



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Noves modificacions estructurals en nucleòsids i macròlides

Anna M. Costa i Arnau

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Tesi Doctoral

**Noves modificacions estructurals en  
nucleòsids i macròlides**

Anna M. Costa i Arnau

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Divisió de Ciències Experimentals i Matemàtiques  
Universitat de Barcelona

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700452856

Memòria presentada per Anna M. Costa i Arnau  
per tal d'accedir al grau de Doctor en Química

Programa de Doctorat de Química Orgànica  
Bienni 1993-1995

A handwritten signature in black ink, enclosed in a large, loopy oval. The signature appears to read "Jaume Vilarrasa".

Dirigida i revisada pel  
Dr. Jaume Vilarrasa i Llorens

Barcelona, juny de 1999

*A l'ignasi*

El treball experimental d'aquesta Tesi s'ha realitzat íntegrament en el Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona des de març de 1995 fins a gener de 1999, amb un parèntesi de dos mesos (octubre i novembre del 1997) durant els quals vaig treballar a la University of Pennsylvania (Philadelphia) sota la direcció de la Dra. Marisa C. Kozlowski en un tema totalment diferent. Aquesta Tesi Doctoral és una continuació de la meua Tesi de Llicenciatura, realitzada entre març de 1994 i març de 1995.

Des de gener de 1994 fins a desembre de 1997 vaig gaudir d'una beca pre-doctoral de la CIRIT (Generalitat de Catalunya) i des de febrer de 1998 fins a març de 1999 d'una plaça de Professor Associat de 3r Tipus. Des de març de 1999 ocupo una plaça de Professor Associat de 1r Tipus al Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona.

Des d'aquestes línies voldria expressar el meu agraïment a totes aquelles persones que han fet possible aquest treball.

En primer lloc, a En Jaume Vilarrasa, director d'aquesta Tesi, per les moltes coses que hi ha aportat i per la confiança que ha dipositat en mi. També voldria destacar de manera molt especial la col.laboració de la Montse F. al llarg d'aquest treball a més d'agrair-li les estones de lleure que hem compartit i que m'hagi acollit a casa seva sempre que ho he necessitat. Tampoc em puc oblidar de les moltes vegades que el Xavi ha estimulat la meua curiositat amb preguntes i m'ha resolt els dubtes que anaven sorgint; espero que pugui continuar contagiant la seva il.lusió per la química a molta més gent. A la Gemma M., veïna de "poiata", que ha contemplat el desordre constant de la meua sense massa crítiques, no puc deixar d'agrair-li les petites converses de cada dia. L'ajut i el suport del Jordi B. han estat també molt importants, a l'igual que els consells del Jaume F. i la vitalitat de la Carme S. Faig extensiu el meu agraïment a la resta de companys, els que ja han marxat i els que encara hi són, per llur contribució al bon ambient del laboratori.

Finalment, vull donar les gràcies als de casa per la seva ajuda constant i per no queixar-se mai del temps que la Tesi ens ha pres. I a l'Ignasi, per ser-hi sempre.

# ÍNDEX GENERAL

## INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

1

## PART TEÒRICA

### 1. NOUS NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS. SÍNTESE DE DERIVATS ACÍCLICS D'ISONUCLEÒSIDS

7

1.1. Introducció

11

1.2. Preparació de nucleòsids pirimidinilpirimidínics a partir d'aminonucleòsids i isocianats d'acil

15

1.3. Estudis sobre la ciclació d'acriloilurees

23

1.4. Hidròlisi de l'enllaç anomèric en els nucleòsids pirimidinilpirimidínics

29

1.5. Síntesi de derivats acíclics d'isonucleòsids

31

1.6. Resum i conclusions

36

### 2. SÍNTESE DE DERIVATS DE L'ERITROMICINA I L'AZITROMICINA

39

2.1. Introducció

43

2.2. Intents de síntesi de 9-metileneritromicina A

46

2.3. Preparació d'híbrids amb timina o uracil

52

2.4. Preparació d'híbrids amb timidina

63

2.5. Resum i conclusions

70

### 3. ESTUDIS PRELIMINARS SOBRE LA TRANSFORMACIÓ DE LACTONES EN LACTAMES PER TRANSPOSICIÓ D'IMIDATS

75

3.1. Introducció

79

3.2. Intents de preparació d'imidats per reacció de lactones amb iminofosforans

81

3.3. Intents de preparació d'imidats per reacció de lactones amb complexos de Ti o Zr

87

3.4. Preparació d'imidats

92

3.5. Resum i conclusions

96

## PART EXPERIMENTAL

99

## BIBLIOGRAFIA

199

## FORMULARI

209

## SELECCIÓ D'ESPECTRES

217

## **Introducció i objectius**

---

## **INTRODUCCIÓ GENERAL**

Tot i els espectaculars avenços que ha experimentat la medicina en els darrers cent anys, l'aparició de noves malalties o el ressorgiment d'altres aparentment ja controlades fa necessari el desenvolupament constant de nous tractaments. Les infeccions víriques en general, i la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) en particular, juntament amb el càncer, són exemples clars de problemes encara no ben resolts per la medicina actual. Associades a aquests problemes apareixen moltes vegades infeccions bacterianes, que cada vegada són més difícils de combatre degut al desenvolupament de resistència dels patògens als fàrmacs tradicionals.

El desenvolupament de vacunes efectives per a la prevenció d'aquestes malalties és l'objectiu a llarg termini d'intensos programes de recerca i, probablement, l'única manera d'aturar epidèmies a gran escala com la causada pel virus de la immunodeficiència humana (VIH). Mentrestant, els tractaments més efectius de què disposem en l'actualitat es basen en la quimioteràpia tradicional.

Amb tot, els fàrmacs que s'administren no són moltes vegades la solució definitiva. Entre els problemes habituals que es presenten podem destacar la facilitat amb què molts compostos es degraden en el medi d'acció o els importants efectes secundaris que causen. La gran capacitat dels microorganismes per a desenvolupar resistència a aquestes substàncies és un altre dels factors que fa tan necessària la recerca de nous compostos amb activitat biològica.

Els camins que se segueixen són diversos i comprenen, entre d'altres, la generació i avaluació de l'activitat biològica de llibreries de compostos per química combinatorial<sup>1</sup>, intenses campanyes "d'screening" de productes naturals amb estructures novedoses i també la construcció de conjugats o molècules híbrides<sup>2-4</sup>. Tanmateix, la modificació química d'agents terapèutics ja coneguts continua essent encara un dels mètodes més habituals i eficaços.

Entre els fàrmacs més emprats per al tractament de malalties com el càncer o les infeccions víriques trobem molts nucleòsids modificats<sup>5</sup>. Els nucleòsids són compostos d'importància vital en la química dels éssers vius, ja que participen en els processos de transmissió d'informació genètica com a components de l'ADN i l'ARN. Alguns d'ells intervenen també en mecanismes de transport d'energia i en la regulació dels sistemes metabòlics. Els anàlegs



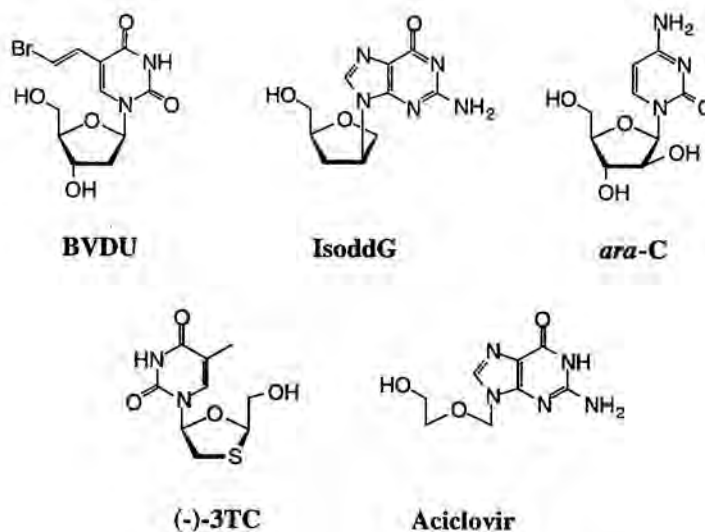
## Introducció i objectius

de nucleòsids poden incorporar-se a aquestes vies i alterar-les, fet que els converteix en fàrmacs potencials.

Les modificacions estructurals dutes a terme sobre els nucleòsids naturals són molt diverses (Esquema I.1) i es poden classificar en tres tipus<sup>5,6</sup>:

- (a) Modificacions de la nucleobase.
- (b) Desplaçament i/o inversió de l'enllaç glicosídic.

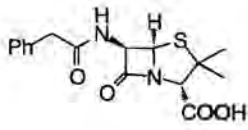
(c) Modificacions en l'anell del sucre. Aquestes inclouen, entre d'altres, la substitució d'un o de diversos àtoms del monosacàrid, la inversió, substitució o eliminació de grups hidroxil, la fragmentació de l'anell de furanosa, etc.



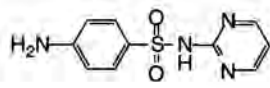
Esquema I.1

A part de l'activitat terapèutica que puguin presentar els anàlegs de nucleòsids com a tals, s'empren també com a precursors d'oligonucleòtids modificats dins del que es coneix com a estratègies antisentit<sup>7</sup>. D'altra banda, recentment ha sorgit una nova classe de compostos amb aplicacions en àrees molt diverses: les molècules conjugades amb nucleòsids o nucleobases<sup>2</sup>.

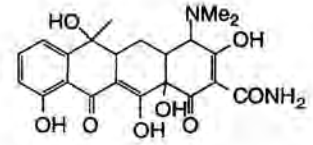
Un altre dels problemes de difícil solució per a la medicina al llarg de la història ha estat les infeccions bacterianes. El descobriment de la penicil·lina, el 1928, va ser un pas crucial en la lluita contra aquestes malalties i a partir de llavors van aparèixer un gran nombre d'antibiòtics diferents, sia provinents de fonts naturals o totalment sintètics, que van decantar la lluita contra les infeccions bacterianes a favor de l'espècie humana (Esquema I.2). L'arsenal d'antibiòtics de què es disposava fou de seguida tan gran que moltes companyies farmacèutiques van deixar d'invertir en el desenvolupament de nous agents antibacterians i van concentrar els seus esforços en altres àrees.



**Penicil·lina G**



**Sulfadiazina**

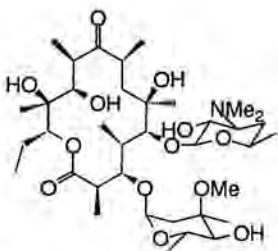


**Tetraciclina**

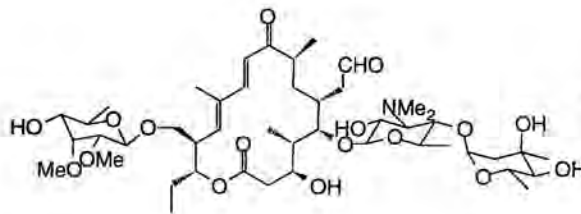
**Esquema I.2**

En l'actualitat, però, degut a la facilitat amb què els microorganismes desenvolupen resistència, no només als antibiòtics tradicionals sinó també als de darrera generació, i atesa l'existència d'un nombre important de pacients amb el sistema immunològic afeblit per malalties com la SIDA, la situació s'ha invertit i la recerca de nous compostos amb activitat antibiòtica torna a ser una prioritat<sup>8</sup>.

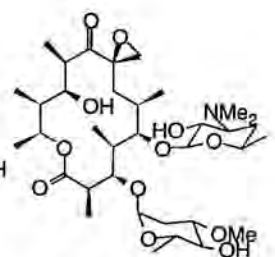
D'entre la gran quantitat d'agents antibacterians de què disposem en aquests moments, les macròlides sobresurten com una de les classes més importants i ben estudiades. Estructuralment estan formades per un anell macrolactònic del qual en pengen, mitjançant enllaços de tipus glicosídic, entre una i tres unitats de carbohidrats. Alguns membres d'aquesta important família de productes naturals han assolit una gran importància en medicina i veterinària (Esquema I.3)<sup>9</sup>.



**Eritromicina A**



**Tilosina**



**Oleandomicina**

**Esquema I.3**

Al llarg de la història s'han preparat i avaluat nombrosos derivats d'aquesta classe de compostos, però l'interès pel descobriment i desenvolupament de nous anàlegs ha augmentat de manera important en la darrera dècada. Com a resultat, s'han explorat moltes modificacions estructurals novedoses que han conduït a la preparació d'un cert nombre de derivats semi-sintètics amb important valor comercial<sup>9,10</sup>. Tanmateix, el descobriment de modificacions estructurals que confereixin propietats avantatjoses és encara possible.

## *Introducció i objectius*

La present Tesi Doctoral està dedicada a la preparació d'anàlegs de nucleòsids i de macròlides, dues classes de compostos en les quals el nostre grup ha estat interessat des de fa temps.

En la primera part (Capítol 1) es descriu la preparació de 2'- o 3'-didesoxinucleòsids amb anells de timina o uracil addicionals en les posicions indicades i la preparació de derivats acíclics d'aquests compostos. També es recullen algunes proves que pretenien arribar a un mètode suau de ciclació d'acriloilurees.

En el Capítol 2, s'han preparat molècules híbrides entre macròlides i nucleòsids o nucleobases. S'hi descriuen també els intents de preparació de 9-metileneritromicina A. Finalment, en el Capítol 3 es descriuen els estudis preliminars per a la transformació de lactones en lactames.

**1. Nous nucleòsids 3'-pirimidinilpirimidínics.  
Síntesi de derivats acíclics d'isonucleòsids**

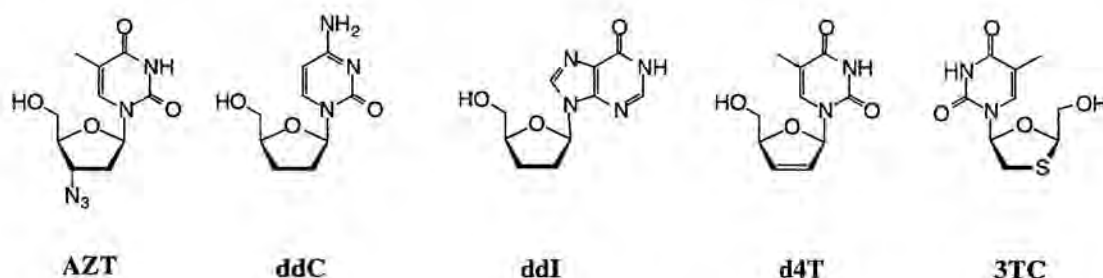
---

<b>1. NOUS NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS. SÍNTESI DE DERIVATS ACÍCLICS D'ISONUCLEÒSIDS</b>	
<b>1.1. Introducció</b>	11
<b>1.2. Preparació de nucleòsids pirimidinilpirimidínics a partir d'aminonucleòsids i isocianats d'acil</b>	15
1.2.1. Preparació d'aminonucleòsids	15
1.2.2. Preparació de clorurs d'acrilòil i d'isocianat de plata	18
1.2.3. Síntesi de 2'- i 3'-pirimidinilnucleòsids	20
<b>1.3. Estudis sobre la ciclació d'acrilòilurees</b>	23
1.3.1. Preparació d' <i>N</i> -benzil- <i>N'</i> -(3-etoxiacrilòil)urea ( <b>41</b> ) i d' <i>N</i> -benzil- <i>N'</i> -(3-metoxi-2-metilacrilòil)urea ( <b>42</b> )	23
1.3.2. Ciclacions d'acrilòilurees en medi bàsic	24
1.3.3. Ciclacions d'acrilòilurees en medi àcid	25
1.3.4. Ciclació de 3'-desoxi-3'-[ <i>N</i> -( <i>E</i> )-(3-etoxiacrilòil)ureïdo]-5'- <i>O</i> -tritol-timidina ( <b>25</b> ) amb TMSCl/NaI	27
<b>1.4. Hidròlisi de l'enllaç anomèric en els nucleòsids pirimidinilpirimidínics</b>	29
1.4.1. Nucleòsids 3'-pirimidinilpirimidínics	29
1.4.2. Nucleòsids 2'-pirimidinilpirimidínics	29
<b>1.5. Síntesi de derivats acíclics d'isonucleòsids</b>	31
1.5.1. Preparació de (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(uracil-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>46</b> ) i de (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(timin-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>47</b> )	31
1.5.2. Preparació de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(uracil-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>52</b> ) i de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(timin-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>53</b> )	32
<b>1.6. Resum i conclusions</b>	36

# 1. NOUS NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS. SÍNTESI DE DERIVATS ACÍCLICS DE NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS

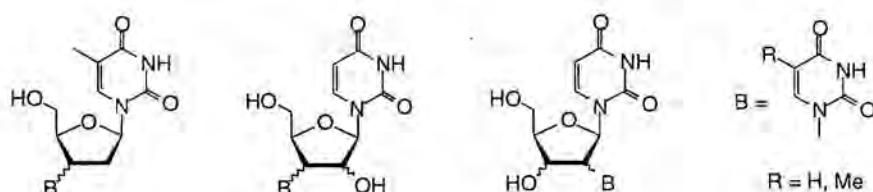
## 1.1. INTRODUCCIÓ

La preparació i estudi de les propietats biològiques de 2',3'-didesoxinucleòsids ha experimentat un creixement molt important en els darrers anys degut a la capacitat d'aquests compostos d'inhibir la replicació del VIH<sup>5,6</sup>. Fins ara hi ha cinc didesoxinucleòsids que han estat oficialment aprovats per al tractament de la SIDA (Esquema 1.1). Tanmateix, l'elevada toxicitat d'aquests compostos i l'aparició de soques de VIH resistents a aquests tractaments, desaconsellen l'administració continuada d'aquestes substàncies<sup>11</sup> i fan necessari el desenvolupament continuat de nous fàrmacs que millorin les propietats dels ja existents. Els 2'/3'-didesoxinucleòsids amb una base a C-2' o C-3' (isonucleòsids) són també objecte d'especial atenció<sup>12</sup>.



Esquema 1.1

En aquest context, i emmarcat en una de les línies de recerca del nostre grup dirigida a la síntesi de nous derivats de nucleòsids, vam abordar la preparació de nucleòsids 2'- i 3'-pirimidinilpirimidínics (Esquema 1.2), estructures inèdites fins al moment.

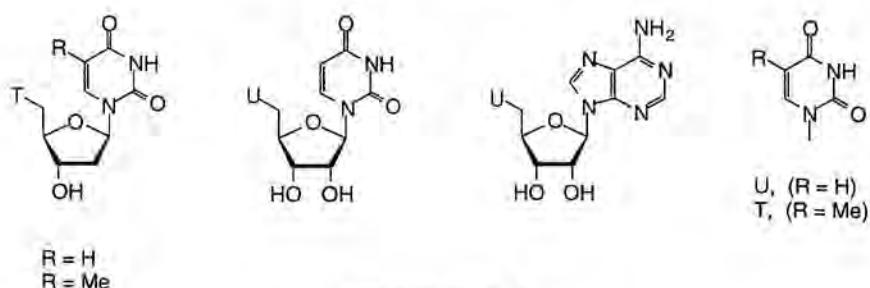


Esquema 1.2

Aquests compostos constitueixen els primers exemples de nucleòsids amb dues bases pirimidíniques en les posicions C-1' i C-2'/C-3' i els vam considerar interessants per raons diverses. En primer lloc, podrien convertir-se en isonucleòsids i altres derivats per hidròlisi

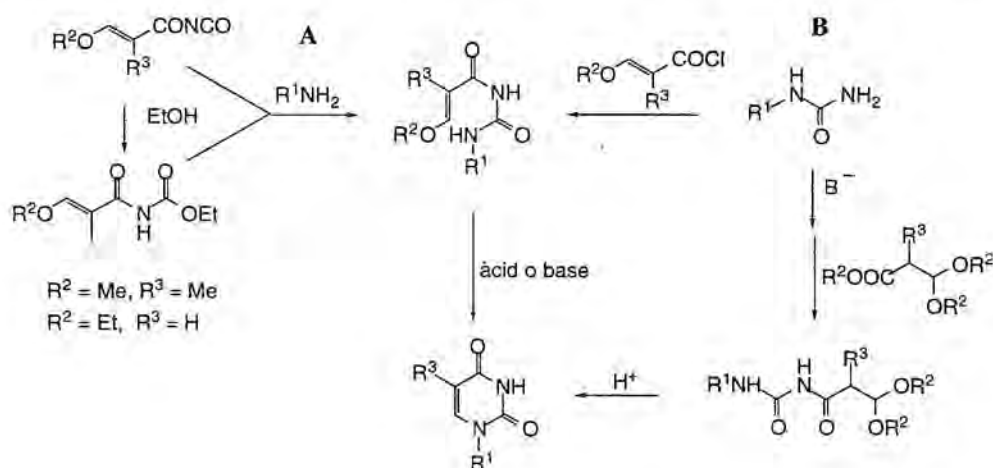
de la base a C-1'. A més, alguns d'ells podrien donar lloc a un nou tipus d'oligonucleòtids antisentit<sup>7</sup> i d'altres —en principi aquells amb dos anells de pirimidina *cis*— podrien servir com a models en estudis relacionats amb l'efecte de la llum ultraviolada sobre l'ADN<sup>13</sup>.

A la literatura es troben exemples de nucleòsids amb dues bases sia púriques o pirimidíniques, però sempre unides a C-1' i C-5'<sup>14</sup> (Esquema 1.3).



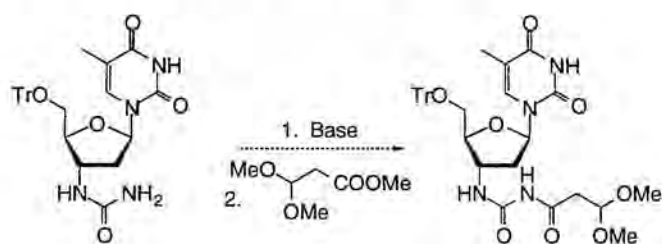
Esquema 1.3

Per a la preparació dels nous pirimidinilnucleòsids hom pot pensar en dues aproximacions diferents<sup>15</sup>: (a) introduir el segon heterocicle nitrogenat directament, per atac nucleòfil d'aquesta nucleobase o del corresponent anió, amb la càrrega a N-1, sobre un precursor nucleosídic adequat; (b) construir el nou anell pirimidínic sobre el nucleòsid. La primera aproximació és més directa, però implica l'atac d'un grup voluminós i no massa nucleòfil sobre un carboni secundari. En canvi, la segona via és més segura i a la literatura es troben descrites diverses maneres de preparar pirimidines per unió de fragments diferents<sup>15,16</sup>. Entre les més emprades trobem la reacció d'amines amb isocianats d'acil<sup>17</sup> o carbamats (camí A, Esquema 1.4) i la reacció d'urees amb clorurs d'àcid o esters<sup>18</sup> (camí B, Esquema 1.4).



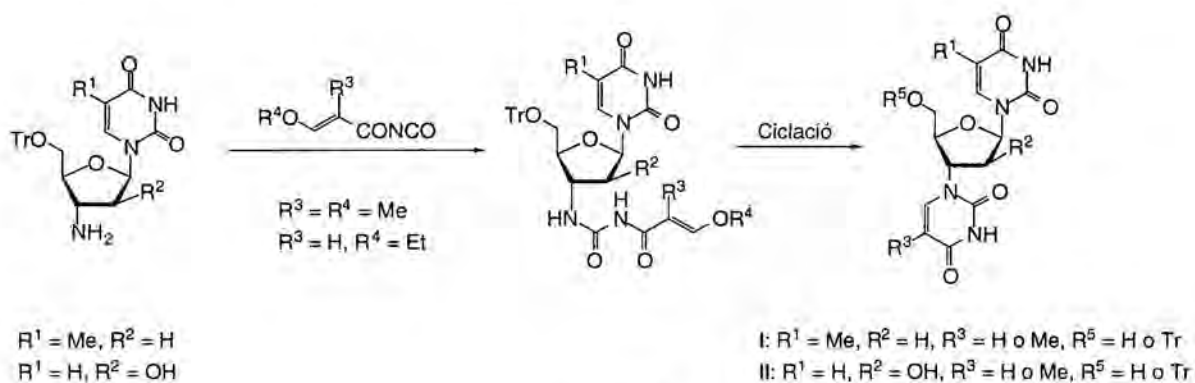
Esquema 1.4

En un treball anterior<sup>19</sup> es va provar de sintetitzar pirimidinilnucleòsids per reacció de l'anió d'una urea amb un ester (Esquema 1.5) sense èxit.



Esquema 1.5

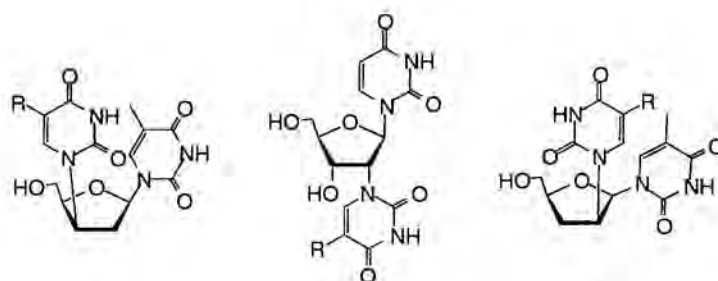
En la present Tesi Doctoral s'han preparat els pirimidinilnucleòsids de tipus **I** i **II** a partir d'aminonucleòsids i isocianats d'acrilòil (Esquema 1.6). El producte d'aquesta reacció és una acrilòilurea, que cicla cap a una pirimidina. Els dos mètodes de ciclació més habituals impliquen condicions força enèrgiques (medi àcid aquós a reflux o  $\text{NH}_4\text{OH}$  a reflux). Tot i que ambdós funcionen prou bé per als nostres substrats, ens va semblar interessant de buscar maneres més suaus de dur a terme aquesta transformació. Les proves realitzades en aquest sentit es recullen en l'Apartat 1.3. d'aquest capítol.



Esquema 1.6

Posteriorment, en el decurs de la Tesi Doctoral de M. Faja<sup>20</sup>, es prepararen els pirimidinilnucleòsids representats a l'Esquema 1.7 i s'inicià l'estudi d'aquests compostos. En concret, es va estudiar la formació d'enllaços per pont d'hidrogen de dues pirimidiniltimidines per RMN de  $^1\text{H}$ , per tal de comprovar si els dos anells pirimidínics mostraven comportaments diferents. En el mateix treball s'analitzà també el tipus de reaccions que tenen lloc quan aquests compostos són sotmesos a irradiació fotoquímica.

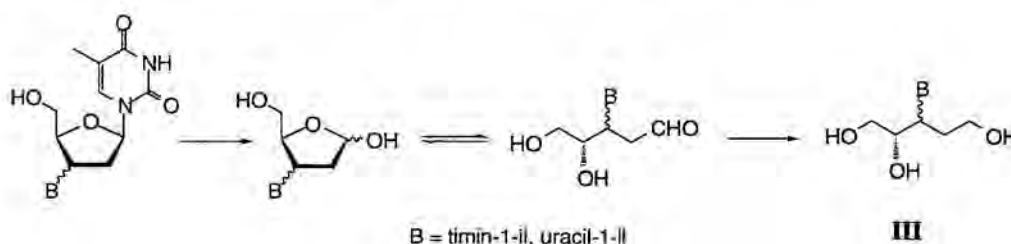




R = Me, H

Esquema 1.7

En aquesta Tesi Doctoral s'ha continuat l'estudi d'aquestes substàncies amb la preparació estereoselectiva de derivats acíclics d'isonucleòsids per hidròlisi de l'enllaç anomèric dels 3'-pirimidinilnucleòsids i reducció del producte resultant (Esquema 1.8).



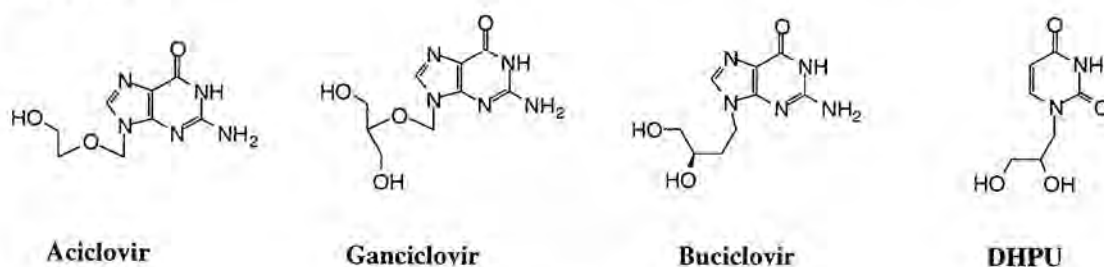
B = timin-1-il, uracil-1-il

III

Esquema 1.8

Els compostos del tipus **III** es poden relacionar amb els obtinguts (en forma de mescla) a partir de la reacció directa de la 2-desoxi-D-ribose amb purines<sup>21</sup> i amb pirimidines, en relació amb estudis duts a terme en relació amb la possibilitat de síntesi espontània d'àcids nucleics<sup>22</sup>, o amb guanines en presència de  $P_4O_{10}/H_2O/Bu_3N$ <sup>23</sup>.

L'interès en aquest tipus de substàncies ha augmentat des del descobriment de l'aciclovir i el ganciclovir (Esquema 1.9), que són potents agents antivírics. Des de llavors, han aparegut noves famílies de compostos amb propietats terapèutiques molt interessants (buciclovir, DHPU, etc.)<sup>24</sup>.



Esquema 1.9

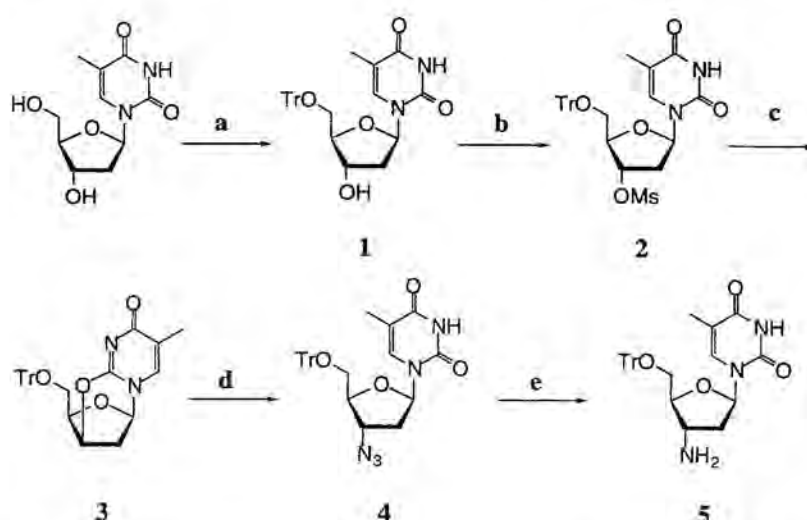
## 1.2. PREPARACIÓ DE NUCLEÒSIDS PIRIMIDINIL-PIRIMIDÍNICS A PARTIR D'AMINONUCLEÒSIDS I ACIL-ISOCIANATS<sup>25</sup>

Per a la preparació dels pirimidinilnucleòsids que ara es descriuen va ser necessari de sintetitzar abans els aminonucleòsids i els isocianats d'acil adients. Aquests darrers, i degut a la seva labilitat, es prepararen just abans d'emprar-los, per reacció dels clorurs d'acrilòil corresponents amb isocianat de plata.

### 1.2.1. PREPARACIÓ D'AMINONUCLEÒSIDS

#### 3'-Amino-3'-desoxi-5'-O-tritiltimidina (5)

El compost **5** se sintetitzà per reducció del grup azido de la 3'-azido-3'-desoxi-5'-O-tritiltimidina (**4**), preparada segons el mètode de Glinsky et al.<sup>26</sup> (Esquema 1.10).



a) TrCl, piridina, 100 °C, 1 h (90%); b) MsCl, piridina, 0 °C, 1 nit (95%); c) ftalimida de potassi, DMF-H<sub>2</sub>O, 90 °C, 3 h (85%); d) NaN<sub>3</sub>, DMF-H<sub>2</sub>O, 170 °C, 15 h (80%); e) SnCl<sub>2</sub>, PhSH, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 30 min (85%).

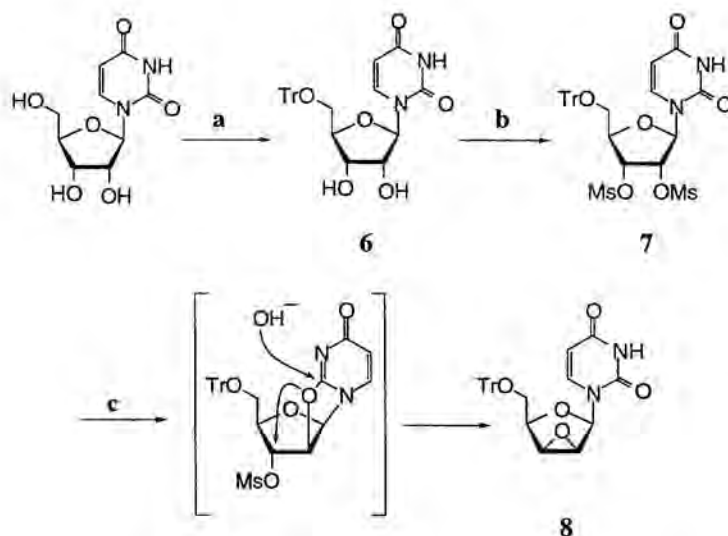
Esquema 1.10

En primer lloc es protegí l'hidroxil primari de la posició C-5' en forma d'èter tritílic. Després, s'activà l'hidroxil secundari a C-3' amb un grup metansulfonyl (mesil). El tractament del derivat resultant (**2**) amb ftalimida de potassi, va permetre d'obtenir el 2,3'-anhidronucleòsid esperat **3**. Finalment, **4** s'obtingué per atac nucleòfil de l'ió azida sobre **3**. Per a la reducció del grup azida a C-3' de **4** es va triar un mètode desenvolupat en el nostre grup de recerca<sup>27</sup>, que redueix grups nitro i azida molt ràpidament i amb rendiments elevats.

L'agent reductor és el complex  $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Sn}(\text{SPh})_3^-$ , format quan es tracta  $\text{SnCl}_2$  anh. amb excés de tiofenol i  $\text{Et}_3\text{N}$ . En aquestes condicions la reducció tingué lloc de manera neta, ràpida i amb bon rendiment.

### 1-(3-Amino-3-desoxi-5-O-tritil-β-D-arabinofuranosil)uracil (11)

La preparació de l'amina **11** es realitzà en cinc passos a partir de la uridina, segons una ruta optimitzada en el nostre grup<sup>28a</sup> (Esquemes 1.11 i 1.12).

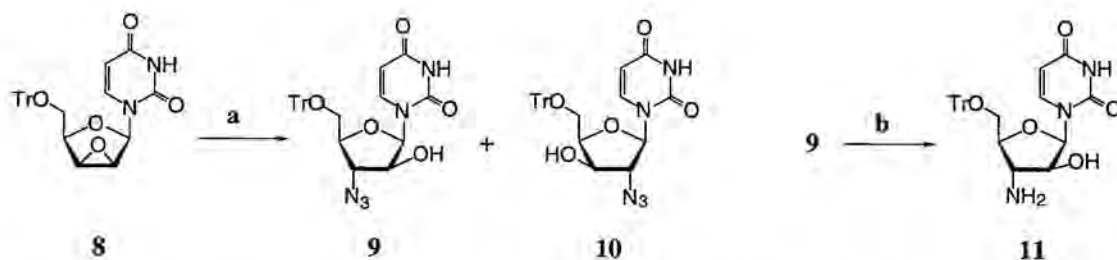


a)  $\text{TrCl}$ , piridina,  $115\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h (90%); b)  $\text{MsCl}$ , piridina,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 nit (80%); c)  $\text{NaOH}$  1 M, dioxà, t.a., 3 h (80%);

Esquema 1.11

Per començar, es protegí l'alcohol primari a C-5' de l'uridina en forma d'èter tritílic. Després, s'activaren els dos hidroxils secundaris a C-2' i C-3' amb un grup metansulfonil. En tractar el compost resultant (**7**) amb  $\text{NaOH}$  1 M es formà l'epòxid **8**. Aquesta és una reacció ben coneguda<sup>28</sup> que transcorre a través d'un mecanisme interessant, en què intervé l'anell pirimidínic, formant-se un ciclonucleòsid. Aquest s'obre en medi bàsic aquós i acaba donant només l'epòxid per la cara β (Esquema 1.11).

L'atac nucleòfil de l'ió azida sobre l'epòxid **8** va donar dos regioisòmers (**9** i **10**) en proporció 3:1, que se separaren per cromatografia en columna. Un cop separats, es continuà la via sintètica amb el regioisòmer majoritari, l'1-(3-azido-3-desoxi-5-O-tritil-β-D-arabinofuranosil)uracil (**9**). Finalment, la reducció del grup azida que es troba a C-3' amb el complex  $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Sn}(\text{SPh})_3^-$ ,<sup>27</sup> transcorregué, com la reducció de **4**, amb bon rendiment. En aquest cas, però, va ser caldre usar com a medi de reacció una barreja de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{CH}_3\text{CN}$  ja que **9** no és soluble només en  $\text{CH}_3\text{CN}$ .



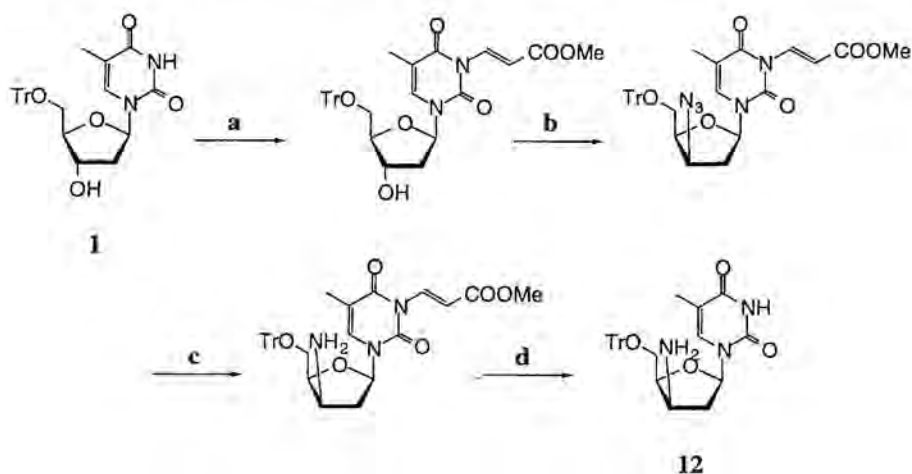
a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ ,  $110^\circ\text{C}$ , 35 h (95%); b)  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{PhSH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ , t.a., 30 min, (90%).

Esquema 1.12

### 1-[3-Amino-2,3-didesoxi-5-O-tritil- $\beta$ -D-threo-pentofuranosil]timina (12)

L'amina **12** va ser preparada per M. Faja en la seva Tesi Doctoral<sup>20</sup> en quatre passos a partir de **1**, segons l'Esquema 1.13.

En primer lloc es protegí el nitrogen "imídic" de **1** amb propinoat de metil<sup>20,29</sup>. La protecció d'*N*-3 és necessària per a l'obtenció de l'azida desitjada en condicions de Mitsunobu ja que, si no es protegeix, el grup imida pot actuar com a nucleòfil en aquesta reacció i donar l'anhidroderivat **3**. Un cop protegit *N*-3, la introducció del grup azido transcorregué amb bon rendiment. Finalment, la reducció de l'azida a amina amb el complex  $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Sn}(\text{SPh})_3^-$  i el desancorament del grup protector en la posició *N*-3 van permetre d'obtenir l'amina **12**.

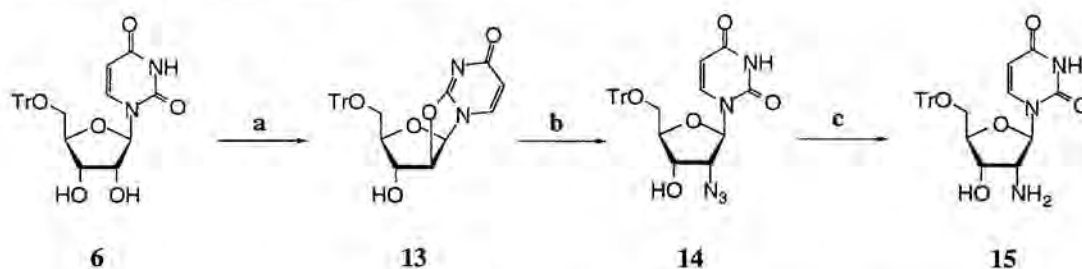


a) propinoat de metil, DMAP,  $\text{CH}_3\text{CN-CH}_2\text{Cl}_2$  4:1, t.a., 40 min (80%); b)  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD,  $(\text{PhO})_2\text{P(=O)N}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  t.a., 5 h (95%); c)  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{PhSH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a., 5 h (75%); d) pirrolidina,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a., 4 h (89%).

Esquema 1.13

## 2'-Amino-2'-desoxi-5'-*O*-tritoluridina (15)

L'amina **15** se sintetitzà a partir de l'anhidronucleòsid **13**, preparat per M. Faja en la seva Tesi Doctoral<sup>20</sup>, per tractament de **6** amb 1,1'-tiocarbonildiimidazola<sup>30</sup>. El compost **13** s'atacà amb LiN<sub>3</sub>, generada *in situ* segons el procés descrit per Kirschenheuter i col.laboradors<sup>31</sup>. La reducció de l'azidoalcohol resultant (**14**) en atmosfera d'H<sub>2</sub> en presència de Pd/C va donar l'amina **15** amb bon rendiment.



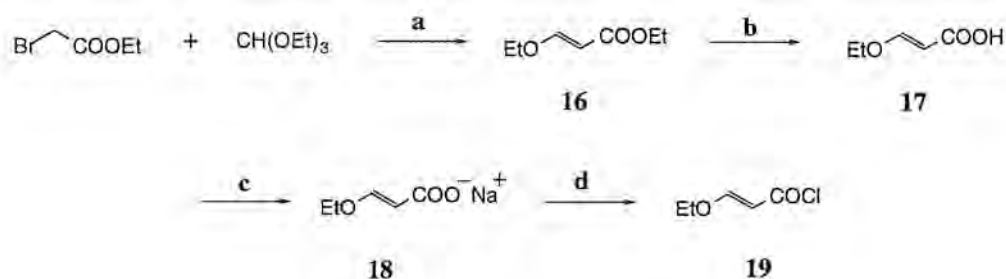
a) 1,1'-tiocarbonildiimidazola, toluè, reflux, 30 min (86%); b) LiF, Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>, DMF-TMEDA, 110 °C, 48 h (60%); c) H<sub>2</sub>/Pd(C), MeOH, 2 h, t.a. (90%).

Esquema 1.14

## 1.2.2. PREPARACIÓ DE CLORURS D'ACRILÒIL I D'ISOCIANAT DE PLATA

### Clorur de (*E*)-3-etoxiacrilòil (19)

Aquest compost es preparà en cinc etapes segons la ruta sintètica descrita per Shaw i Warrener<sup>17a</sup> (Esquema 1.15).



a) i. Zn, benzè, reflux, 6 h; ii. CSA, 200 °C, 2 h (34%); b) i. NaOH 2 M, 100 °C, 3 h; ii. àcid cítric (70%); c) NaOH 2 M, t.a. (100%); d) SOCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, reflux, 4 h (80%)

Esquema 1.15

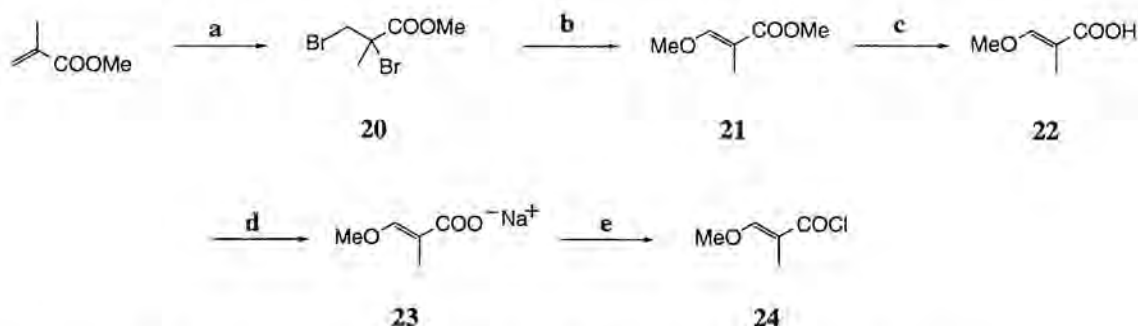
Quan l'ortoformiat de trietil es féu reaccionar amb el compost organometàl·lic resultant del tractament del bromoacetat d'etil amb Zn es va obtenir una mescla de 3,3-dietoxipropanoat d'etil i 3-etoxiacrilat d'etil (**16**). En escalfar aquesta barreja en presència d'una quantitat

catalítica d'àcid camfora-10-sulfònic, el 3,3-dimetoxipropanoat d'etil eliminà EtOH i donà **16**<sup>32</sup>. Seguidament, se saponificà el 3-etoxiacrilat d'etil amb NaOH i l'àcid 3-etoxiacrílic (**17**) s'aïllà per precipitació en medi àcid. El tractament d'aquest compost amb la quantitat estequiomètrica de NaOH va permetre d'aïllar la sal de sodi **18**. Finalment, el clorur d'àcid **19** es preparà per reacció de **18** amb clorur de tionil.

Cal esmentar que el 1993, Tietze i col.<sup>33</sup> publicaren la preparació de **19** per un procediment més directe, però per aquelles dates nosaltres ja l'havíem preparat fent ús de les referències tradicionals.

### Clorur de 2-metil-3-metoxiacriloïl (**24**)

El clorur de 2-metil-3-metoxiacriloïl (**24**) s'obtingué seguint el procediment descrit a la literatura<sup>16a,d</sup>, que emprà metacrilat de metil com a material de partida. La bromació d'aquest compost forní 2,3-dibromo-2-metilpropanoat de metil (**20**), el qual es tractà amb metòxid de sodi en MeOH i va donar una mescla formada per 2-metil-3-metoxiacrilat de metil (**21**) i 2-metil-3,3-dimetoxiacrilat de metil. L'acetal es transformà en **21** en escalfar la mescla dels dos compostos en presència d'una quantitat catalítica de CSA. L'ester **21** se saponificà amb NaOH i seguidament es féu precipitar l'àcid 2-metil-3-metoxiacrílic (**22**) per addició de HCl<sub>aq</sub>. La sal sòdica **23** es va obtenir en tractar **22** amb la quantitat estequiomètrica de NaOH. Finalment, la reacció de **22** amb clorur de tionil ens va permetre d'aïllar el clorur de 2-metil-3-metoxiacriloïl (**24**).



a) Br<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>, 10 °C → t.a., 4 h (92%); b) i. NaOMe, MeOH, t.a., 1 nit; ii. CSA, 170 °C (52%); c) i. NaOH 2 M, 100 °C, 3 h; ii. HCl 2 M (80%); d) NaOH 2 M, t.a., (99%); e) SOCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, reflux, 3 h (91%).

Esquema 1.16

### Isocianat de plata

La preparació d'isocianat de plata s'efectuà barrejant solucions aquoses saturades de nitrat de plata i isocianat de sodi<sup>34</sup>. L'isocianat de plata precipita en el medi de reacció i s'aïlla per filtració:



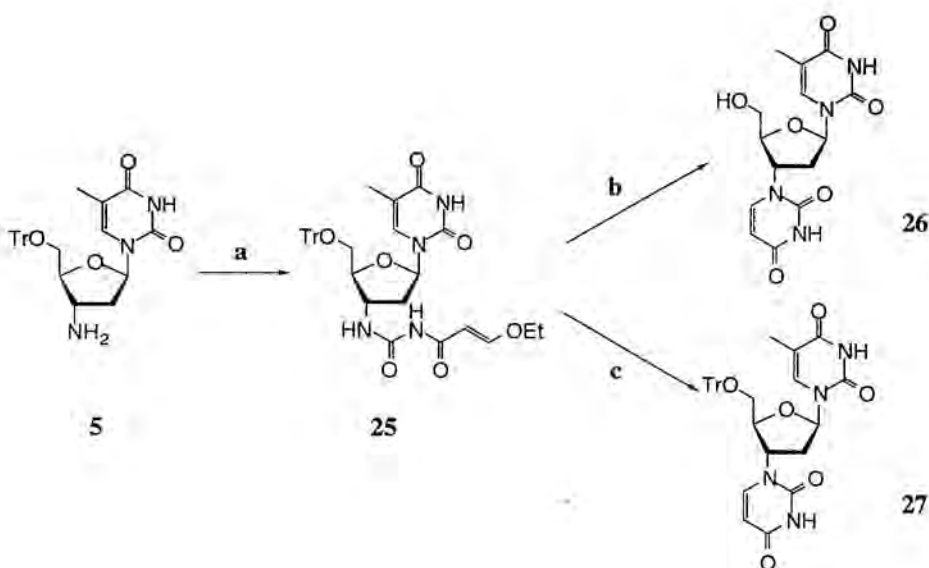
Esquema 1.17

### 1.2.3. SÍNTESI DE 2' I 3'-PIRIMIDINILNUCLEÒSIDS

Un cop obtingudes les amines (Apartat 1.2.1.), els clorurs d'acrilòil (Apartat 1.2.2.) i l'isocianat de plata vam abordar la síntesi de 2' i 3'-pirimidinilnucleòsids.

#### 3'-Desoxi-3'-(uracil-1-il)timidina (26) i 3'-desoxi-3'-(timin-1-il)timidina (29)

Per a l'obtenció de **26** es partí de l'amina **5** i de l'isocianat d'(*E*)-3-etoxiacrilòil. Aquest es preparà just abans d'emprar-lo, per tractament del clorur d'àcid **19** amb isocianat de plata. El precipitat de clorur de plata format es decantà i la solució benzènica obtinguda es féu reaccionar directament amb **5**. D'aquesta reacció es va obtenir l'acrilòilurea **25**, que en medi àcid va ciclar a **26**, mentre que en medi bàsic va donar **27** (Esquema 1.18). Com era d'esperar, el grup protector es mantingué intacte en la ciclació en medi bàsic.

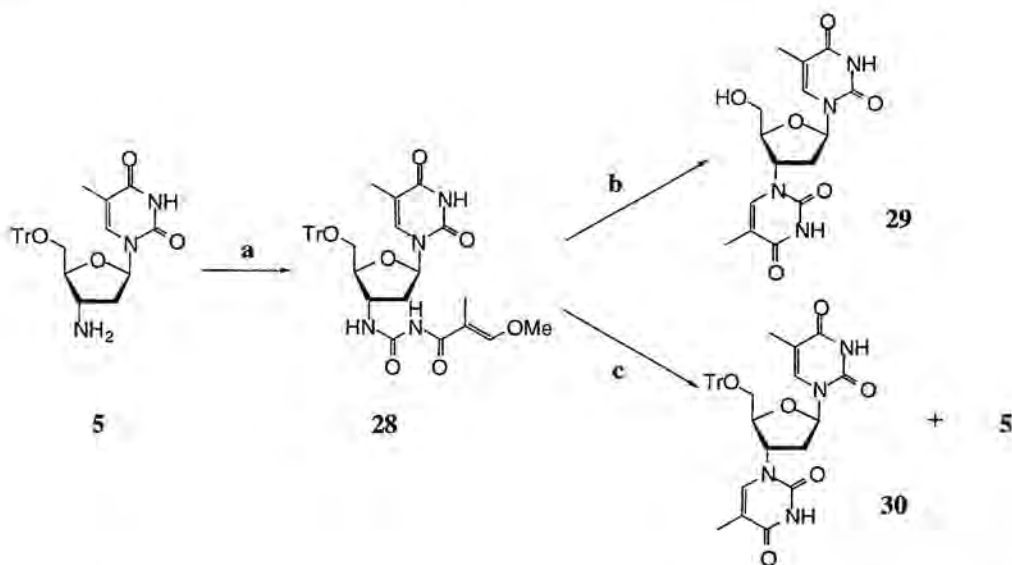


a) EtOCH=CHCOCl, AgNCO, benzè/DMF, t.a., 1 h (70%); b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M-dioxà 1:1, reflux, 2.5 h (75%); c) NH<sub>4</sub>OH-dioxà 1:1, 100 °C, 15 h (88%).

Esquema 1.18

Els nucleòsids **29** i **30** se sintetitzaren de manera anàloga a la descrita per **26** i **27**. Quan l'amina **5** es tractà amb isocianat d'(*E*)-2-metil-3-metoxiacrilòil (prèviament preparat per tractament de **24** amb isocianat de plata) es va obtenir l'acrilòilurea **28**, que en medi àcid es va

convertir en **29**. Quan es provà la ciclació de **28** en medi bàsic, es va obtenir el producte ciclat **30**, juntament amb una petita quantitat d'amina **5** (Esquema 1.19). Aquest darrer compost es forma probablement per arrencament del protó NH més àcid de **28** i regeneració de **5** i d'isocianat de 2-metil-3-metoxiacriloil, que reacciona immediatament amb l'amoniac en excés del medi.



a)  $\text{MeOCH}=\text{C}(\text{Me})\text{COCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè/DMF, t.a., 2 h, (95%); b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M–dioxà 1:1, reflux, 3 h (85%); c)  $\text{NH}_4\text{OH}$ –dioxà 1:1, 100 °C, 15 h (77% de **30** i 16% de **5**).

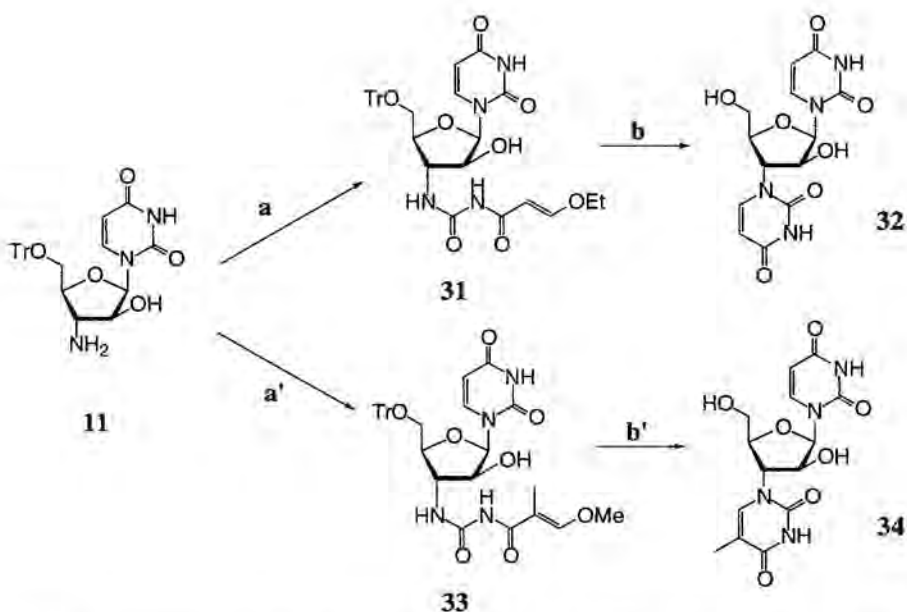
Esquema 1.19

Tot i que els resultats obtinguts en la ciclació d'acrilòilurees amb  $\text{NH}_4\text{OH}$  són satisfactoris, vam decidir de preparar la resta de pirimidinilnucleòsids emprant la ciclació en medi àcid. D'aquesta manera, desprotegíem simultàniament l'hidroxil a C-5'.

### 1-[3-Desoxi-3-(uracil-1-il)- $\beta$ -D-arabinofuranosil]uracil (**32**) i 1-[3-desoxi-3-(timin-1-il)- $\beta$ -D-arabinofuranosil]uracil (**34**)

La preparació de **32** i **31** es realitzà de manera anàloga a la dels compostos descrits en l'apartat anterior. En aquest cas però, es van emprar només 1.2 equivalents d'isocianat d'acil respecte a l'amina **11**, ja que aquesta presenta un grup hidroxil que podria reaccionar amb l'excés d'isocianat. D'aquesta manera, es van obtenir les acrilòilurees **31** i **33** amb bons rendiments. El tractament d'aquests compostos en  $\text{H}_2\text{SO}_4$ –dioxà 1:1 a reflux forní els nucleòsids esperats.



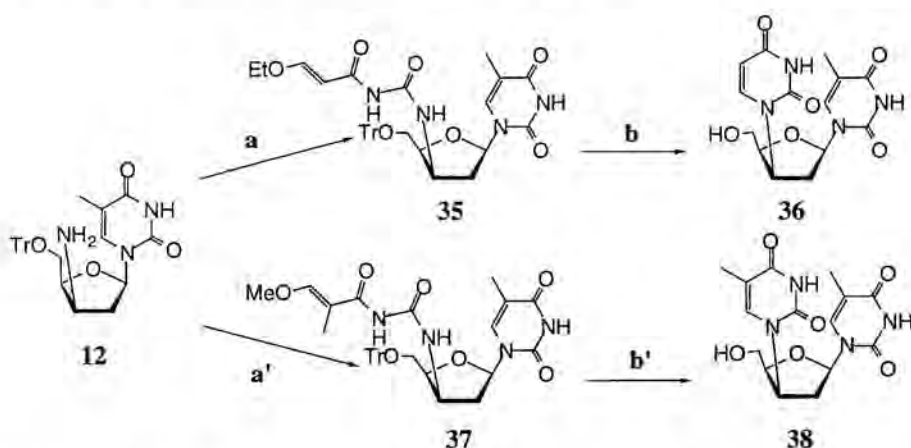


a)  $\text{EtOCH}=\text{CHCOCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè/DMF, t.a., 3 h (73%); a')  $\text{MeOCH}=\text{C}(\text{Me})\text{COCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè/DMF, t.a., 2 h, (70%); b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M–dioxà 1:1, reflux, 2 h (70%); b')  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M–dioxà 1:1, reflux, 5 h (90%).

Esquema 1.20

### 1-[2,3-Didesoxi-3-(uracil-1-il)- $\beta$ -D-threo-pentofuranosil]timina (36) i 1-[2,3-didesoxi-3-(timin-1-il)- $\beta$ -D-threo-pentofuranosil]timina (38)

Per a la preparació de 36 i 38 es partí de l'amina 12. Quan aquesta es tractà amb els corresponents isocianats d'acrilòil, es van obtenir les acrilòilurees 35 i 37, que en medi àcid i a reflux van donar els pirimidinilnucleòsids esperats (Esquema 1.21).

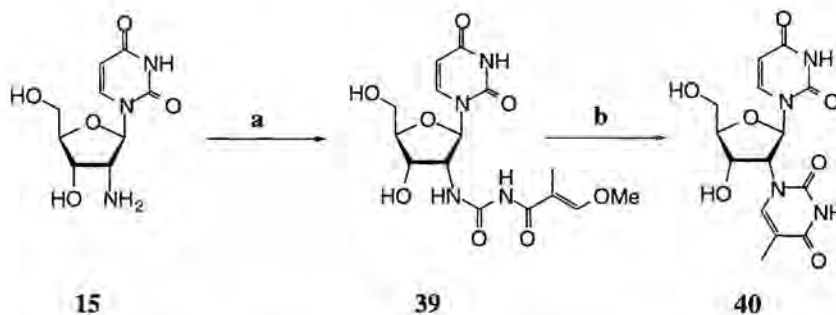


a)  $\text{EtOCH}=\text{CHCOCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè/DMF, l.a., 3 h (74%); a')  $\text{MeOCH}=\text{C}(\text{Me})\text{COCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè/DMF, t.a., 1.5 h, (90%); b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M–dioxà 1:1, reflux, 4 h (79%); b')  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M–dioxà 1:1, reflux, 8 h (72%).

Esquema 1.21

## 2'-Desoxi-2'-(timin-1-il)uridina (40)

La preparació de **40** s'efectuà a partir de l'amina **15**, de la mateixa forma que la descrita anteriorment per a d'altres pirimidinilnucleòsids (Esquema 1.22). Així doncs, en la primera etapa s'obtingué **39** per reacció de **15** amb isocianat d'(*E*)-2-metil-3-metoxiacriiloil. El tractament àcid habitual ens va portar a **40**.



a)  $\text{MeOCH}=\text{C}(\text{Me})\text{COCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè/DMF, t.a., 2 h (88%); b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M-dioxà 1:1, reflux, 7 h (70%)

Esquema 1.22

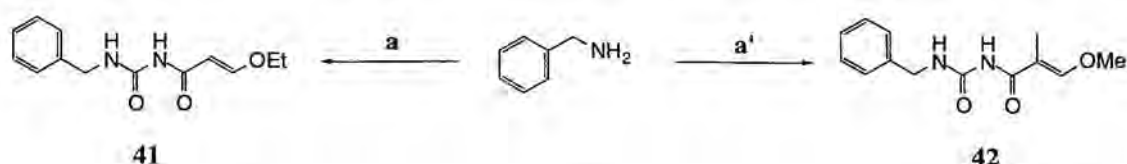
## 1.3. ESTUDIS SOBRE LA CICLACIÓ D'ACRILÒILUREES

Tot i que les ciclacions de les acrilòilurees resultants de la reacció entre una amina i isocianats d'acrilòil havien funcionat prou bé amb els nostres substrats, ens va semblar interessant d'estudiar vies alternatives que permetessin d'efectuar aquesta transformació de manera més suau. Cal recordar que els dos mètodes existents a la literatura impliquen condicions força enèrgiques (medi àcid o bàsic i reflux), que molts substrats no resisteixen.

Les diferents proves s'efectuaren amb *N*-benzil-*N'*-(3-etoxiacrilòil)urea (**41**) com a model, encara que també s'utilitzà algunes vegades *N*-benzil-*N'*-(3-metoxi-2-metilacrilòil)urea (**42**).

### 1.3.1. PREPARACIÓ D'*N*-BENZIL-*N'*-(3-ETOXIACRILÒIL)UREA (41) I D'*N*-BENZIL-*N'*-(3-METOXI-2-METILACRILÒIL)UREA (42)

Les acrilòilurees model **41** i **42** es prepararen per reacció de la benzilamina amb els corresponents isocianats d'acrilòil, tal com es mostra en l'Esquema 1.23.

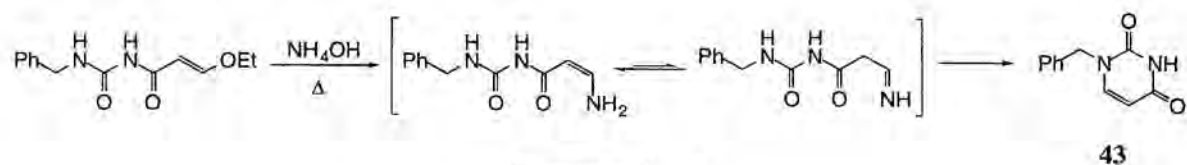


a)  $\text{EtOCH}=\text{CHCOCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè, t.a., 2 h (67%); a')  $\text{MeOCH}=\text{C}(\text{Me})\text{COCl}$ ,  $\text{AgNCO}$ , benzè, t.a., 1 h, (69%),

Esquema 1.23

### 1.3.2. CICLACIONS D'ACRILÒILUREES EN MEDI BÀSIC

Un dels mètodes més emprats per a la ciclació d'acrilòilurees implica el tractament del compost a ciclar amb  $\text{NH}_4\text{OH}$  a reflux<sup>17b,d,18</sup>. Per exemple, l'acrilòilurea **41** ciclà a **43** quan es tractà en  $\text{NH}_4\text{OH}$ -dioxà 1:1 a reflux, durant una nit (Taula 1.1, entrada 2). Per tal de comprovar si la reacció tenia lloc en condicions més suaus, vam repetir l'experiment a 50 °C. L'acrilòilurea de partida es consumí completament, però no s'aïllà el producte desitjat sinó una barreja complexa. Només quan aquesta mescla s'escalfà a reflux en  $\text{NH}_4\text{OH}$ -dioxà 1:1 es va obtenir **43**, el producte esperat de ciclació. Sembla, doncs, que a 50 °C el material de partida reacciona amb l' $\text{NH}_4\text{OH}$  i forma intermedis (probablement de tipus enamina) que, quan s'escalfen a la temperatura de reflux de la mescla, condueixen al producte esperat (Esquema 1.24).



Esquema 1.24

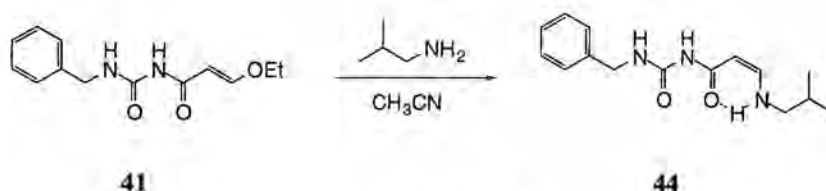
Taula 1.1 Ciclació de **41** amb bases

	Base	T (°C)	t (h)	% 43	Observacions
1	$\text{NH}_4\text{OH}$	50	15	0	—
2		reflux	15	80	—
3	$\text{HMDSNa}$	50	15	0	No hi ha reacció
4	$\text{Et}_3\text{N}$	50	24	0	No hi ha reacció
5		reflux	6	0	"
6	$^t\text{BuNH}_2$	50	28	0	71% de <b>44</b>

En aquest punt, vam decidir de provar si en condicions bàsiques no-aquoses es podia efectuar la mateixa transformació. Es van provar bases com la  $\text{Et}_3\text{N}$  o l' $\text{HMDSNa}$

[ $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ ] però, tal com es desprèn de l'anàlisi de la Taula 1.1, aquestes deixaren l'acrioloïlurea inalterada, fins i tot quan es van forçar les condicions.

El compost **41**, en canvi, reacciona amb una amina primària com la isobutilamina. El producte que s'obté no és el desitjat, sinó el derivat de l'addició conjugada de l'amina sobre el doble enllaç (Esquema 1.25). Degut a la interacció per pont d'hidrogen que s'estableix entre el carbonil i el nitrogen de l'amina, el doble enllaç de **44** presenta una estereoquímica Z (deduïda a partir de l'espectre d'RMN de  $^1\text{H}$ ).

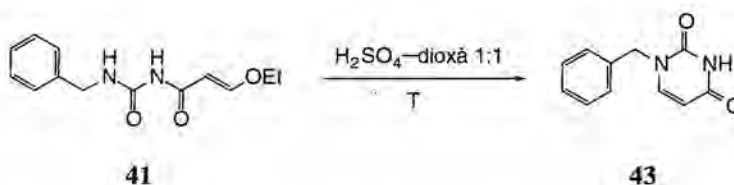


Esquema 1.25

Com que no semblava possible la ciclació d'acrioloïlurees en condicions bàsiques suaus, vam centrar la nostra atenció en la ciclació en medi àcid. Els resultats obtinguts es detallen en el següent apartat.

### 1.3.3. CICLACIONS D'ACRILOÏLUREES EN MEDI ÀCID

El tractament d'acrioloïlurees en medi àcid aquós és una de les maneres més eficients de ciclitzar aquests compostos. Ara bé, la reacció sol transcórrer a temperatures elevades, cosa que limita la seva aplicabilitat. Per tal de determinar si la reacció tenia lloc a temperatures més baixes, s'estudià la ciclació de l'acrioloïlurea **41** en  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -dioxà 1:1. Els resultats obtinguts es presenten a la Taula 1.2.



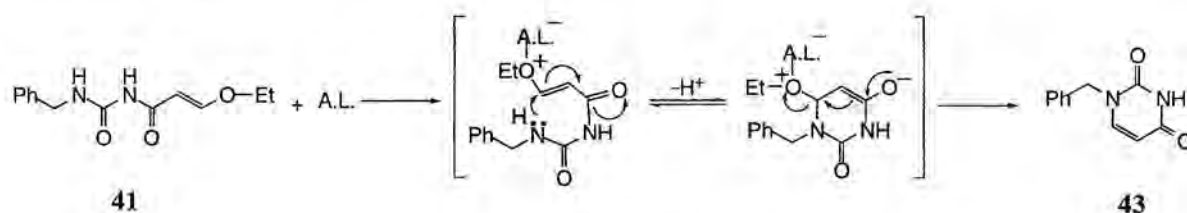
Esquema 1.26

Taula 1.2 Ciclació de **41** amb  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -dioxà 1:1

	T (°C)	t (h)	% <b>43</b>
1	t.a	24	traces
2	50	10	80
3	reflux	2.5	79

A temperatura ambient, la reacció és molt lenta: després de 24 h de només es detectaren traces de producte de ciclació. En canvi, la reacció transcorre amb bon rendiment a 50 °C o a reflux de la mescla.

A continuació s'investigà l'efecte que tenien diferents àcids de Lewis sobre **41**. És conegut que compostos com el BF<sub>3</sub>, el BCl<sub>3</sub> o el AlCl<sub>3</sub> són capaços de produir el trencament d'enllaços C-O, ja que es coordinen amb l'oxigen, facilitant la sortida del grup RO<sup>35</sup> (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

Taula 1.3 Ciclació de **41** amb àcids de Lewis

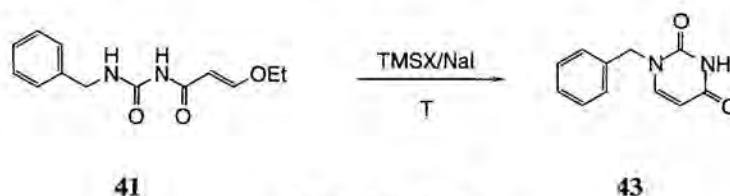
	A.L.	T (°C)	t (h)	<b>41</b>	<b>43</b>
1	BCl <sub>3</sub>	t.a.	20	maj.	traces
2	BCl <sub>3</sub>	50	24	maj.	traces
3	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	t.a.	9	maj.	traces
4	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O/Bu <sub>4</sub> NF	t.a.	9	únic producte	—
5	TMSOTf	t.a.	16	maj.	traces
6	TMSOTf/Lutidina	t.a.	47	únic producte	—

En general, sempre que s'empren àcids de Lewis la reacció avança, però molt lentament. És possible que els àcids de Lewis s'hidrolitzin parcialment en la mescla de reacció degut a l'existència de traces d'aigua, i que això afavoreixi la formació de petites quantitats de producte ciclat. Aquest fet es confirmà quan es treballà amb triflat de trimetilsilil (TMSOTf) com a àcid de Lewis i una base com la lutidina (entrada 6). En aquest cas no s'observà la formació de **43**. Quan s'emprà una barreja de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O i Bu<sub>4</sub>NF (condicions descrites a la literatura per al trencament d'èters d'enol<sup>36</sup>) tampoc no es detectà el producte esperat.

La situació canvià de manera radical quan s'usà Me<sub>3</sub>SiI (Taula 1.4), un agent que efectua la desalquilació d'èters, esters i carbamats<sup>37</sup>. Quan **41** es féu reaccionar amb TMSI, s'aïllà un 90% de **43** després de 17 h de reacció a t.a. (entrada 1). Degut a l'extrema sensibilitat del TMSI a la hidròlisi, moltes vegades és més convenient generar-lo *in situ* per reacció del TMSCl amb NaI. Així, quan s'empraren 1.20 equivalents de TMSCl i 2.00 equivalents de

NaI, es va obtenir el producte ciclat en només 5 h. Per tal de comprovar si l'excés de NaI podia accelerar la velocitat de reacció, es realitzà una prova amb 1.13 equivalents de TMSI i 1.04 equivalents de NaI. El temps de reacció s'escurçà de manera considerable (entrades 1 i 5). En canvi, el NaI tot sol no és capaç d'efectuar la ciclació (entrada 6).

La reacció també es pot dur a terme amb quantitats catalítiques de TMSCl. En aquest cas cal escalfar a 50 °C però la reacció és molt ràpida: en 30 min el material de partida es consumeix completament.



Esquema 1.28

Taula 1.4 Ciclació de 41 amb Me<sub>3</sub>SiI

		T (°C)	Eq. TMSX	Eq. NaI	t (h)	% 43	Observacions
1	TMSI	t.a	1.13	—	17	90	
2	TMSCl/NaI	t.a.	1.20	2.00	5	90	
3		t.a	0,4	1.66	15	—	41 majoritari
4		50	0.5	1.24	0.5	95	
5	TMSI/NaI	t.a.	1.13	1.04	1.5	85	
6	NaI	50	—	1.7	24	0	No hi ha reacció

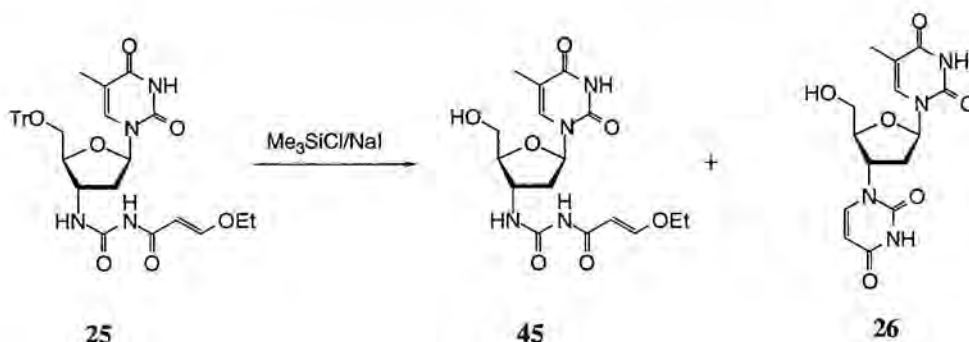
Per tant, a banda dels mètodes tradicionals de ciclació (en medi àcid o bàsic i a reflux), és possible d'efectuar la mateixa transformació en condicions més suaus emprant TMSCl/NaI a t.a. i en temps de reacció curts.

#### 1.3.4. CICLACIÓ DE 3'-DESOXI-3'-[N-(E)-(3-ETOXIACRILOÏL)-UREÏDO]-5'-O-TRITILTIMIDINA (25) AMB Me<sub>3</sub>SiCl/NaI

Un cop trobat un mètode per a la ciclació d'acrioloïlurees en condicions suaus, vam decidir de comprovar si era aplicable a substrats més complexos, com les acrioloïlurees preparades anteriorment. El model triat per a les diferents proves fou 25.

Vam començar l'estudi emprant quantitats catalítiques de TMSCl i treballant a 50 °C. Tot i que amb les acrioloïlurees més senzilles aquest mètode donava resultats excel·lents, quan vam fer servir com a material de partida un nucleòsid protegit a 5' amb un grup tritil, no s'observà en cap moment la ciclació desitjada i sí, en canvi, un petit percentatge de desprotecció (Taula

1.5, entrada 1). Quan el nombre d'equivalents de TMSCl es va augmentar a 1.8, el grup tritil es desprotegí de manera pràcticament total, però tampoc vam obtenir el producte ciclat. Finalment, quan s'emprà un excés més gran de TMSCl sí que s'aïllà el producte desitjat, encara que amb rendiments moderats. Es realitzaren també diverses proves amb bases (entrades 4-6), amb resultats diversos: amb piridina la reacció no avançà, amb HMDS es va obtenir un cru molt complex en què, entre altres productes, es va poder identificar timina. Quan es féu servir BaCO<sub>3</sub>, els resultats foren comparables als obtinguts sense presència de base.



Esquema 1.29

Taula 1.5 Tractament de **25** amb TMSCl/NaI

	T (°C)	Eq. TMSCl	Eq. NaI	Base	t (h)	% 26	% 45	% 25
1	50	0.3	1.7	—	2	—	10	86
2	50	1.8	1.4	—	—	—	78	7
3	t.a.	4.9	5.0	—	0.7	55	—	—
4	50	4.9	5.0	piridina	4	—	—	maj.
5	50	4.9	6.7	HMDS	20	barreja complexa		
6	50	3.9	5.0	BaCO <sub>3</sub>	2	56	—	—

Per tal de descartar la possibilitat que els baixos rendiments de producte ciclat fossin deguts al trencament de l'enllaç glicosídic en les condicions de reacció, el 3'-pirimidinilnucleòsid **26** es tractà amb TMSCl i NaI i a 50 °C. Després de 6 h de reacció es recuperà el material de partida inalterat, la qual cosa sembla indicar que el problema no radica en l'estabilitat de l'enllaç glicosídic.

En resum, doncs, tot i que el TMSCl/NaI és un bon reactiu per a la ciclació d'acrilòilurees senzilles, no és massa adequat per a acrilòilurees com **25** ja que cal un excés de reactiu per tal de ciclar el material de partida de manera completa i els rendiments que s'obtenen són moderats.

## 1.4. HIDRÒLISI DE L'ENLLAÇ ANOMÈRIC EN ELS NUCLEÒSIDS PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS

Tal com ja s'ha comentat en la Introducció, els pirimidinilnucleòsids preparats en l'Apartat 1.2.3. ens poden conduir a diferents tipus de nucleòsids modificats per hidròlisi de l'enllaç glicosídic. Com a pas previ a la preparació d'aquests compostos, ens vam plantejar d'estudiar quines eren les condicions idònies per hidrolitzar de manera completa aquest enllaç. Els resultats obtinguts s'exposen a continuació.

### 1.4.1. NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS

Per tal d'estudiar la resistència a la hidròlisi dels 3'-pirimidinilnucleòsids, vam prendre com a model **26**. Era raonable esperar que els resultats obtinguts amb aquest compost fossin extrapolables a la resta de 3'-pirimidinilnucleòsids preparats. En primer lloc, vam estudiar la hidròlisi d'aquests substrats en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M–dioxà 1:1 i a reflux. Cal recordar que aquestes són les condicions en què les diferents acrilòilurees preparades ciclen a 3'-pirimidinilnucleòsids. Tal com reflecteix la Taula 1.6 (entrades 1 i 2), en aquestes condicions la hidròlisi és molt lenta: per exemple, després de 63 hores de reflux només s'havia hidrolitzat una tercera part del material de partida.

En canvi, quan es treballà amb H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M–dioxà 1:1 la hidròlisi fou completa en 24 hores. De manera similar, **26** s'hidrolitzà completament a reflux en HCl 6 M–dioxà 1:1.

Taula 1.6. Hidròlisi de **26**

	Condicions	t (h)	% <b>26</b>
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1 M–dioxà 1:1	6	88
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1 M–dioxà 1:1	63	60
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 4 M–dioxà 1:1	24	0
4	HCl 6 M–dioxà 1:1	19	0

Un cop conegudes les condicions adequades per tal d'hidrolitzar l'enllaç glicosídic de 3'-pirimidinilnucleòsids i abans d'emprendre la preparació de derivats acíclics d'aquests compostos, vam continuar amb l'estudi de les condicions que ens permetrien d'hidrolitzar el mateix enllaç en 2'-pirimidinilnucleòsids.

### 1.4.2. NUCLEÒSIDS 2'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS

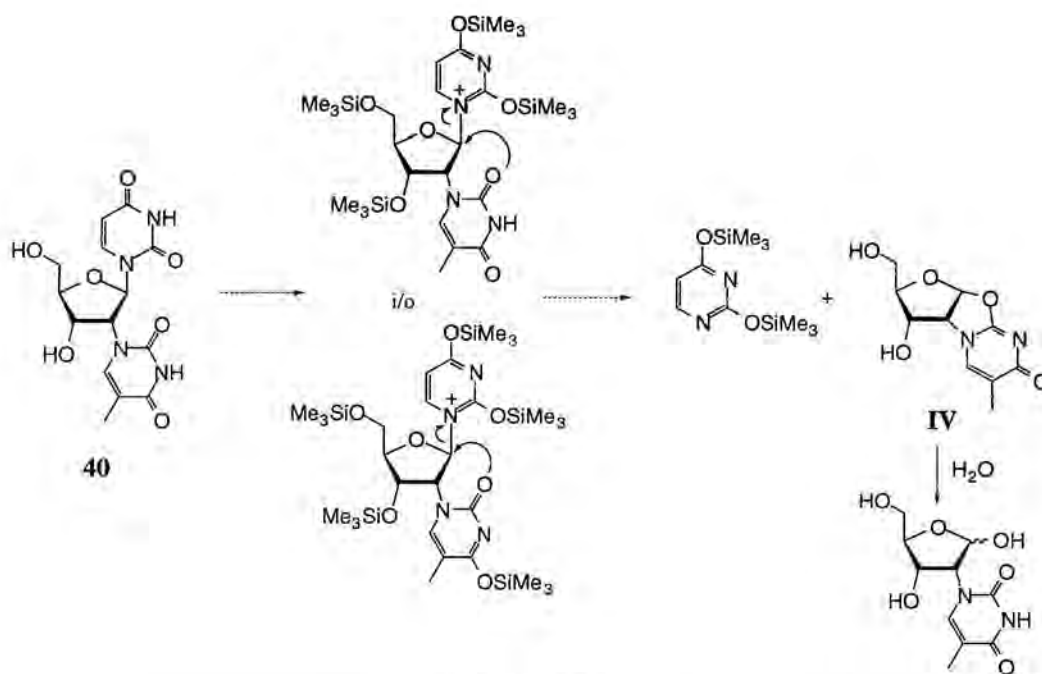
És ben conegut<sup>38</sup> que la hidròlisi de l'enllaç glicosídic dels derivats d'uridina és molt més difícil que la dels corresponents derivats de timidina i, en general, que la dels nucleòsids no



substituïts a C-2'. Tanmateix, vam decidir de comprovar la resistència a la hidròlisi dels 2'-pirimidinilnucleòsids que havíem preparat.

Per començar, s'investigà el comportament de la 2'-desoxi-2'-(timin-1-il)uridina (**40**) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M-dioxà 1:1 a reflux. Tot i que aquestes condicions havien donat bons resultats en la hidròlisi de l'enllaç glicosídic en 3'-pirimidinilnucleòsids, no conduïren a resultats satisfactoris amb **40**: s'observà la descomposició d'aquest compost en timina i uracil abans que desaparegués completament. Aparentment, l'eliminació de la nucleobase que es troba a C-2' és tan ràpida com la pèrdua de l'anell pirimidínic a C-1'.

Donat que el tractament en medi àcid a reflux no semblava una bona manera d'hidrolitzar selectivament l'enllaç glicosídic, vam decidir de provar diferents condicions sililants (TMSCl/HMDS o TMSOTf/lutidina), amb la idea que la sililació de l'anell d'uracil convertís aquesta nucleobase en un bon grup de sortida. La timina, situada en la cara α, està col.locada de manera idònia per tal d'atacar la posició C-1' i forçar la sortida de la nucleobase. D'aquesta manera s'obtindria el compost **IV** que, per hidròlisi, ens conduiria al producte desitjat (Esquema 1.30).



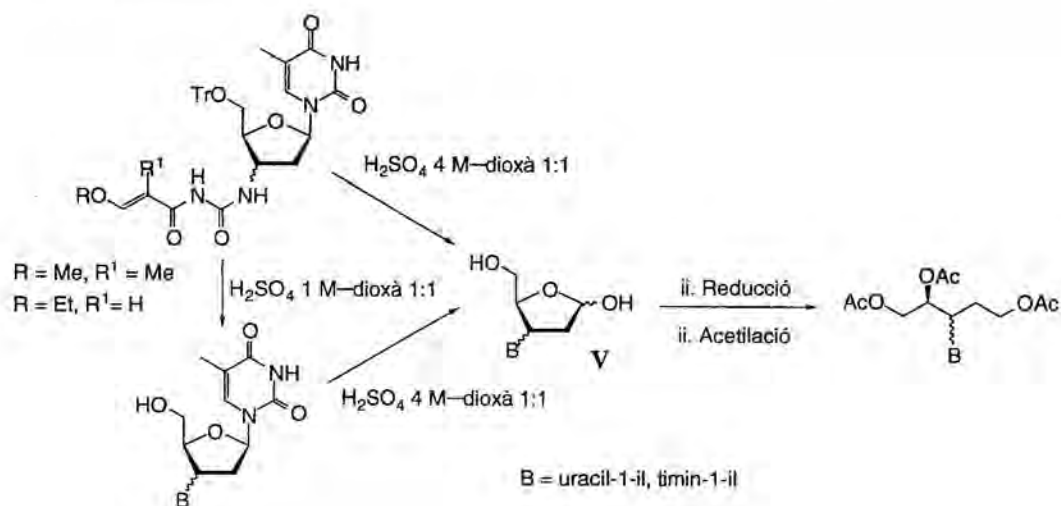
Esquema 1.30

Malauradament, el tractament perllongat de **40** amb TMSCl/HMDS o amb TMSOTf/lutidina no conduí a la hidròlisi de l'enllaç C-1'/N, recuperant-se majoritàriament el material de partida.

En aquest punt, decidírem d'abandonar l'estudi de la hidròlisi de pirimidinilnucleòsids derivats de la uridina i centrar-nos en l'obtenció de derivats acíclics d'isonucleòsids derivats de la timidina (3'-pirimidinilnucleòsids).

## 1.5. SÍNTESI DE DERIVATS ACÍCLICS D'ISONUCLEÒSIDS<sup>39</sup>

Un cop conegudes les condicions en les quals s'hidrolitza l'enllaç glicosídic dels nucleòsids 3'-pirimidinilpirimidínic (Apartat 1.4.1.), estàvem a punt per a la preparació de derivats acíclics d'aquests compostos. Els resultats obtinguts suggerien que es podria dur a terme la ciclació catalitzada per àcid de cadascuna de les acrilòilurees (amb l'eliminació simultània del grup trítol) i el trencament de l'enllaç nucleosídic en una sola etapa (Esquema 1.31). D'aquesta manera, les diferents acrilòilurees es tractaren amb  $\text{H}_2\text{SO}_4$  4 M–dioxà 1:1 a reflux. D'aquesta forma, es van obtenir els corresponents lactols **V**, que es reduïren amb  $\text{NaBH}_4$  i s'acetilaren.

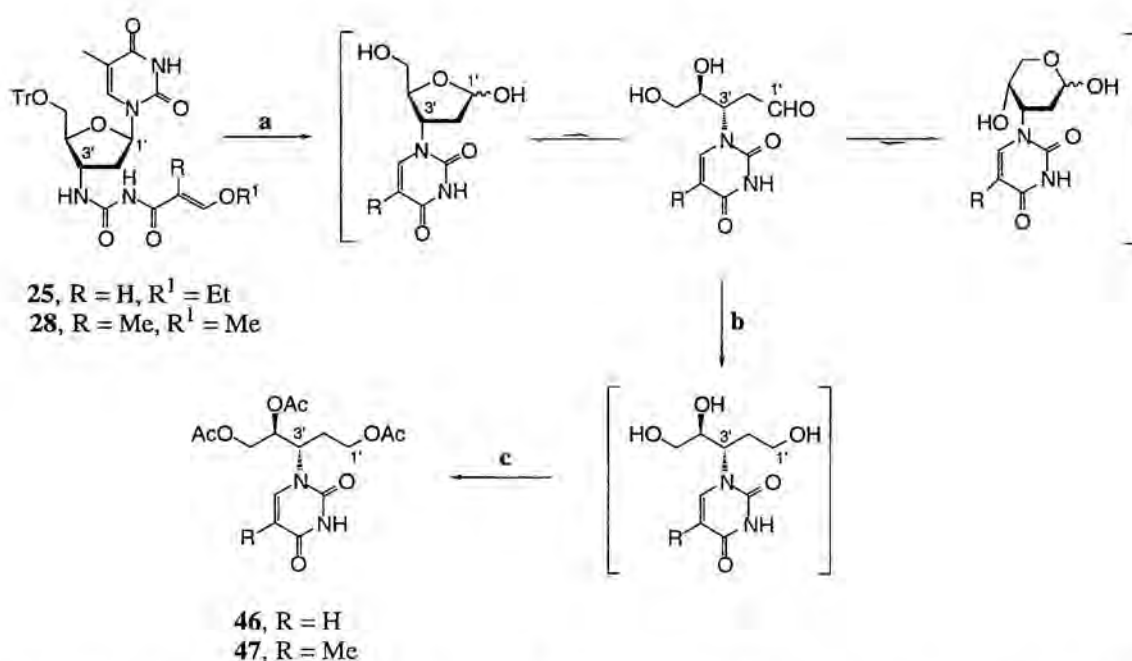


Esquema 1.31

### 1.5.1. PREPARACIÓ DE (2S,3S)-1,2,5-TRI-O-ACETIL-3-(URACIL-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (46) I DE (2S,3S)-1,2,5-TRI-O-ACETIL-3-(TIMIN-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (47)

Per a la preparació de (2S,3S)-1,2,5-tri-O-acetil-3-(uracil-1-il)-1,2,5-pentantriol (**46**) i de (2S,3S)-1,2,5-tri-O-acetil-3-(timin-1-il)-1,2,5-pentantriol (**47**), les acrilòilurees **25** i **28** s'escalfaren a reflux en una mescla de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  4 M i dioxà 1:1. Tal com es preveia, en aquestes condicions va tenir lloc la formació de l'anell pirimidínic a C-3', el trencament del

grup protector a C-5' i l'eliminació de la timina en la posició anomèrica. El producte d'hidròlisi, que es va obtenir amb rendiments bruts del 70-75%, va resultar ser una mescla complexa de diferents isòmers (Esquema 1.32). L'RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CD}_3\text{OD}$  de la barreja provinent de la hidròlisi de **28**, per exemple, mostrava la presència de com a mínim tres protons anomèrics i de quatre senyals corresponents als  $\text{H}_6$  de l'anell de timina. La seqüència sintètica continuà amb la reducció de la barreja amb  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{MeOH}$ . Els triols que s'obtenen d'aquesta reducció no són solubles en dissolvents orgànics i, per tant, no es purificaren, sinó que es tractaren amb un excés d'anhidrid acètic en piridina. D'aquesta manera es van obtenir els derivats tri-*O*-acetilats **46** (21% a partir de **25**) i **47** (34% a partir de **28**) que van poder ser caracteritzats completament.



a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  4 M–dioxà 1:1, 100 °C, 24 h; b)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , 0 °C, 20–30 min; c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t.a., 7 h (**46**, 21% a partir de **25**; **47**, 34% a partir de **28**).

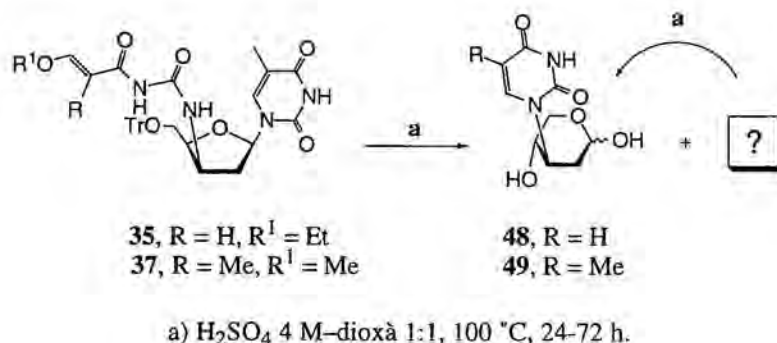
Esquema 1.32

### 1.5.2. PREPARACIÓ DE (2*S*,3*R*)-1,2,5-TRI-*O*-ACETIL-3-(URACIL-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (**52**) I DE (2*S*,3*R*)-1,2,5-TRI-*O*-ACETIL-3-(TIMIN-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (**53**)

Un cop preparats els aciclonucleòsids derivats de les 3'- $\beta$ -pirimidiniltimidines, vam abordar la preparació dels derivats de les 3'- $\alpha$ -pirimidiniltimidines **36** i **38**.

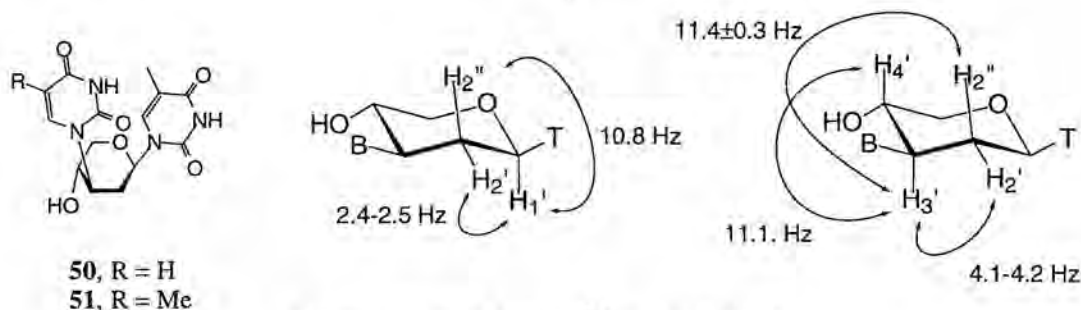
Es partí de les acrilòilurees corresponents, que es tractaren en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  4 M–dioxà 1:1 a reflux. En ambdós casos, es van formar els productes esperats, **48** i **49**, però, a diferència

d'abans, s'aïllà també un segon compost d' $R_f$  intermedi que era molt resistent a la hidròlisi: petites quantitats d'aquest producte encara es van poder detectar després d'escalfar a reflux la mescla de reacció durant tres dies (Esquema 1.33).



Esquema 1.33

L'espectre d'RMN de <sup>1</sup>H d'aquests nous nucleòsids mostrava clarament la presència de dues nucleobases i el seus espectres de masses indicaven que eren isòmers de **36** i **38**, respectivament. A més, a partir del seu espectre d'RMN de <sup>13</sup>C es va concloure que es tractava d'isòmers de tipus piranòsic (el senyal corresponent a C-4' apareix a δ ≈ 70 ppm, valor típic per a nucleòsids piranòsics, mentre que per als nucleòsids de tipus furanosa aquest senyal sol aparèixer al voltant de 85 ppm<sup>40</sup>). Finalment, només quedava per determinar la configuració (α o β) en la posició C-1'. A partir dels valors de les constants d'acoblament <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>, pràcticament idèntiques per als dos compostos (vegeu l'Esquema 1.34 i la Taula 1.7), es va poder deduir que aquests presentaven configuració β. Per exemple, el senyal corresponent a H<sub>2'</sub><sub>ax</sub> era significatiu: apareixia com a quadruplet, amb una constant d'acoblament de 11.8-12.0. Això implicava l'existència d'un acoblament geminal amb H<sub>2'</sub><sub>eq</sub> i de dos acoblaments axials amb H<sub>1'</sub> i H<sub>3'</sub>, consistents amb una estructura de configuració β i en la conformació en la qual tots els substituents es troben en equatorial. Per tant, es va assignar a aquests compostos les estructures representades a l'Esquema 1.34.

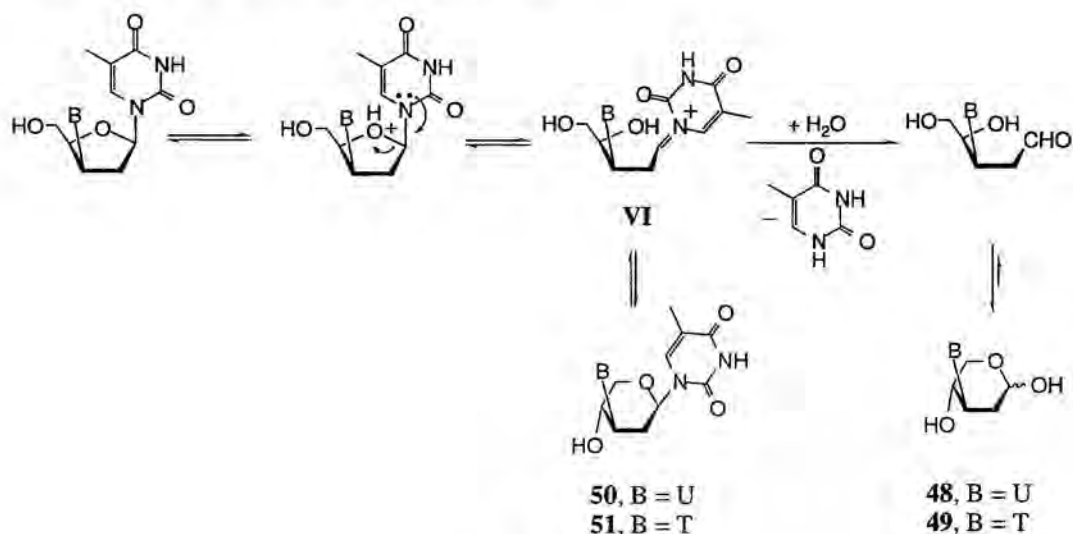


Esquema 1.34 Valors de <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> per a **50** i **51**.

