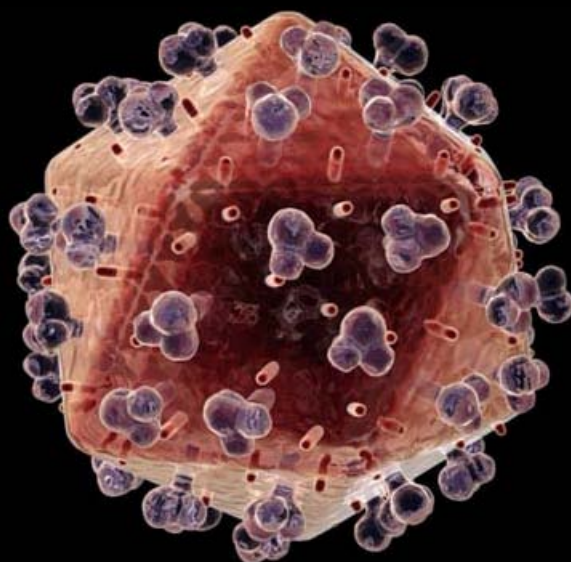


**SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA
D'ANÀLEGS CICLOHEXÈNICS
DE NUCLEÒSIDS**



TESI DOCTORAL

Èric Ferrer Mallofré

Juny de 2010

Dirigida per:
Ramon Alibés Arqués
Félix Busqué Sánchez

Programa de Doctorat en Química
Departament de Química
Facultat de Ciències



**SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA
D'ANÀLEGS CICLOHEXÈNICS
DE NUCLEÒSIDS**

TESI DOCTORAL

Èric Ferrer Mallofré

Juny de 2010

Dirigida per:
Ramon Alibés Arqués
Félix Busqué Sánchez

Programa de Doctorat en Química
Departament de Química
Facultat de Ciències

Memòria presentada per aspirar al grau
de Doctor en Química per Èric Ferrer Mallofré

Èric Ferrer Mallofré

Vist i plau

Dr. Ramon Alibés Arqués

Dr. Félix Busqué Sánchez

Cerdanyola del Vallès, Juny de 2010

Aquest treball ha estat realitzat a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la direcció del Dr. Ramon Alibés Arqués i del Dr. Félix Busqué Sánchez.

La veritat és que quan et diuen els companys més veterans que una de les parts més complicades de l'escriptura d'una tesi és la part dels agraïments, no te'ls creus. Però en el moment d'estar davant de l'ordinador, nerviós perquè estàs acabant la tesi, i comences a fer un repàs de tots aquests anys (que han passat volant), amb aquell nus a la gola i els ulls ben humits, la veritat és que les paraules costen de sortir.....

En primer lloc, voldria oferir la meva gratitud al Prof. Font per haver-me donat la possibilitat de formar part del seu grup de recerca i, no menys importat, pel seu somriure constant i la seva atenció i amabilitat durant tot aquest temps.

Al Dr. Ramon Alibés li haig d'estar molt agraït, en primer lloc, perquè sense ell no hauria fet, segurament, el doctorat en Química Orgànica. També m'agradaria agrair-li totes les hores de dedicació i tots seus bons consells, i la paciència que ha hagut de tenir amb mi i la meva tossuderia, així com totes les converses sobre el Barça (gràcies pels carnets...!!!), música, Catalunya, química, i un llarg etc. Però, sobretot, m'agradaria destacar el bon humor i simpatia que sempre ha mostrat, excepte quan porta un bolígraf vermell a la mà....

Vull agrair de manera especial al Dr. Félix Busqué la seva proximitat, fet que ha provocat que tinguéssim una excel·lent relació tant laboral com d'amistat, i que m'ha facilitat molt la realització de la tesi doctoral. Així mateix, també m'agradaria agrair-li la infinitat de consells i idees que m'ha donat sobre tots els temes, i la seva comprensió en els moments que no han estat tan satisfactoris. I que no se m'oblidi, gràcies (també extensibles al Dr. Ramon) per els consells vinícoles tant profitosos...i pel syrah (segueixo pensant que és el millor raïm....).

M'agradaria fer extensiu el meu agraïment a la Prof. Marta Figueredo, el Dr. Pau Bayón i el Prof. Pere de March per la seva amabilitat, consells i bon humor, que fan més senzilla la convivència i el treball.

És als amics del laboratori, a qui potser haig d'agrair més coses. Primer de tot, m'agradaria agrair-vos a absolutament tots vosaltres, el caliu i amistat que m'heu donat des del primer fins l'últim dia, gracies al qual hem pogut forjar una molt maca amistat, així com també un ambient de treball collonut (sobretot quan hem deixeu posar la música a l'Spotify....). A més, m'agradaria agrair-vos la paciència que segur heu hagut de tenir amb mi (sobretot aquells amb qui he compartit vitrina...). Sens dubte, únicament pel fet d'haver conegut gent tan

meravellosa com vosaltres, ja ha valgut la pena realitzar el doctorat. La única cosa que no entenc és com no us agrada el quinyonero.....(aprofito per agrair al trio C.M.A. tots els detalls que han tingut amb mi!).

També m'agradaria agrair especialment als amics i companys de la carrera, ja que ells també han jugat un paper molt important en la meua vida, durant tota aquesta època. Qui ho anava a dir el setembre de 2001 que arribariem fins aquí eh??

Voldria fer extensiu el meu agraïment a tots els amics de fora de la universitat, en especial als amics de la capital, Rubí, per absolutament tot. Per ajudar-me a desconnectar, per fer-me riure, pel komotú, per el recolzament donat en els moments difícils..., en definitiva, gràcies. ¡¡¡¡1,2,3,Komotú!!!!

M'agradaria destacar, sobretot, l'agraïment a la meua família, sobretot als meus pares, pel suport incondicional que m'han donat des de sempre i per escoltar-me, tot i que de ben segur no deveu entendre gaire cosa del que us explico. Vull que tingueu clar que sense vosaltres no hauria arribat mai aquí. Milions i milions de gràcies.

M'agradaria tenir un record molt especial per a la meua àvia, que de ben segur estarà ben orgullosa d'aquesta tesi, encara que mai va tenir massa clar si el que feia era química o física. Allà on estiguis, aquesta tesi també és teua.

Per acabar, no tinc paraules per agrair-li a la Sara tot el que constantment m'aporta i em fa sentir. Segons la cultura xinesa el número 8 és símbol de bona sort, i, la veritat, és que gràcies a aquest número puc dir que sóc l'home més afortunat del món. Ets, sens dubte, el millor que m'ha passat en la meua vida i poder compartir la vida amb tu és, senzillament, meravellós. *Ich liebe dich.*

*“Ciutadans de Catalunya,
ja la tenim aquí”*

(Pep Guardiola, maig de 1992)

A la Sara
A la meva família

Part dels resultats d'aquesta Tesi Doctoral es troben recollits en la següent publicació científica:

“Enantiodivergent Synthesis of Cyclohexenyl Nucleosides” Ferrer, E.; Alibés, R.; Busqué, F.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2425-2432.

Index

Índex

Índex de fórmules	1
I. Introducció i objectius	7
1. Els Virus	9
1.1. El Cicle Vital dels Virus.....	11
1.2. Patogènesi vírica en humans.....	13
2. Fàrmacs antivírics	14
2.1. Inhibidors de la transcripció i la replicació	15
2.2. Inhibidors de la proteasa (PIs)	16
2.3. Altres tipus d'inhibidors.....	17
3. Anàlegs de nucleòsids com agents antivírics	18
3.1. Anàlegs carbocíclics de nucleòsids	26
3.1.1. Anàlegs ciclohexènics de nucleòsids	28
3.1.2. Precedents sintètics d'anàlegs ciclohexènics de nucleòsids enantiomèricament purs	31
4. Objectius.....	37
II. Síntesi en forma enantiopura i a escala multigram de l'alcohol al·lílic 2	43
1. Precedents.....	45
2. Síntesi diastereoselectiva de l'alcohol al·lílic 2	46
2.1. Preparació del monoacetal 7	47
2.2. Preparació de l'enona 5	49
2.3. Preparació de l'alcohol al·lílic 2	55
3. Síntesi enantioselectiva de la ciclohexenona 16	65

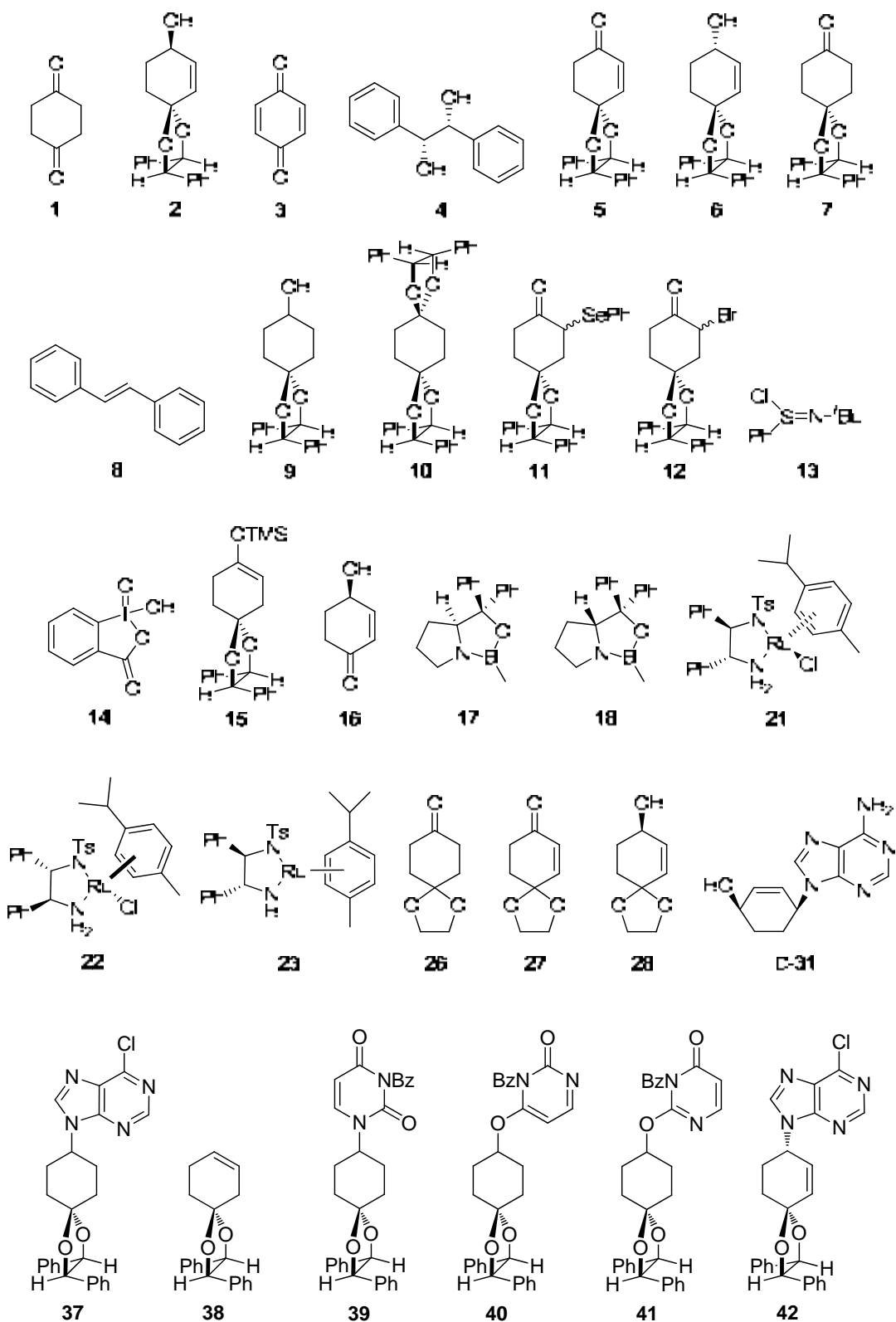
III. Síntesi enantiodivergent de nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics	69
1. Introducció i objectius.....	71
2. Síntesi dels nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics	73
2.1. Introducció de la base nitrogenada	73
2.1.1. Reacció de Mitsunobu	74
2.1.2. Reacció de Tsuji-Trost.....	82
2.2. Hidròlisi de l'acetal quirals	86
2.3. Reducció del grup carbonil de 54 i 55	90
2.4. Inversió de configuració dels alcohols 56 , 57 i 58 . Obtenció de nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics	96
3. Activitat anti-VIH	103

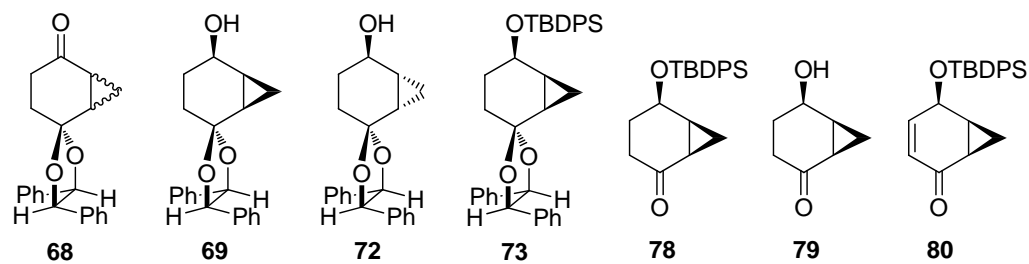
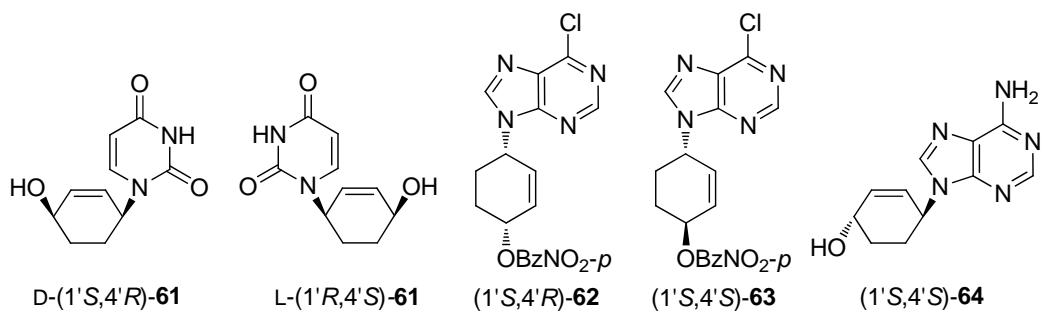
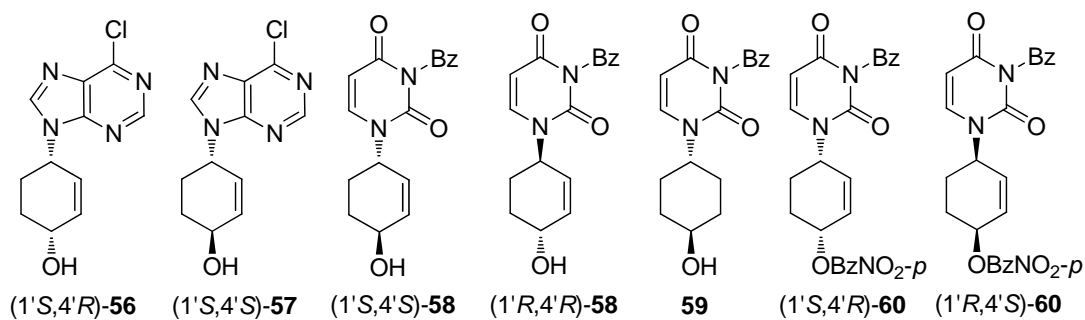
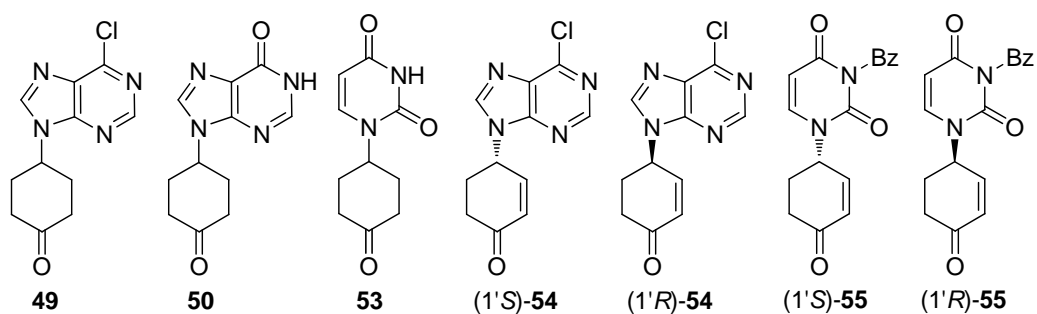
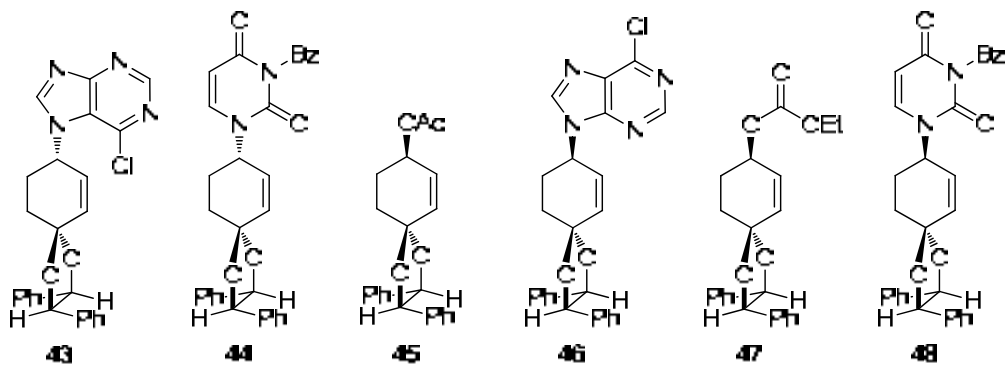
IV. Síntesi de nucleòsids amb estructura

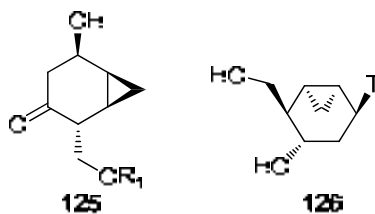
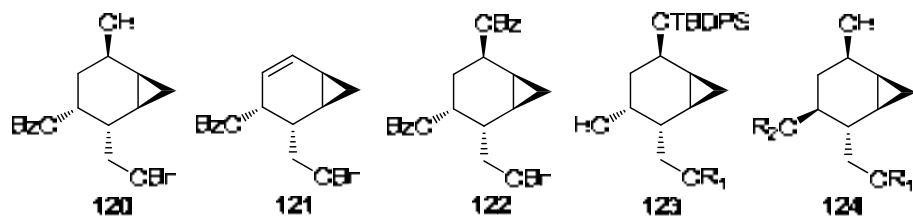
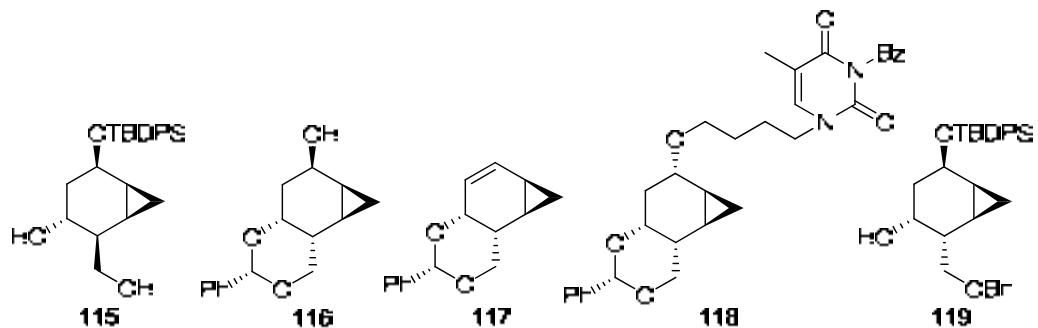
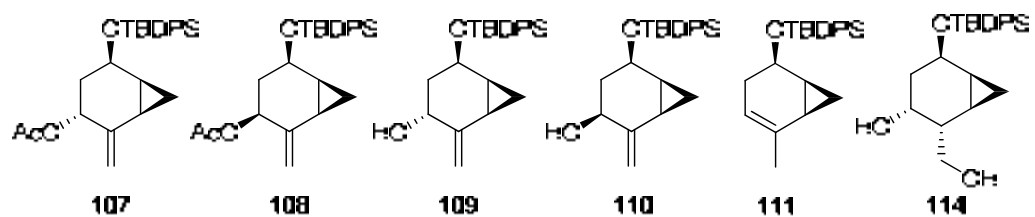
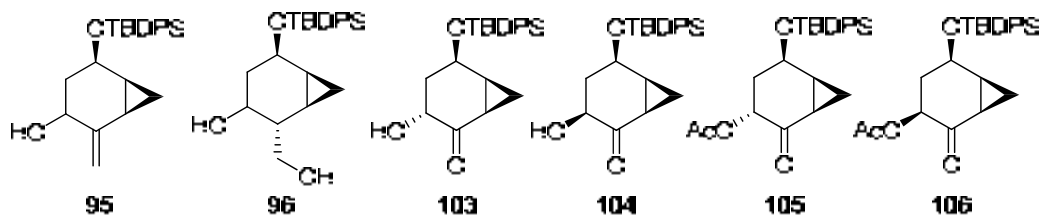
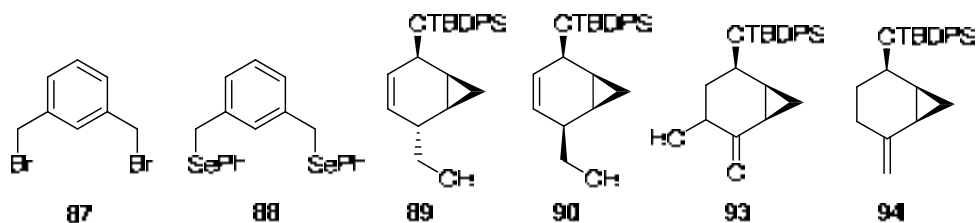
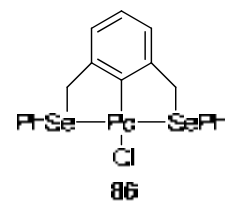
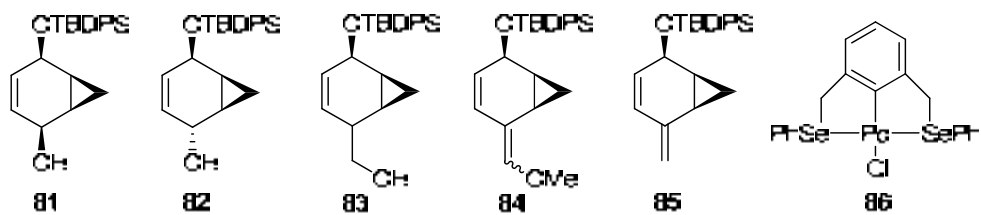
biciclo[4.1.0]heptà	107
1. Introducció i objectius.....	109
2. Síntesi de precursors d'anàlegs de nucleòsids amb estructura biciclo[4.1.0]heptà.....	112
2.1. Síntesi de la cetona LXXII	112
2.1.1. Reacció de ciclopropanació.....	113
2.1.2. Protecció del grup hidroxil de 69	117
2.1.3. Hidròlisi de l'acetal.....	118
2.2. Ruta A: aproximació sintètica a precursors d'anàlegs de nucleòsids tipus biciclo[4.1.0]heptà	121
2.2.1. Reacció de deshidrogenació de 78	121
2.2.2. Ruta A ₁ : reducció del grup carbonil de 80	122
2.2.3. Ruta A ₂ : introducció del grup hidroximetil.....	124
2.2.3.1. Introducció del grup hidroximetil via l'alcohol al·lilic 81	125
2.2.3.2. Introducció del grup hidroximetil via reacció de Wittig.....	127

2.3.	Ruta B: aproximació sintètica a precursors d'anàlegs de nucleòsids tipus biciclo[4.1.0]heptà	130
2.3.1.	Obtenció de l'alcohol 95 via reacció d' α -hidroxilació de 78 i posterior reacció de Wittig.....	131
2.3.2.	Obtenció de l'alcohol 95 via reacció de Wittig sobre la cetona 78 i posterior oxidació al·lilica.....	136
2.3.3.	Reacció d'hidroboració de l'alcohol al·lilic 109	139
2.4.	Aproximació sintètica a anàlegs de nucleòsids amb estructura biciclo[4.1.0]heptà	143
2.4.1.	Protecció del diol lliure de 114 i trencament de l'èter silílic	144
2.4.2.	Introducció de la base nitrogenada sobre 116	145
2.4.3.	Protecció del diol de 114 amb dos grups protectors ortogonals	149
 V. Resum i conclusions		153
 VI. Experimental section		161
 VII. Bibliografia		229
 VIII. Recull dels espectres d'^1H-RMN i de ^{13}C-RMN més significatius		241

Índex de Fórmules







I. Introducció i Objectius



virus Èbola

1. Els Virus

Els virus són els patògens més nombrosos que es coneixen, colonitzant totes les formes de vida del planeta, des de l'ésser humà fins al bacteri més simple. Es calcula que n'hi ha milions d'espècies, tot i que únicament se n'han caracteritzat unes 5.000 d'elles, des que l'any 1899, el microbiòleg holandès Martinus Beijerinck va descriure el primer virus conegut: el virus del mosaic del tabac.¹

Des del punt de vista etimològic, el mot virus prové de la paraula llatina *virus*, que significa "toxina" o "verí", per tant, es podria assimilar que una infecció vírica condueix ineluctablement a una malaltia. No obstant, no tots els virus en provoquen ja que una part d'ells es reproduïxen sense danyar l'organisme infectat. Ara bé, molts d'ells produeixen un ventall força ampli de malalties en l'ésser humà i amb una virulència molt variada, abraçant des d'un simple refredat fins a diferents tipus de càncer.

Biològicament, són agents infecciosos submicroscòpics que es defineixen com a *paràsits intracel·lulars estrictes*, ja que no són capaços de créixer o reproduir-se fora d'una cèl·lula hoste.² Aquesta dependència ve donada per la manca de qualsevol tipus de funció metabòlica i, és per això, que els virus es

¹ Collier, L.; Oxford, J. *Human Virology*, Oxford University Press, 3rd Ed., 2006.

² Wagner, E. K.; Hewlett, M. J. *Basic Virology*, Blackwell Publishing, 2nd Ed., 2004.

troben just en la línia divisòria entre el que es considera vida i matèria inert.³ Els virus evolucionen mitjançant mutacions⁴ degudes tant a recombinacions gèniques com a errades en la replicació gènica, fent dels virus els organismes amb més diversitat genètica.⁵

L'estructura dels virus, en general, consisteix en dues o tres parts segons l'espècie (Figura 1):

- Per la major part dels virus, la capa més exterior consisteix en un *embolcall* format per una bicapa lipídica adquirida de la membrana plasmàtica de la cèl·lula hoste on el virus es replica, en el moment de la lisi cel·lular.
- La capa intermèdia és anomenada *càpsida* i està formada per proteïnes codificades pel virus en el seu material genètic. La seva funció és la protecció del material genètic del virus.
- La part central d'un virus, anomenada *nucli*, disposa l'àcid nucleic que conté el seu genoma. Pot estar format tant per DNA com per RNA, però mai pels dos tipus. Alguns tipus de virus també contenen en el nucli enzims necessaris per a la seva replicació. Cal dir que la majoria de virus presenten RNA com a àcid nucleic.

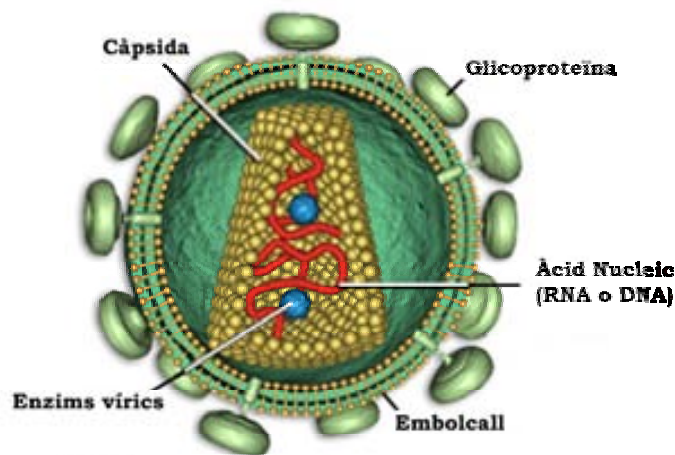


Figura 1. Estructura general d'un virus, es mostra el VIH.

³ (a) Hedge, N. R.; Maddur, M. S.; Kaveri, S. V.; Bayry, J. *Nature Rev. Microbiol.* **2009**, 7, 615. (b) Moreira, D.; López-García, P. *Nature Rev. Microbiol.* **2009**, 7, 306-311.

⁴ Holmes, E. C. *PLoS Biol.* **2007**, 5, 2104-2105.

⁵ Flint, S. J.; Enquist, L. W.; Racaniello, V. R.; Skalka, A. M. *Principles of Virology*, ASM Press, 3rd Ed., 2008.

El conjunt de la càpsida i el nucli, conformen la *nucleocàpsida*, mentre que el total de les tres parts fonamentals formen l'anomenat *virió* o partícula viral. A més a més, en la superfície més externa, tots els virus disposen de glicoproteïnes per interactuar amb els receptors específics de la cèl·lula hoste.

1.1. El Cicle Vital dels Virus

Per la seva reproducció, els virus necessiten d'una cèl·lula hoste que els proveeixi de les molècules i bona part dels enzims necessaris per replicar el seu material genètic i sintetitzar les seves proteïnes.

Tots els virus comparteixen el mateix cicle reproductiu bàsic en el que es poden especificar sis etapes generals (Figura 2):

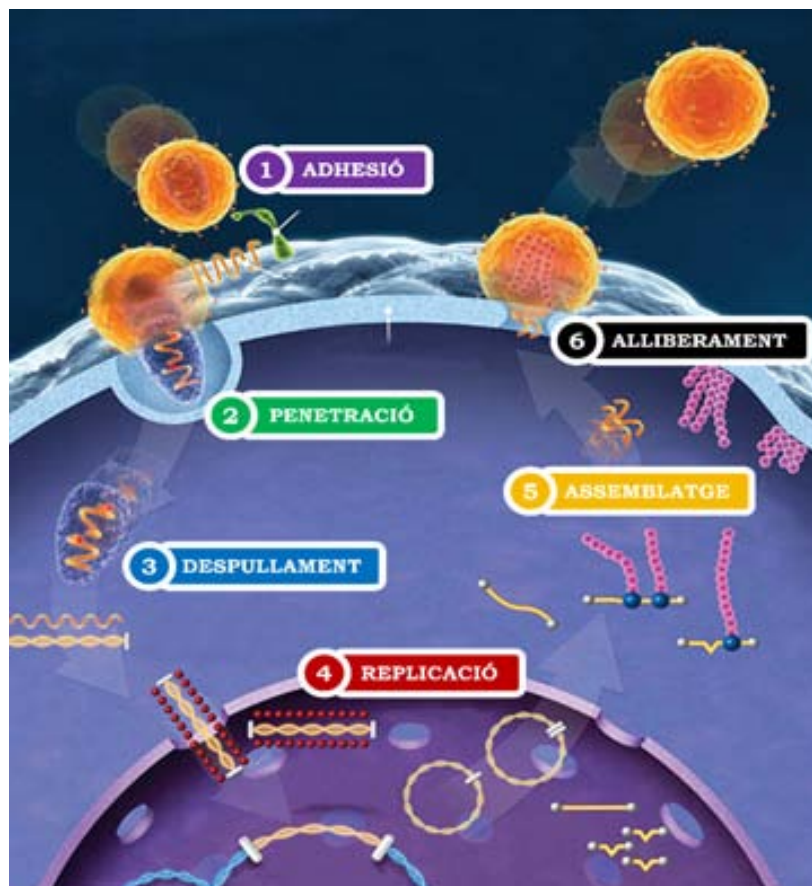


Figura 2. Cicle vital dels virus, es mostra el cicle del VIH.

- **L'Adhesió** o **Absorció** és la unió entre les proteïnes de la càpsida vírica o glicoproteïnes de l'embolcall i els receptors específics de la superfície cel·lular de l'hoste. Per exemple, el virus d'immunodeficiència humana

(VIH), causant de la SIDA, disposa de la proteïna gp120 a la superfície de l'embolcall que únicament pot interactuar amb els receptors CD4+ dels limfòcits T.

- En el següent pas de **Penetració**, el virió o la nucleocàpsida s'introdueix dins la cèl·lula hoste per endocitosi o per fusió de la membrana plasmàtica de la cèl·lula hoste amb l'embolcall del virus (com en el VIH).
- El **Despullament** descriu el procés on la càpsida vírica és degradada per enzims vírics o de la cèl·lula hoste, alliberant l'àcid nucleic del genoma víric.
- La **Replicació** és la fase decisiva del cicle vital ja que comprèn la síntesi del RNA missatger (mRNA) víric, la seva traducció en noves proteïnes víriques i la replicació del genoma víric. Depenent de l'estratègia que segueixen els diferents tipus de virus per sintetitzar el mRNA i per replicar el seu genoma, es poden distingir tres grans grups: els virus DNA, els virus RNA i els virus amb Transcriptasa Inversa. El darrer grup, del que en forma part el VIH, és el més estudiat. El sistema replicatiu d'aquests es basa en una proteïna vírica encapsulada en el virió, la Transcriptasa Inversa (RT). Es tracta d'una DNA-polimerasa RNA-dependent que retrotranscriu, com a primer pas de la replicació, la cadena (+)-RNA originària del virus, en una doble cadena de DNA víric. Aleshores, aquest, mitjançant una altre proteïna vírica encapsulada en el virió anomenada Integrasa, és modificat, transportat dins del nucli i integrat en el material genètic de la cèl·lula hoste, la qual ja no pot distingir entre el seu propi material genètic i el del virus. Així doncs, la cèl·lula hoste en realitzar els processos de replicació i transcripció, ho fa també per al DNA víric i, per tant, produeix el mRNA víric necessari tant per sintetitzar noves proteïnes víriques als ribosomes com per a la replicació del material genètic del virus.
- L'**Assemblatge** és la formació de la càpsida amb les noves proteïnes estructurals, sintetitzades en el procés de traducció, i la seva associació amb el genoma viral acabat de replicar.
- L'**Alliberació** dels virions es pot realitzar per ruptura de la membrana plasmàtica, o bé per gemmació (com el VIH), on és adquirit l'embolcall del virus de la membrana plasmàtica de la cèl·lula hoste.

Cal destacar que cada cicle vital dura al voltant de 6-8 hores i que fins a 10.000 nous virions són formats per cada cèl·lula infectada.¹

L'estudi i coneixement del cicle reproductiu dels virus en general i del virus VIH en concret, ha estat la peça clau per poder desenvolupar el disseny de medicaments específics per a diferents patologies víriques.

1.2. Patogènesi vírica en humans

El ventall de patologies humanes que tenen un virus com agent causatiu de la malaltia és molt ampli i està fortament relacionat amb el tipus de cèl·lula on el virus es replica. En sí, avarca des d'un simple refredat (Rhinovirus) fins a malalties tant greus com la SIDA (VIH). Entre elles, podem trobar també malalties respiratòries com la grip (Influenza), bronquitis (Adenovirus Humà), pneumònies (Virus Respiratori Sincital, VRS) o la temuda síndrome respiratoria aguda greu (SARS Coronavirus); lesions cutànies com l'herpes labial (Virus de l'Herpes Simple, VHS) o la varicel·la (Virus de la *Varicella zoster*, VVZ); malalties del sistema digestiu, com la gastroenteritis (Reovirus) i totes les classes d'hepatitis (virus de l'Hepatitis A, B i C, VHA, VHB i VHC), juntament amb diferents encefalitis (virus de La Crosse) o febres hemorràgiques letals (virus Èbola).

Considerant la gran quantitat de malalties que provoquen els virus en els humans, des de les darreres tres dècades s'està portant a terme un gran esforç per desenvolupar una teràpia antivírica efectiva.

La millor manera de lluitar contra una malaltia és la seva prevenció. En el cas dels virus, aquesta prevenció només es pot realitzar mitjançant l'ús de vacunes.¹ No obstant, fins ara, degut al gran nivell de mutació que presenten la majoria d'espècies víriques, s'han pogut establir molt poques vacunes efectives.⁶ Tanmateix, s'han aconseguit grans èxits en casos com la verola (poxvirus) i la poliomièlitis (poliovirus), dues malalties actualment eradicades a nivell mundial.⁷

Per tant, ja que la immunitat enfront la majoria de malalties víriques és molt difícil d'aconseguir, el tractament post-infecció resulta ser la única via per lluitar contra la malaltia en concret. En aquest sentit, hi ha dues estratègies a

⁶ Arvin, A. M.; Greenberg, H. B. *Virology* **2006**, 344, 240-249.

⁷ Lane, J. M. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2006**, 304, 17-29.

seguir: l'estimulació de les pròpies defenses del sistema immunològic, o bé, l'estratègia més reeixida, l'administració de fàrmacs antivírics.

2. Fàrmacs antivírics

El desenvolupament de nous agents antivírics és, actualment, una de les àrees del sector mèdico-farmacèutic amb més progressió en els últims anys i que ofereix una perspectiva de futur més prometedora.⁸ L'estudi del cicle vital de les diferents classes de virus ha permès identificar una gran quantitat de proteïnes víriques essencials, en cadascuna de les etapes generals del seu cicle reproductiu (Figura 2), fent possible la síntesi de diferents agents antivírics específics per aquestes proteïnes. Avui en dia estan aprovats per la FDA⁹ i l'EMA¹⁰ al voltant de 60 agents antivírics específics per a les sis etapes generals del cicle vital d'un virus.¹¹

Un fet cabdal en el desenvolupament de la teràpia antivírica fou el descobriment, l'any 1983, del virus VIH com l'agent causant de la SIDA.¹² Nogensmenys, avui en dia hi ha més medicaments aprovats per al tractament de la SIDA, que per totes les altres infeccions víriques juntes.¹³

No obstant, la resta d'antivírics aprovats són utilitzats únicament en el tractament d'altres sis infeccions víriques, les causades pel virus de l'Hepatitis B (VHB), el virus de l'Herpes Simple (VHS), el virus *Varicella zoster* (VVZ), el citomegalovirus humà (CMVH), el virus de la grip i el virus de l'Hepatitis C (VHC).¹¹ Per tant, únicament existeix tractament contra set infeccions víriques, d'entre les moltes que afecten els humans.

Dels diferents tipus d'antivírics comercials existents, els inhibidors de la transcripció i de la proteasa són els més nombrosos.

⁸ (a) McCarthy, B. *Nature Biotech.* **2007**, 25, 1390-1393. (b) De Clercq, E. *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, 6, 941.

⁹ FDA: Foods and Drugs Administration. És l'administració encarregada d'aprovar qualsevol medicament als Estats Units i el referent a nivell mundial.

¹⁰ EMA: European Medicines Agency. És l'administració encarregada d'aprovar qualsevol medicament a nivell europeu.

¹¹ De Clercq, E. *Future Virol.* **2008**, 3, 393-405.

¹² (a) Broder, S.; Gallo, R. C. *N. Engl. J. Med.* **1984**, 311, 1292-1297. (b) Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dautet, C.; Axler-Blin, C.; Vézinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. *Science* **1983**, 220, 868-871.

¹³ Mehellou, Y.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2009**, 53, 521-538.

2.1. Inhibidors de la transcripció i la replicació

Aquests antivírics es basen en la inhibició de la transcripció del material genètic del virus i de la seva replicació a través de diferents mecanismes, segons el tipus de fàrmac. Els compostos utilitzats s'agrupen en dos blocs substancialment diferents, en funció de l'estructura que presenten; per una part els fàrmacs NRTI (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) amb estructures semblants a la dels nucleòsids, constituents ordinaris dels virus i de la pròpia cèl·lula i per un altre part, aquells que no tenen semblança estructural amb els nucleòsids i que s'anomen NNRTIs (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors).

El grup més important és el dels *anàlegs de nucleòsids*, que són introduïts en el DNA o RNA víric inhibint-ne la replicació a causa de les modificacions introduïdes. S'explicaran amb més detall en l'apartat 3 de la introducció.

L'altre tipus el constitueixen els *inhibidors de la polimerasa* encarregada de transcriure o replicar el material genètic víric. El mecanisme d'acció d'aquests consisteix en la unió no competitiva del fàrmac a una posició al·lostèrica de la polimerasa, situada molt a prop del centre catalític de l'enzim, inhibint-ne així la seva activitat.^{13,14} Els primers d'aquests inhibidors es van descobrir l'any 1989¹⁵ per al VIH. Actualment hi ha quatre fàrmacs aprovats, com per exemple l'Efavirenz (Figura 3), tots únicament utilitzats pel tractament del VIH.

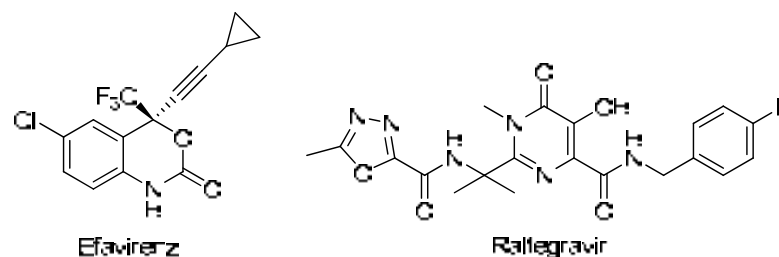


Figura 3. Exemples d'Inhibidors de la Transcriptasa Inversa No-Nucleosídics (NNRTIs, Efavirenz) i d'Inhibidors de l'enzim INtegrasa (INIs, Raltegravir).

Així mateix, existeix un tipus especial de fàrmac antivíric específic per al VIH, consistent en la inhibició de l'enzim integrasa que, en el cas dels retrovirus,

¹⁴ (a) De Clercq, E. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 44-64. (b) Pauwels, R. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *4*, 437-446.

¹⁵ Baba, M.; Tanaka, H.; De Clercq, E.; Pauwels, R.; Balzarini, J.; Schols, D.; Nakashima, H.; Perno, C.-F.; Walker, R. T.; Miyasaka, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *165*, 1375-1381.

introdueix el DNA víric dins del genoma cel·lular i, per tant, també se'l pot considerar inhibidor de la transcripció. El Raltegravir és el primer d'aquests inhibidors aprovats per la FDA com a agent anti-VIH (Figura 3).¹⁶

2.2. Inhibidors de la proteasa (PIs)

El segon tipus de fàrmacs antivírics més reeixits són els *inhibidors de la proteasa* (PIs). L'enzim proteasa és l'encarregada de la maduració dels nous virions, ja que un cop formats, aquests necessiten alguna modificació afegida per ser actius i poder infectar noves cèl·lules. Per tant, inhibint l'enzim encarregat de dur a terme aquestes modificacions finals, s'evita la infecció de noves cèl·lules.^{13,17}

Els primers exemples van aparèixer també pel tractament de la SIDA l'any 1996¹⁸ i en l'actualitat hi ha 10 compostos PIs aprovats, constituint el grup més nombrós de fàrmacs contra el VIH. Gairebé tots ells consisteixen en peptidomimètics, com el Saquinavir (Figura 4).

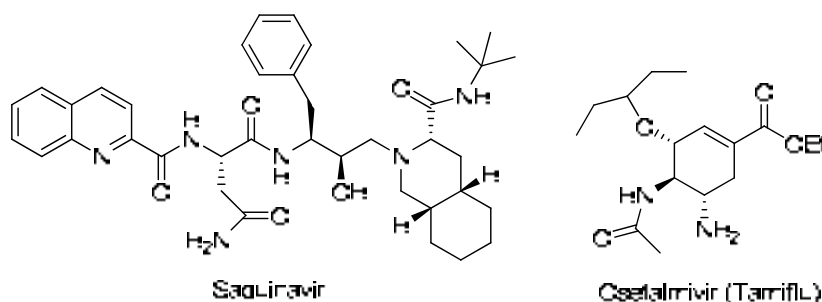


Figura 4. Exemples d'Inhibidors de la Proteasa (PIs, Saquinavir) i d'inhibidors de la sialidasa (Tamiflu).

En aquest grup, també cal destacar un tipus d'inhibidors que s'utilitzen contra els virus gripa, causants de la grip, i que han adquirit gran notorietat recentment a causa de la pandèmia de grip A. Es tracta d'inhibidors de la glicoproteïna sialidasa (també coneguda com neuraminidasa) i que juga un

¹⁶ (a) Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Witmer, M. V.; Rowley, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5843-5855. (b) Pommier, Y.; Johnson, A. A.; Marchand, C. *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 236-248.

¹⁷ De Clercq, E. *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 1001-1018.

¹⁸ (a) Bragman, K. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1996**, *394*, 305-317. (b) Lea, A. P.; Faulds, D. *Drugs* **1996**, *52*, 541-546.

paper essencial en el procés de maduració del virus. L'exemple més conegut és el Tamiflu (Figura 4).¹⁹

2.3. Altres tipus d'inhibidors

Mentre que els fàrmacs antivírics presentats fins ara actuen en etapes intermèdies o finals del cicle de vida dels virus, existeixen certs grups de fàrmacs que intenten inhibir l'entrada del virus a la cèl·lula. En un cas es busca evitar el procés de fusió de la membrana del virus amb la membrana de la cèl·lula hoste per inhibició de la proteïna vírica encarregada del reconeixement cel·lular. Se'ls anomena *inhibidors de la fusió* (FIs), i un exemple el trobem en el fàrmac polipeptídic Enfuvirtida.²⁰ En l'altre cas, l'estratègia seguida és l'inhibició dels co-receptors cel·lulars necessaris per a l'entrada del virus, pel que s'anomenen *inhibidors del co-receptor* (CRIs), i un exemple n'és el Maraviroc²¹ (Figura 5). Finalment, caldria destacar un tipus d'inhibidors que actuen en l'etapa del despullament i que s'utilitzen contra els virus influenza. Són els *inhibidors de les proteïnes de canal iònic*, responsables de l'obertura de la càpsida vírica i que permet l'entrada del material genètic del virus a la cèl·lula hoste. Un exemple n'és la Rimantadina²² (Figura 5).

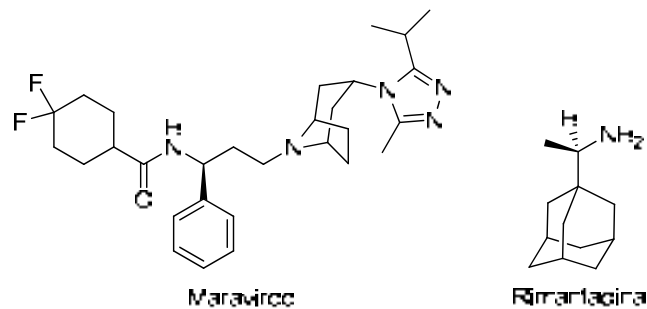


Figura 5. Exemples d'Inhibidor del Co-Receptor (CRIs, Maraviroc) i d'inhibidors de la proteïna de canal iònic (Rimantadina).

¹⁹ (a) Kim C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681-690. (b) Von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Van Phan, T.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, *363*, 418-423.

²⁰ Wild, C.; Greenwell, T.; Matthews, T. A. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **1993**, *9*, 1051-1053.

²¹ Dorr, P.; Westby, M.; Dobbs, S.; Wood, A.; Perros, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4721-4732.

²² (a) Wintermeyer, S. M.; Nahata, M. C. *Ann. Pharmacother.* **1995**, *29*, 299-310. (b) Douglas, R. C. Jr. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *322*, 443-450.

Tot i la varietat d'agents antivírics existents, és necessària la recerca de nous agents antivírics amb un espectre d'acció més ampli, mecanismes d'acció diferents i que afectin altres dianes terapèutiques, tant dels virus que ja gaudeixen de tractament com dels que no, a causa de l'elevada taxa de mutació que presenten i que provoca l'existència de soques multi-resistents als fàrmacs.²³ Endemés, per tal de curar completament malalties com la SIDA o l'Hepatitis, és necessari poder atacar el virus en el seu estat de latència, camp on el final està encara força llunyà.²⁴

3. Anàlegs de nucleòsids com agents antivírics

Tal com s'ha comentat en l'apartat anterior, una de les estratègies farmacològiques més reeixides dins del camp d'antivírics, és l'inhibició de l'etapa de la transcripció i la replicació del material genètic del virus. En aquest sentit, el grup de fàrmacs més important per dur a terme aquesta tasca són els anàlegs de nucleòsids i nucleòtids.²⁵

L'estructura d'un nucleòsid natural està formada per tres grans parts característiques: (1) una *terminació polar*, composta per un grup hidroximetil; (2) una *base nitrogenada*, que pot ser Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C) i Timina (T) o Uracil (U); i (3) un *fragment espaiador* entre ells, format per un anell de ribosa pel RNA i de desoxiribosa pel DNA (Figura 6).

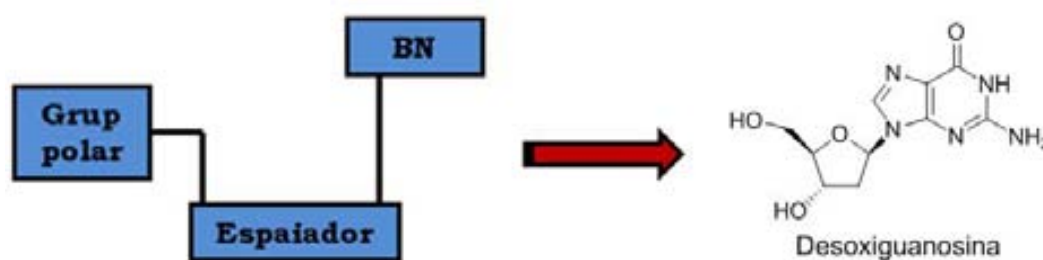


Figura 6. Estructura general d'un nucleòsid i exemple d'un nucleòsid natural.

²³ (a) Nistal-Villán, E.; García-Sastre, A. *Nature Med.* **2009**, *15*, 1253. (b) Massari, S.; Daelemans, D.; Barreca, M. L.; Knezevich, A.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Marcello, A.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 641-648. (c) Furuta, Y.; Takahashi, K.; Shiraki, K.; Sakamoto, K.; Smee, D.; Barnard, D.; Gowen, B.; Julander, J.; Morrey, J. *Antiviral Research*, **2009**, *82*, 95-102. (d) Chen, T.-C.; Weng, K.-F.; Chang, S.-C.; Lin, J.-Y.; Huang, P.-N.; Shih, S.-R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 1169-1173.

²⁴ (a) Richman, D.; Margolis, D.; Delaney, M.; Greene, W.; Hazuda, D.; Pomerantz, R. *Science* **2009**, *323*, 1304-1307. (b) Marcello, A. *Retrovirology* **2006**, *3*, 1-7.

²⁵ De Clercq, E. *J. Clin. Virol.* **2004**, *30*, 115-133.

Els anàlegs de nucleòsids poden presentar modificacions en els tres nivells: tant en el grup polar, com en l'espaiador o en la base nitrogenada.

La història dels anàlegs de nucleòsids comença l'any 1951 amb la síntesi, per part de Gertrude B. Elion i George H. Hitchings,²⁶ de la nucleobase 6-mercaptapurina (Figura 7), considerat el primer fàrmac quimioterapèutic pel tractament de la leucèmia.²⁷



Figura 7. Primer fàrmac quimioterapèutic contra el càncer.

La gran revolució pel que fa als anàlegs de nucleòsids, i també als agents antivírics en general, no arribà fins a finals de la dècada dels 70, quan el mateix grup d'investigació format per Elion i Hitchings, va sintetitzar un derivat acíclic de la guanosina anomenat Aciclovir (Figura 8), que presenta una elevada activitat antivírica enfront dels herpesvirus Herpes Simple (VHS-1 i VHS-2) i *Varicella zoster* (VVZ).²⁸

Aquest descobriment va demostrar que un anàleg de nucleòsid podia inhibir la replicació del material genètic d'un virus (en aquest cas DNA) a una concentració molt inferior a la que afecta la replicació del DNA cel·lular.^{8b} Aquest fet contrastava amb els nucleòsids ja existents, Idoxuridina²⁹ i Trifluridina,³⁰ que mostraven una toxicitat força més elevada. A partir d'aquell moment, es va plantejar fermament l'estratègia de dissenyar anàlegs de nucleòsids com agents antivírics.

En aquest context, durant les dècades dels 70 i 80, es van sintetitzar diferents anàlegs acíclics derivats de l'Aciclovir, com el Ganciclovir³¹ o el seu derivat carbocíclic Penciclovir (i el seu pro-fàrmac Famciclovir),³² amb una

²⁶ Ambdós guanyadors del Premi Nobel de Medicina l'any 1988.

²⁷ (a) Clarke, D. A.; Philips, F. S.; Sternberg, S. S.; Stock, C.; Elion, G. B.; Hitchings, G. H. *Cancer Res.* **1953**, *13*, 593-604. (b) Elion, G. B.; Hitchings, G. H.; Vanderwerff, H. *J. Biol. Chem.* **1951**, *192*, 505-518.

²⁸ Elion, G. B.; Furman, P. A.; de Miranda, P.; Beauchamp, L.; Schaeffer, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1977**, *74*, 5716-5720.

²⁹ Kaufman, H. E. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1962**, *109*, 251-252.

³⁰ Kaufman, H. E.; Heidelberger, C. *Science* **1964**, *145*, 585-586.

³¹ Smith, K. O.; Galloway, K. S.; Kennel, W. L.; Ogilvie, K. K.; Radatus, B. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *22*, 55-61.

³² Harnden, M. R.; Jarvest, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4265-4268.

activitat contra els herpesvirus similar a la de l'Aciclovir. Així mateix, altres anàlegs de nucleòsids cíclics, com la Brivudina,³³ van resultar també exitosos (Figura 8). Dins d'aquest grup de fàrmacs amb activitat contra els herpesvirus, cal destacar-ne el Cidofovir,³⁴ anàleg de nucleòtid, que presenta un grup metilfosfonat enlloc d'un grup fosfat, per tal d'evitar la seva hidròlisi dins de la cèl·lula.¹³

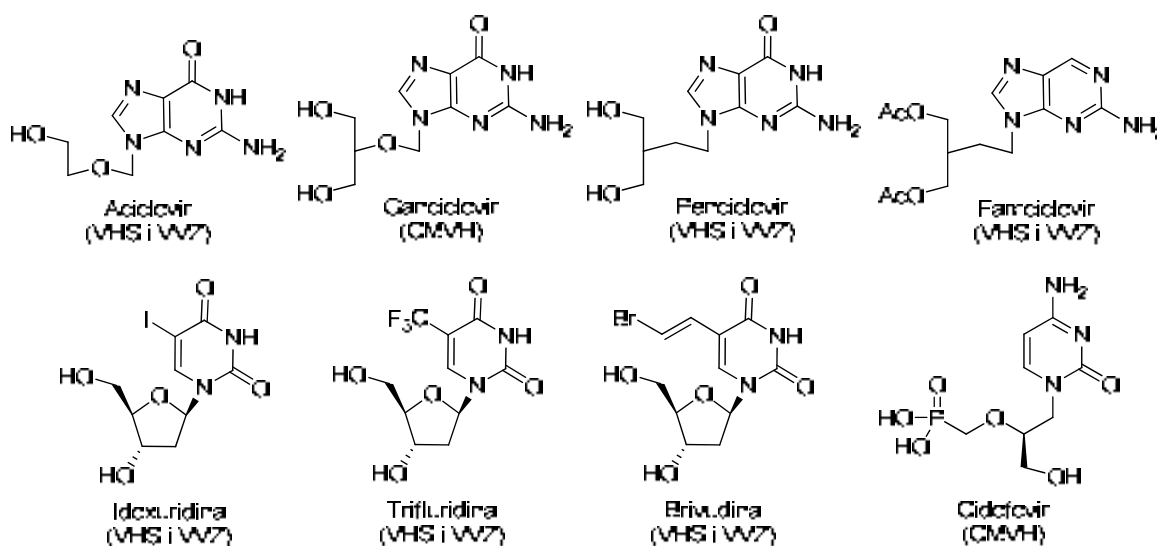


Figura 8. Anàlegs de nucleòsids aprovats com a fàrmacs en front dels herpesvirus. Entre parèntesi s'especifica el virus contra el que actuen.

La combinació del descobriment de que els anàlegs de nucleòsids eren capaços d'aturar la proliferació d'un virus i la trobada de que el causant de la SIDA era el virus VIH, van impulsar la recerca per trobar anàlegs de nucleòsids amb activitat anti-VIH. L'any 1985 es va descriure el primer d'aquests anàlegs, el fàrmac Zidovudina (AZT) (Figura 9),³⁵ on el grup hidroxil de la posició 3' del nucleòsid està substituït per un grup azido. Durant els següents quatre anys, es van sintetitzar diferents 2',3'-didesoxinucleòsids com la 2',3'-didesoxicitosina (ddC),³⁶ la 2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina (d4T)³⁷ i la 2',3'-didesoxiinosina (ddI).³⁸

³³ De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P.; Barr, P. J.; Jones, A. S.; Walker, R. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**, 76, 2947.

³⁴ Snoeck, R.; Sakuma, T.; De Clercq, E.; Rosenberg, I.; Holy, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, 32, 1839-1844.

³⁵ Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St.Clair, M. M.; Lehrman, S. N.; Galb, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, 82, 7096-7100.

³⁶ Mitsuya, H.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, 83, 1911-1915.

³⁷ Lin, T.-S.; Schinazi, R. F.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 2713-2718.

³⁸ Yarchoan, R.; Mitsuya, H.; Thomas, R.; Pluda, J. M., Broder, S. *Science* **1989**, 246, 412-415.

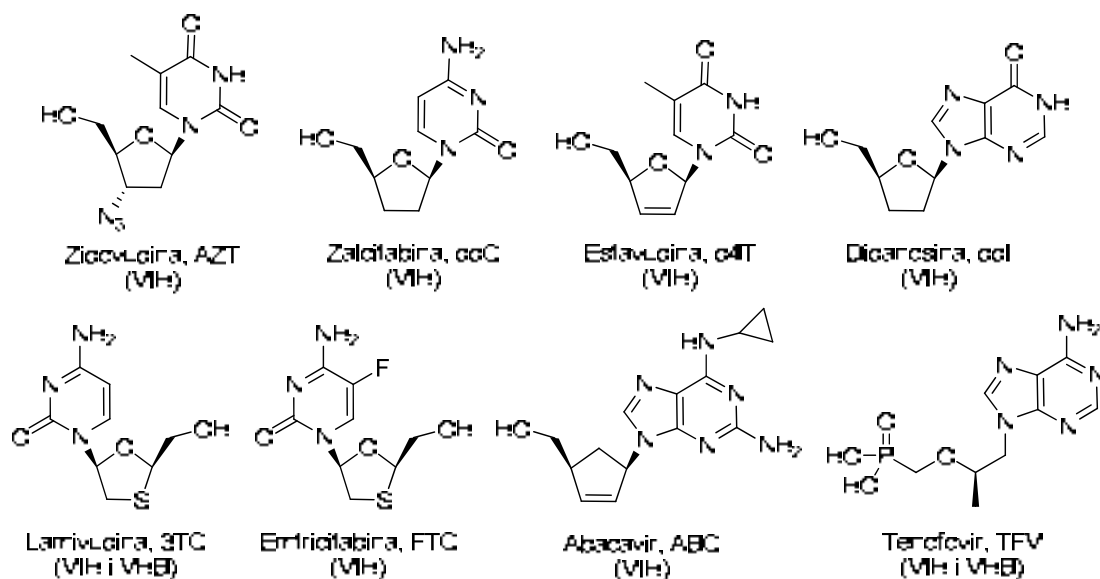


Figura 9. Nucleòsids Inhibidors de la Transcriptasa Inversa (NRTIs).

A part dels compostos abans esmentats, cal destacar els fàrmacs Lamivudina³⁹ i Emtricitabina,⁴⁰ ja que presenten modificacions en tres nivells: l'anell de furanosa és reemplaçat per un anell d'oxatiolà; l'Emtricitabina, presenta la 5-fluorocitosina com a base nitrogenada i per últim, però el més destacable, és que la seva configuració és la contrària als nucleòsids naturals, són L-nucleòsids.

Per altra banda, l'Abacavir⁴¹ constitueix el cas més conegut dels *anàlegs carbocíclics de nucleòsids*, on s'ha substituït l'anell de furanosa per un carbocicle i que es comentaran amb més profunditat en l'apartat 3.1. d'aquest capítol. De la mateixa manera, el Tenofovir,⁴² amb el grup metilfosfonat, constitueix un dels anàlegs de nucleòtids més important.

A banda dels anàlegs de nucleòsids que s'empren contra els herpesvirus i el VIH, n'existeixen d'altres que s'utilitzen en el tractament de l'Hepatitis B (VHB), l'Hepatitis C (VHC) i els virus influenza (Figura 10).

³⁹ Schinazi, R. F.; Chu, C. K.; Peck, A.; McMillan, A.; Mathis, R.; Cannon, D.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Choi, E. B.; Ycola, S.; Liotta, S. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 672-676.

⁴⁰ Gosselin, G.; Schinazi, R. F.; Sommadossi, J. P.; Mathé, C.; Bergogne, M. C.; Aubertin, A. M.; Kirn, A.; Imbach, J. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1292-1297.

⁴¹ Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B.; Miller, W. H.; St.Clair, M. H.; Boone, L. R.; Tisdale, M.; Parry, N. R.; Reardon, J. E.; Dornsife, R. E.; Averett, D. R.; Krenitsky, T. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1082-1093.

⁴² Thomar, H.; Balzarini, J.; Holy, A.; Jindrlich, J.; Rosenberg, I.; Debyser, Z.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 2540-2544.

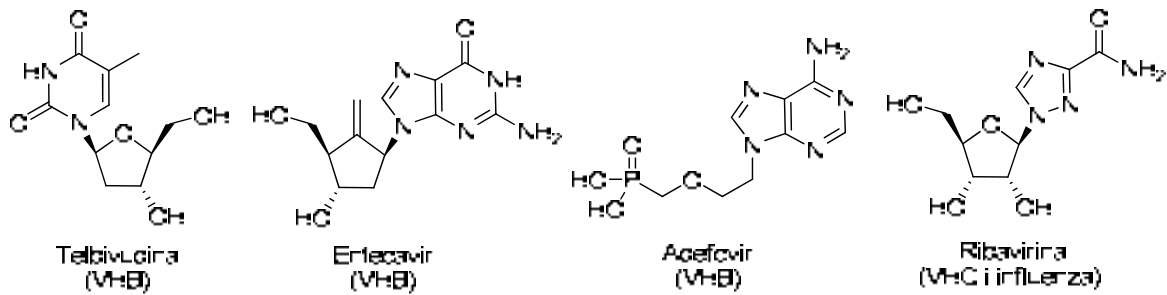


Figura 10. Altres anàlegs de nucleòsids aprovats pel tractament de diferents patologies víriques.

En aquests compostos es poden apreciar diferents modificacions característiques dels anàlegs de nucleòsids. Així, la Telbivudina⁴³ és un L-nucleòsid, l'Entecavir⁴⁴ és un anàleg carbocíclic de nucleòsid, l'Adefovir⁴⁵ conté un grup metilfosfonat, i la Ribavirina,⁴⁶ presenta un anell de triazole substituït com a base nitrogenada. Aquest darrer és l'únic fàrmac antivíric d'ampli espectre de què es disposa en l'actualitat, havent mostrat una significativa activitat vers força tipus de virus, tot i que únicament està aprovat per al tractament de l'hepatitis C i el virus de la grip.

Així doncs, actualment hi ha 20 anàlegs de nucleòsids (3 d'ells són nucleòtids) aprovats per al tractament de 7 patologies provocades per virus (Taula 1).

El tractament que es dona en el cas del VIH consisteix en l'administració d'una pastilla diària, combinació de tres inhibidors de la Transcriptasa Inversa; ja sigui tres anàlegs de nucleòsids (Trizivir®), o bé dos i un no-nucleòsid (Atripla®). Aquest tipus de tractament s'anomena HAART (*Highly Active AntiRetroviral Therapy*) i ha permès que la SIDA passi de ser mortal a una malaltia crònica (almenys en el primer món).^{8b}

Ara bé, l'elevada mutagènesi vírica provoca l'aparició constant de noves soques resistents a aquests fàrmacs, fent fins i tot que nous infectats siguin resistents als fàrmacs existents.¹³ A més, la seva toxicitat i baixa farmacocinètica, fa que encara hi hagi un gran ventall de millora en aquest camp, a banda de la necessitat urgent de desenvolupar nous compostos amb activitat antivírica contra altres virus intractables avui en dia.¹¹

⁴³ Bryant, M. L.; Bridges, E. G.; Placidi, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 229-235.

⁴⁴ Innaimo, S. F.; Seifer, M.; Bisacchi, G. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1444-1448.

⁴⁵ Lin, J. C.; De Clercq, E.; Pagano, J. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1431-1433.

⁴⁶ Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Khare, G. P.; Allen, L. B.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K. *Science* **1972**, *177*, 705-706.

Nom comercial	Principi actiu
Compostos anti-VIH	
Retrovir®	Zidovudina, AZT
Videx®	Didanosina, ddI
Hivid®	Zalcitabina, ddC
Zerit®	Estavudina, d4T
Epivir®	Lamivudina, (-)-3TC
Ziagen®	Abacavir, ABC
Emtriva®	Emtricitabina, (-)-FTC
Viread®	Tenofovir Disoproxil Fumarat, TDF
Compostos anti-Herpesvirus	
<i>Inhibidors del VHS i el VVZ</i>	
Zovirax®	Aciclovir
Denavir®	Penciclovir
Famvir®	Famciclovir
Herpid®	Idoxuridina
Viroptic®	Trifluridina
Zostex®	Brivudina
<i>Inhibidors del CMVH</i>	
Cymevene®	Ganciclovir
Vistide®	Cidofovir
Compostos anti-VHB	
Epivir®	Lamivudina, (-)-3TC
Hepsera®	Adefovir dipivoxil
Baraclude®	Entecavir
Tyzeka®	Telbivudina
Compostos anti-VHC	
Rebetol®	Ribavirina
Compostos anti-Influenza virus	
Virazole®	Ribavirina

Taula 1. Fàrmacs antivírics aprovats que tenen com a principi actiu un anàleg de nucleòsid o nucleòtid.

Per aquest motiu, el desenvolupament de nous anàlegs de nucleòsids és una branca de la química mèdica molt activa, com ho demostra la gran quantitat d'anàlegs d'aquests compostos que estan en fase clínica d'aprovació contra diferents malalties víriques (Figura 11).^{11,17,23b,47}

⁴⁷ (a) Cihlar, T.; Ray, A. S. *Antiviral Res.* **2010**, 85, 39-58. (b) Liao, X.; Butora, G.; Olsen, D.; Carroll, S.; McMasters, D.; Leone, J. F.; Stahlhut, M.; Doss, G.; Yang, L.; MacCoss, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4149-4152.

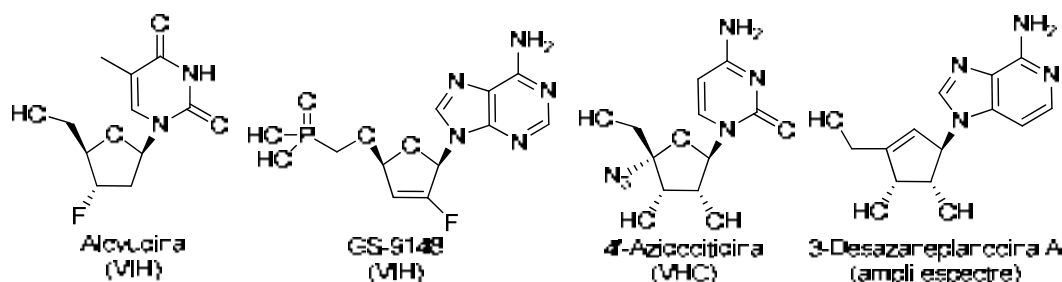


Figura 11. Exemples d'anàlegs de nucleòsids i nucleòtids en fase clínica d'aprovació.

La investigació en el camp dels anàlegs de nucleòsids no només es limita a la producció de nous fàrmacs antivírics, sinó que avarca una altra gran àrea de recerca. Es tracta de nucleòsids amb activitat anticancerosa que s'utilitzen en el tractament de quimioteràpia davant de certs tipus de càncers (Figura 12).⁴⁸

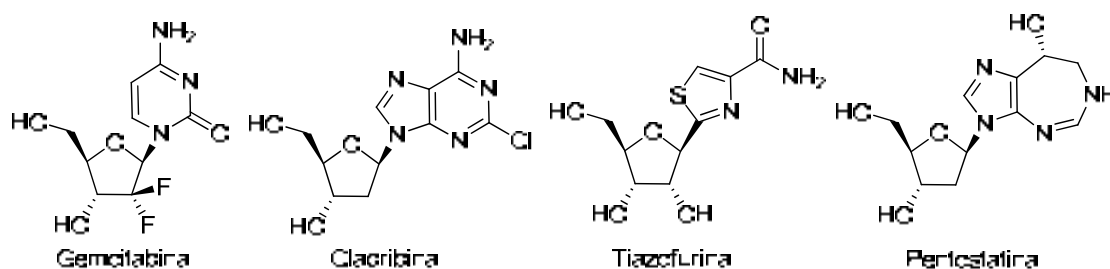


Figura 12. Anàlegs de nucleòsids amb activitat anticancerosa.

El mecanisme d'acció dels anàlegs de nucleòsids varia en funció del tipus de virus en què s'incideix. No obstant, es pot establir un mecanisme general d'acció on la diferència entre els diferents tipus de virus recau en els enzims que hi intervenen.⁴⁹ Tenint en compte això, el mecanisme d'acció consisteix en:⁵⁰

- Fosforilació del nucleòsid per part d'una quinasa cel·lular (pot pertànyer també al virus) per formar el monofosfat del nucleòsid.
- Fosforilació del monofosfat del nucleòsid a través de la monofosfat quinasa per formar el difosfat del nucleòsid.
- Fosforilació del difosfat del nucleòsid mitjançant la difosfat quinasa per formar el trifosfat del nucleòsid.
- Interacció del trifosfat del nucleòsid amb la polimerasa vírica.

⁴⁸ (a) Lech-Maranda, E.; Korycka, A.; Robak, T. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 805-812. (b) Galmarini, C. M.; Mackey, J. R.; Dumontet, C. *Lancet Oncol.* **2002**, *3*, 415-424.

⁴⁹ (a) De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2005**, *67*, 56-75. (b) De Clercq, E.; Neyts, J. *Rev. Med. Virol.* **2004**, *14*, 289-300.

