

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ANALÍTICA I QUÍMICA ORGÀNICA



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**2-DESOXI-2-iodo-1-tio-furanòsids i piranòsids.
Nous dadors de glicosil per a la síntesi
estereoselectiva de 2-DESOXI-OLIGOSACÀRIDS**



**XAVIER ARNÉS NOVAU
TARRAGONA. SETEMBRE 2003**

Ac	Acetil
Bn	Benzil
Bu	Butil
CCP	Cromatografia en capa prima
COSY	Correlació homonuclear de protó
d	doblet
da	doblet ample
DAST	Trifluorur de dietilamino sulfur
DEPT	(Distortionless Enhancement via Polarization Transfer)
DIBAL	Diisopropil hidrur d'alumini i liti
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
dt	doblet de triplets
en	etilendiamina
Et	Etil
gCOSY	Correlació homonuclear de protó amb gradient
gHSQC	Correlació heteronuclear amb gradient (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IDCP	Perclorat de di (<i>sim</i> -colidina) I(I)
LDA	Diisopropilamidur de liti
m	multiplet
Me	Metil
MPLC	Cromatografia líquida de mitjana pressió
NFSI	<i>N</i> -fluorosulfonamida
NOE	Efecte nuclear Overhauser
p.f.	punt de fusió

parts per milió	ppm
Ph	Fenil
Py	Piridina
q	quadruplet
RMN	Ressonància magnètica nuclear
sa	singulet ample
TBDPSCI	clorur de <i>terc</i> -butil-difenilsilil
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsilil
td	triplet desdoblat
TfOH	Àcid triflic
THF	Tetrahidrofurà
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetrametiletildiamina
TMSOTf	Triflat de trimetilsilil
Tr	Tritil (trifenilmetil)

INDEX

1. INTRODUCCIÓ	5
1.1. 2-Desoxi-oligosacàrids i 2'-desoxi-nucleòsids. Interès biològic.....	7
1.2. 2-Desoxi-oligosacàrids i 2'-desoxi-nucleòsids. Mètodes de síntesi.....	12
2. OBJECTIUS	37
3. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE 2'-DESOXI-NUCLEÒSIDS A PARTIR DE SINTONS QUIRALS DE TRES CARBONIS.....	41
3.1. Esquema retrosintètic.....	43
3.2. Reaccions de ciclació intramolecular. Antecedents	45
3.3. Síntesi de dihidroxi-pentenilsulfurs de fenil.....	50
3.4. Síntesi de trihidroxi-pentenilsulfurs de fenil	66
3.5. Estudi de la reacció de ciclació de dihidroxi-pentenilsulfurs de fenil induïda per electròfils de iode	75
4. SÍNTESI DE 2-DESOXI-OLIGOSACÀRIDS A PARTIR DE PENTOSES	87
4.1. Esquema retrosintètic	89
4.2. Síntesi de tetrahidroxi-hexenilsulfurs de fenil a partir de pentoses mitjançant reaccions d'olefinació	90
4.3. Estudi de la reacció de ciclació de tetrahidroxi-hexenilsulfurs de fenil induïda per electròfils de iode	108

4.4. Reacció de glicosidació de tioglicòsids.	
Síntesi de glicòsids i disacàrids	120
5. SÍNTESI DE 2-DESOXI-2-FLUORO-CARBOHIDRATS PER CILACIÓ D'HIDROXI-ENOLÈTERS INDUÏDA PER ELECTRÒFILS DE FLUOR.....	139
5.1. Fluor en compostos biològicament actius	141
5.2. Síntesi de compostos organofluorats.	145
5.3. Esquema retrosintètic	150
5.4. Síntesi de fluorofuranòsids	151
5.5. Intents de síntesi de fluoropiranòsids.....	164
6. PART EXPERIMENTAL.....	169
7. CONCLUSIONS.....	251
8. ANNEX.....	257

1. INTRODUCCIÓ.

1.1. 2-DESOXI-OLIGOSACÀRIDS I 2'-DESOXINUCLEÒSIDS. INTERÈS BIOLÒGIC.

1.1.1. 2-desoxi-oligosacàrids.

Els carbohidrats són la família de productes naturals més abundants, i la seva funció principal és energètica i biosintètica, però sobretot cal destacar que són elements estructurals claus per a la formació d'estructures bàsiques en els compostos biològics^{1,2,3,4,5,6}(p.e., 2-desoxiribosa del ADN), i el seu paper en productes naturals biològicament actius ha estat revisat recentment⁷. En un principi aquests carbohidrats, bé com a unitats senzilles o com a polímers biològics (oligosacàrids) només se'ls va reconèixer la seva funció biològica com a reserva energètica front als polinucleòtids (informació genètica) o proteïnes (funció estructural). Actualment és conegut que els carbohidrats tenen un paper fonamental en el procés de reconeixement molecular. Més concretament, els 2-desoxi i 2,6-didesoxi-glicòsids són unitats estructurals importants en multitud de productes naturals entre els quals s'inclouen fàrmacs antitumorals, antraciclins com la ciclamicina 0 (Figura 1), macròlids com la eritromicina A, àcids aurolics com la mitramicina, endiines com la dinemicina A, anguciclins que són antibiòtics que inhibeixen l'agregació de les plaquetes com la landomicina A (Figura 1), glicòsids cardíacs que són utilitzats en el tractament de la insuficiència

¹ J.F. Kennedy, C.A. White, *Bioactive Carbohydrates in Chemistry, Biochemistry, and Biology*. Ellis Horwood Publishers, Chichester, **1983**.

² E. Haslam, *Shikimic Acid, Metabolism and Metabolites*. John Wiley and Sons, Chichester, **1993**.

³ L. Stryer, *Biochemistry*. W. H. Freeman and Co., New York, **1988**.

⁴ D. E. Metzler, *Biochemistry-The Chemical Reactions of Living Cells*. Academic Press, New York, **1977**.

⁵ G. Gottschalk, *Bacterial Metabolism*. Springer Series in Microbiology. Springer-Verlag, Berlin, **1986**.

⁶ D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*. In: A. Maelicke, W. Müller-Esterl (eds) VCH, Weinheim, **1994**.

⁷ A. C. Weymouth-Wilson, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99-110.

cardíaca com la digitoxina (Figura 2), i en el camp dels productes fitosanitaris les avermectines amb capacitat antiparasitària com l'ivermectina A1a (Figura 2).

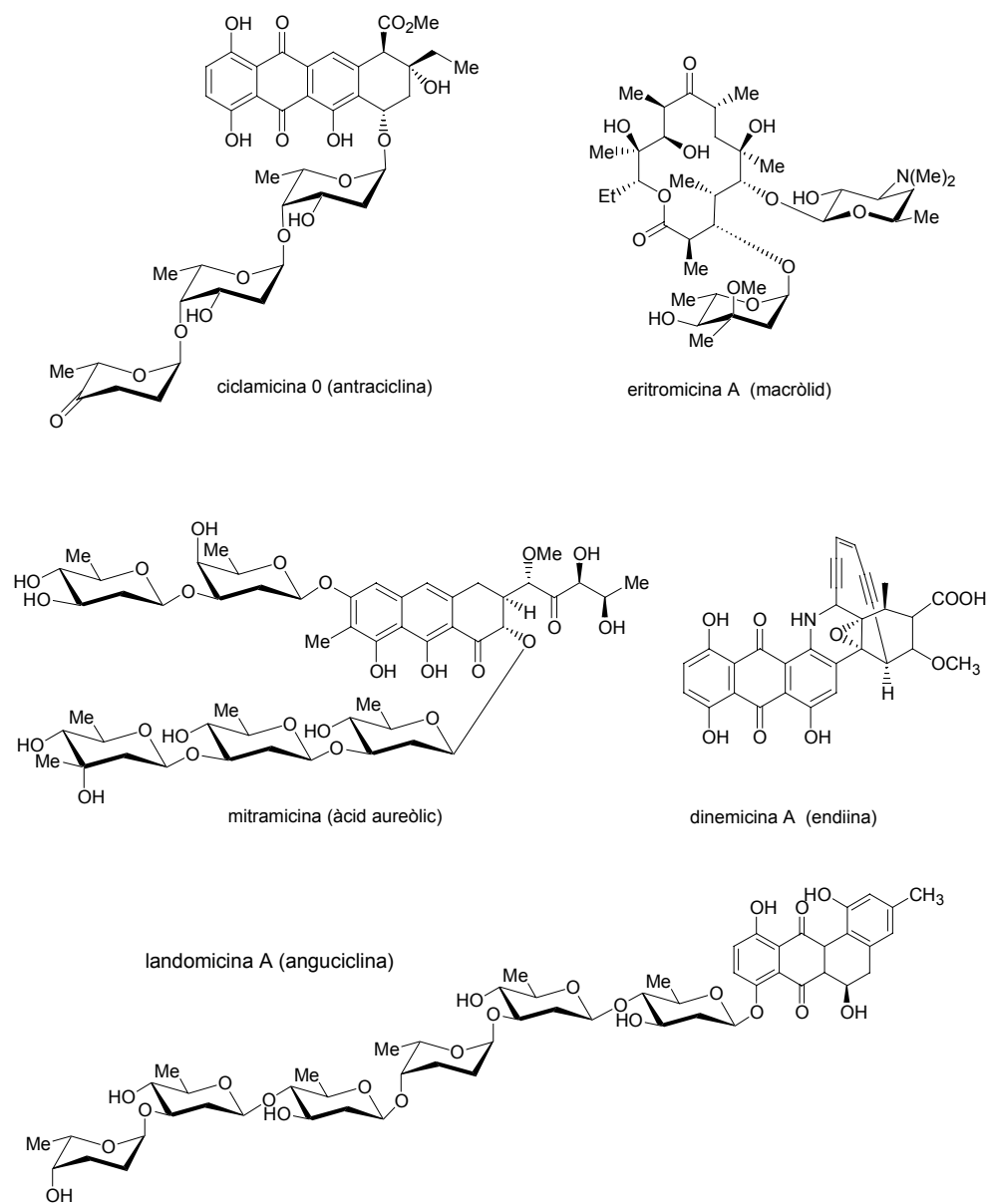


Figura 1

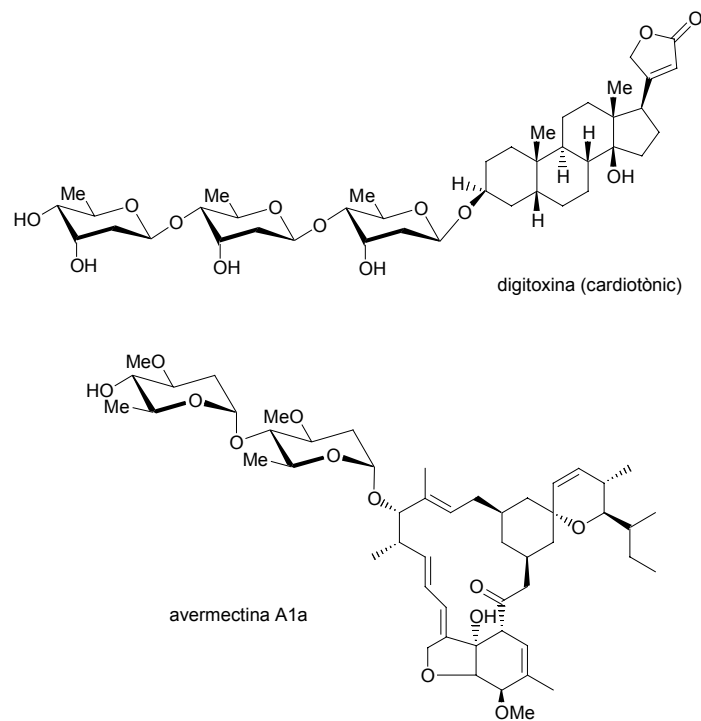


Figura 2

Un gran nombre dels carbohidrats biològicament actius en lipopolisacàrids, així com també en antibiòtics, són desoxisucres¹, però també cal considerar els aminosucres, que són aquells carbohidrats en que un àtom d'oxigen està reemplaçat per un de nitrogen.

Tot i que s'han realitzat profunds estudis sobre carbohidrats biològicament actius i s'han trobat més de 100 productes naturals diferents, el mecanisme d'acció no està establert⁸. A excepció de la desoxiribosa⁹ i algun altre, hi ha poca

⁸ H-W. Liu, J. S. Thorson, *Annu. Rev. Microbio.l* **1994**, *48*, 1167.

⁹ W. A. Van der Donk, J. Stubbe, G. J. Gerfen, B. F. Bellew, R. G. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8908.

informació disponible sobre la biosíntesi de desoxisucres senzills o desoxioligosacàrids.

1.1.2. 2',3'-didesoxi-nucleòsids.

Els 2',3'-didesoxi-nucleòsids han mostrat ser fins ara els agents de major èxit en la lluita contra el virus VIH, i s'engloben dins dels inhibidors de la transcriptassa inversa. La transcriptassa inversa és sintetitzada per la cèl.lula hoste segons les informacions del ARN víric, i efectua la transcripció del ARN víric en un ADN complementari.

La zidovudina o AZT (Figura 3), un 2',3'-didesoxinucleòsid, va ser el primer compost utilitzat en el tractament de la SIDA. Aquest nucleòsid és actiu front el VIH-1¹⁰ després d'una trifosforilació prèvia realitzada per les quinasses cel.lulars, formant-se el derivat 5'-fosfat o nucleòtid, que és el responsable d'inhibir la transcriptassa inversa. Probablement, la seva activitat és deguda a la finalització de la cadena del ADN víric en creixement, ja que li manca un grup hidroxil en C-3' que permeti la posterior elongació de la cadena per formació d'un pont fosfat.

De manera similar, el ddi¹¹, el ddC¹², el d4T¹³ i el 3TC¹⁴ (Figura 3) també competeixen, una vegada fosforilats, amb els 2'-desoxinucleòtids normals per

¹⁰ P.A. Furman, J. A. Fyle, M. H. St. Clair, K. Wein, J. I. Rideout, G. A. Freeman, S. N. Leherman, D. P. Bolognesi, S. Broder, H. Mitsuya, D. W. Barry *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 8333.

¹¹ a) R. Yarchoan, H. Mitsuya, R. V. Thomas, J. M. Pluda, N. R. Hartman, C-F. Perno, K. S. Marczyk, J. P. Allain, D. G. Johns, S. Broder *Science* **1989**, 245, 412. b) A. C. Collier, S. Bozzette, R. W. Combs *N. Engl. J. Med.* **1990**, 323, 1015.

¹² a) H. Mitsuya, S. Broder *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 1911. b) R. Yarchoan, R. V. Thomas, J. P. Allain, N. McAtree, R. Dublinsky, H. Mitsuya, T. J. Lawley, B. Safai, C. E. Mayer, C. F.

enllaçar-se a la transcriptassa inversa i/o s'incorporen a la cadena de ADN víric en formació, finalitzant així el seu creixement.

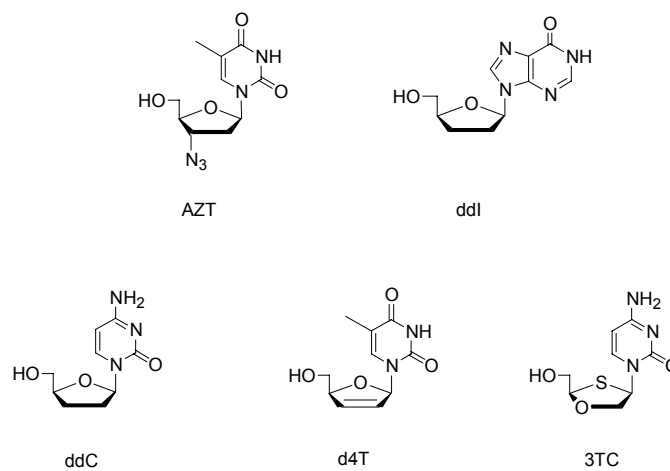


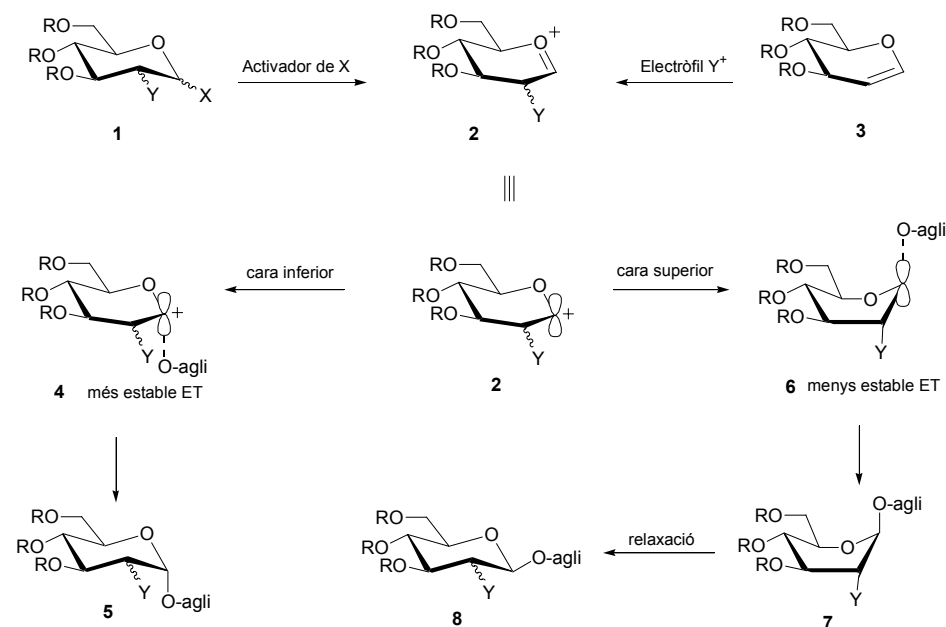
Figura 3

- Perno, R. W. Keecker, R. J. Willis, M. A. Fischl, M. C. MaNeely, J. M. Pluda, M. Leuther, J. M. Collins, S. Broder, *Lancet* **1988**, *1*, 76.
- ¹³ a) M. M. Mansuri, J. E. Starret Jr., I. Ghazzouli, M. J. M. Hitchcock, R. Z. Sterzycki, V. Brankovan, T-S. Lin, E. M. August, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2713. b) Y. Hammamoto, H. Nakashima, T. Matsui, A. Matsuda, T. Ueda, N. Yamamoto, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 907. c) J. Balzarini, R. Pauwels, P. Herdewijn, E. De Clerq, D. A. Cooney, G. J. Kang, M. Dalal, D. G. Johns, S. Broder, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *140*, 735.
- ¹⁴ a) B. A. V. Coates, N. Cammack, H. J. Jenkinson, I. M. Mutton, B. A. Pearson, R. Storer, J. M. Cameron, C. R. Penn Yamamoto, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 202. b) R. F. Schinazi, C. K. Chu, A. Peck, A. McMillan, R. Mathis, D. Cannon, L. S. Jeong, J. W. Beach, W. B. Choi, S. Yeola, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 672.

1.2. 2-DESOXI-OLIGOSACÀRIDS I 2'-DESOXI-NUCLEÒSIDS. MÈTODES DE SÍNTESI.

Els oligosacàrids són els polímers més complicats de sintetitzar degut al alt nombre d'estereocentres que contenen, i a la dificultat que entranya la formació estereoselectiva dels enllaços, sobretot els de tipus glicosídic. La reacció clau en la síntesi de oligosacàrids i nucleòsids es la reacció de glicosidació¹⁵. En aquesta reacció l'intermedi clau vol ser un intermedi tipus **2** en el que C-1 és un carbocatió essencialment en trigonal (Esquema 1). Aquest carbocatió es sol formar per activació d'un grup sortint present **1** o bé per un atac electrofílic regioselectiu en el doble enllaç de glicals **3**. L'orientació de l'enllaç glicosídic α o β depèn de la presència o absència de diferents elements de control. Un d'aquests elements de control és l'anomenat "efecte anomèric cinètic". És ben coneguda l'existència d'un efecte anomèric termodinàmic en tetrahidropirans el qual afavoreix l'enllaç axial (α) del grup anomèric. Així doncs aquest efecte anomèric termodinàmic exerceix la seva influència en l'estat de transició de la formació de l'enllaç amb C-1, afavorint la formació de l'enllaç axial (α) condueix a la formació del producte més estable i es el resultat de la estabilització. De fet, la preferència del nucleòfil per entrar de manera axial és pot considerar com un efecte estereoelectrònic general que afavoreix l'atac axial en qualsevol anell de 6 baules. De tal manera que quan el carbocatió en C-1 és atacat en posició "axial" l'estat de transició (ET) ha d'evolucionar cap a una conformació de cadira **4**. Quan el mateix carbocatió és atacat per la posició "equatorial" l'estat de transició (ET) ha d'evolucionar cap a espècies amb conformació tipus barca **6** que suposa un increment energètic de 5 kcal/mol respecte la forma de cadira. Només després de la formació d'un enllaç tipus "axial" la forma de barca pot relaxar-se i passar a forma de cadira amb un substituent equatorial **8**.

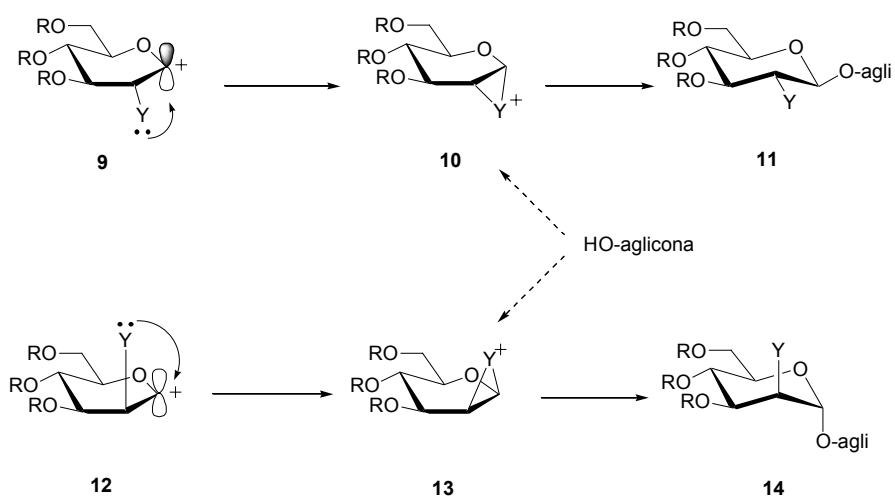
Un segon element de control és la participació de grups presents en C-2 els quals poden actuar com a base de Lewis sobre el C-1 deficient electrònicament (Esquema 2).



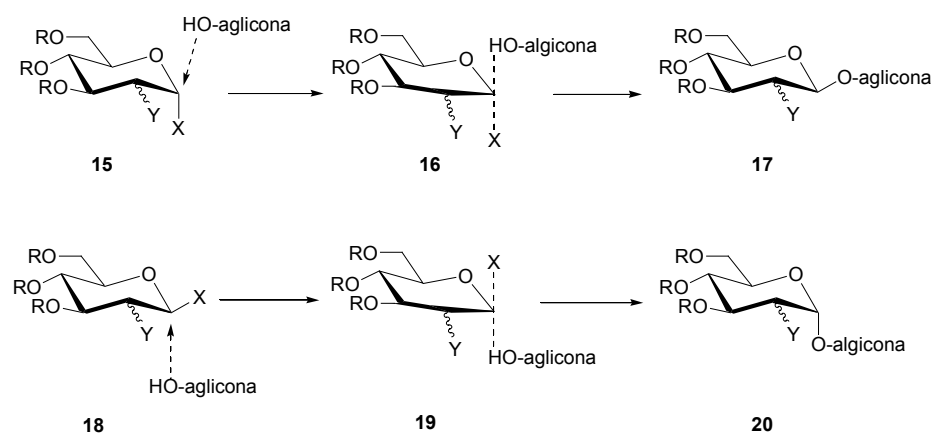
Si el grup present en C-2 està situat per la cara inferior com en **9** (configuració de glucosa), llavors interacciona amb C-1 per la cara α (**10**) afavorint l'atac per la cara β del nucleòfil extern (Esquema 2). Alternativament, un grup axial en C-2 (**12**, configuració de manosa) podria interaccionar amb C-1 per la cara β (**13**) i afavorir la formació de l'enllaç α . Cal esmentar que en alguns casos, **10** i **13** en poden formar-se directament per atac d'electròfils sobre glicals. Existeixen pocs exemples de participació de grups localitzats en altres posicions

¹⁵ a) C. H. Marzabadi, R. W. Franck, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8385. b) J. Thiem, W. Klaffke, *Top. Curr. Chem.* **1990**, *154*, 285.

de la molècula. Amb menys freqüència el control de l'estereoselectivitat es porta a terme mitjançant reaccions S_N2 on el carboni anomèric adopta una forma tetrahèdrica i és substituït pel nucleòfil present a la reacció per donar una inversió de la configuració (Esquema 3).



Esquema 2

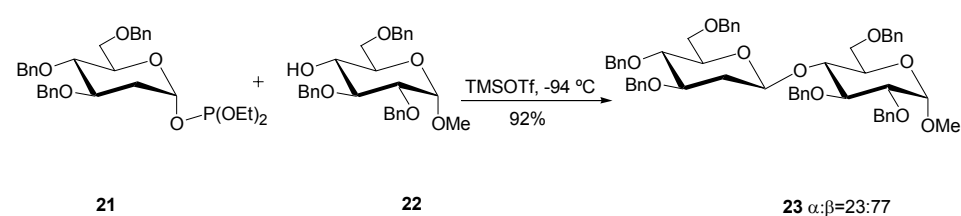


Esquema 3

1.2.1. Glicosidació estereoselectiva quan no existeixen elements de control en C-2.

1.2.1.1. A partir de dadors de 2-desoxi-glicosil.

Diversos grups d'investigació han utilitzat dadors de 2-desoxiglicosil amb diferent grups sortints i han assajat el control de l'estereoselectivitat de la glicosidació controlant les condicions de reacció. Un d'aquest grups sortints han estat els fosfites que han estat emprats per dos grups d'investigació en condicions experimentals diferents. Per una banda Hashimoto¹⁶ va preparar dietil fosfites de cinc piranoses diferents a baixa temperatura obtenint principalment α -fosfites. L'activació d'aquests fosfites amb TMSOTf catalític a -94 °C i en presència d'alcohols, donà lloc als glicòsids amb bon rendiment i obtenint de forma preferent el glicòsids de configuració β (Esquema 4). L'estereoselectivitat fou dependent de l'acceptor i del dissolvent, i oscil·là entre 29:71 i 90:10 per la sèrie de la glucosa. D'altra banda Paterson¹⁷, usant essencialment el mateix dietil fosfit però activat amb BF_3OEt a -78 °C o ZnCl_2 a 0 °C, obtingué una modesta selectivitat α en la preparació d'un sintó de la canamicina.

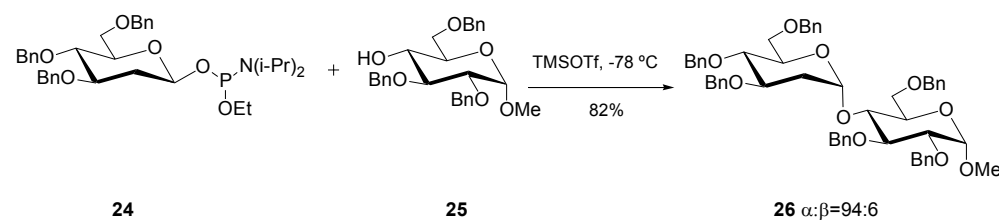


Esquema 4

¹⁶ S-I. Hashimoto, A. Sano, H. Sakamoto, Y. Nakajima, Y. Yanagiya, S. Ikegami, *Synlett* **1995**, 1271.

¹⁷ I. Paterson, M. D. McLeod, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9065.

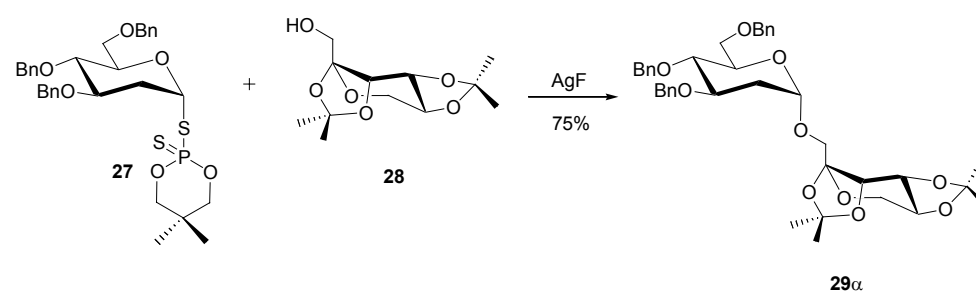
Una variació d'aquest mètode va ser introduïda per Zhao¹⁸ el qual va partir de fosforoimidats de configuració β derivats de la 2-desoxi glucosa i galactosa com a dadors de glicosil. Els fosforoimidats reaccionaren amb diferents acceptors de glicosil en presència de TMSOTf a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, i van donar lloc a α -disacàrids amb un rendiment alt i una selectivitat des de 99:1 fins a 91:9 (Esquema 5).



Esquema 5

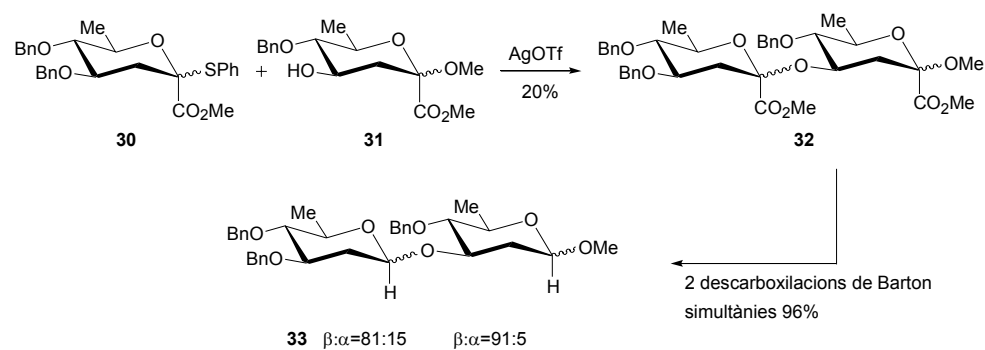
Els ditiofosfats són un tipus de dadors de glicosil caracteritzats per tenir dos àtoms de sofre. Bielawska i Michalska descriuen la reacció dels ditiofosfats derivats de la 2-desoxitriacetil glucosa i galactosa amb tres acceptors comuns en diclorometà com a dissolvent i AgF com a promotor. La major selectivitat es va obtenir quan el ditiofosfat **27** reaccionà amb el derivat de la fructosa **28** donant lloc exclusivament al glicòsid α **29** (Esquema 6). El ditiofosfat derivat de la 2-desoxi-galactosa donà una selectivitat $\alpha:\beta=92:8$ amb el mateix acceptor¹⁹.

¹⁸ H. Li, M. Chan, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6143.



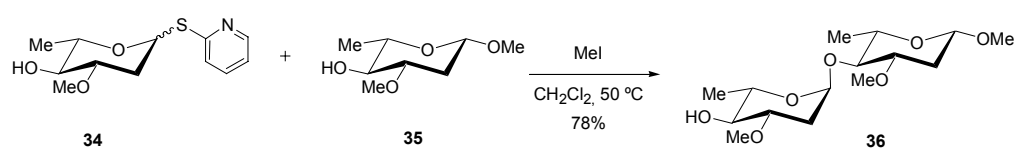
Una aproximació per obtenir β -glicòsids va ser desenvolupada simultàniament per Crich i Khane, basat en la introducció de l'hidrogen anomèric en disposició axial via química radicalària, com a últim pas en una síntesi on l'enllaç glicosídic entre l'oxigen anomèric i l'aglicona havia estat preformat. L'aproximació de Crich²⁰ comença amb la preparació, sense cap estereocontrol, de glicòsids d'àcids ulosònics **32**. La descarboxilació de Barton d'aquests glicòsids forma un radical anomèric el qual és atrapat preferentment per àtoms dadors d'hidrogen per donar els glicòsids **33** amb configuració β . Aquesta aproximació resulta satisfactòria en les sèries de 2-desoxiglucosa i 2-desoxigalactosa amb aglicones incloent colesterol, fenols i carbohidrats. La relació mínima obtinguda va ser 8:1 i sovint excedia de 10:1 (Esquema 7).

¹⁹ a) H. Bielawska, M. Michalska, *J. Carbohydr. Res.* **1991**, *10*, 107. b) H. Bielawska, M. Michalska, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9761.



Esquema 7

Un grup sortint poc usual és la 2-mercaptopiridina²¹, que quan és activada amb iodur de metil reacciona amb donadors tipus 2-desoxiglucosa, 2-desoxigalactosa i 2,6-didesoxiglucosa, per donar disacàrids de configuració α amb rendiments de 65-87%. Utilitzant aquest mètode Mereyala va preparar el disacàrid de l'avermectina amb un 78% de rendiment i obtenint únicament l'anòmer α , usant piridilglicòsids derivats de l'oleandrosa com a donadors de glicosil i MeI com a promotor²² (Esquema 8).



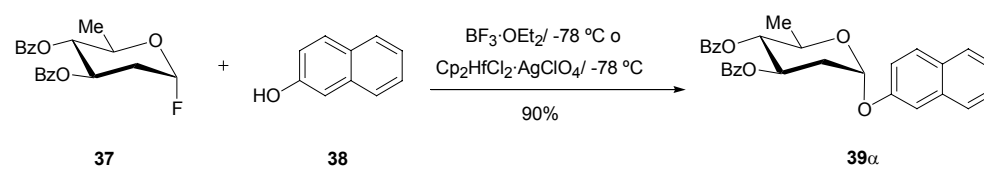
Esquema 8

²⁰ a) D. Crich, T. J. Ritchie, *Chem. Commun.* **1988**, 1461. b) D. Crich, T. J. Ritchie, *Carbohydr. Res.* **1989**, 190, c3. c) D. Crich, T. J. Ritchie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 945. d) D. Crich, F. Hermann, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3385.

²¹ H. B. Mereyala, V. R. Kulkarni, D. Ravi, G. V. M. Sharma, B. V. Rao, G. B. Reddy, *Tetrahedron* **1992**, 48, 545.

²² D. Ravi, V. R. Kulkarni, H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4287.

Els *O*-aril glicòsids han estat importants en síntesi com a precursors de *C*-glicòsids. Així, Suzuki²³ obtingué exclusivament **39** amb bon rendiment, per reacció del fluoroglicòsid **37** amb β -naftol emprant com activador de fluor $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$. La reacció suposa la formació inicial del *O*-aril-glicòsid i la posterior transposició per donar el *C*-glicòsid (Esquema 9).



Esquema 9

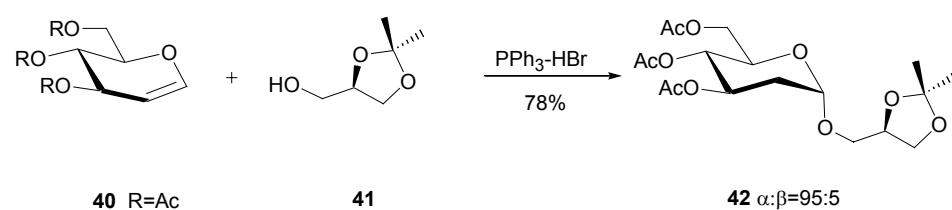
Thiem²⁴ va utilitzar TiF_4 per l'activació d'acetoxi-fluoroglicòsids. Emprant èter com a dissolvent es va observar un comportament invers al esperat. Així, partint de β -fluoroglicòsids es van obtenir β -glicòsids amb diferents acceptors ($\alpha:\beta=1:4-5$) mentre que partint de α -fluoroglicòsids es varen obtenir α -glicòsids ($\alpha:\beta=4-5:1$). Quan el substituent acetoxi en C-6 del dador de fluoroglicòsil fou reemplaçat per un H, la selectivitat β va desaparèixer obtenint preferentment l'anòmer α ($\alpha:\beta=4-5:1$). Aquesta observació suggereix un inusual camí de doble $\text{S}_{\text{N}}2$ per aquests exemples.

²³ a) T. Matsumoto, M. Katsuki, H. Jona, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6982. b) T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 113, 6982.
²⁴ J. Junneman, I. Lundt, J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 759.

1.2.1.2. A partir de glicals mitjançant protonació.

Un mètode general important per la transferència de dadors de 2-desoxiglicosil és la simple activació de glicals per àcids per formar un ió oxoni anomèric, el qual en presència d'un acceptor reacciona per donar un glicòsid. Al 1990 Falck i Mioskowski²⁵ van mostrar que l'ús d'àcid bromhídric i trifenilfosfina era un mètode general i directe d'activació de glicals que evitava la tranposició de Ferrier la qual competia sovint. Així, la reacció del tri-*O*-acetil-D-glucal (**40**) amb l'alcohol **41** en presència de PPh₃-HBr va donar lloc al glicòsid **42** amb una excel.lent estereoselectivitat (Esquema 10).

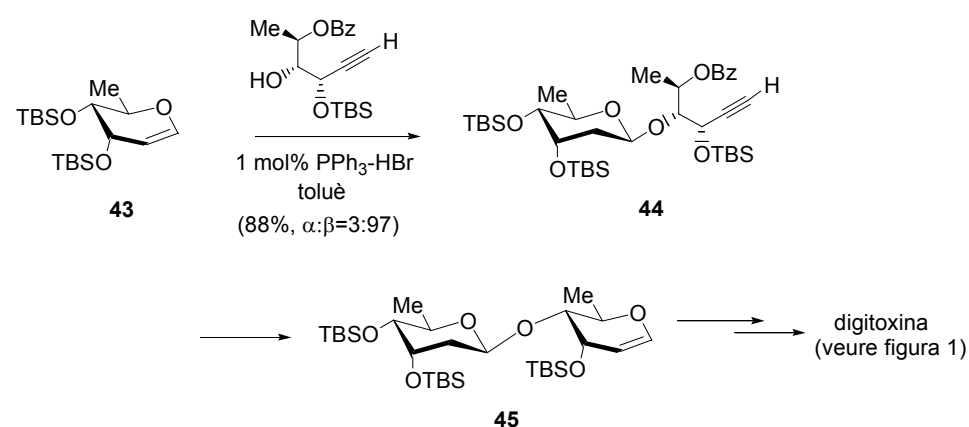
Relacionat amb el treball de Falck-Mioskowski, Sabesan²⁶ va utilitzar una resina àcida sulfònica anhidra com a font de protó catalític. L'ús d'aquesta resina millorava els rendiments de la reacció obtinguts per Falck *i col.* els quals no havien aconseguit optimitzar el rendiment de la reacció.



Esquema 10

²⁵ V. Bolitt, C. Mioskowski, S-G. Lee, J. R. Falck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812.

Recentment McDonald²⁷ ha aplicat aquest procediment per a la síntesi d'intermedis precursors de la digitoxina. La reacció del glical **43** amb un alquini alcohol emprant PPh₃-HBr com catalitzador àcid va donar lloc al glicòsid **44** amb un rendiment del 88% i una excel·lent estereoselectivitat $\alpha:\beta=3:97$ (Esquema 11). La ciclació de **44** induïda per un catalitzador de tungstè va generar un nou glical **45**, i la aplicació reiterada de aquesta metodologia va permetre obtenir la digitoxina.



Esquema 11

El triclòrid de bor i tribromur de bor han estat usats com a catalitzadors àcids en la reacció de glucals i galactals protegits en forma de TBDPS amb alcohols senzills, donant lloc a α -glicòsids amb un alt rendiment i excel·lent selectivitat quan el dissolvent era diclorometà. Els autors proposen que l'etapa inicial del procés és la reacció de l'alcohol acceptor amb les espècies de bor per formar una quantitat catalítica de HCl o HBr, i que l'alt rendiment en favor dels

²⁶ S. Sebesan, S. Neira, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5468.

α -glicòsids és degut a la fàcil isomerització del β -glicòsid causada pel catalitzador²⁸.

1.2.2. Glicosidació estereoselectiva quan existeixen en C-2 halògens, RS O RSe com a elements de control.

1.2.2.1. A partir de glicals.

Un altre procediment d'activació de glicals àmpliament explorat és la reacció amb electròfils tipus halogen, i derivats de sofre o seleni. Els halògens s'addicionen als glucals i galactals per la cara superior, i en presència d'alcohols donen lloc a glicòsids α amb excel·lent estereoselectivitat. Per explicar aquesta selectivitat es proposa la formació de ions haloni intermedis. Recentment càlculs teòrics realitzats al nostre grup han demostrat que el ió cíclic no es forma²⁹, sinó que en realitat existeix un ió oxoni i que el responsable del estereocontrol és l'impediment estèric provocat per l'halogen, és a dir l'intermedi real sembla ser **12** i no **13** (Esquema 2). L'atac sobre aquests intermedis per l'alcohol nucleòfil té lloc exclusivament sobre el carboni anomèric C-1, i *trans* respecte l'halogen. Cal remarcar que els derivats de iode són els més freqüentment usats degut a que presenten una millor selectivitat que brom i clor, i també degut a la seva fàcil eliminació reductora en 1-alcoxi-2-halo derivats, precursors de 2-desoxiglicòsids.

²⁷ a) F. E. McDonald, M. Wu, *Org. Lett.* **2002**, 22, 3979. b) F. E. McDonald, S. Reddy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3653.

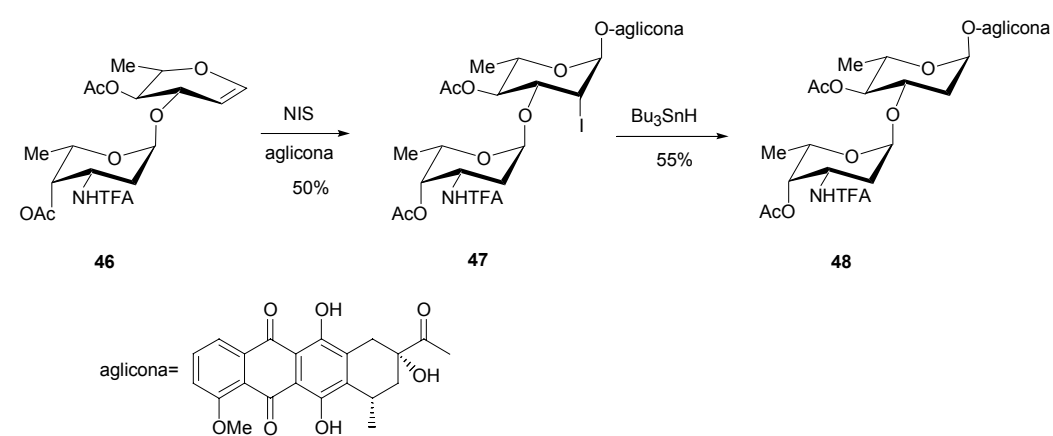
²⁸ K. Toshima, H. Nagai, Y. Ushiki, S. Matsumara, *Synlett* **1998**, 1007.

²⁹ F. Bravo, C. Bo, A. Viso, E. Alcázar, P. Molas, S. Castellón, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 686.

Els reactius més habitualment emprats són el iode, la *N*-iodosuccinimida (NIS)³⁰ o bé el perclorat de iode *sim*-dicolidina (IDCP)³¹.

1.2.2.1.1. Síntesi d'oligosacàrids.

El grup de Thiem³² i Horton³³ han usat el mètode d'activació de glicals amb NIS per preparar derivats d'antraciclines. Així, la reacció del glical disacàrid **46** amb l'aglicona daunomicinona dóna lloc a **47** (Esquema 12). La reducció amb Bu₃SnH va donar el 2-desoxi- α -glicòsid **48** amb un 55% de rendiment.



Esquema 12

³⁰ S. Ocarson, U. Tedebark, *Carbohydr. Res.* **1995**, 278, 271.

³¹ a) H. Paulsen, M. Springer, F. Reack, E. Meinjohanns, I. Brockhausen, H. Schachter, *Liebigs Ann.* **1995**, 53. b) H. Paulsen, M. Springer, F. Reack, I. Brockhausen, H. Schachter, *Carbohydr. Res.* **1995**, 275, 403.

³² J. Thiem, W. Klaffke, *J. Org. Chem.* **1989**, 91, 2006.

³³ D. Horton, W. Priebe, M. L. Sznajdman, O. Varela, *J. Antibiot.* **1993**, 1720.

L'addició de NIS i àcid acètic a glicals donà mesclades de *trans*-iodoacetats. Els iodoacetats també han estat d'interès com a dadors de glicosil. Roush³⁴ va observar que quan tractava glicals amb NIS i àcid acètic en EtCN com a dissolvent a baixa temperatura, obtenia predominantment α -*mano*-iodoacetats (3-4:1 α -*mano*: β -*gluco*). Aquests 2-desoxi-2-iodo-*mano*-piranosil acetats van permetre sintetitzar l'antibiòtic olivomicina A³⁵. Recentment s'ha pogut optimitzar l'estereoselectivitat per obtenir també α -*mano* iodoacetats quan els reactius eren una combinació de nitrat de ceri i amoni (CAN) i iodur de sodi en àcid acètic/acetoneitril (>9:1)³⁶.

Els 2-desoxi-2-iodo-*gluco*-piranosil acetats, amb el iode en posició equatorial, han estat també preparats i utilitzats com a dadors de glicosil per tal d'obtenir glicòsids β . Així, Kirshning³⁷ descriu la formació de 2-desoxi-2-iodo-*gluco*-piranosil acetats amb bona selectivitat (α : β =1:10) per iodoacetoxilació de glicals protegits amb grups molt voluminosos (TBDPS) i emprant iode hipervalent com electròfil. Kirshning creia que la selectivitat obtinguda era deguda als reactius de iode emprats, però McDonald³⁸ va determinar que aquests resultats eren conseqüència dels grups voluminosos presents en les posicions 3 i 4, els quals inverteixen la conformació del glical de partença. Aquesta metodologia va ser la utilitzada per preparar la unitat repetitiva trisacàridica de la landomicina A. A partir del glucal **49** Roush³⁹, i portant la reacció en condicions de reflux, va obtenir una mescla 1:1 dels isòmers 2-desoxi-2-iodo-*gluco*-piranosil acetat **50** i desoxi-2-iodo-*mano*-piranosil acetat **51**, els quals podien

³⁴ W. R. Roush, K. Briner, D. P. Sebesta, *Synlett* **1993**, 264.

³⁵ W. R. Roush, R. A. Hartz, D. J. Gustin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1990.

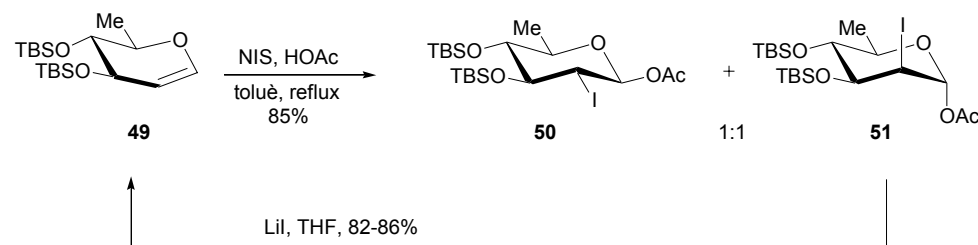
³⁶ a) W. R. Roush, S. Narayan, C. E. Bennet, K. Briner, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 895. b) W. R. Roush, S. Narayan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 899.

³⁷ A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2267.

³⁸ F. E. McDonald, K. L. Reddy, Y. Díaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304.

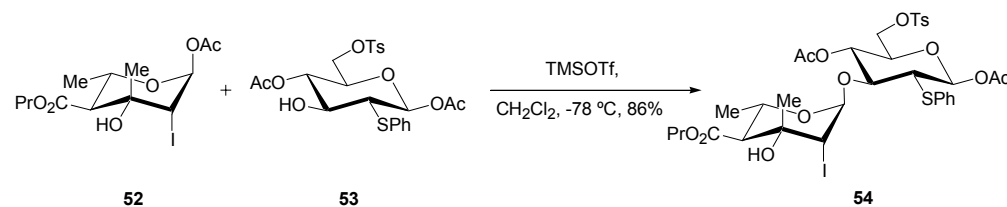
³⁹ W. R. Roush, C. E. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3541.

ser separats per cromatografia. El tractament de **51** amb LiI permetia recuperar al glucal de partida **49** (Esquema 13).



Esquema 13

Els 2-desoxi- α -glicosil acetats es poden obtenir per iodoacetoxilació de glicals protegerts (glucal, galactal, ramnal, olivominal) amb rendiments del 48-90%. En molts casos la relació α -*mano*/ β -*gluco* dels iodoacetats obtinguts és superior a 9:1. Les reaccions de glicosidació a partir dels 2-desoxi- α -glicosil acetats quan s'empren un lleuger excés del dador, per exemple **52** (1.0-1.5 mol), amb un mol de l'acceptor caracteritzat per tenir un OH lliure en la posició 6, 3 o 4 i TMSOTf com a promotor, conduí únicament a α -disacàrids amb bons rendiments (76-93%, Esquema 14).

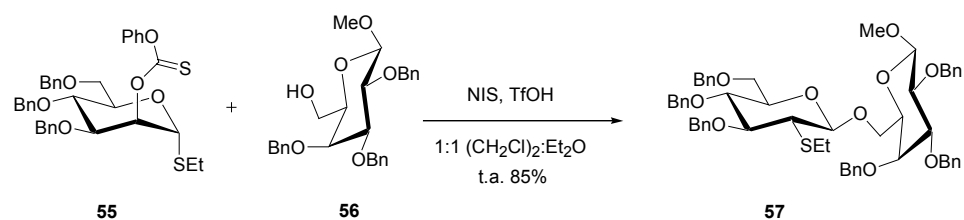


Esquema 14

Les espècies electròfiles de sofre i seleni en presència d'alcohols s'addicionen a dobles enllaços de glicals de manera *trans* per donar glicòsids. La selectivitat facial en l'aproximació pot estar influenciada per diferents factors incloent la conformació del glical i la naturalesa dels substituents d'aquest. En aquesta addició s'han observat diferents selectivitats facials per als dos electròfils.

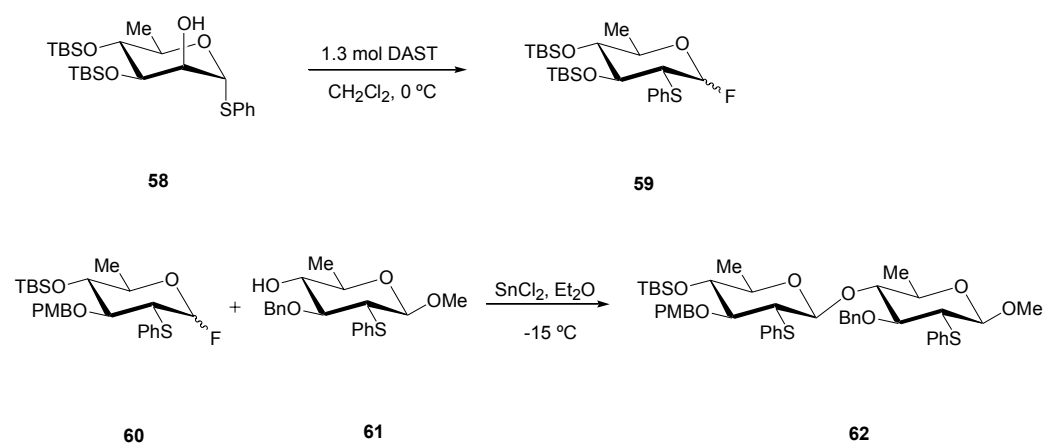
Per als glicals que es troben en una conformació del tipus 4H_5 , s'ha observat que les espècies de sofre electròfil s'addicionen preferentment per la cara inferior del pla del glical. L'atac d'un alcohol és freqüentment *trans* al grup SR. Els intermedis iònics proposats eren del tipus episulfoni, però també en aquest cas els càlculs teòrics han demostrat que aquest intermedi no arribava a formar-se²⁹. Les bones selectivitats obtingudes a partir dels electròfils de sofre ha fet que s'estengués el seu ús per preparar 2-desoxi-2-tio- β -glicòsids, a partir dels quals el grup SR en C-2 es pot eliminar fàcilment en condicions de reducció (Bu_3SnH o $\text{H}_2/\text{Ni Raney}$) per donar 2-desoxi- β -glicòsids.

Els etil (fenil)-1-tio-glicòsids que tenen en C-2 un fenoxitiocarbonil orientat *trans*, han mostrat ser interessants precursors de 2-desoxi- α - i β -glicòsids⁴⁰ (Esquema 15). Els tio-piranòsids de configuració α -*mano* foren convertits exclusivament a β -gluco-2-tio-glicòsids en presència de diferents sucres acceptors, mentre que els dadors β -*gluco* donaren exclusivament α -*mano*-2-tio-glicòsids. La reacció suposà doncs l'activació del substituent de la posició 2, la migració 1,2 del substituent anomèric i la glicosilació estereocontrolada. Es va emprar un lleuger excés del dador (1.2 mols) i NIS/TfOH catalític. Els rendiments van oscil·lar des de 61% (en el cas del hidroxil en C-4 de la galactosa que és poc reactiu) fins al 85% per hidroxils primaris.



Esquema 15

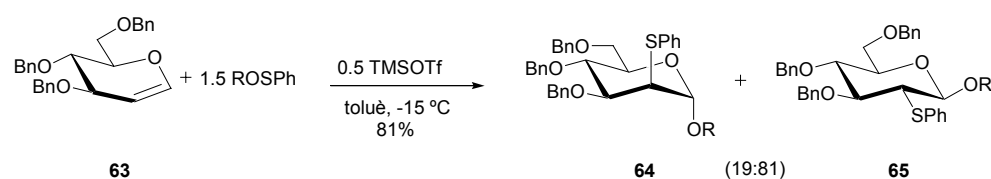
Nicolaou⁴¹ també va descriure un procediment similar que consistia en activació del hidroxil present en C-2 i migració 1,2 consecutiva, a partir de *trans*-2-hidroxi-1-tio glicòsids de fenil. Quan es tractà **58** amb DAST per tal d'activar l'hidroxil, es van obtenir els fluorurs de 2-fenilfulfanil-glicosil els quals foren usats posteriorment com a donadors de glicosil en la construcció d'oligosacàrids que formen part de l'antibiòtic everninomicina (Esquema 16).



Esquema 16

⁴⁰ H. M. Zuurmond, P. A. M. Van der Klein, G. A. Van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6501.

⁴¹ K. C. Nicolaou, R. M. Rodriguez, H. J. Mitchell, F. L. Van Delft, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1874.



Esquema 17

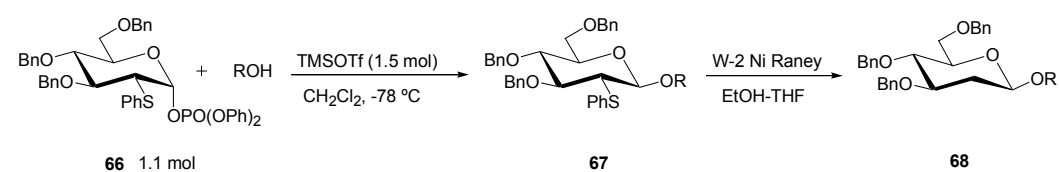
Ogawa i Ito⁴² usaren ROSPh per l'addició directa sobre glicals i van obtenir mescles de α -*mano* i β -*gluco*-2-desoxi-2-fenilsulfanil glicòsids, on predominava el darrer isòmer (Esquema 17). Franck⁴³ i *col.* van observar un comportament similar quan van usar sals d'arilbis(ariltio) sulfoni per activar glicals en presència d'altres carbohidrats acceptors de glicosil, ja que l'isòmer β -*gluco* era el majoritari.

Els fosfats de glicosil han mostrat ser força reactius en reaccions de glicosidació⁴⁴. Així, el fosfat del 2-desoxi-2-fenilsulfanil-piranòsid **66** s'activà amb TMSOTf, i el intermedi generat reaccionà amb alcohols per donar lloc al β -glicòsid **67** amb una bona estereoselectivitat. En general, la proporció de productes β és molt alta (des de 89:11 a >99:1), i els rendiments oscil·len des del 65% en el cas d'acceptors com el colesterol fins al 97% en el cas d'una aciloïna racèmica. El tractament amb níquel Raney donà els productes desoxigentats en la posició 2, com en el cas del tractament de **67** que proporcionà **68** amb bons rendiments (42-76%) (Esquema 18).

⁴² Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2723.

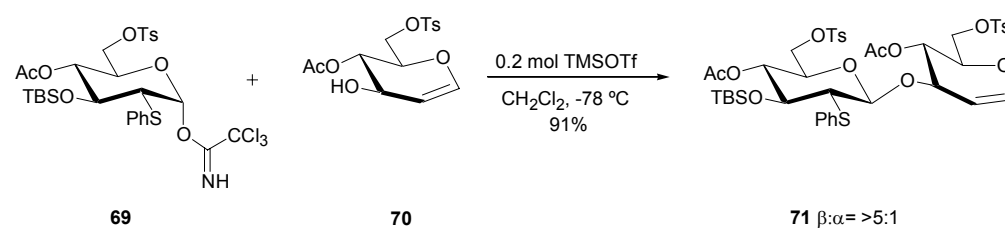
⁴³ a) G. Grewal, N. Kaila, R. W. Franck, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2084. b) R. W. Franck, N. Kaila, *Carbohydr. Res.* **1993**, 239, 71. c) S. Ramesh, R. W. Franck, *Chem. Commun.* **1989**, 960.

⁴⁴ S. Hashimoto, Y. Yanagiya, T. Honda, S. Ikegami, *Chem. Lett.* **1992**, 1511.



Esquema 18

Recentment, Roush⁴⁵ va realitzar una aproximació similar per sintetitzar de forma estereoselectiva els 2-desoxi- β -oligosacàrids presents en l'estructura d'àcids aurolics. L'addició de clorur de fenilsulfanil a glicals protegits i posterior hidròlisi del clorur resultant en la posició anomèrica usant carbonat de plata donà una mescla anomèrica de 2-desoxi-2-fenilsulfanil-piranoses, a partir dels quals es van sintetitzar els tricloroacetimidats⁴⁶, i fluoroglicòsids⁴⁷ els quals són excel·lents dadors de glicosil. Un exemple interessant és el tricloroacetimidat **69** el qual es va fer reaccionar amb el glical **70** en presència de TMSOTf com a promotor per donar lloc al disacàrid **71** amb una selectivitat $\beta/\alpha > 5:1$ (Esquema 19).



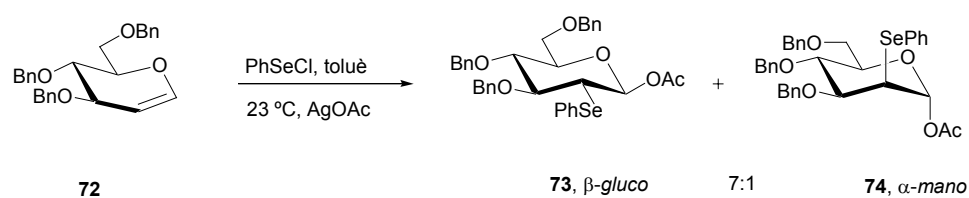
Esquema 19

⁴⁵ W. R. Roush, B. W. Gung, C. E. Bennet, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 891.

⁴⁶ a) P. Y. Chong, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4523. b) W. R. Roush, D. P. Sebesta, R. A. James, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8837.

⁴⁷ N. Banchard, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 81.