**Taula 1.7** Dades espectroscòpiques de l'anell piranòsic per a **50** i **51** (en CD<sub>3</sub>OD)

	<b>50</b>		<b>51</b>	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1'	5.79, dd, $J = 10.8, 2.3$	82.0	5.79, dd, $J = 10.8, 2.4$	81.9
2'ax.	2.37, q, $J = 12$	34.5	2.37, q, $J = 11.8$	34.5
2'eq.	2.11, ddd, $J = 12.5, 4.3, 2.6$	—	2.08, ddd, $J = 12.3, 4.2, 2.4$	—
3'	4.52, td, $J = 11.1, 3.9$	60.7	4.49-4.56, m	60.1
4'	4.04-4.16, m	71.1	4.03-4.16, m	71.1
5'ax.	3.45, dd, $J = 11.0, 9.8$	66.6	3.44, dd, $J = 10.8, 9.6$	66.7
5'eq.	4.04-4.16, m	—	4.03-4.16, m	—

La formació dels compostos **50** i **51** s'explica tenint en compte un mecanisme d'hidròlisi<sup>38</sup> en el qual l'enllaç C-1'/O és el que es trenca primer, *via* protonació de l'àtom d'oxigen en l'anell de furanosa (Esquema 1.35).

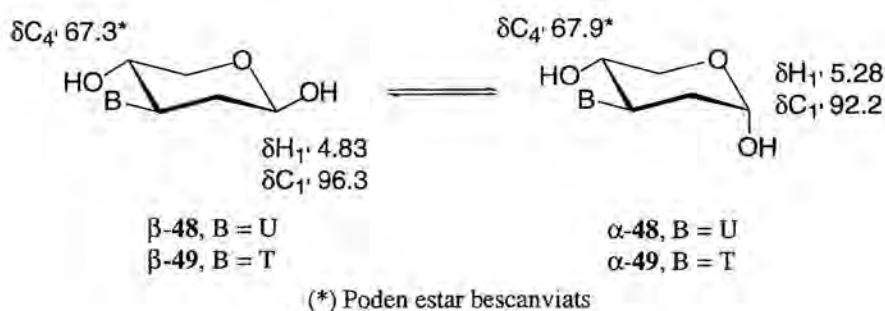


**Esquema 1.35**

L'intermedi **VI** pot hidrolitzar-se i donar els productes desitjats, **48** i **49**, o bé pot equilibrar-se amb altres isòmers com **50** i **51**, que són els que s'hidrolitzen més lentament. La resistència d'aquests glicòsids a la hidròlisi és explicable per la configuració  $\beta$  que presenten i perquè la conformació afavorida és la d'una cadira amb tots els substituents en posició equatorial.

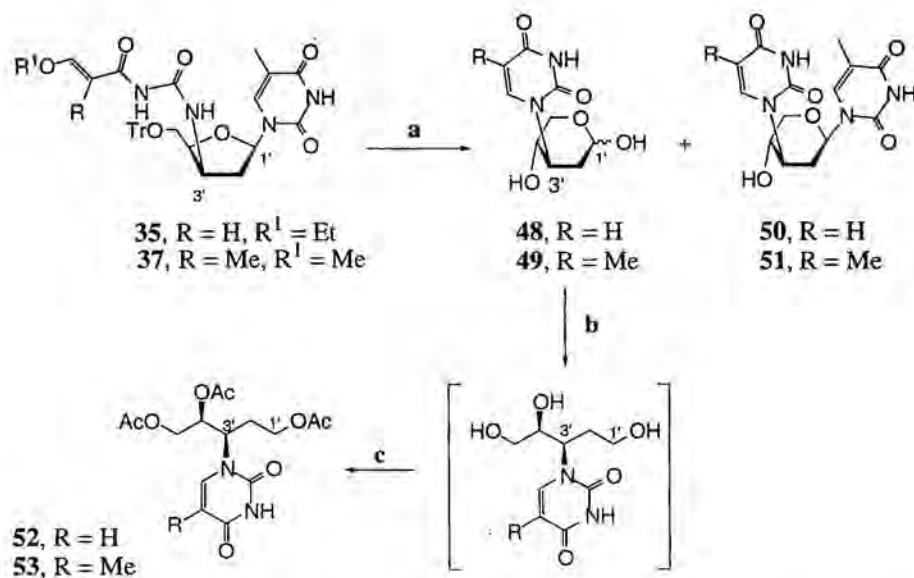
Els compostos **48** i **49** també van poder ser caracteritzats per RMN. Cadascun d'ells va resultar ser una barreja d'anòmers  $\alpha$  i  $\beta$  en proporció 1:1. Com per als compostos **50** i **51**, es

va concloure que es tractava de formes pirànðiques, atès el seu desplaçament de  $^{13}\text{C}$  de C-4' (vegeu l'Esquema 1.36). En aquest cas i a diferència d'abans, no es van detectar formes de tipus furanosa en els dissolvents que es van emprar.



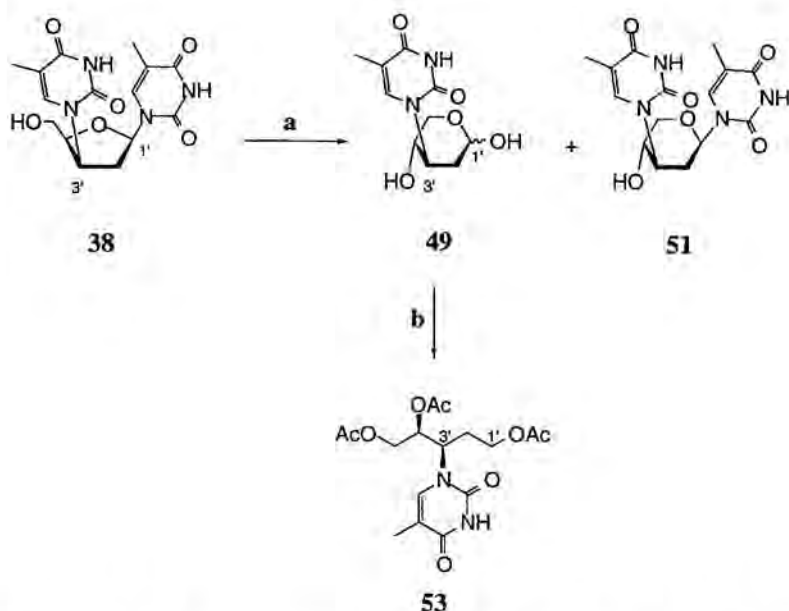
Esquema 1.36

Finalment, la preparació dels derivats acíclics, **52** i **53** es va dur a terme per reducció amb  $\text{NaBH}_4$  en MeOH de **48** i **49**, respectivament. Els triols formats no s'aïllaren, sinó que es van tractar directament amb  $\text{Ac}_2\text{O}$  i piridina. Així es van obtenir els derivats tri-*O*-acetilats esperats amb rendiments del 21% i 38% a partir de **35** i **37**, respectivament (Esquema 1.37).



Esquema 1.37

El compost **53** es preparà també a partir del 3'-pirimidinilnucleòsid corresponent, **38**. Els resultats obtinguts foren comparables (Esquema 1.38).



a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  4 M–dioxà 1:1, 100 °C, 60 h (51% de **49**, 17% de **51**); b) i.  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 0 °C, 15 min; ii.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t.a., 7 h (44% a partir de **38**).

Esquema 1.38

## 1.6. RESUM I CONCLUSIONS

En aquest capítol s'ha descrit la preparació de 2'- i 3'-pirimidinilnucleòsids a partir d'uridina i timidina. L'estratègia que hem seguit per a l'obtenció d'aquests compostos ha consistit en el tractament d'aminonucleòsids amb isocianats d'acil i posterior ciclació de l'acrilòilurea resultant en medi àcid i/o bàsic.

Tot i que els rendiments obtinguts en aquestes ciclacions eren prou bons, ens vam plantejar la possibilitat de trobar unes condicions més suaus per a la ciclació d'acrilòilurees. En aquest sentit, s'han provat diferents bases ( $\text{Et}_3\text{N}$ , HMDSNa, etc.) i àcids de Lewis ( $\text{BCl}_3$ , TMSOTf, etc.), sense èxit.

En canvi el tractament d'acrilòilurees senzilles amb  $\text{TMSCl}/\text{NaI}$ , a t.a., forneix rendiments excel·lents de producte ciclat en temps de reacció curts. Malauradament, quan aquestes condicions s'apliquen a les nostres acrilòilurees, cal emprar un excés de reactiu per aconseguir la ciclació i, tot i així, els rendiments que s'obtenen són moderats. En aquestes condicions, tampoc ha estat possible fins en aquest moment d'evitar el trencament del grup protector.

Els pirimidinilnucleòsids preparats s'han sotmès a diferents proves biològiques. En concret, s'avaluà la seva activitat contra la tuberculosi en el National Institute of Allergy and Infectious Diseases de Birmingham (Alabama) i contra una sèrie de cultius cancerosos en el

National Cancer Institute (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland). Cap de les mostres avaluades presenta activitat suficient per al tractament d'aquestes malalties.

Finalment, s'estudià la resistència dels nous pirimidinilnucleòsids a la hidròlisi de l'enllaç anomèric. El tractament de les 3'-desoxi-3'-pirimidiniltimidines en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  4 M–dioxà 1:1 (o HCl 6 M), a reflux, va conduir a la hidròlisi de l'enllaç glicosídic en menys de 24 hores.

Per a les 3'- $\alpha$ -pirimidiniltimidines, el producte resultant de la hidròlisi és una barreja dels diferents isòmers piranòsics i furanòsics. La reducció d'aquesta mescla amb  $\text{NaBH}_4$  i la posterior acetilació de l'alditol resultant van permetre d'aïllar els derivats acíclics d'isonucleòsids que volíem.

Quan s'hidrolitzen les 3'- $\beta$ -pirimidiniltimidines en les mateixes condicions, s'obtenen, a part dels productes esperats (que en aquest cas va poder ser caracteritzats per RMN com una mescla 1:1 dels dos possibles anòmers piranòsics), uns nous nucleòsids extremadament resistents a la hidròlisi. Aquests es van caracteritzar com els isòmers piranòsics, amb configuració  $\beta$  en el carboni anomèric, de les 3'- $\beta$ -pirimidiniltimidines corresponents. Com abans, la preparació dels derivats acíclics es completà amb la reducció dels productes d'hidròlisi i posterior acetilació.

En acabat, es realitzaren diferents proves per tal d'hidrolitzar l'enllaç glicosídic de 2'-pirimidiniluridines. Cap de les condicions assajades, però, va permetre d'hidrolitzar aquest enllaç de forma que resultés un procés sintèticament prou útil.



## **2. Síntesi de derivats de l'eritromicina i l'azitromicina**

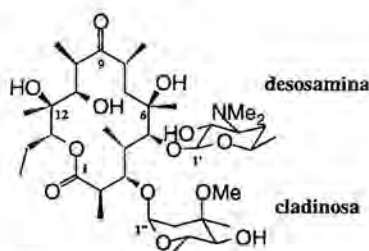
---

<b>2. SÍNTESI DE DERIVATS DE L'ERITROMICINA I L'AZITROMICINA</b>	
<b>2.1. Introducció</b>	43
<b>2.2. Intents de síntesi de 9-metileneritromicina A</b>	46
2.2.1. Revisió bibliogràfica dels diferents mètodes de metilenció de carbonils	47
2.2.2. Intents de metilenció de l'eritromicina A	49
<b>2.3. Preparació d'híbrids amb timina o uracil</b>	52
2.3.1. Preparació d' <i>N</i> -(3-hidroxipropil)eritromicilamina ( <b>62</b> )	53
2.3.2. Preparació de 9a-aza-9-desoxo-9a-(3-hidroxipropil)-9a-homoeritromicina A ( <b>68</b> ) i d'azitromicina ( <b>65</b> )	54
2.3.3. Preparació de 3-[( <i>E</i> )-2-(metoxicarbonilvinil)]timina ( <b>72</b> ) i de 3-[( <i>E</i> )-2-(metoxicarbonilvinil)]uracil ( <b>74</b> )	57
2.3.4. Preparació de 3- <i>N</i> -benzoïluracil ( <b>76</b> ) i 3- <i>N</i> -benzoïltimina ( <b>77</b> )	61
2.3.5. Preparació d'híbrids amb timina o uracil	61
<b>2.4. Preparació d'híbrids amb timidina</b>	63
2.4.1. Preparació de 5'- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-isocianato-timidina ( <b>90</b> )	64
2.4.2. Preparació d'híbrids per reacció de <b>92</b> amb les amines <b>61</b> i <b>64</b>	68
2.4.3. Intents de preparació d'híbrids per reacció de <b>92</b> o <b>90</b> amb els alcohols <b>62</b> i <b>68</b>	69
<b>2.5. Resum i conclusions</b>	70

## 2. SÍNTESI DE DERIVATS DE L'ERITROMICINA A I L'AZITROMICINA

### 2.1. INTRODUCCIÓ

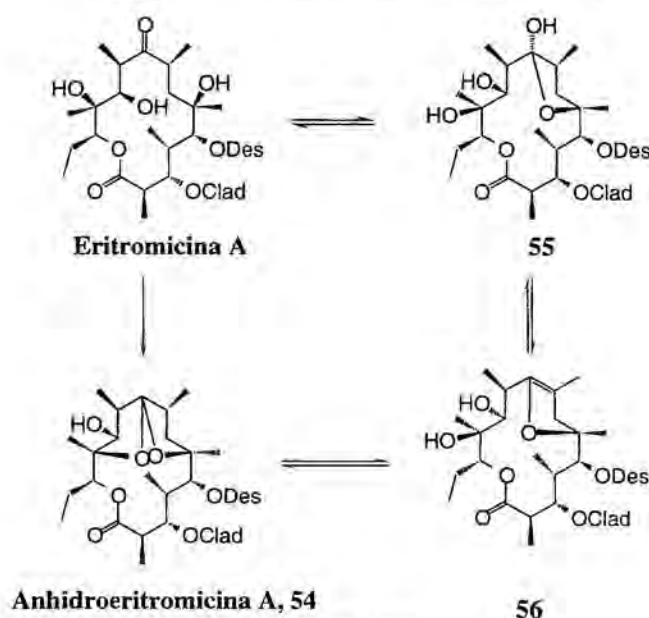
Degut a la seva importància tant en medicina com en veterinària, les macròlides constitueixen una de les classes més importants d'agents antibacterians<sup>9</sup>. Un dels membres més importants d'aquesta família de compostos és l'eritromicina A (Esquema 2.1). Des del seu descobriment fa més de quaranta anys, ha estat un dels antibiòtics més emprats en medicina. Estructuralment està formada per un anell lactònic polifuncionalitzat de 14 membres, l'eritronolida A, substituït en les posicions C-3 i C-5 pels sucres cladinosa i desosamina, respectivament.



**Eritromicina A**

**Esquema 2.1**

Tot i que és molt eficaç contra bacteris Gram-positius i causa pocs efectes secundaris, presenta l'inconvenient de ser inestable en condicions àcides, ja que es transforma en el derivat espiroacetàlic **54**<sup>41</sup>, més conegut com anhidroeritromicina A (Esquema 2.2).



**Anhidroeritromicina A, 54**

**Esquema 2.2**

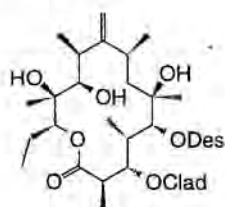
El mecanisme de formació de **54** més plausible<sup>42</sup> és que l'eritromicina es converteixi primer en l'èter d'enol **56**, a través de l'hemiactal **55**. L'atac intramolecular de l'hidroxil a C-12 sobre C-9 condueix, finalment, a l'espirocetal **54**. El tractament de l'eritromicina en condicions àcides no aquoses condueix a **56**<sup>43</sup>.

Aquesta ràpida transformació també té lloc en el medi àcid de l'estómac, cosa que causa l'absorció erràtica del compost quan s'administra oralment. Per aquest motiu, la major part de les modificacions sintètiques que s'han fet sobre l'eritromicina han anat dirigides a l'obtenció de nous compostos amb millor estabilitat en el medi àcid. Fruit d'aquest esforç han aparegut en el mercat diverses substàncies (Esquema 2.3) modificades en alguns dels centres implicats en aquesta transformació (C-6, C-8, C-9 o C-12) i amb més estabilitat en medis àcids<sup>9,10</sup>.



Esquema 2.3

És en aquest context que ens vam plantejar, com a primer objectiu d'aquest capítol, la preparació de **VII** (Esquema 2.4), resultant de la metilenciació del carbonil a C-9 de l'eritromicina. Aquest compost, que no havia estat mai sintetitzat abans, ens va semblar especialment interessant. En primer lloc, seria un punt de partida per a la preparació de nous derivats de l'eritromicina. A més, el carbonil a C-9, que participa directament en la transformació de l'eritromicina en anhidroeritromicina en medis àcids, ha "desaparegut", fet que podria conferir a la molècula una estabilitat més gran.



**VII**

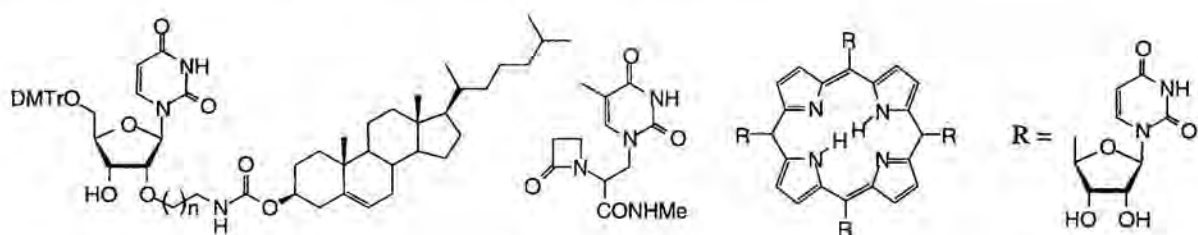
Esquema 2.4

A banda de la modificació química d'antibiòtics coneguts, la construcció d'antibiòtics híbrids o conjugats<sup>2-4</sup> és una de les aproximacions més novedoses que s'estan seguint en

l'actualitat per al desenvolupament de nous agents terapèutics. El concepte es basa en la combinació, en una sola molècula, de fragments que es troben en estructures diferents i que tenen, totes, activitat biològica. Aquesta aproximació és molt interessant i diferents grups de recerca l'han emprada amb èxit. Per exemple, la combinació d'antibiòtics  $\beta$ -lactàmics amb inhibidors de girases condueix a compostos amb activitat antibacteriana molt important<sup>44</sup>.

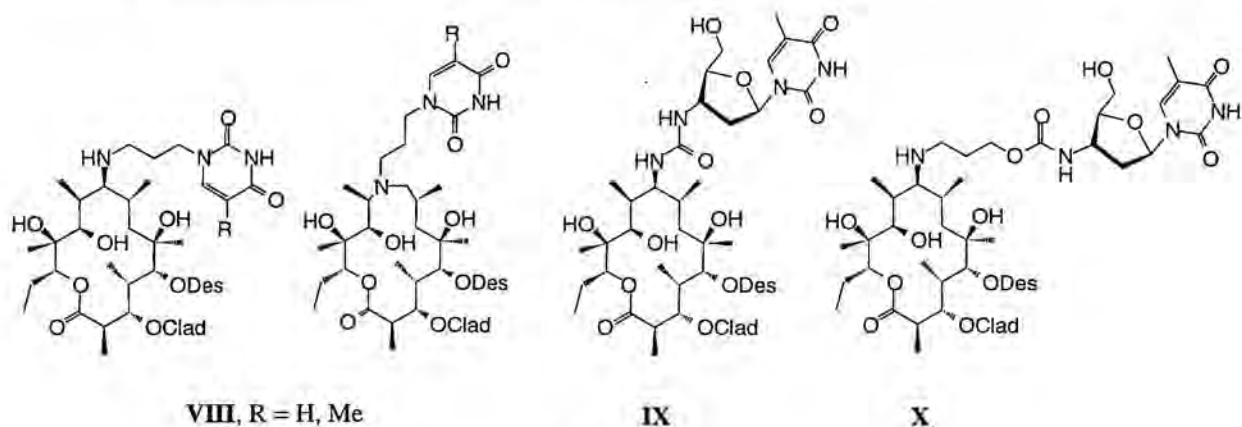
L'experiència en el nostre grup de recerca en la química de nucleòsids i d'antibiòtics macrolactònics com l'eritromicina A ens portà a considerar la possibilitat de preparar-ne molècules híbrides, que podrien combinar en un sol compost les propietats dels nucleòsids i de les macròlides.

La capacitat de reconeixement dels anells pirimidínics dels nucleòsids ja s'ha aprofitat per construir compostos conjugats amb un gran varietat de molècules com porfirines<sup>2a</sup>, antibiòtics  $\beta$ -lactàmics<sup>2b</sup>, esteroids<sup>2c</sup> o pèptids<sup>2d-e</sup> (Esquema 2.5), alguns dels quals ja han trobat aplicacions en camps tan diversos com el reconeixement molecular, les teràpies contra el càncer o malalties víriques i la inhibició de l'expressió gènica.



Esquema 2.5

En resum, doncs, ens vam marcar com a segon objectiu d'aquest capítol la preparació de molècules híbrides entre eritromicina o azitromicina i bases pirimidíniques (compostos del tipus **VIII**) o nucleòsids (compostos de tipus **IX** i **X**).



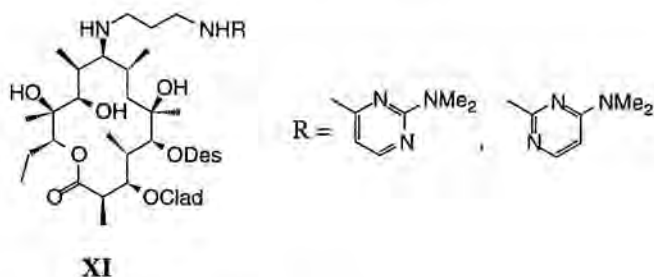
**VIII**, R = H, Me

**IX**

**X**

Esquema 2.6

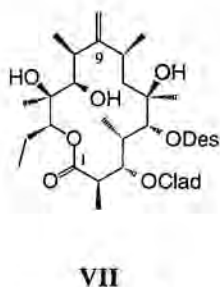
Les substàncies preparades en aquest treball constitueixen els primers exemples de conjugats entre macròlides i nucleòsids o nucleobases. Els únics compostos semblants que hem trobat a la literatura són els híbrids d'eritromicina i pirimidines de tipus **XI** (Esquema 2.7). Aquestes molècules són força interessants ja que presenten millor activitat contra bacteris Gram-negatius i més afinitat pels ribosomes que la pròpia eritromicina<sup>45</sup>.



Esquema 2.7

## 2.2. INTENTS DE SÍNTESI DE 9-METILENERITROMICINA A

La 9-metileneritromicina (**VII**) es pot obtenir per conversió del carbonil a C-9 de l'eritromicina en un grup metilè exocíclic.



Esquema 2.8

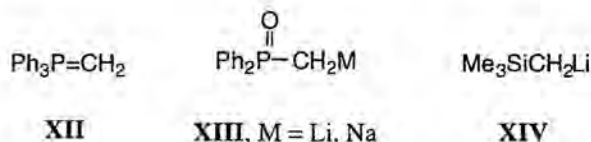
D'entre la gran varietat de reactius que aconsegueixen aquesta transformació, és important triar amb molta cura el més adequat, ja que el carbonil que es troba a C-9 està molt impedit estèricament. Ens calia, doncs, un reactiu enèrgic. A més, les condicions a escollir havien de ser compatibles amb els grups hidroxils presents a la molècula i calia evitar els medis àcids, que, com s'ha explicat en la introducció, provoquen la transformació de l'eritromicina en compostos biològicament inactius.

A continuació es fa una breu revisió bibliogràfica dels mètodes més importants de metilenciació de carbonils i després s'exposen les proves realitzades per a la preparació de **VII**.

### 2.2.1. REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA DELS DIFERENTS MÈTODES DE METILENACIÓ DE CARBONILS

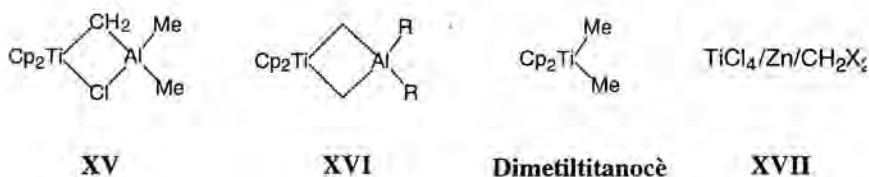
La metilenació del grup carbonil (estricteament la desoxometilenació) de cetones i aldehids és una de les transformacions més útils en Química Orgànica. En aquests moments es disposa d'un gran nombre de mètodes diferents per a dur-la a terme, els quals es revisen a continuació.

El mètode més clàssic i, probablement, un dels més emprats encara és la metilenació d'un carbonil d'un aldehid o una cetona amb el reactiu de Wittig més senzill, el metilentrifenilfosforà (**XII**)<sup>46</sup>. Tot i la seva gran aplicabilitat, presenta una sèrie de limitacions importants. En concret, és de poca utilitat amb substrats impeditos estèricament i el seu caràcter fortament bàsic sovint en limita l'ús a molècules fàcilment enolitzables o que continguin grups funcionals sensibles a les bases. Els grups carboxil d'esters, lactones o amides no són prou reactius per a reaccionar amb fosforans, tot i que recentment han aparegut diverses comunicacions<sup>47</sup> en les quals hi ha fosforans estabilitzats que reaccionen amb carbonils de lactones i amides. Els reactius de Horner<sup>48</sup> (**XIII**) i de Peterson<sup>49</sup> (**XIV**) presenten característiques molts semblants a les de **XII**.



Esquema 2.9

A finals dels anys setanta, es va obrir una nova via per a la metilenació de carbonils amb l'aparició d'una sèrie de reactius de Ti<sup>50b</sup> que han trobat gran aplicabilitat en síntesi orgànica ja que, en alguns aspectes, són superiors als reactius de tipus Wittig. Els més importants es representen a l'Esquema 2.10.



Esquema 2.10

Un dels més emprats és el complex de titani i alumini **XV**, més conegut per reactiu de Tebbe<sup>50</sup>. És un agent metilenant molt útil, ja que a més de metilenar els carbonils d'aldehids i cetones, també reacciona amb els grups carboxil d'esters, amides i lactones. A més, és molt

més efectiu que el reactiu de Wittig amb cetones impedides, com demostren els resultats d'un estudi comparatiu<sup>51</sup> entre els dos reactius. El complex **XV** no presenta la basicitat associada amb el fosforà **XII** i metilena sense problemes les cetones fàcilment enolitzables o sensibles a les bases. D'altra banda, el seu caràcter d'àcid de Lewis en desaconsella la utilització amb substrats o productes sensibles als àcids. Un dels principals inconvenients del reactiu de Tebbe és la seva extrema sensibilitat a l'aire, a l'aigua i als compostos d'alumini residuals, cosa que obliga a manipular-lo sempre sota atmosfera inert i amb molta cura. S'han desenvolupat mètodes per tal de preparar-lo *in situ*, però els rendiments són generalment més baixos que els obtinguts quan s'empra el reactiu pur<sup>52</sup>. Altres inconvenients són el seu elevat cost i el llarg temps de preparació.

Els titanaciclobutans de Grubbs (**XVI**), obtinguts de la reacció del reactiu de Tebbe amb olefines en presència d'una base de Lewis<sup>53a</sup>, actuen també com a agents metilencants<sup>53b</sup>. Són més estables a l'aire que **XV**, però les seves aplicacions sintètiques han estat, fins ara, força limitades.

El dimetiltitanocè<sup>54</sup> és un altre dels complexos de titani capaços de metilencar carbonils<sup>55</sup>, sia de cetones, aldehids o de derivats d'àcids carboxílics. Tot i que és menys reactiu que el complex **XV** (les reaccions es fan a 60–65 °C durant 12–26 h), és molt recomanable, ja que no és pirofòric i és estable en l'aire i l'aigua. Un altre dels avantatges importants del dimetiltitanocè sobre el reactiu de Tebbe és el seu menor caràcter d'àcid de Lewis, ja que no conté alumini, característica que ha resultat molt útil quan els substrats són sensibles al medi àcid<sup>56</sup> i que permet l'olefinació d'anhídrids, carbonats, acilsilans i esters de silil<sup>55c,d</sup>.

La mescla de reactius **XVII** metilena també aldehids i cetones<sup>57</sup>, encara que no és prou reactiva per a d'altres tipus de carbonils o carboxils. Cal mencionar, però, que a la literatura existeixen modificacions d'aquesta barreja que sí arriben a metilencar derivats d'àcids carboxílics<sup>58</sup>. El compost **XVII** es prepara normalment *in situ* en 15–30 min<sup>57</sup>, encara que existeix un mètode de preparació d'aquesta mescla<sup>59</sup> que implica tres dies i que, en certs casos, permet d'obtenir millors resultats. Un dels avantatges de la barreja **XVII** davant dels altres reactius de titani representats en l'Esquema 2.10 és que la metilencació pot dur-se a terme en presència de grups hidroxil<sup>60</sup>.

A part dels reactius de Ti, n'existeixen d'altres basats en metalls com Zr, Mo i W que són capaços també de metilencar carbonils. Per exemple, quan el Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> es tracta amb Zn i CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> en THF com a dissolvent, s'obté un reactiu que ràpidament transforma els aldehids i cetones en les olefines corresponents<sup>61</sup>. Els rendiments que s'obtenen són lleugerament menors que els obtinguts amb el reactiu de Tebbe o amb el dimetiltitanocè, però la principal virtut d'aquest mètode rau en les condicions neutres de la reacció; això el fa



especialment útil quan no es poden aplicar els procediments que empren reactius de titani, amb un caràcter àcid de Lewis més acusat.

Els complexos carbènics de Mo<sup>62</sup>, fàcilment preparats *in situ* per reacció d'un clorur de Mo amb metil-liti (1:2), efectuen també la metilenació de cetones i aldehids, però no d'altres tipus de carbonils/carboxils. És destacable la seva quimioselectivitat, ja que poden monometilenar compostos amb més d'un carbonil en la seva estructura. Un altre tret important és que no reaccionen amb els grups hidroxil, cosa que permet de treballar en dissolvents pròtics. Depenent de l'olefina, es poden aconseguir rendiments excel·lents, tot i que el curs de la reacció està molt influït per les condicions externes (dissolvent, velocitat d'addició). Els complexos carbènics de W<sup>62</sup> també participen en reaccions anàlogues a les dels complexos de Mo.

### 2.2.2. INTENTS DE METILENACIÓ DE L'ERITROMICINA

Un cop revisats els diferents reactius de metilenació de carbonils, es realitzà una tria d'aquells que semblaven més adequats per a la metilenació de l'eritromicina A. En primer lloc, es descartaren els de tipus Wittig, ja que són poc actius i impliquen treballar en condicions fortament bàsiques. D'entre els complexos de Ti, el dimetiltitanocè semblava el més adequat, perquè és el que presenta menor caràcter d'àcid de Lewis. Com que la mescla de reactius XVII és capaç de metilenar carbonils en presència de grups hidroxil vam decidir de provar també aquest mètode. Finalment, es realitzaren una sèrie de proves amb la barreja Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>/Zn/CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Aquest mètode era interessant per les condicions suaus en què transcorre la reacció.

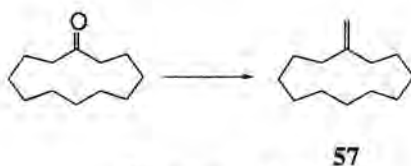
A continuació es detallen les proves realitzades amb cadascun d'aquests reactius. En molts casos, s'emprà un model —la ciclododecanona— que ens serví per avaluar si el procediment era prou enèrgic i si la presència d'hidroxils lliures afectava el curs de la reacció.

#### Amb Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>/Zn/CH<sub>2</sub>X<sub>2</sub> (X = Br, I)

Com hem esmentat anteriorment, la metilenació amb el reactiu de Zr ens atreia especialment per les condicions neutres en què transcorre la reacció. Tanmateix, calia comprovar si aquesta metodologia era vàlida quan hi havia grups hidroxil lliures en el medi de reacció i si el mètode era prou enèrgic per a metilenar el carbonil del nostre substrat.

Quan la ciclododecanona es féu reaccionar amb la barreja Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>/Zn/CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> es va obtenir el producte metilnat amb un rendiment del 69%. Per tal d'augmentar-lo, es féu una prova canviant el CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> per CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, més reactiu. En aquest cas, el rendiment pujà fins a un

78%. Finalment, per tal d'esbrinar si aquest reactiu suportava la presència d'hidroxils en el medi de reacció es dugué a terme una prova en presència de 2 eq. d'isopropanol. En aquest cas el rendiment que va obtenir-se fou només d'un 7% i es recuperà un 49% de material de partida (Taula 2.1). Aquest resultat ens portà a descartar el reactiu de Zr per a la metilenciació de l'eritromicina.



Esquema 2.11

**Taula 2.1** Metilenciació de la ciclododecanona amb  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$

Condicions	Rdt	Altres
$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2$	69	—
$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	78	—
$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$ + isopropanol	7	49% de mat. de part.

### Amb $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$

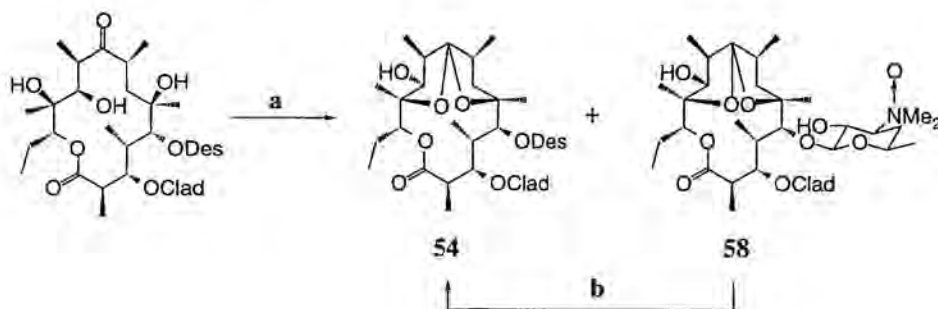
Tal com hem vist a l'Apartat 2.2.1., el reactiu de Takai pot metilenciar carbonils en presència de grups alcohol lliures<sup>60</sup>. Malgrat l'acusat caràcter d'àcid de Lewis d'aquest reactiu, ens decidírem a provar-lo amb el nostre substrat. Una prova prèvia amb la ciclododecanona ens confirmà que la reacció té lloc en presència de 2 eq. d'isopropanol, encara que el rendiment disminueix de manera important (s'aïllà un 60% de producte metilenciat respecte a un 89% quan la prova es realitzà sense isopropanol) (Taula 2.2). Per tal d'evitar les condicions extremadament àcides del medi de reacció, vam provar de canviar el  $\text{TiCl}_4$  pel  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , un àcid de Lewis més suau. En aquestes condicions, no es produí la metilenciació de la cetona model, ni tan sols quan el cru de reacció s'escalfà a 50 °C. Es va descartar, doncs, l'ús de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  i vam engegar les primeres proves amb eritromicina.

**Taula 2.2** Metilenciació de la ciclododecanona

Condicions	Rdt (%)
$\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	89
$\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$ + isopropanol	60
$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	—

La primera de les proves es realitzà seguint el procediment experimental descrit per Takai<sup>57b</sup>, que empra quantitats estequiomètriques d'agent metilenant respecte al substrat. En aquestes condicions, i després d'una nit de reacció, el component majoritari del cru de era el material de partida. En forçar les condicions i emprar un excés de barreja metilenant, es va obtenir un cru complex, format majoritàriament per dos productes. Per comparació amb els espectres de RMN de <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C descrits a la literatura<sup>63</sup>, es pogué caracteritzar un dels dos com l'anhydroeritromicina (**54**), resultat de la transformació en medi àcid de l'eritromicina.

Pel que respecta al segon compost aïllat, el seu espectre de <sup>1</sup>H no presentava el senyal característic dels derivats de l'eritromicina a  $\delta$  2.30 ppm, corresponent al grup NMe<sub>2</sub> de la desosamina. En canvi, apareixien dos nous senyals a  $\delta$  3.21 i  $\delta$  3.27. En l'espectre de <sup>13</sup>C, tampoc hi sortia el senyal corresponent al grup dimetilamino a  $\delta$  40.3 i hi havia dos senyals més, corresponents a metils, a  $\delta$  52.8 i  $\delta$  59.0. Aquestes dades espectroscòpiques ens portaren a pensar que s'havia produït l'oxidació del grup dimetilamino de la cladinosa. Per tal de comprovar-ho, vam tractar el compost desconegut amb Ph<sub>3</sub>P. Aquest, després de dos dies de reacció, es convertí completament en anhydroeritromicina (**54**), confirmant així que el segon producte provinent de la metilenciació de l'eritromicina en les condicions de Takai és l'*N*-òxid de l'anhydroeritromicina (**58**) (Esquema 2.12).



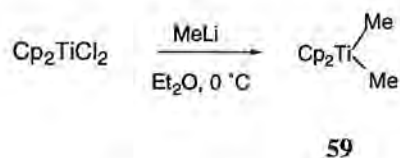
a) TiCl<sub>4</sub>/Zn/CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, THF, t.a., 1 nit, (39% de **58**; 15% de **54**); b) Ph<sub>3</sub>P, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 48 h, (77%).

Esquema 2.12

En resum, doncs, no és possible de metilenciar el carbonil de l'eritromicina en les condicions de Takai, ja que el caràcter d'àcid de Lewis del reactiu provoca la transformació d'aquest antibiòtic en anhydroeritromicina.

**Amb Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>**

El dimetiltitanocè (**59**) es preparà, tal com descriuen Claus i Bestian<sup>54</sup>, per addició de metil-liti a una solució de clorur de titanocè en Et<sub>2</sub>O. D'aquesta manera, s'aïllà **59** amb un rendiment del 91%.

**Esquema 2.13**

Tot i que el Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> era un dels reactius que ens oferia més garanties pel que fa a la metilenció de l'eritromicina (sobretot pel seu menor caràcter d'acid de Lewis en comparació amb altres reactius de Ti, i per la seva bona reactivitat), cap de les proves efectuades amb eritromicina ens permeté d'identificar el producte de metilenció. Els crús aïllats després de la reacció eren complexos, i fan pensar en la descomposició de l'eritromicina de partida en les condicions en què transcorre la reacció. Com que la presència de grups hidroxil podia afectar el curs de la reacció, en una de les proves es bloquejaren els grups hidroxil més reactius de l'eritromicina en forma d'èters trimetilsilílics. En aquest cas, s'aïllà el material de partida inalterat (Taula 2.3).

**Taula 2.3** Metilencions amb Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>

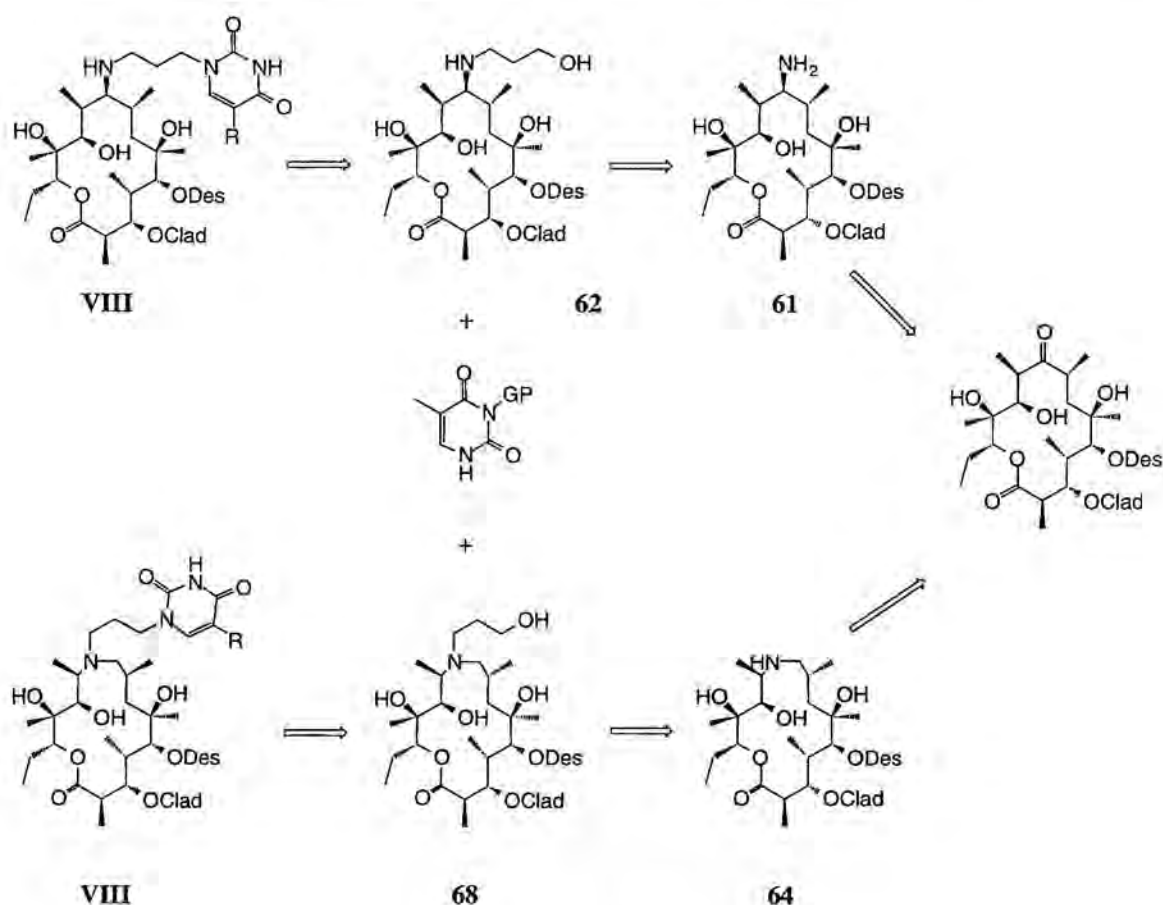
Material de partida	Dissolvent	Resultat
Eritromicina A	THF	Descomposició
Eritromicina A	Toluè	Descomposició
Eritromicina A sililada	Toluè	No hi ha reacció

Fins a aquest moment, doncs, no hem estat capaços de preparar el compost **VII**. L'important impediment estèric al voltant del carbonil a metilenciar, juntament amb la complexitat estructural de la molècula, en són, probablement, les causes principals.

**2.3. PREPARACIÓ D'HÍBRIDS AMB TIMINA O URACIL**

L'esquema retrosintètic dissenyat per a la preparació dels compostos híbrids d'eritromicina o azitromicina i timina o uracil consta de tres etapes sintètiques (Esquema 2.14). A través d'una reacció de Mitsunobu entre els corresponents alcohols i la nucleobase desitjada, convenientment protegida, s'arriba als compostos objectiu. L'alcohol **62** es preparà

tal com es descriu a la literatura<sup>64</sup>. El derivat **68** va obtenir-se per alquilació de l'amina **64**, descrita també a la literatura<sup>65</sup>.



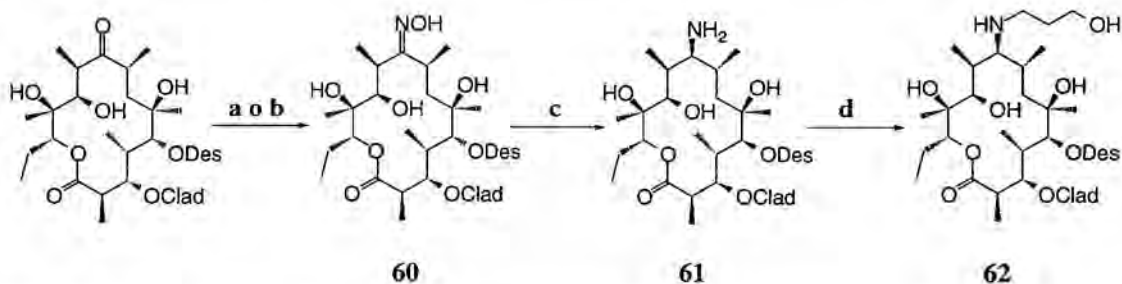
Esquema 2.14

A continuació es detalla la preparació dels alcohols **62** i **68**, de les bases pirimidíniques protegides a *N*-3 i, finalment, l'acoblament dels dos sintons mitjançant una reacció de Mitsunobu que dona lloc a l'híbrid final desitjat.

### 2.3.1. PREPARACIÓ D'*N*-(3-HIDROXIPROPIL)ERITROMICILAMINA (**62**)<sup>64</sup>

La *N*-(3-hidroxipropil)eritromicilamina (**62**) es preparà en tres etapes a partir de l'eritromicina A tal com es descriu en l'Esquema 2.15. L'oxima **60** s'obté per tractament de l'eritromicina amb hidrocloreur d'hidroxilamina. Aquesta no és una transformació trivial, ja que, com s'ha comentat abans, el carbonil a *C*-9 està molt impedit estèricament. És important, doncs, de triar les condicions adequades. A la literatura es poden trobar una gran varietat de

procediments experimentals que difereixen, bàsicament, en el tipus de base que empren. Dels dos mètodes utilitzats en aquesta Tesi per a la síntesi de l'oxima **60** emprant com a "bases" BaCO<sub>3</sub> (Mètode A<sup>66</sup>) o piridina (Mètode B<sup>67</sup>), el segon és el que ens ha conduït a millors rendiments. L'aminació reductora de **60** permet d'arribar a l'amina **61**, coneguda com eritromicilamina. Finalment, l'alquilació de **61** amb acroleïna seguida de la reducció *in situ* de l'aldehid format amb NaBH<sub>4</sub> ens permet d'accedir al compost desitjat **62**<sup>64</sup>.

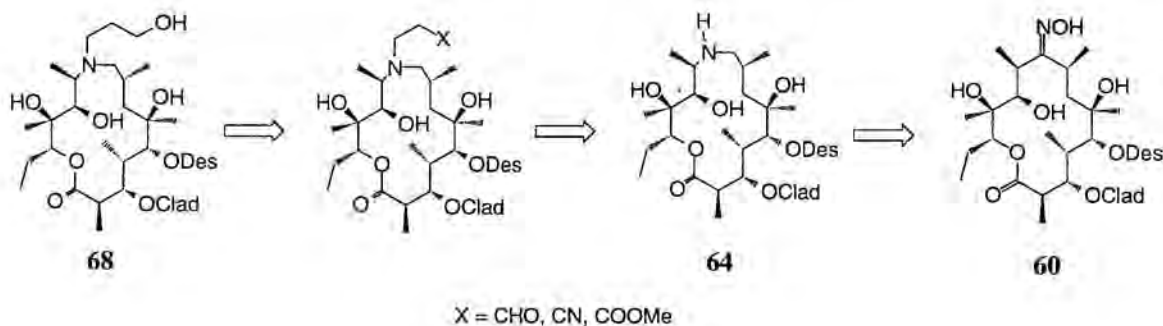


a) NH<sub>2</sub>OH·HCl, BaCO<sub>3</sub>, MeOH, reflux, 25 h (37%); b) NH<sub>2</sub>OH·HCl, piridina, t.a., 28 h (83%); c) TiCl<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>OAc, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, t.a., 1 nit (65%); d) i. acroleïna, MeOH, t.a., 2h; ii. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t.a., 75 min. (46%).

Esquema 2.15

### 2.3.2. PREPARACIÓ DE 9a-AZA-9-DESOXO-9a-(3-HIDROXIPROPIL)-9a-HOMOERITROMICINA A (**68**) I D'AZITROMICINA (**65**)

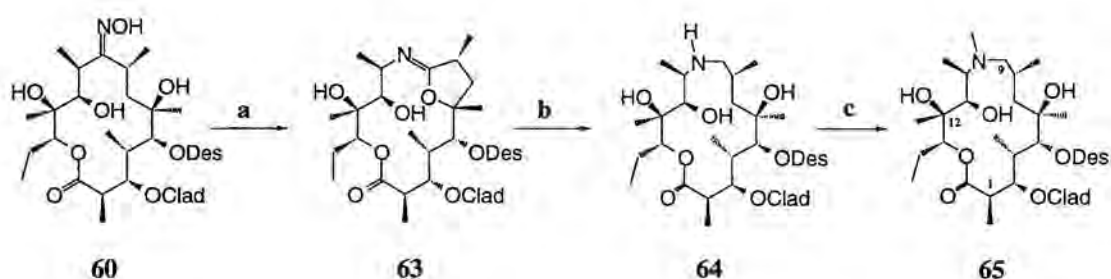
Per a l'obtenció de l'alcohol **68** es dissenyà un esquema retrosintètic semblant a l'emprat en la preparació de **62** (Esquema 2.16). L'alquilació de l'amina **64** amb acroleïna, que en el cas de **61** donà bons resultats, no conduí, aquesta vegada, al compost desitjat. Va caldre emprar altres acceptors de Michael i unes condicions de reducció més enèrgiques per preparar finalment l'alcohol **68**, tal com es descriu en les pàgines següents.



Esquema 2.16

## Preparació de 9a-aza-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (64) i d'azitromicina (65)

L'amina **64** es preparà en dos passos a partir de l'oxima **60**, segons el mètode descrit a la literatura<sup>65</sup> (Esquema 2.17). La transposició de Beckmann de **60** condueix a l'iminoèter **63**, resultat de l'atac de l'hidroxil a C-6 sobre el catió intermedi format en la transposició. Aquest atac intramolecular està afavorit per la formació d'un anell de cinc membres. La reducció de **63** amb NaBH<sub>4</sub> forneix l'amina **64**, que pot metilar-se en les condicions d'Schweiler-Clarke<sup>69</sup> tot donant l'anomenada azitromicina (**65**), un dels antibiòtics derivats de l'eritromicina A més emprats actualment.



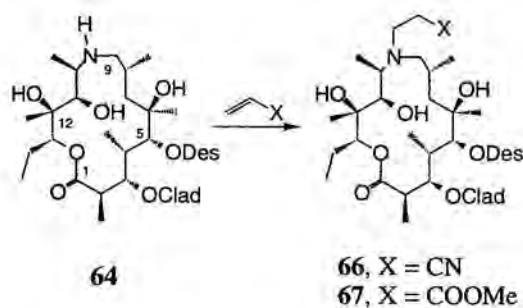
a) TsCl, NaHCO<sub>3</sub>, acetona/H<sub>2</sub>O, 0–5 °C, 4 h (74%); b) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0–5 °C, 24 h (59%); c) CH<sub>2</sub>O, HCOOH, CHCl<sub>3</sub>, reflux, 1 nit (84%).

Esquema 2.17

### Proves d'alquilació de 64

Un cop preparada l'amina **64**, el següent pas consistia a efectuar l'alquilació de l'amina secundària. Com ja hem esmentat abans, les primeres proves es realitzaren amb acroleïna com a acceptor de Michael, el mateix reactiu que havíem emprat en l'alquilació de **61**. En aquest cas, però, en cap de les proves realitzades es pogué detectar l'aldehid desitjat (Taula 2.4). S'augmentaren els equivalents d'acroleïna i la temperatura de la reacció, però sempre es recuperaren quantitats variables de material de partida. En els casos en què la temperatura de reacció s'augmentà força per damunt de la temperatura ambient, es detectaren també altres productes que semblaven provenir de reaccions de polimerització de l'acroleïna.

En aquest punt, es canvià l'acceptor de Michael per emprar-ne un que ens deixés treballar a temperatures més elevades. Els reactius escollits foren l'acrilonitril i l'acrilat de metil. Quan l'amina **64** es féu reaccionar amb acrilat de metil o acrilonitril, emprats com a dissolvent, i a la temperatura de reflux de la mescla, es van obtenir els productes esperats, provinents de l'addició conjugada de l'amina sobre l'acceptor, amb bons rendiments (Taula 2.4)



Esquema 2.18

Taula 2.4 Alquilació de 64

		Eq. CH <sub>2</sub> =CHX	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)	Observacions
1	X = CHO	1.32	t.a	20	—	Es recupera mat. de partida
2		3.53	t.a	24	—	
3		3.53	50	15	—	
4		(*)	50	18	—	
5		(*)	80	18	—	
6	X = CN	(*)	80	21	79	
7	X = COOMe	(*)	60	29	84	

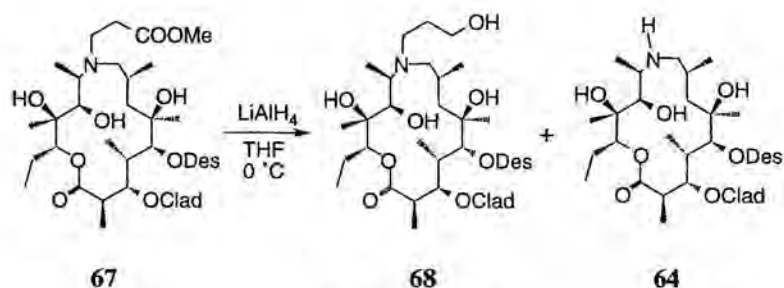
(\*) L'acceptor de Michael s'empra com a dissolvent de la reacció

### Preparació de 9a-aza-9-desoxo-9a-(3-hidroxipropil)-9a-homoeritromicina A (68)

Un cop preparats els compostos **66** i **67**, era qüestió d'efectuar la reducció del grup ciano o del grup ester a alcohol. Es començà per estudiar la reacció de **66** amb DIBAL-H; Amb 4 eq. de DIBAL-H en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i a -78 °C la reacció no avançà. Es provà d'augmentar la proporció d'agent reductor i la temperatura de la reacció. D'aquesta manera només s'aconseguí un cru complex, format majoritàriament per material de partida i amina **64**. Aquesta prové d'una reacció de retro-addició conjugada de **66** en les condicions bàsiques de reacció.

Paral·lelament a l'estudi de la reducció del cianocompost **66**, s'estudià la reducció de **67**. Quan el reductor emprat fou DIBAL-H, només s'aïllaren, com en el cas anterior, barreges de material de partida, amina **64** i petites quantitats d'alcohol **68**. Semblava, doncs, que el DIBAL-H no era un reductor adequat per al nostre substrat, ja que afavoria la reacció de retro-addició. Vam pensar a emprar LiAlH<sub>4</sub>, un reductor més enèrgic que probablement permetria d'efectuar la reacció a temperatures més baixes i amb temps de reacció més curts. En la Taula 2.5 es resumeixen els resultats obtinguts en les proves efectuades en THF com a dissolvent i a 0 °C.





Esquema 2.19

Taula 2.5 Reducció de **67** amb  $\text{LiAlH}_4$ 

	$\text{LiAlH}_4$ (eq.)	t (h)	% <b>68</b>	% <b>67</b>	% <b>64</b>	% global
1	3.0	1	64	11	12	87
2	4.1	1	66	6	10	82
3	4.1	2	62	4	6	72
4	5.1	1	67	6	5	78

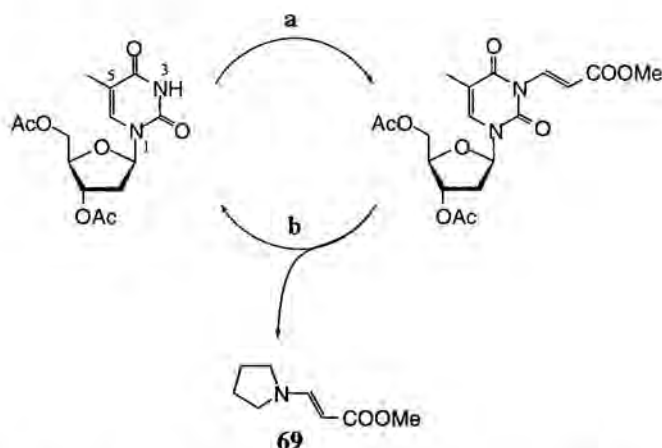
De l'anàlisi de la Taula 2.5, es desprèn que, a mesura que augmentem el nombre de mmol de  $\text{LiAlH}_4$  per mol de substrat, augmenta també el percentatge d'alcohol que s'aïlla, encara que no de manera important. En canvi, un augment del temps de reacció no afavoreix el rendiment de la reacció (entrada 3). En tots els casos s'obtenen petites quantitats de producte de retro-addició i de material de partida. Aquest només es consumí completament quan la reacció es dugué a terme afegint l'ester **67** sobre una suspensió de  $\text{LiAlH}_4$ . En aquest cas, però, el rendiment d'alcohol fou tans sols d'un 38%, aïllant-se altres productes no identificats d' $R_f$  inferior.

### 2.3.3. PREPARACIÓ DE 3-[(*E*)-2-(METOXCARBONILVINIL)]TIMINA (**72**) I DE 3-[(*E*)-2-(METOXCARBONILVINIL)]URACIL (**74**)

Les bases pirimidíniques com la timina o l'uracil poden actuar com a nucleòfils en una reacció de Mitsunobu tant per la posició *N*-1 com per *N*-3. Per tal d'evitar la formació de productes no desitjats d'alquilació a *N*-3, sovint cal bloquejar amb un grup protector el nitrogen "imídic" d'aquests heterocicles<sup>70a</sup>. Tot i que el grup protector més emprat en aquests tipus de reaccions és el benzoïl, vam decidir d'estudiar també l'aplicabilitat del grup metoxycarbonilvinil (Mocvinil)<sup>20,29</sup>—desenvolupat per M. Faja en la seva Tesi Doctoral<sup>20</sup> en el context dels nucleòsids—com a protector de l'*N*-3 de bases pirimidíniques com la timina o l'uracil.

Quan els nucleòsids pirimidínics es tracten amb propinoat de metil ( $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$ ), en presència d'una base, s'obtenen, amb rendiments excel·lents, els productes de l'addició

conjugada de l'*N*-3 de la base pirimidínica sobre l'alquí (Esquema 2.20). La DMAP és la base que condueix a millors resultats. La desprotecció del grup Mocvinil transcorre també en condicions suaus i amb bons rendiments; n'hi ha prou de tractar el compost protegit amb un bon nucleòfil com la pirrolidina o la metilamina. El mecanisme proposat per a aquesta desprotecció consisteix primer en una reacció d'addició conjugada del nucleòfil sobre el grup Mocvinil, seguida d'una eliminació en la qual s'allibera el nucleòsid en forma d'anió i es forma el compost (*E*)-3-(1-pirrolidinil)propenoat de metil (**69**). El grup Mocvinil és estable en medis àcids no extremadament forts. La seva aplicabilitat s'ha posat de manifest en la síntesi de nucleòsids pirimidinilpirimidínics<sup>20,25</sup>.



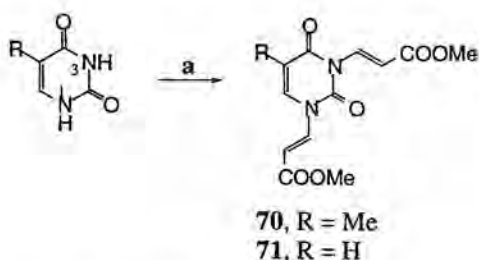
a) propinoat de metil, DMAP, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 2 h (98%); b) pirrolidina, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 1 nit (80%).

**Esquema 2.20**

La timina i l'uracil, que volem protegir selectivament a *N*-3, presenten dues posicions susceptibles de reaccionar amb el propinoat de metil: *N*-1 i *N*-3. De les dues, *N*-1 és la posició més nucleòfila i, per tant, la que reaccionarà més ràpidament amb l'alquí. Com que no semblava possible la protecció regioselectiva d'*N*-3 en front d'*N*-1, vam decidir de preparar en primer lloc el producte diprotegit i, a continuació, desprotegir selectivament *N*-1 davant d'*N*-3. Aquesta desprotecció selectiva semblava possible per qüestions estèriques ja que el grup Mocvinil a *N*-3 és menys accessible que el que es troba a *N*-1.

### **Preparació d'1,3-bis[(*E*)-2-(metoxicarbonilvinil)timina] (70) i d'1,3-bis[(*E*)-2-(metoxicarbonilvinil)uracil] (71)**

La protecció simultània de les posicions *N*-1 i *N*-3 tingué lloc amb molt bon rendiment quan es tractaren la timina o l'uracil amb 2.4 equivalents de propinoat de metil i amb quantitats catalítiques de DMAP (Esquema 2.21).



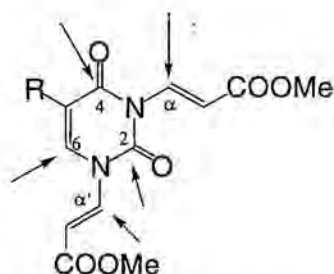
a) propinoat de metil, DMAP, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 2h (95% de **70**; 93% de **71**).

**Esquema 2.21**

### Preparació de 3-[(*E*)-2-(metoxicarbonilvinil)timina] (**72**) i de 3-[(*E*)-2-(metoxicarbonilvinil)uracil] (**74**)

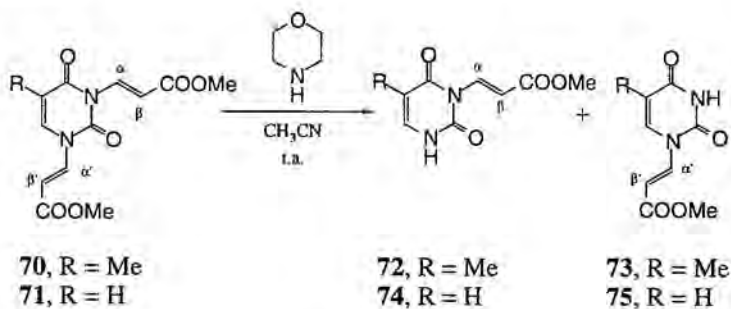
Per a la desprotecció selectiva del grup Mocvinil a *N*-1 en front del situat a *N*-3, vam començar provant les condicions que optimitzà M. Faja i que consisteixen en el tractament del compost protegit amb un excés (de 2 a 4 equivalents) de pirrolidina<sup>20,29</sup>. En general, després de una nit a t.a., s'aïllen els productes desprotegits amb rendiments excel·lents. Ara bé, quan es tractaren els compostos diprotegits **70** i **71** amb pirrolidina, van obtenir-se en tots els casos barreges complexes formades per quantitats variables de material de partida, d'(*E*)-3-(1-pirrolidinil)propenoat de metil (**69**), dels productes de desprotecció a *N*-1 i *N*-3 i d'altres productes no identificats.

Tot sembla indicar que la pirrolidina és, en aquest cas, massa bon nucleòfil i que ataca indiscriminadament altres posicions de la base heterocíclica. A part dels carbonis  $\alpha$  i  $\alpha'$ , existeixen altres posicions electròfiles en la molècula susceptibles d'atac: els carbonils C-2 i C-4 i el carboni C-6 (Esquema 2.22). El fet que aquest comportament no es presentés quan els productes a desprotegir eren nucleòsids (i per tant només protegits amb Mocvinil a *N*-3) sembla indicar que el grup Mocvinil a *N*-1 activa certes posicions addicionals en front de l'atac de nucleòfils.



**Esquema 2.22** Posicions susceptibles de ser atacades per un nucleòfil en una base heterocíclica protegida a *N*-1 i *N*-3.

Va caldre, doncs, canviar el nucleòfil per un altre de més suau. Vam escollir la morfolina, una amina menys nucleòfila que la pirrolidina degut a l'efecte inductiu que l'oxigen exerceix sobre el grup amino. Amb aquest nucleòfil, la reacció anava molt més lentament, com era d'esperar, i també era més selectiva. Les proves de desprotecció realitzades amb **70** i **71** se sumeritzen en la Taula 2.6



Esquema 2.23

Taula 2.6 Reacció de **70** i **71** amb morfolina

	c. p.	morfolina (eq.)	[ ] (M)	t (h)	% 3-N	% 1-N	% c. p.	% global
1	<b>70</b>	1.01	0.1	116	31	—	38	69
2		2.02	0.1	51	49	12	4	65
3		<b>2.02</b>	<b>0.05</b>	<b>96</b>	<b>58</b>	<b>6</b>	<b>23</b>	<b>87</b>
4	<b>71</b>	2.13	0.1	52	49	10	18	77
5		2.02	0.05	95	49	7	20	76

Quan es treballà amb un sol equivalent de morfolina (entrada 1) la reacció fou molt lenta: després de gairebé 5 dies encara quedava un 38% de compost de partida (c. p.). En augmentar els equivalents de morfolina (entrades 2 i 4), la reacció va tenir lloc més ràpidament, però no va ser massa selectiva: es formà un percentatge important de producte 1-*N*-protegit i el rendiment global va ser moderat, cosa que indica que havia tingut lloc la desprotecció completa del material de partida i que s'havia format timina o uracil, que costen més de recuperar. En treballar a concentració més diluïda la selectivitat de la reacció augmentà en el cas de la timina **70** (entrada 3), però en canvi els resultats no milloraren per a la desprotecció de l'uracil diprotegit **71**.

Les dades espectroscòpiques dels derivats de la timina i l'uracil di i monoprotegits amb Mocvinil es resumeixen a la Taula 2.7. Les diferències més significatives es troben en els protons H<sub>β</sub>: els units a *N*-3 apareixen a camps més baixos, degut al desapantallament produït pels carbonils a *C*-2 i *C*-4.

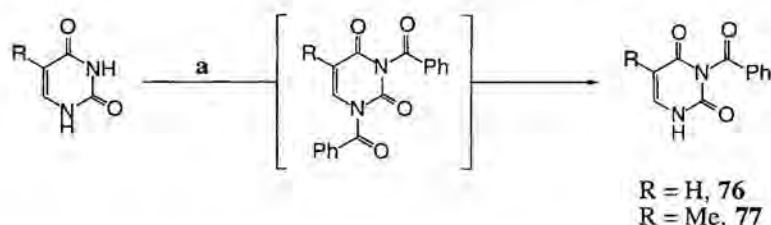
Taula 2.7 RMN de  $^1\text{H}$  de **70**, **72**, **73**, **71**, **74** i **75**

	Dissolvent	$\delta_{\text{H5}}$	$\delta_{\text{H6}}$	$\delta_{\alpha}$	$\delta_{\beta}$	$\delta_{\alpha'}$	$\delta_{\beta'}$
<b>70</b>	$\text{CDCl}_3$	—	7.35	8.24*	7.06	8.27*	5.94
<b>72</b>	$\text{DMSO-d}_6$	—	7.41	8.18	6.95	—	—
<b>73</b>	$\text{DMSO-d}_6$	—	8.04	—	—	8.05	6.26
<b>71</b>	$\text{CDCl}_3$	6.02	7.51	8.21*	7.04	8.24*	6.00
<b>74</b>	$\text{DMSO-d}_6$	5.68	7.51	8.15	6.92	—	—
<b>75</b>	$\text{DMSO-d}_6$	5.83	8.14	—	—	8.03	6.31

(\*) en cada fila, poden estar intercanviats

### 2.3.4. PREPARACIÓ DE 3-N-BENZOÏLURACIL (**76**) I DE 3-N-BENZOÏLTIMINA (**77**)

Per a la preparació de les bases pirimidíniques protegides a *N*-3 amb benzoïl, es tractà l'uracil i la timina amb un excés de clorur de benzoïl en piridina i acetonitril. En aquestes condicions es forma el derivat dibenzoïlat, que descompon durant el tractament posterior a la reacció (*work-up*) i dóna els derivats 3-*N*-monobenzoïlats **76** i **77** (Esquema 2.24).

a)  $\text{PhCOCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ -piridina 5:1, t.a. o  $75^\circ\text{C}$ , 15 h (70% de **76**; 56% de **77**).

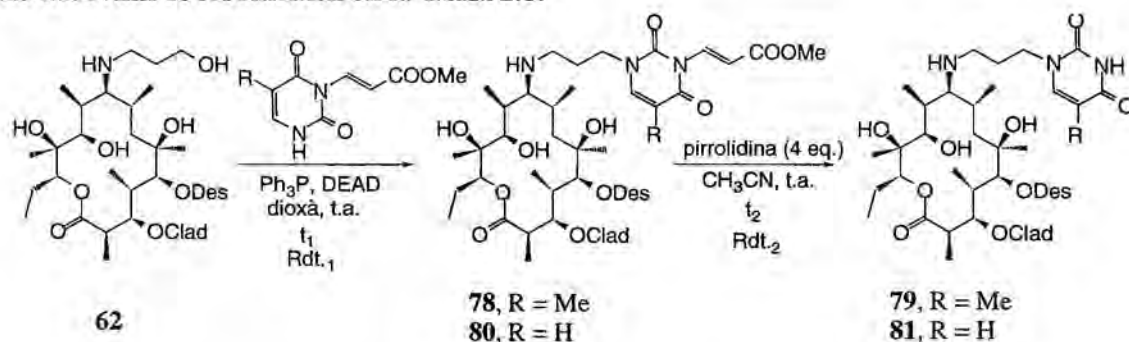
Esquema 2.24

### 2.3.5. PREPARACIÓ D'HÍBRIDS AMB TIMINA O URACIL

L'acoblament dels alcohols **61** i **68** amb les bases pirimidíniques protegides s'efectuà mitjançant una reacció de Mitsunobu<sup>70</sup>, una de les transformacions més versàtils i més emprades en síntesi orgànica per a la condensació d'alcohols amb una gran varietat de nucleòfils. Les reaccions van transcórrer a t.a., i en pocs min. Els rendiments foren excel.lents en tots els casos, tant quan el grup protector era el benzoïl com el Mocvinil.

Després, es procedí a l'eliminació del grup protector. Per a aquells compostos protegits amb Mocvinil, les condicions emprades foren les descrites per M. Faja en la seva Tesi Doctoral<sup>20</sup>. Així, en tractar els híbrids protegits amb pirrolidina s'aïllaren els compostos desitjats amb bons rendiments.

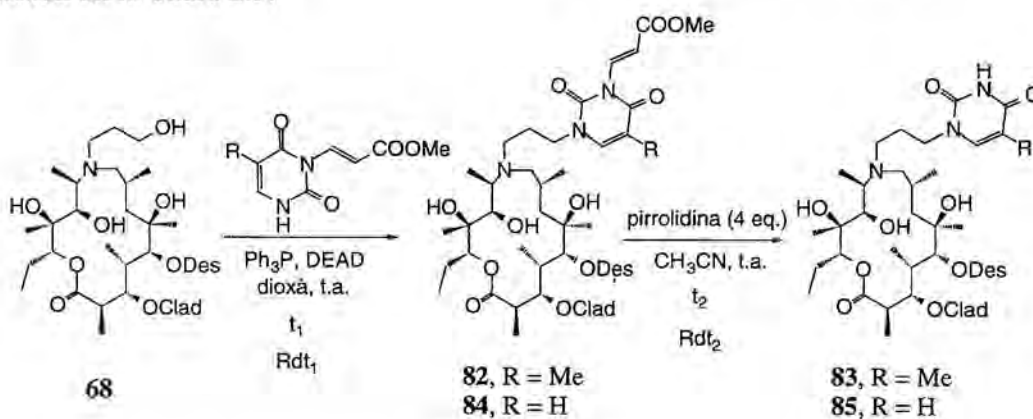
Els resultats obtinguts per als compostos derivats de l'eritromicina i que estan protegits amb Mocvinil es resumeixen en la Taula 2.8.



**Taula 2.8** Derivats d'eritromicina (protegits amb Mocvinil)

Reacció	R	t <sub>1</sub> (min)	Rdt <sub>1</sub> (%)	t <sub>2</sub> (h)	Rdt <sub>2</sub> (%)
62→78→79	Me	60	87	21	82
62→80→81	H	90	82	22	83

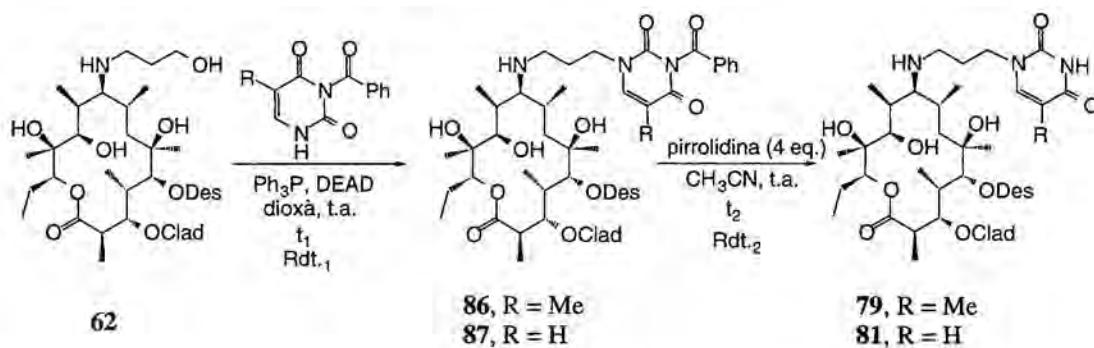
Els resultats que s'obtenen amb l'alcohol 68, derivat de l'azitromicina, són semblants i es resumeixen en la Taula 2.9.



**Taula 2.9** Derivats d'azitromicina (protegits amb Mocvinil)

Reacció	R	t <sub>1</sub> (min)	Rdt <sub>1</sub> (%)	t <sub>2</sub> (h)	Rdt <sub>2</sub> (%)
68→82→83	Me	20	80	24	69
68→84→85	H	25	72	24	69

Quan s'empraren les bases pirimidíniques protegides a *N*-3 amb benzoïl, els resultats de les reaccions de Mitsunobu van ser igualment excel·lents. Les desproteccions amb  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ , en canvi, procediren amb rendiments una mica més baixos que els obtinguts per als mateixos compostos protegits amb Mocvinil (Taula 2.10). Això pot ser degut a reaccions secundàries de l'amoniac amb l'anell macrolactònic de l'eritromicina. Per tal de comprovar-ho, se sotmeté l'eritromicina a les condicions de desprotecció abans esmentades: així, quan l'eritromicina es tractà amb amoniac a t.a. i durant una nit, s'observà, per ccf, l'existència de productes de degradació; el mateix va succeir quan la base emprada fou  $\text{K}_2\text{CO}_3$  aq.



Esquema 2.26

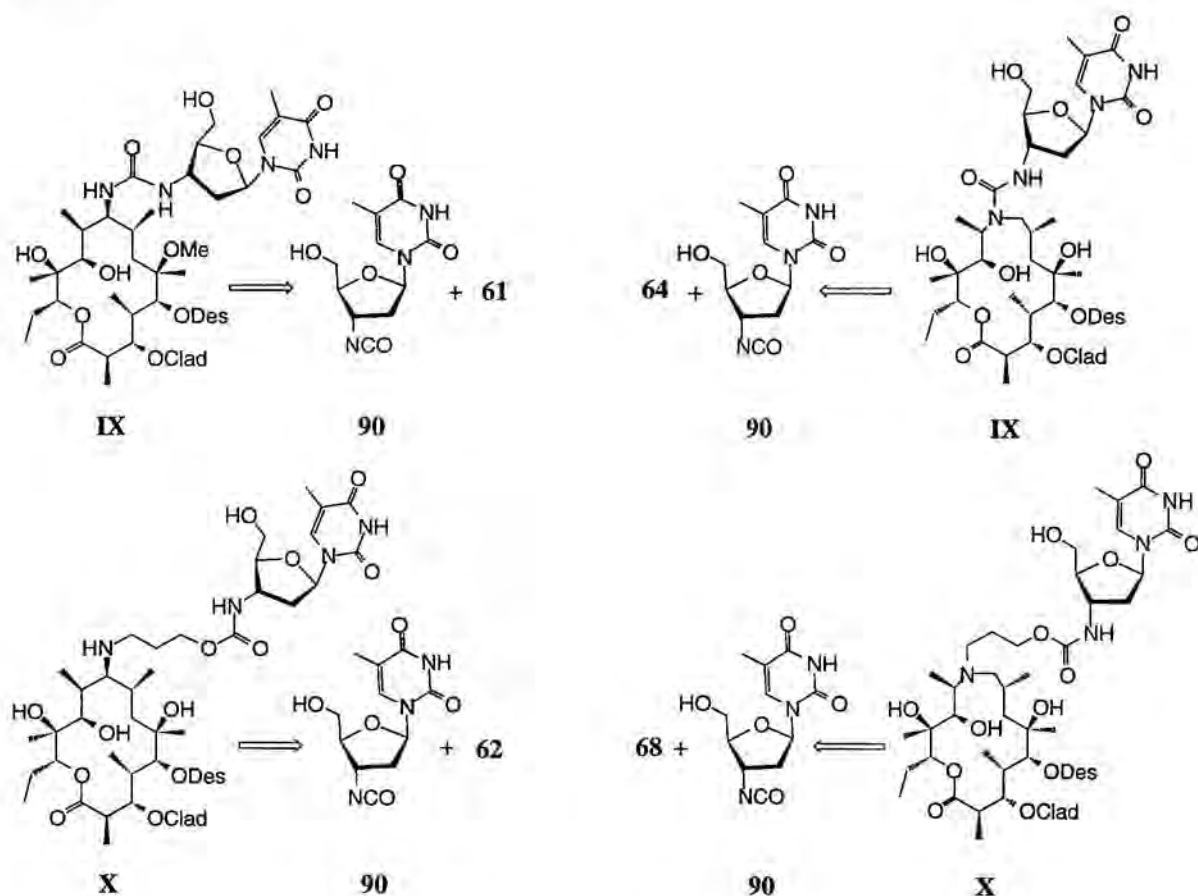
Taula 2.10 Derivats d'eritromicina (protegits amb benzoïl)

Reacció	R	$t_1$ (min)	Rdt <sub>1</sub> (%)	$t_2$ (h)	Rdt <sub>2</sub> (%)
62→86→79	Me	60	79	15	73
62→87→81	H	60	80	22	63

## 2.4. PREPARACIÓ D'HÍBRIDS AMB TIMIDINA

Per a la preparació dels compostos híbrids de tipus **IX**, vam pensar en la condensació entre les amines **61** i **64** amb l'isocianat **90** (Esquema 2.28). De la mateixa manera, els híbrids de tipus **X** podrien provenir de la reacció entre els alcohols **62** i **68** amb **90**.

A continuació es descriu la preparació de 5'-*O*-*terc*-butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-isocianatotimidina (**90**), el seu equivalent sintètic 5'-*O*-*terc*-butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-(1-imidazolilcarbonilamino)timidina (**92**) i les reaccions de preparació dels híbrids de tipus **IX** i **X**.



Esquema 2.28

### 2.4.1. PREPARACIÓ DE 5'-O-TERC-BUTILDIMETILSILIL-3'-DESOXI-3'-ISOCIANATOTIMIDINA (90)

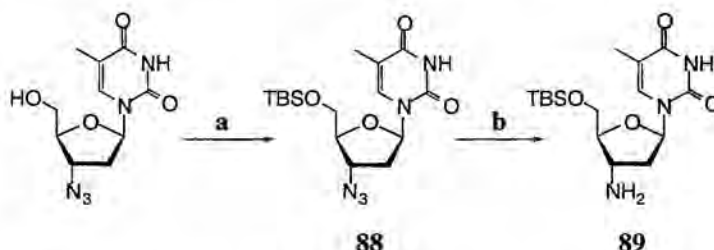
Degut a la importància dels isocianats orgànics com a precursors comercials en la síntesi de poliuretans i poliamides i al fet que s'empren sovint com a intermedis en la síntesi de compostos biològicament actius, s'han desenvolupat un gran nombre de mètodes de preparació d'aquests compostos<sup>71</sup>. El més emprat consisteix en el tractament d'amines amb foscè, compost altament tòxic i que presenta greus problemes de seguretat i mediambientals, raó per la qual vam descartar-ne l'ús. L'*N,N'*-carbonildiimidazola (carbonildiimidazole o carbonildiimidazol), que té una reactivitat semblant a la del foscè, no presenta, en canvi, la perillositat d'aquest. Un altre dels mètodes habituals de preparació d'isocianats consisteix en la reacció "d'aza-Wittig" entre un iminofosforà i CO<sub>2</sub>. Finalment, cal esmentar un mètode aparegut recentment a la literatura<sup>72</sup> que permet l'accés als isocianats per tractament de les corresponents amines amb Boc<sub>2</sub>O i DMAP.

A continuació es detallen les proves realitzades per a l'obtenció de l'isocianat **90** i, finalment, la síntesi dels híbrids d'eritromicina o azitromicina amb timidina.



### Preparació de 3'-amino-5'-*O*-*tert*-butildimetilsilil-3'-desoxitimidina (89)

La preparació de l'amina **89** a partir de la 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT) es va realitzar en dos passos, el primer dels quals consistí en la protecció de l'hidroxil a 5' en forma d'èter de *tert*-butildimetilsilil. Finalment, la reducció del grup azida a amina en atmosfera d' $H_2$  i en presència de Pd/C forní **89** quantitativament (Esquema 2.29).

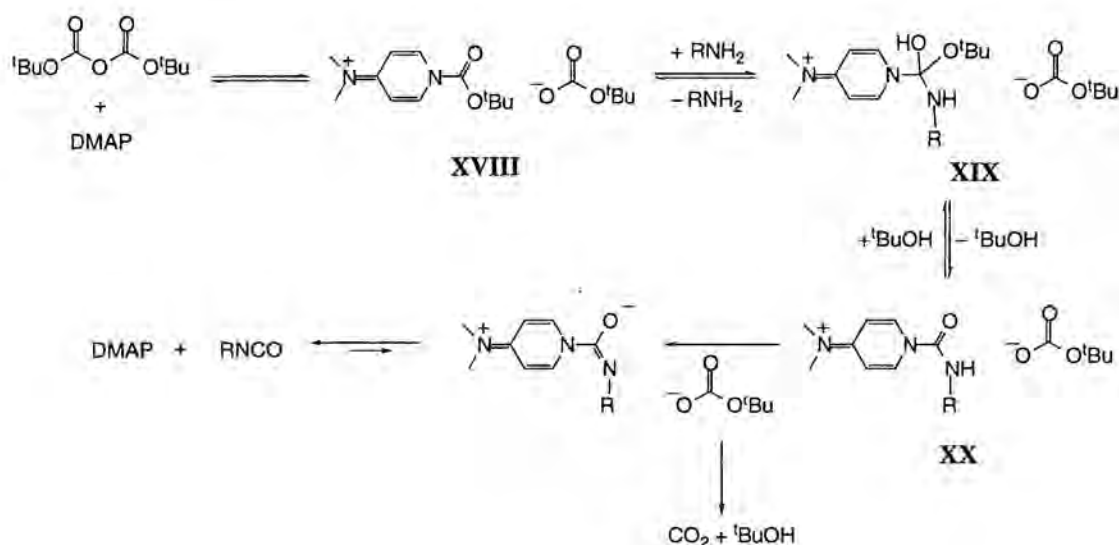


a) TBSCl, piridina, t.a., 16 h (92%); b)  $H_2$ , Pd/C, MeOH, t.a., 1 h (99%).

Esquema 2.29

### Intents de preparació de **90** per reacció de 3'-amino-5'-*O*-*tert*-butildimetilsilil-3'-desoxitimidina (**89**) amb DMAP i $Boc_2O$

A la literatura s'ha descrit recentment<sup>72</sup> un mètode de preparació d'isocianats amb bons rendiments que implica el tractament d'aril o alquilamines amb  $Boc_2O$  i DMAP. El mecanisme de reacció que es postula és el representat en l'Esquema 2.30.

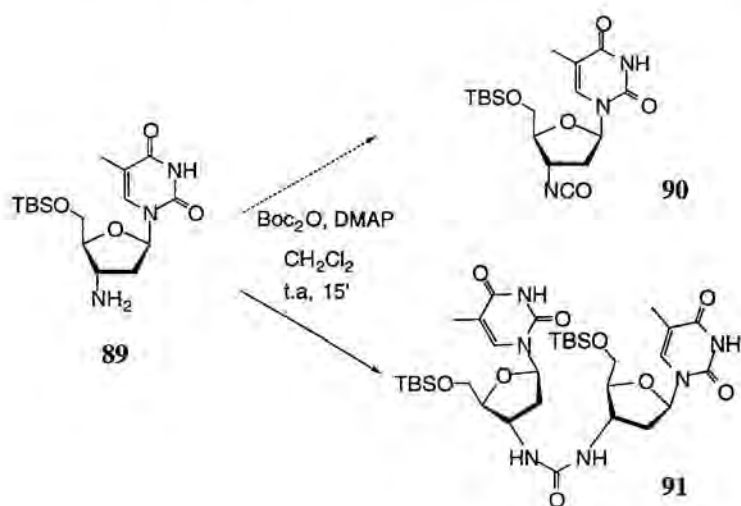


Esquema 2.30

Inicialment, la DMAP i el  $Boc_2O$  estan en equilibri amb el compost **XVIII**. L'atac

nucleòfil de l'amina sobre ell porta presumiblement a l'intermedi tetraèdric **XIX**, que descompon en <sup>t</sup>BuOH i **XX**. Finalment, la desprotonació de **XX** per l'anió de l'hidrogencarbonat de *terc*-butil forneix un intermedi que perd l'anell piridínic i dona lloc a l'isocianat desitjat, tot regenerant la DMAP.

En el nostre cas, però, quan l'amina **89** es tractà amb Boc<sub>2</sub>O i DMAP, en les condicions descrites, s'aïllà un producte que no presentava en el seu espectre d'IR la banda a 2275-2230 cm<sup>-1</sup> característica dels isocianats. El producte va poder ser identificat com a l'urea simètrica **91** (Esquema 2.31). Aquesta prové de la condensació entre l'isocianat que es va formant en el transcurs de la reacció amb l'amina de partida. És possible que **89** reaccioni molt més ràpidament amb l'isocianat format que amb l'intermedi **XVIII**. D'aquesta manera, conviuen de manera simultània en el matràs de reacció l'amina de partida i l'isocianat que reaccionen i donen **91**.

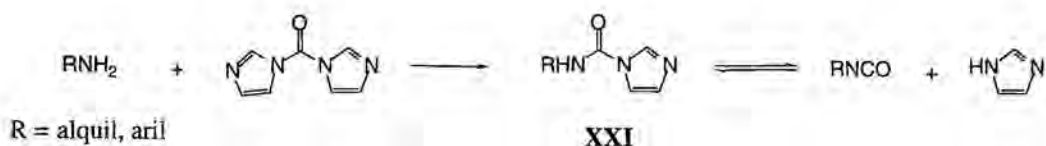


Esquema 2.31

Atès que el mètode desenvolupat per Knölker<sup>72</sup> no semblava ser aplicable al nostre cas, vam decidir la preparació de **90** per altres vies, tal com es descriu a continuació.

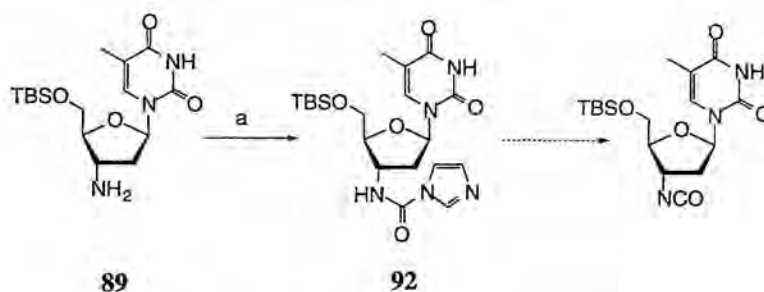
### Preparació de 5'-*O*-*terc*-butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-(1-imidazolil-carbonilamino)timidina (**92**)

La *N,N*-carbonildimidazola es pot emprar com a substitut del foscè en les reaccions d'aquest amb alcohols i amines. Per exemple, quan es fa reaccionar un equivalent d'una amina primària amb *N,N*-carbonildimidazola, es forma la 1-(alquilaminocarbonil)imidazola **XXI** (Esquema 2.32). Aquests tipus de compostos poden dissociar-se en isocianats i imidazola fins i tot a temperatura ambient.



Esquema 2.32

Quan es va tractar l'amina **89** amb 1 equivalent d'*N,N'*-carbonildimidazola es va obtenir, amb rendiment excel·lent, el compost **92** (Esquema 2.33). Aquest compost era estable a temperatura ambient, i no es convertí en l'isocianat esperat ni tan sols quan es tractà amb  $\text{Et}_3\text{N}$  o TFA. De totes maneres, **92** pot considerar-se un equivalent sintètic de l'isocianat **90**, així que estudiàrem les seves reaccions de condensació amb les amines **61** i **64** i els alcohols **62** i **68**, reaccions que es detallen en els apartats 2.4.2. i 2.4.3.

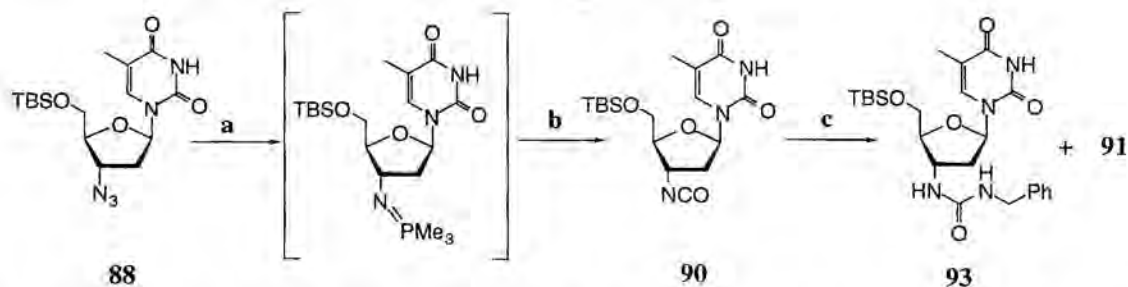


a)  $(\text{Im})_2\text{CO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 40 min, (91%).

Esquema 2.33

### Preparació de 5'-*O*-*tert*-butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-isocianatotimidina (**90**) per reacció de **89** amb $\text{Me}_3\text{P}$ i $\text{CO}_2$

Encara que ja disposàvem d'un equivalent sintètic de **90**, vam assajar la preparació d'aquest compost per reacció del trimetiliminoiminosforà derivat de l'azida **88** amb  $\text{CO}_2$  (Esquema 2.34).



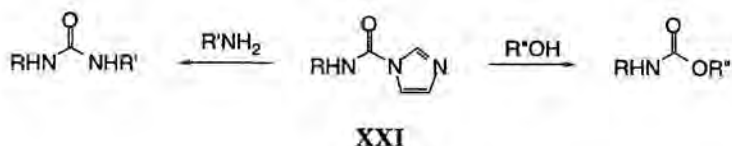
a)  $\text{Me}_3\text{P}$ , THF, t.a., 1 h; b)  $\text{CO}_2$ , THF, 30 min. c)  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$ , THF, t.a., 45 min (60% de **93**; 16% de **91**).

Esquema 2.34

Quan **88** es tractà amb  $\text{Me}_3\text{P}$  en THF es formà l'imino fosforà corresponent, que no s'aïllà sinó que es tractà *in situ* amb un corrent de  $\text{CO}_2$  gas. Per espectroscòpia d'IR es va poder comprovar que s'havia format l'isocianat esperat **90**. Malauradament, el producte no és estable i descompon amb el temps. Tanmateix, és possible de fer-lo reaccionar sense purificar. Per exemple, **90** va reaccionar amb benzilamina i va donar la urea **93**.

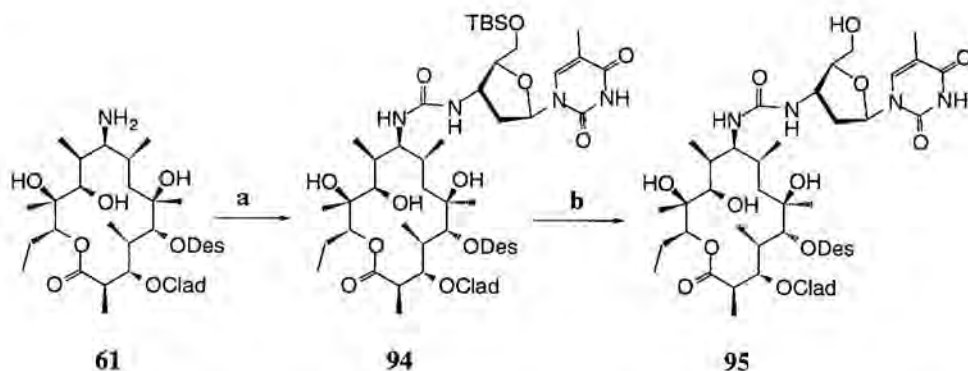
#### 2.4.2. PREPARACIÓ D'HÍBRIDS PER REACCIÓ DE **92** AMB LES AMINES **61** I **64**

Els *N*-acil derivats de la imidazola, com **92**, són agents acilants que actuen de manera selectiva i en condicions suaus. Reaccionen fàcilment amb amines a temperatura ambient tot donant urees i porten als corresponents carbamats si s'escalfen en presència d'un alcohol (Esquema 2.35)<sup>73</sup>. Hi ha dos factors responsables d'aquesta reactivitat. El primer és conseqüència del caràcter aromàtic de la imidazola, que disminueix el percentatge de deslocalització en l'enllaç  $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ , característic de les amides, afebrint-lo i fent-lo més propens al trencament. D'altra banda, la possible protonació del nitrogen imidazòlic el converteix en un grup de sortida molt millor, amb el consegüent augment de la reactivitat d'aquests compostos.



Esquema 2.35

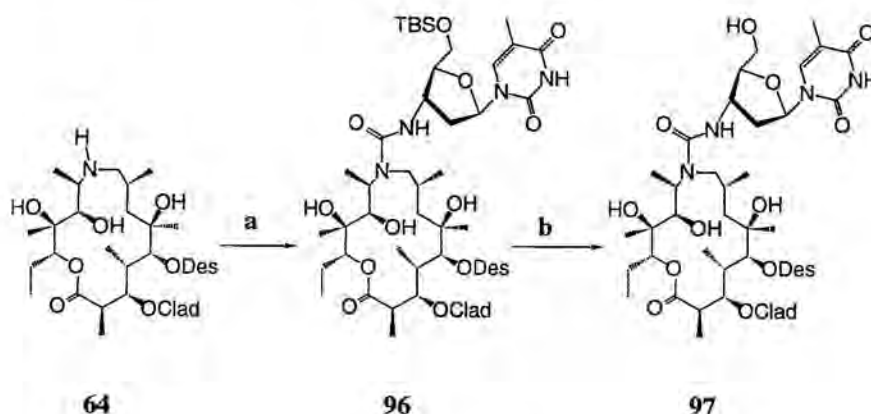
Quan l'amina **61** es tractà amb **92** a t.a., es va obtenir, amb bon rendiment, la urea corresponent. El tractament amb HF-piridina va permetre d'aïllar l'híbrid desitjat (Esquema 2.36).



a) **92**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF, t.a., 2 h (79%); b) HF-piridina, THF, 0 °C, 22 h (73%).

Esquema 2.36

Se seguí el mateix procediment per a la preparació de l'híbrid **97** (Esquema 2.37).

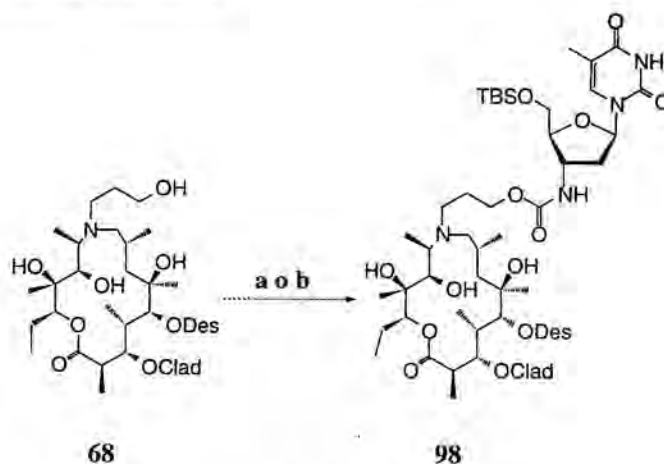


Esquema 2.37

a) **92**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, t.a., 3.5 h (70%); b) HF·piridina, THF, 0 °C, 20 h (63%).