⁵⁰ En el cas dels anàlegs de nucleòsids anticancerosos, hi ha més d'un mecanisme d'acció involucrat (Ewald, B.; Sampath, D.; Plunkett, W. *Oncogene* **2008**, *27*, 6522-6537) i tots diferents respecte del mecanisme d'acció antivíric.

- Terminació de la replicació.

Un cop el trifosfat de nucleòsid ha interaccionat amb la polimerasa corresponent, ja sigui una RNA-polimerasa o una DNA-polimerasa, pot ser incorporat en el nou material genètic del virus en formació i provocar la terminació de la cadena. La manera en què es realitza la terminació depèn del tipus de nucleòsid en qüestió. Així, un nucleòsid del tipus 2',3'-didesoxinucleòsid provoca la terminació de la cadena en no disposar d'un grup hidroxil en la posició 3' (Figura 13). S'anomenen *terminadors de la cadena obligats*. Per altra banda, nucleòsids que disposen del grup hidroxil en la posició 3' també provoquen la terminació de la cadena, però en aquest cas a través d'impediments estèrics després de la incorporació de més d'un d'aquests anàlegs a la nova cadena en formació. S'anomenen *terminadors de la cadena no obligats*.^{13,26,47a}

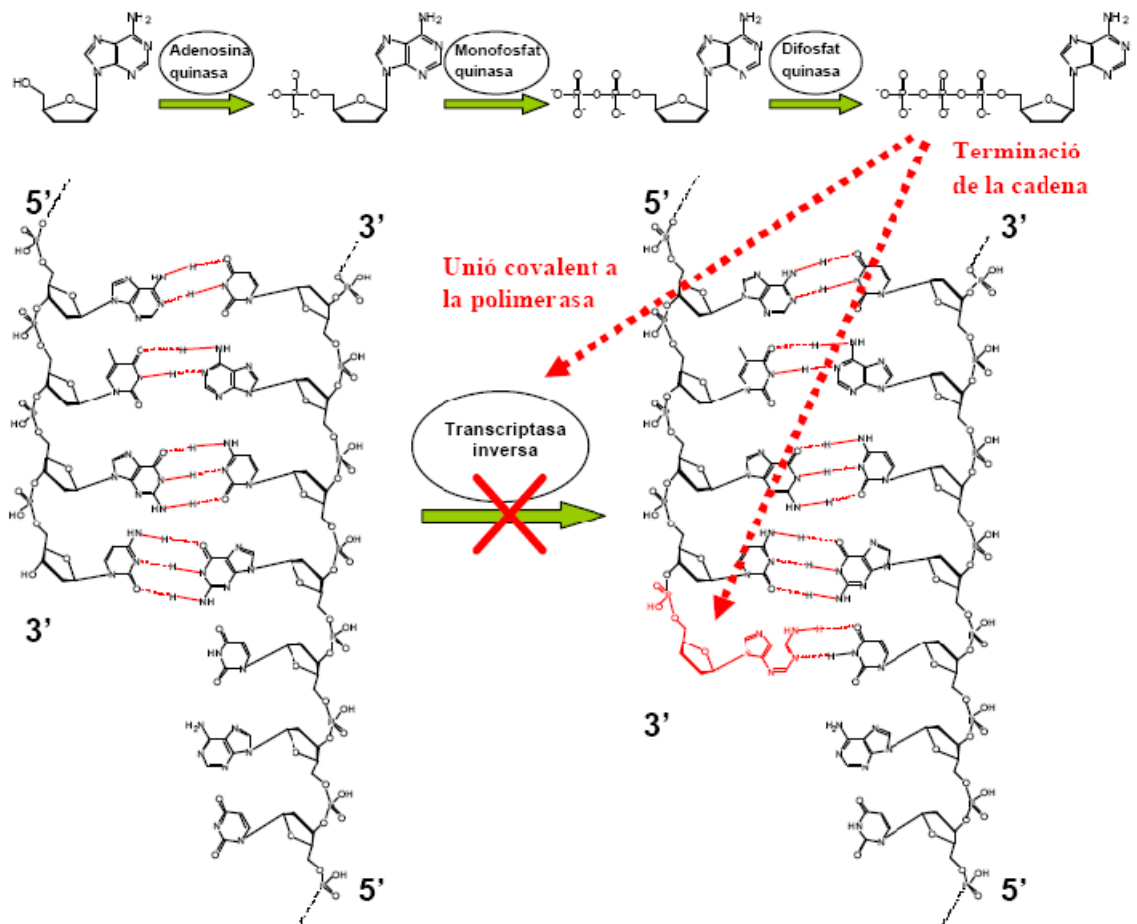


Figura 13. Mecanisme d'inhibició vírica per part d'un 2',3'-didesoxinucleòsid.

Tenint en compte aquest mecanisme, i per tal d'evitar efectes secundaris, cal que la interacció del trifosfat de nucleòsid amb la polimerasa vírica, sigui molt més favorable que amb les polimerases pròpies de la cèl·lula amfitriona, evitant així inhibir altres processos cel·lulars i impeding, en definitiva, una elevada citotoxicitat.

En resum, tot i que s'ha efectuat un gran avanç en la teràpia vírica durant els últims vint-i-cinc anys, especialment contra el VIH, la recerca de nous fàrmacs antivírics ha de continuar davant l'aparició sistemàtica de noves soques resistents als fàrmacs antivírics actuals o el sorgiment de nous virus altament infecciosos i perillosos per la salut humana (SARS i H1N1). De la mateixa manera, aquesta recerca ha d'avarcar el tractament de malalties víriques incurables i altament mortíferes (febres hemorràgiques o encefalitis) i tractar de minimitzar al màxim els efectes secundaris dels fàrmacs actuals. Per a totes aquestes fites, els anàlegs de nucleòsids poden resultar la pedra angular al voltant de la qual fer girar aquesta recerca de nous fàrmacs antivírics.

3.1. Anàlegs carbocíclics de nucleòsids

El descobriment que dos anàlegs ciclopentànics de nucleòsids, l'Aristeromicina, aïllada del bacteri *Streptomices citricolor*,⁵¹ i la Neplanocina A, aïllada del fong *Ampullariella regularis* (Figura 14),⁵² presentaven una gran activitat antitumoral, antiinflamatòria i antivírica,⁵³ va provocar la irrupció d'una nova línia d'investigació en la recerca de nous fàrmacs antivírics, enfocada a la síntesi d'anàlegs carbocíclics de nucleòsids.⁵⁴

⁵¹ Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mitzuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255-271.

⁵² Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujimo, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 3359-3366.

⁵³ El mecanisme d'acció és a través de la inhibició de l'enzim cel·lular (S)-adenosilhomocisteina hidrolasa (SAH). De Clercq, E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1395-1415.

⁵⁴ Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Chamlland, R.; Earl, R.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611-10670.

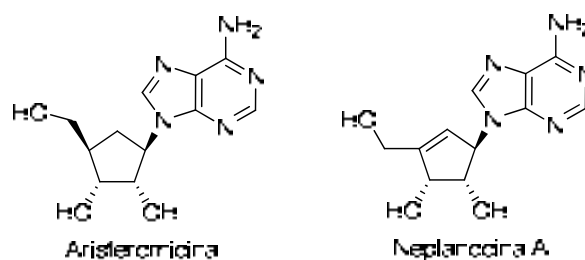


Figura 14. Estructura dels primers anàlegs carbocíclics de nucleòsids aïllats.

La característica principal dels anàlegs carbocíclics de nucleòsids recau en la substitució de l'anell de furanosa present en els nucleòsids regulars, per un carbocicle. Com a resultat d'aquest intercanvi es genera una major estabilitat metabòlica enfront els enzims fosforilases, responsables del trencament de l'enllaç *N*-glicosídic dels nucleòsids. A més a més, en els carbanucleòsids l'increment de la lipofilitat afavoreix l'absorció i la penetració a través de la membrana cel·lular.⁵⁵

Així, durant els darrers vint anys, s'han sintetitzat diferents anàlegs carbocíclics amb una potent activitat antivírica, com l'anàleg ciclopropànic A-5021,⁵⁶ que presenta una activitat enfront de l'herpesvirus vint cops superior a l'Aciclovir; o bé, l'anàleg ciclobutànic Lobucavir,⁵⁷ i el ciclopentànic Carbovir (Figura 15),⁵⁸ que mostren una elevada activitat anti-VIH *in vitro*. Tanmateix, els *carba*-nucleòsids més coneguts són l'Abacavir (Figura 9) i l'Entecavir (Figura 10) utilitzats en el tractament del VIH i el VHB, respectivament.

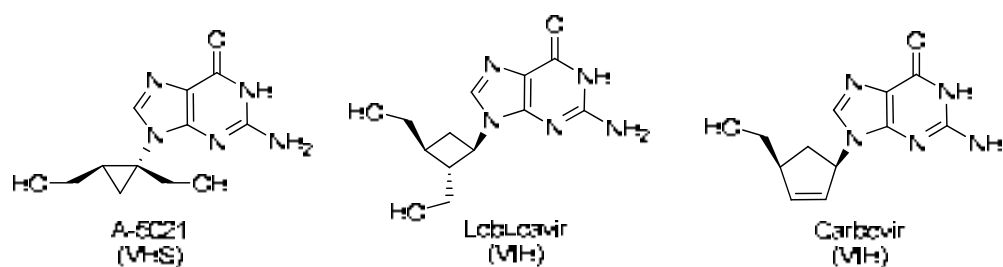


Figura 15. Exemples de *carba*-nucleòsids amb activitat antivírica.

⁵⁵ (a) Zhu, Z.-F. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2000**, *19*, 651-690. (b) Wachtmeister, J.; Classon, B.; Samuelsson, B.; Kvarnström, I. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1861-1872.

⁵⁶ Sekiyama, T.; Hatsuya, S.; Tanaka, Y.; Uchiyama, M.; Ono, N.; Iwayama, S.; Oikawa, M.; Suzuki, K.; Okunishi, M.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284-1298.

⁵⁷ Norberk, D. W.; Kern, E.; Hiyashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hardy, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281-1285.

⁵⁸ Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17-21.

3.1.1. Anàlegs ciclohexènics de nucleòsids

Mentre la recerca de nous anàlegs de nucleòsids carbocíclics de tres, quatre i, sobretot, cinc baules⁵⁹ ha estat extensament estudiada, pocs esforços s'han fet sobre els anàlegs de nucleòsids carbocíclics de sis baules,⁶⁰ tot i que els primers articles referents a anàlegs ciclohexànics daten de meitat dels anys 60.⁶¹ Durant els anys 90, es van sintetitzar diferents anàlegs ciclohexànics de nucleòsids:⁶² monosubstituïts amb el grup hidroximetil en posició 4', **I**,^{62f} o en posició 2', **II**;^{62a} disubstituïts com els anàlegs **III**;^{62b-c} o trisubstituïts com els anàlegs **IV**^{62d} (Figura 16). La seva obtenció ha estat majoritàriament en forma racèmica, exceptuant-ne el compost **III**, que s'ha obtingut de forma enantiopura per mitjà d'una resolució de racèmic. Malauradament, cap d'ells va mostrar una significant activitat antivírica.

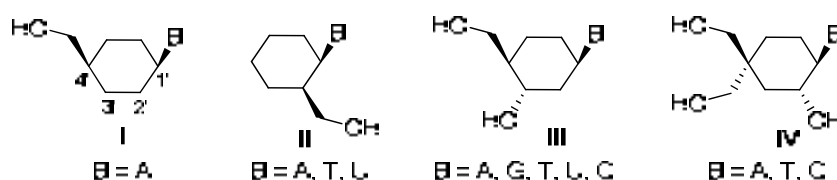


Figura 16. Estructures d'alguns anàlegs ciclohexànics de nucleòsids sintetitzats.

La gran majoria d'enzims imposen una sèrie de requeriments conformacionals als nucleòsids que s'uneixen al seu centre actiu. Diferents estudis realitzats han mostrat que el comportament conformacional d'un anell ciclohexènic és similar a l'anell de furanosa dels nucleòsids naturals, ja que la presència de dos àtoms de carboni amb hibridació sp^2 redueix la flexibilitat de l'anell de sis baules.^{60,63}

⁵⁹ Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229-9272 i referències citades en ell.

⁶⁰ Wang, J.; Froeyen, M.; Herdewijn, P. *Adv. Antivir. Drug Design* **2004**, *4*, 119-145.

⁶¹ (a) Schaeffer, H. J.; Goodse, D. D.; Liu, G. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 1510-1515. (b) Schaeffer, H. J.; Maratha, S.; Alks, V. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 1368-1370.

⁶² (a) Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1363-1365. (b) Maurinsh, Y.; Rosemeyer, H.; Esnouf, R.; Medvedovici, A.; Wang, J.; Ceulemans, G.; Lescrinier, E.; Hendrix, C.; Busson, R.; Sandra, P.; Seela, F.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2139-2150. (c) Maurinsh, Y.; Schraml, J.; De Winter, H.; Blaton, N.; Peeters, O.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; De Clercq, E.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2861-2871. (d) Mikhailov, S. N.; Blaton, N.; Rozenski, J.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 867-878. (e) Calvani, F.; Macchia, M.; Rossello, A.; Gismondo, M. R.; Drago, L.; Fassina, M. C.; Cistermino, M.; Domiano, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2567-2572. (f) Halazy, S.; Kenny, M.; Dulworth, J.; Eggenspiller, A. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 1595-1606.

⁶³ (a) Wang, J.; Viña, D.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4499-4505. (b) Herdewijn, P.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1591-1597. (c) Wang, J.; Froeyen,

L'anell de furanosa dels nucleòsids naturals no és pla. Gràficament, les diferents conformacions que pot adoptar l'anell de furanosa d'un nucleòsid estan representades en el cicle pseudorotacional (Figura 17).⁶⁴ L'anell de furanosa pot adoptar dues conformacions extremes, l'anomenada *twist* (T), en la que dos àtoms adjacents estan en semiespais oposats del pla que formen els altres tres àtoms o pot presentar una conformació anomenada *envelope* (E), en la que quatre àtoms formen un pla i el cinquè àtom n'és fora. De la mateixa manera, l'anell de ciclohexè també pot adoptar unes conformacions anàlogues a les de la furanosa, anomenades *half-chair* (H) en la que els àtoms C-1', C-4', C-5' i C-6' estan en el mateix pla mentre que el C-2' i el C-3' estan en semiespais oposats i la conformació *boat* (B), on els àtoms C-2', C-3', C-5' i C-6' es troben al mateix pla mentre que C-1' i C-4' estan en un pla diferent d'aquest. La barrera energètica d'interconversió entre les dues conformacions *twist* i *half-chair* via les corresponents conformacions *envelope* i *boat* mostrades en la Figura 17 són molt similars.^{63b}

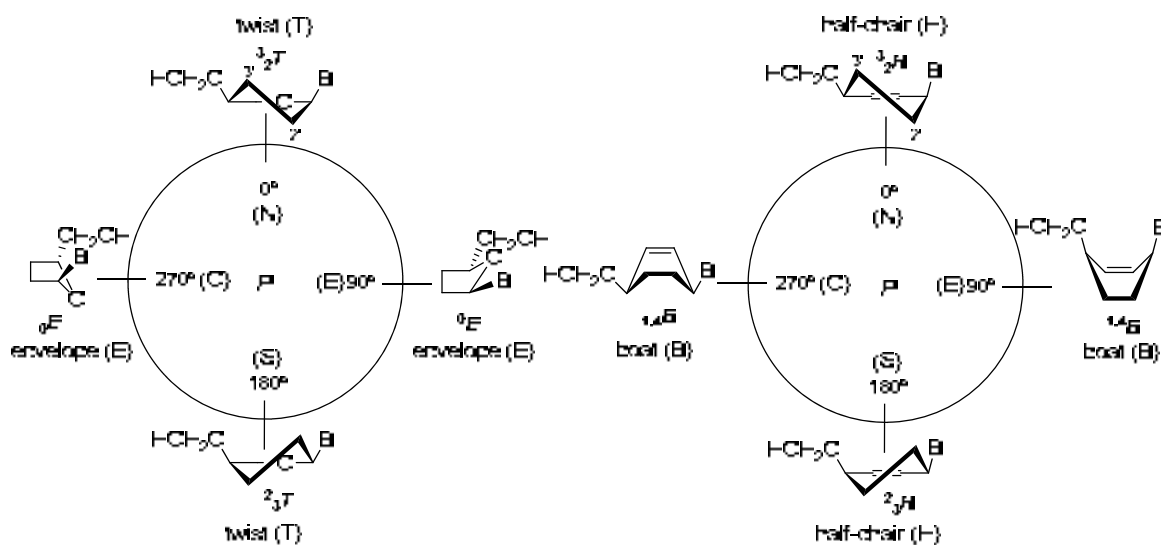


Figura 17. Conformacions *twist* (T) i *envelope* (E) de l'anell de furanosa i *half-chair* (H) i *boat* (B) de l'anell de ciclohexè dins del cicle pseudorotacional.

En els derivats ciclohexènics, el caràcter axial i equatorial dels substituents dels carbonis al·lílics està significadament modificat. Per exemple, en la conformació *half-chair*, 3_2H , la base presenta una disposició pseudoaxial mentre que el grup hidroximetílic es situa en una posició pseudoequatorial.

M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736-745. (d) Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7820-7827.

⁶⁴ (a) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205-8212. (b) Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6644-6647, i referències allà citades.

En els nucleòsids ciclohexènics, la interacció ($\Pi \rightarrow \sigma^*_{C1' \rightarrow N}$) entre el doble enllaç C5'-C-6' i l'aglicó heterocíclic és un important efecte estereoelectrònic. Aquesta interacció es pot explicar pel solapament entre l'orbital antienllaçant de l'enllaç C1'-N i els orbitals Π del doble enllaç. Es pot considerar un efecte equivalent a l'efecte anomèric existent en els nucleòsids amb un anell de furanosa (Figura 18).

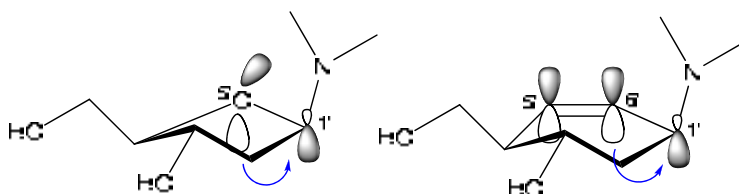


Figura 18. Comparació entre l'efecte anomèric i l'efecte C1'-N ($\Pi \rightarrow \sigma^*_{C1' \rightarrow N}$).

Considerant aquests aspectes conformacionals i que la presència d'un doble enllaç en lloc de l'àtom d'oxigen atorga una major estabilitat enzimàtica,⁶⁵ en la darrera dècada, diferents grups van dirigir la seva recerca a la preparació d'anàlegs ciclohexènics de nucleòsids. Fins ara s'han sintetitzat 6 tipus d'estructures generals: a) nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics, **V**;⁶⁶ b) nucleòsids 3'-hidroximetilciclohexènics, **VI**;⁶⁷ c) nucleòsids 4'-hidroximetilciclohexènics, **VII**;⁶⁸ d) nucleòsids 4'-hidroximetil-3'-hidroxiciclohexènics, **VIII**;^{63c-d,69} e) nucleòsids *ribo*-ciclohexènics, **IX**;⁷⁰ i f) nucleòsids *ara*-ciclohexènics, **X** (Figura 19).^{63a,71}

⁶⁵ Herdewijn, P. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 317-321.

⁶⁶ (a) Pérez-Pérez, M.-J.; Rozenski, J.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1531-1537. (b) Arango, J. H.; Geer, A.; Rodríguez, J.; Young, P. E.; Scheiner, P. *Nucleosides Nucleotides* **1993**, *12*, 773-784. (c) Ramesh, K.; Wolfe, M. S.; Lee, Y.; Velde, D. V.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5861-5868.

⁶⁷ Rosenquist, A.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6282-6288.

⁶⁸ (a) Olivo, H. F.; Yu, J. X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, *3*, 391-392. (b) Katagiri, N.; Ito, Y.; Shiraishi, T.; Maruyama, T.; Sato, Y.; Kaneko, C. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 631-647. (c) Konkel, M.; Vince, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 799-808.

⁶⁹ (a) Gu, P.; Griebel, C.; Van Aerschot, A.; Rozenski, J.; Busson, R.; Gais, H.-J.; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2111-2123. (b) Wang, J.; Morral, J.; Hendrix, C.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8478-8482.

⁷⁰ Virgen, S.; Nauwelaerts, K.; Wang, J.; Van Aerschot, A.; Lagoja, I.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4591-4597.

⁷¹ Horváth, A.; Ruttens, B.; Herdewijn, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3621-3623.

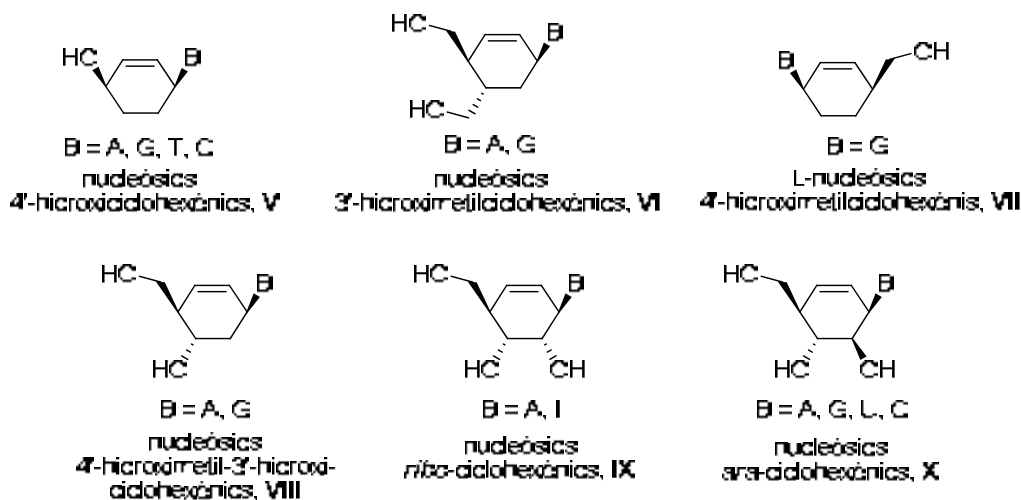


Figura 19. Diferents anàlegs ciclohexènics de nucleòsids sintetitzats.

3.1.2. Precedents sintètics d'anàlegs ciclohexènics de nucleòsids enantiomèricament purs

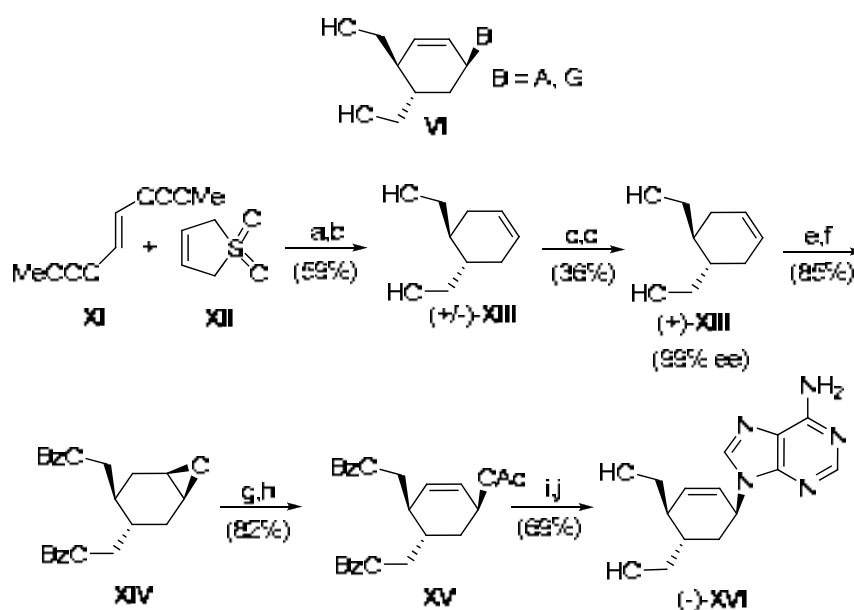
Un altre punt que cal considerar en el camp dels nucleòsids com agents antivírics és el diferent comportament biològic dels enantiòmers. S'ha descrit que els anàlegs D- i L- de nucleòsids poden exhibir diferents espectres d'activitat i toxicitat, per tant, la síntesi enantioselectiva d'anàlegs de nucleòsids és un objectiu de gran interès en la química farmacèutica.⁷²

Fins al moment, s'ha descrit la síntesi enantioselectiva per la majoria dels diferents tipus d'anàlegs ciclohexènics, excepte pels nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics, **V**. A continuació, de forma resumida, es comenten aquestes síntesis posant èmfasi en la formació de l'anell ciclohexènic, la introducció de la base nitrogenada (només se'n comenta un exemple) i la font de quiralitat.

1) La primera i, fins al moment, única síntesi en forma enantiopura en que es van preparar anàlegs 3'-hidroximetilciclohexènics, **VI**, va ser realitzada per Samuelsson i col. l'any 1996 (Esquema 1).⁶⁷ En aquest cas, la formació de l'anell de ciclohexè es dur a terme mitjançant una reacció de cicloadició de Diels-Alder del fumarat de dimetil, **XI**, al 3-sulfolè, **XII**. Després de la reducció dels èsters metílics, el diol racèmic resultant, (\pm)-**XIII**, és sotmès a una resolució cinètica enzimàtica mitjançant una transesterificació utilitzant la lipasa

⁷² (a) Wang, P.; Gullen, B.; Newton, M. G.; Cheng, Y. C.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3390-3399. (b) Herdewijn, P. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 235-242. (c) Schinazi, R. F.; Chu, C. K.; Peck, A.; McMillan, A.; Mathis, R.; Cannon, D.; Jeong, L.-S.; Beach, J. W.; Choi, W.-B.; Yeola, S.; Liotta, D. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 672-676.

pseudomonas sp. (SAM-II) i acetat de vinil, per obtenir, a través del corresponent diacetat, el diol (+)-**XIII** amb un excés enantiomeric del 99%. Aquest es transforma a través de diferents etapes en l'acetat al·lilic **XV**, en el que s'introdueix la base nitrogenada mitjançant la reacció de Tsuji-Trost. La seqüència sintètica consta de deu passos i un rendiment global del 10%. L'anàleg es va assajar enfront del VIH sense mostrar una activitat significativa.



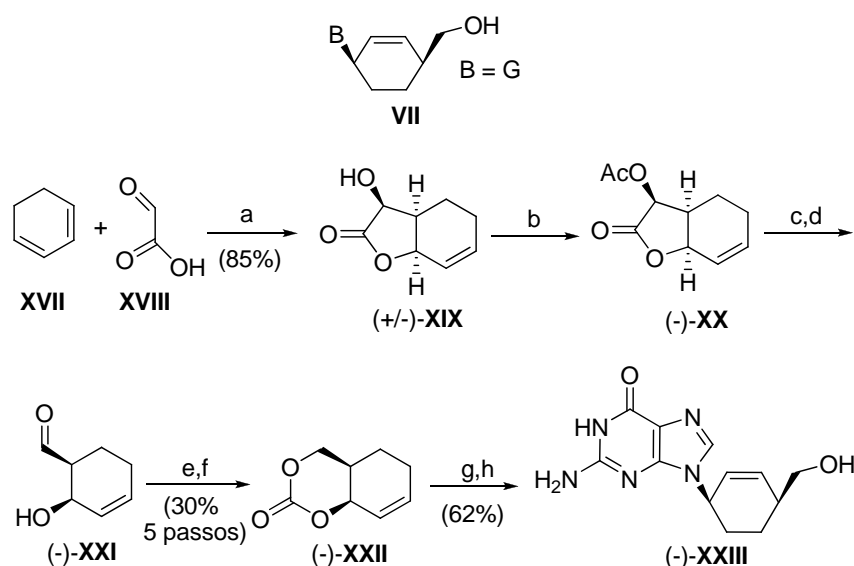
Reactius: (a) CHCl_3 , reflux; (b) LiAlH_4 , THF; (c) SAM-II, acetat de vinil, CHCl_3 ; (d) NaOMe , MeOH ; (e) BzCl , pir; f) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 ; (g) i) TMSOTf , DBU , toluè, ii) H^+ , MeOH ; h) Ac_2O , pir.; (i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaH , adenina; j) NH_3 .

Font de quiralitat: Resolució cinètica enzimàtica amb la lipasa SAM-II.

Esquema 1. Síntesi en forma enantiopura de la 3'-hidroximetilciclohexenil adenina, (-)-**XVI**.

2) Olivo i Yu^{68a} van realitzar l'any 1998 l'única síntesi en forma enantiopura descrita per a *L*-nucleòsids 4'-hidroximetilciclohexènics, **VII** (Esquema 2). En aquest treball, l'anell de ciclohexè prové de l'1,3-ciclohexandiè, **XVII**, que per reacció amb àcid glioxàlic, **XVIII**, proporciona la (±)-hidroxilactona, **XIX**. En aquest racemat es porta a terme una resolució cinètica enzimàtica mitjançant una reacció d'acilació selectiva de l'alcohol *S* amb la lipasa *pseudomonas fluorescens* i acetat de vinil, obtenint-se l'acetat (-)-**XX** en forma enantiopura. Aleshores, la reducció del grup acetat i de la lactona i el subseqüent trencament oxidatiu del diol resultant, condueix a l'aldehid (-)-**XXI**, que és transformat en el carbonat cíclic (-)-**XXII**. Finalment, l'acoblament de la base 2-amino-6-cloropurina mitjançant la reacció de Tsuji-Trost i posterior hidròlisi àcida, permet obtenir la 4'-hidroximetilciclohexenil guanina, (-)-**XXIII**,

en vuit passos i un rendiment global del 16%. Aquest anàleg tampoc va presentar activitat significativa contra el VIH.

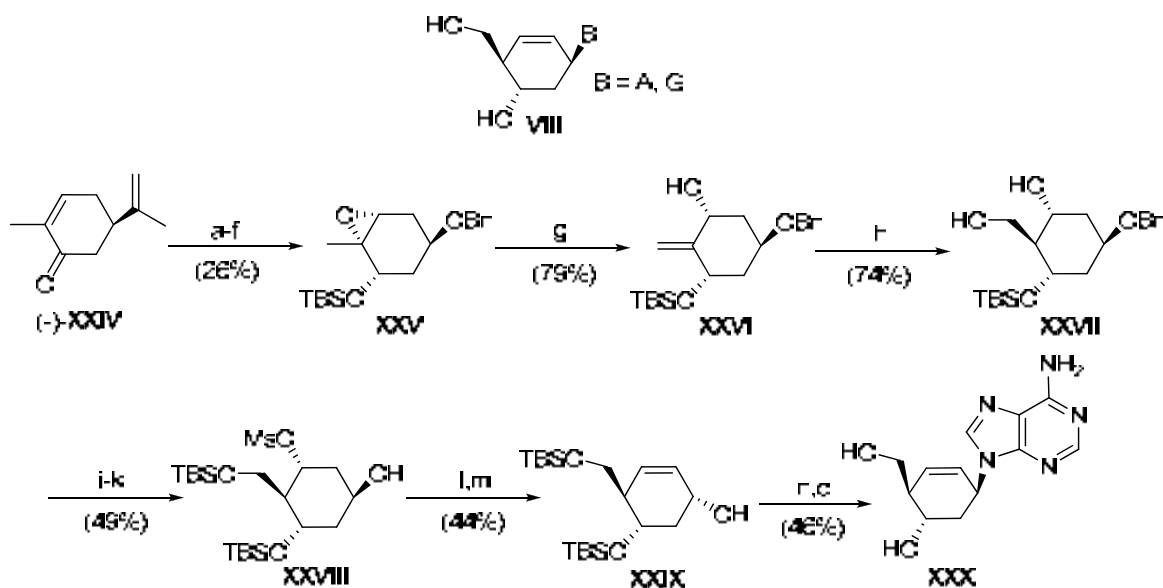


Reactius: (a) H₂O, pH=1; (b) Lipasa de *pseudomonas fluorescens*, acetat de vinil; (c) LiAlH₄, THF; (d) NaIO₄, èter-H₂O; (e) NaBH₄, EtOH; (f) trifosgè, NEt₃, CH₂Cl₂; (g) 2-amino-6-cloropurina, Pd(PPh₃)₄, DMSO/THF (1:1); (h) CF₃COOH/H₂O (3:1).

Font de quiralitat: Resolució cinètica enzimàtica amb una lipasa.

Esquema 2. Síntesi en forma enantiopura de l'L-4'-hidroximetilciclohexenil guanina, (-)-XXIII.

3) El tipus d'anàleg ciclohexènic del que s'ha realitzat un estudi sintètic més complet és el 4'-hidroximetil-3'-hidroxiciclohexènic, **VIII**. Concretament, existeixen tres aproximacions sintètiques diferents, proposades per Herdewijn i col.,^{63c-d,69} per a l'obtenció d'aquests anàlegs en forma enantiopura. La primera síntesi de l'any 1999,^{63c-d} parteix d'un compost natural i comercial, la (*R*)-carvona, (-)-XXIV, que ja presenta l'anell de ciclohexè (Esquema 3). A partir d'aquest compost, s'arriba en 6 passos a l'epòxid **XXV**, en el que es construeix el doble enllaç exocíclic de **XXVI** via obertura regioselectiva de l'epòxid. La subseqüent reacció d'hidroboració-oxidació succeeix de forma regio- i estereoselectiva per donar el diol **XXVII**. Posteriorment, diferents combinacions de grups protectors ortogonals condueixen a l'obtenció de l'alcohol al·lilic **XXIX**, en el que s'introdueix la base adenina mitjançant una reacció de Mitsunobu. L'estratègia sintètica permet obtenir de manera enantiopura el derivat d'adenina 4'-hidroximetil-3'-hidroxiciclohexènic, **XXX**, en 12 passos i un rendiment global de l'1.5%.



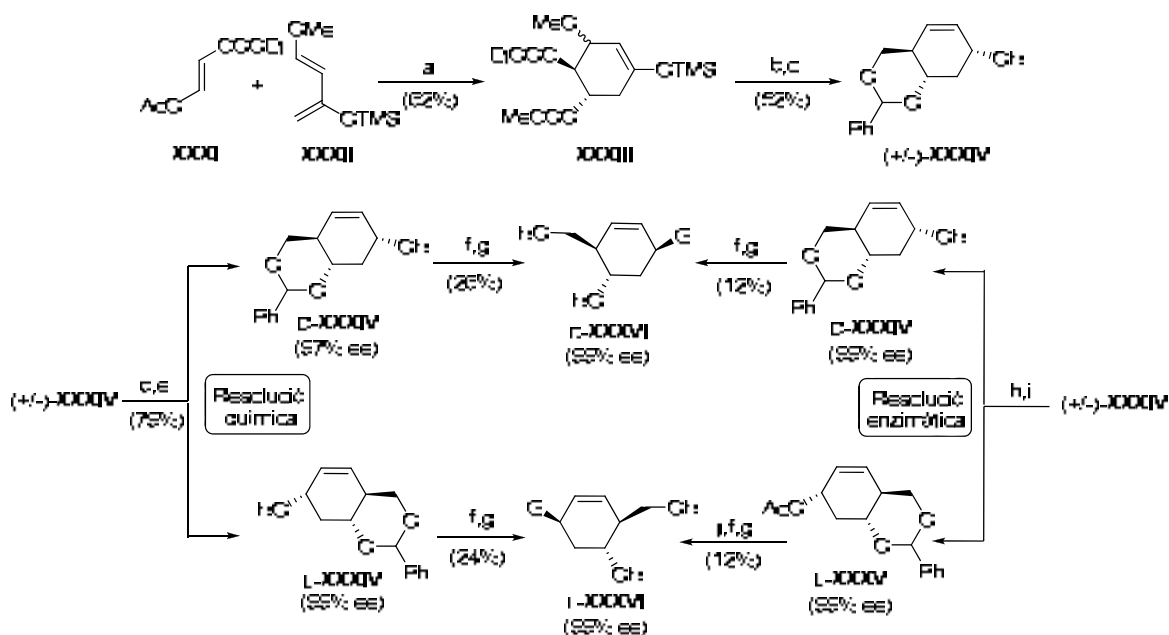
Reactius: (a) H_2O_2 , NaOH , MeOH ; (b) L-Selectride, THF ; (c) TBSCl , imidazole, DMF ; (d) 1% OsO_4 , KIO_4 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; (e) CF_3COOH , NaH_2PO_4 , CH_2Cl_2 ; (f) *m*-CPBA, CHCl_3 , $\text{pH}=8$; (g) LiTMP , Et_2AlCl , toluè; (h) i) 9-BBN, THF ; ii) H_2O_2 , NaOH , H_2O ; (i) TBSCl (1.2 eq.), imidazole, DMF ; (j) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (k) Pd-C , HCOONH_4 , MeOH ; (l) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; (m) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH ; (n) adenina, DEAD , PPh_3 , dioxà; (o) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1).

Font de quiralitat: Material de partida del "pool quiral".

Esquema 3. Síntesi del derivat de la 4'-hidroximetil-3'-hidroxiciclohexenil adenina, **XXX**.

4)-5) Posteriorment, els anys 2001^{69b} i 2004^{69a}, el mateix grup de recerca va publicar dues síntesis que comencen amb una reacció de cicloadició de Diels-Alder entre el (2*E*)-3-acetiloxi-2-propenoat d'etil, **XXXI**, i el diè de Danishefsky **XXXII** per formar l'anell ciclohexènic **XXXIII**, el qual per reducció concomitant de l'enolat i els grups èsters i posterior protecció del diol vicinal en forma d'acetal de benziliden, permet obtenir l'alcohol (±)-**XXXIV**, amb un 32% de rendiment (Esquema 4).

En la síntesi de l'any 2001, l'alcohol (±)-**XXXIV** es resol mitjançant la reacció amb l'àcid (*R*)-metilmandelic per formar els corresponents èsters quirals diastereomèrics, separables per cromatografia en columna. Aleshores, l'eliminació de l'auxiliar quiral i posterior introducció de la base 2-amino-6-cloropurina mitjançant la reacció de Mitsunobu, permet obtenir ambdós enantiòmers de l'anàleg de guanina **XXXVI**, amb un rendiment aproximat del 3.5% per cadascun d'ells (Esquema 4).



Reactius: (a) Hidroquinona, 180°C; (b) LiAlH₄, THF; (c) PhCH(OMe)₂, PTSA, dioxà; (d) àcid (*R*)-metilmandelic, DCC, DMAP, CH₂Cl₂; (e) NaOH, MeOH; (f) PPh₃, DEAD, 2-amino-6-cloropurina, dioxà; (g) TFA/H₂O (3:1); (h) Novozyme® 435, acetat d'isopropenil, CH₂Cl₂; (i) doble recristal·lització en AcOEt/Hexà 50%; (j) NH₃, MeOH.

Font de quiralitat: Resolució química amb àcid (*R*)-metilmandelic i resolució cinètica enzimàtica amb Novozyme® 435.

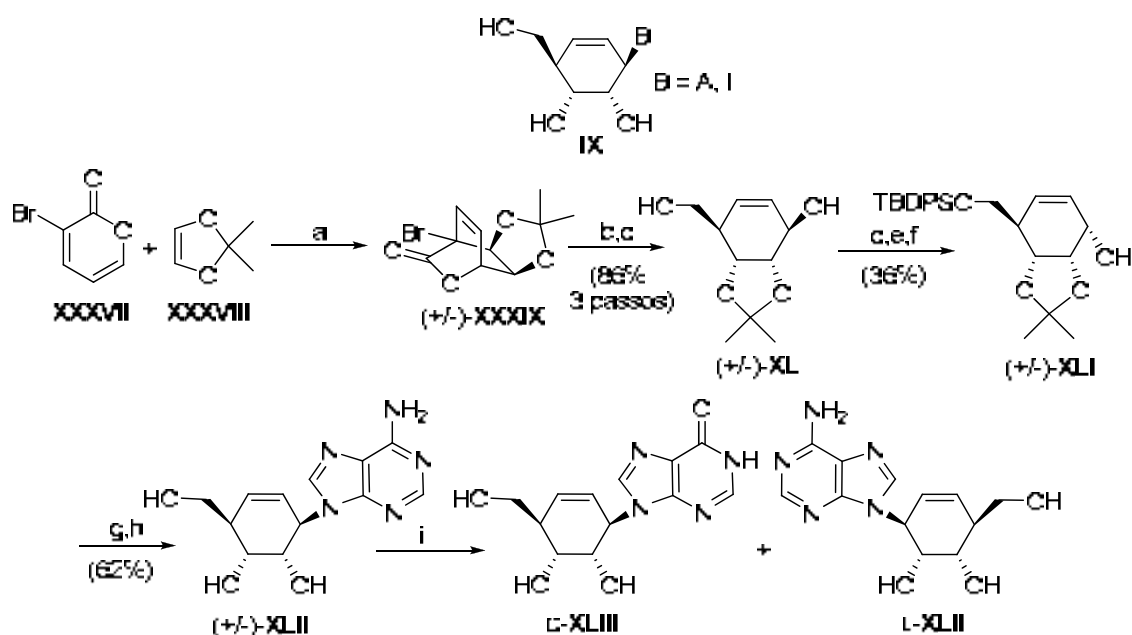
Esquema 4. Estratègies sintètiques realitzades per a la síntesi dels dos enantiòmers de la 4'-hidroximetil-3'hidroxiciclohexenil guanina, **XXXVI**.

En la síntesi del 2004, es realitza una resolució cinètica enzimàtica utilitzant la *Candida Antarctica Lipasa B*, Novozyme® 435, que acila únicament l'alcohol *S*, **XXXV**, podent separar així ambdós productes i obtenint els dos enantiòmers de **XXXVI** purs amb un rendiment aproximat del 4% per cadascun d'ells (Esquema 4).

L'anàleg **XXXVI**, anomenat Ciclohexenil G, ha mostrat una gran activitat antivírica contra els herpesvirus, comparable a diferents anàlegs en ús clínic com l'Aciclovir o el Ganciclovir. A més, és el primer anàleg de nucleòsid en què ambdós enantiòmers mostren una activitat similar, tot i que l'enantiòmer D-, en general, és lleugerament més potent.^{63b-c,65}

6) Els derivats del tipus *ribo*-ciclohexènics, **IX**, s'han sintetitzat mitjançant una seqüència desenvolupada per Herdewijn i col. l'any 2005 (Esquema 5).⁷⁰ La ruta sintètica comença amb una reacció de Diels-Alder entre el 2,2-dimetil-1,3-dioxolà, **XXXVIII**, i la 3-bromo-2*H*-piran-2-ona, **XXXVII**, formant-se així l'anell de ciclohexè (±)-**XXXIX**. Aleshores, la reducció radicalària del brom i la posterior reducció de la lactona condueix al diol **XL**, en el que es protegeix selectivament l'alcohol primari i s'inverteix la configuració de l'alcohol

secundari restant, mitjançant una seqüència de dos passos d'oxidació i reducció, per obtenir l'alcohol al·lílic **IXI**. Sobre aquest, s'introdueix la base nitrogenada mitjançant una reacció de Mitsunobu per obtenir l'anàleg *ribo*-ciclohexènic d'adenina, **XLII**, en forma racèmica en 6 passos i un 19% de rendiment global. Finalment, es realitza una resolució cinètica enzimàtica utilitzant la lipasa adenosina desaminasa (ADA), que converteix la base nitrogenada de l'enantiòmer D- en inosina, **XLIII**, mentre que la base de l'enantiòmer L- resta com adenina. No es cita cap activitat antivírica important.

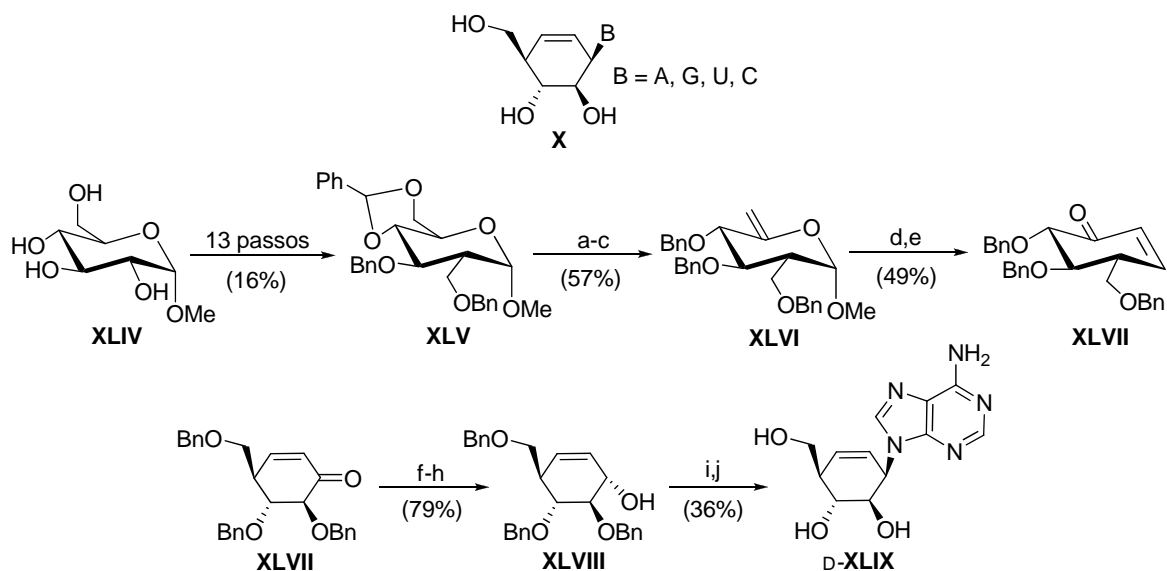


Reactius: (a) CH_2Cl_2 , 90°C ; (b) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, toluè; (c) LiAlH_4 , THF; (d) TBSCl, imidazole, DMF; (e) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; (f) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH; (g) PPh_3 , DIAD, adenina, dioxà; (h) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1); (i) ADA, H_2O .

Font de quiralitat: Resolució cinètica enzimàtica amb la lipasa ADA.

Esquema 5. Síntesi de la *L*-ribo-ciclohexenil adenina, **L-XLII**.

7) Finalment, l'única síntesi de nucleòsids *ara*-ciclohexènics, **X**, fou proposada, també per Herdewijn i col., l'any 2007 (Esquema 6).⁷¹ En aquest cas, el producte de partida és la metil- α -D-glucopiranososa, **XLIV**, a partir de la qual s'obté el derivat **XLVI**, en 16 passos, sobre el que es realitza una transposició de Ferrier i una posterior eliminació obtenint-se el derivat ciclohexènic **XLVII**. Aleshores, la reducció del grup carbonil i l'acoblament de la base nitrogenada sobre l'alcohol al·lílic resultant, per mitjà d'una reacció de Mitsunobu, permet arribar a l'enantiòmer D- de l'anàleg *ara*-ciclohexènic d'adenina, **XLIX**, en 23 passos i un 0.7% de rendiment global. No es descriu tampoc cap activitat antivírica significativa.



Reactius: (a) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF; (b) PPh_3 , I_2 , imidazole, toluè; (c) DBU, THF; (d) HgCl_2 , acetona/ H_2O (4:1); (e) MsCl , DMAP, pir.; (f) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, EtOH/THF (1:1); (g) BzCl , pir.; (h) K_2CO_3 , MeOH; (i) adenina, DIAD, PPh_3 , dioxà; (j) BCl_3 , CH_2Cl_2 .

Font de quiralitat: Material de partida del "pool quiral".

Esquema 6. Síntesi estereoselectiva de l'*ara*-ciclohexenil adenina, **XLIX**.

Es pot concloure doncs, que les síntesis descrites d'anàlegs ciclohexènics de nucleòsids en forma enantiopura tenen un gran nombre de passos, rendiments baixos i la puresa òptica depèn de la resolució de racemats mitjançant una resolució cinètica enzimàtica (casos 167, 268c, 569a, 670) o resolució química (cas 469b), o bé d'un material de partida quiral (casos 363c-d, 771).

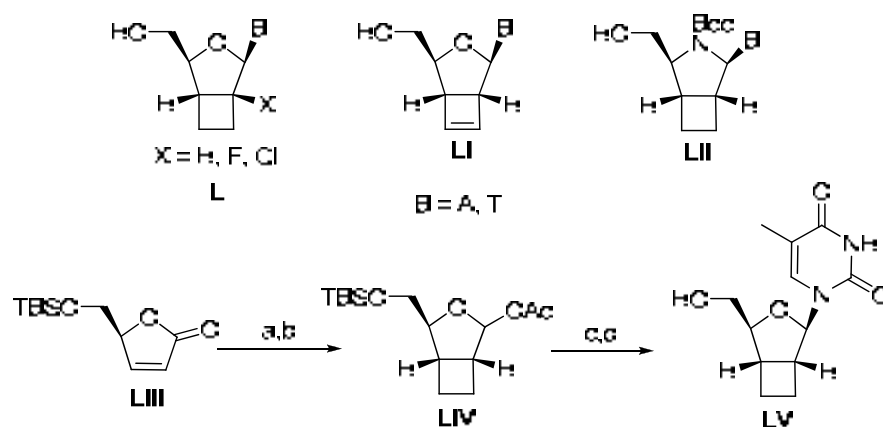
4. Objectius

El nostre grup de recerca ve desenvolupant amb èxit, una línia d'investigació dirigida a la síntesi estereoselectiva d'anàlegs ciclobutànics i ciclobutènics de nucleòsids basada en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de derivats enantiomèricament purs de la 5-hidroximetil-2(5*H*)-furanona a diferents substrats insaturats. D'aquesta manera, recentment s'ha dut a terme la síntesi d'anàlegs de nucleòsids conformacionalment restringits per un anell de ciclobutà, **L**, i ciclobutè, **LI**, tant de timina com d'adenina (Esquema 7).^{73,74} Així

⁷³ Alibés, R.; Álvarez-Larena, A.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T.; Rustullet, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 491-494.

⁷⁴ Ramon Flores. *Tesi Doctoral*, UAB, **2008**.

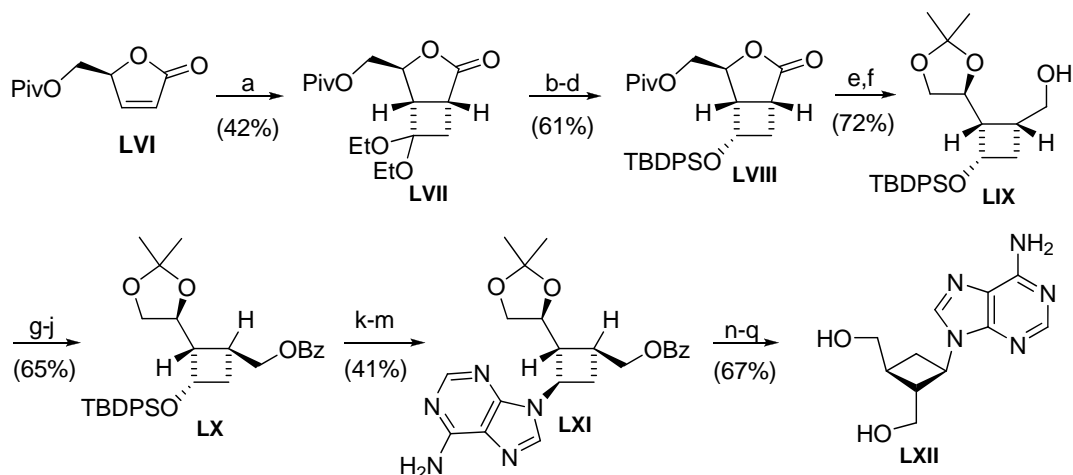
mateix, aquesta metodologia també ha permès la síntesi d'azanucleòsids conformacionalment restringits, **LII**.⁷⁵



Reactius: (a) i) *hv*, *cis*-1,2-dicloroetilè; ii) Bu_3SnH , AIBN, toluè; (b) i) DIBAL-H, THF; ii) Ac_2O , pir., CH_2Cl_2 ; (c) timina, BSA, TMSOTf, CH_3CN ; (d) TBAF, THF.

Esquema 7. Síntesi d'anèlegs de nucleòsids conformacionalment restringits, Alibés i col. (2006 i 2008).

Utilitzant la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (*S*)-5-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **LVI**, a dietil acetal de cetena també s'ha portat a terme la síntesi estereoselectiva de l'anèleg ciclobutànic de nucleòsid, (-)-ciclobut A, **LXII** (Esquema 8).⁷⁶



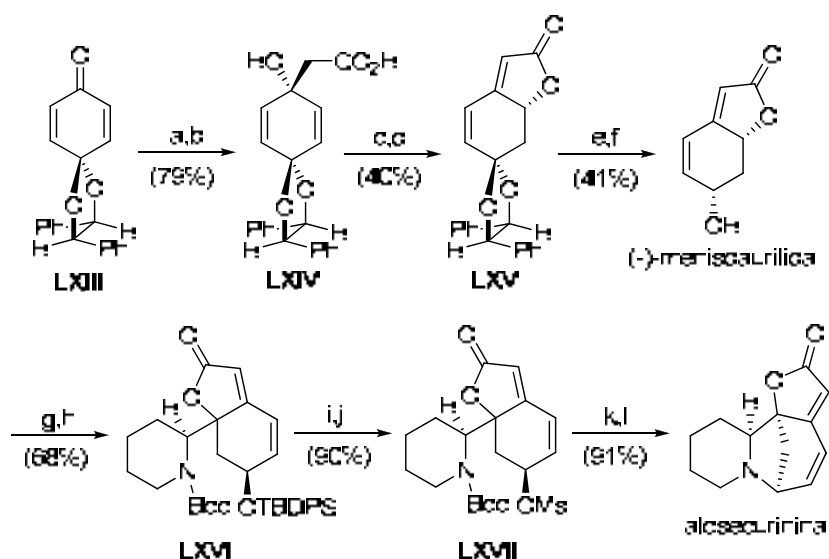
Reactius: (a) *hv*, 1,1-dietoxietilè, Et_2O b) *p*-TsOH, acetona; c) *L*-Selectride, THF; d) TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2 ; e) $LiAlH_4$, THF; f) HCl cat., Na_2SO_4 anh., $CuSO_4$ anh., acetona; g) DMP, CH_2Cl_2 ; h) Na_2CO_3 , MeOH; i) $NaBH_4$, MeOH; j) $BzCl$, pir., DMAP, CH_2Cl_2 ; k) TBAF, THF; l) $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; m) adenina, K_2CO_3 , 18-C-6; n) Na_2CO_3 , MeOH; o) TFA: H_2O (8:1); p) $NaIO_4$, THF/ H_2O ; q) $NaBH_4$, MeOH.

Esquema 8. Síntesi estereoselectiva de (-)-Ciclobut A, **LXII**, Alibés i col. (2007)

⁷⁵ Flores, R.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6912-6917.

⁷⁶ Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2827-2830.

Paral·lelament, en el nostre grup d'investigació també s'està desenvolupant una línia de recerca encaminada a la preparació de compostos ciclohexànics i ciclohexènics funcionalitzats en forma enantiopura i a escala de multigram. En concret, s'ha posat a punt la preparació de diversos monoacetals de *p*-benzoquinona derivats de diols amb simetria C_2 .⁷⁷ Dels diferents monoacetals de la *p*-benzoquinona sintetitzats en destaca l'acetal **LXIII**, derivat del diol quiral (+)-(*R,R*)-hidrobenzoïna, que s'ha utilitzat amb èxit en la síntesi de diversos productes naturals com la (+)-rengiolona,⁷⁸ la (-)-menisdaurilida,⁷⁸ i l'alosecurinina⁷⁹ (Esquema 9).



Reactius: (a) $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, In, DMF; (b) KOH, EtOH/ H_2O ; (c) $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, CH_2Cl_2 ; (d) SOCl_2 , pir., CH_2Cl_2 ; (e) Montmorillonita K-10, CH_2Cl_2 ; (f) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, EtOH; (g) TBPSCl, imidazole, DMAP, CH_2Cl_2 ; (h) i) TIPSOTf, Et_3N , èter; ii) *n*- Bu_2BOTf , *N*-Boc-hidroxipiperidina; (i) $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HF}$, THF; (j) Et_3N , MsCl, CH_2Cl_2 ; (k) CF_3COOH , CH_2Cl_2 ; (l) K_2CO_3 .

Esquema 9. Síntesi de l'alosecurinina, Busqué i col. (2008)

A banda de l'acetal de *p*-benzoquinona, **LXIII**, un altre monoacetal quiral amb (*R,R*)-hidrobenzoïna, en aquest cas de la 1,4-ciclohexandiona, també ha estat utilitzat amb èxit en la síntesi del producte natural (-)-sporochinol A.⁸⁰

Així doncs, amb l'experiència adquirida en el nostre grup de recerca en la síntesi d'anàlegs de nucleòsids ciclobutànics i de compostos ciclohexènics

⁷⁷ Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3077-3080.

⁷⁸ Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.

⁷⁹ Bardaji, G. G.; Cantó, M.; Alibés, R.; Bayón, P.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7657-7662.

⁸⁰ Alibés, R.; Busqué, F.; Bardaji, G. G.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2632-2636.

quirals, juntament amb el fet que en els darrers anys hagi estat descrita la preparació de diferents anàlegs ciclohexènics de nucleòsids, en especial del D-Ciclohexenil G, així com d'anàlegs ciclopentànics conformacionalment restringits per un anell de ciclopropà amb una estructura central tipus biciclo[3.1.0]hexà, amb esperançadores propietats antivíriques⁸¹ (Figura 20), ens va esperonar a obrir una nova via de recerca relacionada amb la síntesi d'anàlegs ciclohexànics i ciclohexènics de nucleòsids en forma enantiopura.

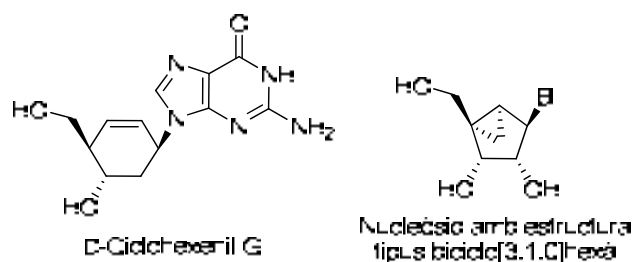


Figura 20. Estructura del nucleòsid ciclohexènic, D-Ciclohexenil G i exemple d'anàleg de nucleòsid amb estructura tipus biciclo[3.1.0]hexà.

La present tesi, doncs, s'emmarca en un projecte que proposa noves aproximacions sintètiques que donaran accés a una gran varietat d'anàlegs ciclohexànics i ciclohexènics de nucleòsids, enantiomèricament purs, per poder realitzar estudis de la seva activitat antivírica (Esquema 10). Es proposa una nova estratègia sintètica per la obtenció d'anàlegs ciclohexènics de nucleòsids enantiopurs, en la qual la font de quiralitat serà la inducció d'asimetria en la formació dels centres estereogènics mitjançant l'utilització d'auxiliars quirals presents en la molècula, com la hidrogenoïna, o bé en catalitzadors auxiliars externs.

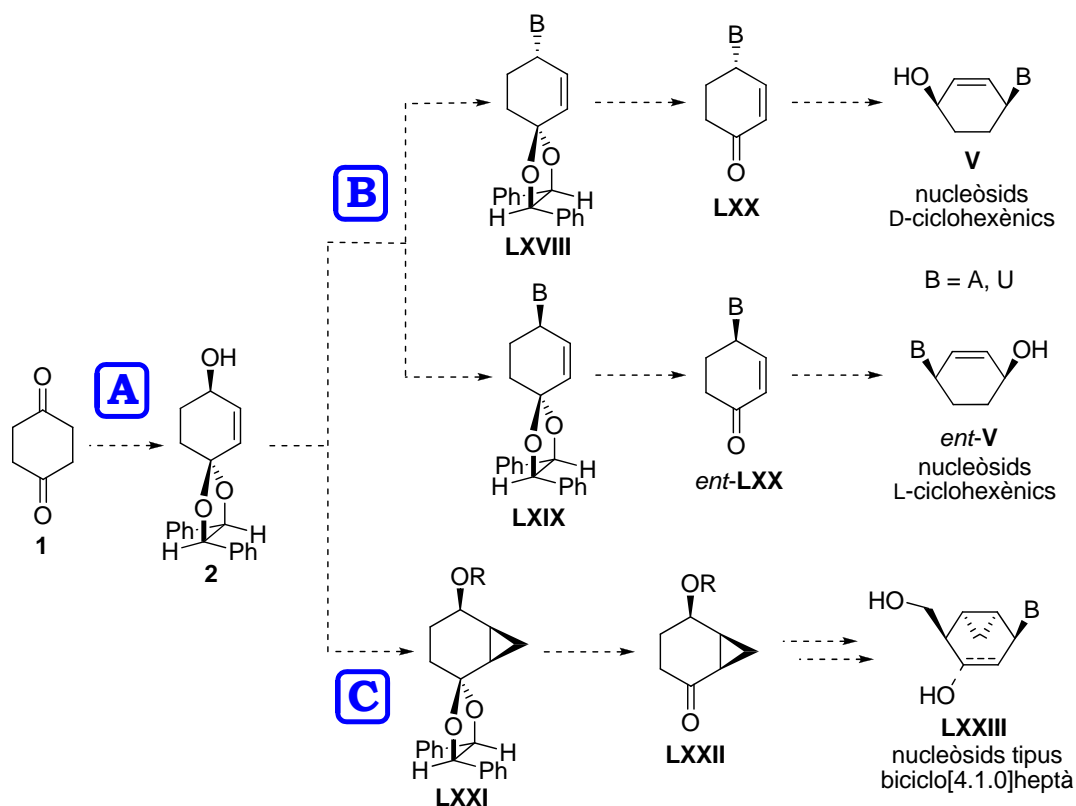
S'han considerat dues famílies de nucleòsids ciclohexènics i ciclohexànics de la que en deriven tres objectius principals per la present tesi:

Objectiu A: Preparació en forma enantiopura i a escala multigram de l'alcohol al·lilic 2

El primer objectiu és el disseny d'una nova metodologia sintètica per a la preparació de l'alcohol al·lilic **2**, en forma enantiopura i a escala de multigram, que és l'intermedi comú per a la síntesi dels diferents anàlegs ciclohexènics de

⁸¹ Seley-Radtke, K. L.; Sunkara, N. K. *Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids* **2009**, *28*, 633-641.

nucleòsids objectiu, utilitzant com a producte de partida la 1,4-ciclohexandiona, **1**.



Esquema 10. Rutes sintètiques previstes cap a la síntesi d'anàlegs ciclohexènics i ciclohexànics de nucleòsids enantiomèricament purs.

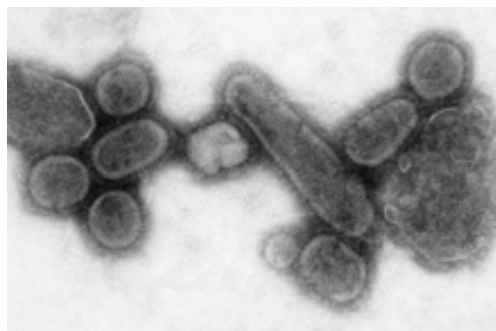
Objectiu B: Síntesi enantiodivergent de nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics, **V** i **ent-V**

El següent objectiu és la síntesi enantiodivergent dels anàlegs 4'-hidroxiciclohexènics de nucleòsids, del tipus **V** i **ent-V**. Així, la metodologia emprada en la introducció de la base nitrogenada (amb inversió o retenció de configuració) és la que ens proporcionarà la possibilitat d'establir una ruta sintètica paral·lela per a cada enantiòmer. La posterior hidròlisi de l'acetal i una ulterior reducció estereoselectiva ens han de conduir a l'obtenció dels enantiòmers de nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics.

Objectiu C: Síntesi d'anàlegs de nucleòsids amb estructura de biciclo[4.1.0]heptà, tipus LXXIII

Finalment, s'ha considerat la síntesi d'anàlegs conformacionalment restringits amb un anell de ciclopropà, tipus **LXXIII**. La ruta sintètica s'iniciarà amb la ciclopropanació de l'alquè de **2** i protecció de l'alcohol per obtenir **LXXI**. La posterior hidròlisi de l'acetal d'hidrobenzoïna ens ha de permetre obtenir la cetona **LXXII**, intermedi clau en la ruta sintètica. Successives transformacions ulteriors ens portaran a l'obtenció de diferents nucleòsids amb estructura de biciclo[4.1.0]heptà, **LXXIII**.

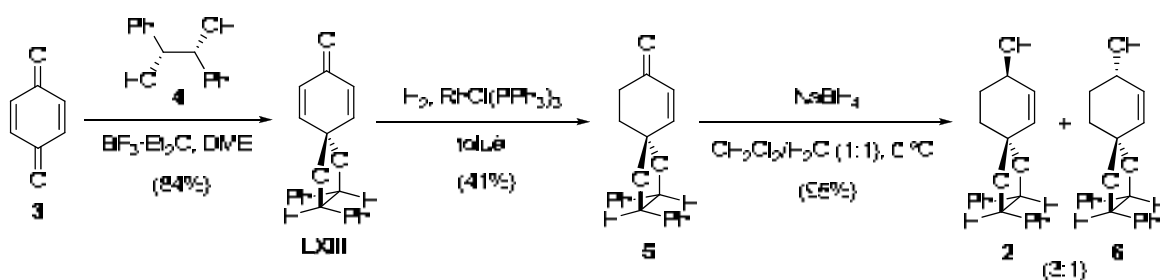
***II. Síntesi en forma enantiopura i
a escala multigram de l'alcohol
al·lílic 2***



virus H1N1, responsable de la pandèmia de grip del 1918

1. Precedents

L'alcohol al·lilic **2**, intermedi clau en la nostra estratègia sintètica, ja havia estat prèviament preparat en el nostre grup de recerca (Esquema 11).⁷⁷ La síntesi s'inicia amb la formació del monoacetal de *p*-benzoquinona **LXIII**, amb un 84% de rendiment, via la reacció de la *p*-benzoquinona, **3**, amb la (*R,R*)-hidrobenzoïna, **4**. Aleshores, la reacció d'hidrogenació selectiva d'un dels dobles enllaços utilitzant el catalitzador de Wilkinson en el si de toluè, permet d'obtenir, amb un 41% de rendiment, l'enona **5**. La posterior reducció del grup carbonil de l'enona amb NaBH₄ en el si d'un sistema bifàsic CH₂Cl₂/H₂O (1:1) dóna una barreja diastereomèrica dels alcohols **2** i **6** amb una proporció 3:1 i un 95% de rendiment. Mitjançant successives recristal·litzacions en èter/pentà (1:1), s'obtenen fraccions enriquides de l'alcohol **2**.



Esquema 11. Síntesi de l'alcohol al·lilic **2** per Font i col. (2001).

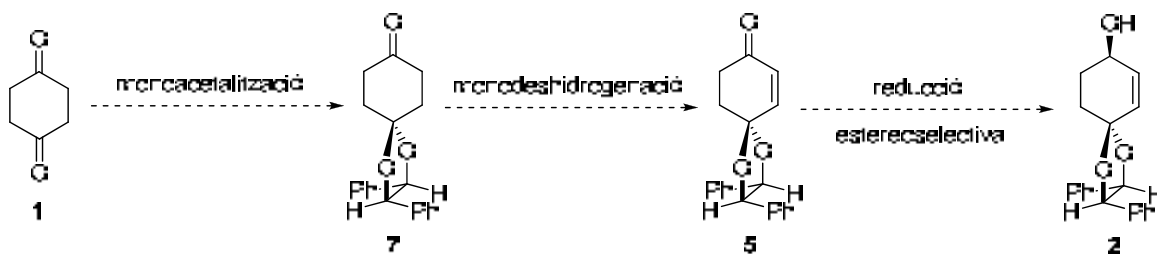
Aquesta síntesi, però, presenta certs desavantatges per al seu escalatge. En primer lloc, el baix rendiment de l'etapa d'hidrogenació ja suposa un handicap prou important, a banda de l'elevat cost del catalitzador de Wilkinson i el fet que la reacció s'ha de realitzar en concentracions molt diluïdes per tal d'evitar la doble hidrogenació, amb el que la utilització de reactors molt grans en el seu escalatge es fa necessària.

En segon lloc, la reacció de reducció del grup carbonil, tot i funcionar amb un excel·lent rendiment, no ens atorga una diastereoselectivitat suficient per considerar-la adient en la seva síntesi a escala de multigram, donat que ambdós diastereoisòmers no es poden separar per mètodes cromatogràfics i l'aïllament de l'alcohol **2** enantiopur mitjançant successives recristal·litzacions és força laboriós.

Per tant, tenint en compte les necessitats corresponents als objectius de la present tesi, ens varem plantejar desenvolupar una nova síntesi de **2** a escala de multigram més senzilla i eficient.

2. Síntesi diastereoselectiva de l'alcohol al·lílic **2**

La ruta sintètica alternativa s'inicia en la monoacetalització d'un dels dos grups carbonil de la 1,4-ciclohexandiona, **1**, per obtenir el monoacetal **7**, que per mitjà d'una reacció de monodeshidrogenació, ens conduirà a l'obtenció de l'enona **5** (Esquema 12). Aquesta metodologia s'entreu més senzilla que l'hidrogenació selectiva anterior, donat que existeixen diferents mètodes adients per a realitzar aquesta transformació.



Esquema 12. Síntesi de l'alcohol **2** proposada.

La reducció subseqüent del grup carbonil per obtenir l'alcohol **2**, com s'ha vist en el la síntesi anterior, és complicada en termes de diastereoselectivitat. En

aquest punt es preveu portar a terme una ampli estudi d'aquesta reacció per poder obtenir una diastereoselectivitat el més elevada possible.

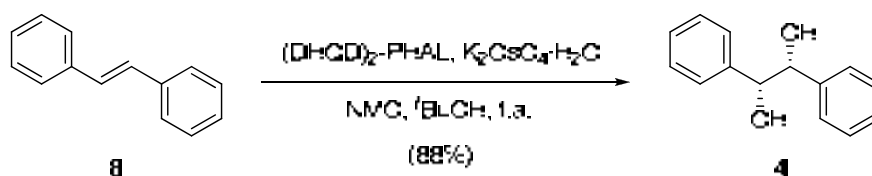
2.1. Preparació del monoacetal 7

La protecció de grups carbonil en forma d'*O,O*-acetals està àmpliament estudiada.⁸² En aquest context, els diols més utilitzats per a la seva preparació són l'1,3-propandiòl i l'etilenglicol, que donen 1,3-dioxans i 1,3-dioxolans, respectivament. Per altra costat, els acetals preparats amb diols quirals amb un eix de simetria C_2 , com la (*R,R*)-hidrobenzoïna, són de particular interès per la seva utilitat com auxiliars quirals en síntesi asimètrica.⁸³

És precisament la utilitat de diols quirals com auxiliars quirals, el que ens ha esperonat a utilitzar la (*R,R*)-hidrobenzoïna com a diol protector d'un dels grups carbonil de la 1,4-ciclohexandiona.