En connexió amb aquest últim treball, el mateix Roush⁴⁵ va realitzar la mateixa aproximació per sintetitzar de forma estereoselectiva 2-desoxi- β -oligosacàrids, per addició de clorur de fenilselenenil a glicals protegits i posterior hidròlisi del clorur (Esquema 20). Les 2-desoxi-2-fenilselenenil-piraneses obtingudes es van convertir en acetats directament o en tricloroacetimidats en una reacció posterior. Ambdós es van emprar com a dadors de glicosil^{45,46}.

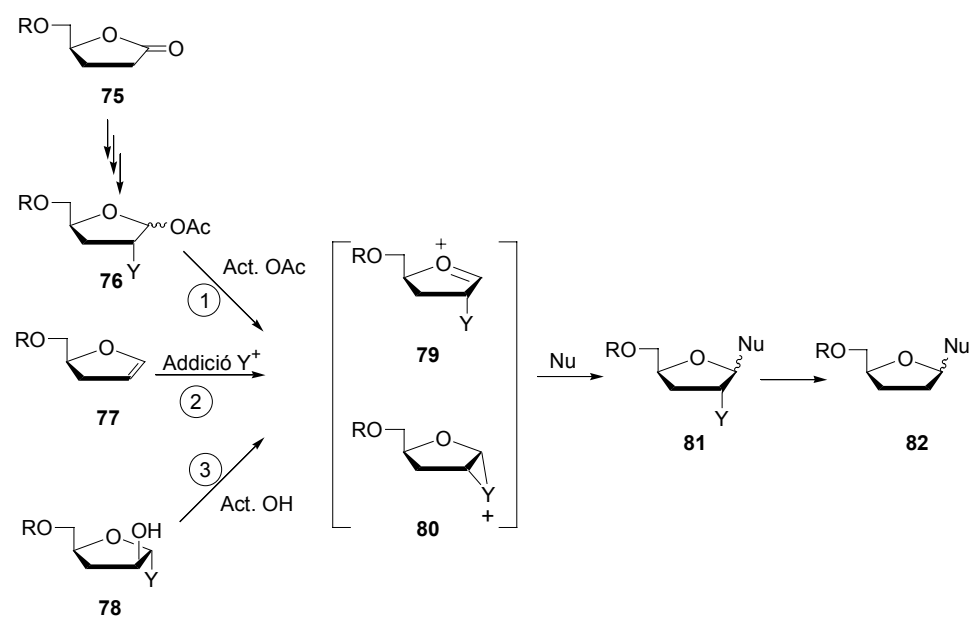


Esquema 20

1.2.2.1.2. Síntesi de nucleòsids.

En la síntesi de 2-desoxinucleòsids les estratègies per al control de l'estereoselectivitat en la glicosidació amb participació de grups en C-2 han estat similars al cas dels 2-desoxiglicòsids. Com que els nucleòsids biològicament interessants són en la majoria de configuració β , les estratègies de síntesi estereoselectiva es basen en obtenir un intermediari com **79/80**²⁹ on el grup controlador de la estereoselectivitat es troba per la cara α (Esquema 21). En el cas dels furanòsids la glicosidació a partir de dadors de 2-desoxi-glicosil dona sempre barreges α/β en proporcions molt similars. D'altra banda, la activació dels glicals furanòsids amb àcids forts, pot donar lloc a furans per eliminació d'alcohol, procés que no es dona en el cas dels piranòsids.

El cas més estudiat ha estat en relació amb la síntesi de 2',3'-didesoxinucleòsids, que com s'ha comentat abans correspon a la estructura que tenen els compostos actius contra el virus HIV. Una primera estratègia d'introducció del grup heteroatòmic en C-2, parteix de la lactona **75**, incorporant els grups fenilsulfanil⁴⁸ o fenilselenenil⁴⁹ per reacció dels corresponents reactius electrofílics amb l'enolat de la lactona. La posterior reducció de la lactona amb DIBAL i l'activació del hidroxil anomèric va conduir al dador de glicosil (camí 1, Esquema 21).



Esquema 21

- ⁴⁸ a) L. J. Wilson, D. C. Liotta, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1948. b) L. J. Wilson, D. C. Liotta, *Tetrahedron* **1990**, *31*, 1815. c) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, H. Matsuhita, Y. Naoi, K. Itoh, *Chem. Lett.* **1990**, 1459.
- ⁴⁹ a) J. W. Beach, H. O. Kim, L. S. Jeong, S. Nampalli, Q. Islam, S. K. Ahn, J. R. Babu, C. K. Chu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3887. b) C. K. Chu, J. R. Babu, J. W. Beach, S. K. Ahn, H. Huang, L. S. Jeong, S. J. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1418.

Aquest mètode presenta l'avantatge de que s'obtenen excel·lents estereoselectivitats en el pas de la glicosidació i de que el producte de partença és fàcilment accessible però la limitació ve donada per la baixa estereoselectivitat en el pas de l'introducció del reactiu de sofre.

Una segona estratègia consistí en addicionar un electròfil al glical **77**, com ara I₂ o NIS⁵⁰, PhSCI⁵¹ o PhSeCl⁵², on l'estereoselectivitat està controlada pel substituent en la posició 4 (camí 2, Esquema 21).

Una tercera estratègia consistí en introduir el grup RSe⁵³ o RS⁵⁴ en la posició 1 formant seleno- o tio-glicòsids **78**. La activació de l'hidroxil de la posició 2 en condicions de Mitsunobu provocà la migració 1,2 del grup anomèric per donar lloc a intermedis tipus **79/80**, els quals reaccionaren amb les bases púriques o pimidíniques presents en el medi de reacció, per conduir en una reacció "one pot" als corresponents 2-desoxi-2-fenilsulfanil- o 2-desoxi-2-fenilselenenil-nucleòsids (camí 3, Esquema 21).

⁵⁰ a) Q. Chao, J. Zhang, L. Pickering, T. S. Jahnke, V. Nair, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3113. b) F. E. McDonald, M. M. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6648. c) F. E. McDonald, M. M. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 350. d) C. U. Kim, P. F. Misco, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5733.

⁵¹ a) J. Wang, J. A. Wurster, L. J. Wilson, D. C. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4881. b) K. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, H. Matsuhita, Y. Naoi, K. Itoh, *Heterocycles* **1993**, *36*, 665.

⁵² a) A. El-Laghdach, Y. Díaz, S. Castellón, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2821. b) Y. Díaz, A. El-Laghdach, S. Castellón, *Tetrahedron* **1997**, *62*, 1501. c) Y. Díaz, A. El-Laghdach, M. I. Matheu, S. Castellón, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1501.

⁵³ N. Poopeiko, R. Fernandez, M. I. Barrena, S. Castellón, J. Forniés-Cámer, C. J. Cardin, *J. Org. Chem.* **1999**, *654*, 1375.

⁵⁴ A. Viso, N. Poopeiko, S. Castellón, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 407.

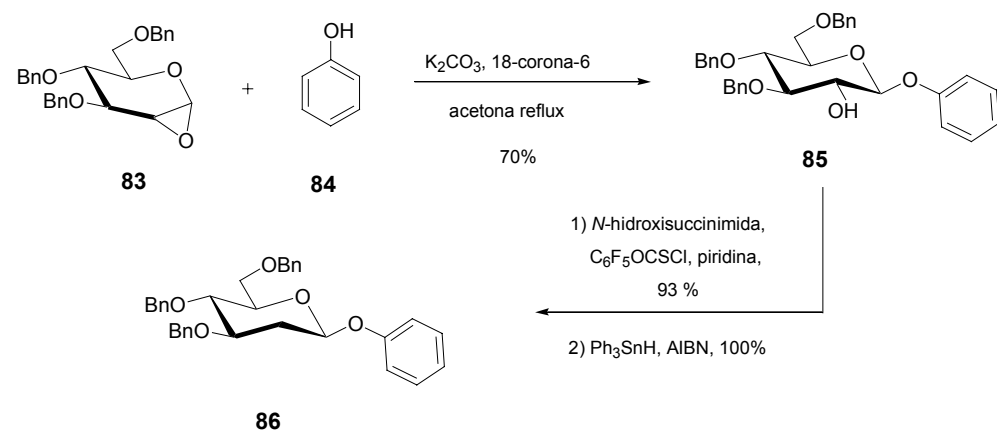
1.2.3. Glicosidació estereoselectiva a partir de 1,2-anhidrocarbhidrats.

Una altra aproximació sintètica a la síntesi de 2-desoxi-glicòsids ha estat desenvolupada per Danishefsky⁵⁵. Aquest mètode parteix també de glicals però ara el control de l'estereoselectivitat es fa mitjançant la formació d'un epòxid intermedi (1,2-anhidrocarbhidrat). Els glicals de configuració *gluco* quan són tractats amb 3,3-dimetildioxirà donen α -epòxids amb rendiments alts. El tractament dels epoxi-glicals amb clorur de zinc en presència d'alcohols acceptors dóna els β -disacàrids amb rendiments entre moderats i bons. La posterior conversió dels grups hidroxils presents en C-2 a tiocarbonats seguida de desoxigenació de Barton condueix a 2-desoxi- β -glicòsids. Aquesta aproximació va ser usada per sintetitzar tres 2-desoxi-disacàrids partint de 1,2-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzil- α -D-*gluco*-piranòsid i 1,2,3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-*galacto*-piranosa, 4,6-di-*O*-benzil-D-galactal i 4,6-*O*-benziliden-D-glucal. Els millors resultats es van obtenir amb 1 mol d'epòxid, 1.5 mols de l'acceptor, i 1.5 mols del promotor.

Aquesta metodologia permet obtenir 2-desoxi- β -*gluco*-piranòsids els quals són difícils d'obtenir per altres procediments com hem vist abans. El tractament de l'epòxid **83** amb fenol en medi bàsic va conduir al *O*-glicòsid de fenil **85** amb bon rendiment (Esquema 22). La posterior desoxigenació de **85** va donar lloc a **86** amb un rendiment excel·lent. Hirschmann⁵⁶ *i col.* va utilitzar una estratègia similar, consistent en una epoxidació i desoxigenació, amb l'objectiu de construir estructures 2-desoxi-*gluco* precursors de productes pèptidomimètics semblants a l'hormona somatostatina.

⁵⁵ a) S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1380. b) J. Gervay, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5448. c) S. J. Danishefsky, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.

⁵⁶ R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, J. Salvino, B. Arison, M. A. Cichy, P. G. Spoons, W. C. Shakespeare, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550.

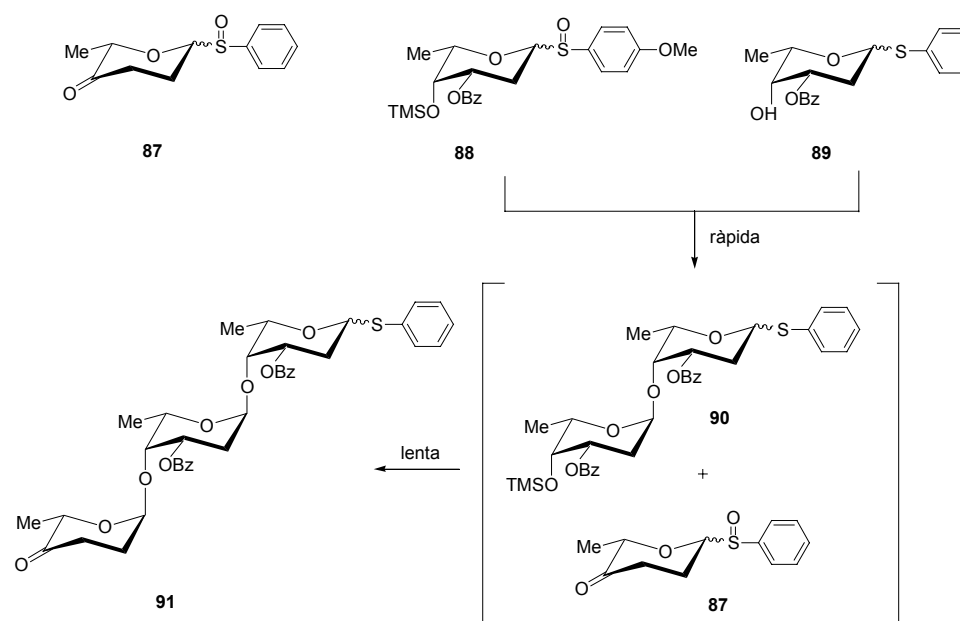


Esquema 22

Com es pot deduir dels exemples i comentaris realitzats anteriorment, l'obtenció de 2-desoxi-glicòsids i 2'-desoxinucleòsids de forma estereocontrolada és un problema complex, abastament estudiat a la bibliografia, i que no té solucions generals. A mode de resum es pot dir que el mètode més general que serveix tant per oligosacàrids com per nucleòsids, implica l'activació de glicals amb electròfils per donar intermedis del tipus **79** o **80** i posterior reacció amb alcohols. Els glicòsids així obtinguts presenten majoritàriament una configuració relativa *trans* entre l'aglicona i el substituent en C-2. Per tant, la clau del procés es l'estereoselectivitat de l'addició del electròfil al glical, que com hem vist abans pot ser funció de diferents variables.

L'activació del glical per l'electròfil i la posterior reacció amb l'alcohol poden ser realitzades consecutivament en un sol matràs, o a través de l'aïllament d'un dador de glicosil intermedi. Aquesta estratègia ha estat recentment explorada per Roush, el qual preparà dadors de 2-iodo-2-*gluco*-glicosil amb grup sortints com acetat, trifluoroacetamidat⁴⁶ o fluor⁴⁷.

D'altra banda els tioglicòsids⁵⁷ s'han utilitzat abundantment com a dadors de glicosil. La facilitat per donar sulfòxids els quals poden ser activats en condicions diferents dels tioglicòsids, i la modulació de la reactivitat en ambdós casos mitjançant la introducció en l'anell de substituents dadors o atractors, ha permès la seva utilització en reaccions de glicosidació ortogonal.



Esquema 23

⁵⁷ a) B. G. Davis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 2137. b) K. P. R. Kartha, R. A. Field, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8233-8236. c) P. Cura, M. Aloui, K. P. R. Kartha, R. A. Field, *Synlett*, **2000**, 1279-1280. d) D. Horton and M. L. Wolfrom, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1794. d) M. L.

Així, recentment Kahne⁵⁸ *i col.* han descrit la síntesi del fragment oligosacàridic de la ciclamicina 0 mitjançant glicosidació ortogonal i “one pot” emprant sulfurs i sulfòxids. La diferència de reactivitat entre el grup *p*-metoxi-fenilsulfinil **88** i el grup fenilsulfanil **87** és suficient per permetre l’activació selectiva per part del TMSOTf. Això permet la reacció entre **88** i **89** per donar lloc a **90**. Però el grup OTMS de **88** s’activà també en les condicions de glicosidació, però més lentament, de manera que forçant les condicions el OTMS es desprotegí i es va activar **91** produint-se una segona glicosidació. La mescla dels monosacàrids **87**, **88** i **89** va proporcionar el trisacàrid **91** amb un rendiment del 25%⁵⁹ (Esquema 23).

Wolfrom, D. Horton, and H. G. Garg, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1569. e) G. H. Veeneman, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275.

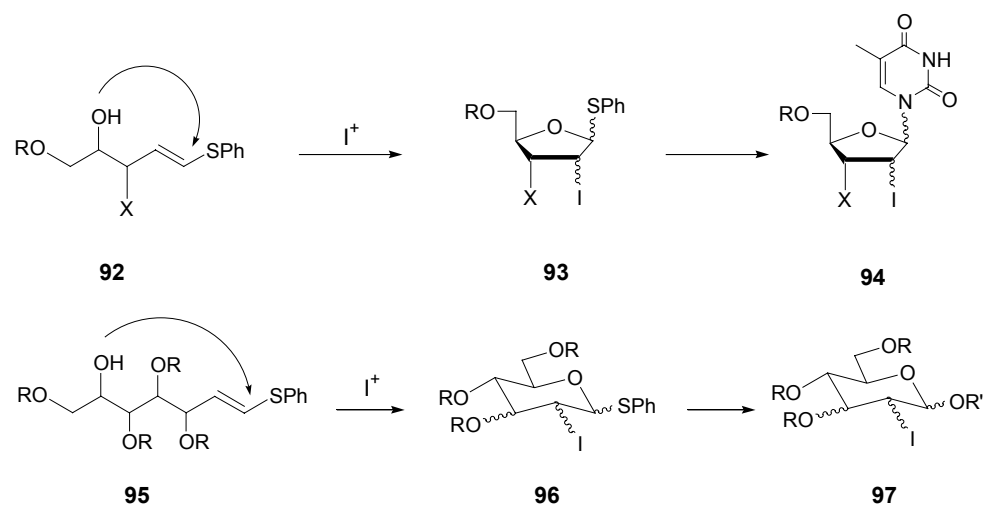
⁵⁸ D. Khane, S. Walker, Y. Cheng, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881.

⁵⁹ S. Raghavan, D. Khane, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1581.

2. OBJECTIUS.

3. OBJECTIUS

En aquest context l'objectiu d'aquest treball és desenvolupar nous mètodes de síntesi estereoselectiva de 2-desoxi-oligosacàrids i nucleòsids a partir de 2-desoxi-2-iodo-piranòsids i furanòsids. Aquests dadors de glicosil es pretén obtenir-los per ciclació intramolecular i estereoselectiva induïda per iode electròfil de 6-fenilsulfanil-5-hexen-poliols, i 5-fenilsulfanil-4-hexen-poliols. Aquest mètode permetria l'accés a dadors de glicosil dadors amb iode a la posició 2 per un procediment que no requereix partir de glicals (Esquema 24).



Esquema 24

Els objectius concrets d'aquest treball es comenten a continuació.

1. Síntesi de 2,3-didesoxi-2-iodo-1-tio-furanòsids de fenil i 2-desoxi-2-iodo-1-tio-furanòsids de fenil com a glicosil dadors per a la síntesi de 2',3'-didesoxi- i 2'-desoxi-nucleòsids, mitjançant el següent procés:

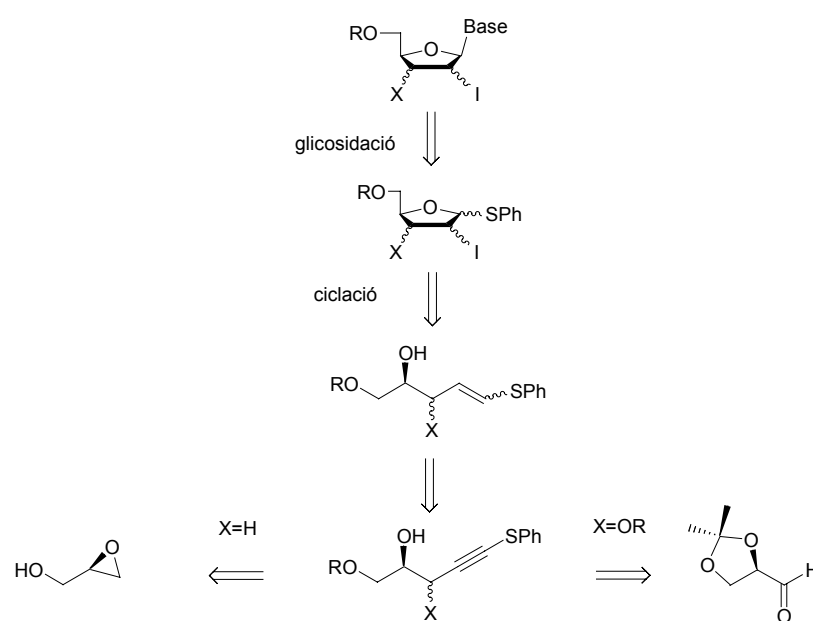
- 1.1. Síntesi de 5-fenilsulfanil-4-penten-1,2-diols i de 5-fenilsulfanil-4-penten-1,2,3-triols.
 - 1.2. Estudi de la reacció de ciclació induïda per electròfils de iode dels alquens preparats al punt 1.1.
 - 1.3. Utilització dels glicosil dadors emprats al punt 1.1 en la síntesi de nucleòsids.
2. Síntesi de 2-desoxi-2-iodo-1-tio-piranòsids de fenil mitjançant el següent procés:
 - 2.1. Síntesi de 6-fenilsulfanil-5-penten-1,2,3,4-tetrols de diferents configuracions.
 - 2.1. Estudi de la reacció de ciclació induïda per electròfils de iode dels alquens preparats al punt 1.1.
 - 2.2. Utilització dels glicosil dadors emprats al punt 1.1 en la síntesi de glicòsids i oligosacàrids.
3. Síntesi de fluorocarbohidrats per ciclació intramolecular d'alquen-poliols induïda per fluor electròfil.

3. CAPÍTOL I

3.1. ESQUEMA RETROSINTÈTIC.

Com s'ha comentat en la introducció, en aquest treball es pretenia estudiar la reacció d'alquenols iduïda per iode, com un nou procediment de síntesi de fenil 1-tio-2-desoxi-2-iodo-furanoses. Aquests compostos poden ser bons glicosil dadors per glicosidació estereoselectiva de bases púriques i pirimidíniques. El procediment en el seu conjunt permetria obtenir 2-desoxi-2-iodo-nucleòsids (Esquema 29).

L'elecció del grup sulfanil per a la posició anomèrica es va fer perquè els tioglicòsids són excel·lents glicosil dadors en reaccions de glicosidació. Però també perquè per obtenir la furanosa desitjada necessitàvem un grup capaç de dirigir la regioselectivitat de la reacció envers una ciclació 5-endo. Per això era necessària l'existència d'un grup dador d'electrons que podés establir un carbocatí a la posició veïna, i el sofre acomplia també amb aquest requeriment.



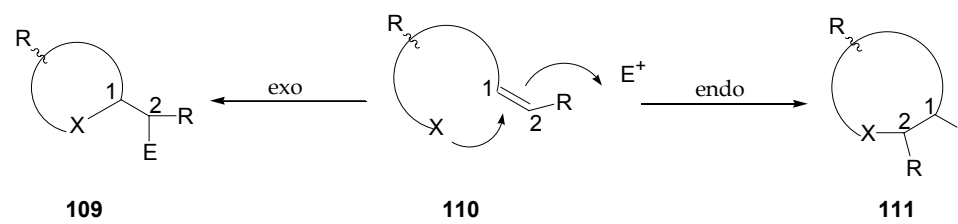
Esquema 29

L'elecció del iode com electròfil es va fer perquè és capaç d'exercir un molt bon control de l'estereoselectivitat es una posterior reacció de glicosidació, a cauda de la seva alta polaritzabilitat i voluminositat.

Els tioalquenols d'interès es poden obtenir per reducció del triple enllaç de tio-alquenols, ja sigui de forma *trans* o bé de forma *cis*, en funció del nostre interès i del que ens permeti la reactivitat dels diferents alquinols a reduir. Aquests alquinols es poden aconseguir per addició d'un acetilur al D-gliceraldehid, en el cas que ens interessi tenir un hidroxil en posició al·lílica (Z=OH), o bé per obertura del (R)-glicidol en el cas que no interessés tenir substituents en posició al·lílica (Z=H).

3.2. REACCIONS DE CICLACIÓ INTRAMOLECULAR. ANTECEDENTS.

Les reaccions de ciclació de compostos acíclics ha estat extensament estudiades⁶¹ donat que els productes de ciclació (tetrahidrofurans, tetrahidropirans, espirocetals, etc.) són precursors d'antibiòtics. El procés de formació d'un cicle es pot produir per dos camins, *endo* i *exo*. La ciclació de tipus *endo* té lloc quan l'enllaç que es trenca és endocíclic a l'anell més petit en formació; de la mateixa manera, la ciclació de tipus *exo* té lloc si l'enllaç que es trenca és exocíclic (Esquema 30). Baldwin⁶² va sistematitzar els resultats de les ciclacions descrites en la bibliografia, i va deduir una sèrie de regles, que es basen en els requeriments geomètrics de l'estat de transició.



Esquema 30

La nomenclatura emprada per Baldwin consta d'un número que denota el nombre de membres de l'anell que es forma, els prefix *endo* o *exo* referit al camí de ciclació, i per últim, els sufixos Tet, Trig i Dig, els quals indiquen la geometria de l'àtom que tanca el cicle. Els sufixos es refereixen a la geometria tetragonal (àtoms amb orbitals sp^3), trigonal (orbitals sp^2) o digonal (orbitals sp). Aquestes regles, però, no sempre estan en consonància amb altres factors, com poden ser els electrònics o l'estabilitat dels productes resultants, el que comporta que el nombre d'excepcions d'aquestes regles sigui elevat.

⁶¹ a) P. A. Bartlett "Asymmetric Synthesis", Ed. J. D. Morrison, Academic Press., London, 1984, vol 3, 411-454. b) T.L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309. c) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321.

La formació d'anells de tetrahidrofurà a partir de compostos acíclics pot aconseguir-se per procediments molt variables: reaccions tipus Michael⁶³, obertura d'epòxids⁶⁴, l'ús de metalls de transició⁶⁵, ciclacions radicalàries⁶⁶, o ciclacions d'alquenols induïdes per reactius electròfils. Els electròfils utilitzats en les reaccions de ciclació d'alquenols inclouen: el mercuri⁶⁷, sofre⁶⁸, brom⁶⁹, seleni⁷⁰ i iode⁷¹, com a més destacables.

⁶² J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

⁶³ a) H. Gerlach, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2306. b) S. S. Ko, L. L. Klein, K. P. Pfaff, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4415.

⁶⁴ a) M. Hashimoto, H. Harigaya, M. Yanagiya, H. Shirahama, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2299. b) T.R. Hoye, L. Tan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1981.

⁶⁵ a) M. F. Semmelhack, M. Zang, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4483. b) M. McCormick, R. Monahan III, J. Soria, D. Golsmith, D. Liotta, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4485. c) J. H. Cassidy, S. P. Marsden, G. Stemp, *Synlett.* **1997**, 1411.

⁶⁶ a) L. Engman, V. Gupta, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 157. b) J. Nakao, R. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1910.

⁶⁷ a) J. R. Pougny, M. A. M. Nassr, P. Sinay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 375. b) F. Nicotra, R. Perego, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *Gazz. Chim. Ital.* **1984**, 114, 193. c) A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3915. d) A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, D. Liotta, R. Monahan III, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4191. e) P. Bravo, G. Resnati, F. Viani, A. Arnone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 839. f) O. Andrey, Y. Landais, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8435. g) O. Andrey, C. Glanzmann, Y. Landais, L. Parra-Rapado, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2835.

⁶⁸ a) P.L. López-Tudanca, K. Jones, P. Brownbridge, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2261. b) J. Eames, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3525.

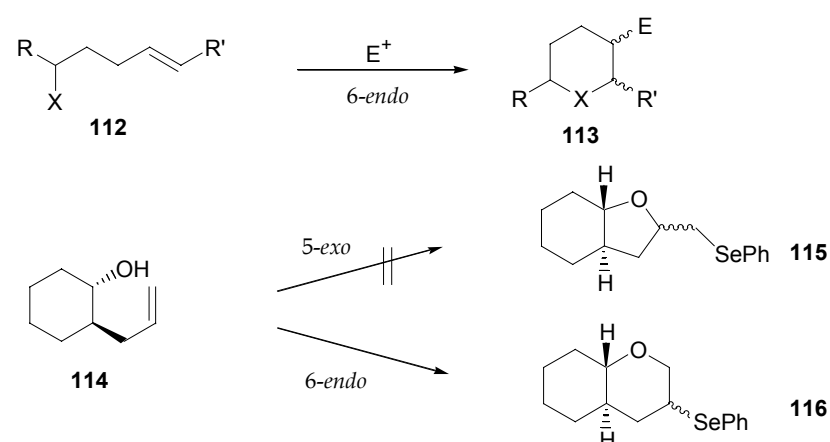
⁶⁹ a) P. C. Ting, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2668. b) S. Takano, Y. Sekiguchi, Y. Shimazaki, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4001.

⁷⁰ a) K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 18, 1257. b) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 331. c) K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704. d) S. Hatekeyama, K. Sakurai, K. Saijo, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1333. e) S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4297. f) S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4415. g) B. H. Lipshutz, J. C. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1084. h) I. R. Vlahova, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, 4, 293. i) I. A. Paquette, J. Ezquerra, W. He, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1435. j) B. H. Lipshutz, T. Gross, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3572. k) R. Déziel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4660. l) Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2987. m) Y. Landais, D. Planchenault, *Synlett.* **1995**, 1191. n) Y. Nishibayashi, S. K. Srivastava, H. Takada, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2321. o) O. Andrey, L. Ducry, Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4339.

⁷¹ a) S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3963. b) D. R. Williams, J. Grote, Y. Harigaya, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5231. c) Y. Tamaru, S. Kawamura, Z. Yoshida,

Els resultats del antecedents bibliogràfics poden ser sistematitzats en els següents punts:

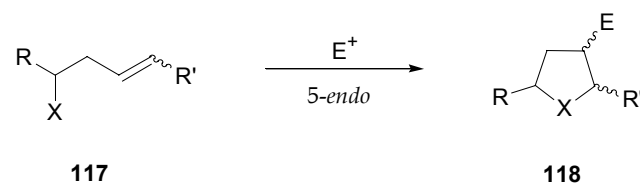
a) La competència 5-*exo*-trig/6-*endo*-trig acostuma a decantar-se cap al producte 5-*exo*-trig (d'acord amb les regles de Baldwin⁶²). Les excepcions es produeixen si el producte 6-*endo*-trig és el que prediu la regla de Markovnikov, o si el producte 5-*exo*-trig no pot generar-se per trobar-se molt tensionat (Esquema 31).



Esquema 31

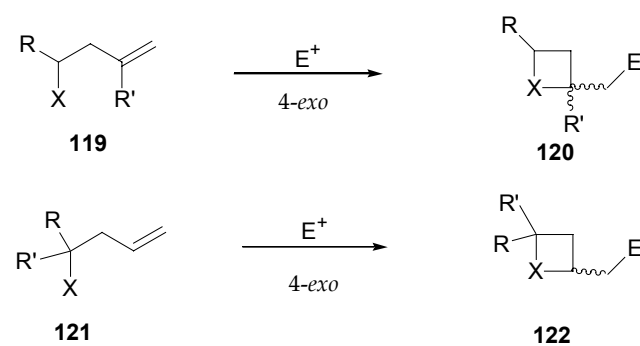
Tetrahedron Let. **1985**, 26, 2885. d) Y. Tamaru, M. Hojo, S. Kawamura, A. Sawada, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4062. e) D. R. Williams, F. H. White, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5067. f) F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *Carbohydr Res.* **1987**, 49, 171. g) R. D. Evans, L. W. Magee, J. H. Schauble, *Synthesis* **1988**, 862. h) M. Labelle, H. E. Morton, Y. Guindon, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4533. i) Y. G. Kim, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2011. j) M. Labelle, Y. Guindon *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 11, 2204. k) E. D. Mihelich, G. A. Hite, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7318. l) S. B. Bedford, K. E. Bell, G. Fenton, C. J. Hayes, D. W. Knight, D. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6511. m) F. Bennet, S. B. Bedford, K. E. Bell, G. Fenton, D. W. Knight, D. Shaw, *Tetrahedron Lett* **1992**, 33, 6507. n) S. H. Kang, S. B. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7579. o) P. Galatsis, S. D. Millan, P. Nechala, G. Ferguson, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6643. p) B. H. Lipshutz, R. Tirado, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8307. q) P. Galatsis, D. J. Parks, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6611. r) J. M. Barks, D. W. Knight, C. J. Seaman, G. G. Weingarten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7259. s) J. M. Barks, D. W. Knight, G. G. Weingarten, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 719. t) D. W. Knight, D. Saw, G. Fenton, *Synlett.* **1994**, 295. u) P. Galatsis, J. J. Manwell, *Tetrahedron Lett* **1995**, 36, 8179.

b) De la mateixa manera, els productes de ciclació 5-*endo*-trig (desafavorits segons les regles de Baldwin⁶²) s'obtenen generalment quan la seva formació està dirigida per l'estabilització de la càrrega positiva en el carboni del doble enllaç més allunyat del nucleòfil intern. Aquesta càrrega positiva pot estar estabilitzada per grups alquil, aril, èter i d'altres (Esquema 32).



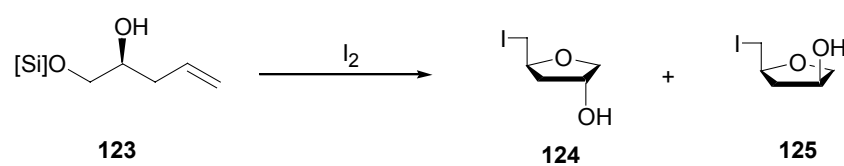
Esquema 32

c) Els productes 4-*exo*-trig (en principi els formats amb preferència respecte els 5-*endo*-trig, segons les regles de Baldwin⁶²), es veuen afavorits tant si el doble enllaç es troba alquilat en la posició més propera al nucleòfil intern, com si l'alquè disposa d'algun grup que introdueixi impediment estèric en la posició α respecte al nucleòfil intern (Esquema 33).



Esquema 33

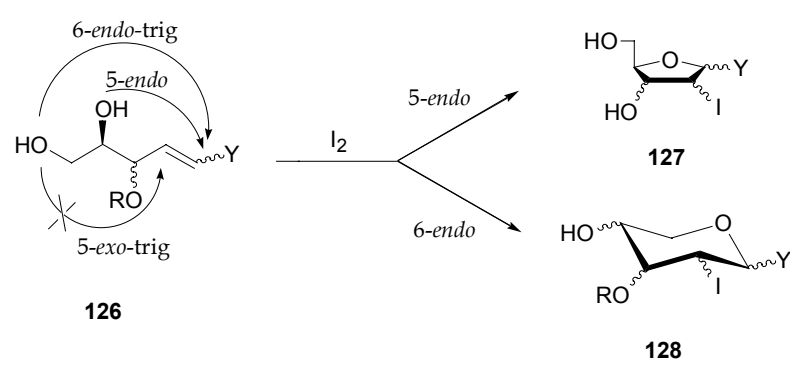
Al nostre grup de treball⁷² s'havia estudiat la reactivitat de 4-petèn-1,2-diols amb iode, observant que es produïa la ciclació 5-exo⁶² per participació de l'hidroxil primari (Esquema 34). Aquesta ciclació es produïa de la mateixa forma quan aquest hidroxil aetava protegit com a benzil èter. Quan es grup protector era TBDPS la ciclació no es produïa. El producte de ciclació es va emprar en la síntesi del nucleòsid antiviral didesoxi-iso-ddA.



Esquema 34

En aquest context, i amb el fi d'afavorir la ciclació 5-endo, es va considerar necessària la presència de substituents dadors d'electrons a la posició terminal del doble enllaç (veure esquema retrosintètic). D'aquesta forma es pensava evitar la ciclació 5-exo, però també pot donar-se la ciclació 6-endo per implicació de l'hidroxil primari, que de fet està més afavorida que la ciclació 5-endo (Esquema 35). Per influir en aquesta comètença es pensava estudiar l'efecte del grup protector de l'hidroxil primari.

⁷² Y. Díaz, F. Bravo, S. Castellón, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6508.



Esquema 35

3.3. SÍNTESE DE TIOALQUENDIOLS.

3.3.1. Síntesi de tioacetilens.

Els tioacetilens, especialment el tiofenilacetilè⁷³, han estat àmpliament utilitzats en síntesi orgànica per la possibilitat d'actuar com a nucleòfils i poder formar enllaços carboni-carboni. Es va decidir preparar el tiofenilacetilè, donat que el fet de tenir un pes molecular elevat, en comparació amb altres tioalquilacetilens, permet una fàcil i senzilla manipulació. El tiofenilacetilè permetrà arribar als alquenols d'interès com queda de manifest en l'esquema retrosintètic plantejat inicialment.

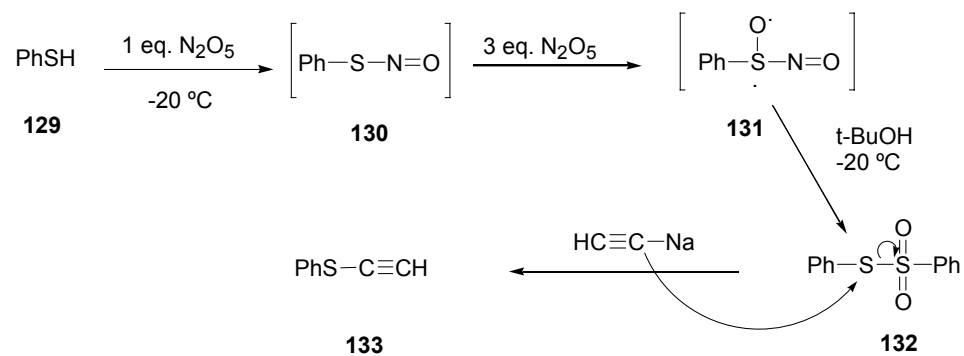
El tiofenilacetilè es va intentar preparar basant-nos en un mètode de substitució⁷⁴. En aquest cas l'electròfil adequat era **x**, el qual es pot preparar a partir de tiofenol per oxidació amb un excés de N₂O₄ segons el procediment de Oae⁷⁵ (Esquema 36). Aquesta reacció presentava l'avantatge de ser "one pot". Cal tenir en compte que normalment aquest tipus de compostos necessiten dues etapes sintètiques per obtenir-se. El mecanisme d'aquesta reacció que proposa el mateix Oae⁷⁶, postula que la reacció transcorre a través d'un tionitrit el qual evoluciona fins al corresponent tiosulfonat a través d'intermedis radicalaris i a baixa temperatura.

⁷³ a) H. Murayama, T. Hiraoka, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 399. b) P. A. Magriotis, J. T. Brown, M. E. Scott, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5047. c) A. Herunsalee, M. Isobe, T. Goto, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 3727.

⁷⁴ L. Brandsma, "Preparative acetylenic chemistry", Ed. Elsevier publishing company 1971, pàg 120.

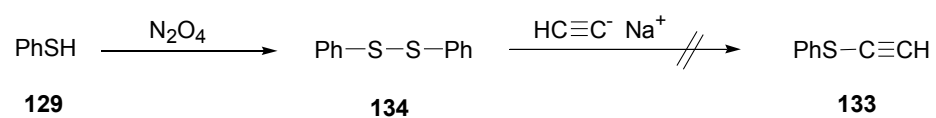
⁷⁵ Y.H. Kim, K. Shinham, D. Fukushima, S. Oae *Tetrahedron Lett.* **1978**, 14, 1211.

⁷⁶ S. Oae, D. Fukushima, Y. H. Kim, *J.C.S., Chem. Commun.*, **1977**, 407.



Esquema 36

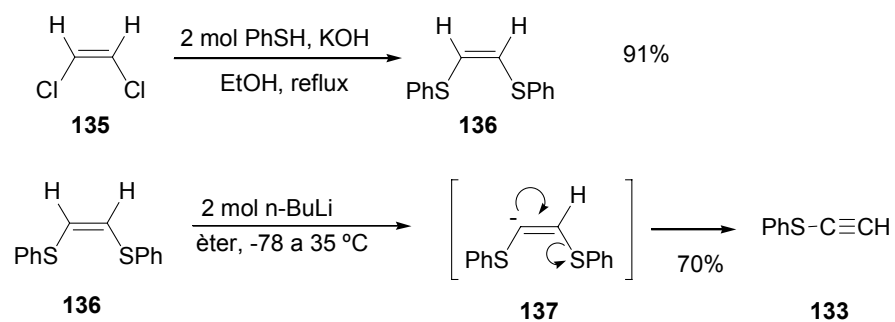
Les dades de 1H de RMN van posar de manifest que el producte obtingut no fou l'esperat sinó el difenildisulfur **1**, aquest fet es va poder confirmar comparant les dades de l'espectre amb les de la literatura. Una possible explicació seria que no hi hagués suficient excés de N_2O_4 per dur a terme l'oxidació (cal tenir en compte que és un gas i és molt difícil la seva mesura si es troba en solució) i la reacció s'aturés en aquest punt, com ja exposava Oae⁷⁵ en els seus articles en els quals el disulfur era un dels subproductes quan el N_2O_4 es trobava en defecte.



Esquema 37

Tot i no haver obtingut el benzentiosulfonat de fenil **132**, es va decidir intentar la reacció de substitució utilitzant PhSPh en el seu lloc, tot i saber que aquest últim era pitjor electròfil i presentava pitjor grup sortint en comparació amb el benzentiosulfonat de fenil. La reacció no va tenir lloc segurament degut a aquest fet (Esquema 37).

Per últim, ens vam decidir per un altre mètode alternatiu d'obtenció de tiofenilacetilè **133** com és la β -eliminació d'un bis tioetilè amb un base forta tipus BuLi⁷⁷ (Esquema 38). En primer lloc era necessari la síntesi del *cis*-1,2-bis-(tiofenil)-etilè⁷⁸ partint de *cis*-1,2-dicloroetilè, el qual es va tractar amb dos equivalents de tiofenol en medi bàsic.



Esquema 38

⁷⁷ a) W. E. Parham, J. Heberling, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1175. b) W. E. Parham, P. L. Stright, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4783. c) W. E. Truce, J. A. Simms, m. M. Boudakian, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 695. d) W. E. Parham, R. F. Motter, G. L. O. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3386.

⁷⁸ W. E. Parham, J. Heberling, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1175.

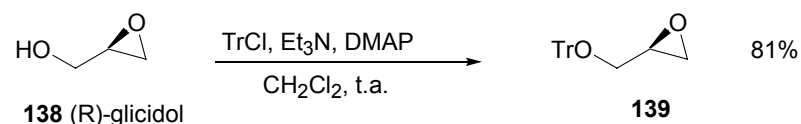
El producte obtingut va ser un sòlid **136** de punt de fusió 32 °C, i es va confirmar la seva estructura per RMN ¹H, observant-se un singulet a 6.6 ppm que revelava la presència d'un protó olefínic i els corresponents 5 protons aromàtics. En l'espectre de RMN de ¹³C es podien observar els senyals corresponents 5 carbonis no equivalents.

La posterior eliminació amb BuLi de **136** va donar el producte desitjat **133** en forma d'un líquid groc pàl·lid amb un rendiment global del 64%. El RMN ¹H mostrava els protons aromàtics i una única senyal a 3.24 ppm, i es va poder confirmar la seva estructura per I.R. ja que presentava les bandes de tensió característiques d'alquí terminal a 2160 i 3290 cm⁻¹.

3.3.2. Reacció del 1-O-tritilglicidol .

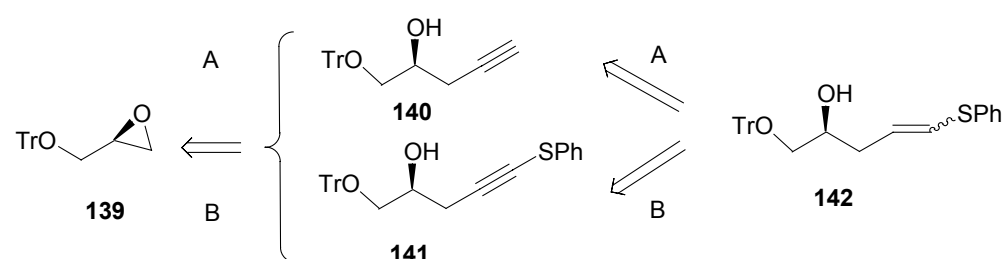
Com es pot observar en l'esquema retrosintètic plantejat anteriorment (Esquema 29), el (R)-glicidol és un producte de partida quiral que ens ha de permetre la posterior construcció d'anells de tetrahidrofurà desoxigenats en la posició 3.

Primerament era necessari l'elecció d'un grup protector apropiat per al hidroxil primari del (R)-glicidol. Aquest grup protector hauria de ser estable als medis bàsics perquè en l'etapa immediatament posterior cal utilitzar un compost organometàl·lic. Es va decidir fer la protecció en forma d'èter, i per això es va seleccionar el tritil i el benzil. En primer lloc es va fer reaccionar el (R)-glicidol amb clorur de tritil i es va obtenir **139** amb un 81% de rendiment (Esquema 39).



Esquema 39

Per a l'obtenció de l'alquendiol es va pensar en seguir dues estratègies diferents (Esquema 40). L'estratègia A, que consisteix en obtenir l'alquendiol **142** per addició de tiofenol a l'acetilè terminal **140** de manera regioselectiva. Per altra banda, en l'estratègia B l'alquendiol **142** s'obté per reducció a doble enllaç de l'alquiniol **141**, en que el grup SPh ja ha estat introduït prèviament en l'obertura de l'epòxid **139**.

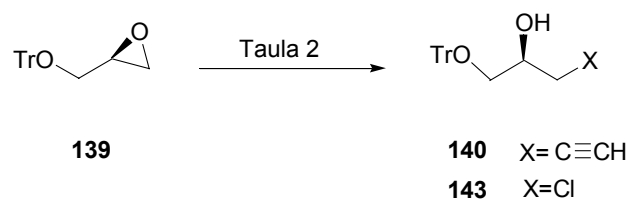


Esquema 40

3.3.2.1. Amb acetilur de liti i magnesi i addició de PhSH.

Es va intentar l'obertura de l'epòxid **139** en diferents condicions, emprant acetilurs (entrada 1, Taula 1). Primerament amb acetilur de liti complexat amb etilendiamina en THF anhidre, però es va recuperar el producte de partida. En un altre assaig es van reproduir les mateixes condicions, però en presència de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ per tal d'afavorir la seva obertura, però tampoc va tenir èxit (entrada 2,

Taula 1). Més tard es va poder comprovar en la bibliografia que aquest no és un bon mètode, en el cas d'utilitzar acetilur de liti complexat amb etilendiamina, perquè primer de tot té lloc la reacció àcid base entre l'amina i el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ que és un àcid de Lewis.



Esquema 41

Taula 1. Addició d'acetilurs de Li i Mg a l'epòxid **139**.

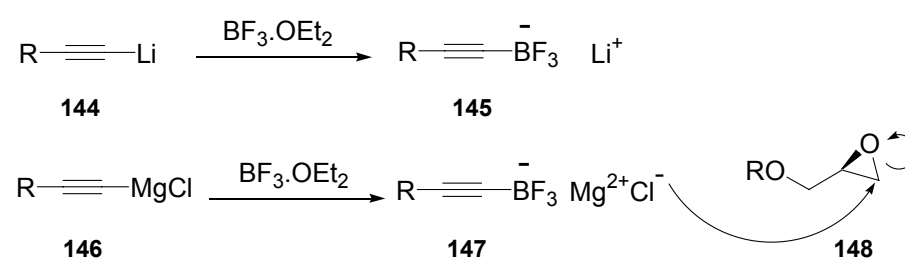
Ent.	Subs.	Reactiu	Prod.	Rend.
1	139	$\text{HC}\equiv\text{C-Li}$, THF	139	0%
2	139	$\text{HC}\equiv\text{C-Li}$, BF_3 , THF	139	0%
3	139	$\text{HC}\equiv\text{C-MgCl}$, THF	143	70%
4	139	$\text{HC}\equiv\text{C-Li}$, DMSO	140	70%

Quan l'epòxid **139** es va tractar amb clorur d'etinilmagnesi enlloc d'un liatjat (entrada 3, Taula 1), en presència d'un àcid de Lewis com el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ i en THF anhidre, no va donar el producte esperat, sinó **143** resultat de l'obertura de l'epòxid per l'ió clorur. Per RMN ^1H es va poder comprovar que **139** s'havia obert en observar el desplaçament dels protons a camps més baixos respecte el producte de partida i la presència d'un protó hidroxílic, però s'observava que els 2 protons teòricament propargílics sortien a un desplaçament químic massa alt, a més de no observar cap protó d'acetilè. En RMN ^{13}C no es van observar carbonis de triple enllaç, i en I.R. no apareixien les bandes típiques de triple enllaç. En no

saber de quina estructura es tractava, es va decidir fer un espectre de masses per ionització química i per impacte d'electrons. El pic molecular apareixia a 352 i mostrava un pic $M+2$ amb una intensitat $1/3$ respecte a M^+ , característic de la presència de clor.

Es va calcular el valor teòric de desplaçament químic del metilè unit a clor en RMN ^{13}C , el qual es corresponia amb el de l'espectre a 46.7 ppm, i també els valors de desplaçament químic en RMN ^1H dels protons del mateix metilè a 3.31 i 3.23 ppm, els quals també coincidien amb l'esperat per a un carboni unit a clor. Com a conseqüència es va proposar l'estructura **143** per al producte obtingut.

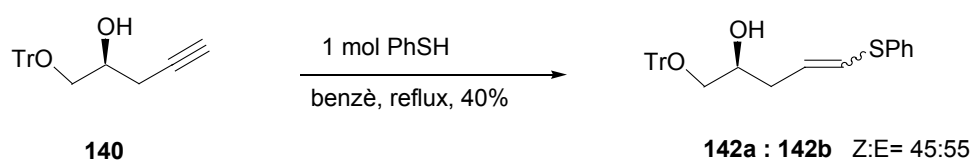
Per explicar la formació d'aquest producte inesperat, és imprescindible la presència del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Normalment davant la presència d'un litiat, l'àcid de Lewis rep un atac per part d'aquest formant-se un organoborà que és el responsable de l'atac a l'epòxid (Esquema 42). Però, davant d'un magnesià **146**, l'espècie intermèdia formada presenta dos anions, un és el mateix que en el cas de la formació del litiat i l'altre en aquest cas un clorur, aquest fet és degut a que el magnesi és divalent. El clorur competeix amb l'acetilur **147** alhora de reaccionar amb l'epòxid **148** i per aquest motiu es va obtenir el producte **143**.



Esquema 42

Per últim es va optar per seguir unes condicions d'obertura d'epòxids, en què el nucleòfil era l'acetilur de liti complexat amb etilendiamina, al igual que abans, però en DMSO com a dissolvent i a temperatura ambient, en absència d'un àcid de Lewis⁷⁹. En aquest intent, la reacció va tenir lloc amb un rendiment del 70% (entrada 4, Taula 1). El RMN ¹H del compost **140** presentava un senyal a 2.4 ppm en forma de triplet, acoblat amb els 2 protons del metilè i que corresponia al protó acetilènic. En RMN ¹³C eren destacables els carbonis del triple enllaç a 80.2 ppm i 70.6 ppm i el metilè propargílic a 23.8 ppm.

Un cop sintetitzat **140**, es va procedir a l'addició d'un equivalent de tiofenol al triple enllaç⁸⁰. Aquesta reacció transcorre a través de radicals⁸¹ i per tant la orientació és anti-Markovnikov. En el nostre cas després d'una nit a reflux en benzè, es va obtenir **142** en forma d'una mescla E:Z que va resultar ser inseparable. El rendiment va ser del 40% i la relació d'isòmers 45:55 essent majoritari l'isòmer *trans* (Esquema 43).



Esquema 43

⁷⁹ a) M. Hanack, E. Kunzmann, W. Schumacher, *Synthesis* **1978**, 26. b) R. T. Arnold, G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4918. c) W. J. Gensler, C. B. Abrahams, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4593.

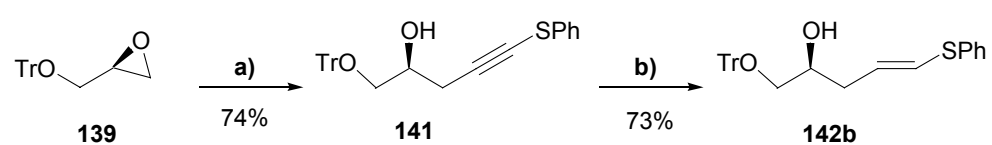
⁸⁰ A. Ogawa, T. Ikeda, K. Kimura, T. Hirao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5108.

⁸¹ a) L. Benati, L. Capella, P. C. Montecchi, P. Spagnolo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1035. b) M. E. Peach, In *The Chemistry of the Thiol Group*; Patai, S., Ed.; Wiley: London, 1974; Vol. 2. c) K. Griesbaum, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 273.

L'isòmer *cis* presentava una constant d'acoblament característica entre els protons olefínics de 9.3 Hz en RMN ^1H , mentre que la de l'isòmer *trans* tenia un valor de 14.7 Hz. Aquest mètode va permetre l'obtenció de l'alquendiol d'una manera efectiva però en forma de mescla d'isòmers *cis/trans*.

3.3.2.2. Amb tiofenilacetilè/BuLi i reducció amb LiAlH_4 .

D'altra banda, l'epòxid **139** es va fer reaccionar amb l'organolitiat $\text{PhSC}\equiv\text{C-Li}$ preparat a partir del tiofenilacetilè **133** i $n\text{-BuLi}$ en presència de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$, obtenint-se el producte **141** amb un 74% de rendiment (Esquema 44). Sembla ser que la presència de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$ conduiria a la formació de l'organoborà i que aquest últim era qui realment obriria l'epòxid **139**. L'espectre de RMN de ^1H presentava els senyals corresponent a 20 protons aromàtics, tres protons de carboni unit a oxigen, dos protons propargílics i un protó hidroxílic en forma de doblet.



a) $\text{PhS-C}\equiv\text{CH}$, $n\text{-BuLi}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_3$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a. b) 2 mols LiAlH_4 , THF, $65\text{ }^\circ\text{C}$.

Esquema 44

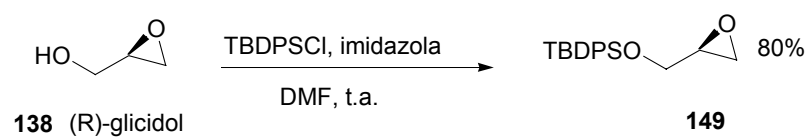
Per RMN ^{13}C es van observar els senyals que corresponien a els carbonis quaternaris de triple enllaç a 95.3 i 67.5 ppm els quals es van identificar de la resta de carbonis a través d'una seqüència DEPT.

La reducció de l'alquí **141** es va intentar directament amb LiAlH_4 en THF a reflux proporcionant **142** amb un 73% de rendiment, obtenint únicament l'isòmer *trans* (Esquema 44). L'espectre de RMN ^1H presentava dues senyals a 6.07 i 5.73 ppm corresponents als protons olefínics amb una constant d'acoblament de 15.0 Hz.

3.3.3. Reacció del 1-*O*-*terc*-butildifenilsilil-glicidol .

Els silans com a grups protectors no són gaire indicats quan es treballa en medis fortament bàsics i/o nucleòfils. Tot i això, era d'interès intentar aquesta síntesi per tal de poder completar l'estudi de les reaccions de ciclació amb electròfils, que era un dels objectius plantejats inicialment.

El (R)-glicidol es va protegir en unes condicions típiques, emprant clorur de *terc*-butil-difenilsilil, imidazola i DMF com a dissolvent, que va proporcionar **149** amb un 80% de rendiment (Esquema 45).

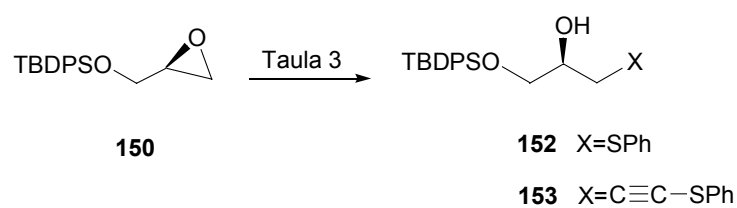


Esquema 45

3.3.3.1. Amb tiofenilacetilè/BuLi i reducció amb LiAlH₄.

Per realitzar l'obertura de l'epòxid **138**, es van realitzar diferents assaigs emprant diferents reactius organometàl·lics, generats "in situ" a partir del tiofenilacetilè (Taula 2).

Quan es va emprar PhSC≡C-Li com a reactiu, va resultar massa bàsic per al grup protector silil del glicidol que no va aguantar aquestes condicions i es va desprotegir (entrada 2, Taula 2).



Esquema 46

Taula 2. Obertura de l'epòxid **150** amb organometàl·lics.

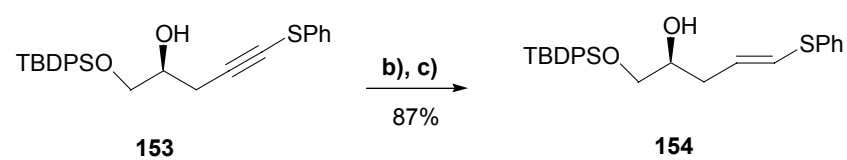
Ent.	Subs.	Reactiu	Prod.	Rend.
1	150	PhSH, HC≡CH, CuI, THF	152	80%
2	150	PhSC≡CH, n-BuLi, THF	Desprotecció	
3	150	PhSC≡CH, n-BuLi, CuCN, THF	150	0%
4	150	PhSC≡CH, n-BuLi, Et ₃ Al, Toluè	153	70%

Un altre assaig va consistir en emprar un cuprat d'alt ordre (entrada 3, Taula 2) afegint CuCN a l'acetilur format PhSC≡C-Li, amb l'objectiu de fer-lo menys bàsic. El resultat va ser que es va recuperar el producte de partida, la qual

cosa no ens va sorprendre ja que és conegut que l'acetilè es poc reactiu quan es troba en forma de cuprat⁸².

Finalment es va aconseguir l'obertura de l'epòxid **150** per tractament de l'acetilur de liti PhSC≡C-Li amb Et₃Al (entrada 4, taula 2). En aquest cas es va formar un alà [PhSC≡C-AlEt₃Li] que era suficientment nucleòfil per obrir l'epòxid i a la vegada no era suficientment bàsic per desprotegir el grup silil.

La reacció de **150** amb l'organometàl·lic d'alumini es va fer en toluè a 0 °C i va proporcionar l'alquindiol **151** amb un 70% de rendiment. L'espectre de RMN ¹H de **151** presentava un senyal corresponent als protons propargílics i que apareixia a camps alts degut a que el carboni ja no estava unit a oxigen, la qual cosa indicava l'obertura de l'epòxid **150**. D'altra banda l'espectre de RMN de ¹³C presentava dos carbonis d'alquí a 95.8 i 67.7 ppm que es tractaven de carbonis quaternaris, com indicava la seqüència DEPT.



a) 2 mols LiAlH₄, THF, 65 °C.

b) tBuPh₂SiCl, imidazola, DMF, t.a.

Esquema 47

La reducció posterior de l'alquindiol **153** amb LiAlH₄ va tenir lloc, però amb la desprotecció del grup silil, com era d'esperar i com ja havíem discutit

⁸² a) H. O. House, M. J. Umen, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3893. b) E. J. Corey, D. Floyd, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3418. c) D. E. Ledlie, G. Miller, *J. Org. Chem.* **1979**, 107, 5495. d) J. Enda, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 52, 1885.

anteriorment. Malgrat això, el cru obtingut no es va purificar i es va protegir novament en forma de *terc*-butil-difenilsilà per acabar donant **154** amb un rendiment global del 87% (Esquema 47).

3.3.3.2. Amb tiofenilcuprat i acetilè.

En un altre intent de síntesi de l'alquendiol es va creure oportú de fer-ho amb un cuprat **d** que es generaria *in situ* (Esquema 48). Es sabut que els cuprats tenen dos lligands però només en transfereixen un⁸³, i que no tots els lligands tenen la mateixa aptitud migratòria, ja que n'hi ha que es transfereixen més fàcilment que d'altres⁸⁴ (per exemple el grup tiofenil s'usa normalment per afavorir la migració de l'altre grup, normalment un alquil).