### 2.4.3. INTENTS DE PREPARACIÓ D'HÍBRIDS PER REACCIÓ DE **92** O **90** AMB ELS ALCOHOLS **62** I **68**

Hem abordat també l'estudi de la reacció entre els alcohols **62** i **68** amb **92**, per tal d'obtenir els corresponents carbamats.



a) **92**, CH<sub>3</sub>CN, DMF, reflux; b) **90**, CH<sub>3</sub>CN, DMF, reflux.

Esquema 2.38

En general, les reaccions entre un alcohol i un isocianat (o un equivalent sintètic) per a formar un carbamat són lentes i cal dur-les a terme escalfant i/o en presència de catalitzadors. En el nostre cas, l'alcohol **68** reaccionava molt lentament amb **92** a t.a. Quan la prova es repetí a la temperatura de reflux de la mescla, la reacció continuava essent lenta: després de 4 dies a reflux encara es detectava material de partida en el cru de reacció, a part d'altres

productes. Per espectrometria de masses de la mescla, es va poder identificar un d'ells com al carbamat esperat ( $[M+1]^+=1176.7$ ), però no era el producte majoritari. Es van obtenir resultats idèntics quan la reacció es va dur a terme amb l'isocianat **90** en comptes de **92**. Atesos aquests resultats, com que la reacció evolucionava majoritàriament cap a productes no desitjats, hem abandonat, de moment, la preparació dels carbamats.

## 2.5. RESUM I CONCLUSIONS

En el primer apartat d'aquest capítol s'han descrit les proves realitzades per a la preparació de 9-metileneritromicina A. Dels diferents mètodes, cap ens ha permès d'atènyer el compost desitjat, probablement a causa de l'impediment estèric del carbonil a metilenar i de la labilitat de l'eritromicina en medi àcid.

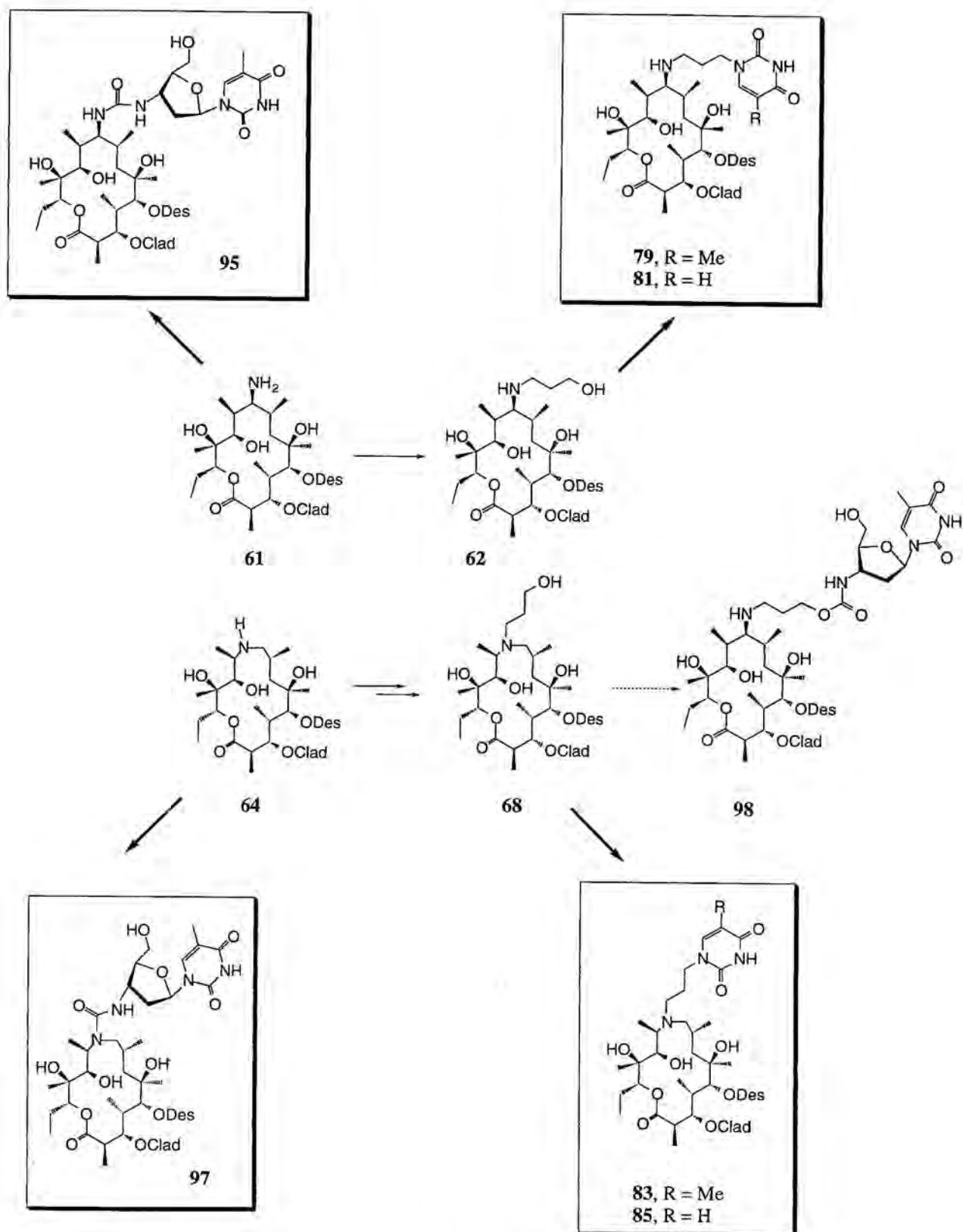
S'ha descrit també la síntesi d'híbrids de timina o uracil i eritromicina (**79**, **81**, **83** i **82**, Esquema 2.39). En primer lloc, es van preparar els precursors, alguns dels quals no estaven descrits a la literatura. La síntesi dissenyada feia necessari l'ús de timina o uracil protegits selectivament a *N*-3. Atès que en el nostre grup de recerca s'havia desenvolupat el grup Mocvinil com a protector de l'*N*-3 de nucleòsids pirimidínics, vam emprar-lo i comparar-lo amb el benzoïl, un dels protectors més usats per a aquesta posició en nucleobases.

La preparació de les nucleobases protegides amb Mocvinil es realitzà en dues etapes. En primer lloc s'obtingueren les pirimidinodiones protegides a *N*-1 i *N*-3 alhora, les quals es desprotegiren selectivament en la posició *N*-1 i forniren els compostos desitjats. Les condicions habituals de desprotecció (tractament del material de partida amb pirrolidina) no eren gens selectives. Només quan es treballà amb una base menys nucleòfila com la morfolina es van obtenir bons resultats.

L'acoblament entre els alcohols derivats de l'eritromicina i les nucleobases protegides a *N*-3 es realitzà a través de reaccions de Mitsunobu. Els rendiments d'aquestes reaccions foren excel·lents, tant quan el grup protector de la pirimidinodiona era el benzoïl com el Mocvinil. La desprotecció del grup Mocvinil per tractament dels compostos protegits amb pirrolidina forní els híbrids esperats amb bons rendiments. Les desproteccions dels compostos protegits amb benzoïl conduïren a rendiments lleugerament inferiors.

Finalment, s'abordà la preparació de molècules híbrides entre eritromicina i timidina per reacció de les amines **61** i **64** amb l'isocianat **90** (o un equivalent sintètic) (**95** i **97**, Esquema 2.39).

Per a la preparació de **90** es provaren diferents aproximacions. El tractament de l'amina **89** amb  $\text{Boc}_2\text{O}$  i DMAP no va conduir a l'isocianat esperat. Tampoc es pogué preparar aquest



Esquema 2.39

quan **89** es féu reaccionar amb *N,N'*-carbonildiimidazola. El producte d'aquesta reacció fou el derivat imidazòlic **92**, equivalent sintètic de l'isocianat **90**. Finalment, **90** es preparà per reacció "d'aza-Wittig" entre el trimetiliminofosforà derivat de l'azida **88** i CO<sub>2</sub>. Aquest isocianat va descompondre abans que pogués purificar-se, de manera que es preferí treballar amb l'imidazola **92**. Aquesta reaccionà de manera suau amb les amines **61** i **64** tot donant els híbrids esperats amb bons rendiments, que es tractaren amb HF·piridina per tal d'eliminar el grup protector a C-5' del nucleòsid.

També es va intentar l'obtenció de carbamats híbrids per reacció dels alcohols **62** i **68** amb **92** o **90**. Malauradament, les reaccions eren molt lentes i es formaven productes secundaris que no van poder ser identificats, motiu pel qual s'abandonà momentàniament la preparació d'aquests compostos.

Els híbrids d'eritromicina i timina o uracil preparats en aquest capítol s'han sotmès a diverses proves biològiques. En primer lloc, s'enviaren mostres al National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Birmingham, Alabama) on s'avaluà l'activitat d'aquestes molècules contra el bacil causant de la tuberculosi; els compostos preparats inhibeixen el creixement d'aquest microorganisme, però estan per sota del 90% d'inhibició, percentatge a partir del qual el compost passa a la següent fase (Taula 2.11). D'altra banda, els laboratoris FYSE d'Aranjuez (Madrid) assajaren la potència microbiològica dels diferents híbrids en front de l'azitromicina; els nous derivats van resultar ser menys potents que aquest antibiòtic.

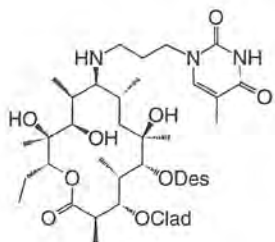
**Taula 2.11** "Screening" primari dels híbrids **79**, **81**, **83** i **85**

Compost	% d'inhibició ( <i>M. Tuberculosis</i> )	Potència microb. (azitromicina)
<b>79</b>	83	12
<b>81</b>	82	3
<b>83</b>	80	10
<b>85</b>	80	5

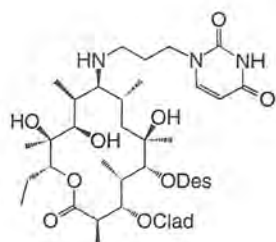
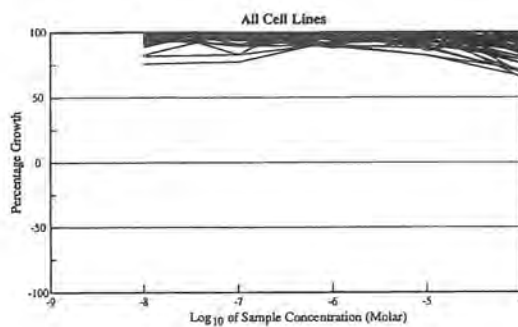
Finalment, també s'enviaren mostres al National Cancer Institute (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) on s'analitzà la capacitat dels híbrids preparats per inhibir una sèrie de cultius cancerosos. Els resultats obtinguts per a cadascun dels compostos assajats es representen gràficament a l'Esquema 2.40. Cap dels híbrids mostrà una inhibició del creixement de les cèlules tumorals prou important per passar al nivell II "d'screening".

Malgrat que els resultats preliminars no són bons, hom no ha defallit encara. El següent pas consistirà en "l'screening" dels híbrids d'eritromicina i nucleòsids, que encara no han estat sotmesos a proves biològiques.

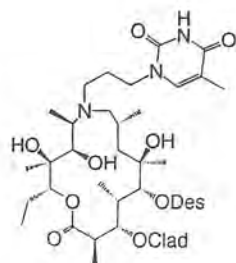
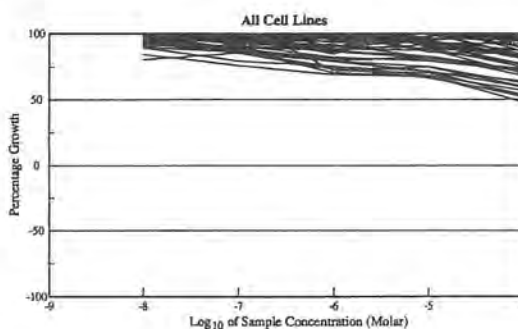




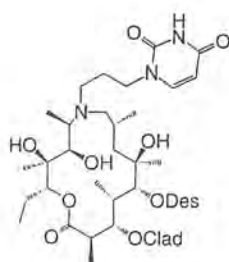
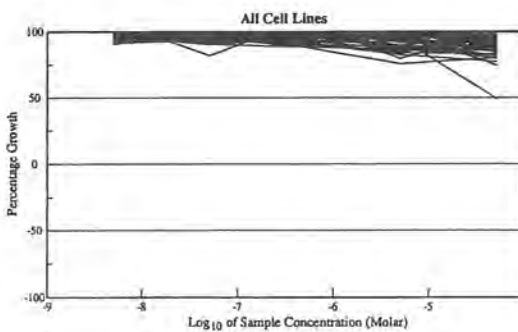
79



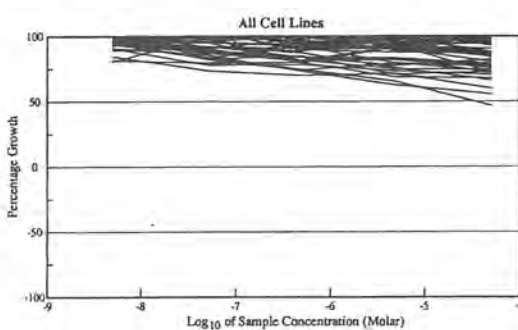
81



83



85



**Esquema 2.40** Corbes de resposta dels híbrids 79, 81, 83 i 85 davant de les 60 línies cel·lulars assajades al National Cancer Institute.

### **3. Estudis preliminars sobre la transformació de lactones en lactames per transposició d'imidats**

---

<b>3. ESTUDIS PRELIMINARS SOBRE LA TRANSFORMACIÓ DE LACTONES EN LACTAMES PER TRANSPOSICIÓ D'IMIDATS</b>	
<b>3.1. Introducció</b>	79
<b>3.2. Intents de preparació d'imidats per reacció de lactones amb iminofosforans</b>	81
3.2.1. Proves amb $\text{Me}_3\text{SiN}=\text{PMe}_3$	81
3.2.2. Proves amb $\text{PhCH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$	82
3.2.3. Proves amb $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$	84
<b>3.3. Intents de preparació d'imidats per reacció de lactones amb complexos de Ti o Zr</b>	87
3.3.1. $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$	88
3.3.2. Proves amb $\text{Cp}_2\text{MCl}_2$ (M = Ti o Zr) i amines	90
<b>3.4. Preparació d'imidats</b>	92
3.4.1. Preparació d'amides	93
3.4.2. Preparació d'imidats a través de reaccions de Mitsunobu	93
3.4.3. Preparació d'imidats per alquilació d'amides activades	95
<b>3.5. Resum i conclusions</b>	96

### 3. ESTUDIS PRELIMINARS SOBRE LA TRANSFORMACIÓ DE LACTONES EN LACTAMES PER TRANSPOSICIÓ D'IMIDATS

#### 3.1. INTRODUCCIÓ

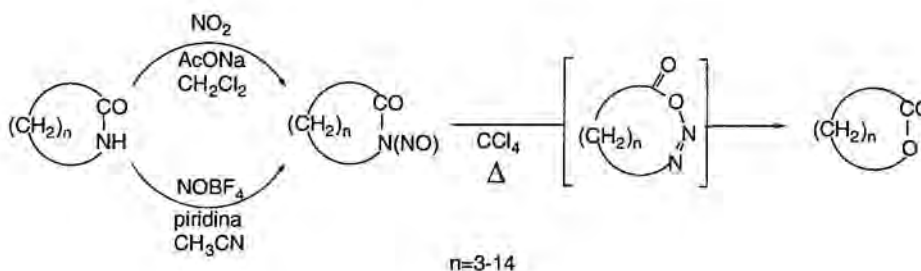
A més dels antibiòtics de tipus macròlida —la importància dels quals ja s'ha posat de manifest en el Capítol 2 d'aquesta Tesi—, existeix una altra gran família de compostos cíclics que presenten com a tret estructural comú un anell lactàmic en la seva estructura (macrolactames). Una gran nombre de molècules pertanyen a aquesta classe de compostos, entre les que destaquem els pèptids cíclics, els ciclodepsipèptids, les ansamicines i les macrolactames alcaloidíques. En l'Esquema 3.1 es representen tres exemples de productes naturals bioactius que contenen un anell macrolactàmic en la seva estructura.



Esquema 3.1

Tant el grup ester com el grup amida, doncs, es troben en gran varietat d'estructures amb interessants propietats terapèutiques. El desenvolupament de mètodes sintètics d'obtenció de lactones a partir de les corresponents lactames i viceversa ens permetria disposar d'anàlegs de productes naturals amb facilitat i avançar en el coneixement de la relació estructura-activitat en aquests tipus de substàncies.

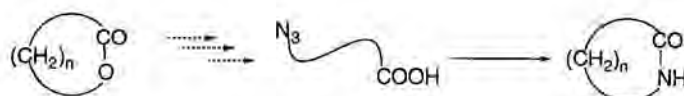
Pel que fa a la transformació de lactames en lactones, en el nostre grup de recerca s'havia investigat la reacció de descomposició d'una sèrie de nitrosoamides —fàcilment obtingudes per nitrosació de les lactames corresponents— cap a lactones<sup>74</sup> (Esquema 3.2), que dóna bons resultats en anells de 7 a 16 membres. El mètode constitueix una via prou eficient de transformació de macrolactames en macrolactones.



Esquema 3.2

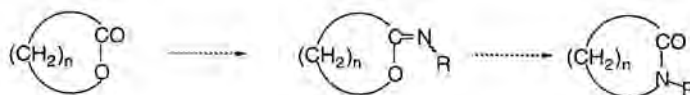
El problema invers, en canvi, l'obtenció de lactones a partir de les corresponents lactames, encara no ha estat resolt. L'interès d'aquest tipus de transformació queda reflectit en la preparació, per part de diversos grups de recerca, dels anàlegs lactàmics de macrolactones conegudes per obertura de l'anell lactònic, transformació de grups funcionals i macrolactamització final<sup>75</sup>.

En concret, en el nostre grup s'ha desenvolupat una metodologia<sup>76</sup> que permet l'obtenció de lactames a partir d' $\omega$ -azidoàcids. Com que les lactones es poden transformar fàcilment en aquests compostos, el mètode constitueix una via indirecta de transformació de lactones en lactones (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

Un altre camí, molt més directe, consistiria en la transformació d'una lactona en l'imidat corresponent, la transposició del qual podria conduir a l'obtenció de la lactama desitjada (Esquema 3.4).



Esquema 3.4

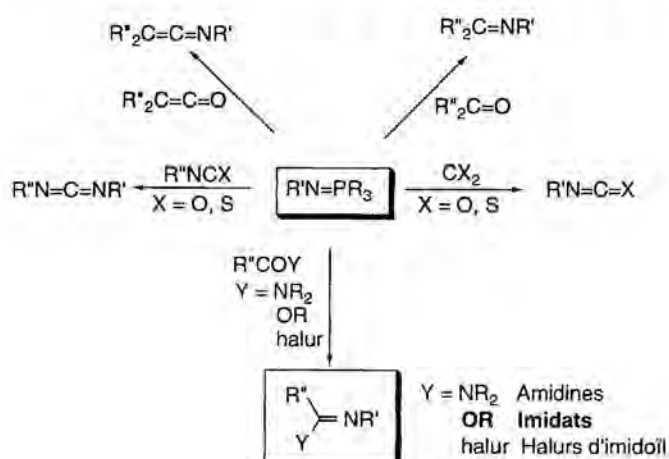
La conversió d'una lactona en un imidat, sense precedents a la literatura, és una transformació anàloga a la metilenació de lactones. Com hem vist en el Capítol 2 d'aquesta Tesi Doctoral, existeixen un gran nombre de reactius que poden transformar lactones en els corresponents èters d'enol (amb el grup metilè exocíclic), tot i que encara no s'ha treballat en els corresponents anàlegs nitrogenats. Així doncs, ens vam proposar, com a objectiu d'aquest capítol, fer un estudi preliminar de la transformació de lactones en imidats. En concret, s'ha

estudiat la reacció de lactones amb certs iminofosforans (els aza-anàlegs dels fosforans de Wittig) i amb determinats complexos de Ti i Zr.

En la darrera part d'aquest capítol es descriu la preparació d'una sèrie d'imidats senzills a partir de mètodes ja coneguts, amb l'objectiu de conèixer una mica la reactivitat d'aquests compostos i facilitar la identificació per RMN dels productes que es van obtenir de les diferents reaccions fetes sobre sistemes cíclics.

### 3.2. INTENTS DE PREPARACIÓ D'IMIDATS PER REACCIÓ DE LACTONES AMB IMINOFOSFORANS

Els iminofosforans o fosfazens, preparats fàcilment a partir d'azides o amines, reaccionen amb grups carbonil i altres grups semblants de manera anàloga a com ho fan els fosforans. Aquesta reacció, anomenada "aza-Wittig", s'ha mostrat molt útil per a la formació de dobles enllaços carboni-nitrogen (per exemple imines, isocianats, etc.)<sup>77</sup> (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

La reacció entre un iminofosforà i una lactona és la primera de les vies que vam investigar per a la preparació d'imidats. Érem conscients, però, en començar el treball, de la poca reactivitat que presenten els iminofosforans davant dels carbonils d'esters i lactones<sup>77b</sup>, cosa que ens obligaria, molt probablement, a forçar les condicions.

#### 3.2.1. PROVES AMB $Me_3SiN=PMe_3$

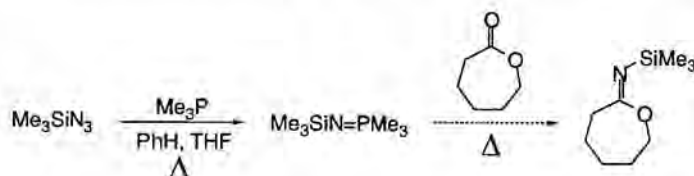
L'iminofosforà triat per a les primeres proves fou l'*N*-trimetilsilil-*P,P,P*-trimetiliminofosforà ( $Me_3P=NSiMe_3$ ). El substituent trimetilsilil sobre el nitrogen fou

l'escollit per a aquesta primera prova perquè pensàvem que podia afavorir alguna de les etapes (Esquema 3.6), degut a la preferència que té el silici per estar unit amb l'oxigen.



Esquema 3.6

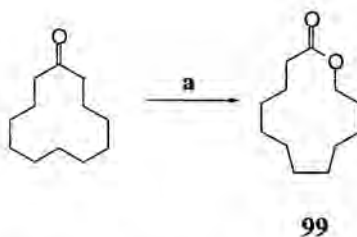
El  $\text{Me}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$  es preparà tal com es descriu a la literatura, per reacció de trimetilfosfina amb  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ <sup>78</sup> i no s'aïllà, sinó que es féu reaccionar directament amb  $\epsilon$ -caprolactona. En totes les proves realitzades es recuperà la lactona de partida inalterada, fins i tot quan aquesta es tractà amb un gran excés d'iminofosforà (Esquema 3.7). Vista la poca reactivitat que presentava el  $\text{Me}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$  en front de lactones i donat que la nucleofília dels iminofosforans ve determinada principalment pels substituents de l'àtom de N<sup>77a</sup>, vam continuar l'estudi amb un iminofosforà que tingués un substituent diferent. El model escollit fou l'*N*-benzil-*P,P,P*-trimetiliminofosforà, tal com s'explica a continuació.



Esquema 3.7

### 3.2.2. PROVES AMB $\text{PhCH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$

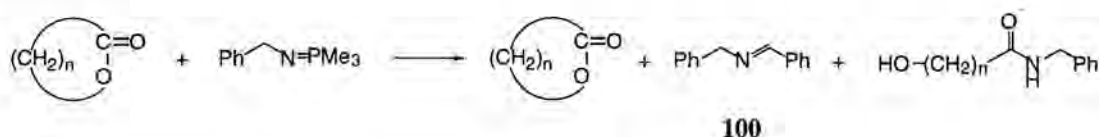
El  $\text{PhCH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$ , preparat per tractament de la benzil azida amb  $\text{Me}_3\text{P}$ , es féu reaccionar amb lactones de diferent mida d'anell. Les lactones assajades van ser la  $\gamma$ -butirolactona, la  $\epsilon$ -caprolactona i la 12-dodecanolida (**99**). Aquest darrer compost es preparà per transposició de Beckmann de la 12-ciclododecanona (Esquema 3.8), tal com es descriu a la literatura<sup>79</sup>.



a) *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, 23 h (90%).

Esquema 3.8

Els resultats obtinguts de la reacció de l'iminofoforà derivat de la benzil azida amb les diferents lactones se sumariuen a la Taula 3.1.

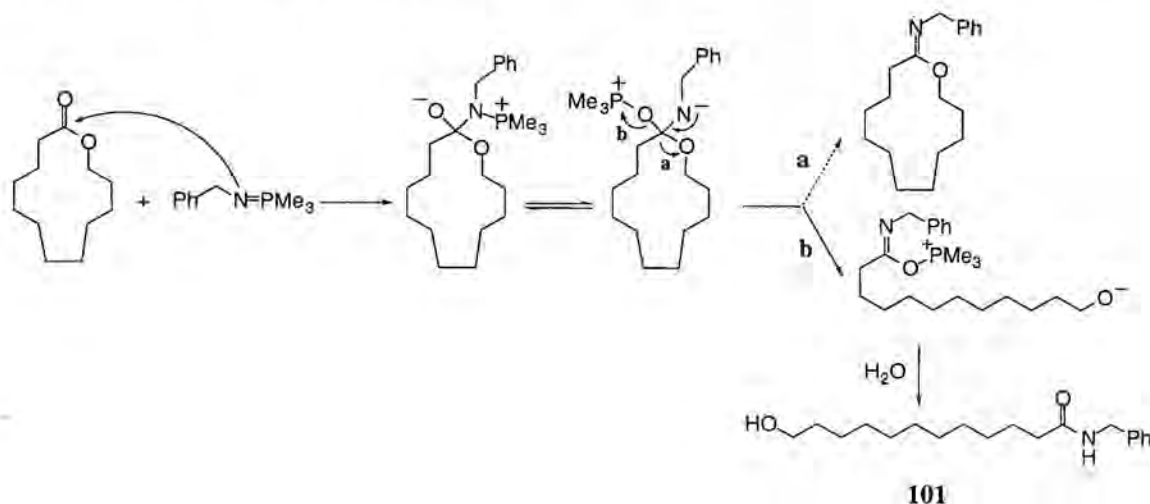


Esquema 3.9

Taula 3.1

n	lactona de partida	100	hidroxiamida
3	>80%	≈20%	—
5	≈5%	≈20%	≈5%
11	>80%	≈10%	<5%

Quan la  $\gamma$ -butirolactona o la 12-dodecanolida es tractaren amb 2 equivalents d'iminofoforà durant una nit i a 100 °C, es van obtenir uns crus formats majoritàriament per la lactona de partida. En el cas de la 12-dodecanolida, es detectaren també traces d'hidroxiamida **101**, provinent de l'atac de l'iminofoforà sobre la lactona i posterior obertura de l'intermedi format (Esquema 3.10).

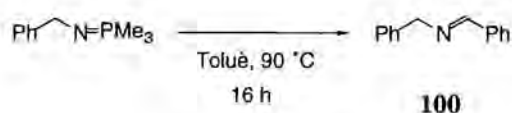


Esquema 3.10

En canvi, quan la  $\epsilon$ -caprolactona se sotmeté a les mateixes condicions de reacció, es va obtenir un cru força més complex, en què el material de partida era el component minoritari. També s'hi detectaren petites quantitats de l'amida provinent de l'obertura de l'anell (**99**), la imina **100** i altres productes no identificats.

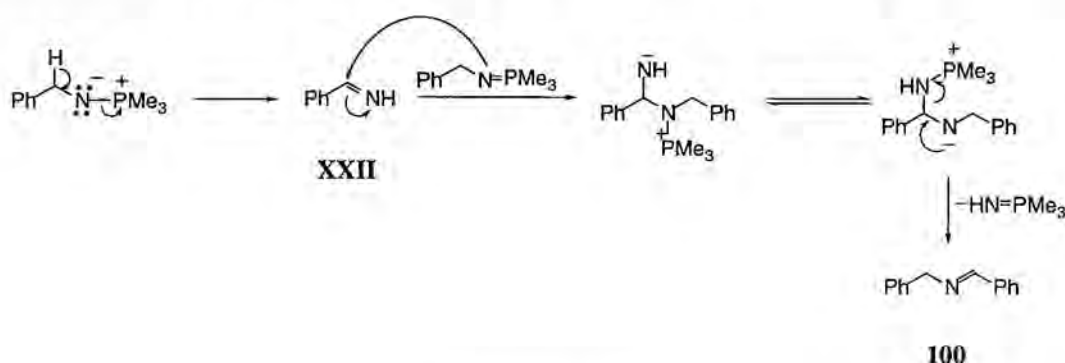


És sorprenent la presència de la imina **100** en totes les proves realitzades. Per tal de comprovar si aquest compost provenia de reaccions secundàries de l'iminofosforà, es realitzà una prova en blanc, sense addicionar la lactona un cop format el fosfazè. D'aquesta manera es va poder comprovar que en escalfar l'iminofosforà es forma un cert percentatge d'imina **100** (Esquema 3.11).



Esquema 3.11

El mecanisme a través del qual es forma aquesta imina no és obvi. De tota manera una possibilitat és que, en forçar les condicions, l'iminofosforà perdi  $\text{Me}_3\text{P}$  i es formi la imina no substituïda **XXII**; això pot estar afavorit per la conjugació del doble enllaç amb l'anell aromàtic. Finalment, l'atac d'una segona molècula d'iminofosforà sobre **XXII** podria conduir a la imina **100**, a través d'una reacció "d'aza-Wittig" (Esquema 3.12).



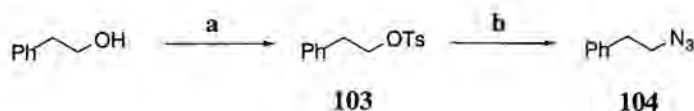
Esquema 3.12

Per tal d'evitar la formació d'aquesta imina, vam decidir de treballar amb un iminofosforà que no presentés un grup fenil en  $\alpha$  al  $N$ . L'iminofosforà escollit fou el derivat de la 2-feniletíl azida, tal com es descriu a continuació.

### 3.2.3. PROVES AMB $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N=PMe}_3$

#### Preparació de 2-feniletíl azida (**104**)

La 2-feniletíl azida (**104**) es preparà per tosiliació del 2-feniletanol i desplaçament d'aquest grup amb azida, tal com es mostra en l'Esquema 3.13.

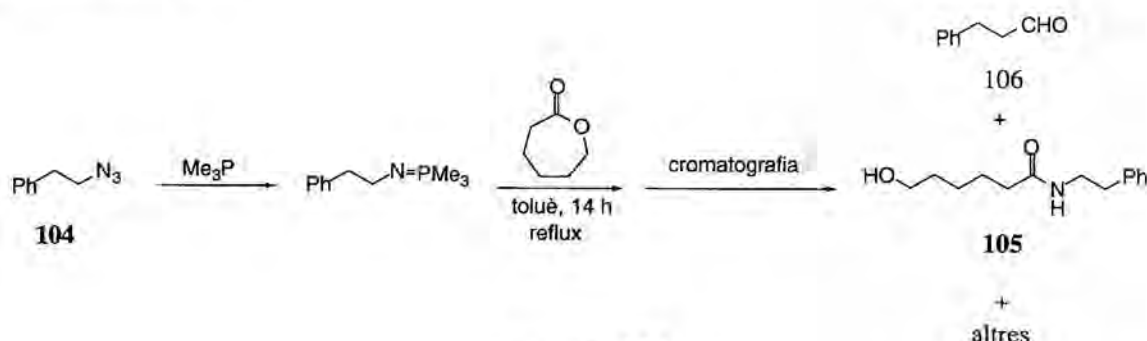


a) TsCl, piridina,  $\text{CHCl}_3$ , 0 °C, 2 h (73%); b)  $\text{NaN}_3$ , TBAB,  $\text{H}_2\text{O}$ , 60–70 °C, 38 h (82%).

Esquema 3.13

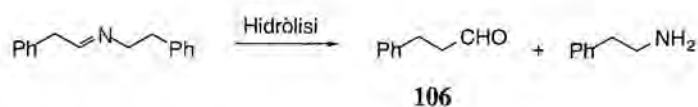
### Reacció amb $\epsilon$ -caprolactona

Quan la  $\epsilon$ -caprolactona es tractà amb un excés de l'iminofosforà derivat de la 2-feniletil azida a reflux de toluè, s'aïllà una mescla complexa de productes. La separació per cromatografia en columna del cru va donar *N*-(2-feniletil)-6-hidroxihexanamida (**105**) i 2-fenilacetaldehid (**106**), però la fracció majoritària no corresponia a cap d'aquests productes (Esquema 3.14).



Esquema 3.14

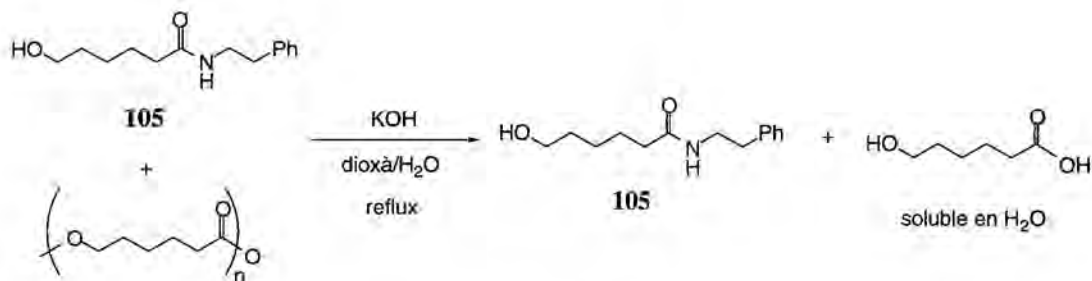
L'aldehid **106** prové de la hidròlisi de la imina corresponent, detectada en el cru de reacció, que té lloc durant el procés de purificació per cromatografia en columna (Esquema 3.15). Per tant, sembla que encara que es treballi amb un iminofosforà sense un grup fenil en  $\alpha$  al nitrogen, no s'evita la formació d'imina.



Esquema 3.15

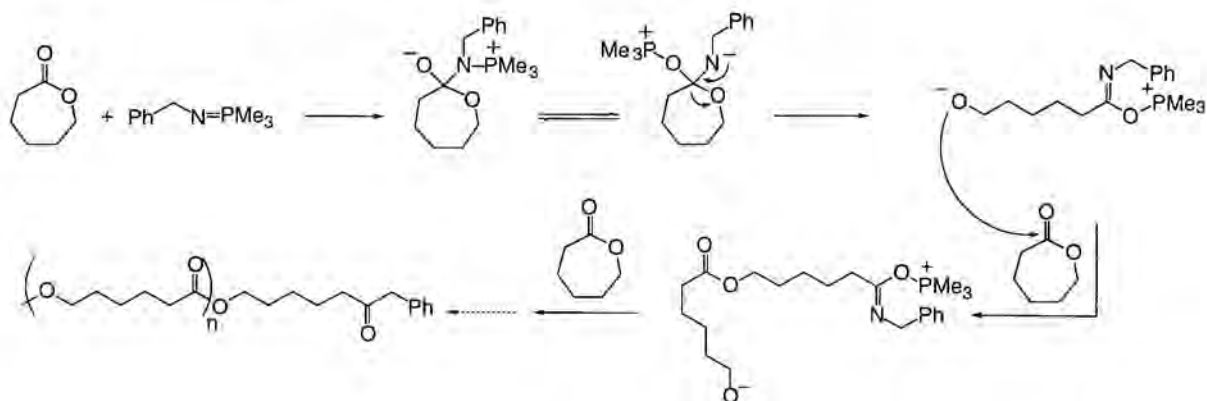
De totes maneres, tal com passava amb la reacció entre la  $\epsilon$ -caprolactona i l'iminofosforà derivat de la benzil azida, la fracció majoritària que s'obtenia de la purificació per cromatografia en columna estava formada per un producte no identificat i l'amida **105**. La presència en l'espectre d'RMN de  $^1\text{H}$  d'aquest compost sense identificar d'un triplet a  $\delta$  4 ppm, així com el gran nombre de senyals que apareixien en l'espectre de  $^{13}\text{C}$ , ens portà a

pensar en l'existència d'oligòmers de la lactona de partida. Per tal de comprovar-ho, vam tractar aquesta fracció amb KOH aq. a reflux. El residu obtingut després del tractament posterior de la reacció només mostrava, en el seu espectre de RMN de  $^1\text{H}$ , els senyals corresponents a l'amida **105**, mentre que la resta de senyals havia desaparegut. Això ens confirmà l'existència d'oligòmers de la  $\epsilon$ -caprolactona; la saponificació d'aquests havia conduït a l'àcid 6-hidroxihexanoic, que és soluble en  $\text{H}_2\text{O}$  i que s'eliminà per rentats (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

És conegut<sup>80</sup> que la  $\epsilon$ -caprolactona oligomeritza fàcilment en presència de bases. Cal recordar que els iminofosforans tenen una basicitat comparable a la de les corresponents amines terciàries<sup>81</sup>, fet que podria afavorir la transformació de la  $\epsilon$ -caprolactona en oligòmers segons el mecanisme que es representa en l'Esquema 3.17.



Esquema 3.17

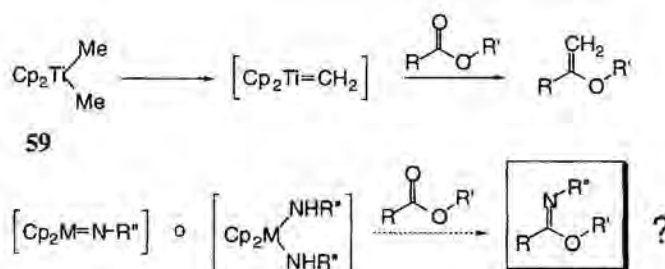
Sembla, doncs, que la caprolactona no és un bon model, degut a la facilitat amb què dona oligòmers en medi bàsic. Pel que fa a les altres lactones, totes les proves realitzades fins al moment indiquen que els iminofosforans no són prou nucleòfils per a atacar-ne el carboni carboxílic. En la majoria de les proves s'han detectat petites quantitats d'hidroxiamida, provinent de l'obertura de l'anell. Això sembla indicar que, si es forcen les condicions, té lloc

l'atac de l'imino fosforà sobre la lactona a través d'un mecanisme d'addició-eliminació i no segons el mecanisme esperat "d'aza-Wittig".

En aquest punt, vam decidir d'abandonar la preparació d'imidats per aquesta via, i vam començar a estudiar l'ús d'altres reactius.

### 3.3. INTENTS DE PREPARACIÓ D'IMIDATS PER REACCIÓ DE LACTONES AMB COMPLEXOS DE Ti O Zr

Un cop descartada la possibilitat de preparar imidats per reacció de lactones amb iminofosforans, vam centrar-nos en l'ús de complexos metàl·lics. En concret, ens interessaven els anàlegs nitrogenats d'aquells reactius que són capaços de transformar esters en èters d'enol (Esquema 3.18).



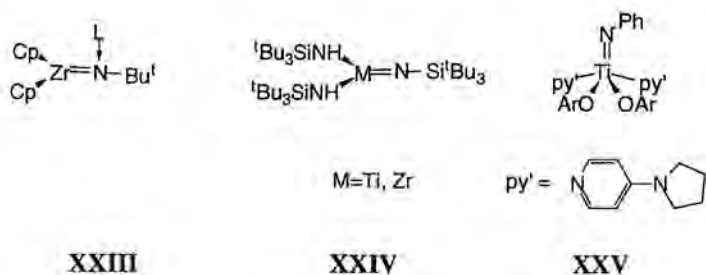
Esquema 3.18

Els complexos de metalls de transició amb enllaços M=N són objecte de gran interès en química inorgànica i tant la preparació d'aquests compostos com el coneixement de la seva reactivitat han experimentat un creixement molt gran, darrerament<sup>82</sup>. Per a metalls de transició pertanyents als grups 5–8, aquest tipus de química va començar a ser força coneguda a finals dels anys 80. El desenvolupament d'aquesta química per a metalls pertanyents als grups 4 o 9, en canvi, ha estat més lent.

El 1988 es van descriure el primers complexos monomèrics amb enllaços Zr=N<sup>83</sup> (XXIII i XXIV, Esquema 3.19). Més tard, Wolczanski i col.<sup>84</sup> van descriure la preparació i la química de XXIV amb Ti com a àtom central. Des de llavors, s'han descrit i caracteritzat altres compostos amb enllaços M=N, alguns dels quals, com XXV<sup>85</sup>, són molt poc reactius.

Tot i que l'estudi de la reactivitat d'alguns d'aquests complexos amb carbonils podia conduir a resultats interessants, vam decidir de començar estudiant espècies més senzilles i que poguessin ser preparades en un sol pas a partir de Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> o Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>. En concret, hem

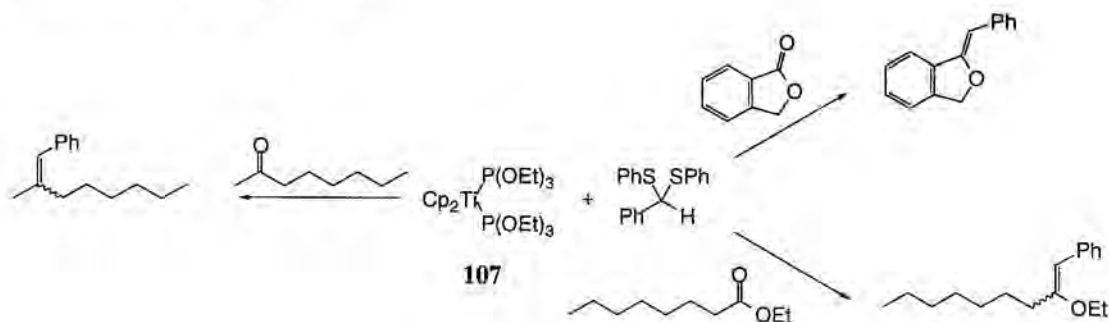
estudiat la reactivitat del complex  $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$  amb benzil azida i la dels complexos formats en tractar els clorurs de metal·locè abans esmentats amb benzilamina, tal com es descriu en les pàgines següents.



Esquema 3.19

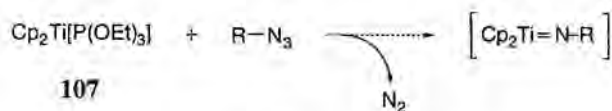
### 3.3.1. $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$

Recentment s'ha descrit a la literatura la preparació del complex de titani de baixa valència  $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ <sup>86</sup>. Aquest compost és capaç d'efectuar la dessulfuració reductiva de tioacetals i donar lloc, amb tota probabilitat, a un carbè intermedi capaç d'olefinar carbonils. Els esters i les lactones també reaccionen en aquestes condicions i s'obtenen els èters d'enol corresponents (Esquema 3.20).



Esquema 3.20

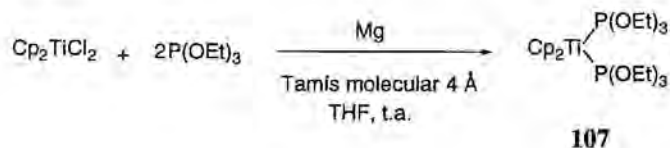
En aquest context, semblava interessant d'estudiar si **107** podia reaccionar amb azides, amb despreniment de  $\text{N}_2$ , i formar un complex com el representat a l'Esquema 3.21. L'objectiu obvi era estudiar les reaccions d'aquest nou complex amb lactones.



Esquema 3.21

### Proves amb $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ i benzil azida

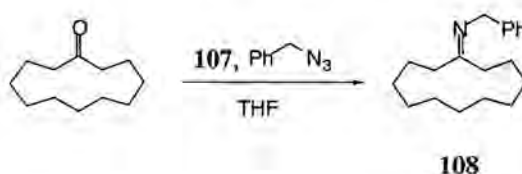
El complex **107** es preparà per reducció del  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  amb Mg, tal com es descriu a la literatura<sup>86</sup> (Esquema 3.22).



Esquema 3.22

Quan **107** es tractà amb benzil azida, s'observà un despreniment immediat de  $\text{N}_2$ ; la ccf al cap de 5 min de l'addició indicava que l'azida s'havia consumit completament. Per tal de descartar la possibilitat que la benzil azida hagués reaccionat amb  $\text{P}(\text{OEt})_3$  lliure tot donant un iminofosforà, es va tantejar la reacció d'aquesta azida amb  $\text{P}(\text{OEt})_3$ . L'azida es consumí lentament: al cap de tres hores encara quedava material de partida en el cru de reacció. Semblava, doncs, que el despreniment de nitrogen era degut a la reacció de l'azida amb el complex **107**.

A continuació, vam estudiar la reactivitat del nou compost envers cetones. El model triat va ser la ciclododecanona i les proves realitzades es resumeixen en la Taula 3.2.



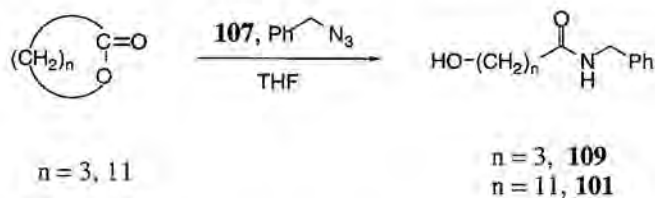
Esquema 3.23

Taula 3.2 Reacció de **107** amb ciclododecanona

	Equiv. <b>107</b>	T	t (h)	cetona:imina
1	1.00	t.a.		no es forma imina
2	1.00	70 °C	22	1.4:1
3	2.00	reflux	22	1:1.5

Quan la ciclododecanona es tractà amb el complex resultant de la reacció de **107** amb benzil azida, a t.a., no s'observà reacció. En canvi, quan la temperatura de reacció s'augmentà fins a 70 °C, es va observar la formació de la imina **108**, tot i que el material de partida no es consumí completament. Un augment del nombre d'equivalents de complex va conduir a un augment de la proporció d'imina.

Animats per aquest resultat, vam passar a estudiar les reaccions del nou complex amb lactones. Malauradament, quan la 12-dodecanolida o la  $\gamma$ -butirolactona es tractaren amb  $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$  i benzil azida, l'únic producte que s'observà fou el derivat de l'obertura de l'anell lactònic (Esquema 3.24).

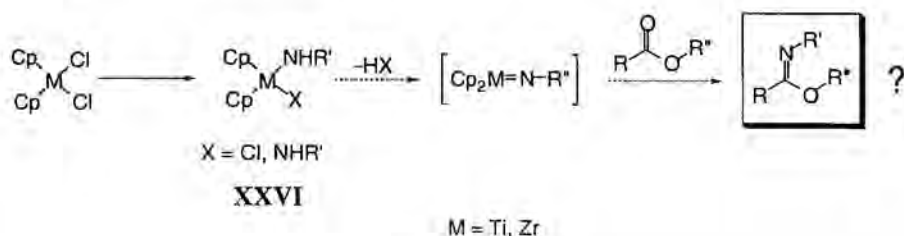


Esquema 3.24

Donat que no semblava possible l'obtenció d'imidats a partir de la reacció de **107** amb azides i lactones, es va abandonar aquesta via i es van investigar d'altres complexos.

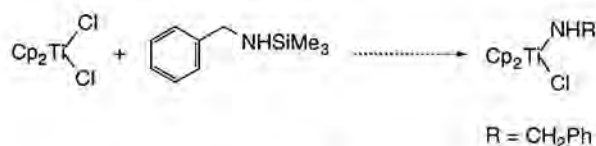
### 3.3.2. PROVES AMB $\text{Cp}_2\text{MCl}_2$ I AMINES

Així doncs, es va assajar si la reacció de  $\text{Cp}_2\text{MCl}_2$  ( $\text{M} = \text{Ti}$  o  $\text{Zr}$ ) amb amines conduïa a complexos capaços de transformar lactones en imidats (Esquema 3.25).



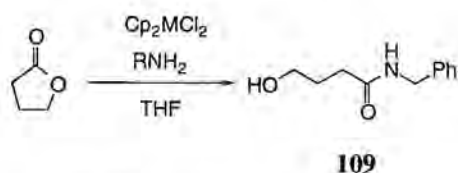
Esquema 3.25

Els complexos de tipus **XXVI** es poden obtenir a través de reaccions de substitució nucleòfila sobre els corresponents clorurs de metal·locè<sup>87</sup>. La primera prova es realitzà amb *N*-trimetilsililbenzilamina com a nucleòfil (Esquema 3.26) i  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ . La reacció en aquestes condicions era molt lenta, per la qual cosa vàrem passar a usar amines directament com a nucleòfils.



Esquema 3.26

La reacció del clorur de titanocè amb benzilamina continuava essent molt lenta. Només quan es va emprar un excés d'amina, es va observar la desaparició del material de partida i la precipitació d'un equivalent d'hidroclorur de benzilamoni. El complex format es va intentar d'aïllar, però descomponia, de manera que es provà la reacció directa amb lactones. Malauradament, en aquestes condicions té lloc l'obertura de l'anell lactònic que dona la *N*-benzilhidroxiamida corresponent (Esquema 3.27).

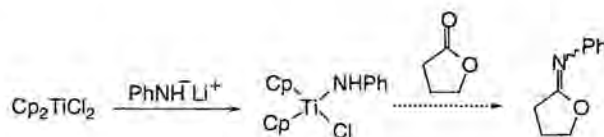


M = Ti, lactona:amida 1:5  
M = Zr, 70% de **109**

**Esquema 3.27**

La formació de l'*N*-benzilhidroxiamida també té lloc quan es treballa amb  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  en les mateixes condicions. En aquest cas, l'obertura és més ràpida que quan es treballa amb  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  i s'obtenen bons rendiments d'hidroxiamida. En aquestes reaccions, el complex metàl·lic actua, amb tota probabilitat, com a àcid de Lewis, facilitant l'atac de l'amina.

Finalment, vam preparar els complexos desitjats per reacció dels clorurs de metal·locè amb amidurs. Es preparà el complex  $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{NHPH})\text{Cl}$ , tal com es descriu a la literatura<sup>87d</sup> i es féu reaccionar amb  $\gamma$ -butirolactona. No s'observà reacció a t.a., però en escalfar, es detectà la presència d'hidroxiamida.



**Esquema 3.28**

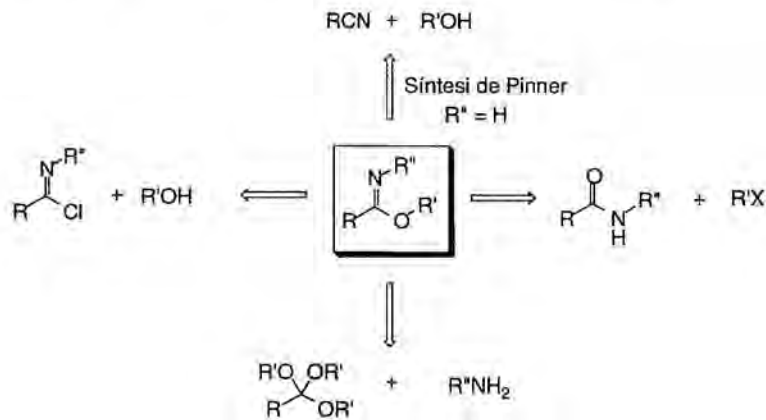
Tot i que els resultats obtinguts fins ara no ens han permès la preparació d'imidats a partir de lactones, a la literatura s'han descrit d'altres espècies<sup>83a,88</sup> que presenten una reactivitat molt interessant i que són bons candidats per a la transformació desitjada, de manera que no descartem reprendre l'estudi més endavant.



### 3.4. PREPARACIÓ D'IMIDATS

Per tal de poder identificar si cap dels productes que s'obtenien de les reaccions descrites anteriorment corresponia als imidats desitjats, vam abordar la preparació de diferents imidats cíclics.

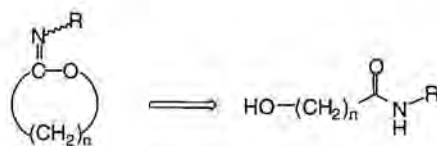
Els imidats<sup>89</sup> (també coneguts com iminoesters o iminoèters) es poden preparar de diverses maneres, les més importants de les quals es resumeixen en l'Esquema 3.29.



Esquema 3.29

El tractament de nitrils amb alcohol en condicions anhidres i en presència de clorur d'hidrogen o bromur d'hidrogen (síntesi d'imidats de Pinner) és una de les formes més senzilles de preparar imidats no substituïts en el nitrogen. Altres vies d'obtenir aquests compostos inclouen la reacció de clorurs d'imidoïl amb alcohol o d'acetals amb amines sota catàlisi àcida. També es possible de sintetitzar imidats per *O*-alquilació d'amides. Les amides són nucleòfils ambidentats que poden reaccionar per l'oxigen o pel nitrogen, segons les condicions de reacció<sup>90</sup>. Quan es treballa en condicions neutres i s'empren reactius alquilants enèrgics el producte majoritari és el d'*O*-alquilació.

Aquest darrer mètode va ser el triat per a la preparació dels imidats cíclics que ens interessaven, que es poden obtenir per alquilació intramolecular d'hidroxiàmidas com **XXVII** (Esquema 3.30).



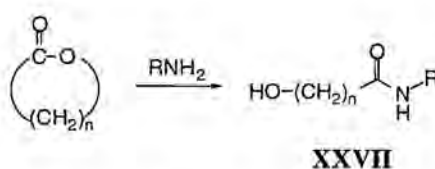
XXVII

Esquema 3.30

A continuació es descriu la preparació de les hidroxiamides **XXVII** i les diferents aproximacions seguides per a la preparació d'imidats.

### 3.4.1. PREPARACIÓ D'HIDROXIAMIDES

Les hidroxiamides **XXVII** es prepararen per reacció de les amines corresponents amb lactones de diferent mida d'anell (Esquema 3.31 i Taula 3.3). En general, es van obtenir rendiments excel.lents d'hidroxiamida, excepte quan es treballà amb 12-dodecanolida, que resultà ser molt resistent a l'obertura: àdhuc després de 4 dies a reflux només es va poder aïllar un 19% d'hidroxiamida.



Esquema 3.31

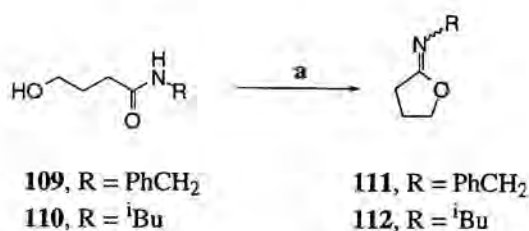
Taula 3.3 Preparació d'amides

n	R	Rdt. (%)
3	PhCH <sub>2</sub>	96
3	<i>i</i> Bu	99
5	PhCH <sub>2</sub>	81
11	PhCH <sub>2</sub>	19

### 3.4.2. PREPARACIÓ D'IMIDATS PER REACCIÓ DE MITSUNOBU

La primera de les vies que es provaren per a la preparació dels imidats desitjats fou la ciclació intramolecular d'hidroxiamides en les condicions de Mitsunobu. A la literatura existeixen exemples<sup>91</sup> de transformacions semblants, en les quals diverses hidroxiamides s'alquilen intramolecularment sobre l'oxigen i donen anells de cinc membres amb bons rendiments.

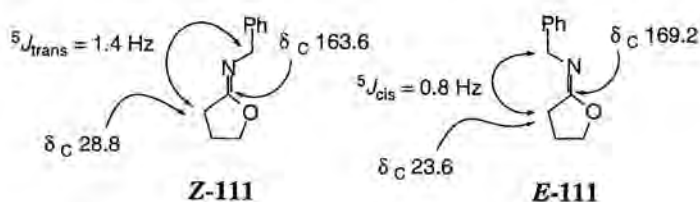
Quan les hidroxiamides **109** i **110** es feren reaccionar amb Ph<sub>3</sub>P i DEAD es van obtenir els imidats desitjats, com a barreja d'isòmers *Z* i *E*, encara que amb rendiments moderats (Esquema 3.32).



a) Ph<sub>3</sub>P, DEAD, THF, t.a., 3–17 h, (46% de **111**; 41% de **112**).

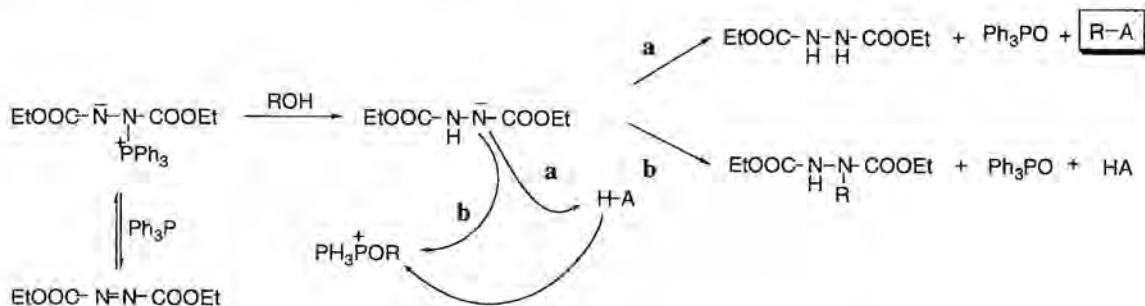
**Esquema 3.32**

Per comparació de les constants d'acoblament dels imidats **111** i **112** amb les descrites a la literatura<sup>92</sup>, vam confirmar que l'isòmer majoritari era el que presentava la configuració Z (Esquema 3.33).



**Esquema 3.33**

La ciclació intramolecular de les amides **102** (XXVII, n = 5) i **101** (XXVII, n = 11), en les condicions de Mitsunobu, en canvi, no va ser possible. Cal recordar que les amides tenen valors típics de pK<sub>a</sub> entre 15 i 18<sup>93</sup> i que per tal que una reacció de Mitsunobu tingui lloc amb bon rendiment el component nucleòfil (HA, Esquema 3.34) ha de tenir un pK<sub>a</sub> menor que 11. No és sorprenent, doncs, que les amides **102** i **101** no reaccionin en aquestes condicions i no s'obtinguin els corresponents imidats. En canvi, en el cas de les butanamides **109** i **110**, la reacció es veu afavorida per la formació d'un anell de cinc membres.



**Esquema 3.34** Mecanisme proposat per a la reacció de Mitsunobu<sup>94</sup>

### 3.4.3. PREPARACIÓ D'IMIDATS PER ALQUILACIÓ D'AMIDES ACTIVADES

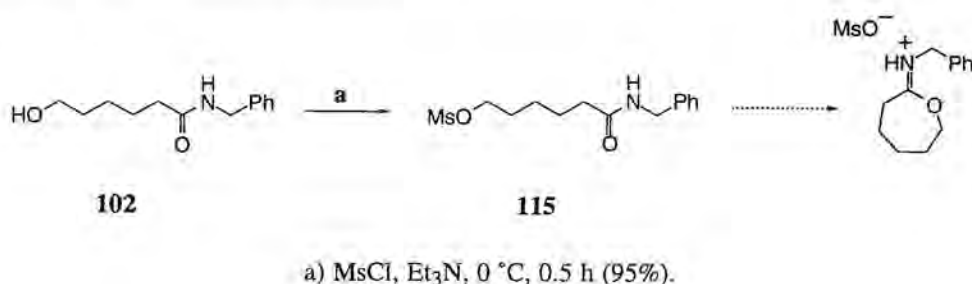
A continuació, descrivim la conversió del grup hidroxil de les hidroxiamides en un bon grup de sortida i els assaigs per determinar si la funció carboxamida era prou nucleòfila per a formar el cicle esperat.

Vam començar per activar l'hidroxil en forma de mesilat. Quan es va tractar la butanamida **109** amb clorur de mesil i  $\text{Et}_3\text{N}$ , es va obtenir el producte de mesilació esperat, que ciclà *in situ* cap al mesilat d'imini **114**. El tractament d'aquest compost amb base va donar l'imidat desitjat amb bon rendiment (Esquema 3.35).



Esquema 3.35

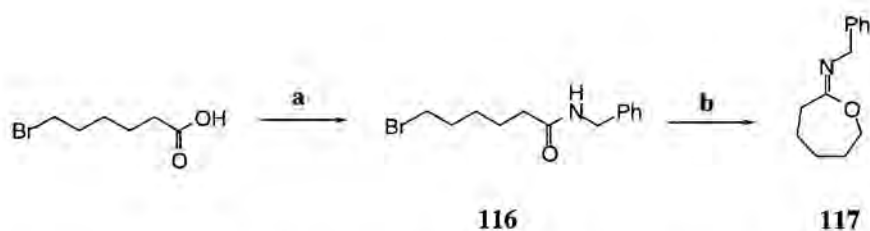
Quan la hidroxiamida **102** es tractà en les mateixes condicions, es va aïllar el derivat mesilat **115**. A diferència d'abans, aquest compost no ciclava espontàniament a t.a. ni en escalfar, fins i tot en absència de dissolvent (Esquema 3.36).



Esquema 3.36

Finalment, es va aconseguir de preparar l'oxepà **117** per tractament de la bromoamida **116** amb  $\text{AgBF}_4$  (Esquema 3.37).

Els imidats preparats se sotmeteren a diverses proves per tal de conèixer la seva estabilitat a diferents condicions. Tots ells són compostos que s'hidrolitzen lentament en presència d'aigua o quan es purifiquen per cromatografia en columna ( $\text{SiO}_2$  o  $\text{Al}_2\text{O}_3$  bàsica), tot donant la lactona i l'amina corresponents. En canvi, es poden purificar per destil·lació ja que aguanten força bé l'escalfament.



a) i.  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , reflux, 4.5 h; ii.  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$ , THF anh.,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 15 min. (79%); b)  $\text{AgBF}_4$ , toluè, t.a., 15 h (35%).

Esquema 3.37

### 3.5. RESUM I CONCLUSIONS

En aquest capítol s'han estudiat dues aproximacions diferents per a la conversió de lactones en imidats.

La primera d'elles consisteix en la reacció "d'aza-Wittig" entre un iminofosforà i una lactona. Malauradament, els fosfazens assajats no són prou nucleòfils per a reaccionar amb les lactones estudiades. La  $\gamma$ -butirolactona i la 12-dodecanolida pràcticament no s'afecten en les condicions de la reacció, mentre que la  $\epsilon$ -caprolactona oligomeritza degut al caràcter bàsic dels iminofosforans. En cap cas s'ha detectat la presència d'imidat però sí de petites quantitats d'hidroxiamida, provinent de l'obertura de l'anell lactònic.

Atesa la manca de reactivitat dels iminofosforans s'ha esbrinat si era possible la transformació de lactones en imidats emprant complexos organometàl·lics. El complex de titani de baixa valència  $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$  fou el primer que s'estudià. Tal com esperàvem, quan aquest compost es féu reaccionar amb benzil azida hi hagué un despreniment immediat de  $\text{N}_2$ . Tot sembla indicar que es forma un nou complex, que no s'ha aïllat, amb un enllaç  $\text{Ti}=\text{N}$ . Aquest és capaç de reaccionar amb la ciclododecanona i formar l'imina corresponent. En canvi, quan es fa reaccionar amb la 12-dodecanolida o la  $\gamma$ -butirolactona, el producte de la reacció és la hidroxiamida provinent de l'obertura de l'anell lactònic.

També s'han estudiat les reaccions entre el clorur de titanocè o zirconocè amb benzilamina. En general, per tal que la reacció sigui completa cal treballar amb excés d'amina o amb l'amidur corresponent. La reacció dels complexos formats amb  $\gamma$ -butirolactona no va conduir en cap cas a la formació de l'imidat desitjat.

Els resultats obtinguts semblen indicar que la tendència de les lactones a obrir-se i donar la hidroxiamida és l'escull més important a salvar per tal d'assolir la transformació desitjada. Tot i que en el transcurs d'aquesta Tesi Doctoral no s'ha estudiat la reactivitat d'altres

complexos, la gran varietat d'estructures prometedores existents a la literatura, deixa obert el camí a nous estudis.

Finalment, en el darrer apartat d'aquest capítol es descriu la preparació d'una sèrie d'imidats cíclics. Aquests s'han preparat per alquilació d'hidroxiamides en condicions neutres, ja sigui a través de reaccions de Mitsunobu, per alquilació de mesilats o per ciclació d'una bromoamida en presència de  $\text{AgBF}_4$ .

En resum, en aquest darrer capítol es va intentar de trobar una via per a una transformació nova, que no ha estat descrita amb anterioritat. Els esforços realitzats fins a aquest moment encara no han fructificat, però confiem de reprendre el tema més endavant.

**Part experimental**

---

## PART EXPERIMENTAL

Els dissolvents emprats en les reaccions s'han purificat i assecat prèviament segons els procediments estàndard<sup>95</sup>. Per als processos de purificació dels productes únicament s'han destil·lat.

En les reaccions en què es treballava amb compostos especialment sensibles a l'atmosfera, s'ha emprat una línia de buit per purgar els muntatges i per mantenir al llarg de tota la reacció una atmosfera de gas inert. Els muntatges s'han assecat prèviament en una estufa a 100 °C durant un dia i han estat muntats en calent.

Les cromatografies en capa fina (CCF) es van fer sobre plaques analítiques de gel de sílice 0.25 mm (F<sub>254</sub> Merck) i s'ha emprat l'eluent que s'indica en cada punt. Els factors de retenció ( $R_f$ ) són aproximats. Com a reveladors s'han emprat llum UV (254 nm) i solucions d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (al 10%) en MeOH, d'ansaldehyd, d'àcid fosfomolíbdic o de clor/o-toluidina.

Les cromatografies en columna es dugueren a terme a mitja pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.040–0.063 mm de grandària de partícula (SDS) i s'ha indicat l'eluent en cada cas.

Els punts de fusió ( $P_f$ ) han estat determinats en un aparell Gallenkamp o Büchi i no han estat corregits.

Els poder òptics (ratlla D del sodi) s'han mesurat en un polarímetre Perkin-Elmer 241-MC. Per a la seva mesura s'ha emprat una cel·la d'1 dm de longitud i 1 mL de capacitat.

Els espectres de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) i de <sup>13</sup>C (50.3 MHz) s'han enregistrat en un aparell Varian-Gemini-200. Els espectres de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) i de <sup>13</sup>C (75.4 MHz) han estat enregistrats en un Varian 300 Unity Plus. Els espectres de <sup>1</sup>H (500 MHz) s'han enregistrat en un aparell Varian VRX-500. El dissolvent que s'ha fet servir s'especifica en cada cas. Quan el dissolvent era CDCl<sub>3</sub> la referència emprada ha estat el tetrametilsilà. La resta de dissolvents s'han referenciat respecte el disolvent deuterat, tant en <sup>1</sup>H (3.30 ppm en CD<sub>3</sub>OD i 2.49 ppm en DMSO) com en <sup>13</sup>C (77.0 ppm en CDCl<sub>3</sub>, 49.0 ppm en CD<sub>3</sub>OD i 39.7 ppm en DMSO). Els desplaçaments químics es donen en unitats  $\delta$  (ppm) i les constants d'acoblament ( $J$ ) en Hz. La multiplicitat en els espectres d'RMN de <sup>13</sup>C s'ha determinat per tècniques DEPT. En aquells casos en què ha estat necessari, les assignacions s'han confirmat a través d'experiments bidimensionals (COSY, HETCOR, HMBC, etc.).



### *Part Experimental*

Els espectres d'infraroig s'han obtingut en un aparell Perkin-Elmer 681 o en un espectròmetre de transformada de Fourier Nicolet 510-FT-IR. En la descripció dels espectres només s'indiquen les freqüències més significatives.

Els espectres de masses s'han enregistrat en un aparell HP 5988A (FAB) o VG-Quattro (CI) i només s'especifiquen els pics més significatius. Els espectres de masses exactes han estat enregistrats al C.A.T.C.I. de la Universidad de Vigo.

Les microanàlisis elementals s'han obtingut en un analitzador Carlo Erba 1106 analyzer del C.S.I.C. de Barcelona.

Finalment, hom fa constar que en la Part Experimental només es recullen les proves i reaccions realitzades per la doctoranda que signa la present Tesi.

**Part experimental del 1r Capítol**

---

## NOUS NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS. SÍNTESI DE DERIVATS ACÍCLICS DE NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS.

<b>1. Preparació de compostos de partida</b>	<b>109</b>
1.1. Síntesi de 3'-amino-3'-desoxi-5'- <i>O</i> -trilitimidina (5)	109
1.1.1. 5'- <i>O</i> -Tritilitimidina (1)	
1.1.2. 3'- <i>O</i> -Mesil-5'- <i>O</i> -trilitimidina (2)	
1.1.3. 2,3'-Anhidro-5'- <i>O</i> -trilitimidina (3)	
1.1.4. 3'-Azido-3'-desoxi-5'- <i>O</i> -trilitimidina (4)	
1.1.5. 3'-Amino-3'-desoxi-5'- <i>O</i> -trilitimidina (5)	
1.2. Síntesi de 1-(3-amino-3-desoxi-5'- <i>O</i> -trilitil-β-D-arabinofuranosil)uracil (11)	111
1.2.1. 5'- <i>O</i> -Tritiluridina (6)	
1.2.2. 2',3'-Di- <i>O</i> -mesil-5'- <i>O</i> -trilituridina (7)	
1.2.3. 1-(2,3-Anhidro-5'- <i>O</i> -trilitil-β-D-lixofuranosil)uracil (8)	
1.2.4. 1-(3-Azido-3-desoxi-5'- <i>O</i> -trilitil-β-D-arabinofuranosil)uracil (9)	
1.2.5. 1-(3-Amino-3-desoxi-5'- <i>O</i> -trilitil-β-D-arabinofuranosil)uracil (11)	
1.3. Síntesi de 2'-amino-2'-desoxi-5'- <i>O</i> -trilituridina (15)	113
1.3.1. 2'-Azido-2'-desoxi-5'- <i>O</i> -trilituridina (14)	
1.3.2. 2'-Amino-2'-desoxi-5'- <i>O</i> -trilituridina (15)	
1.4. Preparació de clorur de ( <i>E</i> )-3-etoxiacriloil (19)	114
1.4.1. ( <i>E</i> )-3-Etoxiacrilat d'etil (16)	
1.4.2. Àcid ( <i>E</i> )-3-etoxiacrílic (17)	
1.4.3. ( <i>E</i> )-3-Etoxiacrilat de sodi (18)	
1.4.4. Clorur de ( <i>E</i> )-3-etoxiacriloil (19)	
1.5. Preparació de clorur de ( <i>E</i> )-2-metil-3-metoxiacriloil (24)	116
1.5.1. 2,3-Dibromo-2-metilpropanoat de metil (20)	
1.5.2. ( <i>E</i> )-2-Metil-3-metoxiacrilat de metil (21)	
1.5.3. Àcid ( <i>E</i> )-2-metil-3-metoxiacrílic (22)	
1.5.4. ( <i>E</i> )-2-Metil-3-metoxiacrilat de sodi (23)	
1.5.5. Clorur de ( <i>E</i> )-2-metil-3-metoxiacriloil (24)	
1.6. Obtenció d'isocianat de plata	117
<b>2. Preparació de pirimidinilnucleòsids</b>	<b>118</b>
2.1. Preparació de 3'-desoxi-3'-(uracil-1-il)timidina (26) i de 3'-desoxi-5'- <i>O</i> -trilitil-3'-(uracil-1-il)timidina (27)	118
2.1.1. 3'-Desoxi-3'-[ <i>N</i> -( <i>E</i> )-(3-etoxiacriloil)ureïdo]-5'- <i>O</i> -trilitimidina (25)	
2.1.2. 3'-Desoxi-3'-(uracil-1-il)timidina (26)	
2.1.3. 3'-Desoxi-5'- <i>O</i> -trilitil-3'-(uracil-1-il)timidina (27)	
2.2. Preparació de 3'-desoxi-3'-(timin-1-il)timidina (29) i de 3'-desoxi-3'-(timin-1-il)-5'- <i>O</i> -trilitimidina (30)	119
2.2.1. 3'-Desoxi-3'-[ <i>N</i> -( <i>E</i> )-(2-metil-3-metoxiacriloil)ureïdo]-5'- <i>O</i> -trilitimidina (28)	
2.2.2. 3'-Desoxi-3'-(timin-1-il)timidina (29)	
2.2.3. 3'-Desoxi-3'-(timin-1-il)-5'- <i>O</i> -trilitimidina (30)	

- 2.3. Preparació de 1-[3-desoxi-3-(uracil-1-il)- $\beta$ -D-arabinofuranosil]uracil (**32**) i de 1-[3-desoxi-3-(timin-1-il)- $\beta$ -D-arabinofuranosil]uracil (**34**) 121
- 2.3.1. 1-[3-Desoxi-3-(*N*-(*E*)-(3-etoxiacriloil)ureïdo)-5-*O*-tritol- $\beta$ -D-arabinofuranosil]-uracil (**31**)
- 2.3.2. 1-[3-Desoxi-3-(uracil-1-il)- $\beta$ -D-arabinofuranosil]uracil (**32**)
- 2.3.3. 1-[3-Desoxi-3-(*N*-(*E*)-(2-metil-3-metoxiacriloil)ureïdo)-5-*O*-tritol- $\beta$ -D-arabinofuranosil]uracil (**33**)
- 2.3.4. 1-[3-Desoxi-3-(timin-1-il)- $\beta$ -D-arabinofuranosil]uracil (**34**)
- 2.4. Preparació de 1-[2,3-didesoxi-3-(uracil-1-il)- $\beta$ -D-*threo*-pentofuranosil]timina (**36**) i de 1-[2,3-didesoxi-3-(timin-1-il)- $\beta$ -D-*threo*-pentofuranosil]timina (**38**) 122
- 2.4.1. 1-[2,3-Didesoxi-3-(*N*-(*E*)-(3-etoxiacriloil)ureïdo)-5-*O*-tritol- $\beta$ -D-*threo*-pentofuranosil]timina (**35**)
- 2.4.2. 1-[2,3-Didesoxi-3-(uracil-1-il)- $\beta$ -D-*threo*-pentofuranosil]timina (**36**)
- 2.4.3. 1-[2,3-Didesoxi-3-(*N*-(*E*)-(2-metil-3-metoxiacriloil)ureïdo)-5-*O*-tritol- $\beta$ -D-*threo*-pentofuranosil]timina (**37**)
- 2.4.4. 1-[2,3-Didesoxi-3-(timin-1-il)- $\beta$ -D-*threo*-pentofuranosil]timina (**38**)
- 2.5. Preparació de 2'-desoxi-2'-(timin-1-il)uridina (**40**) 124
- 2.5.1. 2'-Desoxi-2'-(*N*-(*E*)-(2-metil-3-metoxiacriloil)ureïdo)-5'-*O*-tritoluridina (**39**)
- 2.5.2. 2'-Desoxi-2'-(timin-1-il)uridina (**40**)
- 3. Estudis sobre la ciclació d'acriloilurees** 125
- 3.1. Preparació d'acriloilurees model 125
- 3.1.1. *N*-Benzil-*N'*-(*E*)-(3-etoxiacriloil)urea (**41**)
- 3.1.2. *N*-Benzil-*N'*-(*E*)-(2-metil-3-metoxiacriloil)urea (**42**)
- 3.2. En H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M–dioxà 1:1 126
- 3.2.1. A t.a.
- 3.2.2. A 50 °C
- 3.2.3. A reflux
- 3.3. Àcids de Lewis 127
- 3.3.1. BCl<sub>3</sub>
- 3.3.2. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O
- 3.3.3. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/Bu<sub>4</sub>NF
- 3.3.4. TMSOTf
- 3.3.4.1. Amb 0.5 eq. de TMSOTf
- 3.3.4.2. Amb 2 eq. de TMSOTf
- 3.3.5. TMSOTf/lutidina
- 3.3.6. TMSI
- 3.3.7. TMSI/NaI
- 3.3.8. TMSCl/NaI
- 3.3.8.1. A t.a. i 0.4 eq. de TMSCl
- 3.3.8.2. A t.a. i 1.2 eq. de TMSCl
- 3.3.8.3. A 50 °C i 0.5 eq. de TMSCl
- 3.3.9. NaI
- 3.4. Bases 130
- 3.4.1. NH<sub>4</sub>OH
- 3.4.1.1. A 50 °C
- 3.4.1.2. A reflux
- 3.4.2. Et<sub>3</sub>N

3.4.3.	Isobutilamina	
3.4.4.	HMDSNa	
3.5.	Ciclació de <b>25</b> amb TMSCl/NaI	131
3.5.1.	Amb quantitats catalítiques de TMSCl	
3.5.2.	Amb 1.8 eq. de TMSCl	
3.5.3.	Amb un excés de TMSCl	
3.5.3.1.	Sense base	
3.5.3.2.	Amb BaCO <sub>3</sub>	
3.5.3.3.	Amb HMDS	
3.5.3.4.	Amb piridina	
4.	<b>Hidròlisi de l'enllaç anomèric en els nucleòsids pirimidinilpirimidínics</b>	133
4.1.	Nucleòsids 3'-pirimidinilpirimidínics	133
4.1.1.	En H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 1 M–dioxà 1:1	
4.1.2.	En H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 4 M–dioxà 1:1	
4.1.3.	En HCl 6 M	
4.1.4.	Amb TMSCl/NaI	
4.2.	Nucleòsids 2'-pirimidinilpirimidínics	134
4.2.1.	En H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 4 M–dioxà 1:1	
4.2.2.	Amb TMSOTf/Lutidina	
4.2.3.	Amb HMDS i TMSCl	
5.	<b>Obtenció de derivats acíclics de nucleòsids 3'-pirimidinilpirimidínics</b>	135
5.1.	A partir de les acrilòilurees corresponents	135
5.1.1.	Hidròlisi de <b>25</b> : preparació de (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(uracil-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>46</b> )	
5.1.2.	Hidròlisi de <b>28</b> : preparació de (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(timin-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>47</b> )	
5.1.3.	Hidròlisi de <b>35</b> : preparació de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(uracil-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>52</b> )	
5.1.4.	Hidròlisi de <b>37</b> : preparació de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(timin-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>53</b> )	
5.2.	A partir de nucleòsids 3'-pirimidinilpirimidínics	139
5.2.1.	Hidròlisi de <b>38</b> : preparació de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-1,2,5-tri- <i>O</i> -acetil-3-(timin-1-il)-1,2,5-pentantriol ( <b>53</b> )	

## 1. SÍNTESI DE COMPOSTOS DE PARTIDA

### 1.1. SÍNTESI DE 3'-AMINO-3'-DESOXI-5'-O-TRITILTIMIDINA (5)

#### 1.1.1. 5'-O-TRITILTIMIDINA (1)<sup>26b</sup>

Es preparà una solució formada per 7.000 g (28.90 mmol) de timidina i 9.802 g (35.15 mmol) de clorur de tritil en 150 mL de piridina anh. i sota atmosfera inert de N<sub>2</sub>. La mescla de reacció s'escalfà a 100 °C durant 1 h. Passat aquest temps, es deixà refredar i s'abocà, tot agitant, sobre un volum de 2 L d'H<sub>2</sub>O i gel. El precipitat així obtingut es filtrà, es rentà amb un volum molt gran d'H<sub>2</sub>O freda i es deixà en un dessecador amb òxid de fòsfor(V) fins a pes constant. S'obtingueren 12.621 g (90%) de **1**.

**Compost 1.** Sòlid blanc. P<sub>f</sub>: 127-130 °C (lit.<sup>26b</sup>: 128-130 °C). R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.51. IR (KBr): 1690. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.45 (d, 3H, J<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 2.29 (ddd, 1H, H<sub>2</sub>'), 2.44 (ddd, 1H, J<sub>2'2''</sub> = 13.3, J<sub>1'2''</sub> = 6.0, J<sub>2'3'</sub> = 2.9, H<sub>2''</sub>), 3.36 (dd, 1H, J<sub>5'5''</sub> = 10.6, J<sub>4'5''</sub> = 2.9, H<sub>5''</sub>), 3.46 (dd, 1H, J<sub>4'5''</sub> = 2.9, H<sub>5''</sub>), 4.07 (q, 1H, J<sub>3'4'</sub> = 2.9, H<sub>4'</sub>), 4.57 (dt, 1H, J<sub>2'3'</sub> = 5.4, H<sub>3'</sub>), 6.42 (dd, 1H, J<sub>1'2'</sub> = 7.8, H<sub>1'</sub>), 7.21-7.44 (m, 15H, tritil), 7.58 (q, 1H, H<sub>6</sub>), 9.26 (sa, 1H, NH). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 11.8 (Me), 40.9 (C<sub>2</sub>'), 63.8 (C<sub>5</sub>'), 72.3 (C<sub>3</sub>'), 84.7, 86.2 (C<sub>1</sub>' i C<sub>4</sub>'), 87.4 (Ph<sub>3</sub>C), 111.3 (C<sub>5</sub>), 127.4 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.0, 128.6 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.6 (C<sub>6</sub>'), 143.3 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.6 (C<sub>2</sub>'), 164.0 (C<sub>4</sub>').

#### 1.1.2. 3'-O-MESIL-5'-O-TRITILTIMIDINA (2)<sup>26c</sup>

S'afegiren lentament 5.70 mL (8.379 g, 73.15 mmol) de clorur de mesil sobre una solució agitada formada per 10.000 g (20.63 mmol) de **1** en 130 mL de piridina anh., sota atmosfera inert de N<sub>2</sub> i a 0 °C. Es deixà tota la nit a la nevera i l'endemà s'hi adicionaren 5 mL d'H<sub>2</sub>O freda i s'agità la mescla de reacció durant 10 min per tal d'hidrolitzar el clorur de mesil en excés. Seguidament, s'abocà sobre 1.5 L d'H<sub>2</sub>O i gel i el precipitat es filtrà, es rentà amb H<sub>2</sub>O i s'assecà en un dessecador amb òxid de fòsfor(V) fins a pes constant. Van obtenir-se 11.063 g (95%) de **2**.

**Compost 2.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.68. IR (KBr): 1690. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.46 (d, 3H, J<sub>6Me</sub> = 1.1, Me-C<sub>5</sub>'), 2.48 (ddd, 1H, J<sub>2'2''</sub> = 14.5, J<sub>1'2''</sub> = 8.8, J<sub>2'3'</sub> = 6.1, H<sub>2</sub>'), 2.69 (ddd, 1H, J<sub>1'2''</sub> = 5.6, J<sub>2'3'</sub> = 1.6, H<sub>2''</sub>), 3.02 (s, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 3.45 (dd, 1H, J<sub>5'5''</sub> = 10.8, J<sub>4'5''</sub> = 2.5, H<sub>5''</sub>), 3.56 (dd, 1H, J<sub>4'5''</sub> = 2.8, H<sub>5''</sub>), 4.33 (dt, 1H, H<sub>4'</sub>), 5.42 (dt, 1H, J<sub>3'4'</sub> = 2.1, H<sub>3'</sub>), 6.44 (dd, 1H, H<sub>1'</sub>), 7.25-7.40 (m, 15H, tritil), 7.55 (q, 1H, H<sub>6</sub>), 8.70 (sa, 1H, NH). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 11.8 (Me), 38.4 (C<sub>2</sub>'), 38.6 (SO<sub>2</sub>Me), 63.0 (C<sub>5</sub>'), 79.7 (C<sub>3</sub>'), 83.6, 84.2 (C<sub>1</sub>' i C<sub>4</sub>'), 87.8 (Ph<sub>3</sub>C), 111.8 (C<sub>5</sub>), 127.6 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.1, 128.5 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 134.9 (C<sub>6</sub>'), 142.9 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.4 (C<sub>2</sub>'), 163.7 (C<sub>4</sub>').

### 1.1.3. 2,3'-ANHIDRO-5'-O-TRITILTIMIDINA (3)<sup>26a</sup>

S'escalfà una solució formada per 7.000 g (12.44 mmol) de **2** i 11.506 g (62.21 mmol) de ftalimida de potassi en 125 mL de DMF anh. i 30 mL d'H<sub>2</sub>O durant 3 h a 90 °C. Després, es deixà refredar i es féu precipitar sobre 1 L d'H<sub>2</sub>O i gel. El precipitat es filtrà i es rentà amb H<sub>2</sub>O. S'assecà en un dessecador amb òxid de fòsfor(V) fins a pes constant. El sòlid que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5). S'aïllaren 4.934 g (85%) de **3**.

**Compost 3.** Sòlid blanc. **P<sub>f</sub>**: 231-232 °C (lit.<sup>26a</sup>: 231-233 °C). **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.45. **IR** (KBr): 1660, 1635. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.91 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 2.37 (ddd, 1H, *J*<sub>2'2''</sub> = 13.0, *J*<sub>2'3'</sub> = 3.1, H<sub>2''</sub>), 2.65 (dd, 1H, *J*<sub>2'3'</sub> = 1.3, H<sub>2'</sub>), 3.3-3.4 (m, 2H, H<sub>5'</sub>+H<sub>5''</sub>), 4.25 (td, 1H, *J*<sub>4'5'</sub> = *J*<sub>4'5''</sub> = 6.7, *J*<sub>3'4'</sub> = 2.4, H<sub>4'</sub>), 5.12 (ddd, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.47 (d, 1H, *J*<sub>1'2'</sub> = 3.7, *J*<sub>1'2''</sub> < 1, H<sub>1'</sub>), 6.92 (q, 1H, H<sub>6'</sub>), 7.23-7.42 (m, 15H, tritil). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 13.3 (Me), 33.4 (C<sub>2'</sub>), 62.2 (C<sub>5'</sub>), 76.8 (C<sub>3'</sub>), 84.3, 87.4 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 87.1 (Ph<sub>3</sub>C), 118.0 (C<sub>5</sub>), 127.1 (Ph, C<sub>p</sub>), 127.8, 128.4 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.4 (C<sub>6</sub>), 143.2 (Ph, C<sub>i</sub>), 153.2 (C<sub>2</sub>), 171.7 (C<sub>4</sub>).

### 1.1.4. 3'-AZIDO-3'-DESOXI-5'-O-TRITILTIMIDINA (4)<sup>26a</sup>

Es dissolgueren 2.508 g (35.60 mmol) de NaN<sub>3</sub> en 7 mL d'H<sub>2</sub>O i s'afegí aquesta solució a una altra formada per 4.500 g (9.65 mmol) de **3** en 50 mL de DMF. El cru de reacció s'escalfà a reflux durant 15 h i, en acabat, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda (amb bomba d'oli). El residu es dissolgué en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es rentà amb H<sub>2</sub>O destil·lada. La fase orgànica s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'evaporà el dissolvent. El sòlid resultant es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5). S'obtingueren 3.934 g (80%) de **4**.

**Azida 4.** Escuma blanca. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10): 0.70. **IR** (KBr): 2100, 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.51 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 2.41-2.48 (m, 2H, H<sub>2'</sub>+H<sub>2''</sub>), 3.34 (dd, 1H, *J*<sub>5'5''</sub> = 10.8, *J*<sub>4'5'</sub> = 2.9, H<sub>5'</sub>), 3.56 (dd, 1H, *J*<sub>4'5''</sub> = 2.9, H<sub>5''</sub>), 3.98 (dt, 1H, *J*<sub>3'4'</sub> = 4.5, H<sub>4'</sub>), 4.35 (dt, 1H, *J*<sub>2'3'</sub> = *J*<sub>2'3''</sub> = 6, H<sub>3'</sub>), 6.26 (t, 1H, *J*<sub>1'2'</sub> = *J*<sub>1'2''</sub> = 6.4, H<sub>1'</sub>), 7.26-7.40 (m, 15H, tritil), 7.56 (q, 1H, H<sub>6'</sub>), 8.61 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 12.0 (Me); 38.0 (C<sub>2'</sub>), 60.5 (C<sub>3'</sub>), 63.0 (C<sub>5'</sub>), 83.4, 84.5 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 87.5 (Ph<sub>3</sub>C), 111.8 (C<sub>5</sub>), 127.6 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.1, 128.6 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.2 (C<sub>6</sub>), 143.1 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.3 (C<sub>2</sub>), 163.9 (C<sub>4</sub>).

### 1.1.5. 3'-AMINO-3'-DESOXI-5'-O-TRITILTIMIDINA (5)

Es preparà una suspensió formada per 1.266 g (6.68 mmol) de SnCl<sub>2</sub> anh. en 45 mL de CH<sub>3</sub>CN. Sobre aquesta suspensió agitada a t.a. s'hi adicionaren 2.75 mL (2.943 g, 26.71 mmol) de tiofenol i 2.75 mL (1.997 g, 19.73 mmol) de Et<sub>3</sub>N. Després, s'hi afegiren 2.270 g

(4.45 mmol) de **4** i es deixà reaccionant durant 30 min. Passat aquest temps, s'evaporà el dissolvent i es dissolgué l'oli obtingut en AcOEt i solució tampó de pH = 9.6 (preparada mesclant 50 mL de NaHCO<sub>3</sub> 0.05 M i 5 mL de NaOH 0.1 M). Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa diverses vegades més amb AcOEt. S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'evaporà el dissolvent. En resultà un sòlid que es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). S'obtingueren 1.830 g (85%) de **5**.

**Amina 5.** Escuma blanca. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.36. **IR** (KBr): 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.52 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.3, Me), 2.14-2.42 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>'), 3.38 (dd, 1H, *J*<sub>5'5''</sub> = 10.6, *J*<sub>4'5'</sub> = 3.0, H<sub>5'</sub>), 3.51 (dd, 1H, *J*<sub>4'5''</sub> = 2.7, H<sub>5''</sub>), 3.72-3.79 (m, 2H, H<sub>3</sub>+H<sub>4'</sub>), 6.26 (dd, 1H, *J*<sub>1'2'</sub> = 6.4, *J*<sub>1'2''</sub> = 5.3, H<sub>1'</sub>), 7.26-7.46 (m, 15H, trítol), 7.56 (q, 1H, H<sub>6</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 12.1 (Me), 41.6 (C<sub>2</sub>'), 51.5 (C<sub>3</sub>'), 63.0 (C<sub>5</sub>'), 84.4, 86.4 (C<sub>1</sub>' i C<sub>4</sub>'), 87.2 (Ph<sub>3</sub>C), 110.8 (C<sub>5</sub>), 127.4 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.0, 128.6 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.5 (C<sub>6</sub>'), 143.3 (Ph, C<sub>i</sub>'), 150.3 (C<sub>2</sub>), 163.9 (C<sub>4</sub>).

## 1.2. SÍNTESI DE 1-(3-AMINO-3-DESOXI-5-O-TRITIL-β-D-ARABI-NOFURANOSIL)URACIL (**11**)

### 1.2.1. 5'-O-TRITILURIDINA (**6**)<sup>96</sup>

Es pesaren 6.000 g (24.57 mmol) d'uridina i 8.340 g (29.94 mmol) de clorur de trítol i es dissolgueren en 120 mL de piridina anh. S'escalfà aquesta solució durant 1 h a 115 °C i després es deixà refredar. Un cop freda, s'abocà la mescla de reacció, lentament i agitant, sobre 2 L d'H<sub>2</sub>O i gel. El precipitat format es filtrà, es rentà amb abundant H<sub>2</sub>O freda i es deixà en un dessecador amb òxid de fòsfor(V) fins a pes constant. S'obtingueren 10.746 g (90%) de **6**.

**Compost 6.** Sòlid blanc. **P<sub>f</sub>**: 198-200 °C (lit.<sup>96</sup>: 200 °C). **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.35. **IR** (KBr): 3400, 1700. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): δ 3.52 (d, 2H, *J*<sub>4'5'</sub> = *J*<sub>4'5''</sub> = 2.1, H<sub>5'</sub> i H<sub>5''</sub>), 4.15 (dt, 1H, *J*<sub>3'4'</sub> = 6.4, H<sub>4'</sub>), 4.22 (dd, 1H, *J*<sub>2'3'</sub> = 5.2, *J*<sub>1'2'</sub> = 1.2, H<sub>2'</sub>), 4.41 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.33 (d, 1H, *J*<sub>56</sub> = 8.1, H<sub>5</sub>), 5.83 (d, 1H, H<sub>1</sub>'), 7.23-7.46 (m, 15H, trítol), 7.95 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 9.88 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 50.3 MHz): δ 62.0 (C<sub>5</sub>'), 69.5, 75.3, 83.4, 90.2 (C<sub>1</sub>', C<sub>2</sub>', C<sub>3</sub>' i C<sub>4</sub>'), 87.5 (Ph<sub>3</sub>C), 102.3 (C<sub>5</sub>), 127.4 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.0, 128.6 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 140.4 (C<sub>6</sub>'), 143.1 (Ph, C<sub>i</sub>'), 151.2 (C<sub>2</sub>), 163.9 (C<sub>4</sub>).

### 1.2.2. 2',3'-Di-O-MESIL-5'-O-TRITILURIDINA (**7**)

Es preparà sota atmosfera inert de N<sub>2</sub> una solució de 10.000 g (20.55 mmol) de **6** en 80 mL de piridina anh. i es refredà a 0 °C. S'hi addicionà una altra solució formada per 4.80 mL (7.056 g, 61.60 mmol) de clorur de mesil en 20 mL de piridina anh. Es deixà reaccionar tota



una nit a la nevera i l'endemà s'hi afegiren 4 mL d'H<sub>2</sub>O per tal d'hidrolitzar el clorur de mesil en excés. S'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissolgué en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es rentà amb solucions saturades de NaHCO<sub>3</sub> i Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. S'assecà la fase orgànica amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'eliminà el dissolvent. Van obtenir-se 10.493g (80%) de **7**.

**Compost 7.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.67. **IR** (KBr): 1700. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3.08 (s, 3H, Me), 3.21 (s, 3H, Me), 3.60 (sa, 2H, H<sub>5</sub> i H<sub>5'</sub>), 4.35 (da, 1H, J<sub>3'4'</sub> = 6, H<sub>4'</sub>), 5.40 (m, 3H, H<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>+H<sub>5</sub>), 6.0 (d, 1H, J<sub>1'2'</sub> = 3.1, H<sub>1'</sub>), 7.25-7.38 (m, 15H, trítol), 7.70 (d, 1H, J<sub>56</sub> = 8.1, H<sub>6</sub>), 9.89 (s, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 38.4 (Me), 38.6 (Me), 60.7 (C<sub>5'</sub>), 73.4, 78.2, 80.8, 88.4 (C<sub>2'</sub>, C<sub>3'</sub>, C<sub>4'</sub> i C<sub>1'</sub>), 88.1 (Ph<sub>3</sub>C), 103.2 (C<sub>5</sub>), 127.7 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.3, 128.8 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 140.1 (C<sub>6</sub>), 142.8 (Ph, C<sub>i</sub>) 150.7 (C<sub>2</sub>), 163.3 (C<sub>4</sub>).

### 1.2.3. 1-(2,3-ANHIDRO-5-O-TRITIL-β-D-LIXOFURANOSIL)URACIL (**8**)<sup>28</sup>

S'afegiren 110 mL de NaOH 1 M a una solució formada per 7.000 g (10.89 mmol) de **7** en 110 mL de dioxà i es deixà en agitació a t.a. durant 3 h. Passat aquest temps, es neutralitzà el cru de reacció amb HCl 2 M i s'extragué diverses vegades amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'ajuntaren les fases orgàniques i s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. S'eliminà el dissolvent i es purificà el sòlid obtingut per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2). Van obtenir-se 4.102 g (80%) de **8**.

**Compost 8.** Escuma blanca. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.65. **IR** (KBr): 1700. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3.36 (dd, 1H, J<sub>5'5''</sub> = 9.7, J<sub>4'5'</sub> = 5.6, H<sub>5'</sub>), 3.48 (dd, 1H, J<sub>4'5'</sub> = 6.0, H<sub>5''</sub>), 3.89 (d, 1H, J<sub>2'3'</sub> = 3.0, H<sub>3'</sub>), 3.93 (d, 1H, H<sub>2'</sub>), 4.19 (t, 1H, H<sub>4'</sub>), 5.65 (dd, 1H, J<sub>56</sub> = 8.2, J<sub>5NH</sub> = 2.1, H<sub>5</sub>), 6.18 (s, 1H, H<sub>1'</sub>), 7.24-7.53 (m, 15H, trítol), 7.57 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 8.68 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 55.9, 56.0 (C<sub>2'</sub> i C<sub>3'</sub>), 62.1 (C<sub>5'</sub>), 76.7, 81.6 (C<sub>4'</sub> i C<sub>1'</sub>), 87.0 (Ph<sub>3</sub>C), 102.5 (C<sub>5</sub>), 127.3 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.0, 128.7 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 141.5 (C<sub>6</sub>), 143.5 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.9 (C<sub>2</sub>), 163.8 (C<sub>4</sub>).

