aromáticos), 6,08 (m, 1 H, H-4'), 5,09 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1 H, H-2'), 5,02 (m, 1 H, H-5'), 4,63-4,50 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ , H-1'), 4,41 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{Ph}$ ), 4,35-4,20 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{Bn}$ , H-5'); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,3 (C-2), 145,3 (C-8), 143,6 (C-3'), 137,6 (Ph), 137,1 (Ph), 128,5 (Ph), 128,4 (Ph), 128,1 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph),

126,5 (C-4'), 80,8 (C-5'), 76,4 (C-2'), 73,2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71,7 (C-1'), 66,6 (OCH<sub>2</sub>Bn); EM (FAB) (*m/z*, intensidad relativa) 463 ([M+1]<sup>+</sup>, 1), 271 (3), 354 (8), 155 (13), 91 (100).

**(1R, 4S, 5R)-5-(6-Aminopurin-9-il)-4-benciloxi-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-2-en-1-ol (274)**



El compuesto **273** (30 mg, 0,06 mmol) se trató con amoníaco metanólico (1 ml, saturado a -78 °C) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con AcOEt para dar 22 mg (77%) de **274** como un sólido blanco:

*R<sub>f</sub>* 0,25 (AcOEt), *pf* 157-158 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 42,2 ° (*c* 0,8, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,07 (s, 1 H, H-2)\*, 8,06 (s, 1 H, H-8)\*, 7,34 (m, 5 H, H-aromáticos), 7,05 (m, 5 H, H-aromáticos), 6,02 (s, 1 H, H-4'), 5,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-2'), 5,02 (m, 1 H, H-5'), 4,62-4,50 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>HPh, H-1'), 4,41 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H, OCHH<sub>b</sub>Ph), 4,25-4,15 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>Bn); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157,3 (C-6), 153,3 (C-2), 150,8 (C-4), 145,8 (C-3'), 142,7 (C-8), 139,6 (Ph), 139,2 (Ph), 129,4 (Ph), 129,0 (Ph), 129,1 (Ph), 128,8 (Ph), 128,7 (Ph), 128,7 (Ph), 128,0 (C-4'), 120,9 (C-5), 82,6 (C-5'), 77,3 (C-2'), 73,7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 73,5 (C-1'), 72,6 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67,2 (OCH<sub>2</sub>Bn).

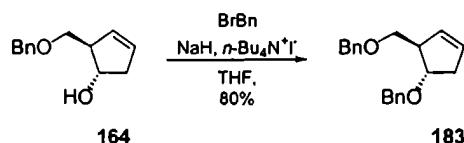
Análisis elemental:	calculado para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·1,35AcOEt:	%C 64,92, %H 6,42, %N 12,45;
	encontrado:	%C 65,32; %H 6,50, %N 12,08.

\* La asignación de las señales se puede intercambiar.



### 9. 5. Síntesis de 2'-desoxi derivados de neplanocina C

#### (3*R*, 4*S*)-4-(Benciloxi)-3-[(benciloxi)metil]ciclopent-1-eno (183)

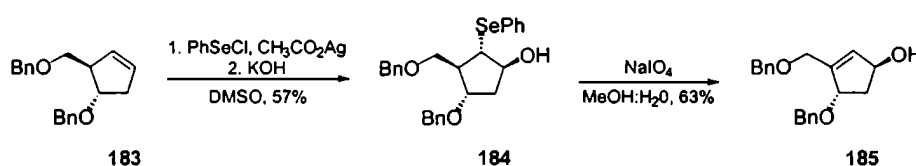


Una solución de (1*S*,2*R*)-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-3-en-1-ol (**164**; 4,05 g, 19,6 mmol) en THF anhidro (200 ml) bajo atmósfera de argón se trató con una suspensión de NaH 60% en hexano (2,80 g; 70,0 mmol) a 0 °C y se agitó 15 min a esta temperatura. Luego se agregó ioduro de tetrabutilamonio (330 mg, 0,9 mmol) y bromuro de bencilo (2,85 ml, 24,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Luego se filtró a través de sílica gel utilizando Et<sub>2</sub>O como eluyente, se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (49:1) para dar 4,62 g (80%) de **183** como un aceite incoloro:

$R_f$  0,36 (hexano:AcOEt, 19:1); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,32-7,29 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,75 (m, 1 H, H-1)\*, 5,65 (m, 1 H, H-2)\*, 4,54 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,54 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,48 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,08 (m, 1 H, H-4), 3,45 (dd,  $J = 9,3, 5,7$  Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HBn), 3,33 (dd,  $J = 9,3$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HBn), 3,07 (m, 1 H, H-3), 2,67 (m, 1 H, H-5<sub>a</sub>), 2,42 (m, 1 H, H-5<sub>b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138,8 (Ph), 138,5 (Ph), 129,9 (C-1)\*, 129,8 (C-2)\*, 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 127,7 (Ph), 127,5 (Ph), 127,5 (Ph), 127,3 (Ph), 81,4 (C-4), 73,0 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71,6 (OCH<sub>2</sub>Ph), 70,7 (CH<sub>2</sub>OBn), 52,9 (C-3), 39,1 (C-5).

\*La asignación de las señales puede ser intercambiada.

#### (1*S*,4*S*)-4-(Benciloxi)-3-[(benciloxi)metil]ciclopent-2-en-1-ol (185)



A una solución de **183** (3,30 g, 11,1 mmol) en DMSO anhidro (30 ml) se agregó cloruro de fenilselenio (2,61 g, 13,6 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó

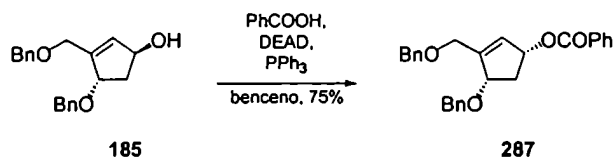
durante 20 min hasta obtener una solución anaranjada homogénea, luego se enfrió a 15 °C y se agregó trifluoroacetato de plata (3,04 g, 13,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente se agregó KOH 5% (6 ml, en etanol-agua 1:1) y se agitó 15 min. La mezcla se volcó sobre agua-hielo y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 20 ml) y luego de NaCl (2 x 20 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (9:1) para dar 1,22 g de producto de partida **183** y 3,07 g (57%) de **184** como un aceite incoloro:

Compuesto **184**: R<sub>f</sub> 0,47 (hexano-AcOEt, 7:3).

Una solución de **184** (3,07 g, 6,4 mmol) en MeOH-H<sub>2</sub>O (9:1; 150 ml) se trató con pequeñas porciones de NaIO<sub>4</sub> (2,7 g, 12,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se evaporó el solvente y el residuo obtenido se suspendió en AcOEt (250 ml). Se filtró la suspensión resultante para eliminar los sólidos inorgánicos, se secó el filtrado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (7:3) para dar 864 mg (63%) del compuesto **185** como un aceite incoloro:

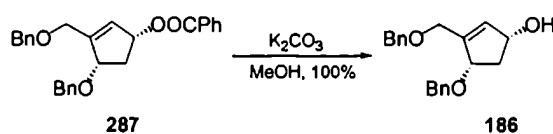
R<sub>f</sub> 0,44 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,25 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,95 (s, 1 H, H-2), 4,99 (m, 1 H, H-1)\*, 4,76 (m, 1 H, H-4)\*, 4,57 (d, J = 11,7 Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,56 (d, J = 12,3 Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,53 (d, J = 12,3 Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,45 (d, J = 11,7 Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 3,17 (s, J = 12,1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>Bn), 2,31 (ddd, J = 14,3, 6,8, 3,0 Hz, 1 H, H-5<sub>a</sub>), 1,41 (ddd, J = 14,3, 6,8, 3,2 Hz, 1 H, H-5<sub>b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,5 (C-3), 138,4 (Ph), 138,1 (Ph), 133,1 (C-2), 128,3 (Ph), 128,3 (Ph), 127,6 (Ph), 127,6 (Ph), 127,5 (Ph), 82,1 (C-4), 75,2 (C-1), 72,7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 71,3 (OCH<sub>2</sub>Ph), 66,5 (CH<sub>2</sub>OBn), 33,6 (C-5).

\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(1R,4S)-[4-(Benciloxi)-3-[(benciloxi)metil]ciclopent-2-en-1-il] benzoato (287)**

Una solución de ácido benzoico (680 mg, 5,6 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (1,1 ml, 7,0 mmol) en benceno anhidro (30 ml) bajo atmósfera de argón se trató con una solución de trifenilfosfina (1,83 g, 7,0 mmol) en benceno (10 ml) y luego con una solución del alcohol **185** (1,08 g, 3,5 mmol) en benceno (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 2,5 h a temperatura ambiente y luego se evaporó el solvente. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando una mezcla de hexano-AcOEt (19:1) para dar 1,73 g (75%) de **287** como un aceite incoloro:

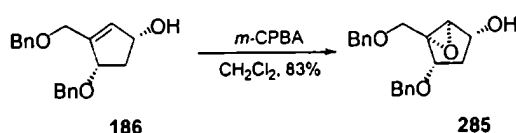
$R_f$  0,72 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H, H-aromático), 7,54 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, H-aromáticos), 7,41 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2 H, H-aromáticos), 7,34-7,22 (m, 10 H, H-aromáticos), 6,06 (s, 1 H, H-2), 5,76 (m, 1 H, H-1), 4,60 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,58 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,53 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HPh}$ ), 4,52 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_b\text{HPh}$ ), 4,55 (m, 1 H, H-4), 4,24 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2,91 (dt,  $J = 14,3, 7,5$  Hz, 1 H, H-5 $_a$ ), 1,99 (dt,  $J = 14,3, 4,2$  Hz, 1 H, H-5 $_b$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,3 (OCOPh), 147,5 (C-3), 138,3 (Ph), 138,1 (Ph), 132,9 (C-2), 130,3 (Ph), 129,7 (Ph), 128,4 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 127,7 (Ph), 127,7 (Ph), 127,6 (Ph), 80,6 (C-4), 76,6 (C-1), 72,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66,5 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 38,0 (C-5).

**(1R,4S)-4-(Benciloxi)-3-[(benciloxi)metil]ciclopent-2-en-1-ol (186)**

A una solución de **287** (1,73 g, 4,2 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (1,44 g; 10,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó solución saturada de NaCl (30 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente para dar 1,30 g (100%) del compuesto **186** como un aceite incoloro el cual se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

$R_f$  0,54 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,24 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,95 (s, 1 H, H-2), 4,61 (m, 1 H, H-4), 4,59 (d,  $J = 11,8$  Hz,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,56 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,49 (d,  $J = 12,1$  Hz,  $\text{OCHH}_b\text{Ph}$ ), 4,48 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{Ph}$ ), 4,41 (m, 1 H, H-1), 4,17 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2,64 (dt,  $J = 14,2, 7,1$  Hz, 1 H, H-5<sub>a</sub>), 1,73 (dt,  $J = 14,2, 3,8$  Hz, 1 H, H-5<sub>b</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,1 (C-3), 138,3 (Ph), 138,1 (Ph), 132,7 (C-2), 128,4 (Ph), 127,7 (Ph), 127,6 (Ph), 80,9 (C-4), 74,0 (C-1), 72,7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66,5 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 41,1 (C-5).