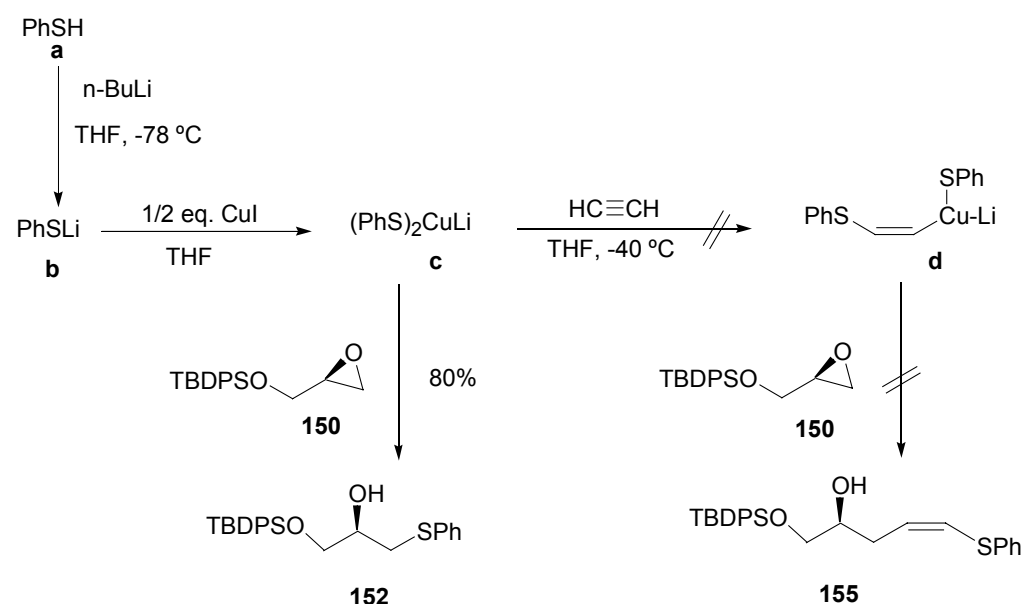
Existeixen nombrosos exemples de tranferència de grups alquils a acetilè per donar un vinilcuprat, el qual pot reaccionar amb electròfils. En el nostre cas, es va pensar en que si tots dos radicals del cuprat **c** eren el tiofenil, al no tenir competència amb cap altre radical, un d'ells s'havia d'acabar transferint a l'acetilè, a més, ho havia de fer de forma *sin*, que és la manera en que s'addicionen els cuprats als alquils. El vinilcuprat **d** que s'havia de formar, hauria de reaccionar obrint l'epòxid⁸⁵. Aquesta seqüència sintètica, presentava l'avantatge de que es podia realitzar "one pot", i així obtenir directament l'alquenol *cis* d'interès.

⁸³ E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7210.

⁸⁴ L. Hamon, J. Levisalles, *Tetrahedron* **1989**, 45, 489.

⁸⁵ a) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowsky, D. A. Parker, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3928. b) B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowsky, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2305. c) G. M.

Normalment l'addició de cuprats a l'acetilè no requereix temperatures gaire elevades, però cal tenir en compte que tots els exemples que recull la bibliografia, són radicals alquil els que es transfereixen⁸⁶, i no tiofenil com en el nostre cas.



Esquema 48

Quan es va realitzar la reacció segons s'indica a l'esquema x es va obtenir el producte y resultat de l'obertura de l'epòxid per part de l'ió SPh. Això indica que el vinilcuprat d no es va arribar a formar mai, i va ser el primer cuprat c el que va acabar obrint l'epòxid 150 en el carboni menys substituït (Esquema 48), amb un bon rendiment (entrada 1, Taula 3). El producte obtingut 152 al espectre de RMNde ¹H presentava 15 protons aromàtics, 3 protons units a carboni

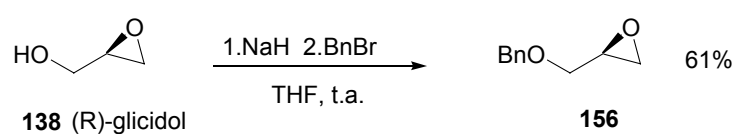
Whitesides, W. F. Fisher, J. San Filippo, R. W. Bashe, H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871. d) A. Alexakis, G. Cahiez, J. F. Normant, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1961.

⁸⁶ a) J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841. b) A. Alexakis, J. F. Normant, J. F. Villieras, *Organomet. Chem.* **1975**, *96*, 471. c) W. Biernacki, A. Gdula, *Synthesis* **1979**, 37. d) A. Alexakis, J. F. Normant, *Synthesis* **1985**, 72. d) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135.

d'oxigen, 2 protons units a carboni de sofre i un singlet ample corresponent al protó hidroxílic.

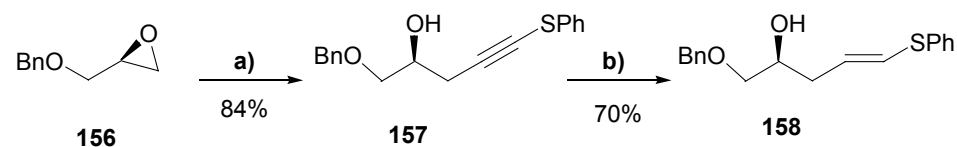
3.3.4. Reacció del 1-O-benzil-glicidol.

Com ja s'ha discutit anteriorment, creiem que el grup protector més indicat per al (R)-glicidol és en forma d'èter. El grup benzilèter es va seleccionar perquè es menys voluminós en comparació amb el tritil. Es va dur a terme una benzilació convencional del (R)-glicidol amb NaH i bromur de benzil en THF obtenint **156** amb un 61% de rendiment (Esquema 49).



Esquema 49

L'obertura de l'epòxid **19** es va realitzar emprant el tiofenilacetilè **3**, de la mateixa manera que s'havia realitzat amb anterioritat, obtenint **20** amb un 84% de rendiment (Esquema 50).



a) PhS-C≡CH, n-BuLi, BF₃·OEt₂, THF, -78 °C a t.a. b) 2 mols LiAlH₄, THF, 65 °C.

Esquema 50

L'espectre de RMN ^1H presentava dos protons propargílics a camps alts degut a que el carboni ja no estava unit a oxigen, la qual cosa indicava l'obertura de l'epòxid. I l'espectre de RMN ^{13}C dos carbonis d'alquí a 95.4 i 67.3 ppm, que la seqüència DEPT indicava que eren quaternaris.

La posterior reducció de l'alquí **157** amb LiAlH_4 va proporcionar l'alquendiol **158** amb un 70% de rendiment i obtenint únicament l'isòmer *trans*. L'espectre de RMN ^1H de **158** presentava com a més significant dos senyals a 6.22 i 5.91 ppm corresponent als protons olefínics amb una constant d'acoblament de 15.2 Hz que indicava la geometria *trans*.

3.4. SÍNTESI DE TIOALQUENTRIOLS.

Com es pot observar a l'esquema retrosintètic (Esquema 29), el D-gliceraldehid és un producte de partida quirals que ens permetrà la posterior construcció d'anells de tetrahidrofurà oxigenats en posició 3. De fet tant el D com el L-gliceraldehid han estat àmpliament utilitzats com a sintons quirals⁸⁷, degut a la seva accedibilitat a partir de fonts naturals. El 5-fenilsulfanil-4-penten-1,2,3-triol necessari es pensava obtenir per reacció del gliceraldehid amb acetilur i posterior reducció.

El gliceraldehid es prepara habitualment a partir de D-manitol per protecció en forma de di-O-isopropilidèn-acetal, i posterior ruptura oxidant del diol amb tetraacetat de plom⁸⁸ o periodat sòdic⁸⁹. Per a l'obtenció del 1,2:5,6-di-O-isopropilidèn-D-manitol es va seguir el procediment descrit per Hertel⁹⁰ per tractament del D-manitol amb acetona en medi àcid (Esquema 51).

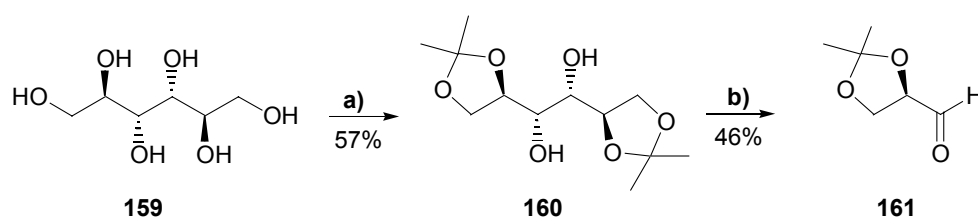
Existeixen nombrosos articles que es refereixen a la síntesi del D-gliceraldehid, el qual cosa és prova de la dificultat associada a la seva obtenció. Alguns dels principals problemes que comporta la preparació del 2,3-O-isopropilidèn-D-gliceraldehid són la seva relativa volatilitat, la seva alta solubilitat en aigua i la seva susceptibilitat de polimerització en presència d'àcids o en exposar-lo a l'aire. El periodat sòdic va ser l'agent oxidant usat, donat que el tetraacetat de plom és contaminant, genera residus tòxics i en la reacció forma dos equivalents d'àcid acètic. Amb la finalitat d'evitar els medis aquosos, ens

⁸⁷ a) G. J. McGarvey, M. Kimura, T. Oh, J. M. Williams, *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 125. b) J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 447.

⁸⁸ a) E. Baer, H. O. L. Fisher, *J. Biol. Chem.* **1939**, 128, 463. b) E. Baer, *Biochem. Prep.* **1952**, 2, 31.

⁸⁹ a) J. LeCocq, C. E. Ballou *Biochemistry* **1964**, 3, 976. b) B. T. Golding, P. V. Ioannou *Synthesis* **1977**, 423. c) J. J. Baldwin, A. W. Raab, K. Mensler, B. H. Arison, D. E. McClure, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4876. d) H. Eibl, *Chem. Phys. Lipids* **1981**, 28, 1. e) G. Hirth, W. Walthe, *Helv. Chem. Acta* **1985**, 68, 1863. f) S. Takano, A. Kurotaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synthesis* **1986**, 403.

vam centrar en un mètode publicat per Jackson⁹¹, el qual empra diclorometà com a dissolvent (Esquema 51).



a) Acetona, ZnCl₂, tamís 4Å, t.a. b) NaIO₄, CH₂Cl₂, H₂O 4%, 25 °C.

Esquema 51

La introducció del grup tiofenilacetilè es va dur a terme per tractament d'aquest amb n-BuLi per formar l'acetilur corresponent, que en presència de D-gliceraldehid s'addicionava al carbonil generant un nou estereocentre. En la literatura es recull que l'addició d'organomagnesian i organolítics a 2,3-O-isopropilidèn-D-gliceraldehid condueix a mescles *sin/anti* en relació 40:60⁹².

També és conegut que l'ús d'èter etílic com a dissolvent redueix considerablement la selectivitat en comparació amb el THF. Donat que el nostre interès era obtenir una quantitat similar dels dos estereoisòmers amb l'objectiu de continuar l'estudi sintètic amb ambdós, es va decidir preparar l'acetilur en èter etílic a partir de tiofenilacetilè amb n-BuLi, sobre el qual es va afegir l'aldehid **161** dissolt en èter etílic (Esquema 52). El resultat va ser la obtenció **162** com a mescla d'isòmers amb un rendiment del 66% en relació 45:55 que va resultar inseparable.

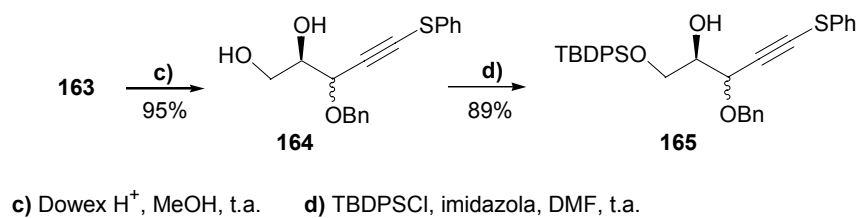
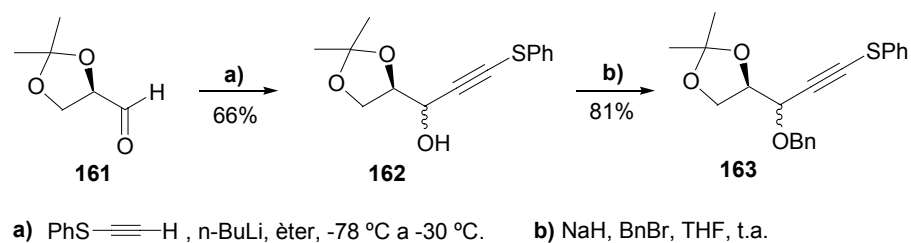
⁹⁰ L. W. Hertel, C. S. Grossman, J. S. Kroin, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 151.

⁹¹ D. Y. Jackson, *Synth. Commun.* **1998**, 18, 337.

⁹² D. J. Walton, *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 2921.

Un cop purificat per cromatografia, l'espectre de RMN de ^1H va revelar que s'havia produït l'addició al mostrar senyals corresponents a protons metílics del grup isopropilidè i protons aromàtics del substituent tiofenil.

A continuació es va protegir la mescla d'alcohols **162** en forma de benzil èter (Esquema 52), segons el mètode convencional de síntesi de Williamson d'èters, que va proporcionar els diestereoisòmers **163a** i **163b** amb un rendiment del 81%, els quals continuaven sent inseparables.



L

Esquema 52

Les següents etapes consistien en la hidròlisi de l'acetal **163** i la posterior protecció de l'alcohol primari (Esquema 52). L'hidròlisi es va dur a terme emprant una resina àcida Dowex 50W⁹³ en MeOH que va conduir als corresponents diols **164a** i **164b** amb molt bon rendiment del 95 %, però en forma de mescla de diestereoisòmers que eren inseparables.

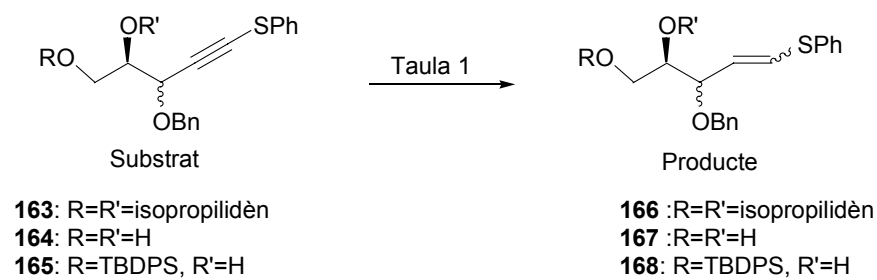
La posterior protecció de l'alcohol primari es va aconseguir per reacció de la mescla **164** amb clorur de *tert*-butildifenilsilil. Es va obtenir una mescla de diestereoisòmers **165a** i **165b** que seguia sent inseparable, amb un rendiment del 89% (Esquema 52).

La següent etapa sintètica havia de ser la reducció del triple a doble enllaç, ja que d'aquesta manera obtindríem un dels alquenols d'interès, tot esperant que després de la reducció els diestereoisòmers ja fossin separables. Aquests alquenols ja són els d'interès, i poden donar reaccions de ciclació per obtenir un tetrahidrofurà substituït, tal i com mostra l'esquema retrosintètic prèviament plantejat. Es va pensar que seria interessant l'obtenció d'ambdós isòmers Z i E, perquè en l'estudi de ciclació que es volia fer a posteriori, es possible que tinguessin un comportament diferent, sobretot respecte a l'estereoselectivitat del procés, perquè segurament l'energia dels estats de transició d'ambdós isòmers seria bastant diferent.

Es va intentar la reducció en diferents dels productes intermedis preparats (Esquema 53). Primerament es va intentar la reducció en unes condicions típiques d'hidrogenació que proporcionaria l'isòmer Z, emprant el catalitzador de Lindlar en presència de quinoleïna, i com a dissolvent hexà quan el substrat era **163**, en THF quan era **165**, i en MeOH quan era **164**, però en cap cas es va reduir (entrades 1, 2 i 3, Taula 3). Una possible explicació d'aquest fet seria la

⁹³ W. H. Binder, R. H. Prenner, W. Schmid *Tetrahedron* **1994**, 50, 749.

competència de l'àtom de sofre per coordinar-se al metall del catalitzador, bloquejant d'aquesta manera la coordinació del triple enllaç al catalitzador heterogeni, i impedit d'aquesta manera que la hidrogenació fos efectiva.



Esquema 53

Taula 3. Assaigs de reducció dels alquetriols **163**, **164** i **165**.

Ent.	Subs.	Agent reductor	Rend.	Producte	Estereos.
1	163	H ₂ , cat. Lindlar, Hexà	0%	163	-
2	164	H ₂ , cat. Lindlar, MeOH	0%	164	-
3	165	H ₂ , cat. Lindlar, THF	0%	165	-
4	165	DIBAL, THF	0%	165	-
5	165	BH ₃ , THF	0%	165	-
6	165	LiAlH(OMe) ₃ , CuBr cat.	0%	165	-
7	165	LiAlH(OMe) ₃ , CuBr	0%	165	-
8	165	LiAlH ₄ , THF	16%	168	E

Degut a que la hidrogenació no va resultar efectiva per als diferents substrats, es va decidir fer una hidroaluminació amb DIBAL (entrada 4, Taula 3) la qual havia de proporcionar també l'isòmer Z. La reacció es va dur a terme

seguint el mètode publicat per Zweifel ⁹⁴ en què reduïa sililalquins, però en el nostre cas el producte **165** no es va reduir, probablement degut al fet que el sofre quedava coordinat al alumini a causa del caràcter d'àcid de Lewis d'aquest últim, impeding la interacció amb el triple enllaç.

Un altre mètode de reducció va consistir en fer una hidroboració⁹⁵ (entrada 5, Taula 3), tot i que a priori ja pensàvem en que el comportament seria similar que en l'anterior cas en tractar-se d'un àtom del grup III amb propietats similars a les de l'alumini. La reacció es va intentar utilitzant diglime com a dissolvent i es va generar el borà in situ per addició de NaBH₄ sobre una dissolució de BF₃·OEt₂. En aquestes condicions no es va observar la reducció de **165**.

La literatura recollia un mètode de reducció de tioacetilens a doble enllaç *cis*, emprant un hidrur de coure (I)⁹⁶. Aquest hidrur de coure es generava in situ a partir de LiAlH₄ i 3 equivalents de MeOH per formar un hidrur de liti i alumini modificat, i posteriorment s'afegia CuBr catalític per formar hidrur de coure. Al final de la reacció era necessari l'addició d'una fosfina bastant dadora per afavorir la coordinació al metall i així descoordinar el substrat del coure. En el nostre cas, al tenir un grup alcohol, necessitàvem excés d'hidrur ja que en primera instància s'havia de donar la reacció àcid-base. Tot i així l'assaig de reducció amb **165** no va donar cap resultat (entrada 6, Taula 3). Pensant que la reacció no havia tingut èxit a causa de que el CuBr es trobava en quantitats catalítiques, i es podia veure afectat per la presència del grup hidroxil, es va decidir assajar la mateixa reacció amb CuBr en quantitats estequiomètriques conservant les mateixes quantitats de la resta de reactius, però amb el mateix substrat **165** també va resultar sense èxit (entrada 7, Taula 3).

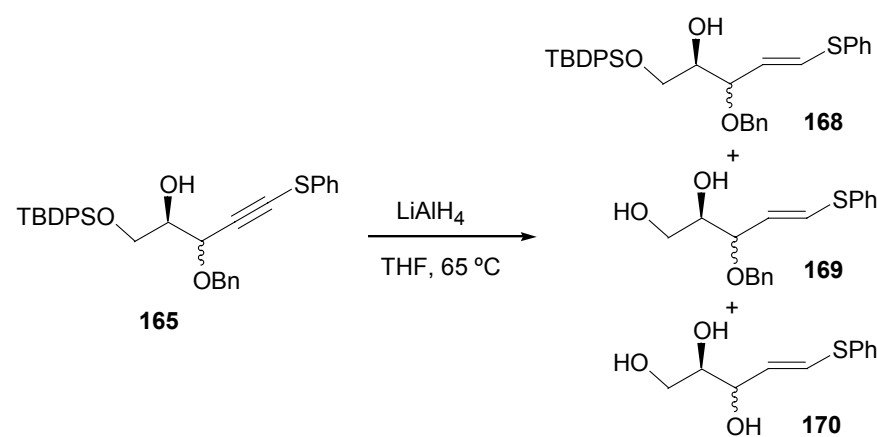
⁹⁴ S. Rajagopalan, G. Zweifel, *Synthesis* **1984**, 113.

⁹⁵ R. Rossi, A. Carpita, *Synthesis* **1977**, 561.

⁹⁶) P. Nebois, N. Kann, A. Green, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7690. b) P. Vermeer, J. Meijer, C. Eylander, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1976**, 95, 25.

Finalment, davant del nuls resultats obtinguts en la síntesi de l'alquenol amb estereoquímica Z (Taula 3), es va decidir d'abandonar-la i passar a assajar la reducció cap a la obtenció de l'isòmer E. La reducció de la mescla diestereoisomèrica es va dur a terme seguint el mètode clàssic descrit en la literatura^{96,97}, es a dir, LiAlH₄ en THF anhidre i a reflux però tenint en compte que en el nostre substrat presentava un grup hidroxil, el qual donaria la reacció àcid-base en primera instància, i per tant era necessari treballar amb un excés de LiAlH₄. Per CCF es va poder observar la formació de tres productes que van ser caracteritzats per RMN (Esquema 54).

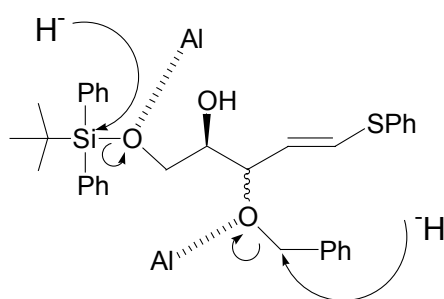
El producte majoritari obtingut va ser la mescla **169**, resultat de la reducció *trans* del doble enllaç i de la desprotecció de l'alcohol primari. Aquestes característiques estructurals es van confirmar per RMN de ¹H, amb la presència de 10 protons aromàtics i de dos protons olefínics a 6.5 i 5.7 ppm i amb una constant d'acoblament de 15.0 Hz.



Esquema 54

⁹⁷ a) L. Solà, J. Castro, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2863. b) H. Keul, H. S. Choi, R. L. Kuczkowski, *J. Org. Chem* **1985**, 50, 3365.

Habitualment els grups silil es desprotegeixen amb fluor, però en presència de bons nucleòfils i un àcid de Lewis també ho fan, com va ser el nostre cas (Esquema 55). El següent producte en importància obtingut va ser la mescla **170** de desprotecció d'ambdós alcohols protegits. Per RMN ^1H es va observar la presència de 5 protons aromàtics i de dos protons olefínics a 6.3 i 5.9 ppm amb una constant d'acoblament de 15.3 Hz.



Esquema 55

Com ja és sabut, els benzil èters es desprotegeixen normalment en condicions hidrogenolítiques, però en presència d'un bon nucleòfil i un àcid de Lewis, també ho poden fer, com va ser aquest cas (Esquema 55). A més, es possible que d'aquest producte se'n obtingués més quantitat, però al tenir tres grups hidroxil, i per tant ser bastant polar, en quedés part en la fase aquosa durant l'extracció en el procés de recuperació del producte.

El producte d'interès **168a** i **168b** es va aconseguir amb un rendiment molt baix (16%) degut sobretot, a la competència de les reaccions de desprotecció en l'etapa de reducció, i tampoc es va aconseguir separar els diestereoisòmers en cap de les etapes sintètiques. Aquest últim fet era important per poder dur a terme un estudi detallat de la reacció de ciclació amb electròfils. En el cas d'intentar la ciclació partint de la mescla d'isòmers, cal tenir en compte que es generarien dos nous estereocentres, i per tant podem pensar que la quantitat de

productes obtinguts seria elevada, i a més, la posterior elucidació estructural d'aquests resultaria molt complicada.

3.5. ESTUDI DE LA REACCIÓ DE CICLACIÓ DE TIOALQUENDIOLS INDUÏDA I₂.

3.5.1. Ciclació amb iode, NIS, i I(Py)₂BF₄.

Ens vam plantejar l'estudi de la influència dels grups protectors de l'alcohol primari en la reacció de ciclació induïda per iode. El tractament de l'alcohol homoal·lílic **142** (entrada 1, Taula 4) en les condicions de Bartlett (I₂, NaHCO₃ i CH₃CN) va proporcionar una mescla dels productes **171** i **177**, amb un rendiment del 37% i 32% respectivament. El bicarbonat present a la reacció tenia la funció d'arrancar el protó de l'alcohol un cop format l'anell de tetrahidrofurà, i d'aquesta manera impedir l'equilibri entre la forma acíclica i ciclada, evitant així la formació del producte termodinàmicament més estable. I de fet, la reacció va ser completament estereoselectiva obtenint un únic anell de tetrahidrofurà **171** resultat d'una ciclació 5-*endo*.

La formació del tetrahidropirà **177** a través del camí de ciclació 6-*endo* no es va poder evitar. Aquesta ciclació té lloc implicant a l'oxigen primari amb desprotecció concomitant del grup tritol. Aquest procés de ciclació amb desprotecció simultània està ben documentat^{98,99,100,101,102} (Esquema 57).

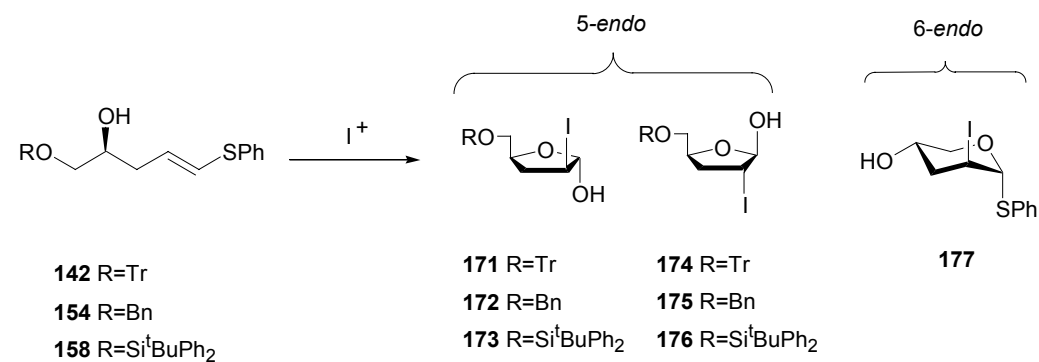
⁹⁸ A. B. Reitz, S. O. Nortney, B. E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3915.

⁹⁹ P. A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3950.

¹⁰⁰ S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3963.

¹⁰¹ D. R. Williams, F. H. White, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5067.

¹⁰² F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *Carbohydr. Res.* **1987**, 49.



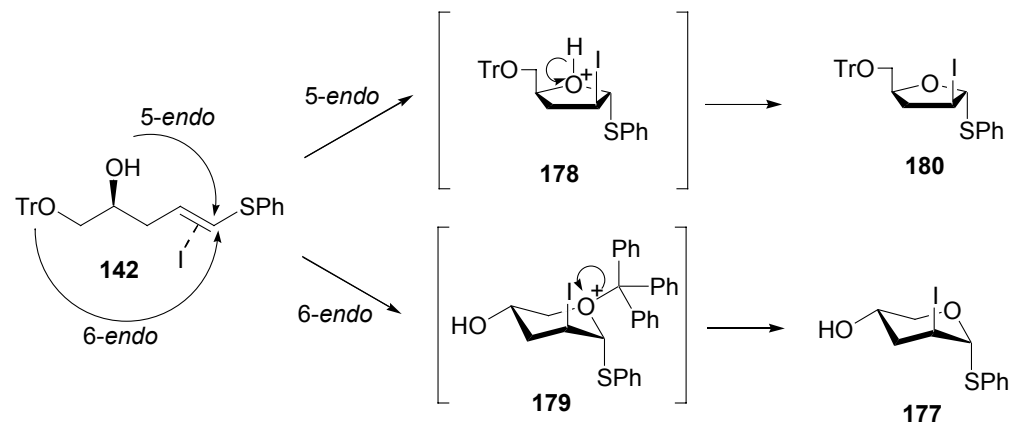
Esquema 56

Taula 4. Reaccions de iodoeterificació de 17, 21 i 25.

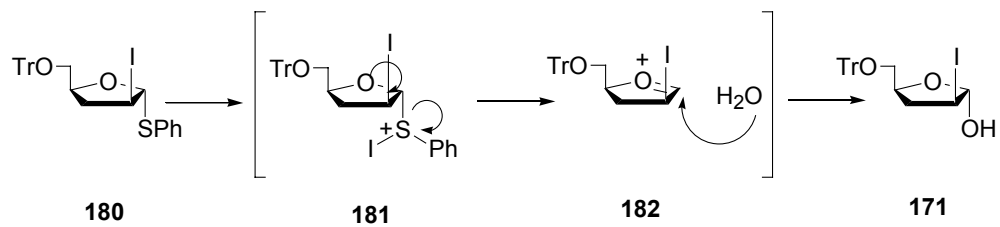
Ent.	Subs.	Condicions	5-endo $\alpha:\beta$	6-endo
1	142	I ₂ , NaHCO ₃ , CH ₃ CN	26 (37%)	27 (32%)
2	142	I ₂ , KH, èter	26 (40%)	27 (27%)
3	142	NIS, CH ₂ Cl ₂	26	27
4	142	(IPy ₂)BF ₄ , CH ₂ Cl ₂	26	27
5	154	I ₂ , NaHCO ₃ , CH ₃ CN	28:29=2:3 (41%)	27 (40%)
6	154	I ₂ , KH, èter	28:29=2:3	27
7	154	NIS, CH ₂ Cl ₂	Minoritari	Majoritari
8	154	(IPy ₂)BF ₄ , CH ₂ Cl ₂	Minoritari	Majoritari
9	158	I ₂ , NaHCO ₃ , CH ₃ CN	No reacciona	
10	158	I ₂ , KH, èter	30:31=3:2 (15%)	27 (traces)
11	158	NIS, CH ₂ Cl ₂	No reacciona	
12	158	(IPy ₂)BF ₄ , CH ₂ Cl ₂	No reacciona	

El producte de ciclació 5-endo no va resultar ser un tiofuranòsid com esperàvem, perquè com a conseqüència de la presència de iode en la reacció, el grup fenilsufanil es va activar generant-se un catió oxoni, que va conduir a 171 com a conseqüència de la reacció d'aquest amb aigua en el "work up" de la

reacció (Esquema 58). Aquest fet tampoc era d'especial importància per al estudi que preteníem realitzar ja que l'hidroxil es podia convertir en un bon grup sortint, si que ho era en canvi el fet d'obtenir mescles 5-endo/6-endo en aquesta reacció de ciclació i que es volia evitar.



Esquema 57



Esquema 58

Amb l'objectiu d'intentar disminuir la quantitat de producte de desprotecció **177**, es va intentar la ciclació formant l'alcòxid abans d'afegir el iode (KH, I₂, èter)¹⁰³. En aquest cas la presència de KH millorava la nucleofília del hidroxil, pensant que així no hi hauria pèrdua del grup protector, però això no va ser suficient per al nostre propòsit i es van obtenir resultats similars al cas anterior. La reacció va tenir lloc a -78 °C aconseguint millorar lleugerament el rendiment (41%), i donant-se també l'activació del grup fenilsulfanil (entrada 2, Taula 4).

Existeixen altres exemples on l'ús d'un mal nucleòfil com a contrarió de l'electròfil impedeix la ciclació dels èters, donat que el nucleòfil no pot atacar al grup unit a l'àtom d'oxigen en l'intermedi oxoni cíclic, i aquest reverteix al producte de partida.

Així doncs, es va decidir assajar la reacció de ciclació amb NIS i també amb I(Py₂)BF₄ amb l'objectiu de forçar la ciclació exclusivament pel camí 5-*endo*, però en ambdós casos es va observar la pèrdua del grup protector (entrada 3 i 4, Taula 4). Aquest fet confirma que el catió tritil s'allibera sense la necessitat de que sigui atacat per un nucleòfil. Aquest procés de ciclació-desprotecció en absència d'un bon nucleòfil com a contrarió de l'electròfil és menys comú, però ja s'havia donat en altres estudis similars realitzats en el nostre grup d'investigació i també en algun exemple en la bibliografia emprant bis(*sin*-colidina)iode(I) com a electròfil.

En l'estudi de la reacció de ciclació amb el benzil com a grup protector de l'hidroxil primari **154**, pensàvem que aquest grup s'hauria de perdre amb menys facilitat, pel fet que s'alliberaria un catió menys estable que el tritil.

¹⁰³ B. H. Lipshutz, R. Tirado, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8307.

En els diferents assaigs que es van realitzar es van observar resultats similars als anteriors en quan a la pèrdua del grup protector, es a dir que el catió s'allibera amb la mateixa facilitat que abans. En quan a la estereoselectivitat del procés, aquesta va resultar ser pitjor perquè es van obtenir dos productes de ciclació 5-*endo*, **172** i **175** en relació 2:3 (entrada 5 i 6, Taula 4). En el cas d'intentar la ciclació emprant KH per millorar la nucleofilia (entrada 7, Taula 4), es van obtenir resultats similars, així com quan es van emprar electròfils de iode amb el contranió no-nucleòfil.

La conclusió que es pot treure és que la presència de grups protectors tipus èter no són convenients alhora de realitzar aquestes reaccions de ciclació. D'altra banda, aquests grups protectors són els ideals en les anteriors etapes sintètiques per arribar fins als alquendiols d'interès degut a la seva compatibilitat amb els medis bàsics forts.

En cas de que el grup protector del hidroxil primari fos un silà **158**, es podia pensar a priori que la pèrdua d'aquest ja no seria tan senzilla per fet que ja no s'allibera un catió, tot i que en aquells casos que el contranió de l'electròfil fos nucleòfil és possible que si ho fes.

Quan es va assajar la ciclació amb iode es va observar que la reacció era bastant lenta i que al llarg del temps s'alliberava el grup protector però gairebé sempre es recuperava el producte de partida com a producte majoritari. El rendiment de la ciclació era molt baix i es van obtenir 2 isòmers com a conseqüència de la ciclació per el camí 5-*endo* **173** i **176** en relació 3:2 però amb molt baix rendiment.

En els altres assaigs realitzats amb electròfils amb contranió no nucleòfil com NIS o (IPy₂)BF₄ no s'observava pèrdua del grup protector però tampoc

reaccionava per donar els producte d'interès **173** o **176**, en els que també s'ha activat el grup fenilsulfanil.

Davant d'aquests resultats, creiem que en tots els substrats en que s'ha assajat la reacció de ciclació **142**, **154** i **158**, l'estat de transició que ha de conduir als productes de ciclació 5-*endo* no es el més afavorit energèticament, i que tot i variar les condicions experimentals, és molt difícil de canviar el curs de la reacció.

També resulta difícil de trobar una regla que expliqui l'estereoselectivitat observada pel que fa als tetrahidrofurans obtinguts. Quin és el motiu que fa que quan el grup protector és tritil s'obté un únic isòmer i en canvi quan és benzil o TBDPS s'obté una mescla gairebé al 50%, tenint en compte que el grup TBDPS presenta una voluminositat semblant a la del tritil.

3.5.2. Caracterització estructural.

L'assignació dels protons i carbonis es va dur a terme utilitzant les tècniques de RMN ^1H i ^{13}C i experiments bidimensionals.

Determinació de la regioselectivitat de la ciclació.

Per saber si s'havia produït ciclació es podia observar la desaparició dels protons olefínics en RMN ^1H i l'aparició d'una senyal en RMN ^{13}C corresponent a carboni unit a iode entre 25 i 30 ppm. També per integració dels protons aromàtics i pel desplaçament químic del carboni 2 cetàlic, que en cas de ser cetàlic es per sobre de 100 ppm i en cas de ser oxotiocetal es per sota de 100 ppm.

La regioselectivitat es va determinar analitzant les dades espectroscòpiques. En particular, la integració dels protons aromàtics que en cas de ciclació 6-*endo* eren 5 corresponents al grup SPh donat que s'havia perdut el grup protector del hidroxil primari mentre, que en la ciclació 5-*endo* presentava 15, 5, i 10 protons en el cas de tritil, benzil i TBDPS respectivament.

D'altra banda, i com és lògic els productes de ciclació 5-*endo* presentaven en cromatografia de capa fina uns R_fs molt superiors.

Elucidació de la configuració relativa.

En la reacció de ciclació es generen dos nous estereocentres en passar de dos carbonis amb hibridació sp² a sp³, junt amb un tercer estereocentre que s'ha anat conservant des de la primera etapa sintètica. Com és ben sabut els anells de cinc baules poden presentar multitud de conformacions, i resulta molt difícil de conèixer l'estereoquímica només amb les dades de constants d'acoblament. En el nostre cas es van observar desplaçaments químics i constants d'acoblament molt similars per a tots els compostos obtinguts tot i ser estereoisòmers diferents. Per tant és necessari d'ajudar-se de tècniques de RMN com l'efecte NOE.

En la bibliografia¹⁰⁴ es van trobar descrits compostos semblants, l'estereoquímica dels quals s'havia confirmat per tècniques de raigs X. En aquest article dedueix unes regles empíriques que es poden aplicar en el nostre cas.

Així quan el iode i el substituent del carboni 5 estan en disposició relativa *cis* els dos protons no-equivalents del carboni 4 es diferencien en més de 0.40 ppm en desplaçament químic, tanmateix quan són *trans* la diferència de desplaçament químic és menor de 0.20 ppm. Pel que fa a la disposició relativa

¹⁰⁴ D.R. Williams, Y. Harigaya, J. L. Moore, A. D'sa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2641.

dels substituents 2 i 3, quan aquesta és *trans* el desplaçament químic de H₂ és major de 5.0 ppm, mentre que quan és *cis* resulta menor de 5.0 ppm.

RO i I en *cis* => $\Delta\delta$ entre H-4 α i H-4 β > 0.40 ppm

H-2 i H-3 en *trans* => $\delta > 5.0$ ppm

RO i I en *trans* => $\Delta\delta$ entre H4 α i H4 β < 0.20 ppm

H-2 i H-3 *cis* => $\delta < 5.0$ ppm

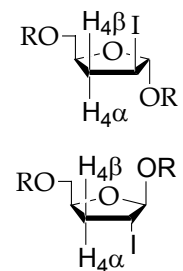


Figura 4

Com es pot veure en la Taula 5 el compost **171** amb grup protector tritil presenta els protons del carboni 4 a 2.69 ppm i 1.89 ppm, el que indica una diferència de 0.8 ppm. Aquesta diferència de desplaçament químic es correspon a una estructura on el iode i el grup protector es troben en relació *cis*. En canvi quan el grup protector es benzil, el producte majoritari **175** presenta els protons del carboni 4 a 2.29 ppm i 2.19 ppm, això indica una diferència en ppm de 0.10, el que conclou que el iode i el grup protector estan en relació *trans*.

L'estereoquímica de H₂ respecte H₃ es podia determinar mitjançant la constant d'acoblament entre aquest dos protons, que en ambdós casos es zero. Això només és possible si els protons es troben en relació *trans*, i es pot confirmar segons les regles abans esmentades ja que en tots els casos el desplaçament químic de H₂ es més gran de 5.0 ppm.

En ambdós casos les constants d'acoblament de la resta de protons són gairebé iguals i tant sols es diferencien en aquest aspecte del desplaçament químic. De totes maneres es va voler confirmar mitjançant experiments de NOE diferència del compost **171** (Figura 5).

Es va observar com a més destacable que el protó H_5 presentava NOE amb el protó $H_{4\alpha}$ (alfa perquè queda per la cara de sota del cicle), amb els protons H_6 i H_6' , i un NOE més petit amb H_3 . També presentava NOE el protó H_2 amb H_3 i amb $H_{4\beta}$, a més dels NOE entre protons geminals que no es mostren en la figura 4. D'entre els 2 protons H_4 , el protó $H_{4\beta}$ era el que presentava un desplaçament químic més alt, pel fet d'estar més pròxim espacialment al iode.

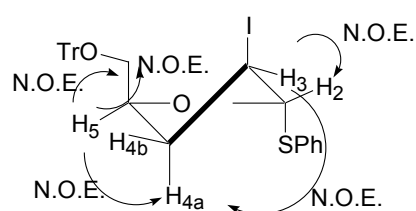
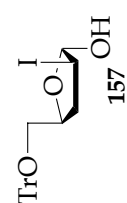
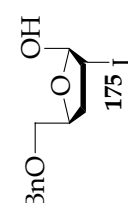
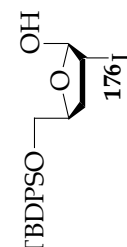
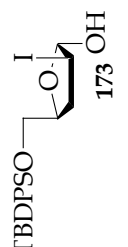


Figura 5

En els dos isòmers **173** i **176** amb grup protector TBDPS, existeix el mateix comportament, un isòmer amb diferència de desplaçament químic de $H_{4\alpha}$ i $H_{4\beta}$ gran i l'altre a l'inrevés 0.63 ppm i 0.15 ppm respectivament tot i presentar constants d'acoblament molt similars.

		2	3	4 α	4 β	5	6	6'
 <p>157</p>	RMN ¹ H δ (en ppm)	5.18	4.08	1.89	2.69	4.32	3.71	3.47
	Constants d'acoblament		5.7 Hz	14.1 Hz 6.3 Hz	14.1 Hz 9.8 Hz 5.7 Hz	Multip.	12.0 Hz	12.0 Hz
	RMN ¹³ C δ (en ppm)	109.5	26.4	35.1		79.0		66.2
 <p>175</p>	RMN ¹ H δ (en ppm)	5.28	4.12	2.19	2.29	4.53	3.63	3.36
	Constants d'acoblament		5.7 Hz	14.1 Hz 6.0 Hz 1.5 Hz	14.1 Hz 9.3 Hz 5.7 Hz	Multip.	9.6 Hz 6.9 Hz	9.6 Hz 7.2 Hz
	RMN ¹³ C δ (en ppm)	110.3	25.4	38.0		78.6		73.3
 <p>176</p>	RMN ¹ H δ (en ppm)	5.63	4.14	2.34	2.49	4.50	3.95	3.74
	Constants d'acoblament		5.7 Hz	14.4 Hz 6.4 Hz 1.2 Hz	14.4 Hz 8.8 Hz 5.7 Hz	Multip.	10.0 Hz 5.6 Hz	10.0 Hz 6.8 Hz
	RMN ¹³ C δ (en ppm)	105.4	28.8	38.0		80.1		67.5
 <p>173</p>	RMN ¹ H δ (en ppm)	5.69	4.14	2.26	2.89	4.50	3.85	3.77
	Constants d'acoblament		1.2 Hz	8.0 Hz 4.0 Hz 1.2 Hz	14.4 Hz 8.0 Hz 8.0 Hz	Multip.	10.0 Hz 5.6 Hz	10.0 Hz 6.8 Hz
	RMN ¹³ C δ (en ppm)	106.1	25.5	37.6		79.2		65.6

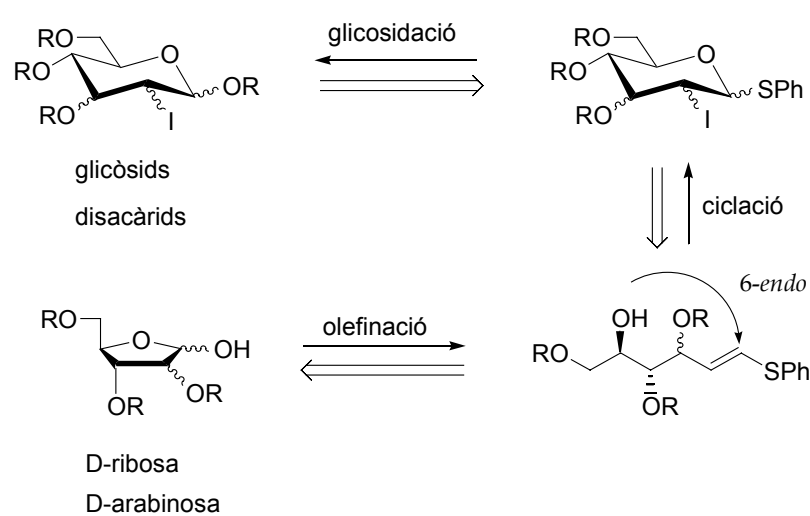
4. CAPÍTOL II

4. SÍNTESI DE 2'-DESOXIOLIGOSACÀRIDS A PARTIR DE PENTOSES.

4.1. ESQUEMA RETROSINTÈTIC.

Un segon objectiu d'aquest treball consistia en desenvolupar un nou mètode de síntesi de 2-desoxi-2-iodo-glicòsids i 2-desoxi-2-iodo-disacàrids com a productes intermedis per a la síntesi de 2-desoxi-glicòsids i 2-desoxi-2-disacàrids. Per això es pretén utilitzar una aproximació sintètica basada també en l'ús de 2-desoxi-2-iodo-1-tio-glicòsids com a dadors de glicosil, i en la seva preparació mitjançant la ciclació intramolecular de tetrahidroxi-hexenil-sulfurs induïda per iode (Esquema 55).

Per tal d'obtenir els dadors de glicosil desitjats s'ha de produir una ciclació *6-endo* que, com hem vist al capítol anterior, està afavorida segons les regles de Baldwin.



Esquema 55

D'altra banda, Mukaiyama¹⁰⁴ havia demostrat que la ciclació intramolecular d'hidroxi-enolèters conduïa als corresponents glicòsids a través d'una ciclació induïda per iode. De manera similar al capítol anterior es va elegir el grup fenilsulfanil com a substituent del doble enllaç primerament per dirigir la regioselectivitat de la ciclació, i en segon lloc perquè aquest grup pot actuar com a grup sortint en l'etapa posterior de glicosidació.

El iode present al tioglicòsid en C-2 ha de permetre un bon control de l'estereoselectivitat en la reacció de glicosidació degut al seu gran volum i polaritzabilitat. La posterior eliminació d'aquest heteroàtom en condicions radicalàries conduirà a un 2-desoxiglicòsid o a un 2-desoxidisacàrid.

Els tetrahidroxi-hexenil-sulfurs es poden obtenir mitjançant una reacció d'olefinació de carbohidrats^{105,106} convenientment protegits, i en el nostre cas es va decidir estudiar en primer lloc la utilització de D-arabinosa i D-ribosa com a materials de partida.

4.2. SÍNTESE DE TETRAHIDROXI-HEXENIL-SULFURS DE FENIL A PARTIR DE PENTOSE MITJANÇANT REACCIONS D'OLEFINACIÓ.

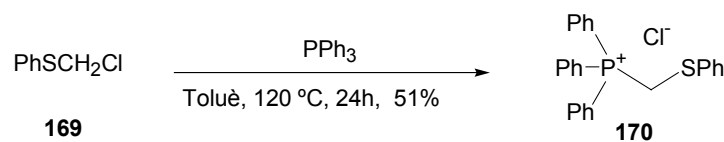
4.2.1. Síntesi dels reactius d'olefinació.

¹⁰⁴ K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 1525.

¹⁰⁵ a) A. Glanis, K. Sadhoff, *Carbohydr. Res.* **1987**, 17, 201. b) T. Hak, A. Glanis, K. Sadhoff, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 2, 167. c) N. Frick, T. Knulle, K. R. Shmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 435. d) B. V. Rao, S. Lahiri, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 975.

¹⁰⁶ K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 683.

Per tal de realitzar les reaccions d'olefinació (Wittig, Wittig-Horner i Horner-Wadsworth-Emmons) es van preparar en primer lloc els reactius fosforats necessaris. La sal de fosfoni **170** necessària per realitzar la reacció de Wittig, es va preparar seguint un mètode general de síntesi¹⁰⁷ de sals de fosfoni, per reacció de sulfur de clorometil-fenil **169** amb trifenilfosfina en toluè com a dissolvent i a reflux durant 24 hores (Esquema 56). Es va obtenir **170** amb un rendiment moderat del 51%, però cal tenir en compte que aquest tipus d'halogenurs d'alquil es degraden amb facilitat i com a conseqüència disminueix el rendiment de la seva síntesi.

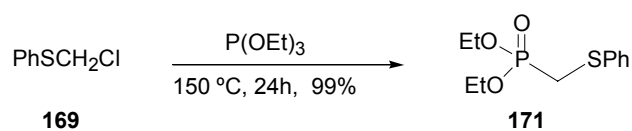


Esquema 56

El fosfonat **171** necessari per portar a terme la reacció de Horner-Wadsworth-Emmons es va preparar segons la reacció de Michaelis-Arbuzov descrita en la bibliografia¹⁰⁸. Aquesta reacció consisteix en fer reaccionar un l'halogenur d'alquil **169** i trietilfosfit que alhora realitza la funció de dissolvent, per donar **171** amb un rendiment quantitatiu (Esquema 57).

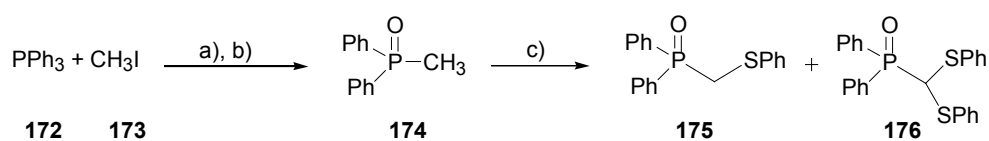
¹⁰⁷ A. I. Vogel, B. S. Furniss, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (3era Edició) Addison-Wesley Pub Co.

¹⁰⁸ J. R. Hauske, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1979**, *14*, 2472.



Esquema 57

L'òxid de fosfina **175**, necessari per realitzar la reacció de Wittig-Horner¹⁰⁹, es va preparar en tres etapes seguint un procediment descrit. Primerament es va sintetitzar l'òxid de fosfina **174**, fent reaccionar trifenilfosfina i iodur de metil en toluè per obtenir la sal de fosfoni corresponent, i per posterior tractament amb NaOH/H₂O es va obtenir **174** amb un rendiment del 59% per a les dues etapes. L'òxid de fosfina obtingut **174** es va tractar amb n-BuLi en THF per formar el carbanió i posteriorment es va fer reaccionar amb disulfur de difenil, com a font de sofre electròfil. La reacció va ser molt ràpida i com a producte majoritari no s'obtingué l'òxid de fosfina desitjat **175** sinó **176** com a resultat de la reacció del nou òxid de fosfina **175** que es forma, el qual és més àcid que no pas **174** obtenint-se així **176** per incorporació d'un segon grup fenilsulfanil (Esquema 58).



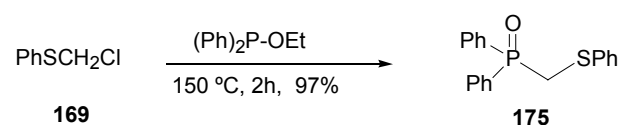
a) Toluè, 110 °C, 3.5 h

b) NaOH, H₂O, 100 °C, 59%

c) n-BuLi, PhSSPh, THF, -78 °C a t.a., 1/2 h, 27%

Esquema 58

Donat que el rendiment de la reacció era molt baix, es va aplicar un altre procediment que consistia en preparar **175** en una sola etapa¹⁰⁹, fent reaccionar l'halogenur d'alquil **169** amb el fosfinit. Aquesta reacció és bastant similar a la reacció de Michaelis-Arbuzov, i va tenir lloc amb un excel.lent rendiment del 97% partint d'ambdós reactius comercials (Esquema 59).



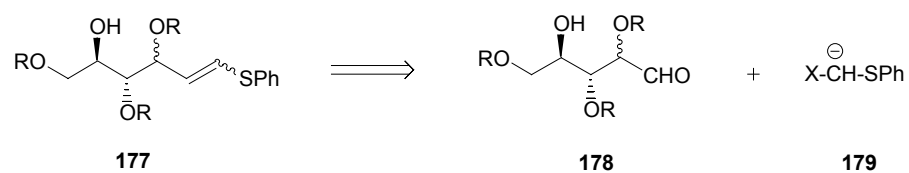
Esquema 59

4.2.2. A partir de tri-*O*-benzil-*D*-arabino-furanosa.

En el capítol anterior els polihidroxi-pentenil-sulfurs de fenil es van obtenir per reacció de sintons de tres carbonis (glicidol o gliceraldehid) amb un sintó de dos carbonis (tioacetilè), seguit d'una reacció de reducció de l'acetilè per obtenir el doble enllaç (Esquemes 40 i 49).

Donat que totes les pentoses són accessibles vam pensar que el procediment més directe era preparar tetrahidroxi-hexenil-sulfurs de fenil mitjançant l'olefinació del grup carbonil per tal d'allargar la cadena en un carboni i introduir al mateix temps el grup fenilsufanil (Esquema 60).

¹⁰⁹ J. I. Grayson, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2263.



Esquema 60

Vam considerar doncs, les reaccions d'olefinació de tipus Wittig i Peterson per tractament de les pentoses amb reactius del tipus X-CH₂SPh. Aquests reactius, bé siguin ilurs (Wittig), carbanions estabilitzats per grups fosforil o silil adjacents, requereixen per a la seva formació de condicions molt bàsiques. Aquest fet s'ha de tenir en compte alhora d'escollir el grup protector perquè hi sigui compatible, com ara els de tipus èter.

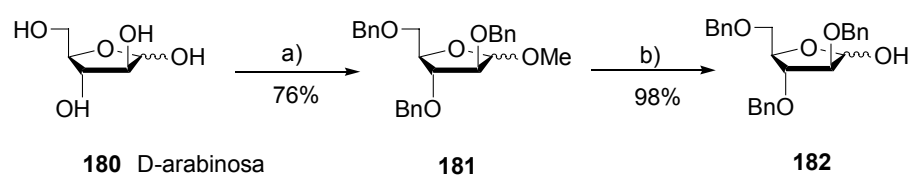
Així doncs, la D-arabinosa es va transformar en l'*arabino*-furanòsid de metil en forma de mescla anomèrica, per reacció amb MeOH/HCl en condicions de control cinètic, seguint un procediment descrit per van Boom¹¹⁰ on el HCl sec es va generar per reacció del clorur d'acetil amb MeOH (Esquema 61). La reacció de l'*arabino*-furanòsid de metil amb bromur de benzil en medi bàsic va donar el compost tribenzilat **181** amb un rendiment del 76% per al conjunt de les dues etapes.

Als espectres de RMN de ¹H i de ¹³C dels compostos **181a** i **181b** s'observaren els senyals corresponents a 30 protons aromàtics (15 per cada

¹¹⁰ P. A. M. Van der Klein, G. A. Van der Marel, J. H. Van Boom, *Synthesis* **1991**, 347.

anòmer), el metil d'ambdós anòmers a 3.30 i 3.37 ppm, els dos protons anomèrics a 4.72 ppm (β) i a 4.93 ppm (α), i els carbonis anomèrics a 107.1 ppm (β) i 101.7 ppm (α).

Posteriorment es van hidrolitzar la mescla dels glicòsids de metil **181a** i **181b** amb àcid acètic (Esquema 61) amb un rendiment gairebé quantitatiu per donar la furanosa **182** en forma de mescla d'anòmers i amb el quals es realitzaran els assaigs d'olefinació. Els productes **182a** i **182b** ja no presentaven els senyals corresponents als grups metil com es va comprovar per RMN de ^1H i ^{13}C .



- a) 1. CH_3COCl cat., MeOH, t.a., 12h. 2. NaH, BnBr, THF, t.a., 24h.
b) CH_3COOH 80%, reflux, 24h.

Esquema 61

Les reaccions models d'olefinació han estat extensament estudiades sobretot en aldehids i cetones no gaire complexos estructuralment. En el cas de carbohidrats han estat també molt estudiades malgrat que existeixen problemes deguts a la seva complexitat estructural, i sobretot al fet de tenir estereocentres

en el carboni α al carbonil. Això comporta que els rendiments siguin menors i la possibilitat de que es donin altres reaccions no desitjades.

4.2.2.1. Reaccions d'olefinació.

Quan es va assajar la reacció de Wittig¹¹¹ amb l'arabínosa protegida **182** a temperatura ambient amb NaH com a base i DMF com a dissolvent, es va recuperar el producte de partida (entrada 1, Taula 6). Aquest resultat no és estrany si tenim en compte que l'ilur no és del més reactius en comparació amb altres carbanions que s'utilitzen en reaccions de Wittig modificades.

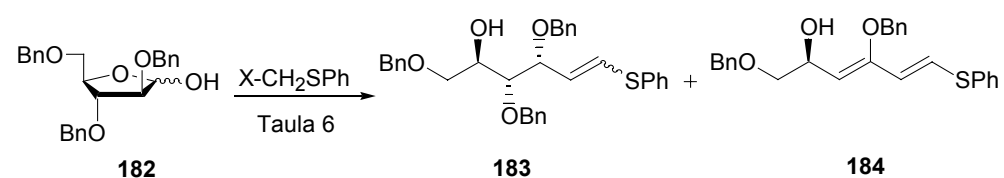
Quan la reacció es va portar a terme en unes condicions similars amb THF com a dissolvent i n-BuLi com a base, es va observar la formació d'un nou producte tot i que després de 24h a temperatura ambient la conversió no era total (entrada 3, Taula 6). El producte obtingut va ser el diè **184**, el qual es generà com a resultat d'una reacció d'olefinació i una reacció d'eliminació d'alcohol benzílic.

Un resultat similar ja havia estat descrit per alguns autors^{112,113}, els quals suggereixen que aquesta eliminació té lloc prèviament a la reacció d'olefinació formant-se un aldehyd- α,β insaturat en primera instància, i la posterior reacció de Wittig donava el diè **184** (Esquema 62).

¹¹¹ T. J. Lee, *Tetrahedron* **1985**, 26, 4995.

¹¹² A. B. Reitz, A. D. Jordan, Jr., B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4800.

¹¹³ V. Constantino, C. Imperatore, E. Fattorusso, A. Mangoni, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8185.



Esquema 62

Taula 6. Assaigs de reaccions d'olefinació per al substrat **182** amb X-CH₂SPh

Ent.	Sub	X	Eq. X	Base	Disolv.	Temp. (°C)	t (h)	Prod.	Rend. (%)	(Z:E)
1	182 ^a	Ph ₃ P	1.3	NaH	DMF	0-t.a.	8	-	-	-
2	182	Ph ₃ P	2.5	^t BuO	THF	reflux	24	184	29	-
3	182	Ph ₃ P	3.0	BuLi	THF	0-t.a.	24	184	45	-
4	182 ^a	(EtO) ₂ PO	1.3	NaH	èter	-78-t.a.	24	183	27	0:1
5	182 ^a	(EtO) ₂ PO	1.3	NaH	èter	reflux	3	183	-	0:1
6	182 ^a	(EtO) ₂ PO	1.3	NaH	THF	reflux	3	183	-	0:1
7	182	(EtO) ₂ PO	2.1	LDA	THF	-78-t.a.	24	183	23	0:1
8	182 ^a	Me ₃ Si	1.3	BuLi	THF	-78-t.a.	5	183	61	3:2
9	182 ^a	Me ₃ Si ^b	1.3	BuLi	THF	-78-t.a.	12	-	-	-
10	182	Ph ₂ PO	4.1	BuLi	THF	-78-t.a.	16	183	80	1:5

^aEl substrat **182** es va tractar amb 1 eq. de LDA. ^bEn presència de CeCl₃.

Als espectres de RMN de ¹H de **184** es van observar els senyals corresponents a 15 protons aromàtics i 11 d'alifàtics, dels quals 3 eren olefínics, tots ells com a dobles a 6.48, 5.98 i 5.07 ppm. Els 8 protons restants corresponien a 4 protons benzílics, H_{6a} i H_{6b}, H₅ com a multiplet i un protó hidroxílic.