### 1.2.4. 1-(3-AZIDO-3-DESOXI-5-O-TRITIL-β-D-ARABINOFURANOSIL)URACIL (**9**)<sup>28</sup>

S'afegí una solució formada per 2.090 g (32.15 mmol) de NaN<sub>3</sub> i 375 mg (7.01 mmol) de NH<sub>4</sub>Cl en 30 mL d'H<sub>2</sub>O a una altra formada per 3.000 g (6.41 mmol) de **8** en 80 mL de CH<sub>3</sub>CN. S'escalfà la mescla de reacció a reflux durant 35 h, passades les quals es refredà el cru de reacció, es diluí amb H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà amb H<sub>2</sub>O i s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. S'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2). S'aïllaren 69 mg (2%) de **8** no reaccionat, 2.406 g (73%) de **9** i 706 mg (22%) de **10**.

**Azida 9.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.50. IR (KBr): 2100, 1700. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.44 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 11.1$ ,  $J_{4'5'} = 3.2$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.55 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 2.8$ ,  $\text{H}_{5''}$ ), 3.76-3.80 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 4.23 (t, 1H,  $J_{2'3'} = J_{3'4'} = 7.3$ ,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.60 (t, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 5.20 (sa, 1H, OH), 5.38 (d, 1H,  $J_{5'6} = 8.1$ ,  $\text{H}_5$ ), 6.13 (d, 1H,  $J_{1'2'} = 5.5$ ,  $\text{H}_{1'}$ ), 7.26-7.46 (m, 15H, trítol), 7.99 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 10.10 (sa, 1H, NH). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  61.4 ( $\text{C}_{5'}$ ), 63.6 ( $\text{C}_{3'}$ ), 75.6, 79.5, 85.0 ( $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{2'}$  i  $\text{C}_{4'}$ ), 87.6 ( $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 101.5 ( $\text{C}_5$ ), 127.4 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_p$ ), 128.1, 128.6 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 141.9 ( $\text{C}_6$ ), 143.1 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_i$ ), 151.1 ( $\text{C}_2$ ), 164.7 ( $\text{C}_4$ ).

**Azida 10.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.56. IR (KBr): 2120, 1690. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.50 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 10.5$ ,  $J_{4'5'} = 4.0$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.56 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 6.3$ ,  $\text{H}_{5''}$ ), 4.14 (d, 1H,  $J_{3'4'} = 2.6$ ,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.51 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 4.67 (s, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 5.18 (d, 1H,  $J_{5'6} = 8.2$ ,  $\text{H}_5$ ), 5.80 (s, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 7.24-7.50 (m, 16H,  $\text{H}_6$ +trítol), 10.9 (sa, 1H, NH). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  61.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 69.8, 73.4, 84.8, 91.0 ( $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{3'}$  i  $\text{C}_{4'}$ ), 87.1 ( $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 100.2 ( $\text{C}_5$ ), 127.2 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_p$ ), 127.9, 128.7 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 141.1 ( $\text{C}_6$ ), 143.4 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_i$ ), 150.5 ( $\text{C}_2$ ), 165.8 ( $\text{C}_4$ ).

### 1.2.5. 1-(3-AMINO-3-DESOXI-5-O-TRITIL- $\beta$ -D-ARABINOFURANOSIL)URACIL (11)

Es preparà una suspensió formada per 556 mg (2.93 mmol) de  $\text{SnCl}_2$  anh. en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  i s'hi adicionaren 1.25 mL (1.338 g, 12.14 mmol) de tiofenol i 1.25 mL (0.908 g, 8.97 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Després, s'hi canulà una solució de 1.000 g (1.95 mmol) de **9** en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es deixà reaccionar durant 30 min, passats els quals s'eliminà el dissolvent. Es dissolgué el residu obtingut en AcOEt i solució tampó de pH = 9.6 (preparada mesclant 50 mL de  $\text{NaHCO}_3$  0.05 M i 5 mL de NaOH 0.1 M) i se separaren les dues fases. S'extragué la fase aquosa diverses vegades amb AcOEt i s'ajuntaren les fases orgàniques. Aquestes s'assecaren amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i s'evaporà el dissolvent. El sòlid resultant es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10). Van obtenir-se 851 mg (90%) de **11**.

**Amina 11.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.32. IR (KBr): 1690. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.42-3.71 (m, 4H,  $\text{H}_3$ + $\text{H}_{4'}$ + $\text{H}_5$ + $\text{H}_{5'}$ ), 4.25 (dd, 1H,  $J_{2'3'} = 7.3$ ,  $\text{H}_{2'}$ ), 5.36 (d, 1H,  $J_{5'6} = 8.2$ ,  $\text{H}_5$ ), 6.13 (d, 1H,  $J_{1'2'} = 5.9$ ,  $\text{H}_{1'}$ ), 7.21-7.50 (m, 15H, trítol), 8.00 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  55.8 ( $\text{C}_{3'}$ ), 61.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 77.1, 81.9 ( $\text{C}_{2'}$  i  $\text{C}_{4'}$ ), 84.6 ( $\text{C}_{1'}$ ), 87.4 ( $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 101.3 ( $\text{C}_5$ ), 127.3 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_p$ ), 127.9, 128.7 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 141.9 ( $\text{C}_6$ ), 143.3 ( $\text{Ph}$ ,  $\text{C}_i$ ), 151.2 ( $\text{C}_2$ ), 164.5 ( $\text{C}_4$ ). EM (FAB $^+$ ): 486  $[\text{M}+1]^+$ , 508  $[\text{M}+23]^+$ .

## 1.3. SÍNTESI DE 2'-AMINO-2'-DESOXI-5'-O-TRITILURIDINA (15)

### 1.3.1. 2'-AZIDO-2'-DESOXI-5'-O-TRITILURIDINA (14)<sup>31</sup>

S'afegiren 6.4 mL (4.928 g, 42.41 mmol) de TMEDA i després 1.5 mL (1.302 g, 11.30 mmol) de  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  a una suspensió de 300 mg (11.57 mmol) de LiF en 6.4 mL de DMF

anh., a 105 °C i sota atmosfera inert. Després de 30 min d'agitació a la mateixa temperatura, s'hi afegiren, amb compte, 3.000 g (6.40 mmol) de **13**\* i la mescla es deixà en agitació durant 41 h a 110 °C. El cru es diluï amb H<sub>2</sub>O i AcOEt i se separaren les fases. La fase aquosa es rentà amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb solució saturada de NaCl. Després, s'assecà la fase orgànica amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'evaporà el dissolvent. El residu que es va obtenir es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2). Es van obtenir 1.984 g (60%) de **14** i es recuperaren 446 mg (15%) de **13**.

**Azida 14.** Escuma blanca. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.73. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3.51 (dd, 1H, *J*<sub>5'5''</sub> = 10.8, *J*<sub>4'5'</sub> = 2.6, H<sub>5'</sub>), 3.62 (dd, 1H, *J*<sub>4'5'</sub> = 2.2, H<sub>5''</sub>), 4.02 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.18 (dd, 1H, *J*<sub>2'3'</sub> = 5.6, *J*<sub>1'2'</sub> = 2.6, H<sub>2'</sub>), 4.49 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.36 (d, 1H, *J*<sub>56</sub> = 8.2, H<sub>5</sub>), 5.97 (d, 1H, H<sub>1'</sub>), 7.26-7.41 (m, 15H, trítol), 7.91 (d, 1H, H<sub>6</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 61.5 (C<sub>5'</sub>), 67.0, 69.5 (C<sub>2'</sub> i C<sub>3'</sub>), 83.0, 87.7 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 87.4 (Ph<sub>3</sub>C), 102.3 (C<sub>5</sub>), 127.5 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.0, 128.6 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 139.6 (C<sub>6</sub>), 143.0 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.2 (C<sub>2</sub>), 163.6 (C<sub>4</sub>).

### 1.3.2. 2'-AMINO-2'-DESOXI-5'-O-TRITILURIDINA (**15**)

S'afegiren, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 564 mg de Pd/C al 10% sobre una solució de 1.984 g (3.88 mmol) de **14** en 20 mL de MeOH. La mescla de reacció es deixà reaccionar sota atmosfera de H<sub>2</sub> durant 5 h. Després, el cru es filtrà sobre Celite® i s'acabà d'arrossegar el producte amb més MeOH. L'evaporació del dissolvent a pressió reduïda forní 1.689 g (90%) de **15**.

**Amina 15.** Escuma blanca. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.33. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 3.45 (m, 2H, H<sub>5</sub>+H<sub>5''</sub>), 3.60 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.21-4.23 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>3'</sub>), 5.39 (d, 1H, *J*<sub>56</sub> = 8.2, H<sub>5</sub>), 5.91 (d, 1H, *J*<sub>1'2'</sub> = 6.6, H<sub>1'</sub>), 7.23-7.41 (m, 15H, trítol), 7.76 (d, 1H, H<sub>6</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 59.2 (C<sub>2'</sub>), 63.6 (C<sub>5'</sub>), 71.6 (C<sub>3'</sub>), 85.0, 89.1 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 87.4 (Ph<sub>3</sub>C), 102.6 (C<sub>5</sub>), 127.3 (Ph, C<sub>p</sub>), 127.9, 128.6 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 140.0 (C<sub>6</sub>), 143.2 (Ph, C<sub>i</sub>), 151.6 (C<sub>2</sub>), 163.7 (C<sub>4</sub>).

## 1.4. PREPARACIÓ DE CLORUR DE (*E*)-3-ETOXIACRILLOÏL (**19**)<sup>17a</sup>

### 1.4.1. (*E*)-3-ETOXIACRILAT D'ETIL (**16**)<sup>32</sup>

Es rentaren 100 g de granalla de zinc (1.53 mol) amb HCl diluït (x1), H<sub>2</sub>O, MeOH i acetona (x2). S'assecà el zinc a l'estufa de buit a una temperatura de 120 °C durant 30 min i

\* Producte proporcionat per M. Faja

s'introduí en un baló de tres boques provist d'un reflux, un agitador mecànic i un embut d'addició. El sistema es purgà amb  $N_2$  i s'hi afegiren 50 mL de benzè anh. i unes gotes de 1,2-dibromoetà. S'escalfà el benzè a reflux i s'hi addicionà durant 45 min una solució formada per 40 mL (35.640 g, 0.24 mol) d'ortoformiat de trietil, 23 mL (34.500 g, 0.21 mol) de bromoacetat d'etil i 50 mL de benzè anh. Un cop finalitzada l'addició el sistema es mantingué a reflux durant 6 h, passades les quals es deixà refredar el cru de reacció i es decantà en un vas de precipitats que contenia 200 mL d' $Et_2O$  i 100 g de gel. S'afegí a la mescla un excés d'àcid acètic glacial a 0 °C i se separà la fase etèria de l'aquosa. La fase orgànica es rentà amb  $H_2O$  i solució freda de  $NaHCO_3$ , s'assecà amb  $Na_2SO_4$  i es destil.là el producte a pressió reduïda. Van obtenir-se 12.8 g d'una mescla de **16** i 3,3-dietoxipropionat d'etil. Aquesta mescla s'escalfà a 200 °C durant 2 h i en presència d'àcid camforasulfònic com a catalitzador. Finalment, es destil.là el cru resultant a pressió reduïda tot obtenint-se 9.870 g (34%) de **16**.

**Ester 16.** Oli incolor.  $P_{eb}$ : 90-91 °C a 15-20 mm (lit.<sup>17a</sup> 189-191 °C a 760 mm). **RMN de  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$ , Me), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.1$ , Me), 3.91 (q, 2H,  $CH_3CH_2O$ ), 4.17 (q, 2H,  $CH_3CH_2OCO$ ), 5.19 (d, 1H,  $EtOCH=CH$ ,  $J = 12.7$ ), 7.59 (d, 1H,  $EtOCH=CH$ ).

#### 1.4.2. ÀCID (E)-3-ETOXIACRÍLIC (17)

S'addicionaren 19 mL de NaOH 2 M (1.520 g, 38.00 mmol) sobre 5.000 g (36.68 mmol) de **16** i s'escalfà la mescla a 100 °C durant 3 h. El cru de reacció es deixà refredar i després s'hi addicionà, gota a gota i a 0 °C, una solució saturada d'àcid cítric fins que la precipitació de **17** fou completa. A continuació, es filtrà l'àcid i es deixà en un dessecador amb òxid de fòsfor(V) fins a pes constant. S'obtingueren 2.810 g (70%) de **17**.

**Àcid 17.** Sòlid blanc.  $P_f$ : 110-111 °C (lit.<sup>17a</sup>: 109 °C). **RMN de  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.36 (t, 3H,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ), 3.95 (q, 2H,  $CH_3CH_2O$ ), 5.18 (d, 1H,  $EtOCH=CH$ ,  $J = 12.6$ ), 7.68 (d, 1H,  $EtOCH=CH$ ).

#### 1.4.3. (E)-3-ETOXIACRILAT DE SODI (18)

S'addicionaren 11.90 mL (0.952 g, 23.80 mmol) de NaOH 2 M sobre 2.500 g (21.53 mmol) de **17** i la barreja resultant es deixà en agitació a t.a. fins que s'obtingué una dissolució completament transparent. En aquest punt s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es deixà assecar a l'estufa de buit a 70 °C fins a pes constant. Van obtenir-se 2.965 g (100%) de **18**.

**Compost 18.** Sòlid blanc. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 200 MHz):  $\delta$  1.12 (t, 3H,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.78 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.09 (d, 1H,  $J = 12.5$ ,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 7.17 (d, 1H,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ).

#### 1.4.4. CLORUR DE (E)-3-ETOXIACRILOÏL (19)

Es preparà, sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , una suspensió amb 2.000 g (14.48 mmol) de **18** i 20 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  anh., i s'hi adicionaren lentament 1.36 mL (2.231 g, 18.75 mmol) de clorur de tionil. La mescla de reacció s'escalfà a reflux durant 4 h passades les quals es deixà refredar. A continuació, i sempre sota atmosfera inert, es filtraren les sals, es destil.là l' $\text{Et}_2\text{O}$  primer i després el clorur d'àcid a pressió reduïda. Van obtenir-se 1.565 g (80%) de **19**.

**Clorur 19.** Oli incolor. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.40 (t, 3H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.05 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.51 (d, 1H,  $J = 12.1$ ,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 7.79 (d, 1H,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ).

### 1.5. PREPARACIÓ DE CLORUR DE (E)-2-METIL-3-METOXIACRILOÏL (24)<sup>16a,d</sup>

#### 1.5.1. 2,3-DIBROMO-2-METILPROPANOAT DE METIL (20)

Sobre una solució formada per 25 mL (23.400 g, 0.234 mol) de metacrilat de metil i 5 mL de  $\text{CCl}_4$ , s'afegiren gota a gota i a  $10^\circ\text{C}$ , 14 mL (43.428 g, 0.272 mol) de  $\text{Br}_2$  dissolts en 15 mL de  $\text{CCl}_4$ . La barreja resultant es deixà en agitació durant 4 h a t.a. Després, s'eliminà el dissolvent i es destil.là el 2,3-dibromo-2-metilpropanoat de metil. Van obtenir-se 55.870 g (92%) de **20**.

**Ester 20.** Oli groc.  $P_{\text{ob}}$ :  $89-90^\circ\text{C}$  a 15-20 mm (lit.<sup>16d</sup>  $91-93^\circ\text{C}$  a 16.5 mm). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.04 (d, 3H,  $J = 0.7$ , Me), 3,73 (d, 1H,  $J = 9.7$ ,  $\text{BrCH}_x\text{H}_y$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.24 (d, 1H,  $\text{BrCH}_x\text{H}_y$ ).

#### 1.5.2. (E)-2-METIL-3-METOXIACRILAT DE METIL (21)

S'afegí un dissolució formada per 55.800 g (0.214 mol) de **20** i 60 mL de MeOH sobre 130 mL de metòxid de sodi en MeOH (preparats a partir de 11 g de sodi i 130 mL de MeOH anh.). Es deixà agitant durant tota una nit a t.a. L'endemà, es filtrà el cru de reacció per eliminar el NaBr precipitat, es reduí el volum de reacció a la meitat i es filtrà la mescla de reacció de nou. S'eliminà el dissolvent i el residu obtingut va dissoldre's en 30 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  i s'extragué amb  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgànica va assecar-se amb  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  i s'evaporà el dissolvent. A continuació, s'afegiren 100 mg d'àcid camforasulfònic al cru obtingut i aquest s'escalfà a  $170^\circ\text{C}$  fins que destil.là tot el MeOH. Finalment, es destil.là **21** a pressió reduïda. Van obtenir-se 14.356 g (51%) de **21**.

**Ester 21.** Oli incolor.  $P_{eb}$ : 69-70 °C a 15-20 mm (lit.<sup>17a</sup>: 66-67 °C a 10 mm). **RMN de  $^1H$**  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.73 (d, 3H,  $J = 1.3$ , CH=CMe), 3.71 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) (MeO i COOMe), 7.28 (q, 1H, CH=CMe).

### 1.5.3. ÀCID (*E*)-2-METIL-3-METOXIACRÍLIC (22)

S'afegiren 60 mL (4.800 g, 120.0 mmol) de NaOH 2 M sobre 9.000 g (69.16 mmol) de **21** i la barreja resultant s'agità a 100 °C fins que s'observà la presència d'una sola fase en la mescla de reacció (3 h). Es refredà el cru de reacció a 0 °C i s'acidificà amb HCl 2 M fins que deixà d'observar-se precipitació. L'àcid precipitat es filtrà i es deixà en un dessecador amb òxid de fòsfor(V) fins a pes constant. Van obtenir-se 6.416 g (80%) de **22**.

**Àcid 22.** Sòlid blanc. **RMN de  $^1H$**  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.72 (d, 3H,  $J = 1.2$ , Me), 3.85 (s, 3H, MeO), 7.40 (q, 1H, MeOCH=CMe).

### 1.5.4. (*E*)-2-METIL-3-METOXIACRILAT DE SODI (23)

Es preparà una suspensió amb 6.410 g (55.21 mmol) de **22**, 10 mL d'H<sub>2</sub>O i dues gotes de fenolftaleïna. A aquesta suspensió s'hi afegí NaOH 2 M gota a gota fins que s'arribà al punt de viratge de l'indicador. Llavors, s'eliminà el dissolvent i es deixà el producte obtingut a l'estufa de buit a 70 °C fins a pes constant. Van obtenir-se 7.540 g (99%) de **23**.

**Compost 23.** Sòlid blanc. **RMN de  $^1H$**  (D<sub>2</sub>O, 200 MHz):  $\delta$  1.49 (d, 3H,  $J = 1.2$ , Me), 3.62 (s, 3H, MeO), 6.90 (q, 1H, MeOCH=CMe).

### 1.5.5. CLORUR DE (*E*)-2-METIL-3-METOXIACRILÒIL (24)

S'addicionaren, lentament i sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 1.26 mL (2.07 g, 17.38 mmol) de clorur de tionil sobre una suspensió agitada formada per 2.000 g (14.48 mmol) de **23** i 10 mL d'Et<sub>2</sub>O anh. Quan s'acabà l'addició, s'escalfà la mescla de reacció a reflux durant 3 h. Després, es filtraren les sals i es destil·là l'Et<sub>2</sub>O. Finalment, el residu obtingut es destil·là a pressió reduïda. Van obtenir-se 1.768 g (91%) de **24**.

**Clorur 24.** Oli incolor. **RMN de  $^1H$**  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.79 (d,  $J = 1.0$ , Me), 3.99 (MeO), 7.70 (q, MeOCH=CMe).

## 1.6. OBTENCIÓ D'ISOCIANAT DE PLATA<sup>34</sup>

Es dissolgueren 842 mg (12.95 mmol) de NaNCO en la mínima quantitat d'H<sub>2</sub>O i aquesta solució s'afegí a una altra formada per 2.000 g (11.77 mmol) de AgNO<sub>3</sub> també dissolts en la

mínima quantitat d'H<sub>2</sub>O. Es filtrà el sòlid precipitat, es rentà amb Et<sub>2</sub>O i s'assecà a l'estufa de buit sobre òxid de fòsfor(V) a 40 °C fins a pes constant. Van obtenir-se 1.751 g (99%) d'isocianat de plata.

**Isocianat de plata.** Sòlid blanc. IR (KBr): 2160.

## 2. PREPARACIÓ DE PIRIMIDINILNUCLEÒSIDS

### 2.1. PREPARACIÓ DE 3'-DESOXI-3'-(URACIL-1-IL)TIMIDINA (26) I DE 3'-DESOXI-3'-(URACIL-1-IL)-5'-O-TRITILTIMIDINA (27)

#### 2.1.1. 3'-DESOXI-3'-[N-(E)-(3-ETOXIACRILOÏL)UREÏDO]-5'-O-TRITILTIMIDINA (25)

Es pesaren 870 mg (5.80 mmol) d'isocianat de plata (prèviament assecat a l'estufa de buit amb òxid de fòsfor(V) a 60 °C durant 2 h) i es col.locaren en un baló que es purgà amb N<sub>2</sub>. A continuació s'hi van addicionar 5 mL de benzè anh. i 615 mg (4.57 mmol) de **19** i la barreja es deixà reaccionar a t.a. durant 3 h. Després, s'aturà l'agitació i es decantà la solució resultant sobre una altra solució formada per 1.123 g (2.32 mmol) de **5** dissolts en 3 mL benzè i 2 mL de DMF. La barreja resultant es deixà en agitació durant 1 h a t.a. i, en acabat, s'eliminà el dissolvent i es purificà el residu obtingut per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5). S'obtingueren 1.009 g (70%) de **25**.

**Compost 25.** Escuma blanca. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.69. IR (KBr): 1720, 1690. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.27 (t, 3H, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 (d, 3H, J<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 2.41-2.49 (m, 2H, H<sub>2'</sub>+H<sub>2''</sub>), 3.43-3.48 (m, 2H, H<sub>5'</sub>+H<sub>5''</sub>), 3.93 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.07 (dt, 1H, J<sub>3'4'</sub> = 5.6, J<sub>4'5'</sub> = J<sub>4'5''</sub> = 3, H<sub>4'</sub>), 4.73 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.25 (d, 1H, J = 12.1, EtOCH=CH), 6.43 (t, 1H, J<sub>1'2'</sub> = J<sub>1'2''</sub> = 6.6, H<sub>1'</sub>), 7.20-7.47 (m, 15H, tritil), 7.51 (q, 1H, H<sub>6</sub>), 7.73 (d, 1H, EtOCH=CH), 8.88 (sa, 1H, NH), 8.99 (d, 1H, J<sub>3'NH</sub> = 7.8, C<sub>3</sub>-NH), 9.23 (sa, 1H, NH). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 12.0 (Me), 14.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 38.8 (C<sub>2'</sub>), 50.0 (C<sub>3'</sub>), 63.4 (C<sub>5'</sub>), 68.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 83.4, 84.0 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 87.2 (Ph<sub>3</sub>C), 97.6 (EtOCH=CH), 111.2 (C<sub>5</sub>), 127.2 (Ph, C<sub>p</sub>), 127.9, 128.7 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.4 (C<sub>6</sub>), 143.5 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.5 (C<sub>2</sub>), 154.8, 168.5 (2CO), 164.0, 164.2, (C<sub>4</sub> i EtOCH=CH). EM (FAB<sup>+</sup>): 625 [M+1]<sup>+</sup>, 647 [M+23]<sup>+</sup>.

#### 2.1.2. 3'-DESOXI-3'-(URACIL-1-IL)TIMIDINA (26)

S'addicionaren 8 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M a una suspensió de 735 mg (1.17 mmol) de **25** en 8 mL de dioxà i la barreja s'escalfà a reflux durant 2.5 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció amb NaHCO<sub>3</sub> sòlid i s'eliminà el dissolvent. El residu es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). Van obtenir-se 268 mg (75%) de **26**.

**Compost 26.** Sòlid blanc. **Pf:** dec. 198 °C (s'estova a 144 °C). **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 80:20): 0.32. **IR** (KBr): 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): δ 1.99 (d, 3H,  $J_{6Me} = 1.2$ , Me), 2.53 (ddd, 1H,  $J_{2''} = 14.3$ ,  $J_{2'3'} = 10.1$ ,  $J_{1'2'} = 6.2$ , H<sub>2'</sub>), 2.84 (ddd, 1H,  $J_{1'2'} = 7.1$ ,  $J_{2''3'} = 5.5$ , H<sub>2''</sub>), 3.81 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 12.2$ ,  $J_{4'5'} = 3.5$ , H<sub>5'</sub>), 3.94 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 3.3$ , H<sub>5''</sub>), 4.37 (ddd, 1H,  $J_{3'4'} = 6.4$ , H<sub>4'</sub>), 5.79 (d, 1H,  $J_{56} = 8.0$ , H<sub>5<sup>U</sup></sub>), 6.54 (dd, 1H, H<sub>1'</sub>), 7.75 (d, 1H, H<sub>6<sup>U</sup></sub>), 7.89 (q, 1H, H<sub>6<sup>T</sup></sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.3 MHz): δ 12.4 (Me), 35.6 (C<sub>2'</sub>), 57.4 (C<sub>3'</sub>), 61.2 (C<sub>5'</sub>), 82.2 (C<sub>1'</sub>), 84.0 (C<sub>4'</sub>), 101.9 (C<sub>5<sup>U</sup></sub>), 109.8 (C<sub>5<sup>T</sup></sub>), 136.7 (C<sub>6<sup>T</sup></sub>), 144.3 (C<sub>6<sup>U</sup></sub>), 150.6, 151.0 (C<sub>2<sup>T</sup></sub> i C<sub>2<sup>U</sup></sub>), 163.5, 163.9 (C<sub>4<sup>T</sup></sub> i C<sub>4<sup>U</sup></sub>). **EM** (FAB<sup>+</sup>): 351 [M+1]<sup>+</sup>.

### 2.1.3. 3'-DESOXI-5'-O-TRITIL-3'-(URACIL-1-IL)TIMIDINA (27)

Es van dissoldre 237 mg (0.38 mmol) de **25** en 3 mL de dioxà i 3 mL de NH<sub>4</sub>OH, i la solució resultant s'escalfà a 100 °C durant 15 h. Després, el cru es diluï amb H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es neutralitzà amb HCl 2 M. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, es rentaren amb solució saturada de NaCl (1x10 mL) i s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residu obtingut després de l'eliminació del dissolvent a pressió reduïda es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5). Van obtenir-se 197 mg (88%) de **27**.

**Compost 27.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.66. **IR** (KBr): 3470 (ample), 1695. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.64 (d, 3H,  $J_{6Me} = 1.1$ , Me), 2.42-2.52 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.81 (ddd, 1H,  $J_{2''} = 14.3$ ,  $J_{2''3'} = 5.0$ ,  $J_{1'2'} = 6.9$ , H<sub>2''</sub>), 3.37 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 10.5$ ,  $J_{4'5'} = 3.0$ , H<sub>5'</sub>), 3.56 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 3.6$ , H<sub>5''</sub>), 4.24 (dt, 1H,  $J_{3'4'} = 5.6$ , H<sub>4'</sub>), 4.92 (dt, 1H,  $J_{2'3'} = 9.2$ , H<sub>3'</sub>), 5.67 (dd, 1H,  $J_{56} = 8.0$ ,  $J_{5NH} = 1.9$ , H<sub>5<sup>U</sup></sub>), 6.42 (t, 1H,  $J_{1'2'} = 6.6$ , H<sub>1'</sub>), 6.98 (d, 1H, H<sub>6<sup>U</sup></sub>), 7.25-7.42 (m, 15H, tritil), 7.48 (q, 1H, H<sub>6<sup>T</sup></sub>), 9.03 (sa, 1H, NH), 9.17 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 12.1 (Me), 36.4 (C<sub>2'</sub>), 59.6 (C<sub>3'</sub>), 63.0 (C<sub>5'</sub>), 81.1, 85.5, 87.5 (C<sub>1'</sub>, C<sub>4'</sub> i Ph<sub>3</sub>C), 103.0 (C<sub>5<sup>U</sup></sub>), 111.6 (C<sub>5<sup>T</sup></sub>), 127.5 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.1, 128.5 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.4 (C<sub>6<sup>T</sup></sub>), 142.8 (Ph, C<sub>i</sub>), 143.1 (C<sub>6<sup>U</sup></sub>), 150.3 (C<sub>2<sup>T</sup></sub> i C<sub>2<sup>U</sup></sub>), 163.0, 163.6 (C<sub>4<sup>T</sup></sub> i C<sub>4<sup>U</sup></sub>). **EM** (FAB<sup>+</sup>): 593.3 [M+1]<sup>+</sup>, 615.3 [M+23]<sup>+</sup>.

## 2.2. PREPARACIÓ DE 3'-DESOXI-3'-(TIMIN-1-IL)TIMIDINA (29) I DE 3'-DESOXI-3'-(TIMIN-1-IL)-5'-O-TRITILTIMIDINA (30)

### 2.2.1. 3'-DESOXI-3'-[N-(E)-(2-METIL-3-METOXIACRILOÏL)UREÏDO]-5'-O-TRITILTIMIDINA (28)

Se seguï el mateix procediment experimental que el descrit en l'apartat 2.1.1. amb 203 mg (1.35 mmol) d'isocianat de plata, 2 mL de benzè anh., 140 mg (1.04 mmol) de **24**, 252 mg (0.52 mmol) de **5**, 2 mL de benzè i 2 mL de DMF. Després de 2 h de reacció, la cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5) va permetre d'aïllar 308 mg (95%) de **28**.



**Compost 28.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.71. IR (KBr): 1690. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.53 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 1.0$ , Me- $\text{C}_5$ ), 1.77 (d, 3H,  $J = 1.2$ , CH=CMe), 2.40-2.48 (m, 2H,  $\text{H}_2$ + $\text{H}_2'$ ), 3.40-3.53 (m, 2H,  $\text{H}_5$ + $\text{H}_5'$ ), 3.91 (s, 3H, MeO), 4.05 (dt, 1H,  $J_{3'4'} = 6.0$ ,  $J_{4'5'} = J_{4'5''} = 3.0$ ,  $\text{H}_4'$ ), 4.74 (m, 1H,  $J_{2'3'} = J_{2'3''} = 6$ ,  $\text{H}_3'$ ), 6.46 (t, 1H,  $J_{1'2'} = J_{1'2''} = 6.6$ ,  $\text{H}_1'$ ), 7.20-7.49 (m, 15H, trítol), 7.52 (q, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.75 (sa, 1H, NH), 9.04 (d, 1H,  $J_{3'\text{NH}} = 7.8$ ,  $\text{C}_3'\text{-NH}$ ), 9.09 (sa, 1H, NH). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  8.6 (CH=CMe), 12.0 (Me- $\text{C}_5$ ), 38.7 ( $\text{C}_2$ ), 50.1 ( $\text{C}_3$ ), 61.7 ( $\text{C}_5$ ), 63.5 (MeO), 83.5, 83.9 ( $\text{C}_1$  i  $\text{C}_4$ ), 87.2 ( $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 106.2 (CH=CMe), 111.2 ( $\text{C}_5$ ), 127.2 (Ph,  $\text{C}_p$ ), 127.9, 128.7 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 135.4 ( $\text{C}_6$ ), 143.4 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 150.5 ( $\text{C}_2$ ), 153.8 (CO), 160.0 (MeOCH=CMe), 164.0 ( $\text{C}_4$ ), 169.6 (CO). EM (FAB $^+$ ): 647  $[\text{M}+23]^+$ , 663  $[\text{M}+39]^+$ .

### 2.2.2. 3'-DESOXI-3'-(TIMIN-1-IL)TIMIDINA (29)

Es van dissoldre 210 mg (0.34 mmol) de **28** en 3 mL de dioxà i 3 mL d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M i la barreja resultant s'escalfà a reflux durant 3 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció amb  $\text{NaHCO}_3$  sòlid i s'eliminà el dissolvent. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10). S'aïllaren 100 mg (85%) de **29**.

**Compost 29.** Sòlid blanc. PF: dec. 223 °C (s'estova a  $\geq 115$  °C).  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.43. IR (KBr): 1670. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  1.77 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 1.2$ , Me), 1.78 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 1.2$ , Me), 2.24-2.60 (m, 2H,  $\text{H}_2$ + $\text{H}_2'$ ), 3.50-3.64 (m, 2H,  $\text{H}_5$ + $\text{H}_5'$ ), 4.03-4.13 (m, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 4.92 (m, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 5.06 (t, 1H,  $J = 5.1$ , OH), 6.37 (t, 1H,  $J_{1'2'} = J_{1'2''} = 6.6$ ,  $\text{H}_1'$ ), 7.66 (d, 1H,  $\text{H}_6^\alpha$ ), 7.72 (d, 1H,  $\text{H}_6^\beta$ ), 11.31 (sa, 2H, 2xNH). RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz):  $\delta$  12.2, 12.4 (Me $^\alpha$  i Me $^\beta$ ), 35.6 ( $\text{C}_2$ ), 56.4 ( $\text{C}_3$ ), 61.2 ( $\text{C}_5$ ), 82.3 ( $\text{C}_1$ ), 83.9 ( $\text{C}_4$ ), 109.7 ( $\text{C}_5^\alpha$ ), 109.9 ( $\text{C}_5^\beta$ ), 136.7 ( $\text{C}_6^\beta$ ), 139.6 ( $\text{C}_6^\alpha$ ), 150.6, 151.0 ( $\text{C}_2^\alpha$  i  $\text{C}_2^\beta$ ), 164.0, 164.1 ( $\text{C}_4^\alpha$  i  $\text{C}_4^\beta$ ). EM (FAB $^+$ ): 337  $[\text{M}+1]^+$ .

### 2.2.3. 3'-DESOXI-3'-(TIMIN-1-IL)-5'-O-TRITILTIMIDINA (30)

S'escalfà a 100 °C i durant 15 h una solució formada per 32 mg (0.05 mmol) de **28** en 0.5 mL de dioxà i 0.5 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Després, el cru es neutralitzà amb solució tampó de pH = 7.0 i s'extragué amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgànica s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2). S'aïllaren 23 mg (77%) de **30** i 4 mg (16%) de **5**.

**Compost 30.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.59. IR (KBr): 1690. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.65 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 0.9$ , Me), 1.87 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 1.2$ , Me), 2.46 (ddd, 1H,  $J_{2'2''} = 14.2$ ,  $J_{2'3'} = 10.2$ ,  $J_{1'2'} = 6.3$ ,  $\text{H}_2'$ ), 2.81 (ddd, 1H,  $J_{1'2''} = 7.2$ ,  $J_{2''3'} = 5.3$ ,  $\text{H}_2''$ ), 3.38 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 10.6$ ,  $J_{4'5'} = 3.5$ ,  $\text{H}_5'$ ), 3.55 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 3.8$ ,  $\text{H}_5''$ ), 4.22 (dt, 1H,  $J_{3'4'} = 6.1$ ,  $\text{H}_4'$ ), 4.94 (dt, 1H,  $\text{H}_3'$ ), 6.41 (t, 1H,  $\text{H}_1'$ ), 6.85 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.25-7.43 (m, 15H, trítol), 7.47 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 9.40 (sa, 2H, 2xNH). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):

$\delta$  12.1 (Me), 12.4 (Me), 36.3 (C<sub>2</sub>), 59.1 (C<sub>3</sub>), 63.1 (C<sub>5</sub>), 81.0, 85.6, 87.5 (C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub> i Ph<sub>3</sub>C), 111.5, 111.6 (C<sub>5</sub> <sup>$\alpha$</sup>  i C<sub>5</sub> <sup>$\beta$</sup> ), 127.4, 128.0, 128.5 (Ph, C<sub>o</sub>, C<sub>m</sub> i C<sub>p</sub>), 135.6, 138.6 (C<sub>6</sub> <sup>$\alpha$</sup>  i C<sub>6</sub> <sup>$\beta$</sup> ), 143.1 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.3, 150.4 (C<sub>2</sub> <sup>$\alpha$</sup>  i C<sub>2</sub> <sup>$\beta$</sup> ), 163.8 (C<sub>4</sub> <sup>$\alpha$</sup>  i C<sub>4</sub> <sup>$\beta$</sup> ). EM (FAB<sup>+</sup>): 593.3 [M+1]<sup>+</sup>, 615.3 [M+23]<sup>+</sup>.

## 2.3. PREPARACIÓ DE 1-[3-DESOXI-3-(URACIL-1-IL)- $\beta$ -D-ARABINOFURANOSIL]URACIL (32) I DE 1-[3-DESOXI-3-(TIMIN-1-IL)- $\beta$ -D-ARABINOFURANOSIL]URACIL (34)

### 2.3.1. 1-[3-DESOXI-3-(N-(E)-(3-ETOXIACRILOÏL)UREÏDO)-5-O-TRITIL- $\beta$ -D-ARABINOFURANOSIL]URACIL (31)

Va seguir-se el mateix procediment experimental que en l'apartat 2.1.1. amb 241 mg (1.60 mmol) d'isocianat de plata, 2 mL de benzè anh., 166 mg (1.24 mmol) de clorur de 3-etoxiacriol, 300 mg (0.62 mmol) de **18** i 1 mL de DMF anh. Després de 2 h de reacció a t.a., la purificació per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5) va permetre d'obtenir 283 mg (73%) de **31**.

**Compost 31.** Escuma blanca. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.48. IR (KBr): 1680. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.24 (t, 3H, J = 7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.20-3.30 (m, 2H, H<sub>5</sub>+H<sub>5</sub>'), 3.85-4.05 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+H<sub>4</sub>'), 4.24-4.37 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>'), 5.25 (d, 1H, J<sub>56</sub> = 8.1, H<sub>5</sub>), 5.52 (d, 1H, J = 12.3, EtOCH=CH), 5.80 (sa, 1H, OH), 6.07 (d, 1H, J<sub>1'2</sub> = 5.3, H<sub>1</sub>'), 7.20-7.50 (m, 15H, tritil), 7.58 (d, 1H, EtOCH=CH), 7.65 (d, 1H, H<sub>6</sub>'), 8.73 (d, 1H, J = 7.70, C<sub>3</sub>-NH), 10.21 (sa, 1H, NH), 11.29 (sa, 1H, NH). RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  14.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.2 (C<sub>3</sub>'), 62.8 (C<sub>5</sub>'), 67.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.3, 78.7, 83.6 (C<sub>1</sub>', C<sub>2</sub>' i C<sub>4</sub>'), 86.6 (Ph<sub>3</sub>C), 98.4, 100.4 (C<sub>5</sub> i EtOCH=CH), 127.3 (Ph, C<sub>p</sub>), 128.1, 128.5 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 142.4 (C<sub>6</sub>'), 143.7 (Ph, C<sub>i</sub>'), 150.7 (C<sub>2</sub>'), 153.9 (NHCOCH=CHOEt), 162.4 (EtOCH=CH), 163.3 (C<sub>4</sub>'), 167.8 (C<sub>3</sub>'-NHCONH). EM (FAB<sup>+</sup>): 649 [M+23]<sup>+</sup>.

### 2.3.2. 1-[3-DESOXI-3-(URACIL-1-IL)- $\beta$ -D-ARABINOFURANOSIL]URACIL (32)

S'afegiren 1 mL de dioxà i 1 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M sobre 195 mg de **31** i la mescla de reacció s'escalfà durant 2 h a reflux. Passat aquest temps, va neutralitzar-se el cru de reacció amb NaHCO<sub>3</sub> sòlid i s'eliminà el dissolvent. El residu així obtingut va purificar-se per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). S'obtingueren 74 mg (70%) de **32**.

**Compost 32.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 80:20): 0.15. IR (KBr): 1690. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz):  $\delta$  3.78 (dd, 1H, J<sub>5'5''</sub> = 12.5, J<sub>4'5'</sub> = 3.7, H<sub>5</sub>'), 3.94 (dd, 1H, J<sub>4'5''</sub> = 3.1, H<sub>5</sub>''), 4.36 (ddd, 1H, J<sub>3'4'</sub> = 8.6, H<sub>4</sub>'), 4.57 (dd, 1H, J<sub>2'3'</sub> = 4.6, H<sub>3</sub>'), 5.77 (d, 1H, J<sub>56</sub> = 8.0, H<sub>5</sub> <sup>$\beta$</sup> ), 5.80 (d, 1H, J<sub>56</sub> = 7.6, H<sub>5</sub> <sup>$\alpha$</sup> ), 6.47 (d, 1H, J<sub>1'2</sub> = 5.6, H<sub>1</sub>'), 7.74 (d, 1H, H<sub>6</sub> <sup>$\alpha$</sup> ), 8.01 (d, 1H, H<sub>6</sub> <sup>$\beta$</sup> ). RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  60.1

(C<sub>5</sub>), 64.8 (C<sub>3</sub>), 72.7 (C<sub>2</sub>), 77.6 (C<sub>4</sub>), 83.6 (C<sub>1</sub>), 100.4 (C<sub>5</sub><sup>B</sup>), 102.0 (C<sub>5</sub><sup>α</sup>), 142.8 (C<sub>6</sub><sup>B</sup>), 144.4 (C<sub>6</sub><sup>α</sup>), 150.7 (C<sub>2</sub><sup>B</sup>), 151.2 (C<sub>2</sub><sup>α</sup>), 163.5 (C<sub>4</sub><sup>B</sup> i C<sub>4</sub><sup>α</sup>).

### 2.3.3. 1-[3-DESOXI-3-(N-(E)-(2-METIL-3-METOXIACRILOÏL)UREÏDO)-5-O-TRITIL-β-D-ARABINOFURANOSIL]URACIL (33)

Se seguí el mateix procediment experimental descrit en l'apartat 2.1.1. amb 120 mg (0.8 mmol) d'isocianat de plata, 1 mL de benzè anh., 83 mg (0.61 mmol) de **24**, 250 mg (0.51 mmol) de **11** i 1 mL de DMF anh. Després de 2 h de reacció, la cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5) va permetre d'obtenir 227 mg (70%) de **33**.

**Compost 33.** Escuma blanca. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.65. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): δ 1.84 (d, 3H, J<sub>6Me</sub> = 0.6, Me), 3.54-3.57 (m, 2H, H<sub>5</sub>+H<sub>5'</sub>), 3.97 (s, 3H, MeO), 4.04-4.09 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.57-4.62 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>), 5.37 (d, 1H, J<sub>56</sub> = 8.1, H<sub>5</sub>), 6.28 (d, 1H, J<sub>1'2'</sub> = 5.4, H<sub>1'</sub>), 7.37-7.59 (m, 15H, tritol), 8.07 (d, 1H, H<sub>6</sub>).

### 2.3.4. 1-[3-DESOXI-3-(TIMIN-1-IL)-β-D-ARABINOFURANOSIL]URACIL (34)

S'addicionaren 2 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M a una solució formada per 170 mg (0.27 mmol) de **33** en 2 mL de dioxà. S'escalfà la mescla de reacció a reflux durant 5 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció amb NaHCO<sub>3</sub> sòlid i s'eliminà el dissolvent. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). Van aïllar-se 85 mg (90%) de **34**.

**Compost 34.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 80:20): 0.17. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 50.3 MHz): δ 1.90 (d, 3H, J<sub>6Me</sub> = 0.6, Me), 3.76 (dd, 1H, J<sub>5'5''</sub> = 12.5, J<sub>4'5'</sub> = 3.5, H<sub>5'</sub>), 3.94 (dd, 1H, J<sub>4'5''</sub> = 3.0, H<sub>5''</sub>), 4.35 (ddd, 1H, H<sub>4</sub>), 4.58 (dd, 1H, J<sub>3'4'</sub> = 8.4, J<sub>2'3'</sub> = 5.2, H<sub>3'</sub>), 5.77 (d, 1H, J<sub>56</sub> = 8.1, H<sub>5</sub><sup>U</sup>), 6.46 (d, 1H, J<sub>1'2'</sub> = 5.6, H<sub>1'</sub>), 7.61 (q, 1H, H<sub>6</sub><sup>T</sup>), 8.03 (d, 1H, H<sub>6</sub><sup>U</sup>). RMN de <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 50.3 MHz): δ 12.3 (Me), 61.4 (C<sub>5</sub>), 68.0 (C<sub>3</sub>), 74.2 (C<sub>4</sub>), 78.9 (C<sub>2</sub>), 86.1 (C<sub>1</sub>), 101.2 (C<sub>5</sub><sup>U</sup>), 111.8 (C<sub>5</sub><sup>T</sup>), 142.2, 144.5 (C<sub>6</sub><sup>U</sup> i C<sub>6</sub><sup>T</sup>), 152.2, 152.7 (C<sub>2</sub><sup>U</sup> i C<sub>2</sub><sup>T</sup>), 166.3, 166.4 (C<sub>4</sub><sup>U</sup> i C<sub>4</sub><sup>T</sup>).

## 2.4. PREPARACIÓ DE 1-[2,3-DIDESOXI-3-(URACIL-1-IL)-β-D-THREO-PENTOFURANOSIL]TIMINA (36) I DE 1-[2,3-DIDESOXI-3-(TIMIN-1-IL)-β-D-THREO-PENTOFURANOSIL]TIMINA (38)

### 2.4.1. 1-[2,3-DIDESOXI-3-(N-(E)-(3-ETOXIACRILOÏL)UREÏDO)-5-O-TRITIL-β-D-THREO-PENTOFURANOSIL]TIMINA (35)

Se seguí el procediment experimental descrit en l'apartat 2.1.1. emprant 164 mg (1.22 mmol) de **19**, 232 mg (1.55 mmol) d'isocianat de plata, 1.3 mL de benzè anh. i 300 mg

(0.62 mmol) de **12**<sup>\*</sup> en 1 mL de benzè anh. El material de partida es consumí en 3 h i la posterior cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 97:3) va permetre d'aïllar 288 mg (74%) de **35**.

**Compost 35.** Escuma blanca. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:): 0.34. **IR** (KBr): 1680. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, Me), 2.22 (m, 1H, H<sub>2</sub>'), 2.68 (m, 1H, H<sub>2</sub>''), 3.33 (dd, 1H, *J*<sub>5'5''</sub> = 10.5, *J*<sub>4'5'</sub> = 3.9, H<sub>5'</sub>), 3.54 (dd, 1H, *J*<sub>4'5''</sub> = 4.3, H<sub>5''</sub>), 3.97 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.29 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.73 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.25 (d, 1H, *J* = 12.3, EtOCH=CH), 6.19 (t, 1H, *J*<sub>1'2'</sub> = *J*<sub>1'2''</sub> = 6.4, H<sub>1'</sub>), 7.20-7.47 (m, 15H, trítol), 7.54 (d, 1H, EtOCH=CH), 7.57 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 9.05 (d, 1H, *J*<sub>3-NH</sub> = 8.0, C<sub>3</sub>-NH), 9.48 (sa, 1H, NH), 9.60 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 11.7 (Me-C<sub>5</sub>), 14.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.0 (C<sub>2</sub>'), 49.6 (C<sub>3</sub>'), 62.2 (C<sub>5</sub>'), 67.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79.6 (C<sub>4</sub>'), 83.2 (C<sub>1</sub>'), 87.6 (Ph<sub>3</sub>C), 97.8 (EtOCH=CH), 111.0 (C<sub>5</sub>'), 127.2 (Ph, C<sub>p</sub>), 127.8, 128.7 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.4 (C<sub>6</sub>'), 143.1 (Ph, C<sub>i</sub>'), 150.5 (C<sub>2</sub>'), 154.9 (CO), 163.0, 164.3, (C<sub>4</sub> i EtOCH=CH), 167.8 (CO).

#### 2.4.2. 1-[2,3-DIDESOXI-3-(URACIL-1-IL)-β-D-THREO-PENTOFURANOSIL]TIMINA (36)

Es van dissoldre 150 mg (0.24 mmol) de **35** en 3 mL de dioxà i s'hi adicionaren 3 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M. S'escalfà la mescla de reacció a reflux durant 4 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció amb NaHCO<sub>3</sub> sòlid i s'eliminà el dissolvent. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). S'aïllaren 64 mg (79%) de **36**.

**Compost 36.** Sòlid blanc. **Pf**: dec. 197 °C (s'estova a 139 °C). **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10): 0.25. **RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 1.90 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 2.46-2.77 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>''), 3.45 (dd, 1H, *J*<sub>5'5''</sub> = 12.2, *J*<sub>4'5'</sub> = 2.6, H<sub>5'</sub>), 3.71 (dd, 1H, *J*<sub>4'5''</sub> = 3.1, H<sub>5''</sub>), 4.36 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 5.14 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.67 (d, 1H, *J*<sub>56</sub> = 8.1, H<sub>5</sub><sup>U</sup>), 6.18 (dd, 1H, *J*<sub>1'2'</sub> = 8.8, *J*<sub>1'2''</sub> = 5.4, H<sub>1'</sub>), 7.78 (d, 1H, H<sub>6</sub><sup>U</sup>), 8.06 (d, 1H, H<sub>6</sub><sup>T</sup>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD, 50.3 MHz): δ 12.5 (Me), 34.2 (C<sub>2</sub>'<sup>U</sup>), 58.0 (C<sub>3</sub>'<sup>U</sup>), 61.7 (C<sub>5</sub>'<sup>U</sup>), 79.4 (C<sub>4</sub>'<sup>U</sup>), 84.2 (C<sub>1</sub>'<sup>U</sup>), 101.5 (C<sub>5</sub>'<sup>T</sup>), 111.8 (C<sub>5</sub>'<sup>T</sup>), 138.4 (C<sub>6</sub>'<sup>T</sup>), 145.1 (C<sub>6</sub>'<sup>U</sup>), 152.4, 153.2 (C<sub>2</sub>'<sup>T</sup> i C<sub>2</sub>'<sup>U</sup>), 166.3 (C<sub>4</sub>'<sup>T</sup> i C<sub>4</sub>'<sup>U</sup>).

#### 2.4.3. 1-[2,3-DIDESOXI-3-(N-(E)-(2-METIL-3-METOXIACRILOÏL)UREÏDO)-5-O-TRITIL-β-D-THREO-PENTOFURANOSIL]TIMINA (37)

Es va procedir com s'indica en l'apartat 2.1.1. amb 343 mg (2.55 mmol) de **24**, 504 mg (3.36 mmol) d'isocianat de plata, 5 mL de benzè anh. i 824 mg (1.70 mmol) de **12**<sup>\*</sup> en 5 mL de DMF. Després de 1.5 h, el material de partida s'havia consumit completament. La cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5) va permetre d'aïllar 960 mg (90%) de **37**.

\* Producte proporcionat per M. Faja

**Compost 37.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.65. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.46 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 1.2$ , Me- $\text{C}_5$ ), 1.72 (d, 3H,  $J = 1$ , CH=CMe), 2.17 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.69 (m, 1H,  $\text{H}_2''$ ), 3.30 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 10.5$ ,  $J_{4'5''} = 3.6$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.55 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 4.5$ ,  $\text{H}_5''$ ), 3.88 (s, 3H, MeO), 4.32 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.72 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.18 (t, 1H,  $J_{1'2'} = J_{1'2''} = 6.4$ ,  $\text{H}_1$ ), 7.20-7.44 (m, 16H, tritil+CH=CMe), 7.57 (q, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.69 (sa, 1H, NH), 8.63 (sa, 1H, NH), 9.08 (d, 1H,  $J_{3'\text{NH}} = 7.5$ ,  $\text{C}_3$ -NH). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  8.6 (CH=CMe), 11.5 (Me- $\text{C}_5$ ), 38.2 ( $\text{C}_2$ ), 49.6 ( $\text{C}_3$ ), 61.4 (MeO), 62.2 ( $\text{C}_5$ ), 79.5 ( $\text{C}_4$ ), 83.0 ( $\text{C}_1$ ), 87.5 ( $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 107.1 (CH=CMe), 111.2 ( $\text{C}_5$ ), 127.2 (Ph,  $\text{C}_p$ ), 127.7, 128.7 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 135.2 ( $\text{C}_6$ ), 143.0 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 150.2 ( $\text{C}_2$ ), 158.6 (CH=CMe), 164.1 ( $\text{C}_4$ ), 169.1 (CO).

#### 2.4.4. 1-[2,3-DIDESOXI-3-(TIMIN-1-IL)- $\beta$ -D-THREO-PENTOFURANOSIL]TIMINA (38)

S'afegiren 5 mL d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M a una solució formada per 983 mg (1.57 mmol) de **37** en 5 mL de dioxà i la mescla de reacció s'escalfà a reflux durant 8 h. Després, es deixà refredar, es neutralitzà per addició de  $\text{NaHCO}_3$  sòlid i es filtrà. El sòlid separat per filtració es rentà amb MeOH calent i s'ajuntà a la resta del filtrat. S'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10). Van aïllar-se 395 mg (72%) de **38**.

**Compost 38.** Sòlid blanc. **Pf:** dec. 159 °C (s'estova a 150 °C).  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.34. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz)  $\delta$  1.88 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} < 1$ , Me), 1.91 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} < 1$ , Me), 2.55 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.76 (m, 1H,  $\text{H}_2''$ ), 3.45 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 12.2$ ,  $J_{4'5''} = 2.6$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.71 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 3.1$ ,  $\text{H}_5''$ ), 4.38 (ddd, 1H,  $\text{H}_4$ ), 5.15 (dt, 1H,  $J = 11.0$ ,  $J = 7.7$ ,  $\text{H}_3$ ), 6.21 (dd, 1H,  $J = 8.8$ ,  $J = 5.6$ ,  $\text{H}_1$ ), 7.66 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ), 8.13 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 50.3 MHz):  $\delta$  12.4, 12.6 (Me $^{\alpha}$  i Me $^{\beta}$ ), 37.2 ( $\text{C}_2$ ), 55.8 ( $\text{C}_3$ ), 60.3 ( $\text{C}_5$ ), 77.9 ( $\text{C}_4$ ), 82.3 ( $\text{C}_1$ ), 108.1, 109.7 ( $\text{C}_5^{\alpha}$  i  $\text{C}_5^{\beta}$ ), 136.5, 139.2 ( $\text{C}_6^{\alpha}$  i  $\text{C}_6^{\beta}$ ), 150.7, 151.6 ( $\text{C}_2^{\alpha}$  i  $\text{C}_2^{\beta}$ ), 163.9, 164.1 ( $\text{C}_4^{\alpha}$  i  $\text{C}_4^{\beta}$ ).

### 2.5. PREPARACIÓ DE 2'-DESOXI-2'-(TIMIN-1-IL)URIDINA (40)

#### 2.5.1. 2'-DESOXI-2'-(N-(E)-(2-METIL-3-METOXIACRILÒIL)UREÏDO)-5'-O-TRITIL-URIDINA (39)

Se seguí el mateix procediment experimental descrit en l'apartat 2.1.1. amb 272 mg (2.02 mmol) de **24**, 399 mg (2.66 mmol) d'isocianat de plata, 8 mL de benzè anh. i 818 mg (1.68 mmol) de **15** en 4 mL de DMF. El material de partida es consumí en 2 h. Després de la cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5) van obtenir-se 929 mg (88%) de **39**.

**Compost 39.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.58. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.67 (s, 3H, CH=CMe), 3.42 (d, 2H,  $J_{4'5'} = J_{4'5''} = 3.4$ ,  $\text{H}_5 + \text{H}_5''$ ), 3.86 (s, 3H, MeO), 4.22 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.41 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.57 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.55 (d, 1H,  $J_{56} = 8.4$ ,  $\text{H}_5$ ), 6.18 (d, 1H,  $J_{1'2'} = 8$ ,  $\text{H}_1$ ), 7.26-7.48 (m, 16H,

trítol+CH=CMe), 7.58 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 8.84 (sa, 1H, NH), 9.45 (d, 1H,  $J_{2'NH} = 8.0$ , C<sub>2</sub>-NH), 9.96 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 8.6 (CH=CMe), 57.1 (C<sub>2</sub>), 61.6 (MeO), 63.9 (C<sub>5'</sub>), 71.6 (C<sub>3'</sub>), 85.8, 87.1 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 87.5 (Ph<sub>3</sub>C), 103.7 (C<sub>5</sub>), 107.3 (CH=CMe), 127.4 (Ph, C<sub>p</sub>), 127.9, 128.7 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 138.6 (C<sub>6</sub>), 143.1 (Ph, C<sub>i</sub>), 152.2 (C<sub>2</sub>), 155.2 (CO), 158.8 (CH=CMe), 162.7 (C<sub>4</sub>), 169.8 (CO).

### 2.5.2. 2'-DESOXI-2'-(TIMIN-1-IL)URIDINA (40)

S'escalfà a reflux i durant 7 h una solució formada per 929 mg (1.48 mmol) de **39** en 7 mL de dioxà i 5 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M. Llavors, es deixà refredar el cru de reacció, es neutralitzà amb NaHCO<sub>3</sub> sòlid i es filtrà. El sòlid separat per filtració es rentà amb MeOH calent, el qual s'ajuntà al filtrat. S'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 85:15). S'aïllaren 367 mg (70%) de **40**.

**Compost 40.** Sòlid blanc. **P<sub>f</sub>**: dec. 198-200 °C. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 80:20): 0.30. **RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz): δ 1.88 (d, 3H,  $J_{6Me} = 1.2$ , Me), 3.76 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 12.1$ ,  $J_{4'5'} = 2.9$ , H<sub>5'</sub>), 3.84 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 2.8$ , H<sub>5''</sub>), 4.20 (ddd, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.40 (dd, 1H,  $J_{2'3'} = 6.2$ ,  $J_{3'4'} = 2.6$ , H<sub>3'</sub>), 5.17 (dd, 1H,  $J_{1'2'} = 8.3$ , H<sub>2'</sub>), 5.73 (d, 1H,  $J_{56} = 8.2$ , H<sub>5<sup>U</sup></sub>), 6.49 (d, 1H, H<sub>1'</sub>), 7.69 (q, 1H, H<sub>6<sup>T</sup></sub>), 8.03 (d, 1H, H<sub>6<sup>U</sup></sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.3 MHz): δ 12.5 (Me), 62.8 (C<sub>5'</sub>), 62.0, 71.2 (C<sub>2'</sub> i C<sub>3'</sub>), 85.8, 89.1 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 103.5 (C<sub>5<sup>B</sup></sub>), 110.2 (C<sub>5<sup>A</sup></sub>), 141.7, 142.1 (C<sub>6<sup>A</sup></sub> i C<sub>6<sup>B</sup></sub>).

## 3. ESTUDIS SOBRE LA CICLACIÓ DE N-BENZIL-N'-(E)-(3-ETOXIACRILOÏL)UREA (41) I N-BENZIL-N'-(E)-(2-METIL-3-METOXIACRILOÏL)UREA (42)

### 3.1. PREPARACIÓ D'ACRILOÏLUREES MODEL

#### 3.1.1. N-BENZIL-N'-(E)-(3-ETOXIACRILOÏL)UREA (41)

S'afegiren 684 mg (5.08 mmol) de **19** dissolts en 5 mL de benzè anh. a una suspensió formada per 987 mg (6.58 mmol) d'isocianat de plata (prèviament assecat a l'estufa de buit amb òxid de fòsfor(V) a 60 °C durant 2 h) i 10 mL de benzè anh. Després de 3 h a t.a., es filtrà el cru de reacció sota atmosfera de N<sub>2</sub> i s'afegiren al filtrat 500 µL (492 mg, 4.59 mmol) de benzilamina. Després de 2 h, la reacció s'aturà per addició d'1 mL de MeOH al cru i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es cristal·litzà en MeOH, tot obtenint-se 768 mg (67%) de **41**.

**Compost 41.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.59. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.31 (t, 3H,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.87 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.50 (d, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 5.9$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.36 (d, 1H,  $J = 12.3$ ,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 7.25-7.33 (m, 5H, Ph), 7.62 (d, 1H,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 9.08 (t, 1H,  $\text{PhCH}_2\text{NH}$ ), 9.93 (sa, 1H,  $\text{CONHCO}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  14.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 43.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 67.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 98.0 ( $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 127.2, 128.5 (Ph,  $\text{C}_o + \text{C}_m + \text{C}_p$ ), 138.2 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 155.7 ( $\text{NHCONH}$ ), 162.5 ( $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 168.4 ( $\text{EtOCH}=\text{CHCO}$ ).

### 3.1.2. N-BENZIL-N'-(E)-(2-METIL-3-METOXIACRILÒIL)UREA (42)

Sobre una suspensió formada per 590 mg (3.94 mmol) d'isocianat de plata en 9 mL de benzè anh., s'hi afegí, sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , una solució formada per 365 mg (2.71 mmol) de **24** en 5 mL de benzè. La barreja de reacció es deixà en agitació duranr 3 h a t.a. Llavors, la suspensió resultant es filtrà i s'addicionaren al filtrat 200  $\mu\text{L}$  (196 mg, 1.83 mmol) de benzilamina. Després de 1 h de reacció a t.a., s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 99:1). Van obtenir-se 315 mg (69%) de **42**.

**Compost 42.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.50. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.77 (d, 3H,  $J_{\text{MeCH}} = 1.2$ ,  $\text{Me-C}_5$ ), 3.82 (s, 3H, MeO), 4.52 (d, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 6.0$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.26 (q, 1H,  $\text{MeOCH}$ ), 7.31-7.35 (m, 5H, Ph), 8.14 (sa, 1H, NH), 9.07 (sa, 1H, NH). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  8.7 (Me), 43.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 61.3 (MeO), 107.5 ( $\text{MeOCH}=\text{C}$ ), 127.2, 128.6 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 127.3 (Ph,  $\text{C}_p$ ), 138.1 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 154.8 (CO), 158.4 ( $\text{MeOCH}$ ), 169.7 (CO).

## 3.2. EN $\text{H}_2\text{SO}_4$ 1 M-DIOXÀ 1:1

### 3.2.1. A T.A.

Es van dissoldre 10 mg (0.04 mmol) de **41** en 0.4 mL de dioxà i 0.4 mL d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M. Com que el material de partida no era soluble en aquesta barreja de dissolvents, s'anà afegint dioxà fins aconseguir la dissolució total de **41** (0.4 mL). Després de 24 h en agitació a t.a., es comprovà, per ccf, que el material de partida era el compost majoritari del cru de reacció i només s'apreciaven traces d'1-benziluracil.

### 3.2.2. A 50 °C

Es repetí el procediment experimental descrit a l'apartat 2.1.1., però augmentant la temperatura de reacció fins a 50 °C. Després de 10 h, el material de partida s'havia convertit completament en 1-benziluracil.

### 3.2.3. A REFLUX

Es dissolgueren 100 mg (0.4 mmol) de **41** en 2 mL de dioxà i s'hi addicionaren 2 mL d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M. S'escalfà la solució a reflux durant 2.5 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció amb  $\text{NaHCO}_3$  sòlid i s'eliminà el dissolvent. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5). S'obtingueren 64 mg (79%) d'1-benziluracil (**43**).

**Compost 43.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.32. **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  5.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5.75 (d, 1H,  $J_{56} = 7.7$ ,  $\text{H}_5$ ); 7.35-7.45 (m, 5H, Ph); 7.63 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz):  $\delta$  50.5 ( $\text{CH}_2$ ); 101.6 ( $\text{C}_5$ ); 127.6, 128.9 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ); 127.8 (Ph,  $\text{C}_p$ ); 137.2 (Ph,  $\text{C}_i$ ); 145.8 ( $\text{C}_6$ ); 151.6 ( $\text{C}_2$ ); 164.4 ( $\text{C}_4$ ).

## 3.3. EMPRANT ÀCIDS DE LEWIS

### 3.3.1. $\text{BCl}_3$

S'afegiren 15  $\mu\text{L}$  (2 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) d'una solució de  $\text{BCl}_3$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a una solució formada per 12 mg (0.05 mmol) de **41** en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i sota atmosfera de  $\text{N}_2$ . La reacció se seguí per ccf. Després de 6 h, en comprovar que la reacció no avançava, s'afegiren 20  $\mu\text{L}$  (2 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) més de la mateixa solució de  $\text{BCl}_3$  al cru de reacció. Passades 20 h, la reacció seguia sense avançar. En aquest punt s'afegí 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. al cru de reacció i aquest s'escalfà a 50 °C. Després de 24 h a aquesta temperatura, la ccf evidenciava la presència majoritària al cru de reacció de material de partida.

### 3.3.2. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

S'addicionaren, sota atmosfera de  $\text{N}_2$  i a 0 °C, 50  $\mu\text{L}$  (57 mg, 0.4 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  sobre una solució formada per 50 mg (0.20 mmol) de **41** en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. Després de 9 h a t.a., s'observà per ccf que el material de partida era el component majoritari del cru de reacció.

### 3.3.3. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{Bu}_4\text{NF}$

Es dissolgueren, sota atmosfera inert, 100 mg (0.40 mmol) de **41** en 3.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. La solució es refredà a 0 °C i s'hi afegiren 400  $\mu\text{L}$  (177 mg, 0.40 mmol) d'una solució 1.0 M en THF de  $\text{Bu}_4\text{NF}$  i 60  $\mu\text{L}$  (68 mg, 0.48 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Després de 9 h a t.a., es comprovà, per ccf, que el material de partida romanía inalterat.



### 3.3.4. TMSOTf

#### 3.3.4.1. Amb 0.5 eq. de TMSOTf

Sobre una solució formada per 101 mg (0.41 mmol) de **41** en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh, s'hi adicionaren, sota atmosfera inert de N<sub>2</sub>, 40 µL (49 mg, 0.22 mmol) de TMSOTf. La reacció se seguí per ccf i es va poder comprovar que, després de 24 h a t.a., el material de partida era el component majoritari del cru de reacció.

#### 3.3.4.2. Amb 2 eq. de TMSOTf

S'adicionaren 80 µL (98 mg, 0.44 mmol) de TMSOTf a una solució formada per 51 mg (0.21 mmol) de **41** en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 16 h a t.a., es comprovà, per ccf, que encara quedava molt material de partida sense reaccionar.

### 3.3.5. TMSOTf/LUTIDINA

Es van dissoldre, sota atmosfera inert de N<sub>2</sub>, 30 mg (0.12 mmol) de **42** en 1.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i sobre aquesta solució s'hi afegiren, a 0 °C, 6 µL (7 mg, 0.03 mmol) de TMSOTf i 45 µL (4 mg, 0.04 mmol) d'una solució 0.78 M de lutidina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacció se seguí per ccf, primer a 0 °C durant 3h i després a t.a. Després de 47 h, el material de partida era pràcticament l'únic component del cru i només s'apreciaven traces de producte ciclat.

### 3.3.6. TMSI

Sobre una solució de 75 mg (0.30 mmol) de **41** en 3 mL de CH<sub>3</sub>CN anh., s'hi afegiren, per mitjà d'una cànula, 69 mg (0.34 mmol) de TMSI dissolts en 2 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. Després de 17 h a t.a., es comprovà, per ccf, que la reacció era completa. En aquest punt, s'afegí 1 mL de MeOH al cru de reacció, es diluí aquest amb AcOEt i solució aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> i se separaren les fases. La fase aquosa es rentà repetides vegades amb AcOEt. Després, s'ajuntaren les fases orgàniques i s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'evaporació del dissolvent forní 55 mg (90%) de **43**.

### 3.3.7. TMSI/NaI

S'afegiren, per mitjà d'una cànula, 68 mg (0.34 mmol) de TMSI dissolts en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN anh., sobre una solució formada per 75 mg (0.30 mmol) de **41** i 47 mg (0.31 mmol) de NaI en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. Després de 1.5 h es comprovà, per ccf, que la reacció ja era completa. S'adicionà 1 mL de MeOH al cru de reacció i el dissolvent s'eliminà a pressió

reduïda. El residu obtingut es dissolgué en EtOH i s'hi afegí NaHSO<sub>3</sub> fins que el color vermell del cru canvià a groc. Després, es filtrà el sòlid en suspensió, s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2). Van obtenir-se 51 mg (84%) de **43**.

### 3.3.8. TMSCl/NaI

#### 3.3.8.1. A t.a. i 0.4 eq. de TMSCl

S'afegiren 33 µL (1 mg, 7.92 µmol) d'una solució 0.24 M de TMSCl en CH<sub>3</sub>CN a una solució formada per 5 mg (0.02 mmol) de **41** i 5 mg (0.03 mmol) de NaI en 0.3 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. Després d'una nit a t.a., la reacció no era completa. Quan el cru s'escalfà a 50 °C durant 30 min, el material de partida es consumí completament.

#### 3.3.8.2. A t.a. i 1.2 eq. de TMSCl

Es dissolgueren 25 mg (0.10 mmol) de **41** i 15 mg (0.20 mmol) de NaI en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. i s'hi afegiren 15 µL (13 mg, 0.12 mmol) de TMSCl. Un cop el material de partida es consumí completament (2.5 h), la reacció s'aturà per addició de 0.5 mL de MeOH. Després, s'eliminà el dissolvent i el residu que va obtenir-se es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2). S'aïllaren 19 mg (95%) de **43**.

#### 3.3.8.3. A 50 °C i 0.5 eq. de TMSCl

S'afegiren 5 µL (4 mg, 0.04 mmol) de TMSCl a una solució formada per 20 mg (0.08 mmol) de **41** i 15 mg (0.1 mmol) de NaI en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. La suspensió formada es deixà en agitació durant 1 h. Després, s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1). Van obtenir-se 15 mg (95%) de **43**.

### 3.3.9. NaI

Es van dissoldre 10 mg (0.04 mmol) de **41** i 19 mg (0.13 mmol) de NaI en 0.4 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. i la mescla de reacció s'escalfà a 50 °C. Després de 24 h a la mateixa temperatura, es va poder veure, per ccf, que el material de partida havia romàs inalterat.

### 3.4. EMPRANT BASES

#### 3.4.1. NH<sub>4</sub>O H

##### 3.4.1.1. A 50 °C

Es van dissoldre, en un tub tancat, 10 mg (0.04 mmol) de **41** en 0.5 mL de EtOH i 0.5 mL de NH<sub>4</sub>OH. La mescla de reacció s'escalfà a 50 °C fins a la desaparició del material de partida (1 h 45 min). L'espectre de RMN de <sup>1</sup>H del cru de reacció, un cop eliminat el dissolvent, indicava que aquest estava format per una barreja complexa de productes en la qual no es detectava la presència d'1-benziluracil.

Es repetí la prova anterior en les mateixes condicions, però augmentant el temps de reacció a 15 h. De nou, l'anàlisi per RMN de <sup>1</sup>H del cru de reacció després de l'eliminació del dissolvent evidenciava que es tractava d'una mescla complexa de productes.

##### 3.4.1.2. A 100 °C

Es van dissoldre, en un tub tancat, 12 mg (0.05 mmol) de **41** en 0.5 mL de dioxà i 0.5 mL de NH<sub>4</sub>OH. La mescla de reacció s'escalfà a 100 °C durant una nit. Després, s'eliminà el dissolvent i el residu que va obtenir-se es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2). S'aïllaren 8 mg (80%) de **43**.

#### 3.4.2. Et<sub>3</sub>N

S'addicionaren, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 30 µL (3 mg, 0.22 mmol) de Et<sub>3</sub>N a una solució de **41** en 0.5 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. Després de 3.5 h a t.a., es comprovà, per ccf, que el material de partida era l'únic component del cru de reacció.

Es repetí la mateixa prova a reflux de CH<sub>3</sub>CN, però tampoc es pogué observar, per ccf, la formació del producte de ciclació esperat.

#### 3.4.3. ISOBUTILAMINA

S'addicionaren 75 µL (55 mg, 0.75 mmol) d'isobutilamina a una solució formada per 37 mg (0.15 mmol) de **41** en 3 mL de CH<sub>3</sub>CN anh. i la solució resultant es deixà en agitació a 50 °C durant 28 h. La cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 99:1) del residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent va permetre d'obtenir 29 mg (71%) de **44**.

**Compost 44.** R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2): 0.34. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 0.88 (d, 6H, J<sub>MeCH</sub> = 6.6, Me<sub>2</sub>CH), 1.71 (sep., 1H, Me<sub>2</sub>CH), 2.93 (t, J<sub>CHCH<sub>2</sub></sub> = J<sub>CH<sub>2</sub>NH</sub> = 6.5, Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 4.34 (d,

$J_{\text{CH}=\text{CH}} = 7.8$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 4.48 (d,  $J_{\text{CH}_2\text{NH}} = 5.7$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.58 (dd,  $J_{\text{CHNH}} = 13.2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 7.29-7.30 (m, 5H, Ph), 7.62 (sa, 1H, NH), 8.41 (sa, 1H, NH), 8.95 (sa, 1H, NH). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  19.6 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 29.9 ( $\text{Me}_2\text{CCH}$ ), 43.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 56.8 ( $\text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ), 83.3 ( $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 127.0, 127.4, 128.5 (Ph,  $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_m$  i  $\text{C}_p$ ), 138.8 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 153.4 ( $\text{CH}=\text{CHCO}$ ), 155.9 ( $\text{NHCONH}$ ), 170.7 ( $\text{CH}=\text{CHCO}$ ).

### 3.4.4. HMDSNa

S'afegiren 20  $\mu\text{L}$  (18 mg, 0.1 mmol) de HMDSNa a una solució formada per 20 mg (0.08 mmol) de **41** en 0.4 mL de dioxà anh. i la reacció se seguí per ccf. Després de 2.5 h de reacció a t.a., només s'apreciaren traces de **41** en el cru. Llavors, la temperatura de reacció s'augmentà a 50 °C. Després de 15 h. a aquesta temperatura es comprovà, per ccf, que el material de partida era el component majoritari del cru de reacció.

## 3.5. CICLACIÓ DE **25** AMB $\text{TMSCl/NaI}$

### 3.5.1. AMB QUANTITATS CATALÍTIQUES DE $\text{TMSCl}$

S'addicionaren, sota atmosfera inert, 23  $\mu\text{L}$  (5.5  $\mu\text{mol}$ ) d'una solució 0.24 M de  $\text{TMSCl}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a una suspensió formada per 35 mg (0.06 mmol) de **25** i 15 mg (0.10 mmol) de  $\text{NaI}$  en 2 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. El cru de reacció s'escalfà a 50 °C i la reacció se seguí per ccf. Després de 3.5 h, i com que la reacció no avançava, s'afegiren 50  $\mu\text{L}$  (12  $\mu\text{mol}$ ) més de la mateixa solució de  $\text{TMSCl}$  al cru de reacció i es continuà escalfant a la mateixa temperatura durant 2 h. A continuació, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu que va obtenir-se es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH}$  gradient de 99:1 a 95:5). S'aïllaren 30 mg (86%) de **25** i 2 mg (10%) de **45**.

**Compost 45.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH}$  95:5): 0.12. **IR** (KBr): 1690. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  1.32 (t, 3H,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.88 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 1.2$ , Me), 2.38-2.43 (m, 2H,  $\text{H}_2+\text{H}_2'$ ), 3.75 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 12.4$ ,  $J_{4'5'} = 3.6$ ,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.87 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 2.6$ ,  $\text{H}_{5''}$ ), 3.94 (ddd, 1H,  $J_{3'4'} = 6.6$ ,  $\text{H}_{4'}$ ), 3.98 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.49 (q, 1H,  $J_{2'3'} = J_{2''3''} = 7.3$ ,  $\text{H}_{3'}$ ), 5.41 (d, 1H,  $J = 12.2$ ,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 6.23 (t, 1H,  $J_{1'2'} = J_{1'2''} = 6.2$ ,  $\text{H}_{1'}$ ), 7.67 (d, 1H,  $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 7.87 (q, 1H,  $\text{H}_6$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75.4 MHz):  $\delta$  12.4 ( $\text{Me}-\text{C}_5$ ), 14.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 39.2 ( $\text{C}_{2'}$ ), 50.4 ( $\text{C}_{3'}$ ), 62.2 ( $\text{C}_{5'}$ ), 68.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 85.9, 86.5 ( $\text{C}_{1'}$  i  $\text{C}_{4'}$ ), 98.5 ( $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ), 111.4 ( $\text{C}_{5'}$ ), 138.2 ( $\text{C}_6$ ), 164.4, ( $\text{EtOCH}=\text{CH}$ ). **EM (FAB $^+$ )**: 383.2 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ , 461.2 [ $\text{M}+\text{DMSO}+1$ ] $^+$ .

### 3.5.2. AMB 1.8 EQ. DE $\text{TMSCl}$

Es van dissoldre, en atmosfera de  $\text{N}_2$ , 30 mg (0.05 mmol) de **25** i 11 mg (0.07 mmol) de  $\text{NaI}$  en 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. i 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. La solució obtinguda s'escalfà a 50 °C i

s'hi anà addicionant TMSCl fins que el material de partida es consumí completament (360  $\mu\text{L}$  (9 mg, 0.09 mmol) d'una solució 0.24 M de TMSCl en  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Després, s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH gradient des de 98:2 a 95:5). S'aïllaren 2 mg (7%) de **25** i 14 mg (78%) de 3'-desoxi-3'-[N-(3-etoxiacriloil)ureïdo]timidina (**45**).

### 3.5.3. AMB UN EXCÉS DE TMSCl

#### 3.5.3.1. Sense base

S'afegiren, sota atmosfera inert, 100  $\mu\text{L}$  (86 mg, 0.79 mmol) de TMSCl a una suspensió formada per 100 mg (0.16 mmol) de **25** i 120 mg (0.80 mmol) de NaI en 2 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. Després de 40 min en agitació a t.a., la reacció s'aturà per addició de 1 mL de MeOH i el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda. El residu vermell que va obtenir-se es dissolgué en EtOH i unes gotes de solució aquosa de  $\text{NaHSO}_3$  i s'agità fins que la solució prengué color groc. El dissolvent s'eliminà de nou, i el residu va purificar-se per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10). Van obtenir-se 30 mg (55%) de **26**.

#### 3.5.3.2. Amb $\text{BaCO}_3$

Es van suspendre, sota atmosfera inert, 101 mg (0.16 mmol) de **25**, 122 mg (0.81 mmol) de NaI i 96 mg (0.49 mmol) de  $\text{BaCO}_3$  en 3 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. i 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. A continuació, s'afegiren a aquesta suspensió 20  $\mu\text{L}$  (17 mg, 0.16 mmol) de TMSCl i la barreja es deixà agitant a 50 °C. Com que la reacció no va consumir tot el material de partida després de 17 h, s'hi addicionaren 60  $\mu\text{L}$  (52 mg, 0.47 mmol) més de TMSCl i es continuà l'escalfament durant 2 h. Després, el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda i el residu que va obtenir-se es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10). Van obtenir-se 30 mg (56%) de **26**.

#### 3.5.3.3. Amb HMDS

Es preparà, sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , una solució formada per 100 mg (0.16 mmol) de **25** i 160 mg (1.07 mmol) de NaI en 3 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. i 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. Aquesta s'escalfà a 50 °C i s'hi afegiren 100  $\mu\text{L}$  (76 mg, 0.47 mmol) de HMDS i 100  $\mu\text{L}$  (86 mg, 0.79 mmol) de TMSCl. Després de 20 h a la mateixa temperatura, s'eliminà el dissolvent a sequetat i el residu que va obtenir-se es purificà per cromatografia en columna (gradient de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10). Es van obtenir fraccions complexes que contenen, entre altres productes no identificats, alcohol tritílic, material de partida i timina.

### 3.5.3.4. Amb piridina

S'afegiren 40  $\mu\text{L}$  (39 mg, 0.50 mmol) de piridina anh. i 100  $\mu\text{L}$  (86 mg, 0.79 mmol) de TMSCl a una solució de 101 mg (0.16 mmol) de **25** i 121 mg (0.81 mmol) de NaI en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. La solució es deixà en agitació a 50 °C durant 4 h. Passat aquest temps es comprovà per ccf que el material de partida era el component majoritari del cru de reacció.

## 4. HIDRÒLISI DE L'ENLLAÇ ANOMÈRIC EN ELS NUCLEÒSIDS PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS

### 4.1. NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS

#### 4.1.1. EN $\text{H}_2\text{SO}_4$ 1 M-DIOXÀ 1:1

Es van dissoldre 50 mg (0.16 mmol) de **26** en 1 mL de dioxà i 1 mL d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M i la solució resultant s'escalfà a reflux durant 6 h. Passat aquest temps, el cru es neutralitzà amb  $\text{NaHCO}_3$  sòlid, s'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10). Es van aïllar 44 mg (88%) del material de partida.

La prova anterior es repetí en condicions idèntiques, però el temps de reacció s'augmentà fins a 63 h. Després de la cromatografia en columna es van aïllar 8 mg de timina i 30 mg (60%) del material de partida.

#### 4.1.2. EN $\text{H}_2\text{SO}_4$ 4 M-DIOXÀ 1:1

S'escalfà a reflux una solució formada per 128 mg (0.38 mmol) de **26** en 2 mL de dioxà i 2 mL d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  4 M. El material de partida va desaparèixer en 24 h.

#### 4.1.3. EN HCl 6 N

S'escalfà a reflux una solució formada per 44 mg (0.15 mmol) de **26** dissolts en 2 mL de HCl 6 M. Després de 19 h el material de partida s'havia consumit completament.

#### 4.1.4. AMB TMSCl/NaI

S'addicionaren, sota atmosfera inert, 15  $\mu\text{L}$  (13 mg, 0.12 mmol) de TMSCl a una suspensió de 34 mg (0.11 mmol) de **26** i 20 mg (0.13 mmol) de NaI en 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  i la mescla de reacció s'escalfà a 50 °C durant 6.5 h. Llavors, s'aturà la reacció per addició de 250  $\mu\text{L}$  de solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , s'evaporà el dissolvent i el residu que es va obtenir es

dissolgué en EtOH i unes gotes de solució aquosa de NaHSO<sub>3</sub>. Quan el color del cru passà de vermell a groc, s'evaporà el dissolvent de nou i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). Es recuperaren 34 mg (100%) de **26**.

## 4.2. INTENTS D'HIDRÒLISI DE L'ENLLAÇ ANOMÈRIC EN NUCLEÒSIDS 2'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS.

### 4.2.1. EN H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M-DIOXÀ 1:1

Es van dissoldre 52 mg (0.15 mmol) de **40** en 2 mL de dioxà i 2 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M. La solució obtinguda s'escalfà a reflux durant 26 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció amb NaHCO<sub>3</sub> fins a pH = 7.0, es filtraren les sals i aquestes es rentaren amb MeOH. S'eliminaren els dissolvents del filtrat i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). Es van obtenir 18 mg d'una barreja de timina i uracil (en proporció 1:1.2 per la integració dels senyals corresponents de l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H) i 13 mg d'una barreja que contenia, entre altres productes no identificats, uracil i material de partida.

### 4.2.2. AMB TMSOTf/LUTIDINA

Sobre una suspensió de 41 mg (0.12 mmol) de **40** en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN, s'hi adicionaren 100 µL (92 mg, 0.86 mmol) de lutidina. Després, el cru es refredà a 0 °C i s'hi afegiren 125 µL (153 mg, 0.69 mmol) de TMSOTf. Al cap de pocs minuts d'agitació a t.a., el sòlid en suspensió es dissolgué. L'agitació es continuà durant 17 h. En acabat, es comprovà, per ccf, que la reacció no transcorria de la manera desitjada (no s'apreciava la presència d'uracil en la ccf). El cru s'escalfà a 45 °C durant 22 h més i després la reacció s'aturà per addició de 2 mL d'una solució d'àcid cítric en MeOH. Es comprovà, per ccf, que el material de partida era el component majoritari del cru de reacció.

### 4.2.3. AMB HMDS I TMSCl

S'afegiren 180 µL (137 mg, 0.85 mmol) de HMDS a una suspensió de 40 mg (0.11 mmol) de **40** en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN. Quan el sòlid se solubilitzà completament, s'hi adicionaren 75 µL (64 mg, 0.59 mmol) de TMSCl i s'escalfà el cru de reacció a 45 °C durant 15 h. Després, s'evaporà el dissolvent a sequetat i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, gradient de 95:5 a 90:10). S'aïllaren 3 mg d'uracil i es recuperaren 24 mg (60%) de material de partida.

## 5 OBTENCIÓ DE DERIVATS ACÍCLICS DE NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS.

### 5.1. A PARTIR DE LES ACRIOÏLUREES CORRESPONENTS

#### 5.1.1. HIDRÒLISI DE **25**: PREPARACIÓ DE (2*S*,3*S*)-1,2,5-TRI-*O*-ACETIL-3-(URACIL-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (**46**)

Es van dissoldre 269 mg (0.43 mmol) de **25** en 2 mL de dioxà i 2 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M, i la mescla s'escalfà a reflux fins que per ccf s'observà la desaparició total del material de partida (24 h). Després, es neutralitzà el cru amb NaHCO<sub>3</sub> sòlid i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). Primer s'eluí la fracció corresponent a la timina, i després, 76 mg d'una barreja complexa de productes que es dissolgueren en 3 mL de MeOH. Sobre aquesta solució s'hi adicionaren, a 0 °C i en porcions, 79 mg de NaBH<sub>4</sub>. Després de 20 min, es féu passar un corrent de CO<sub>2</sub> a través del cru de reacció i el pH s'ajustà a 7.0 per addició de HCl 2 M. S'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut se suspengué, sota atmosfera inert de N<sub>2</sub>, en 2 mL de piridina anh. La suspensió es refredà a 0 °C i s'hi adicionaren 350 µL d'anhídrid acètic. Després de 15 h a t.a., s'addicionà 1 mL de MeOH al cru de reacció, s'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (AcOEt:hexà 85:15). Es van obtenir 32 mg (21% des de **25**, 5 passos) de **46**.

**Acetat 46.** Oli dens.  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5): 0.27.  $[\alpha]_D = -36.5$  (c 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (film): 1740, 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.16 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>2''</sub>), 4.06 (dd, 1H  $J_{5'5''} = 12.3$ ,  $J_{4'5'} = 5.4$ , H<sub>5'</sub>), 4.08 (t, 2H,  $J_{1'2'} = 6.3$ , H<sub>1'</sub> i H<sub>1''</sub>), 4.29 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 3.6$ , H<sub>5''</sub>), 4.85 (sa, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.33 (sa, 1H, H<sub>4'</sub>), 5.78 (d, 1H,  $J_{56} = 7.8$ , H<sub>5</sub>), 7.16 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 8.88 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 20.6 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO), 20.8 (CH<sub>3</sub>COO), 27.4 (C<sub>2'</sub>), 53.4 (C<sub>3'</sub>), 60.4, 62.0 (C<sub>1'</sub> i C<sub>5'</sub>), 71.4 (C<sub>4'</sub>), 103.0 (C<sub>5</sub>), 141.4 (C<sub>6</sub>), 150.9 (C<sub>2</sub>), 162.6 (C<sub>4</sub>), 169.8 (CH<sub>3</sub>COO), 170.3 (CH<sub>3</sub>COO), 170.7 (CH<sub>3</sub>COO). **EM** (IQ, NH<sub>3</sub>): 357 ([M+1]<sup>+</sup>, 10%), 374 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%). **HRMS** (EI) M<sup>+</sup> calculat per a C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 356.12197, trobat 356.12097.

#### 5.1.2. HIDRÒLISI DE **28**: PREPARACIÓ DE (2*S*,3*S*)-1,2,5-TRI-*O*-ACETIL-3-(TIMINA-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (**47**)

Es van dissoldre 257 mg (0.41 mmol) de **28** en 3 mL de dioxà i 3 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M i la solució resultant s'escalfà a reflux durant 24 h. El cru de reacció es neutralitzà per addició de NaHCO<sub>3</sub> sòlid i el dissolvent s'evaporà a pressió reduïda. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). Es van obtenir 45 mg de timina, traces de material de partida i 69 mg d'una barreja complexa de productes. A aquesta barreja s'afegiren



2 mL de MeOH. La suspensió es refredà 0 °C i s'hi adicionaren, lentament, 69 mg de NaBH<sub>4</sub>. Després de 30 min a aquesta temperatura, es passà un corrent de CO<sub>2</sub> a través del cru de reacció durant 5 min i el pH s'ajustà a 7.0 amb HCl 2 M. El dissolvent s'eliminà a pressió reduïda i el residu obtingut, un cop ben sec, se suspengué, sota atmosfera inert de N<sub>2</sub>, en 2 mL de piridina anh. A continuació, s'hi adicionaren, a 0 °C, 250 µL d'anhídrid acètic i la suspensió es deixà agitant a t.a. durant 7 h. En acabat, s'addicionaren 1 mL de MeOH al cru de reacció i el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda. La cromatografia en columna (AcOEt:hexà 85:15) del residu obtingut forní 49 mg (34% des de **28**, 5 passos) de **47**.

**Acetat 47.** Sòlid blanc. P<sub>f</sub> (AcOEt:hexà): 124.5-125 °C. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5): 0.27. [α]<sub>D</sub> = -37.4 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IR (film): 1740, 1680. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.95 (d, 3H, J<sub>6Me</sub> = 1.2, Me-C<sub>5</sub>), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 4.03-4.09 (m, 3H, H<sub>1</sub>+H<sub>1'</sub>+H<sub>5</sub>), 4.26 (dd, 1H, J<sub>5'5''</sub> = 12.3, J<sub>4'5''</sub> = 3.0, H<sub>5''</sub>), 4.83 (sa, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.32 (sa, 1H, H<sub>4'</sub>), 6.97 (q, 1H, H<sub>6</sub>), 8.97 (sa, 1H, NH). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 12.4 (Me-C<sub>5</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>COO), 20.6 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO), 27.6 (C<sub>2'</sub>), 52.5 (C<sub>3'</sub>), 60.4, 62.1 (C<sub>1'</sub> i C<sub>5'</sub>), 71.4 (C<sub>4'</sub>), 111.7 (C<sub>5</sub>), 136.5 (C<sub>6</sub>), 151.1 (C<sub>2</sub>), 163.5 (C<sub>4</sub>), 169.9 (CH<sub>3</sub>COO), 170.3 (CH<sub>3</sub>COO), 170.6 (CH<sub>3</sub>COO). EM (IQ, NH<sub>3</sub>): 371 ([M+1]<sup>+</sup>, 19%), 388 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%). Anàlisi elemental: calculat per a C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C: 51.89%, H: 5.99%, N: 7.56%. Trobat: C: 51.79%, H: 5.98%, N: 7.49%.

### 5.1.3. HIDRÒLISI DE **35**: PREPARACIÓ DE (2*S*,3*R*)-1,2,5-TRI-*O*-ACETIL-3-(URACIL-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (**52**)

Es van dissoldre 226 mg (0.36 mmol) de **35** en 2.5 mL de dioxà i 2.5 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M i la mescla resultant s'escalfà a reflux durant 64 h. A continuació, el cru de reacció es neutralitzà per addició de NaHCO<sub>3</sub> sòlid. La cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10) del residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent va permetre d'obtenir 13 mg (11%) de **50** i 30 mg d'una mescla (que es purificà de nou per cromatografia en columna per fornir **48**), que es van dissoldre en 1 mL de MeOH. La solució obtinguda es refredà a 0 °C i s'hi afegiren, lentament, 30 mg de NaBH<sub>4</sub>. Després de 15 min a aquesta temperatura, es féu passar un corrent de CO<sub>2</sub> a través del cru de reacció. El pH del cru s'ajustà 7.0 amb HCl 2 M i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut se suspengué en 1 mL de piridina anh. i s'hi adicionaren, a 0 °C i sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 300 µL d'anhídrid acètic. La suspensió es deixà en agitació a t.a. durant 6 h. Després, s'afegí 1 mL de MeOH al cru i el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda. La cromatografia en columna del residu obtingut (AcOEt:hexà 85:15) va permetre d'obtenir 27 mg (21% des de **35**, 5 passos) de **52**.

**Compost 50.** Sòlid blanc. P<sub>f</sub>: dec. 160 °C. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 85:15): 0.35. [α]<sub>D</sub> = -82.3 (c 0.9, MeOH). IR (film): 1685. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 1.88 (d, 3H, J<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 2.11 (ddd, 1H,

$J_{2'2''} = 12.5$ ,  $J_{2'3'} = 4.1$ ,  $J_{1'2'} = 2.5$ ,  $H_2$ ), 2.37 (q, 1H,  $H_2$ ), 3.45 (dd, 1H,  $J = 11.0$ ,  $J = 9.8$ ,  $H_5$ ), 4.04-4.16 (m, 2H,  $H_4+H_5$ ), 4.52 (td, 1H,  $J_{2'3'} = J_{3'4'} = 11.1$ ,  $H_3$ ), 5.71 (d, 1H,  $J_{56} = 8.1$ ,  $H_5$ ), 5.79 (dd, 1H,  $J_{1'2''} = 10.8$ ,  $H_1$ ), 7.56 (q, 1H,  $H_6^T$ ), 7.71 (d, 1H,  $H_6^U$ ). **RMN de  $^{13}C$**  ( $CD_3OD$ , 75.4 MHz):  $\delta$  12.3 (Me), 34.5 ( $C_2$ ), 60.7 ( $C_3$ ), 66.6 ( $C_5'$ ), 71.1 ( $C_4'$ ), 82.0 ( $C_1'$ ), 102.7 ( $C_5^U$ ), 111.9 ( $C_5^T$ ), 137.5 ( $C_6^T$ ), 144.6 ( $C_6^U$ ), 151.9 ( $C_2$ ), 153.0 ( $C_2$ ), 166.1 ( $2 \times C_4$ ). **EM (FAB $^+$ )**: 337.1 [ $M+1$ ] $^+$ , 359.1 [ $M+23$ ] $^+$ . **HRMS (EI)  $M^+$**  calculat per a  $C_{14}H_{16}N_4O_6$  336.10698, trobat 336.10695.

**Compost 48.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 85:15): 0.21. **IR (film)**: 3370 (ample), 1685. **RMN de  $^1H$**  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  1.84-1.90 (m, 1H,  $H_2$ , anòmer  $\beta$ ), 1.94 (ddd, 1H,  $J_{2'2''} = 12.6$ ,  $J_{2'3'} = 4.4$ ,  $J_{1'2''} = 1.3$ ,  $H_2$ , anòmer  $\alpha$ ), 2.06 (ddd, 1H,  $J_{2'2''} = 12.5$ ,  $J_{2'3'} = 4.4$ ,  $J_{1'2''} = 2.3$ ,  $H_2$ , anòmer  $\beta$ ), 2.13 (dd, 1H,  $J_{2'2''} = 12.6$ ,  $J_{1'2''} = 3.3$ ,  $H_2$ , anòmer  $\alpha$ ), 3.67 (dd, 1H,  $J_{55''} = 10.6$ ,  $J_{4'5'} = 5.5$ ,  $H_5$ , anòmer  $\beta$ ), 3.88 (t,  $J_{4'5'} = J_{55''} = 10.5$ ,  $H_5$ , anòmer  $\beta$ ), 3.89-4.01 (m, 3H,  $H_4$ , anòmers  $\alpha$  i  $\beta+H_5$ , anòmer  $\alpha$ ), 4.39 (ddd, 1H,  $J = 12.7$ ,  $J = 10.1$ ,  $J = 4.4$ ,  $H_3$ , anòmer  $\beta$ ), 4.69-4.79 (m, 1H,  $H_3$ , anòmer  $\alpha$ ), 5.28 (dd, 1H,  $J_{1'2'} = 1.3$ ,  $H_1$ , anòmer  $\alpha$ ), 5.68 (d, 1H,  $J_{56} = 8.1$ ,  $H_5$ ), 5.69 (d, 1H,  $J_{56} = 8.1$ ,  $H_5$ ), 7.65 (d, 1H,  $H_6$ ), 7.66 (d, 1H,  $H_6$ ). **RMN de  $^{13}C$**  ( $CD_3OD$ , 75.4 MHz):  $\delta$  36.0 ( $C_2$ ), 37.8 ( $C_2$ ), 57.6 ( $C_3$ ), 60.2 ( $C_3$ ), 64.0 ( $C_5'$ ), 67.3 ( $C_4'$ ), 67.9 ( $C_4'$ ), 68.6 ( $C_5$ ), 92.2 ( $C_1'$ ), 96.3 ( $C_1$ ), 102.5 ( $C_5$ ), 102.6 ( $C_5$ ), 144.5 ( $C_6$ ), 144.7 ( $C_6$ ), 153.2 ( $C_2$ ), 166.3 ( $C_4$ ). **EM (FAB $^+$ )**: 228.9 [ $M+1$ ] $^+$ .