**(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(Benciloxi)-5-[(benciloxi)metil]-6-Oxabiciclo[3.1.0]hexan-2-ol (285)**

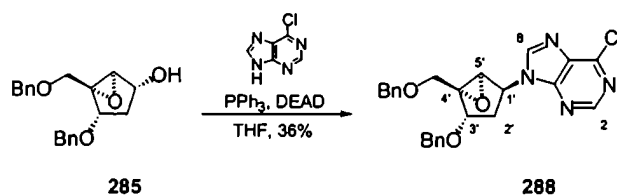


A una solución de **186** (1,30 g, 6,91 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se agregó gota a gota una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico 80% (1,74 g, 8,27 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) a 0 °C. Se permitió que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) como eluyente para dar 1,87 g (83%) de **285** como un sólido blanco:

$R_f$  0,37 (hexano-AcOEt, 1:1); pf 101-103 °C,  $[\alpha]_D^{23} - 6,05^\circ$  (c 1,1,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (m, 10 H, H-aromáticos), 4,58 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,53 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,49 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{Ph}$ ), 4,03 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H, H-2)\*, 4,00 (t dist,  $J = 7,9$  Hz, 1 H, H-4)\*, 3,99 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HBn}$ ), 3,55 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}_b\text{Bn}$ ), 3,48 (s, 1 H, H-1), 2,30 (dt,  $J = 12,3, 7,5$  Hz, 1 H, H-3<sub>a</sub>), 1,41 (dt,  $J = 12,3, 8,3$  Hz, 1 H, H-3<sub>b</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,0 (Ph), 137,7 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 127,8 (Ph), 127,8 (Ph), 127,7 (Ph), 75,0 (C-4), 73,6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 69,6 (C-2), 66,9 ( $\text{OCH}_2\text{Bn}$ ), 65,5 (C-5), 62,0 (C-1), 33,6 (C-3).

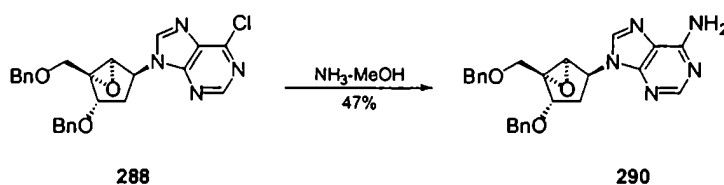
Análisis elemental:	calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ :	%C 73,60, %H 6,79;
	encontrado:	%C 73,30; %H 6,72.



**(1S,2S,4S,5R)-[4-(6-Cloropurin-9-il)-2-(benciloxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]-hexil](benciloxi)metano (288)**

Una solución de trifenilfosfina (1,71 g, 6,5 mmol) en THF anhidro (12 ml) se trató con azodicarboxilato de dietilo (1,04 ml, 5,9 mmol) gota a gota a 0 °C. Esta solución, mantenida a 0 °C, se agregó a través de una cánula a una suspensión de **285** (925 mg, 2,8 mmol) y 6-cloropurina (922 mg, 5,9 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó 30 min a 0 °C y 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) para dar 1,10 g (36%) del compuesto **288** con trazas de azodicarboxilato de dietilo reducido:

$R_f$  0,38 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (s, 1 H, H-2), 8,26 (s, 1 H, H-8), 7,36 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,33 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, H-1'), 4,63 (m, 4 H, OCH<sub>2a</sub>Ph, OCH<sub>2b</sub>Ph), 4,76 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H, H-3'), 4,20 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOBn), 3,77 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1 H, CH<sub>b</sub>HOBn), 3,69 (s, 1 H, H-5'), 2,25 (m, 2 H, H-2'); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,8 (C-2), 151,1 (C-4), 143,5 (C-8), 137,5 (Ph), 137,2 (Ph), 131,8 (C-5), 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 127,8 (Ph), 127,6 (Ph), 76,4 (C-3'), 73,6 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,5 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67,0 (OCH<sub>2</sub>Bn), 66,1 (C-4'), 59,3 (C-5'), 53,7 (C-1'), 34,7 (C-2').

**(1R,2S,4S,5S)-9-[4-(Benciloxi)-5-[(benciloxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-9H-purin-6-ilamina (290)**

El compuesto **288** (1,00 g, 2,4 mmol) se trató con metanol amoniacal (saturado a -78 °C, 15 ml) en tubo cerrado a 70 °C durante 4 h. Se evaporó el solvente y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (97:3) obteniéndose 500 mg (47%) de del compuesto **290** como un sólido blanco:



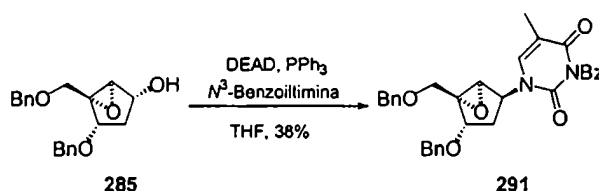




se suspendió en agua (300 ml). Se filtró la suspensión acuosa y el sólido se recrystalizó de EtOH 95% para dar 23,8 g (87%) de *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**) como un sólido blanco:

*R*<sub>f</sub> 0,24 (hexano-AcOEt, 1:4); *pf* 184-186 °C (lit.<sup>159</sup> *pf* 215-217 °C; lit.<sup>158</sup> 150-152 °C); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (sa, 1 H, NH), 7,95 (m, 2 H, H<sub>orto</sub>), 7,65 (m, 1 H, H<sub>para</sub>), 7,67 (m, 2 H, H<sub>meta</sub>), 7,05 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H, H-6), 1,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,1 (COPh), 163,5 (C-4), 149,9 (C-2), 138,7 (C-6), 135,2 (Ph), 131,5 (Ph), 130,3 (Ph), 129,5 (Ph), 107,9 (C-5), 11,7 (CH<sub>3</sub>)

**(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-3-(Benzoil)-1-{4-(benciloxi)-5-[(benciloxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il}-5-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (**291**)**



A una solución de trietilfosfina (569 mg, 2,2 mmol) en THF anhidro (8 ml) se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,34 ml, 2,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 20 min. Luego de enfriar a -45°C, se agregó una suspensión de *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina (**161**, 400 mg, 1,74 mmol) y **285** (283 mg, 0,87 mmol) en THF (8 ml) a través de una cánula, gota a gota, durante 10 min. La mezcla se agitó a -45 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente 15 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando hexano-AcOEt (7:3) como eluyente para dar 179 mg (38%) del producto deseado **291** como un jarabe incoloro:

*R*<sub>f</sub> 0,20 (hexano-AcOEt, 3:2); [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 32,5 ° (*c* 1,3, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 2 H, COPh), 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H, COPh), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H, COPh), 7,25 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,33 (m, 8 H, H-aromáticos), 7,11 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H, H-6), 4,96 (dd, *J* = 5,0, 3,5 Hz, 1 H, H-1'), 4,61 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,55-4,49 (m, 4 H, OCH<sub>Hb</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>Ph, H-3'), 4,14 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOBn), 3,59 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H, CH<sub>Hb</sub>OBn), 3,47 (s, 1 H, H-5'), 2,10 (m, 2 H, H-2'a, H-2'b), 1,69 (d, *J* = 0,9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,8 (COPh), 162,5 (C-4), 149,7 (C-2), 137,8 (Ph), 137,4 (Ph), 137,1 (Ph), 135,0 (C-6), 131,6 (Ph), 130,4 (Ph), 129,1 (Ph), 128,5 (Ph), 128,1 (Ph), 127,9



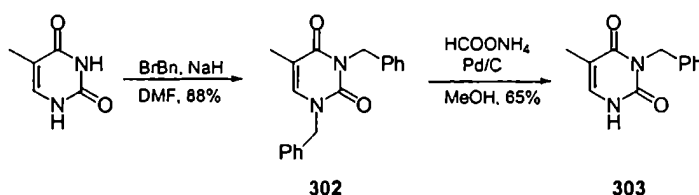


deuterado realizando un espectro de RMN protónico para cada valor de pH. Se repitió esta secuencia hasta llegar a pH 13.

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  272,7 nm; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,32 (s, 1 H, H-6), 5,24 (m, 1 H, H-1'), 4,22 (t dist, 1 H, H-3')<sup>#</sup>, 4,06 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H, H-5')<sup>#</sup>, 3,81 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HOH}$ ), 3,61 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}_b\text{OH}$ ), 2,37 (m, 1 H, H-2'a), 2,09 (m, 1 H, H-2'b), 1,81 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  166,9 (C-4), 151,9 (C-2), 141,1 (C-6), 110,6 (C-5), 82,9 (C-4'), 76,1 (C-5'), 71,9 (C-3'), 63,6 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 56,1 (C-1'), 34,1 (C-2'), 13,6 ( $\text{CH}_3$ ).

<sup>#</sup>La asignación de las señales puede ser intercambiada.

### ***N*<sup>3</sup>-Benciltimina (303)**



Una solución de timina (2,0 g, 15,9 mmol) en DMF (20 ml) se trató con bromuro de bencilo (4,8 ml, 39,6 mmol) e hidruro de sodio (50% en hexano, 1,9 g, 39,6 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. Se agitó a la misma temperatura durante 2 h y luego se destruyó el exceso de reactivo mediante el agregado de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml). La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1) para dar 4,26 g (88%) del compuesto **302** como un sólido blanco.

Una solución de **302** (1,3 g, 4,2 mmol) en MeOH (110 ml), en presencia de paladio Pd 10 % sobre carbono (1,9 g) y formiato de amonio (2,4 g), se refluxó con buena agitación durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando una mezcla de hexano-AcCEt (1:1) como eluyente para dar 560 mg (66%) del compuesto **303** como un sólido blanco:

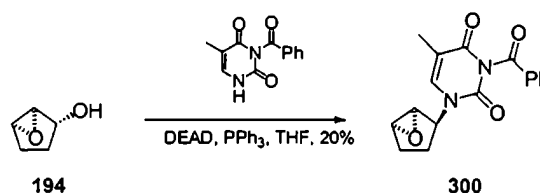
Compuesto **302**:  $R_f$  0,75 (hexano-AcOEt, 1:4);  $p_f$  90 °C; RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (dd,  $J = 8,0, 2,2$  Hz, 2 H, H-aromáticos), 7,30 (m, 3 H, H-aromáticos), 6,96 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1 H, H-6), 5,16 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4,89 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 1,89 (d,  $J = 1,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,2 (C-4), 151,4 (C-2),



137,8 (C-6), 136,8 (Ph), 135,5 (Ph), 128,6 (Ph), 128,6 (Ph), 128,0 (Ph), 127,9 (Ph), 127,5 (Ph), 127,2 (Ph), 109,8 (C-5), 51,6 (NCH<sub>2</sub>Ph), 44,3 (NCH<sub>2</sub>Ph), 12,7 (CH<sub>3</sub>); EM (IE)(*m/z*, intensidad relativa) 306 (M<sup>+</sup>, 38), 215 (22), 172 (32), 91 (100).

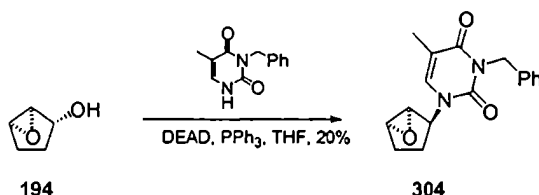
Compuesto **303**: R<sub>f</sub> 0,52 (hexano-AcOEt, 1:4), pf 204-206 °C (lit<sup>160</sup> pf 200-202 °C); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 9,42 (sa, 1 H, NH), 7,45 (dd, *J* = 7,3; 2,2 Hz, 2 H, H-aromáticos), 7,28 (m, 3 H, H-aromáticos), 6,97 (dd, *J* = 5,5, 1,1 Hz, 1 H, H-6), 5,12 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 1,92 (d, *J* = 1,1 Hz, CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) δ 194,9 (C-4), 180,4 (C-2), 138,0 (Ph), 137,2 (C-6), 129,2 (Ph), 129,1 (Ph), 128,3 (Ph), 109,9 (C-5), 44,7 (NCH<sub>2</sub>Ph), 12,9 (CH<sub>3</sub>); EM (*m/z*, intensidad relativa) 216 (M<sup>+</sup>, 37), 91 (100).