La (*R,R*)-hidrobenzoïna és un producte comercial que actualment es pot adquirir a un preu relativament assequible (216.40 €/25 g). Tanmateix, degut al seu preu elevat de fa relativament poc temps, es va desenvolupar una metodologia per a preparar-la amb facilitat i amb un baix cost econòmic, seguint la dihidroxilació enantioselectiva descrita per Sharpless,⁸⁴ que permet obtenir fins a 1 kg de producte.

Així, el tractament de *trans*-estilbè, **8**, amb osmiat de potassi hidratat ($K_2OsO_4 \cdot H_2O$) com a catalitzador, *N*-òxid d'*N*-metilmorfolina (NMO) com a cooxidant estequiomètric i dièter d'1,4-ftalaziniidil d'hydroquinidina ((DHQD)₂-PHAL) com a lligand quiral en el si d'alcohol *tert*-butílic, produeix la (*R,R*)-hidrobenzoïna, **4**, amb un 88% de rendiment (Esquema 13).



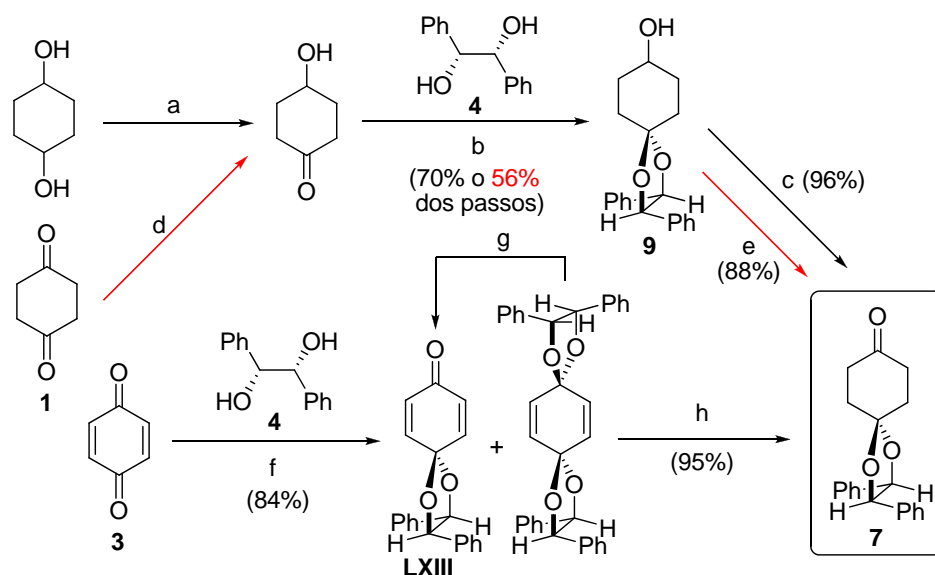
Esquema 13. Síntesi de la (*R,R*)-hidrobenzoïna, **4**.

⁸² Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 4th Ed., 2007.

⁸³ (a) Magdiak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1430. (b) Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477-511.

⁸⁴ (a) Wang, Z.-M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302-8303. (b) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lübber, D.; Manoury, E.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585-4588.

En la literatura es troben diversos treballs que tracten de la preparació del monoacetal quiral d'1,4-ciclohexandiona **7**, derivat de la (*R,R*)-hidrobenzoïna. Konopelski i col. van ser els primers en preparar-lo des de l'1,4-ciclohexandiol amb un 67% de rendiment, amb una seqüència de tres passos que implica la monooxidació de l'alcohol, acetalització i subseqüent reacció d'oxidació (Esquema 14).⁸⁵



Reactius: (a) CrO₃/acetona; (b) *p*-TsOH, benzè; (c) TEMPO, NaClO; (d) NaBH₄, MeOH, -20°C; (e) DMP, CH₂Cl₂, pir.; (f) BF₃·Et₂O, DME; (g) HCl 3%; (h) H₂, Pd/C, toluè.

Esquema 14. Síntesis publicades del monoacetal **7**.

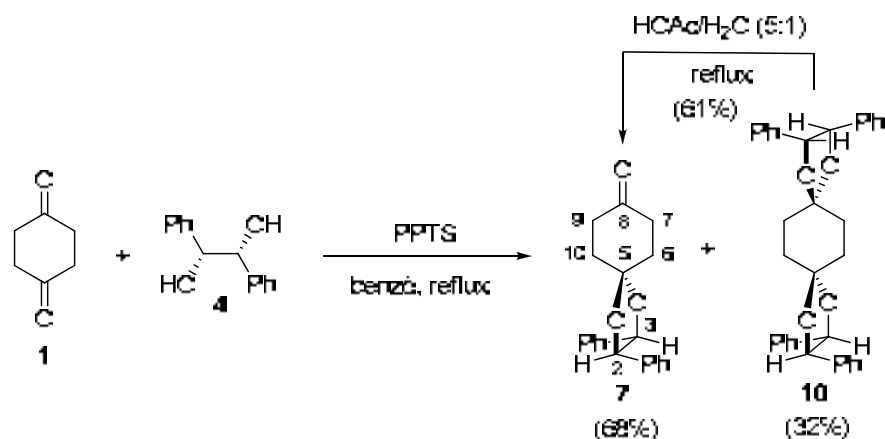
Posteriorment, Ducrot i col.⁸⁶ van descriure una altre síntesi usant una estratègia similar a l'anterior, però partint de la 1,4-ciclohexandiona, **1**, amb un 49% de rendiment global. Per altra banda, en el nostre grup d'investigació també s'havia realitzat una síntesi de **7** a partir de la *p*-benzoquinona, **3**, en dos passos (monoacetalització i posterior hidrogenació dels dobles enllaços) i amb un 77% de rendiment global.⁸⁷

D'aquestes síntesis, la que ofereix un millor rendiment és la proposada pel nostre grup, no obstant, es va decidir provar la preparació del producte en un únic pas mitjançant la monoacetalització directe de la 1,4-ciclohexandiona, **1**.

⁸⁵ Konopelski, J. P.; Deng, H.; Schiemann, K.; Keane, J. M.; Olmstead, M. M. *Synlett* **1998**, 1105-1107.

⁸⁶ Boyer, F.; Prangé, T.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1153-1159.

⁸⁷ Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.



Esquema 15. Síntesi del monoacetal d'1,4-ciclohexandiona, **7**.

Així, inicialment es va dur a terme la reacció de dos equivalents d'1,4-ciclohexandiona amb un equivalent d'(R,R)-hidrobenzoïna en presència d'àcid *p*-toluensulfònic (*p*-TsOH), a reflux de benzè i extraient-ne l'aigua formada amb un aparell Dean-Stark. En aquestes condicions s'obté el monoacetal **7** amb un 54% de rendiment, juntament amb un 46% de rendiment del corresponent bisacetal **10**, del qual es pot hidrolitzar selectivament un dels dos grups acetàtics mitjançant el tractament a reflux amb una barreja d'àcid acètic i aigua (HOAc/H₂O) 5:1 per donar un 61% addicional de monoacetal **7**, fet que suposa un 82% de rendiment global des d'**1** (Esquema 15). Tanmateix, el rendiment inicial es va poder millorar utilitzant *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS), que ens va permetre obtenir directament el monoacetal **7** amb un 68% de rendiment, juntament amb un 32% del bisacetal **10**. Així doncs, després de la hidròlisi selectiva de **10**, es va poder augmentar el rendiment global de l'obtenció del monoacetal **7** fins al 88%.

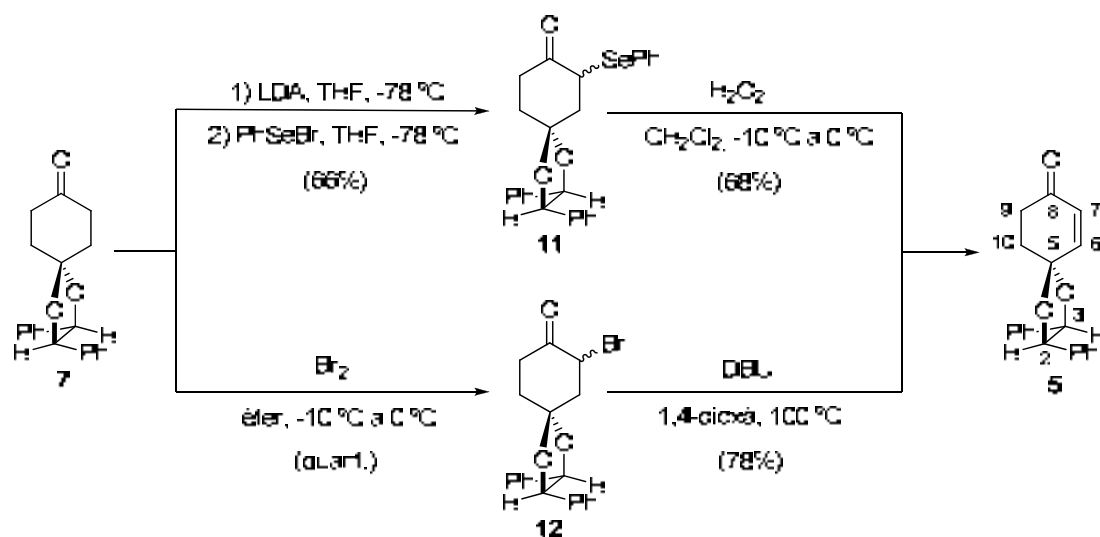
La simetria C_2 del monoacetal **7**, es pot observar en l'espectre d'¹H-RMN per la presència d'un singlet a 4.84 ppm, corresponent als protons benzílics H-2 i H-3, els quals són homotòpics per la simetria de la molècula. Per altra banda, el senyal a 107.8 ppm en l'espectre de ¹³C-RMN, corresponent al carboni quaternari C-5, demostra la formació de l'acetal.

2.2. Preparació de l'enona **5**

A continuació es va plantejar la preparació de l'enona **5** mitjançant una reacció de monodeshidrogenació de l'acetal ciclohexànic **7**. Existeixen diferents metodologies clàssiques per dur a terme aquesta transformació: α-halogenació-

deshidrohalogenació;⁸⁸ α -sulfenilació, oxidació al corresponent sulfòxid, i posterior eliminació d'aquest;⁸⁹ α -selenització, oxidació al corresponent selenòxid, i subseqüent eliminació d'aquest;⁹⁰ oxidació d'èters silícics d'enol amb espècies de pal·ladi II (mètode de Saegusa);⁹¹ així com procediments més recents, com ara el mètode de Mukaiyama⁹² o el de Nicolaou.⁹³

Inicialment, es va escollir el mètode basat en seleni ja que ofereix unes condicions de reacció molt suaus. Així, el tractament de la ciclohexanona **7** amb diisopropilamidur de liti (LDA) i bromur de fenil seleni (PhSeBr) dóna amb un 66% de rendiment un oli taronja identificat com una barreja 1:1 dels seleno derivats **11**. La posterior reacció de la mescla diastereomèrica de **11** amb una solució aquosa d'aigua oxigenada al 30% en el si de CH₂Cl₂, condueix, mitjançant la formació dels corresponents selenòxids i eliminació *in situ* d'aquests, a l'obtenció de l'enona **5** amb un 68% de rendiment (Esquema 16).



Esquema 16. Diferents metodologies de preparació de la ciclohexenona **5**.

La presència del doble enllaç es confirma en l'espectre d'¹H-RMN, on s'observen dos doblets a δ 6.93 i 6.12, corresponents cadascun d'ells a un protó olefínic (Figura 21). Així mateix, la presència de dos doblets, a 4.88 i 4.79 ppm,

⁸⁸ (a) Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2576-2578. (b) Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Org. Synth.* **1963**, IV, 162.

⁸⁹ (a) Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hirió, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4887-4902. (b) Trost, B. M.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6840-6842.

⁹⁰ (a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5813-5815. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136-6137.

⁹¹ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011-1013.

⁹² Mukaiyama, T.; Matsuo, J.-L.; Kitagawa, H. *Chem. Lett.* **2000**, 1250-1251.

⁹³ (a) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L.; Montagnon, T.; Harrison, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 996-1000. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 993-996.

cada un corresponent a un protó benzílic de l'acetal, reflexa la pèrdua de simetria C_2 , respecte al producte de partida **7**, on aquests dos protons apareixen com un singlet a 4.84 ppm.

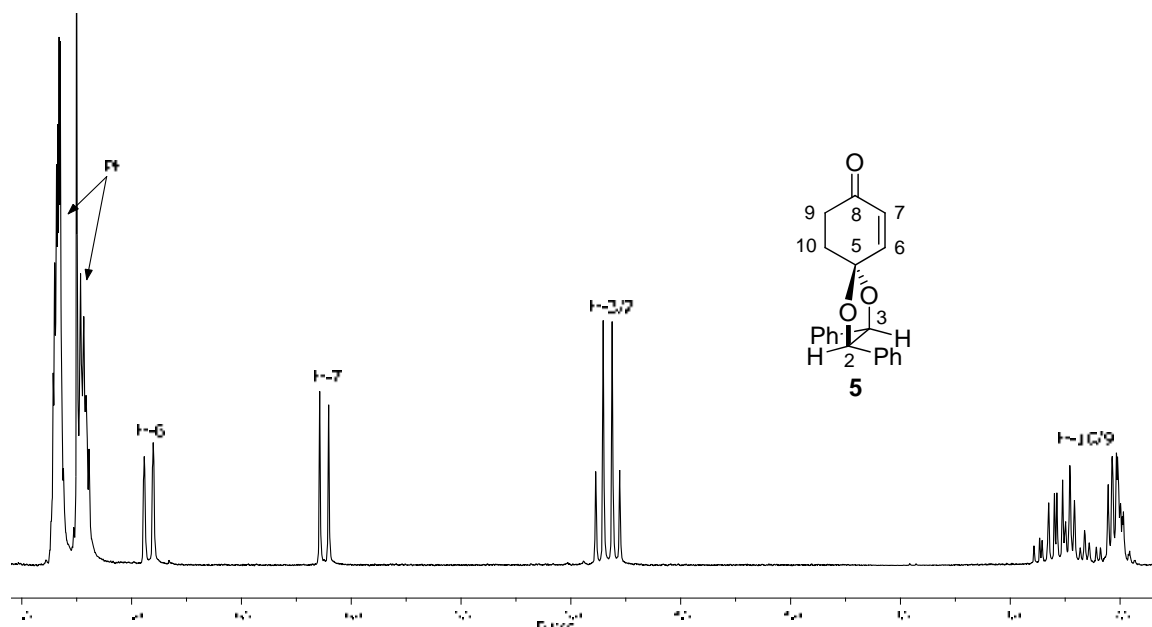
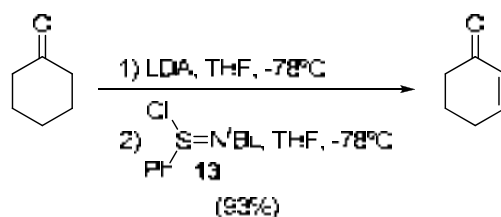


Figura 21. Espectre d' ^1H -RMN de l'enona **5**.

El moderat rendiment global (45%) aconseguit en l'anterior protocol, ens va portar a considerar altres metodologies sintètiques. En primer lloc, es va optar per realitzar la síntesi de l'enona **5** a través de la clàssica α -bromació i posterior deshidrobromació en medi bàsic. Així, la reacció de la ciclohexanona **7** amb brom en el si d'èter a baixa temperatura, va resultar en la formació quantitativa d'una barreja diastereomèrica 1:1 dels derivats bromats **12**. Tanmateix, la posterior reacció de deshidrobromació no va resultar senzilla, ja que en les primeres proves realitzades amb $t\text{BuOK}$ o amb $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{LiBr}$, els derivats **12** descomposaven. Els millors resultats s'aconsegueixen quan la reacció d'eliminació es porta a terme en el si de dioxà, a 100 °C, i utilitzant com a base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è (DBU). D'aquesta manera s'obté la ciclohexenona **5** amb un 78% de rendiment final (Esquema 16), acompanyada de diferents productes de descomposició. No obstant, a l'hora d'escalar la reacció, en cap cas es va aconseguir reproduir aquest rendiment.

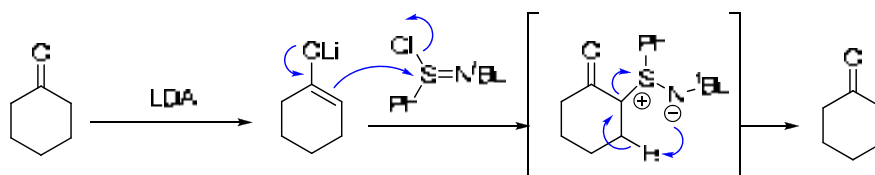
Aquests problemes en l'escalatge ens varen portar a considerar una altra alternativa sintètica. L'any 2000, Mukaiyama i col.⁹² van publicar un article on descriuen una nova metodologia per obtenir cetones α,β -insaturades en un sol

pas i a temperatures baixes mitjançant el tractament d'una cetona amb LDA i clorur d'*N*-*tert*-butilfenilsulfinimidoïl, **13**, reactiu de Mukaiyama (Esquema 17).



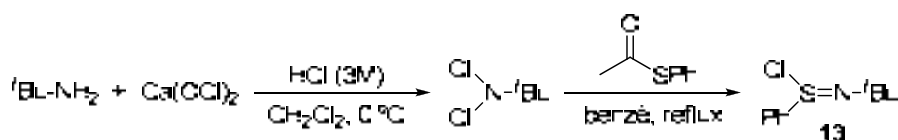
Esquema 17. Obtenció de la ciclohexenona mitjançant la metodologia de Mukaiyama.

El mecanisme d'aquesta reacció consisteix en la formació inicial de l'enolat de la cetona amb LDA, que ataca nucleofilicament a l'àtom de sofre del reactiu de Mukaiyama, amb la corresponent eliminació de l'anió clorur. El posterior atac intramolecular de l'àtom de nitrogen a un dels protons en el carboni β carbonílic produeix l'eliminació concertada de la *N*-*tert*-butilfenilsulfamina, que condueix a la formació de la cetona α,β -insaturada (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanisme de la formació de la ciclohexenona utilitzant el reactiu de Mukaiyama.

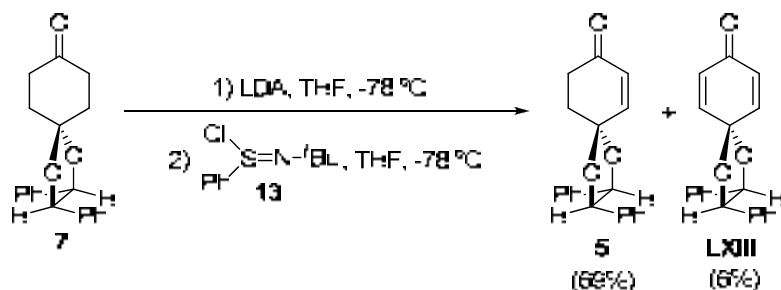
El reactiu de Mukaiyama **13** es pot adquirir comercialment, però resulta car (65€/1g). Tanmateix, es sintetitza fàcilment seguint un procediment, descrit pel mateix Mukaiyama,⁹⁴ a partir d'*N*-*tert*-butilamina, tioacetat de fenil i hipoclorit càlcic, amb un 96% de rendiment (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesi del clorur d'*N*-*tert*-butilfenilsulfinimidoïl, **13**.

⁹⁴ Matsuo, J.; Iida, D.; Tatani, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 223-234.

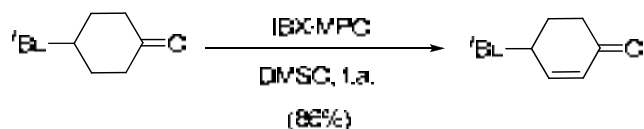
Així, la reacció de **7** en les condicions de Mukaiyama dóna l'enona **5** amb un 69% de rendiment juntament amb un 6% de l'acetal de *p*-benzoquinona, **LXIII**, provinent de la doble deshidrogenació, recuperant-se també producte de partida (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesi de la ciclohexenona **5** pel mètode de Mukaiyama.

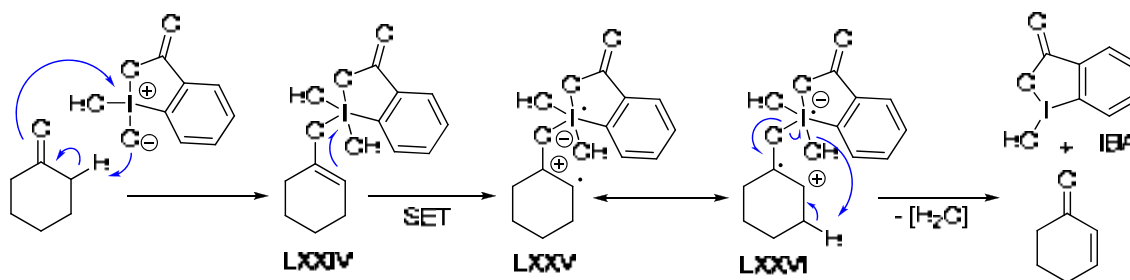
Tot i que el rendiment de **5** és sensiblement inferior a l'obtingut en l' α -bromació/deshidrobromació, aquesta no presenta tants problemes d'escalatge. No obstant, la separació per cromatografia en columna del producte de partida **7** sense reaccionar de l'enona **5** i de l'acetal **LXIII**, resulta força complicada degut a la seva gairebé idèntica polaritat.

L'any 2002, Nicolaou i col., van publicar una nova metodologia per preparar aldehids i cetones α,β -insaturades mitjançant compostos de iode hipervalent.⁹³ En concret, s'utilitza l'àcid *o*-iodoxibenzoic (IBX), **14**, coordinat amb l'*N*-òxid de 4-metoxipiridina (MPO), per formar un complex de iode(VII), que realitza el procés de deshidrogenació a temperatura ambient (Esquema 21).



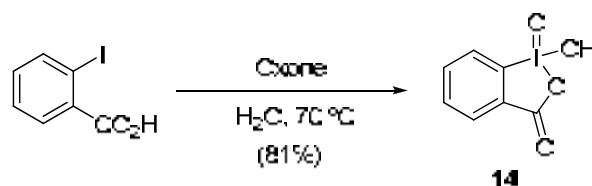
Esquema 21. Obtenció de cetones α,β -insaturades mitjançant la metodologia de Nicolaou.

El mecanisme postulat per aquesta reacció consisteix primer en la formació de l'èter d'enol de iode **LXXIV** en el qual es dóna una transferència monoelectrònica (SET) per donar una espècie biradicalària **LXXV** que realitza un moviment electrònic en el que es trenca homolíticament l'enllaç O-I, per formar aigua i obtenir, finalment, la cetona α,β -insaturada i àcid 2-iodosobenzoic, IBA (Esquema 22). El primer pas, corresponent a la formació de l'èter d'enol de iode, és força crític, podent-se accelerar si el producte de partida, en lloc de ser la cetona lliure es tracta d'un èter d'enol silílic.



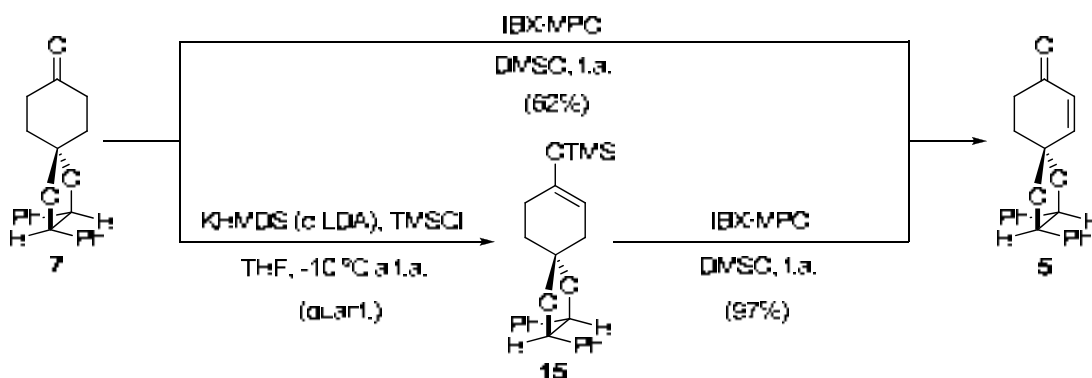
Esquema 22. Mecanisme postulat per la formació de ciclohexenona amb la metodologia de Nicolaou.

L'IBX, és un producte comercial que es pot preparar fàcilment a gran escala segons el protocol de Santagostino,⁹⁵ a partir de l'àcid *o*-iodobenzoic, per oxidació amb Oxone® en el si d'aigua (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesi de l'IBX.

Així, el tractament del monoacetal **7** amb les condicions de Nicolaou ens va permetre obtenir l'enona **5** desitjada amb un 62% de rendiment (Esquema 24), juntament amb un 5% de l'acetal de *p*-benzoquinona, **LXIII**. Tanmateix, quan l'oxidació amb IBX·MPO es realitza en l'èter silílic d'enol **15**, preparat de manera quantitativa mitjançant la reacció de **7** amb hexametildisilazà de potassi (KHMDS) i clorur de trimetil silil (TMSCl) en el si de THF, s'aconsegueix obtenir la ciclohexenona desitjada **5** amb un 97% de rendiment global (Esquema 24). Aquesta metodologia s'ha utilitzat amb èxit a escala de 10 grams.



Esquema 24. Síntesi de l'enona **5** per la metodologia de Nicolaou.

⁹⁵ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

2.3. Preparació de l'alcohol al·lílic 2

La darrera etapa en la preparació de l'alcohol al·lílic **2** és la reducció estereoselectiva del grup carbonil.

Com ja s'ha comentat, en el nostre grup d'investigació aquesta transformació s'havia dut a terme amb hidrur de bor i sodi (NaBH₄), obtenint-se amb un 95% de rendiment una barreja de diastereòmers 3:1 en favor de l'alcohol **2** (Taula 2, Exp. 1), del qual es poden obtenir fraccions molt enriquides mitjançant successives recristal·litzacions en èter/pentà. No obstant, aquestes presentaven problemes de reproductibilitat. Per tant, és evident la necessitat de buscar un agent reductor que millori la diastereoselectivitat de la reacció.

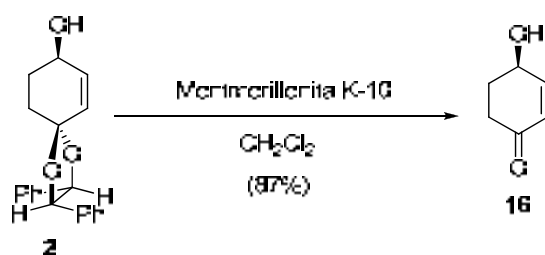
En primer lloc, atès que es tracta de la reducció d'una cetona α,β-insaturada, es va decidir realitzar-la segons el mètode de Luche, en presència de tricolorur de ceri (III) heptahidratat (CeCl₃·7H₂O).⁹⁶ Aquestes condicions permeten obtenir amb un 93% de rendiment una barreja 4:1, determinada per ¹H-RMN, dels dos alcohols diastereomèrics **2** i **6** (Exp. 2). Endemés, diferents variacions en el dissolvent polar pròtic, com ara l'ús d'isopropanol (iPrOH) o d'etanol (EtOH), va resultar en una pèrdua de diastereoselectivitat, obtenint-se una barreja de **2** i **6** amb una proporció de 2.2:1 i 2.6:1, respectivament.

La reducció del grup carbonil es pot apreciar en l'espectre d'¹H-RMN, per l'absorció a 4.28 ppm corresponent al protó H-8 i pel desplaçament dels senyals olefínics a camps més alts, δ 6.04 i 5.91 per H-6 i H-7 respectivament, per la pèrdua de conjugació.

L'assignació de la configuració absoluta del centre C-8 de l'alcohol **2**, s'ha dut a terme per correlació química. Els enantiòmers de la 4-hidroxi-2-ciclohexen-1-ona, **16**, són productes coneguts que han estat utilitzats com a precursors de la síntesi de diversos compostos biològic i farmacològicament actius.⁹⁷ Així doncs, la hidròlisi del grup acetal de **2** utilitzant l'argila àcida Montmorillonita K-10 en el si de clorur de metilè dona amb un 87% de rendiment l'isòmer dextrògir $\{[\alpha]_D^{+90.0} (c 0.2, CHCl_3); \text{lit.}^{97} [\alpha]_D^{+92.0} (c 1.0, CHCl_3)\}$ de configuració absoluta coneguda *R*, per tant, el nostre acetal presenta una configuració (2*R*,3*R*,8*R*) (Esquema 25).

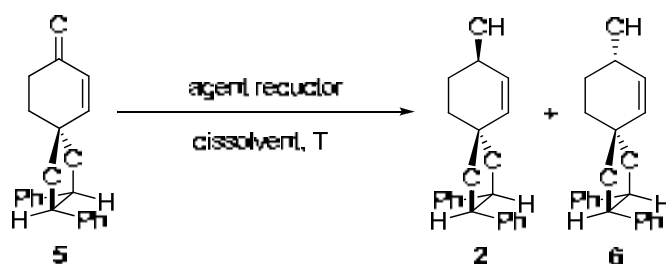
⁹⁶ Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.

⁹⁷ (a) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604. (b) Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17-19.



Esquema 25. Assignació de la configuració absoluta de C-8 de **2** per correlació química.

En tant que no s'havia aconseguit una diastereoselectivitat prou bona, calia continuar la recerca d'un agent reductor més diastereoselectiu, amb el que es va decidir realitzar un estudi de diferents reductors basats en bor o alumini, per tal de verificar quins factors influenciaven en el curs estereoquímic de la reacció (Taula 2).



EXP.	AGENT REDUCTOR	DISSOLVENT	T (°C)	RENDIMENT (%)	2 : 6 ^a
1	NaBH ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	0	95	3 : 1
2	NaBH ₄ , CeCl ₃ ·7H ₂ O	MeOH	0	93	4 : 1
3	LiBH ₄	THF	-78	99	2.6 : 1
4	NaBH ₃ CN	MeOH	-78	52	2.2 : 1
5	LiBHEt ₃ (super-hidur [®])	THF	-78	63	1.5 : 1
6	Li(sec-Bu) ₃ BH (L-Selectride [®])	THF	-78	63	4 : 1
7	catecolborà (CB)	THF	-78	33	3 : 1
8	(Ipc) ₂ BCl	neat	0	52	3.5 : 1
9	LiAlH ₄	èter	-78	99	4 : 1
10	(i-Bu) ₂ AlH (DIBAL-H)	THF	-78	71	4 : 1
11	LiAl(^t BuO) ₃ H	THF	-78	46	3 : 1

^a Relació determinada per ¹H-RMN.

Taula 2. Diferents reduccions realitzades sobre l'enona **5**.

En la taula s'observa com la diastereoselectivitat de la reducció no s'ha pogut millorar respecte la reducció de Luche. Els millors resultats s'han obtingut amb L-Selectride[®], LiAlH₄ i DIBAL-H (Exp. 6, 9 i 10), que produeixen una relació 4:1 entre ambdós possibles alcohols al·lílics. Cal remarcar també que l'augment

en la grandària de l'agent reductor no provoca necessàriament un augment en la diastereoselectivitat, fins i tot la disminueix, com és el cas del $\text{LiAl}(\text{tBuO})_3\text{H}$ (Exp. 11).

Aquests resultats suggereixen que l'acetal d'hidrobenzoïna està massa lluny del grup carbonil per dirigir l'estereoselectivitat de la reducció, o que l'enona **5** adopta una conformació en que s'evita que l'hidrobenzoïna hi participi de manera determinant. Per tant, es va decidir utilitzar altres metodologies de reducció que permetessin induir asimetria en el nou centre estereogènic format, mitjançant l'utilització d'auxiliars quirals externs.

L'any 1987, Corey, Bakshi i Shibata, van descriure un protocol per dur a terme la reducció d'un grup carbonil de manera enantioselectiva, mitjançant l'ús d'oxazaborolidines quirals com a catalitzadors (Figura 22).⁹⁸

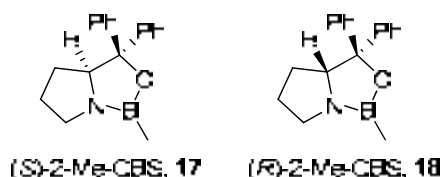


Figura 22. Oxazaborolidines quirals utilitzades en la reducció de Corey-Bakshi-Shibata (CBS).

En aquesta metodologia s'utilitza un reductor tipus borà en quantitats estequiomètriques, mentre que l'oxazaborolidina actua com auxiliar quiral, coordinant-se al borà per mitjà del parell electrònic de l'àtom de nitrogen i, al mateix temps, a l'oxigen del carbonil a través de l'àtom de bor (Figura 23).

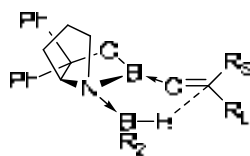


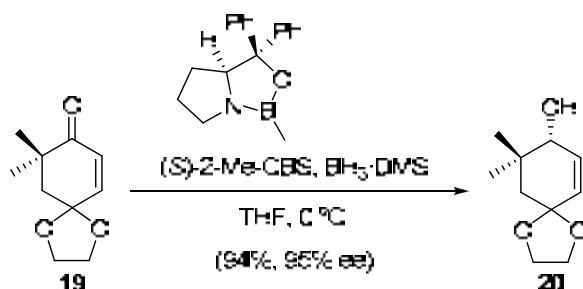
Figura 23. Coordinació de l'oxazaborolidina quiral al borà i al compost carbonílic.

En la literatura es poden trobar diferents treballs on es realitza una reducció de CBS en ciclohexanones α,β -insaturades amb un grup acetal,⁹⁹ presentant, en tots els casos, un substituent en la posició α -carbonílica, que és un requeriment necessari, segons Corey i col., per tal de que es pugui produir una estereodiferenciació efectiva,^{98b} com per exemple en la reducció

⁹⁸ (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012, i referències citades en ell. (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

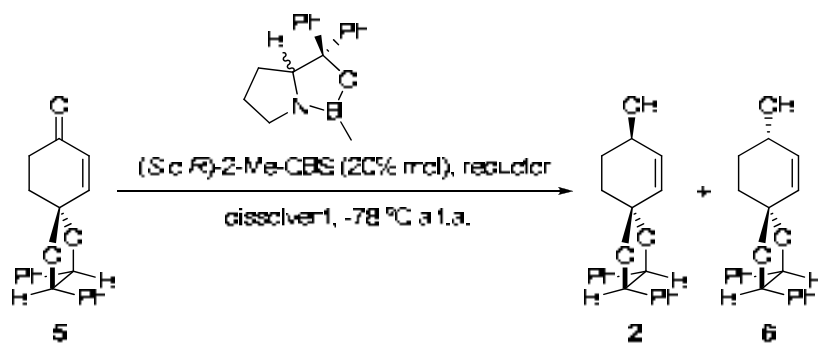
⁹⁹ (a) Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. (b) Corey, E. J.; Kigoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5025-5028.

enantioselectiva de la ciclohexenona **19** per donar l'alcohol al·lilic **20** amb un 94% de rendiment i un excés enantiomèric (ee) del 95% (Esquema 26).^{99a}



Esquema 26. Reducció de CBS d'una ciclohexenona cíclica per Myers i col. (2005).

En el nostre cas, tot i no disposar de cap substituent en posició α , es va decidir provar la reducció de CBS per tal d'obtenir l'alcohol al·lilic **2** (Taula 3).



EXP.	AGENT REDUCTOR	DISSOLVENT	RENDIMENT (%)	2 : 6 ^a
1	$BH_3 \cdot SMe_2$ (<i>R</i>)-2-Me-CBS, 18	THF	99	1 : 1
2	$BH_3 \cdot SMe_2$ (<i>S</i>)-2-Me-CBS, 17	THF	98	3 : 1
3	Catecolborà (<i>S</i>)-2-Me-CBS, 17	Toluè	52	6 : 1
4	Catecolborà (<i>S</i>)-2-Me-CBS, 17	CH_2Cl_2	90	8 : 1
5	Catecolborà (<i>R</i>)-2-Me-CBS, 18	CH_2Cl_2	95	1 : 1

^a Relació determinada per 1H -RMN.

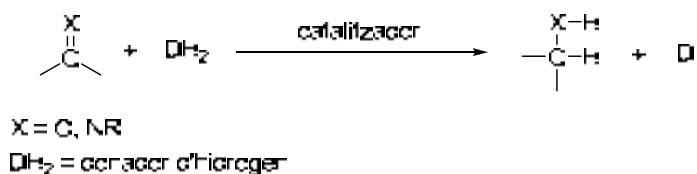
Taula 3. Reducció de CBS de l'enona **5**.

Com es pot observar en la taula, els resultats obtinguts són bastants dispars. Per una banda, el més destacable és la gran diferència dels resultats assolits pels dos enantiòmers de l'oxazaborolidina. Així, mentre l'enantiòmer (*S*)-

17, és capaç de diferenciar entre les dues cares del grup carbonil de manera efectiva (Exp. 2, 3 i 4), l'enantiòmer (*R*)-**18**, dóna un clar exemple de *mismatching* entre la configuració de l'oxazaborolidina i el del substrat, el que resulta en una nul·la diastereoselectivitat (Exp. 1 i 5). D'altra banda, el reductor estequiomètric també juga un paper determinant en l'estereoselectivitat. Així, l'ús de reductors més voluminosos, com el catecolborà, dóna una diastereoselectivitat més gran que reductors menys voluminosos, com és el cas del borà (Exp. 3 i 4).

Cal destacar la relació diastereomèrica de 8:1 aconseguida en utilitzar **17** i catecolborà en CH₂Cl₂ (Exp. 4), donat que supera en gran mesura a d'altres reduccions de CBS sobre enones cícliques sense substituent en la posició α. En aquesta reacció, l'acetal d'hidrobenzoïna deu jugar un paper important en la discriminació de les cares proquirals de la cetona quan s'utilitza l'oxazaborolidina (*S*)-**17**.

Tot i l'augment aconseguït en la diastereoselectivitat de la reducció, es requereix d'una recristal·lització en èter/pentà per obtenir fraccions enriquides de l'alcohol **2** amb una relació diastereomèrica al voltant de 16:1. Així doncs, es va decidir provar la reducció de l'enona **5** mitjançant un procés d'Hydrogenació per Transferència Asimètrica (ATH), en la que es "transfereix" un equivalent d'hidrogen, provinent d'una font donadora d'hidrogen (per exemple, 2-propanol o àcid fòrmic), per acció d'un catalitzador basat en Ruteni (Esquema 27).¹⁰⁰



Esquema 27. Hidrogenació per Transferència Asimètrica (ATH).

L'any 1995, Noyori i col., varen publicar una metodologia general per portar a terme la reacció d'ATH, mitjançant catalitzadors quirals de ruteni, d'una manera molt efectiva.¹⁰¹ Es tracta de complexes de ruteni que tenen com a lligand una diamina quiral monotosilada i un anell aromàtic de *p*-cimè (η^6) (Figura 24).

¹⁰⁰ Moore, J. C.; Pollard, D. J.; Kosjek, B.; Devine, P. N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1412-1419.

¹⁰¹ Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.

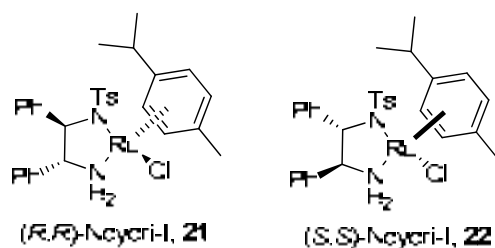
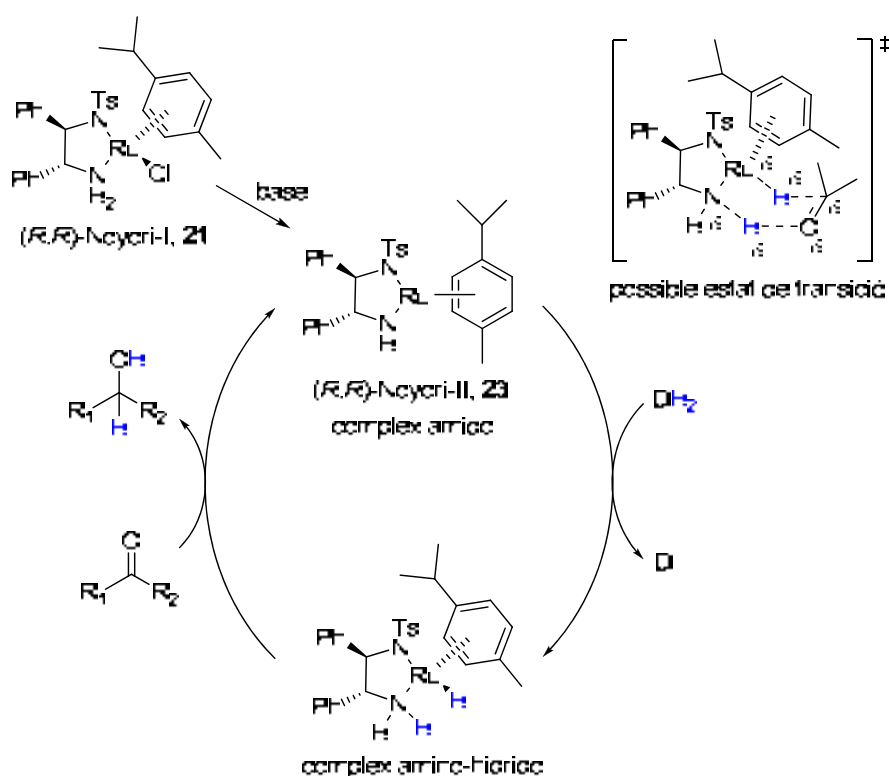


Figura 24. Estructura dels catalitzadors de Noyori.

El mecanisme d'ATH consisteix, en primer lloc, en la formació de l'espècie catalítica del catalitzador ruteni, (R,R) -Noyori-II, **23**, amb 16 electrons a la capa de valència, a partir d' (R,R) -Noyori-I, **21**, per acció d'una base. Aleshores, el complex **23** deshidrogena el donador d'hidrogen (DH_2) per formar el complex amino-hidrido, el qual "transfereix" l'hidrogen adquirit a la cetona corresponent per formar l'alcohol desitjat d'una manera estereoselectiva (Esquema 28).¹⁰²

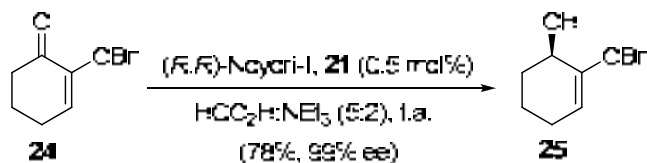


Esquema 28. Mecanisme de la hidrogenació per transferència asimètrica.

A la literatura s'han trobat treballs en què es realitza la hidrogenació per transferència asimètrica sobre ciclohexanones α,β -insaturades amb un

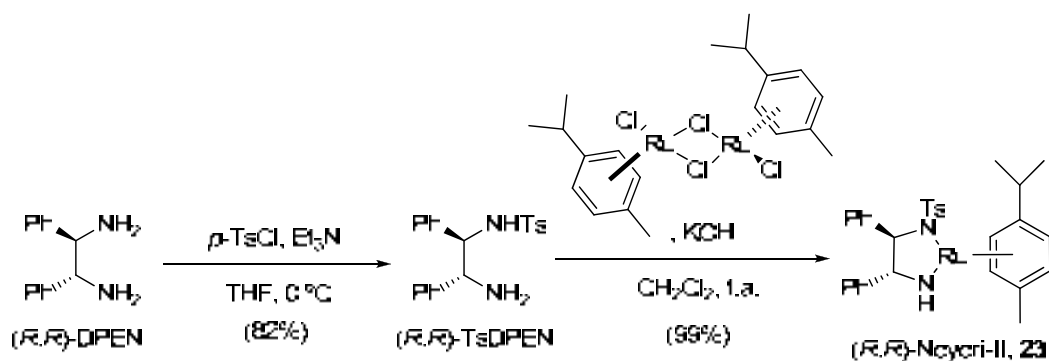
¹⁰² (a) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308. (b) Gladiani, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236. (c) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739. (d) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102. (e) Fijii, A.; Hashiguchi, S.; Nobuyuki, U.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.

substituent en la posició α carbonílica, amb molt bons excessos enantiomèrics utilitzant el catalitzador **21** (Esquema 29).¹⁰³



Esquema 29. Reducció de la ciclohexenona amb la reacció ATH, Peach i col. (2006).

Es va decidir, doncs, aplicar aquesta metodologia en la reducció de l'enona **5** utilitzant el catalitzador (R,R) -Noyori-I **21**, que malgrat ser comercial, es va optar per sintetitzar-lo seguint el procediment de Baldwin i col.,¹⁰⁴ en què directament s'obté l'espècie catalítica, (R,R) -Noyori-II **23** (Esquema 30). La seva síntesi parteix de la (R,R) -1,2-difeniletildiamina, (R,R) -DPEN, sobre la que es realitza una reacció de tosiliació selectiva d'un dels dos grups amino, per obtenir l'amina (R,R) -TsDPEN. Seguidament, la reacció en medi bàsic del lligand quiral amb el dímer del dicloro(*p*-cimè)ruteni (II), permet obtenir l'espècie catalítica Noyori-II **23** amb un rendiment global del 81%.

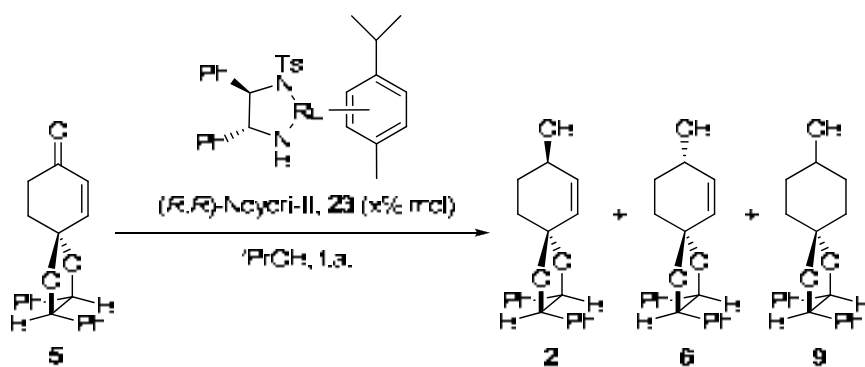


Esquema 30. Síntesi del catalitzador (R,R) -Noyori-II, **23**.

Així doncs, es va dur a terme un estudi de la reacció d'ATH sobre l'enona **5** en el si d'isopropanol, el qual té la doble funció de dissolvent i font d'hidrogen (Taula 4).

¹⁰³ Peach, P.; Cross, D.; Kenny, J.; Mann, I.; Houson, I.; Campbell, L.; Walsgrove, T.; Wills, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1864-1876.

¹⁰⁴ Kirkham, J. E.; Courtney, T. D.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219-7232.



EXP.	5 (M)	23 (x% mol)	RENDIMENT (%)		2 : 6 ^a
			2+6	9	
1	0.07	6	----	100	----
2	0.07	1	46	54	24 : 1
3	0.15 ^b	1	50	50	24 : 1
4	0.15	0.2	59	41	24 : 1

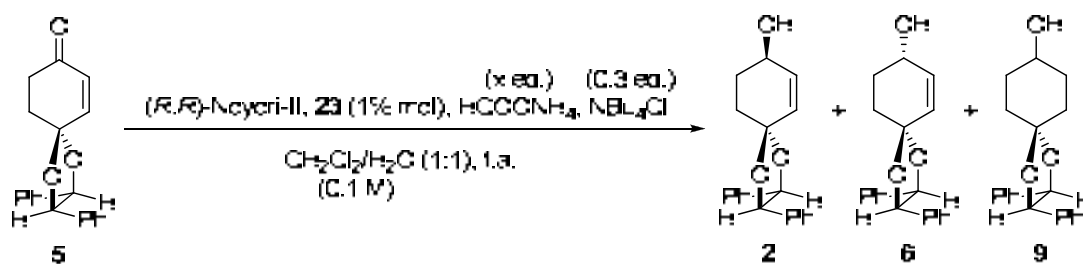
^a Relació determinada per 1H -RMN. ^b Realitzada a 0 °C.

Taula 4. Proves realitzades en la hidrogenació per transferència asimètrica.

La dada més important que s'extreu d'aquestes proves (en la que s'ha variat la concentració d'enona i la quantitat de catalitzador) és que la reducció de l'enona **5** succeeix de forma molt diastereoselectiva, obtenint-se una proporció dels alcohols al·lílics **2** i **6** de 24:1, determinat per 1H -RMN. Cal destacar que aquesta relació diastereomèrica ja és més gran que la que es podia obtenir en la primera recristal·lització (16:1), quan es realitzava la reducció de CBS. No obstant, en les condicions emprades també s'hidrogena el doble enllaç, obtenint-se en tots els casos el derivat ciclohexànic **9**, probablement pel fet que el dissolvent (isopropanol) és també la font d'hidrogen. Per tant, controlant el número d'equivalents disponibles d'hidrogen, es podrà evitar la formació de **9**.

Per aquest motiu es va decidir utilitzar com a font d'hidrogen el format d'amoni ($HCOONH_4$), en el si d'un sistema bifàsic CH_2Cl_2/H_2O (1:1), segons la metodologia descrita per Cossy i col. (Taula 5).¹⁰⁵

¹⁰⁵ Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 1864-1880.



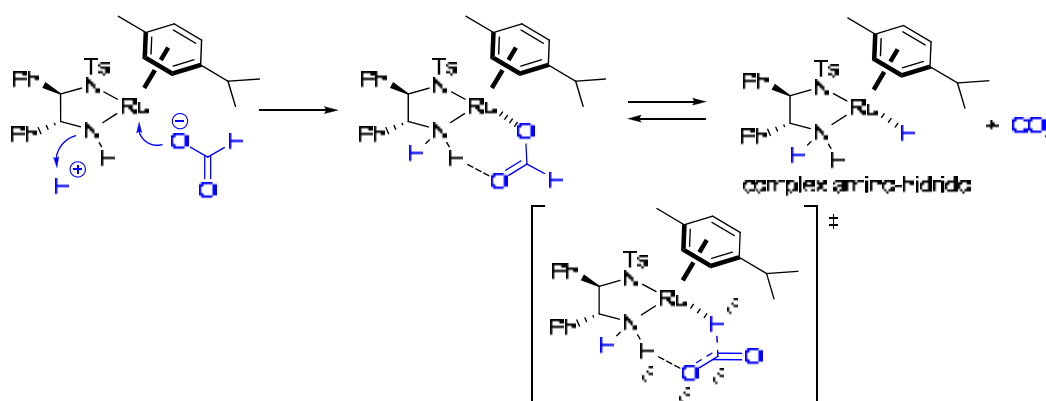
EXP.	HCOONH ₄ (x eq.)	RENDIMENT (%)		2 : 6 ^a
		2+6	9	
1	10	93	7	24 : 1
2	5	95	4	24 : 1
3	4	95	----	24 : 1
4	2	84	----	24 : 1

^a Relació determinada per ¹H-RMN.

Taula 5. Hidrogenació per transferència asimètrica amb els equivalents d'hidrogen controlats.

Els resultats obtinguts de les diferents proves indiquen que la utilització de 4 equivalents de formiat amònic com a font d'hidrogen (Exp. 3), és idoni per a preparar l'alcohol al·lilic **2** amb bon rendiment i de manera pràcticament diastereoselectiva.

El mecanisme mitjançant el qual el formiat amònic “transfereix” una molècula d'hidrogen al complex de ruteni **23**, consisteix en una primera coordinació de l'anió formiat amb el Ru juntament amb la protonació de l'amina del lligand quiral. Aleshores, un procés de descarboxilació dóna lloc al complex amino-hidrido, on ja s'ha “transferit” la molècula d'hidrogen (Esquema 31).^{102a}



Esquema 31. Mecanisme postulat per la transferència d'una molècula d'hidrogen mitjançant formiat.

En la següent figura, es mostra l'evolució de la diastereoselectivitat en la reducció de l'enona **5**, des de la reducció de Luche, fins a la Hidrogenació per Transferència Asimètrica (Figura 25).

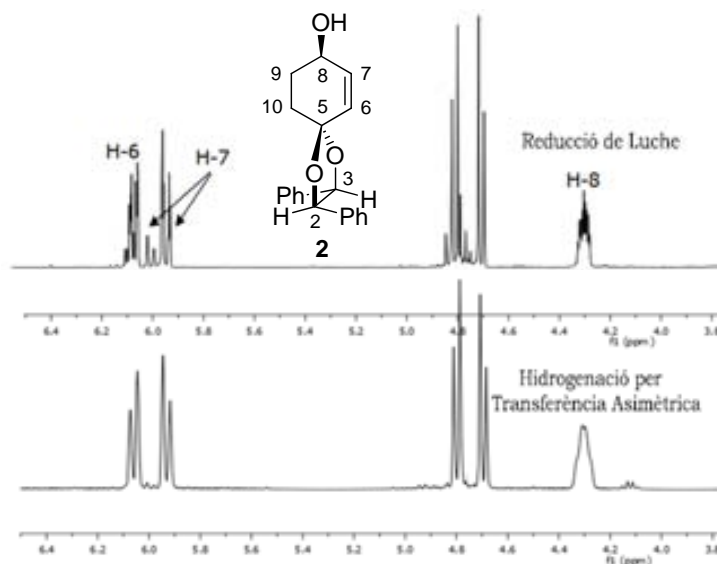
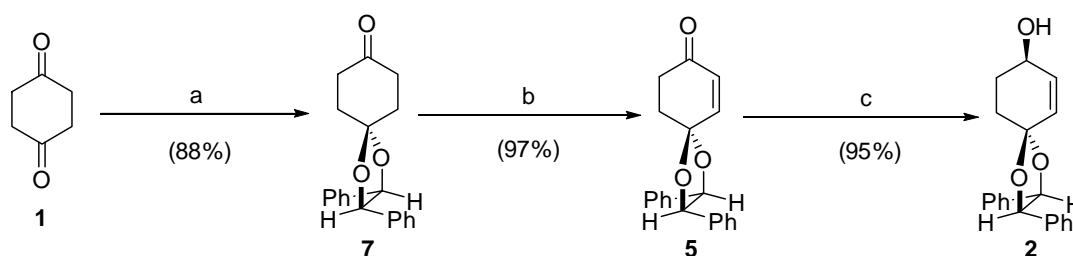


Figura 25. Detall de l'espectre d'¹H-RMN de l'alcohol **2** obtingut en diferents reduccions.

En resum, s'ha assolit l'objectiu de preparar l'alcohol al·lilic **2** d'una manera diastereoselectiva i a escala multigram, a partir de la 1,4-ciclohexandiona, en tres passos sintètics i un 81% de rendiment global (Esquema 32).



Reactius: (a) (*R,R*)-hidrobenzoïna, PPTS, benzè, reflux; (b) (i) KHMDS, TMSCl, THF, -10 °C a t.a. (ii) IBX-MPO, DMSO, t.a.; (c) **23** (1% mol), HCOONH₄, NBu₄Cl, CH₂Cl₂/H₂O (1:1), t.a.

Esquema 32. Síntesi de **2** des de la 1,4-ciclohexandiona, **1**.

3. Síntesi enantioselectiva de la ciclohexenona **16**

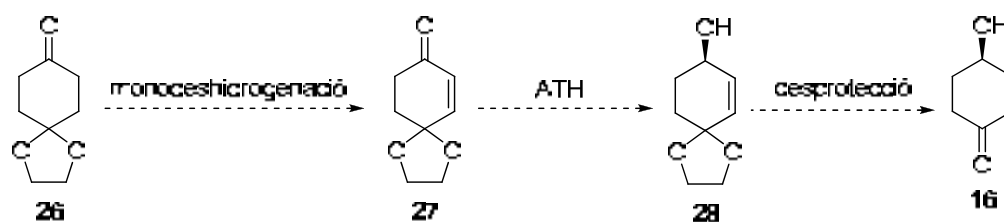
Com ja s'ha esmentat, la 4-hidroxi-2-ciclohexen-1-ona, **16**, és un important intermedi sintètic que s'ha utilitzat en la preparació de diversos productes bioactius com els agents antiolesterol compactina i ML-236A,^{97a} l'immunosupressor FK-506^{97b} o els compostos amb activitat antibiòtica i antitumoral epiepoformina, epiepoxidona i bromoxona.¹⁰⁶

En la literatura hi ha nombroses síntesis descrites d'ambdós enantiòmers de **16** o dels seus derivats *O*-protegits.¹⁰⁷ No obstant, la majoria d'aquestes són poc eficients, ja que consten d'un elevat nombre d'etapes amb baixos rendiments globals o una baixa enantioselectivitat. Per tant, la síntesi enantioselectiva de **16** continua sent un repte.

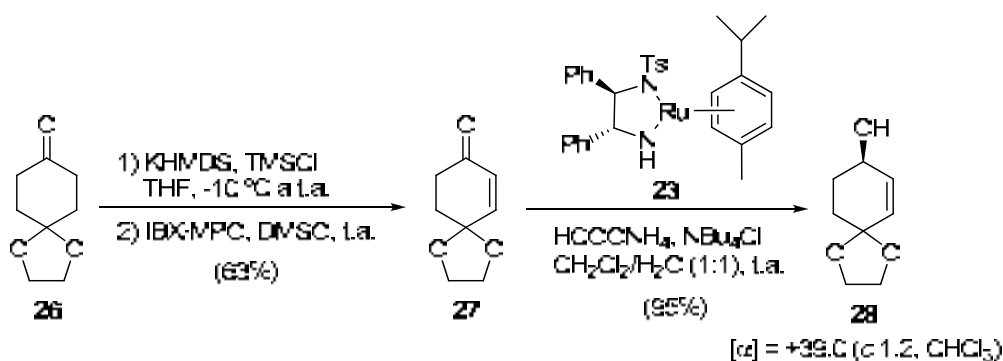
Atès que la hidrogenació per transferència asimètrica (ATH) és, formalment, una reducció enantioselectiva, es va plantejar la seva utilització en la síntesi de la (4*R*)-hidroxi-2-ciclohexen-1-ona, **16**, a partir del monoacetal comercial d'etilenglicol de la 1,4-ciclohexandiona, **26** seguint la seqüència mostrada en l'Esquema 33.

¹⁰⁶ Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1773-1780.

¹⁰⁷ (a) O'Byrne, A.; Murray, C.; Keegan, D.; Palacio, C.; Evans, P.; Morgan, B. S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 539-545. (b) Dickmeiss, G.; De Sio, V.; Udmark, J.; Poulsen, T. B.; Marcos, V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6650-6653. (c) Bayón, P.; Marjanet, G.; Toribio, G.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3486-3491. (d) Nising, C. F.; Ohnemüller, U. K.; Bräse, S. *Synthesis* **2006**, 2643-2645. (e) Bickley, J. F.; Evans, P.; Meek, A.; Morgan, B. S.; Roberts, S. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 355-362. (f) Staben, S. T.; Linghu, X.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658-12659. (g) Fudickar, W.; Vorndran, K.; Linker, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10639-10646. (h) Morgan, B. S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2807-2809. (i) Demir, A. S.; Sesenoglu, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2021-2023. (j) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1494-1496. (k) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473-4483. (l) Witschel, M. C.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **1997**, 107-112. (m) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.-J.; Matsumura, K.; Irakiya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 288-290. (n) Gebauer, O.; Brückner, R. *Liebigs Ann.* **1996**, 1559-1563. (o) Marchand, A. P.; Xing, D.; Wang, Y.; Bott, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2709-2714. (p) Chang, S.; Heid, R. M.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 669-672. (q) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665. (r) Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Garrido, M.; Ruiz, M. P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6653-6656. (s) Audia, J. E.; Boisvert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738-3740. (t) Trost, B. M.; Romero, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.

Esquema 33. Síntesi enantioselectiva de **16** proposada.

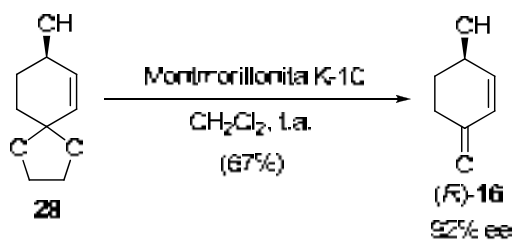
La síntesi comença amb la reacció de monodeshidrogenació de **26**, segons la metodologia de Nicolaou.¹⁰⁸ Així, el tractament de **26** amb KHMDS i TMSCl, i posterior oxidació l'èter silílic format amb IBX·MPO, permet obtenir amb un 63% de rendiment la ciclohexenona desitjada **27** (Esquema 34). Aquest baix rendiment s'ha atribuït a l'elevada volatilitat del producte.

Esquema 34. Síntesi enantioselectiva de **28**.

La reducció enantioselectiva del grup carbonil de **27** amb el catalitzador de Noyori **23**, s'ha portat a terme amb 4 equivalents de HCOONH₄, en el si d'un sistema bifàsic CH₂Cl₂/H₂O (1:1) i en presència de NBu₄Cl, obtenint-se amb un 95% de rendiment (considerant el producte de partida recuperat), l'alcohol al·lílic **28**, el qual va donar un valor de rotació específica de [α]= +39.0 (c 1.2, CHCl₃). A la literatura apareix descrit l'enantiòmer levògir de **28** caracteritzat per una rotació específica de [α]= -40.5 (c 1.24, CHCl₃).¹⁰⁶ Així doncs, es pot dir que la reacció de transferència d'hidrogen ha transcorregut de manera enantioselectiva.

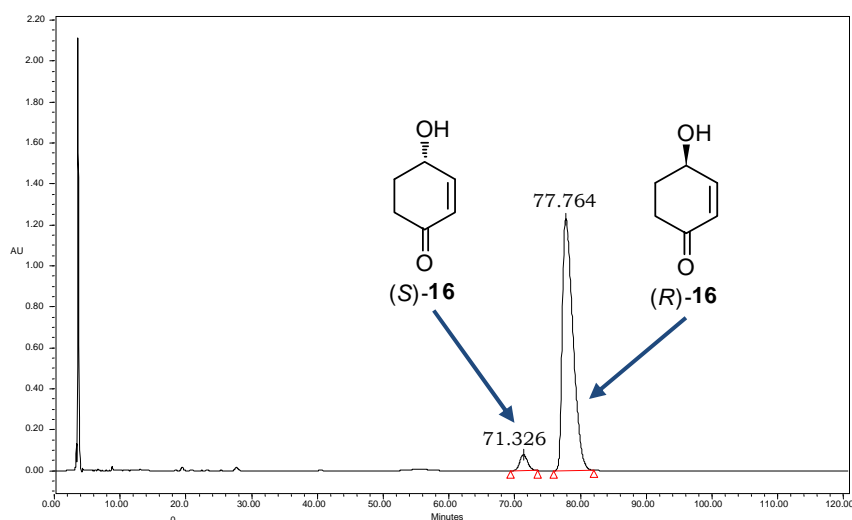
Finalment, la reacció d'hidròlisi de **28** mitjançant l'argila àcida Montmorillonita K-10 en el si de diclorometà, dona l'enona **16** amb un 67% de rendiment (Esquema 35).

¹⁰⁸ Kerr, W. J.; McLaughlin, M.; Morrison, A.; Pauson, P. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2945-2948.



Esquema 35. Hidròlisi de l'acetal de **28**.

La puresa enantiomèrica de l'enona **16** sintetitzada, s'ha determinat mitjançant cromatografia de líquids d'alta pressió quiral (CHPLC) utilitzant una columna Daicel Chiralpak IC (0.46 cm x 25 cm), fase mòbil hexà/isopropanol (97:03) i velocitat de flux 1 ml/min (Figura 26).



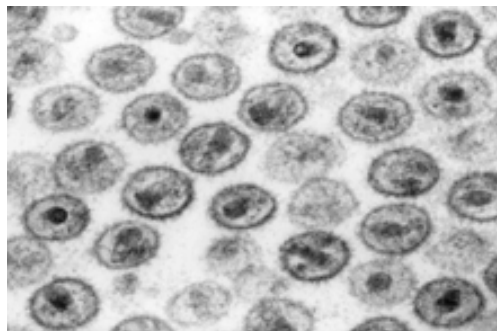
	Temps de retenció (min)	Àrea	% Àrea
(S)- 16	71.326	5358040	3.69
(R)- 16	77.764	139846321	96.31

Figura 26. Cromatografia de Líquids d'Alta Pressió Quiral (CHPLC) de **16**.

El resultat ens indica que l'enona (*R*)-**16** s'obté amb un 92% d'excés enantiomèric (ee), que es correspon amb l'excés diastereomèric (de) que s'aconsegueix en la reducció de l'enona **5**.

Així doncs, s'ha portat a terme una seqüència sintètica alternativa per a preparar (*R*)-**16** en tres etapes, amb un 40% de rendiment global i un 92% d'excés enantiomèric, que competeix positivament amb les aproximacions sintètiques existents.

***III. Síntesi enantiodivergent de
nucleòsids 4'-hidroxi-
ciclohexènics***



virus d'immunodeficiència humana (VIH)

1. Introducció i objectius

Com s'ha comentat en l'apartat d'Introducció, en la literatura hi ha exemples descrits de diferents seqüències sintètiques per preparar anàlegs ciclohexènics de nucleòsids en forma enantiopura, excepte pels anàlegs 4'-hidroxiciclohexènics, **V** (Figura 27).

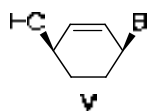
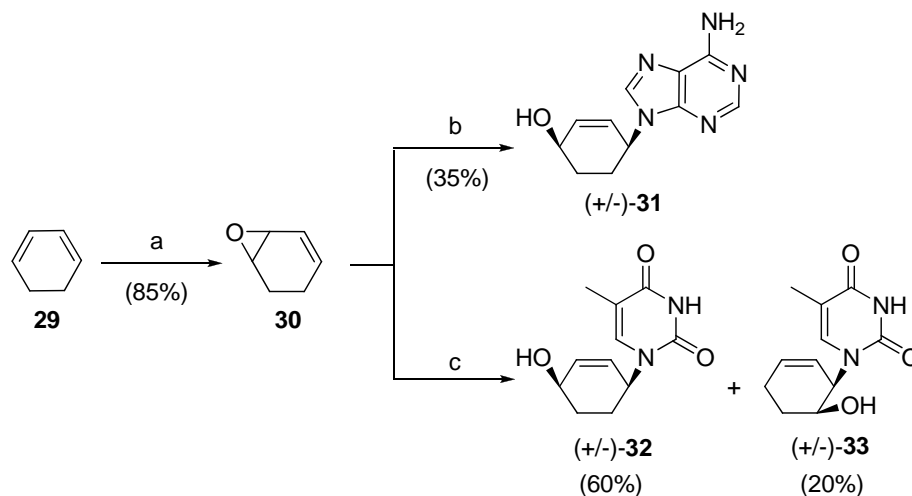


Figura 27. Estructura dels anàlegs 4'-hidroxiciclohexènics de nucleòsids.

D'aquests tipus d'anàlegs n'existeixen tres síntesis racèmiques. La primera síntesi, realitzada per Borchardt i col. l'any 1992 (Esquema 36),^{66c} consisteix en la síntesi del derivat 4'-hidroxiciclohexènic d'adenina, **31**, a través de la monoepoxidació del ciclohexandiè, **30**, i posterior introducció de l'adenina amb una reacció de Tsuji-Trost, per obtenir el compost racèmic **31** amb un 30% de rendiment global. En l'article no s'especifica cap prova de la seva activitat antivírica.

La segona síntesi, publicada per Arango i col. l'any 1993,^{66b} descriu l'obtenció de diferents anàlegs hidroxiciclohexènics de timina, seguint la mateixa seqüència proposada per Borchardt a través de l'epòxid **30** i introducció de la timina mitjançant una reacció de Tsuji-Trost, per obtenir l'anàleg racèmic de la

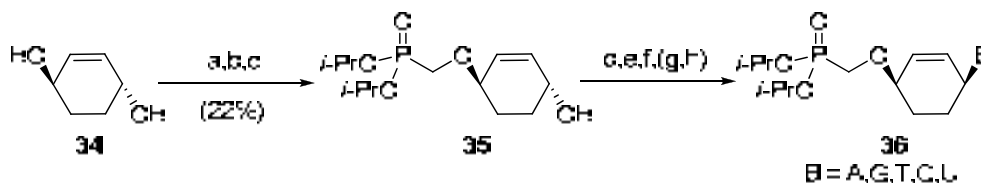
4'-hidroxiciclohexenil timina, **32**, amb un 51% de rendiment global (Esquema 36). Tampoc s'hi especifica cap activitat biològica significativa.



Reactius: (a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C; (b) [(*i*-C₃H₇O)₃P]₄Pd, adenina, THF/DMSO; (c) Pd(PPh₃)₄, timina, THF/DMSO.

Esquema 36. Síntesis racèmiques publicades d'anàlegs 4'-hidroxiciclohexènics.

Finalment, Herdewijn i col. varen publicar l'any 1995^{66a} la síntesi racèmica de nucleòtids 4'-hidroxiciclohexènics (Esquema 37). L'estratègia descrita parteix de l'1,4-*trans*-ciclohexendiol, **34**, en el que es realitza una protecció selectiva d'un dels grups hidroxil en forma de tritil, seguida d'una reacció de substitució nucleòfila per introduir el grup metilfosfonat i posterior hidròlisi àcida del grup tritil per obtenir l'alcohol **35**. La introducció en **35** de les diferents bases (A, G, T, C, U) es realitza per mitjà de la reacció de Mitsunobu per obtenir els diferents nucleòtids tipus **36** amb rendiments globals entre el 5 i el 12%.

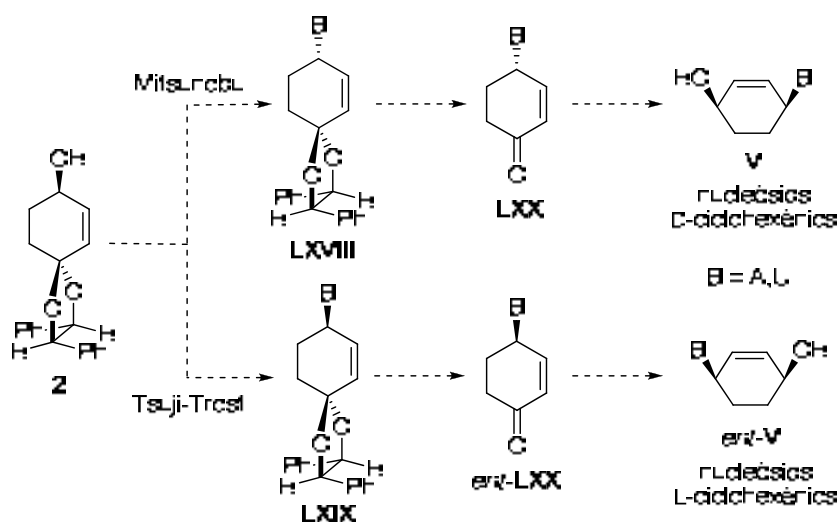


Reactius: (a) Ph₃CCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; (b) (*i*-PrO)₂POCH₂OTs, NaH, DMF; (c) 80% AcOH; (d) *N*³-benzoïltimina/*N*³-benzoïluracil/2-amino-6-cloropurina/*N*⁶-benzoïladenina, PPh₃, DEAD, dioxà; (e) per T, U i A: NH₃, MeOH; (f) per G: CF₃COOH/H₂O (3:1); per C des d'U: (g) POCl₃, 1,2,4-triazole, Et₃N, CH₃CN; (h) NH₄OH, dioxà.