**Acetat 52.** Oli dens. **R<sub>f</sub>** ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 95:5): 0.28.  $[\alpha]_D = +66.0$  ( $c$  1.3,  $CH_2Cl_2$ ). **IR (film)**: 1740, 1675. **RMN de  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.04 (s, 3H,  $CH_3COO$ ), 2.04 (s, 3H,  $CH_3COO$ ), 2.13 (s, 3H,  $CH_3COO$ ), 3.98 (dd, 1H,  $J_{55''} = 12.3$ ,  $J_{4'5'} = 5.5$ ,  $H_5$ ), 4.09 (t, 2H,  $J_{1'2'} = 6.0$ ,  $H_1+H_1''$ ), 4.40 (dd, 1H,  $J_{4'5'} = 4.2$ ,  $H_5''$ ), 5.10 (sa, 1H,  $H_3$ ), 5.40 (sa, 1H,  $H_4$ ), 5.78 (d, 1H,  $J_{56} = 7.8$ ,  $H_5$ ), 7.31 (d, 1H,  $H_6$ ), 9.59 (sa, 1H, NH). **RMN de  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  20.6 ( $CH_3COO$ ), 20.7 ( $CH_3COO$ ), 20.7 ( $CH_3COO$ ), 29.0 ( $C_2$ ), 51.4 ( $C_3$ ), 60.0, 62.3 ( $C_1$  i  $C_5'$ ), 71.3 ( $C_4'$ ), 102.3 ( $C_5$ ), 141.2 ( $C_6$ ), 151.3 ( $C_2$ ), 162.9 ( $C_4$ ), 169.5 ( $CH_3COO$ ), 170.3 ( $CH_3COO$ ), 170.7 ( $CH_3COO$ ). **EM (IQ,  $NH_3$ )**: 357 ([ $M+1$ ] $^+$ , 10%), 374 ([ $M+NH_4$ ] $^+$ , 100%). **HRMS (EI)  $M^+$**  calculat per a  $C_{15}H_{20}N_2O_8$  356.12197, trobat 356.12261.

#### 5.1.4. HIDRÒLISI DE 37: PREPARACIÓ DE (2S,3R)-1,2,5-TRI-O-ACETIL-3-(TIMIN-1-IL)-1,2,5-PENTANTRIOL (53)

Es van dissoldre 215 mg (0.34 mmol) de 37 en 3 mL de dioxà i 3 mL d' $H_2SO_4$  4 M i la mescla resultant s'escalfà a reflux durant 67 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció per addició de  $NaHCO_3$  sòlid i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna ( $CH_2Cl_2$ :MeOH 90:10). Van aïllar-se 33 mg (77%) de timina, 14 mg (12%) de 51 i 38 mg (45%) de 49. Aquests, es van dissoldre en 1 mL de MeOH. La solució obtinguda es refredà a 0 °C i s'hi addicionaren, de mica en mica, 40 mg de  $NaBH_4$ . Després de 15 min a la mateixa temperatura, s'aturà la reacció fent passar un corrent de  $CO_2$  gas a través del cru durant 15 min. El pH s'ajustà a 7.0 per addició d'unes gotes de

HCl 2 M i s'evaporà el dissolvent. El residu obtingut, un cop ben sec, se suspengué en 1 mL de piridina anh. i s'hi adicionaren, sota atmosfera de N<sub>2</sub> i a 0 °C, 300 µL d'anhídrid acètic. La mescla resultant es deixà durant 7 h en agitació a t.a. A continuació, s'evaporà el dissolvent i el sòlid resultant es purificà per cromatografia en columna (AcOEt:hexà 85:15). S'aïllaren 49 mg (38% des de **37**, 5 passos) de **53**.

**Compost 51.** Sòlid blanc. **P<sub>f</sub>**: dec. 228 °C. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 85:15): 0.39.  $[\alpha]_D = +14.3$  (c 0.9, MeOH). **IR** (film): 3420 (ample), 1695. **RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 1.89 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 1.90 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 2.08 (ddd, 1H, *J*<sub>2'2''</sub> = 12.3, *J*<sub>2'3'</sub> = 4.2, *J*<sub>1'2'</sub> = 2.4, H<sub>2'</sub>), 2.37 (q, 1H, *J*<sub>2'3'</sub> = 11.8, H<sub>2''</sub>), 3.44 (dd, 1H, *J* = 10.8, *J* = 9.6, H<sub>5'</sub>), 4.03-4.16 (m, 2H, H<sub>4'+H5''</sub>), 4.49-4.56 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.79 (dd, 1H, *J*<sub>1'2''</sub> = 10.8, H<sub>1'</sub>), 7.57 (q, 1H, H<sub>6'</sub>), 7.58 (q, 1H, H<sub>6'</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD, 75.4 MHz): δ 12.4 (2xMe), 34.5 (C<sub>2'</sub>), 60.1 (C<sub>3'</sub>), 66.7 (C<sub>5'</sub>), 71.1 (C<sub>4'</sub>), 81.9 (C<sub>1'</sub>), 111.6 (C<sub>5'</sub>), 111.9 (C<sub>5'</sub>), 137.6 (C<sub>6'</sub>), 140.2 (C<sub>6'</sub>), 153.2 (2xC<sub>2'</sub>), 166.4 (C<sub>4'</sub>), 167.5 (C<sub>4'</sub>). **EM** (FAB<sup>+</sup>): 351.0 [M+1]<sup>+</sup>, 429.1 [M+1+DMSO]<sup>+</sup>. **HRMS** (EI) M<sup>+</sup> calculat per a C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 350.12264, trobat 350.12291.

**Compost 49.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 85:15): 0.27. **IR** (film): 3345 (ample), 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 1.88 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 1.89 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me), 1.90-1.96 (m, 2H, H<sub>2'</sub>, anòmers α i β), 2.04 (ddd, 1H, *J*<sub>2'2''</sub> = 12.5, *J*<sub>2'3'</sub> = 4.5, *J*<sub>1'2'</sub> = 2.3, H<sub>2''</sub>, anòmer β), 2.10 (dd, 1H, *J*<sub>2'2''</sub> = 13.1, *J*<sub>1'2''</sub> = 3.4, H<sub>2''</sub>, anòmer α), 3.67 (dd, 1H, *J*<sub>5'5''</sub> = 10.6, *J*<sub>4'5'</sub> = 5.6, H<sub>5'</sub>, anòmer β), 3.88 (t, *J*<sub>4'5''</sub> = 10.4, H<sub>5''</sub>, anòmer β), 3.91-4.03 (m, 3H, H<sub>4'</sub>, anòmers α i β+H<sub>5''</sub>, anòmer α), 4.40 (ddd, 1H, *J* = 12.6, *J* = 9.7, H<sub>3'</sub>, anòmer β), 4.70-4.83 (m, 1H, H<sub>3'</sub>, anòmer α), 5.28 (dd, 1H, *J*<sub>1'2'</sub> = 1.2, H<sub>1'</sub>, anòmer α), 7.49 (q, 1H, H<sub>6'</sub>), 7.51 (q, 1H, H<sub>6'</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD, 75.4 MHz): δ 12.3 (2xMe), 36.0 (C<sub>2'</sub>), 37.8 (C<sub>2'</sub>), 57.2 (C<sub>3'</sub>), 59.8 (C<sub>3'</sub>), 63.9 (C<sub>5'</sub>), 67.2 (C<sub>4'</sub>), 67.9 (C<sub>4'</sub>), 68.6 (C<sub>5'</sub>), 92.2 (C<sub>1'</sub>), 96.3 (C<sub>1'</sub>), 111.4 (C<sub>5'</sub>), 111.5 (C<sub>5'</sub>), 140.0 (C<sub>6'</sub>), 140.3 (C<sub>6'</sub>), 153.3 (C<sub>2'</sub>), 166.4 (C<sub>4'</sub>). **EM** (FAB<sup>+</sup>): 242.9 [M+1]<sup>+</sup>.

**Acetat 53.** Sòlid blanc. **P<sub>f</sub>**: 86-88 °C. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5): 0.26.  $[\alpha]_D = +65.3$  (c 2.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **IR** (film): 1735, 1685. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.95 (d, 3H, *J*<sub>6Me</sub> = 1.2, Me-C<sub>5</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 3.98 (dd, 1H, *J*<sub>5'5''</sub> = 12.0, *J*<sub>4'5'</sub> = 6.0, H<sub>5'</sub>), 4.08 (t, 2H, *J*<sub>1'2'</sub> = 6.2, H<sub>1'</sub> i H<sub>1''</sub>), 4.40 (dd, 1H, *J*<sub>4'5''</sub> = 4.2, H<sub>5''</sub>), 5.12 (sa, 1H, H<sub>3'</sub>), 5.40 (sa, 1H, H<sub>4'</sub>), 7.11 (q, 1H, H<sub>6'</sub>), 9.67 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 12.7 (Me-C<sub>5</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO), 28.9 (C<sub>2'</sub>), 51.3 (C<sub>3'</sub>), 60.1, 62.4 (C<sub>1'</sub> i C<sub>5'</sub>), 71.4 (C<sub>4'</sub>), 111.2 (C<sub>5'</sub>), 136.8 (C<sub>6'</sub>), 151.4 (C<sub>2'</sub>), 163.4 (C<sub>4'</sub>), 169.4 (CH<sub>3</sub>COO), 170.2 (CH<sub>3</sub>COO), 170.6 (CH<sub>3</sub>COO). **EM** (IQ, NH<sub>3</sub>): 371 ([M+1]<sup>+</sup>, 15%), 388 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%). **Anàlisi elemental**: calculat per a C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C: 51.89%, H: 5.99%, N: 7.56%, Trobat: C: 51.39%, H: 5.88%, N: 7.44%.

## 5.2. A PARTIR DE NUCLEÒSIDS 3'-PIRIMIDINILPIRIMIDÍNICS.

### 5.2.1. HIDRÒLISI DE **38**: PREPARACIÓ DE (2*S*,3*R*)-1,2,5-TRI-*O*-ACETIL-3-(TIMIN-1-IL)-1,2,5-PENTANO-TRIOL (**53**)

Es van dissoldre 118 mg (0.33 mmol) de **38** en 2 mL de dioxà i 2 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M i la mescla resultant s'escalfà a reflux durant 60 h. Després, es neutralitzà el cru de reacció per addició de NaHCO<sub>3</sub> sòlid i s'evaporà el dissolvent. El residu que va obtenir-se es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10). S'aïllaren 20 mg (17%) de **51** i 43 mg (51%) de **49**, que es van dissoldre en 1 mL de MeOH. A la solució obtinguda s'addicionaren, a 0 °C, 50 mg de NaBH<sub>4</sub>. Després de 15 min a aquesta temperatura, s'aturà la reacció fent passar un corrent de CO<sub>2</sub> gas a través del cru de reacció durant 15 min. El pH s'ajustà a 7 per addició d'unes gotes de HCl 2 M i s'evaporà el dissolvent. El residu obtingut, un cop ben sec, se suspengué en 1 mL de piridina anh. i s'hi adicionaren, sota atmosfera inert i a 0 °C, 300 µL d'anhídrid acètic. La mescla resultant es deixà durant 7 h en agitació a t.a. Llavors, s'evaporà el dissolvent i el sòlid resultant es purificà per columna (AcOEt:hexà 85:15). S'aïllaren 55 mg (44% des de **38**, 3 passos) de **53**.

**Part experimental del 2n Capítol**

---

## SÍNTESI D'HÍBRIDS D'ERITROMICINA A I AZITROMICINA

<b>1. Intents de síntesi de 9-metileneritromicina A</b>	147
1.1. Proves prèvies amb ciclododecanona	147
1.1.1. Amb $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{Zn}$	
1.1.2. Amb $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}$	
1.1.3. Amb $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	
1.1.4. Amb $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	
1.1.5. Amb $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$	
1.1.5.1. Preparació de $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$	
1.1.5.2. Reacció amb ciclododecanona	
1.2. Metilencacions amb grups hidroxil en el medi de reacció	149
1.2.1. Amb $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}$	
1.2.2. Amb $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	
1.3. Intents de metilencació de l'eritromicina A	149
1.3.1. Amb $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	
1.3.1.1. Amb 1 eq. de barreja metilencant	
1.3.1.2. Amb 3 eq. de barreja metilencant	
1.3.1.3. Reducció de <b>58</b> . Obtenció de <b>54</b>	
1.3.2. Amb $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$	
1.3.2.1. Metilencació de l'eritromicina A	
1.3.2.2. Metilencació de l'eritromicina A sililada	
<b>2. Preparació de N-(3-hidroxi-propil)eritromicilamina A (62) i de 9a-aza-9-desoxo-9a-(3-hidroxi-propil)-9a-homoeritromicina A (68)</b>	152
2.1. Preparació de N-(3-hidroxi-propil)eritromicilamina A (62)	152
2.1.1. (9E)-Oxima de l'eritromicina A (60)	
2.1.1.1. Mètode A	
2.1.1.2. Mètode B	
2.1.2. Eritromicilamina A (61)	
2.1.3. N-(3-Hidroxi-propil)eritromicilamina A (62)	
2.2. Preparació de 9a-aza-9-desoxo-9a-(3-hidroxi-propil)-9a-homoeritromicina A (68) i d'azitromicina (65)	155
2.2.1. 9a-Aza-9,9a-dideshidro-6-desoxi-9-desoxo-6,9-epoxi-9a-homoeritromicina A (63)	
2.2.2. 9a-Aza-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (64)	
2.2.3. Azitromicina (65)	
2.2.4. Proves d'alquilació de <b>64</b>	
2.2.4.1. Amb acroleïna	
2.2.4.2. Amb acrilonitril: preparació de 9a-aza-9a-(3-cianoetil)-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (66)	
2.2.4.3. Amb acrilat de metil: preparació de 9a-aza-9a-(3-carbometoxietil)-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (67)	
2.2.5. Intent de preparació de 9a-aza-9-desoxo-9a-(3-hidroxi-propil)-9a-homoeritromicina A (68) per reducció de <b>66</b>	
2.2.6. Preparació de <b>68</b> per reducció de <b>67</b>	
2.2.6.1. Emprant DIBAL-H com a agent reductor	
2.2.6.2. Emprant $\text{LiAlH}_4$ com a agent reductor	

<b>3. Preparació de timina i uracil protegits a N-3</b>	162
3.1. Grup protector: ( <i>E</i> )-2-(metoxicarbonil)vinil	162
3.1.1. 1,3-Bis[ <i>E</i> ]-2-(metoxicarbonil)vinil]timina ( <b>70</b> )	
3.1.2. 1,3-Bis[ <i>E</i> ]-2-(metoxicarbonil)vinil]uracil ( <b>71</b> )	
3.1.3. Desprotecció de <b>70</b> i <b>71</b>	
3.1.3.1. Amb pirrolidina	
3.1.3.2. Amb morfolina: preparació de 3-[ <i>E</i> ]-2-(metoxicarbonil)vinil]timina ( <b>72</b> ) i de 3-[ <i>E</i> ]-2-(metoxicarbonil)vinil]uracil ( <b>74</b> )	
3.2. Grup protector: benzoïl	164
3.2.1. Preparació de 3- <i>N</i> -benzoïluracil ( <b>76</b> )	
3.2.2. Preparació de 3- <i>N</i> -benzoïltimina ( <b>77</b> )	
<b>4. Intents de preparació de 5'-<i>O</i>-terc-butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-isocianatotimidina (<b>90</b>)</b>	165
4.1. Preparació de 3'-amino-5'- <i>O</i> -terc-butildimetilsilil-3'-desoxitimidina ( <b>89</b> )	165
4.1.1. 3'-Azido-5'- <i>O</i> -terc-butildimetilsilil-3'-desoxitimidina ( <b>88</b> )	
4.1.2. 3'-Amino-5'- <i>O</i> -terc-butildimetilsilil-3'-desoxitimidina ( <b>89</b> )	
4.2. Preparació de <b>90</b>	166
4.2.1. Per reacció de <b>89</b> amb DMAP i Boc <sub>2</sub> O	
4.2.2. Per reacció de <b>89</b> amb 1,1'-carbonildiimidazola	
4.2.3.1. Preparació de 5'- <i>O</i> -terc-butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-(1-imidazolilcarbonilamino)timidina ( <b>92</b> )	
4.2.3.2. Intents de transformació de <b>92</b> en <b>90</b>	
4.2.3. Per reacció de <b>88</b> amb Me <sub>3</sub> P i CO <sub>2</sub>	
4.2.3.1. Intent d'aïllament de <b>90</b>	
4.2.3.2. Reacció de <b>90</b> amb benzilamina	
<b>5. Preparació d'híbrids de derivats de l'eritromicina A i timina o uracil</b>	168
5.1. Reaccions de Mitsunobu	168
5.1.1. <i>N</i> -[3-[3-(( <i>E</i> )-2-(Metoxicarbonil)vinil)timin-1-il]propil]eritromicilamina A ( <b>78</b> )	
5.1.2. <i>N</i> -[3-[3-(( <i>E</i> )-2-(Metoxicarbonil)vinil)uracil-1-il]propil]eritromicilamina A ( <b>80</b> )	
5.1.3. <i>N</i> -[3-(3-Benzoïltimin-1-il)propil]eritromicilamina A ( <b>86</b> )	
5.1.4. <i>N</i> -[3-(3-Benzoïluracil-1-il)propil]eritromicilamina A ( <b>87</b> )	
5.1.5. 9 <i>A</i> -Aza-9-desoxo-9 <i>a</i> -[3-[3-(( <i>E</i> )-2-(metoxicarbonil)vinil)timin-1-il]propil]-9 <i>a</i> -homoeritromicina A ( <b>82</b> )	
5.1.6. 9 <i>a</i> -Aza-9-desoxo-9 <i>a</i> -[3-[3-(( <i>E</i> )-2-(metoxicarbonil)vinil)uracil-1-il]propil]-9 <i>a</i> -homoeritromicina A ( <b>84</b> )	
5.2. Desproteccions	172
5.2.1. Grup ( <i>E</i> )-2-(metoxicarbonil)vinil	
5.2.1.1. <i>N</i> -[3-(Timin-1-il)propil]eritromicilamina A ( <b>79</b> )	
5.2.1.2. <i>N</i> -[3-(Uracil-1-il)propil]eritromicilamina A ( <b>81</b> )	
5.2.1.3. 9 <i>a</i> -Aza-9-desoxo-9 <i>a</i> -[3-(timin-1-il)propil]-9 <i>a</i> -homoeritromicina A ( <b>83</b> )	
5.2.1.4. 9 <i>a</i> -Aza-9-desoxo-9 <i>a</i> -[3-(uracil-1-il)propil]-9 <i>a</i> -homoeritromicina A ( <b>85</b> )	
5.2.2. Grup benzoïl	
5.2.2.1. <i>N</i> -[3-[Timin-1-il]propil]eritromicilamina A ( <b>79</b> )	
5.2.2.2. <i>N</i> -[3-[Uracil-1-il]propil]eritromicilamina A ( <b>81</b> )	
5.2.2.3. Prova en blanc amb NH <sub>4</sub> OH	
5.2.2.4. Prova en blanc amb K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	

<b>6. Preparació d'híbrids de derivats de l'eritromicina A i timidina</b>	176
6.1. Preparació d'urees	176
6.1.1. Preparació de 9-[N'-(3'-Desoxi-3'-timidinil)ureïdo]-9-desoxoeritromicina A (95)	
6.1.1.1. 9-[N'-(3'-Desoxi-5'-O- <i>terc</i> -butildimetilsilil-3'-timidinil)ureïdo]-9-desoxo eritromicina A (94)	
6.1.1.2. 9-[N'-(3'-Desoxi-3'-timidinil)ureïdo]-9-desoxoeritromicina A (95)	
6.1.2. Preparació de 9a-Aza-9a-(3'-desoxi-3'-timidinilaminocarbonil)-9-desoxo-9a-homo eritromicina A (97)	
6.1.2.1. 9a-Aza-9a-(3'-desoxi-5'-O- <i>terc</i> -butildimetilsilil-3'-timidinilaminocarbonil)-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (96)	
6.1.2.2. 9a-Aza-9a-(3'-desoxi-3'-timidinilaminocarbonil)-9-desoxo-9a-homo eritromicina A (97)	
6.2. Intents de preparació de carbamats	180



## 1. INTENTS DE SÍNTESI DE 9-METILENERITROMICINA A

### 1.1. PROVES PRÈVIES AMB CICLODODECANONA

#### 1.1.1. AMB $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{Zn}$

Es preparà una suspensió formada per 1.050 g (16.0 mmol) de Zn en pols, 182 mg (1.0 mmol) de ciclododecanona i 643 mg (2.2 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  en 2.5 mL de THF anh. Després s'hi adicionaren, sota atmosfera inert, 300  $\mu\text{L}$  (748 mg, 4.4 mmol) de  $\text{CH}_2\text{Br}_2$ . La reacció se seguí per ccf fins que s'observà la desaparició de la ciclododecanona de partida (21 h). En aquest punt, es filtrà el cru de reacció sobre Celite<sup>®</sup> i s'evaporà el dissolvent del filtrat. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà). Van obtenir-se 125 mg (69%) de **57**.

**Compost 57.** Oli incolor.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 0.86. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.24-1.54 (m, 10H), 2.03-2.09 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 4.80 (q, 2H,  $J = 1.0$ , C=CH<sub>2</sub>). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  22.6, 23.2, 23.7, 24.1, 24.4 (5xCH<sub>2</sub>), 33.0 (C<sub>2</sub>), 110.3 (C=C<sub>H</sub>), 147.5 (C=C<sub>H</sub>).

#### 1.1.2. AMB $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}$

S'adicionaren, a 25 °C i gota a gota, 100  $\mu\text{L}$  (332 mg, 1.24 mmol) de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  a una suspensió formada per 300 mg (4.59 mmol) de Zn en pols, 203 mg (0.69 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  i 103 mg (0.56 mmol) de ciclododecanona en 1.5 mL de THF anh. Després de 30 min en agitació a 25 °C, el cru es diluí amb  $\text{Et}_2\text{O}$  i es filtrà sobre Celite<sup>®</sup>. La purificació per cromatografia en columna (hexà) del residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent forní 80 mg (78%) de **57**.

#### 1.1.3. AMB $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$

S'afegiren, gota a gota i sota atmosfera inert, 400  $\mu\text{L}$  (1.33 g, 4.96 mmol) de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  a una suspensió formada per 588 mg (8.99 mmol) de Zn en pols en 10 mL de THF anh. i a 25 °C. Després de 30 min d'agitació, s'hi adicionà, a 0 °C, 1 mL (190 mg, 1 mmol) d'una solució de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La suspensió així formada es deixà agitant durant 30 min a 25 °C i després s'hi adicionaren, mitjançant una cànula, 175 mg (0.96 mmol) de ciclododecanona dissolts en 2 mL de THF anh. En aquest punt el color de la suspensió canvià de terrós a negre. Després de 30 min, es diluí el cru de reacció amb  $\text{Et}_2\text{O}$  i HCl 1 M i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà dues vegades més amb HCl 1 M i tres vegades amb solució saturada de NaCl. S'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  i se n'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. La purificació per cromatografia en columna (hexà) del residu obtingut forní 154 mg (89%) de **57**.

#### 1.1.4. AMB $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$

S'addicionaren, gota a gota, sota atmosfera de  $\text{N}_2$  i a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $375\text{ }\mu\text{L}$  (1.245 g, 4.65 mmol) de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  a una suspensió de 550 mg (8.41 mmol) de Zn en pols en 10 mL de THF anh. Després de 30 min, s'hi afegí 1 mL (293 mg, 1.03 mmol) d'una solució 1.03 M de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i l'agitació es continuà durant 1 h a la mateixa temperatura. Llavors, s'hi afegiren, mitjançant una cànula, 170 mg (0.93 mmol) de ciclododecanona en 2 mL de THF. Després de 15 h de reacció, no es pogué detectar (ccf,  $^1\text{H}$ ) el producte **57** en el cru de reacció.

Es repetí la prova anterior escalfant el cru de reacció a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  després de l'addició del  $\text{TiCl}_4$ , per tal de forçar la formació del complex metilenant. Com abans, no es va poder detectar el producte desitjat.

#### 1.1.5. AMB $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$

##### 1.1.5.1. Preparació de $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$

S'addicionaren, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  i gota a gota, 12 mL (395 mg, 18.0 mmol) d'una solució 1.5 M de metil-liti estabilitzada amb LiBr a una suspensió formada per 2.000 g (8.03 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 35 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  anh., tot protegint el cru de reacció de l'acció directa de la llum. Després de 2 h d'agitació a la mateixa temperatura, es va destruir l'excés de metil-liti amb gel. Se separaren les dues fases formades i s'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ . A continuació, s'evaporà el dissolvent a sequetat. Van obtenir-se 1.526 g (91%) de  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$ .

$\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$ . Sòlid taronja. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.06 (s, 6H, 2xMe), 5.69 (s, 10 H, 2xCp). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 75.4 MHz):  $\delta$  46.1 (Me), 113.2 (Cp).

##### 1.1.5.2. Reacció amb ciclododecanona

S'escalfà a reflux i sota atmosfera inert, una solució de 182 mg (1.00 mmol) de ciclododecanona i 6 mL (612 mg, 2.94 mmol) d'una solució 0.49 M de  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  en THF. Després de 24 h de reacció, s'afegiren 2 mL (204 mg, 0.98 mmol) de la mateixa solució de  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  en THF al cru de reacció. Al cap de 15 h, es diluí la mescla de reacció amb 8 mL d'èter de petroli i es filtrà. S'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purificà per cromatografia (hexà). S'aïllaren 156 mg (87%) de **57**.

## 1.2. METILENACIONS AMB GRUPS HIDROXIL EN EL MEDI DE REACCIÓ

### 1.2.1. AMB $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}$

S'afegiren, a 25 °C i sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , 90  $\mu\text{L}$  (70 mg, 1.17 mmol) d' $^i\text{PrOH}$  anh. a una suspensió formada per 300 mg (4.59 mmol) de Zn en pols, 201 mg (0.69 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  i 102 mg (0.56 mmol) de ciclododecanona en 1.5 mL de THF anh. Tot seguit s'hi adicionaren, gota a gota, 100  $\mu\text{L}$  (332 mg, 1.24 mmol) de  $\text{CH}_2\text{I}_2$ . Després de 16 h, el cru es diluí amb  $\text{Et}_2\text{O}$ , es filtrà a través de Celite<sup>®</sup>. El residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent es purificà per cromatografia en columna (hexà). Van aïllar-se 7 mg (7%) de **57** i es recuperaren 50 mg (49%) de ciclododecanona.

### 1.2.2. AMB $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$

S'addicionaren 260  $\mu\text{L}$  (863 mg, 3.22 mmol) de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  a una suspensió formada per 385 mg (5.89 mmol) de Zn en pols en 6.5 mL de THF anh. i la barreja es mantingué en agitació a 25 °C durant 30 min. Després, el cru de reacció es refredà a 0 °C, s'hi afegiren 0.75 mL (142 mg, 0.75 mmol) d'una solució de  $\text{TiCl}_4$  1.0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i l'agitació es continuà durant 30 min a 25 °C. Passat aquest temps, s'hi adicionaren, mitjançant una cànula, 118 mg (0.65 mmol) de ciclododecanona i 100  $\mu\text{L}$  (78 mg, 1.3 mmol) d' $^i\text{PrOH}$  anh. dissolts en 2.5 mL de THF. La reacció se seguí per ccf. Després de 22 h, es diluí el cru de reacció amb  $\text{Et}_2\text{O}$  i HCl 2 M i s'extragué primer amb  $\text{H}_2\text{O}$  i després amb solució saturada de NaCl. S'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  i s'eliminà el dissolvent. La cromatografia en columna del residu obtingut forní 69 mg (60%) de **57**.

## 1.3 INTENTS DE METILENACIÓ DE L'ERITROMICINA A

### 1.3.1. AMB $\text{TiCl}_4/\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$

#### 1.3.1.1. Amb 1 eq. de barreja metilenant

S'afegiren, a 25 °C i sota atmosfera inert, 140  $\mu\text{L}$  (465 mg, 1.73 mmol) de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  a una suspensió formada per 200 mg (3.06 mmol) de Zn en pols en 3 mL de THF anh. Després de 30 min, s'hi adicionaren, a 0 °C, 410  $\mu\text{L}$  (78 mg, 0.41 mmol) d'una solució 1.0 M de  $\text{TiCl}_4$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La suspensió, de color negre, es mantingué durant 45 min més a 25 °C. A continuació s'addicionà, mitjançant una cànula, a una altra solució de 250 mg (0.34 mmol) d'eritromicina A en 2 mL de THF anh. i el cru resultant es mantingué en agitació, a 25 °C durant una nit. Després, el cru es diluí amb  $\text{Et}_2\text{O}$ , gel i HCl 1 M i se separaren les fases. La fase aquosa es va basificar amb NaOH 2 M fins a pH = 9.0 i s'extragué tres vegades amb

Et<sub>2</sub>O. S'ajuntaren les fases orgàniques provinents de l'extracció a pH = 9.0 i s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub>. Es comprovà per ccf que l'eritromicina A era el component majoritari del cru de reacció.

### 1.3.1.2. Amb 3 eq. de barreja metilènant

S'addicionaren, a 25 °C i sota atmosfera inert d'Ar, 200 µL (664 mg, 2.48 mmol) de CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> a una suspensió formada per 300 mg (4.59 mmol) de Zn en pols en 5 mL de THF anh. Després de 30 min, la suspensió es refredà a 0 °C i s'hi afegiren, gota a gota, 0.6 mL (114 mg, 0.6 mmol) d'una solució 1.0 M de TiCl<sub>4</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La barreja de reacció es mantingué 30 min més a 25 °C. La coloració de la suspensió canvià de gris a marró fosc. A continuació, s'hi adicionaren, mitjançant una cànula, 120 mg (0.16 mmol) d'eritromicina A dissolts en 5 mL de THF anh. Després d'una nit en agitació, el cru es diluí amb Et<sub>2</sub>O, gel i HCl 1 M i se separaren les fases. La fase aquosa es va basificar amb NaOH 2 M fins a pH = 9.0 i s'extragué tres vegades amb Et<sub>2</sub>O. S'ajuntaren les fases orgàniques i s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub>. El residu que va obtenir-se després de l'evaporació del dissolvent es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2). S'aïllaren, entre altres, 18 mg (15%) d'anhydroeritromicina A (**54**) i 47 mg (39%) de l'*N*-òxid de l'anhydroeritromicina A (**58**).

**Compost 54.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.52. **IR** (KBr): 3460 (ample), 2970, 2935, 1730. **RMN de <sup>1</sup>H<sup>63</sup>** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.82 (t, 3H, *J* = 7.4, H<sub>15</sub>), 1.07 (d, 3H, *J* = 6.6, 8-Me), 1.09 (d, 3H, *J* = 7.5, 2-Me), 1.13 (d, 3H, *J* = 7.5, 4-Me), 1.21 (s, 3H, Me), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.3, 5"-Me), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.0, 5'-Me), 1.30 (s, 3H, Me), 1.30 (d, 3H, *J* = 7.2, 10-Me), 1.43 (s, 3H, Me), 1.49 (dd, 1H, *J* = 11.7, *J* = 6.0, H<sub>7a</sub>), 1.53 (dd, 1H, *J* = 15.0, *J* = 4.8, H<sub>2'a</sub>), 1.68 (dq, 1H, *J* = 14.4, *J* = 7.4, *J* = 3.3, H<sub>14a</sub>), 1.70-1.78 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 2.01 (ddq, 1H, *J* = 14.3, *J* = 11.7, *J* = 7.3, H<sub>14b</sub>), 2.03-2.18 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.25-2.33 (m, 1H, H<sub>2'b</sub>), 2.30 (da, 1H, *J* = 14.4, H<sub>8</sub>), 2.37 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.44 (dd, 1H, *J* = 14.1, *J* = 12.0, H<sub>7b</sub>), 2.61 (ma, 1H, H<sub>3</sub>), 3.00 (d, 1H, *J* = 9.3, H<sub>4''</sub>), 3.07 (dq, 1H, *J* = 11.0, *J* = 7.4, H<sub>10</sub>), 3.24-3.32 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>), 3.27 (s, 3H, 3"-OMe), 3.43-3.55 (m, 3H, H<sub>5</sub>+H<sub>11</sub>+H<sub>5</sub>), 4.00 (dq, 1H, *J* = 9.3, *J* = 6.3, H<sub>5'</sub>), 4.25 (d, 1H, *J* = 7.2, H<sub>1'</sub>), 4.34 (dd, 1H, *J* = 7.2, *J* = 3.3, H<sub>3</sub>), 5.17 (dd, 1H, *J* = 12.4, *J* = 3.0, H<sub>13</sub>), 5.19 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>1''</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C<sup>63</sup>** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 10.9 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH), 43.4 (CH), 46.2 (CH), 49.3 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH), 65.0 (CH), 65.6 (CH), 69.4 (CH), 69.7 (CH), 72.7 (quat.), 76.3 (CH), 78.2 (CH), 81.5 (CH), 81.6 (quat.), 82.3 (quat.), 86.4 (CH), 87.3 (CH), 95.1 (CH), 103.3 (CH), 115.9 (quat.), 178.9 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 558.5 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 716.6 [M+1]<sup>+</sup>, 738.6 [M+23]<sup>+</sup>

**Compost 58.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.30. IR (KBr): 3440 (ample), 2975, 2935, 1730. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.84 (t, 3H,  $J = 7.4$ , H<sub>15</sub>), 1.07 (d, 3H,  $J = 6.9$ , 8-Me), 1.08 (d, 3H,  $J = 7.8$ , 2-Me), 1.14 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 4-Me), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 5"-Me), 1.21 (s, 3H), 1.26-1.31 (m, 9H), 1.43 (s, 3H) (6-Me, 10-Me, 12-Me, 5'-Me i 3"-Me), 1.49 (dd, 1H,  $J = 11.9$ ,  $J = 6.1$ , H<sub>7a</sub>), 1.52 (dd, 1H,  $J = 15.1$ ,  $J = 4.7$ , H<sub>2'a</sub>), 1.68 (dq, 1H,  $J = 14.1$ ,  $J = 7.3$ ,  $J = 3.2$ , H<sub>14a</sub>), 1.9-2.1 (m, 2H, H<sub>14b</sub>+H<sub>4'b</sub>), 2.16 (dq, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J = 4.8$ , H<sub>4</sub>), 2.28 (d, 1H, H<sub>2'b</sub>), 2.3-2.5 (m, 2H, H<sub>7b</sub>+H<sub>8</sub>), 2.99 (d, 1H,  $J = 9.3$ , H<sub>4''</sub>), 3.11 (dq, 1H,  $J = 10.8$ ,  $J = 7.2$ , H<sub>10</sub>), 3.21 (s, 3H), 3.27 (s, 6H) (3"-OMe+Me<sub>1</sub>Me<sub>2</sub>N→O), 3.27-3.43 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>), 3.44 (d, 1H,  $J = 4.5$ , H<sub>5</sub>), 3.48 (d, 1H,  $J = 11.1$ , H<sub>11</sub>), 3.61 (dq, 1H,  $J = 10.4$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 1.5$ , H<sub>5'</sub>), 3.80 (dd, 1H,  $J = 7.2$ ,  $J = 9.9$ , H<sub>2</sub>), 4.00 (dq, 1H,  $J = 9.3$ ,  $J = 6.3$ , H<sub>5''</sub>), 4.33-4.38 (m, 2H, H<sub>3</sub>+H<sub>1</sub>), 5.15 (dd, 1H,  $J = 11.7$ ,  $J = 3.0$ , H<sub>13</sub>), 5.21 (d, 1H,  $J = 4.5$ , H<sub>1'</sub>), RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  10.9 (CH<sub>3</sub>), 12.3 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 42.6 (CH), 45.7 (CH), 49.3 (CH<sub>3</sub>), 51.3 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>3</sub>), 65.0 (CH), 67.6 (CH), 70.6 (CH), 72.8 (quat.), 76.1 (CH), 76.6 (CH), 78.3 (CH), 81.0 (CH), 81.4 (quat.), 82.5 (quat.), 86.8 (CH), 87.3 (CH), 94.8 (CH), 102.6 (CH), 116.0 (quat.), 179.2 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>): 732.7 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 1.3.1.4. Reducció de 58: obtenció de 54

Es dissolgueren 40 mg (55  $\mu\text{mol}$ ) de **58** i 145 mg (0.55 mmol) de Ph<sub>3</sub>P en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 48 h a t.a., s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda i es purificà el residu obtingut per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2). S'aïllaren 30 mg (77%) de **54**.

### 1.3.2. AMB Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub>

#### 1.3.2.1. Metilenació de l'eritromicina A

Es van dissoldre, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 200 mg (0.27 mmol) d'eritromicina A en 2 mL d'una solució 0.5 M de Cp<sub>2</sub>TiMe<sub>2</sub> (208 mg, 1.00 mmol) en THF i la mescla s'escalfà a reflux durant 14 h. L'anàlisi (ccf, RMN de <sup>1</sup>H) del cru resultant no va permetre d'identificar el producte desitjat.

La reacció es repetí emprant toluè com a dissolvent amb resultats idèntics als descrits anteriorment.

#### 1.3.2.2. Metilenació de l'eritromicina A sililada

##### Sililació de l'eritromicina A

Es dissolgueren 100 mg (0.14 mmol) d'eritromicina A i 6 mg (0.05 mmol) de DMAP en 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A aquesta solució s'hi addicionaren 290  $\mu\text{L}$  (222 mg, 1.37 mmol)

d'HMDS i 175  $\mu\text{L}$  (150 mg, 1.38 mmol) de TMSCl. Després de 18 h d'agitació a t.a., s'elimina el dissolvent i el residu obtingut s'empra directament en la reacció que es descriu a continuació.

### **Intent de metilenció de l'eritromicina A sililada**

Se seguí el mateix procediment experimental descrit a l'apartat 1.3.2.1. amb el residu procedent de la sililació de l'eritromicina i 2 mL (208 mg, 1.00 mmol) d'una solució 0.5 M de  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  en THF. Després d'una nit a reflux, es comprovà (ccf,  $^1\text{H}$ ) que el material de partida havia romàs inalterat.

## **2. PREPARACIÓ DE N-(3-HIDROXIPROPIL)ERITROMICILAMINA (62) I DE 10-DIHIDRO-10-DEOXO-11-N-(3-HIDROXIPROPIL)-11-AZAERITROMICINA A (68)**

### **2.1. PREPARACIÓ DE N-(3-HIDROXIPROPIL)ERITROMICILAMINA A (62)<sup>64</sup>**

#### **2.1.1. (9E)-OXIMA DE L'ERITROMICINA A (60)**

##### **2.1.1.1. Mètode A<sup>66</sup>**

Es pesaren 15.008 g (20.45 mmol) d'eritromicina A, 7.354 g (105.83 mmol) d'hidroclorur d'hidroxilamina i 10.537 g (53.39 mmol) de  $\text{BaCO}_3$  i es van dissoldre en 75 mL de MeOH anh. sota atmosfera inert de  $\text{N}_2$ . Després, s'escalfà la mescla de reacció a reflux durant 25 h, es filtrà el  $\text{BaCl}_2$  format i es reduí el volum a una tercera part. El sòlid precipitat es filtrà i es cristal·litzà en MeOH. Van obtenir-se 6.730 g d'hidroclorur de la (9E)-oxima de l'eritromicina A que es dissolgueren en  $\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{CHCl}_3$ . El pH de la mescla s'ajustà a 9.0 amb  $\text{NH}_4\text{OH}$  i es va extreure amb  $\text{CHCl}_3$ . S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i s'elimina el dissolvent. Van obtenir-se 5.628 g (37%) de la (9E)-oxima de l'eritromicina A (60).

##### **2.1.1.2. Mètode B<sup>67</sup>**

S'afegiren 44.832 g (0.65 mol) d'hidroclorur d'hidroxilamina a una solució formada per 20.000 g (27.25 mmol) d'eritromicina A en 100 mL de piridina anh. La mescla resultant es mantingué en agitació durant 28 h. Després, s'elimina el dissolvent a sequetat fins que es va obtenir un sòlid blanc. Aquest es deixà en agitació amb 120 mL d'EtOH durant una nit. Posteriorment es filtrà el sòlid i es rentà amb EtOH calent. El filtrat i les aigües de rentat es

combinaren i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu que va obtenir-se s'agità amb 170 mL d'H<sub>2</sub>O durant 2.5 h. El sòlid precipitat es filtrà, es rentà amb H<sub>2</sub>O i es deixà a l'estufa de buit, a temperatura ambient, fins a pes constant. S'afegiren a aquest sòlid 200 mL d'una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mescla es mantingué en agitació mentre el pH s'ajustava a 9.5 per addició de NaOH 2 M. Se separaren les fases i i s'extragué la fase aquosa amb 100 mL d'AcOEt i 100 mL d'Et<sub>2</sub>O. S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. El sòlid així obtingut es va dissoldre en 50 mL d'AcOEt calent i es diluí amb 80 mL d'hexà calent. La solució es deixà durant un cap de setmana a la nevera. Els cristalls que es formaren es filtraren, es rentaren amb hexà a 0 °C i s'assecaren a l'estufa de buit a temperatura ambient fins a pes constant. Es van obtenir 16.946 g (83%) de la (9*E*)-oxima de l'eritromicina A (**60**).

**Oxima 60.** Sòlid blanc. *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.27. **IR** (KBr): 3450 (ample), 2975, 2940, 1735. **RMN de <sup>1</sup>H<sup>67</sup>** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 0.84 (t, 3H, *J* = 7.4, H<sub>15</sub>), 1.05 (d, 3H, *J* = 6.6, 8-Me), 1.10 (d, 3H, *J* = 7.5, 4-Me), 1.14 (s, 3H, 12-Me), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.9) 1.17 (d, 3H, *J* = 6.0) 1.19 (d, 3H, *J* = 6.6) (2-Me, 10-Me i 5'-Me), 1.23 (s, 3H, 3''-Me), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.0, 5''-Me), 1.45 (s, 3H, 6-Me), 1.46-1.58 (m, 2H, H<sub>7b</sub>+H<sub>14a</sub>), 1.58 (dd, 1H, *J* = 15.0, *J* = 5.1, H<sub>2''a</sub>), 1.72 (ddd, 1H, *J* = 12.6, *J* = 3.9, *J* = 2.1, H<sub>4''b</sub>), 1.89 (dq, 1H, *J* = 14.3, *J* = 7.6, *J* = 2.2, H<sub>14b</sub>), 1.98-2.03 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.32 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.42 (d, 1H, *J* = 15.0, H<sub>2''b</sub>), 2.65-2.76 (m, 2H, H<sub>10</sub>+H<sub>3</sub>), 2.92 (dq, 1H, *J* = 9.3, *J* = 7.2, H<sub>2</sub>), 3.01 (d, 1H, *J* = 9.6, H<sub>4''</sub>), 3.23 (dd, 1H, *J* = 10.3, *J* = 7.4, H<sub>2</sub>), 3.33 (s, 3H, 3''-OMe), 3.58 (d, 1H, *J* = 6.9, H<sub>5</sub>), 3.67 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 3.68-3.76 (m, 2H, H<sub>8</sub>+H<sub>5</sub>), 3.98 (d, 1H, *J* = 9.0, H<sub>3</sub>), 4.15 (dq, 1H, *J* = 9.6, *J* = 6.0, H<sub>5''</sub>), 4.48 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>1</sub>), 5.19 (dd, 1H, *J* = 11.1, *J* = 2.1, H<sub>13</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C<sup>65</sup>** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.4 MHz): δ 9.3 (CH<sub>3</sub>), 10.8 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH), 40.5 (CH<sub>3</sub>), 44.4 (CH), 49.1 (CH<sub>3</sub>), 64.8 (CH), 65.1 (CH), 67.2 (CH), 70.6 (CH), 70.9 (CH), 72.5 (quat.), 74.3 (quat.), 74.5 (quat.), 76.2 (CH), 77.6 (CH), 78.6 (CH), 82.4 (CH), 95.6 (CH), 102.2 (CH), 169.6 (quat.), 175.0 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 591.5 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 749.5 [M+1]<sup>+</sup>.

### 2.1.2. ERITROMICILAMINA A (**61**)<sup>68</sup>

S'addicionaren, sota atmosfera de N<sub>2</sub> i durant 1 h, 2.55 mL (455 mg, 2.95 mmol) d'una solució al 15% de TiCl<sub>3</sub> en HCl al 10 % a una solució formada per 1.000 g (1.33 mmol) de **60**, 1.000 g (12.97 mmol) de NH<sub>4</sub>OAc i 252 mg (4.01 mmol) de NaBH<sub>3</sub>CN en 20 mL de MeOH anh. El cru de reacció es deixà en agitació durant una nit a t.a. Després, es diluí amb H<sub>2</sub>O i es rentà amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El pH s'ajustà a 9.5 amb NaOH 2 M i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residu obtingut després de l'eliminació del dissolvent es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2). S'aïllaren 637 mg (65%) de **61**.

**Amina 61.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  90:10:2): 0.23. **IR** (KBr): 3480 (ample), 2975, 2940, 1735, 1600. **RMN de  $^1\text{H}^{97}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 1.10 (s, 3H, 12-Me), 1.10 (d, 3H,  $J = 7.5$ , 4-Me), 1.14 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 10-Me), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.9$ , 8-Me), 1.20 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 2-Me), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.0$ , 5'-Me), 1.23 (s, 3H, 6-Me), 1.25 (s, 3H, 3''-Me), 1.30 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 5''-Me), 1.35 (dd, 1H,  $J = 14.1$ ,  $J = 8.1$ ,  $\text{H}_{7a}$ ), 1.49 (ddq, 1H,  $J = 14.3$ ,  $J = 9.3$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{H}_{14a}$ ), 1.60 (dd, 1H,  $J = 15.2$ ,  $J = 4.9$ ,  $\text{H}_{2'a}$ ), 1.67 (ddd, 1H,  $J = 12.9$ ,  $J = 3.6$ ,  $J = 2.1$ ,  $\text{H}_{4'b}$ ), 1.69-1.74 (m, 1H,  $\text{H}_{7b}$ ), 1.90-1.94 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.95 (dq, 1H,  $J = 14.4$ ,  $J = 7.5$ ,  $J = 3.3$ ,  $\text{H}_{14b}$ ), 2.01-2.14 (m, 2H,  $\text{H}_8+\text{H}_{10}$ ), 2.30 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.40 (d, 1H,  $J = 15.6$ ,  $\text{H}_{2'b}$ ), 2.48 (ddd, 1H,  $J = 12.2$ ,  $J = 10.3$ ,  $J = 3.3$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.71 (dd, 1H,  $J = 6.3$ ,  $J = 1.5$ ,  $\text{H}_9$ ), 2.75 (qd, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J_{2,3} = 4.8$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.05 (t, 1H,  $J = 9.0$ ,  $\text{H}_{4''}$ ), 3.29 (dd, 1H,  $J = 10.2$ ,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.35 (s, 3H, 3''-OMe), 3.57 (dq, 1H,  $J = 11.2$ ,  $J = 5.7$ ,  $J = 1.8$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.71 (d, 1H,  $J = 6.3$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.79 (sa, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.00 (dq, 1H,  $J = 9.1$ ,  $J = 6.2$ ,  $\text{H}_{5''}$ ), 4.11 (dd, 1H,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.8$ ,  $\text{H}_3$ ), 4.59 (d, 1H,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.83 (dd, 1H,  $J = 9.1$ ,  $J = 2.9$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 5.05 (d, 1H,  $J = 3.9$ ,  $\text{H}_{1''}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}^{97}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  9.3 ( $\text{CH}_3$ ), 11.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (CH), 33.7 (CH), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_3$ ), 42.2 (CH), 44.4 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_3$ ), 63.3 (CH), 65.2 (CH), 65.8 (CH), 69.2 (CH), 70.1 (CH), 70.8 (CH), 72.7 (quat.), 74.2 (quat.), 75.5 (quat.), 77.4 (CH), 77.8 (CH), 78.3 (CH), 83.1 (CH), 95.4 (CH), 102.4 (CH), 177.0 (CO). **EM (FAB $^+$ )**: 735.8  $[\text{M}+1]^+$ .

### 2.1.3. N-(3-HIDROXIPROPIL)ERITROMICILAMINA A (62)<sup>64</sup>

Es van dissoldre, sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , 562 mg (0.77 mmol) de **61** en 4 mL de MeOH anh., s'hi adicionaren 70  $\mu\text{L}$  (59 mg, 1.05 mmol) d'acroleïna i la mescla resultant es mantingué en agitació durant 2 h a temperatura ambient. Després, s'afegiren 55 mg (excés) de  $\text{NaBH}_4$  al cru de reacció i aquest es deixà en agitació durant 75 min a la mateixa temperatura. A continuació s'eliminà el dissolvent i el sòlid obtingut es dissolgué en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . S'ajustà el pH de la fase aquosa a 5.0 per addició de HCl 2 M i se separaren les fases. La fase aquosa es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dues vegades més. Es repetiren les extraccions a pH = 6.0 i 9.0. S'afegí  $\text{H}_2\text{O}$  a la fracció orgànica provinent de l'extracció a pH = 6.0 i es repetiren les extraccions a pH = 5.0, 6.0 i 9.0. S'ajuntaren les fraccions provinents de les extraccions a pH = 9.0, s'assecaren amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i se n'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. Es van obtenir 280 mg (46%) de **62**.

**Compost 62.** Escuma blanca.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  90:10:2): 0.30. **IR** (KBr): 3450 (ample), 2970, 2940, 1735, 1710. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.88 (t, 3H,  $J = 7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 1.02 (d, 3H,  $J = 6.9$ , 8-Me), 1.11 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 4-Me), 1.12 (s, 3H), 1.16 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 10-Me), 1.20 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 2-Me), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 5'-Me), 1.24 (s, 3H), 1.25 (m, 1H,  $\text{H}_{4'a}$ ), 1.32 (s, 3H), 1.32 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 5''-Me), 1.41-1.72 (m, 4H,  $\text{H}_{7b}+\text{H}_{14a}+\text{H}_{2'a}+\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.66 (ddd, 1H,  $J = 12.8$ ,  $J = 3.9$ ,  $J = 1.8$ ,  $\text{H}_{4'b}$ ), 1.78-1.98 (m, 2H,  $\text{H}_4+\text{CH}_x\text{H}_y\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.95 (dq, 1H,  $J = 14.4$ ,  $J = 7.4$ ,  $J = 2.1$ ,  $\text{H}_{14b}$ ), 2.07-2.16 (m, 1H,



H<sub>10</sub>), 2.20-2.29 (m, 2H, H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>), 2.29 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.36 (d, 1H, *J* = 15.3, H<sub>2''b</sub>), 2.41-2.54 (m, 2H, H<sub>3</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>NH), 2.82-3.00 (m, 2H, H<sub>2</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>NH), 3.03 (t, 1H, *J* = 9.6, H<sub>4''</sub>), 3.25 (dd, 1H, *J* = 10.2, *J* = 7.2, H<sub>2'</sub>), 3.32 (s, 3H, 3''-OMe), 3.49 (dq, 1H, *J* = 10.6, *J* = 6.3, *J* = 2.0, H<sub>5'</sub>), 3.61 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>5</sub>), 3.68-3.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.79 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 4.04 (dq, 1H, *J* = 9.3, *J* = 6.2, H<sub>5''</sub>), 4.22 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>3</sub>), 4.44 (d, 1H, *J* = 7.2, H<sub>1'</sub>), 4.64 (dd, 1H, *J* = 10.2, *J* = 1.8, H<sub>13</sub>), 4.97 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>1''</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 9.2 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH), 30.9 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH), 40.2 (CH<sub>3</sub>), 44.8 (CH), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH), 65.6 (CH), 68.9 (CH), 70.2 (CH), 70.9 (CH), 71.2 (CH), 72.6 (quat.), 74.0 (quat.), 76.1 (quat.), 77.9 (CH), 78.3 (CH), 80.0 (CH), 83.5 (CH), 96.3 (CH), 103.2 (CH), 177.8 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 793.9 [M+1]<sup>+</sup>.

## 2.2. PREPARACIÓ DE 9a-AZA-9-DESOXO-9a-(3-HIDROXIPROPIL)-9a-HOMOERITROMICINA A (68) I D'AZITROMICINA (65)

### 2.2.1. 9A-AZA-6-DESOXI-9-DESOXO-9,9A-DIDESHIDRO-6,9-EPOXI-9A-HOMOERITROMICINA A (63)<sup>65</sup>

Sobre una solució de 2.000 g (2.67 mmol) de **60** en 25 mL d'acetona s'afegiren gota a gota, durant 2 h i a 0-5 °C solucions formades per 1.526 g (8.00 mmol) de clorur de tosíl en 14 mL d'acetona i 1.345 g de NaHCO<sub>3</sub> (16.01 mmol) en 45 mL d'H<sub>2</sub>O. La mescla de reacció es deixà agitant a la mateixa temperatura durant 2 h. Passat aquest temps, s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, es dissolgué el residu obtingut en H<sub>2</sub>O i s'ajustà el pH a 5.5. La fase aquosa es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es repetiren les extraccions a pH = 6.0 i pH = 8.0. El residu obtingut per evaporació de la fracció a pH = 6.0 es va dissoldre en H<sub>2</sub>O i es va reextreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (a pH = 5.5, 6.0 i 8.0). S'ajuntaren les dues fraccions provinents de l'extracció a pH = 8.0, s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. Es van obtenir 1.436 g (74%) de **63**.

**Iminoèter 63.** Sòlid blanc. **IR** (KBr): 3475 (ample), 2975, 2940, 1735, 1710. **RMN de <sup>1</sup>H**<sup>98</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.4, H<sub>15</sub>), 1.10 (s, 3H, 12-Me), 1.13 (d, 3H, *J* = 7.5, 4-Me), 1.20 (d, 3H, *J* = 7.2, 2-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 7.2, 8-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.3, 5'-Me), 1.25-1.30 (m, 3H, 10-Me+H<sub>4'a</sub>+3''-Me), 1.32 (d, 3H, *J* = 6.3, 5''-Me), 1.45 (s, 3H, 6-Me), 1.49 (dq, 1H, *J* = 14.4, *J* = 7.2, *J* = 3.3, H<sub>14a</sub>), 1.59-1.73 (m, 3H, H<sub>7a</sub>+H<sub>4'b</sub>+H<sub>2''a</sub>), 1.83-1.96 (m, 2H, H<sub>4</sub>+H<sub>14b</sub>), 2.03 (dd, 1H, *J* = 12.9, *J* = 8.7, H<sub>7b</sub>), 2.31 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.43 (d, 1H, *J* = 15.6, H<sub>2''b</sub>), 2.47 (ddd, 1H, *J* = 12.3, *J* = 10.2, *J* = 3.9, H<sub>3'</sub>), 2.74 (qd, 1H, *J* = 7.2, *J* = 2.9, H<sub>2</sub>), 2.87 (ddq, 1H, *J* = 10.2, *J* = 8.4, *J* = 7.2, H<sub>8</sub>), 3.08 (t, 1H, *J* = 9.8, H<sub>4''</sub>), 3.21 (dd, 1H, *J* = 10.2, *J* = 7.2, H<sub>2'</sub>), 3.36 (s, 3H, 3''-OMe), 3.55 (dq, 1H, *J* = 10.9, *J* = 6.2, *J* = 1.8, H<sub>5'</sub>), 3.67-3.81 (m, 2H, H<sub>10</sub>+H<sub>11</sub>), 3.94 (d, 1H, *J* = 7.2, H<sub>5</sub>), 3.98 (t, 1H, *J* = 2.7, H<sub>3</sub>), 4.01 (dq, 1H, *J* =

9.3,  $J = 6.2$ ,  $H_{5''}$ ), 4.48 (d, 1H,  $J = 7.2$ ,  $H_{1'}$ ), 4.91 (dd, 1H,  $J = 10.4$ ,  $J = 2.2$ ,  $H_{13}$ ), 5.17 (d, 1H,  $J = 4.8$ ,  $H_{1''}$ ). **RMN de  $^{13}C^{65}$**  ( $CDCl_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  9.1 ( $CH_3$ ), 11.1 ( $CH_3$ ), 13.2 ( $CH_3$ ), 16.0 ( $CH_3$ ), 17.3 ( $CH_3$ ), 18.2 ( $CH_3$ ), 18.2 ( $CH_3$ ), 21.3 ( $CH_3$ ), 21.4 ( $CH_2$ ), 21.6 ( $CH_3$ ), 25.7 ( $CH_3$ ), 28.4 ( $CH_2$ ), 34.5 ( $CH_2$ ), 35.1 (CH), 37.0 ( $CH_2$ ), 40.3 ( $CH_3$ ), 42.7 (CH), 44.4 (CH), 49.4 ( $CH_3$ ), 52.4 (CH), 65.6 (CH), 65.8 (CH), 68.9 (CH), 70.6 (CH), 72.4 (CH), 73.0 (quat.), 75.0 (quat.), 76.2 (CH), 77.9 (CH), 78.0 (CH), 79.2 (CH), 87.2 (quat.), 94.5 (CH), 102.7 (CH), 163.9 (quat.), 178.5 (CO). **EM (FAB $^+$ )**: 573.2 [M-Clad+1] $^+$ , 731.4 [M+1] $^+$ .

### 2.2.2. 9A-AZA-9-DESOXO-9A-HOMOERITROMICINA A (64) $^{65}$

S'addicionaren 1.154 g (30.50 mmol) de  $NaBH_4$  durant 4 h i a 0-5 °C a una solució formada per 1.130 g (1.55 mmol) de **63** en 28 mL de MeOH anh. Després, es deixà la solució agitant a t.a. durant 24 h. Passat aquest temps es bombollejà a través de la mescla de reacció un corrent de  $CO_2$  durant 10 min. A continuació, es filtrà el sòlid precipitat, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es va dissoldre en  $CHCl_3$  i  $H_2O$ . El pH de la mescla s'ajustà a 2.5 amb HCl 2 M i es deixà en agitació durant 15 min. Després, el pH s'ajustà a 6.0 amb NaOH 2 M, se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb  $CHCl_3$ . Les extraccions es repetiren a pH = 6.5 i pH = 8.0. El residu obtingut per evaporació de la fracció orgànica procedent de l'extracció a pH = 8.0 es dissolgué en  $Et_2O$  i es deixà en agitació durant 2 h a 0 °C. Després es filtrà el sòlid insoluble i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. Van obtenir-se 670 mg (59%) de **64**.

**Amina 64.** Escuma blanca. **R<sub>f</sub>** ( $CH_2Cl_2$ :MeOH: $NH_4OH$  90:10:2): 0.46. **IR** (KBr): 3465 (ample), 2970, 2940, 1730. **RMN de  $^1H^{99}$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.88 (t, 3H,  $J = 7.4$ ,  $H_{15}$ ), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.6$ , 8-Me), 1.06 (d, 3H,  $J = 7.8$ , 4-Me), 1.08 (s, 3H, 12-Me), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.6$ , 10-Me), 1.21 (d, 3H,  $J = 7.5$ , 2-Me), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.0$ , 5'-Me), 1.25 (s, 3H, 3''-Me), 1.30 (s, 3H, 6-Me), 1.33 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 5''-Me), 1.41 (dd, 1H,  $J = 14.7$ ,  $J = 7.5$ ,  $H_{7a}$ ), 1.49 (ddq, 1H,  $J = 14.1$ ,  $J = 10.5$ ,  $J = 7.2$ ,  $H_{14a}$ ), 1.58 (dd, 1H,  $J = 15.1$ ,  $J = 5.0$ ,  $H_{2''a}$ ), 1.67 (ddd, 1H,  $J = 12.6$ ,  $J = 3.8$ ,  $J = 1.9$ ,  $H_{4''b}$ ), 1.75 (d, 1H,  $J = 14.7$ ,  $H_{7b}$ ), 1.72-1.98 (m, 4H,  $H_4+H_8+H_{9a}+H_{14a}$ ), 2.17 (d, 1H,  $J = 10.5$ , 4''-OH), 2.29 (s, 6H,  $NMe_2$ ), 2.35 (d, 1H,  $J = 15.3$ ,  $H_{2''b}$ ), 2.45 (ddd, 1H,  $J = 12.1$ ,  $J = 10.4$ ,  $J = 3.7$ ,  $H_3$ ), 2.59 (qd, 1H,  $J = 6.9$ ,  $J = 1.5$ ,  $H_{10}$ ), 2.79 (qd, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J = 4.8$ ,  $H_2$ ), 3.04 (t, 1H,  $J = 9.9$ ,  $H_{4''}$ ), 3.24 (dd, 1H,  $J = 10.0$ ,  $J = 7.4$ ,  $H_2$ ), 3.34 (s, 3H, 3''-OMe), 3.47 (d, 1H,  $J = 1.8$ ,  $H_{11}$ ), 3.51 (dq, 1H,  $J = 10.6$ ,  $J = 6.1$ ,  $J = 1.9$ ,  $H_5$ ), 3.66 (d, 1H,  $J = 7.2$ ,  $H_5$ ), 4.08 (dq, 1H,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.1$ ,  $H_{5''}$ ), 4.35 (dd, 1H,  $J = 4.7$ ,  $J = 1.9$ ,  $H_3$ ), 4.43 (d, 1H,  $J = 7.2$ ,  $H_{1'}$ ), 4.73 (dd, 1H,  $J = 10.3$ ,  $J = 2.3$ ,  $H_{13}$ ), 5.07 (d, 1H,  $J = 4.5$ ,  $H_{1''}$ ). **RMN de  $^{13}C^{99}$**  ( $CDCl_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  9.0 ( $CH_3$ ), 11.0 ( $CH_3$ ), 13.9 ( $CH_3$ ), 14.8 ( $CH_3$ ), 16.1 ( $CH_3$ ), 18.2 ( $CH_3$ ), 20.9 ( $CH_2$ ), 21.2 ( $CH_3$ ), 21.5 ( $CH_3$ ), 21.8 ( $CH_3$ ), 27.3 ( $CH_3$ ), 28.7 ( $CH_2$ ), 29.8 (CH), 34.7 ( $CH_2$ ), 40.2 ( $CH_3$ ), 42.0 ( $CH_2$ ), 42.0 (CH), 45.2 (CH), 49.3 ( $CH_3$ ), 56.7 (CH), 57.1 ( $CH_2$ ), 65.3 (CH), 65.6 (CH), 68.5 (CH), 70.8 (CH), 72.8 (quat.), 73.1 (CH), 73.6 (quat.), 73.7 (quat.), 77.2 (CH), 77.8 (CH), 78.0 (CH), 83.2 (CH), 94.8 (CH), 102.8 (CH), 178.4 (CO). **EM (FAB $^+$ )**: 577.5 [M-Clad+1] $^+$ , 735.6 [M+1] $^+$ .

### 2.2.3. AZITROMICINA (65)<sup>69</sup>

Es van addicionar 21  $\mu\text{L}$  (8 mg, 0.28 mmol) d'una solució aquosa de formaldehid al 37% i 21  $\mu\text{L}$  d'àcid fòrmic (25 mg, 0.28 mmol) a una solució formada per 200 mg (0.27 mmol) de **64** en 1.6 mL de  $\text{CHCl}_3$  i s'escalfà la barreja resultant a reflux durant una nit. Després, es diluí el cru amb  $\text{H}_2\text{O}$ , s'ajustà el pH de la fase aquosa a 5.0, se separaren les fases i la fase aquosa es rentà amb  $\text{CHCl}_3$ . A continuació, es reajustà el pH a 7.5 i es feren extraccions amb  $\text{CHCl}_3$ . S'ajuntaren les fases orgàniques provinents de l'extracció a pH = 7.5, s'assecaren amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i s'eliminà el dissolvent. Van obtenir-se 172 mg (84%) d'azitromicina (**65**).

**Compost 65.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:2): 0.44. **IR** (KBr): 3485 (ample), 2975, 2930, 1730. **RMN de  $^1\text{H}^{100}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 8-Me), 1.05 (d, 3H,  $J = 7.5$ , 4-Me), 1.09 (s, 3H, 12-Me), 1.09 (d, 3H,  $J = 6.9$ , 10-Me), 1.20 (d, 3H,  $J = 7.5$ , 2-Me), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.0$ , 5'-Me), 1.25 (s, 3H, 3''-Me), 1.32 (s, 3H, 6-Me), 1.33 (d, 3H,  $J = 6$ , 5''-Me), 1.47 (ddq, 1H,  $J = 14.4$ ,  $J = 9.9$ ,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_{14a}$ ), 1.59 (dd, 1H,  $J = 15.0$ ,  $J = 5.1$ ,  $\text{H}_{2''a}$ ), 1.67 (ddd, 1H,  $J = 12.8$ ,  $J = 3.8$ ,  $J = 2.0$ ,  $\text{H}_{4b}$ ), 1.80 (d, 1H,  $J = 14.7$ ,  $\text{H}_{7b}$ ), 1.90 (dq, 1H,  $J = 14.4$ ,  $J = 7.7$ ,  $J = 2.5$ ,  $\text{H}_{14b}$ ), 2.18-1.97 (m, 3H,  $\text{H}_4+\text{H}_8+\text{H}_{9a}$ ), 2.30 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.32 (s, 1H,  $\text{NMe}$ ), 2.36 (d, 1H,  $J = 15.6$ ,  $\text{H}_{2''b}$ ), 2.45 (ddd, 1H,  $J = 12.3$ ,  $J = 10.2$ ,  $J = 3.9$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.53 (d, 1H,  $J = 9.9$ ,  $\text{H}_{9b}$ ), 2.70 (qd, 1H,  $J = 7.0$ ,  $J = 1.4$ ,  $\text{H}_{10}$ ), 2.76 (qd, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J = 4.2$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.04 (t, 1H,  $J = 9.0$ ,  $\text{H}_{4''}$ ), 3.24 (dd, 1H,  $J = 10.1$ ,  $J = 7.3$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.35 (s, 3H, 3''-OMe), 3.52 (dq, 1H,  $J = 10.8$ ,  $J = 6.2$ ,  $J = 1.8$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.65 (d, 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.69 (sa, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.09 (dq, 1H,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.3$ ,  $\text{H}_{5''}$ ), 4.29 (dd, 1H,  $J = 4.1$ ,  $J = 2.0$ ,  $\text{H}_3$ ), 4.44 (d, 1H,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.70 (dd, 1H,  $J = 9.9$ ,  $J = 2.4$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 5.15 (d, 1H,  $J = 4.8$ ,  $\text{H}_1$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}^{100}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  7.4 ( $\text{CH}_3$ ), 9.0 ( $\text{CH}_3$ ), 11.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 (CH), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_3$ ), 40.3 ( $\text{CH}_3$ ), 42.1 (CH), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_3$ ), 62.4 (CH), 65.5 (CH), 65.8 (CH), 68.7 (CH), 70.1 ( $\text{CH}_2$ ), 70.8 (CH), 72.9 (quat.), 73.6 (quat.), 73.8 (CH), 74.2 (quat.), 77.4 (CH), 77.8 (CH), 78.1 (CH), 83.4 (CH), 94.6 (CH), 102.9 (CH), 178.7 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 592 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 750 [M+1]<sup>+</sup>.

### 2.2.4. ALQUILACIÓ DE **64**

#### 2.2.4.1. Amb acroleïna

*Emprant un lleuger excés d'acroleïna a rt i a 50 °C*

Es van dissoldre, sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , 50 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) de **64** en 2 mL de MeOH anh. i s'hi addicionaren 6  $\mu\text{L}$  (5 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) d'acroleïna. Després de 20 h no s'aprecià la formació de cap nou producte per ccf. S'afegiren 10  $\mu\text{L}$  (8 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) més d'acroleïna al cru de reacció i aquest es deixà reaccionar durant 24 h més. Transcorregut aquest temps s'observà, per ccf del cru, la existència gairebé exclusiva de material de partida.

Es repetí la prova anterior escalfant el cru de reacció a 50 °C. Després d'una nit no s'observà, per ccf, la formació del producte desitjat.

### **Emprant acroleïna com a dissolvent a 50 °C i a 80 °C**

Es van dissoldre 75 mg (102 µmol) de **64** en 1.4 mL d'acroleïna i la mescla resultant es mantingué en agitació durant 18h a 50 °C. Transcorregut aquest temps la ccf del cru indicava la presència majoritària de material de partida.

La prova anterior es repetí a 80 °C i en un tub tancat. No s'observà, per ccf, la formació de cap producte derivat de la reacció de l'amina **64**.

### **2.2.4.2. Amb acrilonitril: preparació de 9a-aza-9a-(3-cianoetil)-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (66)**

Es van dissoldre 70 mg (95 µmol) de **64** en 3 mL d'acrilonitril i la mescla resultant s'escalfà a reflux fins que per ccf s'observà la desaparició completa del material de partida (21 h). A continuació s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 98:2:2). S'obtingueren 59 mg (79%) de **66**.

**Compost 66.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.61. **IR** (KBr): 3480 (ample), 2990, 2920, 2240, 1730. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.91 (t, 3H, *J* = 7.4, H<sub>15</sub>), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6, 8-Me), 1.08 (s, 3H, 12-Me), 1.09 (d, 3H, *J* = 7.5), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.9) (4-Me i 10-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 7.2, 2-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.6, 5'-Me), 1.25 (s, 3H, 3"-Me), 1.31 (s, 3H, 6-Me), 1.32 (d, 3H, *J* = 7.8, 5"-Me), 1.51 (dq, 1H, *J* = 14.2, *J* = 10.0, *J* = 7.1, H<sub>14a</sub>), 1.59 (dd, 1H, *J* = 15.0, *J* = 4.8, H<sub>2'a</sub>), 1.89 (dq, 1H, *J* = 14.4, *J* = 7.8, *J* = 2.1, H<sub>14b</sub>), 2.30 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.35 (d, 1H, *J* = 15.6, H<sub>2'b</sub>), 3.04 (t, 1H, *J* = 9.8, H<sub>4''</sub>), 3.26 (dd, 1H, *J* = 10.3, *J* = 7.4, H<sub>2'</sub>), 3.32 (s, 3H, 3"-OMe), 3.40-3.56 (m, 1H, NCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 3.53 (dq, 1H, *J* = 10.7, *J* = 6.1, *J* = 2.1, H<sub>5'</sub>), 3.62 (d, 1H, *J* = 6.3, H<sub>5</sub>), 4.07 (dq, 1H, *J* = 9.3, *J* = 6.3, H<sub>5''</sub>), 4.16 (dd, 1H, *J* = 6.7, *J* = 2.9, H<sub>3</sub>), 4.46 (d, 1H, *J* = 7.2, H<sub>1'</sub>), 4.65 (dd, 1H, *J* = 9.9, *J* = 2.4, H<sub>13</sub>), 4.99 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>1''</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 8.8 (CH<sub>3</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>3</sub>), 40.8 (CH), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 60.5 (CH), 64.9 (CH), 65.4 (CH), 65.7 (CH), 68.9 (CH), 70.8 (CH), 72.7 (quat.), 74.4 (quat.), 74.7 (quat.), 74.7 (CH), 77.9 (CH), 78.1 (CH), 79.2 (CH), 84.3 (CH), 95.9 (CH), 103.2 (CH), 119.0 (quat.), 178.1 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 630.3 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 788.5 [M+1]<sup>+</sup>.

### 2.2.4.3. Amb acrilat de metil: preparació de 9a-aza-9a-(3-carbometoxietil)-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (67)

Es van dissoldre 640 mg (0.87 mmol) de **67** en 30 mL d'acrilat de metil i la mescla s'escalfà a 60 °C fins que per ccf s'observà la completa desaparició del material de partida (29 h). Després, el cru es diluí amb 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 100 mL d'H<sub>2</sub>O i s'ajustà el pH de la mescla a 5.0 amb HCl 2 M. Se separaren les fases i la fase aquosa es rentà amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x80 mL). A continuació s'afegí NaOH 2 M a la fase aquosa fins a pH = 9.0 i es feren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL). Les fases orgàniques procedents de l'extracció a pH bàsic s'ajuntaren i s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. L'evaporació del dissolvent a pressió reduïda va furnir 600 mg (84%) de **67**.

**Ester 67.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.74. **IR** (KBr): 3450 (ample), 2920, 1740. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3, H<sub>15</sub>), 0.95 (d, 3H, *J* = 7.0, 8-Me), 1.07 (s, 3H, 12-Me), 1.08 (d, 3H, *J* = 7.5, 4-Me), 1.13 (d, 3H, *J* = 7.0, 10-Me), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.5, 2-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.0, 5'-Me), 1.24 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) (6-Me i 3"-Me), 1.32 (d, 3H, *J* = 6.5, 5"-Me), 1.39 (dd, 1H, *J* = 14.2, *J* = 8.3, H<sub>7a</sub>), 1.49 (ddq, 1H, *J* = 14.5, *J* = 10.0, *J* = 7.3, H<sub>14a</sub>), 1.58 (dd, 1H, *J* = 15.0, *J* = 5.0, H<sub>2'a</sub>), 1.67 (ddd, 1H, *J* = 12.5, *J* = 3.6, *J* = 1.7, H<sub>4'b</sub>), 1.68-1.70 (m, 1H, H<sub>7b</sub>), 1.88 (dq, 1H, *J* = 14.1, *J* = 7.6, *J* = 2.6, H<sub>14b</sub>), 1.93-2.04 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.02 (td, 1H, *J* = 7.0, *J* = 2.3, H<sub>4</sub>), 2.18-2.22 (m, 2H, H<sub>9a</sub>+OH), 2.30 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.35 (d, 1H, *J* = 15.5, H<sub>2'b</sub>), 2.41-2.50 (m, 2H, H<sub>3</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>COOMe), 2.62-2.70 (m, 3H, H<sub>9b</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>COOMe+ NCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 2.75 (qd, 1H, *J* = 6.5, *J* = 1.0, H<sub>10</sub>), 2.84 (quint., 1H, *J* = 7.1, H<sub>2</sub>), 3.03 (t, 1H, *J* = 9.8, H<sub>4'a</sub>), 3.25 (dd, 1H, *J* = 10.0, *J* = 7.0, H<sub>2</sub>), 3.32 (s, 3H, 3"-OMe), 3.40-3.48 (m, 2H, NCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>+OH), 3.51 (dq, 1H, *J* = 10.6, *J* = 6.4, *J* = 1.9, H<sub>5</sub>), 3.63 (d, 1H, *J* = 7.0, H<sub>5</sub>), 3.70 (s, 3H, COOMe), 3.73 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>11</sub>), 4.07 (dq, 1H, *J* = 9.4, *J* = 6.2, H<sub>5'a</sub>), 4.20 (dd, 1H, *J* = 6.7, *J* = 2.8, H<sub>3</sub>), 4.31 (d, 1H, *J* = 5.5, 11-OH), 4.44 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>1</sub>), 4.81 (dd, 1H, *J* = 10.2, *J* = 2.8, H<sub>13</sub>), 4.97 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>1'a</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 8.3 (CH<sub>3</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>3</sub>), 40.5 (CH), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 60.5 (CH), 64.6 (CH), 65.5 (CH), 65.5 (CH), 68.8 (CH), 70.8 (CH), 72.7 (quat.), 74.1 (quat.), 74.3 (CH), 74.8 (quat.), 77.6 (CH), 78.0 (CH), 79.0 (CH), 83.8 (CH), 95.6 (CH), 103.1 (CH), 173.5 (CO), 177.3 (CO). **EM** (FAB<sup>+</sup>): 663.6 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 821.6 [M+1]<sup>+</sup>.

### 2.2.5. INTENT DE PREPARACIÓ DE 9A-AZA-9-DESOXO-9A-(3-HIDROXIPROPIL)-9A-HOMOERITROMICINA A (68) PER REDUCCIÓ DE 66

Es van dissoldre, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 41 mg (52 μmol) de **66** en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. La solució es refredà a -78 °C i s'hi afegiren 220 μL (31 mg, 220 μmol) d'una solució 1 M de DIBAL-H en hexans. La reacció se seguí per ccf. Després d'1 h el material de partida era el

producte majoritari. En aquest punt, s'afegiren 100  $\mu\text{L}$  (14 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) més de la mateixa solució de DIBAL-H al cru de reacció. Després de 1.5 h, la ccf evidenciava que la reacció no evolucionava. El cru de reacció es deixà a t.a. durant una nit, passada la qual, es repetí la ccf. Es comprovà que el material de partida i l'amina **64** eren els components majoritaris, juntament amb petites quantitats d'alcohol **68** i altres subproductes no identificats.

## 2.2.6. PREPARACIÓ DE **68** PER REDUCCIÓ DE **67**

### 2.2.6.1. Emprant DIBAL-H com a agent reductor

S'addicionaren, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , 125  $\mu\text{L}$  (18 mg, 125  $\mu\text{mol}$ ) d'una solució 1 M de DIBAL-H en hexans sobre una solució de 26 mg (32  $\mu\text{mol}$ ) de **67** en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Després de 30 min, es comprovà, per ccf, que la reacció evolucionava molt lentament. S'afegiren 65  $\mu\text{L}$  (9 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) més de DIBAL-H al cru i es deixà pujar la temperatura fins a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Després de 80 min a aquesta temperatura, l'anàlisi, per ccf, del cru de reacció indicà la presència en el cru de material de partida i amina **64** com a productes majoritaris, juntament amb traces d'alcohol **68**.

### 2.2.6.2. Emprant $\text{LiAlH}_4$ com a agent reductor

#### *Et<sub>2</sub>O com a dissolvent i afegint l'ester sobre el $\text{LiAlH}_4$*

Sobre una suspensió formada per 12 mg (0.30 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 1.5 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  anh., s'hi addicionà, a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  i sota atmosfera inert, una solució de 46 mg (0.06 mmol) de **67** en 1.5 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  anh. Immediatament es formà un sòlid blanc. Després de 30 min d'agitació a t.a., s'addicionà 1 mL d' $\text{EtOH}$  al cru de reacció i aquest es diluí amb  $\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El pH s'ajustà a 3.0 amb  $\text{HCl}$  2 M, se separaren les fases i es rentà la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). A continuació el pH s'ajustà a 9.0 amb  $\text{NaOH}$  2 M i s'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x4). S'ajuntaren les fases orgàniques provinents de l'extracció a  $\text{pH} = 9.0$ , s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. S'obtingué un sòlid blanc que va purificar-se per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:2). S'aïllaren 17 mg (38%) de **68** i 15 mg d'un producte no identificat amb  $R_f$  inferior.

#### *THF com a dissolvent i afegint el $\text{LiAlH}_4$ lentament sobre la solució d'ester*

**Procediment general:** S'addicionaren, lentament i sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , 3.0-5.0 eq. d'una solució 0.5 M o 1.0 M de  $\text{LiAlH}_4$  en THF sobre una dissolució 0.02 M d'ester **67** en THF i a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Es deixà reaccionar durant el temps indicat a la Taula 2.1, començant a comptar aquest des de l'inici de l'addició. La reacció s'aturà amb 0.5 mL d' $\text{EtOH}$  i 1 mL d'una solució 4 M de tartrat de Na i K. Després, s'ajustà el pH a 7.0 amb  $\text{HCl}$  2 M i la mescla de reacció es

deixà en agitació a 0 °C durant 1 h. Es diluí el cru amb H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i el pH s'ajustà a 3.0 amb HCl 2 M. Se separaren les fases i la fase aquosa es rentà amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). A continuació el pH s'ajustà a 9.0 amb NaOH 2 M i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques provinents de l'extracció a pH = 9.0, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. S'obtingué un sòlid blanc que va purificar-se per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, gradient de 98:2:2 a 95:5 2). El producte majoritari fou en tots els casos l'alcohol **68**, juntament amb petites quantitats de material de partida no reaccionat i d'amina **64**

**Taula 2.1.** Reducció de **67** amb LiAlH<sub>4</sub>

	LiAlH <sub>4</sub> (mmol/mmol <b>67</b> )	t (h)	% <b>68</b>	% <b>67</b>	% <b>64</b>	% global
1	3.0	1	64	11	12	87
2	4.1	1	66	6	10	82
3	4.1	2	62	4	6	72
4	5.1	1	67	6	5	78

**Alcohol 68.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.49. **IR** (KBr): 3460 (ample), 1740. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.5, H<sub>15</sub>), 1.00 (d, 3H, *J* = 7.0, 8-Me), 1.08 (d, 3H, *J* = 7.5, 4-Me), 1.10 (s, 3H, 12-Me), 1.12 (d, 3H, *J* = 7.5, 10-Me), 1.22 (d, 3H, *J* = 7.0, 2-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.3, 5'-Me), 1.24 (s, 3H, 3''-Me), 1.32 (d, 3H, *J* = 6.5, 5''-Me), 1.33 (s, 3H, 6-Me), 1.48 (dq, 1H, *J* = 14.2, *J* = 10.0, *J* = 7.3, H<sub>14a</sub>), 1.58 (dd, 1H, *J* = 15.2, *J* = 5.3, H<sub>2''a</sub>), 1.63-1.73 (m, 2H, H<sub>4b</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.80-1.88 (m, 1H, CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.90 (dq, 1H, *J* = 14.5, *J* = 7.5, *J* = 2.5, H<sub>14b</sub>), 1.95-2.03 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.01-2.10 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.15-2.25 (m, 2H, H<sub>9a</sub>+OH), 2.32 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.35 (d, 1H, *J* = 15.5, H<sub>2''b</sub>), 2.48-2.60 (m, 2H, H<sub>3</sub>+NCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 2.66-2.82 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>9b</sub>), 2.85 (sa, 1H, H<sub>10</sub>), 3.02 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>4''</sub>), 3.08 (sa, 1H, NCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 3.29 (dd, 1H, *J* = 9.7, *J* = 7.8, H<sub>2</sub>), 3.32 (s, 3H, 3''-OMe), 3.54 (dq, 1H, *J* = 10.6, *J* = 6.3, *J* = 1.7, H<sub>5</sub>), 3.62 (d, 1H, *J* = 6.5, H<sub>5</sub>), 3.63-3.69 (m, 1H, CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>OH), 3.68 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 3.73-3.82 (m, 1H, CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>OH), 4.09 (dq, 1H, *J* = 9.4, *J* = 6.2, H<sub>5''</sub>), 4.19 (dd, 1H, *J* = 6.0, *J* = 3.0, H<sub>3</sub>), 4.46 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>1</sub>), 4.85 (dd, 1H, *J* = 10.0, *J* = 2.0, H<sub>13</sub>), 5.01 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>1''</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 7.7 (CH<sub>3</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (CH), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>3</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH), 45.5 (CH), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 60.5 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 65.3 (CH), 65.8 (CH), 68.9 (CH), 70.8 (CH), 72.8 (quat.), 74.1 (CH), 74.5 (quat.), 74.9 (quat.), 77.7 (CH), 77.9 (CH), 79.1 (CH), 84.7 (CH), 95.9 (CH), 103.4 (CH), 177.5 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 794 [M+1]<sup>+</sup>.

### 3. PREPARACIÓ DE TIMINA I URACIL PROTEGITS A N-3.

#### 3.1. GRUP PROTECTOR: (E)-2-(METOXCARBONIL)VINIL

##### 3.1.1. 1,3-BIS[(E)-2-(METOXCARBONIL)VINIL]TIMINA (70)

S'addicionaren 1.7 mL (1.61 g, 19.03 mmol) de propinoat de metil a una suspensió formada per 1.000 g (7.93 mmol) de timina i 484 mg (3.96 mmol) de DMAP en 80 mL d' $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. i sota atmosfera inert de  $\text{N}_2$ . El cru de reacció es deixà en agitació fins a la dissolució completa de la timina (2 h). A continuació, s'evaporà el dissolvent i el residu que es va obtenir es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2). Van obtenir-se 2.230 g (95%) de **70**.

**Compost 70.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.68. **IR** (KBr): 1740, 1710, 1690, 1640. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.05 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}} = 1.2$ ,  $\text{C}_6\text{-Me}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 5.94 (d, 1H,  $J_{\alpha\beta} = 14.6$ ,  $\text{H}_\beta$ ), 7.06 (d, 1H,  $J_{\alpha\beta} = 14.6$ ,  $\text{H}_\beta$ ), 7.35 (q, 1H,  $\text{H}_\gamma$ ), 8.24 (d, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 8.27 (d, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 106.1 (CH), 112.9 (quat.), 114.5 (CH), 132.2 (CH), 134.0 (CH), 137.3 (CH), 148.1 (CO), 161.1 (CO), 165.9 (CO), 167.3 (CO). **EM** (IQ,  $\text{NH}_3$ ): 312 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100%).

##### 3.1.2. 1,3-BIS[(E)-2-(METOXCARBONIL)VINIL]URACIL (71)

Es dissolgueren 1.000 g (8.92 mmol) d'uracil i 545 mg (4.46 mmol) de DMAP en 80 mL d' $\text{CH}_3\text{CN}$  i sota atmosfera inert de  $\text{N}_2$ . Seguidament s'hi afegiren 1.90 mL (1.80 g, 21.41 mmol) de propinoat de metil. Després de 2 h de reacció, s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2). S'aïllaren 2.330 g (93%) de **71**.

**Compost 71.** Sòlid taronja.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.60. **IR** (KBr): 1715, 1690, 1640. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.80 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{COOMe}$ ), 6.00 (d, 1H,  $J_{\alpha\beta} = 14.6$ ,  $\text{H}_\beta$ ), 6.02 (d, 1H,  $J_{56} = 8.2$ ,  $\text{H}_5$ ), 7.04 (d, 1H,  $J_{\alpha\beta} = 14.6$ ,  $\text{H}_\beta$ ), 7.51 (d, 1H,  $\text{H}_\gamma$ ), 8.21 (d, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ), 8.24 (d, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CHCl}_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  51.9 ( $\text{CH}_3$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 104.3 (CH), 107.0 (CH), 114.6 (CH), 133.6 (CH), 136.4 (CH), 137.3 (CH), 148.0 (CO), 159.8 (CO), 165.7 (CO), 167.1 (CO). **EM** (IQ,  $\text{NH}_3$ ): 298 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100%).

##### 3.1.3. DESPROTECCIÓ DE 70 I 71

###### 3.1.3.1. Amb pirrolidina

Es van dissoldre 100 mg (0.36 mmol) de **71** en 7 mL d' $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. i sobre aquesta solució s'hi addicionà durant 1 h una altra solució formada per 30  $\mu\text{L}$  (26 mg, 0.36 mmol) de



pirrolidina en 3.5 mL d'CH<sub>3</sub>CN anh. La reacció se seguí per ccf. Després de 6 h de reacció a t.a., s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, gradient de 99:1 a 90:10). Van obtenir-se fraccions complexes formades per material de partida, (*E*)-3-(1-pirrolidinil)propenoat de metil (**69**) i 3-[(*E*)-2-(metoxicarbonil)vinil]uracil (**74**) entre altres productes no identificats.

**Compost 69.** R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5): 0.57. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.8-2.0 (m, 4H, H<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>+H<sub>3</sub>'), 3.4-3.5 (m, 4H, H<sub>1</sub>+H<sub>1</sub>+H<sub>4</sub>+H<sub>4</sub>'), 3.66 (s, 3H, COOMe), 4.48, (d, 1H, J<sub>αβ</sub> = 12.8, H<sub>β</sub>), 7.66 (d, 1H, H<sub>α</sub>).

**Compost 74.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5): 0.26. IR (KBr): 1740, 1695, 1620. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 3.69 (s, 3H, COOMe), 5.68, (d, 1H, J<sub>56</sub> = 7.7, H<sub>5</sub>), 6.92 (d, 1H, J<sub>αβ</sub> = 14.8, H<sub>β</sub>), 7.51 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 8.15 (d, 1H, H<sub>α</sub>), 11.5 (sa, 1H, NH). RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) δ 51.8 (CH<sub>3</sub>), 99.7 (CH), 110.8 (CH), 134.8 (CH), 141.9 (CH), 150.2 (CO), 162.3 (CO), 167.4 (CO). EM (IQ, NH<sub>3</sub>): 214 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100%).

### 3.1.3.2. Amb morfolina: preparació de 3-[(*E*)-2-(metoxicarbonil)vinil]timina (**72**) i de 3-[(*E*)-2-(metoxicarbonil)vinil]uracil (**74**)

**Procediment general:** S'addicionaren, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 1.01-2.02 eq. de morfolina a una solució 0.05-0.1 M de la base diprotegida (**70** o **71**) en CH<sub>3</sub>CN. La reacció es deixà evolucionar a t.a. el temps indicat a la Taula 2.2. Llavors, es diluï el cru de reacció amb H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'ajustà el pH a 3.0 amb HCl 2 M. Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà dues vegades més amb H<sub>2</sub>O a pH = 3.0. S'assecà la fase orgànica amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH gradient de 99:1 a 95:5). S'aïllaren quantitats variables de producte 3-*N*-protegit, 1-*N*-protegit i material de partida.

Taula 2.2. Reacció de **70** i **71** amb morfolina

	m. p.	morfolina (eq.)	[ ] (M)	t (h)	% 3- <i>N</i>	% 1- <i>N</i>	% m. p.
1	<b>70</b>	1.01	0.1	116	31	—	38
2		2.02	0.1	51	49	12	4
<b>3</b>		<b>2.02</b>	<b>0.05</b>	<b>96</b>	<b>58</b>	<b>6</b>	<b>23</b>
4	<b>71</b>	2.13	0.1	52	49	10	18
5		2.02	0.05	95	49	7	20

**Compost 72.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.21. **IR** (KBr): 1750, 1715, 1650. **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  1.80 (d,  $J_{6,\text{Me}} = 1.0$ , Me), 3.69 (s, COOMe), 6.95 (d,  $J_{\alpha\beta} = 14.7$ ,  $\text{H}_\beta$ ), 7.41 (dd,  $J_{6,\text{NH}} = 5.1$ ,  $\text{H}_6$ ), 8.18 (d,  $\text{H}_\alpha$ ), 11.29 (d, NH). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz)  $\delta$  12.6 (Me), 51.8 (Me), 107.4 (quat.), 110.7 (CH), 135.2 (CH), 137.6 (CH), 150.4 (CO), 163.2 (CO), 167.5 (CO). **EM** (IQ,  $\text{NH}_3$ ): 228 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100%).

**Compost 73.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.24. **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  1.82 (d,  $J_{1\text{Me}}$ ), 3.69 (s, COOMe), 6.26 (d,  $J = 14.6$ ,  $\text{H}_\beta$ ), 8.04 (q,  $\text{H}_6$ ), 8.05 (d,  $\text{H}_\alpha$ ), 11.76 (sa, NH). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz)  $\delta$  12.2 (Me), 51.8 (Me), 103.5 (CH), 112.7 (quat.), 134.5 (CH), 137.1 (CH), 149.4 (CO), 163.5 (CO), 166.8 (CO).

**Compost 75.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.31. **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  3.70 (s, 3H, COOMe), 5.83, (d, 1H,  $J_{56} = 8.0$ ,  $\text{H}_5$ ), 6.31 (d, 1H,  $J_{\alpha\beta} = 14.6$ ,  $\text{H}_\beta$ ), 8.03 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 8.14 (d, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz)  $\delta$  51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 104.4 (CH), 104.6 (CH), 137.3 (CH), 139.4 (CH), 149.3 (CO), 162.7 (CO), 166.7 (CO).

## 3.2. GRUP PROTECTOR: BENZOÏL

### 3.2.1. PREPARACIÓ DE 3-N-BENZOÏLURACIL (76)

S'afegiren 570  $\mu\text{L}$  (690 mg, 4.91 mmol) de clorur de benzoïl a una suspensió formada per 250 mg (2.23 mmol) d'uracil en 0.9 mL de piridina anh. i 2.25 mL d' $\text{CH}_3\text{CN}$ . La mescla resultant s'escalfà a 75 °C durant 15 h. A continuació, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5). Van obtenir-se 497 mg de **76** impurificat amb àcid benzoic. La posterior cristallització d'aquest sòlid amb MeOH forní 336 mg (70%) de **76**.

**Compost 76.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.20. **IR** (KBr): 1750, 1705, 1655. **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  5.74 (d, 1H,  $J_{56}=7.6$ ,  $\text{H}_5$ ), 7.57-7.79 (m, 5H, Ph), 7.96 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ), 11.62 (sa, 1H, NH). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 50.3 MHz):  $\delta$  100.3 (CH), 129.7 (CH), 130.4 (CH), 131.5 (quat.), 135.6 (CH), 143.5 (CH), 150.3 (CO), 163.1 (CO), 170.2 (CO). **EM** (IQ,  $\text{NH}_3$ ): 217 ( $[\text{M}+1]^+$ , 11%) 234 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 96%).

### 3.2.2. PREPARACIÓ DE 3-N-BENZOÏLTIMINA (77)

Sobre una suspensió formada per 500 mg (3.96 mmol) de timina en 5 mL d' $\text{CH}_3\text{CN}$  i 2 mL de piridina anh., s'hi adicionà 1 mL (1.210 g, 8.72 mmol) de clorur de benzoïl. La mescla es deixà reaccionar durant 17 h a t.a. Després, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, i el residu obtingut es cristal.litzà en MeOH. Van obtenir-se 504 mg (55%) de **77**.

**Compost 77.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.23. IR (KBr): 3215, 3095, 1750, 1705, 1640, 1600. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  1.82 (d, 3H,  $J_{6\text{Me}}=1.0$ ,  $\text{C}_6\text{-Me}$ ), 7.54-7.95 (m, 6H, Ph+H<sub>6</sub>), 11.40 (sa, 1H, NH). RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75.4 MHz):  $\delta$  12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 108.7 (quat.), 130.2 (CH), 130.8 (CH), 131.8 (quat.), 136.1 (CH), 139.4 (CH), 150.6 (CO), 164.3 (CO), 170.8 (CO). EM (IQ,  $\text{NH}_3$ ): 231 ( $[\text{M}+1]^+$ , 16%) 248 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 100%).

## 4. PREPARACIÓ DE 5'-O-TERC-BUTILDIMETILSILIL-3'-DESOXI-3'-ISOCIANATOTIMIDINA (90)

### 4.1. PREPARACIÓ DE 3'-AMINO-5'-O-TERC-BUTILDIMETILSILIL-3'-DESOXITIMIDINA (89)

#### 4.1.1. 3'-AZIDO-5'-O-TERC-BUTILDIMETILSILIL-3'-DESOXITIMIDINA (88)

Es van dissoldre 268 mg (1.00 mmol) de 3'-azido-3'-desoxitimidina i 181 mg (1.20 mmol) de clorur de *terc*-butildimetilsilil en 10 mL de piridina anh. i sota atmosfera de  $\text{N}_2$ . La solució resultant es deixà 16 h en agitació a t.a. Després, s'afegiren 0.5 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  al cru, s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es coevaporà repetides vegades amb toluè. El sòlid obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH gradient de 98:2 a 95:5). Van obtenir-se 353 mg (92%) de **88**.

**Compost 88.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 95:5): 0.60. IR (KBr): 2100, 1700, 1670, 1460. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.13 (s, 6H,  $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ ), 0.94 (s, 9H,  $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ ), 1.93 (d, 3H,  $J_{\text{Me},6} = 1.2$ , Me), 2.22 (ddd, 1H, H<sub>2'</sub>), 2.44 (ddd, 1H,  $J_{2'2''} = 13.7$ ,  $J_{1'2''} = 6.1$ ,  $J_{2''3'} = 4.1$ , H<sub>2''</sub>), 3.80 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 12.2$ ,  $J_{4'5'} = 3.2$ , H<sub>5'</sub>), 3.92-4.00 (m, 2H, H<sub>4'</sub>+H<sub>5''</sub>), 4.24 (dt, 1H,  $J_{2'3'} = 7.2$ ,  $J_{3'4'} = 3.8$ , H<sub>3'</sub>), 6.23 (t, 1H,  $J_{1'2'} = 6.4$ , H<sub>1'</sub>), 7.45 (q, 1H, H<sub>6</sub>), 8.69 (sa, 1H, NH). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  -5.5, -5.4 ( $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ ), 12.5 (Me), 18.3 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 25.8 ( $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ ), 37.9 (C<sub>2'</sub>), 60.4 (C<sub>3'</sub>), 62.8 (C<sub>5'</sub>), 84.3, 84.4 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 110.9 (C<sub>5'</sub>), 134.8 (C<sub>6'</sub>), 150.3 (C<sub>2'</sub>), 164.0 (C<sub>4'</sub>).