**(±)-3-(Benzoil)-5-metil-1-{6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il}-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (**300**)**



Una solución de trifenilfosfina (1,43 g, 5,5 mmol) en THF anhidro (20 ml) se trató con azodicarboxilato de dietilo (0,90 ml, 5,5 mmol) a y se agitó a 0 °C durante 20 min. Se enfrió la mezcla a -45 °C y se agregó gota a gota, una solución de *N*<sup>3</sup>-benzoilimina (**161**; 1,00 g, 4,4 mmol) y de alcohol **194** (218 mg, 2,2 mmol) en THF anhidro (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -45° C y luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1) para dar 259 mg (20%) del compuesto **300** como un aceite incoloro:

R<sub>f</sub> 0,43 (hexano-AcOEt, 1:1); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72-7,60 (m, 5 H, H-aromáticos), 6,96 (d, *J* = 1,1 Hz, H-6), 4,90 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H, H-1'), 3,77 (s, 1 H, H-5'), 3,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H, H-4'), 1,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,17-1,85 (m, 4 H, H-2'<sub>a,b</sub>, H-3'<sub>a,b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,8 (COPh), 162,5 (C-4), 149,7 (C-2), 139,7 (Ph), 137,3 (C-6), 135,0 (Ph), 130,4 (Ph), 129,1 (Ph), 111,3 (C-5), 59,0 (C-5'), 57,8 (C-4'), 57,1 (C-1'), 28,1 (C-2'), 26,5 (C-3'), 14,3 (CH<sub>3</sub>).

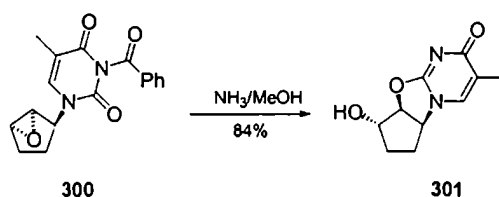
**(±)-3-(Benzoil)-5-metil-1-{6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il}-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (304)**

A una solución de trifenilfosfina (303 mg, 1,3 mmol) en THF anhidro (20 ml), se agregó azodicarboxilato de dietilo (DEAD; 0,20 ml, 1,28 mmol) bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min, luego se enfrió a -45 °C y se agregó, gota a gota, una suspensión de *N*<sup>3</sup>-benciltimina (**303**, 186 mg, 0,9 mmol) y (±)-*cis*-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol (**194**; 50 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (8 ml). La mezcla de reacción se agitó 30 min a -45 °C y luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1). El producto se repurificó por la misma técnica utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O (99:1) como eluyente para dar 38 mg (28%) de **304** puro como un aceite incoloro:

*R*<sub>f</sub> 0,49 (hexano-AcOEt, 3:7); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 2 H, H-aromáticos), 7,29 (m, 3 H, H-aromáticos), 6,82 (d, *J* = 1,5 Hz, H-6), 5,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H, H-1'), 3,76 (s, 1 H, H-5'), 3,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H, H-4'), 1,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,20-1,64 (m, 4 H, H-2'<sub>a,b</sub>, H3'<sub>a,b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,1 (C-4), 151,3 (C-2), 136,8 (C-6), 135,1 (Ph), 129,1 (Ph), 128,3 (Ph), 127,5 (Ph), 110,4 (C-5), 60,3 (C-5'), 57,9 (C-4'), 56,8 (C-1'), 44,7 (NCH<sub>2</sub>Ph), 27,9 (C-2'), 26,4 (C-3'), 13,3 (CH<sub>3</sub>).

**(±)-8-Hidroxi-3-metil-5,6,7,8,5a,8a-hexahidro-5aH,8aH-ciclopenta[1,2-d]pirimidino[2,1-b]1,3-oxazolidin-2-ona (301)**

Método A:



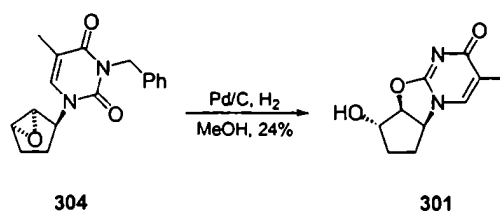
Se trató al compuesto **300** (50 mg, 0,16 mmol) con metanol amoniacal (5 ml, saturado a -78 °C) en tubo cerrado a 0 °C durante 30 min. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en

columna (sílica gel) usando una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) como eluyente para dar 28 mg (84%) del compuesto **301** como un sólido blanco:

$R_f$  0,32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 9:1); pf 236-237 °C; RMN-1H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)\*  $\delta$  7,63 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1 H, H-6), 5,09 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H, H-5'), 5,01 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H, H-1'), 4,34 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H, H-4'), 2,29 (dt,  $J = 13,2, 6,6$  Hz, 1 H, H-2'a), 2,06 (dd,  $J = 14,1, 6,6$  Hz, 1 H, H-2'b), 1,93 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,86 (m, 1 H, H-3'a), 1,70 (m, 1 H, H-3'b); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175,4 (C-4), 161,9 (C-2), 135,1 (C-6), 119,2 (C-5), 90,5 (C-5'), 76,2 (C-4'), 64,5 (C-1'), 31,1 (C-2', C-3'), 13,9 (CH<sub>3</sub>).

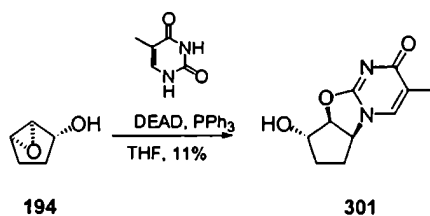
\*Las asignaciones se realizaron con la ayuda de los espectros de RMN: DEPT-135, COSY y HETCOR.

**Método B:**

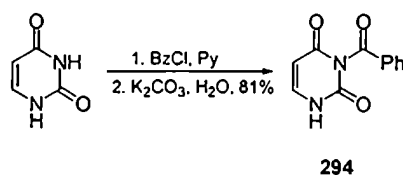


Una solución de **304** (35 mg, 0,12 mmol) en MeOH (10 ml) en presencia de paladio 10% sobre carbono se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo 3 atm de presión de hidrógeno. La mezcla de reacción se trató de manera similar a la descrita para la obtención de **293**. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (19:1) como eluyente para dar 6 mg (24%) del compuesto **301** como un sólido blanco:

**Método C:**

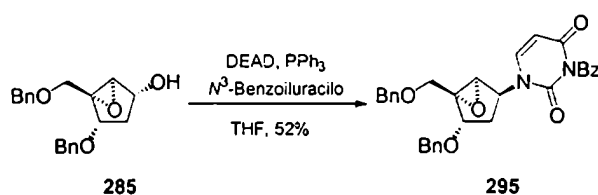


El epoxialcohol **194** se trató de manera semejante a la descrita para la obtención de **300** utilizando timina en lugar de *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (19:1) para dar 30 mg (11%) de **301** en forma de sólido blanco.

***N*<sup>3</sup>-Benzoiluracilo (294)**

Se trató uracilo (2,64 g, 23,57 mmol) de la misma manera que la descrita para la obtención de *N*<sup>3</sup>-benzoiltimira (161). Se obtuvieron 4,12 g (81 %) de *N*<sup>3</sup>-benzoiluracilo (294) en forma de sólido blanco:

$R_f$  0,43 (AcOEt); pf 204-206 °C (lit.<sup>159</sup> pf 202-215 °C, lit.<sup>180</sup> pf 200-202 °C); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  11,5 (sa, 1 H, NH), 7,94 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,77 (m, 1 H, H-aromático), 7,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H, H-6), 7,59 (m, 2 H, H-aromáticos), 5,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H, H-5); RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  169,4 (COPh), 162,4 (C-4), 149,5 (C-2), 142,7 (C-6), 134,8 (Ph), 130,9 (Ph), 129,6 (Ph), 128,9 (Ph), 99,6 (C-5).

**(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-3-(Benzoil)-1-{4-(benciloxi)-5-[(benciloxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il}-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (295)**

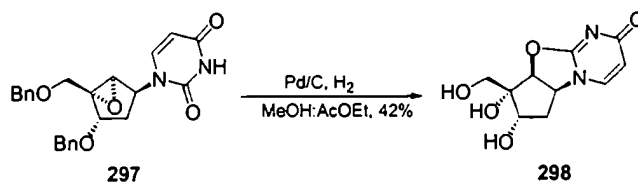
A una solución de trifenilfosfina (444 mg, 1,69 mmol) en THF anhidro (8 ml) se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,27 ml, 1,69 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 20 min en atmósfera de Ar. Luego de enfriar la mezcla a -45 °C, se agregó a través de una cánula, una solución de *N*<sup>3</sup>-benzoiluracilo (294, 294 mg, 1,36 mmol) y del alcohol 285 (221 mg, 0,68 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a -45 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (3:2) obteniéndose el compuesto 295 aún impurificado con subproductos de la reacción. El producto se repurificó nuevamente por cromatografía en columna (sílica gel) empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (99:1) como eluyente para dar 186 mg (52%) de 295 como un jarabe incoloro:



128,5 (Ph), 128,1 (Ph), 128,0 (Ph), 128,0 (Ph), 127,7 (Ph), 102,8 (C-5), 76,3 (C-3'), 73,8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,5 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67,5 (C-4'), 66,8 (CH<sub>2</sub>OBn), 59,9 (C-5'), 55,8 (C-1'), 35,0 (C-2').

Compuesto **296**: R<sub>f</sub> 0,16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 1:4), [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 28,6 ° (c 0,8, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H, H-6), 7,27 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H, H-5), 5,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H, H-5'), 4,98 (m, 1 H, H-1'), 4,55 (m, 4 H, 2 OCH<sub>2</sub>Ph), 3,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H, H-3'), 3,73 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOBn), 3,64 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H, CHH<sub>b</sub>OBn), 2,32 (m, 2 H, H-2'<sub>a,b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,4 (C-4), 158,2 (C-2), 139,3 (C-6), 129,4 (Ph), 129,1 (Ph), 129,0 (Ph), 128,9 (Ph), 128,7 (Ph), 109,6 (C-5), 88,2 (C-5'), 81,8 (C-4'), 80,1 (C-3'), 74,8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 73,7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,6 (CH<sub>2</sub>OBn), 61,0 (C-1'), 34,9 (C-2').

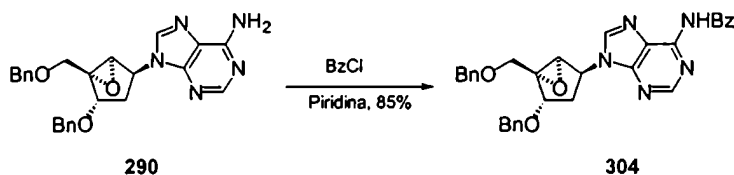
(7*S*,8*S*,5*aS*,3*aS*)-7,8-Dihidroxi-8-(hidroximetil)-5,6,7,8,5*a*,8*a*-hexahidro-5*a*H,8*a*H-ciclopenta[1,2-*d*]pirimidino[2,1-*b*]1,3-oxazolidin-2-ona (**298**)



Una solución de **297** (15,4 mg, 0,037 mmol) en MeOH-AcOEt (1:1) (10 ml) en presencia de paladio 5% sobre carbono se trató con hidrógeno gaseoso a 3 atm. La mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente y se trató de la misma manera que la descrita para la obtención de **293**. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (49:1) para dar 3,0 mg (42%) de **298** como un sólido blanco:

Compuesto **298**: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,77 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H, H-6), 6,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H, H-5), 5,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H, H-5'), 4,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H, H-1'), 3,96 (dd, *J* = 10,4, 7,1 Hz, 1 H, H-3'), 3,79 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOH), 3,73 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H, CHH<sub>b</sub>OH), 2,27 (m, 2 H, H-2'<sub>a,b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 139,5 (C-6), 109,8 (C-5), 87,9 (C-5'), 81,6 (C-4'), 72,3 (C-3'), 63,9 (CH<sub>2</sub>OH), 60,8 (C-1'), 37,8 (C-2').