Esquema 37. Síntesi racèmica de nucleòtids 4'-hidroxiciclohexènics.

Així doncs, ens varem plantejar el repte de desenvolupar una metodologia sintètica que ens permetés l'obtenció d'anàlegs de nucleòsids del tipus 4'-

hidroxiciclohexènics en forma enantiopura, mitjançant una síntesi asimètrica (Esquema 38).



Esquema 38. Ruta sintètica prevista cap als dos enantiòmers de **V**.

Aquesta ruta sintètica comença a partir de **2** amb la introducció de la base nitrogenada (adenina i uracil) mitjançant dues metodologies diferents: (i) reacció de Mitsunobu per donar **LXVIII**, a través d'una inversió de configuració, i (ii) reacció de Tsuji-Trost, amb retenció de configuració, per obtenir **LXIX**. La subseqüent hidròlisi de l'acetal d'hidrobenzoïna en els dos epímers ens ha de portar a l'obtenció dels dos enantiòmers de la ciclohexenona **LXX**. Finalment, la reducció estereoselectiva del grup carbonil conduirà als nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics **V** enantiomèricament purs (Esquema 38).

2. Síntesi dels nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics

2.1. Introducció de la base nitrogenada

Generalment, la incorporació de la base nitrogenada és el pas clau en la síntesi de qualsevol tipus de nucleòsid. En el cas dels anàlegs carbocíclics de nucleòsids, s'han establert diferents metodologies per dur a terme aquest acoblament.^{54,59}

Per derivats ciclohexànics i ciclohexènics de nucleòsids la metodologia més utilitzada és la reacció de Mitsunobu,^{63,66a,69,70,71,109} ja que la incorporació de la base nitrogenada es realitza directament sobre l'alcohol, sense que s'hi hagi de fer cap transformació addicional. Tanmateix, la reacció de Tsuji-Trost, que requereix un carbonat o un acetat al·lilic per dur a terme l'acoblament de la base nitrogenada, també ha estat utilitzada en diferents síntesis d'anàlegs ciclohexènics.^{66b,67,68,110} Altres procediments que s'han utilitzat per a la introducció de la base nitrogenada han estat l'addició tipus Michael,^{62b} el desplaçament d'un grup hidroxil activat per S_N2,¹¹¹ l'obertura d'un epòxid,^{62c} o la construcció de la base nitrogenada a partir d'una amina.¹¹²

Considerant que el substrat en el que es durà a terme la introducció de la base nitrogenada és l'alcohol al·lilic **2**, les dues metodologies escollides per l'acoblament de la base amb diastereoselectivitat complementària són la reacció de Mitsunobu i la reacció de Tsuji-Trost.

2.1.1. Reacció de Mitsunobu

La metodologia de Mitsunobu fou introduïda l'any 1981¹¹³ com una eina de treball important en síntesi orgànica.¹¹⁴

Inicialment, es va decidir provar aquest tipus de reacció en el derivat ciclohexànic **9** (Esquema 39), fàcilment preparat a partir de l'acetal **7** per reacció amb NaBH₄ en el si de metanol. En primer lloc, es va assajar la introducció de la base 6-cloropurina, precursora de l'adenina, utilitzant azodicarboxilat de diisopropil (DIAD) i trifenilfosfina en el si de THF. En aquestes condicions s'obté el derivat *N*9 de 6-cloropurina **37**, amb un 47% de rendiment, juntament amb el compost ciclohexènic **38**, amb un 20% de rendiment.

¹⁰⁹ (a) Barral, K.; Courcambeck, J.; Pèpe, G.; Balzarini, J.; Neyts, J.; De Clercq, E.; Camplo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 450-456. (b) Wang, J.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Soeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736-745.

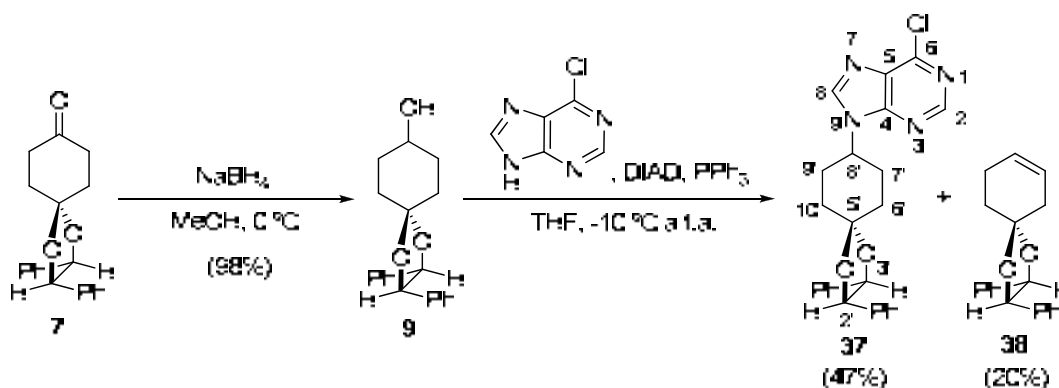
¹¹⁰ (a) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875-1916. (b) Trost, B.M.; Madsen, R.; Guile, S. D.; Brown, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5947-5956.

¹¹¹ Schaeffer, H. J.; Vince, R. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 15-20.

¹¹² Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E.; Terán, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 473-478.

¹¹³ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

¹¹⁴ Reviews: (a) Swamy, K. C.; Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. (b) But, T. Y.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-1355.



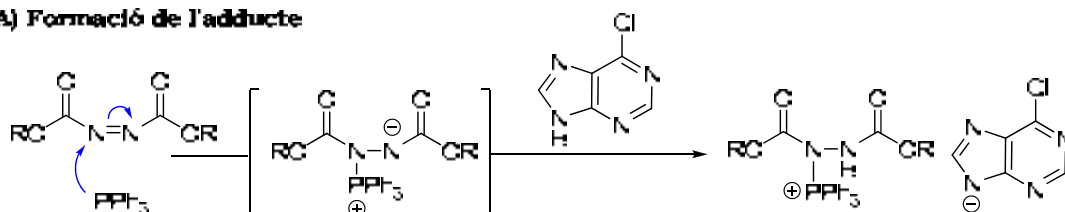
Esquema 39. Síntesi del derivat ciclohexànic de 6-cloropurina, **37**.

En l'espectre de ^1H -RMN del derivat de 6-cloropurina **37**, s'observa la presència de dos singlets a δ 8.76 i 8.24, corresponents als protons H-2 i H-8 de la base nitrogenada. Així mateix, el senyal del multiplet a δ 4.75, corresponent a H-8', s'ha desplaçat 1 ppm a camps més baixos respecte de **9**, amb el que es corrobora la introducció de la base nitrogenada.

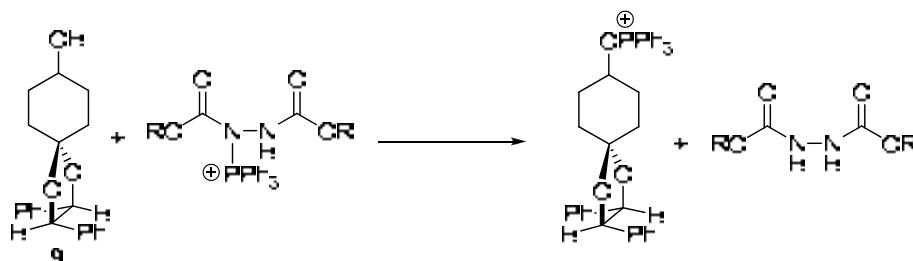
Per altra banda, l'assignació de la regioquímica *N9* o *N7* es pot determinar mitjançant la correlació ^1H - ^{13}C a llarga distància, *Heteronuclear Multiple Bond Connectivity* (HMBC), donat que permet visualitzar, un cop s'han identificat tots els senyals dels espectres de RMN de protó i carboni, quin àtom està situat a dos i tres enllaços. Així, la presència de pic creuat en l'espectre HMBC de **37** entre el protó H-8' i el carboni C-4, estableix una regioquímica *N9* per al compost **37**.

La formació del derivat ciclohexènic **38** es pot explicar considerant el mecanisme de la reacció de Mitsunobu, que comença amb la formació d'un adducte entre l'azoderivat i la trifenilfosfina, el qual, per reacció àcid-base, forma un parell iònic amb el nucleòfil per desprotonació d'aquest. Aleshores, l'adducte de trifenilfosfina-azoderivat activa l'alcohol tot formant-se un derivat d'oxifosfoni. Llavors, l'atac del nucleòfil via $\text{S}_{\text{N}}2$, es produeix amb inversió de configuració, tot perdent-se una molècula d'òxid de trifenilfosfina. Però si el nucleòfil no pot realitzar la substitució, succeeix una reacció d'eliminació per donar el producte ciclohexènic (Esquema 40).

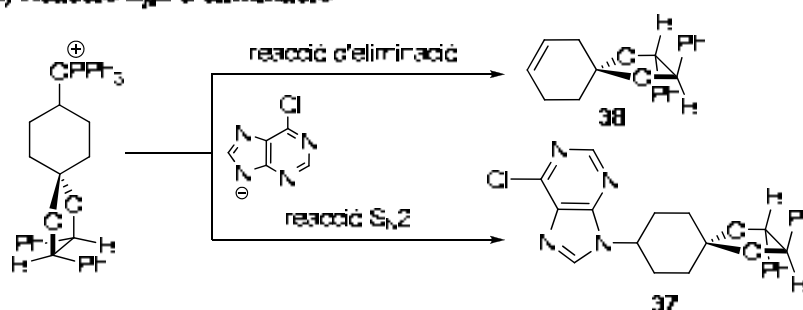
A) Formació de l'adducte



B) Activació de l'alcohol



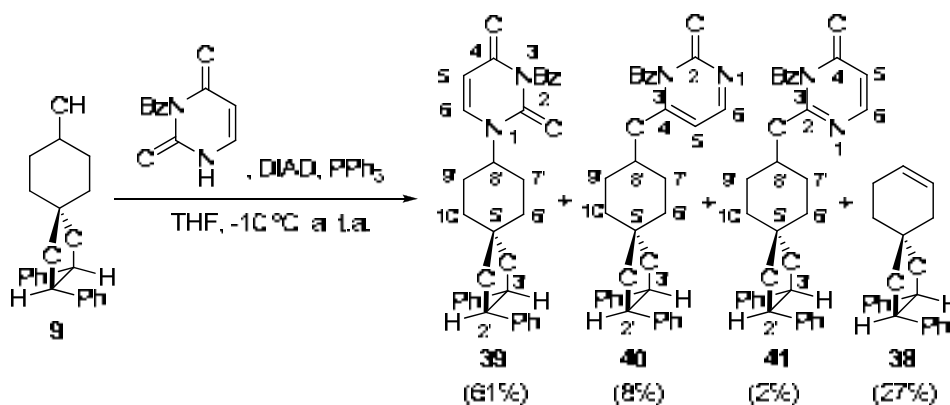
C) Reacció S_N2 o eliminació



Esquema 40. Mecanisme de la reacció de Mitsunobu.

L'altra base que es va provar va ser l'*N*3-benzoïluracil, base pirimidínica sintetitzada des de l'uracil seguint el procediment descrit per Reese i col.,¹¹⁵ que consisteix en la dibenzoïlació de l'uracil i posterior hidròlisi selectiva del grup benzoïl de la posició *N*1. En aquest cas, la reacció de **9** amb *N*3-benzoïluracil, en presència de DIAD i trifenilfosfina en THF, dona una mescla de quatre productes: l'adducte desitjat d'*N*1-alkilació **39** amb un 61% de rendiment, l'adducte d'*O*4-alkilació **40** amb un 8% de rendiment, l'adducte d'*O*2-alkilació, **41** amb un 2% de rendiment, i el derivat ciclohexènic **38** amb un 27% de rendiment (Esquema 41).

¹¹⁵ Frieden, M.; Giraud, M.; Reese, C. B.; Song, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2827-2832.



Esquema 41. Síntesi del derivat ciclohexànic d'*N*3-benzoiluracil **39**.

En la literatura es troben exemples on es descriu l'obtenció de productes d'*O*-alquilació en la reacció d'acoblament de diferents bases pirimidíniques en condicions de Mitsunobu.^{66a,116} La formació d'aquests productes es pot explicar considerant que en el mecanisme de la reacció de Mitsunobu, un cop s'ha format el complex $\text{PPh}_3\text{-DIAD}$, aquest interacciona amb el protó acídic de la base nitrogenada per generar l'anió que actua com a nucleòfil. Aquest anió pot deslocalitzar la càrrega negativa i estabilitzar-la, a través de diferents formes ressonants on la càrrega negativa es troba en els àtoms d'oxigen (Figura 28).

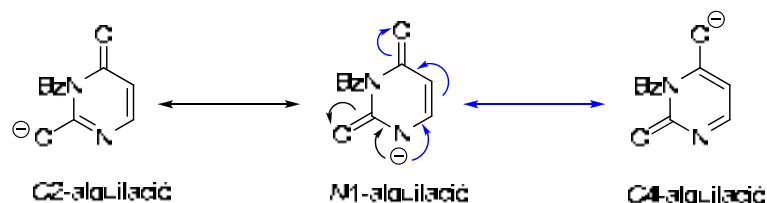


Figura 28. Formes ressonants de l'anió de l'*N*3-benzoiluracil.

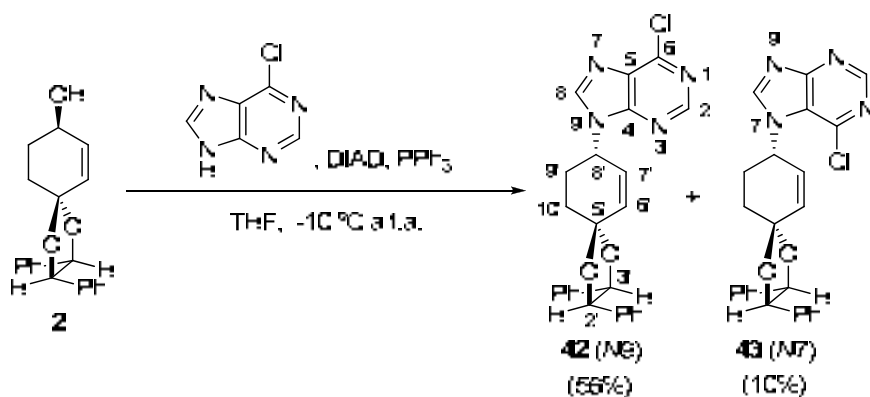
La presència de derivats *O*- i *N*-alquilats es pot confirmar mitjançant els espectres d' ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN on s'observa com el protó H-8' i el carboni C-8' apareixen a camps més baixos quan aquest es troba enllaçat amb un àtom d'oxigen, 5.25 i 74.7 ppm, en comparació a quan està enllaçat amb un àtom de nitrogen, 4.67 i 53.4 ppm.

Per altre banda, l'assignació de la regioquímica O4 es pot realitzar per comparació del desplaçament químic dels protons H-5 i H-6 de la base nitrogenada dels dos derivats *O*-alquilats (6.10 i 7.74 ppm, respectivament, per

¹¹⁶ Jin, Y.-H.; Peng, L.; Wang, J.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9012-9018.

40) i (6.94 i 8.59 ppm, respectivament, per **41**), que permet confirmar que el compost **41** és el regioisòmer *O2*, ja que presenta una cetona α,β -insaturada.

Amb aquests precedents, a continuació es va provar l'acoblament de les bases nitrogenades a l'alcohol al·lilic enantiopur **2**. En primer lloc, es va realitzar la reacció amb la 6-cloropurina, utilitzant DIAD i trifenilfosfina en el si de THF, obtenint-se una barreja 4:1 dels regioisòmers *N9* **42**, i *N7* **43**, amb un 56% i un 10% de rendiment, respectivament, després de la purificació mitjançant cromatografia en columna (Esquema 42). En aquest cas, cal destacar la formació del regioisòmer *N7* **43**, que no s'havia detectat en la reacció amb l'alcohol ciclohexànic **9**.



Esquema 42. Síntesi del derivat al·lilic de 6-cloropurina **42**.

La identificació dels dos isòmers s'ha realitzat comparant els espectres d' ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN a partir de referents bibliogràfics d'altres anàlegs ciclohexènics sintetitzats. En aquests, s'observa com el senyal del protó H-8 de la base, apareix a camps més alts en l'isòmer *N9* que en l'*N7*, mentre que els senyals corresponents als carbonis C-5 i C-6 apareixen a camps més baixos, i el C-4 a camps més alts en l'isòmer *N9* respecte de l'*N7*.¹¹⁷ En el nostre cas, els desplaçaments químics d'H-8, C-4, C-5 i C-6 per l'isòmer **42** són 8.21, 151.2, 132.0 i 151.4, respectivament, mentre que en el compost **43** aquests apareixen a 8.37, 162.4, 122.1 i 142.9 ppm, respectivament (Figura 29). Aquestes observacions suggereixen que l'isòmer *N9* es correspon amb el producte majoritari **42**.

¹¹⁷ Mévellec, L.; Huet, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5797-5812.

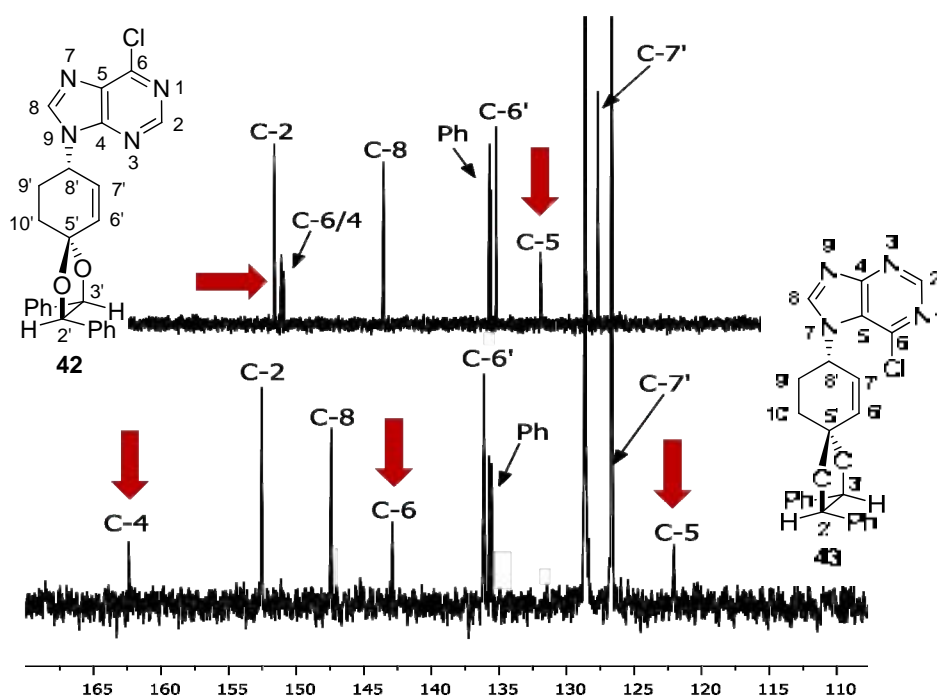


Figura 29. Detall dels espectres de ^{13}C -RMN de 42 i 43.

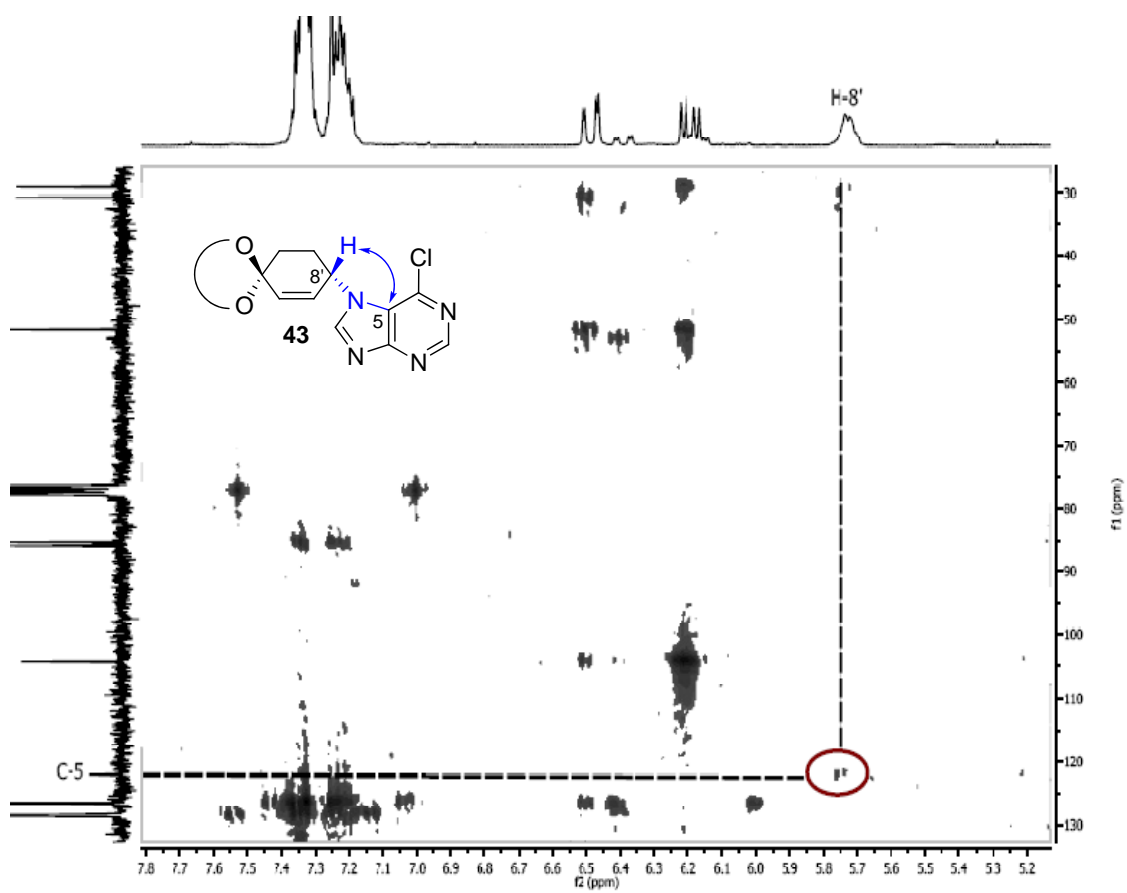
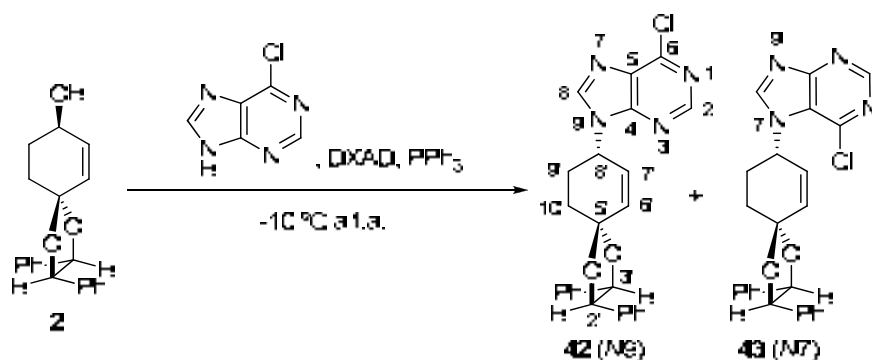


Figura 30. Detall de l'espectre HMBC de 43.

Així mateix, en l'espectre HMBC del regioisòmer **N9 42**, s'observa pic creuat entre el protó H-8' i el carboni C-4 de la base nitrogenada, mentre que per al regioisòmer **N7 43**, aquest pic creuat s'observa entre el protó H-8' i el carboni C-5 de la base nitrogenada (Figura 30). Per tant, la presència d'aquestes correlacions confirmen les regioquímiques assignades **N9** i **N7** per **42** i **43**.

Tot i que el rendiment obtingut és acceptable, la dificultat de separació de **42** amb el DIAD, que és un problema habitual en la metodologia de Mitsunobu,¹¹⁸ ens van portar a realitzar un estudi amb d'altres azoderivats com el di-*tert*-butilazodicarboxilat (DBAD)¹¹⁹ i el di-*p*-clorobenzilazodicarboxilat (DCAD)¹²⁰ en diferents dissolvents, per intentar millorar la purificació de **42** així com per estudiar el seu efecte en la regioselectivitat de la reacció (Taula 6).



EXP.	DXAD	DISOLVENT	CONVERSIÓ (%)	N9 : N7 ^a
1	DBAD	THF	99	2.5 : 1
2	DBAD	CH ₃ CN	99	1.3 : 1
3	DBAD	toluè	99	4 : 1
4	DCAD	THF	99	6 : 1
5	DCAD	CH ₃ CN	72	1.5 : 1
6	DCAD	toluè	99	5 : 1

^a Relació determinada per ¹H-RMN.

Taula 6. Estudi de la reacció de Mitsunobu de **2** amb 6-cloripurina.

En el cas del DBAD, el millor resultat s'assoleix quan la reacció es porta a terme en toluè (Exp. 3), obtenint-se una relació dels isòmers **N9** i **N7** de 4:1, determinada per ¹H-RMN, la mateixa que s'aconseguia amb DIAD en THF. No obstant, el rendiment és millor ja que la seva purificació és més fàcil, aconseguint-se un 70% de rendiment de **42** i un 10% de rendiment del

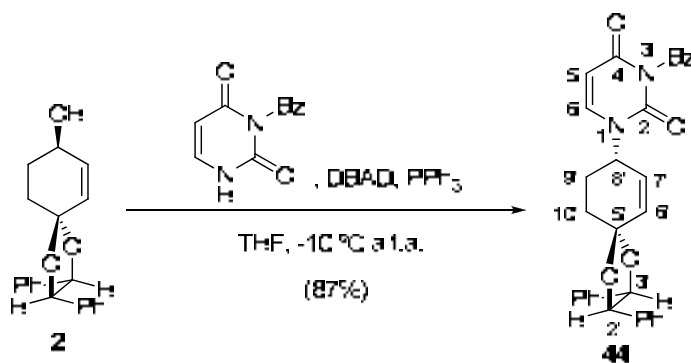
¹¹⁸ Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.

¹¹⁹ Kiankarimi, M.; Lowe, R.; McCarthy, J. R.; Whitten, J. P. *Tetrahedron* **1999**, *40*, 4497-4500.

¹²⁰ Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B.; Corral, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5069-5072.

regioisòmer *N*7 **43**. Respecte l'azoderivat DCAD, el millor resultat s'obté en el si de THF (Exp. 4), aconseguint-se una regioselectivitat *N*9:*N*7 de 6:1 i aïllant-se **42** amb un 76% de rendiment. Cal dir que en aquest cas, l'azoderivat també es pot separar per cromatografia en columna del compost **42**.

Paral·lelament, es va portar a terme la introducció de la base *N*3-benzoiluracil (Esquema 43). Així, la reacció de l'alcohol al·lilic **2** amb *N*3-benzoiluracil, DBAD i PPh₃ en el si de THF, ens va permetre obtenir, exclusivament, el regioisòmer desitjat *N*1 **44** amb un 87% de rendiment. És destacable el fet de que amb aquestes condicions s'obtingués **44** amb bon rendiment i que no s'apreciés cap traça del regioisòmer *O*2 i *O*4, tal com succeïa amb el derivat ciclohexànic **9**.^{66a,121}



Esquema 43. Síntesi del derivat d'*N*3-benzoiluracil **44**.

La introducció de la base nitrogenada es pot observar clarament en l'espectre d'¹H-RMN per la presència de tres nous senyals aromàtics corresponents al grup benzoil de la base, així com per la presència de dos doblets a 7.40 i 5.82 ppm corresponents als protons H-6 i H-5, respectivament, de la base. Endemés, el desplaçament de l'absorció del carboni C-8', en l'espectre ¹³C-RMN a camps més alts, 51.6 ppm respecte al de l'alcohol **2**, que apareixia a 66.6 ppm, indica la substitució de l'enllaç C-O per C-N.

Per la seva banda, la regioquímica *N*1, s'ha determinat mitjançant l'espectre de correlació ¹H-¹³C, HMBC. Així, l'aparició de pic creuat entre el protó de la base H-6 i el carboni C-8' de l'anell de ciclohexè, permet establir inequívocament la regioquímica *N*1 per al derivat obtingut **44** (Figura 31).

¹²¹ Jin, Y.-H; Peng, L.; Wang, J.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9012-9018.

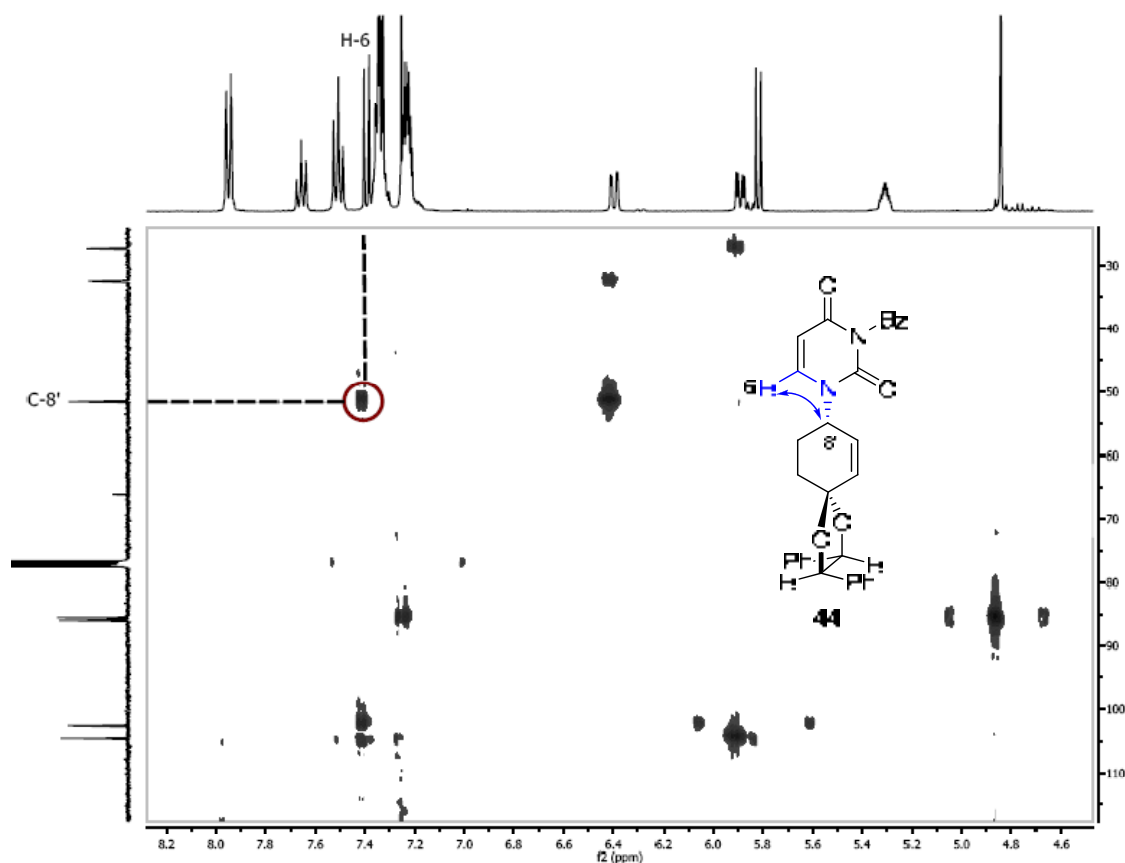


Figura 31. Detall de l'espectre HMBC de **44**.

Així doncs, s'han aconseguit sintetitzar els derivats de 6-cloropurina **42** i N3-benzoiluracil **44** amb un 76% i un 87% de rendiment, respectivament, intermedis en la síntesi dels derivats D-4'-hidroxiciclohexènic.

2.1.2. Reacció de Tsuji-Trost

El fet que l'alcohol **2** estigui situat en una posició al·lílica obre la possibilitat d'utilitzar la reacció de Tsuji-Trost¹²² per introduir la base nitrogenada.

La reacció de Tsuji-Trost consisteix bàsicament en la substitució nucleòfila d'un grup acetat, carbonat o halur al·lílic per un nucleòfil, mitjançant catalisi de pal·ladi Pd(0). El primer pas del mecanisme (Figura 32) el constitueix la coordinació del catalitzador de pal·ladi (0) al doble enllaç, formant un complex η^2 π -al·lil. Aleshores es produeix la addició oxidativa del pal·ladi, oxidant-se a

¹²² (a) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, 33, 2615-2649. (b) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: Nova York, 1980.

Pd(II), durant la qual s'elimina el grup sortint i es forma un complex η^3 π -al·lil. A partir d'aquest complex, el mecanisme pot continuar per dues vessants diferents segons si el nucleòfil és dur o tou.

Per a un nucleòfil tou, com és el nostre cas, aquest s'addiciona directament a la part al·lilica, produint la reducció del pal·ladi a Pd(0) que per posterior descomplexació permet obtenir el producte substituït desitjat i la recuperació del complex de pal·ladi catalític.

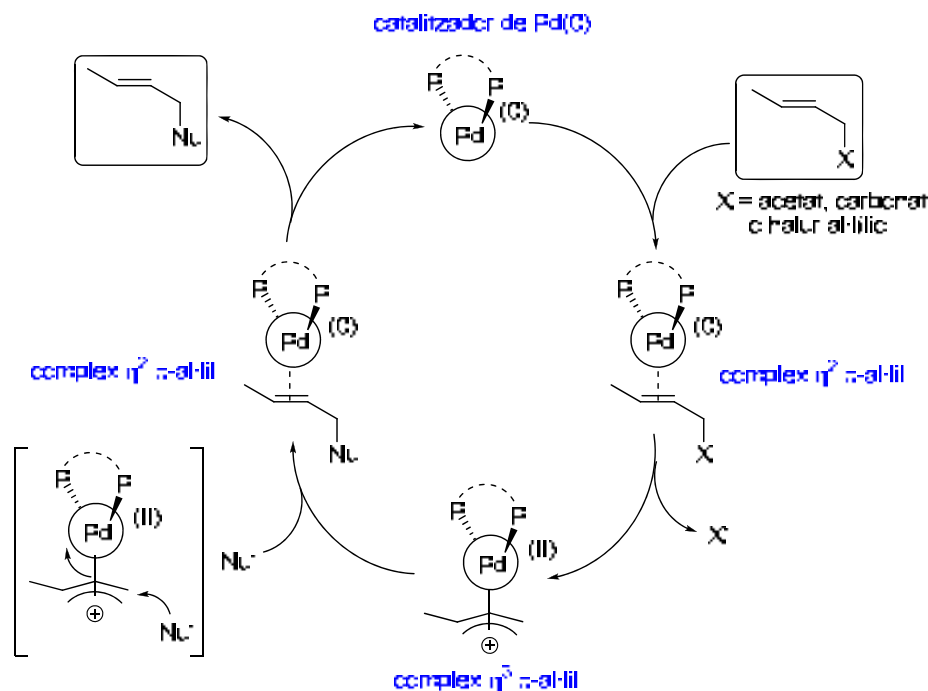


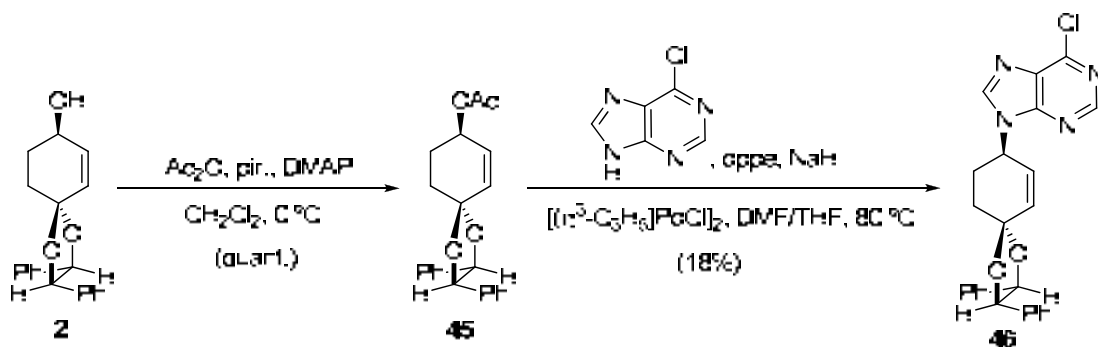
Figura 32. Cicle catalític de la reacció de Tsuji-Trost.

Si el substituent X està unit a un centre estereogènic, generalment es produeix una retenció neta de configuració, en el cas dels nucleòfils tous, degut a una doble inversió de configuració, la primera en l'addició del pal·ladi i la segona en l'addició del nucleòfil.¹²³

Inicialment, la reacció de Tsuji-Trost es va portar a terme utilitzant com a grup sortint l'acetat (Esquema 44). Així, la reacció de **2** amb anhídrid acètic, piridina i DMAP (cat.) en el si de diclorometà, condicions estàndard d'acilació, produeix quantitativament l'acetat **45**. Aleshores, aquest es va tractar amb l'anió de la 6-cloropurina, el dímer del clorur de π -al·lilpal·ladi $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ i trifenilfosfina en THF/DMF a 80 °C. Malauradament, en aquestes condicions no

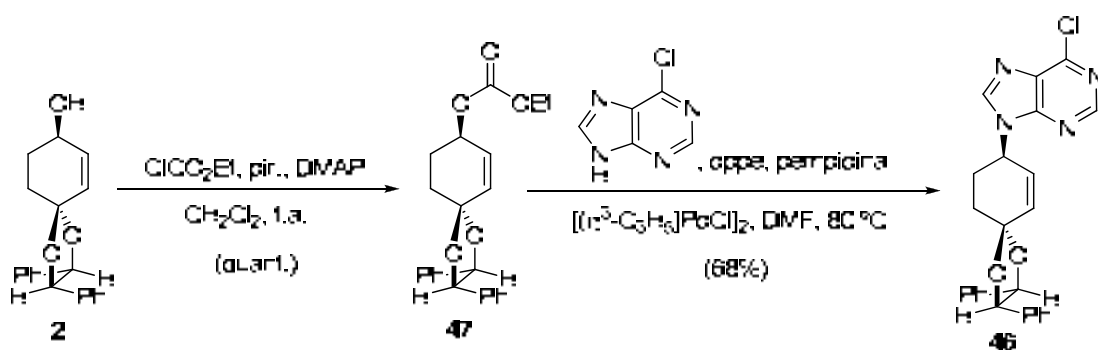
¹²³ (a) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813-5817. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422.

es va observar evolució en la reacció, recuperant-se el producte de partida. Canviant la trifenilfosfina per una fosfina cíclica bidentada, l'1,2-bis(difenilfosfino)età (dppe), es va poder aïllar l'adducte **46** però, amb un baix rendiment (18%).



Esquema 44. Reacció de Tsuji-Trost en l'acetat **45**.

Degut a aquest baix rendiment es va decidir canviar l'acetat al·lilic per un grup carbonat, així com també variar la base per una amina terciària, que segons Trost és més efectiva en la formació de l'anió de la base nitrogenada,^{110b} a més d'utilitzar únicament DMF com a dissolvent. El carbonat **47** s'ha preparat quantitativament mitjançant la reacció de **2** amb cloroformiat d'etil, piridina i DMAP en el si de CH₂Cl₂. Pel que fa a l'amina terciària utilitzada, se n'han provat dues: diisopropiletilamina (DIPEA) i la 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (pempidina). En tots dos casos s'ha obtingut exclusivament el regioisòmer *N*9 **46** desitjat, sense detectar el regioisòmer *N*7, amb rendiments del 65% per la DIPEA i del 68% per la pempidina (Esquema 45).

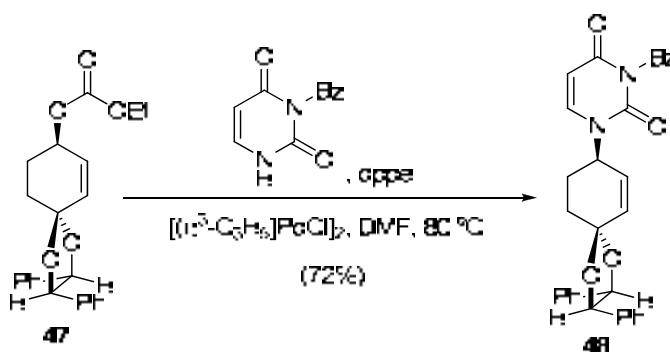


Esquema 45. Reacció de Tsuji-Trost en el carbonat **47**.

Per tal de determinar la regioquímica de **46**, s'ha seguit el mateix patró que per al seu epímer **42**, establint-se la regioquímica *N*9 per la presència de pic

creuat entre H-8' i C-4 en l'espectre HMBC. Les diferències espectroscòpiques entre els diastereòmers **42** i **46** es reflexen en l'espectre d'¹H-RMN en el doblet (dd) corresponent al protó H-6' que apareix a 6.44 i 6.34 ppm per a **42** i **46**, respectivament.

D'altra banda, es va realitzar també la síntesi de derivats d'*N*3-benzoïluracil seguint la metodologia de Tsuji-Trost (Esquema 46). En un principi, es va decidir realitzar la reacció d'acoblament seguint les mateixes condicions que en la síntesi de **46**. No obstant, la reacció del carbonat **47** i la base *N*3-benzoïluracil sota les condicions abans descrites únicament ens va permetre obtenir el regioisòmer *N*1 desitjat **48** amb un 5% de rendiment. Quan es va realitzar la reacció utilitzant trietilamina, es va poder obtenir l'adducte **48** amb un 63% de rendiment. Finalment, el tractament del carbonat **47** sota les condicions de Tsuji-Trost però sense la presència de base, ens va permetre obtenir el derivat **48** amb un 72% de rendiment.



Esquema 46. Síntesi del derivat d'*N*3-benzoïluracil **48**.

En aquest cas, les diferències espectroscòpiques entre els dos epímers derivats d'*N*3-benzoïluracil, **44** i **48**, es poden observar en l'espectre d'¹H-RMN, sobretot en el protó H-7', que per l'epímer **44** apareix com un doblet a 6.40 ppm mentre que en el derivat **48** apareix com un doblet a 6.29 ppm (Figura 33).

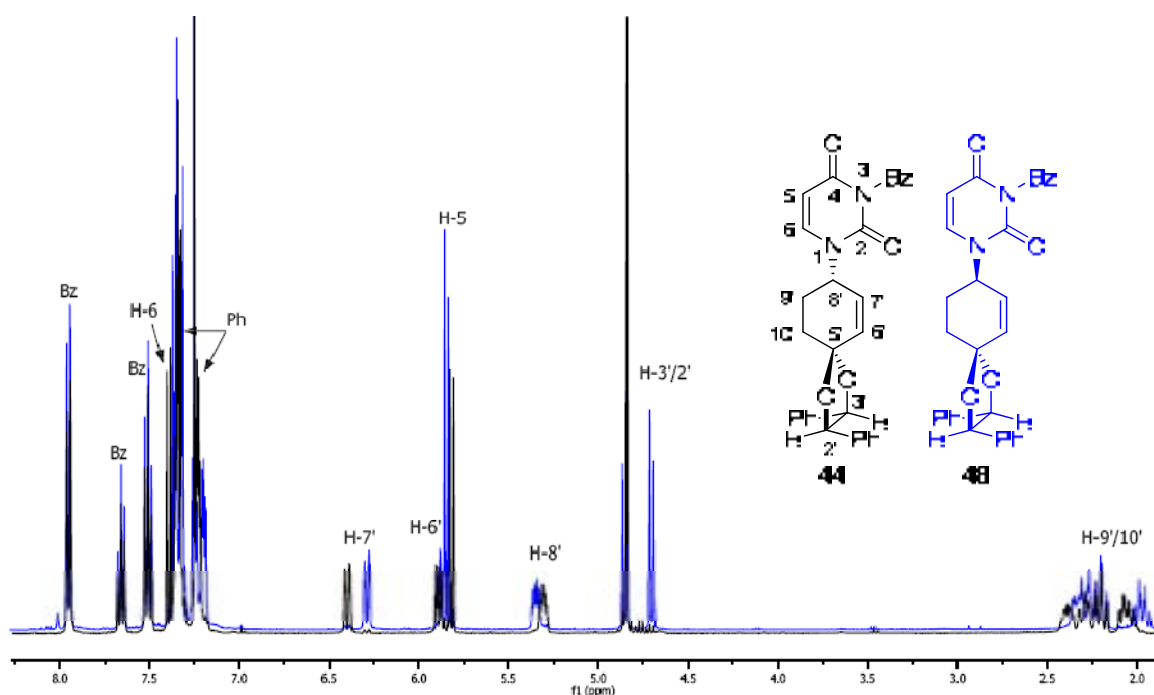


Figura 33. Comparació dels espectres d' ^1H -RMN de **44** i **48**.

Així doncs, s'ha aconseguit la síntesi d'ambdós epímers respecte el carboni C-8' en derivats de 6-cloropurina, **42** i **46**, i dels derivats d'*N*3-benzoïluracil, **44** i **48**.

2.2. Hidròlisi de l'acetal quirals

Segons la ruta sintètica dissenyada, un cop introduïda la base nitrogenada, cal hidrolitzar l'acetal quirals d'hidrobenzoïna per recuperar el grup carbonil.

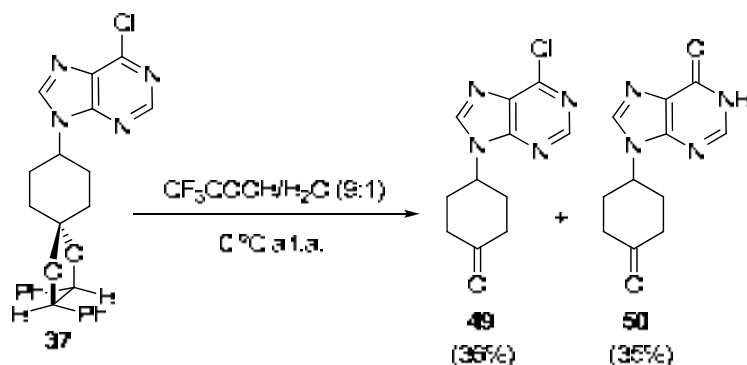
Aquesta hidròlisi havia estat assajada al nostre grup d'investigació, sobre l'acetal de *p*-benzoquinona **LXIII**, amb diferents condicions de reacció ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{DME}$; HCl 5%/THF; *p*-TsOH/PPTS/acetona/ H_2O ; Montmorillonita K-10/ CH_2Cl_2 o $\text{CF}_3\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$)¹²⁴ essent els procediments amb àcid trifluoroacètic i amb l'argila àcida Montmorillonita K-10¹²⁵ els que varen donar un millor rendiment (79% i 90%, respectivament).^{77,78,79} En el nostre cas, es va optar, en primer lloc, per realitzar l'hydròlisi amb l'argila Montmorillonita K-10, ja que dona un millor rendiment, les condicions de reacció són més suaus i ja s'ha aplicat amb èxit en l'hydròlisi de l'alcohol **2** (Capítol II, Apartat 2.3., Esquema 25). No obstant,

¹²⁴ Sònia Rodríguez. *Tesi Doctoral*. UAB. 2000.

¹²⁵ Gautier, E. C.; Graham, A. E.; Mckillop, A.; Standen, S. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1881-1884.

aquesta no va funcionar ni pel derivat de 6-cloropurina **42**, ni pel derivat d'N3-benzoiluracil **44**, recuperant-se en ambdós casos el producte de partida.

Per tant, es va decidir utilitzar una barreja d'àcid trifluoroacètic i H₂O, l'altre metodologia que havia anat millor en la hidròlisi de **LXIII**. Inicialment, la desprotecció es va portar a terme sobre l'anàleg ciclohexànic de 6-cloropurina **37**. Així, el tractament d'aquest amb una barreja CF₃COOH/H₂O (9:1), dóna la ciclohexanona desitjada **49** amb un 36% de rendiment juntament amb el derivat d'inosina **50** amb un 35% de rendiment (Esquema 47).



Esquema 47. Hidròlisi de l'acetal del derivat ciclohexànic **37** model.

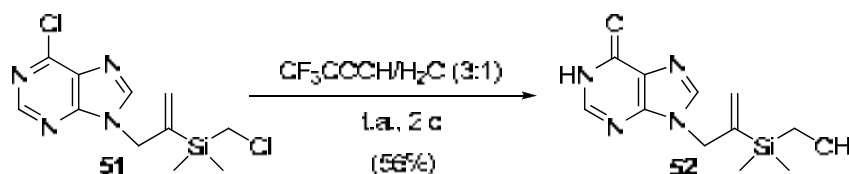
L'obtenció de derivats d'inosina a partir de 6-cloropurina s'acostuma a realitzar de tres maneres diferents: per substitució del clor per 2-mercaptoetanol i posterior hidròlisi amb metòxid sòdic;¹²⁶ per hidròlisi bàsica amb hidròxid sòdic;¹²⁷ o per hidròlisi àcida amb àcid clorhídric,¹²⁸ en gairebé tots els casos a temperatura de reflux. De fet, únicament s'ha trobat un treball en la literatura on es descriu l'obtenció d'inosina emprant una barreja d'àcid trifluoroacètic/H₂O en una proporció 3:1 (Esquema 48).¹²⁹ Per tant, l'obtenció de **50** és, en certa manera, sorprenent.

¹²⁶ (a) Wang, J.; Jin, Y.; Rapp, K.; Bennett, M.; Schinazi, R.; Chu, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3736-3748. (b) Gunaga, P.; Baba, M.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3208-3211.

¹²⁷ (a) Ugliardo, E.; Lantano, B.; Moltrasio, G.; Moglioni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1848-1853. (b) García, M.; Caamaro, O.; Fernández, F.; García-Mena, X.; Pérez-Castro, I. *Synthesis* **2006**, 3967-3972.

¹²⁸ (a) Hong, J. K.; Kim, S.-Y.; Oh, C.-H.; Yoo, K. H.; Cho, J.-H. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2006**, *25*, 341-350. (b) Moon, H. R.; Kim, K. R.; Kim, B. T.; Hwang, K. J.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, *24*, 709-711.

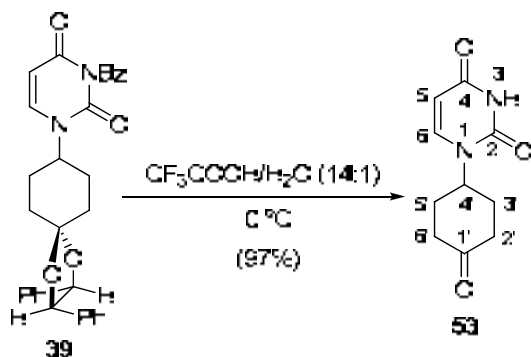
¹²⁹ Ciro, S.; Rubio, C.; Estieu-Gionnet, K.; Latxague, L.; Deleris, G.; Bareille, R.; Amedee, J.; Baquey, C. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 341-347.



Esquema 48. Exemple d'obtenció d'inosina a partir de 6-cloropurina utilitzant una barreja d'àcid trifluoroacètic i aigua, Deleris i col. (2002).

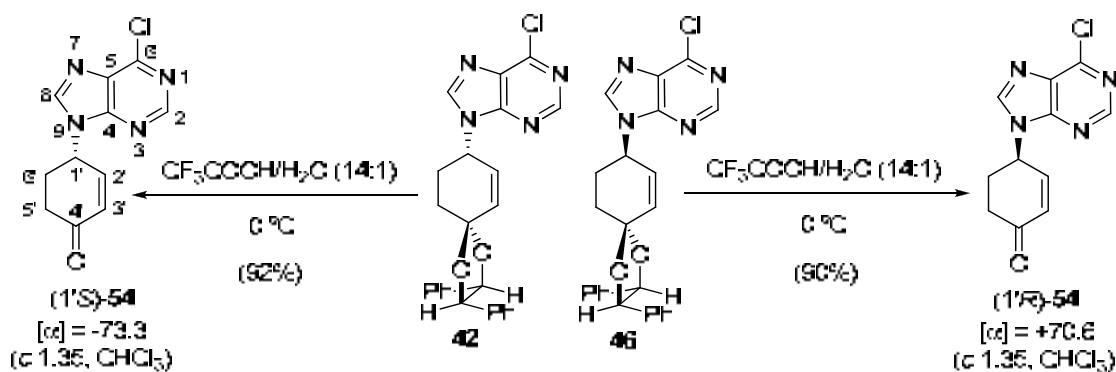
Aleshores, per tal d'evitar la formació del derivat d'inosina, es va decidir disminuir la concentració d'aigua i, sobretot, reduir el temps de reacció (36 h), factors que varem considerar claus en la formació de **50**. Així doncs, quan es va realitzar la reacció d'hidròlisi de **37** amb una barreja $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (14:1), després de 16 h de reacció, es va poder obtenir, únicament, el derivat desitjat **49** amb un 64% de rendiment.

Paral·lelament, es va realitzar la hidròlisi del derivat d'*N*3-benzoiluracil **39** amb les mateixes condicions de reacció, i en aquest cas es va obtenir la ciclohexanona **53** amb un 97% de rendiment. Cal remarcar que a més de la hidròlisi de l'acetal també s'elimina el grup benzoat de la base nitrogenada (Esquema 49).



Esquema 49. Hidròlisi de l'acetal de **39**.

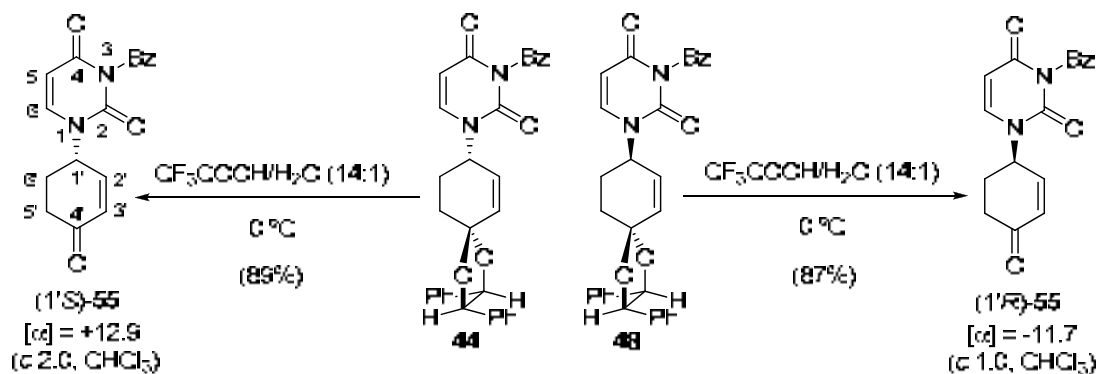
A continuació, es van aplicar les condicions anteriors en els derivats ciclohexènics. Així, la reacció d'hidròlisi sobre el derivat ciclohexènic de 6-cloropurina **42** amb una barreja $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (14:1), ens va permetre obtenir amb un 92% de rendiment la ciclohexenona desitjada (1'*S*)-**54** $\{[\alpha]_D = -73.3$ (c 1.35, CHCl_3) (Esquema 50). Anàlogament, es va preparar l'enantiòmer (1'*R*)-**54** $\{[\alpha]_D = +70.6$ (c 1.35, CHCl_3) a partir del derivat de 6-cloropurina **46**, amb un 90% de rendiment.



Esquema 50. Obtenció d'ambdós enantiòmers de **54**.

La hidròlisi de l'acetal es confirma fàcilment en l'espectre d'¹H-RMN per la desaparició dels senyals aromàtics dels grups fenil i dels senyals corresponents als protons benzílics de l'acetal. Així mateix, la presència d'una banda intensa a 1682 cm⁻¹ en l'espectre IR, confirma també la recuperació del grup carbonil.

La síntesi de les ciclohexenones derivades d'*N*3-benzoïluracil també es va dur a terme seguint el mateix protocol experimental. Així, la reacció del derivat **44** amb una barreja CF₃COOH/H₂O (14:1) ens va permetre obtenir, amb un 89% de rendiment, la ciclohexenona (1'*S*)-**55** $\{[\alpha]_D = +12.9$ (c 2.0, CHCl₃)\} (Esquema 51). Paral·lelament, el mateix tractament en el derivat **48** condueix a l'obtenció de la ciclohexenona (1'*R*)-**55** $\{[\alpha]_D = -11.7$ (c 1.0, CHCl₃)\} amb un 87% de rendiment.



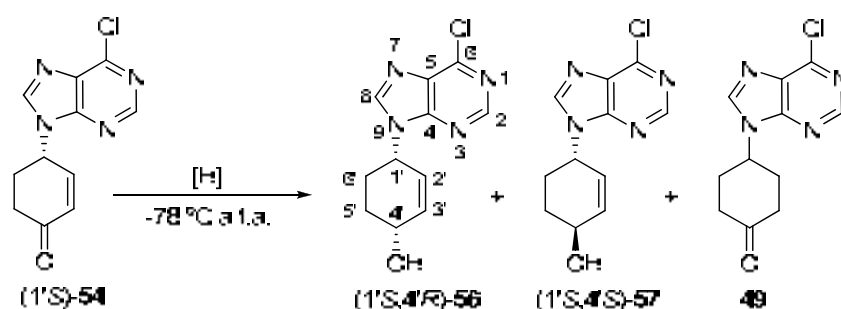
Esquema 51. Síntesi d'ambdós enantiòmers de **55**.

Així doncs, s'han aconseguit obtenir els dos enantiòmers tant dels derivats de 6-cloropurina, **54**, com dels derivats d'*N*3-benzoïluracil, **55**.

2.3. Reducció del grup carbonil de **54** i **55**.

El següent pas en la ruta sintètica consisteix en una reducció estereoselectiva del grup carbonil, que ens ha de portar a l'isòmer en que la base nitrogenada i el grup hidroxil format es troben en una posició relativa 1,4-*cis*, per analogia amb els nucleòsids naturals.

En primer lloc, es va portar a terme un estudi, utilitzant diferents tipus de reductors, en el derivat de 6-cloropurina (1'*S*)-**54**, amb la finalitat d'obtenir la màxima diastereoselectivitat (Taula 7).



EXP.	REDUCTOR	DISSOLVENT	RENDIMENT (%)		56 : 57 ^a
			56+57	49	
1	NaBH ₄ , CeCl ₃ ·7H ₂ O	MeOH	98	---	1 : 1.5
2	LiBH ₄ , ZnCl ₂	CH ₂ Cl ₂	73	---	1 : 3
3	L-Selectride®	THF	41	59	1 : 1
4	LiAlH ₄	THF	99	---	1 : 2
5	DIBAL-H	CH ₂ Cl ₂	52	8	1 : 3
6	DIBAL-H	Toluè	96	3	1 : 2
7	Li(<i>t</i> Bu)(<i>i</i> -Bu) ₂ AlH	THF	85	---	1 : 1.5
8	Catecolborà (<i>S</i>)-2-Me-CBS	CH ₂ Cl ₂	97	---	1 : 2
9	Catecolborà (<i>R</i>)-2-Me-CBS	CH ₂ Cl ₂	77	---	1 : 7

^a Relació determinada per ¹H-RMN.

Taula 7. Reducció del grup carbonil del derivat (1'*S*)-**54**.

Els resultats obtinguts amb els diferents reductors provats mostren una preferència per a l'obtenció del derivat (1'*S*,4'*S*)-**57**, que presenta una disposició relativa *trans* entre el grup hidroxil i la base nitrogenada. La millor diastereoselectivitat s'ha assolit en la reacció de CBS utilitzant l'enantiòmer (*R*)-2-Me-CBS com auxiliar quiral i catecolborà com a reductor (Exp. 9), en què s'ha

obtingut una relació 1:7 en favor de l'isòmer *trans*. Cal destacar que en l'utilització de l'enantiòmer (S)-2-Me-CBS, només s'obté una diastereoselectivitat d'1:2 (Exp. 8).

També cal remarcar la formació de la ciclohexanona **49** via l'addició conjugada de l'hidrur al doble enllaç, especialment en el cas de l'L-Selectride®, en què es tracta del producte majoritari (Exp. 3).

La proporció diastereomèrica s'ha determinat mitjançant l'espectre ¹H-RMN, ja que els senyals dels protons H-1', H-4' i H-8, apareixen diferenciats a 5.37/5.27, 4.47/4.37 i 8.24/8.11 ppm, respectivament (Figura 34).

L'estereoquímica *cis/trans* s'ha assignat en base a l'espectre d'¹H-RMN i l'espectre NOESY. En primer lloc, en l'espectre de NOESY de la barreja dels dos compostos, s'observa la presència d'un pic creuat entre el protó H-8 de la base nitrogenada i l'H-4' de l'anell de ciclohexè en el compost majoritari, indicant que és l'isòmer *trans*-(1'S,4'S)-**57**, ja que aquesta interacció no es pot produir en l'isòmer *cis*-(1'S,4'R)-**56** (Figura 35).

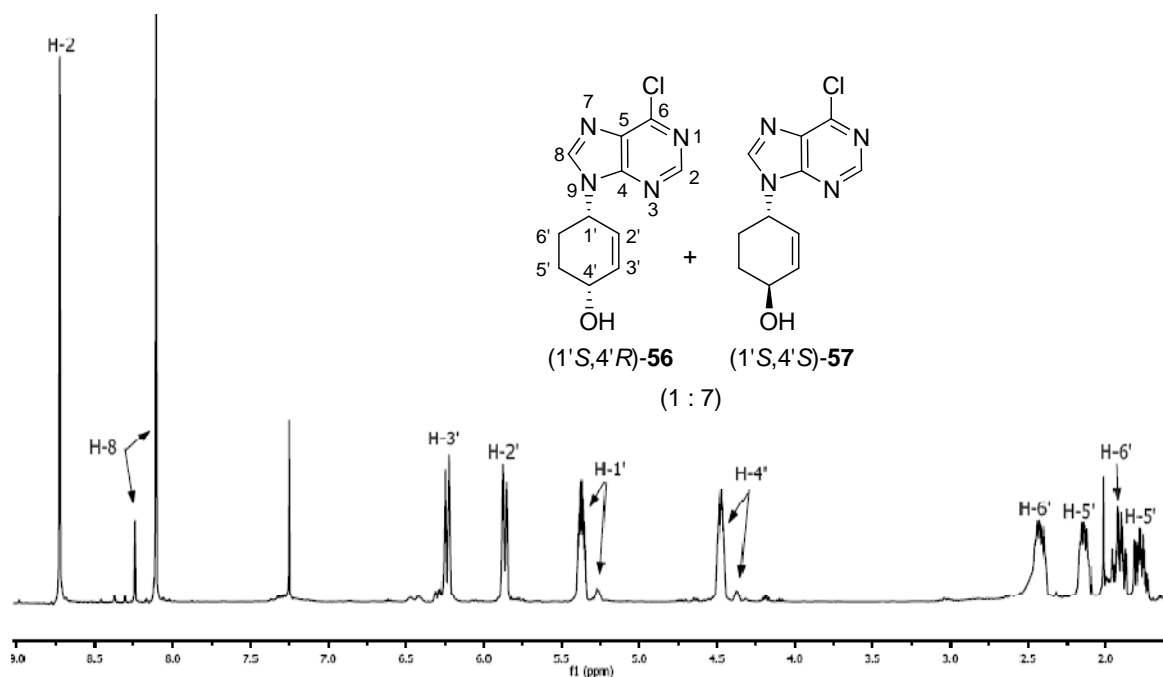


Figura 34. Espectre d'¹H-RMN d'una barreja 1:7 d'(1'S,4'R)-**56** i (1'S,4'S)-**57**.

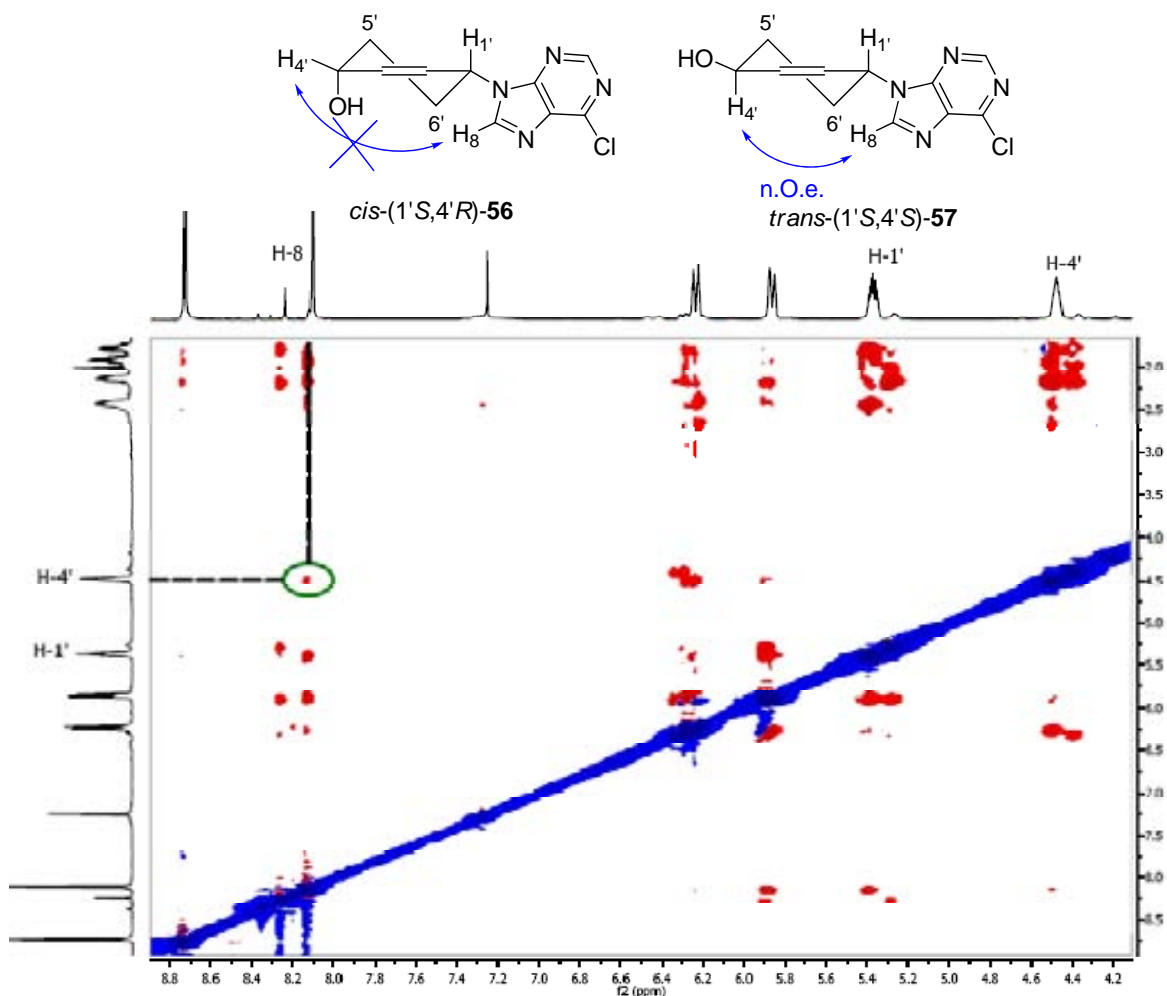


Figura 35. Detall de l'espectre NOESY d'una barreja de (1'S,4'R)-**56** i (1'S,4'S)-**57**.

En segon lloc, s'han utilitzat els valors de les constants d'acoblament dels protons de l'anell de ciclohexè H-1' i H-4'. Així, el protó H-1' del compost majoritari **57**, que apareix a 5.37 ppm amb una multiplicitat de doble doble triplet (ddt), presenta una constant d'acoblament gran (10.6 Hz) amb H-6_{ax} i una constant d'acoblament més petita (5.2 Hz) amb H-6_{eq}, que determinen una posició pseudo-equatorial per a la base nitrogenada. De manera similar, el protó H-4', que apareix a 4.47 ppm com a doble doble triplet, mostra una constant d'acoblament gran amb H-5_{ax} (9.7 Hz) i una de més petita amb H-5_{eq} (4.7 Hz), determinant també una posició pseudo-equatorial per al grup hidroxil, amb el que l'única estereoquímica possible és una relació 1,4-*trans* entre la base nitrogenada i el grup hidroxil (Figura 36).

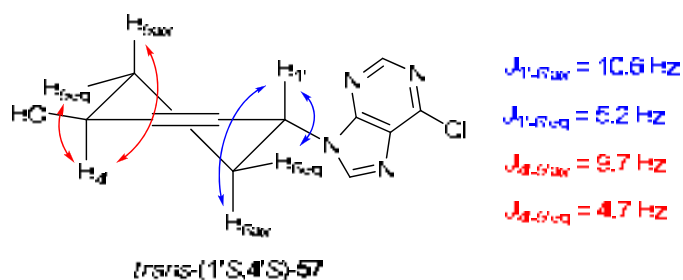


Figura 36. Constants d'acoblament dels protons H-1' i H-4' de *trans*-(1'S,4'S)-57.

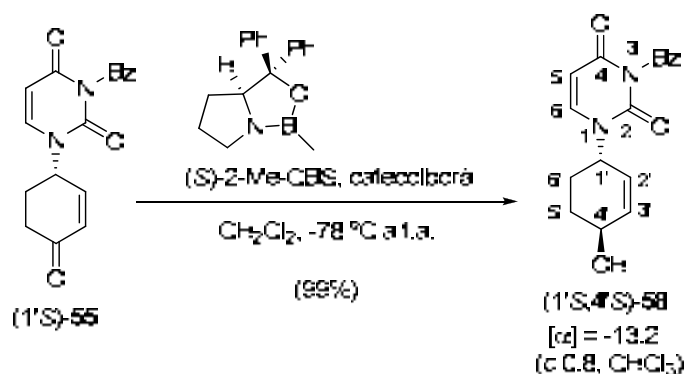
Atès que ambdós alcohols no es poden separar per cromatografia en columna, es va provar la seva separació per altres mètodes, mitjançant una resolució cinètica enzimàtica, utilitzant l'enzim *Candida Antarctica Lipasa B*,¹³⁰ o via separació cinètica catalitzada per Pd(0)¹³¹ basada en l'hidròlisi selectiva d'un dels dos carbonats derivats de **44** i **45**. Malauradament, en cap cas es va produir una separació dels dos compostos. Per tant, la seqüència dels derivats de 6-cloropurina es continua utilitzant la mescla diastereomèrica dels alcohols **56** i **57**.