Per RMN de ^{13}C es van assignar els carbonis amb l'ajut de tècniques de correlació de nuclis, concretament gHSQC. Com a més significatiu destaquen els senyals dels 4 carbonis olefínics 152.6, 130.4, 120.7, i 116.5 ppm, el primer d'ells quaternari, corresponents a C-3, C -1, C-2 i C-4 respectivament. La resta de senyals es van atribuir als carbonis d'aromàtic, a C-6, C-5, i 2 carbonis benzílics, tots ells en la zona de carbonis alifàtics.



Esquema 63

Aquest resultat es pot explicar considerant la basicitat de l'ilur (tot i que és menys bàsic que carbanions emprats normalment en altres reaccions d'olefinació), de la qual és responsable el volum dels tres anells aromàtics units a

fòsfor. Creiem que aquest factor és el responsable de la preferència de l'ilur a actuar com a base, abstractant un protó en α al carbonil i causar l'eliminació enlloc d'addicionar-se al carbonil. L'addició al carbonil no deu estar afavorida si tenim en compte la voluminositat de l'ilur i que el substrat està ramificat en α amb el conseqüent impediment estèric creat. Un cop format l'aldehid α,β -insaturat **185**, el substrat és pla degut a la conjugació, i ja es pot donar l'atac de l'ilur sobre el carbonil sense impediments, tot i que **185** és menys reactiu degut a la conjugació (Esquema 63).

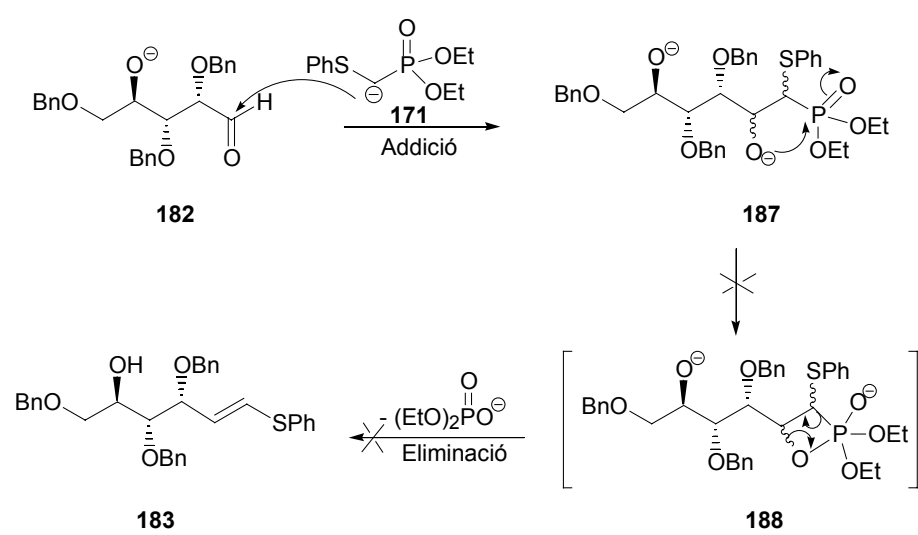
La reacció d'olefinació emprant fosfonats rep el nom dels autors que la van donar a conèixer Horner-Wadsworth-Emmons o HWE^{108,114}. En aquesta reacció el fosfonat ha de reaccionar primerament amb una base forta per donar un carbanió, el qual acaba addicionant-se a un carbonil. Com a tal, aquest carbanió és més reactiu que l'ilur corresponent i pot donar lloc a reaccions d'olefinació que en el cas de l'ilur resultaven infructuoses, i/o permet treballar en condicions més suaus de temperatura. Un altre avantatge de tipus pràctic que presenta és la formació d'un fosfat com a subproducte, el qual és soluble en aigua i per tant la seva eliminació és més senzilla en comparació amb l'òxid de trifenilfosfina que es genera en la reacció de Wittig com a subproducte.

En els diferents assaigs que es van realitzar a baixa temperatura (-78 °C), es va observar per CCP la completa desaparició de l'hemiacetal de partida **182**, el que confirmava l'alta reactivitat del carbanió. Però el producte majoritari obtingut no va ser en cap cas l'olefina d'interès **183** sinó una mescla de productes que no es van poder separar ni caracteritzar. Aquests productes obtinguts

¹¹⁴ a) W. S. Wadsworth, W.D. Emmons, *J. Org. Chem.* **1961**, *8*, 1733. b) E. J. Corey, J. I. Shulman, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 777. c) M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak, A. Chęczyńska, A. Zatorski, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2967.

semblaven correspondre a intermedis de reacció **187** la qual cosa indica que la reacció no s'havia completat i que mancava l'eliminació de dietil fosfat que acabés donant l'olefina **183** (Esquema 64). Aquest fet s'havia comprovat per RMN de ^1H i ^{13}C del cru de reacció on es podia observar la desaparició dels senyals de protons anomèrics i l'aparició de nous senyals en forma de doblet que indicava l'acoblament carboni-fòsfor els quals no corresponien al fosfonat de partida **171**.

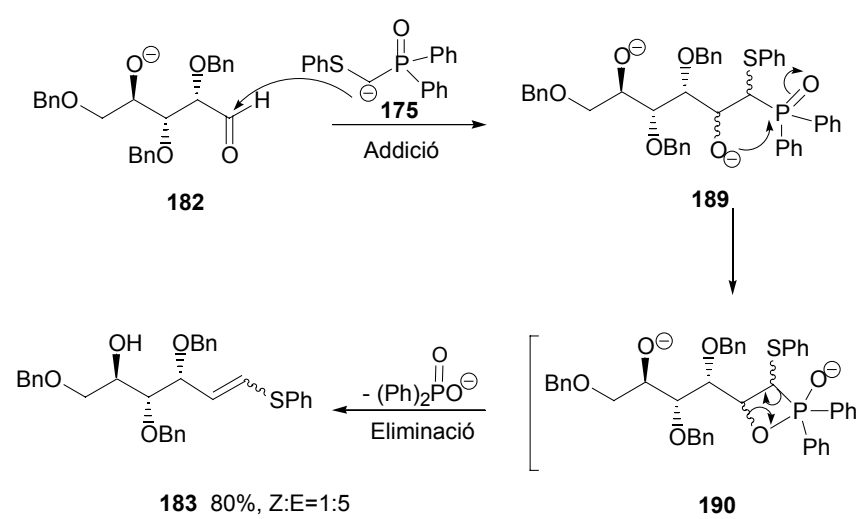
Es va intentar forçar les condicions de reacció perquè aquesta es completés, però a reflux d'èter no es va millorar el rendiment, i en cas d'emprar THF com a dissolvent, de punt d'ebullició més elevat, es van obtenir productes de descomposició parcial de l'intermedi.



Esquema 64

En el millor dels casos es va aconseguir el compost **183** amb un 27% de rendiment, emprant èter com a dissolvent i NaH com a base. La reacció va ser estereoselectiva donant exclusivament l'isòmer *E* (entrades 4-7, Taula 6). A l'espectre de RMN de ^1H del producte **183** es va observar, com a dades més significatives, la presència de dos protons d'alquè que apareixien a 6.46 ppm (doblet) i 5.87 ppm (doble doblet), amb una $J=15.2$ Hz característica d'una enllaç disubstituit *trans*.

Es va assajar a continuació la reacció de Wittig-Horner^{109,115}, la qual es caracteritza per emprar carbanions estabilitzats per un òxid de fosfina, de basicitat similar als carbanions estabilitzats per fosfonats. El subproducte obtingut és difenil fosfinat, i al igual que en la reacció de HWE és soluble en aigua i per tant fàcil de separar del cru de reacció (Esquema 65).



¹¹⁵ a) C. Earnshaw, J. I. Grayson, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1506. b) J. I. Grayson, S. Warren, A. T. Zaslona, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1987**, 967. c) J. Clayden, S. Warren, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 241.

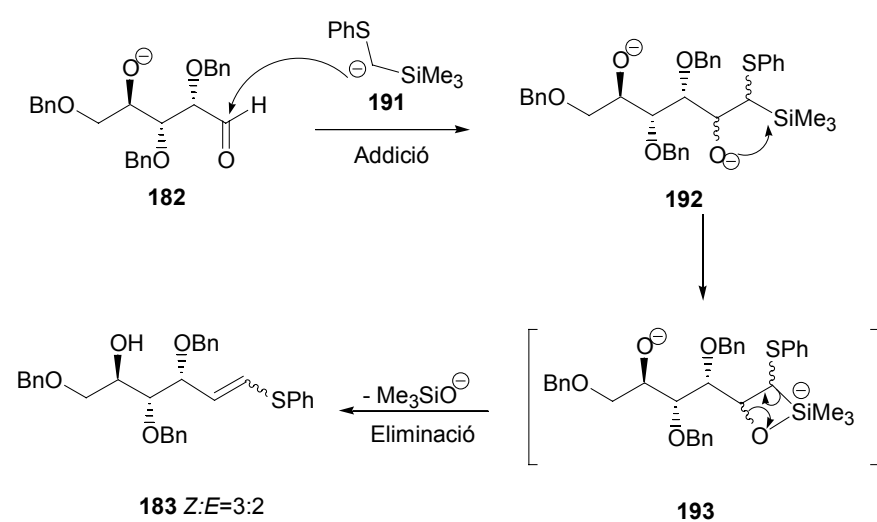
Quan es va fer reaccionar l'arabinosa **182** amb 4 mols de l'òxid de fosfina **175** a temperatura ambient durant una nit es va obtenir l'alquè **183** amb un 80% de rendiment com una mescla d'isòmers $Z:E=1:5$ (entrada 10, Taula 6). El rendiment es pot considerar bastant alt tenint en compte el substrat és un carbohidrat, no obstant la reacció no va ser tan estereoselectiva com en el cas en que s'empraven fosfonats. Tanmateix, les reaccions amb òxids de fosfina són complementàries de les de HWE, em tant en quan es poden utilitzar amb reactius fosforil no-estabilitzats (Esquema 65).

Els isòmers *E* i *Z* van resultar inseparables, però es van poder diferenciar per RMN de ^1H ja que en l'isòmer majoritari *Z* el valor de la constant d'acoblament dels protons olefínics era de 9.3 Hz mentre que la de l'isòmer *E* era de 15.2 Hz.

En la reacció de Peterson¹¹⁶ el carbanió emprat està estabilitzat per l'àtom de silici. Aquest fet implica que la reactivitat del carbanió ha de ser major degut a que l'àtom de silici no es capaç d'estabilitzar tant com el fòsfor. Aquesta reacció també presenta l'avantatge de que el subproducte Me_3SiOH que es forma és molt volàtil, facilitant la posterior purificació.

Quan es va assajar la reacció de **182** amb $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{SPh}$ i $n\text{-BuLi}$ com a base a -78°C ja es va observar reacció, i al cap de 5 hores a temperatura ambient la reacció s'havia completat per donar el producte **183**. El rendiment obtingut va ser del 61%, però en aquest cas la reacció va ser poc estereoselectiva $Z:E=3:2$, amb l'isòmer *Z* com a producte majoritari, la qual cosa no era d'estranyar tractant-se d'un carbanió no-estabilitzat (entrada 8, Taula 6).

¹¹⁶ F. Chen, B. Mudryk, T. Cohen, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3291.

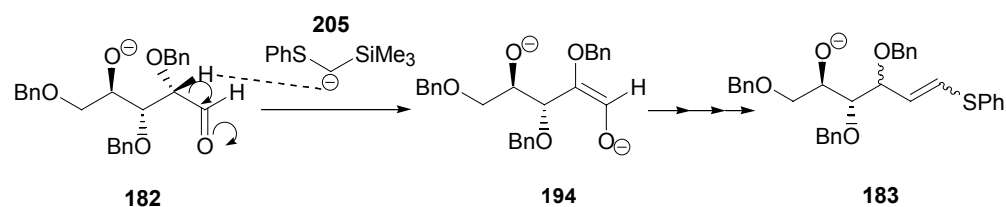


Esquema 66

L'àtom de silici no es capaç d'estabilitzar tant els carbanions com ho fa el de fòsfor, degut que és més electropositiu, i per tant els fa més reactius. Els carbanions poc estabilitzats impliquen un major control cinètic de la reacció, degut a que la seva alta reactivitat impedeix la reversibilitat del procés impedit l'equilibració cap al producte termodinàmicament més estable, que normalment és l'isòmer *E*. En aquest cas, obeint aquesta regla, s'obté més proporció de l'isòmer *Z* en comparació amb les altres reaccions en què el carbanió estava estabilitzat per fòsfor.

Per RMN de ^1H i ^{13}C del cru de reacció es van observar senyals que es corresponien a l'epimerització parcial de **183**. Aquesta epimerització s'ha de produir anteriorment a l'olefinació, i és fruit de l'enolització del carbonil la qual té lloc quan la base abstruïu un protó en α al carbonil en una reacció que és d'equilibri, i com a conseqüència es forma un enolat on el carboni α presenta

hibridació sp^2 . En aquest equilibri es pot tornar a recuperar el protó, i el carboni α passa a tenir hibridació sp^3 altra vegada, però perdent l'activitat òptica perquè l'entrada d'aquest protó es dona per les dues cares indistintament, i no existeix cap element de control que afavoreixi una cara enfront a una altra (Esquema 67).



Esquema 67

Aquesta epimerització observada creiem que és fruit de la forta basicitat del carbaní emprat en comparació amb els carbanions estabilitzats per fòsfor. Per tal d'evitar aquesta epimerització parcial i així millorar el rendiment, es va assajar la mateixa reacció però en presència de $CeCl_3$. En la bibliografia està descrit que la presència de $CeCl_3$ condueix a la formació d'un organometàlic de ceri, aconseguint rebaixar la basicitat del carbaní¹¹⁷. Quan es va aplicar al substrat **182** no es va observar reacció i es va recuperar el producte de partida inalterat, tot i que sí es va observar que s'havia format el carbaní de ceri. Aquest resultat és conseqüència de la disminució de la nucleofília (paralela a la disminució de la basicitat), i tot i que en substrats més simples la reacció té lloc,

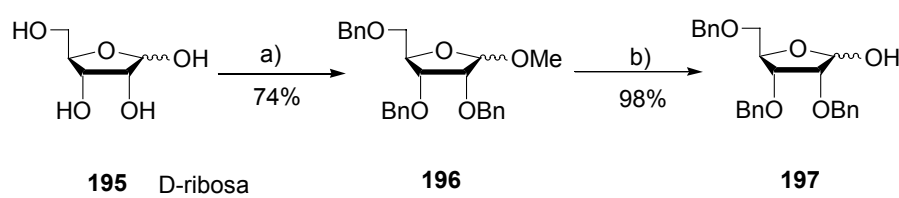
¹¹⁷ a) C. R. Johnson, B. D. Tait, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281. b) B. Mudryk, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3856. c) F. Chen, B. Mudryk, T. Cohen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12793.

no és així quan es tracta de substrats amb ramificacions en α al carbonil com és el nostre cas, degut al impediment estèric existent.

Com a resultat d'aquest estudi es va poder concloure que el millor procediment per realitzar l'olefinació de **182** per tal d'obtenir l'alquè **183** és la reacció de Wittig-Horner (entrada 10, Taula 6).

4.2.3. A partir de tri-*O*-benzil-*D*-ribo-furanosa.

De la mateixa manera que quan es va partir de *D*-arabínosa, i seguint el procediment descrit per Fletcher¹¹⁸, es va fer reaccionar *D*-ribosa amb H₂SO₄ en MeOH obtenint el *ribo*-furanòsid de metil en forma de mescla d'anòmers. La posterior reacció amb bromur de benzil en medi bàsic va conduir al producte **196** amb un rendiment del 74% per al conjunt de les dues etapes (Esquema 68).



a) 1. H₂SO₄ cat., MeOH, 4 °C, 16h. 2. NaH, BnBr, THF, t.a, 24h.
b) CH₃COOH 80%, reflux, 12h.

Esquema 68

¹¹⁸ R. Baker, H.G. Fletcher Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 26, 4605.

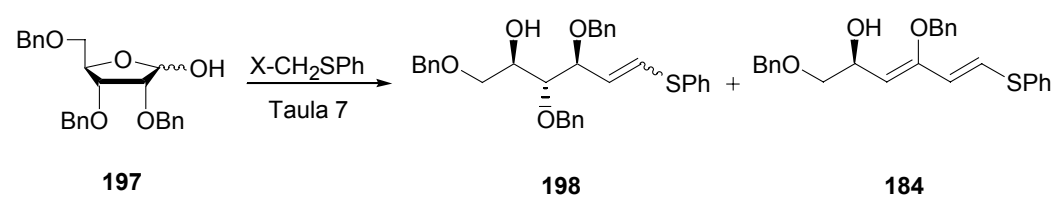
Per RMN de ^1H i de ^{13}C es van observar els senyals que indicaven la presència de 30 protons aromàtics (15 per cada anòmer), els metils d'ambdós anòmers **196a** i **196b** a 3.51 ppm, els protons anomèrics a 4.92 ppm (α) i 4.90 ppm (β), i els carbonis anomèrics a 106.0 ppm (β) i 102.3 ppm (α).

Posteriorment es va hidrolitzar el glicòsid de metil **196** amb àcid acètic per donar la ribosa **2197** en forma de mescla d'anòmers, amb un rendiment gairebé quantitatiu. L'espectre de RMN de ^1H i ^{13}C confirmà la formació de **197a** i **197b** per l'absència dels senyals corresponents als OMe, i la presència de nous senyals corresponents a carbonis anomèrics a 96.1 i 100.2 ppm.

4.2.3.1 Reaccions d'olefinació

A partir del derivat de D-ribosa **197** es van realitzar diferents assaigs d'olefinació de manera similar als que s'havia fet anteriorment a partir de D-arabinosa.

Com ja va passar amb el derivat d'arabinosa, la reacció de Wittig amb la sal de fosfoni **170** i n-BuLi en THF, es va obtenir el producte d'eliminació **184** (entrada 1, Taula 7). Com ja s'ha discutit amb anterioritat, aquest resultat és conseqüència d'una eliminació d'alcohol benzílic i posterior reacció de Wittig de l'aldehid α,β -insaturat intermèdi (Esquema 63).



Esquema 69

Taula 7. Reaccions d'olefinacions de **197** amb X-CH₂SPh.

Ent.	Sub	X	Eq. X	Base	Disolv	Temp (°C)	t (h)	Prod.	Rend (%)	(Z:E)
1	197	Ph ₃ P	4.0	BuLi	THF	-78-t.a.	12	184	-	-
2	197^a	(EtO) ₂ PO	1.3	NaH	èter	-78-refl.	3	198	15	0:1
3	197^a	(EtO) ₂ PO	1.3	BuLi	THF	-78-t.a.	3	198	18	0:1
4	197^a	Me ₃ Si	1.3	BuLi	èter	-78-t.a.	3	198	48	3:2
5	197	Ph ₂ PO	4.3	BuLi	THF	-78-t.a.	12	198	35	1:4
6	197	Ph ₂ PO	4.3	BuLi	THF	-78-refl.	12	198	50	1:3
7	197	Ph ₂ PO	4.3	BuLi	THF	-78-refl.	48	198	72	2:7

^a El substrat **2197** es va tractar amb 1 eq. de base

La reacció de **197** amb el fosfonat **171** (HWE) va donar uns resultats similars als obtinguts quan es partia del derivat de l'arabinosa. Els rendiments van ser fins i tot inferiors, sense poder superar en cap cas el 20%. La reacció també va ser altament estereoselectiva donant lloc exclusivament a l'isomer *E* (entrada 2 i 3, Taula 7). El comportament de la reacció observat va ser el mateix que en el derivats de D-arabinosa **182**: formació dels intermedis estables amb facilitat, i dificultat per a donar l'eliminació de fosfat que condueix a l'olefina d'interès (Esquema 64).

Per RMN de ^1H es va observar la presència dels senyals corresponents a alquè que apareixien a 6.54 ppm (doblet) i 5.94 ppm (doble doblet), amb una $J=15.1$ Hz indicant que es tractava de l'isòmer *E*.

El millor resultat quan a rendiment es va obtenir amb la reacció de Wittig-Horner i l'òxid de fosfina **175** (entrada 5, 6 i 7, Taula 7). El rendiment es va anar millorant successivament a mesura que s'augmentava la temperatura i s'allargava el temps de reacció. Així, el millor resultat es va obtenir després de 48 hores a reflux de THF amb un 72% de rendiment per a **198**, sense observar en cap cas la formació de productes secundaris, i l'estereoselectivitat *Z/E* va ser de 2:7 (entrada 7, Taula 7).

En la reacció de Peterson amb **197** seguint les condicions estàndard, es va aconseguir un rendiment del 48%, inferior en comparació amb el cas del derivat **182** (D-arabinosa), i una estereoselectivitat idèntica, és a dir *Z:E*=3:2 (entrada 4, Taula 7). En aquest cas també es va observar epimerització parcial, la qual cosa confirma l'extrema basicitat dels carbanions estabilitzats per silici (Esquema 67).

Els isòmers *E* i *Z* de **198** també van resultar inseparables, però es van poder diferenciar per RMN de ^1H mitjançant el valor de la constant d'acoblament entre els protons olefínics que en l'isòmer majoritari *Z* era 9.6 Hz mentre que la de l'isòmer *E* era de 15.1 Hz.

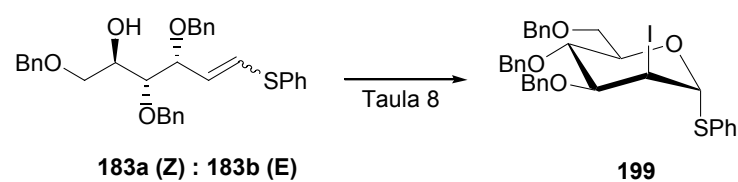
4.3. ESTUDI DE LA REACCIÓ DE CICLACIÓ DE TETRAHIDROXI-HEXENIL-SULFURS DE FENIL INDUÏDA PER REACTIUS DE IODE ELECTRÒFIL.

4.3.1. Ciclació dels derivats de tri-*O*-benzil-*D*-arabino-furanosa **183a** i **183b**.

Com ja s'ha comprovat en el capítol anterior, la reacció de ciclació en polihidroxipentenil-sulfurs de fenil pel camí *6-endo* sembla estar afavorida respecte el *5-endo*. En aquests context, es pretén dur a terme una ciclació induïda per iode electròfil (I^+) com a via per obtenir 2-desoxi-2-iodo-tioglicòsids. Com ja s'ha vist al capítol anterior, el grup SPh es pot activar en presència de I^+ , la qual cosa obliga a afinar molt acuradament les condicions de reacció.

Quan es va tractar l'isòmer *E* **183b** amb KH i I_2 en èter etílic a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (entrada 1, Taula 8), es va obtenir **199** amb un 61% de rendiment com únic isòmer, i no es va observar activació de SPh. Quan es va partir, però, de la mescla **183a** i **183b** (entrada 2, Taula 8) i en les mateixes condicions de reacció, va ser necessari augmentar la temperatura i allargar el temps de reacció ja que no es va consumir completament el producte de partida. Malauradament, la utilització de condicions més dràstiques va provocar l'activació del grup SPh. Semblava, així doncs, que l'alquè *Z* és menys reactiu a la ciclació.

Quan es va emprar I_2 com a electròfil, $NaHCO_3$ com a base i CH_3CN com a dissolvent (entrada 4, Taula 8), es va observar la formació d'una mescla complexa de productes que atribuïm a l'activació del grup SPh i que va fer decaure el rendiment fins al 18%. En aquest cas tampoc es va observar ciclació de l'isòmer *Z*.



Esquema 70

Taula 8. Ciclació dels compostos **183a** i **183b** en presència de reactius electròfils de iode.

Ent.	Substrat	Elect.	Dissolv.	Base	Temp. (C)	t(h)	Prod.	Rend. (%)
1	183b	I ₂	èter	KH	-78	1	199	61
2	183a:183b =3:2	I ₂	èter	KH	-78 a t.a	2	199	41
3 ^a	183a:183b =3:2	I ₂	èter	KH(excés)	-78 a t.a.	14	a	-
4	183a:183b =3:2	I ₂	CH ₃ CN	NaHCO ₃	-30-t.a	16	199	18
5	183a:183b =1:5	NIS	CH ₃ CN	NaHCO ₃	-30 a t.a	16	199	60
6 ^a	183a:183b =1:5	NIS	CH ₃ CN		-30 a t.a	3	a	-
7 ^a	183a:183b =1:5	I(Py) ₂	CH ₃ CN		-30 a t.a.	3	a	-
8 ^a	183a:183b =1:5	NIS	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	-78 a t.a.	16	a	-

^a Es va observar mescla complexa de productes

Quan es va utilitzar NIS com agent electròfil en les mateixes condicions (entrada 5, Taula 8), es va obtenir **199** amb un rendiment del 60%. El senyal de l'espectre de RMN de ¹H corresponent a alquè, amb una J=9.3 Hz, indicava que l'isòmer Z **183a** no havia ciclat. Per altra banda l'activació de SPh va ser menys important.

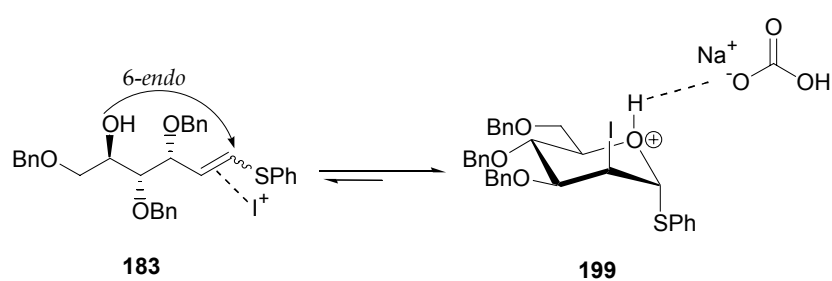
En absència de base (NaHCO₃) en CH₃CN com a dissolvent i emprant com electròfil NIS o I(Py)₂BF₄ indistintament (entrades 6 i 7, Taula 8), va proporcionar

una mescla complexa de productes entre els quals es trobava **199**. Pensant que aquestes reaccions no desitjades s'havien produït pel fet de no treballar a baixa temperatura, es va emprar com a dissolvent CH_2Cl_2 (entrada 8, Taula 8), començant la reacció a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. En aquestes condicions la reacció no es va completar totalment i va ser necessari augmentar la temperatura, però aquest augment va comportar la formació de mescles complexes de productes, com es va poder comprovar per RMN de ^1H i ^{13}C del cru de reacció.

Per entendre els resultats obtinguts les reaccions de ciclació induïdes per I^+ en quan al rendiment, cal tenir en compte els següents aspectes:

i) Efecte de l'electròfil: Els electròfils emprats van ser I_2 , NIS i $\text{I}(\text{Py})_2\text{BF}_4$, el comportament dels quals resulta lleugerament diferent, probablement degut a les característiques del contraïó. Tot i que alhora de ciclar semblava que no hi havia diferències de reactivitat, el fet de variar el contraïó repercutia en la quantitat de productes obtinguts, en la majoria de casos mescles complexes de productes difícils de caracteritzar estructuralment. El nombre de mols emprats també resultava clau tenint en compte la possible activació del grup SPh, la qual es vol evitar. Es va observar, però, que un excés de I^+ afavoria l'activació de SPh, alhora que un defecte no completava la reacció de ciclació.

ii) Efecte de la base: La base és necessària bé per abstraure el protó hidroxílic abans de la ciclació per formar l'alcoholat (KH), o bé per abstraure el protó una vegada el producte ja ha ciclat (Esquema 71). En cas d'emprar electròfils de iode en què el contraïó és bàsic, no era necessària la presència d'una base externa addicional. La presència de qualsevol base implica que la reacció és irreversible i per tant que transcorre a través de control cinètic.



Esquema 71

iii) Efecte del substrat i temperatura: Els millors resultats s'han obtingut quan s'ha partit del isòmer *E* pur. Una vegada conegut que l'isòmer *Z* no era incapaç de ciclar, els assaigs realitzats amb la mescla *E/Z* ha estat difícils de seguir per CCP al no poder conèixer si s'havia consumit tot l'isòmer *E*. Això implicava que en alguns casos la reacció es deixés en excés de temps i d'altres en defecte. Al augmentar la temperatura es va observar, per CCP, l'activació de SPh i la formació de mescles complexes d'altres productes. Per obtenir els millors resultats caldria fer les reaccions a la temperatura més baixa possible, tot i que aquesta està condicionada per la reactivitat del substrat.

iv) Efecte del temps de reacció: Es va observar que els temps llargs de reacció eren contraproductius perquè acabaven activant el grup SPh, sobretot en cas de no treballar a baixes temperatures.

v) Efecte del nucleòfil: S'ha observat que la millora de la capacitat nucleòfila del hidroxil, formant l'alcoholat, no aconsegueix canviar els resultats de la reacció.

Això ja està descrit en les regles de Baldwin, que diuen que quan el nucleòfil és intern i per tant la reacció intramolecular, aquesta tant sols depèn del tipus de substrat, per més que s'intenti millorar les propietats del nucleòfil.

vi) Efecte del dissolvent: El tipus de dissolvent emprat repercuteix en els resultats obtinguts degut principalment a la polaritat d'aquest. Els dissolvents polars tenen més capacitat d'estabilitzar intermedis carregats i també a captar aigua, tot i que sempre es va treballar amb dissolvents anhidres.

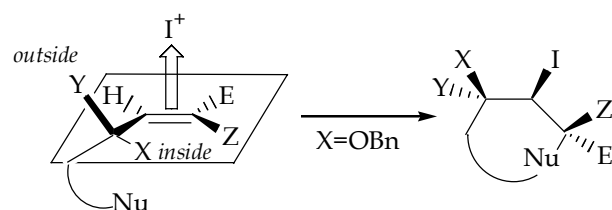
Es va observar que quan s'emprava èter com a dissolvent es donava una menor activació del grup SPh del tioglicòsid i com a conseqüència una menor formació de productes secundaris, tot i que també cal tenir present la temperatura a la qual es va treballar.

El millor resultat obtingut va ser quan es va tractar l'isòmer *E* **183b** amb KH i I₂ en èter etílic a -78 °C, ja que es va obtenir **199** amb un 61% de rendiment com únic isòmer, i no es va observar activació de SPh. Existia la dificultat de disposar de l'isòmer *E* pur degut a que és inseparable de l'isòmer *Z*, i tampoc havia estat possible trobar unes condicions d'olefinació que permetessin obtenir únicament **183b** amb un rendiment acceptable.

El fet d'obtenir un únic isòmer en la reacció de ciclació indica que la reacció és completament quimioselectiva i regioselectiva a través del camí *6-endo* (en cap dels assaigs s'ha observat producte de ciclació *5-endo* amb pèrdua del grup protector). La reacció és altament estereoselectiva perquè només s'obté un isòmer **199**, en el qual el iode es troba *cis* respecte al OBn veí, i el iode i el grup fenilsulfanil es troben relació *trans*.

La literatura recull que quan es parteix d'olefines de configuració *E*, els substituents en C-1 i C-2 de la piranosa resultant presenten una disposició relativa *trans*, i quan es tracta d'olefines *Z* aquests substituents presenten una disposició *cis*. Això està d'acord amb l'estereoselectivitat obtinguda en aquest cas, en què el grup iode i el grup fenilsulfanil es troben en relació *trans* en l'anell de piranosa com correspon al fet que només reacciona l'isòmer *E*.

La disposició relativa del grup iode respecte el substituent OR en C-3 en el producte ciclat majoritari es pot explicar mitjançant el que es coneix com a efecte "*inside-alkoxy*"¹¹⁹. Aquest és un efecte estereoelectrònic que dicta la conformació més reactiva per a la ciclació, de tal manera que el grup OR al·lílic es situa en el pla del doble enllaç. En aquesta conformació, es minimitza el solapament entre l'orbital π del doble enllaç i l'orbital σ^* de l'enllaç C-O, fent l'alquè més ric i més reactiu front a l'electròfil (Esquema 72).



Esquema 72

Aquest efecte permet explicar l'estereoselectivitat observada i alhora podria donar una explicació a la baixa reactivitat de l'alquè Z **183a** vers la

¹¹⁹ K. N. Houk, S. R. Moses, Y-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880.

ciclació: la conformació que està afavorida electrònicament està desafavorida estèricament, degut a les repulsions estèriques existents entre el grup SPh i resta de la molècula, especialment amb els grups protectors, tant per a la conformació **A** com per a la **B** (Figura 6).

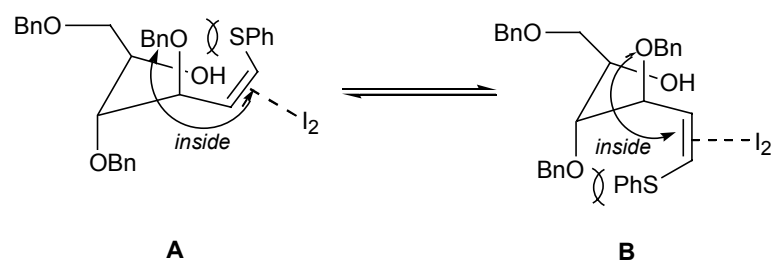


Figura 6

Per contra, en la conformació **C**, en què el grup SPh està allunyat de la resta de la molècula i per tant no existeix impediment estèric, el substituent al·lílic OBn es troba *outside*, és a dir perpendicular al pla del doble enllaç desactivant el sistema π front l'addició de l'electròfil (Figura 7).

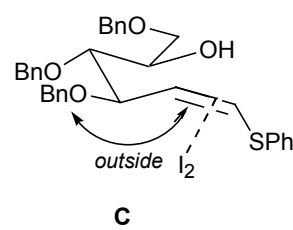


Figura 7

L'elucidació estructural del producte de ciclació obtingut **199** es va realitzar per RMN. Les dades de RMN de ^1H que indicaven que s'havia produït la ciclació, van ser la desaparició dels senyals olefínics, la presència de 20 protons aromàtics, 15 corresponent als grups benzil i 5 del grup fenilsilfanil, i 13 protons alifàtics. Els senyals més característics eren els corresponents al protó anomèric a 5.68 ppm i H-2 a 4.87 ppm. Per RMN de ^{13}C es va observar la presència d'un senyal a 89.6 corresponent a C-1, aquest valor és baix si es té en compte que es tracta d'un carboni anomèric, però cal tenir present l'efecte d'apantallament causat per l'àtom de sofre. El senyal corresponent al carboni C-2 unit a iode, aparegué, com era d'esperar, a camps alts (34.8 ppm) degut a l'efecte de l'àtom pesant. Els senyals de la resta de carbonis alifàtics apareixien entre 80-65 ppm per tractar-se de carbonis units a oxigen.

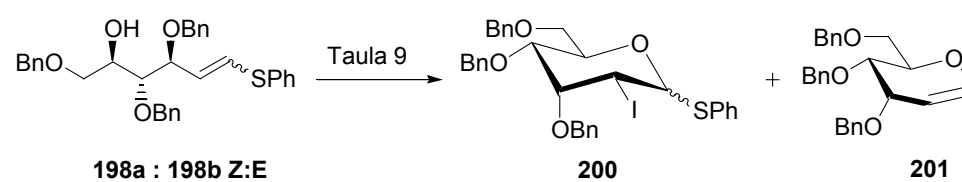
L'estereoquímica dels nous estereocentres formats es va determinar pel valor de les constants d'acoblament. El protó anomèric en forma de singlet semblava indicar que H-1 i H-2 es trobaven en disposició relativa *trans-diequatorial*. A més, el valor de 3.6 Hz per a H-2 en forma de doblet, correspon a disposició *axial-equatorial* dels substituents de les posicions 2 i 3.

4.3.2. Ciclació dels derivats de tri-*O*-benzil-*D*-ribo-furanosa **198a** i **198b**.

Les reaccions de ciclació de **198b** es van realitzar de manera molt similar a les discutides anteriorment, tenint en compte tots els factors que també s'han discutit amb anterioritat: electròfil, base, temperatura, substrat, temps de reacció, nucleofília i dissolvent.

Quan es va tractar l'olefina *E* **198b** amb I_2 en presència de KH i en èter com a dissolvent (entrada 1, Taula 9) es va obtenir **200** com a únic isòmer de

configuració β amb un 63% de rendiment. En el cas de partir d'una mescla d'olefines *Z/E*, amb NIS en CH_3CN com a dissolvent (entrada 2, Taula 9) es va aconseguir la ciclació d'ambdós isòmers, i es va obtenir **200** en forma d'una mescla α/β amb un 58% de rendiment. Aquest resultat es d'especial importància perquè hem obtingut 2-desoxi-2-iodo-1-tio-glicòsids de configuració *alo*, que són precursors de β -2-desoxi-oligosacàrids.



Esquema 73

Taula 9. Ciclació dels compostos **198a** i **198b** en presència de reactius electròfils de iode.

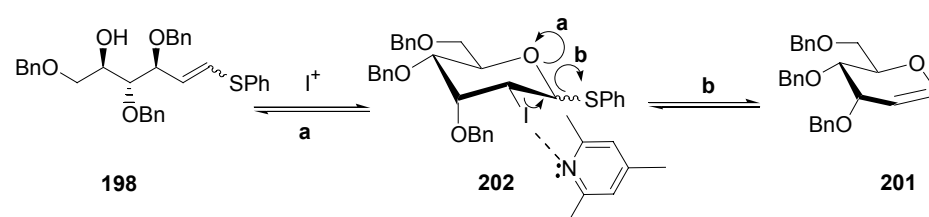
Ent.	Substrat	Elect.	Dissolv.	Base	Temp. (°C)	t (h)	Prod	Rend.	($\beta:\alpha$)
1	198b	I_2	èter	KH	-78 a t.a.	1	200	63	1:0
2	198a:198b=2:3	NIS	CH_3CN	NaHCO_3	0 a t.a.	8	200	58	3:2
3	198a:198b=2:3	I_2	CH_3CN	NaHCO_3	-30 a t.a.	12	200	18	1:0
4	198a:198b=2:3	NIS	CH_2Cl_2	NaHCO_3	0-t.a.	12	200	-	-
5	198a:198b=2:3	NIS	CH_3CN	a	0-t.a.	12	200	-	-
6	198a:198b=2:7	IDCP	CH_3CN	a	0-t.a.	1	201	-	-

^a En absència de base

En unes condicions similars partint d'una mescla *E/Z* però emprant I₂ en comptes de NIS, es va obtenir només **200** com a isòmer β amb un 18% de rendiment junt amb una mescla complexa de productes (entrada 3, Taula 9).

Donat que el I₂ semblava activar amb més facilitat el grup SPh, es van realitzar més assaigs amb NIS variant les condicions lleugerament. Així, bé en absència de base o bé en diclorometà com a dissolvent, es van obtenir mescles complexes de productes (entrada 4 i 5, Taula 9).

Especialment significativa fou la reacció amb perclorat de di (*sim*-colidina) iode (I) o IDCP, en que es va obtenir el glicial **201** junt amb el producte de ciclació **200** de configuració β (entrada 6, Taula 9). Cal remarcar aquest resultat, ja que els glicals d'aquesta conformació no són comercials ni fàcils de sintetitzar en comparació amb els glucals àmpliament utilitzats en síntesi.



Esquema 74

La formació d'aquest glicial es pot explicar si considerem que la reacció de ciclació pot ser reversible (Esquema 74). L'electròfil emprat IDCP allibera dos anells de colidina en reaccionar amb l'olefina **198**. Aquesta piridina pot

interaccionar de nou amb el iode, de forma que si l'oxigen està protonat, el més normal és que el cicle s'obri (via a), però si no ho està el grup fenilsufanil pot actuar com grup sortint conduint al glical **201** (via b).

Es va observar que fins que no es superaven els 0 °C no es donava la reacció de ciclació, i que la reacció només va tenir lloc en superar els 0 °C i un cop més l'isòmer *E* va resultar més reactiu que l'alquè *Z*. La reacció requeria temperatures més altes, i aquest fet va complicar l'objectiu d'obtenir tioglicòsids perquè s'afavorien altre reaccions laterals com l'activació de SPh i d'altres que donaven mescles complexes de productes.

El millor resultat es va obtenir quan es va partir de l'isòmer *E* amb KH i I₂ en èter etílic, que després d'una hora a temperatura ambient va donar **200** de configuració β com únic isòmer. En la resta de reaccions en que es va partir de mescles *E/Z* amb altres electròfils i dissolvents, no es van obtenir millors resultats. En un dels assaigs en que es va partir de la mescla *E/Z* es va obtenir una mescla de dos isòmers, i es va obtenir **200** com a mescla α/β. La relació d'isòmers obtinguda es corresponia a la relació inicial *E/Z*.

Aquests resultats obtinguts corroboren les suposicions que havíem fet sobre l'estereoselectivitat. Es a dir que l'estereoquímica relativa entre el grup I i el grup SPh depèn de l'estereoquímica de l'alquè de la qual es parteix (*Z* => *cis* i *E* => *trans*). Així mateix, el iode també es troba en aquest cas en disposició *cis* respecte al grup benziloxi en C-3, originàriament en posició al·lílica en l'alquè de partida.

La determinació estructural dels tioglicòsids **200a** y **200b** es va fer per RMN. Els senyals per RMN de ¹H que indicaren que la ciclació havia tingut lloc van ser la desaparició dels senyals de protons olefínics, la presència de 20

protons aromàtics i 13 d'alifàtics. Els senyals corresponents als protons anomèrics apareixien a 5.11 ppm (β) i 5.32 ppm (α), característics de tioglicòsids, i els protons H-2 apareixien a 4.02 ppm (β) i 4.57 ppm (α). Per RMN de ^{13}C cal destacar els senyals corresponents a C-1 a 84.3 ppm (β) i 90.0 ppm (α), el fet de no superar els 90 ppm indicava l'apantallament causat per l'àtom de sofre. Els C-2 apareixien a 31.8 ppm (β) i 27.0 (α), desplaçament característic dels carbonis units a iode, i la resta de carbonis entre 80-60 ppm per tractar-se de carbonis units a oxigen.

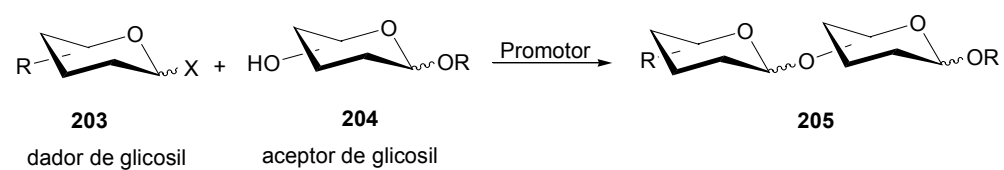
L'estereoquímica dels nous estereocentres es va determinar pel valor de les constants d'acoblament veïnals. En l'anòmer β **200b** el protó anomèric a 5.11 ppm aparegué com a doblet amb una $J_{12}=10.4$ Hz, el que indicava que H-1 i H-2 es trobaven en disposició *trans-diaxial*. D'altra banda H-2 aparegué a 4.02 ppm com a doblet amb una $J_{23}=2.3$ Hz que indicava la substitució *axial-equatorial* de H-2 i H-3 i que per tant es trobaven en relació *cis*.

En l'anòmer α **200a** el protó anomèric aparegué a 5.32 ppm la qual cosa indicava que aquest havia d'estar en posició equatorial pel fet de trobar-se més desapantallat que en el cas de **200b** (5.11 ppm), i per tant tractar-se d'un anòmer de configuració α . El protó unit a iode H-2 aparegué a 4.57 ppm com a doblet amb $J_{12}=5.5$ Hz i $J_{23}=2.4$ Hz. El fet que el valor de les constants no sigui molt elevada ni tampoc a pròxima a zero indica que la substitució de H-1, H-2 i H-3 és *cis*, i el fet de que J_{12} i J_{23} difereixin en el seu valor indica que ens trobem davant d'una conformació de barca lleugerament torçada per a **200a**.

4.4. REACCIÓ DE GLICOSIDACIÓ DE TIOGLICÒSIDS. SÍNTESI DE GLICÒSIDS I DISACÀRIDS.

4.4.1. Glicosidacions. Conceptes generals.

L'objectiu final de la preparació de tioglicòsids és la síntesi estereoselectiva d'oligosacàrids, on la reacció clau és la glicosidació. Aquesta reacció implica la creació d'un enllaç C-O per desplaçament d'un grup sortint unit a un carboni anomèric d'un sucre, per un grup OH d'un mono o oligosacàrid convenientment protegit. El compost que conté el grup sortint i cedeix el grup glicosil **203** s'anomena dador de glicosil i l'alcohol **204** que actua com a nucleòfil s'anomena acceptor de glicosil (Esquema 75).



Esquema 75

Aquesta reacció requereix la presència d'un activador per tal d'afavorir la sortida del grup sortint, que s'anomena promotor. Els promotors es poden emprar en quantitats catalítiques però també en quantitats estequiomètriques. Generalment la reacció es realitza en presència de tamís molecular en pols que, a més d'actuar com a agent dessecant, actua com a neutralitzador d'àcids.

Existeixen una ampla gamma de reaccions de glicosidació que requereixen l'ús de gran varietat de reactius i condicions experimentals. No obstant, no hi ha condicions universals per a la síntesi d'oligosacàrids, de manera que la preparació de cada oligosacàrid és un problema diferent, presenta una solució específica i una investigació sistemàtica. Així doncs, existeixen múltiples factors que influeixen de manera notable en el bon transcurs de la reacció de glicosidació.

- Reactivitat del dador
- Reactivitat de l'acceptor
- Selectivitat preferida (α o β) de la reacció i substrats.
- Condicions experimentals: Temperatura, temps de reacció, promotor, dissolvent, ordre d'addició dels reactius, etc.

La reactivitat dels dadors de glicosil depèn directament del grup sortint unit al carboni anomèric, i està també influenciat per la presència d'altres grups en la molècula, especialment els de la posició C-2. Com que la majoria de les reaccions de glicosidació són a través d'un ió oxoni a la posició anomèrica, la reactivitat del corresponent dador de glicosil disminueix si existeix un grup atractor d'electrons en el carboni pròxim, denominant-se dadors de glicosil desarmats. Per contra, s'anomenen dadors de glicosil armats, quan aquests grups no són atractors d'electrons i per tant són més reactius.

La reactivitat de l'acceptor del glicosil depèn de la nucleofília dels grups hidroxil en carbohidrats parcialment protegits, però també de la seva disposició espacial, conformació de l'anell de carbohidrat i de la influència per efectes estèric i electrònic de la resta de grups presents a la molècula.

La naturalesa del promotor influeix en la reactivitat del dador en tant en quant pot afavorir més o menys l'alliberament del grup sortint i classifica a les reaccions en homogènies i heterogènies en funció de la solubilitat del promotor present en el medi de reacció.

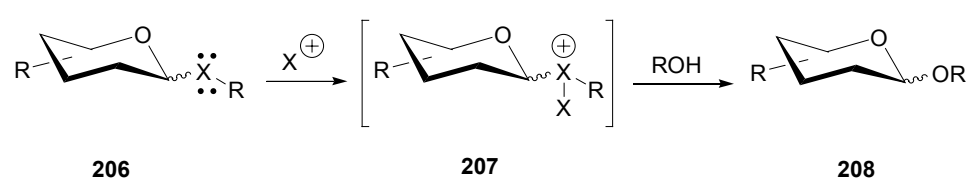
Altres factors que cal tenir en compte són el control estereoquímic del procés. El major grau de selectivitat s'aconsegueix quan el dador posseeix un grup participant (OAc, NHCOR, SPh, SePh, I, etc) en C-2, ja sigui per l'efecte estèric causat per la voluminositat d'aquests substituents, o bé per la formació d'un intermedi cíclic que bloqueja una de les cares del dador.

En absència del grups participants en C-2 l'estereoselectivitat està controlada pel caràcter S_N2 del procés. El dissolvent influeix decisivament en aquest sentit, de manera que dissolvents apolars com el diclorometà, toluè, THF o èter etílic, són els més usats. Tanmateix, cal tenir en compte que els dissolvents tipus èter poden ralentitzar la reacció o bé canviar l'estereoselectivitat del procés, degut a la formació més o menys estable de parells iònics amb el catió oxoni intermedi, que és forma en la activació i posterior sortida del grup sortint present en el dador de glicosil.

4.4.2. Tioglicòsids com a dadors de glicosil.

Un dels mètodes de glicosidació més coneguts, de major aplicabilitat i versatilitat, implica l'ús de 1-tioglicòsids com a dadors. Els exemples més coneguts empenen alquil o ariltioglicòsids. Aquests dadors són molt versàtils ja que poden transformar-se en altres dadors eficaços com els sulfinil glicòsids o els fluorurs de glicosil, el que amplia la seva aplicabilitat a síntesis totals d'oligosacàrids.

La versatilitat dels tioglicòsids en la química de carbohidrats és deguda a que l'àtom de sofre és un nucleòfil tou i per tant reacciona selectivament amb electròfils tous com ara metalls pesats, halògens i reactius alquilants i acilants, etc (Esquema 76).



Esquema 76

La primera transformació d'un tioglicòsido en un agent glicosilant va ser publicada per Bonner¹²⁰, i es tractava de la bromació peracetil-tioglicòsids per reacció amb HBr/AcOH per obtenir bromurs peracetilats. Posteriorment Weygand¹²¹ i col. al 1962 i Wolfrom¹²² i col. al 1963 van estudiar la conversió de tioglicòsids en bromurs i clorurs de glicosil per tractament amb Br₂ i Cl₂. Aquests halurs de glicosil es poden transformar posteriorment en glicòsids mitjançant catalisis amb catió Ag⁺. Aquest mètode correspon al procediment de doble activació (Esquema 77).

Els electròfils tiofílics activen directament els tioglicòsids. El seu ús va començar al 1973 amb Ferrier¹²³ que emprava sals de Hg(II) per efectuar la primera

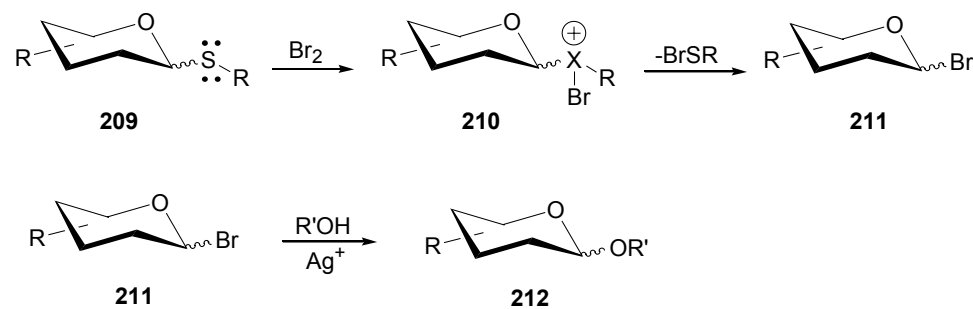
¹²⁰ W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3491.

¹²¹ F. Weygand, H. Ziemman, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 657, 179.

¹²² M. Wolfrom, W. Groebke, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2986.

¹²³ R Ferrier, R. Hay, *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55.

transformació directa d'un tioglicòsid en un oligosacàrid. Tanmateix, es poden utilitzar altres promotors a banda de Hg(II) com altres sals i altres metalls, per exemple AgOTf descrit per Garegg¹²⁴ al 1983.



Esquema 77

A part dels metalls pesants i les sals d'aquests, existeixen altres promotors. L'any 1983 Nicolaou¹²⁵ descriu la primera aplicació de la *N*-bromosuccinimida per a l'activació de tioglicòsids. Al 1984 Lönn¹²⁶ publica l'ús de trifluorometansulfonats com a promotors eficaços.

L'any 1990 Fraser-Reid¹²⁷ i van Boom¹²⁸ utilitzen el catió I⁺ (NIS, IDCP, NIS/TfOH, NIS/TMSOTf) per activar tioglicòsids. L'activació amb NIS és la més emprada avui en dia donat que les glicosidacions són ràpides i existeixen poques

¹²⁴ P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1983**, 116, 162.

¹²⁵ K. C. Nicolaou, S. Seitz, D. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2430.

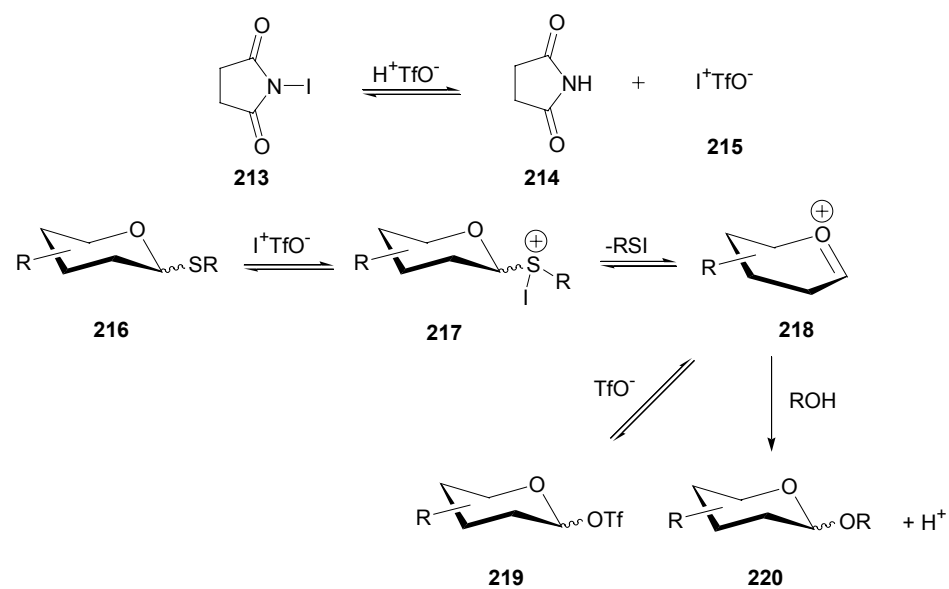
¹²⁶ H. Lönn, *Chem. Commun. Univ. Stockolm* **1984**, 1.

¹²⁷ a) P. Konradson, D. R. Mooto, R. E. Mc Devitt, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270. b) P. Konradson, U. E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4313.

¹²⁸ G. H. Veeneman, S. H. Leewen, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1331.

reaccions laterals. Tant sols en el cas de dadors molt reactius s'han detectat productes de reacció amb la pròpia succinimida.

En presència d'àcids com el TfOH o el TMSOTf, el NIS genera l'ió I^+ (**215**) que al ser més l'ectròfil que el NIS facilita d'una manera més eficaç la marxa del grup sortint, d'acord amb l'esquema 82 on es pot veure el paper catalític de l'àcid.



Esquema 78

4.4.3. Glicosidació dels alcohols a, b, c i d amb 3,4,6-tri-O-benzil-2-deoxi-2-iodo-1-tio-*mano*-piranòsid de fenil (**199**) com a dador de glicosil.

Com ja s'ha comentat anteriorment, el NIS/TfOH¹²⁸ és un bon promotor de tioglicòsids perquè genera el catió I⁺ amb bastant facilitat activant el grup SPh (Esquema 78). Quan existeixen grups voluminosos en C-2 capaços d'afavorir l'entrada de l'alcohol per la cara contrària, és solen emprar dissolvents apolars que no estabilitzin el catió oxoni ni formin parells iònics. Per aquest motiu es va pensar en utilitzar CH₂Cl₂ per contraposició a dissolvents tipus èter, que tenen parells d'electrons.

És important començar la reacció a baixa temperatura per obtenir un bona estereoselectivitat en el procés, i més tenint en compte que **199** és un dador de glicosil armat i a priori ha de reaccionar amb bastant facilitat.

Per tot això, les condicions escollides per dur a terme les reaccions de glicosidació de tioglicòsids com a dadors de glicosil van ser les següents: NIS/TfOH com a promotor, diclorometà com a dissolvent, tamís molecular, i començant la reacció a baixa temperatura.

Els alcohols escollits (acceptors de glicosil) per a fer les glicosidacions van ser els següents: l'alcohol benzílic com alcohol primari (**a**), i tres de secundaris, el ciclohexanol (**b**) perquè és un model senzill de sucre, el colesterol (**c**) perquè és una aglicona model per a la síntesi d'oligosacàrids d'importància biològica amb aglicones de tipus esteroïd, com ara la digitoxina, i finalment un sucre protegit (**d**) per tal de il·lustrar la síntesi de disacàrids (Figura 8).

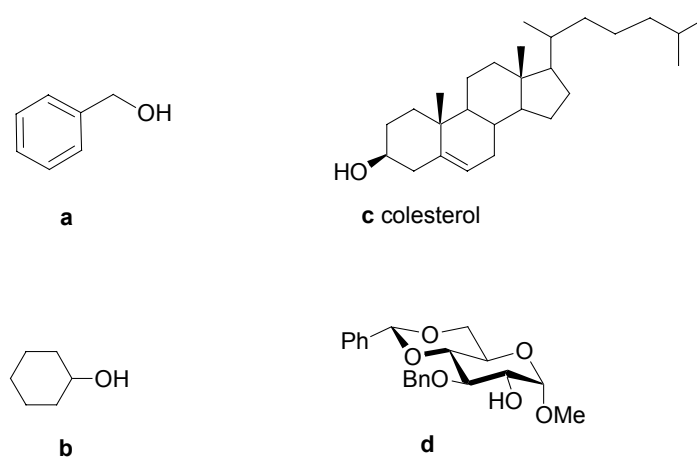
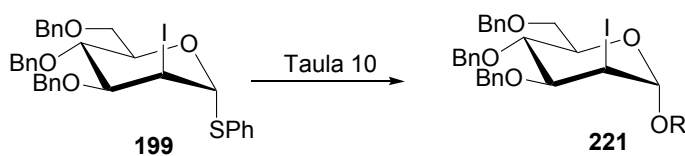


Figura 8

El dador de glicosil **199** es va tractar en les condicions de glicosidació estàndard emprant NIS/TfOH, en diclorometà com a dissolvent i en presència de tamís molecular 4Å per eliminar les traces d'aigua. En tots els casos l'acceptor de glicosil va estar en excés (2 mols) respecte el dador.

En el cas que l'acceptor de glicosil fos alcohol benzílic (entrada 1, Taula 10), la glicosidació va tenir lloc en 2 hores i es va obtenir **221a** amb un 88% de rendiment i una relació $\alpha:\beta$ elevada de 16:1. Quan l'alcohol va ser ciclohexanol (entrada 2, Taula 10) es va obtenir el glicòsid **221b** al cap de 4 hores a -40°C , i el rendiment va ser inferior (68%), però l'estereoselectivitat va ser superior, obtenint una excel·lent relació $\alpha:\beta$ de 30:1. Quan es van emprar els alcohols més voluminosos **c** i **d** (entrades 2 i 3, Taula 10), al cap de 4 hores a -40°C es van obtenir **221c** i **221d** amb un 70% de rendiment per ambdós, i una estereoselectivitat $\alpha:\beta$ excel·lent que va resultar de 35:1 i 41:1 respectivament.



Taula 10. Glicosidació^a de **199** amb els alcohols **a**, **b**, **c** i **d**.

Entrada	Dador	Aceptor	Producte	Rendiment (%)	Relació α/β
1	199	a	221a	88	16:1
2	199	b	221b	68	30:1
3	199	c	221c	70	35:1
4	199	d	221d	70	41:1

^aDador (1 mol), acceptor (2 mols), NIS (3 mols), TfOH (0.2 mols), tamís 4Å, CH₂Cl₂, -78 a -40 °C, 2-4 h.