**(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-*N*-[9-*N*-(benziloxi)-5-*N*-(benziloximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-9*H*-purin-6-il]-benzamida (304)**

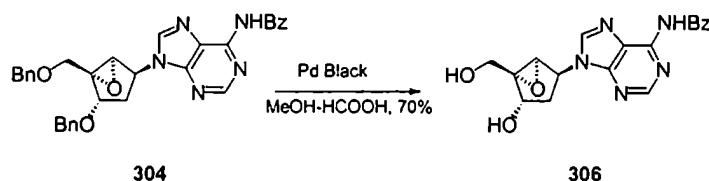


Una solución de **290** (100 mg, 0,25 mmol) en piridina (2 ml) se trató con cloruro de benzoilo (80  $\mu$ L, 0,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se agregó  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se particionó con AcOEt (5 ml) y solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 2 ml) y con solución saturada de NaCl (3 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) usando una mezcla de hexano-AcOEt (3:7) como eluyente para dar 104 mg (85%) de **304** como un sólido blanco:

$R_f$  0,30 (hexano-AcOEt, 3:7);  $p_f$  135-136 °C;  $[\alpha]_D^{24} -13,8^\circ$  ( $c$  0,8,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (sa, 1 H, NH), 8,68 (s, 1 H, H-2), 8,06 (s, 1 H, H-8), 7,99 (d, 2 H,  $J = 7,5$  Hz, H-aromáticos), 7,58 (m, 1 H, H-aromático), 7,49 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,28 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,24 (dd,  $J = 6,4, 2,0$  Hz, 1 H, H-1'), 4,66 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H, H-3'), 4,54 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{aPh}$ ,  $\text{OCH}_2\text{bPh}$ ), 4,10 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HOBn}$ ), 3,67 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}_b\text{OBn}$ ), 3,60 (s, 1 H, H-5'), 2,15 (m, 2 H, H-2' $_{a,b}$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,7 (COOPh), 151,6 (C-6), 150,8 (C-2), 148,6 (C-4), 140,3 (C-8), 136,7 (Ph), 136,4 (Ph), 132,5 (Ph), 131,8 (Ph), 128,7 (Ph), 127,9 (Ph), 127,5 (Ph), 127,5 (Ph), 127,0 (Ph), 126,9 (Ph), 126,8 (Ph), 126,8 (Ph), 122,3 (C-5), 75,6 (C-3'), 72,7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 71,6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 66,1 (C-4'), 65,3 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 58,5 (C-5'), 52,5 (C-1'), 33,8 (C-2'); EM (FAB) ( $m/z$ , intensidad relativa) 548 ( $\text{MH}^+$ , 100).

Análisis elemental:	calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{O}_4$ :	%C 70,19; %H 5,34; %N 12,79;
	encontrado	%C 70,15; %H 5,45; %N 12,75.

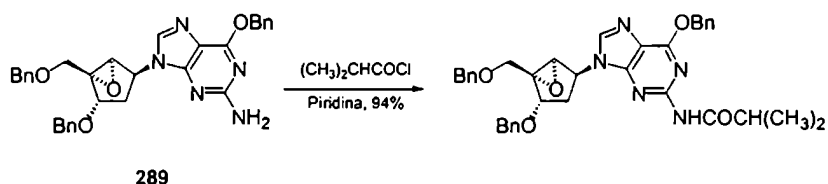
**(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-*N*-[9-{4-Hidroxi-5-(hidroximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il}-9*H*-purin-6-il]-benzamida (306)**



Una solución del compuesto **304** (104 mg, 0,19 mmol) en MeOH (30 ml) y HCOOH (1,3 ml) se trató con paladio black (125 mg) bajo atmósfera de argón. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en embudo de fase reversa (RP-18) usando MeOH-H<sub>2</sub>O (1:1) como eluyente para dar 56 mg (80%) de **306** como un sólido blanco:

$R_f$  0,10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 19:1);  $p_f$  170-172 °C (d);  $[\alpha]_D^{23}$  -33,4 ° (c 0,5, MeOH); RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,69 (s, 1 H, H-2), 8,37 (s, 1 H, H-8), 8,05 (d, 2 H,  $J$  = 7,2 Hz, H-aromáticos), 7,62 (m, 1 H, H-aromático), 7,53 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,28 (m, 10 H, H-aromáticos), 5,26 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H, H-1'), 4,92 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H, H-3'), 4,18 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOH), 3,87 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 1 H, CH<sub>b</sub>HOH), 3,71 (s, 1 H, H-5'), 2,32 (dd,  $J$  = 14,5, 8,1 Hz, 1 H, H-2'a), 2,32 (dt,  $J$  = 14,5, 8,0 Hz, 1 H, H-2'b); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  167,0 (COOPh), 152,1 (C-6), 151,9 (C-2), 149,9 (C-4), 143,3 (C-8), 133,7 (Ph), 132,7 (Ph), 128,5 (Ph), 128,2 (Ph), 123,9 (C-5), 70,0 (C-4'), 69,5 (C-3'), 59,9 (C-5'), 57,9 (CH<sub>2</sub>OH), 54,2 (C-1'), 33,8 (C-2'); EM (FAB) ( $m/z$ , intensidad relativa) 368 (MH<sup>+</sup>, 100).

**(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-*N*-{6-(Benciloxi)-9-[4-(benciloxi)-5-[(benciloxi)metil]-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-9*H*-purin-2-il} isobutiramida (305)**



Una solución de **289** (560 mg, 1,0 mmol) en piridina (5 ml) se trató con cloruro de isobutirilo (330  $\mu$ L, 3,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se agregó NH<sub>4</sub>OH

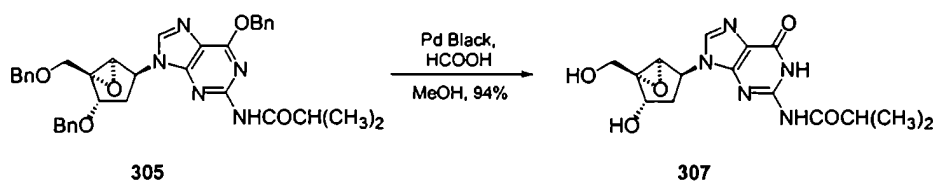


(1 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. Luego se agregó AcOEt (20 ml) y solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 2 ml) y con solución saturada de NaCl (3 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (1:1) para dar 600 mg (94%) de **305** como un sólido blanco:

R<sub>f</sub> 0,35 (hexano-AcOEt, 1:1); pf 157-158 °C; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 8,72 (c 0,7, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (sa, 1 H, NH), 7,79 (s, 1H, H-8), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2 H, H-aromáticos), 7,33-7,22 (m, 13 H, H-aromáticos), 5,56 (m, 2 H, J = 12,6 Hz, base-OCH<sub>2</sub>Ph), 5,08 (dd, J = 4,5, 3,9 Hz, 1 H, H-1'), 4,68 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-3'), 4,59-4,49 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>Ph<sub>a</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph<sub>b</sub>), 4,13 (d, J = 11,0 Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOBn), 3,66 (d, J = 11,0 Hz, 1 H, CH<sub>b</sub>HOBn), 3,53 (s, 1 H, H-5'), 2,11 (m, 2 H, H-2'a, H-2'b), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 6 H, COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175,9 (COiBu), 161,0 (C-6), 152,9 (C-2)\*, 152,1 (C-4)\*, 140,2 (C-8), 138,2 (Ph), 137,8 (Ph), 136,1 (Ph), 128,7 (Ph), 128,7 (Ph), 128,4 (Ph), 128,4 (Ph), 128,1 (Ph), 128,0 (Ph), 128,0 (Ph), 127,9 (Ph), 118,6 (C-5), 77,0 (C-3'), 73,9 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72,8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 68,9 (Base-OCH<sub>2</sub>Ph), 67,6 (C-4'), 66,5 (CH<sub>2</sub>OBn), 60,1 (C-5'), 53,5 (C-1'), 35,9 (COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35,1 (C-2'), 19,5 (COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). EM (FAB) (m/z, intensidad relativa) 620 (MH<sup>+</sup>, 70).

\* La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(1R,2S,4S,5S)-N-{9-[4-Hidroxi-5-(hidroximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-2-il} isobutiramida (307)**



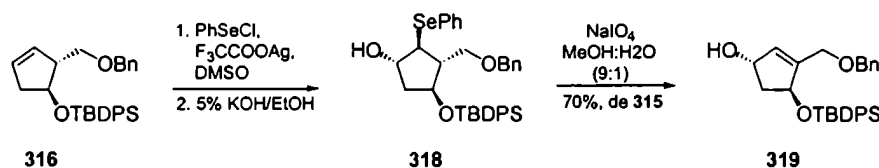
Una solución de **305** (630 mg, 1,0 mmol) en MeOH (80 ml) y HCOOH (3,3 ml) bajo atmósfera de argón se trató con paladio black (728 mg) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se evaporó el solvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en embudo de fase reversa (RP-18) usando MeOH-H<sub>2</sub>O (3:2) como eluyente para dar 328 mg (94%) de **307** como un sólido blanco:



(Ph), 130,4 (Ph), 130,2 (Ph), 129,1 (Ph), 128,4 (Ph), 128,3 (Ph), 128,2 (Ph), 76,4 (CH<sub>2</sub>OBn)\*, 73,5 (OCH<sub>2</sub>Ph)\*, 71,8 (C-4)\*, 56,0 (C-3), 42,5 (C-5), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 19,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(1*S*,4*S*)-3-[(Benciloxi)metil]-4-(*t*-butil-difenilsililoxi)ciclopent-2-en-1-ol (319)**



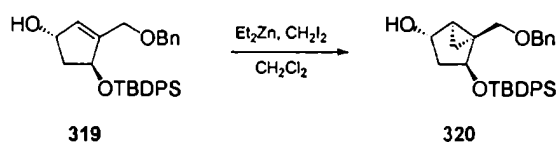
Una solución del compuesto **316** (37,7 g, 85 mmol) en DMSO anhidro (150 ml) bajo atmósfera de argón, mantenida a una temperatura de 20 °C, se trató con cloruro de fenilselenio (19,6 g, 102 mmol). Luego de 5 min se agregó trifluoroacetato de plata (22,6 g, 102 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se enfrió a 0 °C, se agregó una solución 5% de KOH en etanol (149 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 400 ml) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml), agua (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (19:1) para dar 41,2 g (87%) de compuesto **317** como un jarabe amarillo que fue utilizado como tal en el paso siguiente.

Se agregó metaperiodato de sodio (28,3 g, 132.20 mmol) a una solución del compuesto **318** (40,7 g; 66 mmol) en MeOH-agua (9:1, 900 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró y se particionó entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano-AcOEt (4:1) para dar el compuesto **319** (21,0 g, 70 %) como un jarabe incoloro:

$R_f$  0,42 (hexano-AcOEt, 4:1);  $[\alpha]_D^{23}$  -30,5° (*c* 1,3, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (m, 4 H, H-aromáticos), 7,15 (m, 11 H, H-aromáticos), 5,80 (m, 1 H, H-2), 4,99 (m, 1 H, H-1), 4,80 (m, 1 H, H-4), 4,39 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,02 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOBn), 3,84 (d, *J* = 14,3 Hz, 1 H, CH<sub>b</sub>HOBn), 2,03 (m, 1 H, H-5<sub>a</sub>), 1,73 (m, 1 H, H-5<sub>b</sub>), 0,97 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,2 (C-3), 138,4 (Ph), 136,1 (C-2), 134,4 (Ph), 134,0 (Ph), 131,0 (Ph), 130,0 (Ph), 129,9 (Ph), 128,6 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph), 127,8 (Ph), 77,0 (CH<sub>2</sub>OBn)\*, 75,1 (OCH<sub>2</sub>Ph)\*, 72,0 (C-1), 66,9 (C-4), 45,1 (C-5), 27,2 (CH<sub>3</sub>), 19,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-5-[(Benciloxi)metil]-4-(*t*-Butil-difenilsililoxi)biciclo[3.1.0]hexan-2-ol (320)**



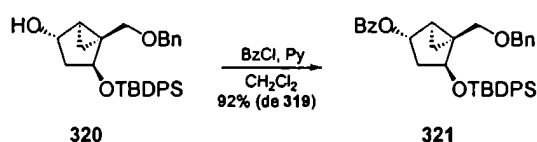
A una solución del compuesto **319** (6,4 g, 14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (100 ml) se agregó una solución 1,0 M de dietilzinc en hexano (16 ml, 16 mmol) gota a gota bajo atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura por 15 min y se agregó rápidamente una solución de diiodometano (1,3 ml, 15,98 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (7 ml). Luego de agitar durante 5 min a la misma temperatura, se agregó gota a gota una segunda porción de solución de dietilzinc (16 ml, 16 mmol) seguida de una segunda porción de solución de diiodometano (1,3 ml; 16 mmol) en 7 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se trató con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el solvente para dar 6,62 g del compuesto **320** como un jarabe levemente amarillento que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) como eluyente para dar el compuesto **320** como un jarabe incoloro:

$R_f$  0,37 (hexano-AcOEt, 4:1);  $[\alpha]^{23}_D -42,1^\circ$  ( $c$  1,5,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (m, 4 H, H-aromáticos), 7,28 (m, 11 H, H-aromáticos), 4,71 (m, 1 H, H-2), 4,46 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1 H, H-4), 4,46 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H,  $\text{OCH}_a\text{HPh}$ ), 4,31 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H,  $\text{OHCH}_b\text{Ph}$ ), 4,23 (dd,  $J = 9,5, 1,3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HOBn}$ ), 2,94 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}_b\text{OBn}$ ), 1,62 (dd,  $J = 14,5, 7,6$  Hz, 1 H, H-3 $_\alpha$ ), 1,52 (m, 1 H, H-1), 1,01 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 0,95 (m, 1 H, H-3 $_\beta$ ), 0,65 (t dist, 1 H, H-6 $_a$ ), 0,58 (t dist, 1 H, H-6 $_b$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,7 (Ph), 136,2 (Ph), 136,0 (Ph), 134,9 (Ph), 133,9 (Ph), 129,8 (Ph), 129,8 (Ph), 128,5 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph), 127,8 (Ph), 127,4 (Ph), 75,0 (C-2)\*, 73,0 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 72,3 (C-4)\*, 70,6 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 39,7 (C-3), 34,6 (C-5), 27,5 ( $\text{CH}_3$ ), 19,6 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 10,4 (C-6); EM (FAB) ( $m/z$ , intensidad relativa) 473 ( $\text{MH}^+$ , 2), 455 ( $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 12).