#### 4.1.2. 3'-AMINO-5'-O-TERC-BUTILDIMETILSILIL-3'-DESOXITIMIDINA (89)

S'afegí una punta d'espàtula de catalitzador de Pd/C al 5% a una solució de 228 mg (0.60 mmol) de **88** en 7 mL de MeOH anh. i la barreja obtinguda es deixà reaccionar, sota atmosfera d' $\text{H}_2$  durant 1 h a t.a. Llavors, el cru es filtrà sobre Celite<sup>®</sup> i el producte s'acabà d'arrossegar amb més MeOH. Després de l'evaporació del dissolvent van obtenir-se 210 mg (99%) de **89**.

**Compost 89.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10): 0.29. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.11 (s, 3H,  $\text{Me}_a\text{Me}_b\text{Si}$ ), 0.12 (s, 3H,  $\text{Me}_a\text{Me}_b\text{Si}$ ), 0.93 (s, 9H,  $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ ), 1.92 (d, 3H,  $J_{6,\text{Me}} = 1.2$ , Me),

2.21 (t, 2H,  $H_2+H_2''$ ), 3.64 (q, 1H,  $J_{2'3'} = J_{2'3''} = J_{3'4'} = 6.3$ ,  $H_3'$ ), 3.75-3.79 (m, 1H,  $H_4'$ ), 3.84 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 11.4$ ,  $J_{4'5'} = 2.7$ ,  $H_5'$ ), 3.93 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 2.9$ ,  $H_4''$ ), 6.28 (t, 1H,  $J_{1'2'} = J_{1'2''} = 6.3$ ,  $H_1'$ ), 7.51 (q, 1H,  $H_6'$ ). **RMN de  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 50.3 MHz)  $\delta$  -5.4, -5.4 ( $^tBuMe_2Si$ ), 12.5 (Me), 18.3 ( $Me_3C$ ), 25.9 ( $^tBuMe_2Si$ ), 41.4 ( $C_2'$ ), 51.5 ( $C_3'$ ), 63.0 ( $C_5'$ ), 84.4, 87.1 ( $C_1'$  i  $C_4'$ ), 110.6 ( $C_5$ ), 135.4 ( $C_6$ ), 150.7 ( $C_2$ ), 164.3 ( $C_4$ ). **EM** ( $FAB^+$ ): 365.4  $[M+1]^+$ .

## 4.2. PREPARACIÓ DE 90

### 4.2.1. PER REACCIÓ DE 89 AMB DMAP I $Boc_2O$

S'addicionà una dissolució de 20 mg (0.06 mmol) de **89** en 0.4 mL de  $CH_2Cl_2$  sobre una solució de 19 mg (0.09 mmol) de  $Boc_2O$  i 7 mg (0.06 mmol) de DMAP en 0.2 ml de  $CH_2Cl_2$ . Després de 15 min a t.a., es comprovà, per ccf, que el material de partida s'havia consumit totalment. S'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $CH_2Cl_2:MeOH$  95:5). S'aïllaren 15 mg (71%) de **91**.

**Compost 91**. Sòlid blanc. **P<sub>f</sub>**( $MeOH$ ): 232-233 °C. **R<sub>f</sub>** ( $CH_2Cl_2:MeOH$  90:10): 0.49. **IR** (KBr): 3240 (ample), 1690. **RMN de  $^1H$**  ( $CD_3OD$ , 200 MHz):  $\delta$  0.12 (s, 3H,  $Me_aMe_bSi$ ), 0.13 (s, 3H,  $Me_aMe_bSi$ ), 0.93 (s, 9H,  $^tBuMe_2Si$ ), 1.89 (d, 3H,  $J_{6,Me} = 1.2$ , Me), 2.16-2.39 (m, 2H,  $H_2+H_2''$ ), 3.81-3.98 (m, 3H,  $H_4+H_5+H_5''$ ), 4.34 (q, 1H,  $J = 6.0$ ,  $H_3'$ ), 6.19 (t, 1H,  $J_{1'2'} = J_{1'2''} = 6.4$ ,  $H_1'$ ), 7.65 (q, 1H,  $H_6'$ ). **RMN de  $^{13}C$**  ( $CD_3OD$ , 75.4 MHz)  $\delta$  -5.2 ( $Me_aMe_bSi$ ), -5.1 ( $Me_aMe_bSi$ ), 12.8 (Me), 19.4 ( $Me_3C$ ), 26.5 ( $^tBuMe_2Si$ ), 39.7 ( $C_2'$ ), 51.4 ( $C_3'$ ), 64.3 ( $C_5'$ ), 85.8, 86.8 ( $C_1'$  i  $C_4'$ ), 111.3 ( $C_5$ ), 137.4 ( $C_6$ ), 152.2 ( $C_2$ ), 159.6 (NHCONH), 166.2 ( $C_4$ ). **EM** ( $FAB^+$ ) 759.2  $[M+23]^+$ .

### 4.2.2. PER REACCIÓ DE 89 AMB 1,1'-CARBONILDIIMIDAZOLA

#### 4.2.2.1. Preparació de 92

S'afegí, *via* cànula, una solució de 110 mg (0.68 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazola en 3 mL de  $CH_2Cl_2$  anh., a una altra solució formada per 184 mg (0.52 mmol) de **89** en 2 mL de  $CH_2Cl_2$  anh. Després de 40 min a t.a., s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per columna. Van obtenir-se 212 mg (91%) de **92**.

**Compost 92**. Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** ( $CH_2Cl_2:MeOH$  90:10): 0.44. **IR** (KBr): 3220, 1695. **RMN de  $^1H$**  ( $DMSO-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.07 (s, 3H,  $Me_aMe_bSi$ ), 0.07 (s, 3H,  $Me_aMe_bSi$ ), 0.87 (s, 9H,  $^tBuMe_2Si$ ), 1.78 (d, 3H,  $J_{6,Me} = 1.2$ , Me), 2.26-2.33 (m, 2H,  $H_2+H_2''$ ), 3.80 (dd, 1H,  $J_{5'5''} = 11.4$ ,  $J_{4'5'} = 3.9$ ,  $H_5'$ ), 3.87 (dd, 1H,  $J_{4'5''} = 3.0$ ,  $H_5''$ ), 4.02 (q, 1H,  $J_{3'4'} = 3.8$ ,  $H_4'$ ), 4.41-4.49 (m, 1H,  $H_3'$ ), 6.28 (t, 1H,  $J_{1'2'} = J_{1'2''} = 6.9$ ,  $H_1'$ ), 7.03 (dd, 1H,  $J = 1.5$ ,  $J = 0.9$ , imidazola), 7.57 (d, 1H,  $H_6'$ ), 7.72 (t, 1H,  $J = 1.5$ , imidazola), 8.29 (t, 1H,  $J = 1.1$ , imidazola), 11.35 (sa, 1H, NH). **RMN de  $^{13}C$**  ( $DMSO-d_6$ , 75.4 MHz)  $\delta$  -5.3 ( $^tBuMe_2Si$ ), 12.4 (Me),

18.2 (Me<sub>3</sub>C), 25.9 (<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>Si), 36.8 (C<sub>2</sub>), 51.2 (C<sub>3</sub>), 63.6 (C<sub>5</sub>), 83.9, 84.2 (C<sub>1</sub> i C<sub>4</sub>), 109.8 (C<sub>5</sub>), 116.8 (Im), 129.7 (Im), 135.7, 136.2 (C<sub>6</sub> i Im), 148.7, 150.5 (C<sub>2</sub> i CO), 163.8 (C<sub>4</sub>).

#### 4.2.2.2. Intents de transformació de **92** en **90**

##### *Amb Et<sub>3</sub>N*

S'afegiren 13 µL (9 mg, 0.09 mmol) de Et<sub>3</sub>N a una suspensió de 25 mg (0.06 mmol) de **92** en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 2 dies a t.a., **92** era el component majoritari del cru de reacció.

##### *Amb TFA*

S'addicionaren 50 µL (7 mg, 65 µmol) d'una solució 1.3 M de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una suspensió de 25 mg (0.06 mmol) de **92** en 2 mL de CH<sub>3</sub>CN. Després de 2 dies a t.a., el material de partida era el component majoritari del cru de reacció.

#### 4.2.3. Per reacció de **88** amb Me<sub>3</sub>P i CO<sub>2</sub>

##### 4.2.3.1. Intent d'aïllament de **90**

S'addicionaren 250 µL (19 mg, 0.25 mmol) d'una solució 1 M de Me<sub>3</sub>P en THF a una solució de 89 mg (0.23 mmol) de **88** en 2 mL de THF anh. Després de 1 h en agitació a t.a., s'addicionà la solució obtinguda, gota a gota i mitjançant una cànula, a un baló que contenia 5 mL de THF a -78 °C i a través del qual es feia passar un corrent de CO<sub>2</sub> (generat a partir de CO<sub>2</sub> sòlid i assecat amb H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Després de 30 min, s'aturà el corrent de CO<sub>2</sub> i la temperatura es deixà pujar a la de l'ambient. Es diluí el cru amb H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà (x2) amb H<sub>2</sub>O, s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'eliminà el dissolvent. Es va obtenir un oli que presentava en el seu IR un senyal a 2265 cm<sup>-1</sup>, típic dels isocianats, però que descomposà abans de poder enregistrar el seu espectre de RMN de <sup>1</sup>H.

##### 4.2.3.2. Reacció de **90** amb benzilamina

S'addicionaren 215 µL (16 mg, 0.22 mmol) d'una solució 1 M de Me<sub>3</sub>P en THF a una solució de 78 mg (0.20 mmol) de **88** en 2 mL de THF anh. Després de 1 h en agitació a t.a., s'addicionà la solució obtinguda, gota a gota i mitjançant una cànula, a un baló que contenia 2 mL de THF a -78 °C i a través del qual es feia passar un corrent de CO<sub>2</sub> (generat a partir de CO<sub>2</sub> sòlid i assecat amb H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Després de 15 min, s'aturà el corrent de CO<sub>2</sub>, es deixà pujar la temperatura del cru de reacció fins a la de l'ambient i s'hi adicionaren 30 µL (20 mg, 0.28 mmol) de benzilamina. Després de 45 min d'agitació a t.a., el cru es diluí amb H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà (x2) amb H<sub>2</sub>O, s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i

s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 97:3 a 90:10). Es van obtenir 60 mg (60%) de **93** i 12 mg (16%) de **91**.

**Compost 93.** Sòlid blanc. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.11 (s, 6H, Me<sub>2</sub>Si), 0.90 (s, 9H, tBuMe<sub>2</sub>Si), 1.63 (d, 3H, J<sub>6,Me</sub> = 1.2, Me), 2.04-2.17 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>"), 3.88 (dd, 1H, J<sub>5'5"</sub> = 11.2, J<sub>4'5</sub> = 2.0, H<sub>5</sub>'), 3.94 (dd, 1H, J<sub>4'5"</sub> = 1.7, H<sub>5</sub>"), 4.19 (sa, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.27-4.37 (m, 2H, H<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>H<sub>b</sub>Ph), 4.41 (dd, 1H, J<sub>HaHb</sub> = 14.6, J<sub>HbNH</sub> = 5.9, CH<sub>2</sub>CH<sub>b</sub>Ph), 5.49 (t, 1H, J<sub>HaNH</sub> = 5.6, NH), 6.34 (dd, 1H, J = 8.8, J = 5.6, H<sub>1'</sub>), 6.51 (d, 1H, J<sub>3'NH</sub> = 6.0, NH), 7.20-7.33 (m, 5H, Ph), 7.61 (d, 1H, H<sub>6</sub>), 10.44 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> 75.4 MHz) δ -5.5 (Me<sub>a</sub>Me<sub>b</sub>Si), -5.5 (Me<sub>a</sub>Me<sub>b</sub>Si), 12.2 (Me), 18.2 (Me<sub>3</sub>C), 25.9 (tBuMe<sub>2</sub>Si), 38.2 (C<sub>2</sub>), 44.2 (PhCH<sub>2</sub>), 52.4 (C<sub>3</sub>), 64.4 (C<sub>5</sub>), 85.4, 87.9 (C<sub>1'</sub> i C<sub>4'</sub>), 110.8 (C<sub>5</sub>), 127.2 (Ph, C<sub>p</sub>), 127.6, 128.5 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 135.6 (C<sub>6</sub>), 139.4 (Ph, C<sub>i</sub>), 150.8 (C<sub>2</sub>), 157.9 (NHCONH), 164.5 (C<sub>4</sub>).

## 5. PREPARACIÓ D'HÍBRIDS DE DERIVATS DE L'ERITROMICINA A I TIMINA O URACIL

### 5.1. REACCIONS DE MITSUNOBU

#### 5.1.1. N-[3-[3-((E)-2-(METOXCARBONIL)VINIL)TIMIN-1-IL]PROPIL]ERITROMICIL-AMINA A (78)

Sobre una suspensió formada per 70 mg (0.09 mmol) de **62**, 50 mg (0.19 mmol) de Ph<sub>3</sub>P i 38 mg (0.18 mmol) de **72** en 2 mL de dioxà anh., s'addicionaren, gota a gota, 28 µL (31 mg, 0.18 mmol) de DEAD. Després de 1 h, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2). Es van aïllar 76 mg (87%) de **78**.

**Compost 78.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2): 0.26. IR (KBr): 3450 (ample), 2975, 1725, 1670. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.88 (t, 3H, J = 7.2, H<sub>15</sub>), 1.03 (d, 3H, J = 6.9, 8-Me), 1.08 (d, 3H, J = 7.2, 4-Me), 1.12 (s, 3H, 12-Me), 1.21 (d, 3H, J = 6.9, 10-Me), 1.25 (d, 3H, J = 6.3, 2-Me), 1.26 (sa, 6H, 6-Me+3"-Me), 1.27 (d, 3H, J = 7.5, 5'-Me), 1.32 (d, 3H, J = 6.3, 5"-Me), 1.33-1.62 (m, 3H, H<sub>14a</sub>+H<sub>7b</sub>+H<sub>2"a</sub>), 1.86-2.34 (m, 12H, H<sub>4</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>+H<sub>10</sub>+H<sub>14b</sub>+H<sub>4b</sub>+Me<sup>T</sup>+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>T+4"-OH), 2.36 (d, 1H, J = 14.7, H<sub>2"b</sub>), 2.40-2.64 (m, 8H, NMe<sub>2</sub>+H<sub>3</sub>+NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 2.78-2.93 (m, 2H, H<sub>2</sub>+NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 3.04 (t, 1H, J = 9.0, H<sub>4"</sub>), 3.31 (s, 3H, 3"-OMe), 3.40 (dd, 1H, J = 10.2, J = 7.4, H<sub>2</sub>), 3.4-3.8 (m, 1H, H<sub>5</sub>'), 3.59 (d, 1H, J = 6.9, H<sub>5</sub>'), 3.78 (s, 3H, COOMe), 3.81-3.90 (m, 3H, H<sub>11</sub>+CH<sub>2</sub>T), 4.03 (dq, 1H, J = 9.5, J = 6.1, H<sub>5"</sub>), 4.12 (d, 1H, J = 7.5, H<sub>3</sub>), 4.49 (d, 1H, J = 7.2, H<sub>1</sub>'), 4.68 (dd, 1H, J = 10.4, J = 2.0, H<sub>13</sub>), 4.95 (d, 1H, J = 4.2, H<sub>1"</sub>), 7.10 (d, 1H, J = 15.0, CHCOOMe), 7.27 (sa, 1H, H<sub>6</sub><sup>T</sup>), 8.31 (d, 1H, J = 14.7, CH=CHCOOMe). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 9.2 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH),

31.2 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH), 40.2 (CH<sub>3</sub>), 44.9 (CH), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>), 65.4 (CH), 65.5 (CH), 69.0 (CH), 70.4 (CH), 70.8 (CH), 71.1 (CH), 72.6 (quat.), 74.0 (quat.), 76.1 (quat.), 77.9 (CH), 78.2 (CH), 79.7 (CH), 83.7 (CH), 96.3 (CH), 103.2 (CH), 109.8 (CO), 113.1 (CH), 135.0 (CH), 139.1 (CH), 150.1 (CO), 162.0 (CO), 167.3 (CO), 177.2 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>): 827.7 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 985.8[M+1]<sup>+</sup>.

### 5.1.2. *N*-[3-[3-((*E*)-2-(METOXCARBONIL)VINIL)URACIL-1-IL]PROPIL]ERITROMICILAMINA A (80)

Es repetí el mateix procediment experimental descrit a l'apartat 5.1.1. amb 50 mg (0.06 mmol) de **62**, 33 mg (0.13 mmol) de Ph<sub>3</sub>P, 25 mg (0.13 mmol) de **74** i 20 μL (22 mg, 0.13 mmol) de DEAD en 1.6 mL de dioxà anh. El material de partida es consumí en 1.5 h. Després de la cromatografia en columna es van aïllar 50 mg (82%) de **80**.

**Compost 80.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2): 0.34. IR (KBr): 3460 (ample), 2970, 2935, 1735, 1675. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.4, H<sub>15</sub>), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.3, 8-Me), 1.10 (d, 3H, *J* = 7.2, 4-Me), 1.12 (s, 3H, 12-Me), 1.17 (d, 3H, *J* = 7.2, 10-Me), 1.19 (d, 3H, *J* = 7.5, 2-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.3, 5'-Me), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) (6-Me i 3''-Me), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.3, 5''-Me), 1.46-1.56 (m, 3H, H<sub>14a</sub>+H<sub>7b</sub>), 1.58 (dd, 1H, *J* = 15.3, *J* = 5.1, H<sub>2''a</sub>), 1.75 (da, 1H, *J* = 11.1, H<sub>4b</sub>), 1.82-2.06 (m, 4H, H<sub>4</sub>+H<sub>14b</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>U), 2.10-2.26 (m, 4H, H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>+H<sub>10</sub>+4''-OH), 2.32-2.40 (m, 7H, NMe<sub>2</sub>+H<sub>2b</sub>), 2.48-2.62 (m, 2H, H<sub>3</sub>+NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 2.70-2.80 (m, 1H, NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 2.90 (quint., 1H, *J* = 7.3, H<sub>2</sub>), 3.04 (t, 1H, *J* = 9.3, H<sub>4''</sub>), 3.28 (dd, 1H, *J* = 10.5, *J* = 7.2, H<sub>2</sub>), 3.32 (s, 3H, 3''-OMe), 3.51 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.60 (d, 1H, *J* = 7.8, H<sub>5</sub>), 3.73-3.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>U), 3.78 (s, 3H, COOMe), 3.84 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 4.04 (dq, 1H, *J* = 9.4, *J* = 6.2, H<sub>5''</sub>), 4.21 (d, 1H, *J* = 9.0, H<sub>3</sub>), 4.45 (d, 1H, *J* = 7.2, H<sub>1</sub>), 4.63 (dd, 1H, *J* = 10.1, *J* = 1.8, H<sub>13</sub>), 4.94 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>1''</sub>), 5.81 (d, 1H, *J* = 8.1, H<sub>5</sub><sup>U</sup>), 7.08 (d, 1H, *J* = 15.0, CHCOOMe), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.1, H<sub>6</sub><sup>U</sup>), 8.29 (d, 1H, *J* = 14.7, CH=CHCOOMe). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 9.2 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH), 31.3 (CH), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH), 40.2 (CH<sub>3</sub>), 44.9 (CH), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 48.1 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 65.5 (CH), 65.5 (CH), 69.0 (CH), 70.4 (CH), 70.9 (CH), 71.3 (CH), 72.6 (quat.), 74.1 (quat.), 76.1 (quat.), 77.9 (CH), 78.3 (CH), 79.9 (CH), 83.7 (CH), 96.4 (CH), 101.3 (CH), 103.2 (CH), 113.3 (CH), 134.6 (CH), 143.5 (CH), 150.1 (CO), 161.6 (CO), 167.7 (CO), 177.8 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>): 813.6 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 971.5 [M+1]<sup>+</sup>.

### 5.1.3. *N*-[3-(3-BENZOÏLTIMIN-1-IL)PROPIL]ERITROMICILAMINA A (86)

Es repetí el procediment experimental descrit a l'apartat 5.1.1. amb 54 mg (0.07 mmol) de **62**, 37 mg (0.14 mmol) de Ph<sub>3</sub>P, 33 mg (0.14 mmol) de 3-*N*-benzoïltimina i 21 μL (23 mg, 0.13 mmol) de DEAD en 1.5 mL de dioxà anh. El material de partida es consumí en 1 h. La posterior cromatografia en columna forní 54 mg (79%) de **86**.

**Compost 86.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:2): 0.35. **IR** (KBr): 3480 (ample), 2975, 1750, 1705, 1660. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J = 7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 1.01 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 8-Me), 1.11 (d, 3H,  $J = 7.5$ , 4-Me), 1.11 (s, 3H, 12-Me), 1.14 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 10-Me), 1.18-1.28 (m, 13H, 2-Me+6-Me+5'-Me+3''-Me+ $\text{H}_{4a}$ ), 1.43-1.55 (m, 2H,  $\text{H}_{14a}+\text{H}_{7b}$ ), 1.58 (dd, 1H,  $J = 15.1$ ,  $J = 4.7$ ,  $\text{H}_{2a}$ ), 1.66 (ddd, 1H,  $J = 12.4$ ,  $J = 3.5$ ,  $J = 2.0$ ,  $\text{H}_{4b}$ ), 1.98 (d, 3H,  $J = 1.2$ ,  $\text{Me}^T$ ), 1.84-2.04 (m, 4H,  $\text{H}_4+\text{H}_{14b}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{T}$ ), 2.06-2.32 (m, 4H,  $\text{H}_8+\text{H}_9+\text{H}_{10}+4''\text{-OH}$ ), 2.29 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.38 (d, 1H,  $J = 15.6$ ,  $\text{H}_{2b}$ ), 2.44-2.55 (m, 2H,  $\text{H}_3+\text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 2.72-2.81 (m, 1H,  $\text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 2.89 (quint., 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.03 (t, 1H,  $J = 9.6$ ,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.25 (dd, 1H,  $J = 10.2$ ,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.33 (s, 3H, 3''-OMe), 3.45 (dq, 1H,  $J = 10.8$ ,  $J = 6.1$ ,  $J = 1.8$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.59 (d, 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.75-3.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{T}$ ), 3.86 (sa, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.06 (dq, 1H,  $J = 9.3$ ,  $J = 6.2$ ,  $\text{H}_5$ ), 4.20 (da, 1H,  $J = 8.1$ ,  $\text{H}_3$ ), 4.46 (d, 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.66 (dd, 1H,  $J = 10.0$ ,  $J = 2.0$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 4.97 (d, 1H,  $J = 4.8$ ,  $\text{H}_1$ ), 7.26 (sa, 1H,  $\text{H}_6^T$ ), 7.49 (t, 2H,  $J = 7.8$ , Ph,  $2\text{H}_m$ ), 7.63 (tt, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.4$ , Ph,  $\text{H}_p$ ), 7.92 (dt, 2H,  $J = 7.2$ ,  $J = 1.6$ , Ph,  $\text{H}_o$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  9.3 ( $\text{CH}_3$ ), 11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 (CH), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 (CH), 40.3 ( $\text{CH}_3$ ), 45.0 (CH), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_3$ ), 65.5 (CH), 65.5 (CH), 69.0 (CH), 70.4 (CH), 70.9 (CH), 71.2 (CH), 72.6 (quat.), 74.0 (quat.), 76.0 (quat.), 77.9 (CH), 78.2 (CH), 79.6 (CH), 83.8 (CH), 96.2 (CH), 103.2 (CH), 110.8 (CO), 129.1 (CH), 130.3 (CH), 131.7 (quat.), 134.8 (CH), 140.2 (CH), 149.8 (CO), 163.1 (CO), 169.0 (CO), 177.7 (CO). **EM (FAB $^+$ )**: 1005.9  $[\text{M}+1]^+$ .

#### 5.1.4. *N*-[3-[3-BENZOÏLURACIL-1-IL]PROPIL]ERITROMICILAMINA A (87)

Se seguí exactament el mètode experimental descrit a l'apartat 5.1.1. amb 64 mg (0.08 mmol) de **62**, 42 mg (0.16 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{P}$ , 35 mg (0.16 mmol) de 3-*N*-benzoïluracil i 25  $\mu\text{L}$  (28 mg, 0.16 mmol) de DEAD en 2 mL de dioxà anh. La reacció fou completa en 1 h. S'aïllaren 64 mg (80%) de **87**.

**Compost 87.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:2): 0.38. **IR** (KBr): 3450 (ample), 2970, 2940, 1755, 1710, 1665. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J = 7.4$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 1.01 (d, 3H,  $J = 6.6$ , 8-Me), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.6$ , 4-Me), 1.12 (s, 3H, 12-Me), 1.15 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 10-Me), 1.21 (d, 3H,  $J = 7.8$ , 2-Me), 1.24 (d, 3H,  $J = 6.6$ , 5'-Me), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) (6-Me i 3''-Me), 1.33 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 5''-Me), 1.42-1.62 (m, 3H,  $\text{H}_{14a}+\text{H}_{7b}+\text{H}_{2a}$ ), 1.72-2.30 (m, 9H,  $\text{H}_4+\text{H}_8+\text{H}_9+\text{H}_{10}+\text{H}_{14b}+\text{H}_{4b}+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{U}+4''\text{-OH}$ ), 2.30-2.48 (m, 7H,  $\text{NMe}_2+\text{H}_{2b}$ ), 2.50-2.70 (m, 2H,  $\text{H}_3+\text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 2.70-2.88 (m, 1H,  $\text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 2.85-2.94 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.04 (t, 1H,  $J = 8.4$ ,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.27-3.37 (m, 4H,  $\text{H}_2+3''\text{-OMe}$ ), 3.52 (dq, 1H,  $J = 10.8$ ,  $J = 6.0$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.61 (d, 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.74-3.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{U}$ ), 3.85 (sa, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.05 (dq, 1H,  $J = 9.3$ ,  $J = 6.3$ ,  $\text{H}_5$ ), 4.21 (d, 1H,  $J = 8.7$ ,  $\text{H}_3$ ), 4.46 (d, 1H,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.64 (dd, 1H,  $J = 10.4$ ,  $J = 1.7$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 4.95 (d, 1H,  $J = 4.5$ ,  $\text{H}_1$ ), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.1$ ,  $\text{H}_5^U$ ), 7.50 (t, 2H,  $J = 7.7$ , Ph,  $2\text{H}_m$ ), 7.59-7.67 (m, 2H,  $\text{H}_6^U+\text{Ph}$ ,  $\text{H}_p$ ), 7.94 (d, 2H,  $J = 7.2$ , Ph,  $2\text{H}_o$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  9.2 ( $\text{CH}_3$ ), 11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0



(CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH), 31.2 (CH), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH), 40.2 (CH<sub>3</sub>), 44.9 (CH), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 65.5 (CH), 66.6 (CH), 68.9 (CH), 70.4 (CH), 70.8 (CH), 71.3 (CH), 72.6 (quat.), 74.1 (quat.), 76.1 (quat.), 77.9 (CH), 78.3 (CH), 80.0 (CH), 83.6 (CH), 96.4 (CH), 102.1 (CH), 103.2 (CH), 129.1 (CH), 130.4 (CH), 131.5 (quat.), 135.0 (CH), 144.9 (CH), 149.9 (CO), 162.6 (CO), 168.9 (CO), 177.9 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>): 991.9 [M+1]<sup>+</sup>.

### 5.1.5. 9A-AZA-9-DESOXO-9A-[3-[3-((E)-2-(METOXCARBONIL)VINIL)TIMIN-1-IL]-PROPIL]-9A-HOMOERITROMICINA A (82)

Se seguí el mateix procediment experimental descrit a l'apartat 5.1.5. amb 60 mg (0.08 mmol) de **68**, 41 mg (0.16 mmol) de Ph<sub>3</sub>P, 32 mg (0.15 mmol) de **72**, 25 µL (28 mg, 0.16 mmol) de DEAD i 2 mL de dioxà anh. El material de partida es consumí en 20 min. Es van aïllar 60 mg (80%) de **82**.

**Compost 82.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.51. IR (KBr): 3485 (ample), 2975, 2935, 1725, 1670. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.90 (t, 3H, J = 7.4, H<sub>15</sub>), 0.97 (d, 3H, J = 7.2, 8-Me), 1.07 (s, 3H, 12-Me), 1.10 (d, 3H, J = 7.5), 1.10 (d, 3H, J = 6.3) (4-Me i 10-Me), 1.21 (d, 3H, J = 7.2), 1.23 (d, 3H, J = 6.0) (2-Me i 5'-Me), 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) (6-Me i 3"-Me), 1.32 (d, 3H, J = 6.0, 5"-Me), 1.4-2.1 (m, 9H, H<sub>14a</sub>+H<sub>2'a</sub>+H<sub>7b</sub>+H<sub>4b</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>T+H<sub>14b</sub>+H<sub>4</sub>+H<sub>8</sub>), 1.96 (d, 3H, J = 0.9, Me<sup>T</sup>), 2.2-2.6 (m, 4H, H<sub>9a</sub>+H<sub>2'b</sub>+NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>+H<sub>3'</sub>), 2.33 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.73 (dd, 1H, J = 13.5, J = 4.5, H<sub>9b</sub>), 2.80-2.94 (m, 2H, H<sub>2</sub>+H<sub>10</sub>), 3.03 (d, 1H, J = 9.3, H<sub>4a</sub>), 3.08-3.21 (m, 1H, NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 3.26 (dd, 1H, J = 10.5, J = 7.2, H<sub>2</sub>), 3.33 (s, 3H, 3"-OMe), 3.5-3.7 (m, 4H, H<sub>5</sub>+H<sub>11</sub>+H<sub>5</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>T), 3.78 (s, 3H, COOMe), 3.79-3.95 (m, 1H, CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>T), 4.08 (dq, 1H, J = 9.3, J = 6.3, H<sub>5a</sub>), 4.11 (dd, 1H, J = 7.5, J = 1.8, H<sub>3</sub>), 4.45 (d, 1H, J = 7.5, H<sub>1</sub>), 4.60 (dd, 1H, J = 10.0, J = 1.7, H<sub>13</sub>), 4.98 (d, 1H, J = 4.5, H<sub>1a</sub>), 7.11 (d, 1H, J = 15.0, CHCOOMe), 7.35 (sa, 1H, H<sub>6</sub><sup>T</sup>), 8.33 (d, 1H, J = 15.0, CH=CHCOOMe). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 7.6 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH), 40.3 (CH<sub>3</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 59.7 (CH), 64.2 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH), 65.8 (CH), 68.8 (CH), 70.9 (CH), 72.7 (quat.), 74.6 (CH), 74.6 (quat.), 74.7 (quat.), 78.0 (CH), 78.4 (CH), 80.3 (CH), 83.6 (CH), 96.2 (CH), 103.1 (CH), 109.6 (quat.), 113.0 (CH), 135.1 (CH), 139.5 (CH), 150.2 (CO), 162.7 (CO), 167.9 (CO), 178.2 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>): 827.6, [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 985.5 [M+1]<sup>+</sup>.

### 5.1.6. 9A-AZA-9-DESOXO-9A-[3-[3-((E)-2-(METOXCARBONIL)VINIL)URACIL-1-IL]-PROPIL]-9A-HOMOERITROMICINA A (84)

Sobre una solució formada per 66 mg (0.08 mmol) de **68**, 49 mg (0.19 mmol) de Ph<sub>3</sub>P i 36 mg (0.24 mmol) de **74** en 2 mL de dioxà anh., s'hi adicionaren, gota a gota, 26 µL (29 mg, 0.27 mmol) de DEAD. Després de 25 min, s'aturà l'agitació, el cru es diluí amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O i el pH s'ajustà a 3.0 amb HCl 2 M. Se separaren les fases i la fase aquosa es rentà amb

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL). Després, s'ajustà el pH de la fase aquosa a 9.0 amb NaOH 2 M i es feren rentats amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x5 mL). S'assecà la fase orgànica procedent de l'extracció a pH = 9.0 amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i se n'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2. Es van obtenir 58 mg (72 %) de **84**.

**Compost 84.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2): 0.39. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3, H<sub>15</sub>), 1.06 (s, 3H, 12-Me), 1.07 (d, 3H, *J* = 7.0, 8-Me), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.5), 1.18 (d, 3H, *J* = 7.0), (4-Me i 10-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.5, 2-Me), 1.26 (d, 3H, *J* = 7.5, 5'-Me), 1.26 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) (6-Me i 3"-Me), 1.36 (d, 3H, *J* = 6.0, 5"-Me), 1.55 (ddq, 1H, *J* = 14.5, *J* = 10.8, *J* = 7.3, H<sub>14a</sub>), 1.60 (dd, 1H, *J* = 15.0, *J* = 5.0, H<sub>2" a</sub>), 1.72 (d, 1H, *J* = 11.0, H<sub>7b</sub>), 1.83-1.98 (m, 2H, H<sub>4b</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>CH<sub>2</sub>U), 1.90 (dq, 1H, *J* = 14.0, *J* = 7.2, *J* = 1.8, H<sub>14b</sub>), 2.04-2.12 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 2.16-2.22 (m, 1H, CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>CH<sub>2</sub>U), 2.30-2.42 (m, 2H, H<sub>8</sub>+H<sub>9a</sub>), 2.33 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.37 (d, 1H, *J* = 14.5, H<sub>2" b</sub>), 2.45-2.55 (m, 1H, NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 2.60 (sa, 1H, H<sub>3</sub>), 2.79 (dd, 1H, *J* = 13.7, *J* = 7.3, H<sub>9b</sub>), 2.92-2.99 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3.02 (dd, 1H, *J* = 9.0, *J* = 7.0, H<sub>2</sub>), 3.07 (t, 1H, *J* = 9.0, H<sub>4"</sub>), 3.22-3.28 (m, 1H, NHCH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>), 3.26 (dd, 1H, *J* = 10.2, *J* = 7.3, H<sub>2</sub>), 3.33 (s, 3H, 3"-OMe), 3.47-3.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>+CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>U), 3.67 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>5</sub>), 3.73 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 3.78 (s, 3H, COOMe), 4.02 (ddd, 1H, *J* = 13.0, *J* = 11.0, *J* = 6.0, CH<sub>x</sub>H<sub>y</sub>U), 4.08 (dq, 1H, *J* = 9.0, *J* = 6.0, H<sub>5"</sub>), 4.10 (dd, 1H, *J* = 9.5, *J* = 1.5, H<sub>3</sub>), 4.47 (d, 1H, *J* = 7.5, H<sub>1</sub>), 4.50 (d, 1H, *J* = 10.5, H<sub>13</sub>), 4.87 (d, 1H, *J* = 4.5, H<sub>1"</sub>), 5.88 (d, 1H, *J* = 8.0, H<sub>5</sub><sup>U</sup>), 7.08 (d, 1H, *J* = 15.0, CHCOOMe), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.5, H<sub>6</sub><sup>U</sup>), 8.31 (d, 1H, *J* = 15.0, CH=CHCOOMe). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 6.1 (CH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>3</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH), 40.2 (CH<sub>3</sub>), 44.6 (CH), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH), 65.7 (CH), 68.7 (CH), 70.9 (CH), 72.6 (quat.), 74.5 (quat.), 74.5 (quat.), 75.1 (CH), 78.0 (CH), 78.9 (CH), 80.8 (CH), 82.8 (CH), 96.6 (CH), 101.1 (CH), 102.9 (CH), 112.9 (CH), 134.8 (CH), 144.5 (CH), 150.4 (CO), 162.1 (CO), 167.8 (CO), 178.6 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 813.8 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 971.4 [M+1]<sup>+</sup>.

## 5.2. DESPROTECCIONS

### 5.2.1. GRUP (E)-2-(METOXCARBONIL)VINIL

#### 5.2.1.3. N-[3-(Timin-1-il)propil]eritromicilamina A (79)

S'addicionaren 13 µL (11 mg, 0.16 mmol) de pirrolidina a una solució formada per 39 mg (0.04 mmol) de **78** en 0.4 mL d'CH<sub>3</sub>CN anh. Després de 22 h de reacció, s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es va dissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O. El pH de la fase aquosa s'ajustà a 5.0, se separaren les fases i la fase aquosa es rentà amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després, es reajustà el pH de la fase aquosa a 9.0 per addició de NaOH 2 M i es feren tres

rentats amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les fases orgàniques provinents de l'extracció a  $\text{pH} = 9.0$  s'ajuntaren, se secaren amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda. Van obtenir-se 30 mg (83%) de **79**.

**Compost 79.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:2): 0.20. **IR** (film): 3450 (ample), 2970, 2940, 1685. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.88 (t, 3H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 1.01 (d, 3H,  $J = 6.5$ , 8-Me), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.5$ , 4-Me), 1.11 (s, 3H, 12-Me), 1.16 (d, 3H,  $J = 7.0$ , 10-Me), 1.20 (d, 3H,  $J = 7.0$ , 2-Me), 1.22 (d, 3H,  $J = 6.0$ , 5'-Me), 1.24 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) (6-Me i 3"-Me), 1.32 (d, 3H,  $J = 6.5$ , 5"-Me), 1.46-1.58 (m, 2H,  $\text{H}_{14a} + \text{H}_{7b}$ ), 1.58 (dd, 1H,  $J = 15.3$ ,  $J = 5.1$ ,  $\text{H}_{2''a}$ ), 1.67 (ddd, 1H,  $J = 12.6$ ,  $J = 3.8$ ,  $J = 2.1$ ,  $\text{H}_{4''b}$ ), 1.92 (d, 3H,  $J = 1.0$ ,  $\text{Me}^T$ ), 1.87-1.99 (m, 4H,  $\text{H}_4 + \text{H}_{14b} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{T}$ ), 2.10-2.27 (m, 4H,  $\text{H}_8 + \text{H}_9 + \text{H}_{10} + 4''\text{-OH}$ ), 2.29 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.38 (d, 1H,  $J = 15.0$ ,  $\text{H}_{2''b}$ ), 2.44-2.55 (m, 2H,  $\text{H}_3 + \text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 2.71-2.79 (m, 1H,  $\text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 2.89 (dq, 1H,  $J = 7.9$ ,  $J = 7.0$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.03 (t, 1H,  $J = 8.7$ ,  $\text{H}_{4''}$ ), 3.25 (dd, 1H,  $J = 10.3$ ,  $J = 7.1$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.32 (s, 3H, 3"-OMe), 3.50 (dq, 1H,  $J = 10.6$ ,  $J = 5.7$ ,  $J = 1.8$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.58 (d, 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.67-3.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{T}$ ), 3.85 (sa, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.05 (dq, 1H,  $J = 9.1$ ,  $J = 6.3$ ,  $\text{H}_{5''}$ ), 4.20 (d, 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_3$ ), 4.46 (d, 1H,  $J = 7.5$ ,  $\text{H}_1$ ), 4.68 (dd, 1H,  $J = 10.2$ ,  $J = 2.3$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 4.97 (d, 1H,  $J = 4.5$ ,  $\text{H}_{1''}$ ), 7.11 (q, 1H,  $J = 1.5$ ,  $\text{H}_6^T$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  9.3 ( $\text{CH}_3$ ), 11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 (CH), 31.2 (CH), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 (CH), 40.2 ( $\text{CH}_3$ ), 44.9 (CH), 45.9 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_3$ ), 65.4 (CH), 65.5 (CH), 69.0 (CH), 70.4 (CH), 70.9 (CH), 71.1 (CH), 72.6 (quat.), 74.0 (quat.), 76.1 (quat.), 77.9 (CH), 78.1 (CH), 79.6 (CH), 83.8 (CH), 96.2 (CH), 103.2 (CH), 110.7 (quat.), 140.4 (CH), 150.8 (CO), 164.1 (CO), 177.7 (CO). **EM** ( $\text{FAB}^+$ ): 743.6 [ $\text{M-Clad}+1$ ] $^+$ , 901.5 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ .

### 5.2.1.2. N-[3-(Uracil-1-il)propil]eritromicilamina A (**81**)

Sobre una solució formada per 43 mg (0.04 mmol) de **80** en 0.45 mL d' $\text{CH}_3\text{CN}$  anh., s'hi afegiren 15  $\mu\text{L}$  (13 mg, 0.18 mmol) de pirrolidina. Després de 21 h de reacció, el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  98:2:2). Van obtenir-se 32 mg (82%) de **81**.

**Compost 81.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:2): 0.14. **IR** (film): 3450 (ample), 2970, 2935, 1685. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 1.01 (d, 3H,  $J = 6.9$ , 10-Me), 1.11 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 4-Me), 1.11 (s, 3H, 12-Me), 1.16 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 8-Me), 1.20 (d, 3H,  $J = 7.2$ , 2-Me), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.0$ , 5'-Me), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) (6-Me i 3"-Me), 1.32 (d, 3H,  $J = 6.3$ , 5"-Me), 1.48-1.53 (m,  $\text{H}_{7b} + \text{H}_{14a}$ ), 1.58 (dd, 1H,  $J = 15.2$ ,  $J = 4.9$ ,  $\text{H}_{2''a}$ ), 1.68 (da, 1H,  $J = 11.7$ ,  $\text{H}_{4''b}$ ), 1.79-2.04 (m, 4H,  $\text{H}_4 + \text{H}_{14b} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{U}$ ), 2.09-2.25 (m, 4H,  $\text{H}_8 + \text{H}_9 + \text{H}_{10} + 4''\text{-OH}$ ), 2.31 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.37 (d, 1H,  $J = 14.7$ ,  $\text{H}_{2''b}$ ), 2.43-2.59 (m, 2H,  $\text{H}_3 + \text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 2.71-2.79 (m, 1H,  $\text{NHCH}_x\text{H}_y$ ), 3.04 (t, 1H,  $J = 9.0$ ,  $\text{H}_{4''}$ ), 3.26 (dd, 1H,  $J = 10.2$ ,  $J = 7.2$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.32 (s, 3H, 3"-OMe), 3.50 (dq, 1H,  $J = 10.8$ ,  $J = 6.0$ ,  $J = 3.5$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.60 (d, 1H,  $J = 7.8$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.64-3.76 (m, 1H,  $\text{CH}_x\text{H}_y\text{U}$ ), 3.82-3.91 (m, 1H,  $\text{CH}_x\text{H}_y\text{U}$ ), 3.85 (sa, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.05

(dq, 1H,  $J = 9.3$ ,  $J = 6.3$ ,  $H_{5^a}$ ), 4.22 (d, 1H,  $J = 8.4$ ,  $H_3$ ), 4.45 (d, 1H,  $J = 7.2$ ,  $H_{1^c}$ ), 4.65 (dd, 1H,  $J = 10.2$ ,  $J = 1.8$ ,  $H_{13}$ ), 4.96 (d, 1H,  $J = 4.5$ ,  $H_{1^b}$ ), 5.72 (d, 1H,  $J = 7.8$ ,  $H_5^U$ ), 7.42 (d, 1H,  $J = 8.1$ ,  $H_6^U$ ). **RMN de  $^{13}C$**  (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  9.3 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH), 31.3 (CH), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH), 40.3 (CH<sub>3</sub>), 44.9 (CH), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 65.5 (CH), 65.6 (CH), 68.9 (CH), 70.5 (CH), 70.9 (CH), 71.3 (CH), 72.6 (quat.), 74.1 (quat.), 76.2 (quat.), 77.9 (CH), 78.3 (CH), 79.9 (CH), 83.8 (CH), 96.4 (CH), 102.2 (CH), 103.3 (CH), 145.0 (CH), 150.3 (CO), 163.6 (CO), 177.9 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 887.9 [M+1]<sup>+</sup>.

### 5.2.1.3. 9a-Aza-9-desoxo-9a-[3-(timin-1-il)propil]-9a-homoeritromicina A (83)

S'addicionaren 90  $\mu$ L (15 mg, 0.22 mmol) d'una solució 2.40 M de pirrolidina en CH<sub>3</sub>CN a una solució de 53 mg (0.05 mmol) de **82** en 0.6 mL d'CH<sub>3</sub>CN anh. Després de 24 hores a t.a., el cru es diluï amb H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El pH de la fase aquosa s'ajustà a 3.0 per addició de HCl 2 M, se separaren les fases i la fase aquosa es rentà amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL). Després, es reajustà el pH de la fase aquosa a 9.0 amb NaOH 2 M i es feren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL). El residu obtingut després de l'evaporació de la fracció orgànica provinent de l'extracció a pH = 9.0 es purificà per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 97:3:2 a 95:5:2). Van obtenir-se 33 mg (69%) de **83**.

**Compost 83.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2): 0.17. **IR** (KBr): 3470 (ample), 2975, 2940, 1690. **RMN de  $^1H$**  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  0.90 (t, 3H,  $J = 7.3$ ,  $H_{15}$ ), 0.96 (d, 3H,  $J = 7.0$ , 8-Me), 1.07 (s, 3H, 12-Me), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.5$ , 4-Me), 1.10 (d, 3H,  $J = 7.5$ , 10-Me), 1.21-1.24 (m, 7H, 2-Me+5'-Me+H<sub>4a</sub>), 1.25 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) (6-Me i 3''-Me), 1.33 (d, 3H,  $J = 6.5$ , 5''-Me), 1.38 (dd, 1H,  $J = 14.0$ ,  $J = 8.1$ ,  $H_{7a}$ ), 1.51 (ddq, 1H,  $J = 14.1$ ,  $J = 10.1$ ,  $J = 7.1$ ,  $H_{14a}$ ), 1.60 (dd, 1H,  $J = 15.0$ ,  $J = 4.5$ ,  $H_{2^a}$ ), 1.67 (ddd, 1H,  $J = 12.5$ ,  $J = 3.7$ ,  $J = 1.8$ ,  $H_{4^b}$ ), 1.78 (d, 1H,  $J = 13.0$ ,  $H_{7b}$ ), 1.82-1.93 (m, 3H,  $H_{14b}$ +NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.92 (d, 3H,  $J = 1.0$ , Me<sup>T</sup>), 1.95-2.02 (m, 1H,  $H_8$ ), 2.05 (quint., 1H,  $J = 7.3$ ,  $J = 1.7$ ,  $H_4$ ), 2.20 (dd, 1H,  $J = 13.5$ ,  $J = 8.0$ ,  $H_{9a}$ ), 2.30 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.37 (d, 1H,  $J = 15.0$ ,  $H_{2^b}$ ), 2.39-2.45 (m, 1H, NHCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 2.47 (ddd, 1H,  $J = 12.2$ ,  $J = 10.0$ ,  $J = 3.8$ ,  $H_3$ ), 2.71 (dd, 1H,  $J = 13.5$ ,  $J = 4.5$ ,  $H_{9b}$ ), 2.83 (q, 1H,  $J = 6.7$ ,  $H_{10}$ ), 2.90 (quint., 1H,  $J = 7.3$ ,  $H_2$ ), 3.04 (d, 1H,  $J = 9.0$ ,  $H_{4^a}$ ), 3.09-3.15 (m, 1H, NHCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 3.25 (dd, 1H,  $J = 10.5$ ,  $J = 7.5$ ,  $H_2$ ), 3.33 (s, 3H, 3''-OMe), 3.51 (dq, 1H,  $J = 10.9$ ,  $J = 6.0$ ,  $J = 2.0$ ,  $H_5$ ), 3.55 (ddd, 1H,  $J = 13.8$ ,  $J = 9.1$ ,  $J = 5.9$ , CH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>T), 3.66 (d, 1H,  $J = 7.0$ ,  $H_5$ ), 3.74 (sa, 1H,  $H_{11}$ ), 3.82 (ddd, 1H,  $J = 13.5$ ,  $J = 9.0$ ,  $J = 6.0$ , CH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>T), 4.08 (dq, 1H,  $J = 9.2$ ,  $J = 6.3$ ,  $H_{5^a}$ ), 4.14 (dd, 1H,  $J = 7.2$ ,  $J = 2.3$ ,  $H_3$ ), 4.17 (sa, 1H, OH), 4.45 (d, 1H,  $J = 7.0$ ,  $H_{1^c}$ ), 4.63 (dd, 1H,  $J = 10.0$ ,  $J = 2.0$ ,  $H_{13}$ ), 5.01 (d, 1H,  $J = 4.5$ ,  $H_{1^b}$ ), 7.29 (q, 1H,  $J = 0.5$ ,  $H_6^T$ ). **RMN de  $^{13}C$**  (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  7.9 (CH<sub>3</sub>), 9.3 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 12.1 (CH<sub>3</sub>), 15.2 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>3</sub>), 40.4

(CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH), 44.9 (CH), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 47.8 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 60.9 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH), 65.7 (CH), 68.7 (CH), 70.9 (CH), 72.7 (quat.), 74.1 (CH), 74.5 (quat.), 74.5 (quat.), 77.9 (CH), 78.0 (CH), 79.5 (CH), 83.3 (CH), 95.7 (CH), 103.0 (CH), 110.6 (quat.), 140.8 (CH), 151.0 (CO), 164.3 (CO), 178.4 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>): 743.5 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 901.5 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 5.2.1.4. 9a-Aza-9-desoxo-9a-[3-(uracil-1-il)propil]-9a-homoeritromicina A (85)

Se seguí el mateix procediment experimental descrit en l'apartat 5.2.1.3. amb 180 µL (16 mg, 0.22 mmol) d'una solució de pirrolidina 1.22 M en CH<sub>3</sub>CN, 53 mg (0.05 mmol) de **84** i 0.35 mL d'CH<sub>3</sub>CN anh. La reacció trigà 24 h en consumir el material de partida. S'aïllaren 33 mg (68%) de **85**.

**Compost 85.** Sòlid blanc. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2): 0.18. IR (KBr): 3470 (ample), 2975, 2940, 1685. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 0.90 (t, 3H, J = 7.3, H<sub>15</sub>), 1.05-1.09 (m, 9H, 4-Me+8-Me+12-Me), 1.12 (d, 3H, J = 7.5, 10-Me), 1.21 (d, 3H, J = 7.0, 2-Me), 1.24 (d, 3H, J = 6.5, 5'-Me), 1.27 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) (6-Me i 3"-Me), 1.35 (d, 3H, J = 6.5, 5"-Me), 1.54 (ddq, 1H, J = 14.4, J = 10.6, J = 7.2, H<sub>14a</sub>), 1.61 (dd, 1H, J = 15.0, J = 5.0, H<sub>2'a</sub>), 1.69-1.94 (m, 4H, H<sub>7b</sub>+H<sub>4'b</sub>+NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.91 (dq, 1H, J = 14.3, J = 7.5, J = 1.7, H<sub>14b</sub>), 2.05-2.15 (m, 2H, H<sub>4</sub>+H<sub>8</sub>), 2.24 (sa, 2H, H<sub>9a</sub>+4"-OH), 2.32-2.37 (m, 1H, NHCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 2.39 (d, 1H, J = 15.0, H<sub>2'b</sub>), 2.49 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.71 (sa, 1H, H<sub>3</sub>), 2.79 (dd, 1H, J = 13.2, J = 6.3, H<sub>9b</sub>), 2.90-2.97 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 2.99 (quint., 1H, J = 7.8, H<sub>2</sub>), 3.08 (sa, 1H, H<sub>4"</sub>), 3.24 (sa, 1H, NHCH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>), 3.31-3.37 (m, 4H, H<sub>2</sub>+3"-OMe), 3.43-3.59 (m, 2H, H<sub>5</sub>+CH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>U), 3.67 (d, 1H, J = 6.5, H<sub>5</sub>), 3.74 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 3.84 (sa, 1H, OH), 3.95 (ddd, 1H, J = 13.3, J = 10.5, J = 5.8, CH<sub>x</sub>CH<sub>y</sub>U), 4.06 (dq, 1H, J = 9.5, J = 6.0, H<sub>5"</sub>), 4.11 (dd, 1H, J = 9.0, J = 1.5, H<sub>3</sub>), 4.50 (d, 1H, J = 7.0, H<sub>1</sub>), 4.57 (d, 1H, J = 10.0, H<sub>13</sub>), 4.93 (d, 1H, J = 4.5, H<sub>1"</sub>), 5.78 (d, 1H, J = 8.0, H<sub>5</sub><sup>U</sup>), 7.79 (d, 1H, J = 7.5, H<sub>6</sub><sup>U</sup>). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 6.4 (CH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH), 40.2 (CH<sub>3</sub>), 44.7 (CH), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>3</sub>), 57.0 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH), 65.7 (CH), 68.7 (CH), 70.9 (CH), 72.7 (quat.), 74.5 (quat.), 74.5 (quat.), 74.8 (CH), 78.0 (CH), 78.7 (CH), 80.4 (CH), 82.9 (CH), 96.4 (CH), 102.0 (CH), 102.9 (CH), 145.9 (CH), 151.1 (CO), 164.1 (CO), 178.7 (CO). EM (FAB<sup>+</sup>): 729.3 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 887.3 [M+1]<sup>+</sup>.

### 5.2.2. GRUP BENZOÏL

#### 5.2.2.1. N-[3-(Uracil-1-il)propil]eritromicilamina A (81)

Es dissolgueren 64 mg (0.06 mmol) de **87** en 0.5 mL de MeOH i s'addicionaren a aquesta solució 6 µL (1 mg, 0.08 mmol) de NH<sub>4</sub>OH al 25%. Després de 22 h de reacció a t.a., s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es diluí en H<sub>2</sub>O i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El pH de la fase aquosa s'ajustà a 3.0 per addició de HCl 2 M, se separaren les fases i la fase

aquosa es rentà (x2) amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Llavors, es reajustà el pH a 9.0 mitjançant NaOH 2 M i es feren extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residu obtingut després de l'evaporació de la fracció orgànica provinent de l'extracció a pH = 9.0, es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 98:2:2). S'aïllaren 36 mg (63%) de **81**.

#### 5.2.2.2. N-[3-(Timin-1-il)propil]eritromicilamina A (**79**)

S'addicionaren 20 µL (18 mg, 1.07 mmol) d'una solució de NH<sub>4</sub>OH al 25% a una altra solució formada per 50 mg (0.05 mmol) de **86** en 0.5 mL de MeOH. Després de 15 h a t.a., s'eliminà el dissolvent i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 98:2:2). S'aïllaren 33 mg (73%) de **79**.

#### 5.2.2.3. Prova en blanc amb NH<sub>4</sub>OH

S'addicionaren 20 µL (5 mg, 0.27 mmol) de NH<sub>4</sub>OH al 25% a una solució de 50 mg (0.07 mmol) d'eritromicina A en 0.6 mL de dioxà. Després de 15 h a t.a., es comprovà, per ccf, l'existència de productes amb un R<sub>f</sub> inferior al de l'eritromicina.

#### 5.2.2.4. Prova en blanc amb K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

S'afegiren 165 µL (23 mg, 0.16 mmol) d'una solució aquosa 1 M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a una solució de 30 mg (0.04 mmol) d'eritromicina A en 0.4 mL de dioxà. Després de 15 h a t.a., es comprovà, per ccf, l'existència de productes amb un R<sub>f</sub> inferior al de l'eritromicina.

## 6. PREPARACIÓ D'HÍBRIDS DE DERIVATS DE L'ERITROMICINA A I TIMIDINA

### 6.1. PREPARACIÓ D'UREES

#### 6.1.1. PREPARACIÓ DE 9-[N'-(3'-DESOXI-3'-TIMIDINIL)UREÏDO]-9-DESOXO-ERITROMICINA A (**95**)

##### 6.1.1.1. 9-[N'-(5'-O-*terc*-Butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-timidinil)ureïdo]-9-desoxoeritromicina A (**94**)

S'afegí, mitjançant una cànula, una solució de 75 mg (0.10 mmol) de **61** en 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una solució formada per 55 mg (0.12 mmol) de **92** en 0.8 mL de DMF i 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 2 h a t.a., s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i solució tampó de pH = 10.0 i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà amb solució tampó de pH = 10.0 (x2), s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i se n'evaporà

el dissolvent. La cromatografia en columna del sòlid obtingut (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2) va permetre d'obtenir 90 mg (79%) de **94**.

**Compost 94.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2):. **IR** (film): 3400 (ample), 2935, 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 0.11 (s, 3H, Me<sub>a</sub>Me<sub>b</sub>Si), 0.11 (s, 3H, Me<sub>a</sub>Me<sub>b</sub>Si), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3, H<sub>15</sub>), 0.91 (s, 9H, <sup>t</sup>BuSi), 1.09 (s, 3H, 12-Me), 1.10 (d, 3H, *J* = 6.9, 10-Me), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.2), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.5) (4-Me i 8-Me), 1.21 (d, 3H, *J* = 7.2, 2-Me), 1.23 (d, 3H, *J* = 6.2, 5'-Me), 1.24-1.29 (m, 6H, 6-Me i 3"-Me), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.3, 5"-Me), 1.52-1.58 (m, 2H, H<sub>7b</sub>+H<sub>14a</sub>), 1.65 (dd, 1H, *J* = 14.1, *J* = 4.5, H<sub>2''</sub>), 1.66-1.75 (m, 1H, H<sub>4b</sub>), 1.75-1.86 (m, 2H, H<sub>4</sub>+H<sub>8</sub>), 1.90 (d, 3H, *J* = 1.2, Me<sup>T</sup>), 2.05 (dq, 1H, *J* = 12.8, *J* = 7.4, H<sub>14b</sub>), 2.21-2.29 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 2.25 (t, 2H, *J* = 6.5, H<sub>2'</sub><sup>T</sup>+H<sub>2''</sub><sup>T</sup>), 2.33 (sa, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.38 (dd, 1H, *J* = 14.8, *J* = 1.7, H<sub>2''b</sub>), 2.54 (ma, 1H, H<sub>3</sub>), 2.90 (quint., 1H, *J* = 7.1, H<sub>2</sub>), 3.10 (t, 1H, *J* = 7.6, H<sub>4''</sub>), 3.29 (dd, 1H, *J* = 10.5, *J* = 7.5, H<sub>2'</sub>), 3.33 (s, 3H, 3"-OMe), 3.51-3.59 (m, 3H, H<sub>9</sub>+H<sub>11</sub>+H<sub>5</sub>), 3.76 (da, 1H, *J* = 5.0, H<sub>5</sub>), 3.91 (dd, 1H, *J* = 11.0, *J* = 3.5, H<sub>5'</sub><sup>T</sup>), 3.94-4.00 (m, 2H, H<sub>4'</sub><sup>T</sup>+H<sub>5''</sub><sup>T</sup>), 4.06 (dq, 1H, *J* = 8.5, *J* = 6.3, H<sub>5''</sub>), 4.17 (d, 1H, *J* = 6.0, H<sub>3</sub>), 4.30 (quint., 1H, *J* = 5.8, H<sub>3'</sub><sup>T</sup>), 4.65 (d, 1H, *J* = 7.0, H<sub>1</sub>), 4.76 (dd, 1H, *J* = 10.5, *J* = 1.5, H<sub>13</sub>), 5.03 (sa, 1H, H<sub>1''</sub>), 5.60 (sa, 1H, NH), 5.74 (sa, 1H, NH), 6.19 (t, 1H, *J* = 6.3, H<sub>1'</sub><sup>T</sup>), 7.63 (sa, 1H, H<sub>6'</sub><sup>T</sup>), 10.27 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ -5.4 (CH<sub>3</sub>), -5.2 (CH<sub>3</sub>), 9.0 (CH<sub>3</sub>), 11.1 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (quat.), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH), 34.0 (CH), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (CH), 45.0 (CH), 49.3 (CH<sub>3</sub>), 50.8 (CH), 61.0 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 65.3 (CH), 67.1 (CH), 69.2 (CH), 70.9 (CH), 71.4 (CH), 72.8 (quat.), 74.9 (quat.), 75.4 (quat.), 77.2 (CH), 78.4 (CH), 80.5 (CH), 82.9 (CH), 85.5 (CH), 88.0 (CH), 96.4 (CH), 102.6 (CH), 111.0 (quat.), 136.2 (CH), 150.9 (CO), 158.5 (CO), 164.5 (CO), 179.1 (CO). **EM** (FAB<sup>+</sup>): 958.7 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 1116.7 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 6.1.1.2. 9-[N'-(3'-Desoxi-3'-timidinil)ureïdo]-9-desoxoeritromicina A (**95**)

S'addicionaren, a 0 °C i sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 1.8 mL d'una solució d'HF i piridina (preparada barrejant 0.8 mL de piridina anh., 0.25 mL d'una solució comercial d'HF-piridina i 2.75 mL de THF anh.) a una solució de 50 mg (0.04 mmol) de **94** en 0.2 mL de THF anh. Després de 22 h en agitació a 0 °C, el cru es diluí amb solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i se separaren les fases. La fase aquosa es rentà (x2) amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'ajuntaren les fases orgàniques. El residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2). S'aïllaren 32 mg (73%) de **95**.

**Compost 95.** Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2):. **IR** (film): 3400 (ample), 2975, 2940, 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 0.89 (t, 3H, *J* = 7.5, H<sub>15</sub>), 1.06 (d, 3H, *J* = 7.0, 10-Me), 1.08 (s, 3H, 12-Me), 1.14 (d, 3H, *J* = 7.0), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.5) (4-Me i 8-Me), 1.20 (d, 3H, *J* = 7.0, 2-Me), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.5, 5'-Me), 1.27 (sa, 6H, 6-Me i 3"-Me), 1.34 (d, 3H, *J* = 6.5, 5"-Me), 1.50-1.56 (m, 2H,

H<sub>7b</sub>+H<sub>14a</sub>), 1.61 (dd, 1H,  $J = 15.0, J = 4.5, H_{2''a}$ ), 1.67 (da, 1H,  $J = 12.5, H_{4b}$ ), 1.72-1.85 (m, 2H, H<sub>4</sub>+H<sub>8</sub>), 1.89 (d, 3H,  $J = 1.2, Me^T$ ), 2.07 (dq, 1H,  $J = 13.3, J = 7.8, H_{14b}$ ), 2.2-2.3 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 2.32 (sa, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.39 (dd, 1H,  $J = 15.0, J = 1.6, H_{2''b}$ ), 2.42-2.54 (m, 4H, H<sub>3</sub>+H<sub>2'</sub>+H<sub>2''</sub>+4''-OH), 2.91 (quint., 1H,  $J = 6.9, H_2$ ), 3.09 (sa, 1H, H<sub>4''</sub>), 3.29 (dd, 1H,  $J = 10.0, J = 7.0, H_2$ ), 3.33 (s, 3H, 3''-OMe), 3.47-3.59 (m, 3H, H<sub>9</sub>+H<sub>5</sub>+H<sub>4'</sub>), 3.63 (da, 1H,  $J = 9.0, H_5$ ), 3.74 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 3.85 (d, 1H,  $J = 12.0, H_{5'}^T$ ), 3.94 (d, 1H,  $J = 13.0, H_{5''}^T$ ), 4.06 (dq, 1H,  $J = 8.5, J = 6.4, H_{5''}$ ), 4.16 (sa, 1H, H<sub>3</sub>), 4.22 (sa, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.56-4.66 (m, 2H, H<sub>1</sub>+OH), 4.79 (d, 1H,  $J = 10.5, H_{13}$ ), 5.04 (s, 1H, H<sub>1''</sub>), 5.79 (sa, 1H, NH), 5.95 (sa, 2H, H<sub>1'</sub>+NH), 7.91 (sa, 1H, H<sub>6'</sub>), 10.71 (sa, 1H, NH). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): δ 9.0 (CH<sub>3</sub>), 11.0 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH), 33.8 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>), 42.2 (CH), 45.0 (CH), 46.6 (CH), 49.3 (CH<sub>3</sub>), 60.3 (CH), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 65.2 (CH), 66.7 (CH), 69.4 (CH), 70.9 (CH), 71.6 (CH), 72.7 (quat.), 74.9 (quat.), 75.5 (quat.), 77.6 (CH), 78.2 (CH), 80.1 (CH), 82.8 (CH), 84.1 (CH), 87.3 (CH), 96.1 (CH), 102.5 (CH), 110.6 (quat.), 136.1 (CH), 150.8 (CO), 159.4 (CO), 164.8 (CO), 179.3 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 844.8 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 1002.9 [M+1]<sup>+</sup>, 1024.9 [M+23]<sup>+</sup>.

### 6.1.2. PREPARACIÓ DE 9A-AZA-9A-(3'-DESOXI-3'-TIMIDINILAMINO-CARBONIL)-9-DESOXO-9A-HOMOERITROMICINA A (95)

#### 6.1.2.1. 9a-Aza-9a-(5'-O-terc-butildimetilsilil-3'-desoxi-3'-timidinilaminocarbonil)-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (96)

Sobre una suspensió formada per 36 mg (0.08 mmol) de **92** en 1 mL d'CH<sub>3</sub>CN i 0.8 mL de DMF, s'hi adicionaren, mitjançant una cànula, 44 mg (0.06 mmol) de **64** dissolts en 1 mL d'CH<sub>3</sub>CN. La suspensió es deixà en agitació a 50 °C durant 1 h 45 min. Llavors, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, coevaporant amb toluè per tal d'eliminar completament la DMF. El residu així obtingut es va dissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O i s'ajustà el pH de la fase aquosa a 8.0 amb NaOH 2 M. Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà (x2) amb H<sub>2</sub>O a pH = 8.0. El residu obtingut després d'assecar la fase orgànica amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i d'evaporar el dissolvent es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 98:2:2). S'aïllaren 47 mg (70%) de **96**.

**Compost 96**. Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.37. **IR** (film): 3420 (ample), 2935, 1705, 1690. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 0.12 (s, 6H, Me<sub>2</sub>Si), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.8, H_{15}$ ), 0.93 (s, 9H, Me<sub>3</sub>CSi), 1.04-1.05 (m, 6H, 4-Me+8-Me), 1.16-1.32 (m, 23H, H<sub>4a</sub>+H<sub>7a</sub>+2-Me+6-Me+10-Me+12-Me+5'-Me+3''-Me+5''-Me), 1.49 (ddq, 1H,  $J = 14.5, J = 9.5, J = 7.5, H_{14a}$ ), 1.56 (dd, 1H,  $J = 15.0, J = 4.5, H_{2''a}$ ), 1.54-1.57 (m, 1H, H<sub>7b</sub>), 1.71 (da, 1H,  $J = 10.5, H_{4b}$ ), 1.87-1.95 (m, 3H, H<sub>14b</sub>+H<sub>4</sub>+H<sub>8</sub>), 1.92 (d, 3H,  $J = 1.0, Me^T$ ), 2.20 (dt,  $J = 13.7, J = 7.5, H_{2'}^T$ ), 2.28 (ddd, 1H,  $J = 13.5, J = 6.0, J = 3.1, H_{2''}^T$ ), 2.31-2.34 (m, 7H, H<sub>2''b</sub>+NMe<sub>2</sub>), 2.59 (sa, 1H, H<sub>3</sub>), 2.69 (quint., 1H,  $J = 6.8, H_2$ ), 3.01 (t, 1H,  $J = 7.4, H_{4''}$ ), 3.28 (s, 3H, 3''-OMe), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.50 (d, 1H,  $J = 4.5, H_5$ ), 3.58 (sa, 1H, H<sub>5</sub>), 3.78 (sa, 1H, H<sub>11</sub>), 3.92-4.05



(m, 4H,  $H_3+H_4^T+H_5^T+H_5^T$ ), 4.06 (dq, 1H,  $J = 9.0, J = 6.3, H_{5^T}$ ), 4.29-4.33 (m, 1H,  $H_3^T$ ), 4.44 (d, 1H,  $J = 5.0, H_1$ ), 4.85 (d, 1H,  $J = 4.5, H_{1^T}$ ), 4.97 (d, 1H,  $J = 8.0, H_{13}$ ), 6.29 (dd, 1H,  $J = 7.5, J = 6.5, H_1^T$ ), 7.58 (sa, 1H,  $H_6^T$ ). **RMN de  $^{13}C$**  (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  -5.4 (CH<sub>3</sub>), -5.3 (CH<sub>3</sub>), 10.1 (CH<sub>3</sub>), 11.3 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (quat.), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>), 41.1 (CH), 46.5 (CH), 49.3 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH), 66.1 (CH), 69.1 (CH), 70.7 (CH), 72.7 (quat.), 74.5 (CH), 77.2 (CH), 77.6 (CH), 78.2 (CH), 79.2 (CH), 84.7 (CH), 86.9 (CH), 88.3 (CH), 96.8 (CH), 104.5 (CH), 110.9 (quat.), 135.4 (CH), 150.4 (quat.), 159.4 (CO), 163.8 (CO), 176.1 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 958.7 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 1116.5 [M+1]<sup>+</sup>.

### 6.1.2.2. 9a-Aza-9a-(3'-desoxi-3'-timidinilaminocarbonil)-9-desoxo-9a-homoeritromicina A (97)

Sobre una solució formada per 30 mg (0.03 mmol) de **96** en 0.5 mL de THF anh., s'addicionaren, a 0 °C, 1 mL d'una solució d'HF en piridina (preparada tal i com es descriu en l'apartat 6.1.1.2). Després de 20 h a la mateixa temperatura, es neutralitzà el cru de reacció amb solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i es diluï amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separaren les fases, la fase orgànica es rentà amb H<sub>2</sub>O (x2) i s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent a sequetat, es purificà per cromatografia en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 95:5:2). Es van obtenir 17 mg (63%) de **97**.

**Compost 97**. Sòlid blanc. **R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:10:2): 0.14. **RMN de  $^1H$**  (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz):  $\delta$  0.90 (t, 3H,  $J = 7.3, H_{15}$ ), 1.00-1.02 (m, 6H, 4-Me+8-Me), 1.19-1.32 (m, 23H,  $H_{4^a}+H_{7^a}+2\text{-Me}+6\text{-Me}+10\text{-Me}+12\text{-Me}+5'\text{-Me}+3''\text{-Me}+5''\text{-Me}$ ), 1.42-1.54 (m, 2H,  $H_{7^b}+H_{14^a}$ ), 1.58 (dd, 1H,  $J = 15.0, J = 5.0, H_{2^a}$ ), 1.79-1.86 (m, 2H,  $H_4+H_{4^b}$ ), 1.85 (dq, 1H,  $J = 14.3, J = 7.8, J = 2.3, H_{14^b}$ ), 1.89 (d, 3H,  $J = 1.0, Me^T$ ), 2.21 (sa, 1H,  $H_8$ ), 2.29-2.39 (m, 2H,  $H_2^T+H_2^T$ ), 2.42 (d, 1H,  $J = 16.0, H_{2^b}$ ), 2.44 (sa, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.80 (quint., 1H,  $J = 7.6, H_2$ ), 2.92 (t, 1H,  $J = 9.9, H_3$ ), 3.04 (d, 1H,  $J = 9.5, H_{4^c}$ ), 3.12 (sa, 1H), 3.32 (s, 3H, 3''-OMe), 3.49 (d, 1H,  $J = 7.0, H_5$ ), 3.59 (sa, 1H,  $H_{11}$ ), 3.71 (dq, 1H,  $J = 9.4, J = 5.9, H_5$ ), 3.81 (dd, 1H,  $J = 12.5, J = 3.5, H_{5^T}$ ), 3.86 (dd, 1H,  $J = 12.0, J = 2.5, H_{5^T}$ ), 4.00 (sa, 1H,  $H_4^T$ ), 4.08 (d, 1H,  $J = 8.5, H_3$ ), 4.14 (dq, 1H,  $J = 9.5, J = 6.2, H_{5^T}$ ), 4.29 (q, 1H,  $J = 6.3, H_3^T$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 7.0, H_1$ ), 4.90 (d, 1H,  $J = 5.0, H_{1^T}$ ), 5.14 (d, 1H,  $J = 8.5, H_{13}$ ), 6.29 (t, 1H,  $J = 6.0, H_1^T$ ), 7.88 (sa, 1H,  $H_6^T$ ). **RMN de  $^{13}C$**  (CD<sub>3</sub>OD, 75.4 MHz):  $\delta$  10.3 (CH<sub>3</sub>), 11.8 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>), 13.4 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>3</sub>), 41.9 (CH), 46.7 (CH), 50.0 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH), 53.6 (CH), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (CH), 65.6 (CH), 66.7 (CH), 68.9 (CH), 72.2 (CH), 74.3 (quat.), 76.1 (quat.), 76.4 (CH), 77.4 (quat.), 77.7 (CH), 79.2 (CH), 80.8 (CH), 85.9 (CH), 87.1 (CH), 87.2 (CH), 97.5 (CH), 104.3 (CH), 111.7 (quat.), 138.1 (CH), 153.2 (quat.), 160.8 (CO), 166.4 (CO), 178.1 (CO). **EM (FAB<sup>+</sup>)**: 844.7 [M-Clad+1]<sup>+</sup>, 1002.7 [M+1]<sup>+</sup>, 1024.9 [M+23]<sup>+</sup>.

## 6.2. INTENTS DE PREPARACIÓ DE CARBAMATS

### 6.2.1. Reacció de 68 amb 92

Es van dissoldre 46 mg (58  $\mu\text{mol}$ ) de **68** i 37 mg de **92** (82  $\mu\text{mol}$ ) en 2 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  i 0.5 mL de DMF i la mescla es deixà durant 4 dies en agitació a 75 °C. Passat aquest temps, s'eliminà el dissolvent i el residu que es va obtenir es purificà per cromatografia en columna. La fracció que corresponia als derivats d'eritromicina, i que no es pogué purificar del tot, estava formada per material de partida, el producte desitjat i altres productes no identificats.

### 6.2.2. Reacció de 68 amb 90

S'addicionaren 86  $\mu\text{L}$  (6 mg, 0.09 mmol) d'una solució 1 M de  $\text{Me}_3\text{P}$  en THF a una solució de 30 mg (0.08 mmol) de **88** en 1 mL de THF anh. Després d'1 h en agitació a t.a., s'addicionà la solució obtinguda, gota a gota i mitjançant una cànula, a un baló que contenia 2 mL de THF a -78 °C i a través del qual es feia passar un corrent de  $\text{CO}_2$  (generat a partir de  $\text{CO}_2$  sòlid i assecat amb  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Després de 15 min, s'aturà el corrent de  $\text{CO}_2$ , es deixà pujar la temperatura del cru de reacció fins a la de l'ambient i s'hi adicionaren 42 mg (53  $\mu\text{mol}$ ) de **68**. La solució es mantingué durant 24 h a reflux. Després, es diluí el cru amb  $\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà (x3) amb  $\text{H}_2\text{O}$ , s'assecà i s'eliminà el dissolvent a sequetat. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  90:10 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  95:5:2). Es van obtenir dues fraccions que contenien productes derivats de l'eritromicina. La primera (10 mg) era una barreja formada per material de partida, el producte desitjat **98** i un tercer producte no identificat, mentre que la segona (38 mg) contenia majoritàriament aquest producte no desitjat.

**Part experimental del 3r Capítol**

---

## EXPERIMENTAL CAPÍTOL 3

<b>1. Intents de preparació d'imidats per reacció de lactones amb iminofosforans</b>	185
1.1. Proves amb $\text{Me}_3\text{SiN}=\text{PMe}_3$ i $\epsilon$ -caprolactona	185
1.2. Proves amb $\text{PhCH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$	185
1.2.1. $\gamma$ -Butirolactona	
1.2.2. $\epsilon$ -Caprolactona	
1.2.3. 12-Dodecanolida	
1.2.3.1. Preparació de 12-dodecanolida (99)	
1.2.3.2. Reacció amb $\text{PhCH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$	
1.2.4. Prova en blanc	
1.3. Proves amb $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$	187
1.3.1. Preparació de 2-feniletíl azida (104)	
1.3.1.1. 2-Fenil-1-( <i>p</i> -toluensulfoniloxi)etanol (103)	
1.3.1.2. 2-Feniletíl azida (104)	
1.3.2. Reacció amb $\epsilon$ -caprolactona	
<b>2. Intents de preparació d'imidats per reacció de lactones amb <math>\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2</math> i benzil azida</b>	189
2.1. Proves amb ciclododecanona	189
2.1.1. A t.a.	
2.1.2. A reflux	
2.1.2.1. Amb 1 eq. de $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$	
2.1.2.2. Amb 2 eq. de $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$	
2.2. Proves amb lactones	190
2.2.1. 12-Dodecanolida	
2.2.2. $\gamma$ -Butirolactona	
2.3. Reacció de la benzil azida amb $\text{P}(\text{OEt})_3$	191
<b>3. Intents de preparació d'imidats per reacció de lactones amb <math>\text{Cp}_2\text{MCl}_2</math> (M = Ti o Zr) i benzilamina</b>	191
3.1. M = Ti	191
3.1.1. Amb <i>N</i> -trimetilsililbenzilamina	
3.1.2. Reaccions amb benzilamina	
3.1.2.1. Amb 1 eq. d'amina	
3.1.2.2. Amb 2 eq. d'amina	
3.1.2.3. Amb 4 eq. d'amina	
3.1.3. Amb l'amidur de Li de l'anilina	
3.2. M = Zr	193
3.2.1. Reacció amb benzilamina	

<b>4. Preparació d'imidats</b>	<b>193</b>
4.1. Preparació d'amides	193
4.1.1. <i>N</i> -Benzil-4-hidroxibutanamida (109)	
4.1.2. <i>N</i> -Isobutil-4-hidroxibutanamida (110)	
4.1.3. <i>N</i> -Benzil-6-hidroxihexanamida (102)	
4.1.4. <i>N</i> -Benzil-6-bromohexanamida (116)	
4.1.5. <i>N</i> -Benzil-12-hidroxidodecanamida (101)	
4.2. Preparació d'imidats	194
4.2.1. A través de reaccions de Mitsunobu	
4.2.1.1. 2-Benziliminotetrahidrofurà (111)	
4.2.1.2. 2-Isobutiliminotetrahidrofurà (112)	
4.2.1.3. Intent de preparació de 2-(benzilimino)oxepà (117)	
4.2.1.4. Intent de preparació de 2-(benzilimino)oxaciclodecà	
4.2.2. Per ciclació d'amides activades	
4.2.2.1. 2-Benziliminotetrahidrofurà (111)	
4.2.2.2. 2-(Benzilimino)oxepà (117)	

# 1. INTENTS DE PREPARACIÓ D'IMIDATS PER REACCIÓ DE LACTONES AMB IMINOFOSFORANS

## 1.1. PROVES AMB $\text{Me}_3\text{SiN}=\text{PMe}_3$ I $\epsilon$ -CAPROLACTONA

S'afegí, sota atmosfera inert, 1 mL (76 mg, 1.00 mmol) d'una solució 1 M de  $\text{Me}_3\text{P}$  en THF sobre una solució a reflux de 135  $\mu\text{L}$  (118 mg, 1.03 mmol) de  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  en 1 mL de benzè anh. El reflux es mantingué durant 6 h i llavors s'afegiren al cru de reacció, mitjançant una cànula, 114 mg (1.00 mmol) de  $\epsilon$ -caprolactona dissolts en 1 mL de benzè anh. Després de 39 h, s'evaporà el dissolvent. L'anàlisi del cru per ccf i RMN de  $^1\text{H}$  va permetre de comprovar que no hi havia hagut reacció entre l'iminofosforà i el material de partida.

La reacció es repetí en les mateixes condicions però emprant 2 eq. i 4 eq. de fosfazè respecte a la lactona. En cap cas s'observà reacció.

## 1.2. PROVES AMB $\text{PhCH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$

### 1.2.1. $\gamma$ -BUTIROLACTONA

Es van addicionar, sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , 2 mL (152 mg, 2 mmol) d'una solució 1 M de  $\text{Me}_3\text{P}$  en THF a una solució de 260 mg (1.95 mmol) de benzil azida en 5 mL de toluè anh. Després de 40 min d'agitació a t.a., s'addicionaren a la solució 86 mg (1.00 mmol) de  $\gamma$ -butirolactona. La reacció es deixà en agitació a 100 °C durant 18 h. Llavors, s'evaporà el dissolvent i el residu que es va obtenir es dissolgué en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà amb  $\text{H}_2\text{O}$  i una solució saturada de NaCl. El residu obtingut després de l'eliminació del dissolvent va resultar ser, per RMN de  $^1\text{H}$ , una mescla complexa formada majoritàriament per material de partida i *N*-benzilidenbenzilamina (**100**).

**Imina 100.** Oli lleugerament groc. IR (film): 1650. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  4.83 (d, 2H,  $J = 1.4$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.24-7.43 (m, 8H, Ph), 7.76-7.81 (m, 2H, Ph,  $2\times\text{H}_\alpha$ ), 8.40 (t, 1H,  $J = 1.5$ ,  $\text{PhCH}=\text{N}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  65.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 127.0, 127.9, 128.2, 128.5, 128.6, 130.7 (Ph,  $2\times\text{C}_o$ ,  $2\times\text{C}_m$ ,  $2\times\text{C}_p$ ), 136.1, 139.3 ( $2\times\text{C}_i$ ), 162.0 ( $\text{PhCH}=\text{N}$ ).

### 1.2.2. $\epsilon$ -CAPROLACTONA

S'addicionaren, sota atmosfera inert, 2 mL (152 mg, 2 mmol) d'una solució 1 M de  $\text{Me}_3\text{P}$  en THF a una solució de 260 mg (1.95 mmol) de benzil azida en 5 mL de toluè anh. Després de 2 h d'agitació a t.a., s'hi afegiren, mitjançant una cànula, 115 mg (1.01 mmol) de  $\epsilon$ -caprolactona dissolts en 1 mL de toluè. La mescla de reacció s'escalfà a 90-100 °C durant 14 h. Llavors, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, i el residu que s'obtingué es va dissoldre en  $\text{Et}_2\text{O}$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separaren les fases, la fase etèria es rentà dues vegades més amb

H<sub>2</sub>O i s'evaporà el dissolvent. El residu que es va obtenir s'analitzà per RMN de <sup>1</sup>H. En va resultar un cru complex en el qual es va poder identificar, entre altres, *N*-benzilidenbenzilamina (**100**), *N*-benzil-6-hidroxihexanamida (**102**) i  $\epsilon$ -caprolactona de partida.

**Amida 102.** Sòlid blanc. IR (KBr): 3290, 1630. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  1.37-1.78 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 2.24 (t, 2H, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CONH), 3.60-3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.45 (d, 2H, *J* = 5.4, PhCH<sub>2</sub>), 5.74 (sa, 1H, NH), 7.26-7.32 (m, 5H, Ph). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  25.2, 25.3, 32.1, 36.3 (4xCH<sub>2</sub>), 43.4 (PhCH<sub>2</sub>), 62.1 (CH<sub>2</sub>OH), 127.3 (Ph, C<sub>p</sub>), 127.6, 128.5 (Ph, C<sub>o</sub> i C<sub>m</sub>), 138.3 (Ph, C<sub>i</sub>), 173.2 (CONH).

### 1.2.3. 12-DODECANOLIDA

#### 1.2.3.1. Preparació de la 12-dodecanolida (**99**)<sup>79</sup>

S'escalfà a reflux, sota atmosfera de N<sub>2</sub> i durant 23 h una solució de 500 mg (2.74 mmol) de ciclododecanona i 1.420 g (8.23 mmol) de *m*-CPBA en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després es refredà el cru de reacció a 0 °C i es filtrà el sòlid precipitat. El filtrat es rentà amb una solució de NaHSO<sub>3</sub> al 10% (3x10 mL), amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL) i finalment amb una solució saturada de NaCl (3x10 mL). S'assecà la fase orgànica amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i s'evaporà el dissolvent. Es van obtenir 489 mg (90%) de **99**.

**Lactona 99.** Oli incolor. R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexà 4:6): 0.46. IR (film): 2940, 2860, 1730. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.34-1.45 (m, 14H, 7xCH<sub>2</sub>), 1.62-1.70 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.34-2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 4.14-4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCO). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  24.2, 24.5, 24.9, 25.4, 25.4, 26.4, 26.4, 26.6, 27.4 (9xCH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>COO), 64.6 (CH<sub>2</sub>OCO), 174.2 (COO).

#### 1.2.3.2. Reacció amb PhCH<sub>2</sub>N=PMe<sub>3</sub>

##### *En toluè i a 100 °C*

Es van addicionar, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 2 mL (152 mg, 2 mmol) d'una solució 1 M de Me<sub>3</sub>P en THF a una solució de 260 mg (1.95 mmol) de benzil azida en 5 mL de toluè anh. Després de 40 min d'agitació a t.a., s'addicionaren a la solució 198 mg (1.00 mmol) de 12-dodecanolida en 1 mL de toluè anh. i la mescla de reacció es mantingué a 100 °C durant 14 h. Llavors, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. Es va obtenir un cru complex format majoritàriament per 12-dodecanolida i la imina **100**. La purificació d'aquest residu per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 90:10) va permetre de recuperar 185 mg d'una barreja de 12-dodecanolida i benzaldehyd en proporció 15:1 (per integració de l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H) i traces d'*N*-benzil-12-hidroxidodecanamida (**101**).

**Amida 101.** Sòlid blanc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 0.21. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.27-1.36 (m, 14H,  $7\times\text{CH}_2$ ), 1.51-1.70 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1.74 (sa, 1H, OH), 2.21 (t, 2H,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 3.63 (t, 2H,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.44 (d, 2H,  $J = 5.7$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.80 (sa, 1H, NH), 7.26-7.36 (m, 5H, Ph). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  25.7, 25.7, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 32.7, 36.8 ( $10\times\text{CH}_2$ ), 43.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 63.0 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 127.5 (Ph,  $\text{C}_p$ ), 127.8, 128.7 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 138.4 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 173.0 ( $\text{CONH}$ ).

### A reflux de xilè

Es repetí el mateix procediment descrit en l'apartat anterior però aquesta vegada emprant xilè com a dissolvent i augmentant la temperatura de reacció fins a 140 °C. Després de 21 h de reacció, s'evaporà el dissolvent i el residu que va obtenir-se s'analitzà per RMN de  $^1\text{H}$ . Es comprovà que el cru estava format bàsicament per material de partida i imina **100** en proporció 2.3:1 (per integració de l'espectre de  $^1\text{H}$ ).

#### 1.2.4. PROVA EN BLANC

S'addicionaren, sota atmosfera inert, 2 mL (152 mg, 2 mmol) d'una solució 1 M de  $\text{Me}_3\text{P}$  en toluè a una solució de 259 mg (1.95 mmol) de benzil azida en 5 mL de toluè anh. Després de 30 min a t.a., la solució s'escalfà a 90 °C durant 16 h. Llavors, s'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es va dissoldre en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separaren les fases, la fase orgànica es rentà (x2) amb una solució saturada de NaCl i s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residu obtingut després de l'evaporació del dissolvent s'analitzà per RMN de  $^1\text{H}$ . Estava format majoritàriament per benzilamina i la imina **100**.

### 1.3. $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{PMe}_3$

#### 1.3.1. PREPARACIÓ DE 2-FENILETIL AZIDA (104)

##### 1.3.1.1. 2-Fenil-1-(*p*-toluensulfoniloxi)etanol (103)

S'afegiren 1.60 mL (1.680 g, 19.97 mmol) de piridina anh. a una solució de 1.220 g (9.99 mmol) de 2-feniletanol en 10 mL de  $\text{CHCl}_3$ . A continuació, la solució es refredà a 0 °C i s'hi afegiren 2.850 g (14.96 mmol) de clorur de tosil en porcions. Després de 2 h a la mateixa temperatura, es diluí el cru de reacció amb 30 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  i 7 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà amb HCl 2 M ( $3\times 10$  mL), solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ( $3\times 10$  mL) i una solució saturada de NaCl ( $3\times 10$  mL). La fase orgànica s'assecà amb  $\text{MgSO}_4$  i se n'eliminà el dissolvent. L'oli que es va obtenir es purificà per cromatografia en columna (hexà: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7:3). Es van obtenir 2.011 g (73%) de **103**.



**Compost 103.** Oli lleugerament groc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 0.50. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.96 (t, 2H,  $J = 7.1$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.21 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 7.10-7.31 (m, 7H,  $5\times\text{Ph}+2\times\text{H}_m$  Ts), 7.69 (d, 2H,  $J = 8.4$ ,  $2\times\text{H}_o$  Ts). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 35.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 70.5 ( $\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 126.7, 127.7, 128.4, 128.8, 129.7 (Ph,  $2\times\text{C}_o$ ,  $2\times\text{C}_m$  i  $\text{C}_p$ ), 132.8, 136.1, 144.5 ( $1\times\text{C}_p$  i  $2\times\text{C}_i$ ).

### 1.3.1.2. 2-Feniletíl azida (104)

S'afegiren 4.710 g (72.45 mmol) de  $\text{NaN}_3$  i 467 mg (1.45 mmol) de bromur de tetrabutilamoni a una suspensió de 2.000 g (7.24 mmol) de **103** en 18 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  i la mescla resultant s'escalfà a 60–70 °C durant 38 h. El cru de reacció es deixà refredar, es diluí amb  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) i s'extragué amb  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3\times 10$  mL). La fase etèria es rentà amb  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3\times 10$  mL) i amb una solució saturada de  $\text{NaCl}$  ( $3\times 5$  mL), s'assecà amb  $\text{MgSO}_4$  i se n'evaporà el dissolvent. Es va obtenir un oli que es purificà per cromatografia en columna (gradient d'hexà: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  7:3 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). S'aïllaren 869 mg (82%) de **104**.

**Compost 104.** Oli lleugerament groc.  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 0.71. **IR** (film): 2100. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.90 (t, 2H,  $J = 7.1$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.51 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 7.23-7.28 (m, 5H, Ph). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  35.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 126.8, 128.6, 128.7 (Ph,  $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_m$  i  $\text{C}_p$ ), 138.0 (Ph,  $\text{C}_i$ ).

### 1.3.2. REACCIÓ AMB $\epsilon$ -CAPROLACTONA

Es van addicionar 2 mL (152 mg, 2.00 mmol) d'una solució 1 M de  $\text{Me}_3\text{P}$  en THF a una solució de 294 mg (1.99 mmol) de **104** en 5 mL de toluè. Després de 30 min d'agitació a t.a., s'hi afegiren, mitjançant una cànula, 114 mg (1.00 mmol) d' $\epsilon$ -caprolactona en 2 mL de toluè. La solució resultant es deixà en agitació durant 14 h a la temperatura de reflux de la mescla. El residu obtingut després de l'eliminació del dissolvent a pressió reduïda resultà ser (RMN de  $^1\text{H}$ ) un cru complex que es purificà per cromatografia en columna (gradient de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH}$  90:10). La fracció majoritària (115 mg) estava formada per *N*-(2-feniletíl)-6-hidroxihexanamida (**105**) entre altres productes no identificats. També s'aïllà una fracció minoritària que contenia 2-fenilacetaldehid (**106**).

Es van dissoldre 38 mg de la fracció majoritària de la reacció anterior en 1 mL de dioxà, 1 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  i 0.5 mL d'una solució de  $\text{KOH}$  2 M. La barreja s'escalfà a reflux durant 2 hores. Després, el cru es diluí amb  $\text{Et}_2\text{O}$  i se separaren les fases. La fase aquosa es rentà amb  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2\times 5$  mL) i una solució saturada de  $\text{NaCl}$  ( $1\times 5$  mL), s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut estava format exclusivament per *N*-(2-feniletíl)-6-hidroxihexanamida (**105**).

**Amida 105.** Sòlid blanc. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.30-1.70 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.99 (sa, 1H, OH), 2.13 (t, 2H,  $J = 5.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 2.81 (t, 2H,  $J = 4.6$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.52 (q, 2H,  $J = 4.4$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 3.63 (td, 2H,  $J = 4.2$ ,  $J = 1.8$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.61 (sa, 1H, NH), 7.18-7.34 (m, 5H, Ph).

**Aldehid 106.** Oli incolor. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  3.70 (d, 2H,  $J = 2.6$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.24-7.42 (m, 5H, Ph), 9.76 (t, 1H, CHO).

## 2. INTENTS DE PREPARACIÓ D'IMIDATS PER REACCIÓ DE LACTONES AMB $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$

### 2.1. PROVES AMB CICLODODECANONA

#### 2.1.1. A T.A.

S'addicionaren, sota atmosfera inert d'Ar, 350  $\mu\text{L}$  (334 mg, 2.01 mmol) de  $\text{P}(\text{OEt})_3$  a una suspensió de 31 mg (1.28 mmol) de Mg, 105 mg de tamís molecular de 4 Å i 249 mg (1.00 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 10 mL de THF anh. El color de la suspensió canvià gradualment de vermell a negre. Després de 3 h d'agitació a t.a., s'addicionaren 133 mg (1.00 mmol) de benzil azida dissolts en 1 mL de THF anh. En afegir la benzil azida s'observà un bombolleig immediat. Al cap de 5 min, es comprovà, per ccf, que l'azida s'havia consumit completament. A continuació s'addicionaren 182 mg (1.00 mmol) de ciclododecanona dissolts en 2 mL de THF anh. al cru de reacció. La suspensió es deixà en agitació a temperatura ambient i el curs de la reacció se seguí per ccf. No s'observà la formació de cap nou producte.

#### 2.1.2. A REFLUX

##### 2.1.2.1. Amb 1 eq. de $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$

S'addicionaren, sota atmosfera inert d'Ar, 350  $\mu\text{L}$  (334 mg, 2.01 mmol) de  $\text{P}(\text{OEt})_3$  a una suspensió de 33 mg (1.36 mmol) de Mg, 108 mg de tamís molecular de 4 Å i 253 mg (1.02 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 10 mL de THF anh. El color de la suspensió canvià gradualment de vermell a negre. Després de 3 h d'agitació a t.a. es refredà la suspensió a 0 °C i s'hi adicionaren 133 mg (1.00 mmol) de benzil azida dissolts en 1 mL de THF anh. i la temperatura es deixà pujar fins a la de l'ambient. Al cap de 5 min, es comprovà, per ccf, que l'azida s'havia consumit completament. A continuació s'hi afegiren 183 mg (1.00 mmol) de ciclododecanona dissolts en 2 mL de THF anh. La suspensió es deixà en agitació a 70 °C durant 22h. Llavors, es diluï el cru de reacció amb 25 mL d'hexà anh., es filtrà la suspensió resultant i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut estava format per material de partida i *N*-ciclododecilidenbenzilamina (**108**) en proporció 1.4:1 (per integració de l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$ ).

**Imina 108.** IR (film): 1660. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.30-1.38 (m, 14H,  $7\times\text{CH}_2$ ), 1.56-1.75 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 2.31-2.43 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.26-7.34 (m, 5H, Ph).

### 2.1.2.2. Amb 2 eq. de $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$

Es repetí el mateix procediment descrit a l'Apartat 2.1.2.1. amb 350  $\mu\text{L}$  (334 mg, 2.01 mmol) de  $\text{P}(\text{OEt})_3$ , 30 mg (1.23 mmol) de Mg, 116 mg de tamís molecular de 4 Å, 248 mg (0.99 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 10 mL de THF i 133 mg (1.00 mmol) de benzil azida en 1 mL de THF anh. Un cop consumida tota l'azida (5 min) s'hi adicionaren 91 mg (0.50 mmol) de ciclododecanona dissolts en 1 mL de THF anh. Després de 22 h en agitació a 85 °C, es deixà refredar el cru i aquest es diluï amb 20 mL d'hexà anh. El sòlid format es filtrà i s'eliminà el dissolvent del filtrat a pressió reduïda. Es va obtenir un residu format per ciclododecanona de partida i *N*-ciclododecilidenbenzilamina (**108**) en proporció 1:1.5 (per integració de l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$ ).