A continuació, es va afrontar la reducció estereoselectiva dels derivats d'uracil (1'S)-**55** i (1'R)-**55**.

En primer lloc, es va dur a terme la reducció la ciclohexenona (1'S)-**55**. Tenint en compte els resultats obtinguts en els anàlegs de 6-cloropurina, la reducció del grup carbonil es va realitzar segons la metodologia de CBS, però, sorprenentment, el tractament d'(1'S)-**55** amb catecolborà i (R)-2-Me-CBS en el si de CH₂Cl₂, va donar una barreja 1:2 dels isòmers *cis* i *trans* amb un 91% de rendiment. Tanmateix, quan es va realitzar el mateix procediment però utilitzant com auxiliar quiral (S)-2-Me-CBS es va poder obtenir, exclusivament, el derivat d'uracil *trans*-(1'S,4'S)-**58** $\{[\alpha]_D = -13.2$ (*c* 0.8, CHCl₃) $\}$ amb un 99% de rendiment (Esquema 52).

¹³⁰ Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3117-3122.

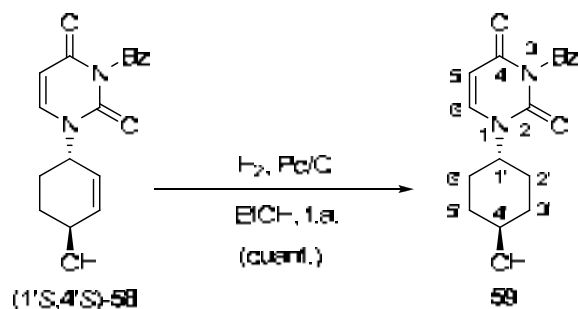
¹³¹ (a) Gais, H.-J.; Hetzer, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2904-2915. (b) Gais, H.-J.; Bondarev, O.; Hetzer, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6279-6283.



Esquema 52. Reducció diastereoselectiva d'(1'S)-55.

La reducció del grup carbonil s'observa clarament en l'espectre d' ^1H -RMN amb l'aparició d'un doble triplet (ddt) a 4.37 ppm corresponent al protó H-4', així com per l'aparició d'una banda ampla d'absorció a 3386 cm^{-1} , en l'espectre IR, corresponent al grup hidroxil.

L'estereoquímica *trans* d'(1'S,4'S)-58 ha estat determinada mitjançant els valors de les constants d'acoblament, que segueixen un patró de multiplicitat molt similar al del l'anàleg de 6-cloropurina 57. Així mateix, aprofitant que únicament s'ha obtingut un diastereoisòmer, s'ha sintetitzat el derivat ciclohexànic 59 per hidrogenació amb catàlisi de Pd/C en el si d'etanol (Esquema 53).



Esquema 53. Hidrogenació del derivat d'uracil (1'S,4'S)-58.

En l'espectre d' ^1H -RMN de 59 s'observa l'absorció del protó H-1' a 4.44 ppm en forma de triple triplet (tt) mostrant dues constants d'acoblament grans amb els protons axials d'H-2' i H-6' ($J_{1'-2'_{\text{ax}}} \approx J_{1'-6'_{\text{ax}}} = 11.9\text{ Hz}$) i dues més petites amb els respectius protons equatorials ($J_{1'-2'_{\text{eq}}} \approx J_{1'-6'_{\text{eq}}} = 3.6\text{ Hz}$). De manera similar, el protó H-4', que apareix a 3.66 ppm, mostra el mateix patró de constants d'acoblements en forma de triple triplet (tt) amb dues constants d'acoblament grans amb els protons axials d'H-3' i H-5' ($J_{4'-3'_{\text{ax}}} \approx J_{4'-5'_{\text{ax}}} = 11.1\text{ Hz}$)

i dues més petites amb els respectius protons equatorials ($J_{4'-3'eq} \approx J_{4'-5'eq} = 4.3$ Hz). Aquest patró suggereix una conformació cadira amb la base nitrogenada i el grup hidroxil en posició equatorial, fet que únicament és possible en una estereoquímica relativa 1,4-*trans* (Figura 37).

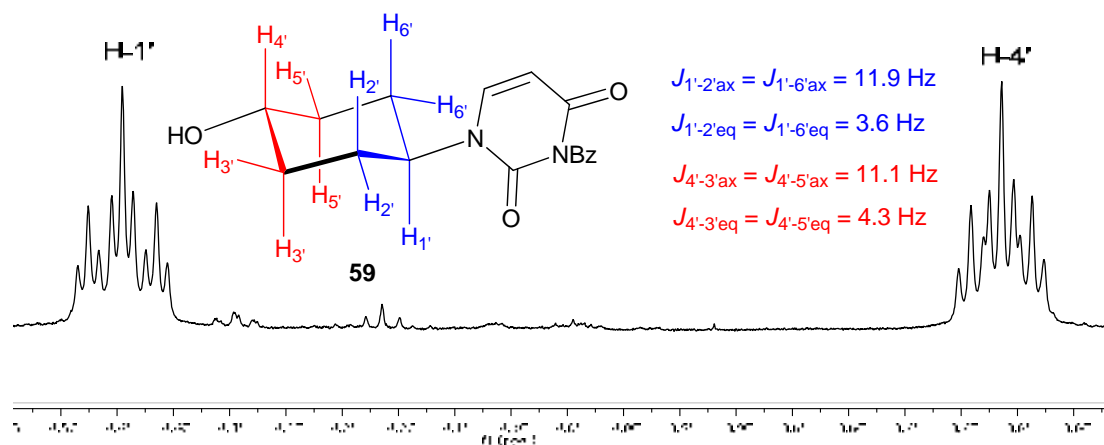
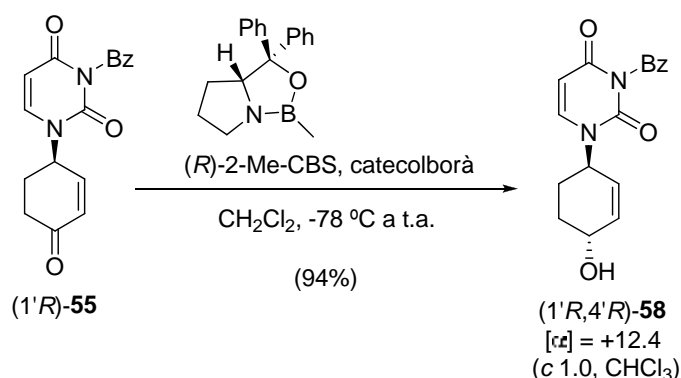


Figura 37. Detall de l'espectre d'¹H-RMN de **59** i constants d'acoblament dels protons H-1' i H-4'.

La reducció de l'enantiòmer (1'*R*)-**55** s'ha realitzat de la mateixa manera, però utilitzant com a auxiliar quiral l'enantiòmer *R* de l'oxazaborolidina. Així, el tractament de la ciclohexenona (1'*R*)-**55** amb (*R*)-2-Me-CBS i catecolborà en el si de diclorometà va rendir amb un 94% únicament el derivat *trans*-(1'*R*,4'*R*)-**58** $\{[\alpha]_D = +12.4$ (c 1.0, CHCl₃) $\}$ (Esquema 54).



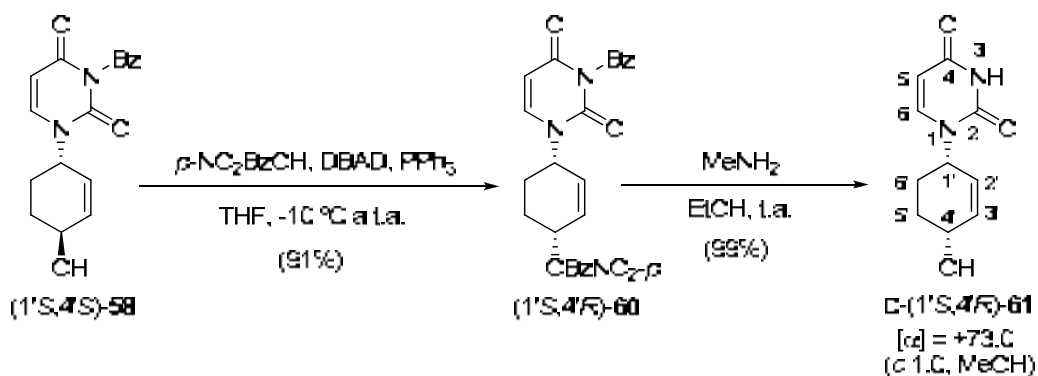
Esquema 54. Reducció de CBS d'(1'*R*)-**55**.

Així doncs, mentre que pels derivats de 6-cloropurina la reducció del grup carbonil de la ciclohexenona **54** no ha estat estereoselectiva, obtenint-se una barreja diastereomèrica 1:7, inseparable per mètodes cromatogràfics, dels alcohols **56** i **57**, pels derivats d'*N*3-benzoiluracil **55** la reducció ha estat diastereoselectiva, obtenint-se, però, l'isòmer *trans*.

2.4. Inversió de configuració dels alcohols **56**, **57** i **58**. Obtenció de nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics

En tant que l'isòmer que ens interessa és aquell amb estereoquímica *cis*, es va decidir realitzar una inversió de configuració mitjançant la reacció de Mitsunobu, utilitzant com a nucleòfil l'àcid *p*-nitrobenzoic.¹³²

En primer lloc, es va realitzar la inversió de configuració en els derivats d'*N*3-benzoiluracil **58**, ja que disposàvem d'ambdós enantiòmers per separat. Així, la reacció d'(1'*S*,4'*S*)-**58** amb àcid *p*-nitrobenzoic, DBAD i trifenilfosfina en el si de THF, ens va permetre obtenir el *p*-nitrobenzoat (1'*S*,4'*R*)-**60** amb un 91% de rendiment (Esquema 55).



Esquema 55. Síntesi del nucleòsid 4'-hidroxiciclohexènic d'uracil, D-(1'*S*,4'*R*)-**61**.

La formació de l'èster s'identifica per la presència, en l'espectre d'¹H-RMN, de dos nous doble triplets aromàtics a 8.29 i 8.20 ppm, corresponents al grup fenil de l'èster, així com per el desplaçament del protó H-4' a camps més baixos, en concret des de 4.37 ppm fins a 5.53 ppm. Al determinar la formació de l'èster també es pot establir, per tant, la inversió de configuració del centre estereogènic, ja que és una conseqüència intrínseca de la reacció de Mitsunobu.

Tot seguit, una reacció d'aminòlisi d'(1'*S*,4'*R*)-**60** utilitzant una solució al 33% de metilamina en etanol,¹¹⁵ ens permet arribar al nucleòsid D-(1'*S*,4'*R*)-**61** desitjat amb un 99% de rendiment (Esquema 55).

La desprotecció tant del benzoil de la base nitrogenada com del *p*-nitrobenzoil del grup hidroxil en la posició 4', es va confirmar per la presència d'una absorció ampla a 11.23 ppm en l'espectre ¹H-RMN corresponent al protó

¹³² Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Piva, O. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7874-7878.

NH- i de l'absorció a 4.91 ppm corresponent al protó del grup hidroxil. Endemés, la desaparició de totes les senyals aromàtiques corresponents als grups protectors benzoïl en confirma la seva aminòlisi (Figura 38).

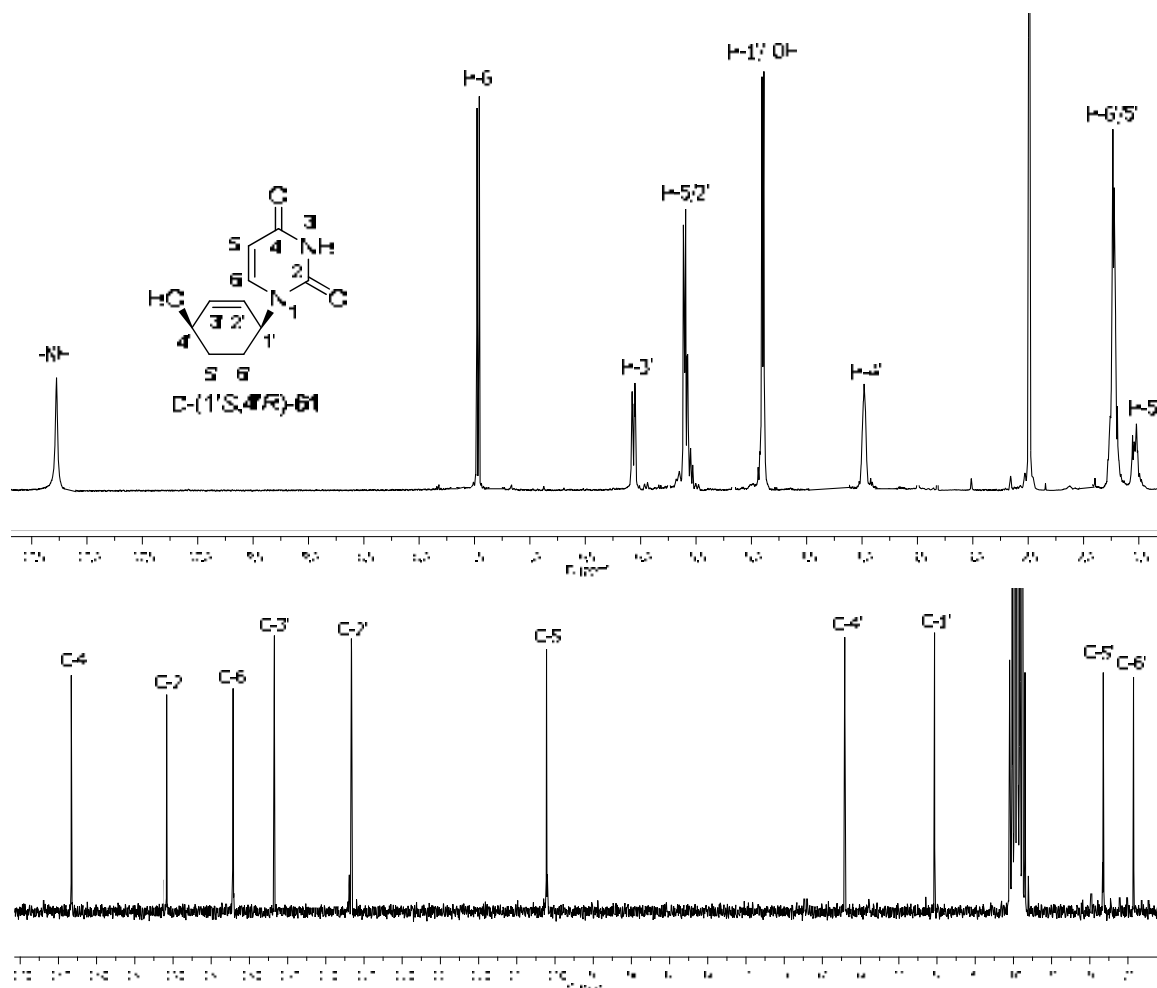
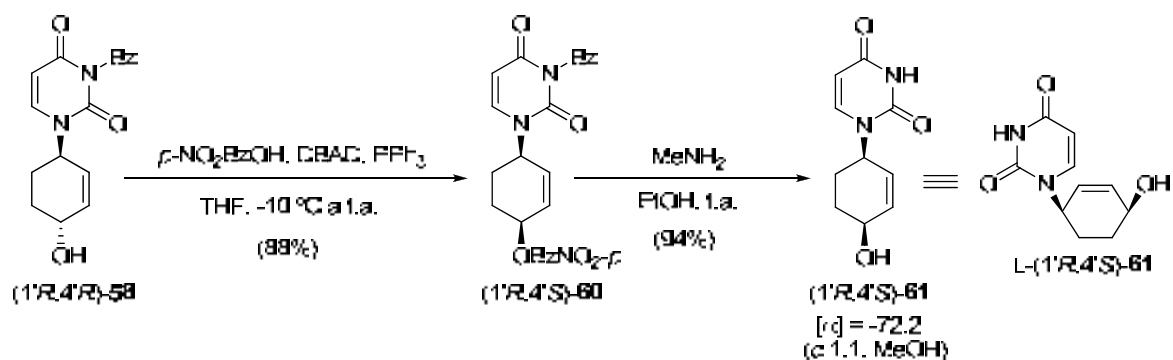


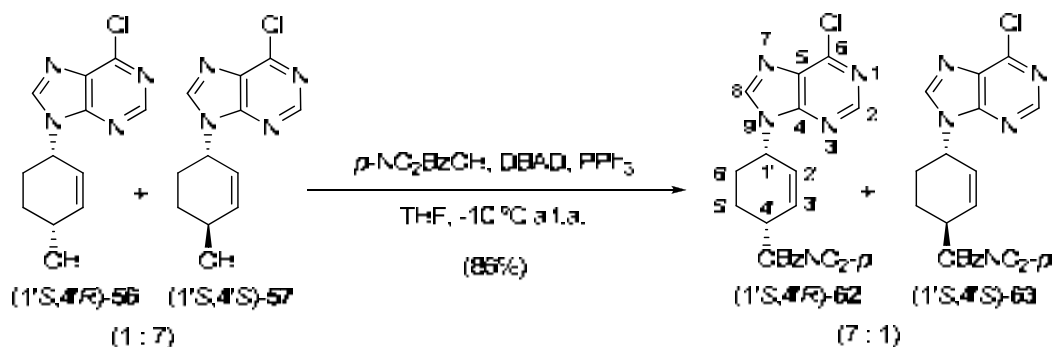
Figura 38. Espectres d¹H-RMN i ¹³C-RMN del nucleòsid 4'-hidroxiciclohexènic d'uracil D-(1'S,4'R)-**61**.

La síntesi del seu enantiòmer es va dur a terme mitjançant la mateixa metodologia. Així doncs, la inversió de configuració de l'alcohol (1'R,4'R)-**58** mitjançant la metodologia de Mitsunobu i posterior aminòlisi amb metilamina en etanol, permet obtenir el nucleòsid L-(1'R,4'S)-**61** d'uracil amb un 83% de rendiment des d'(1'R,4'R)-**58** (Esquema 56). El valor de la seva rotació específica [-72.2 (c 1.1, MeOH)], es correspon amb l'obtingut per l'enantiòmer D-(1'S,4'R)-**61** [+73.0 (c 1.0, MeOH)] validant la nostra estratègia sintètica enantiodivergent.



Esquema 56. Síntesi de l'enantiómer L-(1'R,4'S)-61 des d'(1'R,4'R)-58.

Per altra banda, es va afrontar la síntesi dels anàlegs 4'-hidroxiciclohexènics d'adenina, a partir de la barreja 1:7 dels alcohols (1'S,4'R)-56 i (1'S,4'S)-57. Així, el tractament d'aquesta mescla amb àcid *p*-nitrobenzoic, DBAD i trifenilfosfina en el si de THF, ens va permetre obtenir els *p*-nitrobenzoats (1'S,4'R)-62 i (1'S,4'S)-63 amb un 86% de rendiment i una relació 7:1 en favor de l'isòmer *cis* (Esquema 57).



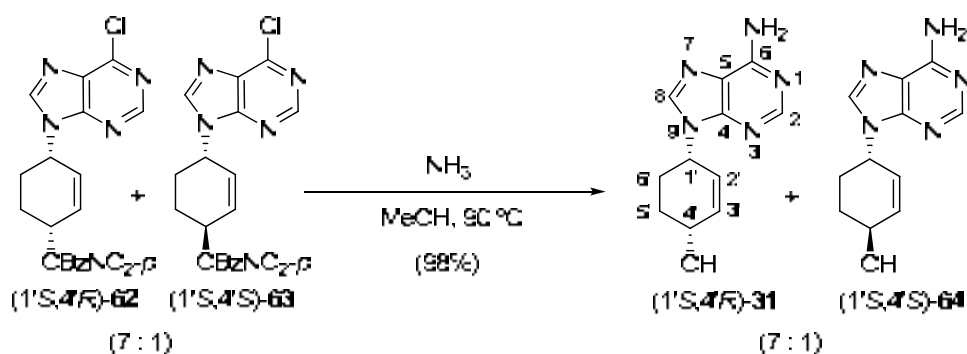
Esquema 57. Inversió de configuració de (1'S,4'R)-56 i (1'S,4'S)-57.

La formació de l'èster s'identifica per la presència, en l'espectre d'¹H-RMN, de dos nous doblets aromàtics a 8.31 i 8.24 ppm, corresponents al grup fenil de l'èster, així com per el desplaçament del protó H4' a camps més baixos, en concret des de 4.47/4.37 ppm fins a 5.79/5.65 ppm. A més a més, la banda intensa a 1722 cm⁻¹ corresponent al grup carbonil de l'èster, permet reafirmar-ne la formació.

En quant a la inversió de configuració, es pot apreciar en l'espectre d'¹H-RMN que aquells pics dels protons H-1' i H-4' que eren minoritaris en l'espectre de la barreja d'alcohols ara són majoritaris en la barreja de *p*-nitrobenzoats. Tot i tractar-se de molècules diferents, aquestes dades ens apunten a que la inversió de configuració prevista s'ha dut a terme i el producte majoritari és

l'estereoisòmer *cis*. Cal comentar que la barreja de *p*-nitrobenzoats no es pot separar mitjançant cromatografia en columna.

Finalment, es realitza una reacció d'aminòlisi per tal de desprotegir l'alcohol de la posició 4' i convertir la base 6-cloropurina en adenina. Així doncs, la reacció de la barreja 7:1 de (1'S,4'R)-**62** i (1'S,4'S)-**63** amb amoníac (NH₃) en un matràs a pressió en el si de metanol a 90 °C, permet obtenir una barreja 7:1 dels nucleòsids D-4'-hidroxiciclohexenílics d'adenina (1'S,4'R)-**31** i (1'S,4'S)-**64**, amb un 98% de rendiment (Esquema 58).



Esquema 58. Síntesi dels anàlegs D-4'-hidroxiciclohexènics d'adenina (1'S,4'R)-**31** i (1'S,4'S)-**64**.

La substitució de l'àtom de clor de la posició 6 de la base pel grup amino de l'adenina es pot apreciar en l'espectre d'¹H-RMN per la presència d'una absorció ampla a 7.24 corresponent als dos protons de l'amina, així com per el desplaçament a camps més alts del protó H-4' de 5.79/5.65 a 4.23/4.08 ppm. A més, la presència d'un doblet a 4.95 ppm corresponent al protó de l'alcohol i l'absència de les senyals aromàtiques del grup *p*-nitrobenzoat, confirmen la desprotecció de l'alcohol (Figura 39).

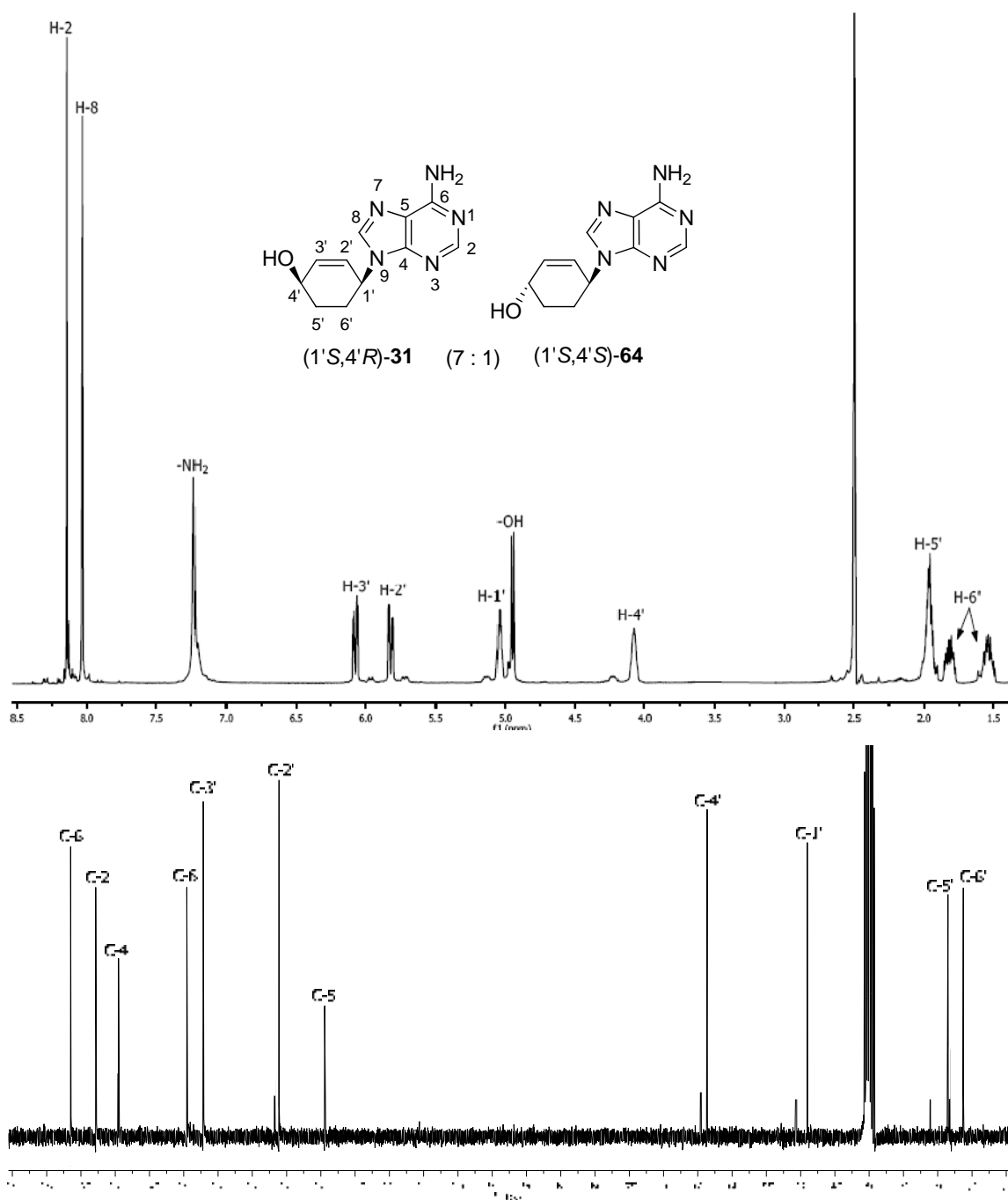


Figura 39. Espectre d¹H-RMN i de ¹³C-RMN dels derivats d'adenina (1'S,4'R)-**31** i (1'S,4'S)-**64**.

Cal esmentar que l'estereoquímica *cis* ha estat confirmada per comparació de les dades espectroscòpiques d'(1'S,4'R)-**31** amb les de (±)-**31**, sintetitzat per Borchard i col.,^{66b} ja que les dades són idèntiques.

Tal com succeïa amb els seus precursors, els nucleòsids 4'-hidroxiciclohexenílics d'adenina no són separables mitjançant cromatografia en columna. A més, tot intent de recristal·lització selectiva va resultar infructuós. No obstant, la seva separació és possible mitjançant HPLC utilitzant una columna quiral de fase reversa Daicel Chiralcel OD (0.46 x 25 cm), fase mòbil

H₂O/CH₃CN (90:10) i velocitat de flux 0.5 ml/min. D'aquesta manera s'aconsegueix una bona separació entre el derivat (1'S,4'S)-**64** (t_R = 11.8 min) i el derivat (1'S,4'R)-**31** (t_R = 15.7 min) (Figura 40).

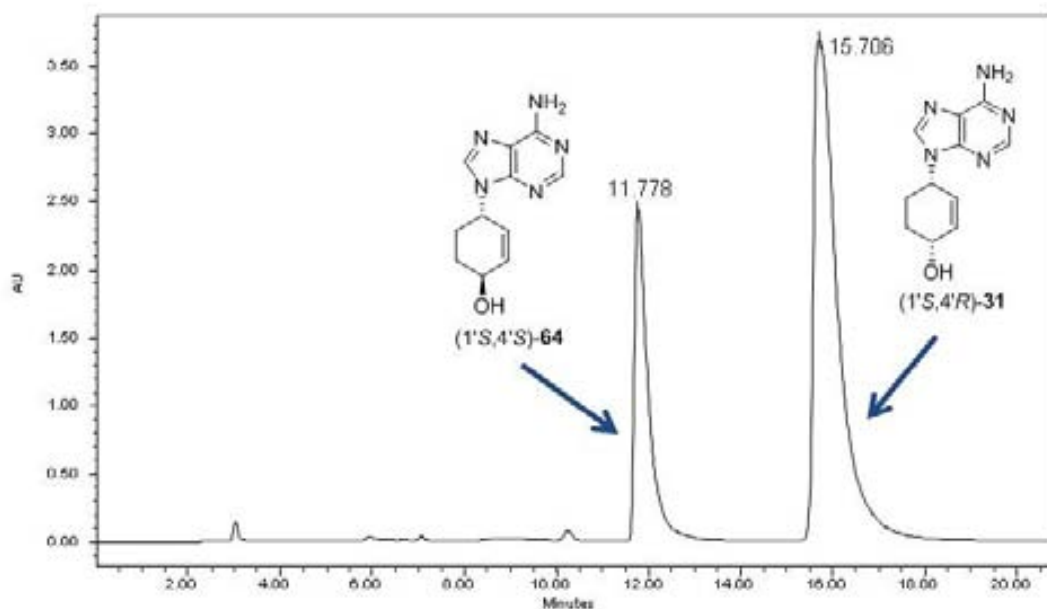
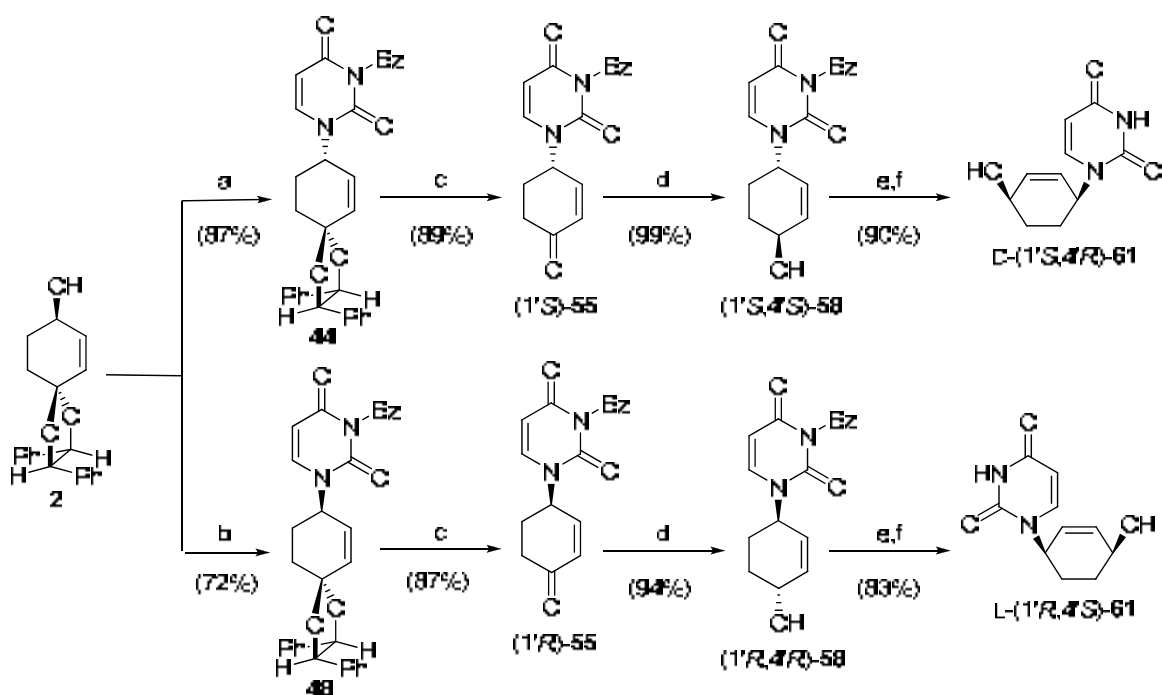


Figura 40. Separació d'(1'S,4'R)-**31** i (1'S,4'S)-**64** per HPLC.

Resumint, s'ha realitzat una síntesi enantiodivergent de nucleòsids ciclohexenilics d'adenina i uracil a partir d'un únic precursor quiral, l'alcohol **2**, sobre el qual s'ha introduït la base nitrogenada mitjançant la reacció de Mitsunobu o la reacció de Tsuji-Trost, font de l'enantiodivergència.

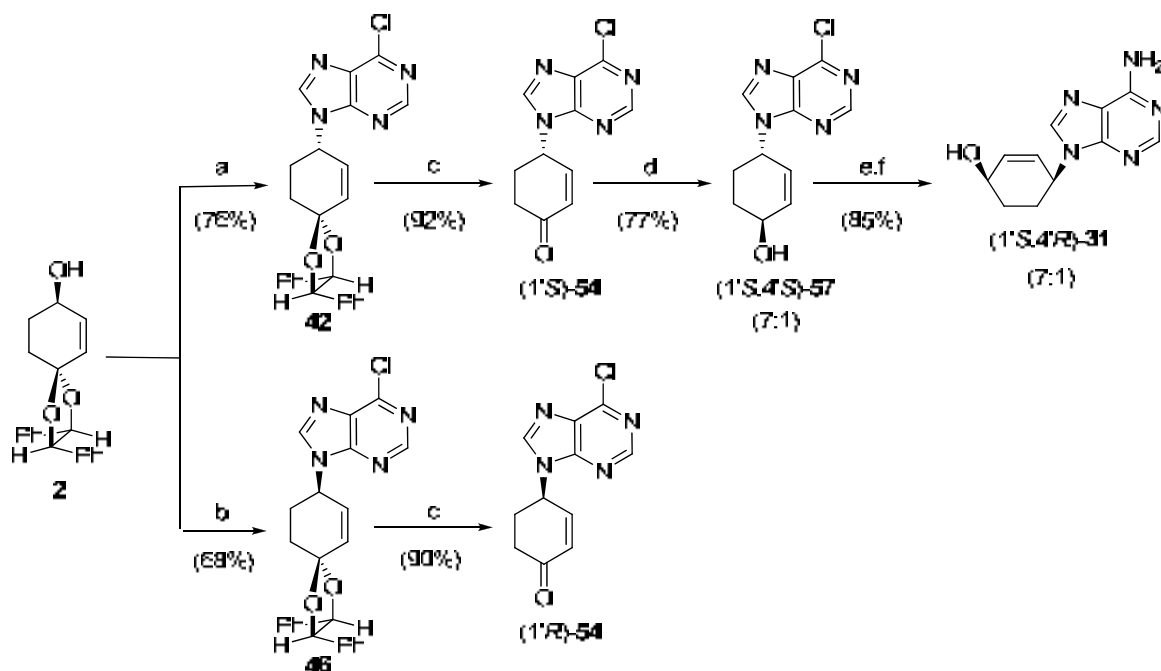
En el cas dels derivat d'uracil s'ha aconseguit sintetitzar l'anàleg ciclohexènic d'uracil D-**61** amb un 69% de rendiment global, i el seu enantiòmer L-**61** amb un 49% de rendiment global (Esquema 59).



Reactius: (a) *N*3-benzoiluracil, DBAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (b) (i) ClCO₂Et, pir., DMAP, CH₂Cl₂, t.a.; (ii) *N*3-benzoiluracil, [(η³-C₃H₅)PdCl]₂, dppe, DMF, 80 °C; (c) CF₃COOH/H₂O (14:1), 0 °C; (d) catecolborà, (*S*)-2-Me-CBS per (1'*S*)-55 o (*R*)-2-Me-CBS per (1'*R*)-55, CH₂Cl₂, -78 °C a t.a.; (e) *p*-NO₂BzOH, DBAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (f) MeNH₂, EtOH, t.a.

Esquema 59. Síntesi del nucleòsid d'uracil D-61 (69% de rendiment global) i del seu enantiòmer L-61 (49% de rendiment global).

En el cas dels derivats d'adenina s'ha aconseguit arribar a l'anàleg ciclohexènic d'adenina (1'*S*,4'*R*)-31 amb un 46% de rendiment global des de l'alcohol 2, però en forma de barreja diastereomèrica 7:1 amb el seu isòmer (1'*S*,4'*S*)-64, els quals són separables per HPLC. En la síntesi de l'enantiòmer L del nucleòsid d'adenina 31 s'ha arribat fins a la ciclohexenona (1'*R*)-54 enantiomèricament pura, amb un 61% de rendiment des de l'alcohol 2 (Esquema 60).



Reactius: (a) 6-cloropurina, DCAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (b) (i) ClCO₂Et, pir., DMAP, CH₂Cl₂, t.a.; (ii) 6-cloropurina, [(η³-C₃H₅)PdCl]₂, dppe, pempidina, DMF, 80 °C; (c) CF₃COOH/H₂O (14:1), 0 °C; (d) catecolborà, (*R*)-2-Me-CBS, CH₂Cl₂, -78 °C a t.a.; (e) *p*-NO₂BzOH, DBAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (f) NH₃, MeOH, 90 °C.

Esquema 60. Síntesi del nucleòsid ciclohexènic d'adenina D-**31** (46% de rendiment global) i de la ciclohexenona (1'*R*)-**54** (61% de rendiment global).

Per tant, cal destacar que les rutes sintètiques són curtes (5-6 passos), amb bons rendiments globals (46-69%) i útils per a la preparació de nucleòsids de pirimidina i purina.

3. Activitat anti-VIH

L'activitat anti-VIH de diferents anàlegs sintetitzats en aquest capítol ha estat avaluada en el Laboratori de Retrovirologia de la Fundació IrsiCaixa de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol utilitzant una línia cel·lular limfoide MT-4 (rebuda del NIH AIDS Reagent Program) contra una soca wt HIV-1 NL4-3.¹³³ Les mesures s'han realitzat prenent de referència els coneguts antivírics AZT i d4T, a més del compost AMD3100,¹³⁴ biciclam inhibidor de la replicació del VIH (Figura 41 i Taula 8).

¹³³ Manetti, F.; Este, J. A.; Clotet-Codina, I.; Armand-Urgón, M.; Maga, G.; Crespan, E.; Cancio, R.; Mugnami, C.; Bernardini, C.; Togninelli, A.; Carmi, C.; Alongi, M.; Petricci, E.; Massa, S.; Corelli, F.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8000-8008.

¹³⁴ Este, J.; Cabrera, C.; De Clercq, E.; Stryf, S.; Van Damme, J.; Bridger, G.; Skerlj, R. T.; Abrams, M. J.; Henson, G.; Gutierrez, A.; Clotet, B.; Schols, D. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55*, 67-73.

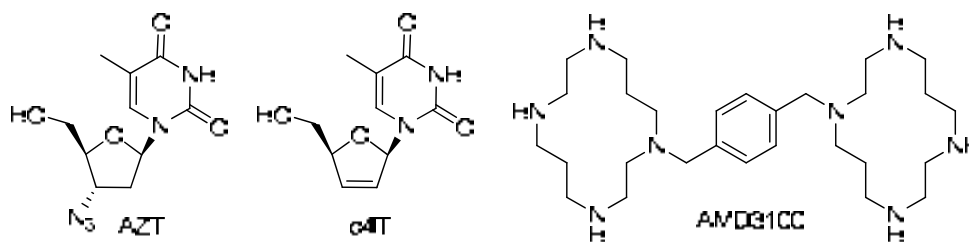


Figura 41. Estructures d'AZT, d4T i AMD3100.

COMPOST	EC ₅₀	CC ₅₀
37	>8.0	8.0
39	>13.9	13.9
42	>6.8	6.8
43	>2.4	2.4
44	>25	>25
46	>6.4	6.4
48	>25	>25
49	>25	>25
50	>25	>25
53	>25	>25
(1'S)- 54	>0.5	0.5
(1'R)- 54	>13.5	13.5
(1'S)- 55	>4.3	4.3
(1'R)- 55	>10.1	10.1
(1'S,4'R)- 31 (7:1)	>25	>25
(1'S,4'S)- 58	>25	>25
(1'R,4'R)- 58	>25	>25
(1'S,4'R)- 61	>25	>25
(1'R,4'S)- 61	>25	>25
AZT	0.0010	>1
d4T	0.023	>2
AMD3100	0.0015	>1

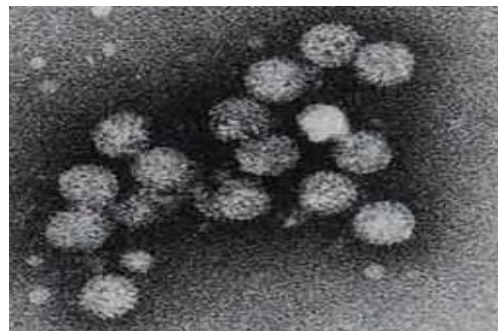
Totes les concentracions en µg/ml. EC₅₀: Concentració necessària per inhibir el 50% de les morts cel·lulars induïdes pel virus. CC₅₀: Concentració necessària per induir el 50% de mort cel·lular.

Taula 8. Activitat anti-VIH dels diferents anàlegs sintetitzats.

D'entre els diferents anàlegs avaluats contra el VIH, cal destacar-ne els derivats **37**, **42**, **43**, **46**, (1'S)-**54**, (1'R)-**54**, (1'S)-**55** i (1'R)-**55** ja que presenten una moderada activitat anti-VIH. Desafortunadament, aquesta activitat sempre ha anat acompanyada per una elevada citotoxicitat que emmascara la seva potencia antivírica real. S'està a l'espera d'avaluar aquests anàlegs contra altres virus, com ara els herpesvirus VHS-1, VHS-2 o VVZ, així com també el virus de l'Hepatitis C (VHC).

Cal destacar que els anàlegs que han mostrat aquesta moderada activitat antivírica no presenten un grup hidroxil lliure per poder ésser fosforilat per les quinases i transformar-se en el trifosfat de l'anàleg de nucleòsid per poder incorporar-se al DNA mitjançant la transcriptasa inversa. Per tant, qualsevol activitat anti-VIH s'ha de produir a través d'un mecanisme diferent.

***IV. Síntesi de nucleòsids amb
estructura biciclo[4.1.0]heptà***



virus de l'hepatitis C

1. Introducció i objectius

La gran majoria d'enzims imposen una sèrie de requeriments estructurals i també conformacionals en els substrats que s'uneixen al seu centre actiu, per tant, la conformació que adopten els nucleòsids juga un paper molt important en la modulació de la seva activitat biològica.^{55a,72b,135}

En els anàlegs carbocíclics de nucleòsids, la substitució de l'oxigen de l'anell de furanosa dels nucleòsids regulars per un grup metilènic, provoca una variació en la conformació del nucleòsid que es considera la responsable de que una gran part dels *carba*-nucleòsids sintetitzats presentin una activitat antivírica relativament feble.¹³⁶ En aquest context, en els darrers anys s'han sintetitzat diferents anàlegs de nucleòsids carbocíclics conformacionalment rígids com una estratègia per mimetitzar les conformacions típiques dels nucleòsids naturals, inspirats en l'estructura del *carba*-nucleòsid natural, Neplanocina A (Figura 42).^{55a,136b}

L'estructura més reeixida per simular la rigidesa que atorga el doble enllaç de la Neplanocina A, és la fusió d'un anell de ciclopropà amb un anell de ciclopentà per formar una estructura central tipus biciclo[3.1.0]hexà, que

¹³⁵ (a) Ludek, O. R.; Schroeder, G. K.; Liao, C.; Russ, P. L.; Wolfenden, R.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6212-6223. (b) Monn, H. R.; Ford, H.; Marquez, V. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3793-3796.

¹³⁶ (a) Marquez, V. E.; Comin, M. J. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, *26*, 585-588. (b) Moon, H. R.; Kim, H. O.; Chun, M. W.; Jeong, L. S.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4733-4741. (c) Maurinsh, Y.; Schraml, J.; De Winter, H.; Blaron, N.; Peeters, O.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; De Clercq, E.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2861-2871.

endemés ha demostrat mimetitzar molt bé les conformacions de l'anell de furanosa dels nucleòsids naturals.¹³⁷

La síntesi d'anàlegs conformacionalment rígids amb estructura biciclo[3.1.0]hexà ha portat a l'obtenció de diferents anàlegs amb activitat antiherpètica, **65**, anti-VIH, **66** i antagonistes de diferents receptors d'adenosina, **67** (Figura 42).¹³⁸

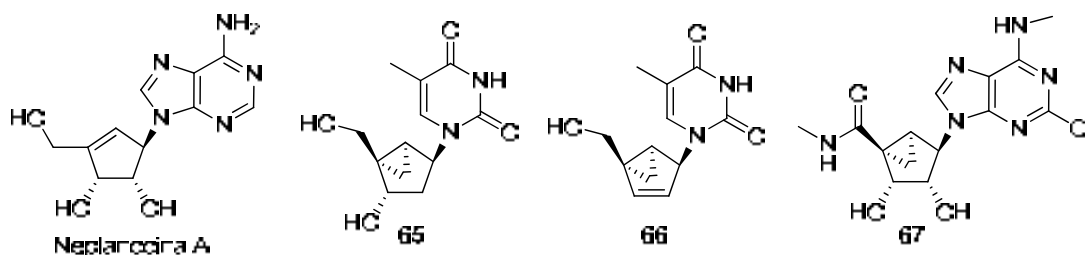


Figura 42. Estructures de la Neplanocina A i anàlegs conformacionalment rígids de tipus biciclo[3.1.0]hexà amb activitat antivírica i antagonista.

Tanmateix, cal considerar que les quinases que fosforilen els nucleòsids i les polimerases que polimeritzen el DNA o RNA prefereixen diferents conformacions.¹³⁷ Per tant, no és convenient fixar del tot la conformació del nucleòsid.

Així doncs, basant-nos en aquestes observacions, es va decidir emprendre la síntesi d'anàlegs de nucleòsids amb estructura central biciclo[4.1.0]heptà, en els que la presència d'un àtom de carboni addicional permet guanyar flexibilitat, però mantenint un cert grau de rigidesa conformacional (Figura 43).

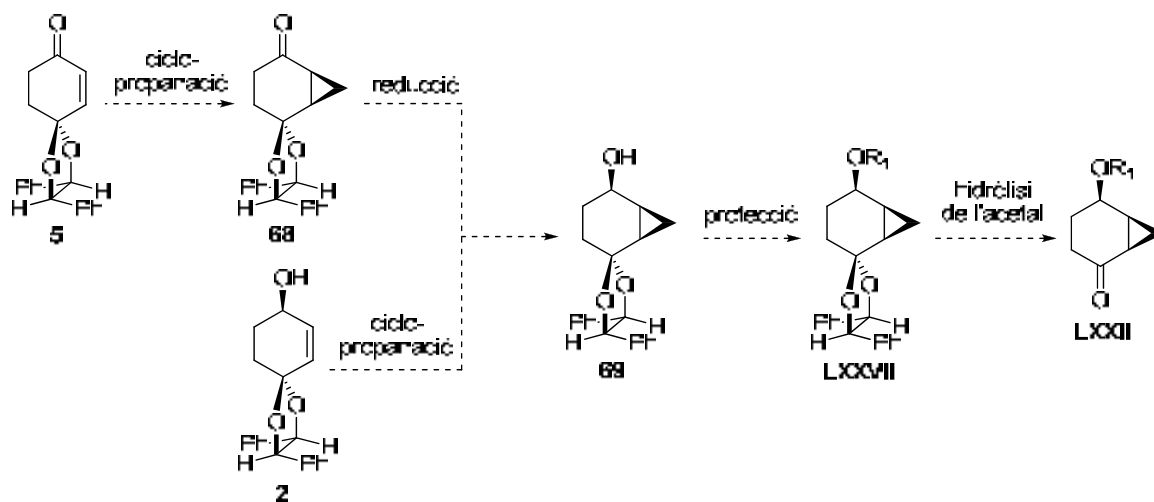
¹³⁷ (a) Marquez, V. E.; Schroeder, G. K.; Ludek, O. R.; Siddiqui, M. A.; Ezzitouni, A.; Wolfenden, R. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2009**, *28*, 614-632. (b) Melman, A.; Wang, B.; Bhalchandra, V. J.; Gao, Z.-G.; de Castro, S.; Heller, C. L.; Kim, S.-K.; Jeong, L. S.; Jacobson, K. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8546-8556. (c) Comin, M. J.; Agbaria, R.; Ben-Kasus, T.; Huleihel, M.; Liao, C.; Sun, G.; Nicklaus, M. C.; Deschamps, J. R.; Parrish, D. A.; Marquez, V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6216-6222. (d) Choi, Y.; Sun, G.; George, C.; Nicklaus, M. C.; Kelley, J. A.; Marquez, V. E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2003**, *22*, 2077-2091. (e) Marquez, V. E.; Siddiqui, M. A.; Ezzitouni, A.; Russ, P.; Wang, J.; Wagner, R. W.; Matteucci, M. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3739-3747.

¹³⁸ (a) Russ, P. L.; Gonzalez-Moa, M. J.; Vu, B. C.; Sigano, D. M.; Kelley, J. A.; Lai, C. C.; Deschamps, J. R.; Hughes, S. H.; Marquez, V. E. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1354-1363. (b) Comin, M. J.; Vu, B. C.; Boyer, P. L.; Liao, C.; Hughes, S. H.; Marquez, V. E. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1129-1134. (c) Joshi, B. V.; Moon, H. R.; Fettingner, J. C.; Marquez, V. E.; Jacobson, K. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 439-447. (d) Marquez, V. E.; Choi, Y.; Comin, M. J.; Russ, P.; George, C.; Heleihel, M.; Benkasus, T.; Agbaria, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15145-15150. (e) Marquez, V. E.; Ezzitouni, E.; Russ, P.; Siddiqui, M. A.; Ford, H.; Feldman, R. J.; Mitsuya, H.; George, C. C.; Barchi, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2780-2789.



Figura 43. Nous anàlegs de nucleòsids amb estructura de bicyclo[4.1.0]heptà objectiu.

La síntesi s'iniciaria a partir de l'enona **5** o de l'alcohol al·lílic **2**, en funció de la metodologia de ciclopropanació utilitzada per obtenir el sistema bicíclic de **69** (Esquema 61). Aleshores, la protecció de l'alcohol de **69** i posterior hidròlisi de l'acetal, ens hauria de conduir a la cetona **LXXII**, intermedi comú en les diferents síntesis proposades per a l'obtenció dels nous anàlegs de nucleòsids.



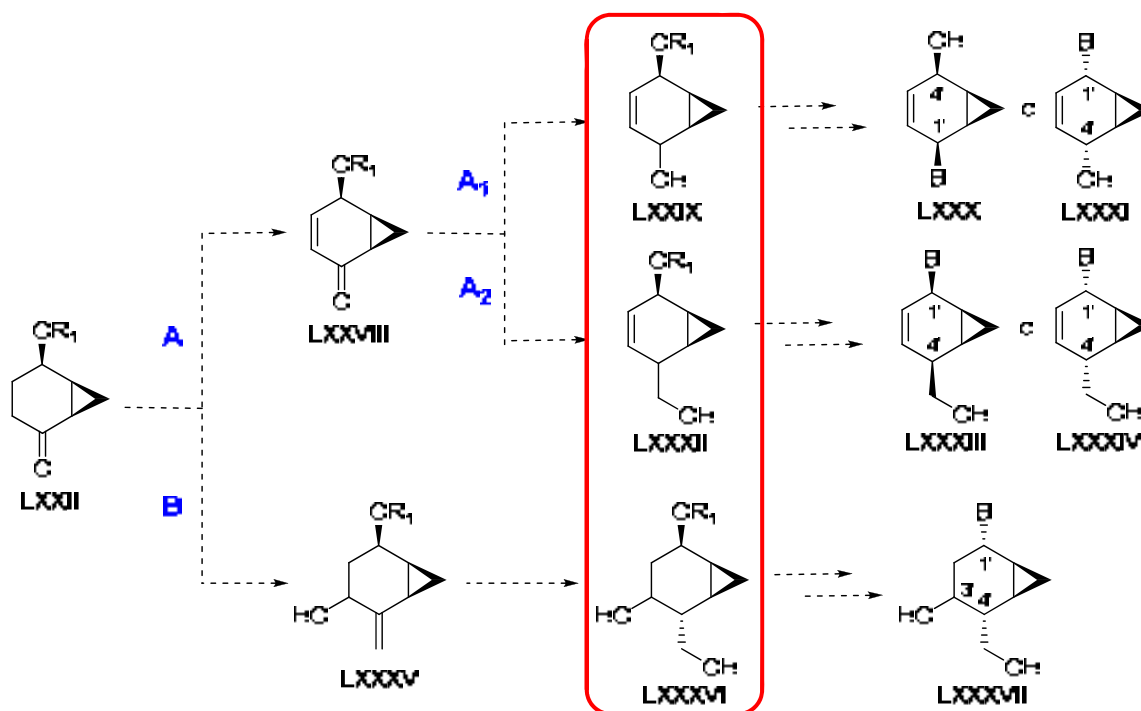
Esquema 61. Estratègia sintètica proposada per a l'obtenció de la cetona **LXXII**.

A partir d'intermedi **LXXII** es proposen diferents estratègies sintètiques encaminades a la preparació de diversos precursors d'una gran varietat d'anàlegs de nucleòsids construïts en un sistema bicyclo[4.1.0]heptà, que presenten una insaturació o un grup hidroxil en posició 3'.¹³⁹

La primera síntesi proposada (Esquema 62, Ruta A) començaria amb una reacció de monodeshidrogenació per obtenir la ciclohexenona **LXXVIII**, a partir de la qual s'obren diferents opcions. En primer lloc, una reducció estereoselectiva del grup carbonil ens permetria obtenir l'alcohol **LXXIX**, intermedi de la preparació de nucleòsids del tipus **LXXX** o **LXXXI** (Ruta A₁). En segon lloc, la introducció d'un grup hidroximetil en la posició carbonílica de

¹³⁹ La numeració seguida és la utilitzada en els nucleòsids, on el número 1' és aquell que suporta la base nitrogenada. Únicament quan es comentin assignacions espectroscòpiques, s'utilitzarà la numeració IUPAC.

LXXVIII, ens conduiria a la preparació de l'intermedi tipus **LXXXII**, precursor dels anàlegs de nucleòsids amb estructura tipus **LXXXIII** o **LXXXIV** (Ruta A₂).



Esquema 62. Rutes sintètiques proposades per a l'obtenció de diferents intermedis precursors de diversos nucleòsids amb estructura de biciclo[4.1.0]heptà.

La segona proposta sintètica (Esquema 62, Ruta B) consistiria en la preparació de l'alcohol al·lílic **LXXXV**, en el que es realitzaria una reacció d'hidroboració regio- i estereoselectiva per obtenir el diol **LXXXVI**. Aquest és un precursor dels anàlegs de nucleòsids amb estructura tipus **LXXXVII**, com l'esmentat Ciclohexenil G.

2. Síntesi de precursors d'anàlegs de nucleòsids amb estructura biciclo[4.1.0]heptà

2.1. Síntesi de la cetona **LXXII**

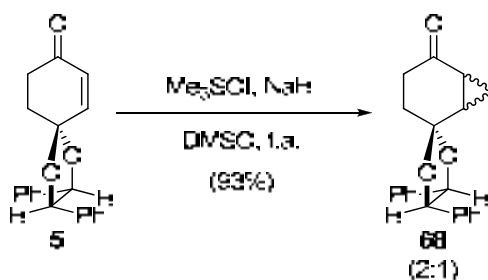
Com s'ha comentat, la cetona ciclopropànica **LXXII** és l'intermedi comú per a l'obtenció dels anàlegs de nucleòsids objectiu amb estructura de biciclo[4.1.0]heptà. Per tant, el primer objectiu consisteix en desenvolupar una seqüència sintètica per a la seva preparació que resulti senzilla i reproduïble a escala de multigram.

2.1.1. Reacció de ciclopropanació

La fusió de l'anell ciclopropànic a l'anell ciclohexànic és clau en la síntesi dels anàlegs de nucleòsids desitjats, ja que ens proporciona l'esquelet sobre el que es construirà l'anàleg de nucleòsid. Per tant, es requereix que la reacció de ciclopropanació plantejada resulti altament estereoselectiva.

Existeixen dues grans metodologies clàssiques per dur a terme aquesta reacció a partir de compostos insaturats:¹⁴⁰ la reacció de Corey-Chaykovsky¹⁴¹ i la reacció de Simmons-Smith.¹⁴²

En la primera, la formació del ciclopropà es realitza mitjançant la reacció d'un ilur de sulfoxoni amb una cetona α,β -insaturada. En el nostre cas, el tractament de l'enona **5** amb iodur de trimetilsulfoxoni (Me_3SOI) i hidrur de sodi (NaH), en el si de DMSO, dóna amb un 93% de rendiment una barreja diastereomèrica 2:1, determinada per ^1H -RMN, del tricicle **68** (Esquema 63).



Esquema 63. Reacció de Corey-Chaykovsky sobre l'enona **5**.

La formació de l'anell ciclopropànic es pot observar en l'espectre d' ^1H -RMN per l'aparició d'un quartet a 0.86 ppm corresponent a un dels protons metilènics de l'anell de ciclopropà, així com per la desaparició de les absorcions corresponents als protons del doble enllaç del producte de partida. A més, la presència de dos senyals a 10.6 i 11.3 ppm en l'espectre de ^{13}C -RMN, característics d'un anell ciclopropànic, en confirmen la seva formació.

Donada la baixa diastereoselectivitat obtinguda i el fet que els dos diastereoisòmers no es poden separar per cromatografia en columna es va decidir utilitzar la reacció de Simmons-Smith. Aquesta es basa en l'ús d'espècies

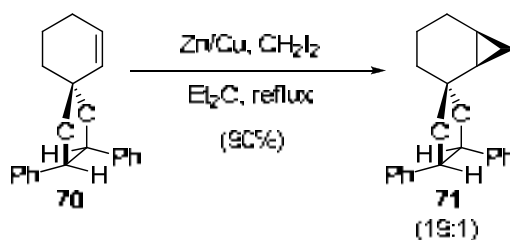
¹⁴⁰ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050 i referències citades en ell.

¹⁴¹ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.

¹⁴² Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324.

organometàl·liques halogenades de zinc per addicionar un carbè en un doble enllaç.

Mash i col. varen publicar l'any 1990,¹⁴³ la reacció de ciclopropanació de Simmons-Smith en sistemes ciclohexènics amb un acetal quirals, entre els que es trobava el d'(S,S)-hidrobenzoïna **70**, obtenint el producte tricíclic **71** amb un 90% de rendiment i una excel·lent relació diastereomèrica de 19:1 (Esquema 64).



Esquema 64. Ciclopropanació de Simmons-Smith realitzada per Mash i col.

A més, quan la reacció es porta a terme en un sistema cíclic que presenta un alcohol al·lílic quirals amb una certa configuració, aquest pot dirigir l'entrada facial del carbenoïde, a través de la seva coordinació amb el zinc, per donar l'anell de ciclopropà en disposició relativa *cis* amb l'alcohol.

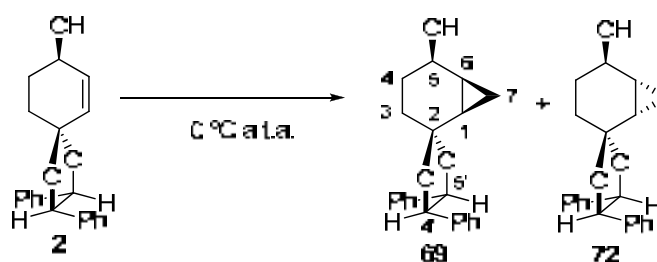
Així doncs, es va decidir realitzar la reacció de ciclopropanació de Simmons-Smith sobre l'alcohol al·lílic **2**, en el que s'espera obtenir l'anell de ciclopropà de manera estereoselectiva. En aquest cas, cal tenir en compte que la diastereoselectivitat pot venir influenciada tant de la configuració de l'alcohol al·lílic com de la presència de l'acetal d'hidrobenzoïna.

En primer lloc, per realitzar la ciclopropanació es van intentar reproduir les condicions establertes per Mash i col. (Zn/Cu , CH_2I_2) però el rendiment obtingut en l'obtenció d'una barreja 3:1 de **69** i **72** fou únicament de l'11%. Per tant, es van provar d'altres metodologies, utilitzant espècies organometàl·liques de zinc per formar el carbenoïde, com per exemple els carbenoïds de Furukawa¹⁴⁴ ($ZnEt_2$, CH_2I_2 o ICH_2Cl) o els carbenoïds de Shi,¹⁴⁵ basats en l'àcid trifluoroacètic (CF_3COOH , $ZnEt_2$, CH_2I_2). A la Taula 9 es mostren els resultats obtinguts amb els diferents carbenoïds.

¹⁴³ Mash, E. A.; Hemperly, S. B.; Nelson, K. A.; Heidt, P. C.; Van Deusen, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2045-2055.

¹⁴⁴ (a) Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R.; Al-Rashid, Z.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069-4072. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353-3354.

¹⁴⁵ (a) Charette, A.; Lacasse, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3351-3353. (b) Yang, Z.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621-8624.



EXP.	REACTIUS (eq.)	DISSOLVENT ^a	CONVERSIÓ (%) ^b	69 : 72 ^c
1	ZnEt ₂ (5), CH ₂ I ₂ (10)	Et ₂ O	15	3 : 1
2	ZnEt ₂ (5), CH ₂ I ₂ (10)	ClCH ₂ CH ₂ Cl (DCE)	82	3 : 1
3	ZnEt ₂ (5), CH ₂ I ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	85	3 : 1
4	ZnEt ₂ (5), CH ₂ I ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	95	3 : 1
5	ZnEt ₂ (3), CH ₂ I ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	35	3 : 1
6	ZnEt ₂ (5), ICH ₂ Cl (10)	CH ₂ Cl ₂	99	16 : 1
7	ZnEt ₂ (5), ICH ₂ Cl (10)	DCE	99	19 : 1
8	ZnEt ₂ (2), CH ₂ I ₂ (2), CF ₃ COOH (2)	CH ₂ Cl ₂	99	32 : 1
9	Sm (5), CH ₂ I ₂ (5)	THF	51	1 : ---

^a La concentració de l'alcohol **2** és 0.10 M pels Exp. 1-3 i 0.05 M per la resta. ^b Temps de reacció 3 h, excepte en el cas del Samari, que és overnight. ^c Relació determinada per ¹H-RMN.

Taula 9. Intents de ciclopropanació de l'alcohol al·lilic **2**.

La reacció de **2** amb dietilzinc (ZnEt₂) i diiodometà (CH₂I₂), condicions estàndard en la reacció de Simmons-Smith amb el procediment de Furukawa, en diferents dissolvents, ens va permetre obtenir els productes ciclopropànics, **69** i **72**, amb la mateixa diastereoselectivitat facial de 3:1 (Exp. 1-5). Cal esmentar que quan la reacció es realitzava a una concentració de 0.10M s'observava l'aparició d'una barreja de compostos olefínics no identificats, provinents de la deshidratació de l'alcohol, que es van poder evitar realitzant la reacció a una concentració més diluïda (0.05M). Afortunadament, quan es va utilitzar cloriodometà (ICH₂Cl) en el si de diclorometà (Exp. 6), la diastereoselectivitat es va millorar, aconseguint-se una relació de 16:1 en favor de **69**, que es va poder augmentar utilitzant com a dissolvent dicloroetà (DCE) (Exp. 7), arribant-se a una diastereoselectivitat facial de 19:1, anàloga a la que obtenien Mash i col., i amb un 96% de rendiment.

Finalment, quan l'alcohol **2** es tracta amb el carbenoïd de Shi (CF₃COOZnCH₂I), preparat *in situ* a partir de ZnEt₂, CF₃COOH i CH₂I₂, en el si de diclorometà (Exp. 8), s'obté el derivat tricíclic **69** amb un 98% de rendiment i una diastereoselectivitat de 32:1.

També, cal comentar l'assaig realitzat amb samari¹⁴⁶ (Exp. 9) en el que només s'obté el derivat **69**. El baix rendiment obtingut en la reacció (47%) i el cost del samari en descarten el seu ús per a fins sintètics.

La formació de l'anell de tres baules s'observa fàcilment en l'espectre d'¹H-RMN per la desaparició dels senyals olefínics i la presència de dos protons a 0.96 i 0.84 ppm per **69** i 0.87 i 0.57 ppm per **72**, corresponents als protons metilènics H-7 de l'anell de ciclopropà. A més, els senyals a 4.2 ppm per **69** i 7.6 ppm per **72** en l'espectre de ¹³C-RMN, assignats al carboni C-7, confirmen la presència de l'anell de ciclopropà (Figura 44).

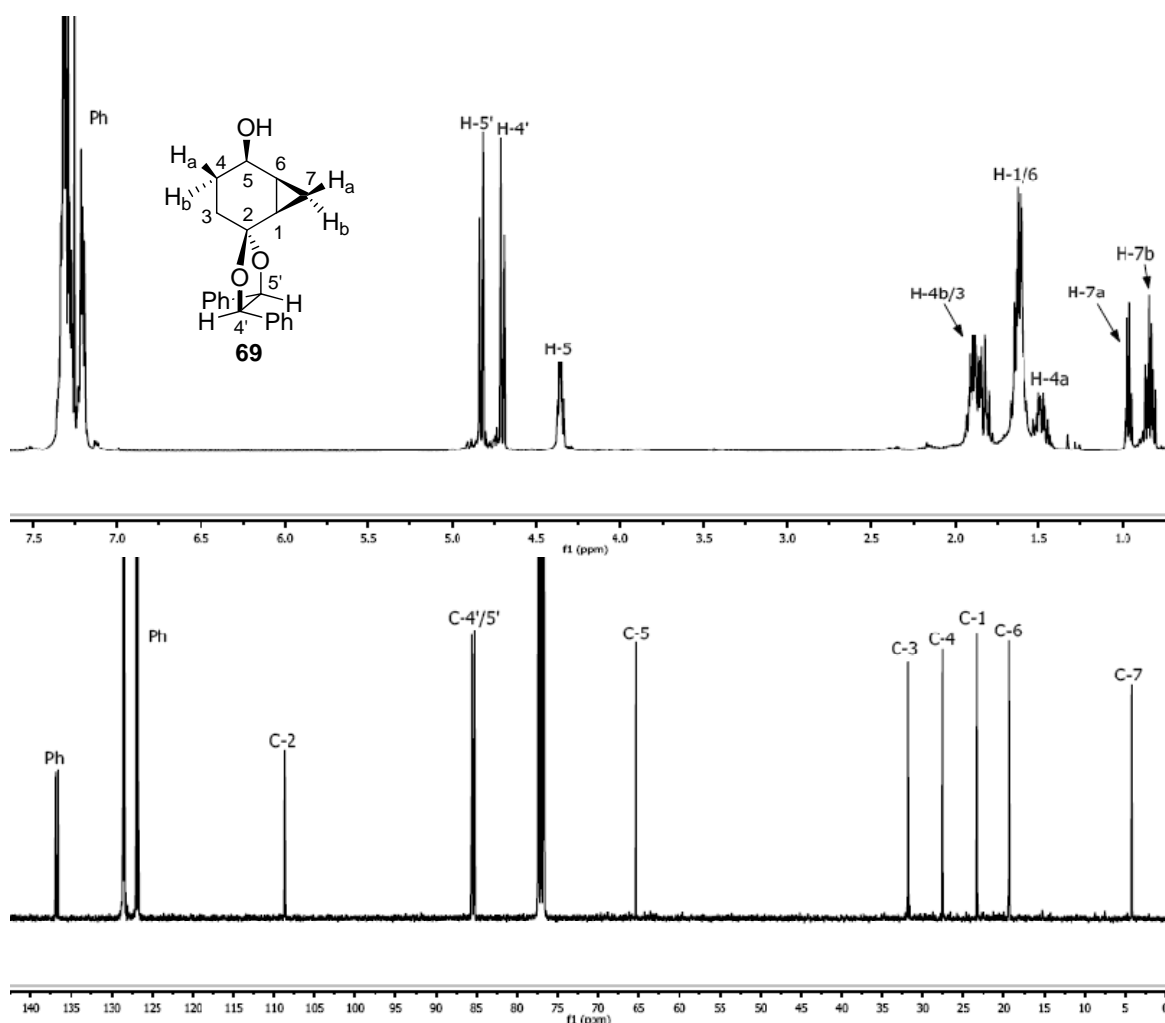


Figura 44. Espectre d'¹H-RMN i ¹³C-RMN de **69**.

L'estereoquímica *cis/trans* dels adductes s'ha determinat en base dels espectres NOESY. Així, la disposició *trans* del compost **72** s'assigna per la presència de pic creuat entre el protó H-5 i els protó H-7b de l'anell de

¹⁴⁶ Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942-3944.

ciclopropà (Figura 45). Això indica que el diastereoisòmer majoritari **69** presenta una disposició relativa *cis* entre el grup hidroxil i l'anell ciclopropànic. Aquesta assignació queda reforçada pel fet que el compost **69** no presenta correlació entre el protó H-5 i els protons metilènics H-7 del ciclopropà, tot i que l'absència de n.O.e. mai es pot adoptar com a un criteri conclouent per l'assignació de configuracions relatives entre centres estereogènics.