Análisis elemental:	calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ :	%C 73,43; %H 7,81;
	encontrado:	%C 75,49; %H 7,73.

\*La asignación de las señales se pueden intercambiar.

**(1R,2S,4S,5S)-{5-[(Benciloxi)metil]-4-(*t*-butil-difenilsililoxi)biciclo[3.1.0]hex-2-il} benzoato (321)**



Una solución de **320** (19,6 g, 41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) se trató con piridina (10 ml, 124 mmol) y cloruro de benzoilo (5,8 ml, 50 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y luego se agregó solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 ml) y solución saturada de NaCl (80 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) para dar 20,0 g del compuesto **321** (92% a partir de **319**) como un jarabe incoloro:

R<sub>f</sub> 0,52 (hexano-AcOEt, 9:1); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -52,0° (c 0,6, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,63 (m, 4 H, H-aromáticos), 7,44 (m, 1 H, H-aromáticos), 7,26 (m, 13 H, H-aromáticos), 5,69 (m, 1 H, H-2), 4,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H, H-4), 4,46 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HPh), 4,32 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>HPh), 4,28 (dd, *J* = 9,5, 1,3 Hz, 1 H, CH<sub>a</sub>HOBn), 2,98 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H, CH<sub>b</sub>HOBn), 1,83 (m, 2 H, H-3<sub>α</sub>, H-1), 1,28 (m, 1 H, H-3<sub>β</sub>), 1,03 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0,72 (t dist, 1 H, H-6<sub>a</sub>), 0,67 (t dist, 1 H, H-6<sub>b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,9 (OCOPh), 138,7 (Ph), 136,2 (Ph), 136,1 (Ph), 134,7 (Ph), 133,8 (Ph), 133,0 (Ph), 130,8 (Ph), 129,9 (Ph), 129,9 (Ph), 129,7 (Ph), 128,5 (Ph), 127,9 (Ph), 127,9 (Ph), 127,8 (Ph), 127,7 (Ph), 76,1 (C-2)\*, 74,3 (C-4)\*, 73,1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 70,5 (CH<sub>2</sub>OBn), 36,7 (C-3), 34,9 (C-5), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 24,9 (C-1), 19,7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 11,3 (C-6); EM (FAB) (*m/z*, intensidad relativa) 577 (MH<sup>+</sup>, 2), 455 (MH<sup>+</sup>-PhCOOH, 15), 321 (MH<sup>+</sup>-TBDPSiOH, 26).

Análisis elemental:	calculado para C <sub>37</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub> Si·0,8H <sub>2</sub> O:	%C 75,17; %H 6,90;
	encontrado	%C 75,20; %H 6,82.

\*La asignación de las señales se puede intercambiar.



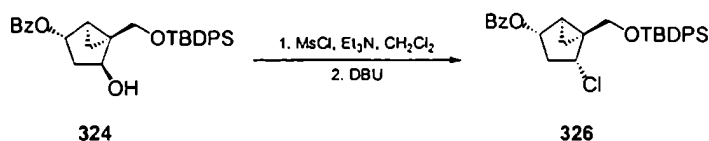


$R_f$  0,27 (hexano-AcOEt, 9:1);  $[\alpha]_D^{25}$   $-81,2^\circ$  (c 0,5,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,61 (m, 4 H, H-aromáticos), 7,47 (m, 1 H, H-aromáticos), 7,35 (m, 8 H, H-aromáticos), 5,80 (m, 1 H, H-2), 4,43 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H, H-4), 4,07 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HOTBDPS}$ ), 3,49 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}_b\text{OTBDPS}$ ), 2,15 (dd,  $J = 14,3, 8,05$  Hz, 1 H, H-3 $_\alpha$ ), 1,74 (m, 1 H, H-1), 1,53 (m, 1 H, H-3 $_\beta$ ), 1,00 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 0,68 (dd,  $J = 5,6, 3,8$  Hz, 1 H, H-6 $_a$ ), 0,31 (dd,  $J = 7,8, 5,9$  Hz, 1 H, H-6 $_b$ ); RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,8 (OCOPh), 135,8 (Ph), 133,0 (Ph), 132,9 (Ph), 132,8 (Ph), 130,8 (Ph), 130,3 (Ph), 130,2 (Ph), 129,8 (Ph), 128,5 (Ph), 128,1 (Ph), 128,1 (Ph), 76,5 (C-2)\*, 74,9 (C-4)\*, 67,2 ( $\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ), 37,2 (C-3), 34,6 (C-5), 27,0 ( $\text{CH}_3$ ), 25,2 (C-1), 19,3 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 11,0 (C-6); EM (FAB) ( $m/z$ , intensidad relativa) 487 ( $\text{MH}^+$ , 7), 469 ( $\text{MH}^+\text{-H}_2\text{O}$ , 23).

Análisis elemental:      calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$ :                      %C 74,04; %H 7,04;  
    encontrado:    %C 74,01; %H 6,93.

\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

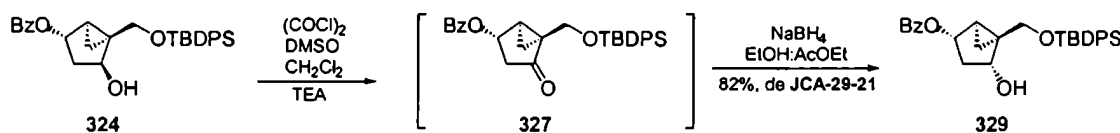
**(1R,2S,4R,5S)-{5-[(*t*-Butil-difenilsililoxi)metil]-4-clorobiciclo[3.1.0]hex-2-il} benzoato (326)**



Una solución de **324** (64 mg, 0,132 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) y trietilamina (24  $\mu\text{L}$ , 0,172 mmol) se trató con coruro de mesilo (41  $\mu\text{L}$ , 0,528 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó entonces DBU (92 ml, 0,660 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 16 h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando hexano-AcOEt (9:1) como eluyente para dar 60 mg (90%) de **326** como un aceite incoloro:

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,60 (m, 4 H, H-aromáticos), 7,49 (m, 1 H, H-aromático), 7,35 (m, 8 H, H-aromáticos), 5,40 (m, 1 H, H-2), 4,69 (t dist, 1 H, H-4), 4,13 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HOTBDPS}$ ), 3,21 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}_b\text{OTBDPS}$ ), 2,74 (m, 1 H, H-3 $_a$ ), 1,79 (m, 1 H, H-1), 1,69 (m, 1 H, H-3 $_b$ ), 1,10 (dd,  $J = 5,9$  Hz,  $J = 4,4$  Hz, 1 H, H-6 $_a$ ), 1,00 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 0,60 (t dist, 1 H, H-6 $_b$ ); EM (FAB) ( $m/z$ , intensidad relativa) 505 ( $\text{MH}^+$ , 2), 469 ( $\text{MH}^+\text{-HCl}$ , 3), 447 ( $\text{MH}^+\text{-C}_4\text{H}_{10}$ , 15).



**(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-[5-[(*t*-Butil-difenilsililoxi)metil]-4-hidroxiciclo[3.1.0]hex-2-il] benzoato (329)**

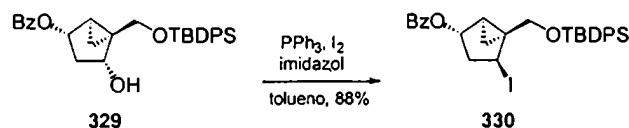
A una solución de cloruro de oxalilo (1,9 ml, 21,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se agregó gota a gota una solución de DMSO (3,3 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 15 min, se agregó una solución de **323** (4,81 g, 9,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y se agitó durante 1 h manteniendo la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ . Luego, se agregó trietilamina (9,3 ml, 66,3 mmol) y se calentó lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se redisolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el solvente obteniéndose la cetona **327** que fue utilizada sin purificación adicional en el siguiente paso de síntesis.

La cetona **327** disuelta en 60 ml de  $\text{EtOH-AcOEt}$  (2:1) y mantenida a  $-20^\circ\text{C}$  se trató con  $\text{NaBH}_4$  (450 mg, 11,9 mmol) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura entre  $-20$  y  $-10^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Luego se neutralizó con  $\text{AcOH}$  y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en  $\text{AcOEt}$  (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) eluyendo con hexano- $\text{AcOEt}$  (9:1) para dar 3,94 g (82% a partir de **324**) del alcohol epímero **329** como un jarabe incoloro:

$R_f$  0,14 (hexano- $\text{AcOEt}$ , 9:1);  $[\alpha]_D^{23} -23,5^\circ$  (c 0,4,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,65 (m, 4 H, H-aromáticos), 7,52 (m, 1 H, H-aromáticos), 7,38 (m, 8 H, H-aromáticos), 5,35 (m, 1 H, H-2), 4,57 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1 H, H-4), 3,81 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_a\text{HOTBDPS}$ ), 3,65 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_b\text{OTBDPS}$ ), 2,34 (m, 1 H, H-3<sub>a</sub>), 1,66 (m, 1 H, H-1), 1,42 (m, 1 H, H-3<sub>b</sub>), 1,23 (m, 1 H, H-6<sub>a</sub>), 1,05 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 0,48 (dt, 1 H, H-6<sub>b</sub>); RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  166,7 (OCOPh), 135,8 (Ph), 135,8 (Ph), 133,3 (Ph), 133,1 (Ph), 130,6 (Ph), 130,1 (Ph), 129,8 (Ph), 128,5 (Ph), 128,0 (Ph), 128,0 (Ph), 73,3 (C-2)\*, 72,1 (C-4)\*, 67,3 ( $\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ), 35,4 (C-5), 34,4 (C-3), 27,1 ( $\text{CH}_3$ ), 25,0 (C-1), 19,4 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 8,5 (C-6); EM (FAB) ( $m/z$ , intensidad relativa) 469 ( $\text{MH}^+-\text{H}_2\text{O}$ , 11), 429 ( $\text{MH}^+-\text{C}_4\text{H}_{10}$ , 11), 365 ( $\text{MH}^+-\text{PhCOOH}$ , 13).

Análisis elemental:	calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$ :	%C 74,04; %H 7,04;
	encontrado:	%C 74,18; %H 7,03.

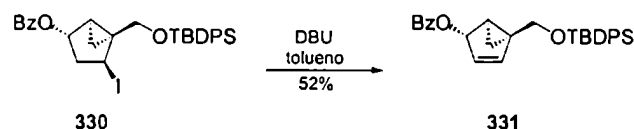
\*La asignación de las señales se puede intercambiar.