Totes les reaccions de glicosidació van transcórrer en un màxim de 4 hores i no va ser necessari superar els -40 °C. Per CCP es va observar la formació d'un nou producte molt apolar que donava positiu al revelador de sofre i que corresponia a PhS-I, indicant que el grup SPh s'havia activat. Els rendiments van ser de l'ordre del 70% tret del cas d'emprar alcohol benzílic en què el rendiment va ser del 88%. La relació α/β es va determinar per RMN de ¹H de 400 MHz, per integració dels protons anomèrics d'ambdós isòmers, o bé dels protons H-3.

Pel que fa a l'estereoselectivitat, ja és sabut que aquesta és funció de la voluminositat de l'acceptor. En aquest sentit cal destacar la reacció amb el

glucòsid **d**, que va donar el disacàrid **221d** amb una relació $\alpha:\beta$ 41:1, tot i que en els altres casos la selectivitat també va ser excel·lent (Taula 10).

Donat que les condicions de reacció de la ciclació i la glicosidació són molt similars ja que ambdues requereixen la presència d'un elctròfil de I_2 , era d'interès realitzar un assaig consistent en dur a terme aquestes dues reaccions de forma consecutiva *one pot*. Quan es va partir de l'olefina derivada d'arabinosa **183** en presència de NIS i de colesterol en diclorometà a -40 °C, la reacció no es completava i va ser necessari afegir TfOH en quantitats catalítiques per tal de desplaçar l'equilibri. Finalment es va obtenir **221c** amb un 37% de rendiment global i una relació $\alpha:\beta$ de 30:1

L'elucidació estructural dels glicòsids es va realitzar per RMN, i en 1H es va observar la desaparició del senyal a 5.68 ppm del protó anomèric del tioglicòsid **199**, tot i que en els nous glicòsids formats la nova senyal del protó anomèric pot aparèixer a desplaçaments químics molt similars, en el nostre cas els desplaçaments químics van ser de 5.32 ppm (**221a**), 5.36 ppm (**221b**), 5.38 ppm (**221c**), 5.38 ppm (**221d**). La dada més significativa que confirmà que s'havia donat la reacció de glicosidació es va extreure de RMN de ^{13}C , on s'observà clarament el senyal corresponent al carboni anomèric la qual estava desapantallat uns 10 ppm respecte el tioglicòsid inicial, pel fet de formar un acetal **221**. L'espectre mostrà els carbonis anomèrics caraterístics de glicòsids a 100.7 ppm (**221a**), 99.3 ppm (**221b**), 99.6 ppm (**221c**) i 97.9 ppm (**221d**), i els C-2 característics de carboni unit a iode a 33.5 ppm (**221a**), 34.7 ppm (**221b**), 34.8 ppm (**221c**) i 33.1 ppm (**221d**).

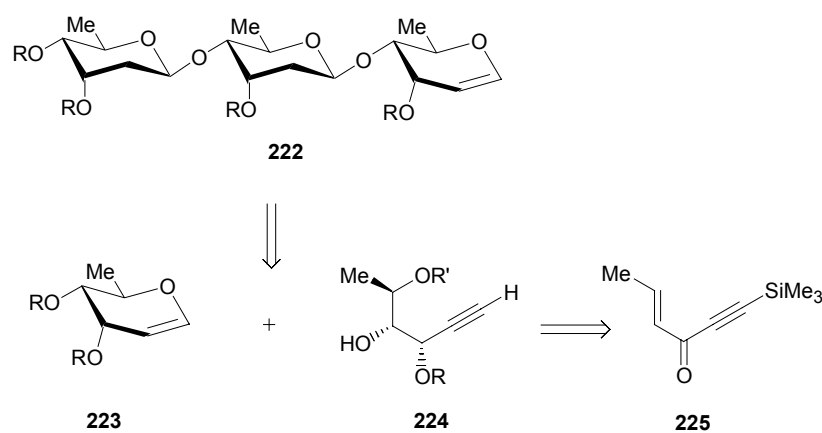
La configuració del carboni anomèric dels glicòsids obtinguts es va determinar pel valor de les constant d'acoblament veïnals i també comparant amb les dades espectroscòpiques del tioglicòsid **199**. En tots els casos el protó anomèric aparegué com a singulet el que indicava que H-1 i H-2 es trobaven en disposició *trans-diequatorial*, i la J_{23} seguia tenint un valor baix 4.2 Hz al igual que en el tioglicòsid **199**. Aquestes dades indicaven que els substituents C-1 i C-2 es trobaven *trans* entre ells, C-2 i C-3 continuaven *cis* com era d'esperar, i per tant que ens trobavem davant de l'anòmer α . La resta de senyals de protó i carboni es van assignar mitjançant tècniques bidimensionals (gHSQC i gCOSY), i les dades corresponent es troben recollides en la Taula 11.

Taula 10. Dades espectroscòpiques seleccionades de RMN de ^1H i ^{13}C (δ , ppm) dels glicòsids, **221a**, **221b**, **221c** i **221d** en CDCl_3 .

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
221a	5.32	4.54	3.36	3.92	3.92	3.79	3.70	100.7	33.5	77.0	75.9	72.3	68.7
221b	5.36	4.46	3.36	3.91	3.96	3.79	3.70	99.3	34.7	77.2	76.1	72.1	68.9
221c	5.38	4.49	3.36	3.92	3.96	3.81	3.71	99.6	34.8	77.5	76.2	73.3	68.7
221d	5.38	~4.65	3.38	3.97	4.22	3.68	3.57	97.9	33.1	76.4	75.5	71.7	68.3

4.4.4. Glicosidació dels alcohols a, b, c i d amb 3,4,6-tri-O-benzil-2-deoxi-2-iodo-1-tio-*alo*-piranòsid de fenil (200) com a dador de glicosil.

Aquests tioglicòsids de configuració *alo* ens han de permetre obtenir preferentment l'isòmer β , i per posterior reacció eliminació del iode obtindríem 2-deoxi- β -*ribo*-piranòsids. Aquesta és una configuració molt similar a la dels sucres presents en la cadena oligosacàridica **222** de la digitoxina, amb la diferència que aquesta última és 2,6-didesoxi. Aquest compost ha estat sintetitzat per McDonald¹²⁹ a partir dels corresponents glicals **222** i **223**, els quals eren preparats a partir d'alquinols **224** mitjançant una reacció de ciclació induïda per tungstè (Esquema 80).

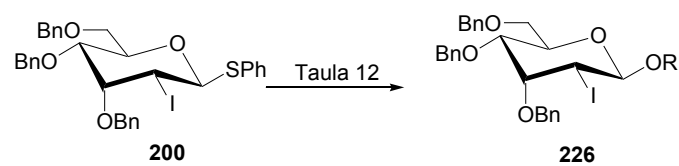


Esquema 80

¹²⁹ a) F. E. McDonald, K. S., Reddy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3653. b) F. E. McDonald, M. Wu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3974.

En aquest sentit es pot considerar un estudi preliminar per tal d'explorar el comportament en la glicosidació d'esteroids dels 2-deoxi-2-iodo-1-tio-*allop*piranòsids.

Les condicions experimentals de glicosidació escollides van ser les mateixes que en el cas dels derivats de configuració *mano*, així com els alcohols **a**, **b**, **c** i **d** emprats com a acceptors de glicosil (Figura 8).



Taula 12. Glicosidació^a de 200 amb els alcohols **a**, **b**, **c** i **d**.

Ent.	Subst.	Dador	Accepter	Rendim. (%)	Relac. α/β
1	200	a	226a	90	1:6
2	200	b	226b	75	1:8
3	200	c	226c	72	1:9
4	200	d	226d	72	1:8

^aDador (1 mol), acceptor (2 mols), NIS (3 mols), TfOH (0.2 mols), tamís 4Å, CH₂Cl₂, -78 a -40 °C, 2-4 h.

Quan es va tractar el tioglicòsid **200** amb dos mols d'alcohol benzílic en les condicions estàndard de NIS/TfOH (entrada 1, Taula 12), la reacció va tenir lloc a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va obtenir el glicòsid **226a** amb un 90% de rendiment i una relació $\beta:\alpha$ de 6:1. En el cas en que l'alcohol fou ciclohexanol (entrada 2, Taula 12), el glicòsid obtingut va ser **226b** i el rendiment va ser inferior al anterior (75%), però va millorar l'estereoselectivitat amb una relació $\beta:\alpha$ de 8:1. Quan el tioglicòsid **200** es va tractar amb els alcohols **c** i **d** d'estructura més complexa, els glicòsids resultants **226c** i **226d** es van obtenir amb un 72% de rendiment i l'estereoselectivitat va ser similar amb una relació $\beta:\alpha$ de 9:1 i 8:1 respectivament.

Totes les reaccions de glicosidació van transcórrer en un màxim de 4 hores i no va ser necessari superar els $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, tal i com era d'esperar al tractar-se de dadors de glicosil armats. Els rendiments van ser de l'ordre del 70% (Taula 12) excepte quan es va emprar alcohol benzílic com a acceptor en que el rendiment va ser del 90%, pel fet de ser menys voluminós i tractar-se d'un alcohol primari, per tant més reactiu.

L'estereoselectivitat observada es pot relacionar amb el volum dels acceptors de glicosil emprats. Com a exemple més destacable figura una relació 9:1 en favor de l'anòmer β quan l'alcohol era colesterol. En la resta de casos la selectivitat β va ser similar, i inferior (6:1) en cas d'emprar alcohol benzílic com alcohol. En comparació amb els derivats *mano*, els derivats *alo* **200** donen uns resultats d'estereoselectivitat inferior perquè els glicòsids obtinguts de configuració β no són els termodinàmicament més estables.

La relació α/β es va determinar per RMN de ^1H de 400 MHz, per integració dels protons anomèrics d'ambdós anòmers, o bé dels protons del C-2. Per al compost **226a** va ser necessari enregistrar els espectres en benzè deuterat, degut a

que en CDCl_3 les senyals apareixien solapades fent impossible la correcta integració.

Per RMN ^1H es va observar que la reacció havia tingut lloc per la desaparició dels senyals de H-1, tot i que aquesta dada no era molt fiable perquè els nous H-1 dels glicòsids obtinguts podien aparèixer a desplaçaments similars, que finalment van ser de 4.92 ppm (**226a**), 4.73 ppm (**226b**), ppm (**226c**) i 5.08 ppm (**226d**). Els desplaçaments químics en RMN ^1H eren inferiors en comparació amb els derivats *mano* on els protons anomèrics es troben en disposició equatorial. En aquest cas es troben en disposició axial i per tant apareixen més apantallats.

Al RMN de ^{13}C es van observar els senyals corresponents al carboni anomèric amb un desapantallament de l'ordre de 10 ppm respecte al glicòsid de partida **200**, que indicava la formació del acetal. Els desplaçaments químics foren 99.6 ppm (**226a**), 99.2 ppm (**226b**), 99.0 ppm (**226c**) i 101.2 ppm (**226d**). Per altra banda els senyals de C-2 apareixien a a 31.9 ppm (**226a**), 34.3 ppm (**226b**), ppm (**226c**) i 30.6 ppm (**226d**) que és característic del carbonis units a iode.

L'estereoquímica dels glicòsids **226** es va determinar pel valor de les constants d'acoblament. En tots els casos el valor de J_{12} va ser de 8.8 Hz, la qual cosa indicava que H-1 i H-2 es trobaven en disposició *trans-diaxial*, i J_{23} de 2.4 Hz. Com es pot comprovar aquests valors són molt similars al tioglicòsid de partida **200** de configuració β .

L'assignació de la resta de protons i carbonis es va fer gràcies a experiments bidimensionals gHSQC i gCOSY, i les dades es troben recollides en la Taula 13.

Taula 12. Dades espectroscòpiques seleccionades de RMN de ^1H i ^{13}C (δ , ppm) dels glicòsids, **226a**, **226b**, **226c**, **226d** en CDCl_3 .

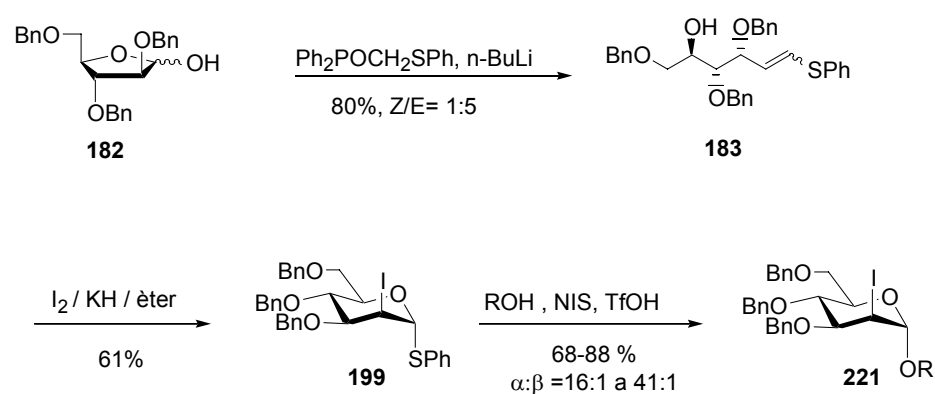
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
226a	4.92	4.10	4.14	3.77	4.17	3.73	3.73	99.6	31.9	78.3	76.5	-	69.1
^a226b	4.73	3.75	3.56	3.27	~3.95	3.40	3.33	99.2	34.3	78.7	77.5	73.4	69.7
226c	4.87	4.02	4.15	3.70	4.15	3.70	3.70	99.1	33.1	78.4	77.3	73.0	69.4
226d	5.08	4.11	4.15	~3.70	4.17	~3.70	~3.70	101.2	30.6	78.5	76.4	72.8	69.4

^aRealitzat en C_6D_6 .

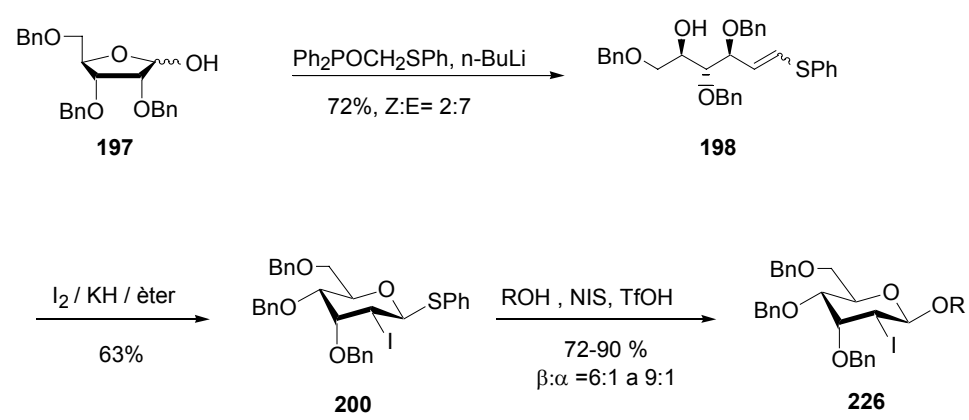
^a C_6D_6 , ^1H 400 MHz, ^{13}C 100.6 MHz

A mode de conclusió final d'aquest capítol, val a dir que:

- La reacció de Wittig-Horner amb òxids de fosfina és la reacció d'olefinació de pentoses més efectiva, si més no a partir d'arabinosa i ribosa (Esquema 82 i 83).
- La reacció de ciclació dels tetra-hidroxi-hexenil-sulfurs de fenil induïda per electròfils de iode transcorre de manera completament químic, regioselectiva per donar 2-desoxi-2-iodo-1-tio-glicòsids, amb rendiment moderats i excel.lents estereoselectivitats (Esquema 82 i 83).
- Les reaccions de glicosidació utilitzant el 2-desoxi-2-iodo-1-tio-glicòsids com a dadors de glicosil amb el promotor NIS/TfOH han transcorregut amb bon rendiment i excel.lent estereoselectivitat, destacant els carbohidrats de configuració *mano* (Esquema 82 i 83).



Esquema 82



Esquema 83

5. CAPÍTOL III

5. SÍNTESI DE 2-DESOXI-2-FLUORO-CARBOHIDRATS PER CICLACIÓ D'HIDROXI-ENOLÈTERS INDUÏDA PER ELECTRÒFILS DE F.

5.1. FLUOR EN COMPOSTOS BIOLÒGICAMENT ACTIUS.

Com ja és conegut la presència de fluor en compostos emprats com a fàrmacs¹²⁹ i fitosanitaris^{130,131} pot influir profundament en les seves propietats biològiques. Els fluorocarbohidrats, i més concretament els 2-desoxi-2-fluoroglicòsids i fluoro-nucleòsids, tenen interès degut a que molts d'ells presenten activitat biològica com a agents antivírics o antitumorals.

Els compostos biològicament actius que incorporen carbohidrats caracteritzats estructuralment per estar desoxigenats en C-2, veuen limitada la utilitat terapèutica per la labilitat de l'enllaç glicosídic en medi àcid, degut a l'absència de l'efecte inductiu que realitza el grup hidroxil en posició 2 en la unitat de carbohidrats. Aquesta degradació es veu encara més potenciada en el cas de nucleòsids amb bases púriques, i restringeix completament la seva administració oral, degut a les condicions àcides de l'entorn gàstric. Per tant, calen fer modificacions en aquests tipus de compostos que permetin obtenir productes que siguin estables en medis àcids.

La introducció de fluor en l'anell de carbohidrat en substitució d'un hidrogen provoca unes alteracions estèriques mínimes a causa del seu petit volum¹³², comparable al de l'hidrogen. Aquest fet fa que no canviï

¹²⁹ T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; John Wiley and Sons: New York, **1991**.

¹³⁰ T. Ma, C. K. Chu, J-S Lin, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2750.

¹³¹ R. E. Banks, Ed. *Fluorine in Agriculture*; Fluorine Technology Limited: Sale, Chesire U.K., **1995**.

¹³² A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.

substancialment la naturalesa estèrica de les interaccions d'una molècula fluorada amb els centres actius dels enzims, amb el reconeixement de receptors, mecanismes de transport i altres sistemes. Però al mateix temps, la introducció del fluor, com a element altament electronegatiu, pot alterar significativament les propietats físico-químiques de la molècula, sovint en una forma que es pot predir. En aquest sentit, i en relació amb l'estabilitat de l'enllaç glicosídic, la presència de fluor millora la seva estabilitat enfront l'hidròlisi àcida, ja que l'efecte electrònic del fluor provoca la desestabilització del catió oxoni que es formaria en aquest procés.

Els carbohidrats fluorats han suscitat molt interès recentment i en la literatura es troben destacats articles referits a la seva síntesi¹³³, activitat biològica, i estructura¹³⁴ destacant 2-desoxi-2-fluoro-glucòsids. En particular els carbohidrats fluorats s'han utilitzat en teràpies antivirals¹³⁵, diagnòsi de càncer¹³⁶ i com antitumorals¹³⁷. També s'ha utilitzat en enzimologia amb el fi de determinar el mecanisme i la especificitat de glicosiltransferases¹³⁸ i glicosidases¹³⁹, donat que poden modificar l'activitat de substrats i estabilitzar l'enllaç glicosídic front l'hidròlisi^{133c}.

¹³³ a) M. D. Burkart, Z. Zhang, S-C. Hung, C-H., Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743. b) M. Albert, K. Dax, J. Ortner, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4839. c) T. Tsuchiya, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 91. d) F. Yan, B. V. Nguyen, T. Hudlicky, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11541. e) J. D. McCarter, W. Yeung, J. Chow, D. Dolphin, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5792.

¹³⁴ a) B. Rief, V. Wittmann, J. W. Engels, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1952. b) I. Berger, V. Tereshko, M. Egli, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 2473.

¹³⁵ a) T. Ma, C. Chu, J-S. Lin, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2750. b) T. Hagiwara, I. Kijima-Suda, T. Ido, H. Ohru, K. Tomita, *Carbohydr. Res.* **1994**, *263*, 167. c) C. Germann, A. F. Shields, U. Haberkorn, *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*, 1418. d) S. H. Krawczyk, M. R. Nassiri, L. S. Kucera, E. R. Kern, R. G. Ptak, L. L. Wotring, S. C. Drach, L. . Townsted, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4106.

¹³⁶ M. Oshida, K. Uno, N. Nakajima, *Cancer* **1998**, *82*, 2227.

¹³⁷ Y. Takagi, N. Kobayashi, M. S. Chang, G-J. Lim, T. Tsuchiya, *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 217.

¹³⁸ a) T. Hayashi, B. Murray, R. Wang, C-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 497. b) B. W. Murray, V. Wittmann, M. D. Burkart, S-C. Hung, C-H, Wong, *Biochemistry* **1997**, *36*, 823.

En el camp dels 2-desoxi-2-fluoro-glicòsids cal destacar alguns antibiòtics com la 4''-desoxi-4''-fluoro-canamicina, la 2-fluoro-daunorubicina o l'oleandrigeninina (Figura 9).

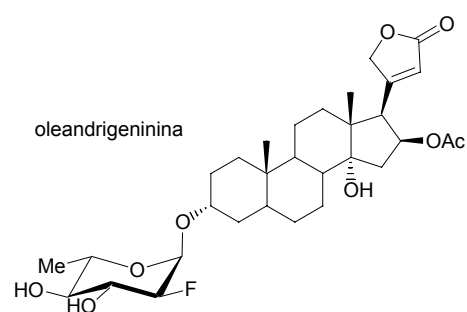
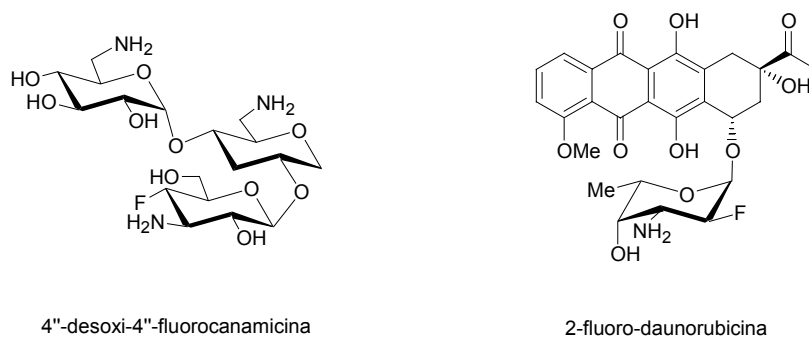


Figura 9

En el camp dels nucleòsids existeixen gran varietat de modificacions com ara els carbonucleòsids^{140,141}, tionucleòsids¹⁴², isonucleòsids^{143,144}, etc; però una de

¹³⁹ a) H. Shouming, S. G. Withers, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 24864. b) V. Monem, C. Birsan, R. A. Warren, S. G. Withers, D. R. Rose, *Biochemistry* **1998**, 37, 4751.

¹⁴⁰ R. Vince, M. Hua, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 17.

¹⁴¹ D. M. Coe, P. L. Mayers, D. M. Parry, S. M. Roberts, R. Storer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 151.

¹⁴² a) G. Benz, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1399. b) G. Benz, L. Born, M. Brieden, R. Grosser, J. Kurz, H. Paulsen, V. Sinnwell, B. Weber, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1408.

les modificacions més rellevant és la introducció d'un àtom de fluor en les posicions 2' i 3'.

Els nucleòsids fluorats han estat extensament estudiats¹⁴⁵ destacant per la seva gran activitat antiviral (Figura 10): FLT, FIAC i la 2'- β -fluorodidesoxiadenosina (2'-FddA)¹⁴⁶. Aquest últim és un anàleg del ddA, amb una activitat anti-VIH del mateix ordre, que ha estat objecte d'interès a causa de la seva major estabilitat a l'hidròlisi àcida que dona com a resultat una major activitat anti-VIH¹⁴⁷. Recentment en el nostre grup d'investigació han estat sintetitzats alguns anàlegs de 2'-FddA¹⁴⁸.

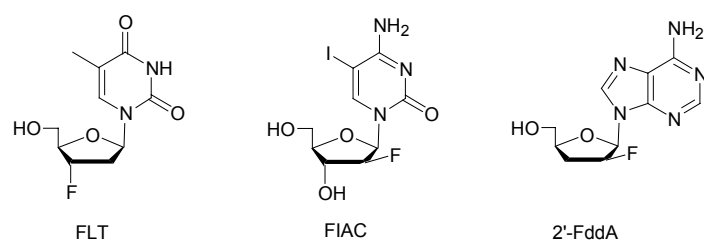


Figura 10

¹⁴³ a) V. Nair, *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Ed. C. K. Chu i D. C. Baker, Plenum Press, New York, **1993**, 127. b) V. Nair, T. S. Jahnke, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 1017.

¹⁴⁴ a) Y. Díaz, F. Bravo, S. Castellón, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6508. b) F. Bravo, M. Kassou, S. Castellón, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1187. c) F. Bravo, S. Castellón, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 507.

¹⁴⁵ W. Krysztof, W. Pankiewicz, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 87.

¹⁴⁶ J. J. Fox, K. A. Watanabe, T. C. Chou, R. F. Chinazi, K. F. Soike, I. Fourel, G. Hantz, C. Trepo, *Fluorinated Carbohydrates. Chemical and Biochemical Aspects*. ACS Symp. Series, Ed. N. F. Taylor. **1998**, 374, 176.

¹⁴⁷ V. E. Marquez, C. K. H. Tseng, H. Mitsuya, S. Aoki, J. A. Kelley, H. Ford, J. S. Roth, S. Broder, D. G. Johns, J. S. Driscoll, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 978.

¹⁴⁸ a) R. Fernández, M.I. Matheu, R. Echarri, S. Castellón, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3523. b) R. Fernández, S. Castellón, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8497. c) N. Poopeiko, R. Fernández, M.I. Barrena, S. Castellón, J. Forniés-Cámer, C. Cardin, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1375.

5.2. SÍNTESI DE COMPOSTOS ORGANOFLUORATS. ANTECEDENTS.

La necessitat de formar regioselectivament enllaços carboni-fluor en molècules orgàniques, sovint complexes, ha estimulat el desenvolupament de nous mètodes sintètics en els quals s'empren gran varietat d'agents de fluoració. Aquests es poden classificar segons les seves propietats electròniques: com a nucleòfils (F^-), com a radicals ($F\cdot$) o com a electròfils (F^+). Els més comuns són els agents de fluoració nucleòfila: HF, Bu_4NF o DAST^{149,150} (trifluorur de dietilaminosulfur). El DAST és capaç de convertir enllaços carboni-oxigen en carboni-fluor. La fluoració de centres rics en electrons no resulta satisfactòria quan s'utilitzen nucleòfils i requereix fonts de fluor radical o electròfil. El fluor elemental pot servir per aquest objectiu, però presenta bastants inconvenients de manipulació^{151,152}.

La dificultat associada a la fluoració directa va estimular el desenvolupament de fonts alternatives de fluor electròfil, fàcils de preparar i usar en el laboratori, com ara el fluorur de percloril ($FClO_3$), el difluorur de xenó¹⁵³ (XeF_2) o el hipofluorit de trifluorometil (CF_3OF), els quals presenten una millor reactivitat en comparació amb el F_2 ¹⁵⁴. La seva elevada polaritat, però, els fa bastant insolubles en la majoria de dissolvents orgànics, i a més algun d'ells s'ha de generar in situ al no ser gaire estable. Recentment han començat a emprar-se gran varietat d'agents electròfils de fluoració que no presenten el

¹⁴⁹ a) R. E. Banks, Ed. *Preparation, Properties and Industrial Application of Organofluorine Compounds*; Ellis Harwood limited: Chichester, **1982**. b) R. E. Banks; Ed. *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*; Ellis Harwood limited: Chichester, **1979**.

¹⁵⁰ M. Aghmiz, Y. Díaz, G.H. Jana, M.I. Matheu, R. Echarri, S. Castillón, M.L. Jimeno, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5733.

¹⁵¹ R. E. Rozen, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *21*, 307.

¹⁵² S. T. Purrington, B. S. Kagen, T. B. Patrick, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 997.

¹⁵³ a) W. Korytnyk, S. Valentekovic-Horvat, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1493. b) W. Korytnyk, S. Valentekovic-Horvat, C. R. I. Petrie, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *38*, 2547. c) C. R. Petrie, M. Sharma, O. D. Simmons, W. Korytnyk, *Carbohydr. Res.* **1989**, *186*, 326.

problema de la solubilitat i que són estables. Es caracteritzen per presentar un enllaç N-F i un grup que retira densitat electrònica que confereix a l'àtom de fluor un caràcter electropositiu.

5.2.1. Agents electròfils de fluoració amb enllaç N-F.

En els últims anys un dels avenços més importants en aquest camp ha estat la posta a punt de gran varietat d'agents de fluoració electròfila¹⁵⁵ amb enllaç N-F, que a diferència dels clàssics, són per norma general més estables i fàcils de manipular. A més, es poden sintetitzar amb relativa facilitat a partir de productes de partida relativament barats, per reacció del corresponent enllaç N-H amb F₂. Aquesta relativa facilitat en la seva síntesi, ha permès que en l'actualitat existeixin gran varietat d'aquests reactius disponibles en el mercat com ara (Figura 11), el *bis*(tetrafluoroborat) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicycle[2.2.2]octà, també conegut per F-TEDA-BF₄ o Selectfluor® (**227**), el *N*-fluorobenzen sulfonamida, també conegut per NFSI (**229**), el triflat de *N*-fluoropiridini (**230**), el triflat de *N*-fluoroquinuclidina (**228**) i d'altres.

¹⁵⁴ a) M. Diksic, D. Jolly, *Carbohydr. Res.* **1986**, 153, 17.

¹⁵⁵ a) G. Sankar, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1737. b) S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12431.

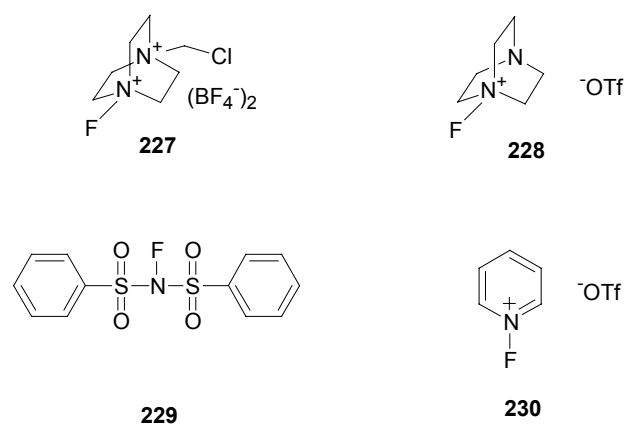
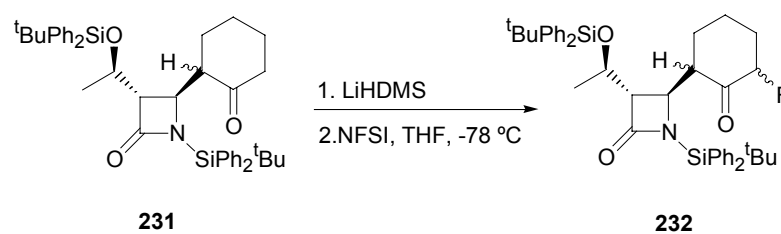


Figura 11

Existeixen nombrosos exemples de síntesi de compostos emprant reactius electròfils de fluor del quals es pot destacar la síntesi de compostos α -fluoro carbonílics^{155,156,157,158}. Un d'ells consisteix en la preparació de fluorolactames¹⁵⁹ via fluoració electròfila regioselectiva d'un enolat de liti amb NFSI (Esquema 84).



Esquema 84

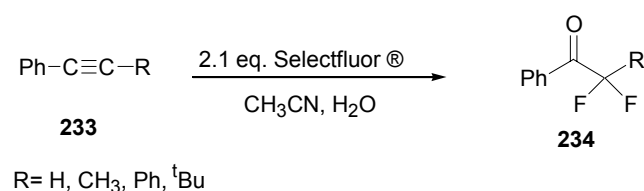
¹⁵⁶ M. A. Tius, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6605.

¹⁵⁷ S. Rozen, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1717.

¹⁵⁸ R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 1.

¹⁵⁹ A. Padova, S. M. Roberts, D. Donati, C. Marchiori, A. Perboni, *Tetrahedron* **1996**, 52, 263.

Resulta interessant la síntesi de compostos α difluoro carbonílics^{160,161}, emprant com a substrat fenilacetilens **233** i com a agent de fluoració Selectfluor® (Esquema 85). Aquesta reacció consisteix en una doble addició electròfila al triple enllaç, en què el fluor és l'agent electròfil i l'aigua el nucleòfil, seguint una orientació Markovnikov.



Esquema 85

Els pocs exemples trobats amb aplicació a la síntesi de carbohidrats amb un àtom de fluor en la posició 2, parteixen de glicals i per reacció amb aquests agents de fluoració electròfila en presència d'alcohols s'obtenen 2-desoxi-2-fluoro-carbohidrats¹⁶².

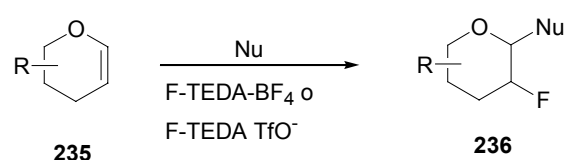
Anteriorment aquesta reacció s'havia dut a terme emprant reactius com CF₃OF, AcOF, XeF₂ o F₂, donant lloc 1,2-difluorocarbohidrats els quals posteriorment s'hidrolitzaren en medi àcid per obtenir els 2-desoxi-2-fluorocarbohidrats desitjats. Però en totes aquestes reaccions el rendiment obtingut fou molt baix.

¹⁶⁰ M. Zupan, J. Iskra, S. Stavber, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 259.

¹⁶¹ S. Stavber, M. Zupan, *Synlett* **1996**, 693.

¹⁶² T. Hayashi, B. W. Murray, R. Wang, C-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *5*, 497.

Més recentment, Wong *i col.*¹⁶³ han descrit que els 2-desoxi-2-fluorocarbohidrats es poden obtenir amb bons rendiments per reacció de glicals amb F-TEDA-BF₄ o F-TEDA-OTf (Esquema 86). Habitualment cal utilitzar dissolvents polars per tal de solubilitzar l'agent de fluoració el qual és bastant polar. Però en cas d'emprar CH₃CN, és necessari que el nucleòfil estigui en excés, ja que d'altra manera, el CH₃CN participa en la reacció atacant la posició anomèrica seguit d'addició del nucleòfil al carboni del nitril. Per evitar aquesta reacció no desitjada, es pot usar nitrometà com a dissolvent. D'altra banda, Dax *i col.*^{164,165,166} han estudiat amb detall la reacció de glicals amb gran varietat de reactius amb enllaç N-F.



Nu= alcohols, amines, fenols, fosfats, tiols

R= AcO, BzO, PivO, AcNH, BnO

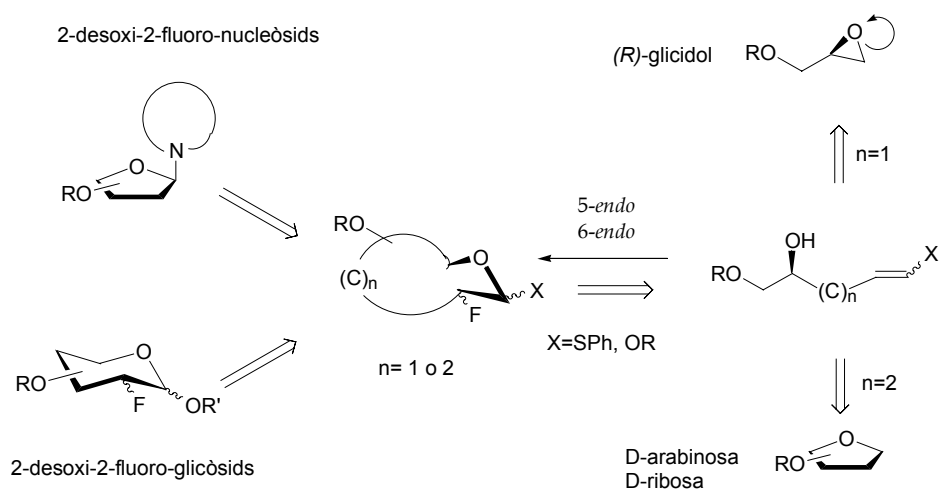
Esquema 86

- ¹⁶³ a) M. D. Burkart, Z. Zhang, S-C. Hung, C-H Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743. b) S. P. Vincent, M. D. Burkart, C-Y. Tsai, Z. Zhang, C-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264-5279.
¹⁶⁴ K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 47.
¹⁶⁵ M. Albert, K. Dax, J. Ortner, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4839.
¹⁶⁶ K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul, *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 287.

5.3. ESQUEMA RETROSINTÈTIC.

Com s'ha comentat en la introducció, en aquest treball es pretenia estudiar la reacció de ciclació d'hidroxi-enolèters induïda per electròfils, però ara amb la particularitat de l'ús de reactius electròfils de fluor (Esquema 87). El nostre objectiu era obtenir 2-desoxi-2-fluoro-carbohidrats la qual cosa suposaria un nou mètode d'obtenció d'aquests compostos, els quals, a més a més, poden ser bons dadors de glicosil en la glicosidació de bases nitrogenades o d'alcohols, i alhora precursors de 2-desoxi-fluoro-nucleòsids o bé de 2-desoxi-2-fluoro-glicòsids.

A priori es va pensar que donat que el doble enllaç havia d'estar substituït per un grup dador d'electrons per forçar la ciclació 5-*endo*, i donada l'experiència dels capítols anteriors, el grup fenilsulfanil (SPh) era el més adequat. En el cas de que es produís la ciclació, s'obtidria un tioglicòsid que ja hem vist que són excel.lents dadors de glicosil en reaccions de glicosidació.



Esquema 87

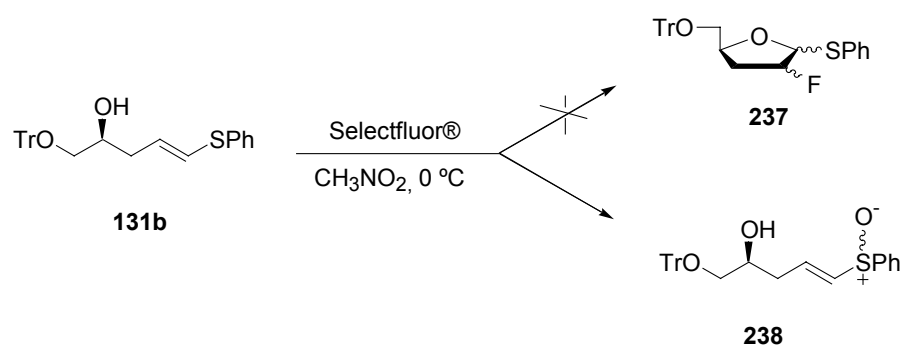
Però com es veurà més endavant el grup SPh presenta importants inconvenients, i es va plantejar l'ús d'altres grup tipus èter (X=OR), que també reunien el requisit de ser dadors d'electrons, tot i que ens allunyàvem del l'objectiu d'obtenir bons dadors de glicosil.

Els polihidroxialqueniilsulfurs d'interès (X=SPh) així com els polihidroxienolèters (X=OR), es poden obtenir seguint el mateix procediment dels anteriors capítols. Per a n=1 obertura amb un acetilur d'un epòxid (R-glicidol) convenientment, i posterior reducció de l'alquí a alquè. I quan n=2 mitjançant reacció d'olefinació de furanoses tribenzilades.

5.4. SÍNTESI DE FLUOROFURANÒSIDS.

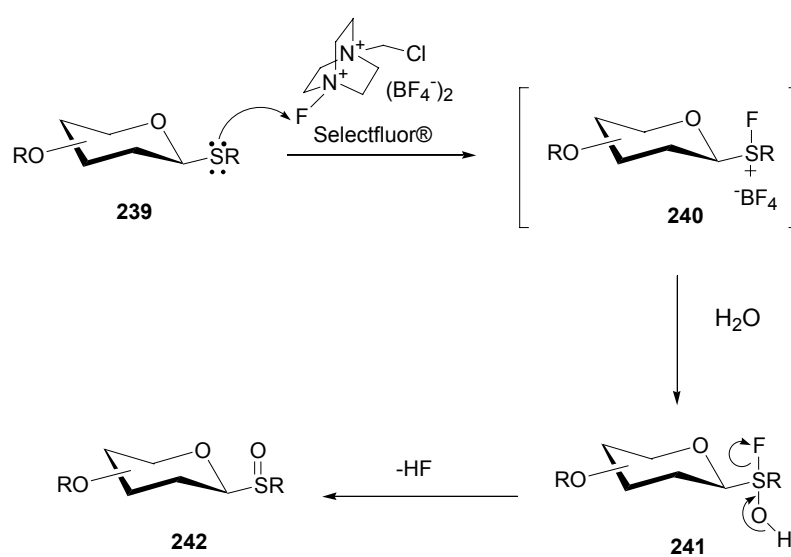
Com s'ha comentat en l'esquema retrosintètic, en primer lloc es pretenia obtenir 2-desoxi-2-fluorofuranòsids per ciclació de dihidroxipentenilsulfurs. La ciclació induïda per F⁺ es va assajar amb el dihidroxipentenilsulfur de fenil **131b**, la síntesi del qual a partir de (R)-glicidol ja ha estat comentada en el capítol primer. Quan es va tractar **131b** amb Selectfluor® en nitrometà com a dissolvent, no es va obtenir **237** com a resultat d'una ciclació 5-endo, sinó la barreja de sulfòxids **238**, en relació 1:1, com a resultat de l'oxidació de l'àtom de sofre, amb la corresponent creació d'un nou estereocentre en aquest heteroàtom (Esquema 88). Aquesta oxidació ja havia estat observada per altres autors¹⁶⁷ en tractar qualsevol tipus de tioglicòsids amb Selectfluor®.

¹⁶⁷ S. P. Vincent, M. D. Burkart, C-Y. Tsai, Z. Zhang, C-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264.



Esquema 88

El mecanisme d'aquesta reacció s'explica considerant que té lloc l'atac nucleòfil de l'àtom de sofre sobre l'elctròfil de fluor generant el catió fluoro-sulfoni **240**, el qual reacciona amb aigua, present al medi o durant la recuperació del producte, per donar el corresponent sulfòxid **242** alliberant una molècula de HF (Esquema 89).



Esquema 89

Els sulfòxids obtinguts **238a** i **238b** no es van poder separar i per tant no es van caracteritzar, però per RMN de ^1H de la mescla es van observar dos grups de senyals gairebé idèntiques corresponents a ambdós diastereoisòmers. Els espectres foren també similars al del material de partida, essent les diferències més destacades els senyals de doble enllaç, els quals apareixien a camps més baixos, especialment H-2 que aparegué a 6.46 ppm per a **238**, mentre que en l'alquè de partida **131b** aparegué a 5.8 ppm.

Degut a que el dihidroxi-pentenil-sulfur **131b** no donava reacció de ciclació com a conseqüència de la facilitat del sofre per oxidar-se, va ser necessari canviar el grup SPh per un altre que també tingués característiques de dador (com ja s'ha discutit en l'esquema retrosintètic) i que alhora no patís cap oxidació, i un grup que compleix aquests requisits és un grup èter (OR).

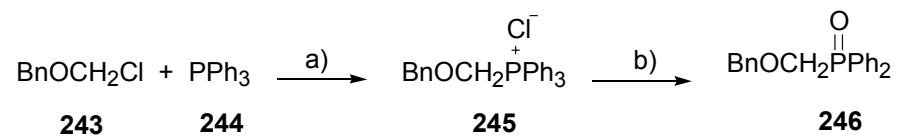
Donat que no existeixen exemples de ciclació amb reactius de fluor electròfil i que la síntesi dels dihidroxi-enolèters no resulta obvia a priori, creiem oportú realitzar primerament algun assaig de ciclació fent ús d'un substrat model de preparació senzilla, per tal d'observar quin és el seu comportament. Es va pensar en partir de salicilaldehid i mitjançant una reacció d'olefinació obtenir un dihidroxi-enolèter d'estructura bastant simple.

En la literatura existeixen exemples d'obtenció d'enolèters per reacció d'olefinació d'aldehids mitjançant reacció de Wittig-Horner^{168,169}. Aquesta reacció requereix l'ús d'un òxid de fosfina, i vam elegir **246** perquè el grup benzil permet desproteccions selectives. L'òxid de fosfina **246** es va preparar seguint un procediment general descrit a la literatura, que consisteix en fer reaccionar

¹⁶⁸ a) C. Earnshaw, C. J. Wallis, S. Warren, *J. Chem. Perkin Trans. 1* **1979**, 3099. b) T. A. M. Van Schaik, A. V. Henzen, A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1303.

¹⁶⁹ K. Suzuki, T. Mukayama, *Chem. Lett.* **1982**, 683-686.

clorometil-benzil èter **243** amb trifenilfosfina per obtenir la corresponent sal de fosfoni **245**, la qual es va tractar sense purificar amb NaOH. L'òxid de fosfina **246** es va obtenir amb un rendiment del 76% per al conjunt de les dues etapes¹⁷⁰ (Esquema 90).



a) Toluè, 120 °C, 24h, 84%.

b) NaOH, H₂O, 90 °C, 4h, 91%.

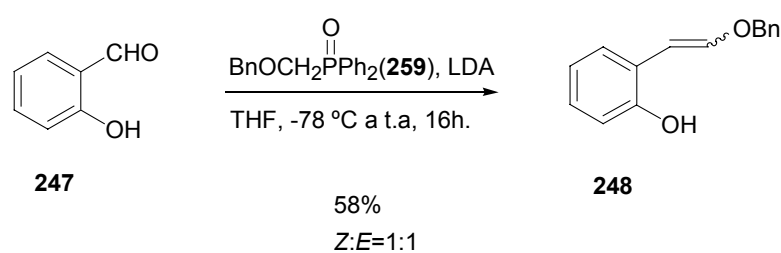
Esquema 90

Per RMN de ¹H es van observar els senyals corresponents a 15 protons aromàtics i 4 alifàtics, un singlet a 4.59 ppm corresponent al grup benzil, i un doblet a 4.22 ppm assignat al metilè veí al fòsfor amb una constant d'acoblament de J_{P-H}=6.8 Hz. A l'espectre de RMN de ¹³C es va observar com a més destacable la presència de senyals corresponents a 2 carbonis alifàtics, el CH₂ del grup benzil (75.4 ppm) i el metilè unit a fòsfor (67.8 ppm amb una J_{C-P}=87.8 Hz).

L'òxid de fosfina **246** es va emprar en la reacció de Wittig-Horner amb salicilaldehid i es va obtenir una barreja 1:1 dels hidroxienolèters **248a** i **248b** amb un 58% de rendiment. En aquest tipus de reacció normalment no s'obté l'alquè directament sinó un β-hidroxi-òxid de fosfina el qual s'ha de tractar amb una base tipus KH en DMF per forçar l'eliminació del fosfinat. En aquest cas es

¹⁷⁰ A. I. Vogel, B. S. Furniss, A. R. Tatchell, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (3era

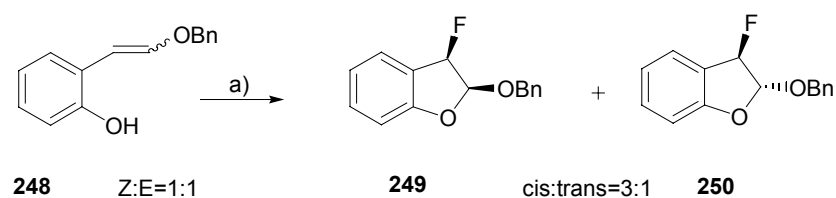
va obtenir **248** directament degut a l'estabilitat termodinàmica que presenten aquests productes per efecte de la conjugació del doble enllaç amb l'anell aromàtic. El rendiment va ser del 58% i com a mescla d'isòmers *Z:E*=1:1 els quals van resultar inseparables (Esquema 91).



Esquema 91

Tot i que **248a** i **248b** no es van poder separar, es van poder diferenciar mitjançant RMN de ^1H pel valor de la constant d'acoblament del protons olefínics. En l'isòmer *Z* mostrava un valor de 7.2 Hz mentre que era de 12.8 Hz per a l'isòmer *E*. En l'isòmer *Z* els protons olefínics apareixien a 6.14 i 5.42 ppm tots dos en forma de doblet, mentre que en l'isòmer *E* només s'observava un d'ells a 6.13 ppm, perquè l'altre estava solapat pels senyals dels protons aromàtics. Per RMN de ^{13}C es van observar els senyals característics de doble enllaç polaritzat d'enolèter a 148.5 i 102.1 ppm per a l'isòmer *E*, i a 142.3 i 104.2 ppm per a l'isòmer *Z*.

Una vegada obtinguts els hidroxí-enolèters com a substrats model, es va assajar la reacció de ciclació induïda per electròfils de fluor. Es va partir de la mescla 1:1 de **248** emprant Selectfluor® en nitrometà a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, i al cap d'una hora el producte de partida ja s'havia consumit completament per donar una mescla de 2-*O*-benzil-2,3-dihidro-3-fluoro-benzofurans **249** i **250** en relació 3:1 i amb un 65% de rendiment (Esquema 92), com a resultat d'una ciclació 5-*endo*.



a) 1.1 eq. Selectfluor®, CH₃NO₂, -30 a t.a., 1h, 65%.

Esquema 92

Els productes **249** i **250**, es van separar per cromatografia i es van caracteritzar per RMN de ¹H, ¹³C i ¹⁹F. Els espectres de RMN de ¹H i ¹³C dels compostos **249** i **250** van mostrar l'absència dels senyals corresponents als protons olefínics i l'aparició de dos nous senyals entre 5 i 6 ppm, un dels quals s'acoblava a fluor amb una constant elevada ~57 Hz característica d'un acoblament geminal H-F i l'altre amb una constant més petita de 16 Hz característica de ³J_{H,F}. Els valors de desplaçament químic i de les constants d'acoblament obtingudes de l'espectre de RMN de ¹H no van permetre distingir entre els dos isòmers. En canvi, per RMN de ¹³C es van observar diferències importants tant de desplaçament químic com de les constants d'acoblament C-F

per a C-2 i C-3. No obstant això, a la bibliografia¹⁷¹ es troba descrit que els valors de les constants d'acoblament ${}^2J_{F,C2}$ i ${}^1J_{F,C3}$ són funció de l'estereoquímica relativa d'aquestes posicions, essent ${}^1J_{F,C3} \approx 200$ Hz per l'isòmer *cis* i 180 Hz per el *trans*, alhora que ${}^2J_{F,C3} \approx 15$ Hz per l'isòmer *cis* i 30 Hz per el *trans*. Comparant aquests valors amb els obtinguts experimentalment (Taula 14) es va poder assignar inequívocament la configuració de cadascun dels isòmers.

Taula 14. Valors de δ (ppm) i J(Hz) per a les posicions 2 i 3 de **249** i **250**.

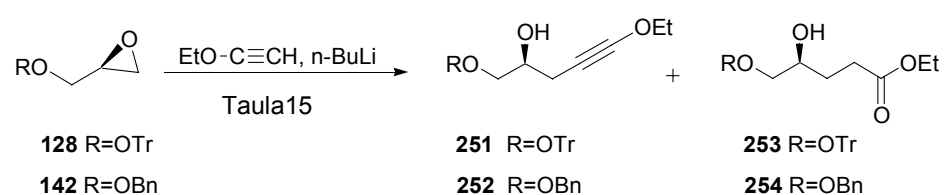
	δ_{H2}	δ_{H3}	${}^3J_{2,3}$	${}^2J_{F,H2}$	$J_{F,H3}$	δ_{C2}	δ_{C3}	${}^2J_{F,C2}$	${}^1J_{F,C3}$
249 (cis)	5.61	5.78	4.8	14.7	57.4	103.1	88.7	14.6	196.3
250 (trans)	5.73	5.80	0	16.8	56.4	107.9	95.4	37.5	180.2

Una vegada que s'havia constatat que era possible la ciclació d'hidroxi-enolèters induïda per electròfils de fluor, es va passar a la síntesi dels dihidroxi-enolèters que ens ha de permetre la obtenció de 2-desoxi-2-fluorofuranòsids.

Es va partir de (*R*)-glicidol protegit en forma de tritol i benzilèter, la síntesi del quals ja ha estat descrita en el primer capítol. Seguint el mateix procediment d'obertura d'epòxids amb acetilens i posterior reducció, es va partir de **128** i **142** emprant com alquí etoxi-acetilè comercial (Esquema 93). L'obertura de l'epòxid requereix la presència d'un àcid de Lewis del grup III per formar un organoborà o bé un alà ja que en cas contrari la reacció no té lloc.

¹⁷¹ M. Michalik, M. Hein, M. Frank, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 185.

Quan els compostos **128** i **142** es van tractar amb l'etoxiacetilur de liti en presència d'un àcid de Lewis, en tots els casos es va obtenir com a producte majoritari els ésters **253** i **254**, com a conseqüència de la reacció d'hidratació dels dihidroxi-pentinel-èters **251** i **252** que s'obtenen en primer terme (Esquema 93).



Esquema 93

Taula 15. Reacció d'obertura de l'epòxid **128** i **142** amb EtO-C≡CH/n-BuLi.

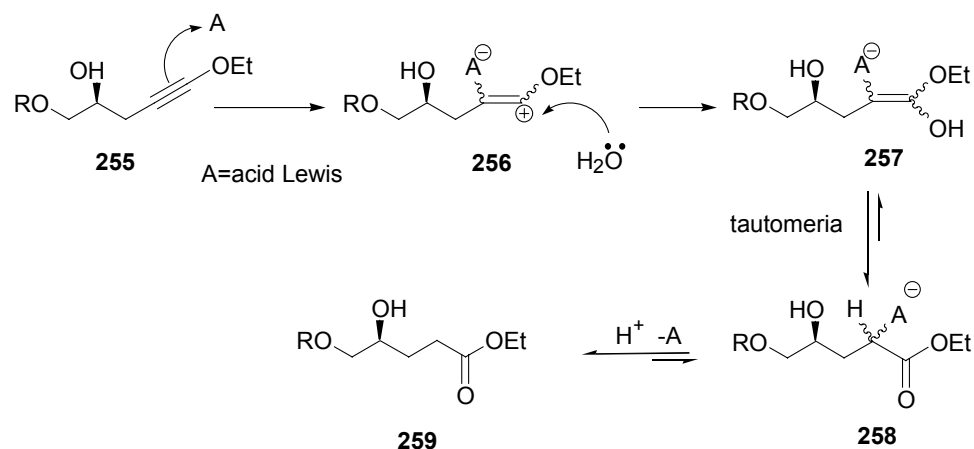
Ent.	Subst.	Reactiu	Dissolvent	Work up	Prod. Major.
1	142	AlEt ₃	^a Toluè	H ₂ O/NH ₄ Cl	254
2	142	AlEt ₃	^a Toluè	^t BuOH	252
3	142	AlEt ₃	^b Toluè	^t BuOH	252
4	142	AlEt ₃	^a THF	^t BuOH	254
5	142	AlEt ₃	^b THF	LiAlH ₄	254
6	142	BF ₃ ·OEt ₂	^b THF	^t BuOH	254
7	142	AlEt ₂ Cl	^a Toluè	H ₂ O	254
8	142	AlEt ₂ Cl	^a Toluè	^t BuOH	254
9	142	LiAlClO ₄	^c THF	^t BuOH	-
10	128	BF ₃ ·OEt ₂	^d THF	H ₂ O/NH ₄ Cl	253^e

^a Temperatura de reacció 0 a 25 °C. ^b Temperatura de reacció -30 a 25 °C.

^c Temperatura de reacció 0 a 50 °C. ^d Temperatura de reacció -78 a -40 °C.

^e Rendiments: **251** (16%) i **253** (34%)

Les hidratacions d'alquins requereixen àcids forts i la presència d'aigua. En el nostre cas el triple enllaç de **251** o **252** resultat de l'obertura de l'epòxid amb $\text{EtO-C}\equiv\text{CLi}$, presenta molta densitat electrònica per l'efecte ressonant que causa l'oxigen, fent-lo molt reactiu davant d'un àcid de Lewis.



Esquema 94

Creiem que aquesta reacció no desitjada transcorre segons l'Esquema 98, començant per una interacció de l'alquí **255** amb l'àcid de Lewis **A**, donant lloc a un carbocatió vinílic estabilitzat per l'oxigen (orientació Markovnikov). Aquest catió rep l'atac nucleòfil de l'aigua la qual pot provenir del tractament final de la reacció, generant un enol **257** que acaba donant **258** per un equilibri ceto-enòlic. Finalment l'àcid de Lewis s'acaba alliberant per l'equilibri que presenta **259** amb l'enol d'èster i posterior protonació d'aquest (Esquema 94).

Per tal d'evitar la formació de l'èster, es va creure oportú aturar la reacció amb $^t\text{BuOH}$ enlloc d'aigua, coneixent que aquest alcohol presenta molt poca

nucleofília a diferència de l'aigua, però en tots els casos es va continuar obtenint mescles, tot i que quan es va emprar toluè com a dissolvent i Et_3Al com a àcid de Lewis (entrades 2 i 3, Taula 15), el producte majoritari va ser el dihidroxi-pentinil-èter **252**.

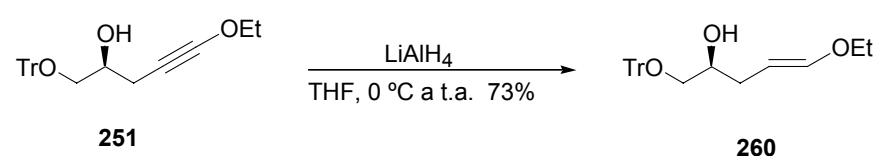
Pensant que la formació de l'éster es donava en el tractament final de la reacció, es va decidir afegir LiAlH_4 al final d'aquesta (entrada 5, Taula 15) perquè es produís la reducció del triple enllaç *in situ*, però no es va aconseguir tal objectiu. En el cas d'emprar altres reactius d'alumini com Et_2AlCl (entrades 7 i 8, Taula 15) també es va obtenir l'éster **254** com a producte majoritari. En cas de no utilitzar cap àcid de Lewis, i en presència d'una sal capaç de coordinar l'oxigen de l'anell d'oxirà (LiClO_4) no es va observar reacció, fins i tot després d'escalfar a $50\text{ }^\circ\text{C}$ (entrada 9, Taula 15).

Quan es va tractar l'epòxid **128** amb etoxiacetilè i $n\text{-BuLi}$, en presència de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, en THF i a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ deixant pujar la temperatura fins a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, es va obtenir l'éster **253** com a producte majoritari amb un 34% de rendiment, i el dihidroxi-pentinil-èter **251** amb un 16% de rendiment (entrada 10, Taula 15).

El dihidroxi-pentinil-èter **251** es va caracteritzar per espectroscòpia de RMN. Per RMN de ^1H es van observar els senyals corresponents a 11 protons alifàtics, destacant els dos protons del metilè unit al triple enllaç que aparegueren a 2.42 ppm, i també els senyals del grup etoxi a 3.94 ppm com a quadruplet i a 1.27 ppm com a triplet. Per RMN de ^{13}C cal destacar la presència dels senyals de 8 carbonis alifàtics, d'entre els quals 3 eren quaternaris, corresponents al grup protector (86.6 ppm), i als carbonis acetilènics (91.0 ppm i 32.9 ppm), els quals estaven molt separats degut a la alta polarització que presenta aquest alquí. Dels 5 carbonis restants, 3 estaven units a oxigen i els altres 2 corresponien al metilè al·lílic i al metil.