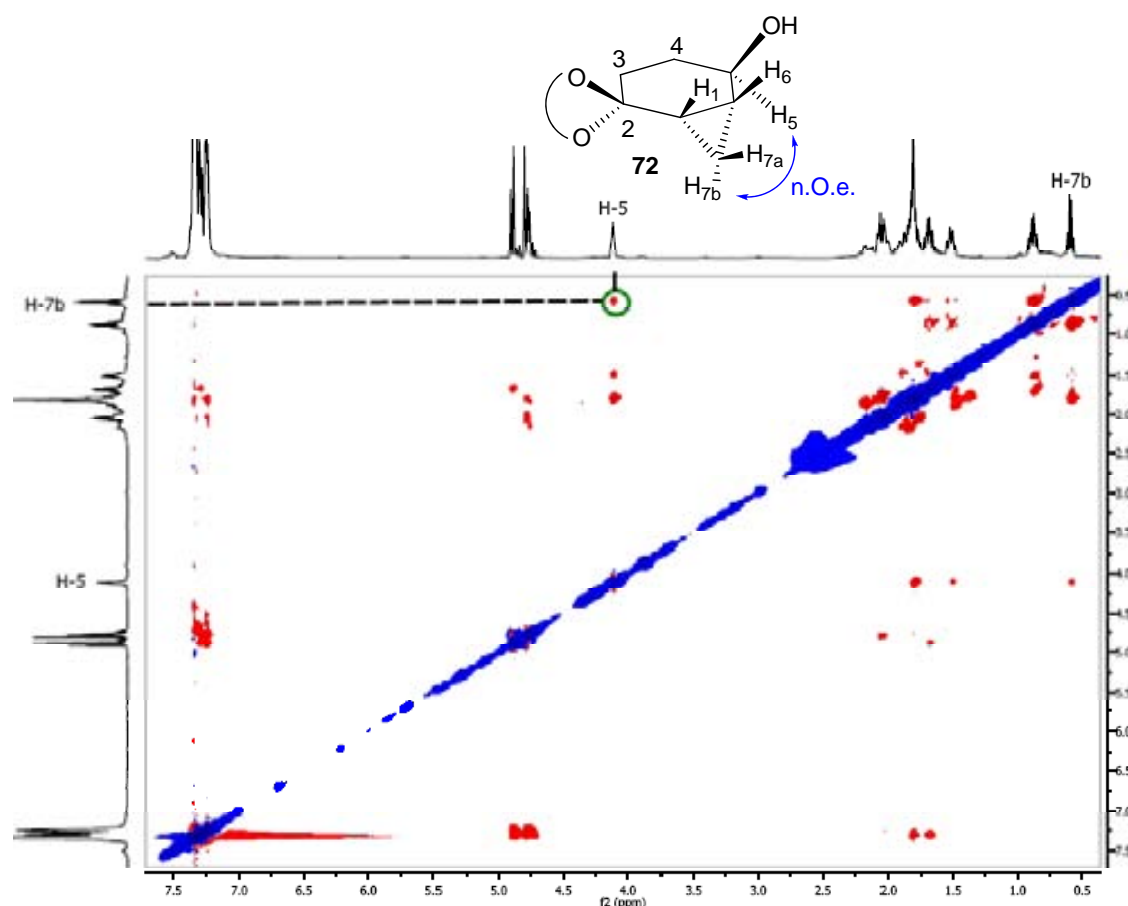
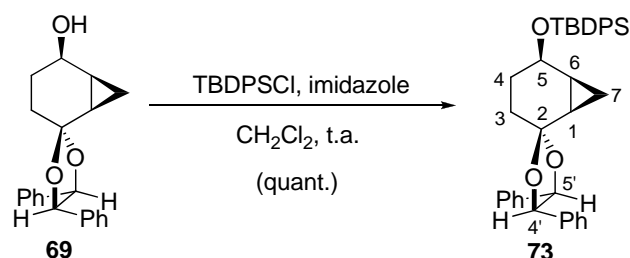


Figura 45. Espectre bidimensional NOESY de **72**.

2.1.2. Protecció del grup hidroxil de **69**

La següent etapa implica la protecció de l'alcohol present en l'isòmer **69**. Inicialment es va provar la formació de l'èter *p*-metoxibenzílic (-OPMB) donades les seves possibilitats d'ortogonalitat respecte l'acetal a l'hora d'eliminar-lo. No obstant, el tractament de **69** amb hidrur sòdic (NaH) i clorur de *p*-metoxibenzil (PMBCl) no va donar, en cap cas, el derivat desitjat, recuperant-se el producte de partida. Per tant, es va decidir protegir l'alcohol en forma d'èter *tert*-butildifenilsilílic (-OTBDPS) mantenint així una certa ortogonalitat del grup protector respecte l'acetal, però dotant al primer d'un major volum estèric, factor

que pot resultar important en la inducció d'estereoselectivitat en reaccions posteriors. Així, la reacció de **69** amb clorur de *tert*-butildifenilsilil (TBDPSCI) i imidazole en el si de diclorometà ens va permetre obtenir de forma quantitativa el derivat protegit **73** (Esquema 65).



Esquema 65. Protecció del grup hidroxil de **69** en forma d'èter *tert*-butildifenilsilílic.

La protecció de l'alcohol s'observa en l'espectre IR per la desaparició de la banda ampla (3496 cm^{-1}) característica de l'hidroxil del substrat de partida i en l'espectre d' ^1H -RMN per l'aparició d'un singlet a 1.13 ppm corresponent als nou protons del residu *tert*-butil del grup protector, així com per l'aparició de noves senyals aromàtiques a 7.79 i 7.74 ppm.

2.1.3. Hidròlisi de l'acetal

Finalment, l'últim pas per aconseguir obtenir la cetona desitjada és l'hidròlisi de l'acetal d'hidrobenzoïna. Un primer experiment consistí en el tractament de **73** amb una barreja de $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1) a 0 °C, obtenint-se, tal com es preveia, la hidroxicetona **79**, producte altament volàtil (Taula 10, Exp. 1). Per tant, les condicions d'hidròlisi han de ser modulades per evitar la desprotecció concomitant de l'hidroxil.

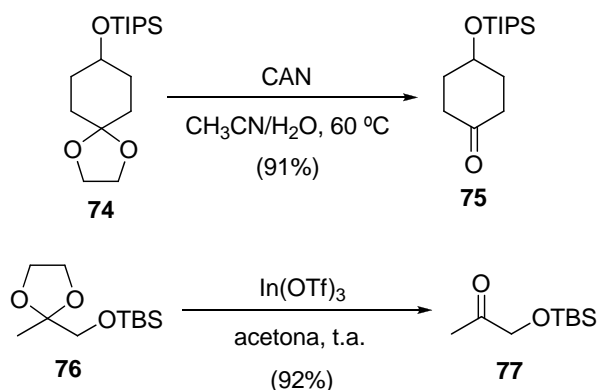
A continuació, es va decidir intentar la hidròlisi en un medi neutre. En aquest context, Markó i col. van descriure l'any 2003 una metodologia per hidrolitzar acetals cíclics enfront d'èters silílics mitjançant el tractament amb una quantitat catalítica de nitrat d'amoni i ceri(IV) (CAN) (Esquema 66).¹⁴⁷ De la mateixa manera, altres treballs també descriuen la hidròlisi d'acetals en condicions neutres mitjançant l'ús de iode (I_2) catalític¹⁴⁸ o nitrat de bismut(III), $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.¹⁴⁹ En el mateix context, Gregg i col. van descriure l'any 2007 una

¹⁴⁷ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8989-8999.

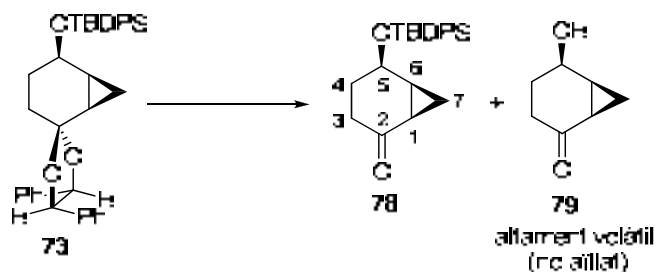
¹⁴⁸ Sun, J.; Dong, Y.; Cao, L.; Wang, X.; Wang, S.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8932-8934.

¹⁴⁹ Eash, K. J.; Pulia, M. S.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8399-8401.

transacetalització catalitzada per triflat d'indi(III), $\text{In}(\text{OTf})_3$, que permetia eliminar acetals cíclics sense eliminar èters silílics (Esquema 66).¹⁵⁰



Esquema 66. Exemples d'hidròlisi d'acetals catalitzada per CAN o $\text{In}(\text{OTf})_3$.



EXP.	CONDICIONS	RENDIMENT DE 78 (%)
1	$\text{CF}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1), t.a.	---
2	CAN, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), t.a.	23
3	I_2 (10 mol%), acetona, t.a.	24
4	Montmorillonita K-10, CH_2Cl_2 , t.a.	42
5	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , reflux	66
6	PPTS, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4:1), 50 °C	64
7	$\text{In}(\text{OTf})_3$ (5 mol%), acetona, t.a.	82

Taula 10. Intents d'eliminació de l'acetal d'hidrobenzoïna de **73**.

En el nostre cas, quan es va realitzar la reacció d'hidròlisi en l'acetal **73**, seguint les diferents metodologies descrites (Taula 10) es va poder obtenir la ciclohexanona **78** amb rendiments baixos, en utilitzar CAN, I_2 i Montmorillonita K-10 (Exp. 2, 3 i 4) o amb rendiments moderats en utilitzar $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ i PPTS (Exp. 5 i 6). Aquests dos procediments presentaven, endemés, problemes de reproductivitat. El millor resultat es va obtenir en tractar **73** amb $\text{In}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) en el si d'acetona (Exp. 9) que ens va portar, finalment, a l'obtenció de la

¹⁵⁰ Gregg, B.; Golden, K.; Quinn, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5890-5893.

cetona **78** desitjada amb un bon rendiment del 82%, tot i que, per tal d'assegurar la seva reproductibilitat, s'han de controlar molt les condicions de reacció.

L'eliminació de l'acetal d'hidrobenzoïna es pot apreciar fàcilment en l'espectre d' ^1H -RMN per la desaparició dels senyals aromàtics i els senyals benzílics corresponents a la hidrobenzoïna, juntament amb l'aparició d'un senyal a 208.0 ppm en l'espectre de ^{13}C -RMN corresponent al carboni carbonílic (Figura 46). A més a més, l'aparició d'una banda d'absorció a 1690 cm^{-1} en l'espectre d'IR, confirma la recuperació del grup carbonil.

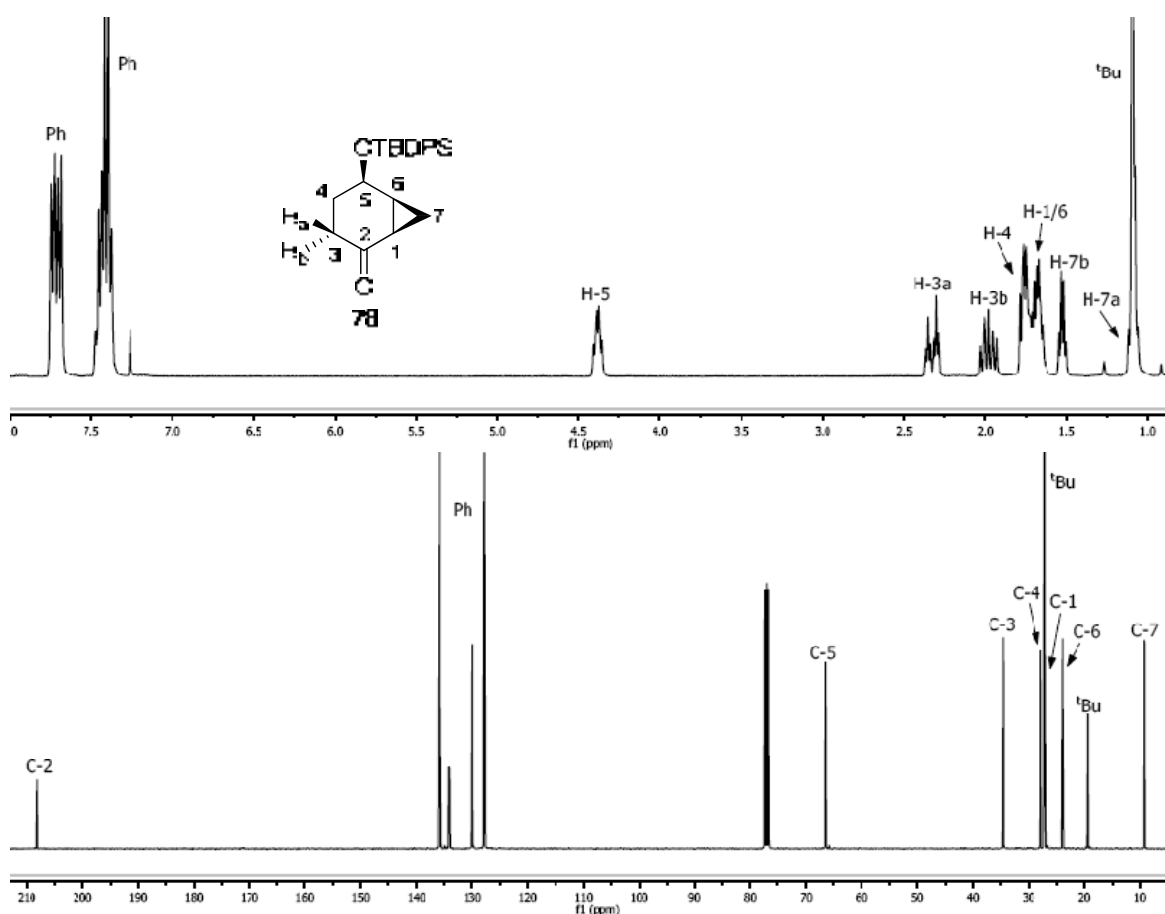


Figura 46. Espectres d' ^1H -RMN i ^{13}C -RMN de la cetona **78**.

Així doncs, la síntesi de la cetona **78**, marcat com a primer objectiu en la síntesi d'anàlegs de nucleòsids amb estructura biciclo[4.1.0]heptà, s'ha aconseguit de manera estereoselectiva en tres passos des de l'alcohol **2** i amb un 80% de rendiment global.

2.2. Ruta A: aproximació sintètica a precursors d'anàlegs de nucleòsids tipus biciclo[4.1.0]heptè

En aquesta primera aproximació sintètica, es persegueix la síntesi de precursors d'anàlegs de nucleòsids amb estructura central biciclo[4.1.0]heptè. En concret, es pretén l'obtenció de dues estructures tipus: derivats amb un grup hidroxil en la posició 4', **LXXXVIII** i **LXXXIX**; i compostos amb un grup hidroximetil en la posició 4', **XC** i **XCI** (Figura 47).

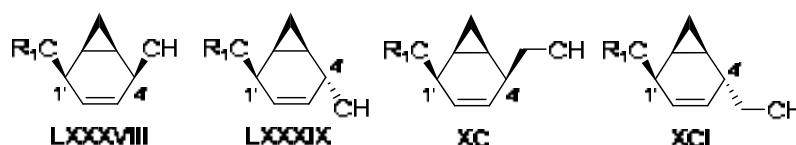


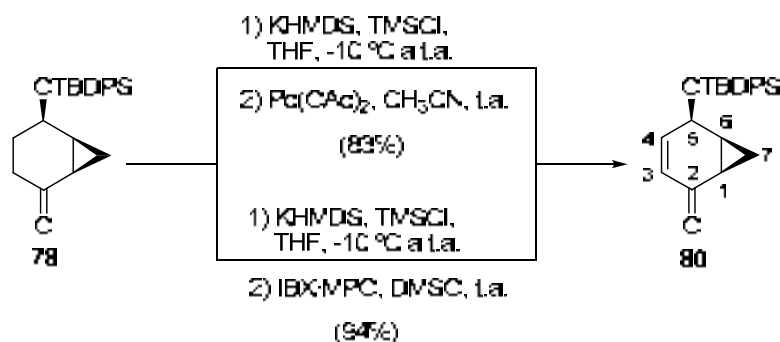
Figura 47. Estructures tipus dels intermedis objectiu de la Ruta A.

El primer pas de la ruta sintètica consisteix en una reacció de deshidrogenació de la ciclohexanona **78**.

2.2.1. Reacció de deshidrogenació de **78**

La formació de cetones α,β -insaturades a partir de cetones saturades ja ha estat estudiada en la present tesi doctoral per la síntesi de l'enona **5**, precursora de l'alcohol al·lílic **2** (Capítol II, apartat 2.2.). Així doncs, amb l'experiència adquirida anteriorment, es va decidir de sintetitzar l'enona mitjançant l'oxidació del corresponent èter silílic d'enol. Així, el tractament de la cetona cíclica **78** amb KHMDS i clorur de trimetilsilil (TMSCl) en el si de THF va permetre l'obtenció *in situ* de l'èter silílic d'enol requerit. Aleshores, per dur a terme l'oxidació es van utilitzar dues metodologies diferents: la de Saegusa⁹¹ i la de Nicolaou,⁹³ utilitzant Pd(OAc)₂ i IBX, respectivament, com a oxidant (Esquema 67).

En el primer cas, l'oxidació amb acetat de pal·ladi (II) estequiomètric, en el si d'acetonitril, va donar lloc a l'obtenció de la cetona α,β -insaturada **80** amb un 83% de rendiment. Paral·lelament, l'oxidació amb IBX·MPO dóna lloc a l'obtenció de **80** amb un 94% de rendiment. Per tant, aquesta darrera metodologia és la millor per dur a terme el procés d'oxidació tant pel rendiment com per l'estalvi econòmic que suposa enfront d'utilitzar Pd(OAc)₂ en forma estequiomètrica.

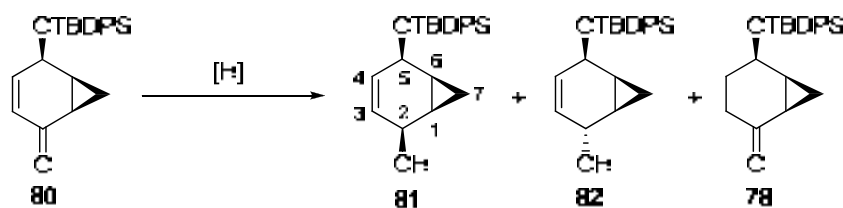
Esquema 67. Síntesi de la ciclohexenona **80**.

La formació del doble enllaç s'observa en l'espectre d'¹H-RMN per la presència de dos doble triplets (dt) a 6.30 i 5.63 ppm corresponents als protons H-4 i H-3, respectivament.

2.2.2. Ruta A₁: reducció del grup carbonil de **80**

L'objectiu d'aquesta via sintètica és l'obtenció d'un intermedi amb estructura biciclo[4.1.0]heptè que presenta un grup hidroxil en la posició al·lilica, tipus **LXXXVIII** o **LXXXIX**. Per tal d'aconseguir-ho, es necessita realitzar una reducció estereoselectiva del carbonil de la ciclohexenona **80** per poder accedir a un dels dos alcohols al·lilics. Els resultats obtinguts en aquesta reducció es mostren en la Taula 11.

Com es pot observar, el diastereòmer majoritari es correspon amb l'isòmer **81**. Tanmateix, la màxima diastereoselectivitat aconseguida ha estat de 5:1 mitjançant la reducció de CBS, utilitzant qualsevol dels dos enantiòmers de l'oxazaborolidina quiral 2-Me-CBS (Exp. 6), o amb l'ús de super-hidruir (Exp. 4), amb rendiments del 87% i del 91%, respectivament. Desafortunadament, la barreja d'alcohols no es pot separar per cromatografia en columna. A més, cal destacar la formació de la ciclohexanona **78** per addició conjugada d'hidruir al doble enllaç quan s'ha utilitzat L-Selectride® (Exp. 3), (S)-alpineborà (Exp. 5) i en la reducció enzimàtica amb HLADH (*Horse Liver Alcohol DeHydrogenase*) (Exp. 10).



EXP.	REDUCTOR	DISSOLVENT	T (°C)	CONVERSIÓ (%) ^a	81 : 82 ^b	78 ^c (%)
1	NaBH ₄ , CeCl ₃ ·7H ₂ O	MeOH	0	99	2 : 1	----
2	Zn(BH ₄) ₂	THF	-78	89	2 : 1	----
3	L-Selectride®	THF	-78	99	4 : 1	43
4	LiBHEt ₃	THF	-78	99	5 : 1	----
5	(S)-alpineborà	THF	-78	46	----	46
6	Catecolborà, (R) ó (S)-Me-CBS	CH ₂ Cl ₂	-78	99	5 : 1	----
7	LiAlH ₄	THF	-78	99	3 : 1	----
8	DIBAL-H	THF/Toluè	-78	99	3 : 1	----
9	Li(^t BuO) ₃ AlH	THF	-78	99	3 : 1	----
10	HLADH, NADH, pH=7	EtOH/THF	35	30	n.d. ^d	14

^a Temps de reacció: overnight. ^b Relació determinada per ¹H-RMN. ^c Conversió de **78**. ^d n.d.: no determinat.

Taula 11. Intentos de reducció estereoselectiva del grup carbonil de l'enona **80**.

La formació de l'alcohol s'aprecia en l'espectre d'¹H-RMN per l'aparició d'una absorció ample a 4.33 ppm corresponent al protó H-2 del nou centre estereogènic format, així com pel desplaçament a camp més baixos dels protons H-3, H-4 i H-5 que apareixen a 5.44, 5.35 i 4.53 ppm, respectivament (pel compost **81**) (Figura 48). A més, la desaparició en l'espectre de ¹³C-RMN del senyal a 196.9 ppm corresponent al grup carbonil i l'aparició d'un senyal a 64.7 ppm corresponent al C-2, confirmen la reducció del grup carbonil.

La disposició *cis* dels protons H-2 i H-5 de **81** es determina mitjançant l'espectre NOESY on s'observa pic creuat entre el protó H-2 i els protó H-6. Així mateix, l'absència de pic creuat entre el protó H-2 i els protons H-7 de l'anell de ciclopropà, què sí que s'observa en l'isòmer minoritari **82**, confirma l'anterior assignació estereoquímica.

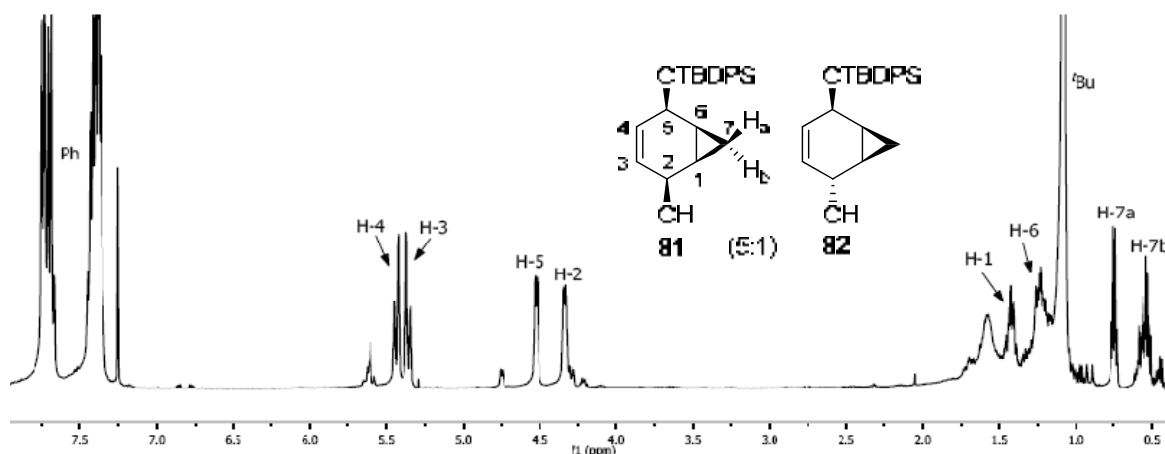


Figura 48. Espectre d' ^1H -RMN d'una barreja 5:1 dels alcohols *cis*-**81** i *trans*-**82**. Únicament s'assenyalen els protons corresponents al compost majoritari **81**.

Tot i que s'ha aconseguit la síntesi de l'intermedi objectiu, aquest s'ha obtingut en una barreja diastereomèrica 5:1, que no es pot separar per cromatografia en columna. Tanmateix, és possible que un cop introduïda la base nitrogenada, aquesta separació sigui factible i es puguin obtenir els anàlegs de nucleòsids amb estructura biciclo[4.1.0]heptè amb un grup hidroxil en posició al·lilica de forma pura. Per altra banda, la barreja d'alcohols **81** i **82** també és un intermedi en la ruta A₂.

2.2.3. Ruta A₂: introducció del grup hidroximetil

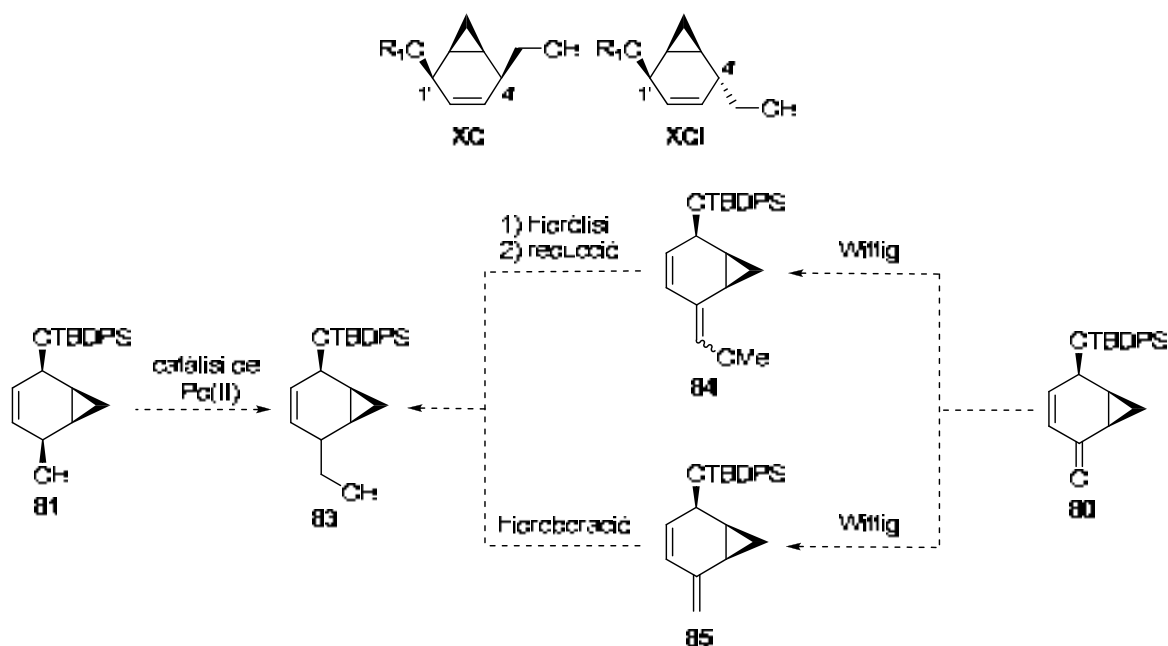
El següent objectiu del nostre projecte és la preparació de compostos amb estructura biciclo[4.1.0]heptè que presentin un grup hidroximetil en la posició al·lilica.

Per tal d'abordar aquesta síntesi es van proposar dues possibilitats (Esquema 68):

(i) La primera parteix de l'alcohol al·lilic **81** i es basa en una reacció d'acoblament al·lilic d'aquest amb formaldehid sota catàlisi de pal·ladi(II).

(ii) La segona estratègia es basa en la reacció de Wittig sobre el grup carbonil de **80** amb metoximetilenfosforà o metilenfosforà. Depenent del fosforà utilitzat, la preparació dels compostos objectiu es realitzarà via hidròlisi de l'èter d'enol i posterior reducció de l'aldehid resultant o via una reacció d'hidroboració-oxidació.

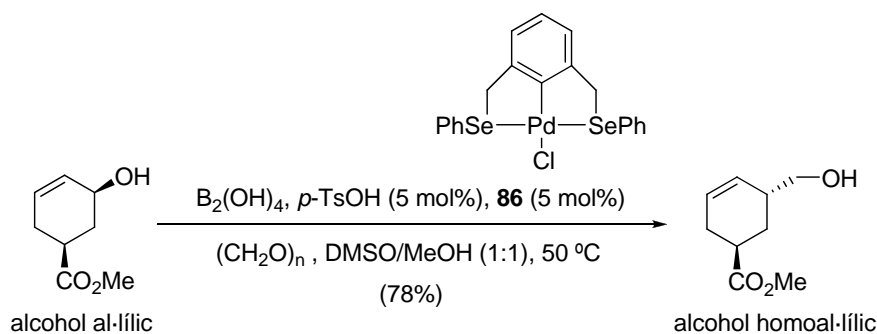
En ambdós casos, caldria estudiar la configuració del nou centre estereogènic format.



Esquema 68. Estratègies sintètiques proposades per a la introducció del grup hidroximetil.

2.2.3.1. Introducció del grup hidroximetil via l'alcohol al·lílic 81

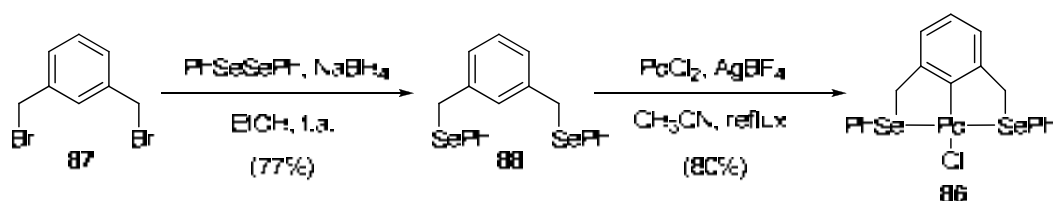
L'any 2006, Szabó i col. van publicar una nova metodologia sintètica per realitzar acoblaments C-C catalitzats per pal·ladi entre un alcohol al·lílic i un aldehid via un àcid al·lilborònic transitori.¹⁵¹ La reacció consisteix en la formació d'un derivat d'àcid al·lilborònic per reacció de l'alcohol al·lílic amb àcid diborònic (o bis(pinacolato)dibor, B₂(pin)₂) amb catalisi del complex pinça de pal·ladi **86**. Aleshores, l'acoblament de l'àcid al·lilborònic amb l'aldehid corresponent dona l'alcohol homoal·lílic desitjat amb inversió neta de configuració (Esquema 69).



Esquema 69. Homologació d'alcohols al·lílics proposada per Szabó i col.

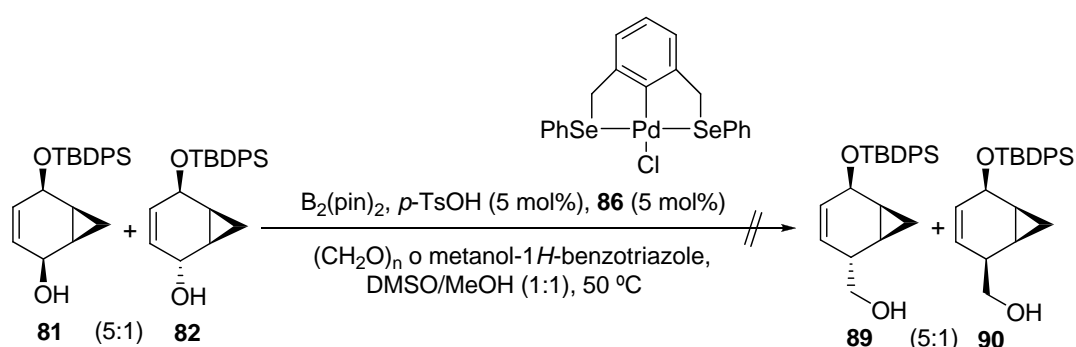
¹⁵¹ (a) Selander, N.; Kipke, A.; Sebelius, S.; Szabó, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723-13731. (b) Selander, N.; Sebelius, S.; Estay, C.; Szabó, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4084-4087.

El complex pinça de pal·ladi **86** es pot preparar fàcilment en dos passos a partir de *m*-dibromometilbenzè, **87** (Esquema 70).¹⁵² Així, la reacció d'aquest amb fenilseleniur, generat *in situ* a partir de difenildiseleni (PhSeSePh) i borohidrur de sodi (NaBH₄), en el si d'etanol, permet l'obtenció del derivat de diseleni **88**, amb un 77% de rendiment. Aleshores, la reacció d'aquest amb clorur de pal·ladi(II) (PdCl₂) i tetrafluoroborat de plata(I) (AgBF₄), en el si d'acetonitril, condueix al complex pinça de pal·ladi **86**, amb un 80% de rendiment.



Esquema 70. Síntesi del complex pinça de pal·ladi **86**.

Aleshores, es va realitzar el tractament de la barreja 5:1 dels alcohols al·lílics diastereomèrics **81** i **82** amb bis(pinacolato)dibor (B₂(pin)₂), àcid *p*-toluensulfònic (*p*-TsOH) i el complex pinça de pal·ladi **86** en el si de DMSO/MeOH (Esquema 71). Malauradament, en cap cas es van obtenir els alcohols homoal·lílics desitjats **89** i **90**, tot i haver provat diferents fonts de formaldehid, com són el paraformaldehyd i el metanol-1*H*-benzotriazole,¹⁵³ recuperant-se en tots els casos el producte de partida.



Esquema 71. Intent d'homologació d'una barreja 5:1 de l'alcohol al·lílic *cis*-**81** i *trans*-**82**.

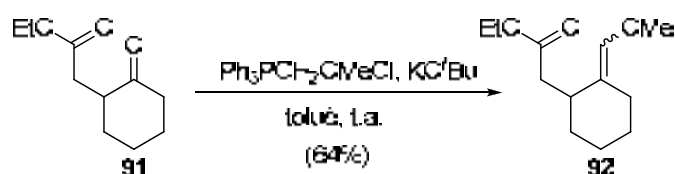
Considerant aquest resultat, es va abordar la segona estratègia d'introducció del grup hidroximetil, a través d'una reacció de Wittig.

¹⁵² Yao, Q.; Kinney, E. P.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2997-2999.

¹⁵³ Deguest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1165-1167.

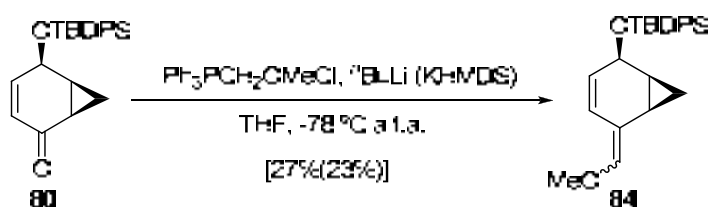
2.2.3.2. Introducció del grup hidroximetil via reacció de Wittig

En primer lloc, es va decidir portar a terme l'olefinació mitjançant l'ús de clorur de metoximetiltrifenilfosfoni ($\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$). En la literatura no s'ha trobat cap exemple d'aquesta transformació en ciclohexanones α,β -insaturades, però sí en ciclohexanones, en diferents condicions. Així, la reacció de **91** amb metoximetiltrifenilfosforà en toluè dóna una barreja de les corresponents olefines amb un 64% de rendiment (Esquema 72).¹⁵⁴



Esquema 72. Reacció de Wittig amb clorur de metoximetiltrifenilfosfoni sobre ciclohexanones, Allin i col. (2007).

Considerant aquest precedent, es va dur a terme el tractament de l'enona **80** amb clorur de metoximetiltrifenilfosfoni ($\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$) i *n*-butilliti ($n\text{BuLi}$) o hexametildisilazà de potassi (KHMDs) en el si de THF, obtenint-se el diè desitjat **84**, com una barreja 1:1 dels isòmers *Z/E*, amb un 27% i un 23% de rendiment, respectivament (Esquema 73).



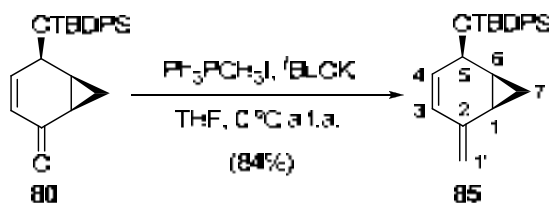
Esquema 73. Síntesi del diè **84** per reacció de Wittig amb metoximetiltrifenilfosforà.

La formació de diè es pot apreciar en l'espectre d' ^1H -RMN per la presència de dos singlets a 3.64 i 3.60 ppm corresponents als protons metàlics de cada un dels isòmers *Z* i *E*, a més dels dos singlets que apareixen a 6.14 i 5.92 ppm corresponents al protó olefínic del doble enllaç exocíclic.

No obstant, degut als baixos rendiments obtinguts en aquesta reacció, es va optar per realitzar la reacció de metilenació de Wittig, utilitzant iodur de

¹⁵⁴ (a) Allin, S. M.; Duffy, L. J.; Page, P. B.; McKee, V.; McKenzie, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4711-4714. (b) O'Neill, P. M.; Rawe, S. L.; Borstnik, K.; Miller, A.; Ward, S. A.; Bray, P. G.; Davies, J.; Oh, C. O.; Posner, G. H. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 2048-2054.

metiltrifenilfosfoni ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$). Així, el tractament de la ciclohexenona **80** amb $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ i *tert*-butòxid de potassi (*t*BuOK) en el si de THF, ens va permetre obtenir amb un 84% de rendiment el diè **85** (Esquema 74).

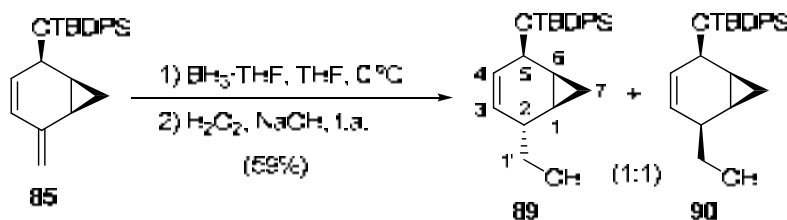


Esquema 74. Metilenació de **80** per reacció de Wittig amb trifenilmetilenfosforà.

La formació de **85** s'observa en l'espectre d' ^1H -RMN per la presència de dos singlets a 4.91 i 4.82 ppm corresponents als protons H-1' del doble enllaç exocíclic.

La següent etapa és la introducció d'un grup hidroxil mitjançant una reacció d'hidroboració-oxidació. Considerant els treballs de Brown i col. en l'estudi de la reacció d'hidroboració en sistemes conjugats,¹⁵⁵ s'espera que la reacció sigui regioselectiva produint l'addició de l'àtom de Bor en el carboni C-1', que és la posició menys substituïda.

Així, la reacció d'hidroboració del diè **85** amb el complex de borà en THF ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) i posterior oxidació amb peròxid d'hidrogen (H_2O_2) en medi bàsic, dona una barreja 1:1, inseparable per cromatografia en columna, dels diastereòmers **89** i **90** amb un 59% de rendiment, considerant el material de partida sense reaccionar (Esquema 75). Tot i realitzar experiments a més alta temperatura, no s'ha aconseguit augmentar la conversió de la reacció, a causa de la baixa reactivitat del diè.¹⁵⁶



Esquema 75. Reacció d'hidroboració-oxidació de **85**.

¹⁵⁵ Brown, H. C.; Liotta, R.; Kramer, G. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1058-1063.

¹⁵⁶ Sugimura, T.; Nishida, F.; Tei, T.; Morisawa, A.; Tai, A.; Okuyama, T. *Chem. Commun.* **2001**, 2180-2181.

La presència del grup hidroxil en **89/90** es pot apreciar en l'espectre d'¹H-RMN per l'aparició dels senyals a 3.60 ppm (corresponent al derivat **90**) i a 3.51 i 3.41 ppm (corresponents al derivat **89**) corresponents als protons H-1', així com per l'absorció de dos senyals complexes a 2.53 (**89**) i 2.43 (**90**) ppm corresponents al protó H-2 (Figura 49).

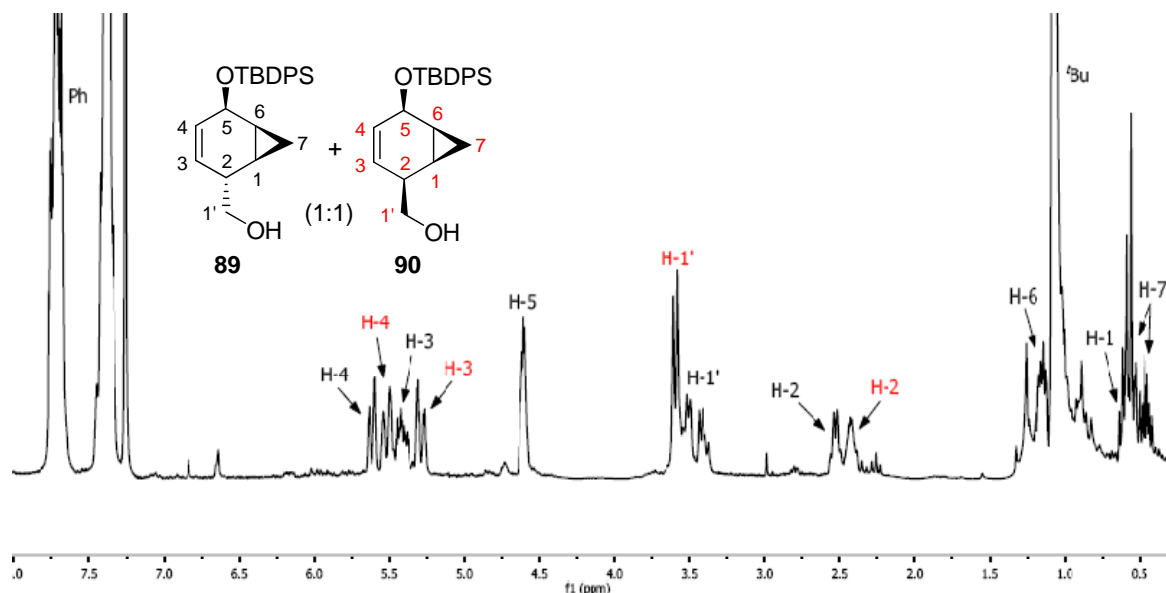


Figura 49. Espectre d'¹H-RMN d'una barreja 1:1 dels diols *trans*-**89** i *cis*-**90**.

Per altra banda, la configuració relativa dels dos diastereòmers es determina mitjançant l'espectre de NOESY. En aquest, pel derivat **89** s'observa pic creuat entre el protó H-2 i un dels protons H-7 de l'anell de ciclopropà, fet que només és possible si l'anell de ciclopropà i el grup hidroximetil estan situats en *trans*. En canvi, pel derivat **90** s'observa pic creuat entre els protons H-1' i un dels protons H-7 de l'anell de ciclopropà, confirmant una disposició *cis* entre l'anell de ciclopropà i el grup hidroximetil (Figura 50).

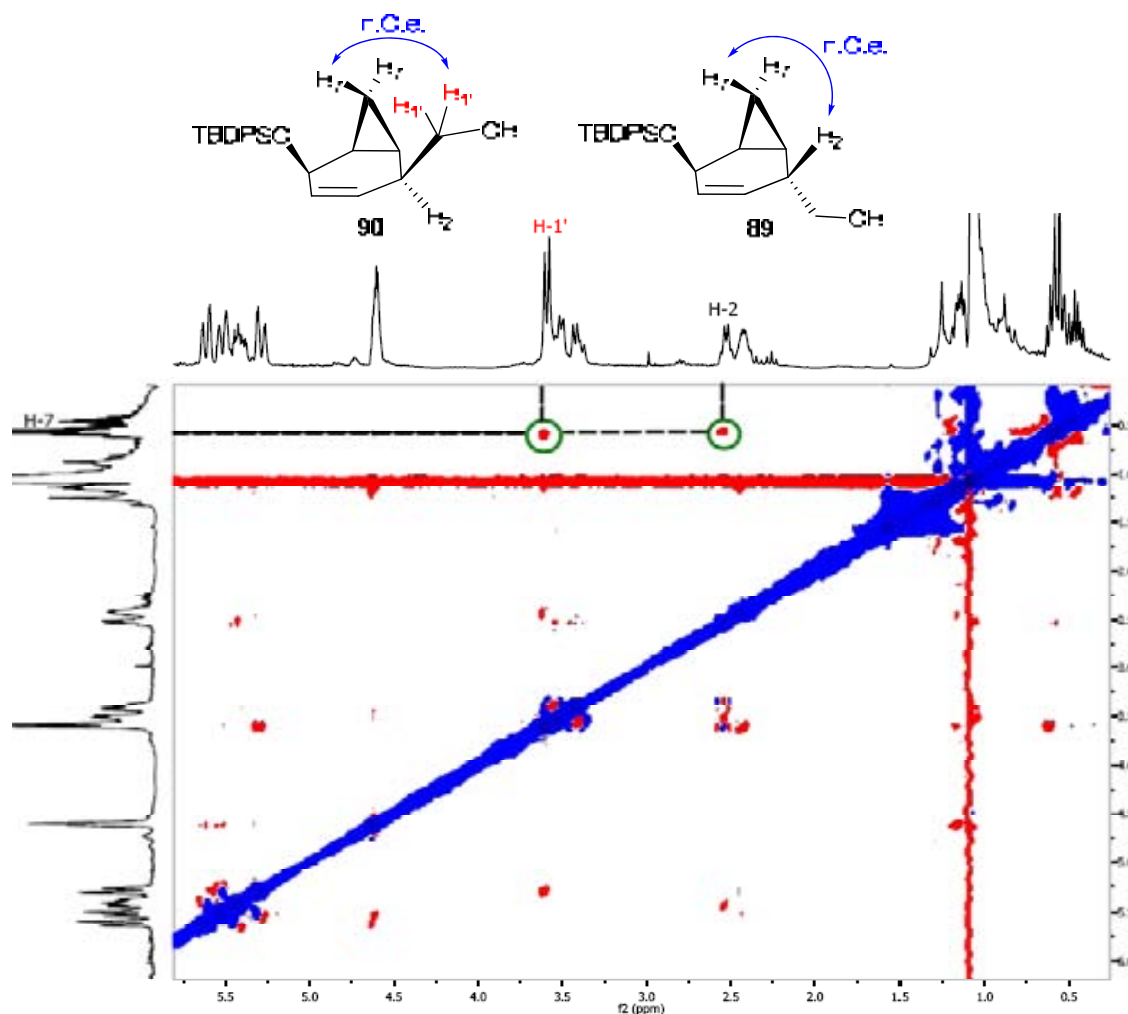


Figura 50. Detall de l'espectre NOESY d'una barreja 1:1 de *trans*-**89** i *cis*-**90**.

Així doncs, s'ha aconseguit sintetitzar l'intermedi objectiu, precursor de compostos amb estructura biciclo[4.1.0]heptè amb un grup hidroximetil en la posició al·lílica. Tanmateix, aquest s'ha obtingut amb un 46% de rendiment des de **80** com una barreja de diastereòmers 1:1 de **89** i **90**, que s'espera siguin separables per mètodes cromatogràfics un cop introduïda la base nitrogenada.

2.3. Ruta B: aproximació sintètica a precursors d'anàlegs de nucleòsids tipus biciclo[4.1.0]heptà

En aquesta segona aproximació sintètica, es persegueix la síntesi d'intermedis precursors d'anàlegs de nucleòsids amb estructura central biciclo[4.1.0]heptà. En concret, es pretén l'obtenció d'una estructura tipus, **LXXXVI**, que disposi d'un grup hidroxil en la posició 3' i d'un grup hidroximetil

en la posició 4', en una disposició relativa *trans* respecte l'anell ciclopropànic (Figura 51).

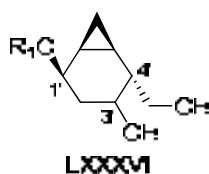
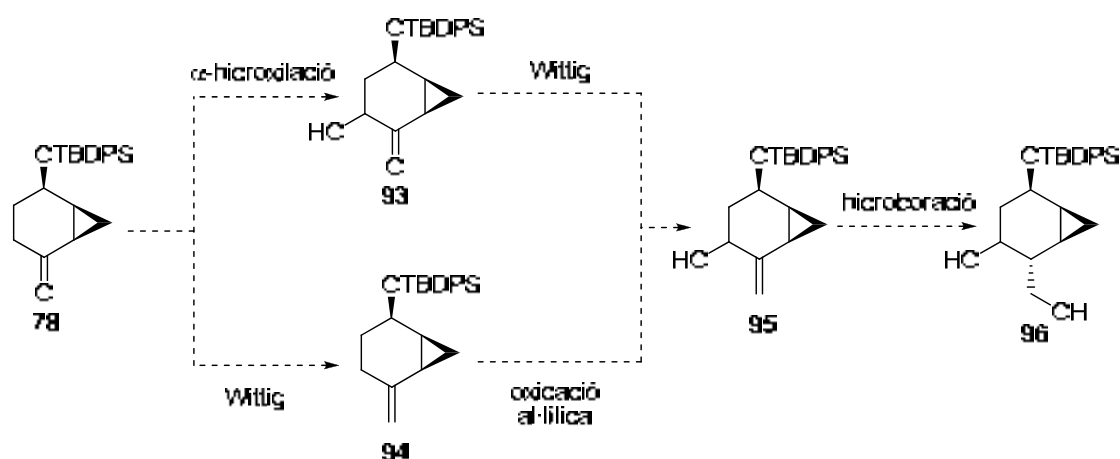


Figura 51. Estructures tipus de l'intermedi objectiu de la Ruta B.

Per assolir aquest objectiu s'han dissenyat dues estratègies sintètiques que convergeixen en l'alcohol al·lilic **95** (Esquema 76). En la primera es pretén realitzar una reacció d' α -hidroxilació en la ciclohexanona **78**, seguida d'una reacció de Wittig. Mentre que en la segona aproximació es proposa una reacció de Wittig i a continuació una oxidació al·lilica. En ambdós casos caldria estudiar la configuració del nou centre estereogènic format. Finalment, una reacció d'hidroboració-oxidació estereoselectiva conduirà a l'intermedi objectiu **96**.

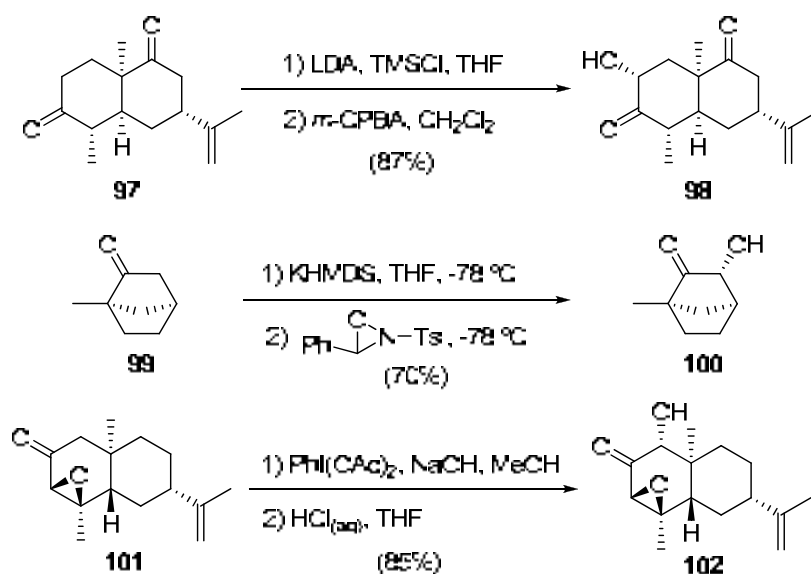


Esquema 76. Estratègia sintètica prevista per a l'obtenció de l'intermedi objectiu **96**.

2.3.1. Obtenció de l'alcohol **95** via reacció d' α -hidroxilació de **78** i posterior reacció de Wittig

La introducció del grup hidroxil en la posició 3' de la cetona **78** es pot considerar com el primer pas clau de la nova seqüència sintètica a afrontar, ja que es requereix que sigui altament estereoselectiva per tal de poder accedir únicament a un dels diastereòmers de l'intermedi **95**.

En la literatura es troben un gran nombre de treballs on es realitza una reacció d' α -oxidació sobre una ciclohexanona, utilitzant principalment, tres tipus de protocols (Esquema 77): la metodologia de Rubottom, per oxidació de l'èter silílic d'enol amb un peràcid;¹⁵⁷ la metodologia de Davis, a través de l'oxidació de l'enolat corresponent amb una oxaziridina quiral o aquiral;¹⁵⁸ o bé, per oxidació directe amb derivats de iode hipervalent com el PIFA o l'àcid iodosobenzoic.¹⁵⁹



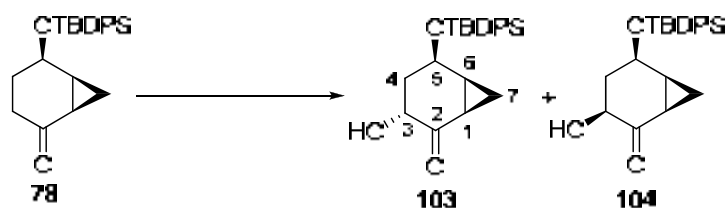
Esquema 77. Exemples d' α -hidroxilació de ciclohexanones.

En el nostre cas, s'ha provat la reacció de d' α -hidroxilació de la ciclohexanona **78** utilitzant el protocol de Rubottom (Taula 12, Exp. 1); el de Davis, utilitzant una oxaziridina quiral (Exp. 2); i, finalment, per mitjà de l'oxidació directe amb diacetoxiidobenzè ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) (Exp. 3).

¹⁵⁷ (a) Nozawa, M.; Suka, Y.; Hagiwara, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1365-1368. (b) Zhu, C.; Pingping, T.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5872-5873. (c) Kurzchalia, T.; Knölker, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3687-3706. (d) Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319-4322.

¹⁵⁸ (a) Neisius, M.; Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3218-3227. (b) Skropeta, D.; Schmidt, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 265-273. (c) Davis, F. A.; Chen, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.

¹⁵⁹ (a) Pardeshi, S.; Ward, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1071-1076. (b) Engqvist, M.; Casas, J.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2053-2057. (c) Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245.



EXP.	CONDICIONS	RENDIMENT (%)	103 : 104 ^a
1	(a) KHMDS, TMSCl, THF, -78 °C a t.a. (b) <i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , -10 °C a t.a.	53	3 : 1
2	KHMDS, Oxaziridina quiral de Davis, THF, -78 °C a t.a.	38	només 103
3	(a) PhI(OAc) ₂ , MeOH, NaOH, t.a. (b) HCl (1M), THF, t.a.	73	1 : 1

^a Relació determinada per ¹H-RMN.

Taula 12. Intents d' α -hidroxilació sobre la cetona **78**.

Tal com es pot apreciar en els resultats obtinguts, no s'ha aconseguit obtenir un protocol que juxtaposi bona diastereoselectivitat i bon rendiment. En aquest sentit, la metodologia de Davis ens permet obtenir únicament la hidroxiketona **103** però amb un pobre rendiment, mentre que l'oxidació amb PhI(OAc)₂ dona les hidroxiketones corresponents amb un bon rendiment però sense diastereoselectivitat. En un terme entremig es troba l'oxidació de Rubottom amb àcid *m*-cloroperbenzoic (*m*-CPBA) on s'obtenen **103** i **104** amb una relació diastereomèrica de 3:1, però amb un rendiment moderat, tot i disposar d'una excel·lent conversió.

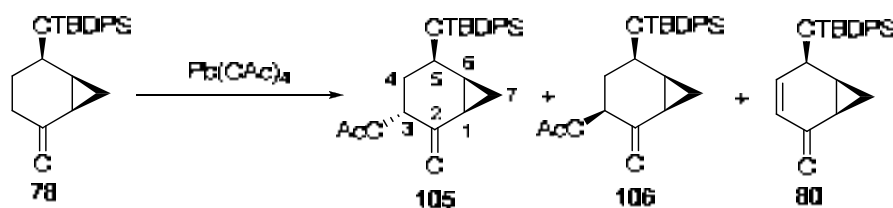
En l'espectre d'¹H-RMN, es confirma l' α -oxidació de **78** per l'aparició de dos doblets a 4.41 i 3.57 ppm corresponents als protons H-3 de **103** i **104**, respectivament. Per altra banda, la configuració del nou centre estereogènic es determina mitjançant l'espectre de NOESY on pel compost **104** s'observa pic creuat entre el protó H-3 i el protó H-5, fet que només és possible en una disposició relativa *cis* d'aquests dos protons.

El fet de no aconseguir reunir una bona diastereoselectivitat amb un bon rendiment, juntament amb la impossibilitat de separar ambdós diastereòmers per cromatografia en columna, ens va portar a intentar realitzar l'oxidació per altres metodologies.

En primer lloc es va provar una reacció d' α -acetoxilació directa utilitzant com a oxidant tetraacetat de plom (IV) (Pb(OAc)₄).¹⁶⁰ El resum de les diferents

¹⁶⁰ Cavil, G.; Solomon, D. *J. Chem. Soc.* **1955**, 4426-4429.

condicions provades¹⁶¹ per dur a terme aquesta transformació es troben en la Taula 13.



EXP.	CONDICIONS	RENDIMENT (%)		105 : 106 ^a
		105+106	80	
1	benzè, reflux, 24h	89	----	2 : 1
2	benzè, 100 °C, MW=250W, 2h	68	4	2 : 1
3	toluè, reflux, 24h	78	----	2 : 1
4	clorobenzè, 100 °C, MW=250W, 2h	82	7	2 : 1
5	ciclohexà, reflux, 24h	73	----	1 : 1

^a Relació determinada per ¹H-RMN.

Taula 13. Intents d' α -acetoxilació sobre la cetona **78**.

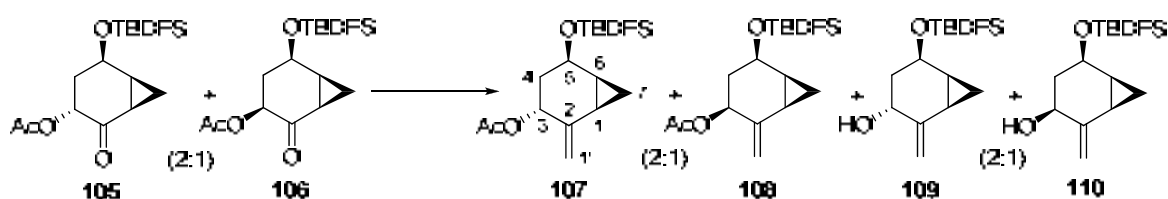
Malgrat les diferents condicions de reacció utilitzades, no s'ha aconseguit obtenir una bona diastereoselectivitat, tot i que s'observa una petita preferència en favor de l'isòmer **105**. Cal destacar els bons rendiments aconseguits en la majoria de casos. Per altra banda, l'ús de microones com a sistema calefactor no altera la diastereoselectivitat de la reacció però sí que l'accelera molt, tot i que també produeix la ciclohexenona **80** com a subproducte, provinent d'una reacció d'eliminació del grup acetat. També cal assenyalar que tots dos diastereòmers **105** i **106** no es poden separar per mètodes cromatogràfics.

L'obtenció dels derivats **105** i **106** es verifica a través de l'espectre d'¹H-RMN per l'aparició de dos doblets a 5.40 i 4.68 ppm corresponents al protó H-3 de **105** i **106**, respectivament, així com per la presència de dos singlets a 2.13 i 2.10 ppm corresponents al metil de l'acetat.

Arribats a aquest punt, es va decidir provar la reacció d'olefinació sobre la mescla de les α -acetoxicetones **105** i **106**. Així doncs, es va tractar una barreja 2:1 de **105** i **106** segons la metodologia de Wittig, utilitzant iodur de metiltrifenilfosfoni (Ph₃PCH₃I), i segons la metodologia de Tebbe, usant un

¹⁶¹ (a) Marcos, I. S.; Castaneda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815-8829. (b) Tanyeli, C.; Turkut, E.; Akhmedov, M. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1729-1733. (c) Watanabe, H.; Bando, M.; Kido, M.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9755-9776. (d) Snider, B.; Han, L.; Xie, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6978-6984.

complex mixte de titani (Ti) i alumini (Al).¹⁶² Els resultats obtinguts es mostren en la Taula 14.



EXP.	CONDICIONS	RENDIMENTS (%)	
		107+108	109+110
1	Ph ₃ PCH ₃ I, ⁿ BuLi, THF, 0 °C a t.a.	47	----
2	Ph ₃ PCH ₃ I, ^t BuOK, THF, 0 °C a t.a.	12	----
3	Ph ₃ PCH ₃ I, ^t BuOK, toluè, 0 °C a t.a.	49	----
4	reactiu de Tebbe, THF, 0 °C (work-up=NaOH)	----	67
5	reactiu de Tebbe, THF/pir. (4:1), -40 °C a t.a.	61	----

Taula 14. Intents d'olefinació de les α -acetoxicetones **105** i **106**.

Com es pot observar a la taula, cap de les metodologies va donar uns bons rendiments, apreciand-se com a tònica general el fet que el reactiu de Tebbe és més eficaç per aconseguir aquesta transformació. A més a més, ni els acetats al·lílics **107** i **108** ni els alcohols al·lílics **109** i **110**, produïts en utilitzar la metodologia de metilenació de Tebbe amb un tractament de la reacció bàsic, es poden separar per cromatografia en columna.

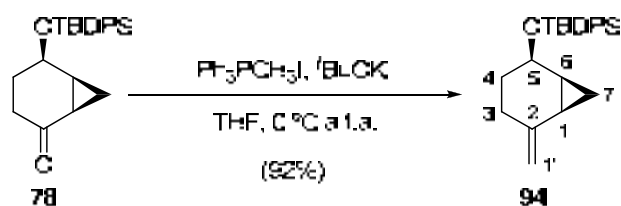
La formació del doble enllaç exocíclic es determina en l'espectre d'¹H-RMN per la presència de dos singlets corresponents als protons H-1' del doble enllaç, a 5.09 i 5.01 ppm per **107** i 5.04 i 4.91 ppm per **108**.

Considerant la baixa diastereoselectivitat aconseguida en la reacció d' α -oxidació i els rendiments moderats obtinguts en la subseqüent metilenació, es va decidir provar la segona seqüència sintètica per arribar a l'intermedi **95**. Així, en primer lloc es realitzarà una olefinació de la cetona **78** i, tot seguit, s'introduirà el grup hidroxil en la posició 3' a través d'una oxidació al·lílica estereoselectiva.

¹⁶² (a) Ko, K.-S.; Zea, C.; Pohl, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13188-13189. (b) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.

2.3.2. Obtenció de l'alcohol **95** via reacció de Wittig sobre la cetona **78** i posterior oxidació al·lílica

En primer lloc, doncs, la següent transformació és la reacció d'olefinació de la cetona **78**. Tot i que en el cas anterior era més efectiva la metodologia de Tebbe, es va decidir utilitzar una reacció de Wittig per portar a terme aquesta transformació, donat l'elevat cost del reactiu de Tebbe. Així, el tractament de la cetona **78** amb $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ i $t\text{BuOK}$ en el si de THF ens va permetre obtenir l'alquè desitjat **94** amb un 92% de rendiment (Esquema 78).



Esquema 78. Reacció de Wittig sobre la cetona **78**.

La formació de **94** s'observa en l'espectre d' ^1H -RMN per la presència de dos singlets a 4.84 i 4.75 ppm corresponents als protons H-1', a més de la desaparició de la senyal a 208.0 ppm en l'espectre de ^{13}C -RMN i de l'absorció a 1690 cm^{-1} en l'espectre d'IR corresponent al grup carbonil de **78**.

No obstant, l'alquè exocíclic **94** no és estable i isomeritza ràpidament (en aproximadament 24 hores a temperatura ambient) cap al regioisòmer **111**. Aquesta isomerització es pot seguir per ^1H -RMN mitjançant l'aparició d'un singlet a 1.74 ppm corresponent al nou grup metil vinílic format, així com per la formació d'un doblet a 4.90 ppm corresponent al nou protó olefínic H-3 (Figura 52).

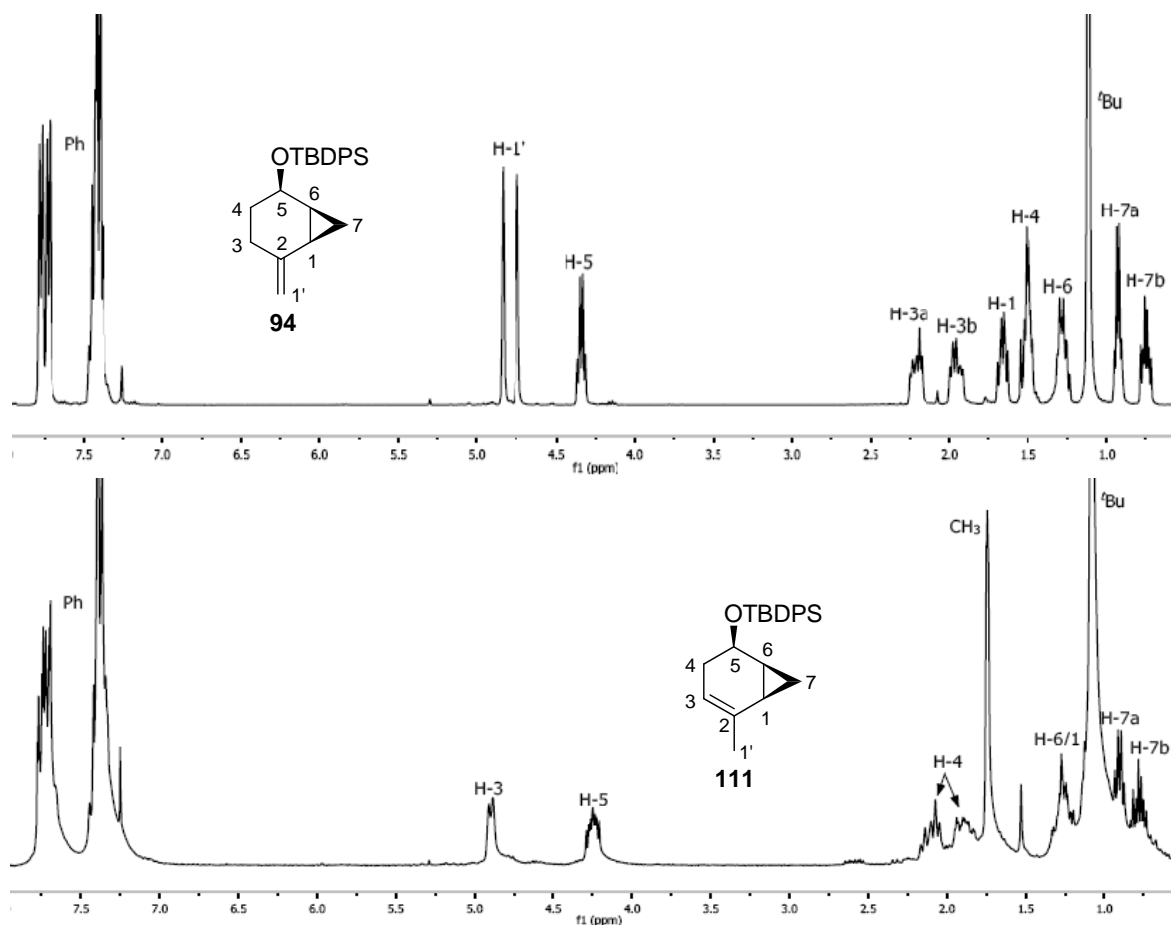
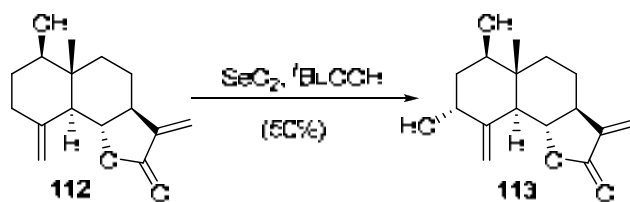


Figura 52. Espectre d'¹H-RMN de **94** i de **111**.

Per tant, per evitar la isomerització, és necessari realitzar la reacció d'oxidació al·lilica immediatament després de la reacció d'olefinació de Wittig. La metodologia més reeixida per dur a terme aquesta transformació és l'oxidació introduïda per Sharpless i col. mitjançant diòxid de seleni (SeO₂) subestequiomètric i hidroperòxid de *tert*-butil (tBuOOH) com agent cooxidant del seleni.¹⁶³ En aquest sentit, Barrero i col. varen publicar l'any 2002 una síntesi de diferents productes naturals ciclohexànics on una de les etapes clau és una oxidació al·lilica molt similar a la que s'ha de realitzar en la present tesi doctoral (Esquema 79),¹⁶⁴ obtenint-se, en el seu cas, un únic diastereòmer malgrat que amb un rendiment moderat.

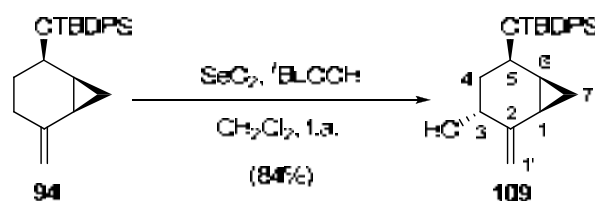
¹⁶³ (a) Uttaro, J.-P.; Audran, G.; Monti, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3484-3489. (b) Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6576-6583. (c) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.

¹⁶⁴ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.



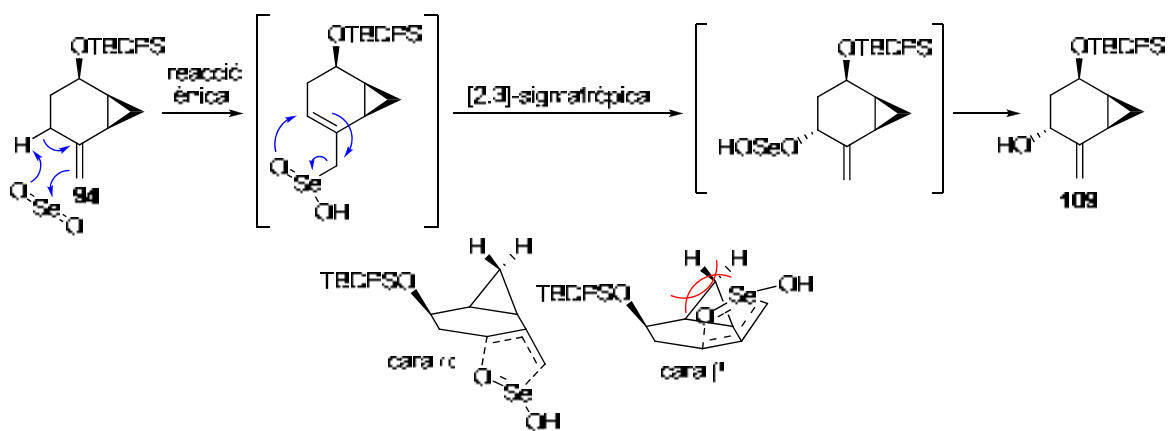
Esquema 79. Oxidació al·lilica realitzada per Barrero i col. (2002).

Amb aquestes bones perspectives, es va tractar l'alquè exocíclic **94** amb diòxid de seleni (SeO_2) i una solució d'hidroperòxid de *tert*-butil ($t\text{BuOOH}$) al 70% en aigua per obtenir únicament el diastereòmer **109** amb un 84% de rendiment (Esquema 80).



Esquema 80. Oxidació al·lilica de l'alquè **94**.

L'excel·lent diastereoselectivitat assolida en la reacció d'oxidació es pot explicar en base al mecanisme proposat (Esquema 81). Aquest consisteix en dues reaccions pericícliques consecutives, una primera reacció del tipus ènica i una posterior transposició sigmatròpica [2,3] per a formar l'alcohol al·lílic final.¹⁶⁵ En el nostre cas, considerant l'estat de transició de la reacció de transposició sigmatròpica [2,3], es pot observar com aquesta succeeix per la cara α , que presenta menys impediment estèric que la cara β .



Esquema 81. Mecanisme de l'oxidació al·lilica de **94** i estat de transició proposat de la transposició [2,3]-sigmatròpica.

¹⁶⁵ Ra, C. S.; Park, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1099-1102.

La presència del grup hidroxil es pot observar en l'espectre d' ^1H -RMN per l'aparició d'una absorció ampla a 4.23 ppm corresponent al protó H-3 i una altra a 68.1 ppm en l'espectre de ^{13}C -RMN, també corresponent al carboni C-3, a més d'una banda ampla a 3326 cm^{-1} en l'espectre d'IR.