## 2.2. PROVES AMB LACTONES

### 2.2.1. 12-DODECANOLIDA

S'adicionaren, a 0 °C, 134 mg (1.00 mmol) de benzil azida a una suspensió de  $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt}_3)]_2$ , (preparada tal com es descriu a l'Apartat 2.1.1. amb 248 mg (0.99 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , 32 mg (1.32 mmol) de Mg, 112 mg de tamís molecular de 4 Å i 350  $\mu\text{L}$  (334 mg, 2.01 mmol) de  $\text{P}(\text{OEt})_3$  en 10 mL de THF anh.). Al cap de 5 min, s'hi adicionaren 198 mg (1.00 mmol) de 12-dodecanolida dissolts en 1 mL de THF anh. La suspensió es deixà en agitació a reflux durant 24 h. Després, es diluï el cru de reacció amb hexà i es filtrà el sòlid format. L'eliminació del dissolvent del filtrat a pressió reduïda va donar un oli que estava format (RMN de  $^1\text{H}$ ) per la lactona de partida i  $\text{P}(\text{OEt})_3$ . El sòlid filtrat s'analitzà també per RMN. Va resultar estar format majoritàriament per l'amida **101**.

### 2.2.2. $\gamma$ -BUTIROLACTONA

Es preparà el complex  $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt}_3)]_2$  tal com es descriu a l'apartat 2.1.1 amb 249 mg (1.00 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , 33 mg (1.36 mmol) de Mg, 100 mg de tamís molecular de 4 Å i 350  $\mu\text{L}$  (334 mg, 2.01 mmol) de  $\text{P}(\text{OEt})_3$  en 10 mL de THF anh. Un cop format el complex (3 h), s'hi adicionaren 133 mg (1.00 mmol) de benzil azida. Al cap de 5 min, s'hi afegiren 85 mg (0.99 mmol) de  $\gamma$ -butirolactona dissolts en 1 mL de THF anh. La suspensió es deixà en agitació a 75 °C durant 39 h. Després, es deixà refredar el cru de reacció, es diluï amb 25 mL d'hexà anh. i es filtrà sobre Celite®. Un cop eliminat el dissolvent a pressió reduïda, es va obtenir un residu format majoritàriament per  $\text{P}(\text{OEt})_3$ . Llavors, la Celite® provinent de la

filtració es rentà amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El residu obtingut després de l'eliminació del dissolvent a pressió reduïda s'analitzà per RMN de  $^1\text{H}$ . Estava format exclusivament per  $\text{P}(\text{OEt})_3$  i *N*-benzil-4-hidroxibutanamida (**109**).

**Amida 109.** Sòlid blanc. Pf 73-74 °C (Lit.<sup>101</sup> ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) 74-75 °C). IR (KBr): 3300 (ample), 1640. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.83 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.33 (t, 2H,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 3.46 (sa, 1H, OH), 3.61 (t, 2H,  $J = 5.7$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.36 (d, 2H,  $J = 5.6$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.59 (sa, 1H, NH), 7.20-7.35 (m, 5H, Ph). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  28.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 43.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 127.4, 127.6, 128.6 (Ph,  $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_m$  i  $\text{C}_p$ ), 138.1 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 173.6 ( $\text{CONH}$ ).

### 2.3. REACCIÓ DE LA BENZIL AZIDA AMB $\text{P}(\text{OEt})_3$

S'afegiren 175  $\mu\text{L}$  (167 mg, 1.01 mmol) de  $\text{P}(\text{OEt})_3$  a una solució de 132 mg (0.99 mmol) de benzil azida en 10 mL de THF anh. La reacció se seguí per ccf. Després de 19 h de reacció a t.a., es comprovà (ccf) que el material de partida s'havia consumit completament.

## 3. INTENTS DE PREPARACIÓ D'IMIDATS PER REACCIÓ DE LACTONES AMB $\text{Cp}_2\text{MCl}_2$ (M = Ti O Zr) I AMINES

### 3.1. M = Ti

#### 3.1.1. AMB *N*-TRIMETILSILILBENZILAMINA

S'addicionaren, sota atmosfera inert d'Ar, 125  $\mu\text{L}$  (107 mg, 0.99 mmol) de  $\text{TMSCl}$  a una solució de 110  $\mu\text{L}$  (108 mg, 1.01 mmol) de benzilamina i 150  $\mu\text{L}$  (109 mg, 1.08 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  en 3 mL de THF anh. Immediatament s'observà la precipitació d'un sòlid blanc. Després de 30 min a t.a., es filtrà el cru sobre Celite® i la solució resultant s'addicionà a una altra formada per 249 mg (1.00 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 10 mL de THF anh. La reacció se seguí per RMN de  $^1\text{H}$ . Després de tres dies de reacció a t.a., el complex de Ti era el component majoritari del cru de reacció.

#### 3.1.2. REACCIONS AMB BENZILAMINA

##### 3.1.2.1. Amb 1 eq. d'amina

Es van dissoldre, sota atmosfera d'Ar, 249 mg (1.00 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 14 mL de THF anh. Llavors s'afegiren a aquesta solució 160  $\mu\text{L}$  (116 mg, 1.15 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  i 120  $\mu\text{L}$  (118 mg, 1.10 mmol) de benzilamina. La solució es deixà en agitació a t.a. Després de 30 h de reacció el  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  era el component majoritari del cru de reacció.

### 3.1.2.2. Amb 2 eq. d'amina

Se seguí el mateix procediment experimental descrit a l'Apartat 3.1.2.1 amb 249 mg (1.00 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , 310  $\mu\text{L}$  (225 mg, 2.22 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  i 240  $\mu\text{L}$  (236 mg, 2.28 mmol) de benzilamina en 4 mL de benzè anh. Com abans, el material de partida es consumia molt lentament.

### 3.1.2.3. Amb 4 eq. d'amina

S'afegiren, sota atmosfera d'Ar i a t.a., 445  $\mu\text{L}$  (437 mg, 4.08 mmol) de benzilamina a una solució de 253 mg (1.02 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 14 mL de THF anh. S'observà la precipitació d'un sòlid blanc. Després de 40 h a t.a., es filtrà el cru de reacció (sota atmosfera d'Ar) i s'hi afegiren 75  $\mu\text{L}$  (84 mg, 0.98 mmol) de  $\gamma$ -butirolactona. Després de 63 h en agitació a t.a., s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es va dissoldre en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . S'acidificà la fase aquosa a  $\text{pH} = 2.0$  amb  $\text{HCl}$  2 M i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà (x2) amb  $\text{H}_2\text{O}$ , s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i se n'evaporà el dissolvent. El residu obtingut s'analitzà per RMN de  $^1\text{H}$ . Va resultar ser una barreja de lactona de partida i *N*-benzil-4-hidroxitbutanamida (**109**) en proporció 5:1.

### 3.1.3. Amb l'amidur de liti de l'anilina

Es van dissoldre, sota atmosfera d'Ar, 150  $\mu\text{L}$  (153 mg, 1.64 mmol) d'anilina en 16 mL de THF anh. La solució es refredà a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  i s'hi addicionà 1 mL (1.6 mmol) d'una solució 1.6 M de BuLi en hexà. La reacció es deixà en agitació durant 15 min a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  i 15 min més a t.a. Llavors, la solució d'amidur s'addicionà, gota a gota, sobre una solució de 394 mg (1.59 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  en 16 mL de benzè anh. Després de 22 h a t.a., s'afegiren 75  $\mu\text{L}$  (84 mg, 0.98 mmol) al cru de reacció i aquest es deixà en agitació a t.a. durant 60 h. No s'observà la formació de l'imidat desitjat. Quan la temperatura s'augmentà a  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , es detectà la presència d'hidroxiàmida en el cru de reacció.

## 3.2. M = Zr

### 3.2.1. REACCIÓ AMB BENZILAMINA

S'addicionaren, sota atmosfera d'Ar i a t.a., 445  $\mu\text{L}$  (437 mg, 4.08 mmol) de benzilamina a una solució de 292 mg (1.00 mmol) de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  en 5 mL de THF anh. Després de 24 h, es filtrà el sòlid precipitat i s'addicionaren al filtrat 87 mg (1.01 mmol) de  $\gamma$ -butirolactona dissolts en 5 mL de THF. Al cap de 15 min, s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2 a 95:5). Es van obtenir 141 mg (72%) de **109**.

## 4. PREPARACIÓ D'IMIDATS

### 4.1. PREPARACIÓ D'AMIDES

#### 4.1.1. N-BENZIL-4-HIDROXIBUTANAMIDA (109)

Es van dissoldre 2.011 g (23.36 mmol) de  $\gamma$ -butirolactona en 3 mL (2.943 g, 1.18 mmol) de benzilamina i 10 mL de MeOH. La solució es deixà en agitació a 65 °C durant 21 h. Després, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es va dissoldre en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà (x2) amb  $\text{H}_2\text{O}$ , s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Després de l'eliminació del dissolvent a pressió reduïda, es van obtenir 4.342 g (96%) de **109**.

#### 4.1.2. N-ISOBUTIL-4-HIDROXIBUTANAMIDA (110)

Es van dissoldre 2.013 g (23.38 mmol) de  $\gamma$ -butirolactona en 9 mL (6.624 g, 90.57 mmol) d'isobutilamina i el cru resultant s'escalfà a reflux durant 4 h. Després, s'eliminà la isobutilamina a pressió reduïda. Es van obtenir 3.700 g (99%) de **110**.

**Amida 110.** Sòlid blanc. IR (KBr): 3290 (ample), 1630. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  0.92 (d, 6H,  $J = 7.0$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 1.78 (nonaplet, 1H,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 1.83-1.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.38 (t, 2H,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 2.45 (sa, 1H, OH), 3.09 (dd, 2H,  $J = 6.8$ ,  $J = 6.0$ ,  $\text{CONHCH}_2$ ), 3.71 (t, 2H,  $J = 5.6$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.80 (sa, 1H, NH). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  20.1 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 28.4 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 47.0 ( $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 173.6 ( $\text{CONH}$ ).

#### 4.1.3. N-BENZIL-6-HIDROXIHEXANAMIDA (102)

Es van dissoldre 2.618 mg (22.94 mmol) d' $\epsilon$ -caprolactona en 6 mL (5.89 g, 54.93 mmol) de benzilamina. Després de 24 h en agitació a 65 °C, es diluï el cru amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase aquosa s'acidificà a pH = 3.0 mitjançant l'addició d'una solució d'àcid cítric al 2%. Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà (x3) amb  $\text{H}_2\text{O}$ . Es van obtenir 4.130 g (81%) de **102**.

**Amida 102.** Sòlid blanc. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  1.37-1.78 (m, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 2.24 (t, 2H,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 3.60-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.45 (d, 2H,  $J = 5.4$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.74 (sa, 1H, NH), 7.26-7.32 (m, 5H, Ph). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  25.2, 25.3, 32.1, 36.3 ( $4 \times \text{CH}_2$ ), 43.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 127.3 (Ph,  $\text{C}_p$ ), 127.6, 128.5 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 138.3 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 173.6 ( $\text{CONH}$ ).

#### 4.1.4. N-BENZIL-6-BROMOHEXANAMIDA (116)

S'addicionaren 1.2 mL (1.97 g, 16.54 mmol) de clorur de tionil a una solució de 2.500 g (12.75 mmol) d'àcid 6-bromohexanoic en 20 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  anh. Després de 4.5 h a reflux,

s'eliminaren el dissolvent i el clorur de tionil en excés a pressió reduïda. L'oli resultant es va dissoldre en 10 mL de THF anh. La solució es refredà a 0 °C i s'hi afegiren, gota a gota, 3 mL (2.94 g, 27.46 mmol) de benzilamina. Un cop finalitzada l'addició, el cru de reacció es deixà en agitació a t.a. durant 15 min i després es diluí amb 40 mL d'H<sub>2</sub>O i 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El pH de la fase aquosa s'ajustà a 5.0 amb HCl 2 M i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3x15 mL), s'assecà amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i se n'eliminà el dissolvent. Es van obtenir 2.858 g (79%) de **116**.

**Amida 116.** Sòlid blanc. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 1.42-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.61-1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (quint., 2H, J = 7.1, CH<sub>2</sub>), 2.22 (t, 2H, J = 7.3, CH<sub>2</sub>CONH), 3.39 (t, 2H, J = 6.6, CH<sub>2</sub> Br), 4.42 (d, 2H, J = 5.8, PhCH<sub>2</sub>), 5.92 (sa, 1H, NH), 7.21-7.38 (m, 5H, Ph). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ 24.7, 27.7, 32.4, 33.6, 36.3 (5xCH<sub>2</sub>), 43.5 (PhCH<sub>2</sub>), 127.5, 127.8, 128.6 (Ph, C<sub>o</sub>, C<sub>m</sub> i C<sub>p</sub>), 138.3 (Ph, C<sub>i</sub>), 172.5 (CONH).

#### 4.1.5. N-BENZIL-12-HIDROXIDODECANAMIDA (101)

S'escalfà a 90 °C i durant 4 dies una solució formada per 1.950 g (9.83 mmol) de 12-dodecanolida en 4.3 mL (4.22 g, 39.36 mmol) de benzilamina. Després, el cru es va dissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O i se separaren les fases. La fase orgànica es rentà (x3) amb solució 2 M d'àcid cítric. S'assecà la fase orgànica amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i se n'evaporà el dissolvent. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna (gradient de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexà 2:8 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 95:5). Es van obtenir 562 mg (19%) de **101** i 1.069 g (55%) de lactona de partida.

## 4.2. PREPARACIÓ D'IMIDATS

### 4.2.1. A TRAVÉS DE REACCIONS DE MITSUNOBU

#### 4.2.1.1. 2-Benziliminotetrahidrofurà (111)

S'afegiren, a 0 °C i gota a gota, 175 µL (194 mg, 1.11 mmol) de DEAD a una solució de 194 mg (1.00 mmol) de **109** i 250 mg de Ph<sub>3</sub>P en 2 mL de THF anh. Després de 17 h en agitació a t.a., es diluí el cru amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, HCl 2 M i gel. Se separaren les fases i la fase aquosa es rentà (x2) amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després, aquesta fase es basificà amb NaOH 2 M fins a pH=12.0 i s'extragué (x3) amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'ajuntaren les fraccions provinents de l'extracció a pH bàsic, s'assecaren amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i se n'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. Es van obtenir 80 mg (46%) de **111** com a barreja d'isòmers Z i E.

**Imidat 111.** Oli incolor. IR (film): 1700. *Isòmer majoritari:* RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.13 (quint., 2H,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.59 (tt, 2H,  $J = 7.8$ ,  $J = 1.4$ ,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 4.30 (t, 2H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.45 (sa, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.28-7.36 (m, 5H, Ph). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  23.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 51.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 126.4 (Ph,  $\text{C}_p$ ), 127.8, 128.3 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 141.0 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 162.8 ( $\text{C}=\text{N}$ ). *Isòmer minoritari:* RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.08-2.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.47-2.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 4.20 (t, 2H,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.40 (sa, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.18-7.23 (m, 5H, Ph).

#### 4.2.1.2. 2-Isobutiliminotetrahidrofurà (112)

Es van dissoldre 5.042 g (22.28 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{P}$  i 3.178 g (19.96 mmol) de **110** en 40 mL de THF anh. La solució es refredà a 0 °C i s'hi afegiren, gota a gota, 3.5 mL (3.87 g, 22.23 mmol) de DEAD. Després de 3 h en agitació a t.a., es diluí el cru de reacció amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gel i HCl 2 M. Se separaren les fases i la fase aquosa es rentà (x5) amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Després, la fase aquosa es basificà amb NaOH 2 M fins a pH = 12.0 i es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). La fase orgànica provinent del rentat en medi bàsic s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , es filtrà i el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda. Es van obtenir 1.153 g (41%) de **112** com a barreja dels isòmers *Z* i *E* (maj.:min. 6:1).

**Imidat 112.** Oli incolor. IR (film): 1710. *Isòmer majoritari:* RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.91 (d, 6H  $J = 6.9$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 1.79 (nonaplet, 1H,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 2.04-2.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.53 (tt, 2H,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.4$ ,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 3.04 (dt, 2H,  $J = 6.9$ ,  $\text{C}=\text{NCH}_2$ ), 4.23 (t, 2H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  20.6 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 29.5 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 55.1 ( $\text{C}=\text{NCH}_2$ ), 69.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 162.8 ( $\text{C}=\text{N}$ ). *Isòmer minoritari:* RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.93 (d, 6H  $J = 6.6$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 1.70-1.88 (m, 1H,  $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 2.04-2.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.41-2.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 2.95 (dt, 2H,  $J = 6.7$ ,  $J = 0.8$ ,  $\text{C}=\text{NCH}_2$ ), 4.15 (t, 2H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  20.5 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 29.9 ( $\text{Me}_2\text{CH}$ ), 58.9 ( $\text{C}=\text{NCH}_2$ ), 67.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 167.8 ( $\text{C}=\text{N}$ ).

#### 4.2.1.3. Intent de preparació de 2-(benzilimino)oxepà (117)

S'afegiren, gota a gota i a 0 °C, 1.2 mL (1.33 g, 7.62 mmol) de DEAD a una solució formada per 1.102 g (4.98 mmol) de **102** i 1.726 g (7.63 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{P}$  en 25 mL de THF anh. Després de 2.5 h a t.a., es diluí el cru amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gel i HCl 2 M. Se separaren les fases i la fase aquosa es rentà (x3) amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Després, es basificà la fase aquosa a pH = 12 amb NaOH 2 M i s'extragué (x3) amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . S'ajuntaren les fraccions provinents d'aquesta darrera extracció, s'assecaren amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi del residu obtingut per RMN de  $^1\text{H}$  no va permetre d'identificar el producte desitjat.



#### 4.2.1.4. Intent de preparació de 2-(benzilimino)oxaciclotridecà

Es van dissoldre 100 mg (0.33 mmol) d'hidroxiamida **101** i 96 mg (0.42 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{P}$  en 10 mL de THF anh. La solució es refredà a 0 °C i s'hi adicionaren 65  $\mu\text{L}$  (72 mg, 0.41 mmol) de DEAD. La reacció es deixà a t.a durant 1 h i a reflux durant 15 h. Després, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut s'analitzà per ccf i RMN de  $^1\text{H}$ . No es detectà l'imidat desitjat en el cru de reacció.

#### 4.2.2. PER CICLACIÓ D'AMIDES ACTIVADES

##### 4.2.2.1. 2-Benziliminotetrahidrofurà (**110**)

Es van dissoldre 193 mg (1.00 mmol) de **109** en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El cru de reacció es refredà a 0 °C i s'hi adicionaren 155  $\mu\text{L}$  (113 mg, 1.11 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  i 85  $\mu\text{L}$  (125 mg, 1.09 mmol) de clorur de mesil. Després de 2.5 h, es diluí el cru de reacció amb 10 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  i s'acidificà a pH = 2.0 amb solució d'àcid cítric al 5%. Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà amb  $\text{H}_2\text{O}$  a pH = 2.0 (2x10 mL) i amb una solució saturada de NaCl (1x10 mL), s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i se n'eliminà el dissolvent. Es va obtenir un sòlid blanc que per RMN de  $^1\text{H}$  resultà ser una barreja d'*N*-benzil-4-mesiloxibutanamida (**113**) i del mesilat d'imini **114**. Al cap de 45 min a t.a., la barreja es convertí completament en **114**. L'oli així obtingut es va dissoldre en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es rentà (x2) amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  i amb una solució saturada de NaCl (x1). S'assecà la fase orgànica amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i s'evaporà el dissolvent. Es van obtenir 115 mg (65%) de **110** com a barreja dels isòmers *Z* i *E* (maj.:min. 7.5:1).

**Amida 113.** Sòlid blanc. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  2.06-2.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 2.37 (t, 2H,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 2.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 4.30 (t, 2H,  $J = 5.9$ ,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 4.44 (d, 2H,  $J = 5.6$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.95 (sa, 1H, NH), 7.26-7.37 (m, 5H, Ph).

**Imidat 114.** Oli lleugerament groc. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.42 (quint., 2H,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 3.48 (t, 2H,  $J = 8.1$ ,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{NH}^+$ ), 4.64 (d, 2H,  $J = 5.4$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.85 (t, 2H,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.35-7.38 (m, 5H, Ph), 13.31 (sa, 1H,  $\text{NH}^+$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  22.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 30.4, 39.3 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{NH}^+$  i  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 48.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 78.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 128.4, 128.6, 129.0 (Ph,  $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_m$  i  $\text{C}_p$ ), 133.4 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 180.5 ( $\text{C}=\text{NH}^+$ ).

##### 4.2.2.2. 2-(Benzilimino)oxepà (**117**)

###### Preparació d'*N*-benzil-6-mesiloxihexanamida (**115**)

S'afegiren 155  $\mu\text{L}$  (113 mg, 1.11 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  a una solució formada per 221 mg (1.00 mmol) de **102** en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El cru de reacció es refredà a 0 °C i s'hi

addicionaren 85  $\mu\text{L}$  (125 mg, 1.09 mmol) de clorur de mesil. Després de 30 min en agitació a la mateixa temperatura, el cru es va diluir amb 10 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  i s'acidificà amb una solució d'àcid cítric al 5% fins a  $\text{pH} = 2.0$ . Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà (2x10 mL) amb  $\text{H}_2\text{O}$  (acidificada a  $\text{pH} = 2.0$  amb solució d'àcid cítric) i amb una solució saturada de  $\text{NaCl}$  (1x10 mL). Llavors, s'assecà la fase orgànica amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i s'eliminà el dissolvent. Es van obtenir 284 mg (95%) de **115**.

**Àmida 115.** Sòlid blanc.  $R_f$  (AcOEt): 0.5. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.41-1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.67-1.83 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 2.24 (t, 2H,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 2.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 4.23 (t, 2H,  $J = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 4.44 (d, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.57 (sa, 1H, NH), 7.26-7.38 (m, 5H, Ph). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz):  $\delta$  24.9, 25.1, 28.9, 36.3 (4x $\text{CH}_2$ ), 37.4 ( $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 43.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 69.8 ( $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 127.5 (Ph,  $\text{C}_p$ ), 127.8, 128.7 (Ph,  $\text{C}_o$  i  $\text{C}_m$ ), 138.3 (Ph,  $\text{C}_i$ ), 172.3 ( $\text{CONH}$ ).

### **Intents de ciclació d'*N*-benzil-6-mesiloxihexanà (115)**

Es van dissoldre 25 mg (0.11 mmol) de **115** en 1 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anh. i la solució es deixà en agitació a 45 °C. Després de 71 h de reacció, el cru estava format majoritàriament per material de partida i no es detectà (RMN de  $^1\text{H}$ ) el producte de ciclació esperat.

El resultat fou idèntic quan la reacció es va dur a terme a temperatures més elevades. També es feren proves sense dissolvent, amb resultats igualment negatius.

### **Preparació de 2-(benzilimino)oxepà (117) per ciclació d'*N*-benzil-6-bromohexanà (116)**

Es preparà una solució amb 284 mg (1.00 mmol) de **116** i 6 mL de toluè anh. i sobre aquesta s'afegí una altra solució formada per 273 mg (1.40 mmol) de  $\text{AgBF}_4$  i 1.5 mL de toluè anh. El cru es deixà en agitació a t.a. durant 15 h. Llavors, s'hi afegiren 80 mg (0.58 mmol) d'hydroclorur de trietilamina. Després d'uns minuts d'agitació, es filtrà el sòlid precipitat i s'eliminà el dissolvent. El residu obtingut es va dissoldre en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separaren les fases i la fase aquosa es rentà amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL). El pH de la fase aquosa s'ajustà a 10.0 mitjançant l'addició d'una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  i es feren extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x10 mL). La fase orgànica provinent de l'extracció a pH bàsic s'assecà amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i se n'evaporà el dissolvent. Es van obtenir 72 mg (35%) de **116**.

**Imidat 116.** Oli incolor. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.60-1.89 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 2.57-2.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ ), 4.15-4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.39 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.20-7.32 (m, 5H, Ph).

## **Bibliografia**

---

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Revisions recents:
  - (a) Balkenhohl, F.; von dem Bussche-Hünefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288.
  - (b) Terrett, N. K.; Gardner, M.; Gordon, D. W.; Kobylecki, R. J.; Steele, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135.
- 2
  - (a) Cornia, M.; Binacchi, S.; Del Soldato, T.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4964 i referències citades en aquest article.
  - (b) Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238.
  - (c) Manoharan, M.; Tivel, K. L.; Cook, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3651.
  - (d) Uhlmann, E.; Peyman, A.; Breipohl, G.; Will, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2796.
  - (e) Nielsen, P. E.; Haaima, G. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 73.
- 3
  - (a) Tietze, L. F.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Nöbel, T.; Wulff, C.; Schubert, I.; Rübeling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2469 i ref. citades.
  - (b) Dräger, G.; Garming, A.; Maul, C.; Noltemeyer, M.; Thiericke, R.; Zerlin, M.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1324.
- 4
  - (a) Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557.
  - (b) Pieper, R.; Kao, C.; Khosla, C.; Luo, G.; Cane, D. E. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 297.
- 5 Vegeu, per exemple:
  - (a) Maag, H.; Gutierrez, A.; Prisbe, E.; Rydzweski, R.; Verheyden, J. *Antibiotics and Antiviral compounds*; Krohn, K., Kirst, H., Maag, H., Eds.; VCH: Weinheim, 1993; pàgs. 431-483.
  - (b) Périgaud, C.; Gosselin, G. Imbach, J.-L. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 903.
- 6
  - (a) Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543.
  - (b) De las Heras, F. G.; Camarasa, M. J.; Fiandor, J. M. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*; Lukacs, G., Ed.; Springer: Berlin, 1990; Vol. 1, pàg. 321-363.
- 7 Revisions recents:
  - (a) De Mesmaeker, A.; Haner, R.; Martin, P.; Moser, H. E. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 366.
  - (b) Englisch, U.; Gauss, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 613.
  - (c) Uhlmann, E.; Peyman, A. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543.
- 8
  - (a) Special Issue: Resistance to Antibiotics, *Frontiers in Biotechnology, Science* **1994**, *264*, 359.

- (b) Niccolai, D.; Tarsi, L.; Thomas, R. J. *Chem. Commun.* **1997**, 2333.  
(c) Stinson, S. C.; *Chem. Eng. News* **1996**, 23 Sept., 75.
- 9 *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Practice*; Omura, S., Ed.; Academic Press: Orlando, 1984.
- 10 (a) Lartey, P. A.; Faghih, R. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*; Lukacs, G., Ed.; Springer: Berlin, 1993; Vol. 2, pàgs. 121-140.  
(b) Lartey, P. A.; Perun, T. J. *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-Ur-Rahman, Ed.; Elsevier: 1993; Vol. 13, pàg. 155.  
(c) Kirst, H. A. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*; Lukacs, G., Ed.; Springer: Berlin, 1990; Vol. 1, pàgs. 39-63.
- 11 Larder, B. A.; Sharon, D. K. *Science* **1989**, 246, 1155.
- 12 (a) Nair, V.; Nuesca, Z. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7951.  
(b) Sujino, K.; Sugimura, H. *Chem. Commun.* **1994**, 2541 i referències citades.  
(c) Kakefuda, A.; Shuto, S.; Nagahata, T.; Seki, J.; Sasaki, T.; Matsuda, A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10167.
- 13 Revisions recents:
- (a) Begley, T. P. *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 394.  
(b) Heelis, P. F.; Hartman, R. F.; Rose, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 289.
- 14 (a) Kasnar, B.; Skaric, V.; Klaic, B.; Zinic, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4997.  
(b) Fecher, R.; Boswell, K. H.; Wittick, J. J.; Shen, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1400.  
(c) Fecher, R.; Boswell, K. H.; Wittick, J. J.; Shen, T. Y. *Carbohyd. Res.* **1970**, 13, 105.  
(d) Utkina, E. A.; Mel'nik, S. Y.; Preobrazhenskaya, M. N.; Suvorov, N. N. *Zh. Org. Khim.* **1975**, 11, 194.  
(e) Logue, M. W.; Leonard, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2842.
- 15 Agrofolio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S. R.; Earl, R. A.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10611.
- 16 (a) Ueda, T. *Synthesis and Reactions of Pyrimidine Nucleosides*; Townsend, L. B., Ed.; Plenum: New York, 1988; Vol. 1, pàgs. 6-7.  
(b) Walker, R. T. *Comprehensive Organic Chemistry: The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*; Haslan, E., Ed.; Pergamon: Oxford, 1979; Vol. 5, pàg. 70.
- 17 (a) Shaw, G.; Warrener, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 153.  
(b) Shaw, G.; Warrener, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 157.  
(c) Shaw, G.; Warrener, R. N.; Maguire, M. H.; Ralph, R. K. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2294.

- (d) Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A.; Thorpe, M. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 383.
- 18 Vegeu, per exemple:
- (a) Naito, T.; Hirata, M.; Kawakami, T.; Sano, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1961**, *9*, 703.
- (b) Zhao, Y.; Yang, T.; Lee, M.; Lee, D.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5236.
- 19 Costa, A. M. *Síntesi de 3'-pirimidinilnucleòsids*. Tesi de Llicenciatura. Universitat de Barcelona, 1995.
- 20 Faja, M. *Estudi de nous protectors per a nucleòsids i síntesi de nucleòsids pirimidinilpirimidínics*. Tesi Doctoral. Universitat de Barcelona, 1998.
- 21 Carbon, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 720.
- 22 Nelsestuen, G. L. *Biochemistry* **1979**, *18*, 2843.
- 23 Petersen, H.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. M. *Chem. Scripta* **1989**, 375.
- 24 (a) El Ashry E. S. H.; El Kilany, Y. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *67*, 391.
- (b) El Ashry E. S. H.; El Kilany, Y. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 1.
- (c) El Ashry E. S. H.; El Kilany, Y. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, *69*, 129.
- 25 Costa, A. M.; Faja, M.; Farràs, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1835.
- 26 (a) Glinsky, R. P.; Khan, M. S.; Kalamas, R. L.; Sporn, M. B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4299.
- (b) Horwitz, J. P.; Urbanski, J. A.; Chua, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *27*, 3300.
- (c) Michelson, A. M.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 816.
- 27 (a) Bartra, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587.
- (b) Bartra, M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5941.
- 28 (a) Ariza, X.; Garcés, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *28*, 4069.
- (b) Codington, J. F.; Fecher, R.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *67*, 163.
- 29 Faja, M.; Ariza, X.; Gálvez, C.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3261.
- 30 (a) Fox, J. J.; Wempen, I. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *11*, 643.
- (b) Ruyle, W. V.; Shen, T. Y.; Patchett, A. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4353.
- 31 (a) Kirschenheuter, G. P.; Zhai, Y.; Pieken, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *46*, 8517.
- (b) Verheyden, J. P. H.; Wagner, D.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1971**, *34*, 999.
- 32 Deno, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2233.
- 33 Tietze, L. F.; Schneider, C.; Pretor, M. *Synthesis* **1993**, 1079.
- 34 (a) Huttner, H.; Knappe, S. *Z. Anorg. Allgem. Chem.* **1930**, *190*, 27.
- (b) Birckenbach, L.; Linhard, M. *Ber.* **1929**, *62*, 2261.
- 35 March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure* (4th, Ed.); Wiley: New York, 1992; pàg. 433.
- 36 Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *Chem. Commun.* **1994**, 59.

- 37 (a) Ho, T. L.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 774.  
(b) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761.  
(c) Minamikawa, J.; Brossi, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3085.  
(d) Jung, M. E.; Mazurek, M. A.; Lim, R. M. *Synthesis* **1978**, 588.  
(e) Jung, M. E.; Lyster, M. A. *Chem. Commun.* **1978**, 315.
- 38 Per a una discussió sobre els mecanismes d'hidròlisi de nucleòsids estàndard, vegeu, per exemple:  
(a) Ueda, T. *Chemistry of nucleosides and nucleotides*; Townsend, L. B., Ed.; Plenum Press: New York, 1988; Vol. 1, pàgs. 93-95.  
(b) Cadet, J.; Teoule, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6517.
- 39 Costa, A. M.; Faja, M. Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6635.
- 40 Consulteu, per exemple: Breitmaier, E.; Voelter, W. *Carbon-13 NMR spectroscopy*; VCH: Weinheim, 1989; pàgs. 379-394.
- 41 Kurath, P.; Jones, P. H.; Egan, R. S.; Perun, T. J. *Experientia* **1971**, *27*, 362.
- 42 Atkins, P. J.; Herbert, T. O.; Jones, N. B. *Int. J. Pharm.* **1986**, *30*, 199.
- 43 Stephens, V. C.; Connie, J. W. *Antibiot. Annu.* **1958-59**, 346.
- 44 (a) O'Callaghan, C. H.; Sykes, R. B.; Stanforth, S. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, *10*, 254.  
(b) Greenwood, D.; O'Grady, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, *10*, 249.  
(c) Corraz, A. J.; Dax, S. L.; Dunlap, N. K.; Georgopapadaku, N. H.; Keith, D. D.; Pruess, D. L.; Rossmann, P. L.; Then, R.; Unowsky, J.; Wei, C.-C. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 182 i referències citades.
- 45 Werner, R. G.; Teraoka, H.; Nierhaus, K. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, *83*, 1147.
- 46 (a) Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 270.  
(b) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*; Benjamin: Menlo Park, 1972; pàgs. 862-709.  
(c) *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic: New York, 1979.  
(d) Bestmann, H. J.; Vostrowsky, O. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 65.
- 47 (a) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 750.  
(b) Sabitha, G.; Muralidhar Reddy, M.; Srinivas, D.; Yadov, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 165.
- 48 (a) Horner, L.; Hoffmann H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61.  
(b) Horner, L.; Hoffmann H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.
- 49 (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.  
(b) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1.

- 50 (a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.  
(b) Pine, S. H. *Org. React.* **1993**, *431*.
- 51 Pine, S. H.; Shen, G. S.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165.
- 52 (a) Chou, T. S.; Huang, S. B. *Bull. Inst. Chem. Acad. Sin.* **1984**, *31*, 41 [Chem. Abstr. **1985**, *102*, 24225].  
(b) Pine, S. H.; Kim, G.; Lee, V. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 72.  
(c) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2386.  
(d) Chou, F. S.; Huang, S. B.; Hsu, W. H. *J. Chin. Chem. Soc.* **1982**, *30*, 277 [Chem. Abstr. **1984**, *100*, 85855].
- 53 (a) Howard, T. R.; Lee, J. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6876.  
(b) Brown-Wensley, K. A.; Buchwald, S. L.; Canizzo, L.; Clauson, L.; Ho, S.; Meinhardt, D.; Stille, J. R.; Straus, D.; Grubbs, R. H. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733.
- 54 Claus, K.; Bestian, H. *Liebigs Ann.* **1962**, *654*, 8.
- 55 (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.  
(b) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Synlett* **1992**, 665.  
(c) Petasis, N. A.; Lu, S.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393.  
(d) DeShong, P.; Rybczynski, P. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3207.
- 56 Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7248.
- 57 (a) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417.  
(b) Hibino, J.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579.
- 58 (a) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410.  
(b) Takai, K.; Fujimura, O.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 211.  
(c) Takai, K.; Kataoka, Y.; Okazoe, T.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1065.  
(d) Takai, K.; Tezuka, M.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *Synlett* **1989**, 27.
- 59 Lombardo, L. *Org. Syn.* **1987**, *65*, 81.
- 60 (a) Furber, M.; Mander, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4084.  
(b) Iwagawa, T.; Matsura, K.; Murai, N.; Akiyama, T.; Kawanisi, M. *Bull. Chem. Jpn.* **1983**, *56*, 3020.  
(c) Lombardo, L.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2298.  
(d) Node, M.; Kajimoto, T.; Ito, N.; Tamada, J.; Fujita, E.; Fuji, K. *Chem. Commun.* **1986**, 1164.
- 61 Tour, J. M.; Bedworth, P. V.; Yu, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3927.
- 62 Kauffmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1258 i referències citades.



- 63 (a) Alam, P.; Buxton, P. C.; Embrey, K. J.; Parkinson, J. A.; Barber, J. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 559.  
 (b) Terui, Y.; Tori, K.; Nagashima, K.; Tsuji, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2583.
- 64 Ryden, R.; Timms, G. H.; Prime, D. M.; Wildsmith, E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1059.
- 65 Djokic, S.; Kobrehel, G.; Lazarevski, G.; Lopotar, N.; Tamburasev, Z.; Kamenar, B.; Nagl, A.; Vickovic, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1881.
- 66 (a) Djokic, S.; Tamburasev, Z. British Patent 1,100,504 (1968).  
 (b) Djokic, S.; Tamburasev, Z. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1645.  
 (c) Massey, E. H., Kitchell, B., Martin, L. D., Gerzon, K., Murphy, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 157.
- 67 Wilkening, R. R. Patent europea No. EP0503932A1.
- 68 Leeds, J. P.; Kirst, H. A. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 777.
- 69 (a) Djokic, S.; Kobrehel, G.; Lopotar, N.; Kamenar, B.; Nagl, A.; Mrvos, D. *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 152.  
 (b) Djokic, S.; Kobrehel, G.; Lopotar, N.; Kamenar, B.; Nagl, A.; Mrvos, D. *J. Chem. Res. (M)* **1988**, 1239.
- 70 (a) Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, 335.  
 (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- 71 (a) Richter, R.; Ulrich, H. *The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivatives*; S. Patai, Ed.; Wiley: New York, 1977; pàgs. 619-665.  
 (b) Findeisen, K.; König, K.; Sundermann, R. *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th. Ed. 1952-Band E4; 1983; pàgs. 738-784.  
 (c) Molina, P.; Tárraga, A. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.; Moody, C. J., Eds.; Pergamon: Oxford, 1995; Vol. 5, pàgs. 961-1020.
- 72 Knölker, H.-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2497.
- 73 (a) Staab, H. A.; Benz, W. *Liebigs Ann.* **1961**, *648*, 72 [Chem. Abstr. **1962**, *57*, 4649g].  
 (b) Staab, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 351.  
 (c) Staab, H. A.; Rohr, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.* **1968**, *5*, 61.
- 74 Torra, N.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 863.
- 75 Per exemple, vegeu:  
 (a) Faghih, R.; Edwards, C. M.; Freiberg, L. A.; Nellans, H. N. *Synlett* **1998**, 751.  
 (b) Meinke, P. T.; Arison, B.; Culberson, J. C.; Fisher, M. H.; Mrozik, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2591.

- 76 (a) Bartra, M.; Bou, V.; García, J.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Chem. Commun.* **1988**, 270.  
(b) Bartra, M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3669.  
(c) Bosch, I.; Romea, P.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4671.  
(d) Bosch, I. *Reacció d'azides, fosfines i derivats d'àcids carboxílics. Estudi mecanístic i aplicacions a la síntesi d'amides, pèptids i macrolactames*. Tesi Doctoral. Universitat de Barcelona, 1995.
- 77 (a) Wammhoff, G.; Richardt, G.; Stölben, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, 64, 159.  
(b) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197.  
(c) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353.  
(d) Barluenga, F.; Palacios, F. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 1.
- 78 Schmidbaur, H.; Wolfsberger, W. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1000.
- 79 Genet, J. P.; Kahn, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1521.
- 80 Ito, K.; Hashizuka, Y.; Yamashita, Y. *Macromolecules* **1977**, 10, 821.
- 81 Urpí, F. *Conversió de lactames en lactones. Nous mètodes de macrolactamització*. Tesi Doctoral. Universitat de Barcelona, 1988.
- 82 Revisions generals sobre la química dels complexos amb enllaços Metall-N:  
(a) Chisholm, M. H.; Rothwell, I. P. *Comprehensive Coordination Chemistry*; Wilkinson, G.; Gillard, R. D.; McCleverty, J. A, Eds.; Pergamon: Oxford, 1987; Vol. 2, pàgs. 161-188.  
(b) Nugent, W. A.; Mayer, J. M. *Metal-Ligand Multiple Bonds*; Wiley-Interscience: New York, 1988.  
(c) Wigley, D. E. *Progress Inorg. Chem.* **1994**, 42, 239.
- 83 (a) Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8729.  
(b) Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8731.
- 84 Cummins, C. C.; Schaller, G. D.; Van Duyne, G. D.; Wolczanski, P. T.; Chan, A. W. E.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2985.
- 85 Hill, J. E.; Proffitt, P. E.; Fanwick, P. E.; Rothwell, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 664.
- 86 Horikawa, Y.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1127.
- 87 (a) Anagnostopoulos, A.; Nicholls, D. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1965**, 27, 339.  
(b) Issleib, K.; Bätz, G. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1969**, 369, 83.  
(c) Chandra, G.; Lappert, M. F. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 1940.  
(d) Baye, L. J. *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* **1975**, 5, 95.

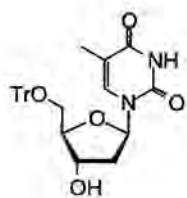
## Bibliografia

- 88 Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1993**, *12*, 3705.
- 89 Revisions generals sobre la química dels imidats:  
(a) *The Chemistry of Amidines and Imidates* S. Patai, Ed.; Wiley: New York, 1975.  
(b) Roger, R.; Nelson, D. G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179.
- 90 Revisió general sobre l'alquilació d'amides: Challis, B. C.; Challis, J. A. *Reactions of the carboxamide group*; J. Zabicky, Ed.; Wiley: New York, 1970, pàgs. 734-754.
- 91 Roush, D. M.; Patel, M. M. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 675.
- 92 (a) Meese, C. O.; Walter, W.; Berger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *96*, 2259.  
(b) Deyrup, J. A.; Gingrich, H. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1015.
- 93 Challis, B. C.; Challis, J. A. *Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*; Barton, D.; Ollis, W. D.; Sutherland, I. O., Eds.; Pergamon: Oxford, 1979; Vol. 2, pàgs. 994-999.
- 94 (a) Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Berga, J. J.; Grabowski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487.  
(b) Varasi, M.; Walker, K. A. M.; Maddox, M. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235.  
(c) Crich, D.; Dyker, H.; Harris, R. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 257.  
(d) Pautard-Cooper, A.; Evans, S. A. Jr. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2485.
- 95 Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1980.
- 96 (a) Levene, P. A.; Tipson, R. S. *J. Biol. Chem.* **1934**, *104*, 385.  
(b) Michelson, A. M.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1956**, 3459.
- 97 Everett, J. R.; Tyler, J. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 325.
- 98 Lazarevski, G.; Vinkovic, M.; Kobrehel, G.; Djokic, S.; Metelko, B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12201.
- 99 Bayod-Jasanada, M.; Carbajo, R. J.; López-Ortiz, F. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 217.
- 100 Barber, J. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 740.
- 101 Späth, E.; Lintner, J. *Chem. Ber.* **1936**, *69*, 2727.

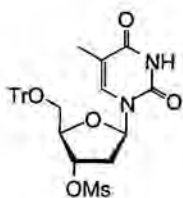
**Formulari**

---

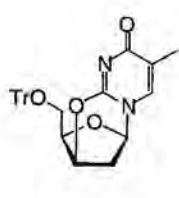
# FORMULARI



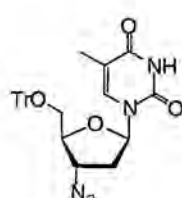
1



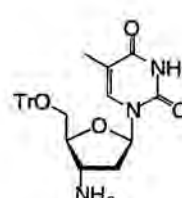
2



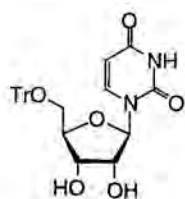
3



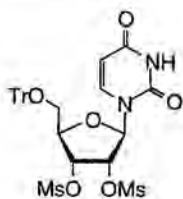
4



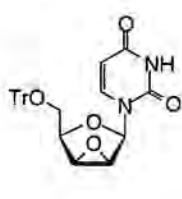
5



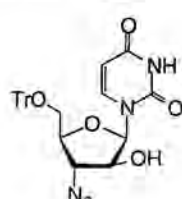
6



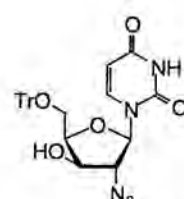
7



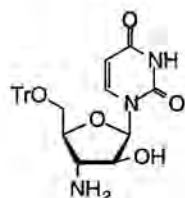
8



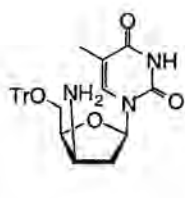
9



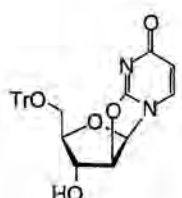
10



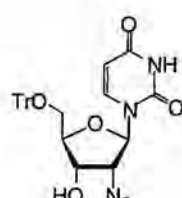
11



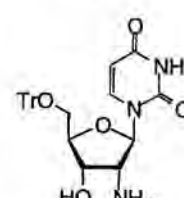
12



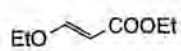
13



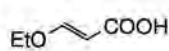
14



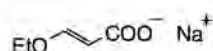
15



16



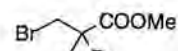
17



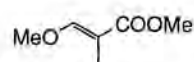
18



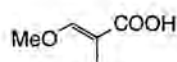
19



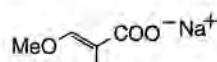
20



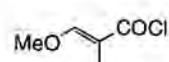
21



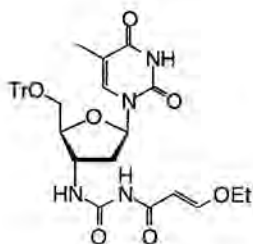
22



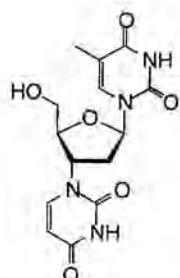
23



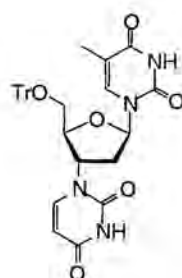
24



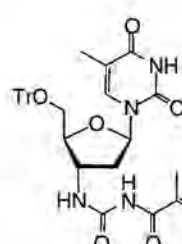
25



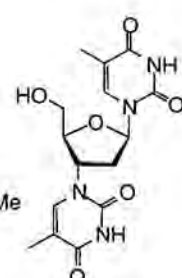
26



27

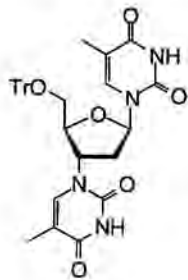


28

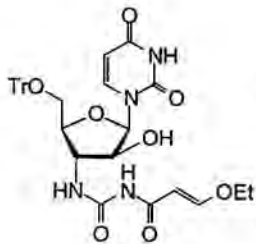


29

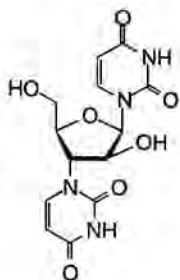
Formulari



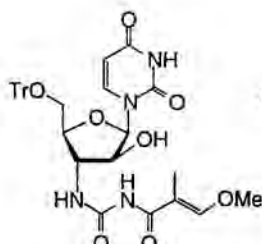
30



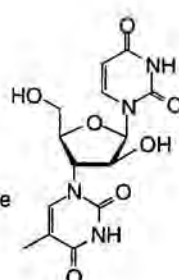
31



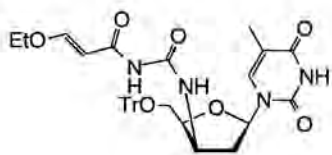
32



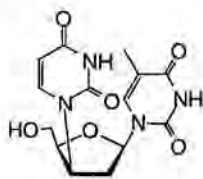
33



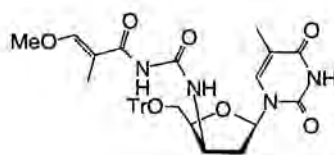
34



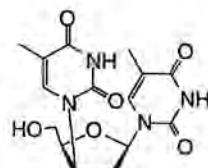
35



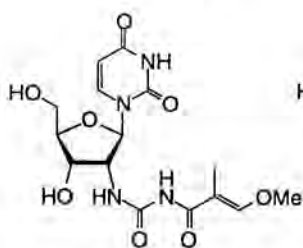
36



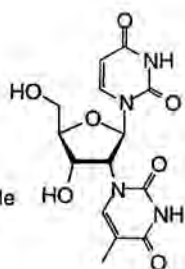
37



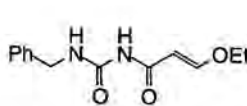
38



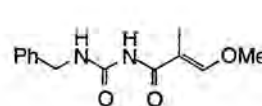
39



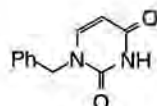
40



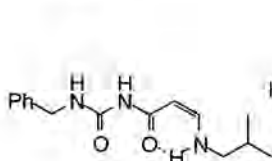
41



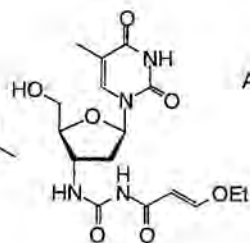
42



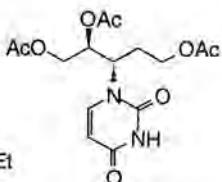
43



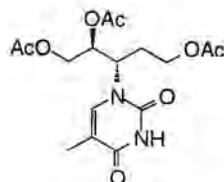
44



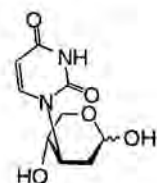
45



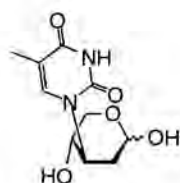
46



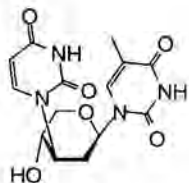
47



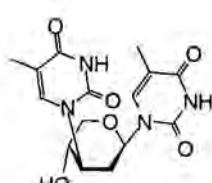
48



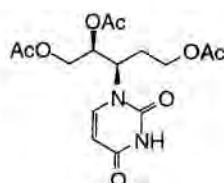
49



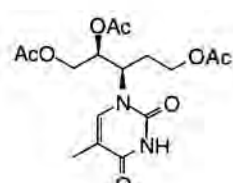
50



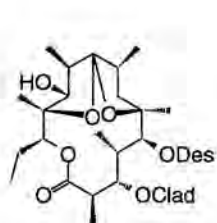
51



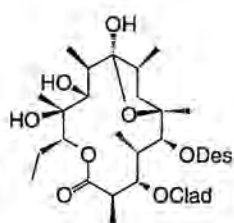
52



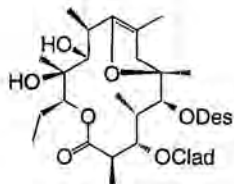
53



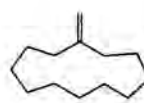
54



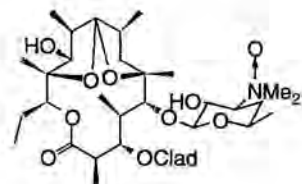
55



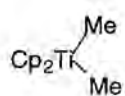
56



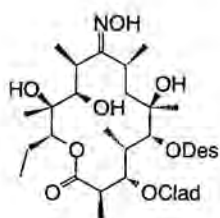
57



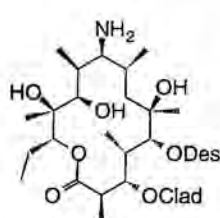
58



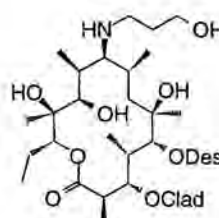
59



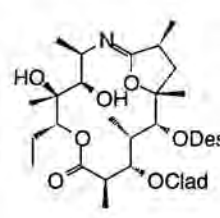
60



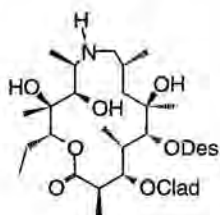
61



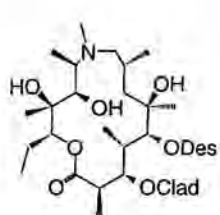
62



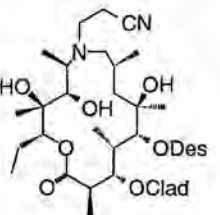
63



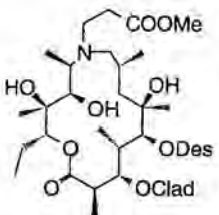
64



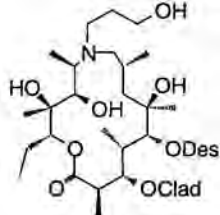
65



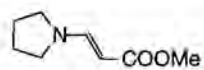
66



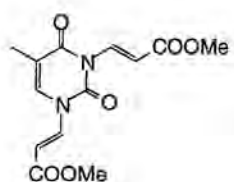
67



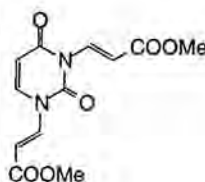
68



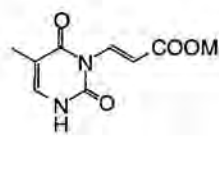
69



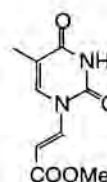
70



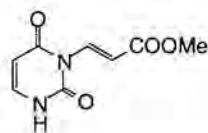
71



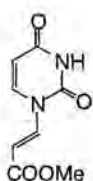
72



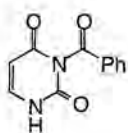
73



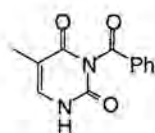
74



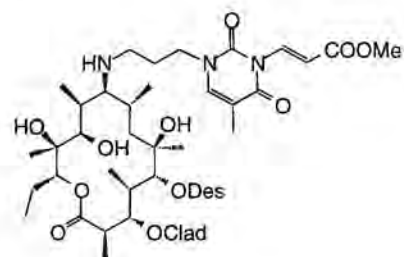
75



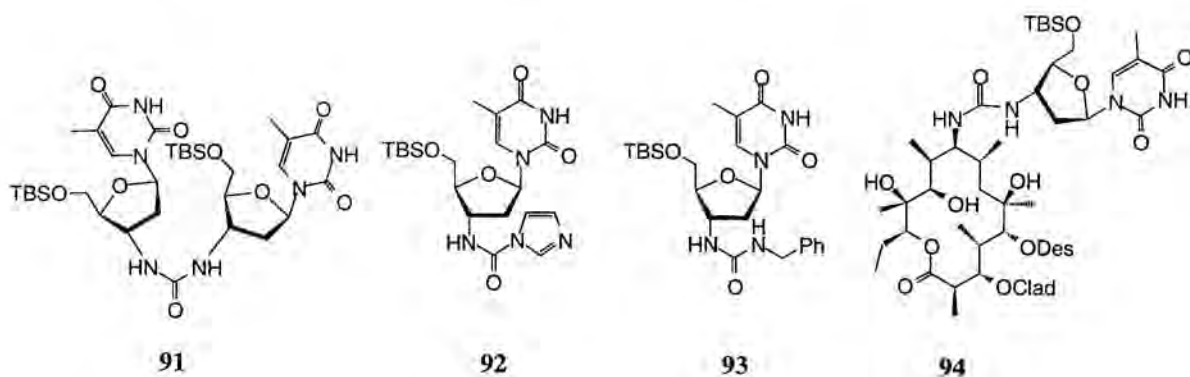
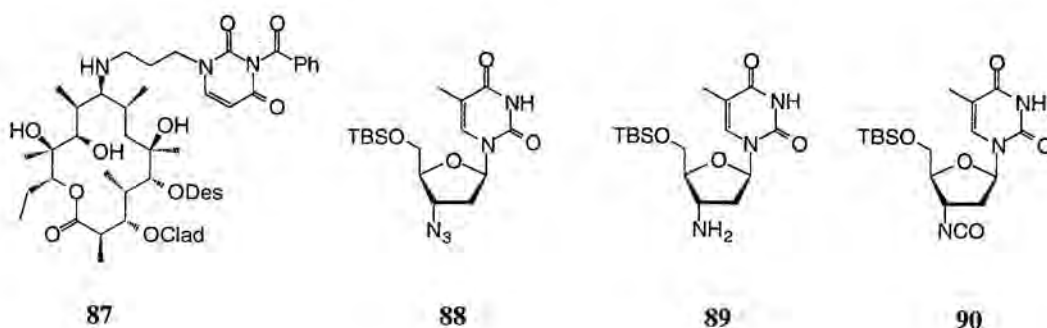
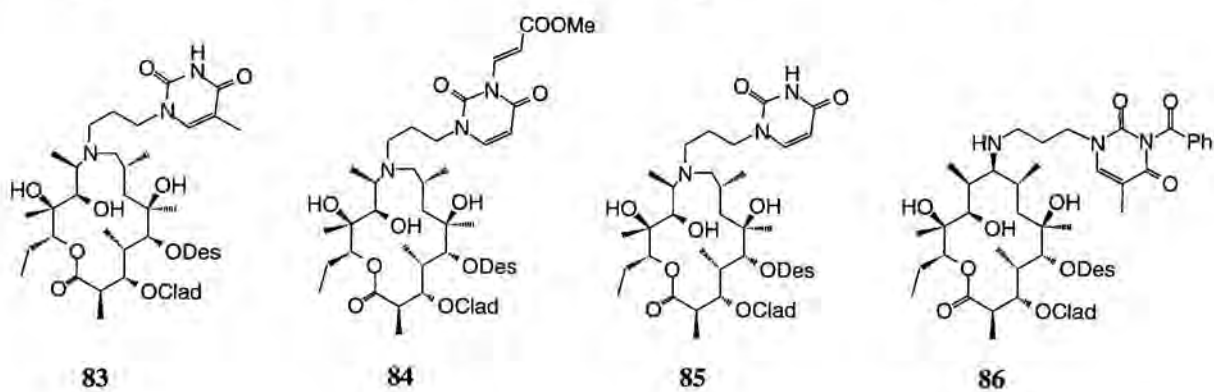
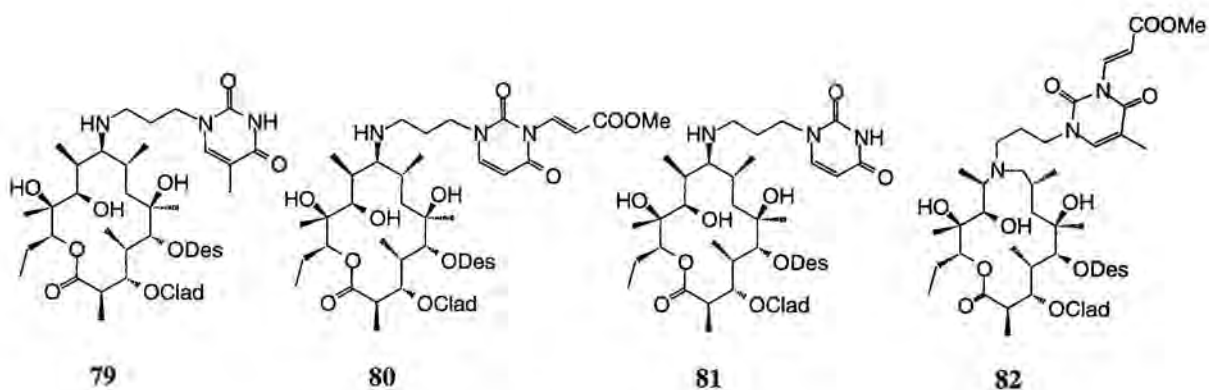
76



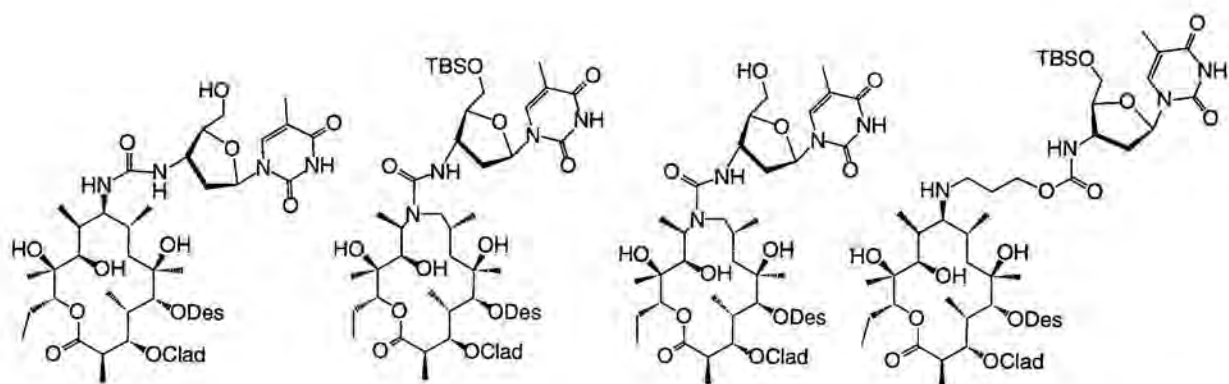
77



78





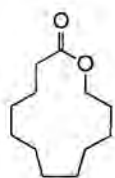


95

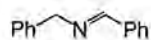
96

97

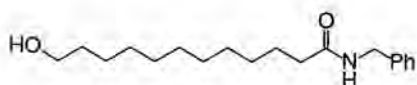
98



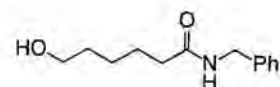
99



100



101



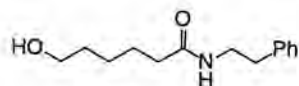
102



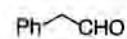
103



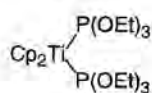
104



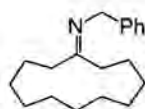
105



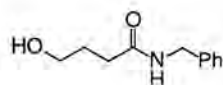
106



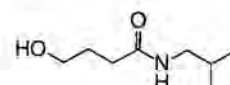
107



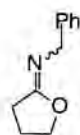
108



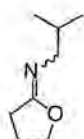
109



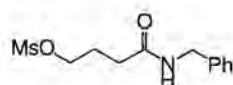
110



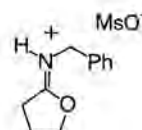
111



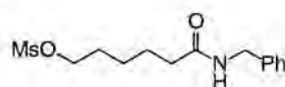
112



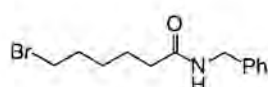
113



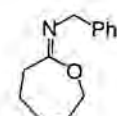
114



115



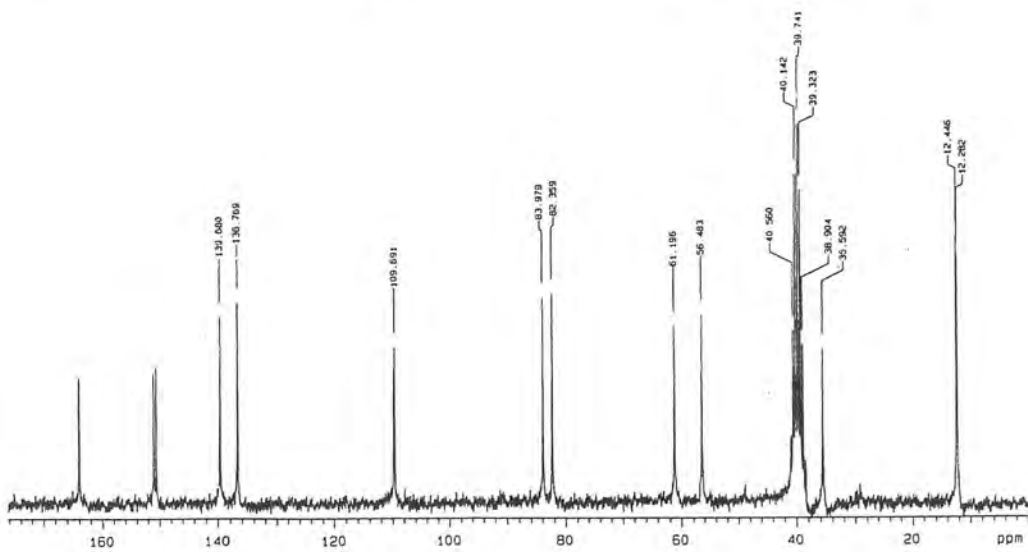
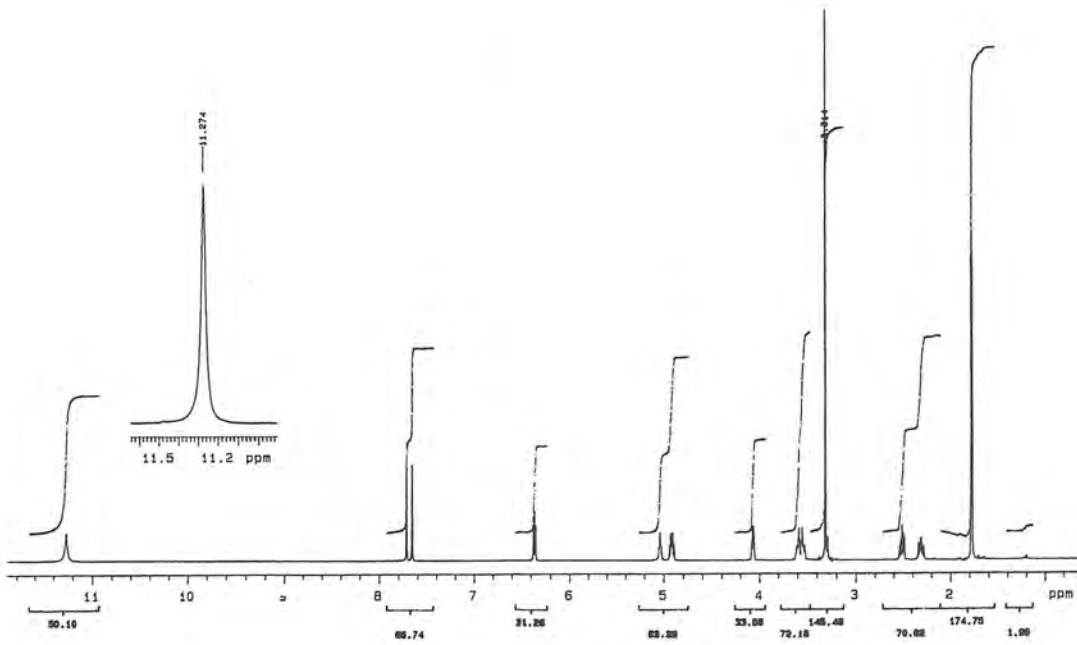
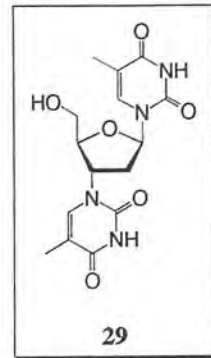
116



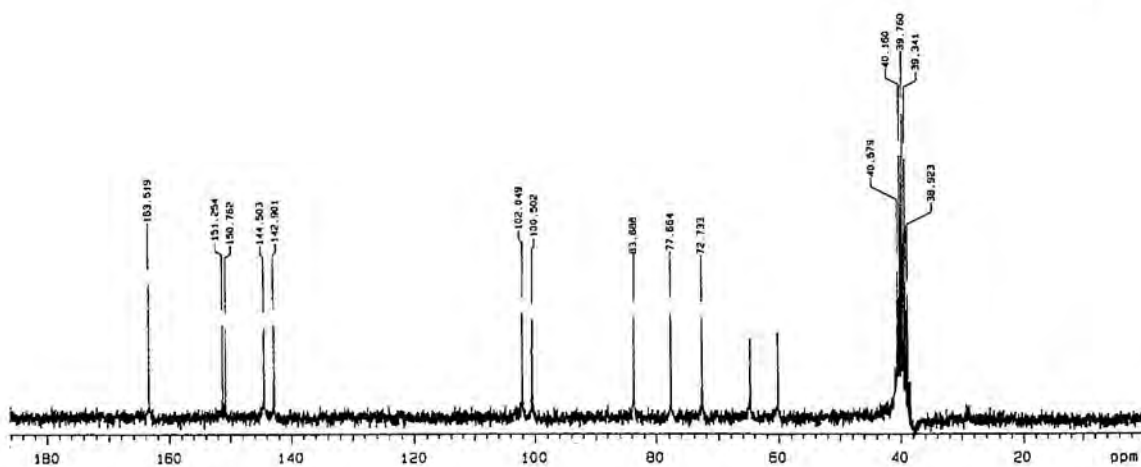
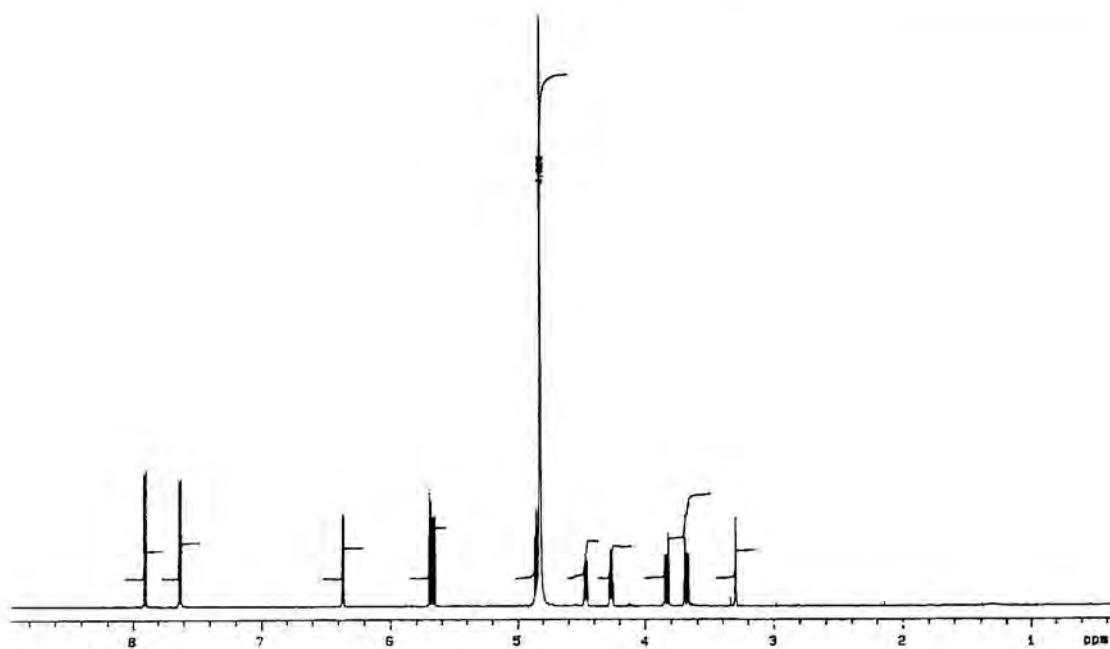
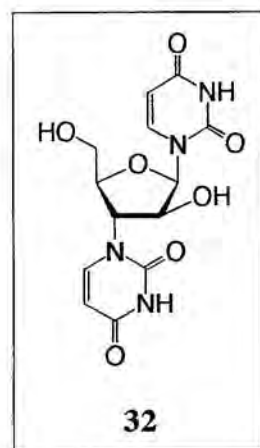
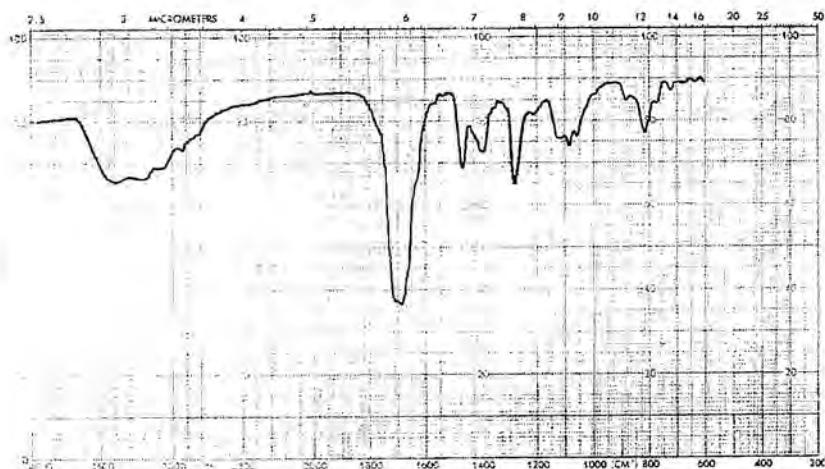
117

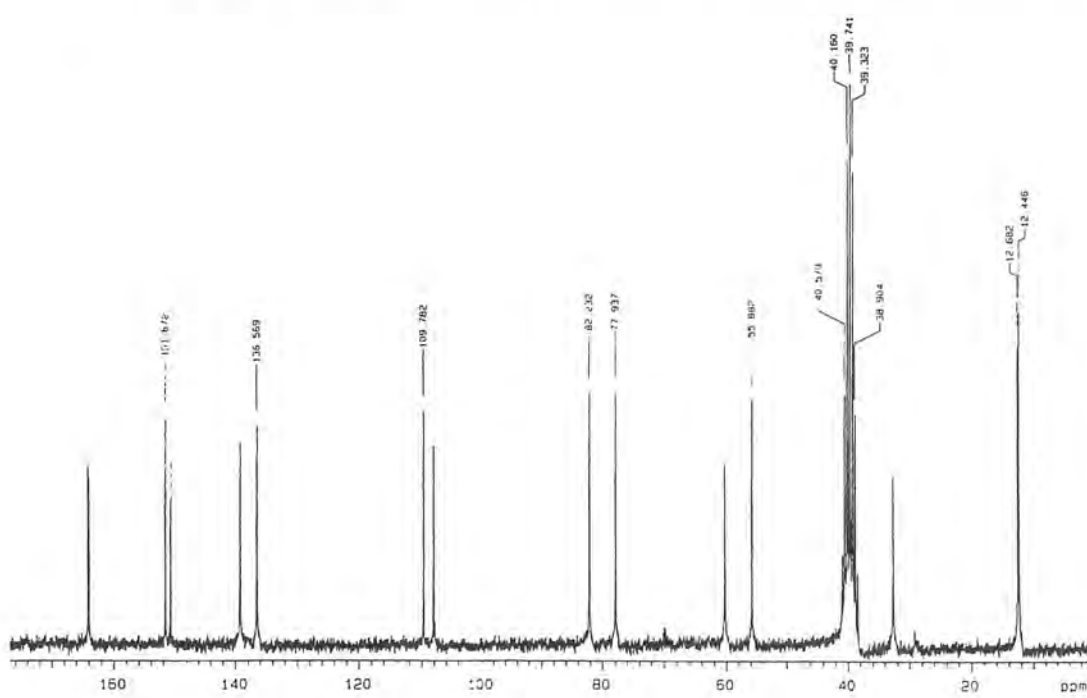
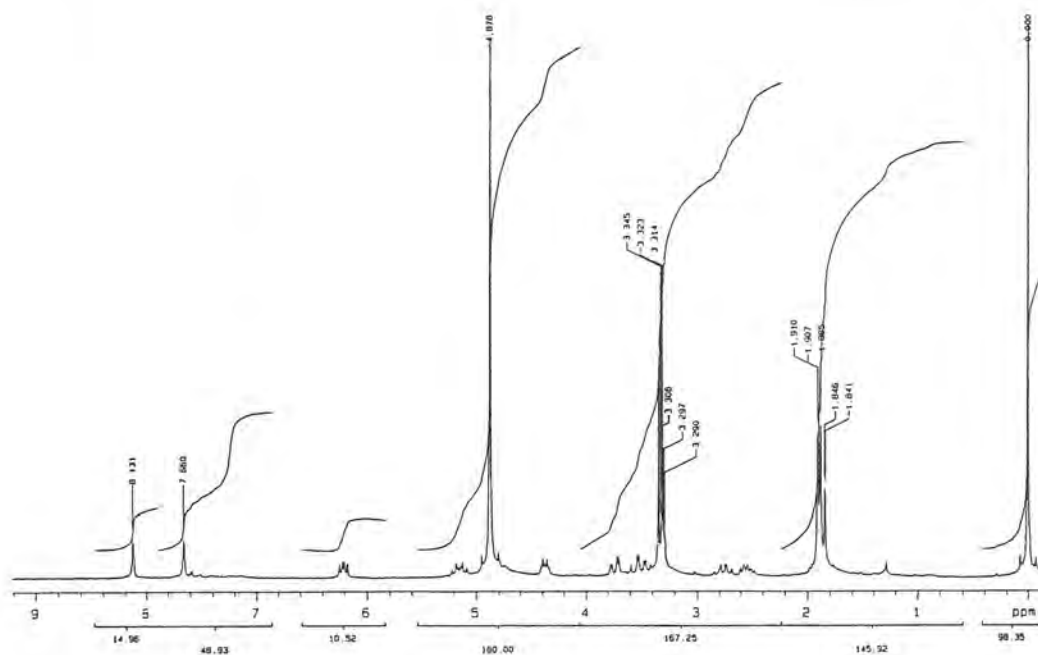
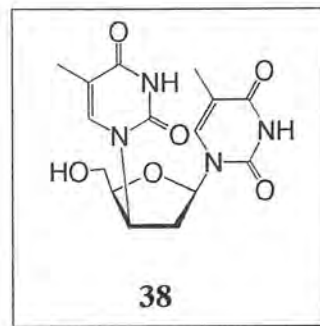
**Selecció d'espectres**

---

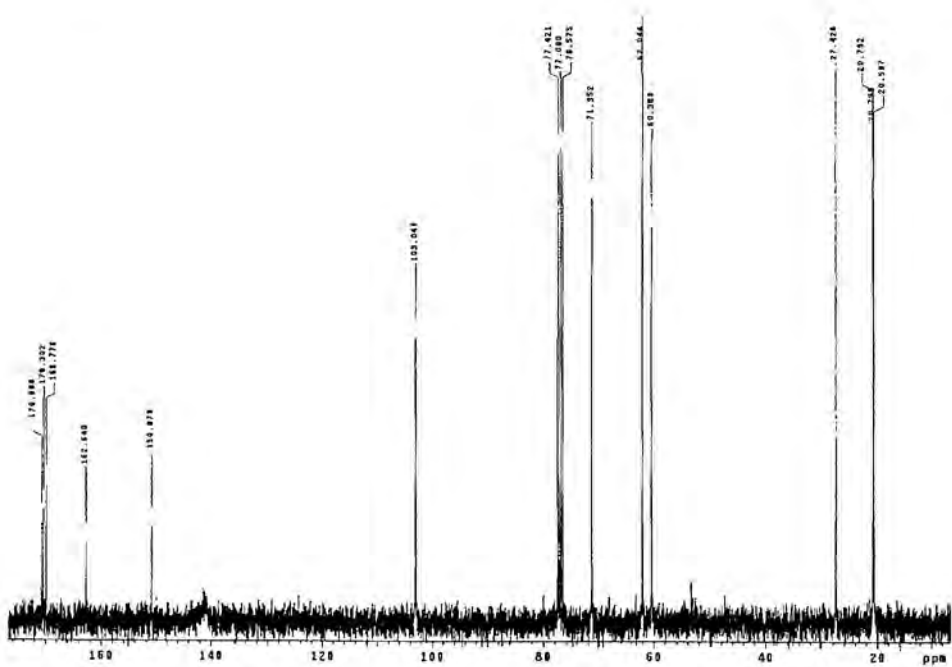
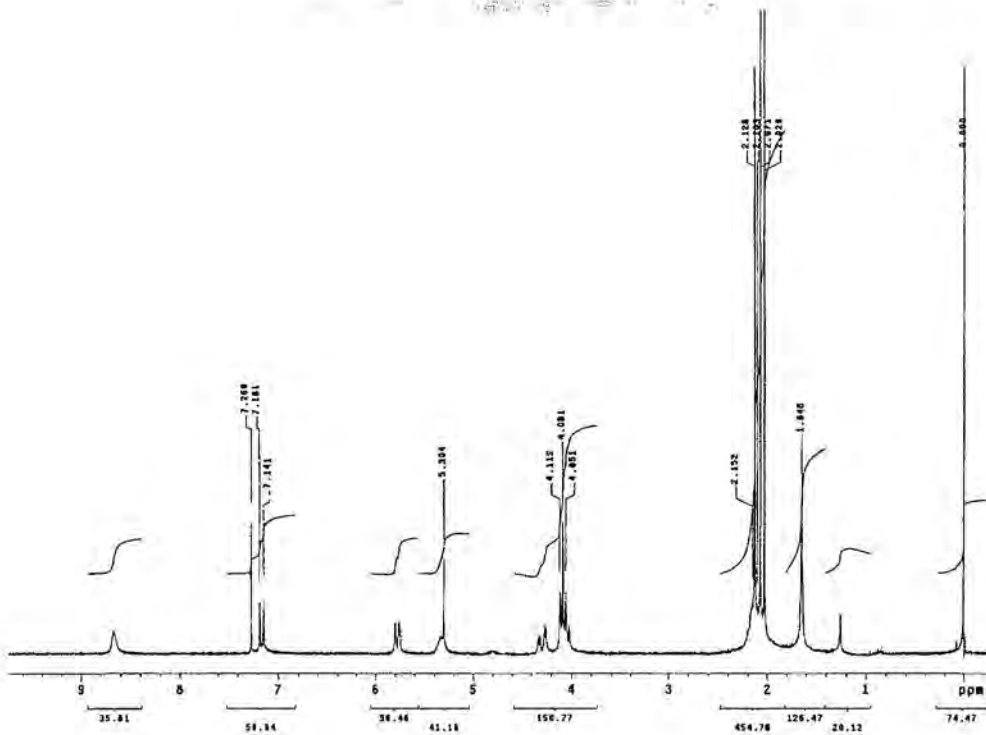
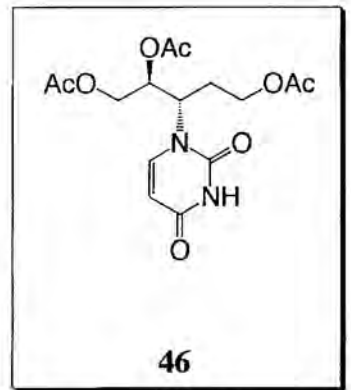
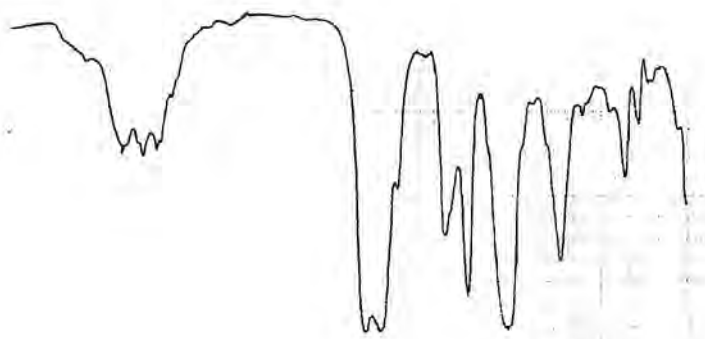


Selecció d'espectres

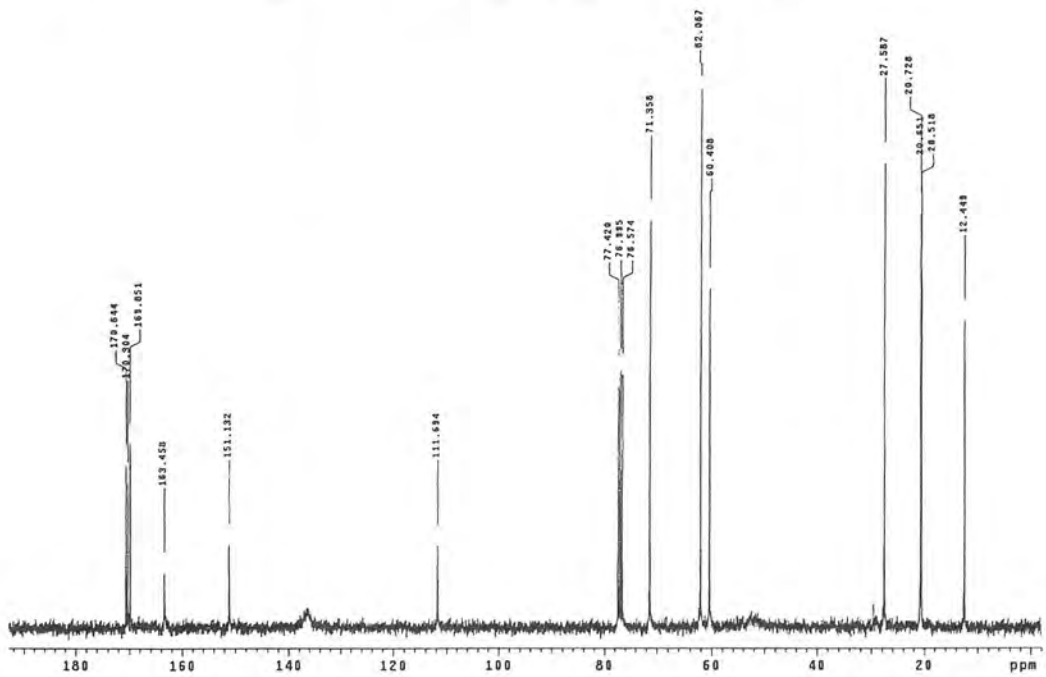
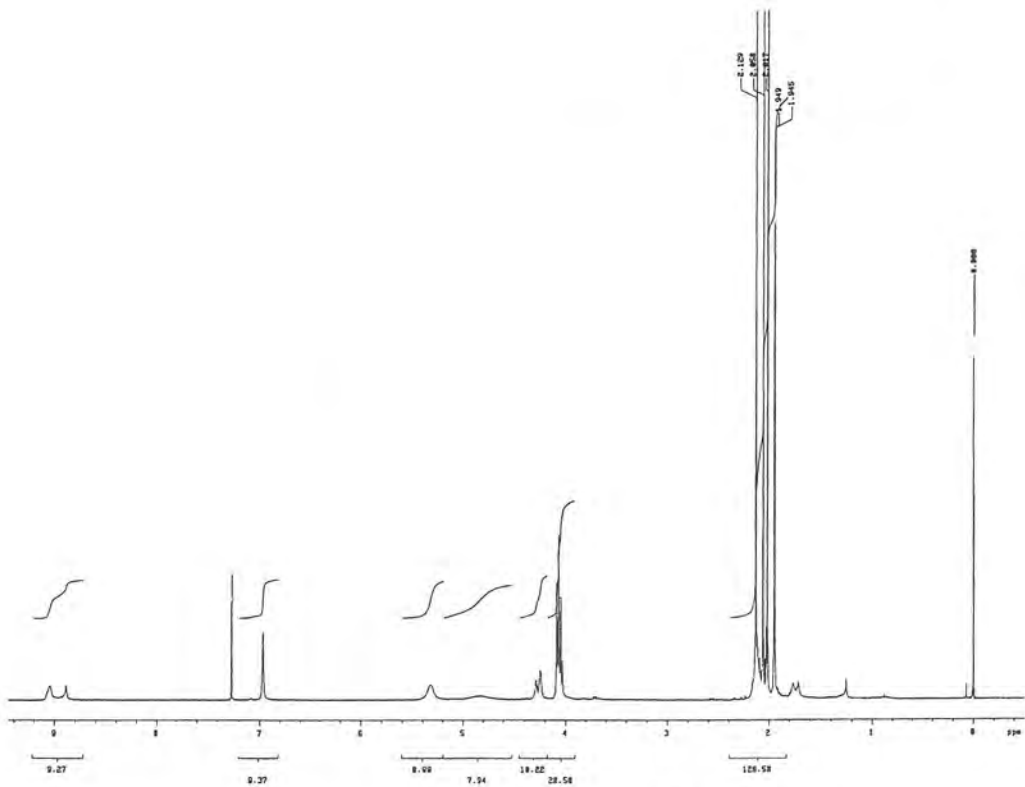
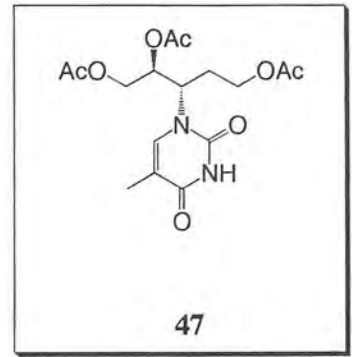
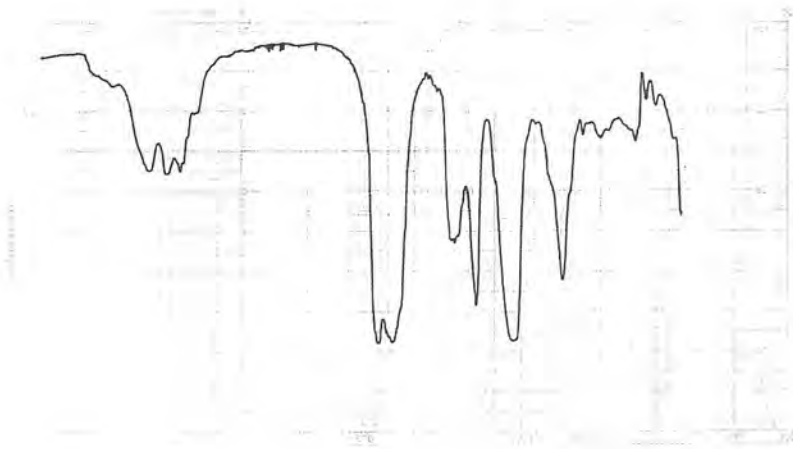




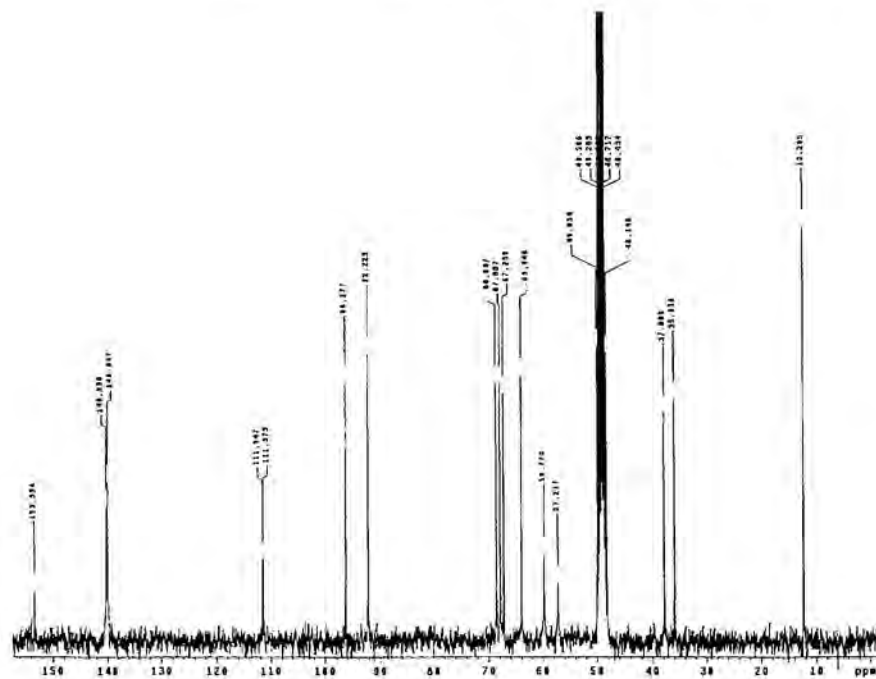
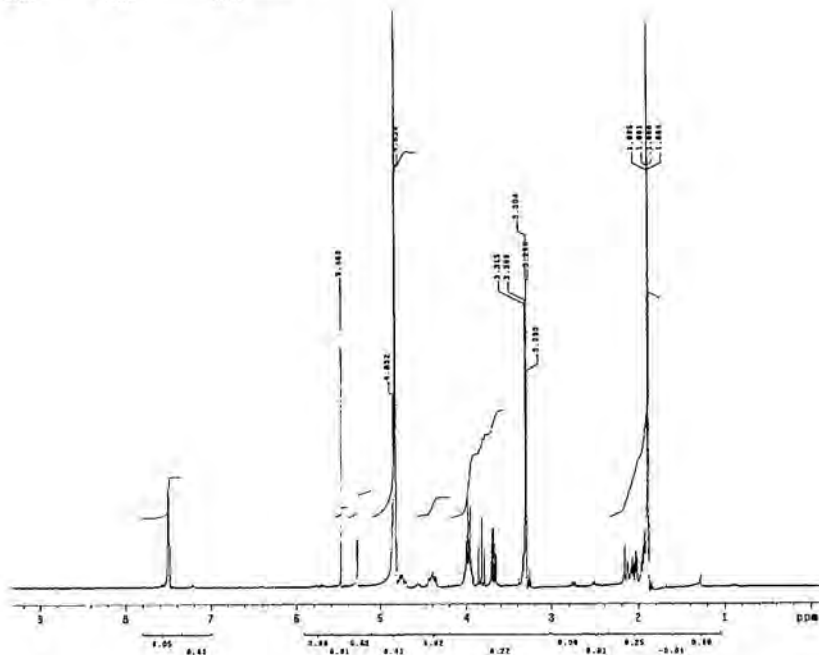
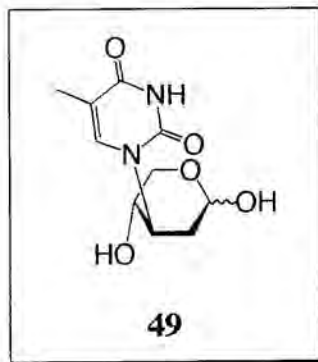
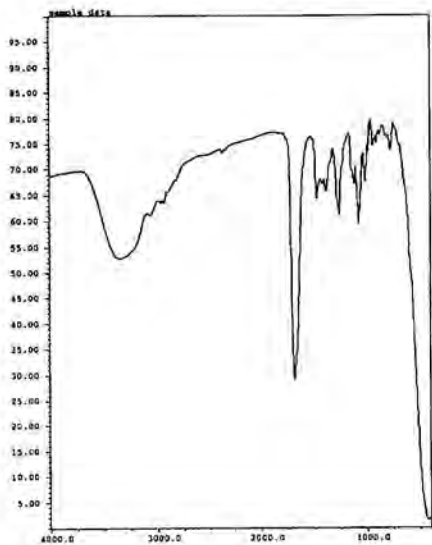
Selecció d'espectres