Al RMN de ^1H de l'èster **253** es van observar els senyals de 13 protons alifàtics dels quals 4 protons aparegueren a 2.49 ppm i 1.74 ppm corresponents als metilens α i β al carbonil. Per RMN de ^{13}C es va observar un senyal a 174.1 corresponent a carbonil d'èster i la presència de dos senyals de metilens apantallats a 30.7 ppm i 28.7 ppm atribuïts als carbonis α i β al carbonil.

El dihidroxi-pentinil-èter obtingut **251** es va reduir amb LiAlH_4 seguint el mateix procediment que en el primer capítol, i es va obtenir el dihidroxi-enolèter **260** amb un 73% de rendiment en forma d'un únic isòmer *trans* (Esquema 95).

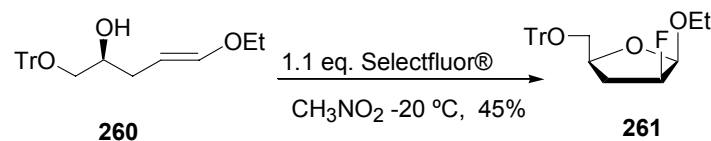


Esquema 95

A l'espectre de RMN de ^1H de **260** cal destacar l'aparició de dos nous senyals a la zona de doble enllaç, un doblet a 6.21 ppm i un doblet a 4.60 ppm, amb una constant d'acoblament de 12.4 Hz que indicava la configuració *trans* del doble enllaç. Per RMN de ^{13}C es va observar la desaparició dels senyals dels dos carbonis quaternaris d'alquí, i l'aparició de dos nous senyals a 148.0 ppm i 98.5 ppm, característics d'enolèter.

El dihidroxi-enolèter obtingut **260** es va tractar amb Selectfluor® en les mateixes condicions en què s'havien obtingut prèviament el la barreja de

sulfòxids **238**, però a baixa temperatura (-20 °C) amb l'objectiu d'afavorir la formació d'un dels diastereoisòmers (Esquema 96). Es va obtenir majoritàriament el fluoro-tetrahidrofurà **261**, com a resultat d'una ciclació 5-*endo*, amb un rendiment del 45%, existint un fracció minoritària la qual va resultar inseparable, que en principi semblaven diastereoisòmers del producte majoritari per l'aparença dels espectres de RMN de ^1H i ^{13}C els quals eren molt similars al producte **261** caracteritzat.



Esquema 96

A l'espectre de RMN de ^1H es va observar la desaparició dels senyals de doble enllaç i la presència d'una senyal de protó acetàtic (H_2) a 4.97 ppm amb una $J_{23}=4.2$ Hz que indicava que s'havia produït la ciclació. H_3 apareixia també a 4.97 ppm en forma de multiplet i amb una $^2J_{\text{H}_3,\text{F}}=50.0$ Hz que indicava que era geminal al fluor. També es van observar els senyals dels protons metilènics acoblats amb ^3J a fluor amb els valor de $J_{4\beta,\text{F}}=19.5$ Hz i $J_{4\alpha,\text{F}}=3.0$ Hz.

A l'espectre de RMN de ^{13}C es podia observar un senyal de carboni acetàtic a 99.1 ppm (d, $J=16.0$ Hz), un carboni unit a fluor a 90.4 ppm (d, $J=195.9$ Hz) ppm, un carboni metilènic a 30.8 ppm (d, $J=19.0$ Hz), i tres carbonis units a oxigen, un metilè i un metil. Tal com s'ha comentat abans, el valor de les constant d'acoblament F-C en RMN de ^{13}C ens dona informació sobre la disposició relativa del grup F i el grup OR¹⁷¹. En aquest cas els valors són $^1J_{\text{F},\text{C}3}=195.9$ Hz i

una ${}^2J_{F,C2}=16.0$ Hz la qual cosa indica que en aquest cas ambdós grups es troben en *cis* l'un respecte l'altre.

Degut a la flexibilitat conformacional dels cicles de 5 baules ens va resultar difícil determinar la configuració absoluta de les posicions 2 i 3 considerant únicament els valors de les constants d'acoblament. És per això que es van realitzar experiments NOE diferència i NOESY per determinar la configuració dels nous estereocentres formats. El protó H_5 presentava NOE amb $H_{4\alpha}$ i amb els protons H_{6a} i H_{6b} . El protó $H_{4\alpha}$ presentava NOE amb $H_{4\beta}$, H_5 i H_3 , en canvi $H_{4\beta}$ només presentava NOE amb $H_{4\alpha}$. Aquests fets són indicatius de la presència de fluor per la cara superior de la molècula, i per tant també del substituent de la posició 2 (Figura 12).

D'altra banda, el valor de les constants d'acoblament (Figura 13) indicà que el fluor no s'acoblava amb H_2 , la qual cosa suggeria que l'angle diedre entre ambdós havia de ser gairebé 90° . El protó $H_{4\beta}$ presentava quatre constants d'acoblament superiors a 7.6 Hz, el que indicava que en la conformació del cicle, aquest protó estava en una disposició quasi *trans-diaxial* amb H_5 i H_3 . Aquest conjunt de dades suggereixen que el compost **261** té una conformació E_3 com la que s'indica en la figura.

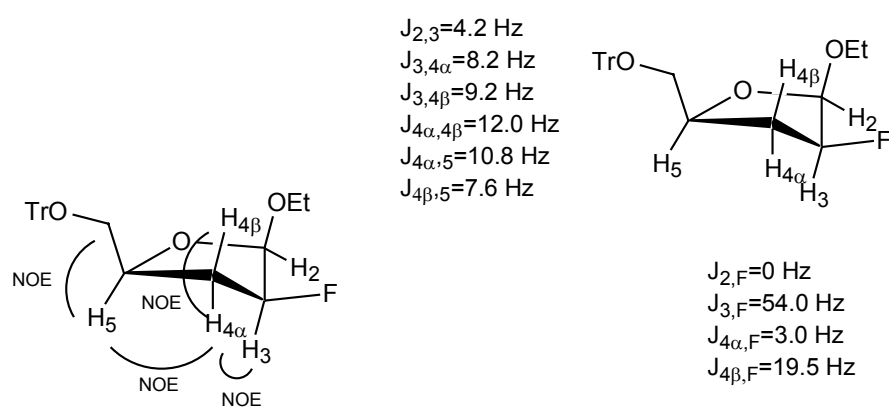


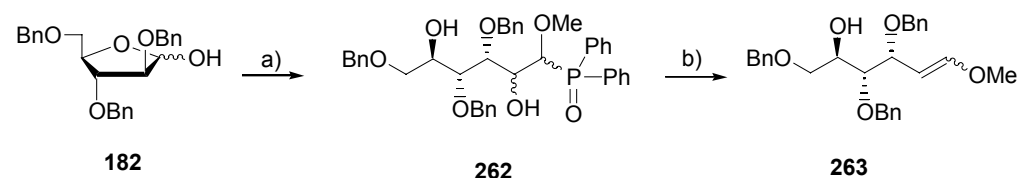
Figura 12

Figura 13

5.5. INTENTS DE SÍNTESE DE FLUOROPIRANÒSIDS.

Tal com s'ha comentat en l'esquema retrosintètic els 2-desoxi-2-fluoroglicòsids es poden obtenir per ciclació *6-endo* induïda per F⁺. Com que s'ha comprovat que el grup SPh no és adequat perquè s'oxida en presència d'electrofil de fluor, es van sintetitzar directament els tetrahidroxi-enolèters d'interès. Aquests difereixen dels sintetitzats anteriorment per tenir un àtom més de carboni en l'esquelet principal.

A partir de tri-*O*-benzil-*D*-*arabino*-furanosa **182** com a substrat, i d'acord amb el procediment d'olefinació descrit anteriorment per al salicilaldehyd, es va realitzar una reacció de Wittig-Horner^{168,169} per tractament amb un òxid de fosfina comercial com és l'òxid de metoximetil-difenilfosfina en medi bàsic (Esquema 97). Aquesta reacció consta de dos etapes, una addició del carbanió al hemiacetal **182** per donar l'intermedi **262** el qual és bastant estable i es pot aïllar. Posteriorment és necessari el tractament amb **263** amb KH per donar l'eliminació que és la segona etapa.



a) 4 eq. $\text{Ph}_2\text{POCH}_2\text{OMe}$, LDA, -78°C a t.a., 3h.

49% Z:E=1:1

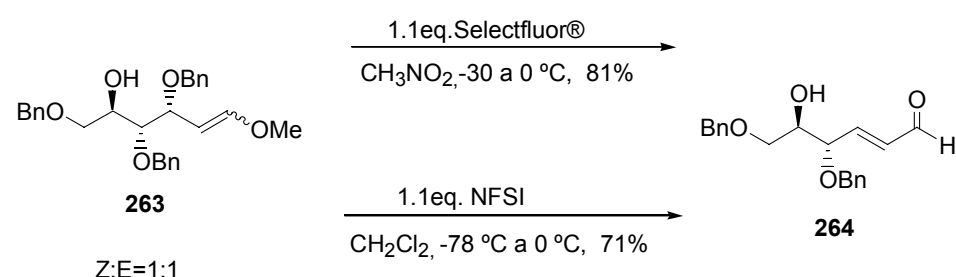
b) 4 eq. KH, THF, 40°C , 30 min.

Esquema 97

El producte resultant va ser una mescla inseparable de tetrahidroxi-enolèters **263a** i **263b** ($E:Z=1:1$) amb un rendiment del 49% pel conjunt de les dues etapes.

Tot i no poder separar els isòmers, es va poder identificar cadascun d'ells per RMN de ^1H mitjançant el valor de les constants d'acoblament dels protons olefínics que va ser de 12.6 i 6.4 Hz per els diastereoisòmers *E* i *Z* respectivament. També es va observar la presència de la resta de protons aromàtics i alifàtics, tot i que no es van poder assignar al corresponent isòmer. Per RMN de ^{13}C cal destacar els senyals corresponents als carbonis d'enolèter presents a 151.3 i 98.6 ppm per a l'isòmer *E*, i 150.1 i 102.6 ppm per a l'isòmer *Z*.

Les reaccions de ciclació es van realitzar amb dos electròfils de fluor i 2 dissolvents diferents: amb Selectfluor® i nitrometà com a dissolvent i amb NFSI i diclorometà com a dissolvent. Es va partir de la mescla dels tetrahidroxi-enolèters **263** ($E:Z=1:1$), i en ambdós casos es va obtenir exclusivament l'aldehid α,β -insaturat **264**, si bé el rendiment va ser superior en cas d'emprar Selectfluor® (Esquema 98).



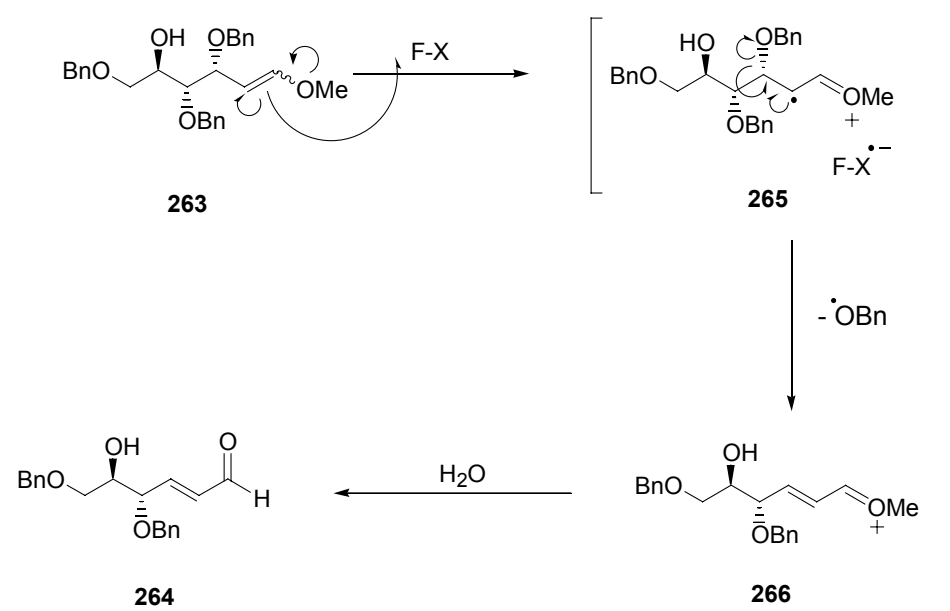
Esquema 98

El producte obtingut no va ser l'esperat corresponent a una ciclació 6-*endo*, sinó l'aldehid α,β -insaturat **264**, el qual no incorporava cap àtom de fluor a la molècula, i que era resultat de l'eliminació d'un grup benzil i d'una hidròlisi de l'enol. A la bibliografia existeix algun exemple en que s'obté un aldehid α,β -insaturat similar¹⁷² quan es tracta un enolèter amb un electròfil de fluor¹⁷³. Segons Unemoto¹⁷⁴ quan existeix un grup capaç d'estabilitzar un radical en la posició al·lílica del doble enllaç, l'electròfil de fluor pot reaccionar seguint un mecanisme radicalari, captant un electró enlloc de dos.

¹⁷² A. Ishida, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1161.

¹⁷³ S. P. Vincent, M. D. Burkart, C-Y. Tsai, Z. Zhang, C-H. Wong, *J. Org. Chem. Soc.* **1999**, *64*, 5264.

¹⁷⁴ T. Unemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawasada, k. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563.



Esquema 99

En el nostre cas en què es va partir del tetrahidroxi-enolèter **263**, aquest començaria reaccionant de la mateixa manera que ho fa un enolat en una C-alkilació però cedint un electró al electròfil de fluor, el qual quedaria en forma d'anió radical, i al mateix temps es formaria l'intermedi radicalari **265**. Aquest radical podria evolucionar cap a l'intermedi **266** mitjançant una eliminació de OBn , afavorida termodinàmicament per la formació del diè conjugat **266**, i la posterior hidròlisi de **266** donaria l'aldehid α,β -insaturat **264** (Esquema 99).

En resum, s'ha assajat la reacció de ciclació dels hidroxi-enolèters **248** i **260**, els quals no tenen substituents en la posició al·lílica, amb reactius electròfils de fluor donant lloc als corresponents acetals cíclics de cinc baules fluorats **249**, **250** i **261**. Per altra banda el tetrahidroxi-enolèter **263** amb un grup alcoxi a la posició

al·lílica, dóna lloc al producte d'eliminació **264** quan es tracta amb selectfluor®. Com a conclusió podem dir que en la reacció de ciclació de polihidroxi-enolèters amb selectfluor®, dóna lloc als productes de ciclació 5-*endo* quan no existeixen substituents en posició al·lílica a l'enol. En contraposició, quan existeixen substituents en posició al·lílica a l'enol es produeix amb preferència l'eliminació per donar l'aldehid α,β -insaturat.

6. PART EXPERIMENTAL

MÈTODES GENERALS

Els **punts de fusió** es van mesurar en un aparell Tottoli de la marca Büchi 510.

La **cromatografia en capa prima** (CCP) per al control de les reaccions es va realitzar sobre plaques de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck amb indicador fluorescent. Els mètodes de revelat empleats van ser:

- a) Llum ultraviolada 254 nm.
- b) EtOH/H₂SO₄=300/20 i posterior calcinació.
- c) Revelador d'epòxids preparat amb 0.5 g de NaI, 0.5 g de roig de metil i 100 ml de n-butanol.
- d) Revelador de sofre preparat amb 2% de PdCl₂ en 20 ml de H₂SO₄ i 100 ml d'aigua.
- e) Revelador de dobles enllaços preparat a partir solució KMnO₄ al 5%.

En la **cromatografia en columna** es va utilitzar com a fase estacionària gel de sílice 60 ACC Chromagel amb mida de partícula de 35 a 70 microns de SDS, i gel de sílice 60 de pH 6.5-7.5 amb una mida de partícula de 40 a 63 microns de Merck, eluint sota pressió d'aire.

La **cromatografia líquida de mitjana pressió** (MPLC) es va realitzar en un equip integrat per columnes de borosilicat 3.3 de diferents diàmetres i longituds, una bomba de cromatografia Büchi 688, un detector UV-vis Gilson 118, un col·lector de fraccions FC 204 de Gilson i un registrador SE 120 de ABB. Com a fase estacionària es va emprar gel de sílice 60 ACC Chromagel de SDS, amb una mida de partícula de 6-36 microns.

Per a la **cromatografia radial** es va emprar discs de $r=14$ cm que suportaven una capa de 1mm o 2mm de gruix de sílica amb guix (60F254), de Merck.

La **rotació òptica** es va mesurar en un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC, emprant la línia del sodi (λ 598 nm) en cel.les de 10 cm.

Els espectres de **^1H RMN**, **^{13}C RMN** i **^{19}F RMN** es van enregistrar en espectròmetres VARIAN GEMINI-300 i VARIAN MERCURY-400, de 300 i 400 MHz respectivament. Les dades de desplaçament químic es troben expressades en parts per milió (ppm), referenciades respecte al TMS i respecte CFCl_3 en espectres de ^{19}F .

Els espectres de **IR** es van realitzar utilitzant un espectrofotòmetre de Transformada de Fourier Midac-prospect-IR. Les mostres es van preparar amb diclorometà en finestres de NaCl.

ASSECAT DE DISSOLVENTS I RECTIUS

Els reactius i dissolvents emprats eren accessibles comercialment. El mètode seguit per assecar-los va ser el següent:

Acetona: 1 dia en agitació en contacte amb CaSO_4 anhidre i destil.lació.

Acetonitril: Es reflexa i destil.la sobre pentòxid de fòsfor 4 vegades. Finalment, es refluxa i destil.la sobre CaH_2 i es recull sobre tamís molecular activat de 3 Å.

Diclorometà: Es refluxa sobre pentòxid de fòsfor i es destil.la.

Diisopropilamina: Es reflexa sobre CaH_2 .

Dimetilformamida: Es refluxa a buit sobre òxid de bari i es destil.la, recollint el destil.lat sobre òxid de bari.

Dimetilsulfòxid: S'agita amb CaH_2 una nit. Es refluxa 2 hores a buit i es destil.la a buit, recollint sobre tamís molecular activat de 4 Å.

Diglime: Preassecat amb CaCl_2 i posteriorment destil.lat a buit amb sodi metàl.lic.

Èter etílic: Reflux amb sodi metàl.lic en presència de benzofenona com a indicador fins observar coloració blava i posterior destil.lació.

Metanol: De 50 a 75 ml de MeOH preassecat es refluxa 2 hores amb 5 g de Mg i 0.5 g de I₂. Seguidament s'afegeix 1 litre de metanol, es refluxa 2 hores més, recollint sobre tamís molecular activat de 3 Å.

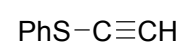
Nitrometà: Es preasseca amb CaCl₂. Es destil·la en presència de CaH₂ i es recull sobre tamís de 4Å.

Hexà: 1 lit de preassecat amb MgSO₄ i filtrat. Es refluxa sobre sodi metàl·lic 2 hores i es destil·la sobre tamís molecular activat de 4 Å.

THF: Reflux amb sodi metàl·lic en presència de benzofenona com a indicador fins observar coloració blava i posterior destil·lació.

Toluè: Preassecat amb P₂O₅. Reflux amb sodi metàl·lic (benzofenona com indicador) i posterior destil·lació.

Síntesi de tiofenilacetilè (**122**)⁷⁶.



En un matràs sec es van introduir 46 ml (73.6 mmol) de n-BuLi (1.6 M en hexà) sota atmosfera d'argó i es va afegir una dissolució de 10 g (0.04 mols) de **125** en 25 ml d'èter anhidre de la següent manera: primerament 3.5 ml de la dissolució a 0 °C, i posteriorment la resta a -15 °C (gel/sal) deixant-ho en agitació durant dues hores. Passat aquest temps, la reacció es va portar fins a 0 °C, es van afegir 160 ml d'aigua, es va agitar durant dues hores més a temperatura ambient i es va deixar a reflux mitja hora. Es va separar la fase orgànica, la qual es va rentar amb NaOH al 7% 3 vegades, amb la finalitat d'eliminar el possible excés de tiofenol, i posteriorment amb aigua 3 vegades. La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar al rotavapor. El líquid obtingut es purificà per destil.lació a alt buit (78-79 °C a 7 mm), recuperant-se 13.75 g de **122** en forma d'un líquid lleugerament groc amb un 70% de rendiment. (El tiofenilacetilè es degrada ràpidament i es torna de color marronós, es convenient conservar-lo sota argó, al congelador i protegit de la llum).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.42, 7.33, 7.24 (m, 5H, aromàtics); 3.24 (d, 1H, J=1.2 Hz, Hacetilènic).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 131.4 (C, aromàtic); 129.2, 126.7, 126.4 (CH, aromàtics); 86.9 (-C≡CH); 70.9 (-C≡CH).

IR en cm⁻¹: 3286.8 (tensió, H-C≡); 2100 (tensió, C≡C); 2000-1600 (aromàtic); 741.2 i 668.7 (aromàtic).

Intent de síntesi del benzentiolsulfonat de fenil (121), síntesi del difenil disulfur (123)⁷⁴.

PhS-SPh

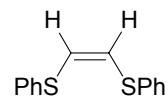
Síntesi del N₂O₄: Un embut de pressió compensada amb àcid nítric concentrat en el seu interior, es va connectar a una entrada d'aire per la part superior i per l'altra a un matràs de tres boques que contenia fils de coure enrotllats de 1.5 mm de gruix. Una de les sortides del matràs es va connectar a una trampa dins d'un Dewar a -78° C (CO₂/MeOH) la sortida del qual arribava fins a un altre matràs de tres boques que contenia 125 ml d'èter anhidre en agitació a -78° C, on es feia bombollear suaument el gas format. La resta de boques dels matrassos es van tapar. La reacció va transcórrer durant dues hores afegint l'àcid nítric gota a gota sobre el coure. Es va observar la formació del gas per la seva coloració blava.

Síntesi del difenildisulfur (123): La dissolució de N₂O₄ abans formada es va afegir gota a gota, amb un embut de pressió compensada, a un matràs de 100 ml que contenia una dissolució de 1 g (9.0 mmol) de tiofenol en 30 ml d'èter anhidre. La dissolució es va protegir de la llum i es va mantenir amb agitació en un bany a 20 °C fins que la dissolució va prendre una coloració vermella. Quan el color va començar a desaparèixer, es van afegir 10 ml de ^tBuOH. Al cap d'una hora es va tractar la barreja de reacció amb bicarbonat sòdic al 5%, es va extreure la fase orgànica, la es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar al buit. L'oli resultant es va deixar reposar al congelador fins l'obtenció de 0.57 g de **123** en forma de cristalls blancs amb un 58% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.49 (m, 4H, H-orto), 7.29 (m, 4H, H-meta), 7.21 (m, 2H, H-para).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 137.05 (C-ipso), 129.13 (C-orto),
127.49 (C-meta), 127.19 (C-para).

Síntesi de *cis*-1,2-bis-(tiofenil)-etilè (125)⁷⁷.



Sobre una solució de 10 g (0.16 mols) de KOH i 10 ml (91 mmol) de tiofenol en 140 ml d'etanol, es va afegir una solució de 4.7 g (48 mmol) *cis*-1,2-bis-dicloroetilè en 50 ml d'etanol. La solució resultant es va portar a reflux i es va deixar 5 hores en agitació. Transcorregut aquest temps, es va eliminar l'etanol a pressió reduïda, es va afegir aigua per tal de dissoldre les sals, i es van fer 3 extraccions amb èter etílic. El combinat de les fases orgàniques es va rentar amb una solució de NaOH al 7% amb la finalitat d'eliminar el possible tiofenol sense reaccionar, i posteriorment es va rentar amb una solució de NaCl. Finalment la fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre i l'èter es va eliminar a buit, recuperant 10 g de **125** en forma d'un sòlid blanc-groguenc amb un rendiment del 91%.

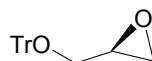
p.f.(experimental)=32-33 °C

p.f.(descriu)=32-32.5 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.41 (dddd, 4H, J_{m,o}=7.2 Hz, J_{p,o}=2.4 Hz, J_{l,o}=1.7 Hz, J_{m',o}=0.6 Hz, Ho); 7.32 (dddd, 4H, J_{p,m}=7.5 Hz, J_{o,m}=7.2 Hz, J_{o',m}=1.7 Hz, J_{l,m}=1.7 Hz, Hm); 7.25 (dt, 2H, J_{m,p}=7.2 Hz, J_{o,p}=2.4 Hz, Hp); 6.50 (dd, 2H, J_{o,l}=1.7 Hz, J_{m,l}=0.6 Hz, H-1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 135.2 (C, quaternari); 129.5 (CH, para); 129.2 (CH, meta); 126.9 (CH, orto); 125.0 (CH=).

Síntesi de (2S)-1-O-tritil-glicidol (**128**).

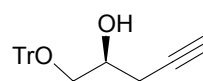


En un matràs de 250 ml de dues boques sec, es va preparar una dissolució de 5.16 g (69.6 mmol) de (*R*)-glicidol en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidre. S'hi van afegir 29.5 ml (145.7 mmol) de Et_3N prèviament destil.lada i 320 mg (2.62 mmol) de DMAP, i es va deixar en agitació tota la nit. La fase orgànica es va rentar amb aigua per eliminar les sals, es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre i es va eliminar el CH_2Cl_2 al rotavapor. El cru resultant es va purificar per cromatografia de columna hexa:AcOEt 10:1 i es van obtenir 17.4 g d'un sòlid blanc **128** amb un 81% de rendiment.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.50-7.15 (m, 15H, aromàtics); 3.32 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=10$ Hz, $J_{2,1a}=2.1$ Hz, H-1a); 3.15 (m, 1H, $J_{1b,2}=5.2$ Hz, $J_{3a,2}=4.2$ Hz, $J_{3b,2}=2.7$ Hz, $J_{1a,2}=2.1$ Hz, H-2); 3.11 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=10$ Hz, $J_{2,1b}=5.2$ Hz, H-1b); 2.78 (dd, 1H, $J_{3b,3a}=5.1$ Hz, $J_{2,3a}=4.2$ Hz, H-3a); 2.63 (dd, 1H, $J_{3a,3b}=5.1$ Hz, $J_{2,3b}=2.7$ Hz, H-3b).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 143.8 (C, aromàtic); 128.7, 127.9, 127.1 (CH, aromàtics); 86.9 (C, quaternari); 64.8 (C-1); 50.9 (C-2); 44.4 (C-3).

Intents de síntesi de (2S)-1-O-tritil-4-pentin-1,2-diol (129).



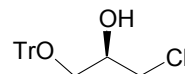
A) Amb acetilur de liti en THF:

En un matràs de dues boques de 100 ml sec es van introduir, sota atmosfera d'argó, 0.52 g (5.17 mmol) d'acetilur de liti complexat amb etilendiamina i 7ml de THF anhidre. El matràs es va refredar -78°C i es va afegir 1 g (3.16 mmol) de **128** dissolt en 25 ml de THF anhidre, es va deixar que augmentés la temperatura fins a temperatura ambient, però per diferents controls de CCP no es va observar reacció.

B) Amb acetilur de liti, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en THF:

En un matràs de dues boques de 50 ml sec, es van introduir 0.48 g (4.74 mmol) d'acetilur de liti complexat amb etilendiamina i 2 ml de THF anhidre. Es va refredar el matràs a -78°C , se li van afegir 0.4 ml (4.74 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ i al cap de 5 minuts 1 g (3.16 mmol) de **128** dissolt en 10 ml de THF anhidre, es va deixar pujar la temperatura fins a -40°C però no es va observar reacció per diferents controls de CCP.

C) Amb clorur d'etinil magnesi i $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$: Síntesi de (2R)-3-cloro-1-O-tritil-1,2-propandiol (143).



En un matràs de dues boques de 100 ml sec, es van afegir 4 ml de THF anhidre i 19 ml (9.48 mmol) de clorur d'etinilmagnesi 0.5 M en THF. Es va refredar

el matràs en un bany de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, es van afegir 0.8 ml de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (6.32 mmol) i al cap de 5 minuts 2 g (6.32 mmol) de **128** dissolts en 10 ml de THF anhidre. Al comprovar per CCP que la reacció no havia acabat, es van afegir 5ml més de clorur d'etinilmagnesi 0.5M i al cap de una hora es va aturar la reacció afegint una solució aquosa de NaHCO_3 . La fase orgànica es va extreure amb èter 3 vagades, es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es va eliminar a buit, després de purificar per cromatografia en columna, es van obtenir 1.5 g de **132** en forma d'un sòlid blanc amb un 70% de rendiment.

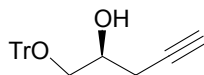
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.50-7.15 (m, 15H, aromàtics); 3.94 (m, 1H, $J_{1a,2}=6.1\text{ Hz}$, $J_{\text{OH},2}=6.0\text{ Hz}$, $J_{3a,2}=5.6\text{ Hz}$, $J_{3b,2}=5.3\text{ Hz}$, $J_{1b,2}=4.8\text{ Hz}$, H-2); 3.69 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=11.1\text{ Hz}$, $J_{2,1a}=4.8\text{ Hz}$, H-1a); 3.65 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=11.1\text{ Hz}$, $J_{2,1b}=6.1\text{ Hz}$, H-1b); 3.31 (dd, 1H, $J_{3b,3a}=9.6\text{ Hz}$, $J_{2,3a}=5.3\text{ Hz}$, H-3a); 3.23 (dd, 1H, $J_{3a,3b}=9.6\text{ Hz}$, $J_{2,3b}=5.6\text{ Hz}$, H-3b); 2.40 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}=6.0\text{ Hz}$, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 143.5 (C, aromàtic); 128.5, 127.9, 127.2 (CH, aromàtics); 85.6 (C, quaternari); 70.6 (C-2); 64.2 (C-1); 46.7 (C-3).

IR: No presenta bandes de triple enllaç.

Espectrometria de masses (Ionització química): 352 (M^+), 354(M^{+2}), 275, 267, 243, 167 (100 %/pic base), 77.

Síntesi de (2S)-1-O-tritil-4-pentin-1,2-diol (**129**).

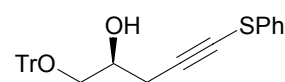


En un matràs de 10 ml de dues boques sec, es van pesar sota argó 130 mg (1.27 mmol) d'acetilur de liti complexat amb etilendiamina i es van addicionar 2 ml de DMSO anhidre. El matràs es va deixar a un bany de gel-aigua i tot seguit es va afegir gota a gota una solució de 200 mg (0.63 mmol) de **128** dissolts en 2 ml de DMSO anhidre. Al cap d'uns minuts es va deixar la reacció a temperatura ambient durant 4 hores. Transcorregut aquest temps es va refredar el matràs en un bany de gel i s'hi va addicionar una solució aquosa saturada de NH₄Cl. S'hi va afegir més aigua per facilitar la total dissolució del DMSO i es va extreure 3 vegades amb èter etílic, la fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre i l'èter es va eliminar al rotavapor. El cru resultant es va purificar per cromatografia radial amb AcOEt:hexà amb un gradient des de 1:20 fins 1:1, i es van obtenir 150 mg de **129** en forma d'un xarop d'aspecte groguenc amb un 70% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.45-7.20 (m, 15 H, aromàtics); 3.90 (ddd, 1H, J_{1b,2}=7.6 Hz, J_{OH,2}=7.2 Hz, J_{1a,2}=6.5 Hz, H-2); 3.25 (dd, 1H, J_{1b,1a}=12.6 Hz, J_{2,1a}=6.5 Hz, H-1a); 3.22 (dd, 1H, J_{1a,1b}=12.6 Hz, J_{2,1b}=7.6 Hz, H-1b); 2.46 (dd, 1H, J_{3b,3a}=8.0 Hz, J_{5,3a}=3.2 Hz, H-3a); 2.44 (dd, 1H, J_{3a,3b}=8.0 Hz, J_{5,3b}=3.6 Hz, H-3b); 2.40 (d, 1H, J_{2,OH}=7.2 Hz, OH), 1.95 (dd, 1H, J_{3b,5}=3.6 Hz, J_{3a,5}=3.2 Hz, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 146.8 (C, aromàtic); 143.6 (C, aromàtic); 128.5, 128.3, 127.8, 127.2, 127.1 (CH, aromàtics); 86.7 (C, quaternari); 80.22 (C-4); 70.6 (C-5); 69.2 (C-2); 65.9 (C-1); 23.8 (C-3).

Síntesi de (2S)-5-fenilsulfanil-1-O-tritil-4-pentin-1,2-diol (**130**).

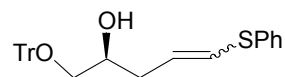


En un matràs de 5 ml sec es van dissoldre 47 mg (0.47 mmol) de **122** en 0.5 ml de THF anhidre, el matràs es va refredar a -78°C en un bany i un cop estabilitzada la temperatura es van afegir gota a gota 0.19 ml (0.47 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà). Al cap de 20 minuts es van afegir 0.06 ml (0.47 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, 5 minuts després 100 mg (0.32 mmol) de **128** dissolts en 0.5 ml de THF anhidre. Es va deixar pujar la temperatura, però sense superar els -45°C i quan es va comprovar per CCP que la reacció ja no evolucionava més, es va afegir una solució aquosa de NH_4Cl . Es va extreure amb èter 3 vegades, el conjunt del extrets es va assecar amb MgSO_4 anhidre, i es va eliminar a buit. El cru resultant es va purificar per cromatografia radial i es van obtenir 105 mg de **130** en forma d'un xarop de color ataronjat amb un 74% de rendiment.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.50-7.15 (m, 20H, aromàtics); 3.91 (m, 1H, $J_{32}=6.3$ Hz, $J_{\text{OH},2}=5.4$ Hz, $J_{12}=4.5$ Hz, H-2); 3.25 (d, 2H, $J_{21}=4.5$ Hz, H-1); 2.70 (d, 2H, $J_{23}=6.3$ Hz, H-3); 2.42 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}=5.4$ Hz, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 143.6, 133.0, 129.0, 128.5, 127.8, 127.1, 126.2, 125.9 (C, CH, aromàtics); 95.3 (C-4); 86.7 (C, quaternari); 69.3 (C-2); 67.5 (C-5); 66.0 (C-1); 25.6 (C-3).

Síntesi de (2S)-(Z/E)-5-fenilsulfanil-1-O-tritol-4-penten-1,2-diol (131a) i (131b).



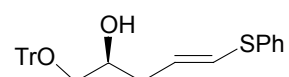
En un matràs de dues boques de 10 ml acoblat a un refrigerant es va preparar una solució de 1.5 g (4.4 mmol) de **129** i 0.45 ml (4.4 mmol) de tiofenol en 4.5 ml de benzè, i es va deixar a reflux tota la nit. Es va eliminar el benzè al

rotavapor i el cru resultant es va purificar per cromatografia de columna, primer eluint amb hexà i posteriorment amb 10:1 hexà:AcOEt. Es van obtenir 0.8 g d'un xarop de color taronja corresponent a la mescla inseparable de **131a** i **131b**, amb una relació *E:Z* 55:45 i un rendiment del 40%.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.50-7.10 (m, 40H, aromàtics); 6.27 (d, 1H, J₄₅=9.3 Hz, H-5_Z); 6.16 (d, 1H, J₄₅=14.7 Hz, H-5_E); 5.88-5.76 (m, 2H, H-4_Z,H-4_E); 3.91 (m, 1H, H-2); 3.83 (m, 1H, H-2); 3.25-3.07 (m, 4H, 2xH-1a, 2xH-1b); 2.45-2.31 (m, 4H, 2xH-3a, 2xH-3b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 143.71-124.4 (C, CH, aromàtics, C-5, C-4); 86.7 (C, quaternari); 70.4, 70.2 (C-2); 67.2, 66.9 (C-1); 37.2, 33.2 (C-3).

Síntesi de (2R)-(E)-1-O-tritil-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2-diol (**131b**).

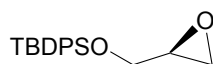


En un matràs de 5 ml es va preparar una suspensió de 14 mg (0.33 mmol) de LiAlH₄ en 1 ml de THF anhidre. Posteriorment es van afegir 73 mg (0.16 mmol) de **130** dissolts en 1 ml de THF, se li va acoblar un refrigerant i es va portar a reflux. Al cap d'una hora es va observar per CCP la desaparició del producte de partida, i el matràs es va refredar en una bany d'aigua i gel. Per tal d'eliminar LiAlH₄ es va afegir AcOEt i posteriorment una dissolució aquosa de NH₄Cl saturada. Es va extreure amb èter 3 vegades, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO₄ anhidre, i es va eliminar a buit. El cru resultant es va purificar per cromatografia radial i es van obtenir 53 mg de **131b** en forma d'un xarop ataronjat amb un 73% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.45-7.00 (m, 20H, aromàtics); 6.07 (d, 1H, J₄₅=15.0 Hz, H-5); 5.73 (dt, 1H, J₅₄=15.0 Hz, J₃₄=7.5 Hz, H-4); 3.7 (m, 1H, H-2); 3.10 (dd, 1H, J_{1b,1a}=9.6 Hz, J_{2,1a}=3.9 Hz, H-1a); 3.00 (dd, 1H, J_{1a,1b}=9.6 Hz, J_{2,1b}=6.6 Hz, H-1b); 2.13 (sa, 1H, OH); 2.23 (dd, 2H, J₄₃=7.5 Hz, J₂₃=6.6 Hz, H-3a, H-3b).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 143.6 (C, aromàtic); 135.7 (C-5); 131.0, 128.8, 128.5, 127.8, 127.1, 126.2, 124.3 (CH, aromàtics, C-4); 86.6 (C, quaternari); 70.1 (C-2); 66.8 (C-1); 37.2 (C-3).

Síntesi de (2S)-1-O-(*terc*-butildifenilsilil)-glicidol (**138**).



En un matràs de ½ litre de dues boques sec, es va preparar una dissolució formada per 260 ml de DMF anhidra i 4.95 g (67.5 mmol) de (*R*)-glicidol. El matràs es va refredar en un bany de gel-aigua i s'hi van afegir 6 g (88.3 mmol) d'imidazole seguit de 20.9 ml (76.9 mmol) de clorur de *terc*-butildifenilsilil. Es va deixar en agitació deixant que agafés temperatura ambient. Al cap de 3.5 hores es va aturar l'agitació i es va destil·lar la DMF a buit. El cru resultant es va dissoldre amb èter, es van filtrar les sals i es va destil·lar l'èter al rotavapor. El cru resultant es va purificar per cromatografia de columna començant amb 1:50 AcOEt:hexà i continuant amb 1:35 AcOEt:hexà. Es van obtenir 16 g de **138** en forma d'un sòlid de color blanc amb un 80% de rendiment.

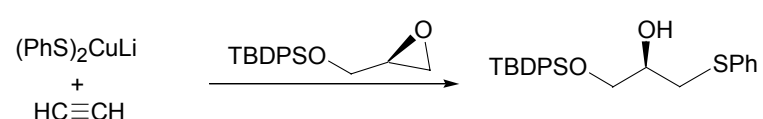
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.73-7.32 (m, 10H, aromàtics); 3.86 (dd, 1H, J_{21a}=3.2 Hz, J_{1b,1a}=11.8 Hz, H-1a); 3.70 (dd, 1H, J_{1a,1b}=11.8, J_{2,1b}=4.7 Hz, H-

1b); 3.16-3.10 (m, 1H, H-2); 2.75 (pseudo t, 1H, $J_{3b,3a}=5.0$ Hz, $J_{2,3a}=4.2$ Hz, H-3a); 2.62 (dd, 1H, $J_{3a,3b}=5.0$ Hz, $J_{2,3b}=2.5$ Hz, H-3b); 1.06 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.6, 133.5, 126.7, 127.7 (C, CH, aromàtics); 64.2 (C-1); 52.3 (C-2); 44.4 (C-3); 26.7 (3xCH₃); 19.2 (C-Si).

Intents de síntesi de (2S)-1-O-(*tert*-butildifenilsilil)-5-fenilsulfanil-4-pentin-1,2-diol (140).

A) Reacció de (138) amb (PhS)₂CuLi en presència d'acetilè. Síntesi de (2R)-3-fenilsulfanil-1-O-(*tert*-butildifenilsilil)-1,2-propandioli (139).



En un matràs de 10 ml sec, es va afegir sota atmosfera d'argó 1.6 ml (3.69 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà). Es va refredar el matràs en un bany de gel-aigua i es van afegir 0.38 ml (3.68 mmol) de tiofenol en 5ml de THF anhidre gota a gota. En un altre matràs de dues boques sec es va pesar 0.7 g (3.68 mmol) de CuI prèviament activat en un dessecador de buit, i es va afegir la solució de tiofenolat de liti formada anteriorment observant-se un augment en la intensitat del color groc de la solució. Es va preparar un bany a -65 °C on es va refredar el matràs de reacció, un cop estabilitzada la temperatura, s'hi va fer bombollejar suaument acetilè en excés a través d'una pipeta *pasteur*. Aquest acetilè es feia passar per dos trampes fredes i per una torre de assecat de CaCl₂ per eliminar possible humitat que arrossegues. Al cap de 3 hores es van afegir 0.5 g (1.6 mmol) de **138** en 5ml de

THF anhidre i es va observar per CCP que el producte de partida anava reaccionant. Quan ja no va quedar quasi producte de partida, es va afegir una solució saturada de NH_4Cl , es va extreure amb èter, es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es destil·là la fase orgànica al rotavapor. El cru resultant es va purificar per cromatografia de columna 20:1 hexà:AcOEt obtenint-se 520 mg de **139** en forma d'un xarop groc amb un 80% de rendiment.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.70-7.15 (m, 15H, aromàtics); 3.81 (m, 1H, $J_{3b,2}=6.6$ Hz, $J_{3a,2}=5.4$ Hz, $J_{12}=5.1$ Hz, $J_{\text{OH}}=4.8$ Hz, H-2); 3.73 (d, 2H, $J_{21}=5.1$ Hz, H-1); 3.15 (dd, 1H, $J_{3b,3a}=13.8$ Hz, $J_{2,3a}=5.4$ Hz, H-3a); 3.03 (dd, 1H, $J_{3a,3b}=13.8$ Hz, $J_{2,3b}=6.6$ Hz, H-3b); 2.66 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}=4.8$ Hz, OH); 1.07 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 135.6, 132.9, 129.9, 129.0, 127.8, 126.3 (C, CH, aromàtics); 70.1 (C-2); 66.0 (C-1); 37.9 (C-3); 26.7 ($3\times\text{CH}_3$); 19.1 (C-Si).

B) Emprant un litiat: $\text{PhSC}\equiv\text{C-Li}$

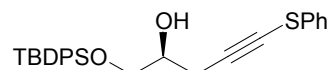
En un matràs de 5 ml sec es van afegir, sota atmosfera d'argó, 46.7 mg (0.35 mmol) de **122** i 1ml d'èter anhidre, el matràs es va refredar a -78°C i es va afegir gota a gota 0.13 ml (0.36 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà), al cap de 20 minuts, es van afegir gota a gota 97 mg (0.31 mmol) de **138** dissolts en 1 ml d'èter anhidre i es

va deixar en agitació. Per CCP es va poder observar la desaparició del producte de partida però es va obtenir el producte de desprotecció.

C) Emprant un cuprat d'alt ordre: $(\text{PhSC}\equiv\text{C})_2\text{CuCNLi}_2$

En un matràs de 5 ml sec es van afegir sota atmosfera d'argó 60 mg (0.44 mmol) de **122** i 1 ml d'èter anhidre, el matràs es va refredar a -78°C i es van afegir gota a gota 0.2 ml (0.49 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà). En un altre matràs sec es van pesar sota argó 66 mg (0.74 mmol) de CuCN, prèviament activat en un dessecador de buit, i s'hi va afegir la dissolució de l'acetilur de liti inicial, es va deixar pujar la temperatura fins la formació del cuprat. Posteriorment es va tornar a baixar la temperatura fins a -78°C i es van afegir gota a gota 116 mg (0.37 mmol) de **138** dissolts en 1 ml d'èter anhidre, es va deixar en agitació sense observar reacció fins i tot després de deixar pujar la temperatura.

D) Emprant un alà: $\text{PhSC}\equiv\text{C-AlEt}_3$, Síntesi de (2S)-1-O-(terc-butildifenilsilil)-5-fenilsulfanil-4-pentin-1,2-diol (153**).**



En un matràs de 3 boques de 250 ml sec es van dissoldre 2.6 g (19.4 mmol) de **122** en 130 ml de toluè anhidre, el matràs es va refredar a 0°C i un cop estabilitzada la temperatura es van afegir, gota a gota, 8 ml (20.0 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà). Al cap de 20 minuts es van afegir 10 ml (19.0 mmol) de Et_3Al (1.9 M en toluè). Es van esperar 3 hores a que es formés l'alà i a continuació es van afegir, a 0°C i gota a gota, 3 g (9.6 mmol) de **138** dissolts en 7 ml de toluè anhidre. La reacció es va deixar en agitació a temperatura ambient, al cap de 2 hores es va

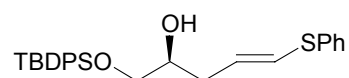
observar per CCP que s'havia consumit el producte de partida. Es va afegir una solució aquosa de NH_4Cl , es van fer 3 extraccions amb èter etílic i el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre.

Després de destil·lar a buit, el cru resultant es va purificar mitjançant cromatografia en columna començant amb hexà i acabant amb hexà:èter etílic 5:1. Es van recuperar 3.2 g de **140** en forma d'un xarop incolor amb un 74% de rendiment.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.75-7.10 (m, 15H, aromàtics); 3.93 (m, 1H, H-2); 3.78 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=10.4$ Hz, $J_{2,1a}=4.4$ Hz, H-1a); 3.73 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=10.4$ Hz, $J_{2,1b}=5.6$ Hz, H-1b); 2.73 (d, 2H, $J_{23}=6.4$ Hz, H-3); 2.59 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}=5.6$ Hz, OH); 1.08 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 135.8-126.2 (C, CH, aromàtics); 95.8 (C-4); 70.6 (C-1); 67.7 (C-5); 65.6 (C-2); 27.1 ($3\times\text{CH}_3$); 25.3 (C-3); 19.6 (C-Si).

Síntesi de (2*R*,*E*)-1-*O*-(*terc*-butildifenilsilil)-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2-diol (141a**).**

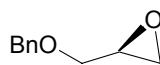


En un matràs sec de 3 boques de 250 ml es van afegir sota atmosfera d'argó 500 mg (12.8 mmol) de LiAlH_4 i 20 ml de THF anhidre. Posteriorment es va afegir, gota a gota, una dissolució de 3.1 g (6.87 mmol) de **140** dissolts en 20 ml de THF anhidre, i es va deixar que agafés temperatura ambient, observant per CCP que la reacció es completava al cap de 3 hores. A continuació es va refredar en una bany d'aigua i gel, i es va afegir AcOEt per neutralitzar l'excés de LiAlH_4 i finalment una solució saturada de NH_4Cl . Es va extreure 3 vegades amb AcOEt, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es va concentrar a buit. El cru resultant es va dissoldre en 25 ml de DMF anhidra en un matràs de 50 ml de 3 boques sec. A continuació es van addicionar 860 mg (12.6 mmol) d'imidazole, 50 mg de DMAP (catalític) i 2.0 ml (7.70 mmol) de TBDPSCl, i es va deixar 3 hores en agitació a temperatura ambient. A continuació es van afegir 100 ml d'aigua i es van fer 3 extraccions amb CH_2Cl_2 , el combinat de les fases orgàniques es va rentar amb una solució saturada de NaCl, es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El cru es va purificar per cromatografia en columna començant amb hexà i acabant amb hexà:èter etílic 5:1. Es van recuperar 2.7 g de **141a** en forma d'un xarop incolor amb un 87% de rendiment global.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.75-7.20 (m, 15H, aromàtics); 6.18 (dt, 1H, $J_{45}=15.0$ Hz, $J_{35}=1.2$ Hz, H-5); 5.88 (dt, 1H, $J_{54}=15.0$ Hz, $J_{34}=7.2$ Hz, H-4); 3.77 (m, 1H, H-2); 3.67 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=9.9$ Hz, $J_{2,1a}=3.6$ Hz, H-1a); 3.55 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=9.9$ Hz, $J_{2,1b}=6.6$ Hz, H-1b); 2.49 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}=4.2$ Hz, OH); 2.33 (ddd, 2H, $J_{43}\approx J_{23}=7.2$ Hz, $J_{53}=1.2$ Hz, H-3), 1.08 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.5, 124.3 (C, CH, aromàtics, C-4, C-5); 71.1 (C-1); 67.1 (C-2); 36.7 (C-3); 26.8 (3xCH₃); 19.2 (C-Si).

Síntesi de (2S)-1-O-benzil-glicidol (142).

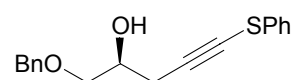


En un matràs de 50 ml de 3 boques sec, es va preparar una suspensió de 2.1 g (50.6 mmol) NaH (60% en oli mineral) en 8 ml de THF anhidre, i es va deixar en agitació a 0° C. Sobre aquesta suspensió es van afegir, gota a gota, 2.5 g (31.6 mmol) de (*R*)-glicidol dissolts en 7 ml de THF anhidre i es va deixar durant 1 hora en agitació, mantenint la temperatura a 0 °C. A continuació es van afegir 6.9 ml (58.1 mmol) de bromur de benzil gota a gota i es va deixar en agitació durant la nit a temperatura ambient. La reacció es va aturar afegint 1 ml de ^tBuOH i es va afegir aigua per dissoldre les sals. Es va extreure 3 vegades amb èter etílic, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna començant amb hexà i acabant amb hexà:AcOEt 10:1, recuperant 3.5 g de **142** en forma d'un líquid incolor amb un 63% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.35-7.28 (m, 5H, aromàtics); 4.60 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.53 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 3.76 (dd, 1H, J_{1b,1a}=11.4 Hz, J_{2,1a}=3.0 Hz, H-1a); 3.40 (dd, 1H, J_{1a,1b}=11.4 Hz, J_{2,1b}=6.4 Hz, H-1b); 3.17 (m, 1H, H-2); 2.78 (pseudo t, 1H, J_{3a,3b}≈J_{2,3b}=4.8 Hz, H-3b); 2.60 (dd, 1H, J_{3b,3a}=4.8 Hz, J_{2,3a}=2.8 Hz, H-3a).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 137.7 (C, aromàtic); 128.2 (CH meta); 127.6 (CH, orto, para); 73.1 (CH_2Ph); 70.1 (C-1); 50.7 (C-2); 44.1 (C-3).

Síntesi de (2S)-1-O-benzil-5-fenilsulfanil-4-pentin-1,2-diol (143).

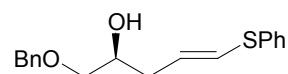


En un matràs de 3 boques de 50 ml sec es van dissoldre 2.6 g (19.4 mmol) de **122** en 20 ml de THF anhidre, el matràs es va refredar a -78°C en un bany (CO_2/MeOH), i un cop estabilitzada la temperatura es van afegir gota a gota 7.6 ml (21.3 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà). Al cap de 20 minuts es van afegir 1.41 ml (11.2 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, i 5 minuts després 1.85 g (11.2 mmol) de **142** dissolts en 5 ml de THF anhidre. Es va deixar pujar la temperatura, però sense superar els -45°C i quan es va comprovar per CCP que la reacció ja no evolucionava més, es va afegir una solució aquosa de NH_4Cl . La fase orgànica es va extreure 3 vegades amb èter i es va assecar amb MgSO_4 anhidre. Després d'eliminar el dissolvent a pressió reduïda, el cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna començant amb hexà i seguint amb hexà:AcOEt 5:1. Es van recuperar 2.82 g de **143** com a un xarop de color groc pàl.lid amb un 84% de rendiment.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.45-7.15 (m, 10H, aromàtics); 4.53 (s, 2H, CH_2Ph); 3.99 (m, 1H, H-2); 3.59 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=9.6$ Hz, $J_{2,1a}=3.0$ Hz, H-1a); 3.51 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=9.6$ Hz, $J_{2,1b}=6.4$ Hz, H-1b); 2.82 (sa, 1H, OH); 2.68 (d, 2H, $J_{23}=6.0$ Hz, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 137.6, 133.0 (C, aromàtics); 129.0, 128.3, 127.7, 127.6, 126.1, 125.7 (CH, aromàtics); 95.4 (C-4); 73.3 (CH₂Ph); 72.7 (C-1); 68.8 (C-2); 67.3 (C-5); 25.2 (C-3).

Síntesi de (2R)-(E)-1-O-benzil-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2-diol (144).

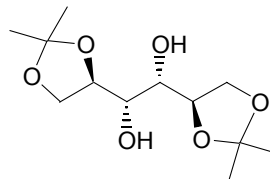


En un matràs sec de 3 boques de 250 ml es van afegir sota atmosfera d'argó 900 mg (23.7 mmol) de LiAlH₄ i 50 ml de THF anhidre. Posteriorment es va afegir, gota a gota, una dissolució de 2.75 g (9.22 mmol) de **143** dissolts en 50 ml de THF anhidre, i es va deixar que agafés temperatura ambient, observant per CCP que la reacció es completava al cap de 3 hores. A continuació es va refredar en una bany d'aigua i gel, i es va afegir AcOEt per neutralitzar l'excés de LiAlH₄ i finalment una solució saturada de NH₄Cl. Es va extreure 3 vegades amb èter etílic, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar a buit. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna amb hexà:AcOEt 5:1 afegint Et₃N 1%. Es van recuperar 1.9 g de **144** com un xarop groc pàl·lid amb un 70% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.45-7.15 (m, 10H, aromàtics); 6.22 (dt, 1H, J₄₅=15.2 Hz, J₃₅=1.2 Hz, H-5); 5.91 (dd, 1H, J₅₄=15.2 Hz, J₃₄=7.2 Hz, H-4); 4.51 (s, 2H, CH₂Ph); 3.84 (m, 1H, H-2); 3.46 (dd, 1H, J_{1b,1a}=9.6 Hz, J_{2,1a}=3.6 Hz, H-1a); 3.35 (dd, 1H, J_{1a,1b}=9.6 Hz, J_{2,1b}=7.2 Hz, H-1b); 2.73 (d, 1H, J_{2,OH}=4.0 Hz, OH); 2.32 (ddd, 2H, J₄₃≈J₂₃=7.2 Hz, J₅₃=1.2 Hz, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 137.2, 135.7 (C, aromàtics); 131.1-124.2 (CH, aromàtics, C-4, C-5); 73.5 (CH_2Ph); 73.1 (C-1); 69.5 (C-2); 36.9 (C-3).

Síntesi de 1,2:5,6-di-isopropiliden-D-manitol (**146**)⁸⁹.

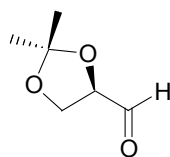


En un matràs amb agitació magnètica es va preparar una dissolució de 150 g (0.77 mol) de ZnCl_2 sec en 700 ml d'acetona preassecada. Un cop dissolt, es van afegir 76 g (0.42 mol) de D-manitol i es va deixar una nit en agitació a temperatura ambient. Un cop es va comprovar per CCP que la reacció no evolucionava més, es va afegir una solució de 150 g (1.05 mol) de K_2CO_3 en 200 ml d'aigua sobre la mescla i es va deixar en agitació una hora. El sòlid format i l'excés de D-manitol que no havia reaccionat es van separar per filtració, i el filtrat es va concentrar fins a l'eliminació de l'acetona. El residu líquid es va diluir en aigua saturada de NaCl i es va extreure 3 vegades amb èter etílic. El conjunt de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre i, després de l'eliminació del dissolvent a pressió reduïda, el sòlid resultant es va purificar per recristal·lització en èter etílic:èter de petroli. Es van obtenir 61.5 de **146** en forma d'un sòlid blanc amb un rendiment del 57%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 4.18 (m, 2H, $J_{1a,2} \approx J_{1b,2} \approx J_{\text{OH},2} = 6.0$ Hz, H-2, H-5); 4.12 (dd, 2H, $J_{1b,1a} = 8.4$ Hz, $J_{2,1a} = 6.3$ Hz, H-1a, H-6a); 3.98 (dd, 2H, $J_{2,1b} = 5.4$ Hz, H-1b, H-6b); 3.75 (t, 2H, $J_{2,3} \approx J_{\text{OH},3} = 6.1$ Hz, H-3, H-4); 2.66 (d, 2H, $J_{3,\text{OH}} = 6.8$ Hz, 2xOH); 1.42 (s, 6H, 2x CH_3); 1.36 (s, 6H, 2x CH_3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 109.4 (C, cetàlic); 76.0 (C-2, C-5); 71.0 (C-3, C-4); 66.7 (C-1, C-6); 26.6, 25.0 (2xCH₃).

Síntesi de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid (**147**)⁹⁰.



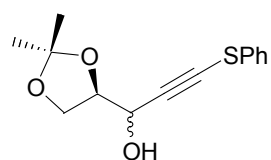
Es van dissoldre 25 g (95.3 mmol) de **146** en diclorometà i es va filtrar per eliminar el possible producte de monoprotecció, seguidament es van recollir en un matràs de pera de 1 litre i es va concentrar al buit durant ¾ hora. El sòlid obtingut (23.6 g, 90 mmol) es va introduir en un matràs de tres boques de 500 ml, es van afegir 230 ml de diclorometà i es va deixar en un bany a 20 °C amb agitació mecànica i enèrgica. Seguidament es van addicionar 9 ml (4% del CH₂Cl₂ afegit) d'una dissolució saturada de NaHCO₃. A continuació, es van anar afegint petites porcions i a intervals de temps regulars 42.2 g (197 mmol) de NaIO₄ (prèviament molt i guardat en absència de llum), finalitzant l'addició al cap de mitja hora. L'agitació va continuar durant dues hores més i la reacció es va seguir per CCP. Transcorregudes les dues hores, es va afegir una dissolució saturada de Na₂S₂O₃ gota a gota vigilant que no pugés la temperatura i seguidament es va filtrar. El residu sòlid es va deixar amb agitació amb més diclorometà durant 15 minuts, es va filtrar i el filtrat s'uní a l'anterior. El filtrat es va concentrar al buit en un rotavapor amb el bany d'aigua fred. El residu es va destil·lar a alt buit, depreciant la primera fracció, recuperant 9.42 g de **147** en forma d'un líquid incolor que presentava una forta olor d'ametlles. La fracció que va quedar a la trampa es va

extreure i es va destil·lar novament obtenint-se 1.26 g de **147** que sumats a l'anterior van donar un 46% de rendiment global.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 9.73 (d, 1H, J₂₁=1.8 Hz, H-1); 4.40 (ddd, 1H, J_{3a,2}=7.3 Hz, J_{3b,2}=4.8 Hz, J₁₂=1.8 Hz, H-2); 4.18 (dd, 1H, J_{3b,3a}=8.8 Hz, J_{2,3a}=7.3 Hz, H-3a); 4.11 (dd, 1H, J_{3a,3b}=8.8 Hz, J_{2,3b}=4.8 Hz, H-3b); 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 202.0 (C=O); 111.3 (C, cetàlic); 79.8 (C-2); 65.5 (C-3); 26.1 (CH₃); 25.0 (CH₃).

Síntesi de (2R,3R/S)-5-fenilsulfanil-1,2-O-isopropiliden-4-pentin-1,2,3-triol (148).