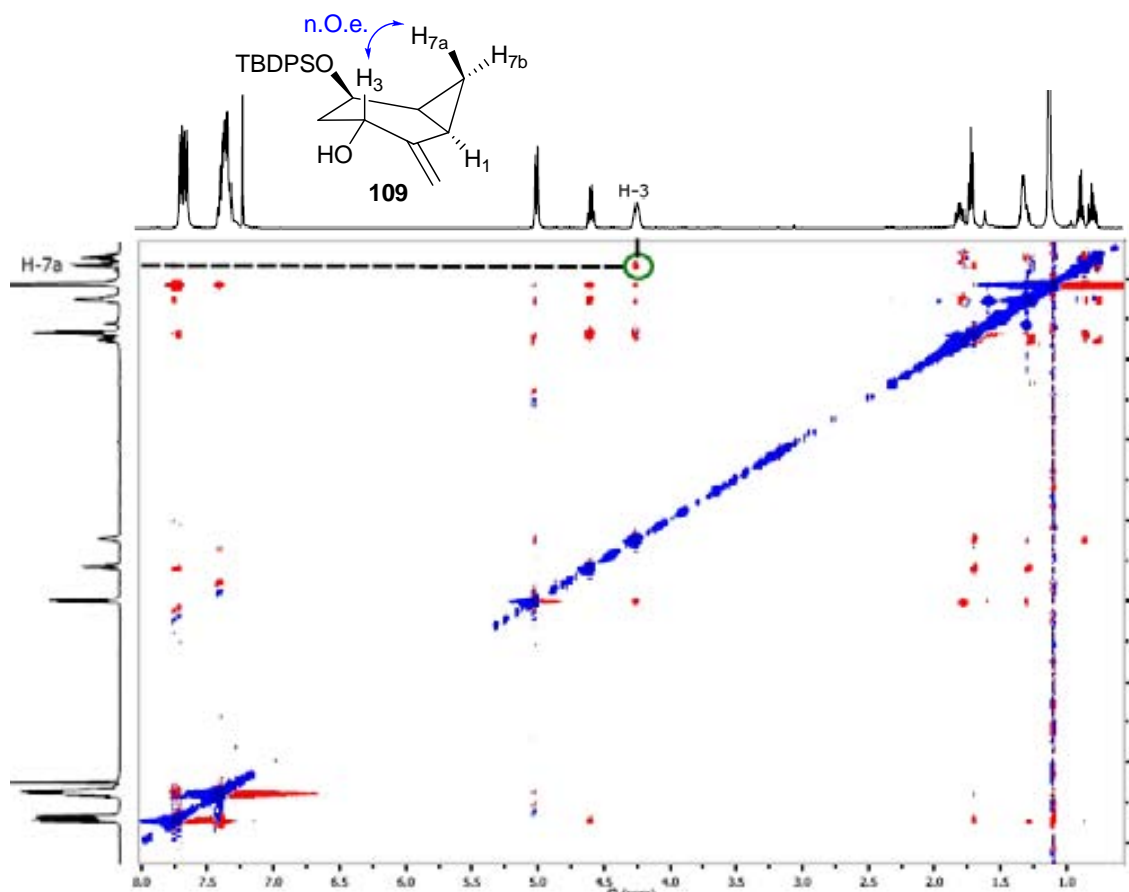


Figura 53. Espectre bidimensional NOESY de l'alcohol al·lílic **109**.

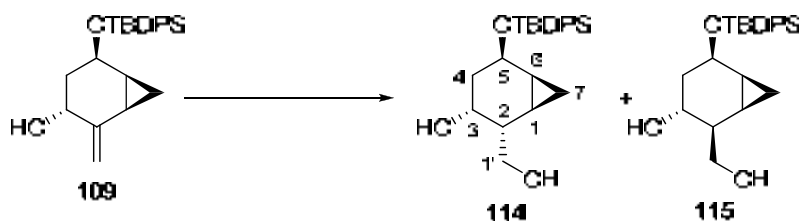
L'estereoquímica relativa del centre estereogènic creat s'ha determinat mitjançant l'espectre NOESY, on s'observa pic creuat entre el protó H-3 i un dels protons metilènics H-7 de l'anell de ciclopropà, consistent amb una disposició *cis* entre el protó H-3 i l'anell ciclopropànic (Figura 53).

Així doncs, s'ha aconseguit el primer objectiu de sintetitzar l'alcohol al·lílic **109** de forma diastereoselectiva i amb bon rendiment.

2.3.3. Reacció d'hidroboració de l'alcohol al·lílic **109**

El següent pas de la ruta sintètica és la formació del grup hidroximetil en la posició 4' a través d'una reacció d'hidroboració-oxidació del doble enllaç.

Tot i que aquesta transformació ja s'havia dut a terme anteriorment (apartat 2.2.3.2.) en un substrate semblant sense cap mena de diastereoselectivitat, es va raonar que en el compost **109** hi podria haver diastereodiferenciació per la presència de l'alcohol al·lilic en posició 3'. Així, la reacció d'hidroboració es va dur a terme amb borà en THF ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) i amb un derivat de bor amb un requeriment estèric superior, el 9-borabiclo[3.3.1]nonà (9-BBN) (Taula 15).



EXP.	CONDICIONS	RENDIMENT (%)	114 : 115 ^a
1	$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF, 0 °C a t.a. H_2O_2 , NaOH, t.a.	70	4 : 1
2	9-BBN, THF, -10 °C a t.a. H_2O_2 , NaOH, t.a.	92	només 114

^a Relació determinada per ^1H -RMN.

Taula 15. Reacció d'hidroboració-oxidació de l'alcohol al·lilic **109**.

Els resultats obtinguts han estat força satisfactoris atès que la reacció amb borà en THF ja atorgava una certa diastereoselectivitat en favor del diastereòmer **114** i amb un bon rendiment. Tanmateix, en realitzar la reacció d'hidroboració amb 9-BBN els resultats varen ser excel·lents, obtenint-se exclusivament el diastereòmer desitjat **114** amb un 92% de rendiment.

La raó d'aquesta diastereoselectivitat es pot explicar per la presència de l'alcohol hidroxílic en la cara α del doble enllaç, ja que durant la reacció d'hidroboració, l'hidroxil i un equivalent de 9-BBN reaccionen per donar un borat,¹⁵⁶ el qual efectua un fort impediment estèric evitant l'entrada d'un segon equivalent de 9-BBN per aquesta cara i, per tant, únicament hi pot accedir per la cara β (Figura 54).

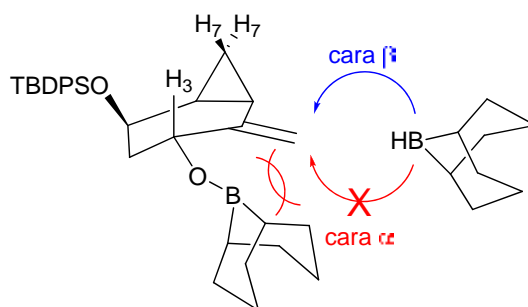


Figura 54. Aproximació del 9-BBN en el procés de diastereodiferenciació en la reacció d'hidroboració sobre l'alcohol al·lílic **109**.

Per altra banda, la presència del grup hidroximetil es pot apreciar en l'espectre d' ^1H -RMN per l'aparició d'una absorció complexa a 3.79 ppm corresponent als dos protons H-1' del grup hidroximetil, a més de l'aparició d'un senyal a 65.2 ppm en l'espectre de ^{13}C -RMN corresponent al carboni metilènic C-1' (Figura 55).

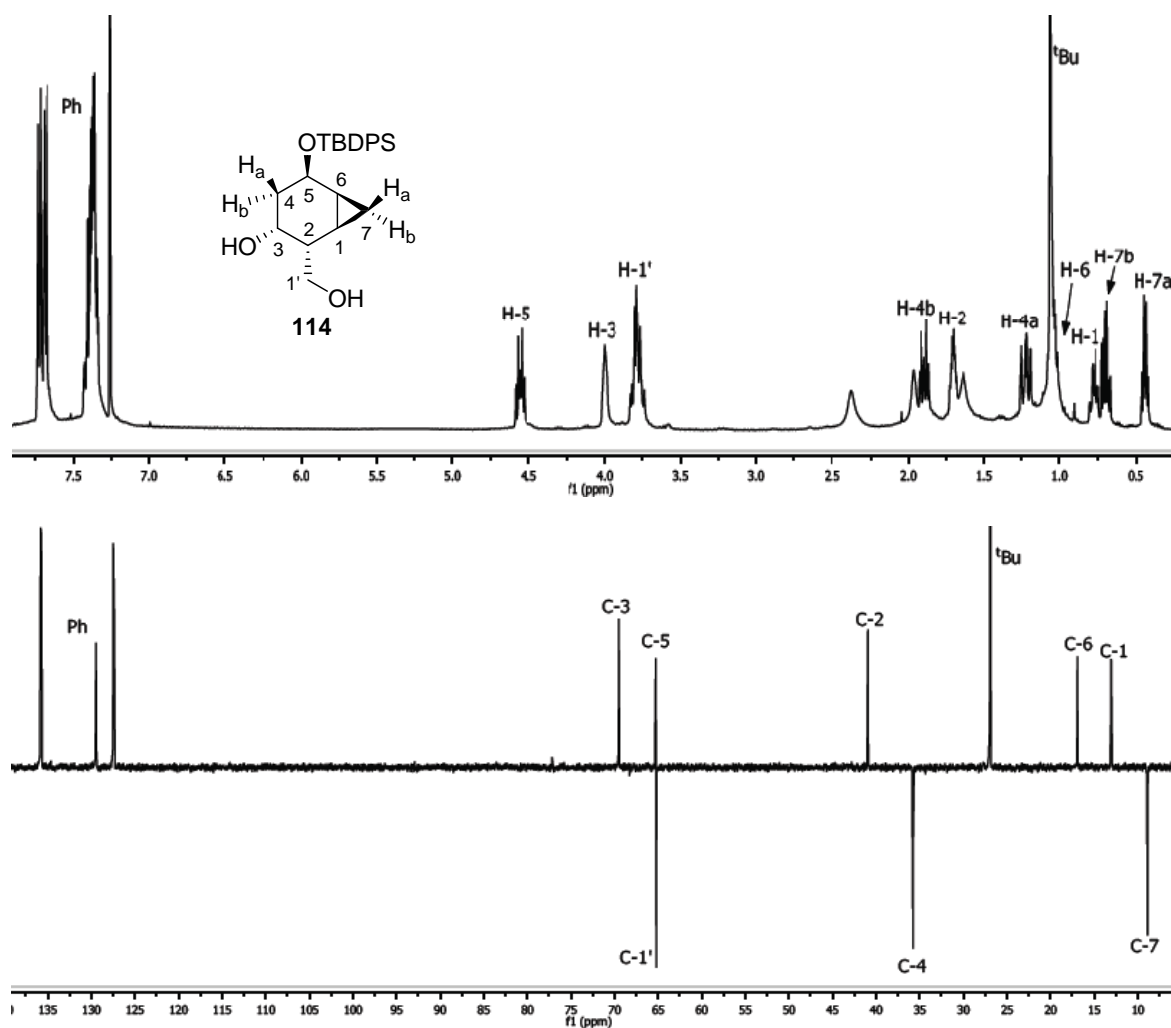


Figura 55. Espectres d' ^1H -RMN i DEPT del diol **114**.

Al seu torn, l'estereoquímica s'ha determinat mitjançant l'espectre NOESY, on s'observa pic creuat entre els protons H-3, H-2 i H-7a, fet que confirma la configuració dels centres establerta fins ara (Figura 56).

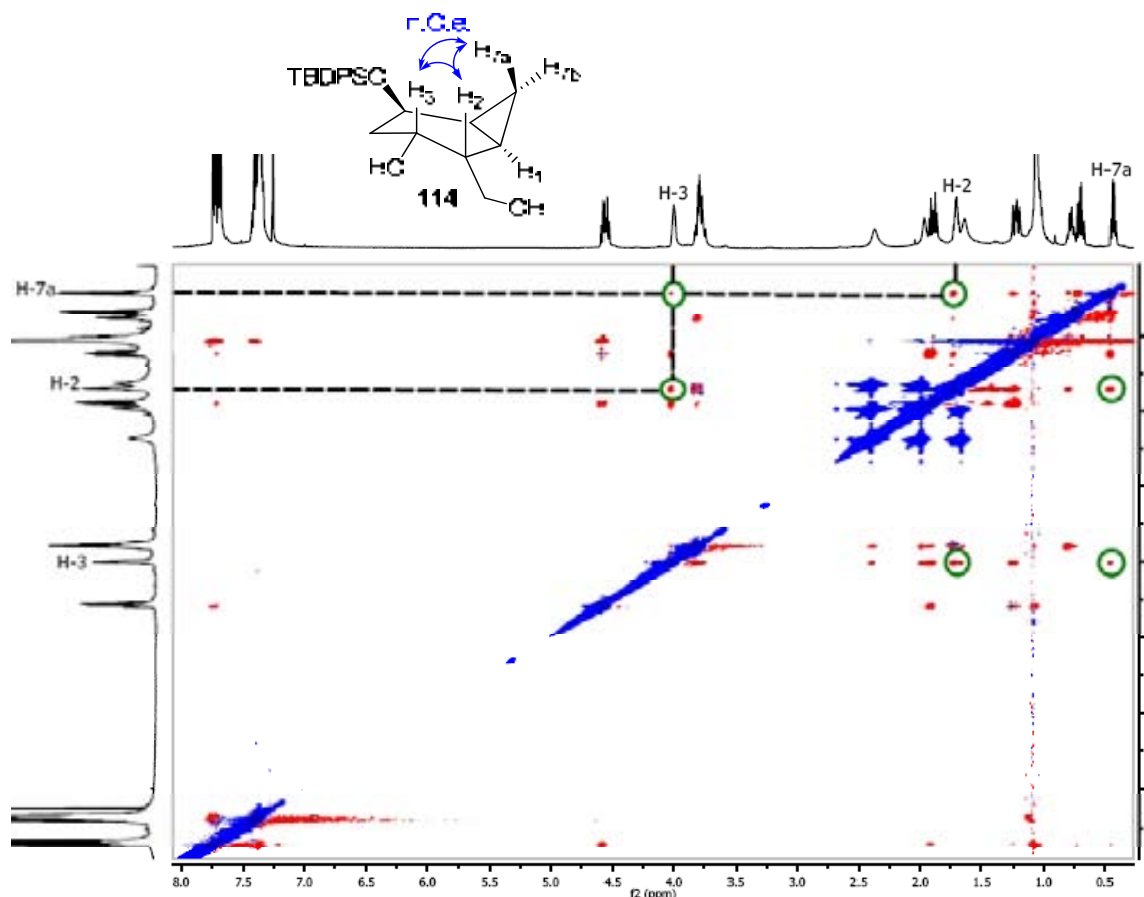
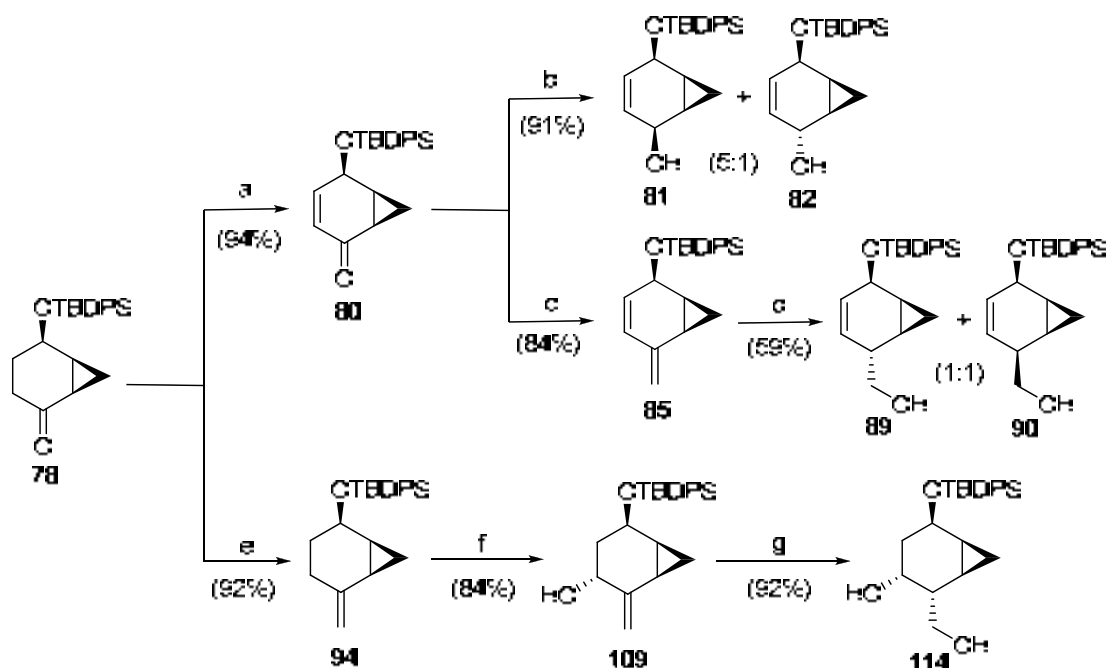


Figura 56. Espectre bidimensional NOESY de **114**.

Amb la introducció del grup hidroximetil de manera estereoselectiva, s'ha aconseguit sintetitzar l'intermedi objectiu **114**, precursor dels anàlegs amb estructura biciclo[4.1.0]heptà.

Així doncs, a partir de la ciclohexanona **78**, s'ha aconseguit la síntesi de tres intermedis precursors de diferents famílies de nucleòsids amb estructura central biciclo[4.1.0]heptà(è) (Esquema 82).



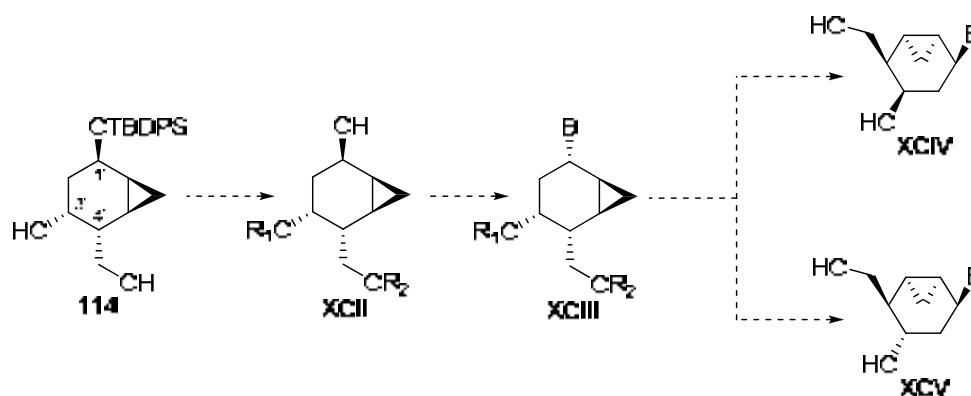
Reactius: (a) i) KHMDS, TMSCl, THF, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a.; ii) IBX·MPO, DMSO, t.a.; (b) LiBHET_3 , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a.; (c) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$, $t\text{-BuOK}$, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a.; (d) i) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; ii) H_2O_2 , NaOH, t.a.; (e) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$, $t\text{-BuOK}$, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a.; (f) SeO_2 , $t\text{-BuOOH}$, CH_2Cl_2 , t.a.; (g) i) 9-BBN, THF, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a.; ii) H_2O_2 , NaOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Esquema 82. Rutes sintètiques establertes per a l'obtenció dels diferents intermedis objectiu.

Donat que l'intermedi **114** és el que ens dona un millor rendiment i, sobretot, una millor selectivitat, es va emprendre la síntesi de diferents anàlegs de nucleòsids a partir d'aquest.

2.4. Aproximació sintètica a anàlegs de nucleòsids amb estructura biciclo[4.1.0]heptà

L'estratègia sintètica proposada comença a partir del diol **114** amb la protecció dels dos grups hidroxil i posterior trencament de l'èter silílic per obtenir un alcohol tipus **XCII** (Esquema 83). Aquest és un intermedi adient per introduir les bases nitrogenades mitjançant una reacció de Mitsunobu, que ens conduiria a anàlegs tipus **XCIII**. Finalment, la desprotecció d'ambdós grups protectors ens hauria de permetre accedir a **XCIV** i al seu epímer en el carboni C-3', **XCIV**, a través d'una inversió de configuració via l'alcohol corresponent i subseqüent desprotecció.



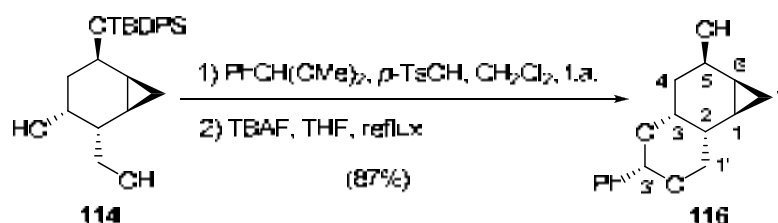
Esquema 83. Estratègia sintètica proposada, a partir del diol **114**, cap a l'obtenció de diferents anàlegs de nucleòsids amb estructura de biciclo[4.1.0]heptà.

2.4.1. Protecció del diol lliure de **114** i trencament de l'èter silílic

Les primeres etapes de la seqüència sintètica són, doncs, la protecció del diol lliure de **114** i la desprotecció del grup hidroxil de la posició 1'.

Inicialment, es va decidir dur a terme la protecció del diol de **114** en forma d'acetal de benziliden, donat que permetria una posterior l'eliminació el grup silílic de forma ortogonal. Endemés, un cop introduïda la base nitrogenada, la reducció selectiva de l'acetal de benziliden hauria de permetre una eliminació regioselectiva d'aquest, obtenint-se l'alcohol primari protegit en forma d'èter benzilic i l'alcohol secundari de la posició 3' desprotegit, per accedir als anàlegs del tipus **XCV**.¹⁶⁶

Així doncs, el tractament del diol **114** amb el dimetilacetal de benzaldehyd ($\text{PhCH}(\text{OMe})_2$) i àcid *p*-toluensulfònic en el si de diclorometà, seguit de la reacció amb fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) en el si de THF a reflux, ens va permetre obtenir l'acetal **116** desitjat amb un 87% de rendiment per ambdós passos, com un únic diastereòmer (Esquema 84).



Esquema 84. Formació de l'acetal **116**.

¹⁶⁶ Sasaki, K.; Minowa, N.; Kuzuhara, H.; Nishiyama, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4900-4911.

La formació de l'acetal s'observa en l'espectre d'¹H-RMN per la presència d'un singlet a 5.42 ppm corresponent al protó benzílic i acetàlic H-3'. Endemés, la separació en dos dobles dobles a 4.23 i 4.10 ppm dels ara protons diastereotòpics H-1', mostra una rigidesa del sistema característic de la fusió de dos anells ciclohexànics. D'altra banda, la desprotecció del grup hidroxil de la posició 5 s'aprecia fàcilment per la desaparició dels senyals corresponents al grup protector *tert*-butildifenilsilil (TBDPS) (Figura 57).

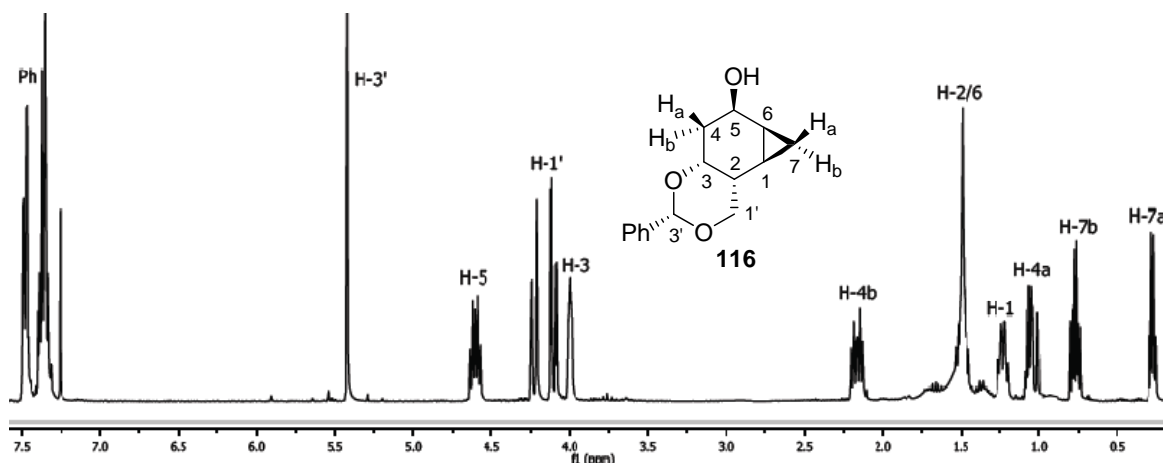
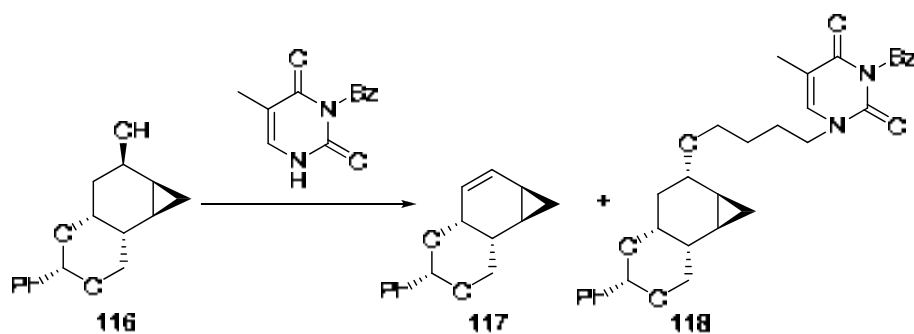


Figura 57. Espectre d'¹H-RMN de **116**.

2.4.2. Introducció de la base nitrogenada sobre **116**

Com s'ha comentat, el derivat **116** és un substrat adient per introduir la base nitrogenada, en aquest cas la timina. A més, si tenim en compte que el grup hidroximetil i la base nitrogenada han d'estar en posició relativa *cis* entre elles, és necessària una inversió de configuració a C-5. Per tant, es va decidir realitzar l'acoblament mitjançant la reacció de Mitsunobu, tal com s'havia realitzat anteriorment en la síntesi dels anàlegs de nucleòsid D-4'-hidroxiciclohexènics (capítol III, apartat 2.1.1.).

La reacció de Mitsunobu de **116** amb la N3-benzoïltimina, preparada a partir de la timina a través de la dibenzoïlació i posterior hidròlisi selectiva del grup benzoïl en N1 modulant-ne el pH,¹¹⁵ s'ha portat a terme amb diferents azoderivats (DIAD, DBAD i DCAD) i dissolvents per determinar quines són les millors condicions de reacció. Els resultats obtinguts es resumeixen en la Taula 16.



EXP.	DXAD	FOSFINA	DISSOLVENT	T (°C)	CONVERSIÓ (%)		ALTRES
					117	118	
1	DIAD	PPh ₃	THF	-10 a t.a.	99	----	----
2	DBAD	PPh ₃	THF	-10 a t.a.	10	90	----
3	DBAD	•-PPh ₂	THF	-10 a t.a.	75	25	----
4	DBAD	•-PPh ₂	CH ₂ Cl ₂	-10 a t.a.	----	----	no reacciona
5	DBAD	•-PPh ₂	CH ₃ CN	-10 a t.a.	----	----	no reacciona
6	DBAD	•-PPh ₂	CH ₃ CN	reflux	----	----	descomposa
7	DCAD	PPh ₃	THF	-10 a t.a.	----	99	----
8	DCAD	pir-PPh ₂	dioxà	t.a.	15	----	----
9	DCAD	PBu ₃	dioxà	t.a.	----	----	no reacciona

Taula 16. Intents d'introducció de la *N*3-benzoïltimina en **116** per reacció de Mitsunobu.

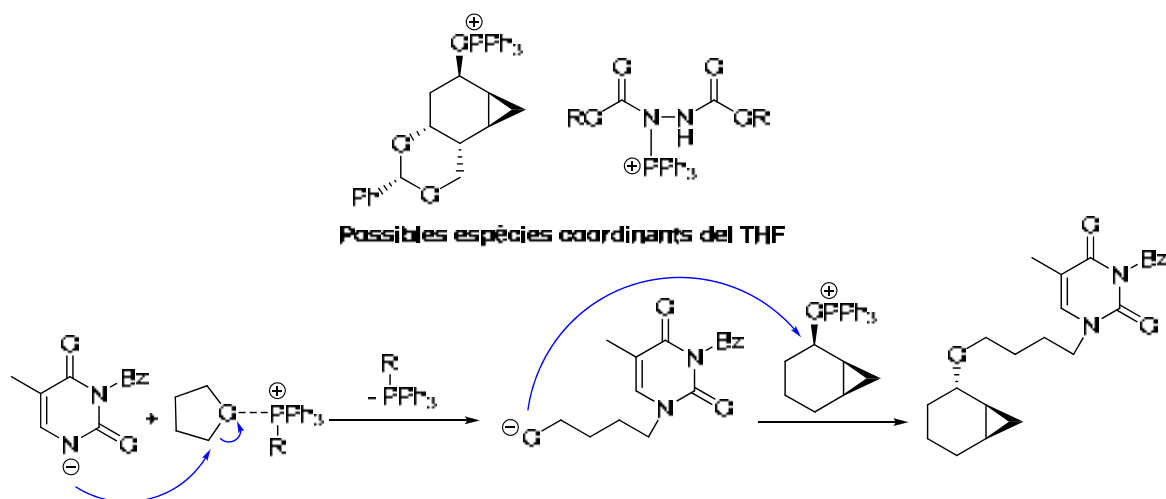
Com es pot observar els resultats no varen ser els desitjats, no aconseguint-se, en cap cas, l'acoblament de la base nitrogenada.

En la majoria de casos s'observa la formació del derivat ciclohexènic **117** (Exp. 1, 2, 3 i 8), tal com succeïa en la síntesi d'anàlegs de nucleòsids ciclohexànics en el capítol anterior (capítol II, apartat 2.1.1.). Per tant, la formació de **117** ens està indicant que, en aquest cas, l'atac de l'anió de la *N*3-benzoïltimina al C-5 està impedit, produint-se la reacció d'eliminació.

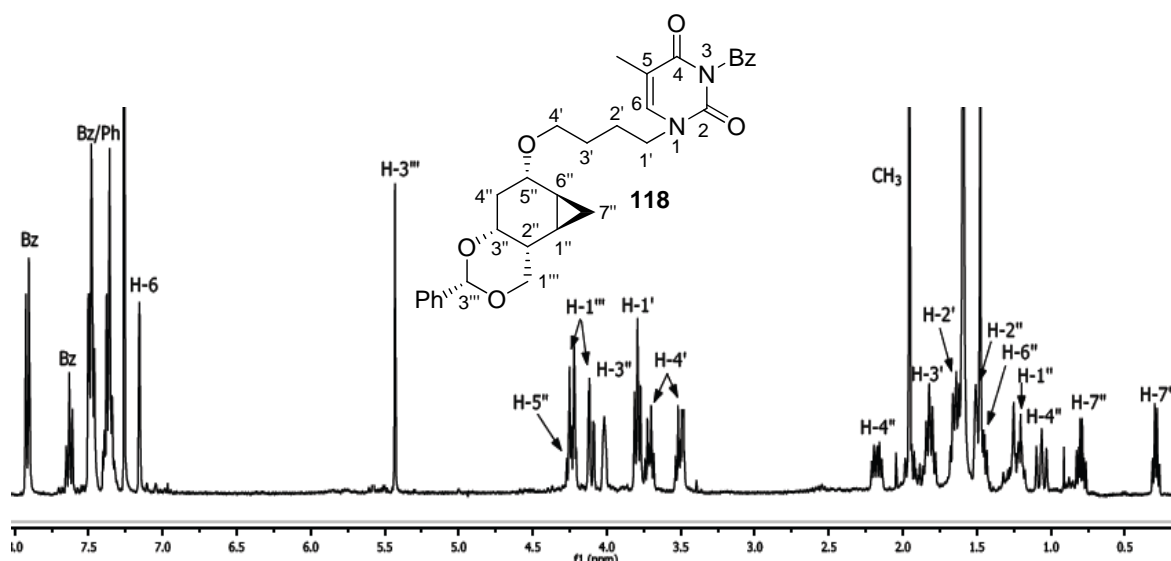
També cal destacar que en diferents assajos es va aïllar el producte d'inserció de THF entre la base nitrogenada i l'esquelet carbocíclic, **118** (Exp. 2, 3 i 7). En la literatura no s'ha trobat cap referència a la inserció de THF mitjançant la reacció de Mitsunobu, i únicament s'ha pogut trobar alguna referència sobre la inserció de THF en reaccions amb mercuri i germani.¹⁶⁷

¹⁶⁷ (a) Zhou, G.-J.; Xu, P.-X.; Ye, Y.; Zhao, Y.-F. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 546-548. (b) Gottfried, A. C.; Wang, J.; Wilson E. E.; Beck, L. W.; Banaszak, M. M.; Kampf, J. W. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7665-7670. (c) Watanabe, N.; Uemura, S.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2500-2502.

La formació de **118** es pot explicar via l'atac de l'anió de la N3-benzoïlmina a la posició α -oxigen del THF, coordinat amb una espècie de fòsfor catiònic, formant-se un nou nucleòfil que és capaç de realitzar la reacció de substitució al C-5 (Esquema 85).



La formació de **118** es pot observar en l'espectre d'¹H-RMN per la presència d'un triplet a 3.79 ppm i dos doble triplets a 3.71 i 3.51 ppm corresponents als protons α -nitrogen (H-1') i α -oxigen (H-4'), així com per la presència de dos quintuplets a 1.82 i 1.64 ppm corresponents als protons alifàtics H-3' i H-2', respectivament. Endemés, en l'espectre de ¹³C-RMN, el carboni C-5'' apareix a 71.2 ppm, fet que determina un enllaç C-O donat que si fos un enllaç C-N sortiria a camps més alts, com és el cas del C-1', que apareix a 48.9 ppm (Figura 58).



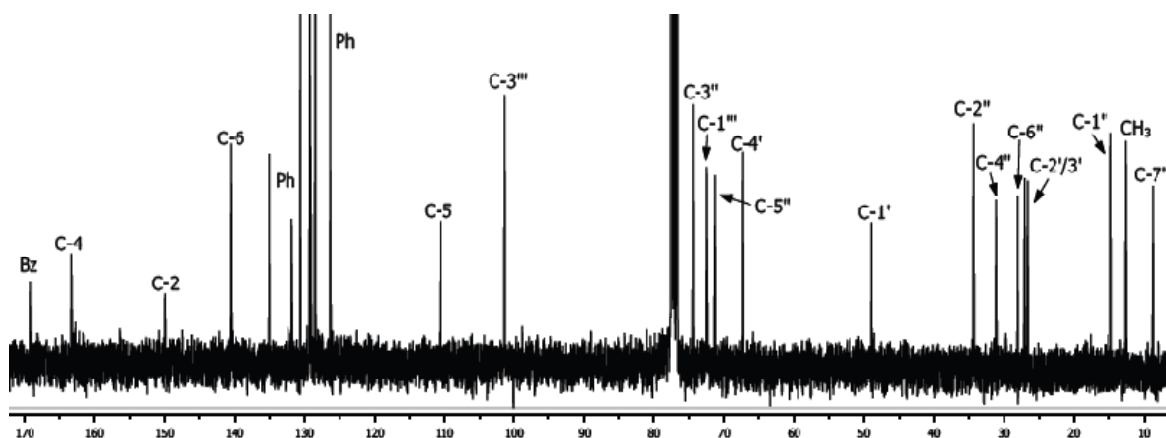


Figura 58. Espectres d¹H-RMN i ¹³C-RMN de **118**.

La formació del derivat ciclohexènic **117** indica que el centre estereogènic C5 està massa impedit estèricament com per possibilitar l'entrada d'un nucleòfil voluminós com l'anió de la *N*³-benzoïltimina. En aquest context, la seva modelització en 3D suggereix que l'anell ciclohexànic adopta una conformació tipus mitja-cadira ⁴₃H, amb els carbonis C-3 i C-4 en semiespais oposats del pla format pels carbonis C-1, C-2, C-5 i C-6 (Figura 59), mentre que l'anell dioxolànic adoptaria una configuració tipus cadira on el grup fenil de C-3' es trobaria en posició equatorial.

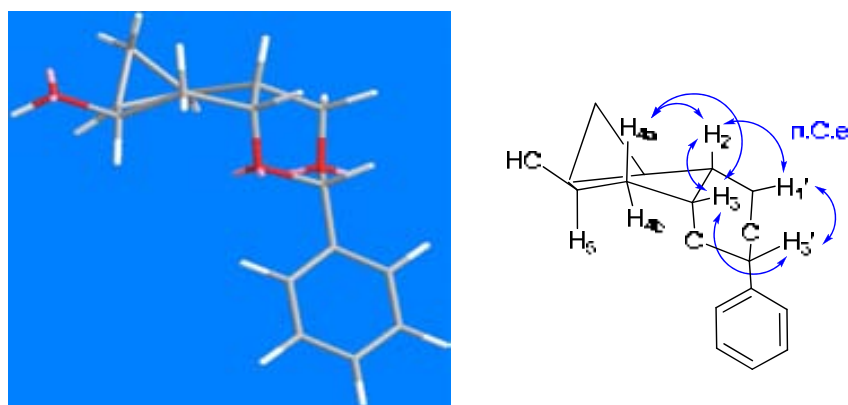


Figura 59. Model en 3D de la conformació de **116**. Correlacions significatives observades.

En l'espectre de NOESY de **116** s'observen diferents interaccions significatives (Figura 60). Així, la presència de pics creuats entre els protons H-1' i H-2; H-1' i H-3; H-1' i H-3'; H-2 i H-3; H-2 i H-4a; H-3 i H-3'; i H-3 i H-4a, indica que aquests protons es troben en el mateix semiespai, fet que corrobora la conformació obtinguda en la modelització, on tots aquests protons es troben en posició axial.

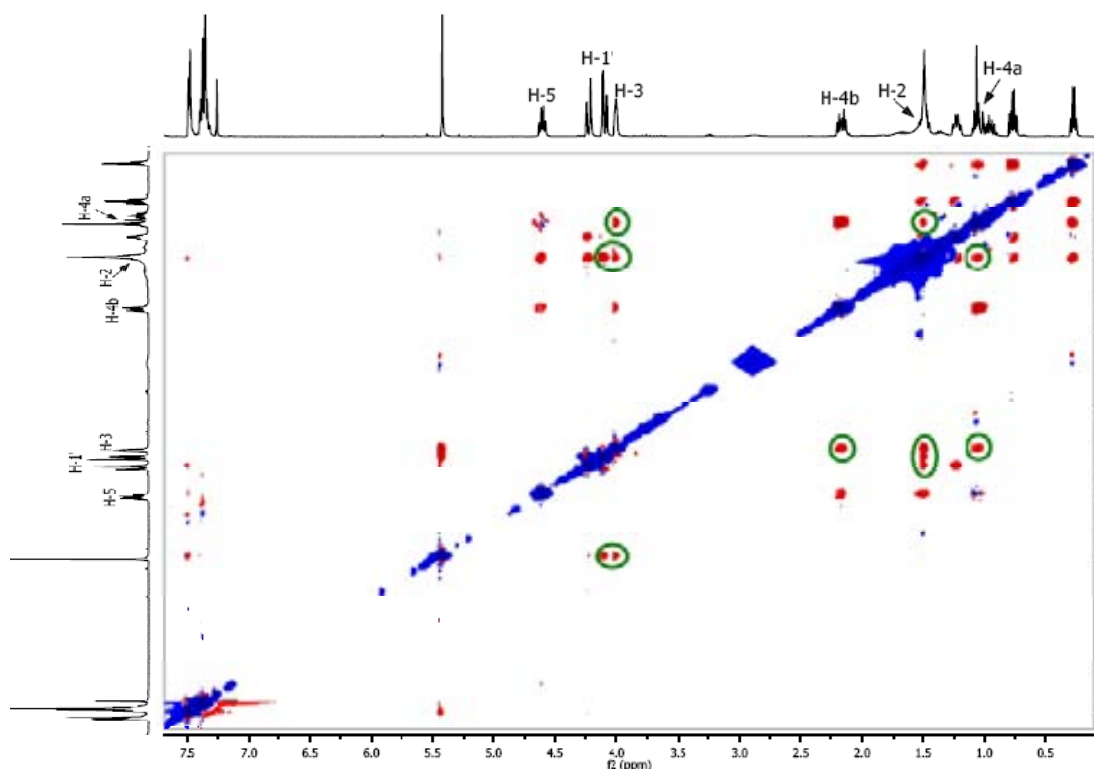
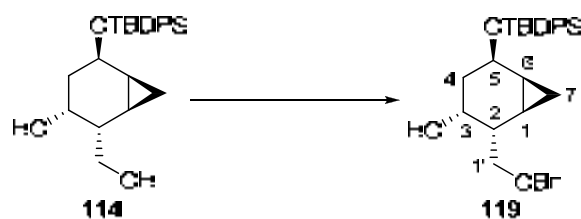


Figura 60. Espectre NOESY de **116**.

Així doncs, com es pot observar en la conformació de **116**, la cara α presenta un impediment estèric prou important com per inhabilitar l'atac de l'anió de la *N*3-benzoïltimina. En conseqüència, es va decidir variar l'estratègia sintètica proposada protegint els dos alcohols de **114** amb dos nous grups protectors ortogonals entre ells.

2.4.3. Protecció del diol de **114** amb dos grups protectors ortogonals

En primer lloc, es va decidir protegir selectivament l'alcohol primari en forma d'èter benzílic (Taula 17) i, tot seguit, realitzar la protecció de l'alcohol secundari en forma de benzoat abans d'eliminar el grup *tert*-butildifenilsilil.



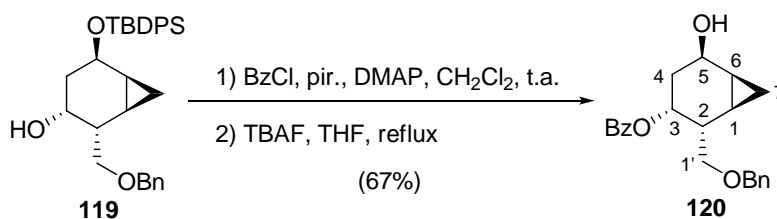
EXP.	CONDICIONS	RENDIMENT 119 (%)
1	BnBr, NaH, THF, -10 °C	27
2	BnBr, Ag ₂ O, CH ₂ Cl ₂ /DMF (7:1), t.a.	30
3	Bu ₂ SnO, MeOH, reflux; BnBr, TBAI, toluè, reflux	30

Taula 17. Intentos de protecció selectiva de l'alcohol primari de **114**.

Com es pot apreciar, els rendiments aconseguits en aquesta protecció selectiva són baixos, malgrat que la quimioselectivitat va resultar satisfactòria ja que únicament s'obté el derivat monobenzilat **119**.

La formació d'aquest es pot observar en l'espectre d'¹H-RMN per la presència de dos doblets amb un fort efecte teulada a 4.57 i 4.53 ppm corresponents als nous protons benzílics formats i l'aparició d'un doblet a 2.35 ppm corresponent al protó hidroxílic, que reafirma la monobenzilació de **119**. Per altra banda, la regioquímica es pot determinar a través de l'espectre HMBC. Així, la presència de pic creuat entre els protons benzílics i el carboni metilènic C-1' confirma la protecció de l'alcohol primari.

Malgrat els baixos rendiments obtinguts, es va decidir continuar amb la seqüència. Així, es va decidir portar a terme la protecció de l'alcohol secundari en la posició 3' en forma de benzoat i, a continuació, l'eliminació de l'èter silílic. D'aquesta manera, la reacció de **119** amb clorur de benzoïl (BzCl), piridina (pir.) i 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en el si de diclorometà, dona el derivat benzoïlat que es tracta amb fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) a reflux de THF obtenint-se el ciclohexanol **120** amb un 67% de rendiment global (Esquema 86).



Esquema 86. Preparació del ciclohexanol **120**.

La formació de l'èster es pot determinar mitjançant l'espectre d' ^1H -RMN pel desplaçament d'1.5 ppm cap a camps més baixos experimentat pel protó H-3, fet que reflexa la presència del grup èster, a banda de l'aparició de nous senyals aromàtics, a més del senyal a 165.9 ppm en l'espectre de ^{13}C -RMN. Per altra banda, la desaparició de tots els senyals corresponents al grup protector *tert*-butildifenilsilil, demostren el trencament de l'èter silílic (Figura 60).

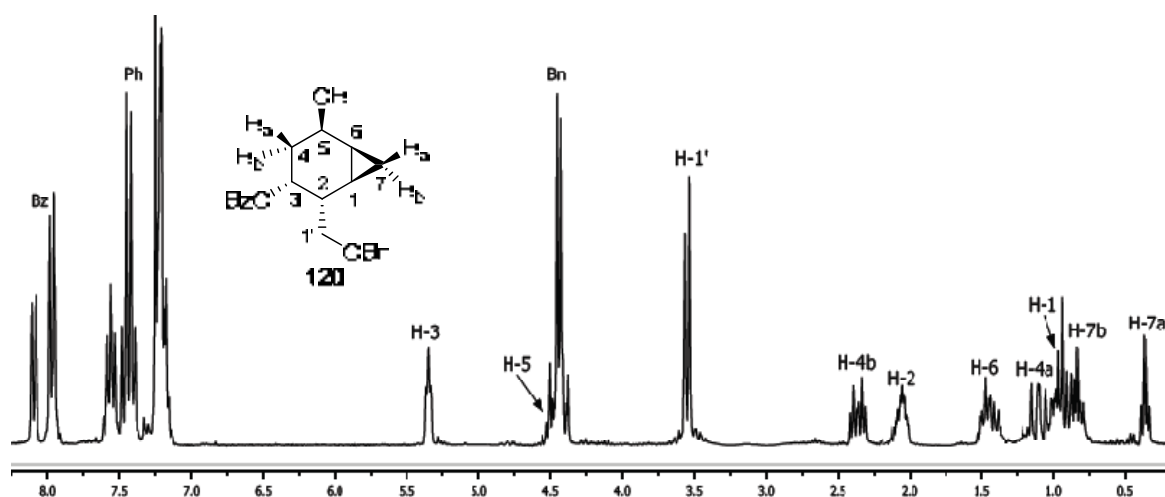
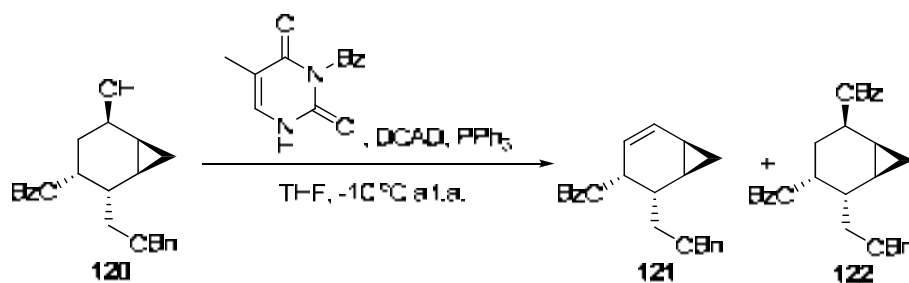


Figura 60. Espectre d' ^1H -RMN de **120**.

Així doncs, la següent etapa és la introducció de la base nitrogenada. No obstant, el tractament de **120** amb *N*3-benzoïl timina, DCAD i trifenilfosfina (PPh_3) en el si de THF no va portar a l'obtenció del derivat de timina desitjat, sinó que es va obtenir el producte de deshidratació **121** i el compost **122**, on el grup hidroxil ha estat protegit en forma de benzoat, provinent, probablement, del grup protector de la base nitrogenada (Esquema 87).

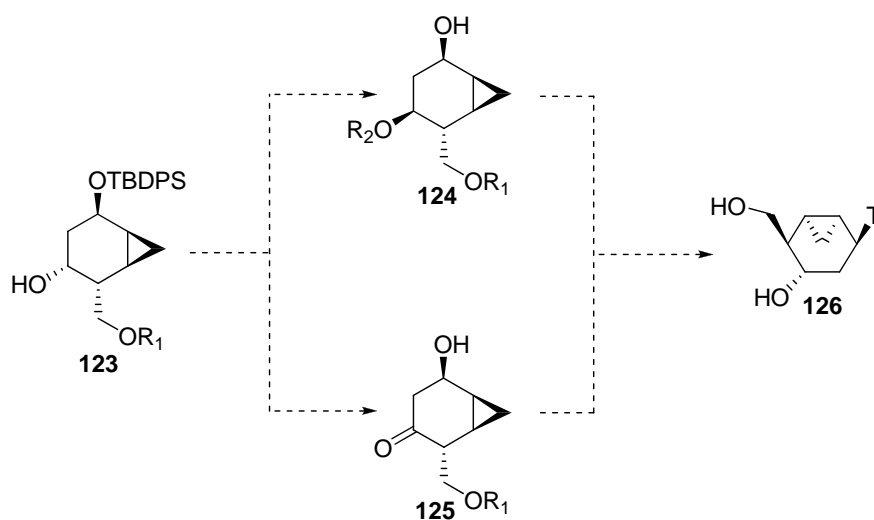


Esquema 87. Intent d'introducció de la base nitrogenada a **120**.

Els diferents intents fallits en la introducció de la base nitrogenada, semblarien indicar que la configuració del centre estereogènic a C-3 sigui la

inapropiada per efectuar la introducció de la base nitrogenada sigui quin sigui el grup protector.

Com a alternativa pel futur, es proposen dues possibilitats a partir d'un intermedi tipus **123** (Esquema 88). En primer lloc, realitzar una inversió de configuració en el centre estereogènic C-3', **124**, per reduir l'impediment estèric de la cara α a l'hora de fer la reacció de Mitsunobu per obtenir **126** o bé, en segon lloc, oxidar la posició 3' a la corresponent cetona **125**, amb el que es minimitzaria la repulsió estèrica de la cara α , seguida de la introducció de la base nitrogenada i, finalment, reducció estereoselectiva de la posició carbonílica, per obtenir el nucleòsid **126**.



Esquema 88. Estratègia sintètica alternativa proposada.

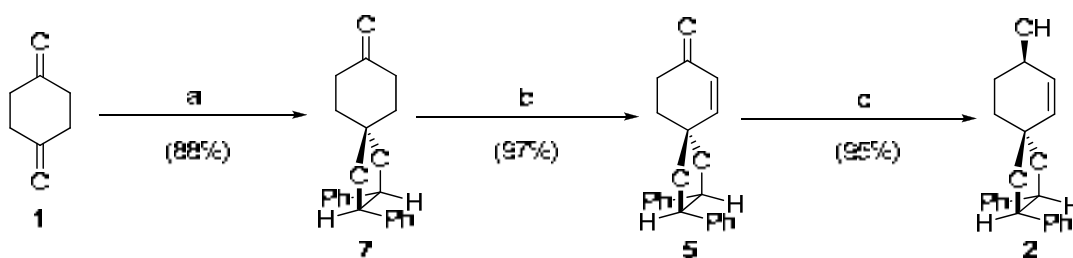
V. Resum i Conclusions



Rhabdovirus, virus de la ràbia

1. Resum i conclusions

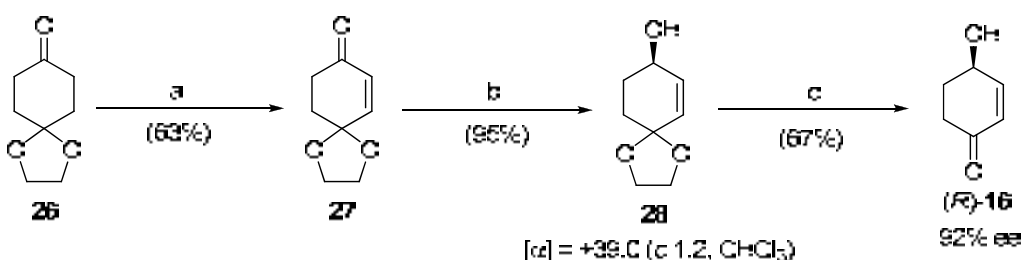
1) S'ha portat a terme una nova estratègia sintètica diastereoselectiva per a l'obtenció en forma enantiopura i a escala de multigram de l'alcohol al·lilic **2**, utilitzant com a material de partida la 1,4-ciclohexandiona, **1**, en tres passos i un 81% de rendiment global (Esquema 89). La síntesi comença amb la formació del monoacetal d'(*R,R*)-hidrobenzoïna **7**, seguit d'una reacció de monodeshidrogenació utilitzant IBX·MPO i, finalment, reducció diastereoselectiva del grup carbonil mitjançant una hidrogenació per transferència asimètrica (ATH) amb el catalitzador de ruteni (*R,R*)-Noyori **23**.



Reactius: (a) (*R,R*)-hidrobenzoïna, PPTS, benzè, reflux; (b) (i) KHMDS, TMSCl, THF, -10 °C a t.a. (ii) IBX·MPO, DMSO, t.a.; (c) (*R,R*)-Noyori **23** (1% mol), HCOONH₄, NBu₄Cl, CH₂Cl₂/H₂O (1:1), t.a.

Esquema 89. Síntesi diastereoselectiva de l'alcohol al·lilic **2** des de la 1,4-ciclohexandiona, **1**.

2) Seguint una estratègia sintètica similar, s'ha realitzat la síntesi enantioselectiva de l'enantiòmer *R* de la 4-hidroxi-2-ciclohexen-1-ona, (*R*)-**16**, en tres passos i un 40% de rendiment global des del monoacetal comercial d'etilenglicol de la 1,4-ciclohexandiona, **26** (Esquema 90). El pas clau de la seqüència és la reducció enantioselectiva de la ciclohexenona **27** a través de la hidrogenació per transferència asimètrica (ATH) utilitzant el catalitzador (*R,R*)-Noyori **23**. La puresa enantiomèrica d'(*R*)-**16** és del 92%, determinada mitjançant HPLC quirals.



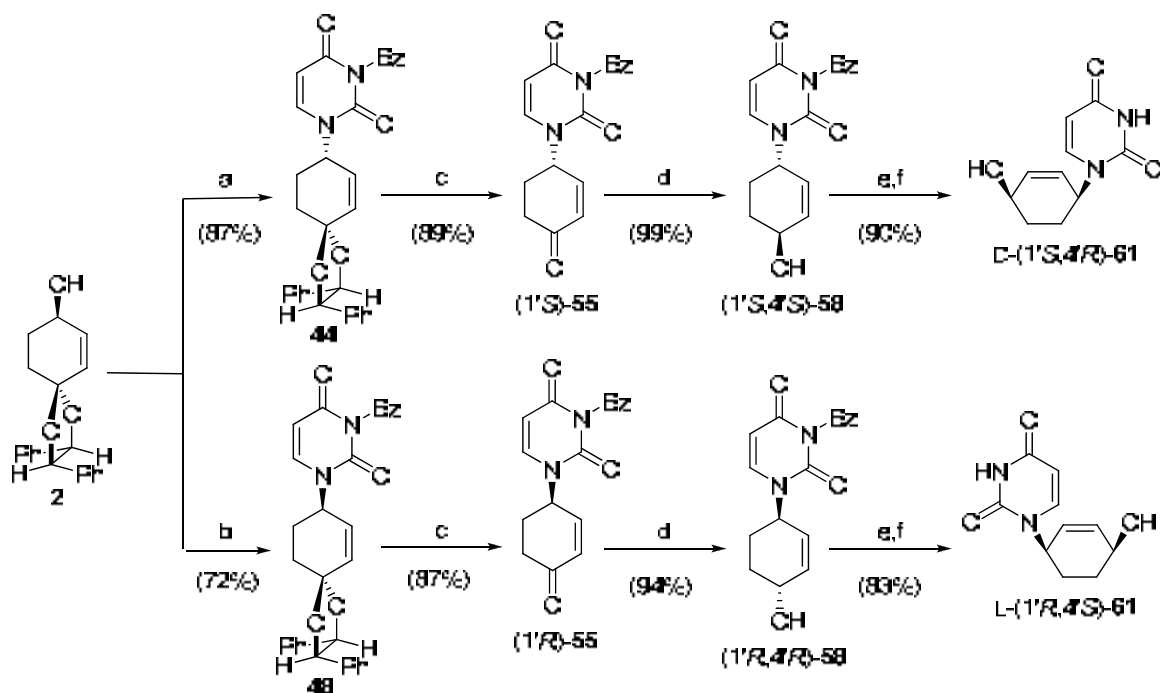
Reactius: (a) (i) KHMDS, TMSCl, THF, -10 °C a t.a. (ii) IBX·MPO, DMSO, t.a.; (b) (*R,R*)-Noyori **23** (1% mol), HCOONH₄, NBu₄Cl, CH₂Cl₂/H₂O (1:1), t.a.; (c) Montmorillonita K-10, CH₂Cl₂, t.a.

Esquema 90. Síntesi enantioselectiva de la (4*R*)-hidroxi-2-ciclohexen-1-ona, (*R*)-**16**.

3) S'ha desenvolupat una síntesi enantiodivergent de nucleòsids 4'-hidroxiciclohexènics d'adenina i uracil a partir l'alcohol **2** com a únic precursor quirals. La font d'enantiodivergència deriva del mètode utilitzat per introduir la base nitrogenada (reacció de Mitsunobu o reacció de Tsuji-Trost).

Es tracta de la primera síntesi estereoselectiva d'aquests tipus d'anàlegs ciclohexènics de nucleòsids i la primera síntesi asimètrica, basada en auxiliars quirals, per anàlegs ciclohexènics de nucleòsids en general.

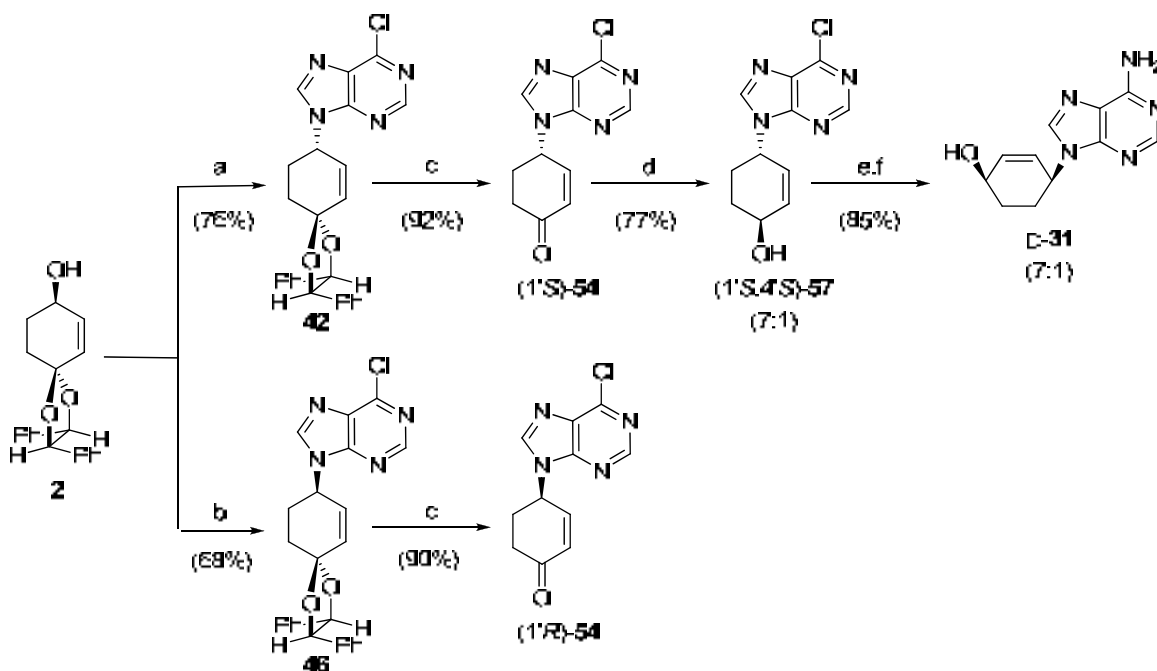
i) En el cas dels derivat d'uracil s'ha aconseguit sintetitzar l'anàleg ciclohexènic d'uracil D-**61** en cinc passos i un 69% de rendiment global (Esquema 91), i el seu enantiòmer L-**61** en sis passos i amb un 49% de rendiment global. En el cas de l'enantiòmer D-**61**, la base ha estat introduïda mitjançant la reacció de Mitsunobu, invertint la configuració del centre estereogènic de **2**, mentre que en l'enantiòmer L-**61**, la base s'ha acoblat a través de la reacció de Tsuji-Trost en el corresponent carbonat derivat de l'alcohol **2**, amb retenció de configuració en el centre estereogènic.



Reactius: (a) *N*³-benzoïluracil, DBAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (b) (i) ClCO₂Et, pir., DMAP, CH₂Cl₂, t.a.; (ii) *N*³-benzoïluracil, [(η³-C₃H₅)PdCl]₂, dppe, DMF, 80 °C; (c) CF₃COOH/H₂O (14:1), 0 °C; (d) catecolborà, (S)-2-Me-CBS per (1'S)-**55** o (R)-2-Me-CBS per (1'R)-**55**, CH₂Cl₂, -78 °C a t.a.; (e) *p*-NO₂BzOH, DBAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (f) MeNH₂, EtOH, t.a..

Esquema 91. Síntesi del nucleòsid ciclohexènic d'uracil D-**61** (69% de rendiment global) i del seu enantiòmer L-**61** (49% de rendiment global).

ii) Seguint la mateixa seqüència sintètica, en el cas dels derivats d'adenina, s'ha aconseguit arribar a l'anàleg ciclohexènic d'adenina D-*cis*-**31** amb un 46% de rendiment global des de l'alcohol **2**, però en forma de barreja diastereomèrica 7:1 amb el seu isòmer D-*trans*-**64**, els quals són separables per HPLC. En la síntesi de l'enantiòmer L- del nucleòsid d'adenina **31** s'ha arribat fins a la ciclohexenona (1'R)-**54** enantiomèricament pura, amb un 61% de rendiment des de l'alcohol **2** (Esquema 92).

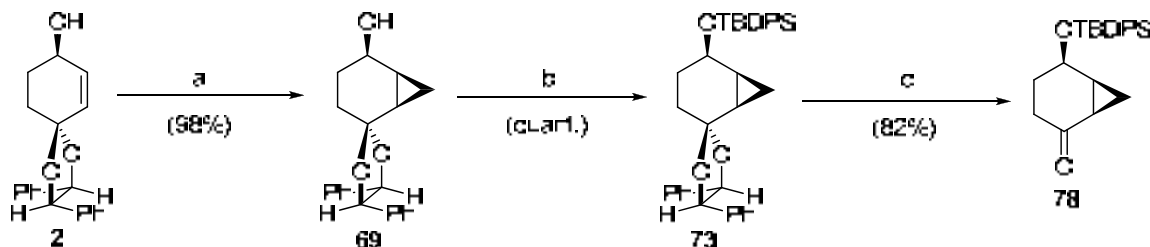


Reactius: (a) 6-cloropurina, DCAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (b) (i) ClCO₂Et, pir., DMAP, CH₂Cl₂, t.a.; (ii) 6-cloropurina, [(η³-C₃H₅)PdCl]₂, dppe, pempidina, DMF, 80 °C; (c) CF₃COOH/H₂O (14:1), 0 °C; (d) catecolborà, (R)-2-Me-CBS, CH₂Cl₂, -78 °C a t.a.; (e) *p*-NO₂BzOH, DBAD, PPh₃, THF, -10 °C a t.a.; (f) NH₃, MeOH, 90 °C.

Esquema 92. Síntesi del nucleòsid d'adenina D-31 (46% de rendiment global) i de la ciclohexenona (1'R)-54 (61% de rendiment global).

4) S'ha posat a punt una seqüència sintètica cap precursors d'anàlegs de nucleòsid amb estructura central de biciclo[4.1.0]heptà utilitzant com a material de partida l'alcohol al·lílic **2**.

i) S'ha preparat diastereoselectivament la ciclohexanona **78**, intermedi comú de les diferents rutes sintètiques, en tres passos de reacció i un 80% de rendiment global (Esquema 93). L'etapa clau és la ciclopropanació de l'alcohol **2**, que s'ha aconseguit realitzar de manera diastereoselectiva mitjançant una reacció de Simmons-Smith, seguint el protocol de Shi.



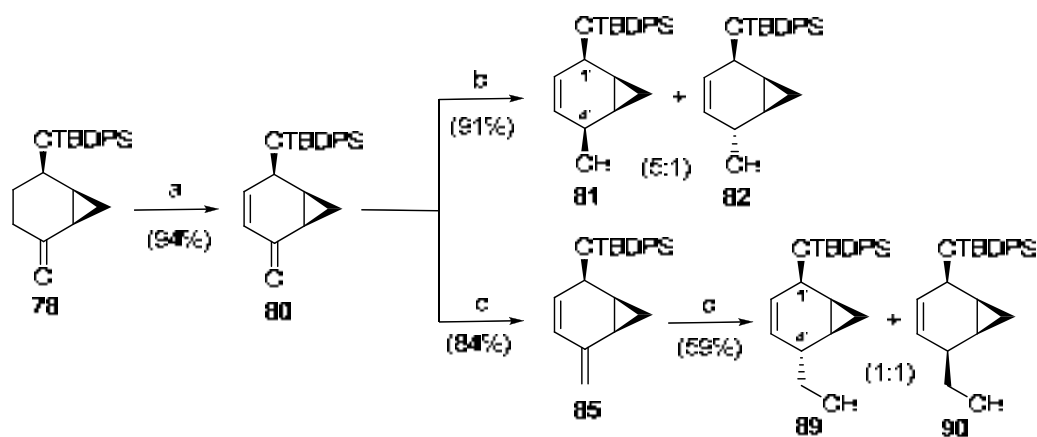
Reactius: (a) ZnEt₂, CF₃COOH, CH₂I₂, CH₂Cl₂, 0 °C a t.a.; (b) TBDPSCl, imidazole, CH₂Cl₂, t.a.; (c) In(OTf)₃ (5 mol%), acetona, t.a.

Esquema 93. Síntesi diastereoselectiva de la ciclohexanona **78**.

A partir de la ciclohexanona **78**, s'ha aconseguit la síntesi de tres intermedis precursors de diferents famílies de nucleòsids amb estructura central biciclo[4.1.0]heptà(è):

ii) S'ha realitzat la síntesi dels intermedis amb estructura biciclo[4.1.0]heptè. Així, una primera reacció de deshidrogenació de la ciclohexanona **78** ens ha permès obtenir la ciclohexenona **80**, intermedi comú de dos dels compostos objectiu (Esquema 94). A partir de **80**, mitjançant una reducció amb Super-hidrur[®], s'ha obtingut el primer intermedi **81**, amb un grup hidroxil en la posició 4', en una relació diastereomèrica 5:1 i amb un 86% de rendiment des de **78**.

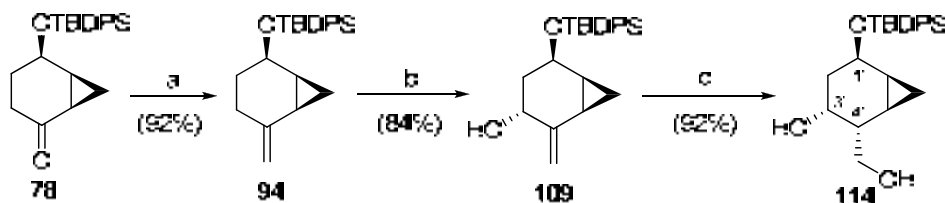
iii) Per altra banda, també a partir de **80**, s'ha realitzat una reacció de Wittig per obtenir el diè **85**, sobre el que s'ha dut a terme una reacció d'hidroboració-oxidació per obtenir els intermedis **89** i **90**, amb un grup hidroximetil en la posició 4', en una relació diastereomèrica 1:1 i amb un 46% de rendiment des de **78**.



Reactius: (a) i) KHMDS, TMSCl, THF, -10 °C a t.a.; ii) IBX-MPO, DMSO, t.a.; (b) Super-hidrur[®] (LiBHET₃), THF, -78 °C a t.a.; (c) Ph₃PCH₃I, ^tBuOK, THF, 0 °C a t.a.; (d) i) BH₃·THF, THF, 0 °C; ii) H₂O₂, NaOH, t.a.

Esquema 94. Rutes sintètiques establertes per a l'obtenció dels diferents intermedis objectiu amb estructura biciclo[4.1.0]heptè.

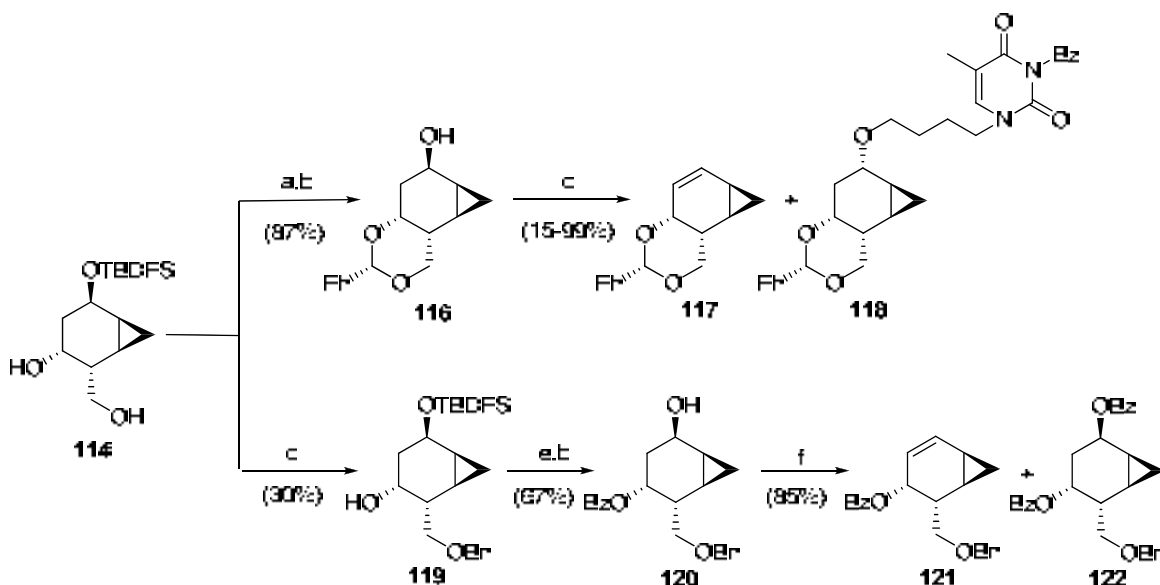
iv) S'ha realitzat la síntesi de l'intermedi precursor dels anàlegs amb estructura biciclo[4.1.0]heptà (Esquema 95). Inicialment, una reacció de Wittig sobre **78** i una subseqüent oxidació al·lilica en l'alquè resultant, ens ha conduït a l'alcohol al·lilic **109** de manera estereoselectiva. Finalment, una reacció d'hidroboració-oxidació ens ha permès obtenir l'intermedi desitjat **114**, amb un grup hidroximetil en la posició 4 i un grup hidroxil en posició 3, com a un únic diastereòmer i amb un 71% de rendiment des de **78**.