**(1R,2S,4S,5S)-{5-[(*t*-Butil-difenilsililoxi)metil]-4-iodobiciclo[3.1.0]hex-2-il} benzoato (330)**

A una solución de **329** (1,51 g, 3,1 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó imidazol (0,64 g, 9,3 mmol), trifenilfosfina (1,63 g, 6,2 mmol) e iodo (1,18 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h bajo atmósfera de argón. La mezcla se volcó sobre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Se agregó iodo hasta la obtención de un color violeta persistente en la fase orgánica la cual se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 20 ml), solución saturada de NaCl (2 x 20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando hexano como solvente de elución para dar 1,62 g (88%) del compuesto **330** como un jarabe incoloro:

R<sub>f</sub> 0,51 (tolueno-hexano 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -27,2° (c 0,6, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (m, 2 H, H-aromáticos), 7,60 (m, 4 H, H-aromáticos), 7,49 (m, 1 H, H-aromáticos), 7,35 (m, 8 H, H-aromáticos), 5,42 (m, 1 H, H-2), 4,63 (dd, *J* = 9,6, 8,2 Hz, 1 H, H-4), 4,03 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H, OCH<sub>a</sub>HOTBDPS), 3,17 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H, OCH<sub>b</sub>OTBDPS), 2,82 (m, 1 H, H-3<sub>a</sub>), 2,02 (m, 1 H, H-1), 1,90 (m, 1 H, H-3<sub>b</sub>), 1,00 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0,85 (dd, *J* = 5,7, 4,5 Hz, 1 H, H-6<sub>a</sub>), 0,66 (t dist, 1 H, H-6<sub>b</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,4 (OCOPh), 134,7 (Ph), 134,5 (Ph), 132,3 (Ph), 132,2 (Ph), 132,0 (Ph), 129,1 (Ph), 128,8 (Ph), 128,7 (Ph), 128,6 (Ph), 127,4 (Ph), 74,3 (C-2), 63,3 (CH<sub>2</sub>OTBDPS), 38,5 (C-5), 38,0 (C-3), 29,7 (C-4), 25,9 (CH<sub>3</sub>), 25,6 (C-1), 18,3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 12,0 (C-6); EM (FAB)(*m/z*, intensidad relativa) 597 (MH<sup>+</sup>, 1), 539 (MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, 11), 475 (MH<sup>+</sup>-PhCOOH, 11), 469 (MH<sup>+</sup>-HI, 15).

Análisis elemental: calculado para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>I O<sub>3</sub>Si: %C 60,40; %H 5,63;  
encontrado: %C 60,73; %H 5,63.

**(1R,2S,5S)-{5-[(*t*-Butil-difenilsililoxi)metil]biciclo[3.1.0]hex-3-en-2-il} benzoato (331)**

A una solución de **330** (1,57 g, 2,6 mmol) en tolueno (50 ml) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 5 ml, 33,3 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La















---

***RESUMEN***

---

---

La síntesis de nucleósidos carbocíclicos es un tema de gran interés que ha sido muy desarrollado durante los últimos años debido a la constante necesidad de nuevos agentes terapéuticos. Los nucleósidos en general presentan una amplia gama de actividades biológicas y fueron muy estudiados principalmente como agentes antivirales y antitumorales.

La obtención de análogos que sean buenos sustratos de quinasas celulares pero que a la vez no sean reconocidos por otras enzimas como, por ejemplo, fosforilasas que clivan la unión glicosídica de nucleósidos naturales, es una idea central en el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos en este campo. En este sentido, el reemplazo del átomo de oxígeno del anillo furanósico por un grupo metileno da lugar a una nueva familia de análogos denominada nucleósidos carbocíclicos los cuales son resistentes a la acción de fosforilasas e hidrolasas. En efecto, el diseño de los denominados carbanucleósidos, con acción farmacológica definida, se basa en el concepto de reemplazar a la unión glicosídica C-N, atacable química y enzimáticamente, por una más estable causando los menores cambios conformacionales posibles para que exista reconocimiento molecular.

El descubrimiento de nucleósidos carbocíclicos naturales con actividad antiviral y antitumoral impulsó fuertemente la síntesis de nuevos análogos para combatir distintas infecciones virales. Por ejemplo, carbovir (**3**), abacavir (**4**) y el derivado homometilénico de *carba*-oxetanocina A, ((-)-BCA, **5**), son potentes inhibidores de la enzima transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humano (HIV), agente responsable del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En efecto, abacavir (**4**) se aprobó recientemente como droga para el tratamiento de esta enfermedad. Otros ejemplos de carbanucleósidos de importancia farmacológica son: el análogo carbocíclico conformacionalmente restringido de timidina (**7**), que presenta mayor potencia antiviral contra los virus hepes simplex 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) que aciclovir (**8**), droga utilizada clínicamente para el tratamiento de infecciones herpéticas; *carba*-oxetanocina G (**9**), también un potente agente antiherpético y 5'-*nor*-aristeromicina (**10**), la cual se utilizó como droga líder para el desarrollo de nuevos agentes contra infecciones de citomegalovirus humano.

La conformación del anillo de cinco miembros cumple un papel muy importante en la modulación de la actividad biológica. Los nucleósidos en solución se encuentran en un equilibrio dinámico entre las conformaciones preferenciales Norte y Sur, según el ciclo pseudorrotacional definido por Altona. El reemplazo del átomo de oxígeno furanósico por un grupo metileno origina cambios conformacionales significativos lo que explica que, en general, los carbanucleósidos sean menos efectivos que los nucleósidos convencionales. Sobre esta base, se pensó que si se pudiera forzar a un nucleósido carbocíclico a imitar las conformaciones preferenciales Sur o Norte se podría mejorar el reconocimiento

molecula de los carbanucleósidos manteniendo la ventaja de su estabilidad metabólica. Inspirados en la estructura cristalina del nucleósido carbocíclico natural neplanocina C (147), se diseñaron análogos construidos con un sistema bicíclicos [3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar generando una nueva familia de análogos carbocíclicos conformacionalmente restringidos. En efecto, este sistema bicíclico presentaba una única conformación, idéntica en estado sólido y en solución, que permitía correlacionar la conformación con la actividad biológica en estudio y, por otro lado, imitar las conformaciones características de los nucleósidos convencionales según la sustitución del sistema. Entre los carbanucleósidos pertenecientes a este grupo se destaca el derivado de timidina (*N*)-metano-carba-timidina (7) por su elevada potencia como agente antiherpético.

En este trabajo de tesis se presenta la preparación de nucleósidos carbocíclicos construidos con un sistema 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar por primera vez. Se prepararon en primer lugar los derivados 5'-*nor*-2',3'-didesoxi de neplanocina C 196 y 197 diseñados como inhibidores de S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa. Se realizó la síntesis enantioselectiva del carbanucleósido natural neplanocina C (147) y del isómero no natural de neplanocina F ((+)-207), otro componente de la familia de carbanucleósidos naturales conocida con el nombre de neplanocinas. Se presenta también las síntesis enantioselectiva de 2'-desoxiderivados de neplanocina C, diseñados como análogos del agente antiviral 7 y como bloques de construcción de oligonucleótidos modificados. Por último se presenta la síntesis enantioselectiva de (1*R*,2*R*,5*S*)-1-{5-(hidroximetil)bicyclo[3.1.0]hex-3-en-2-il}-5-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (311) y de (1*R*,2*R*,5*S*)-1-{5-(hidroximetil)bicyclo[3.1.0]hex-2-il}-5-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona ((-)-156) diseñados como análogos de d4T (312) y 2'-desoxitimidina (145) y como herramientas para el estudio de la preferencia conformacional de las enzimas involucradas en la activación *in vivo* de 7.

En este trabajo se presentan:

1. Un resumen de los métodos generales de preparación de carbanucleósidos
2. Los últimos avances en la síntesis enantioselectiva de nucleósidos carbocíclicos
3. Una descripción detallada de las metodologías sintéticas empleadas en este trabajo de investigación y la discusión de los resultados obtenidos.
4. Una descripción del trabajo experimental desarrollado.

La metodología general que se utilizó para la preparación de los carbanucleósidos es una aproximación convergente a través de una reacción de Mitsunobu como paso clave para acoplar el anillo carbocíclico convenientemente funcionalizado con la base purínica o pirimidínica.

Los 5'-*nor*-derivados **196** y **197** se prepararon en forma racémica por tratamiento en condiciones de Mitsunobu del epoxialcohol **194** con 6-cloropurina y 2-amino-6-benciloxipurina, respectivamente. La amonólisis del intermediario **201** dio lugar a la formación del derivado de adenosina **196**, mientras que el tratamiento de **202** con paladio sobre carbono, formiato de amonio y metanol condujo a la formación del derivado de guanosina **197**. A su vez, **194** se obtuvo por epoxidación diastereoselectiva del alcohol alílico correspondiente **200** según lo predicho por la regla de Hembest. Los compuestos sintetizados resultaron moderadamente efectivos contra citomegalovirus humano ( $ED_{50}$  333  $\mu$ M para **196** y  $ED_{50}$  266  $\mu$ M para **197**) y demostraron la factibilidad de la preparación de carbanucleósidos con un sistema 6-oxabicyclico[3.1.0]hexano como unidad de pseudoazúcar. Se destaca el resultado obtenido en la reacción de amonólisis ya que, el tratamiento de **201** con amoníaco metanólico a altas temperaturas no produjo la apertura del anillo epoxi en cantidades apreciables. Estos resultados condujeron al desarrollo de una ruta sintética para la preparación de este tipo de análogos.

La síntesis enantioselectiva de neplanocina C (**147**) se llevó a cabo por acoplamiento del alcohol intermediario **230** con 6-cloropurina. En primer lugar, se intentó preparar **230** a partir de D-ribosa *via* la ciclopentenona (–)-**124** según metodología descrita en literatura. Luego de la obtención del metilglicósido protegido **215**, se obtuvo el enol éter **217** por eliminación del yoduro intermediario **227** mediante tratamiento con DBU en benceno a altas temperaturas. La lactona correspondiente **216**, se obtuvo por ruptura oxidativa del diol intermediario tratando **217** con tetróxido de osmio y metaperiodato de sodio. Si bien se encontraban descritos métodos para la obtención de (–)-**124** con rendimientos variables (entre 30 y 50%), los rendimientos que se obtuvieron en la ciclación intramolecular al tratar a la lactona **216** con metilfosfonato de dietilo o de dimetilo y butilitio fueron muy bajos y no reproducibles (< 5%). Se decidió entonces realizar la preparación del alcohol **230** a partir de D-ribono-1,4-lactona. Una vez protegidos los hidroxilos en C-2 y C-3 mediante la formación del correspondiente acetónido **228**, se intentó bencilar el hidroxilo primario según la metodología descrita. Esta transformación no fue posible, no se aislaba ningún producto mayoritario ni se podía recuperar material de partida sin reaccionar debido, probablemente, a la apertura de la lactona por el medio básico de reacción. Se decidió cambiar el estado de oxidación del C-1 antes de realizar la bencilación. Para ello, se trató a **228** con dimetil metilfosfonato de litio para dar, diastereoselectivamente, el lactol **229** correspondiente con 77% de rendimiento. Este producto tratado con bromuro de bencilo e hidruro de sodio en DMF condujo al derivado bencilado **219** con 92% de rendimiento. Las transformaciones restantes para dar el alcohol **230** se llevaron a cabo siguiendo una metodología similar a la descrita en literatura. La ciclación intramolecular de la dicetona **221** para dar **230** era un paso clave transcurría con rendimientos variables (20-40%) y con racemización parcial. Para determinar la

pérdida de pureza óptica, se determinó el exceso enantiomérico de **230** mediante la formación del éster de Mosher correspondiente **234** que fue de 77%. Una vez disponible el alcohol **230**, se plantearon dos estrategias posibles para la obtención de neplanocina C: (a) obtención del epoxialcohol **235** y posterior acoplamiento con 6-cloropurina y (b) acoplamiento de **230** con 6-cloropurina y posterior epoxidación del intermedio resultante. La primera estrategia no se pudo llevar a cabo debido a que la presencia del anillo epoxi era incompatible con las condiciones de hidrólisis del grupo isopropilidén probadas. En consecuencia, era necesario eliminar en primer lugar el grupo isopropilidén y, luego, introducir el grupo epóxido. Se realizó el acoplamiento de **230** con 6-cloropurina en las condiciones habituales y luego de la hidrólisis del grupo isopropilidén por tratamiento con ácido acético 60% a 50 °C se obtuvo el diol **245** con 40% de rendimiento total en los dos pasos. El tratamiento de **245** con ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno condujo a la formación de dos diastereoisómeros **246** y **247** en proporciones 1,5:1, respectivamente. Si bien el producto deseado con el anillo epoxi en la cara  $\alpha$  **246**, era el mayoritario, la presencia de la base purínica en la cara  $\beta$  compitió con los grupos hidroxilos libres  $\alpha$  por la coordinación del agente epoxidante dando lugar a la formación del producto no deseado **247**. Luego de amonólisis de **246** y desprotección del hidroxilo primario por hidrogenólisis, se obtuvo el compuesto deseado neplanocina C (**147**) con 17,4% de rendimiento total a partir del alcohol **230**.