En un matràs de tres boques perfectament sec i acoblat a un refrigerant, es va preparar una solució de 1.40 g (10.45 mmol) de **122** en 8 ml d'èter anhidre. El matràs es va refredar a -78°C (CO₂/MeOH) i es van afegir 4 ml (10 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà) gota a gota i amb agitació. Al cap de 30 minuts es van afegir 1.20 g (9.22 mmol) de **147** dissolts en 8 ml d'èter anhidre gota a gota. Posteriorment es va deixar pujar la temperatura fins a -20°C (gel/sal) controlant la reacció per CCP. Al cap de 1.5 hores la reacció es va aturar afegint una dissolució saturada de NH₄Cl. Es van fer 3 extraccions amb èter etílic, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar a buit. El xarop groc obtingut

es va purificar per cromatografia en columna emprant un gradient de hexà:AcOEt des de 20:1 fins 5:1. Es van recuperar 1.6 g d'un xarop, 66% de rendiment, corresponent a **148a** i **148b** en forma d'una barreja de diastereoisòmers 45:55, la qual va resultar inseparable.

Compost 148a:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.60-7.20 (5H, aromàtics); 4.69 (dd, 1H, H-3); 4.32 (ddd, 1H, H-2); 4.11 (dd, 1H, H-1a); 4.10 (dd, 1H, H-1b); 2.76 (dd, 1H, OH); 1.48 (s, CH₃); 1.43 (s, CH₃).

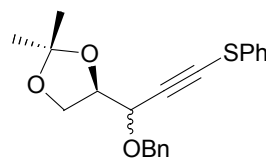
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 138.1-125.0 (C, CH, aromàtics); 110.5 (C, cetàlic); 95.9 (C-4); 78.5 (C-2); 75.1 (C-5); 65.1 (C-1); 65.0 (C-3); 26.6 (CH₃); 25.1 (CH₃).

Compost 148b:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.60-7.20 (5H, aromàtics); 4.55 (dd, 1H, H-3); 4.27 (ddd, 1H, H-2); 4.10 (dd, 1H, H-1a); 4.96 (dd, 1H, H-1b); 2.65 (dd, 1H, OH); 1.48 (s, CH₃); 1.34 (s, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 138.1-125.0 (C, CH, aromàtics); 110.3 (C, cetàlic); 95.8 (C-4); 78.2 (C-2); 73.5 (C-5); 65.4 (C-1); 63.6 (C-3); 26.2 (CH₃); 25.0 (CH₃).

Síntesi de (2*R*,3*R*/*S*)-3-*O*-benzil-5-fenilsulfanil-1,2-*O*-isopropiliden-4-pentin-1,2,3-triol (149).



En un matràs de dues boques sec es van pesar 0.4 g (9.7 mmol) de NaH 60% i es van rentar amb hexà anhidre dues vegades sota atmosfera d'argó. A continuació es van afegir 3 ml de THF anhidre i seguidament es va afegir, gota a gota, una dissolució de 1.60 g (6.1 mmol) de la mescla **148a** i **148b** en 4 ml de THF anhidre a la temperatura de 0 °C. Al cap de 30 minuts es van afegir 1.3 ml (10.9 mmol) de bromur de benzil i es va deixar en agitació tota la nit a temperatura ambient. La reacció es va aturar afegint MeOH gota a gota i la solució resultant es va destil·lar al rotavapor. El producte resultant es va purificar per cromatografia en columna amb hexà:EtOAc 20:1 i un cop va sortir el bromur de benzil es va augmentar la polaritat fins 1:1. Es van obtenir 1.74 g d'un xarop amb un 81% de rendiment, en forma de barreja diastereoisomèrica **149a** i **149b** que va resultar inseparable.

Compost 149a:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.60-7.20 (m, 20H, aromàtics); 4.90 (d, 2H, J=12.3 Hz, CH₂Ph); 4.65 (d, 1H, J₂₃=9.3 Hz, H-3); 4.37 (ddd, 1H, J₃₂=9.3 Hz, J_{1a,2}=6.6 Hz, J_{1b,2}=5.7 Hz, H-2); 4.14 (dd, 1H, J_{1b,1a}=8.7 Hz, J_{2,1a}=6.6 Hz, H-1a); 4.02 (dd, 1H, J_{1a,1b}=8.7 Hz, J_{2,1b}=5.7 Hz, H-1b); 1.47 (s, CH₃); 1.39 (s, CH₃).

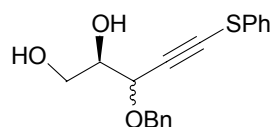
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 138.4-126.5 (C, CH, aromàtics); 110.4 (C, cetàlic); 95.2 (C-4); 77.4 (C-2); 74.7 (C-5); 70.9 (C-1); 67.0 (CH_2Ph); 26.5 (CH_3); 25.3 (CH_3).

Compost 149b:

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.60-7.20 (m, 10H, aromàtics); 4.86 (d, 2H, $J=0.6$ Hz, CH_2Ph); 4.60 (d, 1H, $J_{23}=9.0$ Hz, H-3); 4.31 (ddd, 1H, $J_{32}=9.3$ Hz, $J_{1a,2}=6.0$ Hz, $J_{1b,2}=5.4$ Hz, H-2); 4.10 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=8.4$ Hz, $J_{2,1a}=6.0$ Hz, H-1a); 3.99 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=8.4$ Hz, $J_{2,1b}=5.4$ Hz, H-1b); 1.48 (s, CH_3); 1.40 (s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ en ppm: 138.4-126.5 (C, CH, aromàtics); 110.2 (C, cetàlic); 95.6 (C-4); 77.0 (C-2); 74.3 (C-5); 70.6 (C-1); 67.0 (CH_2Ph); 26.5 (CH_3); 25.3 (CH_3).

Síntesi de (2R,3R/S)-3-O-benzil-5-fenilsulfanil-4-pentin-1,2,3-triol (150).



En un matràs de 10 ml es van dissoldre 0.92 g (2.54 mmol) de **149** en 4 ml de MeOH anhidre i es va afegir 1 g de resina Dowex W/ H^+ en primera instància, i al cap de 2 hores 1 g més al veure per CCP que la reacció no transcorria. Al cap de 1/2 hora de deixar la suspensió en agitació, es va poder comprovar per CCP que la hidròlisi ja havia transcorregut. Es va filtrar la resina i es va eliminar el MeOH a pressió reduïda, obtenint-se 0.77 g de 10 d'un xarop groc amb un 95% de rendiment i en forma de mescla diastereoisomèrica **150a** i **150b** inseparable.

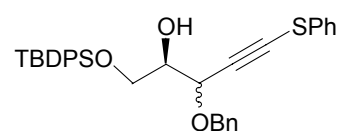
Compost 150a:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.60-7.20 (m, 10H, aromàtics); 4.90 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.58 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.49 (d, 1H, J₂₃=4.2 Hz, H-3); 4.0-3.7 (m, 3H, H-1a, H-1b, H-2); 2.85 (sa, 1H, OH); 2.12 (sa, 1H, OH).

Compost 150b:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.60-7.20 (m, 10H, aromàtics), 4.89 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.57 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.42 (d, 1H, J₂₃=7.5 Hz, H-3); 4.0-3.7 (m, 3H, H-1a, H-1b, H-2), 2.85 (sa, 1H, OH); 2.12 (sa, 1H, OH).

Síntesi de (2R,3R/3S)-3-O-benzil-1-(*tert*-butildifenilsilil)-5-fenilsulfanil-4-pentin-1,2,3-triol (151).



En un matràs de 10 ml de dues boques sec, es va preparar una dissolució de 0.22g (0.72 mmol) de **150** en 3 ml de DMF anhidra. A continuació es van afegir 105 mg (1.54 mmol) d'imidazole i tot seguit 0.21 ml (0.80 mmol) de clorur de *tert*-butildifenilsilil. Es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 40 minuts. Posteriorment es va destil·lar la DMF a buit i el cru es va dissoldre en diclorometà, la fase orgànica es va rentar 3 vegades amb aigua, es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre i es va concentrar a buit. El producte es va purificar per cromatografia en columna emprant CH₂Cl₂:MeOH en relació 10:1, obtenint-se 0.40g d'un xarop com a mescla de diastereoisòmers inseparables **151a** i **151b** amb un rendiment del 89%.

Compost 151a:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.90-7.10 (m, 20H, aromàtics); 4.91 (d, 1H, J=11.7 Hz, CH₂Ph); 4.87 (d, 1H, J=11.7 Hz, CH₂Ph); 4.62 (dd, 1H, J_{1b,1a}=11.7 Hz, J_{2,1a}=1.2 Hz, H-1a); 4.58 (dd, 1H, J_{1a,1b}=11.7 Hz, J_{2,1b}=6.3 Hz, H-1b); 4.00-3.84 (m, 2H, H-2, H-3); 2.70 (da, 1H, J=4.8 Hz, OH); 2.59 (da, 1H, J=5.1 Hz, OH); 0.99 (s, 9H, CH₃).

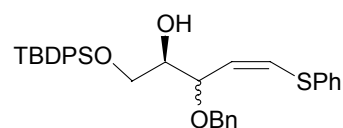
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 138.0-125.0 (C, CH, aromàtics); 95.4 (C-4); 82.8 (C-5); 73.9 (C-3); 70.9 (C-2); 70.0 (C-1); 63.9 (CH₂Ph); 26.6 (9xCH₃); 19.1 (C, quaternari).

Compost 151b:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.90-7.10 (m, 20H, aromàtics); 4.91 (d, 1H, J=11.7 Hz, J=0.9 Hz, CH₂Ph); 4.87 (d, 1H, J=11.7 Hz, CH₂Ph); 4.62 (dd, 1H, J_{1b,1a}=11.7 Hz, J_{2,1a}=1.2 Hz, H-1a); 4.58 (dd, 1H, J_{1a,1b}=11.7 Hz, J_{2,1b}=6.3 Hz, H-1b); 4.00-3.84 (m, 2H, H-2, H-3); 2.70 (da, 1H, J=4.8 Hz, OH); 2.59 (da, 1H, J=5.1 Hz, OH); 0.99 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 138.0-125.0 (C, CH, aromàtics); 95.2 (C-5); 80.1 (C-4); 73.3 (C-3); 70.9 (C-2); 70.0 (C-1); 63.8 (CH₂Ph); 26.6 (9xCH₃); 19.1 (C, quaternari).

Intents de síntesi de (2*R*,3*R*/*S*,4*Z*)-3-*O*-benzil-1-(*terc*-butildifenilsilil)-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2,3-triol.



i) Amb DIBAL:

En un matràs de dues boques de 10 ml sec, es va afegir una dissolució de 51 mg (0.09 mmol) de **151** en 2ml d'èter anhidre. Es van afegir sota atmosfera d'argó 0.2 ml (0.02 mmol) de DIBAL 1 M a 0 °C, i a continuació es va deixar pujar la temperatura. Per CCP es va poder observar que la reacció no avançava.

ii) Amb BH₃:

A un matràs de 5 ml es van afegir 56 mg (0.1 mmols) de **151** sota atmosfera d'argó i a continuació 0.6 ml de BF₃.OEt₂ prèviament destil.lat. Es va deixar en agitació en un bany d'aigua, i es van afegir 3.6 ml d'una solució 0.1 M de NaBH₄ en *diglime* anhidre. Es va seguir la reacció per CCP sense observar la formació de cap nou producte tot i que la reacció es va deixar unes hores a temperatura ambient.

iii) Amb LiAlH₄ i CuBr catalític:

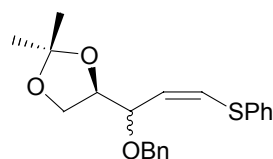
En un matràs de 5 ml sec, es van pesar 52.1 mg (1.33 mmol) de LiAlH₄ sota atmosfera d'argó i es va afegir 1 ml de THF anhidre. A continuació es va refredar el matràs en un bany de gel-aigua i es van afegir 0.16 ml (3.9 mmol) de MeOH. El matràs es va refredar a -60 °C (acetona/CO₂) i es van afegir 25 mg (0.18 mmol) de CuBr activat en un dessecador de buit. Al cap de 15 minuts es van afegir 200 mg (0.44 mmol) de **151** dissolts en 3ml de THF anhidre. Al comprovar per CCP al cap

de dues hores que la reacció no avançava, es va afegir triciclohexil fosfina per desplaçar la reacció, però la reacció tampoc va evolucionar.

D) Amb LiAlH₄ i CuBr estequiomètric:

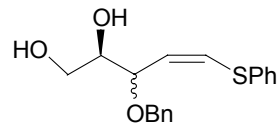
En un matràs de dues boques de 10 ml sec, es van pesar 307 mg (7.85 mmol) de LiAlH₄ més 4 ml de THF anhidre, es va refredar el matràs en un bany de gel-aigua i es van afegir 0.93 ml (23 mmol) de MeOH. A continuació, a -60 °C (acetona/CO₂), es van afegir 1.12 g (7.84 mmol) de CuBr prèviament activat en un dessecador de buit. Al cap de 15 minuts es van afegir 880 mg (1.96 mmol) de **151** dissolts en 3ml de THF anhidre. Al comprovar per CCP al cap de dues hores que la reacció no avançava, es va afegir triciclohexil fosfina per desplaçar la reacció, però la reacció tampoc va evolucionar.

Intent de síntesi de (2R,3R/S,4Z)-3-O-benzil-5-fenilsulfanil-1,2-O-isopropiliden-4-penten-1,2,3-triol.



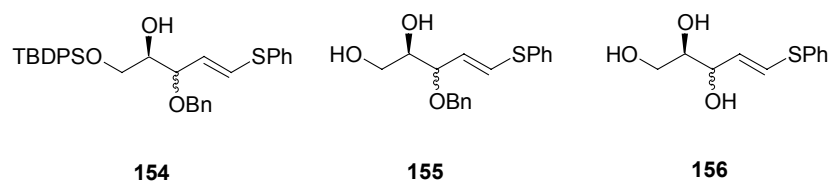
En un matràs de dues boques es van afegir, sota atmosfera d'argó, 0.68 g (1.9 mmol) de **149** dissolts en 40 ml d'hexà anhidre junt amb 0.25 ml de quinolina prèviament destil.lada i 100 mg de catalitzador de Lindlar. Es va purgar el matràs amb H₂ i se li va acoblar un baló d'hidrogen també prèviament purgat. La reacció es va deixar fins al dia següent amb agitació vigorosa, observant per CCP que la reacció no tenia lloc. Es va canviar l'agitació magnètica per mecànica durant tot un dia, però la reacció tampoc es va donar.

Intent de síntesi de (2R,3R/S,4Z)-3-O-benzil-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2,3-triol.



En un matràs de dues boques es van afegir, sota atmosfera d'argó 0.74 g (2.36 mmol) de **150** dissolts en 47 ml de THF anhidre junt amb 0.32 ml de quinolina prèviament destil·lada i 100 mg de catalitzador de Lindlar. Es va purgar el matràs amb H₂ i se li va acoblar un baló d'hidrogen també prèviament purgat. La reacció es va deixar amb agitació vigorosa fins al dia següent, observant per CCP que no evolucionava. Es va canviar l'agitació magnètica per la d'un mecànica durant tot un dia, però la reacció tampoc es va donar.

Síntesi de (2R,3R/S,4E)-3-O-benzil-1-(terc-butildifenilsilil)-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2,3-triol (154), (2R,3R/S,4E)-3-O-benzil-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2,3-triol (155) i (2R,3R/S,4E)-5-fenilsulfanil-4-penten-1,2,3-triol (156).



En un matràs de dues boques de 10 ml acoblat a un refrigerant de reflux, es va afegir sota atmosfera d'argó 89 mg (2.24 mmol) de LiAlH₄ i 4 ml de THF

anhidre. Posteriorment es van afegir 157 mg (0.28 mmol) de **151** dissolts en 8 ml de THF i es va portar a reflux. Al cap d'una hora es va observar la desaparició del producte de partida per CCP, el matràs es va refredar en una bany d'aigua i gel, es va afegir gota a gota AcOEt i posteriorment una dissolució aquosa saturada de NH₄Cl. La fase orgànica es va extreure 3 vegades amb èter i es va assecar amb MgSO₄ anhidre. El cru resultant es va purificar per cromatografia radial i es van obtenir 25 mg de **154** amb un 16% de rendiment en forma de mescla diastereoisomèrica inseparable, més 26 mg de **155** i 14 mg de **156**. Tots ells presentaven un aspecte de xarop incolor.

Compostos **154a** i **154b**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.80-7.20 (m, 40H, aromàtics); 6.45 (d, 1H, J₄₅=13.9, H-5); 6.41 (d, J_{4'5'}=14.0 Hz, H-5'); 5.92 (dd, 1H, J₅₄=13.9, J₃₄=3.5 Hz, H-4); 5.87 (dd, 1H, J_{5'4'}=14.0 Hz, J_{3'4'}=3.7 Hz, H-4'); 4.65 (d, 2H, J=11 Hz, CH₂Ph); 4.45 (d, 2H, J=11.2 Hz, CH₂Ph); 4.2-4 (m, 2H, H-3, H-3'); 3.90-3.62 (m, 6H, 2xH-1, 2xH-1', H-2, H-2'); 1.10 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 138.0-125.0 (C, CH, aromàtics, C-4, C-4', C-5, C-5'); 79.9, 79.6 (C-3, C-3'); 74.0, 73.5 (C-2, C-2); 70.5, 70.4 (C-1, C-1'); 64.1, 63.9 (CH₂Ph, CH₂Ph'); 26.3, 26.1 (9xCH₃); 19.0, 18.7 (C, quaternaris).

Compost **155a**:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.40-7.00 (m, 10H, aromàtics); 6.55 (dd, 1H, J₄₅=15.3 Hz, J₃₅=0.6 Hz, H-5); 5.71 (dd, 1H, J₅₄=15.3 Hz, J₃₄=8.4 Hz, H-4); 4.68 (d, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.66 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.00-3.91 (m, 1H, H-3); 3.75-3.54 (m, 3H, H-2, H-1a, H-1b); 2.95 (sa, OH); 2.14 (sa, OH).

Compost 155b:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.40-7.00 (m, 10H, aromàtics); 6.51 (dd, 1H, J₄₅=15.0 Hz, J₃₅=0.9 Hz, H-5); 5.64 (dd, 1H, J₅₄=15.0 Hz, J₃₄=8.4 Hz, H-4); 4.40 (d, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.38 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.00-3.91 (m, 1H, H-3); 3.75-3.54 (m, 3H, H-2, H-1a, H-1b); 2.95 (sa, OH); 2.14 (sa, OH).

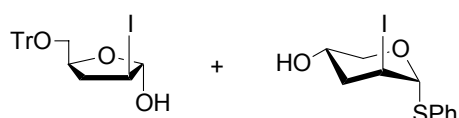
Compost 156a:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.40-7.00 (m, 5H, aromàtics); 6.29 (dd, 1H, J₄₅=15.0 Hz, J₃₅=0.9 Hz, H-5); 5.90 (dd, 1H, J₅₄=15.0 Hz, J₃₄=7.5 Hz, H-4); 3.82-3.76 (m, 2H, H-2, H-3); 3.69 (dd, 1H, J_{1b,1a}=11.7 Hz, J_{2,1a}=3.3Hz, H-1a); 3.50 (dd, 1H, J_{1a,1b}=10.8 Hz, J_{2,1b}=7.4 Hz, H-1b); 2.20 (sa, OH).

Compost 156b:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.40-7.00 (m, 5H, aromàtics); 6.28 (dd, 1H, J₄₅=15 Hz, J₃₅=1.2 Hz, H-5); 5.89 (dd, 1H, J₅₄=15 Hz, J₃₄=7.5 Hz, H-4); 3.82-3.76 (m, 2H, H-2, H-3); 3.69 (dd, 1H, J_{1b,1a}=11.7 Hz, J_{2,1a}=3.3Hz, H-1a); 3.50 (dd, 1H, J_{1a,1b}=10.8 Hz, J_{2,1b}=7.4 Hz, H-1b); 2.20 (sa, OH).

Reacció de (131b) amb I₂. Síntesi de (2S,3S,5S)-3-iodo-5-O-tritiloximetil-tetrahidro-furan-2-ol (157) i (3S,5S,6S)-5-iodo-6-fenilsulfanil-tetrahidro-piran-3-ol (163).



En un matràs de 5ml sec, es van dissoldre 120 mg (0.26 mmol) de **131b** i 68 mg (0.8 mmol) de NaHCO₃ sec en 1.2 ml de CH₃CN anhidre. El matràs es va refredar en un bany de gel-aigua, i es van addicionar 200 mg (0.8 mmol) de I₂. Al cap d'una hora es va comprovar per CCP que no quedava producte de partida per reaccionar, es va addicionar una solució saturada de Na₂S₂O₄ fins a observar la desaparició total del I₂ restant. La fase orgànica es va extreure amb èter 3 vegades, es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va destil·lar al rotavapor. El sòlid resultant es va purificar per cromatografia radial i es van obtenir 52 mg de **157** amb un 40% de rendiment i 27 mg de **163** amb un 30% de rendiment.

Compost de Rf alt (**163**):

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.5-7.15 (m, 15H, aromàtics); 5.18 (s, 1H, H-2); 4.32 (m, 1H, H-5); 4.08 (d, 1H, J_{4β,3}=5.7 Hz, H-3); 3.72 (d, 1H, J_{6b,6a}=12.0 Hz, H-6a); 3.48 (d, 1H, J_{6a,6b}=12.0 Hz, H-6b); 2.85 (s, 1H, OH); 2.69 (ddd, 1H, J_{4α,4β}=14.1 Hz, J_{5,4β}=9.8 Hz, J_{3,4β}=5.7 Hz, H-4β); 1.89 (dd, 1H, J_{4β,4α}=14.1 Hz, J_{5,4α}=6.3 Hz, H-4α).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 146.8 (C, aromàtic); 128.6, 127.9, 127.2 (CH, aromàtics); 109.5 (C-2); 81.9 (C, quaternari); 79.0 (C-5); 66.2 (C-6); 35.1 (C-4); 26.4 (C-3).

Compost de Rf baix (**157**):

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.45-7.10 (m, 5H, aromàtics); 5.22 (d, 1H, J₅₆=2.4 Hz, H-6); 4.38 (m, 1H, H-3); 4.04 (ddd, 1H, J_{4β,5}=6.3 Hz, J_{4α,5}=4.2 Hz, J₆₅=2.4 Hz, H-5); 3.92 (dd, 1H, J_{2β,2α}=9.9 Hz, J_{3,2α}=4.5 Hz, H-2α); 3.47 (dd, 1H, J_{2α,2β}=9.9 Hz, J_{3,2β}=3.9 Hz, H-2β); 2.48 (ddd, 1H, J_{4α,4β}=13.5 Hz, J_{3,4β}=6.6 Hz, J_{5,4β}=6.3 Hz, H-4β); 2.15 (ddd, 1H, J_{4β,4α}=13.5 Hz, J_{3,4α}=6.9 Hz, J_{5,4α}=4.2 Hz, H-4α).

Reacció de (142b) amb KH, I₂.

En un matràs de 25 ml sec es va preparar una suspensió de 38 mg (0.95 mmol) de KH (30% en oli mineral) en 5 ml d'èter anhidre, a continuació es va addicionar una dissolució de 215 mg (0.475 mmol) **131b** en 2.5 ml d'èter etílic anhidre a 0 °C gota a gota, deixant-ho en agitació durant ½ hora fins a la formació de l'alcoholat. Posteriorment es disminuir la temperatura fins -78 °C amb un bany (CO₂/MeOH) i va afegir una dissolució de 725 mg (2.85 mmol) de I₂ en 5 ml d'èter anhidre. Es va deixar augmentar la temperatura del bany, i al cap d'una hora es va comprovar per CCP que el producte de partida s'havia consumit completament. Es va afegir una solució saturada de Na₂S₂O₃ i es van fer 3 extraccions amb èter etílic, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar a buit. El cru resultant es va purificar mitjançant cromatografia radial i es va recuperar com a producte majoritari 79 mg de **(157)** amb un 34% de rendiment, però també producte resultat de la pèrdua del grup protector **(163)**.

Reacció de (142b) amb NIS.

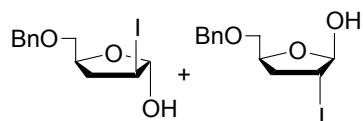
En un matràs de 5 ml sec es van dissoldre 55 mg (0.12 mmol) de **131b** en 3 ml CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C, a continuació es van afegir 45 mg (0.20 mmol) de NIS. La reacció es va deixar en agitació durant 1 hora a 0° C i es va aturar la reacció amb una solució de Na₂S₂O₃, es van fer 3 extraccions amb CH₂Cl₂, el combinat de les

fases orgàniques es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi per RMN del cru va confirmar que s'havia obtingut mescla de **157** i **163**. El cru no es va purificar.

Reacció de (142b) amb $\text{I}(\text{sim-col})_2\text{ClO}_4$.

En un matràs de 5 ml sec es van dissoldre 69 mg (0.15 mmol) de **131b** en 3 ml CH_2Cl_2 anhidre a 0 °C, a continuació es van afegir 110 mg (0.23 mmol) de $\text{I}(\text{sim-col})_2\text{ClO}_4$. La reacció es va deixar en agitació durant 1 hora a 0° C i es va aturar la reacció amb una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, es van fer 3 extraccions amb CH_2Cl_2 , el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. L'anàlisi per RMN del cru va confirmar que s'havia obtingut mescla de **157** i **163**. El cru no es va purificar.

Reacció de (144) amb I_2 . Síntesi de (2R,3R,5S)-5-O-benzilmetil-3-iodo-tetrahidro-furan-2-ol (158) i (2S,3S,5S)-5-benziloximetil-3-iodo-tetrahidro-furan-2-ol (161).



En un matràs de 5ml sec, es van introduir 100 mg (0.33 mmol) de **144**, 84 mg (0.9 mmol) de NaHCO_3 sec i 2.5 ml de CH_3CN anhidre. El matràs es va refredar a -40 °C en un bany (acetona/ CO_2), i es van addicionar 250 mg (0.98 mmol) de I_2 . Al cap d'una hora es va comprovar per CCP que no quedava producte de partida per reaccionar, es va addicionar una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ fins a observar la desaparició total del I_2 restant. La fase orgànica es va extreure 3 vegades amb èter, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es va

destil·lar al rotavapor. El sòlid resultant es va purificar per cromatografia radial i es van obtenir 46 mg d'una mescla de **158** i **161** en relació 2:3 amb un 41% de rendiment i 44 mg de **163** amb un 40% de rendiment, tots ells en forma de xarop incolor.

Compost 161:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.45-7.15 (m, 5H, aromàtics); 5.28 (s, 1H, H-2); 4.53 (m, 1H, H-5); 4.12 (d, 1H, J₂₃=5.7 Hz, H-3); 3.63 (dd, 1H, J_{6b,6a}=9.6 Hz, J_{5,6a}=6.9 Hz, H-6a); 3.36 (dd, 1H, J_{6a,6b}=9.6 Hz, J_{5,6b}=7.2 Hz, H-6b); 2.29 (ddd, 1H, J_{4α,4β}=14.1 Hz, J_{5,4β}=9.3 Hz, J_{3,4β}=5.7 Hz, H-4β); 2.19 (dd, 1H, J_{4β,4α}=14.1 Hz, J_{5,4α}=6.0 Hz, H-4α).

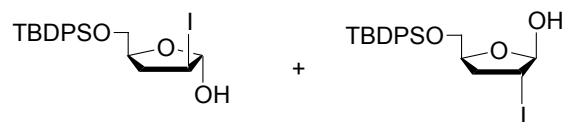
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 146.8 (C, aromàtic); 128.6-127.2 (CH, aromàtics); 110.3 (C-2); 78.6 (C-5); 73.3 (C-6); 38.0 (C-4); 25.4 (C-3).

Reacció de (144) ambKH, I₂:

En un matràs de 25 ml sec es va preparar una suspensió de 95 mg (0.69 mmol) de KH (30% en oli mineral) en 5 ml d'èter anhidre, a continuació es va addicionar una dissolució de 100 mg (0.33 mmol) **144** en 2.5 ml d'èter etílic anhidre a 0 °C gota a gota, deixant-ho en agitació durant ½ hora fins a la formació de l'alcoholat. Posteriorment es disminuir la temperatura fins -78 °C amb un bany (CO₂/MeOH) i va afegir una dissolució de 430 mg (1.69 mmol) de I₂ en 4 ml d'èter anhidre. Al cap d'una hora es va comprovar per CCP que el producte de partida s'havia consumit completament. Es va afegir una solució saturada de Na₂S₂O₃ i es van fer 3 extraccions amb èter etílic, el combinat de les fases orgàniques es va

assecar amb MgSO_4 anhidre i es va concentrar a buit. L'anàlisi per RMN del cru va confirmar la obtenció d'una mescla de **158**, **161** i **163**, la qual no es va purificar.

Reacció de (141a) amb NIS. Síntesi de (2R,3R,5S)-5-(*tert*-butil-difenil-siloximetil)-3-iodo-tetrahidro-furan-2-ol (159) i (2S,3S,5S)-5-(*tert*-butil-difenil-siloximetil)-3-iodo-tetrahidro-furan-2-ol (162).



En un matràs de 5 ml sec es van dissoldre 230 mg (0.50 mmol) de **141a** en 3 ml CH_2Cl_2 anhidre a 0 °C, a continuació es van afegir 128 mg (0.57 mmol) de NIS i la reacció es va deixar en agitació durant 1 hora a 0° C. Per CCP es va poder observar que el producte de partida no es consumia i es va deixar més temps a temperatura ambient. En comprovar que la reacció tampoc evolucionava es va afegir més NIS (150 mg) i es va deixar que reaccionés durant la nit. La CCP va revelar que el producte de partida s'havia consumit lleugerament. Es va aturar la reacció amb una solució de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, es van fer 3 extraccions amb CH_2Cl_2 , el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El cru es va purificar mitjançant cromatografia radial i es van poder aïllar 65 mg (15%) d'una mescla 3:2 **159** i **162**, i com a producte majoritari el dihidroxi-pentenil-sulfur de fenil de partida inalterat.

Compost 159:

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ en ppm: 7.85-7.15 (m, 10H, aromàtics); 5.63 (s, 1H, H-2); 4.50 (m, 1H, H-5); 4.14 (d, 1H, $J_{23}=5.7$ Hz, H-3); 3.95 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=10.0$

Hz, $J_{5,6a}=5.6$ Hz, H-6a); 3.36 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=10.0$ Hz, $J_{5,6b}=6.8$ Hz, H-6b); 2.49 (ddd, 1H, $J_{4\alpha,4\beta}=14.4$ Hz, $J_{5,4\beta}=8.8$ Hz, $J_{3,4\beta}=5.7$ Hz, H-4 β); 2.34 (dd, 1H, $J_{4\beta,4\alpha}=14.1$ Hz, $J_{5,4\alpha}=6.4$ Hz, H-4 α); 1.08 (s, 9H, 3xCH₃).

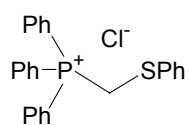
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 146.8 (C, aromàtic); 128.6-127.2 (CH, aromàtics); 105.4 (C-2); 80.1 (C-5); 67.5 (C-6); 38.0 (C-4); 28.8 (C-3); 26.8 (3xCH₃); 19.2 (C-Si).

Compost 162:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.85-7.15 (m, 10H, aromàtics); 5.69 (d, 1H, $J_{32}=1.2$ Hz, H-2); 4.50 (m, 1H, H-5); 4.14 (d, 1H, $J_{4\alpha,3}=8.0$ Hz, $J_{4\beta,3}=4.0$ Hz, $J_{23}=1.2$ Hz, H-3); 3.85 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=10.0$ Hz, $J_{5,6a}=5.6$ Hz, H-6a); 3.77 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=10.0$ Hz, $J_{5,6b}=6.8$ Hz, H-6b); 2.89 (ddd, 1H, $J_{4\beta,4\alpha}=14.1$ Hz, $J_{5,4\alpha}=8.0$ Hz, $J_{3,4\alpha}=8.0$ Hz, H-4 α); 2.26 (ddd, 1H, $J_{4\alpha,4\beta}=14.4$ Hz, $J_{5,4\beta}=6.0$ Hz, $J_{3,4\beta}=4.0$ Hz, H-4 β); 1.08 (s, 9H, 3xCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 146.8 (C, aromàtic); 128.6-127.2 (CH, aromàtics); 106.1 (C-2); 79.2 (C-5); 65.6 (C-6); 37.6 (C-4); 26.6 (3xCH₃); 25.5 (C-3); 19.2 (C-Si).

Síntesi de clorur de fenisulfanilmetil-trifenilfosfoni (170).

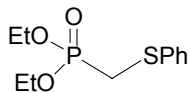


En un matràs de 50 ml es van dissoldre 5 g (19.0 mmol) de trifenilfosfina i 3 ml (23.0 mmol) de sulfur clorometil fenil en 22 ml de toluè anhidre. La reacció es va deixar en agitació magnètica i a reflux durant 24 hores. El precipitat blanc obtingut es va filtrar a buit i es va rentar amb èter etílic per tal d'eliminar els reactius en excés. Es van obtenir 4.1 g de **170** en forma de sòlid blanc amb un 51% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.98-7.15 (m, 20H, aromàtics); 5.65 (d, 2H, J_{P-H}=5.4 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.0-127.7 (C, CH, aromàtics); 118.3, 117.4 (C, aromàtics); 27.8 (d, J_{P-C}=36.6 Hz, CH₂).

Síntesi de fenisulfanilmetil-fosfonat de dietil (171)¹⁰⁸.



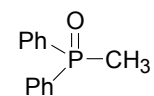
En un matràs de 50 ml acoblat a un refrigerant es van dissoldre, sota argó, 4.0 g (25.3 mmol) sulfur de clorometil fenil en 16 ml de trietilfosfit. La mescla es va escalfar a 150 °C durant 24 hores. L'excés de trietilfosfit es va eliminar per

destil.lació a alt buit, i finalment es van recuperar 6.8 g del fosfonat **171** en forma de líquid incolor, amb un 99% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.43 (m, 2H, aromàtics); 7.30 (m, 2H, aromàtics); 7.21 (m, 1H, aromàtic); 4.10 (m, 4H, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃); 3.20 (d, 2H, J_{P-H}=13.6 Hz, CH₂); 1.30 (t, 6H, J=6.8 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 135.3 (C, aromàtic); 129.4, 128.8, 126.6 (CH, aromàtics); 62.7, 62.6 (OCH₂CH₃); 28.2 (d, J_{P-C}=110.9 Hz, CH₂); 16.5, 16.4 (OCH₂CH₃).

Síntesi d'òxid de difenil-metilfosfina (**174**).



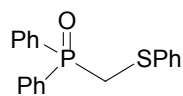
En un matràs de 3 boques es van dissoldre 48 g (0.18 mols) de trifenilfosfina i 13.7 ml (0.22 mols) de MeI en 180 ml de toluè anhidre. Es va deixar a reflux i en agitació durant 3.5 h, durant aquest temps es va anar afegint més MeI (8 ml). El precipitat blanc obtingut es va filtrar en un embut Büchner i es va rentar amb èter etílic. El sòlid blanc resultant es va dissoldre en 200 ml d'una solució de NaOH al 30%, i es va introduir en un matràs, al qual es va acoblar un equip de destil.lació. La dissolució es va escalfar durant 4h fins que ja no destil.lava més benzè. Les dos fases resultants es van separar, i la fase aquosa es va extreure amb CH₂Cl₂ 3 vegades. El combinat de les fases orgàniques es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, els dissolvents orgànics es van eliminar a pressió reduïda obtenint un sòlid blanc,

el qual es va recristal·litzar en AcOEt. Finalment es van recuperar 23.3 g d'un sòlid blanc corresponent a **174** amb un 59% de rendiment .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.77-7.69 (m, 5H, aromàtics); 7.55-7.41 (m, 5H, aromàtics); 2.02 (d, 3H, J_{P-H}=12.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 134.4, 133.1, 131.5, 131.4, 130.3, 130.1, 128.5, 128.3 (C, CH, aromàtics); 16.3 (d, J_{P-C}=16.3 Hz, CH₃).

Síntesi d'òxid de difenil-fenilsulfanilmetil-fosfina (**189**)¹⁰⁹.



Procediment A:

En un matràs de 500 ml de 3 boques es van dissoldre 5 g (23.1 mmol) d'òxid de metil difenil fosfina **174** i 3.8 ml (25.2 mmol) de TMEDA en 150 ml de THF anhidre. El matràs es va refredar a -78 °C (en un bany MeOH/CO₂), es van afegir 18.4 ml de LDA 1.5 M (27.6 mmol) gota a gota, observant-se un canvi de coloració de incolor a taronja. A cap de ½ hora es van afegir 5.5 g (25.2 mmol) de disulfur de difenil dissolts en 110 ml de THF anhidre, es va deixar pujar la temperatura fins a 0 °C, i llavors es va aturar la reacció addicionant una solució saturada de NaHCO₃. Es va extreure la fase orgànica amb èter etílic 3x100 ml, la fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar a buit. El cru resultant es va purificar mitjançant cromatografia en columna , AcOEt:hexà 1:2, obtenint-se 2 g de **175** amb un 27% de rendiment.

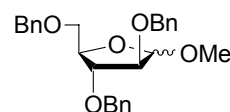
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.90-7.70 (m, 4H, aromàtics); 7.60-7.40 (m, 6H, aromàtics); 7.35-7.15 (m, 5H, aromàtics); 3.72 (d, 2H, J_{P-H}=9.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 132.2 (CH, aromàtic); 131.3 (C, aromàtic); 130.1 (CH, aromàtic); 129.0 (C, aromàtic); 128.7, 128.5, 126.9 (CH, aromàtics); 33.8 (d, J_{P-C}=68.3 Hz, CH₂).

Procediment B:

Es va escalfar una mescla de 1.85 ml (13.7 mmol) sulfur de clorometil fenil i 3 g (13.0 mmol) de O-etil-difenilfosfinit en una bany a 150 °C, per un espai de 2 hores. Transcorregut aquest temps, el líquid resultant es va dissoldre en AcOEt i es va recristal·litzar en AcOEt:èter de petroli. Els cristalls obtinguts es van rentar primerament amb AcOEt fred, després amb èter de petroli, i es van deixar assecar a l'aire. Es van recuperar 4.1 g de **175** d'uns cristalls blancs amb un 97% de rendiment.

Síntesi de 2,3,5-tri-O-benzil-(α/β)-D-arabino-furanòsid de metil(181)¹¹⁰.



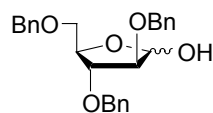
A una dissolució de 3.5 g (23.3 mmol) de D-arabinosa en 90 ml de MeOH anhidre s'hi van addicionar 1.66 ml de clorur d'acetil. La dissolució homogènia resultant es va deixar durant 12 hores a temperatura ambient. La dissolució es va neutralitzar amb 1.3 g de metòxid sòdic i posteriorment es va concentrar a buit fins a obtenir un xarop. En un matràs de 125 ml es va preparar una dissolució del xarop resultant en 70 ml de DMF i es van addicionar 7 g (116 mmol) de NaH al

40% en porcions, mantenint el bany a 0 °C i amb agitació magnètica. Al cap de una hora es van addicionar 11.8 ml (100 mmol) de bromur de benzil gota a gota. Una hora més tard es va retirar el bany de gel i es va deixar en agitació tota la nit. Es va afegir una dissolució saturada de NH₄Cl per neutralitzar la reacció, i es va extreure 3 vegades amb èter etílic. La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va concentrar a buit i es va purificar el cru mitjançant cromatografia en columna emprant coma eluent èter etílic:hexà 1:1. Finalment es van recuperar 7.7 g (76% rendiment global) d'un xarop **181** en forma de mescla d'anòmers en relació 4:1 β:α.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.28-7.22 (m, 30H, aromàtics); 4.93 (sa, 1H, H-1, α); 4.72 (da, 1H, J₂₁=4.72 Hz, H-1, β); 4.70-4.46 (m, 12H, CH₂Ph); 4.33-3.80 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, α i β); 3.66-3.44 (m, 4H, H-5, α i β); 3.37 (s, 3H, OCH₃, α); 3.30 (s, 3H, OCH₃, β)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 138.3, 137.9, 137.6, 137.4 (C, aromàtics); 128.5-127.5 (CH, aromàtics); 107.1 (C-1, β); 101.7 (C-1, α); 88.3 (C-2, β); 84.5 (C-2, α); 83.6 (C-3, α); 83.4 (C-3, β); 81.0 (C-4, β); 80.4 (C-4, α); 73.3, 72.6, 72.4, 72.1, 72.2, 71.8, 69.9 (C-5; CH₂Ph, α i β); 54.8 (OCH₃).

Síntesi de 2,3,5-tri-O-benzil-(α/β)-D-arabino-furanosa (**182**)¹¹⁰.



Una mescla formada per 2.2 g (5.1 mmol) de **181** i 30 ml d'àcid acètic al 80% en un matràs de 50 ml, es va portar a reflux i es va deixar en agitació durant 12

hores. Transcorregut aquest temps, es va evaporar la mescla a pressió reduïda fins a sequedat (amb l'ajuda de toluè). El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna eluint amb 1:1 èter:hexà i es van obtenir 2.1 g de **182** en forma d'un xarop com a mescla d'anòmers $\beta:\alpha=4:1$ amb un 98% de rendiment.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.41-7.20 (m, 15H, aromàtics); 5.33 (dd, 1H, $J_{\text{OH},1}=10.0$ Hz, $J_{21}=4.4$ Hz, H-1), 4.65 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, CH_2Ph), 4.59 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.58 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.53 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, CH_2Ph), 4.53 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.52 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.15 (pseudo t, 1H, $J=4.8$ Hz, H-2), 4.10 (pseudo q, 1H, $J=4.0$ Hz, H-4), 4.18 (pseudo t, 1H, $J=4.7$ Hz, H-3), 3.88 (d, 1H, $J_{1,\text{OH}}=10.0$ Hz, OH); 3.57 (dd, 1H, $J_{5b,5a}=10.2$ Hz, $J_{4,5a}=4.0$ Hz, H-5a), 3.49 (dd, 1H, $J_{5a,5b}=10.0$ Hz, $J_{4,5b}=4.0$ Hz, H-5b).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 137.7, 137.3, 137.2 (C, aromàtics); 128.5-127.8 (CH, aromàtics); 96.1 (C-1); 84.0 (C-2); 81.7 (C-3); 80.5 (C-4); 73.5, 72.2, 70.3, (CH_2Ph); 70.3 (C-5).

Procediment general A. Reacció de Wittig-Horner.

Primerament es va preparar el carbanió d'òxid de fosfina afegint, a la temperatura de -78 °C (bany MeOH/CO_2), 4.2 mols de $n\text{-BuLi}$ sobre una dissolució de 4 mols del corresponent òxid de fosfina en THF anhidre 0.15 M, observant-se la formació d'un coloració groga/taronja intensa, i es va esperar $\frac{1}{2}$ hora. Posteriorment es va addicionar, gota a gota, 1 mol del furanòsid tribenzilat dissolt en THF anhidre 0.5 M, i es va deixar que la reacció agafés la temperatura ambient, controlant l'evolució de la reacció per CCP. En cas de no observar formació de producte era necessari escalfar a reflux per tal d'afavorir l'eliminació

de l'anió fosfinat. Per finalitzar la reacció es va afegir una solució saturada de NH_4Cl i es van fer 3 extraccions amb èter etílic. El combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre, i després de concentrar a buit es va obtenir un residu en forma de xarop, el qual es va purificar per cromatografia.

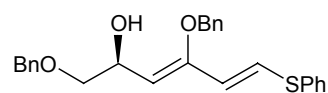
Procediment general B. Reacció de Horner-Wadsworth-Emmons.

Primerament es va preparar el carbanió de fosfonat afegint, a la temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (bany MeOH/CO_2), 1.4 mols de la base corresponent sobre una dissolució de 1.3 mols del corresponent fosfonat en THF anhidre 0.2 M, observant-se la formació d'un coloració groga intensa, i es va esperar $\frac{1}{2}$ hora a que es formés completament el carbanió. En un altre matràs es va dissoldre 1 mol del furanòsid tribenzilat en THF anhidre 0.5 M, addicionant 1.1 mols d'una solució de LDA (preparada a partir diisopropilamina anhidra i $n\text{-BuLi}$ en THF anhidre) a temperatura ambient. Transcorreguda $\frac{1}{2}$ hora, es va afegir la dissolució del carbohidrat gota a gota sobre la del carbanió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, i es va deixar que la reacció agafés la temperatura ambient, controlant l'evolució de la reacció per CCP. En cas de no observar formació de producte, era necessari escalfar a reflux per tal d'afavorir l'eliminació de l'anió fosfat, podent-se observar el canvi de coloració a marró intens. Per finalitzar la reacció es va afegir una solució saturada de NH_4Cl i es van fer 3 extraccions amb èter etílic. El combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre, i després de concentrar a buit es va obtenir un residu en forma de xarop, el qual es va purificar per cromatografia.

Procediment general C. Reacció de Peterson.

Primerament es va preparar el carbaní de silà afegint, a la temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany MeOH/ CO_2), 1.4 mols de la base corresponent sobre una dissolució de 1.3 mols de $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{SPh}$ en THF anhidre 0.5 M, observant-se la formació d'un coloració taronja intensa, i es va esperar $\frac{1}{2}$ hora. En un altre matràs es va dissoldre 1 mol del furanòsid tribenzilat en THF anhidre 0.5 M, addicionant 1.1 mols d'una solució de LDA (preparada a partir diisopropilamina anhidra i n-BuLi en THF anhidre) a temperatura ambient. Transcorreguda $\frac{1}{2}$ hora, es va afegir la dissolució del carbohidrat a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, gota a gota, i es va deixar que la reacció agafés la temperatura ambient, controlant l'evolució de la reacció per CCP. Al cap de 3 hores la reacció sempre havia finalitzat, i es va afegir una solució saturada de NH_4Cl . Es van fer 3 extraccions amb èter etílic, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre, i després de concentrar a buit es va obtenir un residu en forma de xarop, el qual es va purificar per cromatografia.

Reacció de (182) amb (170). Síntesi de (1E,3Z,5R)-3,6-di-O-benzil-1-fenilsulfanil-3,5,6-trihidroxi-1,3-hexadiè (184).



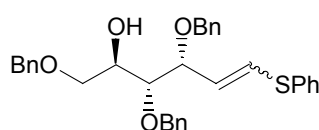
En un matràs de 3 boques de 50 ml sec, al qual es va acoblar un refrigerant, es van dissoldre 2.5 g (9.5 mmol) de trifenilfosfina i 0.88 ml (6.3 mmol) de sulfur de clorometil fenil en 20 ml de THF anhidre. A continuació es va anar afegint, en porcions, 1.47 g de $^t\text{BuOK}$ (13.0 mmol) observant-se la formació d'una coloració groga intensa, corresponent a la formació de l'ilur. Al cap de 5 minuts es van afegir 1.1 g (2.6 mmol) de **182** dissolts en 5 ml de THF anhidre, i la reacció es va deixar a reflux durant 24 hores. Posteriorment es va refredar el matràs, es va afegir una

dissolució saturada de NH_4Cl i es van fer 3 extraccions amb èter etílic. El combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es va concentrar a buit. El cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna, començant amb hexà i acabant amb AcOEt :hexà 1:2. Es van recuperar 320 mg (29% rendiment) d'un xarop incolor **184** com a producte majoritari.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.45-7.20 (m, 15H, aromàtics); 6.48 (d, 1H, $J_{21}=10.4$ Hz, H-1); 5.98 (d, 1H, $J_{12}=10.4$ Hz, H-2); 5.07 (d, 1H, $J_{54}=8.0$ Hz, H-4); 4.87 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, CH_2Ph); 4.84 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, CH_2Ph); 4.72 (m, 1H, H-5); 4.51 (s, 2H, CH_2Ph); 3.37 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=9.2$ Hz, $J_{5,6a}=4.8$ Hz, H-6a); 3.31 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=9.2$ Hz, $J_{5,6b}=7.6$ Hz, H-6b); 2.22 (s, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 152.6 (C-3); 137.0-127.0 (C, CH, aromàtics); 130.4 (C-1); 120.7 (C-2); 116.5 (C-4); 73.6 (C-6); 73.3, 73.1 (CH_2Ph); 65.9 (C-5).

Síntesi de (Z/E)-3,4,6-tri-O-benzil-1,2-didesoxi-1-fenilsulfanil-D-arabino-hex-1-enitol (183).



Seguint el procediment d'olefinació A, en un matràs de 3 boques de 50 ml i sec, es van fer reaccionar 0.5 g (1.19 mmol) de **182**, 1.54 g (4.75 mmol) de **175** i 3.3 ml (5.35 mmol) de $n\text{-BuLi}$ (1.6 M en hexà). Començant la reacció a -78°C i deixant que la reacció agafés temperatura ambient. La reacció es va deixar tota la nit i el cru es va purificar mitjançant MPLC emprant un gradient lineal des de hexà fins a

AcOEt:hexà 1:3, recuperant 501 mg d'un xarop incolor corresponent a la mescla inseparable de diastereoisòmers **183a** i **183b** amb una relació Z:E=1:5 i 80% de rendiment.

Compost 183b:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.40-7.15 (m, 20H, aromàtics); 6.46 (d, 1H, J₂₁=15.2 Hz, H-1); 5.87 (dd, 1H, J₁₂=15.2 Hz, J₃₂=7.6 Hz, H-2); 4.65 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.57 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.52 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.49 (s, 2H, CH₂Ph); 4.38 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.16 (dd, 1H, J₅₄=8.0 Hz, J₃₄=3.6 Hz, H-4); 4.00 (m, 1H, H-5); 3.58 (m, 3H, H-3, H-6); 2.76 (d, 1H, J=5.2 Hz, OH).

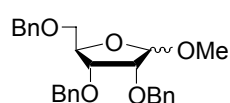
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 140.8, 137.7, 137.5, 134.0 (C, aromàtics); 130.2-126.0 (CH aromàtics, C-1, C-2); 80.4 (C-3); 79.1 (C-4); 74.1, 73.2, 70.7 (CH₂Ph); 70.1 (C-6); 69.9 (C-5).

Compost 183a:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.50-7.15 (m, 20H, aromàtics); 6.67 (d, 1H, J₂₁=9.9 Hz, H-1); 6.12 (dd, 1H, J₁₂=9.9 Hz, J₃₂=9.3 Hz, H-2); 4.88 (d, 1H, J=11.0 Hz, CH₂Ph); 4.84 (d, 1H, J=11.5 Hz, CH₂Ph); 4.73 (d, 1H, J=11.0 Hz, CH₂Ph); 4.68 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.63 (d, 1H, J=11.5 Hz, CH₂Ph); 4.58 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.21 (m, 1H, H-5); 3.85 (dd, 1H, J₅₄=6.9 Hz, J₃₄=3.9 Hz, H-4); 3.77 (m, 3H, H-3, H-6); 3.12 (d, 1H, J=5.1 Hz, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 140.8, 137.7, 137.5, 134.0 (C, aromàtics); 130.2-126.0 (CH aromàtics, C-1, C-2); 80.4 (C-3); 79.1 (C-4); 74.1, 73.2, 70.7 (CH₂Ph); 70.1 (C-5); 64.9 (C-6).

Síntesi de 2,3,5-tri-*O*-benzil-(α/β)-*D*-ribo-furanòsid de metil (196)¹¹⁸.



Una dissolució de 10 g (66.6 mmol) de *D*-ribose en 200 ml de MeOH anhidre es va refredar a 0 °C, i s'hi va addicionar 1 ml de H₂SO₄ concentrat. La dissolució homogènia resultant es va deixar durant 16 hores a la nevera (+4 °C). Es va neutralitzar la dissolució amb metòxid sòdic fins a observar pH bàsic, i posteriorment es va concentrar a buit fins a obtenir un xarop. En un matràs de 500 ml es va preparar una dissolució del xarop resultant en 250 ml de DMF i es van addicionar 15 g (250 mmol) de NaH al 40% en porcions, mantenint el bany a 0 °C i amb agitació magnètica. Al cap de una hora es van addicionar 35 ml (294 mmol) de bromur de benzil gota a gota. Una hora més tard es va retirar el bany de gel i es va deixar en agitació tota la nit. Es va afegir una dissolució saturada de NH₄Cl per neutralitzar la reacció, i es va extreure 3 vegades amb èter etílic. La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va concentrar a buit i es va purificar el cru mitjançant cromatografia en columna. Finalment es van recuperar 16.2 g de l'anòmer α **196a** (AcOEt 1: hexà 10) i 5.0 g de l'anòmer β **196b** a (AcOEt 1: hexà 5), amb un rendiment global del 74%.

Compost **196a**:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.41-7.20 (m, 15H, aromàtics); 4.92 (d, 1H, $J_{21}=4.0$ Hz, H-1), 4.72 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, CH₂Ph), 4.69 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, CH₂Ph), 4.63 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, CH₂Ph), 4.62 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, CH₂Ph), 4.52 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, CH₂Ph), 4.45 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, CH₂Ph), 4.31 (m, 1H, H-4), 3.87 (dd, 1H, $J_{2,3}=6.8$ Hz, $J_{4,3}=2.8$ Hz, H-3), 3.82 (dd, 1H, $J_{3,2}=6.8$ Hz, $J_{1,2}=4.0$ Hz, H-2), 3.51 (s,

3H, CH₃), 3.45 (dd, 1H, J_{5',5}=10.4 Hz, J_{4,5a}=4.0 Hz, H-5a), 3.38 (dd, 1H, J_{5a,5b}=10.4 Hz, J_{4,5b}=4.2 Hz, H-5b).

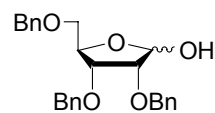
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.1-127.1 (C, CH, aromàtics); 102.30 (C-1); 81.77, 77.38, 74.50 (C-2, C-3, C-4); 73.05, 72.04, 71.93 (CH₂Ph); 69.74 (C-5); 55.24 (CH₃).

Compost 196b:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.41-7.20 (m, 15H, aromàtics); 4.90 (s, 1H, H-1), 4.63 (d, 1H, J=12.2 Hz, CH₂Ph), 4.57 (d, 1H, J=12.2 Hz, CH₂Ph), 4.55 (d, 1H, J=12.1 Hz, CH₂Ph), 4.52 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph), 4.50 (d, 1H, J=12.1 Hz, CH₂Ph), 4.41 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph), 4.34 (m, 1H, H-4), 4.00 (dd, 1H, J_{4,3}=6.8 Hz, J_{2,3}=4.4 Hz, H-3), 3.82 (d, 1H, J_{3,2}=4.4 Hz, H-2), 3.59 (dd, 1H, J_{5b,5a}=10.8 Hz, J_{4,5a}=3.6 Hz, H-5a), 3.38 (dd, 1H, J_{5a,5b}=10.8 Hz, J_{4,5b}=5.6 Hz, H-5b), 3.51 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.1-127.1 (C, CH, aromàtics); 105.97 (C-1); 80.19, 79.30, 78.07 (C-2, C-3, C-4); 72.90, 72.15, 72.04 (CH₂Ph); 71.08 (C-5); 54.89 (CH₃).

Síntesi de 2,3,5-tri-O-benzil-(α/β)-D-ribo-furanosa (197).



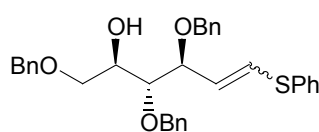
Una mescla formada per 3.3 g (7.6 mmol) de **196** i 45 ml d'àcid acètic al 80% en un matràs de 100 ml, es va portar a reflux i es va deixar en agitació durant 12

hores. Transcorregut aquest temps, es va evaporar la mescla a pressió reduïda fins a sequedat (amb l'ajuda de toluè). El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna eluint amb 1:1 èter:hexà i es van obtenir 3.0 g de **197** en forma de mescla d'anòmers inseparables amb un 93% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.40-7.22 (m, 15H, aromàtics); 5.31 (sa, 2H, H-1); 4.71, 4.68, 4.66, 4.65, 4.64, 4.63, 4.60, 4.58, 4.56, 4.55, 4.52, 4.50, 4.46, 4.43 (11H, CH₂Ph); 4.37 (dd, 1H, J=4.6 Hz, J=2.2 Hz; d, 1H, J=11.6 Hz, CH₂Ph); 4.31 (m, 1H); 4.21 (dd, 1H, J=6.8 Hz, J=4.8 Hz); 3.98 (dd, 1H, J=5.0 Hz, J=2.2 Hz); 3.96 (dd, 1H, J=5.0 Hz, J=4.0 Hz); 3.85 (d, 1H, J=5.2 Hz); 3.65 (dd, 1H, J=10.4 Hz, J=2.8 Hz); 3.48 (dd, 1H, J=10.4 Hz, J=3.6 Hz); 3.47 (dd, 1H, J=10.4 Hz, 3.2 Hz); 3.44 (dd, 1H, J=10.4 Hz, J=4.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 137.8, 137.7, 137.6, 137.3, 137.2 (C, aromàtics); 128.5-127.5 (CH, aromàtics); 100.2 (C-1, β); 96.1 (C-1, α); 80.9, 80.6, 80.5, 77.6, 77.5, 77.1 (CH); 73.4, 73.3, 72.7, 72.3, 72.2 (CH₂Ph); 69.9, 69.4 (C-6).

Síntesi de (Z/E)-3,4,6-tri-O-benzil-1,2-didesoxi-1-fenilsulfanil-D-ribo-hex-1-enitol (198).



Seguint el procediment d'olefinació A, en un matràs de 3 boques de 50 ml i sec, es van fer reaccionar 1 g (2.37 mmol) de **197**, 3.0 g (9.51 mmol) de l'òxid de fosfina **175** i 6.4 ml (10.2 mmol) de n-BuLi (1.6 M en hexà). Començant la reacció a -78 °C i deixant que la reacció agafés temperatura ambient. La reacció es va deixar

tota la nit i el cru es va purificar mitjançant MPLC des de hexà fins a AcOEt:hexà 1:3, recuperant 435 mg de la mescla inseparable de diastereoisòmers **198a** i **198b** Z i E en relació Z:E=1:4 i 35% de rendiment.

Compost 198b:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.39-7.25 (m, 20H, aromàtics); 6.54 (d, 1H, J₂₁=15.1 Hz, H-1); 5.94 (dd, 1H, J₁₂=15.1 Hz, J₃₂=8.4 Hz, H-2); 4.75 (d, 1H, J=10.8 Hz, CH₂Ph); 4.67 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.56 (d, 1H, J=10.8 Hz, CH₂Ph); 4.51 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.48 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.40 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.22 (dd, 1H, J₂₃=8.4 Hz, J₄₃=4.4 Hz, H-3); 3.82 (m, 1H, H-5); 3.69 (dd, 1H, J₅₄=7.6 Hz, J₃₄=4.4 Hz, H-4); 3.61 (m, 2H, H-6); 2.78 (sa, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.2, 138.1, 137.8, 134.6 (C, aromàtics); 129.1-126.9 (CH, aromàtics); 128.8 (C-1); 128.4 (C-2); 81.3 (C-3); 80.8 (C-4); 74.2, 73.4 (CH₂Ph); 70.9 (C-6); 70.8 (C-5); 70.5 (CH₂Ph).

Compost 198a:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.39-7.25 (m, 20H, aromàtics); 6.62 (d, 1H, J₂₁=9.6 Hz, H-1); 6.00 (pseudo t, 1H, J₁₂=J₃₂= 9.6 Hz, H-2); 4.89-4.35 (m, 6H, CH₂Ph); 3.91 (m, 1H, H-5); 3.83 (dd, 1H, J₅₄=7.6 Hz, J₃₄=3.4 Hz, H-4); 3.71 (dd, 1H, J₂₃=9.6 Hz, J₄₃=3.4 Hz, H-3); 3.67 (m, 2H, H-6); 2.85 (sa, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.1, 137.8, 135.5, 134.4 (C, aromàtics); 129.8-126.5 (CH, aromàtics, C-1, C-2); 80.9 (C-3); 77.1 (C-4); 74.1, 73.3 (CH₂Ph); 71.0, 70.8, 70.5 (C-5, C-6, CH₂Ph).