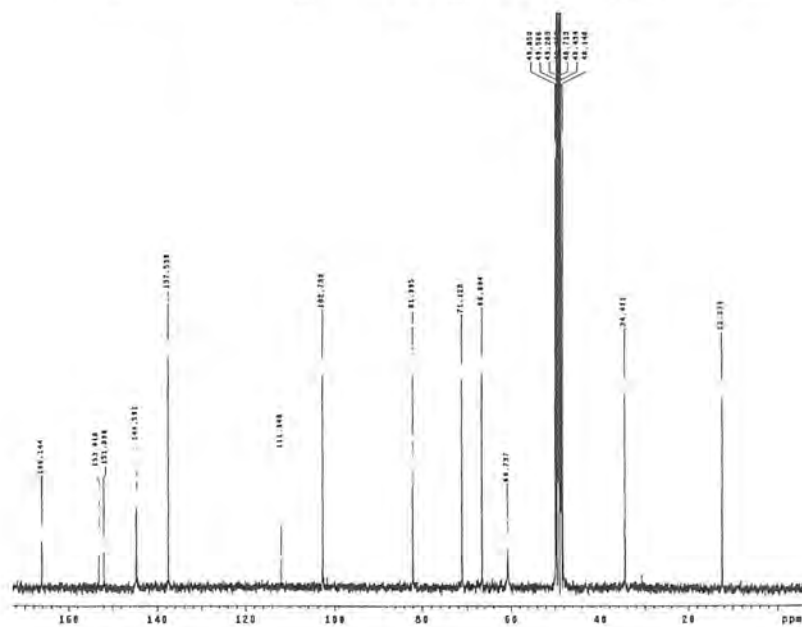
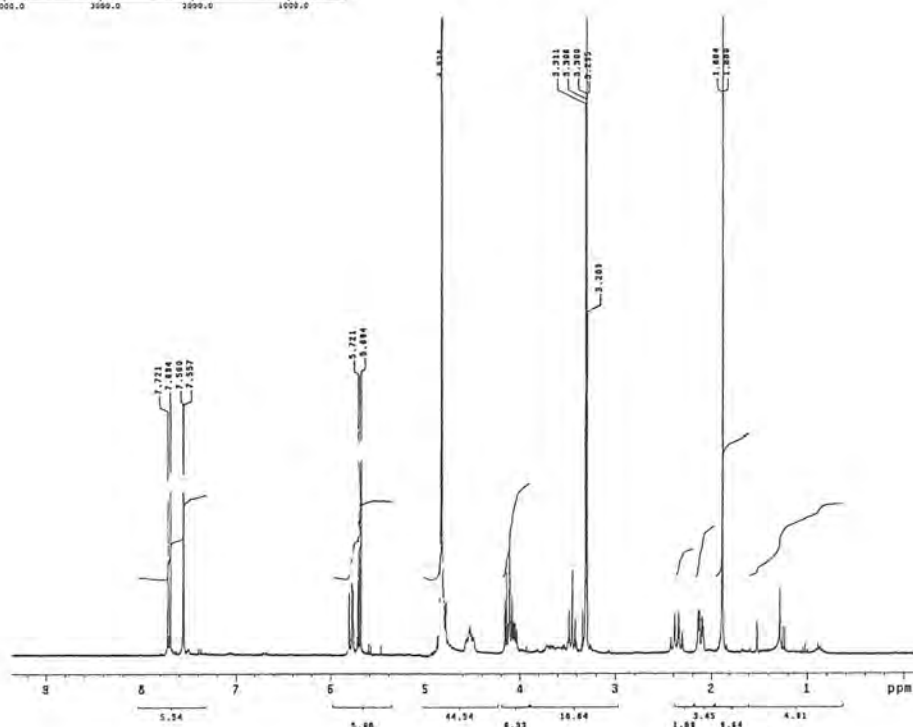
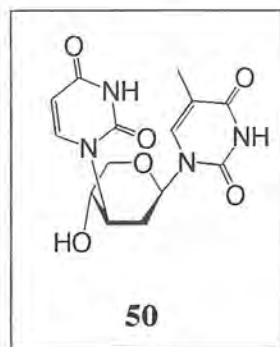
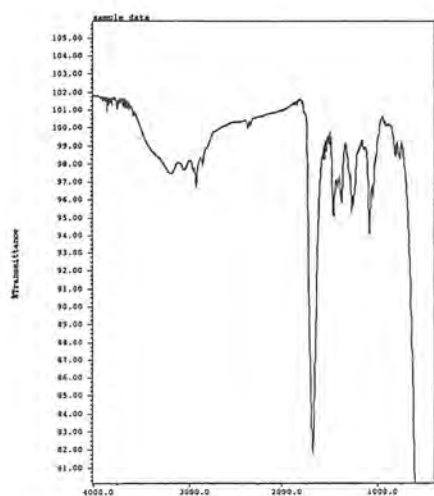
Selecció d'espectres



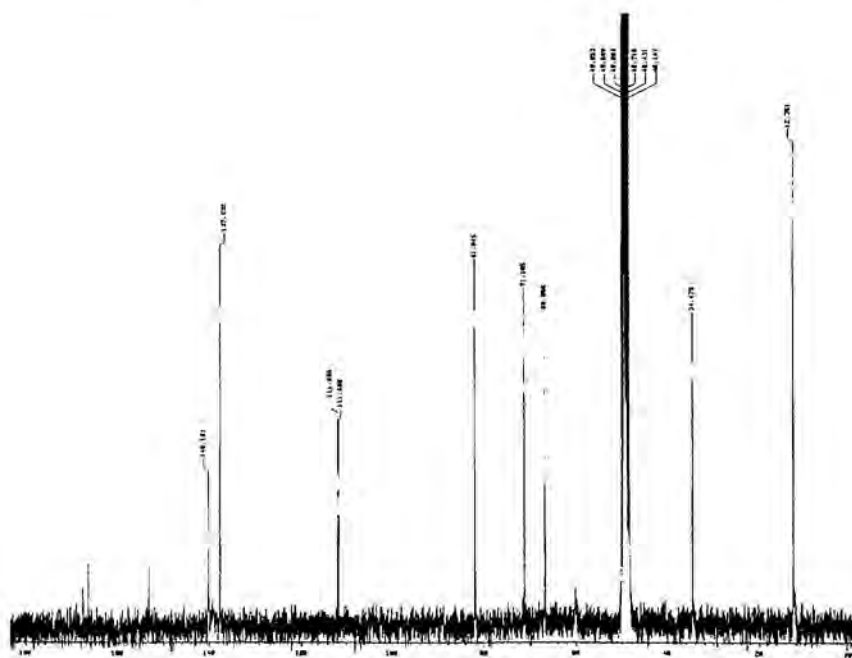
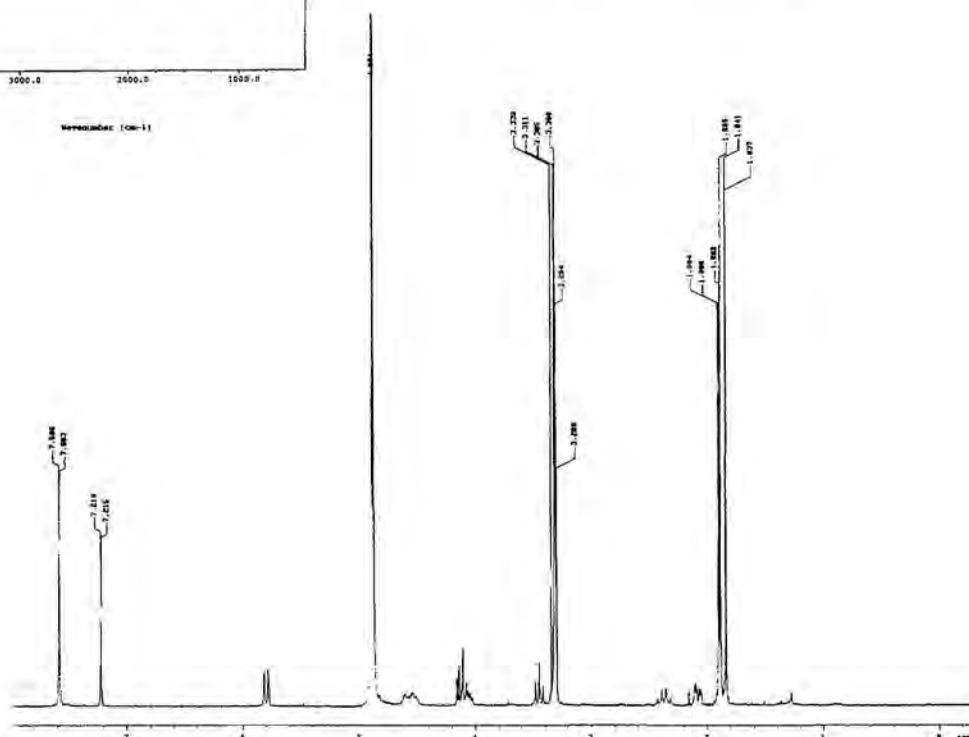
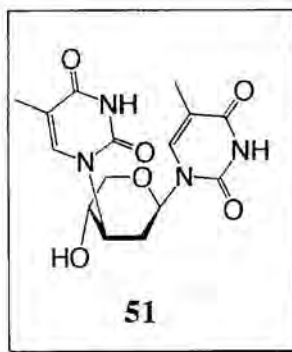
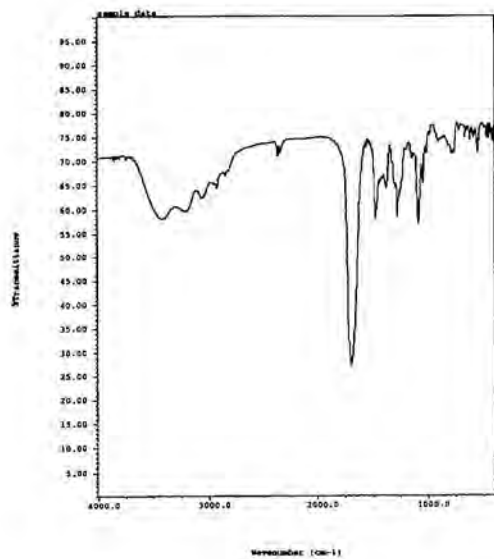
Selecció d'espectres



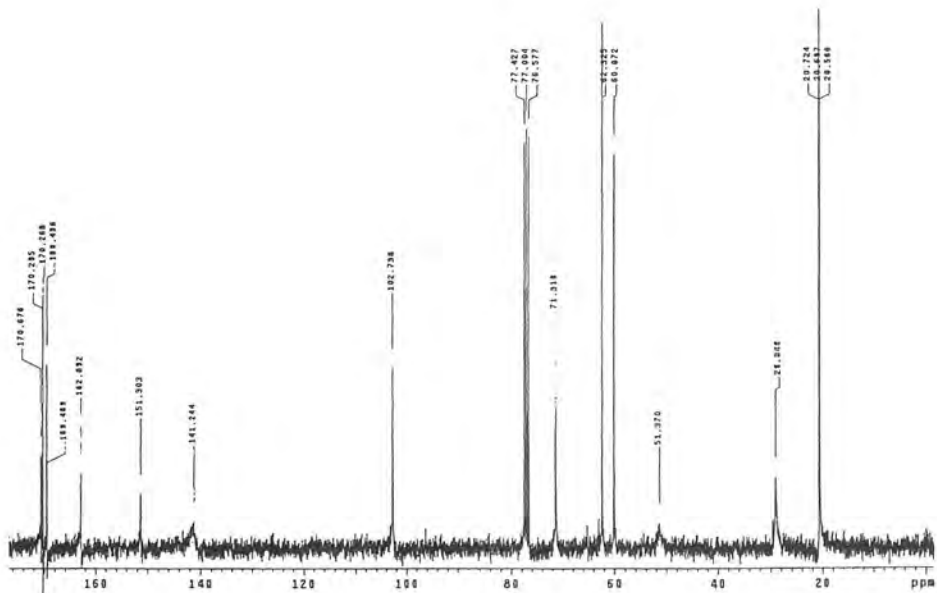
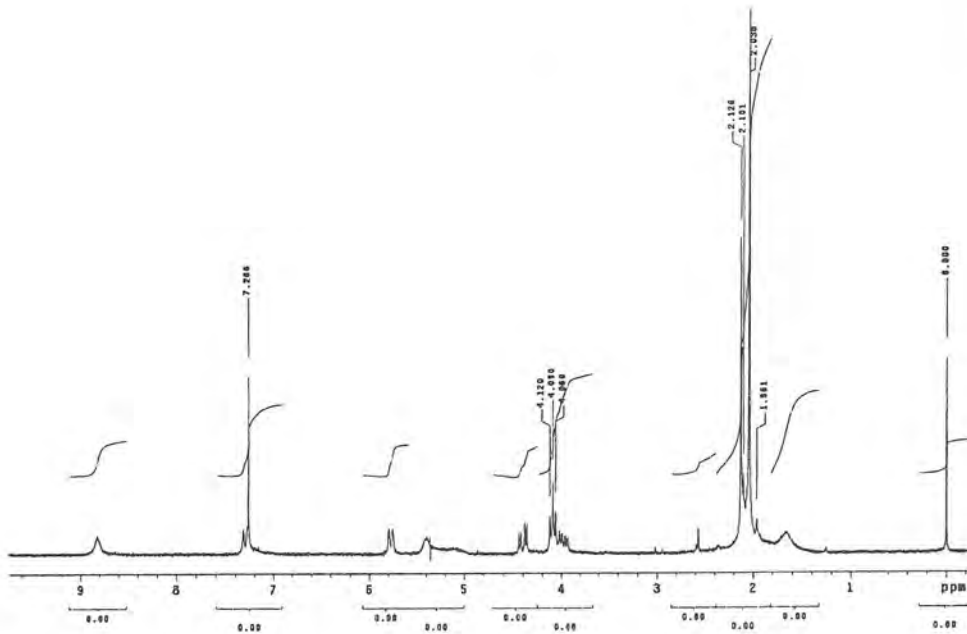
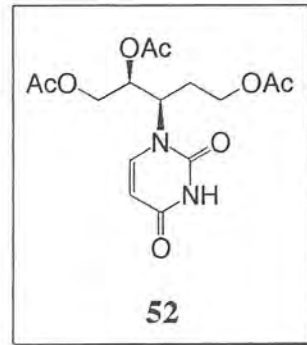
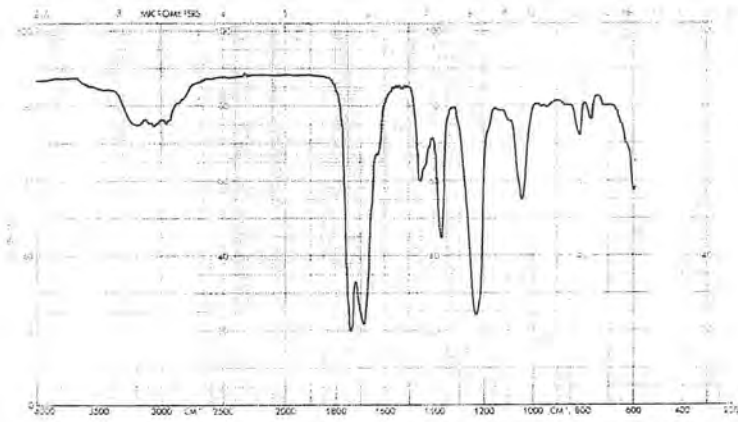




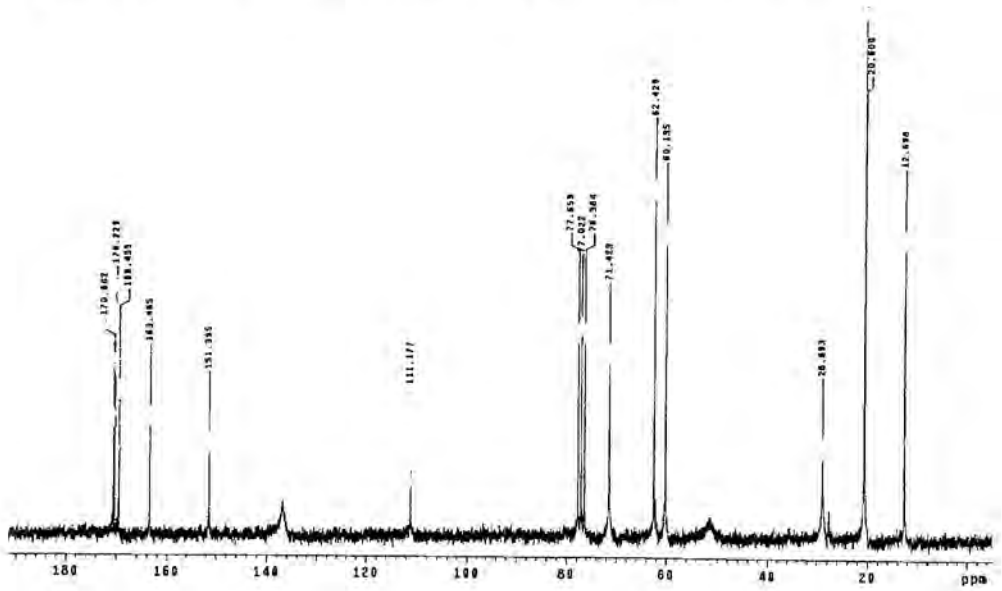
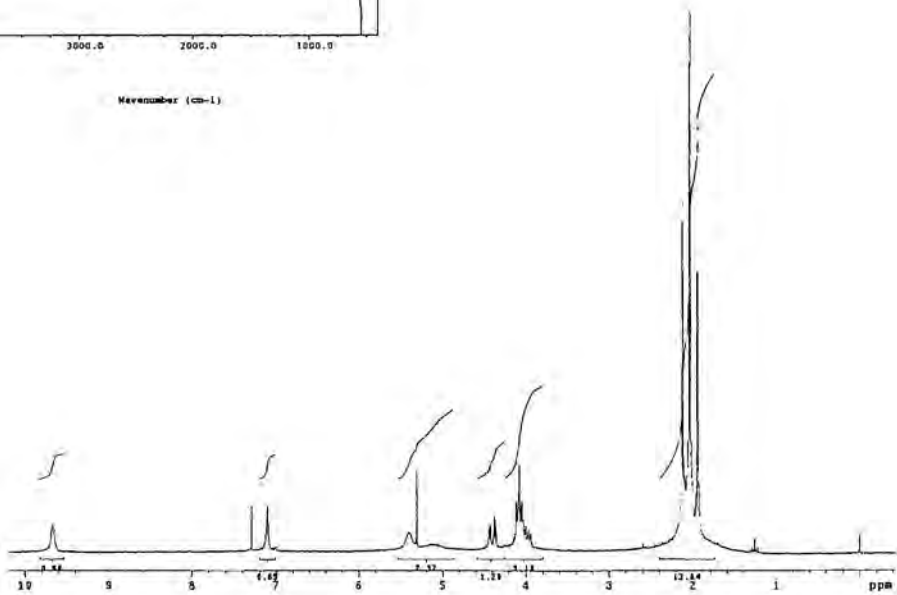
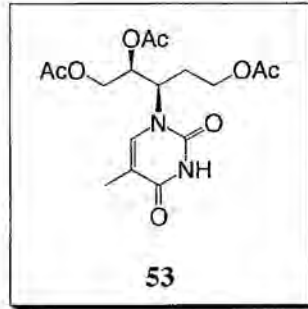
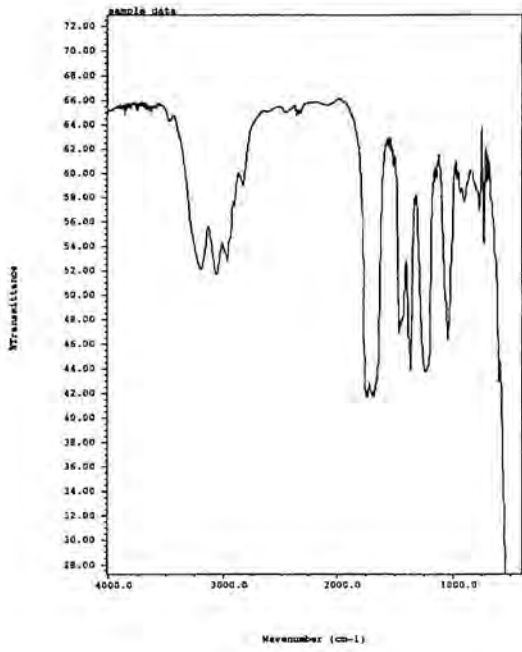
Selecció d'espectres



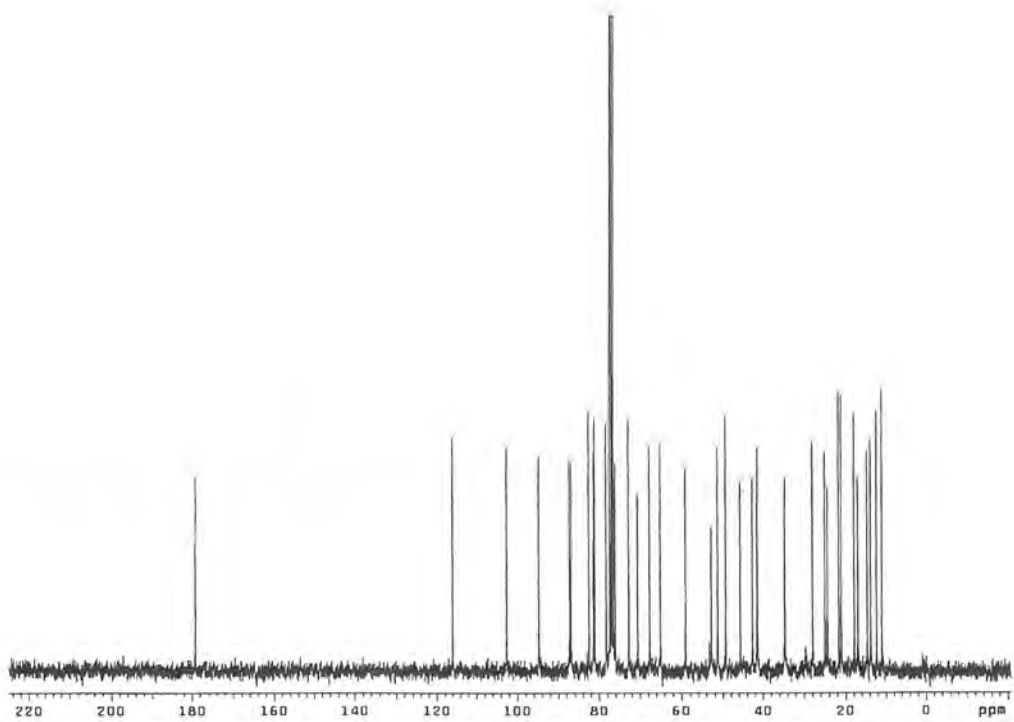
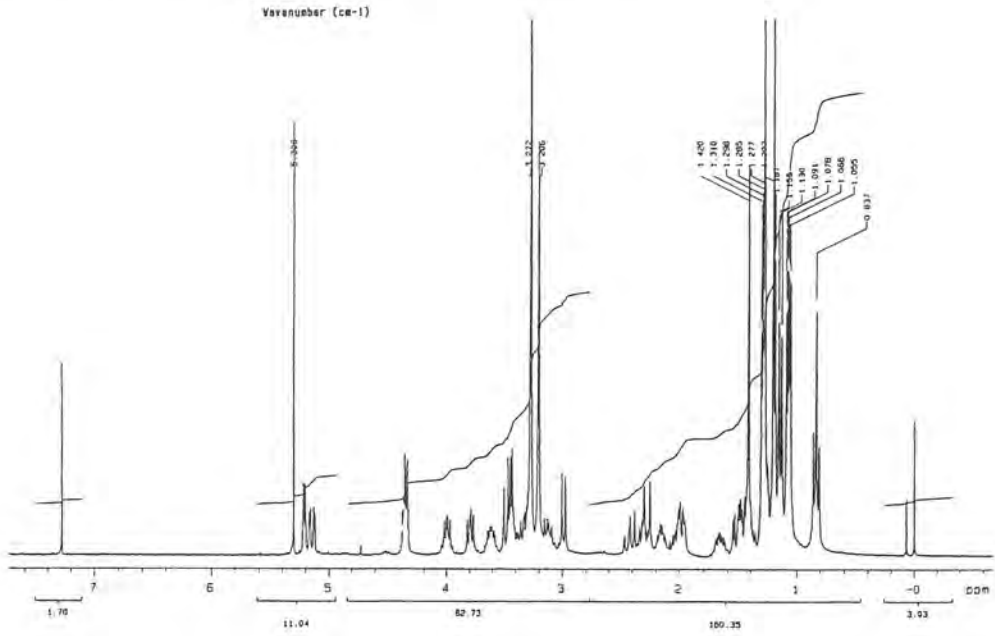
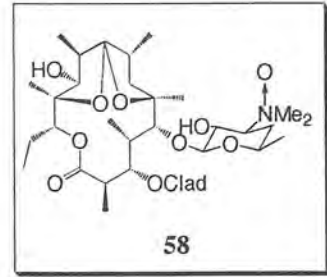
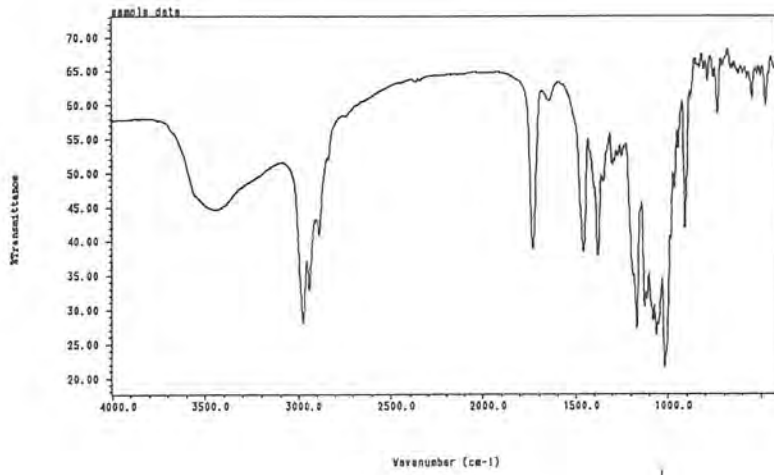
Selecció d'espectres



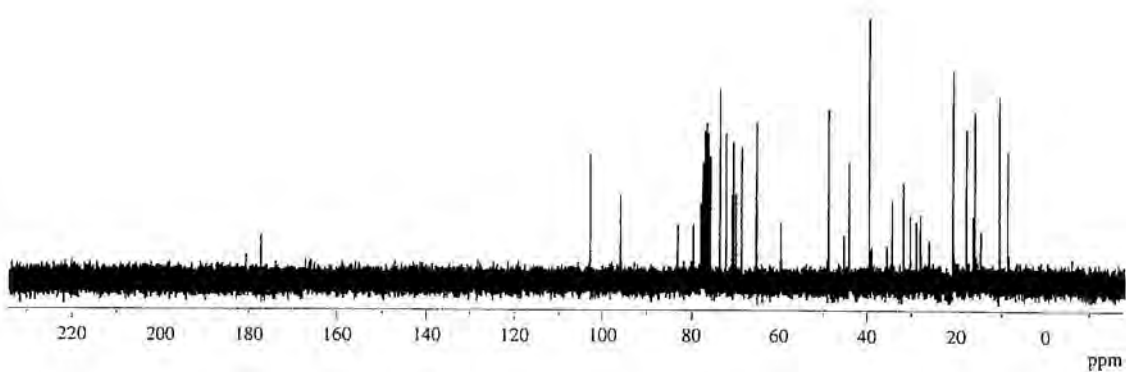
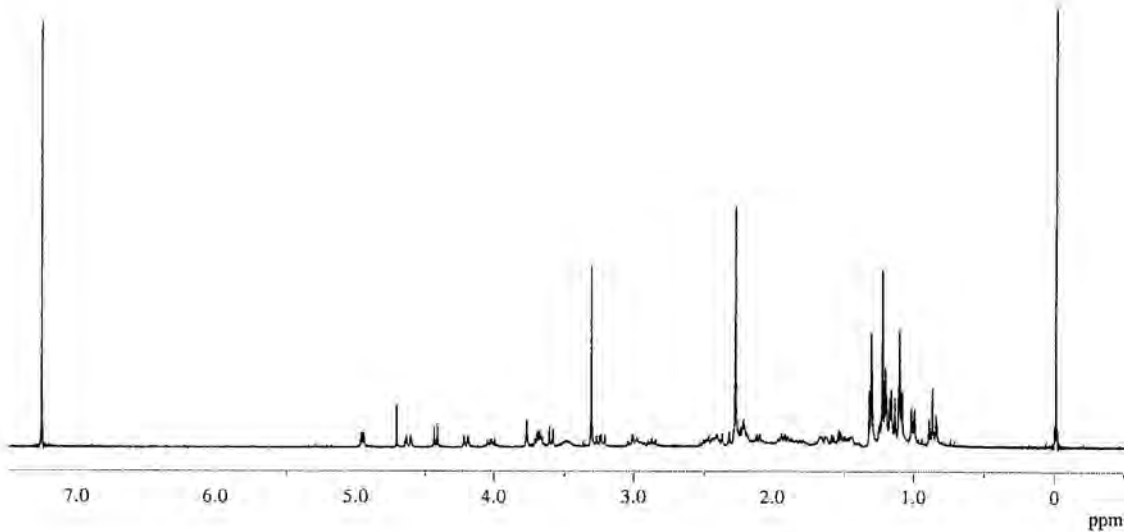
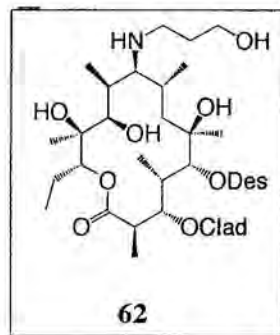
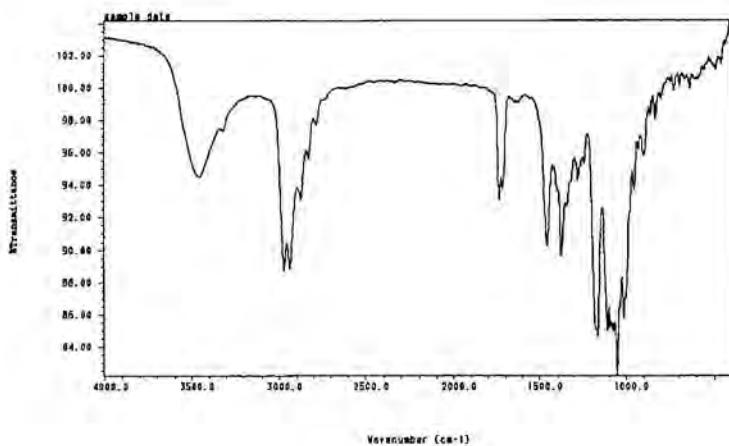
Selecció d'espectres

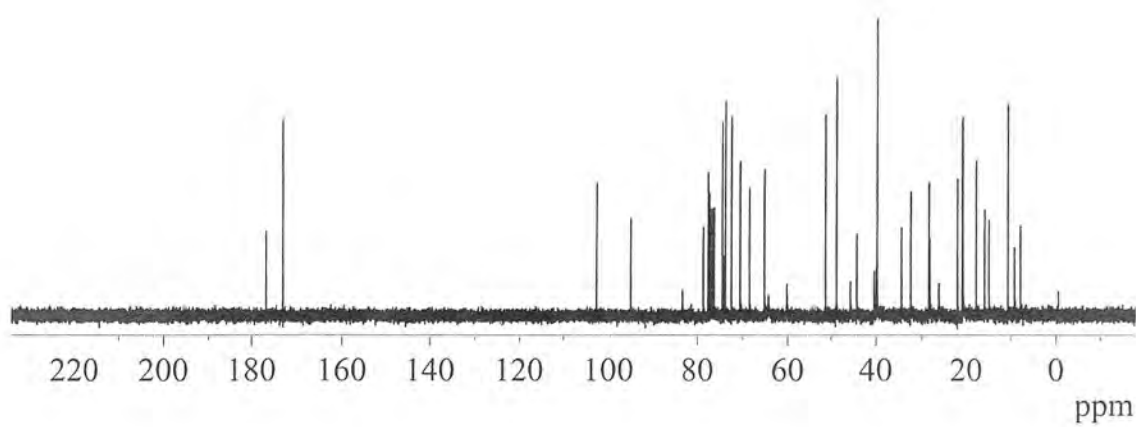
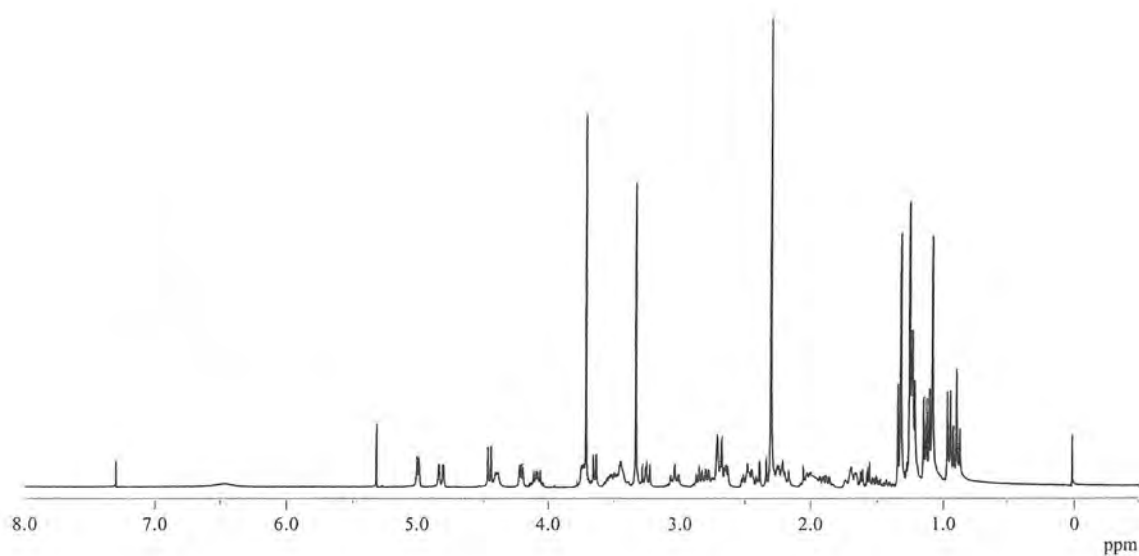
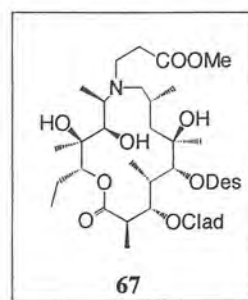
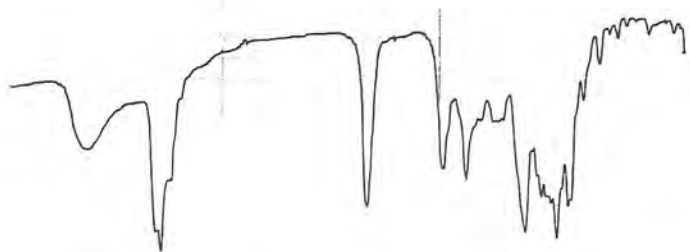


Selecció d'espectres

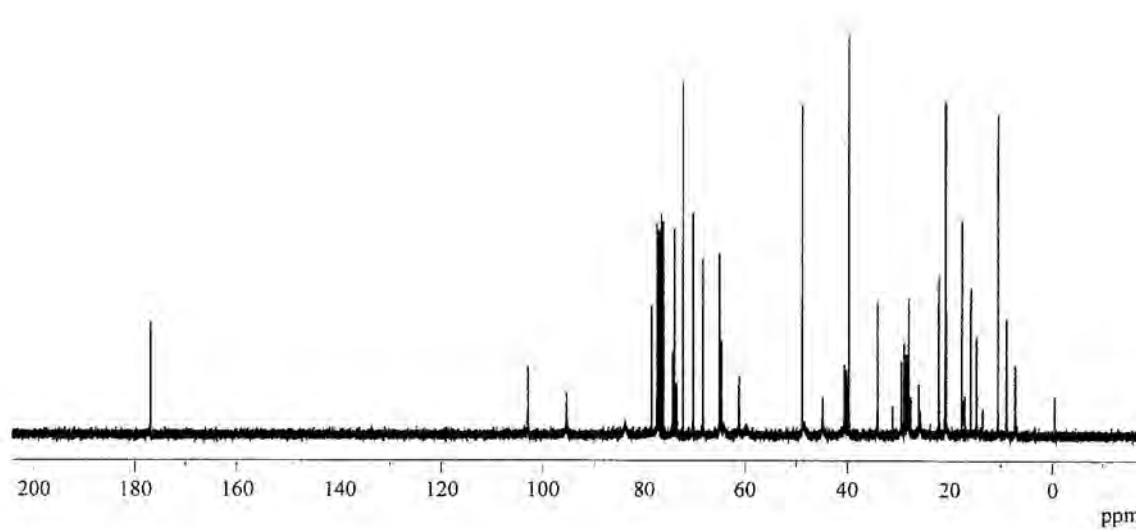
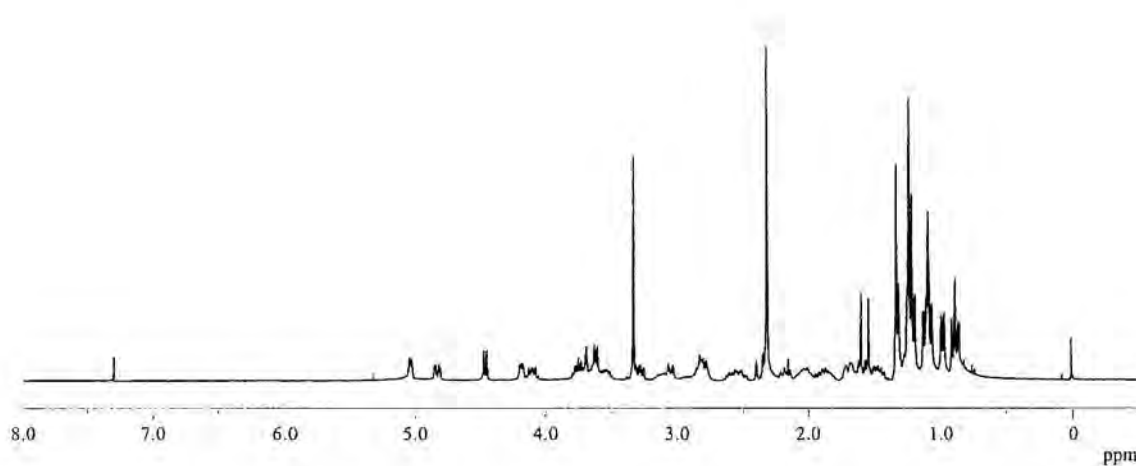
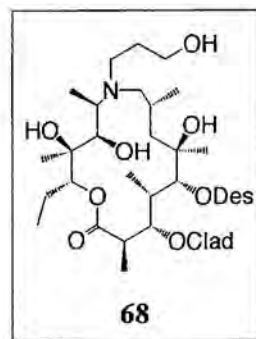


Selecció d'espectres

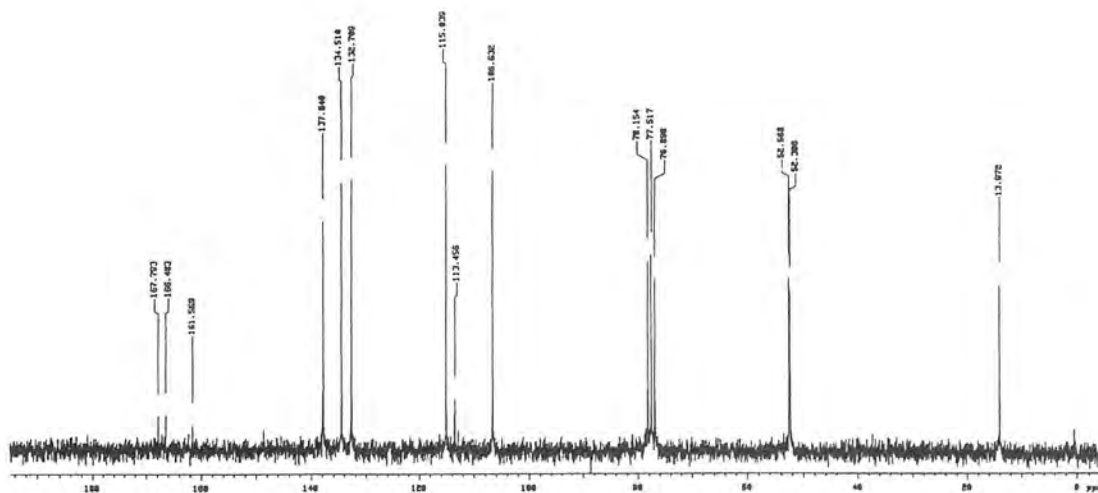
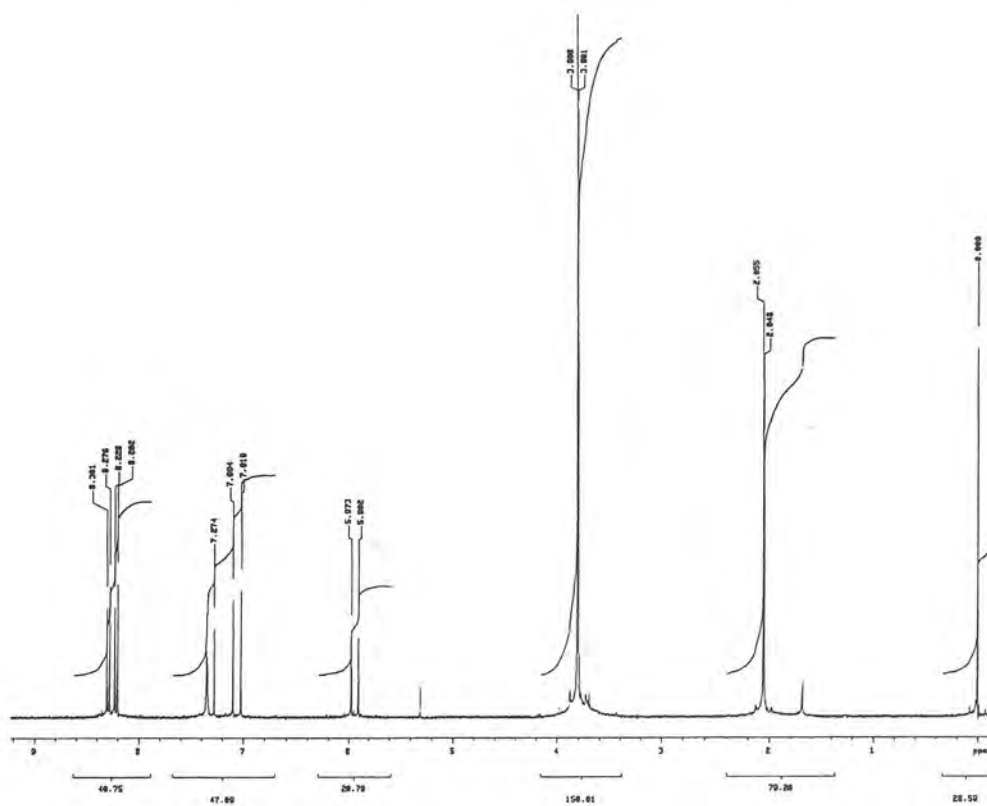
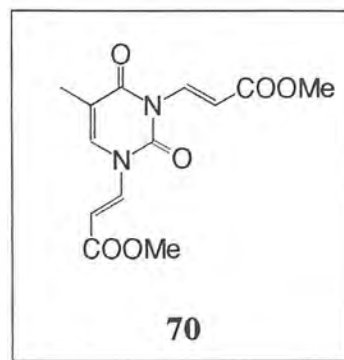
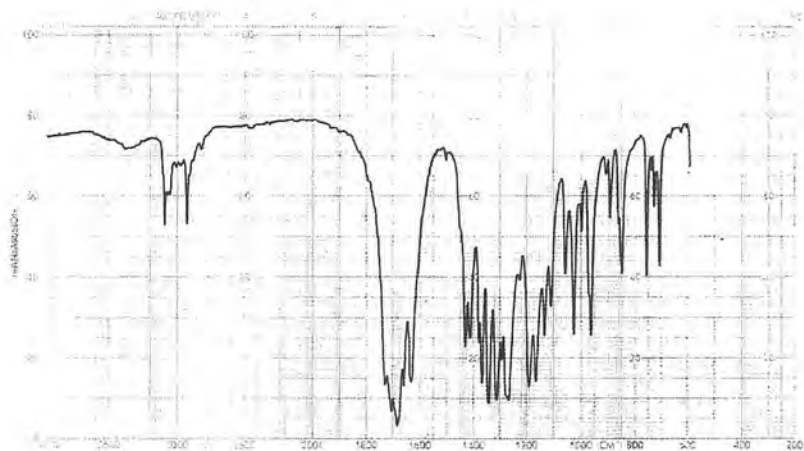




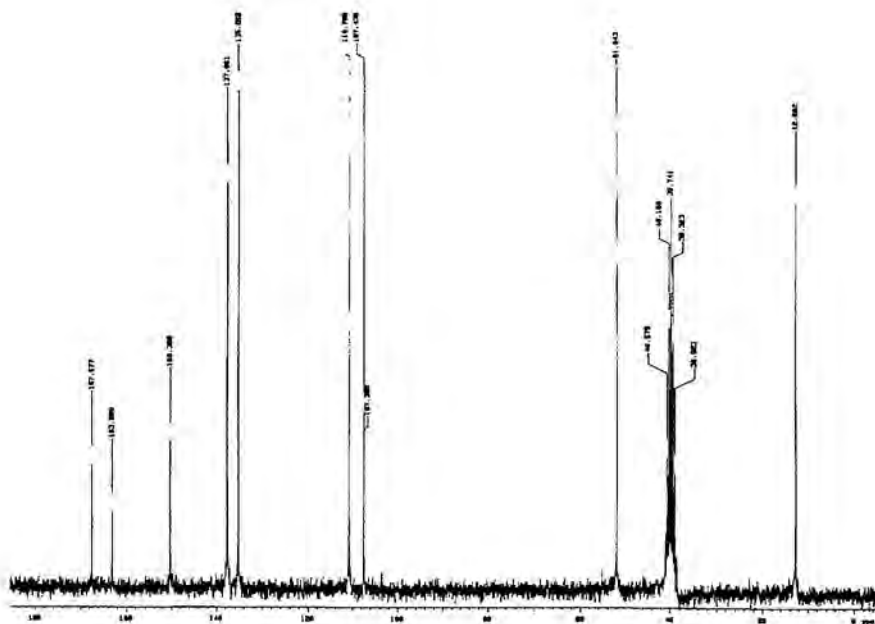
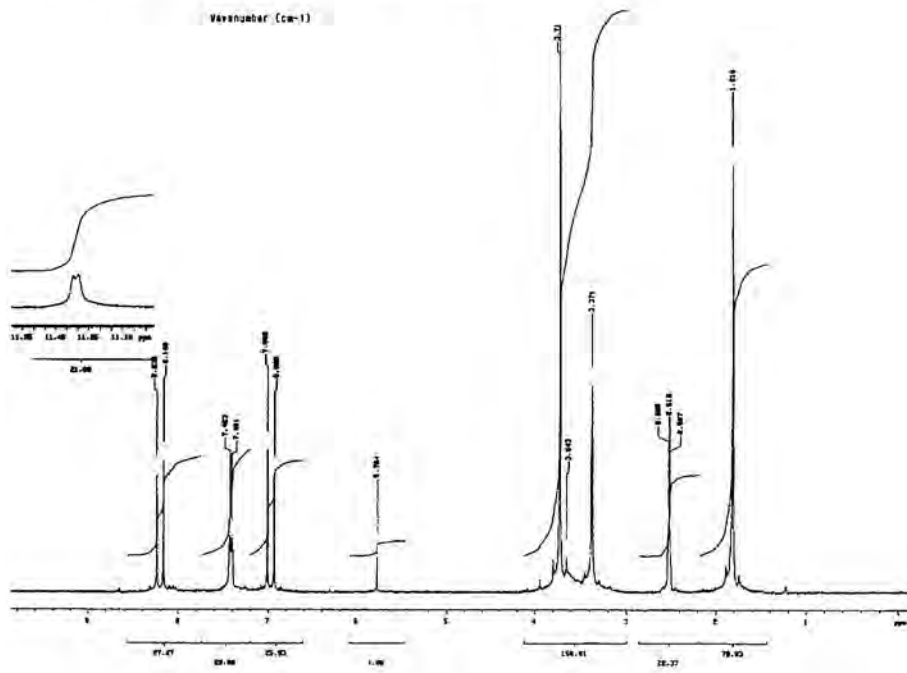
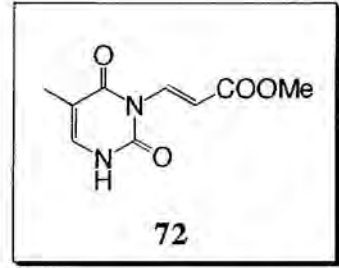
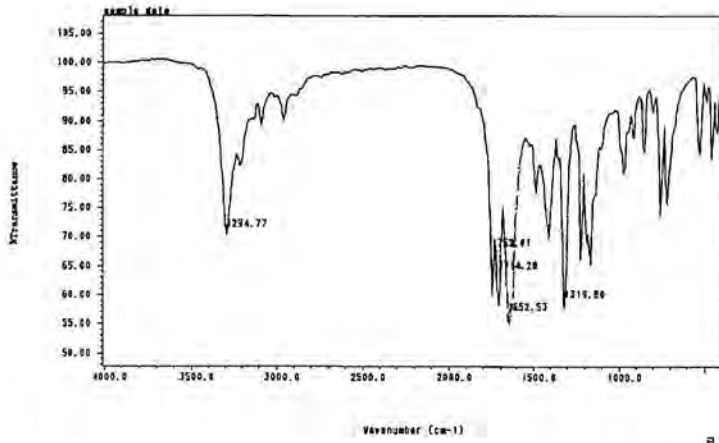
Selecció d'espectres

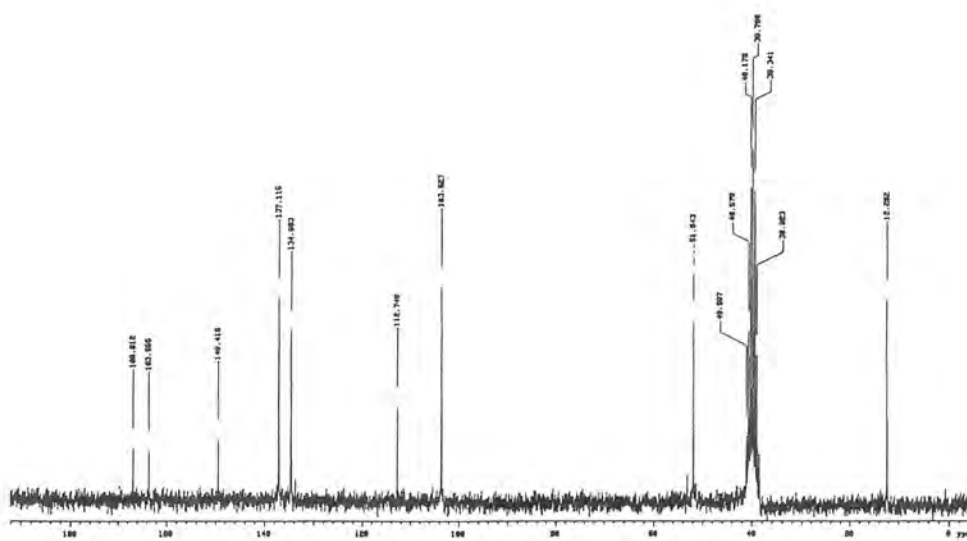
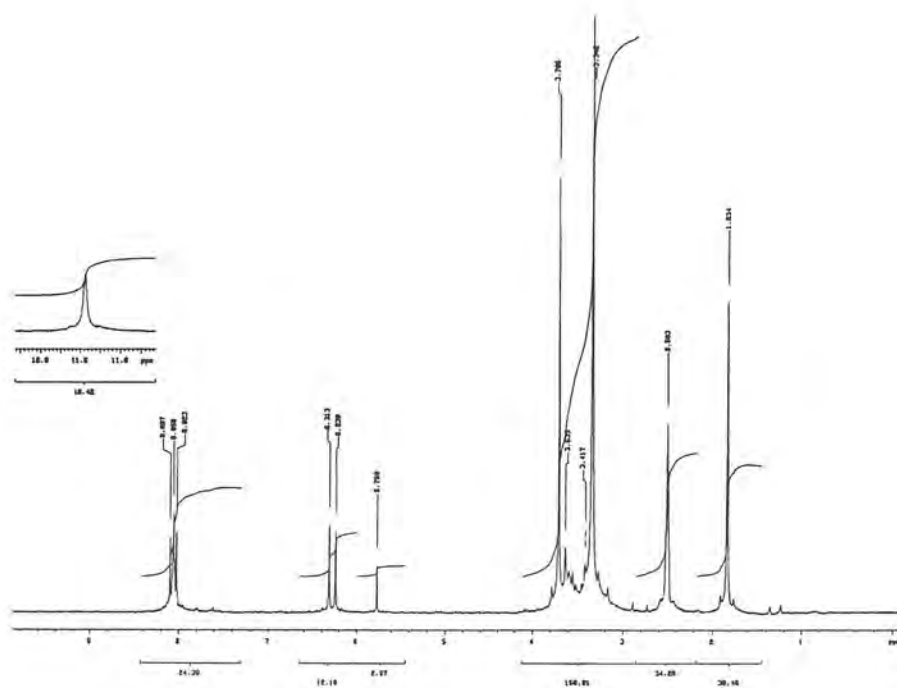
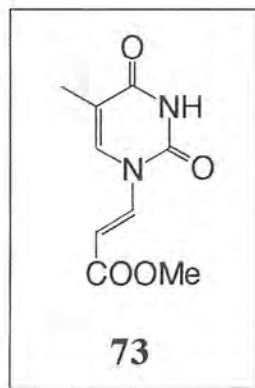




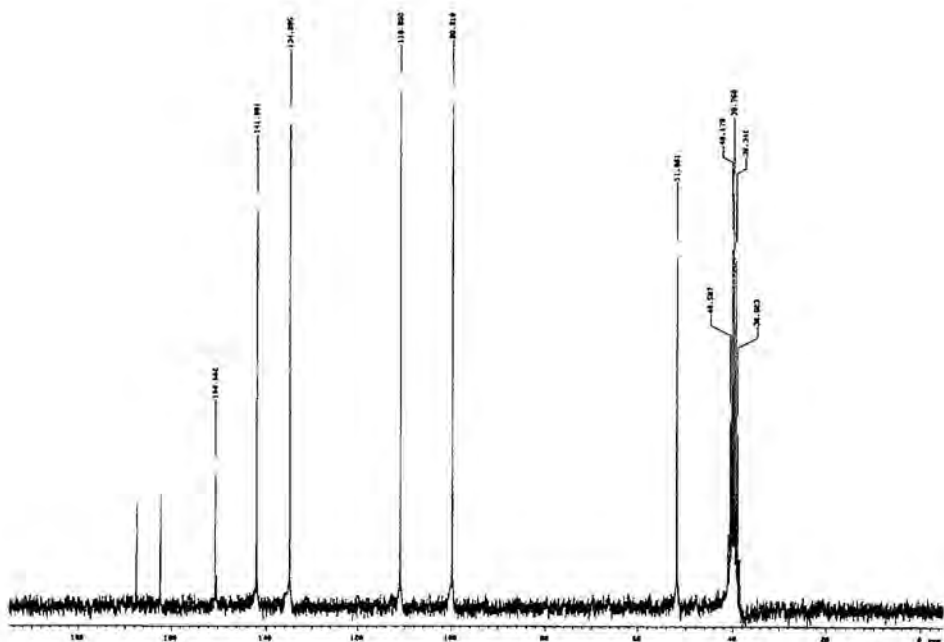
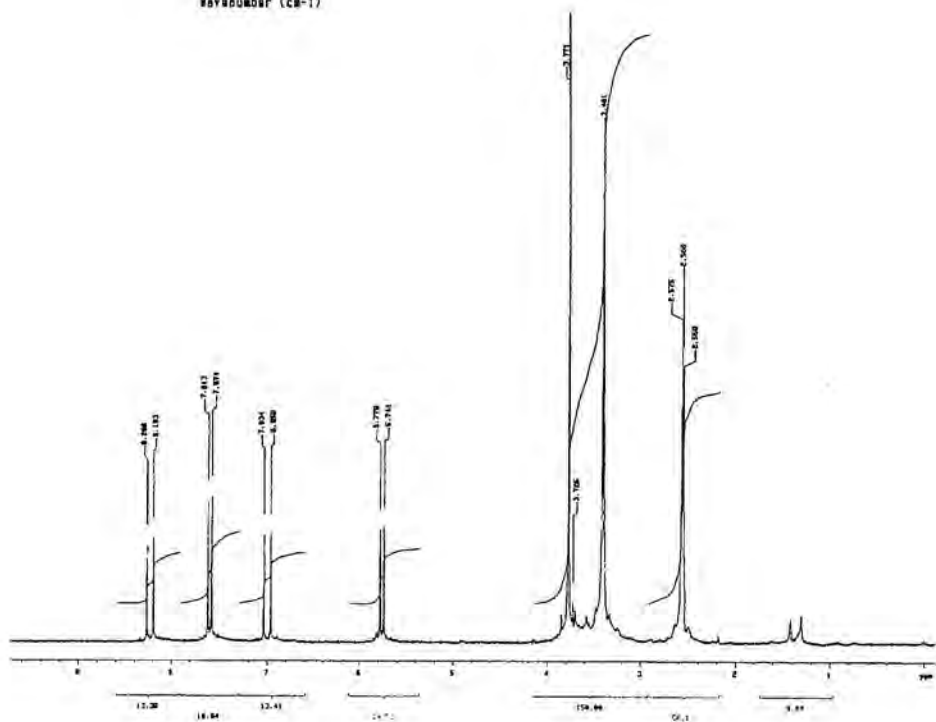
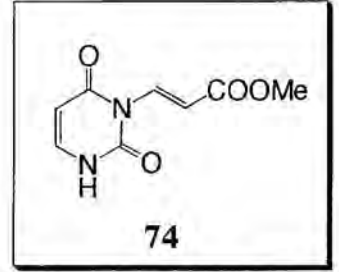
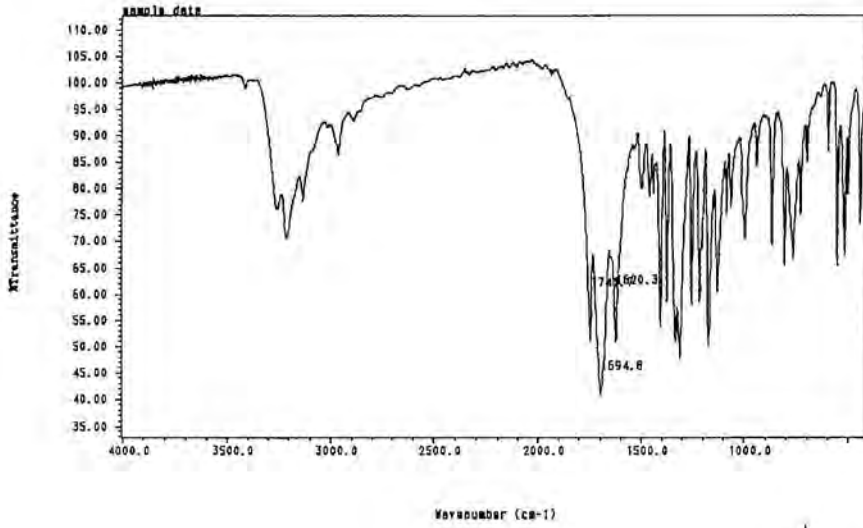


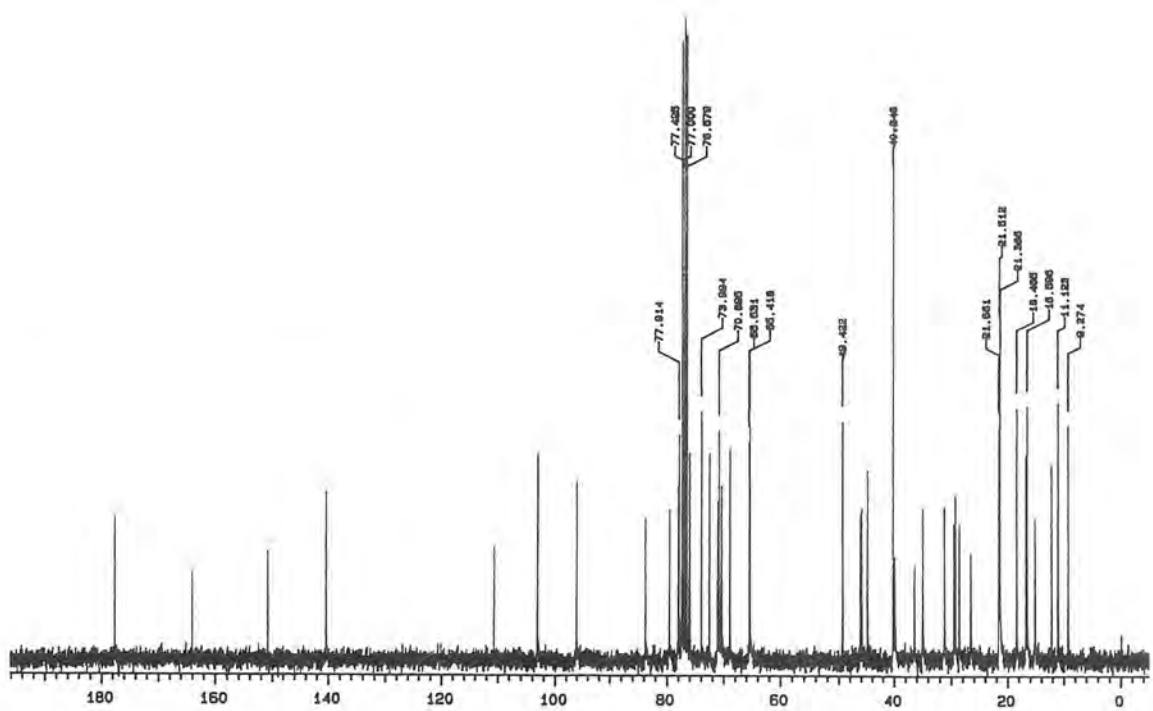
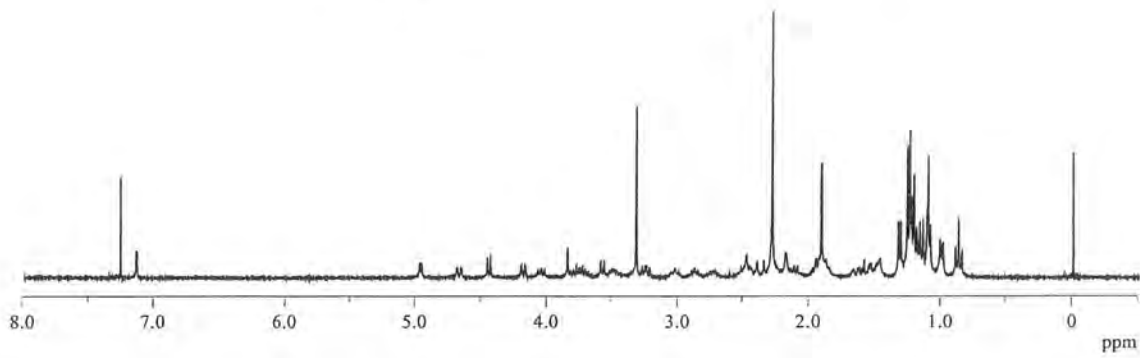
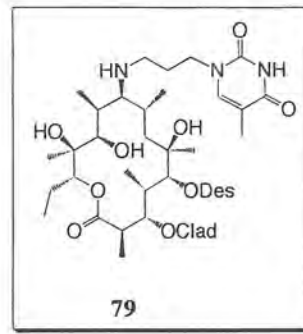
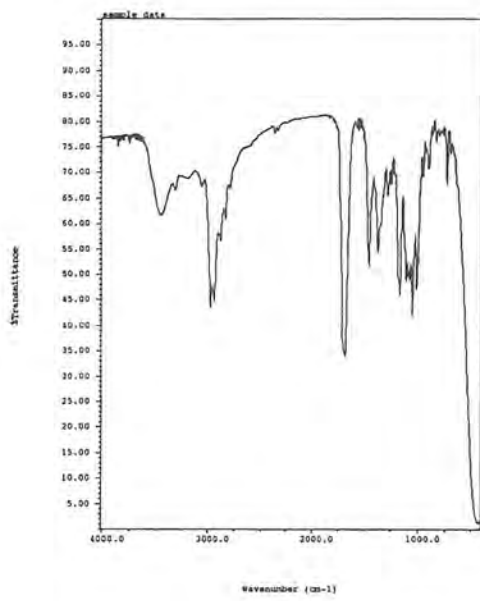
Selecció d'espectres



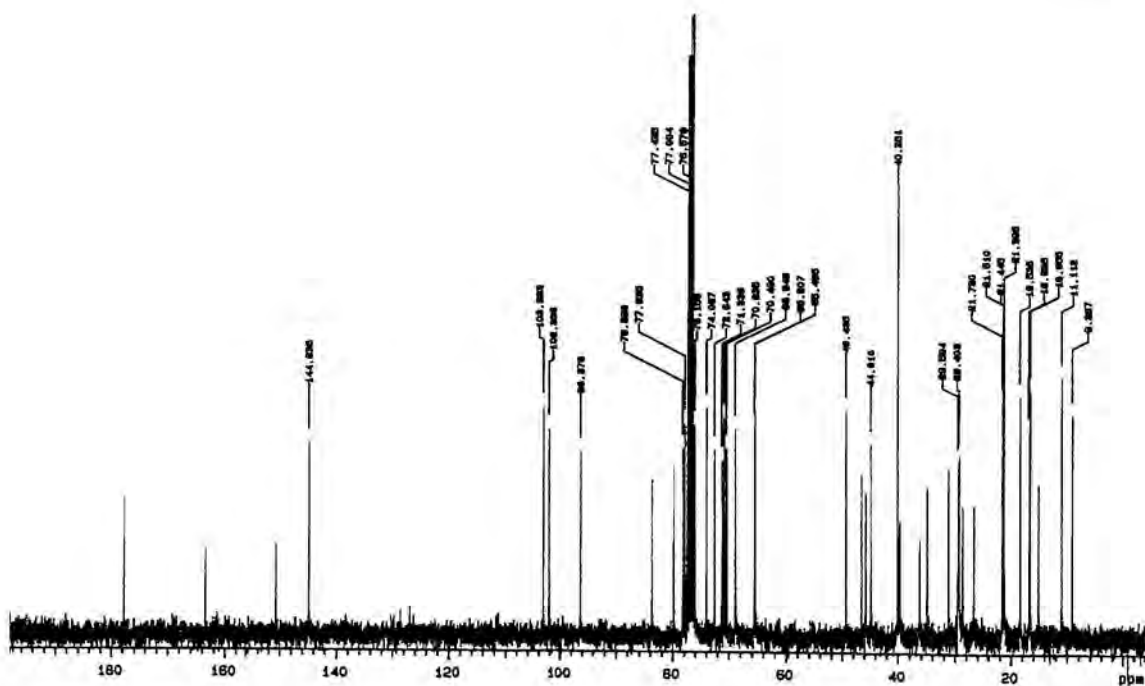
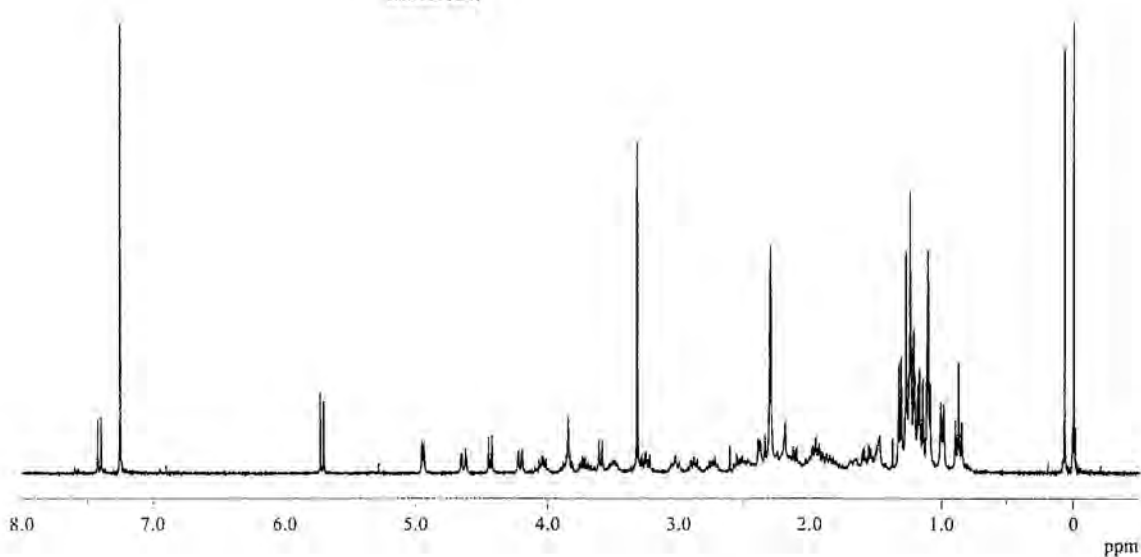
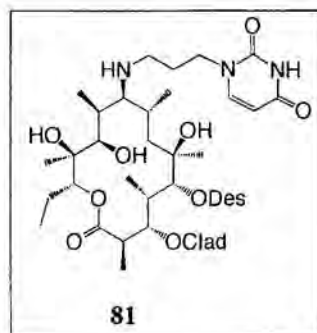
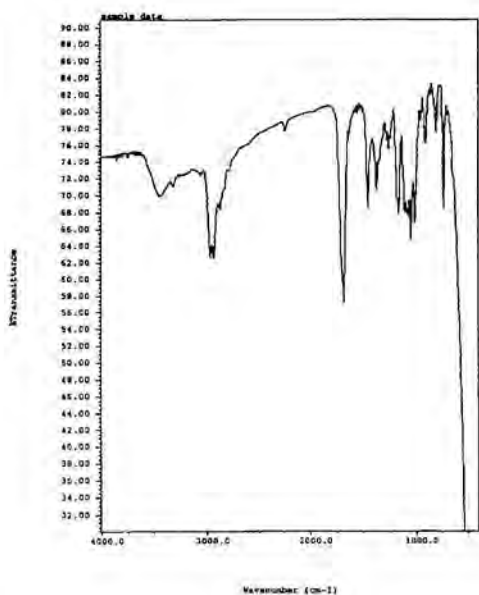


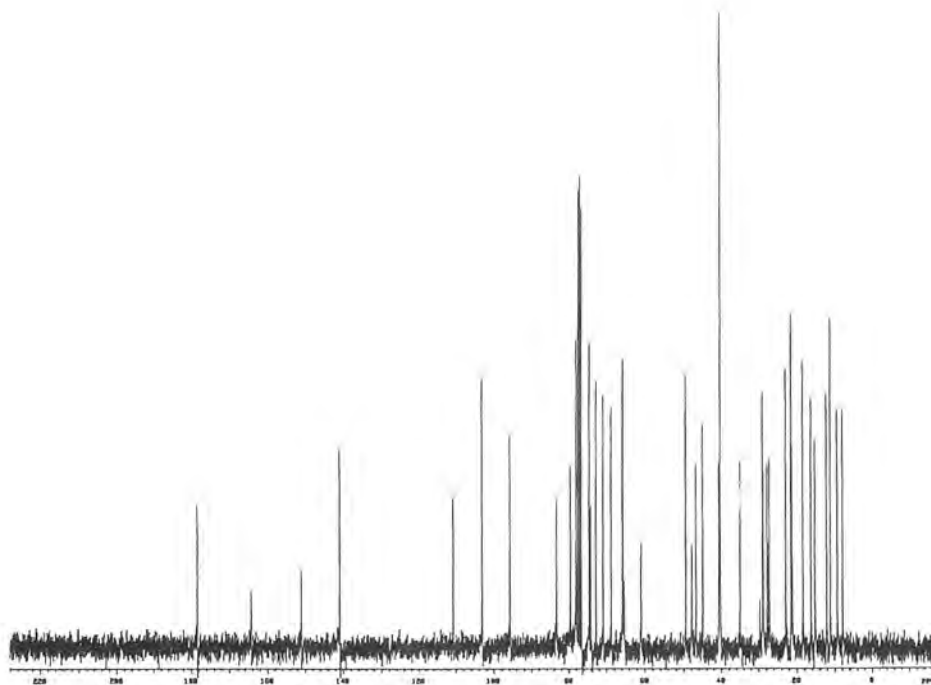
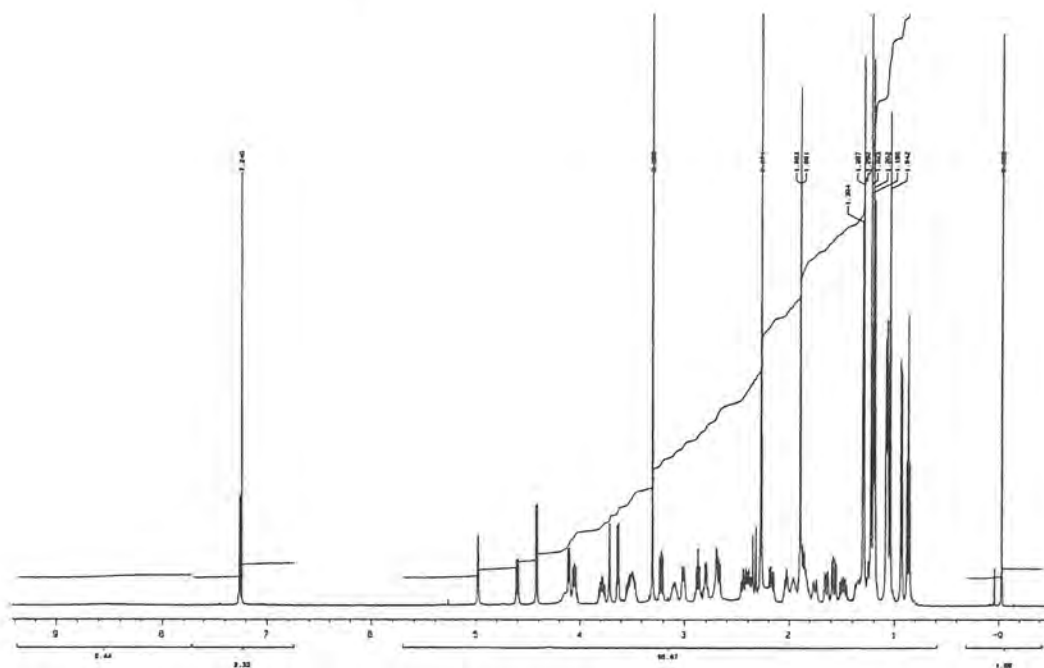
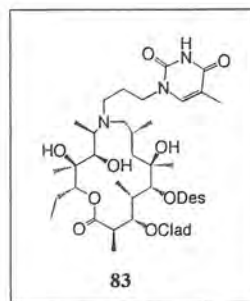
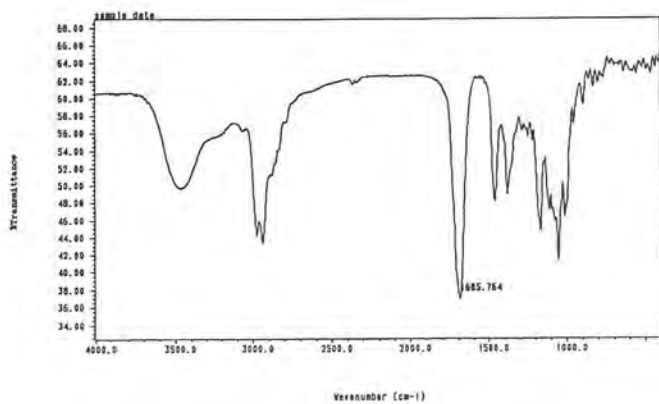
Selecció d'espectres



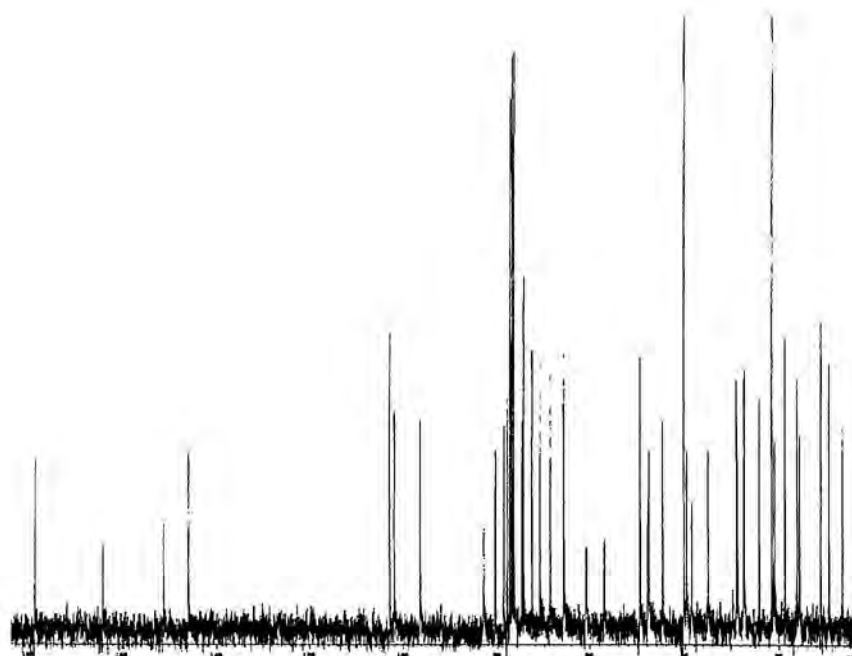
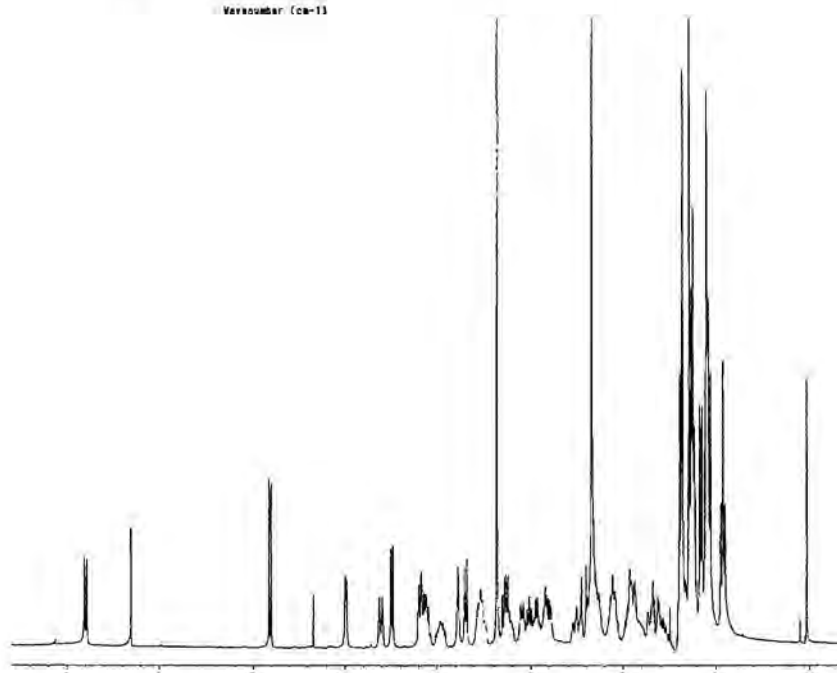
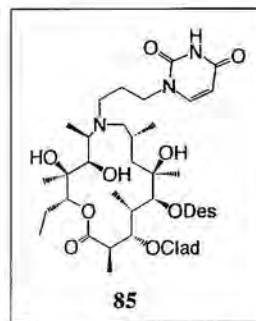
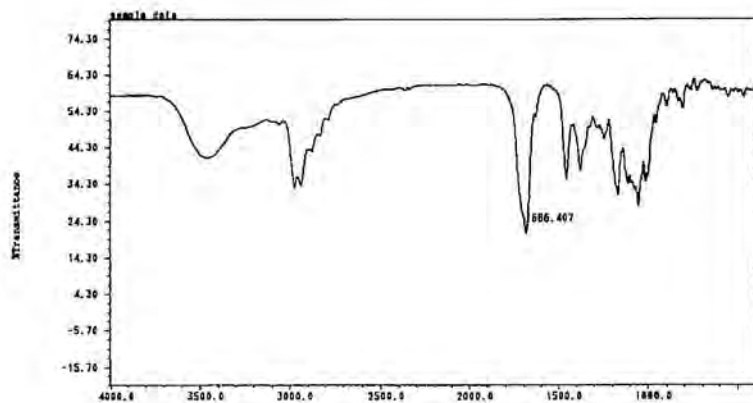


Selecció d'espectres

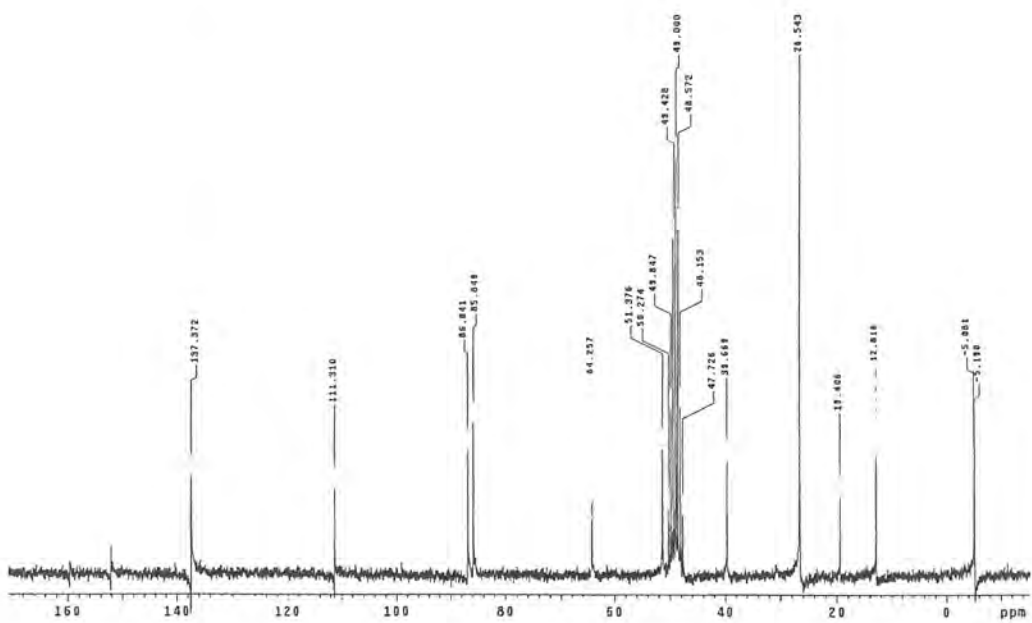
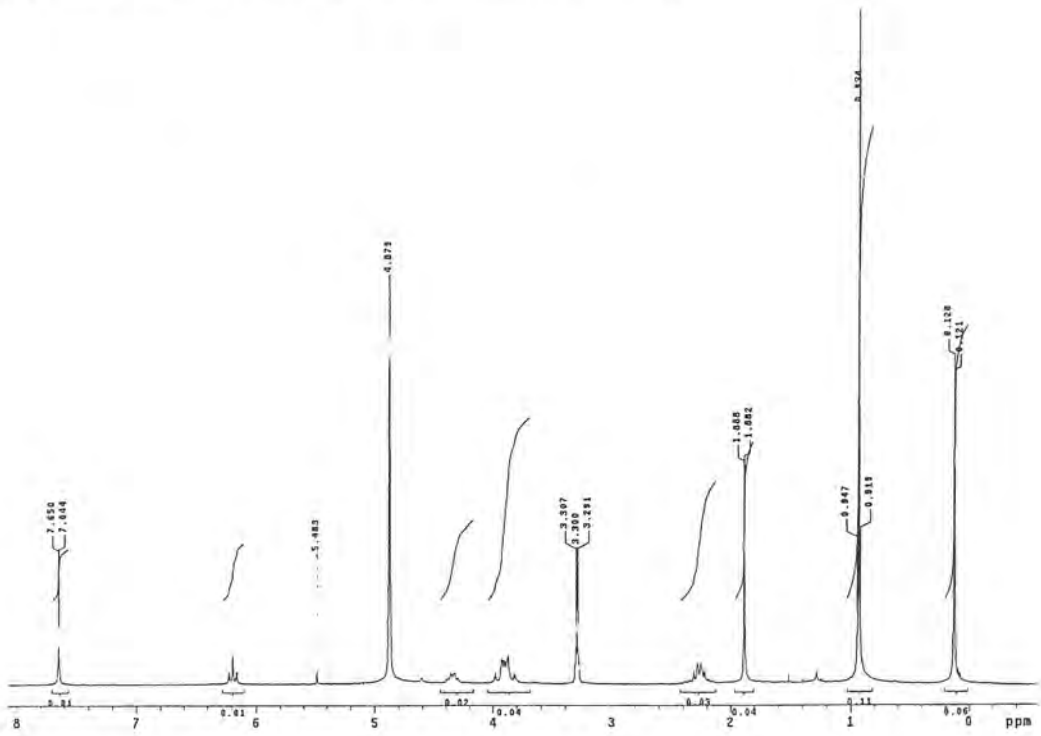
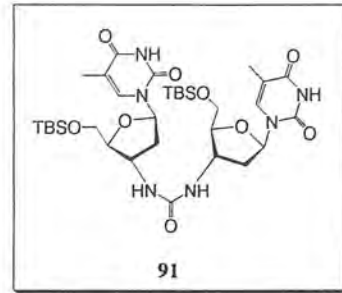
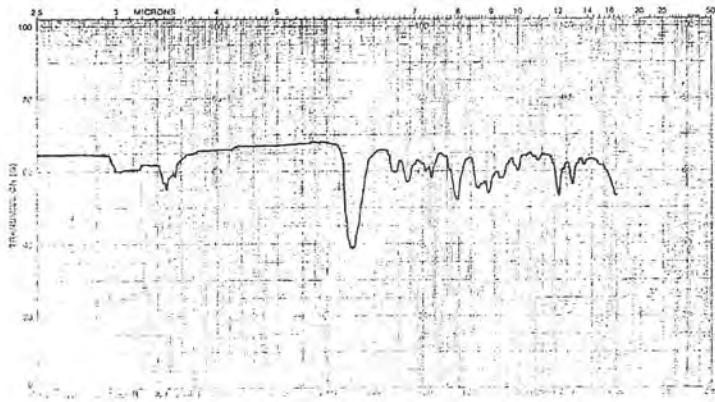




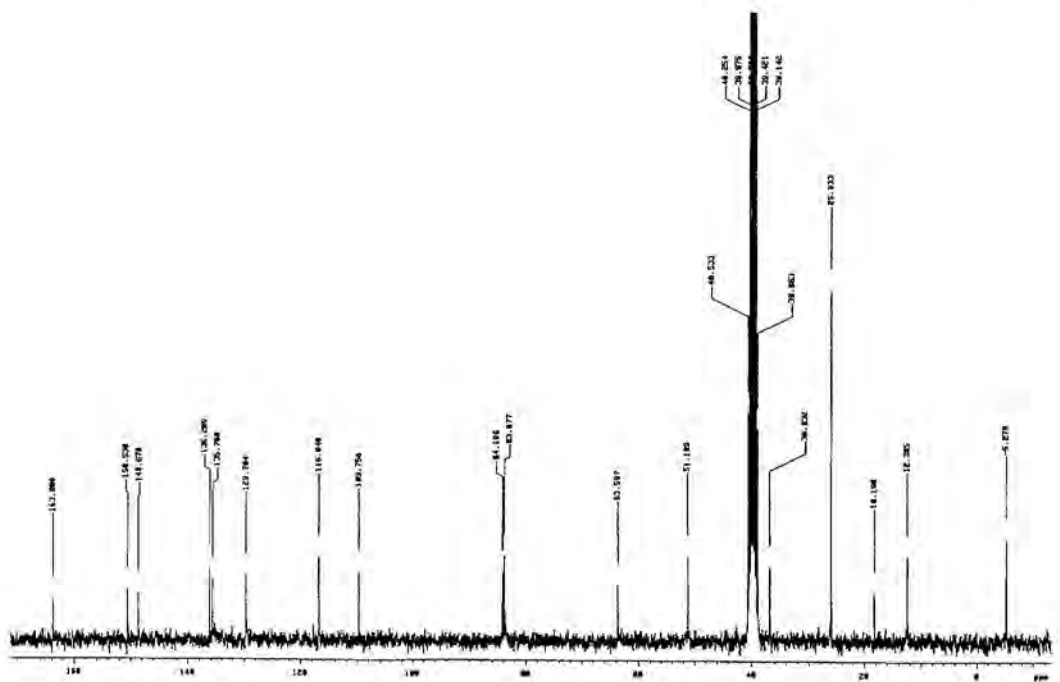
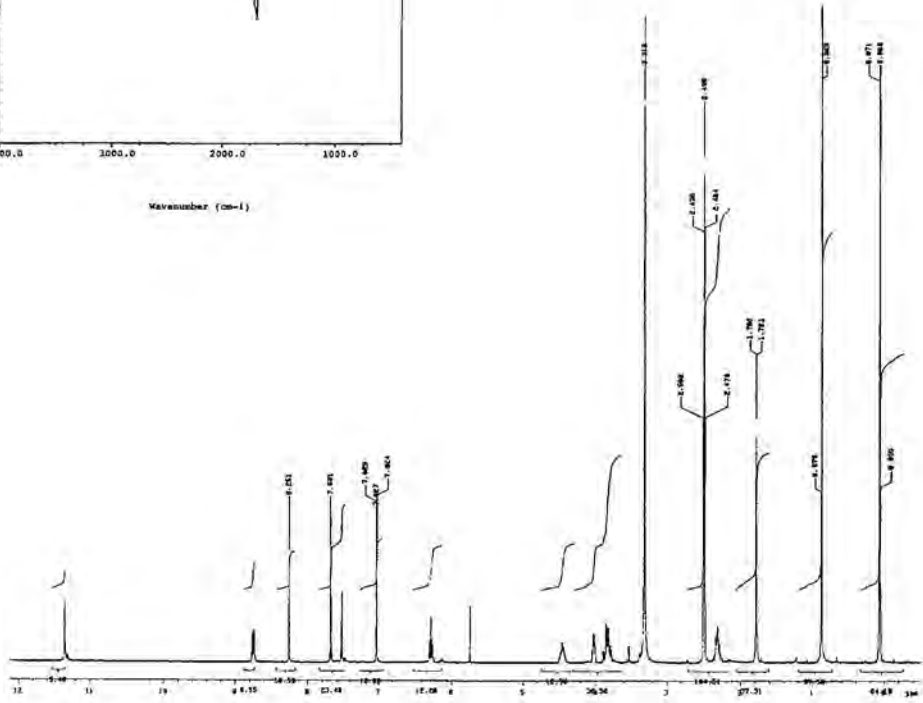
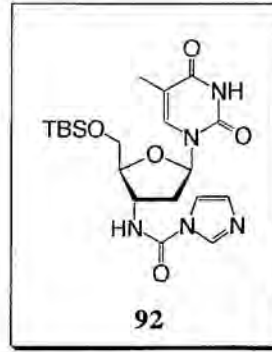
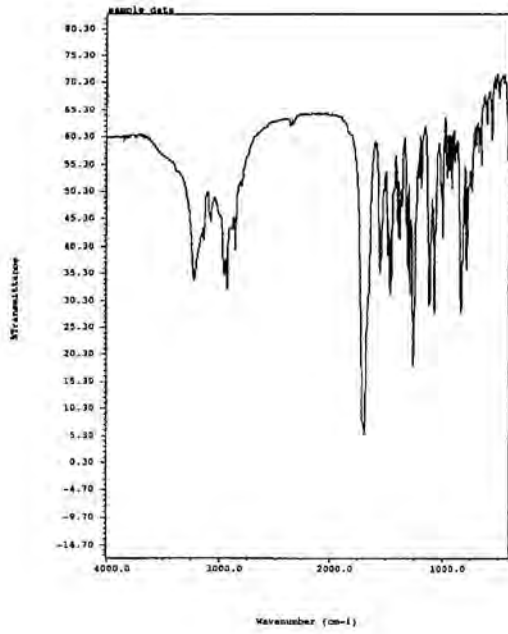
Selecció d'espectres

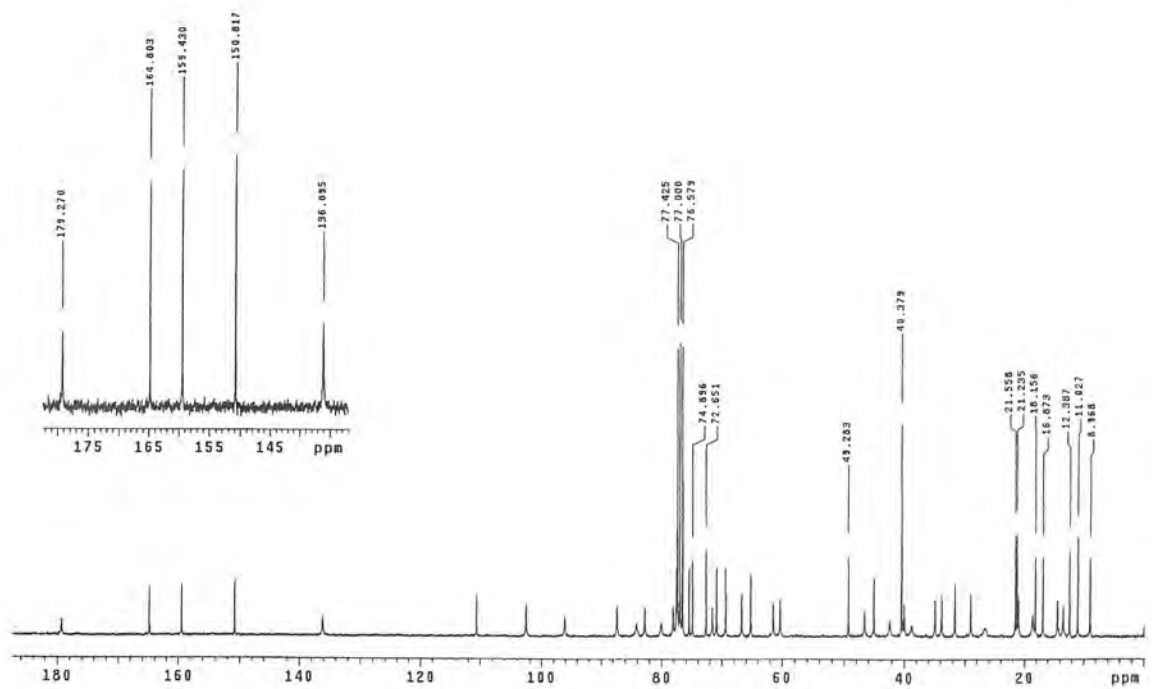
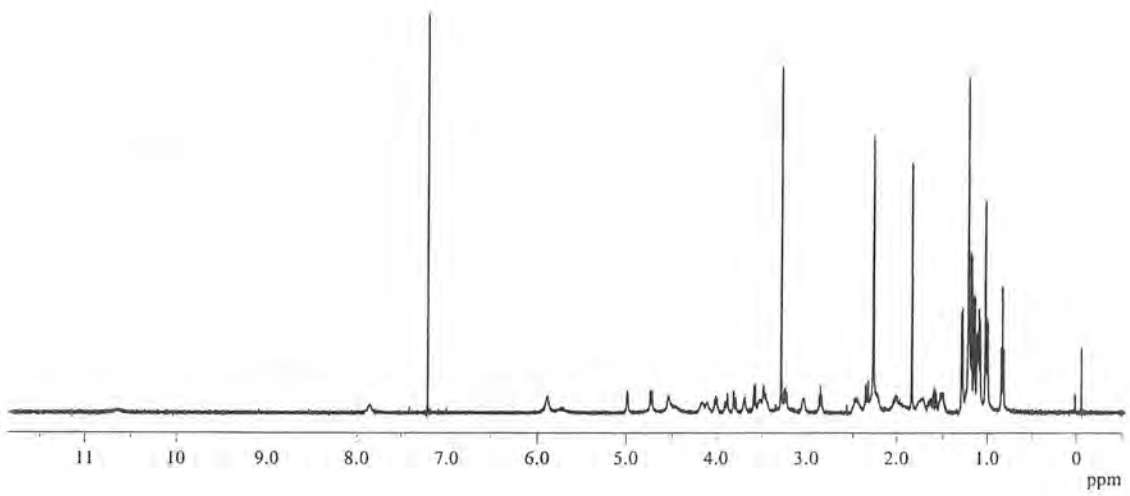
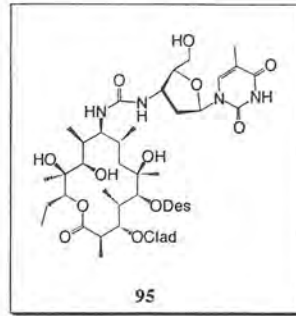
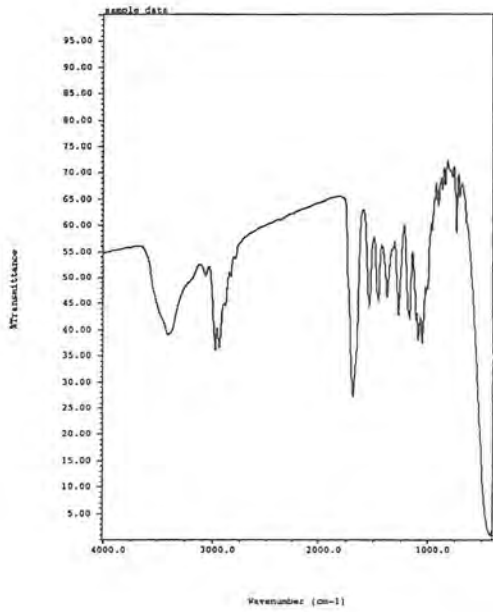






Selecció d'espectres





Selecció d'espectres