El isómero no natural de neplanocina F (+)-**207** se sintetizó enantioselectivamente a partir del mismo alcohol intermediario **230**. El desafío sintético que presentaba la preparación de este carbanucleósido a partir de **230** era la protección selectiva de uno de los dos grupos hidroxilos libres secundarios de **256**, paso requerido para la obtención de la molécula blanco. En primer lugar se realizó la bencilación del hidroxilo libre de **230** seguida de la hidrólisis del grupo isopropilidén en las mismas condiciones que las descritas durante la síntesis de neplanocina C. Los intentos de bencilación selectiva no condujeron a resultados aceptables desde el punto de vista sintético, se obtenía en todos los casos una baja regioselectividad. Finalmente, se trató al diol **256** con ortoformiato de trimetilo en cloruro de metileno y el intermediario formado se trató *in situ* con DIBALH para dar el alcohol **270** selectivamente. Se postula que la presencia de un sustituyente oxigenado en C-1 dirigía el acercamiento del agente reductor dando lugar a la elevada regioselectividad observada. Una vez obtenido este intermediario, (+)-**207** se preparó sin inconvenientes por acoplamiento con 6-cloropurina, amonólisis y las desprotecciones correspondientes. La eliminación de los grupos bencilos se realizó, en este caso, por tratamiento de **274** con tricloruro de boro en cloruro de metileno a bajas temperaturas y posterior adición de metanol, debido a la presencia del doble enlace susceptible a la reducción en condiciones de hidrogenólisis. La estrategia sintética desarrollada,

---

abre el camino para la obtención de nuevos análogos, muy interesantes en cuanto a su potencial actividad antiviral.

La preparación de los 2'-desoxi derivados de neplanocina C se realizó a partir del alcohol quiral (1*S*,2*R*)-2-[(benciloxi)metil]ciclopent-3-en-1-ol (**164**) *via* el epoxialcohol **285**, el cual se acopló con las diferentes bases en condiciones de Mitsunobu. **285** se obtuvo por epoxidación diastereoselectiva, con 83% de rendimiento, del alcohol alílico **186**, que se obtuvo a partir del producto de partida **164** a través de seis pasos sintéticos según métodos descritos. La obtención de los derivados purínicos se realizó por el procedimiento habitual, dando lugar al derivado de adenosina **279** y al de guanosina **280** con 6,3 y 11,2% de rendimiento a partir del alcohol de partida **164**, respectivamente. Con respecto a los derivados pirimidínicos, una vez acoplado el epoxiacohol **186** con *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina o *N*<sup>3</sup>-benzoiluracilo, cuando se desprotegia la base se producía espontáneamente una ciclación intramolecular por ataque del átomo de oxígeno en C-2 de la base al C-5' del grupo epoxi. Luego de varios intentos para resolver este problema, se concluyó que la presencia de la base pirimidínica libre era incompatible con el anillo epoxi, produciéndose la apertura del mismo para dar los correspondientes anhídridos **292**, **296** y **298**.

Por último, se llevó a cabo la síntesis de análogos de d4T y 2'-desoxitimidina **311** y (-)-**156** se llevó a cabo a través del acoplamiento del anillo carbocíclico **332** con *N*<sup>3</sup>-benzoiltimina. Como producto de partida para la obtención de **332** se utilizó nuevamente el alcohol quiral **164**. Si bien la estrategia utilizada para la obtención de estos análogos fue larga (16 y 17 pasos, respectivamente), se obtuvo un muy buen rendimiento global de 4,8%. Los pasos claves para la construcción del anillo carbocíclico **332** fueron la ciclopropanación diastereoselectiva, dirigida por un grupo hidroxilo libre para la construcción del sistema bicíclico, y la obtención del ciclopenteno **331**, obtenido por eliminación de un buen grupo saliente a partir del derivado saturado correspondiente **330**. La obtención de (-)-**156** se realizó por hidrogenación en condiciones muy suaves del precursor insaturado **311**. Las propiedades biológicas de estos compuestos se encuentran actualmente en estudio.

Parte de este trabajo de Tesis dio origen a las siguientes publicaciones:

"Synthesis of C-5'-*nor*-dideoxycarbanucleosides Structurally Related to Neplanocin C", Comin, M.J.; Pujol, C. A., Damonte, E. B.; Rodriguez, J. B. *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 2219–2231.

"First Synthesis of (–)-Neplanocin C", Comin, M.J.; Rodriguez, J. B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4639–4649.

"Enantioselective Synthesis of (+)-Neplanocin F". Comin, M.J.; Leitofuter, J.; Rodriguez, J. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3129–3136.

"Synthesis of Conformationally Locked Carbocyclic Nucleosides Built on an Oxabicyclo[3.1.0]hexane System". Comin, M.J.; Rodriguez, J. B.; Russ, P.; Marquez, V. E. (enviado).

---

**REFERENCIAS**

---



## 10. Referencias

1. Mizuno, Y. *The Organic Chemistry of Nucleic Acids*; Kadansha LTD: Tokyo (Elsevier Science Amsterdam), **1986**.
2. Ueda, T. *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Ed. Plenum Press: New York, **1988**, Vol. 1, Cap. 1.
3. Srivasta, P. C.; Robins, P. K.; Meyer, R. B., Jr. *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Ed. Plenum Press: New York, **1988**, Vol. 1, Cap. 2.
4. Revenkar, G. R.; Robins, R. K. *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Ed. Plenum Press: New York, **1988**, Vol. 2, Cap. 4.
5. Borthwick, A.D.; Biggadike, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571–623.
6. Agrofolio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S. R.; Earlm R. A.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611–10670.
7. Huryn, D.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745–1768.
8. Marquez, V. E.; Lim, M. *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 1–40.
9. Roberts, S.; Biggadike, K.; Borthwick, A.; Kisk, B. *Topics in Medicinal Chemistry*, Ed. P. R., Royal Society of Chemistry, **1988**, 172.
10. Bricaud, H.; Herdewijn, P; DeClercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 3583–3590.
11. Marquez, V. E. En *Advances in Antiviral Drug Design* ; De Clercq, E. Ed.; JAI Press Inc. **1996**, Vol 2, pp 89–146.
12. Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885–3887.
13. Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255–271.
14. Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359–366.
15. Borchardt, R. T.; Keller, B. T.; Patel-Thombre, U. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 4353–4359.
16. Arita, M.; Adachi, K.; Ito, Y.; Sawai, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4049–4055.
17. Vince, R.; Hua, M.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17–21.

18. Daluge, S. M.; "Therapeutic Nucleosides" *U. S. Patent* **1991**, patente número 5.034.394.
19. Katagiri, N.; Nomura, M.; Sato, H.; Kaneko, C.; Yusa, K.; Tsuruo, T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1882–1886.
20. Foster, R. H.; Faulds, D. *Drugs* **1998**, *55*, 729–736.
21. Siddiqui, M. A.; Ford, H., Jr.; George, C.; Marquez, V. E. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 235–250.
22. Marquez, V. E.; Siddiqui, M. A.; Ezzitouni, A.; Russ, P.; Wang, J.; Wagner, R. W.; Mateucci, M. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3739–3747.
23. No'beck, D. W.; Kem, E.; Hayashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hardy, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281–1289.
24. Patil, S. D.; Schneller, S. W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3372–3379.
25. Clausen, F. P.; Juhl-Christensen, J. *Organic Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 373–401.
26. Katagiri, N.; Nomura, M.; Sato, H.; Kaneko, C.; Yusa, K.; Tsuruo, T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1882–1886.
27. Evans, C. T.; Roberts, S. M.; Shoberu, K. A.; Sutherland, A. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 589–592.
28. Divakar, K. J.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1171–1176.
29. Shaw, G.; Warren, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 157–161.
30. Trost, B. M.; Kuo, G. -H.; Benneche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 621–622.
31. Mitsunobu, O.; *Synthesis* **1982**, 1–28.
32. Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017–3020.
33. Bisacchi, G. S.; Singh, J.; Godfrey, Jr., J. D.; Kissick, T. P.; Mitt, T.; Malley, M. F.; Di Marco, J. D.; Gougoutas, J. Z.; Mueller, R. H.; Zahler, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2902–2905.
34. Jecng, L. S.; Marquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2353–2356.
35. Yoshikawa, M.; Yokokawa, Y.; Inoue, Y.; Yamaguchi, S.; Murakami, N.; Kitigawa, I. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 9961–9974.
36. Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure* **1984**. Springer-Verlag New York Inc. pp 9–27.
37. Kilpatrick, J. E.; Pitzer, K. S.; Spitzer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2483–2488.
38. Pitzer, K. S.; Donath, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3213–3218.
39. Altana, C.; Geise, H. J.; Romers, C. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 13–32.
40. Altana, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205–8212.

41. Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2333–2344.
42. Rao, S. T.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4963–4970.
43. Crimmins, M. T.; King, B. W.; Zuercher, W. J.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499–8509.
44. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
45. Evans, D.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M., T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047–1049.
46. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–21.
47. Trost, B. M.; Madsen, R.; Guile, S. D.; Brown, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5947–5956.
48. Brown, B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1865–1872.
49. Riches, A. G.; Wernersbach, L. A.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4691–4696.
50. Hegedus, L. S.; Bates, R. W.; Söderberg, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 923–927.
51. Bianco, A.; Celletti, L.; Mazzei, R. A.; Umani, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1331–1334.
52. Vorbrüggen, H.; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1279–1286.
53. Sekiyama, T.; Hatsuya, S.; Tanaka, Y.; Uchiyama, M.; Ono, N.; Iwayama, S.; Oikawa, M.; Suzuki, K.; Okunishi, M.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284–1298.
54. Rifé, J.; Ortuño, R. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1221–1223.
55. Gauvry, N.; Huet, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1321–1328.
56. Mévellec, L.; Huet, F. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7441–7444.
57. Verheggen, I.; Van Aerschot, A.; Toppet, S.; Snoeck, R.; Janssen, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2033–2040.
58. Verheggen, I.; Van Aerschot, A.; Van Meervelt, L.; Rozenski, J.; Wiebe, L.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; Claes, P.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 826–835.
59. Maurinsh, Y.; Schraml, J.; De Winter, H.; Blaton, N.; Peeters, O.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; De Clercq, E.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2861–2871.
60. Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7820–7827.
61. Wang, J.; Busson, R.; Blaton, N.; Rozenski, J.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3051–3058.
62. Wang, J.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736–745.
63. Wang, J.; Verbeure, B.; Luyten, I.; Lescrinier, E.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Rosemeyer, H.; Seela, F.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8595–8602.
64. Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857.
65. Jin, Y. H.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4141–4143.