SÍNTESES DE CICLES PER REACCIONS DE IODOETERIFICACIÓ

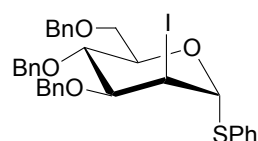
Procediment general de ciclació A: KH, I₂, èter.

A una suspensió de 1.3 mols de KH al 30% en èter anhidre (0.175 M), es va afegir una dissolució del corresponent tetrahidroxi-hexenil-sulfur de fenil (1 mol) en èter etílic anhidre (0.085M) a 0 °C gota a gota, deixant-ho en agitació durant ½ hora fins a la formació de l'alcoholat. Posteriorment es va afegir una dissolució de I₂ (3 mols) en èter anhidre (0.43 M) a -78 °C gota a gota. Es va seguir la reacció per CCP, en cas de no observar reacció, es va deixar que agafés temperatura ambient. Quan s'observà que ja no quedava més producte de partida, es va afegir una solució saturada de Na₂S₂O₃. Es van fer 3 extraccions amb èter etílic, el combinat de les fases orgàniques es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar a buit. El cru resultant es va purificar mitjançant cromatografia radial.

Procediment general de iodoeterificació B: NaHCO₃, I⁺, CH₃CN.

Es va afegir NaHCO₃ sec (3 mols) a una dissolució de 1 mol del corresponent tetrahidroxi-hexenil-sulfur de fenil en CH₃CN anhidre (0.5 M). La mescla es va refredar a -30 °C, es va agitar a aquesta temperatura durant 5 minuts, i a continuació es va afegir l'electròfil de I⁺ (I₂, NIS, I⁺(sin col)₂ ClO₄, o IPy) (3 mols), controlant la reacció per CCP. Una vegada finalitzada la reacció la mescla es va diluir en èter etílic i es va rentar amb una dissolució saturada de Na₂S₂O₃. La fase aquosa es va extreure amb més èter (3 vegades), el combinat de les fases orgàniques s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es va concentrar a buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia radial.

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo-1-tio- α -D-manno-pirànòsid de fenil (199).



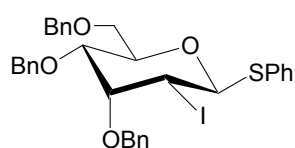
Seguint el procediment general A, es van fer reaccionar 150 mg (0.28 mmol) de **183b** mantenint la temperatura a -78 °C. La reacció va tenir lloc en 1 hora, i es van recuperar 120 mg de **199** en forma d'un xarop de tonalitat groga, amb un rendiment del 61%.

$$[\alpha_D]^{25} = +67.8 \text{ (c 0.0217, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.70-7.10 (m, 20H, aromàtics); 5.68 (s, 1H, H-1); 4.88 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH_2Ph); 4.87 (d, 1H, $J_{32}=3.6$ Hz, H-2); 4.72 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, CH_2Ph); 4.70 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 4.54 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, CH_2Ph); 4.52 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH_2Ph); 4.48 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 4.41 (ddd, 1H, $J_{45}=8.8$ Hz, $J_{6a,5}=4.4$ Hz, $J_{6b,5}=1.6$ Hz, H-5); 3.99 (dd, 1H, $J_{54}=8.8$ Hz, $J_{34}=8.4$ Hz, H-4); 3.85 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=10.8$ Hz, $J_{56a}=4.4$ Hz, H-6a); 3.73 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=10.8$ Hz, $J_{5,6b}=1.6$ Hz, H-6b); 3.10 (dd, 1H, $J_{43}=8.4$ Hz, $J_{23}=3.6$ Hz, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 138.0, 137.2, 133.9 (C, aromàtics); 132.0-127.4 (CH, aromàtics); 89.6 (C-1); 77.5 (C-3); 76.2 (C-4); 75.3 (CH_2Ph); 73.3 (CH_2Ph , C-5); 71.0 (CH_2Ph); 68.7 (C-6); 34.8 (C-2).

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo-1-tio-β-D-alo-piranòsid de fenil (200).



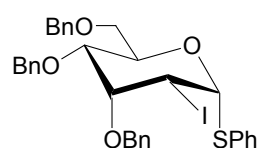
Seguint el procediment general A, es van fer reaccionar 122 mg (0.23 mmol) de **198b** mantenint la temperatura a -78°C . Per CCP es va veure que la reacció no evolucionava i es va deixar que agafés temperatura ambient. En observar que així tampoc es consumia el producte de partida, es va deixar reaccionar més temps, i al cap de 8 hores es va finalitzar la reacció. Es van recuperar 95 mg de **200** en forma de xarop incolor amb un 63% de rendiment.

$$[\alpha_D]^{25} = +16.0 \text{ (c 0.7708, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.70-7.20 (m, 20H, aromàtics); 5.11 (d, 1H, $J_{21}=10.6$ Hz, H-1); 4.92 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH_2Ph); 4.75 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH_2Ph); 4.62 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, CH_2Ph); 4.60 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, CH_2Ph); 4.52 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, CH_2Ph); 4.51 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, CH_2Ph); 4.18 (m, 1H, H-3, H-5); 4.02 (dd, 1H, $J_{12}=10.4$ Hz, $J_{32}=2.4$ Hz, H-2); 3.72 (m, 1H, H-4, H-6a, H-6b).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 138.4, 138.1, 137.6 (C, aromàtics); 133.2 (CH, aromàtic); 131.7 (C, aromàtic); 128.7-127.4 (CH, aromàtics); 84.3 (C-1); 78.7 (C-3); 76.1 (C-4); 75.9 (C-5); 75.7, 73.3, 72.2 (CH_2Ph); 69.3 (C-6); 31.8 (C-2).

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo-1-tio- α -D-alo-piranòsid de fenil (200).



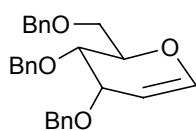
Seguint el procediment general B, es van fer reaccionar 84 mg (0.16 mmol) d'una mescla de **198** emprant NIS com a electròfil i addicionant-lo a 0 °C . Per CCP es va veure que la reacció no evolucionava i es va deixar que agafés temperatura ambient. En observar que així tampoc es consumia el producte de partida, es va deixar reaccionar més temps, i al cap de 8 hores es va finalitzar la reacció. Es van recuperar 60 mg de **200** i una relació α : β de 2:3.

Compost 200 (α):

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.70-7.20 (m, 20H, aromàtics); 5.32 (d, 1H, $J_{21}=5.4$ Hz, H-1); 4.91 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 4.79 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH_2Ph); 4.68 (ddd, 1H, $J_{45}=10.0$ Hz, $J_{6a,5}=2.8$ Hz, $J_{6b,5}=2.4$ Hz, H-5); 4.57 (dd, $J_{12}=5.6$ Hz, $J_{32}=2.4$ Hz, H-2); 4.52 (d, 2H, $J=10.4$ Hz, CH_2Ph); 4.42 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, CH_2Ph); 4.40 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, CH_2Ph); 4.09 (dd, 1H, $J_{23}=2.4$ Hz, $J_{43}=2.4$ Hz, H-3); 3.77 (m, 2H, H-4, H-6a); 3.62 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=10.8$ Hz, $J_{56b}=2.4$ Hz, H-6b).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 131.4-126.8 (C, CH, aromàtics); 90.0 (C-1); 78.1, 76.3, 75.6, 73.5, 72.0, 68.8, 67.7 (C-3, C-4, C-5, C-6, $3\times\text{CH}_2\text{Ph}$), 27.0 (C-2).

Síntesi del 3,4,6 tri-*O*-benzil-*D*-ribo-1-enitol (**201**).



Seguint el procediment general B, es van fer reaccionar 114 mg (0.22 mmol) d'una mescla d'isòmers de **198** emprant $I^+(sim-col)_2ClO_4$ com a electròfil i addicionant-lo a 0 °C. Per CCP es va veure que la reacció no evolucionava i es va deixar que agafés temperatura ambient. La reacció es va seguir per CCP i es va observar que quedava producte de partida sense reaccionar, tot i així, es va aturar la reacció al cap de 1 hora. Es van recuperar 29 mg de **200**, 40 mg de **201** i 20 mg de producte de partida sense reaccionar amb major proporció de l'isòmer Z.

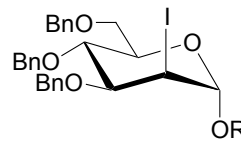
Compost **201**:

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ en ppm: 7.47-7.15 (m, 15H, aromàtics); 6.4 (d, 1H, $J_{21}=6.0$ Hz, H-1); 4.82 (psedo t, 1H, $J_{12}=6.0$ Hz, $J_{32}=5.6$ Hz, H-2); 4.63 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH_2Ph); 4.56 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 4.55 (d, 2H, $J=12.0$ Hz, CH_2Ph); 4.52 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 4.39 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 4.23 (dt, 1H, $J_{45}=10.4$ Hz, $J_{65}=3.2$ Hz, H-5); 3.88 (dd, 1H, $J_{23}=5.6$ Hz, $J_{43}=3.6$ Hz, H-3); 3.77 (d, 2H, $J_{56}=3.2$ Hz, H-6); 3.71 (dd, 1H, $J_{54}=10.4$ Hz, $J_{34}=3.6$ Hz, H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ en ppm: 147.0 (C-1); 138.9, 138.3, 138.1 (C, aromàtics); 131.8-127.6 (CH, aromàtics); 98.4 (C-2); 74.1 (C-4); 73.8 (CH_2Ph); 73.2 (C-5); 71.6, 70.6 (CH_2Ph); 69.0 (C-6); 65.6 (C-3).

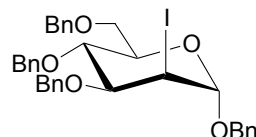
REACCIONS DE GLICOSIDACIÓ

Procediment general de glicosidació.



Es van dissoldre 1 mol del dador de glicosil i 2 mols de l'acceptor corresponent, en CH_2Cl_2 anhidre 0.04 M junt amb tamís molecular en pols de 4\AA , i es va deixar en agitació per un temps de 2 hores. Es va disminuir la temperatura fins a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, es van afegir 3 mols de NIS i 0.2 mols de TfOH. Es va augmentar la temperatura fins a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ mentre es seguia la reacció per CCP, observant que al cap d'unes 2 hores la reacció ja havia finalitzat. Llavors es va afegir més CH_2Cl_2 i es va rentar amb una solució de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ i posteriorment amb una de NaHCO_3 . La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre i es va concentra a buit. La selectivitat α/β es va determinar per ^1H RMN 400 MHz del residu obtingut, el qual es va purificar posteriorment mitjançant cromatografia radial.

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo- α -D-mano-piranòsid de benzil (221a).



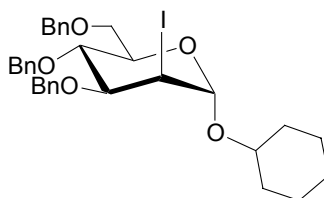
Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 33 mg (0.05 mmol) de **199**, 10 μL (0.10 mmol) de ciclohexanol, 35 mg (0.15 mmol) de NIS i 1 gota TfOH en 2 ml de CH_2Cl_2 . Es van obtenir 30 mg de **221a**

en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 88% i estereoselectivitat $\alpha/\beta=16:1$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.58-7.13 (m, 20H, aromàtics); 5.32 (s, 1H, H-1); 4.85 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH_2Ph); 4.73 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, CH_2Ph); 4.69 (d, 1H, $J=10.2$ Hz, CH_2Ph); 4.68 (d, 1H, $J=11.8$ Hz, CH_2Ph); 4.54 (m, 3H, CH_2Ph , H-2); 4.51 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 4.48 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph); 3.92 (m, 2H, H-4, H-5); 3.79 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=10.5$ Hz, $J_{5,6a}=4.0$ Hz, H-6a); 3.70 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=10.5$ Hz, $J_{5,6b}=1.2$ Hz, H-6b); 3.36 (dd, 1H, $J_{43}=8.0$ Hz, $J_{23}=4.2$ Hz, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 138.3, 138.1, 137.6, 136.8 (C, aromàtics); 129.5-127.4 (CH, aromàtics); 100.7 (C-1); 77.0 (C-3); 75.9 (C-4); 75.3, 73.4 (CH_2Ph); 72.3 (C-5); 70.9, 69.4 (CH_2Ph); 68.7 (C-6); 33.5 (C-2).

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo- α -D-mano-piranòsid de ciclohexil (221b).



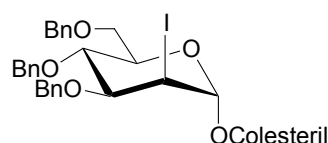
Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 42 mg (0.06 mmol) de **199**, 15 μL (0.14 mmol) de ciclohexanol, 40 mg (0.18 mmol) de NIS i 1 gota TfOH en 2 ml de CH_2Cl_2 . Es van obtenir 28 mg de **221b** en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 68% i estereoselectivitat $\alpha/\beta=30:1$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.32-7.14 (m, 15H, aromàtics); 5.36 (s, 1H, H-1); 4.85 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH_2Ph); 4.72 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, CH_2Ph); 4.70 (d,

1H, J=11.2 Hz, CH₂Ph); 4.53 (d, 1H, J=11.2Hz, CH₂Ph); 4.51 (d, 1H, J=12.2 Hz, CH₂Ph); 4.47 (d, 1H, J=10.4 Hz, CH₂Ph); 4.46 (d, 1H, J₃₂=4.2 Hz, H-2); 3.96 (ddd, 1H, J₄₅=10.0 Hz, J_{6a,5}=4.0, J_{6b,5}=1.6 Hz, H-5); 3.91 (dd, 1H, J₅₄=10.0 Hz, J₃₄=8.2 Hz, H-4); 3.79 (dd, 1H, J_{6b,6a}=10.8 Hz, J_{5,6a}=4.0 Hz, H-6a); 3.70 (dd, 1H, J_{6a,6b}=10.8 Hz, J_{5,6b}=1.6 Hz, H-6b); 3.59 (m, 1H, H_{ciclohexil}); 3.36 (dd, 1H, J₄₃=8.2 Hz, J₂₃=4.2 Hz, H-3); 2.02-1.16 (m, 10H, ciclohexil).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.4, 138.2, 137.8, (C, aromàtics); 131.8-125.0 (CH, aromàtics); 99.3 (C-1); 77.2 (C-3); 76.1 (C-4); 75.3, 73.3 (CH₂Ph); 72.1 (C-5); 70.9 (CH₂Ph); 68.9 (C-6); 34.7 (C-2); 33.7, 33.6, 33.1, 31.4, 25.5 (CH₂).

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo-α-D-mano-piranòsid de colesteril (221c).



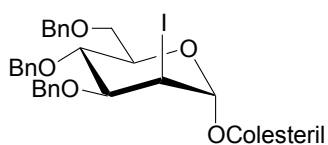
Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 40 mg (0.06 mmol) de **199**, 45 mg (0.12 mmol) de colesterol, 40 mg (0.18 mmol) de NIS i 1 gota TfOH en 2 ml de CH₂Cl₂. Es van obtenir 44 mg de **221c** en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 70% i estereoselectivitat α/β=35:1.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.43-7.14 (m, 15H, aromàtics); 5.38 (s, 1H, H-1); 5.27 (da, 1H, =CH); 4.85 (d, 1H, J=10.6 Hz, CH₂Ph); 4.73 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.70 (d, 1H, J=10.6 Hz, CH₂Ph); 4.52 (d, 1H, J=11.6 Hz, CH₂Ph); 4.50 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.49 (d, 1H, J₃₂=4.2 Hz, H-2); 4.48 (d, 1H, J=11.6 Hz,

CH₂Ph); 3.96 (ddd, 1H, J_{4'5'}=9.6 Hz, J_{6a,5}=4.0 Hz, J_{6b,5}=1.6 Hz, H-5); 3.92 (dd, 1H, J₅₄=9.6 Hz, J₃₄=8.2 Hz, H-4); 3.81 (dd, 1H, J_{6b,6a}=11.0 Hz, J_{5,6a}=4.0 Hz, H-6a); 3.71 (dd, 1H, J_{6a,6b}=11.0 Hz, J_{5,6b}=1.6 Hz, H-6b); 3.48 (m, 1H, H-3); 3.36 (dd, 1H, J₄₃=8.2 Hz, J₂₃=4.2 Hz, H-3); 2.53-0.92 (m, 47H, colesteril).

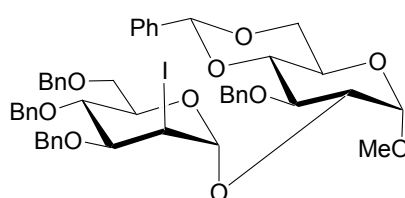
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.0, 137.2, 133.9 (C, aromàtics); 132.0-127.4 (CH, aromàtics); 89.6 (C-1); 77.5 (C-3); 76.2 (C-4); 75.3 (CH₂Ph); 73.3 (CH₂Ph, C-5); 71.0 (CH₂Ph); 68.7 (C-6); 34.8 (C-2); 50.1-12.0 (CH, CH₂, CH₃, colesteril).

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo-α-D-mano-piranòsid de colesteril (221c) a partir de (198) mitjançant una reacció *one pot*.



Es van dissoldre 40 mg (0.07 mmol) del tetrahidroxi-hexenil-sulfur de fenil **198** i 60 mg (0.16 mmol) de colesterol en 4 ml de CH₂Cl₂ anhidre, junt amb tamís molecular en pols de 4 Å. Després de 1 hora en agitació, es va baixar la temperatura fins a -40 °C amb un criostat, i es van afegir 100 mg (0.44 mmol) de NIS. Al cap d'una hora, es va afegir una gota de TfOH i es va deixar una hora més a -40 °C. La reacció es va aturar amb una dissolució saturada de Na₂S₂O₃, i es van fer 3 extraccions amb CH₂Cl₂. El combinat de les fases orgàniques es va assecar amb Na₂SO₄ i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. EL cru es va purificar mitjançant cromatografia radial, i es va obtenir 26 mg de **221c** amb un rendiment del 37% i una estereoselectivitat α:β=30:1

Síntesi de (3',4',6'-tri-O-benzil-2'-desoxi-2'-iodo- α -D-mano-piranosil)-
(1 \rightarrow 2)-3-O-benzil-4,6-O-benziliden- α -D-gluco-piranosid de metil (**221d**).



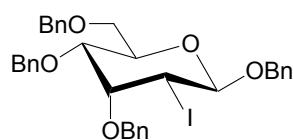
Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 28 mg (0.04 mmol) de **199**, 20mg (0.14 mmol) del metil 3-O-benzil-4,6-O-benziliden- α -D-gluco-piranosid, 30 mg (0.13 mmol) de NIS i 1 gota TfOH en 2 ml de CH₂Cl₂. Es van obtenir 27 mg de **221d** en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 70% i estereoselectivitat $\alpha/\beta=41:1$.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.50-6.98 (m, 25H, aromàtics); 5.51 (s, 1H, H-7); 5.38 (s, 1H, H-1'); 4.89 (d, 1H, J=10.4 Hz, CH₂Ph); 4.88 (d, 1H, J₂₁=2.8 Hz, H-1); 4.72 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂Ph); 4.69 (d, 1H, 12.4 Hz, CH₂Ph); 4.68-4.62 (m, 3H, CH₂Ph, H-2'); 4.48 (d, 2H, J=11.2, CH₂Ph); 4.35 (d, 1H, J=12.4, CH₂Ph); 4.27 (dd, 1H, J_{6b,6a}=10.0 Hz, J_{5,6a}=4.4 Hz, H-6a); 4.22 (dd, 1H, J_{4'5'}=10.0 Hz, J_{6a',5'}=2.8 Hz, H-5'); 3.97 (dd, 1H, J_{5'4'}=10.0 Hz, J_{3'4'}=9.2 Hz, H-4'); 3.90 (pseudo t, 1H, J₅₄=9.6 Hz, J₃₄=9.6 Hz, H-3); 3.89 (m, H-2); 3.77 (dd, 1H, J₄₅=9.6 Hz, J_{6a,5}=4.4 Hz, H-5); 3.70 (d, 1H, J_{6a,6b}=10.0 Hz, H-6b); 3.68 (dd, 1H, J_{6b',6a'}=10.4 Hz, J_{5,6a'}=2.8 Hz, H-6a'); 3.57 (d, 1H, J_{6a',6b'}=10.4 Hz, H-6b'); 3.54 (pseudo t, 1H, J₄₃ \approx J₂₃=9.6 Hz, H-3); 3.40 (s, 3H, OCH₃); 3.38 (dd, J_{4'3'}=9.2 Hz, J_{2'3'}=4.4 Hz, H-3').

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.3, 137.1, 133.7 (C, aromàtics); 132.0-127.4 (CH, aromàtics), 100.9 (C-7); 97.9 (C-1'); 96.7 (C-1); 81.8 (C-3); 76.7 (C-4);

76.4 (C-3'); 75.5 (C-4'); 75.4, 75.0 (CH₂Ph); 73.6 (C-2); 72.7 (CH₂Ph); 71.7 (C-5'); 70.5 (CH₂Ph); 68.7 (C-6); 68.3 (C-6'); 62.0 (C-5); 55.0 (OCH₃) 33.1 (C-2').

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo-β-D-alo-piranòsid de benzil (226a).

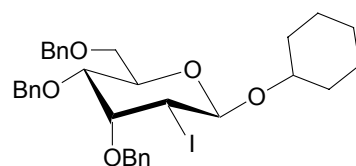


Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 140 mg (0.215 mmol) de **200**, 44.5 μL (0.430 mmol) d'alcohol benzílic, 145 mg (0.645 mmol) de NIS i 1 gota TfOH, en 4 ml de CH₂Cl₂. Es van obtenir 126 mg de **226a** en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 90% i estereoselectivitat α/β=1:6.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.80-7.15 (m, 20H, aromàtics); 4.92 (d, 1H, J₂₁=8.8 Hz, H-1); 4.88 (d, 1H, J=10.6 Hz, CH₂Ph); 4.87 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.77 (d, 1H, J=10.6 Hz, CH₂Ph); 4.63 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.63 (d, 1H, J=12.4 Hz, CH₂Ph); 4.59 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.53 (d, 1H, J=12.4 Hz, CH₂Ph); 4.51 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.17 (m, 1H, H-5); 4.14 (pesudo t, 1H, J₂₃≈J₄₃=2.4 Hz, H-3); 4.10 (dd, 1H, J₁₂=8.8 Hz, J₃₂=2.4 Hz, H-2); 3.77 (dd, 1H, J₅₄=10.0 Hz, J₃₄=2.4 Hz, H-4), 3.73 (m, 2H, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.2, 137.5, 137.2, 136.6 (C, aromàtics); 128.4-127.5 (CH, aromàtics); 99.6 (C-1); 78.3 (C-3); 76.5 (C-4); 75.5, 73.4, 73.0, 72.2, 71.4 (CH₂Ph, C-5); 69.1 (C-6); 31.9 (C-2).

Síntesi de 3,4,6-tri-O-benzil-2-desoxi-2-iodo- α -D-alo-piranòsid de ciclohexil (**226b**).

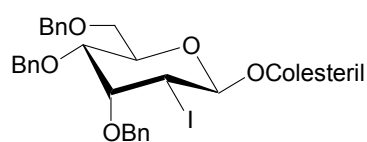


Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 108 mg (0.166 mmol) de **200**, 35 μ L (0.332 mmol) de ciclohexanol, 110 mg (0.49 mmol) de NIS i 1 gota TfOH, en 3 ml de CH_2Cl_2 . Es van obtenir 81 mg de **226b** en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 75% i estereoselectivitat $\alpha/\beta=1:8$.

RMN ^1H (C_6D_6 , 400 MHz) δ en ppm: 7.45-6.65 (m, 15H, aromàtics); 4.73 (d, 1H, $J_{21}=8.8$ Hz, H-1); 4.57 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, CH_2Ph); 4.45 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, CH_2Ph); 4.17 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, CH_2Ph); 4.07 (d, 1H, $J=12.2$ Hz, CH_2Ph); 3.99-3.91 (m, 3H, CH_2Ph , H-5); 3.75 (dd, 1H, $J_{12}=8.8$ Hz, $J_{32}=2.4$ Hz, H-2); 3.56 (dd, 1H, $J_{23}=2.4$ Hz, $J_{43}=2.4$ Hz, H-3); 3.40 (dd, 1H, $J_{6b,6}=11.0$ Hz, $J_{56a}=3.6$ Hz, H-6a); 3.35 (m, 1H, Hciclohexil); 3.33 (dd, 1H, $J_{6a,6b}=11.0$ Hz, $J_{56b}=1.6$ Hz, H-6b); 3.27 (dd, 1H, $J_{54}=9.8$ Hz, $J_{34}=2.4$ Hz, H-4).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 100.6 MHz) δ en ppm: 139.1, 138.9, 138.4 (C, aromàtics); 128.6-125.4 (CH, aromàtics); 99.2 (C-1); 78.7 (C-3); 77.5 (C-4); 77.3 (CH, ciclohexil); 76.1, 73.5 (CH_2Ph); 73.4 (C-5); 72.2 (CH_2Ph); 69.7 (C-6); 34.3 (C-2); 33.9, 31.8, 25.9, 24.0, 23.9 (CH_2 , ciclohexil).

Síntesi de 3,4,6-tri-*O*-benzil-2-desoxi-2-iodo- β -*D*-*alo*-piranòsid de colesteril (**226c**).

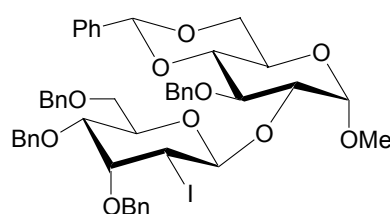


Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 100 mg (0.153 mmol) de **200**, 120 mg (0.310 mmol) de colesterol, 103 mg (0.46 mmol) de NIS i 1 gota TfOH, en 3 ml de CH₂Cl₂. Es van obtenir 121 mg de **226c** en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 72% i estereoselectivitat $\alpha/\beta=1:9$.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.50-7.10 (m, 15H, aromàtics); 5.35 (da, 1H, J=4.8 Hz, =CH); 4.88 (d, 1H, J=10.6 Hz, CH₂Ph); 4.87 (d, 1H, J₂₁=9.2 Hz, H-1); 4.77 (d, 1H, J=10.6 Hz, CH₂Ph); 4.63 (d, 1H, J=11.8, CH₂Ph); 4.61(d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.53 (d, 1H, J=12.0Hz, CH₂Ph); 4.51 (d, 1H, J=11.8 Hz, CH₂Ph); 4.15 (m, 2H, H-3, H-5); 4.02 (dd, 1H, J₁₂=9.2, J₃₂=2.4 Hz, H-2); 3.70 (m, 3H, H-4, H-6), 3.41 (m, 1H, CH-OH); 2.38 (47H, colesteril).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.1, 137.4, 137.1 (C, aromàtics); 128.3-127.3 (CH, aromàtics); 121.8 (=CH); 99.1 (C-1); 79.7 (CH-O); 78.4 (C-3); 77.3 (C-4); 75.6, 73.4 (CH₂Ph); 73.0 (C-5); 72.2 (CH₂Ph); 69.4 (C-6); 33.1 (C-2); 58.5-10.0 (CH, CH₂, CH₃, colesteril).

Síntesi de (3',4',6'-tri-O-benzil-2'-desoxi-2'-iodo- β -D-alo-piranosil)-(1 \rightarrow 2)-
3-O-benzil-4,6-O-benziliden- α -D-gluco-piranosid de metil (226d).

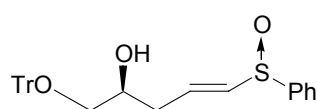


Seguint el procediment general, en un matràs de 5 ml sec, es van fer reaccionar 90 mg (0.14 mmol) de **200**, 100 mg (0.27 mmol) del metil 3-benzil-4,6-benziliden- α -D-gluco-piranosid, 95 mg (0.42 mmol) de NIS i 1 gota TfOH en 3 ml de CH₂Cl₂. Es van obtenir 88 mg de **226d** en forma de xarop incolor amb un rendiment va ser del 70% i estereoselectivitat $\alpha/\beta=1:8$.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.80-7.15 (m, 20H, aromàtics); 5.54 (s, 1H, H-7); 5.08 (d, 1H, $J_{2'1'}=8.8$ Hz, H-1'); 5.07 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH₂Ph); 4.93 (d, 1H, $J_{21}=4.0$ Hz, H-1); 4.89 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH₂Ph); 4.79 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, CH₂Ph); 4.77 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, CH₂Ph); 4.64 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH₂Ph); 4.57 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, CH₂Ph); 4.52 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, CH₂Ph); 4.49 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, CH₂Ph); 4.29 (dd, 1H, $J_{6b,6a}=10.4$ Hz, $J_{5,6a}=4.8$ Hz, H-6a); 4.17 (m, 1H, H-5'); 4.15 (dd, 1H, $J_{4'3'}=3.6$ Hz, $J_{2'3'}=2.4$ Hz, H-3'); 4.11 (dd, 1H, $J_{1'2'}=8.8$ Hz, $J_{3'2'}=2.4$ Hz, H-2'); 4.00 (pseudo t, 1H, $J_{34}\approx J_{54}=9.6$ Hz, H-4); 3.87 (dd, 1H, $J_{32}=9.6$ Hz, $J_{12}=4.0$ Hz, H-5); 3.75-3.66 (m, 5H, H-2, H-4', H-6b, H-6a', H-6b'); 3.59 (psudo t, $J=10.0$ Hz, $J=9.2$ Hz, H-3); 3.37 (s, OMe).

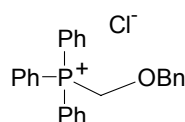
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 138.4, 138.2, 137.4 (C, aromàtics); 128.8-125.7 (CH, aromàtics); 101.6 (C-7); 101.2 (C-1'); 101.1 (C-1); 82.4 (C-3); 79.9 (C-4); 78.5 (C-3'); 76.4, 76.1 (C-2, C-4'); 75.7, 75.2, 73.4 (CH₂Ph); 72.8 (C-5'); 72.2 (CH₂Ph); 69.4 (C-6'); 69.1 (C-6); 62.0 (C-5); 55.3 (CH₃); 30.6 (C-2').

Reacció de 131b amb Selectfluor®. Síntesi de (2S)-(E)-5-fenilsulfinil-1-O-tritil-4-penten-1,2-diol (238).



En un matràs de 5ml sec es van dissoldre 117 mg (0.26 mmol) de **131b** en 1 ml de CH₃NO₂ anhidre. Un cop dissolt, es van addicionar 92 mg (0.26 mmol) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiclo[2.2.2]octà bis(tetrafluoroborat). Al cap de 30 minuts es va poder comprovar per CCP que la reacció havia finalitzat. Es va addicionar AcOEt per fer precipitar les sals, es va filtrar a través d'una petita columna de sílica fent passar més AcOEt i es va destil·lar el dissolvent al rotavapor. Un cop purificat per cromatografia radial, es van obtenir 55 mg de **238** en forma de diastereoisòmers amb un rendiment del 40%.

Síntesi de clorur de benzioxilmetil-trifenilfosfoni (245).

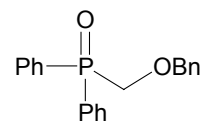


En un matràs de 250 ml es van dissoldre 11.4 g (43 mmol) de trifenilfosfina i 10 ml (70 mmol) de clorometil benzil èter en 120 ml de toluè anhidre. La reacció es va deixar en agitació magnètica i a reflux durant 24 hores. El precipitat blanc obtingut es va filtrar a buit i es va rentar amb èter etílic per tal d'eliminar els reactius en excés. Es van obtenir 15.2 g de **245** en forma de sòlid blanc amb un 84% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ en ppm: 7.80-7.60 (m, 20H, aromàtics); 5.92 (d, 2H, J_{H-P}=4.5 Hz, CH₂), 4.99 (s, 2H, CH₂Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz) δ en ppm: 135.7-128.2 (C, CH, aromàtics); 116.9, 115.8 (C, aromàtics); 76.0 (d, J_{P-C}=13.3 Hz, CH₂Ph); 62.9 (d, J_{P-C} =69.4 Hz, CH₂).

Síntesi d'òxid de benziloximetil-difenilfosfina (246).

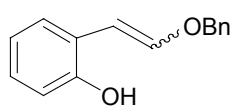


Es van dissoldre 8 g de **245** en 35 ml d'una solució de NaOH al 30% en un matràs de 50 ml, al qual es va acoblar un equip de destil.lació. La dissolució es va escalfar durant 4h fins que ja no destil.lava més benzè. Les dos fases resultants es van separar i la fase aquosa es va extreure 3 vegades amb CH₂Cl₂. El combinat de les fases orgàniques es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un sòlid blanc-marró que no va ser necessari purificar. Finalment es van recuperar 5.5 g de **246** amb un 91% de rendiment .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.85-7.15 (m, 15H, aromàtics); 4.59 (s, 2H, CH₂Ph), 4.22 (d, 2H, J_{P-H}=6.8 Hz, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 136.6 (C, aromàtic); 132.0-127.8 (C, CH, aromàtics); 75.4 (d, J_{P-C}=11.5 Hz, CH₂Ph); 67.8 (d, J_{P-C} =87.8 Hz, CH₂).

Síntesi de (*E/Z*)-2-(2-benziloximetil-vinil)-fenol (**248**).

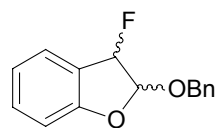


En un matràs de tres boques de 100 ml sec, es van introduir 1.55 g (4.81 mmol) de **246** i 30 ml de THF anhidre. Es va disminuir la temperatura fins a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ amb un bany de $(\text{CO}_2/\text{MeOH})$ i es van afegir (5.00 mmol) de LDA preparats a partir de 0.8 ml de diisopropilamina anhidra i 3.5 ml n-BuLi (1.6 M en hexà) en 6ml THF anhidre, observant-se una ràpida coloració vermella intensa corresponent al carbaníon format. Transcorreguda $\frac{1}{2}$ des de l'addició de la base, es van afegir, gota a gota, 145 mg (1.19 mmol) de salicilaldehid dissolts en 5 ml de THF anhidre. Es va deixar en agitació a temperatura ambient tota la nit. La reacció es va aturar afegint una dissolució saturada de NH_4Cl , moment en el qual es va observar la desaparició de la coloració vermella. La fase aquosa es va extreure amb èter, la combinació de fases orgàniques es va assecar amb MgSO_4 anhidre, i es va concentrar a buit. El cru resultant es va purificar amb hexà:AcOEt 2:1 amb un 1% de Et_3N , i es van recuperar 155 mg d'un xarop **248** com a mescla inseparable *Z:E*=1:1, amb un rendiment del 58 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.22-6.73 (m, 11H, 10H aromàtics, H-2_E); 6.14 (d, 1H, $J_{12}=7.2$ Hz, H-2_Z); 6.13 (d, 1H, $J_{21}=12.8$ Hz, H-1_E); 5.42 (d, 1H, $J_{21}=7.2$ Hz, H-1_Z); 4.89 (s, 2H, CH_2Ph); 4.83 (s, 2H, CH_2Ph).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 153.2, 152.9 (C, fenol); 148.5 (=CH, E); 142.3 (=CH, Z); 130.7, 129.3, 128.6, 128.4 (C, aromàtics); 128.4-115.8 (C, CH, aromàtics); 104.2 (=CH, Z); 102.1 (=CH, E); 75.0, 71.4 (CH_2Ph).

Reacció de (248) amb Selectfluor®. Síntesi de (2R/S, 3R/S)-2-benziloxi-2,3-dihidro-3-fluoro-benzofurà (249 i 250).



En un matràs de 10 ml es van dissoldre 130 mg (0.57 mmol) de **248** en 2.5 ml de CH₃NO₂ anhidre. Es va disminuir la temperatura fins a -30 °C amb un bany refrigerat per un aparell criostat, un cop estabilitzada la temperatura, es van afegir 225 mg (0.63 mmol) de Selectfluor®, i es va deixar que el bany agafés temperatura ambient. Al cap d'estar 1 hora a temperatura ambient, la reacció es va donar per acabada. Es van afegir 5 ml de CH₂Cl₂ i la nova solució es va filtrar a través d'una capa de sílica, fent passar més CH₂Cl₂. El filtrat es va concentrar a buit i el cru resultant es va purificar mitjançant cromatografia radial. Es van recuperar 60 mg de l'isòmer *cis* **249** i 31 mg de l'isòmer *trans* **250** amb un 65% de rendiment total i una relació *cis:trans*=3:1.

Compost 250:

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.46-6.89 (m, 9H, aromàtics); 5.80 (d, 1H, J_{F,3}=56.4 Hz, H-3); 5.73 (d, 1H, J_{F,2}=16.8 Hz, H-2); 4.93 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.75 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 158.1 (d, J_{F-C}= 5.8 Hz, C-7a); 136.3 (C, aromàtic, Ph); 132.4 (d, J_{F-C}=4.6 Hz, C-4); 128.5, 128.2, (CH, aromàtics); 126.8 (d, J_{F-C}=1.6 Hz, C-6); 128.8 (d, J_{F-C}=17.8 Hz, C-3a); 121.7 (d, J_{F-C}=3.0 Hz, C-5); 111.2 (d, J_{F-C}=3.0 Hz, C-7); 107.9 (d, J_{F-C}=37.5 Hz, C-2); 95.4 (d, J_{F-C}=180.2 Hz, C-2); 70.8 (CH₂Ph).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376.5 MHz) δ en ppm: -170.55 (dd, 1F, $J_{3,\text{F}}=56.4$ Hz, $J_{2,\text{F}}=16.8$ Hz).

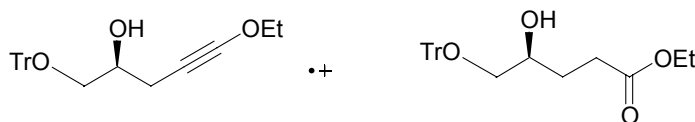
Compost 249:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.46-6.89 (m, 9H, aromàtics); 5.78 (dd, 1H, $J_{\text{F},3}=57.4$ Hz, $J_{2,3}=4.8$ Hz, H-3); 5.61 (dd, 1H, $J_{\text{F},2}=14.7$ Hz, $J_{3,2}=4.8$ Hz, H-2); 5.07 (d, 1H, $J=11.8$ Hz, CH_2Ph); 4.85 (d, 1H, $J=11.8$ Hz, CH_2Ph).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 158.1 (d, $J_{\text{F-C}}=4.8$ Hz, C-7a); 136.3 (C, aromàtic, Ph); 132.3 (d, $J_{\text{F-C}}=3.8$ Hz, C-4); 128.5, 128.3, 128.2 (CH, aromàtics, Ph); 126.5 (C-6); 122.8 (d, $J_{\text{F-C}}=17.6$ Hz, C-3a); 121.5 (d, $J_{\text{F-C}}=3.1$ Hz, C-5); 110.8 (d, $J_{\text{F-C}}=2.3$ Hz, C-7); 103.1 (d, $J_{\text{F-C}}=14.6$ Hz, C-2); 88.7 (d, $J=196.3$ Hz, C-3); 71.5 (CH_2Ph).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376.5 MHz) δ en ppm: -186.79 (dd, 1F, $J_{3,\text{F}}=57.4$ Hz, $J_{2,\text{F}}=14.7$ Hz).

Reacció de (128) amb $\text{EtO-C}\equiv\text{CH}$. Síntesi de (2S)-5-etoxi-1-O-tritil-4-pentin-1,2-diol (251) i (4S)-4-hidroxi-5-tritiloxi-pentanoat d'etil (253).



En un matràs de dues boques de 100 ml sec, es van afegir 1.44 ml (8.22 mmol) d'etoxiacetilè 40% en hexà i 25 ml de THF anhidre. Es va refredar el matràs a -78°C i un cop estabilitzada la temperatura es van addicionar gota a gota 3.8 ml (9.5 mmol) de n-BuLi (2.5 M en hexà). Al cap de 20 minuts es van addicionar 0.8

ml (6.32 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ i 5 minuts després, i també gota a gota, 2 g (6.32 mmol) de **128** dissolts en 5ml de THF anhidre. Es va deixar en agitació a -40°C durant 3 hores, i per CCP es va observar la total desaparició del producte de partida, es va afegir una solució aquosa saturada de NH_4Cl , la fase orgànica es va extreure amb èter 3 vegades, el combinat dels extrets es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es va concentrar a pressió reduïda. El producte es va purificar per cromatografia de columna amb AcOEt:hexà emprant un gradient des de 1:20 fins 1:1, i es van obtenir 390 mg d'un xarop incolor corresponent a **251** amb un 16% de rendiment i 800 mg d'un xarop incolor de l'èster **253** amb un 34% de rendiment.

Compost 251:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.50-7.15 (m, 15H, aromàtics); 3.94 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 3.84 (m, 1H, $J_{32}=6.4$ Hz, $J_{1b,2}=6.0$ Hz $J_{\text{OH},2}=5.2$ Hz, $J_{1a,2}=4.8$ Hz, H-2); 3.23 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=9.2$ Hz, $J_{2,1a}=4.8$ Hz, H-1a); 3.19 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=9.2$ Hz, $J_{2,1b}=6.0$ Hz, H-1b); 2.42 (d, 2H, $J_{23}=6.4$ Hz, H-3); 2.35 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}=5.2$ Hz, OH), 1.27 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3).

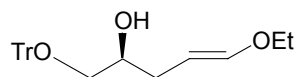
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ en ppm: 143.8 (C, aromàtic); 128.6, 127.8, 127.2, 127.0 (CH, aromàtics); 91.0 (C-5); 86.6 (C, quaternari); 74.0 (OCH_2CH_3); 69.8 (C-2); 66.1 (C-1); 32.9 (C-4); 23.0 (C-3); 14.3 (OCH_2CH_3).

Compost 253:

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ en ppm: 7.50-7.15 (m, 15 H, aromàtics); 4.11 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 3.81 (m, 1H, H-2); 3.16 (dd, 1H, $J_{1b,1a}=9.2$ Hz, $J_{2,1a}=4.0$ Hz, H-1a); 3.06 (dd, 1H, $J_{1a,1b}=9.2$ Hz, $J_{2,1b}=6.8$ Hz, H-1b); 2.49 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}=4.4$ Hz, OH); 2.40 (m, 2H, H-4); 1.74 (m, 2H, H-3); 1.23 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 174.1 (C=O); 144.0 (C, aromàtic); 128.9, 128.2, 128.1, 127.4, 127.3 (CH, aromàtics); 86.9 (C, quaternari); 70.4 (C-2); 67.9 (C-1); 60.7 (OCH₂CH₃); 30.7 (C-3); 28.7 (C-4); 14.5 (OCH₂CH₃).

Síntesi de (2*S*,4*E*)-5-etoxi-1-*O*-tritol-4-penten-1,2-diol (260**).**

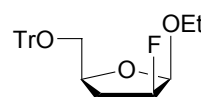


En un matràs de dues boques de 10 ml sec, es preparar una suspensió de 150 mg (3.75 mmol) de LiAlH₄ i 2 ml de THF anhidre. El matràs es va refredar a en un bany gel-aigua i es van afegir gota a gota 375 mg (0.97 mmol) de **251** dissolts en 2 ml de THF anhidre. Al cap de 3 hores es va afegir AcOEt per tal de neutralitzar l'excés de LiAlH₄ i posteriorment una solució saturada de NH₄Cl. Seguidament es van fer 3 extraccions amb èter etílic, es va assecar amb MgSO₄ anhidre i es va destil·lar al rotavapor. El cru de reacció es va purificar per cromatografia radial i es van obtenir 270 mg de **260** en forma de xarop incolor amb un 73% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.55-7.15 (m, 15H, aromàtics); 6.21 (d, 1H, J₄₅=12.8 Hz, H-5); 4.60 (m, 1H, J₅₄=12.8 Hz, J₃₄=6.4 Hz, H-4); 3.72 (m, 1H, H-2), 3.61 (q, 2H, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.15 (dd, 1H, J_{1b,1a}=9.2 Hz, J_{2,1a}=4.2 Hz, H-1a); 3.08 (dd, 1H, J_{1a,1b}=9.2 Hz, J_{2,1b}=6.4 Hz, H-1b); 2.32(sa, 1H, OH), 2.10 (dd, 2H, J₄₃=6.4 Hz, J₂₃=6.4 Hz, H-3); 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 148.0 (C-5); 143.8 (C, aromàtic); 128.7, 128.6, 127.7, 127.6, 127.0 (CH, aromàtics); 98.5 (C-4); 86.5 (C, quaternari); 70.9 (C-2); 66.6 (C-1); 64.4 (OCH₂CH₃); 32.1 (C-3); 14.6 (OCH₂CH₃).

Reacció de (260) amb selectfluor®: Síntesi de (2R,3S,5S)-2-etoxi-3-fluoro-5-tritiloximetil-tetrahidrofurà (261).

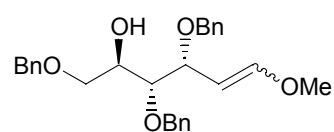


En un matràs de 5ml sec es van introduir 135 mg (0.34 mmol) de **260** i 1.5 ml de CH₃NO₂ anhidre. Un cop dissolt, es van addicionar 130 mg (0.36 mmol) de Selectfluor®. Al cap de 30 minuts es va poder comprovar per CCP que no quedava producte de partida. Es va addicionar AcOEt per fer precipitar les sals, es va filtrar a través d'una petita columna de sílica fent passar més AcOEt i es va destil·lar el dissolvent al rotavapor. Un cop purificat per cromatografia radial, es van obtenir 55 mg de **261** amb un 45% de rendiment, més una fracció de 30 mg de diferents compostos, que va resultar inseparable.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.55-7.15 (m, 15H, aromàtics); 4.97 (d, 1H, J₃₂=4.2 Hz, H-2); 4.97 (dddd, 1H, J_{F,3}=54.0 Hz, J_{4β,3}=9.2 Hz, J_{4α,3}=8.2 Hz, J₂₃=4.2 Hz, H-3); 4.22 (m, 1H, J_{4α,5}=10.8 Hz, J_{4β,5}=7.6 Hz, J_{6a,5}=6.8 Hz, J_{6b,5}=4.4 Hz, H-5); 3.73 (dq, 1H, J_{gem}=14.0 Hz, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.48 (dq, 1H, J_{gem}=14.0, J=7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.26 (dd, 1H, J_{6b,6a}=9.6 Hz, J_{5,6a}=6.8 Hz, H-6a); 3.10 (dd, 1H, J_{6a,6b}=9.6 Hz, J_{5,6b}=4.4 Hz, H-6b); 2.34 (dddd, J_{4β,4α}=12.0 Hz, J_{5,4α}=10.8, J_{3,4α}=8.2 Hz, J_{F,4α}=3.0 Hz, H-4α); 2.03 (dddd, 1H, J_{F,4β}=19.5 Hz, J_{4α,4β}=12.0 Hz, J_{3,4β}=9.2 Hz, J_{5,4β}=7.6 Hz, H-4β); 1.07 (dd, 3H, J≈J=7.2 Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 144.1, 143.9 (C, aromàtics); 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2, 127.0 (CH, aromàtics); 99.0 (d, ²J_{F,C2}=16.0 Hz, C-2); 90.4 (d, ¹J_{F,C3}=195.9 Hz, C-3); 86.4 (C, quaternari); 75.5 (d, ³J_{F,C5}=9.1 Hz, C-5), 67.4 (C-6); 63.1 (OCH₂CH₃); 30.8 (d, ²J_{F,C4}=19.0 Hz, C-4); 15.0 (OCH₂CH₃).

Síntesi de (1Z/E)-3,4,6-tri-O-benzil-1,2-didesoxi-1-metoxi-D-arabino-hexen-1-enitol (276).



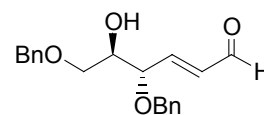
En un matràs de tres boques amb agitació magnètica es van dissoldre 1.17 g (4.75 mol) d'òxid de metoximetil-difenilfosfina en 30 ml de THF anhidre. Es va disminuir la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany CO_2/MeOH) i es va (5.00 mmol) de LDA, preparats a partir de 0.8 ml de diisopropilamina, 3.5 ml BuLi (1.6 M en hexà), i 6 ml de THF anhidre. Es va deixar augmentar la temperatura fins a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va esperar 10 minuts fins a la completa formació del carbanió. Posteriorment a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ es van afegir 0.5 g (1.19 mmol) de **182** dissolts en 5 ml de THF, sobre la dissolució de l'ilur, i es va deixar que agafés temperatura ambient. El tractament final de la reacció es va fer al cap de 3 hores amb una dissolució saturada de NH_4Cl . Es va extreure 3 vegades amb AcOEt, es va assecar la fase orgànica amb MgSO_4 anhidre i es va concentrar a buit.

En un matràs de 3 boques es van pesar 600 mg (4.5 mmol) de KH 30%, els quals es van rentar amb 10 ml d'hexà anhidre tres vegades. La pols obtinguda es va dissoldre en 25 ml de THF anhidre, i posteriorment es va afegir el cru prèviament obtingut, dissolt en 5 ml de THF anhidre. La reacció es va escalfar fins a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 hora. Transcorregut aquest temps, es va tractar amb una dissolució saturada de NH_4Cl a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, i es va extreure 3 vegades amb èter etílic. La fase orgànica es va assecar amb MgSO_4 anhidre i es va concentrar a buit. El cru obtingut es va purificar mitjançant cromatografia en columna eluint amb AcOEt:hexà 1:3, i es van recuperar 260 mg de **263** en forma d'una mescla inseparable dels diastereoisòmers *E* i *Z*, amb un rendiment del 49% i una estereoselectivitat *Z*:*E*=1:1.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 7.32-7.21 (m, 30H, aromàtics); 6.43 (d, 1H, J=12.6 Hz, H-1, E); 6.11 (d, 1H, J=6.4 Hz, H-1, Z); 4.82 (d, 1H, J=12.8 Hz, CH₂Ph); 4.80 (d, 1H, J=12.6 Hz, H-2, E); 4.71 (d, 1H, J=11.6 Hz, CH₂Ph); 4.69 (d, 1H, J=9.6 Hz, CH₂Ph); 4.68 (d, 1H, J=11.2 Hz, CH₂Ph); 4.62-4.54 (m, 4H, 3xCH₂Ph, H-2,Z); 4.46 (s, 4H, CH₂Ph); 4.33 (d, 1H, J=12.0 Hz, CH₂Ph); 4.28 (d, 1H, J=12.4 Hz, CH₂Ph); 4.04 (dd, 2H, J=11.4 Hz, J=5.0 Hz); 3.94 (dd, 1H, J=9.2 Hz, J=3.6 Hz); 3.64 (dd, 1H, J=6.2 Hz, J=4.6 Hz); 3.58 (m, 5H); 3.52 (s, 3H, OCH₃); 3.47 (s, 3H, OCH₃); 3.10 (d, 1H, J=5.6 Hz, OH); 3.06 (d, 1H, J=5.2 Hz, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 151.3 (=CH-O, E); 150.1 (=CH-O, Z); 138.3, 138.2, 138.1, 137.9 (C, aromàtics); 128.2-127.3 (CH, aromàtics); 102.6 (=CH, Z); 98.6 (=CH, E); 81.0, 80.4, 77.1 (CH); 73.8, 73.7, 73.2, 73.1 (CH₂Ph); 70.5, 70.2 (CH); 70.0, 69.1 (C-6); 59.7, 55.6 (CH₃).

Reacció de (263) amb Selectfluor®. Síntesi del (2E,4R,5R)-4,6-dibenziloxi-5-hidroxi-2-hexenal (264).



En un matràs de 10 ml es van dissoldre 110 mg (0.245 mmol) de **263** en 2.0 ml de CH₃NO₂ anhidre. Es va baixar la temperatura fins a -30 °C amb un bany refrigerat per un aparell criostat, un cop estabilitzada la temperatura, es van afegir 95 mg (0.27 mmol) de Selectfluor®, i es va deixar que el bany agafés temperatura ambient. La reacció es va seguir per CCP, tot i que no s'observava cap nou producte de R_f diferent, si que s'observava que cremava diferent emprant un revelador de KMnO₄. Al cap d'una hora d'estar a temperatura ambient, la reacció

es va acabar afegint 5 ml de CH₂Cl₂, i la nova solució es va filtrar a través d'una capa de sílica, fent passar més CH₂Cl₂. El filtrat es va concentrar a buit i el cru resultant es va purificar mitjançant cromatografia radial. Es van recuperar 65 mg d'un xarop corresponent a **264** amb un 81% de rendiment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ en ppm: 9.49 (d, 1H, J₂₁=7.6 Hz, H-1); 7.29-7.07 (m, 10H, aromàtics); 6.78 (dd, 1H, J₂₃=16.0 Hz, J₄₃=6.0 Hz, H-3); 6.24 (ddd, 1H, J₃₂=16.0 Hz, J₁₂=7.6 Hz, J₄₂=0.8 Hz, H-2); 4.61 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.51 (s, 2H, CH₂Ph); 4.40 (d, 1H, J=11.4 Hz, CH₂Ph); 4.19 (ddd, 1H, J₅₄=6.4 Hz, J₃₄=6.0 Hz, J₂₄=0.8 Hz, H-4); 3.74 (m, 1H, H-5); 3.59 (m, 2H, H-6a, H-6b); 2.61 (sa, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ en ppm: 193.4 (C=O); 153.9 (C-3); 137.4, 137.1 (C, aromàtics); 133.8 (C-2); 128.5-126.8 (CH, aromàtics); 78.4 (C-4); 73.4 (CH₂Ph); 72.2 (C-5); 71.9 (CH₂Ph); 70.1 (C-6).

Reacció de (263) amb NFSI. Síntesi de (2E,4R,5R)-4,6-dibenziloxi-5-hidroxi-2-hexenal (264).

En un matràs de 10 ml es van dissoldre 150 mg (0.334 mmol) de **263** en 3.0 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Es va disminuir la temperatura fins a -78 °C amb un bany de (CO₂/MeOH), un cop estabilitzada la temperatura, es van afegir 115 mg (0.365 mmol) de NFSI, i es va deixar que el bany agafés temperatura ambient. La reacció es va seguir per CCP, tot i que no s'observava cap nou producte de R_f diferent, si que s'observava que cremava diferent emprant un revelador de KMnO₄. Al cap d'una hora d'estar a temperatura ambient, la reacció es va acabar afegint 5 ml de CH₂Cl₂, i la nova solució es va filtrar a través d'una capa de sílica, fent passar més

CH₂Cl₂. El filtrat es va concentrar a buit i el cru resultant es va purificar mitjançant cromatografia radial. Es van recuperar 77 mg de **264** amb un 71% de rendiment.

7. CONCLUSIONS

■S'han preparat diferents polihidroxi-alquenilsulfurs seguint dues estratègies sintètiques diferents, partint en tots els casos de productes quirals (2,3-diisopropiliden-D-gliceraldehid, (R)-glicidol, D-arabinosa o D-ribosa). Aquestes estratègies es resumeixen en:

- a) Incorporació d'una unitat d 2-fenilsulfanil etè. Emprant $\text{PhSC}\equiv\text{CH}$ com a sintó, i posterior reducció amb LiAlH_4 .
- b) Introducció d'una unitat monocarbonada junt amb el grup fenilsulfanil (SPh). Emprant carbanions en reaccions d'olefinació.

■En les reaccions d'olefinació s'ha observat un comportament diferent segons els reactius emprats i les condicions de reacció, però sense diferències segons el sucres de partida.

- a) En la reacció de Wittig, en què el reactiu és un ilur de fòsfor, no es va obtenir mai l'alquè desitjat sinó un diè resultat d'una β -eliminació seguida d'una reacció de Wittg.
- b) En la reacció de HWE sempre es va observar reacció del fosfonat amb l'aldehid, però els intermedis de reacció van resultar ser estables, fent que el rendiment de la reacció fos molt baix.
- c) En la reacció de Wittig-Horner s'han obtingut els millors resultats amb rendiment superiors al 70% essent l'isòmer *E* majorotari.
- d) La reacció de Peterson ha conduït a la mescla d'alquens *Z:E* essent *Z* majoritari però amb rendiments moderats.

■ S'ha estudiat les reaccions de ciclació de dihidroxi-pentenilsulfurs de fenil, amb diferents grups protectors, induïda per electròfils de iode, i s'han extret les següents conclusions:

- a) La reacció és completament regioselectiva donant lloc a productes de ciclació *endo* per tancament del cycle sobre el carboni adjacent a l'àtom de S.
- b) La reacció de ciclació no va ser quimioselectiva, i sempre es van obtenir mescles de 1-hidroxi-2-iodo-tetrahidrofurans resultat de les ciclacions 5-*endo* amb activació del grup SPh, i un tetrahidropirà resultat de la ciclació 6-*endo*.
- c) La reacció 6-*endo* amb desprotecció de l'hidroxil primari estava afavorida sobre la 5-*endo*.
- d) Quan el grup protector era tritil, la reacció era completament estereoselectiva i s'obtenia un únic anell de tetrahidrofurà, mentre que quan era benzilèter i silil s'obtenien dos diastereoisòmers.
- e) Quan el grup protector era silil, s'observava una menor reactivitat.

■ S'han estudiat les reaccions de ciclació de tetrahidroxi-hexenilsulfurs de fenil induïda per electròfils de iode que han proporcionat 2-iodo-1-tioglicòsids, i s'han extret les següents conclusions:

- a) La ciclació transcorre de forma exclusiva pel camí 6-*endo*.
- b) La ciclació és estereoselectiva quan es parteix d'un únic isòmer *E* o *Z*.
- c) L'estereoselectivitat de la reacció ve governada per un efecte estereoelectrònic que s'anomena efecte "inside-alkoxy".
- d) Es molt difícil evitar l'activació del grup SPh en el tioglicòsid format .

■ Els 2-iodo-1-tioglicòsids s'han emprat com a dadors de glicosil en reaccions de glicosidació amb diferents alcohols, la qual cosa ha permès obtenir α -*mano*-2-iodo-glicòsids i β -*alo*-2-iodo-glicòsids amb bons rendiment i excel.lents estereoselectivitats, especialment en la sèrie *mano*.

■ De la mateixa manera s'han preparat hidroxi-enolèters seguint les mateixes estratègies sintètiques abans comentades:

- a) Incorporació d'una unitat de dos carbonis junt amb el grup etoxi (OEt). Emprant $\text{EtOC}\equiv\text{CH}$ com a sintó, i posterior reducció amb LiAlH_4 .
- b) Introducció d'una unitat monocarbonada junt amb el grup alcoxi (RO). Emprant carbanions en reaccions d'olefinació.

■ Les reaccions de ciclació d'hidroxi-enolèters amb reactius electròfils de fluor, a proporcionat els compostos fluorats de ciclació, com va ser el cas d'un 2-etoxi-3-fluoro-tetrahidrofurà, el qual es pot considerar com un 2-fluoro-furanòsid precursor de 2-fluoro-nucleòsids.

En el cas d'existir substitució al.lílica, no s'obté el producte de ciclació sinó d'eliminació d'un grup OBn i hidrolisi de l'enolèter, per donar un aldehyd α,β -insaturat.

8. ANNEX