- 
66. Lee, K.; Jacobson, K. A. *Org. Lett.* **2001**, 3(4), 597–599.
  67. Choi, W. J.; Park, J. G.; Yoo, S. J.; Kim, H. O.; Moon, H. R.; Chun, M. W. Jung, Y. H.; Jeong, L.S. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 6490–6494.
  68. Ohira, S.; Sawamoto, T.; Yamamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1537–1538.
  69. Cohen, N.; Banner, B. L.; Laurenzano, A. J.; Carozza, L. *Org. Synth.* **1984**, 63, 127–139.
  70. Rodriguez, J. B.; Marquez, V. E.; Nicklaus, M. C.; Barchi, J. J., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6233–6236.
  71. Rodriguez, J. B.; Marquez, V. E.; Nicklaus, M. C.; Mitsuya, H.; Barchi, J. J., Jr. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3389–3399.
  72. Marquez, V. E.; Ezzitouni, A.; Russ, P.; Siddiqui, M. A.; Ford, H. Jr.; Feldman, R. J.; Mitsuya, H.; George, C.; Barchi, J. J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2780–2789.
  73. Altmann, K. -H.; Kesselring, R.; Francotte, E.; Rihs, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2331–2334.
  74. Altmann, K. -H.; Imwinkelried, R.; Kesselring, R.; Rihs, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7265–7268.
  75. Marquez, V. E.; Russ, P.; Alonso, R.; Siddiqui, M. A.; Shin, K. -J.; George, C.; Nicklaus, M. C.; Dai, F., Ford, Jr., H. *Nucleosides Nucleotides* **1999**, 18, 521–530.
  76. Jeong, L. S.; Marquez, V. E.; Yuan, C. -S.; Borchardt, R. T. *Heterocycles* **1995**, 41, 2651–2656.
  77. Ezzitouni, A.; Marquez, V. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1997**, 1073–1078.
  78. Jeong, L. S.; Buenger, G.; McCormack, J. J.; Cooney D. A.; Hao, Z.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2572–2578.
  79. Ezzitouni, A.; Russ, P.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4870–4873.
  80. Silverton, J. V.; Quinn, F. R.; Haugwitz, R. D.; Todaro, R. J.; *Acta Crystallogr.* **1988**, C44, 321–324.
  81. Birnbaum, G.I.; Lin, T. -S.; Prusoff, W. H.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 151, 608–614.
  82. Jagannadh, B.; Reddy, D. V.; Kunwar, A.C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, 179, 386–391.
  83. Plevec, J.; Koole, L. H.; Chattopadhyaya J. *Biochem. Biophys. Methods* **1992**, 25, 253–272.
  84. Koole, L. H.; Neidle, S.; Crawford, M. D.; Krayevski, A. A.; Gurskaya, G. V.; Sandstrom, A.; Wu, J. C., Tong, W.; Chattopadhyaya J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 6884–6892.
  85. Kalman, A.; Koritzanzanszky, T. Beres, J.; Sagi, G. *Nucleosides Nucleotides*, **1990**, 8, 1121–1128.
  86. Isono, K. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1711–1739.
  87. De Clercq, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, 28, 84–89.
  88. De Clercq, E.; Bernaerts, R.; Bregstrom, D. E.; Robins, M. J.; Montgomery, J. A.; Holy, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, 29, 482–487.
-

- 
89. Kinoshita, K.; Yaginuma, S.; Hayashi, M.; Nakatsu, K. *Nucleosides Nucleotides*, **1985**, *4*, 661–668.
  90. Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Evans, D.; Exall, A. M.; Kirk, B. E.; Roberts, S. M.; Youds, P.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1988**, 549–555.
  91. Van Roey, P.; Salerno, J. M.; Chu, C. K.; Schinazi, R. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* **1989**, *86*, 3929–3934.
  92. Marquez, V. E.; Russ, P.; Alonso, R.; Siddiqui, M. A.; Hernandez, S.; Clifford, G.; Nicklaus, M.; Ford, H., Jr. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2119–2129.
  93. Ford, Jr., H.; Dai, F.; Mu, L.; Siddiqui, M. A.; Nicklaus, M. C.; Anderson, L.; Marquez, V. E.; Barchi, Jr., J. J. *Biochemistry* **2000**, *39*, 2581–2592.
  94. Carrera, C. J.; Saven, A.; Piro, L. D. *New Drug Ther.* **1994**, *8*, 357–381.
  95. Chesó, B. D. *Semin. Hematol.* **1998**, *35*, 14–21.
  96. Wilson, D. K.; Rudolph, F. B.; Quiócho, F. A. *Science (Washington DC)* **1991**, *252*, 1278–1281.
  97. Sharf, A. J.; Wilson, D. K.; Chang, Z.; Quiócho, F. A. *J. Mol. Biol.* **1992**, *226*, 917–923.
  98. Wang, Z.; Quiócho, F. A. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8314–8324.
  99. De Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2567–2575.
  100. Wolfe, M. S.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1521–1530.
  101. De Clercq, E. *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, *13*, 1271–1295.
  102. Cools, M.; De Clercq, E. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 1061–1067.
  103. Bennet, L. L., Jr.; Brockman, R. W.; Rose, L. M.; Allan, P. W.; Shaddix, S. C.; Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *Mol. Pharmacol.* **1985**, *27*, 666–675.
  104. Wolfe, M. S.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2168–2170.
  105. Jenny, T. F.; Previsani, N.; Brenner, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *48*, 7029–7032.
  106. Jenny, T. F.; Horlacher, J.; Previsani, N.; Brenner, S. A. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1944–1954.
  107. Luche, J. -L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
  108. Bonhôte, P.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1425–1444.
  109. Hembest, H. B.; Wilson, R. A. L. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958–1965.
  110. Frihart, C. R.; Leonard, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *93*, 7174–7175.
  111. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gompers, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D.
-

- 
- J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzales, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, C.3 ed.; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1996.
112. Haasnoot, C. A. G.; de Leeuw, F. A. A.; Altona, L. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792.
113. Hayashi, M.; Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M. *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* **1980**, *8*, s65–s67.
114. Otani, M.; Yaginuma, S.; Tsujino, M.; Muto, N.; Tagata, S. *Ger. Pat.*, **1979**, 29 17 000; CA, **92**, 109108.
115. Jacobson, K. A.; Ji, X.; Li, A.; Melman, N.; Siddiqui M. A.; Shin, K.; Marquez, V. E.; Ravi, R. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2196–2203.
116. Hill, J. M.; Hutchinson, E. J.; Le Grand D. M; Roberts, S. M. ; Thorpe, A. J.; Turner, N. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1994**, 1483–1487.
117. Nokami, J.; Matsuura, H.; Takahashi, H.; Yamashita, M. *Synlett* **1994**, 491–493.
118. Medich, J. R.; Kunnen, K. B.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*(36), 4131–4134.
119. Oehlschlager, A. C.; Mishra, P.; Dhami, S.; *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 791–806.
120. Johnson, C. R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4726–4735.
121. Mashhood Ali, S.; Ramesh, K.; Borchardt, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*(11), 1509–1512.
122. Borcharding, D. R.; Scholtz, S. A.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5457–5461.
123. Shiozaki, M.; Arai, M.; Kobayashi, Y.; Kasuya, A.; Miyamoto, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4450–4460.
124. Marquez, V. E.; Lim, M. I.; Tseng, C. K. H.; Markovac, A.; Priest, M. A.; Khan, M. S.; Kaskar, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5709–5714.
125. Bestmann, H. J.; Roth, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 99–100.
126. Lecnard, N. J.; Carraway, K. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, *3*, 485–488.
127. Rodriguez, J. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2157–2170.
128. Hough, L.; Jones, J. K. N.; Mitchell, D. L. *Can J. Chem.* **1958**, *36*, 1720–1728.
129. Camps, P.; Cardellach, J.; Font, J.; Ortuño, R. M.; Ponsati, O. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2395–2402.
130. Cze-necki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3251–3255.
131. Van Hijfte, L.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940–3942.
132. Mancuso, A. J.; Huang, S. -L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
133. Cai, S.; Stroud, M. D.; Hakomori, S.; Toyokuni, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6693–6696.
134. Blarchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (21), 2183–2186.
135. Wh tesell, J. K.; Reynolds, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3548–3551.
136. Lewbart, M. L.; Schneider, J. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3505–3512.
-

- 
137. van Rijsbergen, R.; Anteunis, M. J. O.; De Bruyn, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 395-404.
138. Ho, P.-T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1623–1626.
139. van Galen, P. J. M.; van Bergen, A. H.; Gallo-Rodriguez, C.; Melman, N.; Olah, M. E.; Ijzerman, A. P.; Stiles, G. L.; Jacobson, K. A. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 1101–1111.
140. Gaussian 98, Revision A.6, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
141. Bodenteich, M.; Marquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4909–4912.
142. Bodenteich, M.; Marquez, V. E.; Hallows, W. H.; Goldstein, B. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *57*, 2071–2076.
143. Fukuzawa, A.; Sato, H.; Masamune, T.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4303–4306.
144. Oikawa, M.; Wada, A.; Okazaki, F.; Kusumoto, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4469–4475.
145. Bailey, W. F.; Zarcone, L. M. J.; Rivera, A. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2532–2536.
146. Ogilvie, K. K.; Hakimelahi, G. H.; Proba, Z. A.; McGee, D. P. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1997–2000.
147. Ogilvie, K. K.; McGee, D. P. C.; Boisvert, S. M.; Hakimelahi, G. H.; Proba, Z. A.; *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1204–1209.
148. Por ejemplo: Chauchan, K.; Wheelan, P.; Murphy, R. C.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5050–5056.
149. Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593–1596.
150. Takasu, M.; Naruse, Y.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (16), 1947–1950.
151. Friesen, R. W.; Vanderwal, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9103–9110.
152. Woodward, R. B. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3120–3123.
153. Yaginuma, S.; Tsujino, M.; Muto, N.; Otari, M.; Hayashi, M.; Ishimura, F.; Fujii, T.; Watanabe, S.; Matsuda, T.; Watanabe, T.; Abe, J. *Current Chemotherapy and Infectious Disease*; Nelson, J. D.; Grassi, C. Eds. American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1979, Vol 2, pp.1558–1559.
-

- 
154. Kværnø, L.; Wengel, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, 1419–1424.
155. Portmann, S.; Altmann, K.-H.; Reynes, N.; Egli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2396–2403.
156. Altmann, K.-H.; Kesselring, R.; Pieleas, U. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12699–12722.
157. Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Exall, A. M.; Kirk, B. E.; Roberts, S. M.; Youds, P.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 255–256.
158. Cruickshank, K. A.; Jiricny, J.; Reese, C.B. *Tet. Lett.* **1984**, *25* (6), 681-684.
159. Csuk, R.; Eversmann, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6445-6456.
160. Bolta, M.; Summa, V.; Saladino, R.; Nicoletti, R. *Syn. Comm.* **1991**, *21*, 2181–2187.
161. Blackburn, G. M.; Gait, M. J. *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*. Oxford University Press, 1996.
162. Haesslian, S.; Liak, T. J.; Vanesse, B. *Synthesis* **1981**, 396–397.
163. Bieg, T.; szejda, W. *Synthesis* **1985**, 76–77.
164. Rest, E. J.; Bartuska, V. J.; Goodman, L. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3725–3726.
165. ElAmin, B.; Anantharamaiah, G. M.; Royer, G. P.; Means, G. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3442–3444.
166. Beaucage, S. L.; Iyer, R. P. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6123–6194.
167. Marquez, V. E. *Comunicación personal*.
168. Lin T.-S.; Schinazi R.F.; Prusoff W.H. *Biochem Phar* **1987**, *36* (17), 2713-2718.
169. Marquez, V. E. *Comunicación personal*.
170. Simons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264.
171. Staroscik, J. A.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 738–740.
172. Oediger, H.; Möller, F.; Eiter, K. *Synthesis* **1972**, 591–598.
173. Shapiro, R. H.; Heath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734–5735.
174. Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165–185.
175. Scott, W. L.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4779–4780.
176. Garegg, P. J.; Samuelsson, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2871.
177. Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. *"Purification of Laboratory Chemicals"*, Pergamon Press, Oxford, 3<sup>a</sup> Ed., **1988**.
177. MacCoss, M.; Chen, A.; Tolman, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1815–1818.
178. Robins, M. J.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2160–2163.