Reactius: (a) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}$, $t\text{BuOK}$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a.; (b) SeO_2 , $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 , t.a.; (c) i) 9-BBN, THF, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a.; ii) H_2O_2 , NaOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Esquema 95. Ruta sintètica establerta per a l'obtenció de l'intermedi objectiu amb estructura biciclo[4.1.0]heptà.

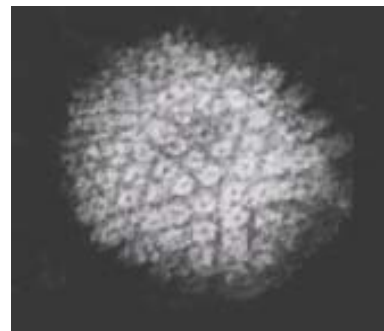
v) S'ha intentat la introducció de la *N*3-benzoïltimina a partir del diol **114** mitjançant dues estratègies sintètiques diferents (Esquema 96). Malauradament, en cap cas s'ha obtingut el producte d'acoblament esperat.



Reactius: (a) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, CH_2Cl_2 , t.a.; (b) TBAF, THF, reflux; (c) *N*3-benzoïltimina, DIAD/DBAD/DCAD, THF, PPh_3 , $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a.; (d) i) Bu_2SnO , MeOH, reflux; ii) BnBr , TBAI, toluè, reflux; (e) BzCl , pir., DMAP, CH_2Cl_2 , t.a.; (f) *N*3-benzoïltimina, DCAD, PPh_3 , THF, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a t.a.

Esquema 96. Seqüències sintètiques provades per a la introducció de la base nitrogenada.

VI. Experimental Section



virus de l'Herpes Simple

GENERAL METHODS

Commercially available reagents were used as received. The solvents were dried by distillation over the appropriate drying reagents. All reactions were performed avoiding moisture by standard procedures and under nitrogen atmosphere unless otherwise mentioned.

All the reactions were monitored by analytical thin-layer chromatography (TLC) using silica gel 60 F254 pre-coated aluminum plates (0.25 mm thickness).

Column chromatography was performed using silica gel 60 Å, particle size 35-70 µm. Solutions were concentrated using an evaporator at 15-20 Torr.

Melting points were determined on a Kofler Reichert hotbanche and are uncorrected.

^1H -NMR at 250, 360 or 400 MHz, ^{13}C -NMR at 62.9, 90.6 or 100.6 MHz, were recorded at the *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*. NMR signals were assigned with the help of DEPT, COSY, HSQC, HMBC, n.O.e. differential and NOESY experiments.

Infrared spectra were recorded on a Sapphire-ATR Spectrophotometer. Peaks are reported in cm^{-1} .

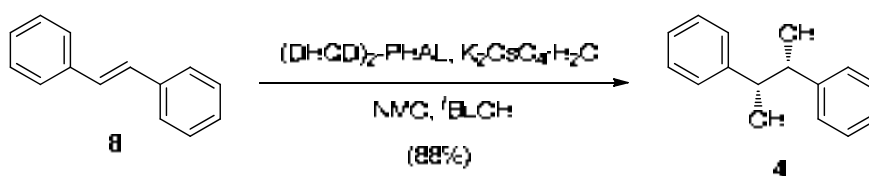
High resolution mass spectra (HRMS) were recorded at the *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona* in a Bruker micrOTOFQ spectrometer using ESIMS (QTOF).

Optical rotations values were measured on a Propol Automatisches Dr. Kermchen polarimetre at 20 ± 2 °C and through a 0.05 dm optical path length.

II. Synthesis at multigramme scale of enantiomerically pure allylic alcohol **2**

1. Preparation of monoketal **7**

1.1. (+)-(*R,R*)-hydrobenzoin, **4**

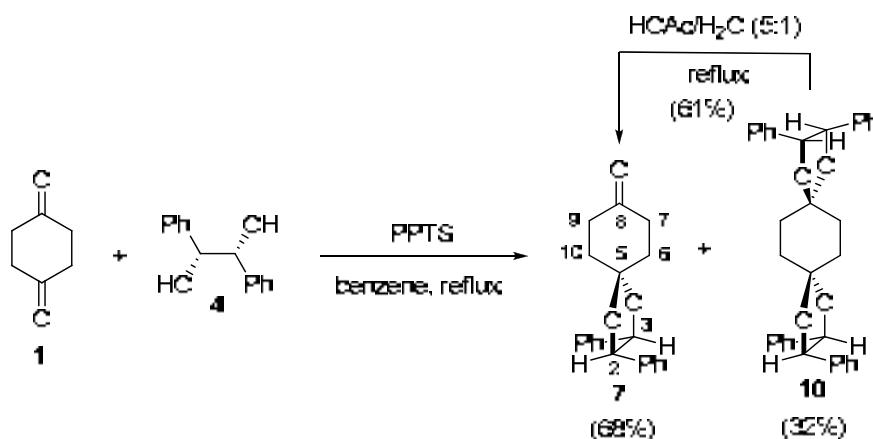


To a solution of *trans*-stilbene (31.50 g, 166.39 mmol) in *t*BuOH (70 ml) were sequentially added $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (259 mg, 0.316 mmol) and *N*-oxide of *N*-methylmorpholine (42 ml, 244.59 mmol, 60% in water). The resulting suspension was allowed to stir at room temperature for 5 min and $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (129 mg, 0.349 mmol) was added. After 24 h of stirring at room temperature, a TLC analysis (hexanes-EtOAc, 1:1) showed totally consumption of the starting material. Then, the crude was filtered and the remaining solid was successively washed with cold water (3x75 ml) and with a cold mixture of hexanes/EtOAc 6:1 (70 ml) twice, until a white solid was obtained, which was dried under vacuum to furnish **4** (31.44 g, 146.39 mmol, 88 % yield).

Physical and spectroscopic data of **4**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95.0$ (*c* 2.5, EtOH) [commercial (Aldrich) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +93.0$ (*c* 2.5, EtOH)]

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.30-7.15 (m, 6H), 7.15-7.00 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 2.83 (s, 2H).

1.2. (2*R*,3*R*)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one, **7**

A mixture of 1,4-cyclohexanedione (17.56 g, 153.26 mmol), (*R,R*)-hydrobenzoin (16.42 g, 76.63 mmol) and PPTS (1.92 g, 7.66 mmol) were dissolved in benzene (300 ml). Then, a Dean-Stark apparatus was coupled and the reaction mixture was stirred at the reflux temperature for 5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum, and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 8:1) to provide the monoketal **7** (16.07 g, 52.11 mmol, 68 % yield) and the corresponding bisketal **10** (6.18 g, 12.26 mmol, 32 % yield) both as white solids.

The bisketal **10** can be partially monohydrolyzed by dissolving it in a 5:1 mixture of acetic acid/water, and allowing it to stir at the reflux temperature for 6 h. Same work up as above, afforded an extra amount of the monoketal **7** (2.31 g, 7.47 mmol, 61 % yield). Thus, the monoketal **7** was obtained in a 88 % overall yield.

Physical and spectroscopic data of **7**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +62.6$ (*c* 2.3, CHCl₃) [lit:⁸⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.2$ (*c* 2.3, CHCl₃)]⁸⁵

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.28-7.18 (m, 4H, H-Ar), 4.84 (s, 2H, H-2, H-3), 2.66 (t br, $J_{6,7}=7.0$ Hz, 4H, 2H-7, 2H-9), 2.39-2.27 (m, 4H, 2H-6, 2H-10).

Physical and spectroscopic data of **10**

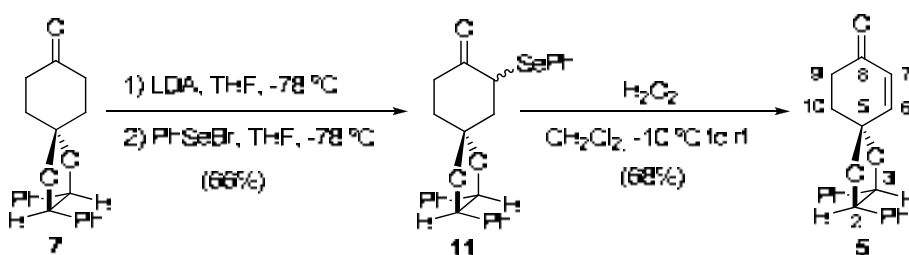
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.4$ (*c* 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.20 (m, 20H, H-Ar), 4.83 (s, 4H, H-2, H-3, H-10, H-11), 2.29 (s, 8H, 2H-6, 2H-7, 2H-13, 2H-14).

2. Preparation of enone 5

2.1. (2*R*,3*R*)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ene-8-one, 5

2.1.1. α-Selenation, oxidation and elimination of the selenoxide. (2*R*,3*R*,7*S*/*R*)-2,3-diphenyl-7-phenylselenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one, 11



To a solution of LDA (24.30 ml, 43.78 mmol, 1.8 M in THF) in anhydrous THF (120 ml) at -78 °C, was added dropwise a solution of monoketal **7** (9.00 g, 29.18 mmol) in THF (40 ml), and the resulting mixture was stirred, at the same temperature, for 3 h. Then, a solution of PhSeBr (13.80 g, 58.36 mmol) in THF (40 ml) was slowly added. After stirring for 2 h at -78 °C, the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 ml) and diluted with CH₂Cl₂ (175 ml) and water (150 ml). The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with more CH₂Cl₂ (2 x 75 ml). Then, the organic layers were dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and the resulting oil purified by flash column chromatography (hexanes-CH₂Cl₂, 2:3) to furnish a 1:1 diastereomeric mixture of the selenate derivative **11** (8.93 g, 19.27 mmol, 66 % yield) as an orange oil.

Physical and spectroscopic data of 11

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.62 (m, 2H, H-Ar(PhSe-)), 7.56-7.16 (m, 13H, H-Ar), 4.95 (d, $J_{2,3}=8.7$ Hz) + 4.93 (d, $J_{2,3}=8.7$ Hz) + 4.94 (d, $J_{2,3}=8.6$ Hz) + 4.86 (d, $J_{2,3}=8.5$ Hz) (2H, H-2, H-3), 4.37 (t, $J_{7,6ax}=6.9$ Hz) + 4.26 (t, $J_{7,6ax}=6.2$ Hz) (1H, H-7), 3.51-3.20 (m, 1H, H-6*sin*), 2.92-2.63 (m, 3H, H-6*anti*, 2H-10), 2.56-2.33 (m, 2H, 2H-9).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 206.3/206.0 (C-8), 136.2/136.0/135.9/135.8/134.7/134.6/129.3/128.8/128.7/128.7/128.7/128.6/128.2/128.2/127.0/126.9/126.9/126.8/126.7 (C-Ar), 107.6/107.5 (C-5), 86.0/85.8/85.6 (C-2, C-3), 48.5/47.9 (C-7), 42.8/42.6 (C-6), 35.9/35.8/35.7/35.2 (C-9, C-10)

IR (ATR): ν 3032, 2926, 1706, 1578, 1495, 1477, 1454, 1436, 1260, 1121, 1021, 740, 695 (cm⁻¹).

HRMS (ESI⁺): Calcd for [C₂₆H₂₄O₃SeNa]⁺: 487.0784
Found: 487.0771

To a solution of selenate derivative **11** (8.93 g, 19.27 mmol) in CH₂Cl₂ (150 ml) was added dropwise a solution of H₂O₂ in water (7.94 ml, 77.09 mmol, 30% in water) at -10 °C, and the mixture was stirred for 1 h, allowing it to heat up to room temperature. At this time, water (50 ml) was added and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). The combined organic layers were dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and the resulting oil purified by flash column chromatography (hexanes-CH₂Cl₂, 2:3) to afford cyclohexenone **5** (4.01 g, 13.10 mmol, 68 % yield) as a pale yellow solid.

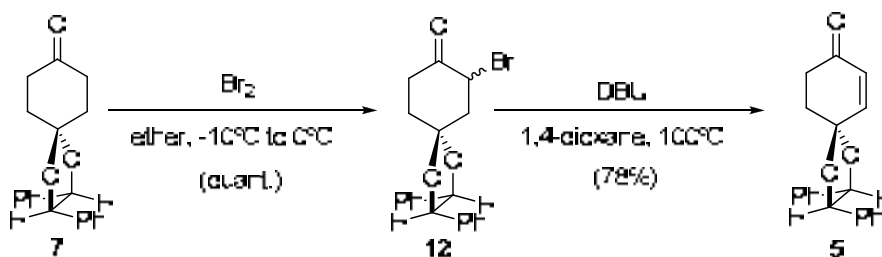
Physical and spectroscopic data of **5**

[α]_D²⁰ = +48.0 (c 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.25 (m, 6H, H-Ar), 7.25.7.10 (m, 4H, H-Ar), 6.91 (ddd, *J*_{6,7}=10.2 Hz, *J*_{6,10}=1.4 Hz, *J*_{6,10}=0.5 Hz, 1H, H-6), 6.11 (dd, *J*_{7,6}=10.2 Hz, *J*_{7,9}=0.8 Hz, 1H, H-7), 4.86 (d, *J*_{3,2}=8.4 Hz, 1H, H-3), 4.79 (d, *J*_{2,3}=8.4 Hz, 1H, H-2), 2.81 (ddt, *J*=16.8 Hz, *J*'=9.3 Hz, *J*''=6.4 Hz, 1H, H-9/H-10), 2.68 (dt, *J*=16.8 Hz, *J*'=*J*''=5.5 Hz, 1H, H-9/H-10), 2.60-2.40 (m, 2H, H-9, H-10).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 198.6 (C-8), 146.7 (C-6), 135.6/135.4 (C-Ar), 130.8 (C-7), 128.7/128.6/126.6 (C-Ar), 104.5 (C-5), 85.8/85.2 (C-2, C-3), 35.2/34.0 (C-9, C-10).

2.1.2. α -Bromination-dehydrobromination reaction. (2*R*,3*R*,7*S*/*R*)-2,3-diphenyl-7-bromo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one, **12**



To a solution of monoketal **7** (10.0 g, 32.43 mmol) in anhydrous diethyl ether (300 ml) at -10°C , was added bromine (1.75 ml, 34.05 mmol) over a period of 10 min, under argon atmosphere, and the reaction mixture was then allowed to stir during 1 h at 0°C . Then, the reaction mixture was quenched by pouring it over 300 ml of saturated aqueous Na_2CO_3 , at 0°C . Layers were separated and the aqueous was extracted with additional diethyl ether (2 x 200 ml). The whole organic extracts were dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure, affording a 1:1 diastereomeric mixture of the bromine derivative **12** (12.553 g, 32.43 mmol, quant.) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **12**

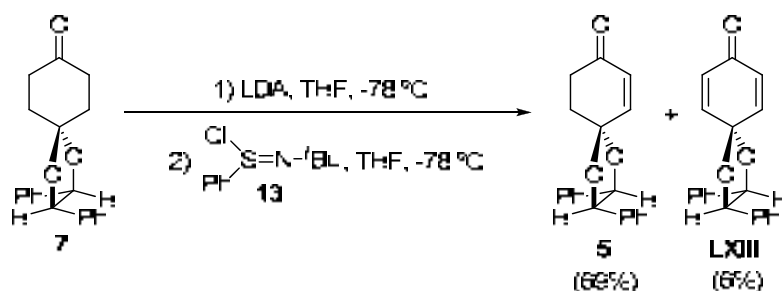
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.29 (m, 6H, H-Ar), 7.29-7.16 (m, 4H, H-Ar), 5.04 (ddd, $J_{7,6\text{ax}}=13.0$ Hz, $J_{7,6\text{eq}}=6.1$ Hz, $J_{7,9}=0.9$ Hz) + 4.96 (ddd, $J_{7,6\text{ax}}=12.5$ Hz, $J_{7,6\text{eq}}=6.3$ Hz, $J_{7,9}=1.1$ Hz) (1H, H-7), 4.86 (m, $J_{2,3}=8.7$ Hz, 2H, H-2, H-3), 3.02 (dt, $J_{9,9}=6.4$ Hz, $J_{9,10\text{ax}}=J_{9,10\text{eq}}=3.2$ Hz) + 2.98 (dt, $J_{9,9}=6.4$ Hz, $J_{9,10\text{ax}}=J_{9,10\text{eq}}=3.3$ Hz) (1H, H-9), 2.85 (m, 2H, H-6), 2.71 (q, $J=13.1$ Hz, 1H, H-9), 2.44 (m) + 2.33 (m) (2H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 200.3/200.2 (C-8), 135.5/135.5/135.4/135.4 (C-Ar), 128.8/128.8/128.7/128.6/128.6 (C-Ar), 126.7/126.7/126.5/126.5 (C-Ar), 107.5/107.4 (C-5), 85.7/85.6/85.6/85.5 (C-2,C-3), 51.1/50.9 (C-7), 47.5/46.9 (C-9), 36.0/35.9/35.6/35.3 (C-10,C-6).

DBU (5.6 ml, 37.18 mmol) was slowly added to a solution of the bromine derivative **12** (12.0 g, 30.99 mmol) in 1,4-dioxane (250 ml) and the reaction mixture was heated to 100°C and stirred at this temperature for 1 h. At this time, the reaction was cooled to room temperature and quenched by pouring it

onto 250 ml of saturated aqueous Na_2CO_3 at 0 °C. Layers were separated and the aqueous was extracted with diethyl ether (2 x 200 ml). The combined organic fractions were dried (MgSO_4), concentrated under reduced pressure and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) yielding cyclohexenone **5** (7.405 g, 24.17 mmol, 78 % yield) as a pale yellow solid.

2.1.3. Mukaiyama's methodology

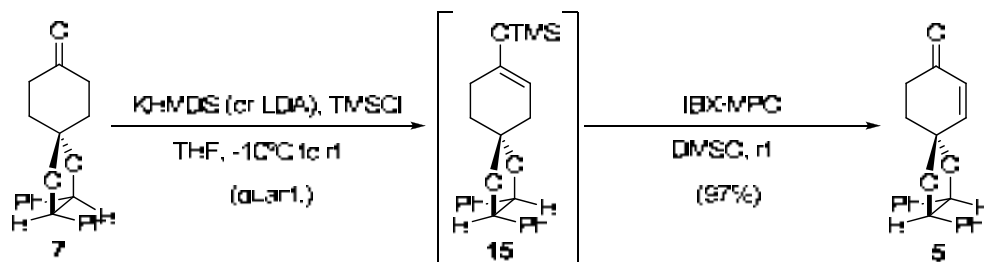


To a -78 °C cooled solution of LDA (6.1 ml, 10.92 mmol, 1.8 M in THF) in anhydrous THF (10 ml) was slowly added a solution of monoketal **7** (3.06 g, 9.93 mmol) in THF (10 ml) and the mixture was stirred for 40 min at this temperature. Then, a solution of Mukaiyama's reagent **13** (3.06 g, 13.90 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise allowing it to stir for 1 h. At this time, the reaction was quenched by the addition of an aqueous solution of 5% HCl (15 ml), extracting the aqueous layer with CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and the resulting crude was purified by flash column chromatography (hexanes- CH_2Cl_2 , 3:2) to provide *p*-benzoquinone monoketal **LXIII** (182 mg, 0.59 mmol, 6 % yield) as a yellow solid and enone **5** (2.10 g, 6.86 mmol, 69 % yield) as a pale yellow solid.

Physical and spectroscopic data of **LXIII**

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.15 (m, 10H, H-Ar), 6.94 (d, $J=10.0$ Hz, 2H, H-6, H-10), 6.27 (d, $J=10.0$ Hz, 2H, H-7, H-9), 4.93 (s, 2H, H-2, H-3).

2.1.4. Nicolaou's methodology using IBX·MPO



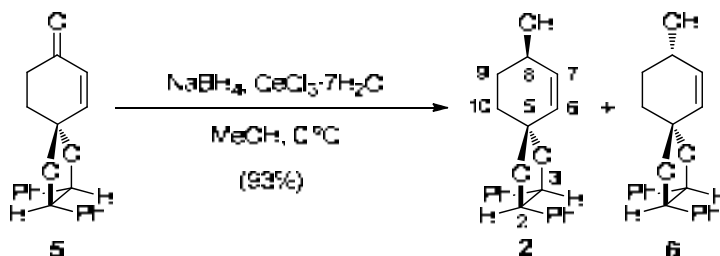
To a stirred solution of monoketal **7** (9.969 g, 32.33 mmol) in THF (300 ml) at -10 °C, under nitrogen atmosphere, was added KHMDS (77.8 ml, 38.92 mmol, 0.5 M in toluene) via syringe, and the resulting red solution was stirred for 1 h at the same temperature. At this time, TMSCl (4.9 ml, 38.92 mmol) was added, and the colourless solution was stirred for a further hour while allowing it to warm up to room temperature. Then, the reaction was quenched by adding 400 ml of saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous phase was then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 200 ml) and the organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to obtain crude **15** as a yellowish liquid, which was used in the next step without further purification.

Then, a solution of crude **15** in DMSO (150 ml) was poured onto a solution of IBX (13.620 g, 48.64 mmol) and MPO (6.270 g, 48.64 mmol) in DMSO (150 ml), that had been previously stirred during 1 h until becoming a clearly solution. After 2 h of stirring at room temperature were added diethyl ether (300 ml) and water (300 ml), and the aqueous layer was extracted with more diethyl ether (2 x 250 ml). The organic phase was dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) to provide enone **5** (9.617 g, 31.39 mmol, 97% yield) as a pale yellow solid.

3. Preparation of the allylic alcohol **2**

3.1. (2*R*,3*R*,8*R*)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ene-8-ol, **2**

3.1.1. Luche reduction



Enone **5** (1.5 g, 4.90 mmol) and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.02 g, 5.38 mmol) were dissolved in MeOH (29 ml) and stirred for 30 min. Then, the solution was cooled down to 0 °C and NaBH_4 (222 mg, 5.87 mmol) was added in small portions. After stirring for 3 h, the mixture was diluted with water (25 ml), extracted with diethyl ether (3 x 40 ml) and the combined organic layers were dried (MgSO_4), concentrated under reduced pressure and the resulting oil purified by flash chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1) to furnish a 4:1 diastereomeric mixture of cyclohexenols **2** and **6** (1.41 g, 4.56 mmol, 93 % yield) as a white solid. Recrystallization in diethyl ether/pentane furnished 915 mg (2.97 mmol) of very enriched cyclohexenol **2** in a 60 % overall yield.

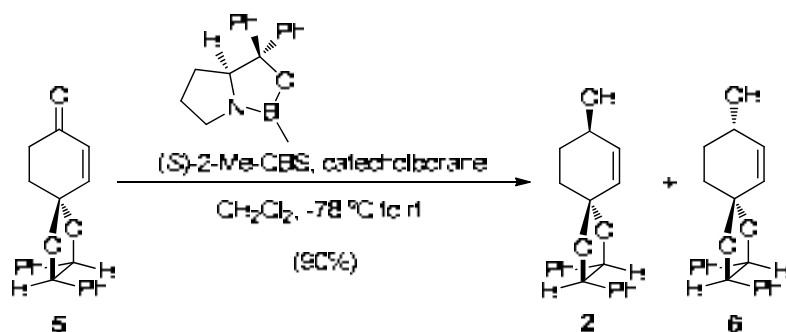
Physical and spectroscopic data of **2**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.0$ (*c* 0.6, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.26 (m, 6H, H-Ar), 7.26-7.17 (m, 4H, H-Ar), 6.05 (ddd, $J_{6,7}=10.1$ Hz, $J_{6,8}=2.3$ Hz, $J_{6,10}=1.2$ Hz, 1H, H-6), 5.92 (dt, $J_{7,6}=10.1$ Hz, $J_{7,8}=J_{7,9}=1.5$ Hz, 1H, H-7), 4.79 (d, $J_{3,2}=8.5$ Hz, 1H, H-3), 4.69 (d, $J_{2,3}=8.5$ Hz, 1H, H-2), 4.29 (ddt, $J_{8,9\text{ax}}=9.0$ Hz, $J_{8,9\text{eq}}=4.3$ Hz, $J_{8,7}=J_{8,6}=2.0$ Hz, 1H, H-8), 2.29-2.18 (m, 2H, H-9, H-10), 2.11-2.01 (m, 1H, H-9/H-10), 1.93-1.80 (m, 1H, H-9/H-10).

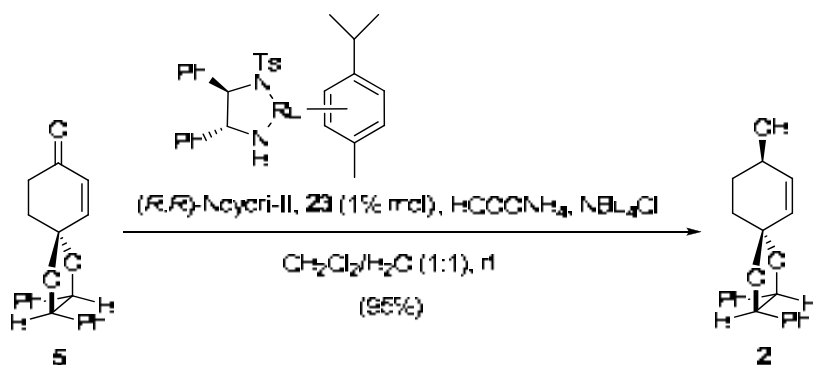
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.3/136.2 (C-Ar), 135.7 (C-6), 129.5 (C-7), 128.5/128.4/128.3/126.8/126.6 (C-Ar), 105.7 (C-5), 85.5/85.1 (C-2, C-3), 66.6 (C-8), 32.8 (C-10), 31.0 (C-9).

3.1.2. Corey-Bakshi-Shibata (CBS) reduction



To a stirred solution of cyclohexenone **5** (5.8 g, 18.93 mmol) in dry dichloromethane (130 ml) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, was added (S)-Me-CBS (3.8 ml, 3.79 mmol; 1 M in toluene) under argon atmosphere. Then, catecholborane (42 ml, 41.65 mmol; 1.0 M in THF) was slowly added by means of a syringe pump (addition time 2 h) and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. At this time, the mixture was quenched by adding 150 ml of saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 (2 x 100 ml) and the organic layer was dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1) to provide a 8:1 diastereomeric mixture of cyclohexenols **2** and **6** (5.253 g, 17.04 mmol, 90 % yield) as a white solid. Recrystallization in diethyl ether/pentane furnished 4.086 g (13.25 mmol) of very enriched cyclohexenol **2** in a 70 % overall yield.

3.1.3. Asymmetric Transfer Hydrogenation

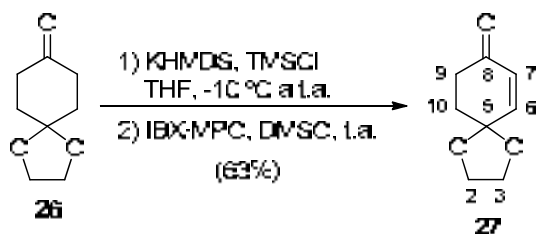


To a stirred solution of enone **5** (3.00 g, 9.79 mmol) in a biphasic media of CH_2Cl_2 (50 ml) and water (50 ml), tetrabutylammonium chloride (545 mg, 1.96 mmol), ammonium formate (2.23 g, 34.26 mmol) and, finally, (R,R)-Noyori-II

catalyst **23** (59 mg, 0.098 mmol) were sequentially added at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir for 24h, when a TLC analysis (hexanes/ethyl acetate 1:1) shows totally consumption of the starting material. Then, the phases were separated and the organic was filtered through a short pad of silica. The volatiles were removed under reduced pressure affording 3.458 g of a yellow oil, which was further purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) yielding allylic alcohol **2** (2.87 g, 9.30 mmol, 95% yield) as a white solid, in a diastereomeric ratio of *ca.* 24:1.

4. Enantioselective synthesis of cyclohexenone **16**

4.1. 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ene-8-one, **27**



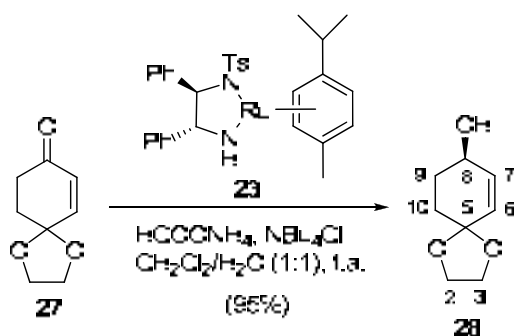
To a stirred solution of monoketal **26** (500 mg, 3.1 mmol) in THF (30 ml) at -10 °C, under nitrogen atmosphere, was added KHMDs (7.4 ml, 3.7 mmol, 0.5 M in toluene) via syringe, and the solution was stirred for 1 h at the same temperature. At this time, TMSCl (469 μ l, 3.7 mmol) was added, and the colorless solution was stirred for a further 1 h while allowing it to warm to room temperature. Then, the reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO₃ solution (30 ml). The aqueous phase was then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) and the organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to obtain a yellowish liquid as a crude.

Then, a solution of the crude in DMSO (15 ml) was poured onto a solution of IBX (1.650 g, 5.3 mmol) and MPO (683 mg, 5.3 mmol) in DMSO (15 ml), that had been previously stirred during 1 h until becoming a clearly solution. After 2 h of stirring at room temperature were added diethyl ether (50 ml) and water (50 ml), and the aqueous layer was extracted with more diethyl ether (2 x 30 ml). The organic phase was dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) to provide enone **27** (302 mg, 1.96 mmol, 63% yield) as a yellow oil.

Physical and spectroscopic data of **27**

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ: 6.60 (d, $J_{6,7}=10.4$ Hz, 1H, H-6), 5.99 (d, $J_{7,6}=10.2$ Hz, 1H, H-7), 4.04 (m, 4H, 2H-2, 2H-3), 2.62 (t, $J_{9,10}=6.2$ Hz, 2H, H-9), 2.19 (t, $J_{10,9}=6.5$ Hz, 2H, H-10).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 198.7 (C-8), 146.4 (C-6), 130.6 (C-7), 104.0 (C-5), 65.1 (C-2, C-3), 35.3/32.9 (C-9, C-10).

4.2. (8R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-ene-8-ol, **28**

To a stirred solution of enone **27** (973 mg, 6.31 mmol) in a biphasic media of CH₂Cl₂ (30 ml) and water (30 ml), tetrabutylammonium chloride (526 mg, 1.89 mmol), ammonium formate (1.641 g, 25.24 mmol) and, finally, (*R,R*)-Noyori-II catalyst **23** (38 mg, 0.063 mmol) were sequentially added at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir during 24h, when a TLC analysis (hexanes/ethyl acetate 1:2) shows totally consumption of the starting material. Then, the phases were separated and the organic was filtered through a short pad of silica. The volatiles were removed under reduced pressure affording 1.104 g of a yellow oil, which was further purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) yielding allylic alcohol **28** (938 mg, 6.01 mmol, 95% yield) as a colorless oil.

Physical and spectroscopic data of **28**

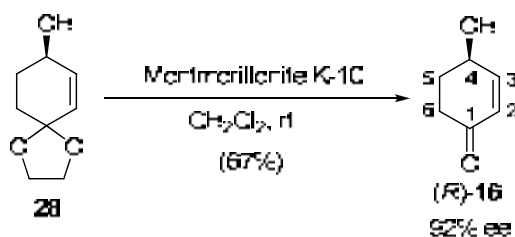
[α]_D²⁰ = +39.0 (c 1.2, CHCl₃) [lit:¹⁰⁶ **[α]_D²⁰** = -40.5 (c 1.24, CHCl₃) for its enantiomer]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.94 (ddd, $J_{6,7}=10.1$ Hz, $J_{6,8}=2.7$ Hz, $J_{6,10}=1.1$ Hz, 1H, H-6), 5.61 (dt, $J_{7,6}=10.3$ Hz, $J_{7,8}=J_{7,9}=1.3$ Hz, 1H, H-7), 4.20 (m, 1H, H-8),

3.95 (m, 4H, 2H-2, 2H-3), 2.10 (m, 1H, H-9), 1.95 (m, 1H, H-9), 1.74 (m, 2H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 135.3 (C-6), 129.0 (C-7), 105.2 (C-5), 66.0 (C-8), 64.8/64.6 (C-2, C-3), 31.0/30.6 (C-9, C-10).

4.3. (4*R*)-4-hydroxycyclohex-2-ene-1-one, **16**



Montmorillonite K-10 (383 mg) was added to a solution of alcohol **28** (45 mg, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (3.5 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then, it was filtered and the solvent removed under vacuum to furnish an oily residue, which was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, from 7:4 to 1:1) to provide enone (*R*)-**16** (24 mg, 0.19 mmol, 67 % yield) as a colorless syrup.

Physical and spectroscopic data of **16**

CHPLC (Daicel Chiralpak IC): 92% ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90.0$ (*c* 0.2, CHCl_3) [lit:⁹⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.0$ (*c* 1.0, CHCl_3)]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (ddd, $J_{3,2}=10.2$ Hz, $J_{3,4}=2.4$ Hz, $J_{3,5}=1.6$ Hz, 1H, H-3), 5.97 (dt, $J_{2,3}=10.2$ Hz, $J_{2,4}=J_{2,6}=1.0$ Hz, 1H, H-2), 4.57 (m, 1H, H-4), 2.60 (dt, $J_{5,5}=17.0$ Hz, $J_{5,4}=J_{5,6}=4.3$ Hz, 1H, H-5), 2.38 (m, 2H, 2H-10), 1.95 (m, 1H, H-9).

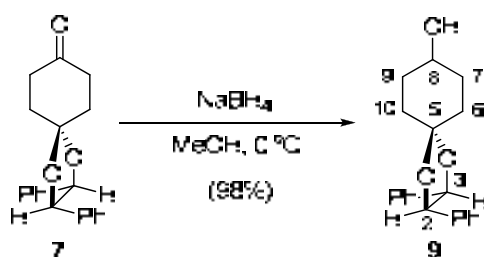
$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 199.4 (C-1), 153.6 (C-3), 129.0 (C-2), 66.2 (C-4), 35.4 (C-6), 32.4 (C-5).

III. Enantiodivergent synthesis of 4'-hydroxycyclohexenyl nucleosides.

1. Introduction of the base moiety

1.1. Mitsunobu reaction

1.1.1. (2*R*,3*R*)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol, **9**



NaBH₄ (159 mg, 4.21 mmol) was added in small portions to a solution of monoketal **7** (1.00 g, 3.24 mmol) in MeOH (12 ml) at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction was quenched with the addition of water (10 ml), and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 15 ml). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄), concentrated under vacuum and the oily residue purified by flash column chromatography (hexanes-Et₂O, 1:1) to afford cyclohexanol **9** (986 mg, 3.18 mmol, 98 % yield) as a white solid.

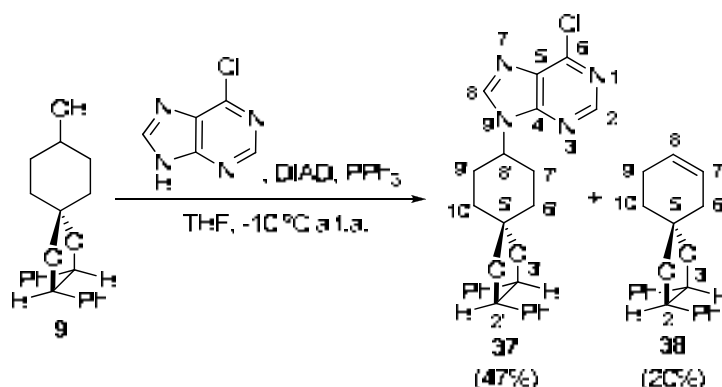
Physical and spectroscopic data of **9**

$[\alpha]_D^{20} = +44.4$ (*c* 1.2, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.10 (m, 10H, H-Ar), 4.75 (d, *J*_{2,3}=8.6 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.71 (d, *J*_{2,3}=8.6 Hz, 1H, H-2/H-3), 3.87 (br, 1H, H-8), 2.25-1.70 (m, 9H, 2H-6, 2H-7, 2H-9, 2H-10, OH).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 136.9/136.9 (C-Ar), 128.5/128.4/126.8/126.8 (C-Ar), 109.2 (C-5), 85.4/85.3 (C-2, C-3), 68.3 (C-8), 33.2/33.1/32.1/32.0 (C-6, C-7, C-9, C-10).

1.1.2. 6-chloro-9H-[(2'R,3'R)-2',3'-diphenyl-1',4'-dioxaspiro[4.5]decan-8'-yl]purine, **37**



DIAD (667 μ l, 3.22 mmol) was added dropwise over 10 min to a -10 °C stirred suspension of **9** (500 mg, 1.61 mmol), 6-chloropurine (503 mg, 3.22 mmol) and triphenylphosphine (853 mg, 3.22 mmol), in anhydrous THF (30 ml) under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 1:1) to afford, in order of elution, cyclohexene **38** (94 mg, 0.32 mmol, 20 % yield) as a yellow oil and the *N*9-6-chloropurine derivate **37** (340 mg, 0.76 mmol, 47 % yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **37**

m.p.: 171-173 °C (diethyl ether)

[α]_D²⁰: -26.0 (c 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ : 8.76 (s, 1H, H-2), 8.24 (s, 1H, H-8), 7.40-7.29 (m, 6H, H-Ar), 7.29-7.18 (m, 4H, H-Ar), 4.83 (d, $J_{2,3}$ =8.7 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 4.79 (d, $J_{2,3}$ =8.7 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 4.75 (m, 1H, H-8'), 2.48-2.25 (m, 6H, 2H-6', H-7', H-9', 2H-10'), 2.20-2.15 (m, 2H, H-7', H-9').

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 151.7 (C-2), 151.5/151.1 (C-4/C-6), 142.9 (C-8), 136.2/136.1 (C-Ar), 131.7 (C-5), 128.6/128.6/128.5/128.5/126.8/126.7 (C-Ar), 107.8 (C-5'), 85.5 (C-2', C-3'), 53.4 (C-8'), 35.6/34.7/30.2/29.8 (C-6', C-7', C-9', C-10').

IR (ATR): ν 3064, 3029, 2954, 1595, 1560, 1455, 1203, 1055, 766, 634 (cm^{-1})

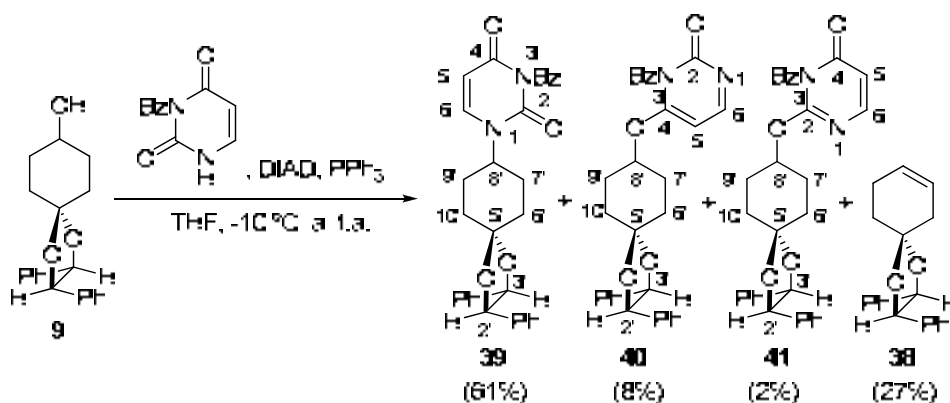
HRMS (ESI⁺): Calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Na}]^+$: 469.1402
Found: 469.1403

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of **38**

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.27 (m, 6H, H-Ar), 7.27-7.19 (m, 4H, H-Ar), 5.80 (d br, $J_{7,8}=10.0$ Hz, 1H, H-7/H-8), 5.70 (d br, $J_{7,8}=10.0$ Hz, 1H, H-7/H-8), 4.81 (s, 2H, H-2, H-3), 2.73-2.49 (q br, $J=17.9$ Hz, 2H, 2H-6), 2.49-2.32 (m, 2H, 2H-10), 2.19-1.99 (m, 2H, 2H-9).

1.1.3. N3-benzoyl-1H-[(2'R,3'R)-2',3'-diphenyl-1',4'-dioxaspiro[4.5]decan-8'-yl]uracil, **39**



DIAD (429 μl , 2.07 mmol) was added dropwise over 10 min to a -10°C stirred suspension of **9** (494 mg, 1.59 mmol), *N*3-benzoyluracil (448 mg, 2.07 mmol) and triphenylphosphine (548 mg, 2.07 mmol), in anhydrous THF (19 ml) under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes- Et_2O , from 1:1 to 1:3) to provide, in order of elution, cyclohexene **38** (124 mg, 0.42 mmol, 27 % yield) as a yellow oil, the *O*2-isomer **41** (16 mg, 0.03 mmol, 2 % yield) as a white solid, the *N*1-isomer **39** (493 mg, 0.97 mmol, 61 % yield) as a white solid, and the *O*4-isomer **40** (65 mg, 0.13 mmol, 8 % yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of 39**m.p.:** 134-136 °C (diethyl ether)**[α]_D²⁰:** +4.0 (*c* 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.94 (d, 2H, H-Bz), 7.65 (t, 1H, H-Bz), 7.51 (t, 2H, H-Bz), 7.40 (d, $J_{6,5}$ =8.1 Hz, 1H, H-6), 7.39-7.27 (m, 6H, H-Ar), 7.27-7.12 (m, 4H, H-Ar), 5.82 (d, $J_{5,6}$ =8.1 Hz, 1H, H-5), 4.79 (d, $J_{2,3}$ =8.6 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 4.74 (d, $J_{2,3}$ =8.6 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 4.67 (m, 1H, H-8'), 2.30-2.18 (m, 2H, H-7', H-9'), 2.09-1.93 (t br, 6H, 2H-6', H-7', H-9', 2H-10').

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 168.4 (C-Bz), 161.8 (C-4), 149.9 (C-2), 140.1 (C-6), 136.2/136.2/135.0 (C-Ar), 131.5 (C-Ar), 130.4/129.1/128.6/128.5/128.4 (C-Ar), 126.8/126.5 (C-Ar), 107.7 (C-5'), 102.3 (C-5), 85.4 (C-2', C-3'), 53.4 (C-8'), 35.6/34.7/28.8/28.4 (C-6', C-7', C-9', C-10').

IR (ATR): ν 3034, 2941, 1745, 1701, 1657, 1443, 1241, 1107, 758, 640 (cm⁻¹)

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ Na] ⁺ :	531.1890
	Found:	531.1890

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of 40

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (d, 2H, H-Bz), 7.74 (d, $J_{6,5}$ =6.6 Hz, 1H, H-6), 7.64 (t, 1H, H-Bz), 7.48 (q, 2H, H-Bz), 7.38-7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.28-7.15 (m, 4H, H-Ar), 6.10 (d, $J_{5,6}$ =6.6 Hz, 1H, H-5), 5.25 (m, 1H, H-8'), 4.80 (d, $J_{2,3}$ =8.5 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 4.73 (d, $J_{2,3}$ =8.5 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 2.25-1.91 (m, 8H, 2H-6', 2H-7', 2H-9', 2H-10').

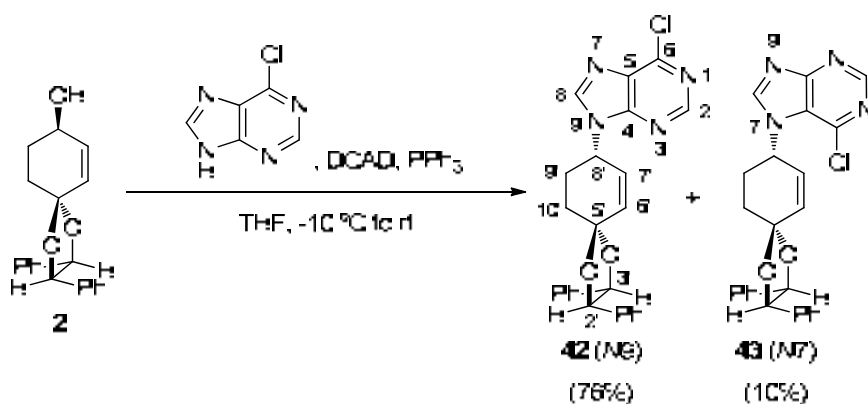
¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 165.2/165.2 (C-Bz, C-4), 156.9 (C-2), 155.2 (C-6), 136.6/136.5/135.3 (C-Ar), 132.1/132.0/130.6/130.4/130.3 (C-Bz), 129.2/129.2/128.7/128.5/128.4(3)/126.7/126.6 (C-Ar), 108.8 (C-5), 108.6 (C-5'), 85.3 (C-2', C-3'), 74.7 (C-8'), 32.7/32.6 (C-6', C-10'), 28.1/28.0 (C-7', C-9').

COSY, dept135, HSQC and HMBC experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of **41**

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (d, $J_{6,5}$ =5.4 Hz, 1H, H-6), 8.21 (d, 2H, H-Bz), 7.67 (t, 1H, H-Bz), 7.53 (t, 2H, H-Bz), 7.38-7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.28-7.16 (m, 4H, H-Ar), 6.94 (d, $J_{5,6}$ =5.4 Hz, 1H, H-5), 5.25 (m, 1H, H-8'), 4.79 (d, $J_{2',3}$ =8.5 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 4.71 (d, $J_{2',3}$ =8.5 Hz, 1H, H-2'/H-3'), 2.35-2.10 (m, 6H, 2H-6', H-7', H-9', 2H-10'), 2.08-1.92 (m, 2H, H-7', H-9').

1.1.4. 6-Chloro-9-[(2'R,3'R,8'S)-2',3'-diphenyl-1',4'-dioxaspiro[4.5]decan-6'-ene-8'-yl]purine, **42, and its N7-isomer, **43****



A solution of DCAD (1.19 g, 3.24 mmol) in anhydrous THF (6 ml) was added dropwise over 10 min to a -10 °C stirred suspension of **2** (500 mg, 1.62 mmol), 6-chloropurine (505 mg, 3.24 mmol) and triphenylphosphine (858 mg, 3.24 mmol), in anhydrous THF (10 ml) under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1) to afford **42** (550 mg, 1.23 mmol, 76 % yield) and the corresponding N7-isomer **43** (75 mg, 0.16 mmol, 10 % yield) both as a white solids.

Physical and spectroscopic data of **42** (N9-isomer)

m.p.: 197-199 °C (diethyl ether).

[α]_D²⁰ = -20.0 (c 0.25, CHCl₃).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (s, 1H, H-2), 8.21 (s, 1H, H-8), 7.38-7.29 (m, 6H, H-Ar), 7.29-7.20 (m, 4H, H-Ar), 6.44 (dd, $J_{6',7}$ =10.0 Hz; $J_{6',8}$ =1.9 Hz, 1H, H-

under argon atmosphere. The solution was stirred at 80 °C overnight. Then, the reaction mixture was passed through a Celite® pad, and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1 to 2:1) to provide **46** (84 mg, 0.188 mmol, 68% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **46**

m.p.: 96-98 °C (diethyl ether).

[α]_D²⁰: +16.0 (c 0.25, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.76 (s, 1H, H-2), 8.23 (s, 1H, H-8), 7.37-7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.28-7.18 (m, 4H, H-Ar), 6.32 (dd, $J_{6,7}$ =10.1 Hz, $J_{6,8}$ =2.2 Hz, 1H, H-6'), 6.07 (d, $J_{7,6}$ =10.1 Hz, 1H, H-7'), 5.46 (br, 1H, H-8'), 4.88 (d, $J_{3,2}$ =8.5 Hz, 1H, H-3'), 4.74 (d, $J_{2,3}$ =8.5 Hz, 1H, H-2'), 2.55-2.43 (m, 1H, H-9'), 2.37-2.22 (m, 3H, H-9', H-10').

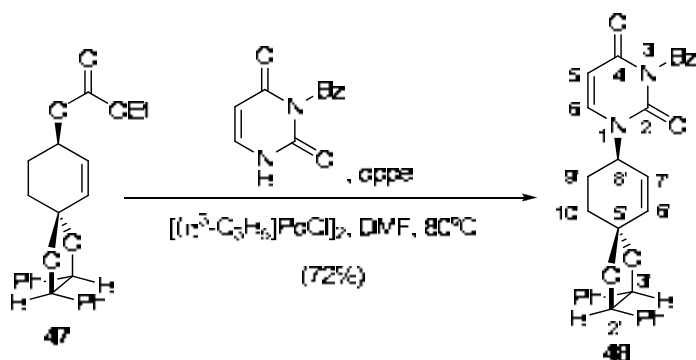
¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 152.0 (C-2), 151.4/151.2 (C-6/C-4), 143.4 (C-8), 135.7/135.6 (C-Ar), 134.2 (C-6'), 131.8 (C-5), 129.0 (C-7'), 128.7/128.5 (C-Ar), 126.9/126.7/126.5 (C-Ar), 104.5 (C-5'), 85.7 (C-3'), 85.3 (C-2'), 50.8 (C-8'), 33.0 (C-10'), 29.1 (C-9').

IR (ATR): ν 3061, 2924, 1588, 1558, 1399, 1195, 961, 806, 793, 635 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ Na] ⁺ :	467.1245
	Found:	467.1247

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

1.2.3. N3-benzoyl-1-[(2'R,3'R,8'R)-2',3'-diphenyl-1',4'-dioxaspiro[4.5]decan-6'-ene-8'-yl]uracil, **48**



A mixture of carbonate **47** (154 mg, 0.404 mmol), *N*3-benzoyluracil (131 mg, 0.607 mmol), allylpalladium chloride dimer (4.4 mg, 0.012 mmol) and 1,4-bis(diphenylphosphino)ethane (14.5 mg, 0.036 mmol) in anhydrous DMF (4 ml) was stirred overnight at 80 °C. The reaction mixture was passed through a Celite® pad, and the organic layer was concentrated under vacuum. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1) to afford **48** (147 mg, 0.291 mmol, 72% yield) as a white solid.

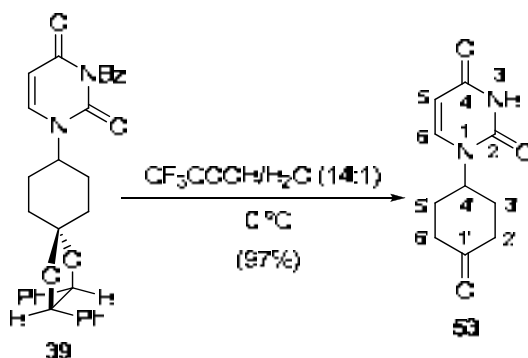
Physical and spectroscopic data of **48**

m.p.: 99-101 °C (diethyl ether).

[α]_D²⁰: -38.3 (*c* 1.2, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.96 (dd, $J=8.3$ Hz, $J'=1.3$ Hz, 2H, H-Bz), 7.66 (tt, $J=7.0$ Hz, $J'=1.1$ Hz, 1H, H-Bz), 7.51 (tt, $J=9.2$ Hz, $J'=1.6$ Hz, 2H, H-Bz), 7.38-7.34 (m, 4H, H-6, 3H-Ar), 7.34-7.29 (m, 3H, H-Ar), 7.29-7.23 (m, 2H, H-Ar), 7.23-7.17 (m, 2H, H-Ar), 6.29 (ddd, $J_{7,6}=10.1$ Hz, $J_{7,8}=2.4$ Hz, $J_{7,9}=1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.87 (dd, $J_{6,7}=10.1$ Hz, $J_{6,8}=1.5$ Hz, 1H, H-6'), 5.85 (d, $J_{5,6}=7.9$ Hz, 1H, H-5), 5.35 (m, 1H, H-8'), 4.86 (d, $J_{3,2}=8.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.71 (d, $J_{2,3}=8.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.39-2.25 (m, 2H, H-9', H-10'), 2.21 (td, $J=13.0$ Hz, $J'=3.9$ Hz, 1H, H-9'), 1.98 (m, 1H, H-10').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0 (C-Bz), 162.2 (C-4), 150.0 (C-2), 141.1 (C-6), 135.8 (C-Ar), 135.3 (C-7'), 135.2 (C-Bz), 131.6 (C-Bz), 130.6 (C-Bz), 129.8 (C-6'), 129.3 (C-Bz), 128.9/128.8/128.7/128.6 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 104.6 (C-5'), 102.9 (C-5), 85.8 (C-3'), 85.3 (C-2'), 52.2 (C-8'), 33.3 (C-9'), 28.3 (C-10').

2.2. 1*H*-(4'-oxo-cyclohex-1'-yl)uracil, **53**

To a 14:1 mixture of trifluoroacetic acid (1.4 ml) and water (0.1 ml) placed in an ice-bath, was added the *N*3-benzoyluracil derivate **39** (36 mg, 0.07 mmol) in one portion. After 36 h of stirring, CH₂Cl₂ (5 ml) and water (5 ml) were added and the aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). The organic fractions were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (30 ml), dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (EtOAc) yielded the uracil derivate **53** (14 mg, 0.07 mmol, 97% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **53**

m.p.: 259-261 °C (diethyl ether).

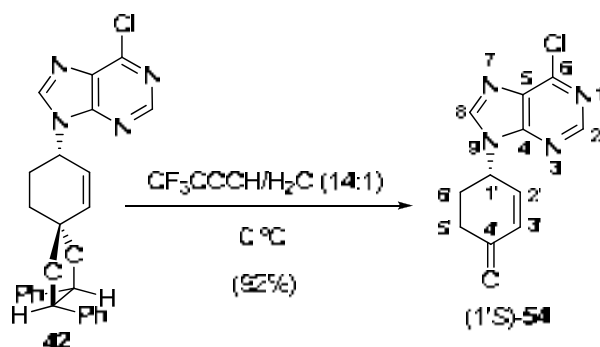
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (s br, 1H, NH), 7.19 (d, *J*_{6,5}=8.1 Hz, 1H, H-6), 5.77 (d, *J*_{5,6}=8.1 Hz, 1H, H-5), 4.98 (tt, *J*_{1',2'ax}=*J*_{1',6'ax}=12.3 Hz, *J*_{1',2'eq}=*J*_{1',6'eq}=3.7 Hz, 1H, H-1'), 2.64-2.50 (m, 4H, 2H-3', H-5'), 2.33-2.20 (m, 2H, H-2', H-6'), 2.08-1.89 (m, 2H, H-2', H-6').

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 207.2 (C-4'), 162.2 (C-4), 150.8 (C-2), 139.6 (C-6), 102.9 (C-5), 52.6 (C-1'), 39.4 (C-3', C-5'), 30.5 (C-2', C-6').

IR (ATR): ν 3168, 2944, 1661, 1461, 1386, 1209, 857, 637 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ Na] ⁺ :	231.0740
	Found:	231.0741

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

2.3. 6-Chloro-9-[(1'S)-4'-oxo-cyclohex-2'-ene-1'-yl]purine, (1'S)-**54**

To a 14:1 mixture of trifluoroacetic acid (10 ml) and water (0.7 ml) placed in an ice-bath, was added the 6-chloropurine derivate **42** (450 mg, 1.01 mmol) in one portion. After 40 minutes of stirring at 0 °C, CH₂Cl₂ (10 ml) and water (10 ml) were added and the aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). The organic fractions were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (30 ml), dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (EtOAc) yielded cyclohexenone (1'S)-**54** (231 mg, 0.93 mmol, 92% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (1'S)-**54**

m.p.: 124-126 °C (EtOAc).

[α]_D²⁰ = -73.3 (*c* 1.35, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.79 (s, 1H, H-2), 8.17 (s, 1H, H-8), 6.95 (ddd, *J*_{2',3'}=10.2 Hz, *J*_{2',1'}=2.5 Hz, *J*_{2',6'}=1.4 Hz, 1H, H-2'), 6.34 (ddd, *J*_{3',2'}=10.2 Hz, *J*_{3',1'}=2.6 Hz, *J*_{3',5'}=0.6 Hz, 1H, H-3'), 5.68 (m, 1H, H-1'), 2.74-2.63 (m, 2H, H-5'), 2.63-2.48 (m, 2H, H-6').

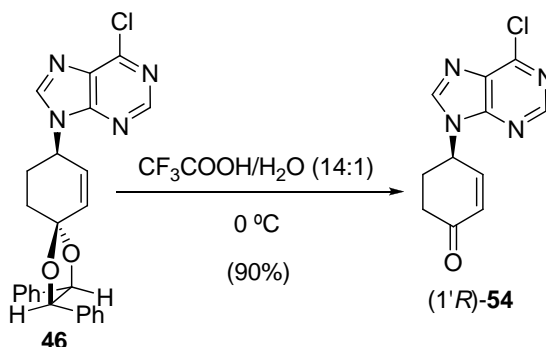
¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 196.0 (C-4'), 152.2 (C-2), 151.7/151.3 (C-6/C-4), 145.0 (C-2'), 142.9 (C-8), 132.8 (C-3'), 131.8 (C-5), 51.3 (C-1'), 35.8 (C-5'), 30.4 (C-6').

IR (ATR): ν 3061, 2957, 1682, 1589, 1401, 1332, 1194, 937, 826, 635 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₁₁ H ₉ ClN ₄ ONa] ⁺ :	271.0357
	Found:	271.0351

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

2.4. 6-Chloro-9-[(1'R)-4'-oxo-cyclohex-2'-ene-1'-yl]purine, (1'R)-**54**

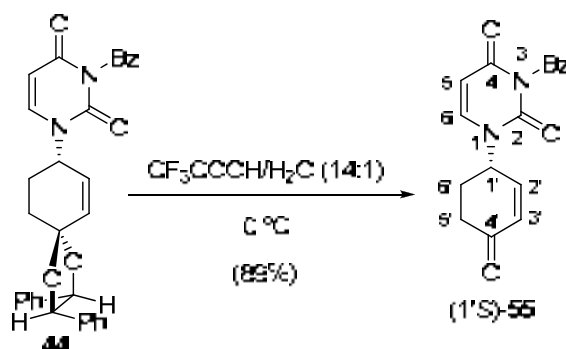


To a 14:1 solution of trifluoroacetic acid (2.7 ml) and water (0.2 ml) placed in an ice-bath, was added the 6-chloropurine derivate **46** (120 mg, 0.270 mmol) in one portion. After 40 minutes stirring at 0 °C, CH₂Cl₂ (3 ml) and water (3 ml) were added and the aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ (2 x 3 ml). The organic fractions were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 ml), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (EtOAc) yielded cyclohexenone (1'R)-**54** (60 mg, 0.243 mmol, 90% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (1'R)-**54**

[α]_D²⁰ = +70.6 (c 1.35, CHCl₃).

The other physical and spectral data are identical of those reported for its enantiomer (1'S)-**54**.

2.5. *N*3-benzoyl-1-[(1'*S*)-4'-oxo-cyclohex-2'-ene-1'-yl]uracil, (1'*S*)-55

To a 14:1 solution of trifluoroacetic acid (8 ml) and water (0.6 ml) placed in an ice-bath, was added the *N*3-benzoyluracil derivate **44** (330 mg, 0.648 mmol) in one portion. After 40 minutes of stirring at 0 °C, CH₂Cl₂ (8 ml) and water (8 ml) were added, phases were separated, and the aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ (2 x 8 ml). The organic fractions were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (20 ml), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (EtOAc) yielded ketone (1'*S*)-**55** (179 mg, 0.577 mmol, 89% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (1'*S*)-55

m.p.: 86-88 °C (EtOAc).

[α]_D²⁰: +12.9 (*c* 2.0, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (dd, *J*=8.2 Hz, *J'*=1.2 Hz, 2H, H-Bz), 7.68 (tt, *J*=7.4 Hz, *J'*=1.3 Hz, 1H, H-Bz), 7.52 (tt, *J*=7.4 Hz, 2H, H-Bz), 7.26 (d, *J*_{6,5}=8.1 Hz, 1H, H-6), 6.80 (dt, *J*_{2',3'}=10.3 Hz, *J*_{2',1'}=2.1 Hz, *J*_{2',6'}=2.1 Hz, 1H, H-2'), 6.27 (ddd, *J*_{3',2'}=10.3 Hz, *J*_{3',1'}=2.8 Hz, *J*_{3',5'}=0.5 Hz, 1H, H-3'), 5.90 (d, *J*_{5,6}=8.1 Hz, 1H, H-5), 5.56 (ddt, *J*_{1',6'ax}=10.2 Hz, *J*_{1',6'eq}=4.9 Hz, *J*_{1',2'}=*J*_{1',3'}=2.5 Hz, 1H, H-1'), 2.66-2.42 (m, 3H, H-6', 2H-5'), 2.24-2.10 (m, 1H, H-6').

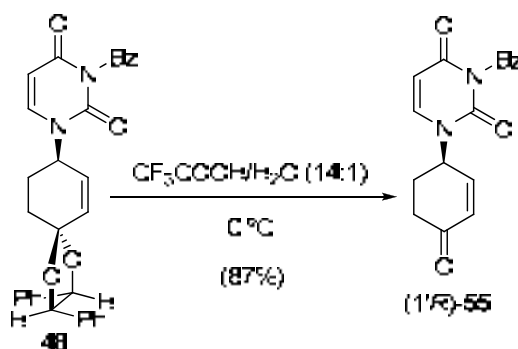
¹³C-NMR (90 Hz, CDCl₃) δ: 196.1 (C-4'), 168.4 (C-Bz), 161.7 (C-4), 149.6 (C-2), 146.2 (C-2'), 140.1 (C-6), 135.3 (C-Bz), 133.5 (C-3'), 131.3 (C-Bz), 130.5 (C-Bz), 129.3 (C-Bz), 103.6 (C-5), 52.7 (C-1'), 36.0 (C-5'), 30.0 (C-6').

IR (ATR): ν 3088, 2933, 1742, 1701, 1655, 1439, 1238, 897, 760, 645 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ Na] ⁺ :	333.0846
	Found:	333.0838

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

2.6. *N*3-benzoyl-1-[(1'*R*)-4'-oxo-cyclohex-2'-ene-1'-yl]uracil, (1'*R*)-**55**



To a 14:1 solution of trifluoroacetic acid (3 ml) and water (0.2 ml) placed in an ice-bath, was added the *N*3-benzoyluracil derivate **48** (150 mg, 0.296 mmol) in one portion. After 40 minutes of stirring at 0 °C, CH₂Cl₂ (5 ml) and water (5 ml) were added, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with additional CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). The organic fractions were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (15 ml), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash column chromatography (EtOAc) yielded ketone (1'*R*)-**55** (80 mg, 0.257 mmol, 87% yield) as a white solid.

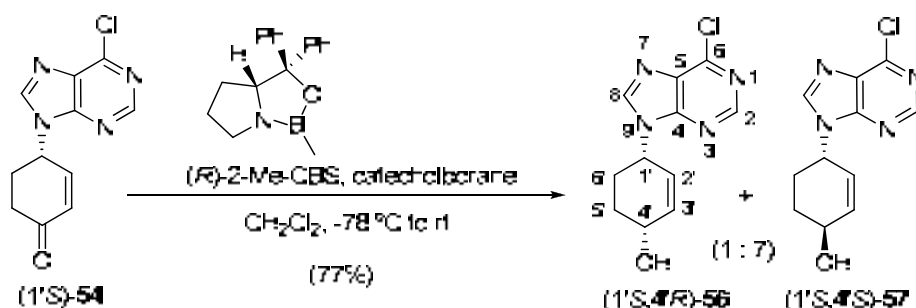
Physical and spectroscopic data of (1'*R*)-**55**

[α]_D²⁰ = -11.7 (c 1.0, CHCl₃).

The other physical and spectral data are identical of those reported for its enantiomer (1'*S*)-**55**.

3. Reduction of **54** and **55**.

3.1. *trans*-6-Chloro-9-[(1'S,4'S)-4'-hydroxy-cyclohex-2'-ene-1'-yl]purine, (1'S,4'S)-**57**, and its *cis* isomer, (1'S,4'R)-**56**



To a stirred solution of cyclohexenone (1'S)-**54** (120 mg, 0.483 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 ml) at -78 °C was added (*R*)-Me-CBS (97 μl, 0.097 mmol; 1.0 M in toluene) under argon atmosphere. Then, catecholborane (1.1 ml, 1.11 mmol; 1.0 M in THF) was slowly added by means of a syringe pump (addition time 2 h) and the mixture was stirred for 16 h, allowing it to warm up to room temperature. At this time, TLC analysis (AcOEt) showed no starting cyclohexenone and the reaction was quenched by adding 6 ml of saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 8 ml), and the organic phase was dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH, 50:1 to 25:1) to afford an unseparable mixture of *trans*- and *cis*- cyclohexenols (1'S,4'S)-**57** and (1'S,4'R)-**56** (93 mg, 0.372 mmol, 77% yield) in a 7:1 ratio.

Physical and spectroscopic data of a mixture of (1'S,4'S)-**57** and (1'S,4'R)-**56**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (*ca.* 87% *trans*- isomer) δ 8.73 (d, *J*=0.7 Hz, 1H, H-2), 8.11 (s, 1H, H-8), 6.24 (dtt, *J*_{3',2'}=10.1 Hz, *J*_{3',4'}=*J*_{3',1'}=2.9 Hz, *J*_{3',5'}=*J*_{3',5'}=0.9 Hz, 1H, H-3'), 5.86 (dq, *J*_{2',3'}=10.0 Hz, *J*_{2',1'}=*J*_{2',4'}=*J*^{''}=1.9 Hz, *J*_{2',6'}=*J*^{''}=1.0 Hz, 1H, H-2'), 5.37 (ddt, *J*_{1',6'ax}=10.6 Hz, *J*_{1',6'eq}=5.2 Hz, *J*_{1',3'}=*J*_{1',2'}=2.6 Hz, 1H, H-1'), 4.47 (ddt, *J*_{4',5'ax}=9.7 Hz, *J*_{4',5'eq}=4.7 Hz, *J*_{4',3'}=*J*_{4',2'}=2.2 Hz, 1H, H-4'), 2.47-2.38 (dd br, *J*=8.4 Hz, *J*_{6',5'}=5.8 Hz, 1H, H-6'), 2.19-2.10 (dd br, *J*=11.7 Hz, *J*_{5',6'}=5.8 Hz, 1H, H-5'), 1.96-1.86 (m, 1H, H-6'), 1.82-1.71 (m, 1H, H-5'); (*ca.* 13% *cis*- isomer, observable signals) δ 8.74 (s, 1H, H-2), 8.24 (s, 1H, H-8), 6.30 (dt, 1H, H-3'), 5.88 (d br, 1H, H-2'), 5.27 (m, 1H, H-1'), 4.37 (m, 1H, H-4').

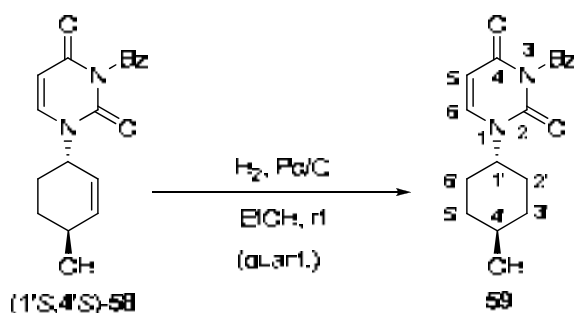
time 2 h) and the mixture was stirred during 16 h, allowing it to warm up until room temperature. At this time, TLC analysis (AcOEt) showed no starting cyclohexenone, and the mixture was quenched by adding 3 ml of saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 3 ml) and the organic layers were dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica-gel (CH_2Cl_2 -MeOH, 50:1 to 25:1) to provide the uracil derivate cyclohexenol (1'*R*,4'*R*)-**58** (38 mg, 0.122 mmol, 94% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (1'*R*,4'*R*)-**58**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.4$ (c 1.0, CHCl_3).

The other physical and spectral data are identical of those reported for its enantiomer (1'*S*,4'*S*)-**58**.

3.4. *trans*-*N*3-benzoyl-1-[4'-hydroxy-cyclohex-1'-yl]uracil, **59**



A stirred solution of cyclohexenol (1'*S*,4'*S*)-**58** (10 mg, 0.032 mmol) in absolute EtOH (1 ml) at room temperature, was hydrogenated in the presence of 10% Pd/C (3 mg) at 15 psi for 16 h. Then, the solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting oil was purified by flash column chromatography (CH_2Cl_2 -MeOH, 100:1) affording the cyclohexane derivate **59** (10 mg, 0,032 mmol, 100% yield) as a colorless syrup.

Physical and spectroscopic data of **59**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (dd, $J=8.2$ Hz, $J'=1.4$ Hz, 2H, H-Bz), 7.65 (tt, $J=7.4$ Hz, $J'=1.2$ Hz, 1H, H-Bz), 7.50 (tt, $J=9.1$ Hz, $J'=1.5$ Hz, 2H, H-Bz), 7.29 (d, $J_{6,5}=8.2$ Hz, 1H, H-6), 5.83 (d, $J_{5,6}=8.0$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (tt, $J_{1',ax}=11.9$ Hz,

VI. EXPERIMENTAL SECTION

$J_{1',eq}=3.6$ Hz, 1H, H-1'), 3.67 (tt, $J_{4',ax}=10.9$ Hz, $J_{4',eq}=4.2$ Hz, 1H, H-4'), 2.13 (dt, $J_{gem}=13.0$ Hz, $J_{eq,eq}=J_{eq,4'}=3.2$ Hz, 2H, H-5'eq, H-3'eq), 2.00 (dt, $J_{gem}=11.8$ Hz, $J_{eq,eq}=J_{eq,1'}=2.2$ Hz, 2H, H-6'eq, H-2'eq), 1.63 (qd, $J_{gem}=J_{ax,1'}=J_{ax,ax}=13.0$ Hz, $J_{ax,eq}=3.0$ Hz, 2H, H-6'ax, H-2'ax), 1.48 (qd, $J_{gem}=J_{ax,1'}=J_{ax,ax}=13.0$ Hz, $J_{ax,eq}=3.0$ Hz, 2H, H-5'ax, H-3'ax).

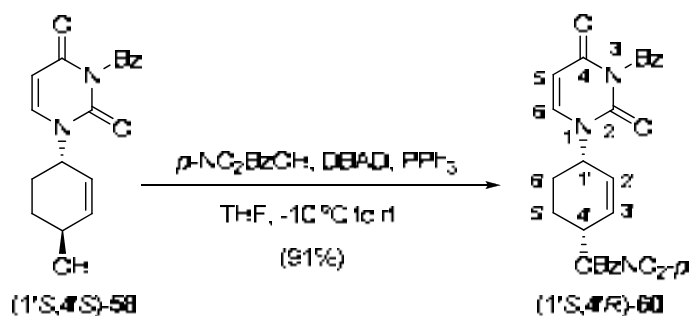
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.9 (C-Bz), 162.0 (C-4), 150.0 (C-2), 140.2 (C-6), 135.2 (C-Bz), 131.6 (C-Bz), 130.5 (C-Bz), 129.3 (C-Bz), 102.5 (C-5), 69.4 (C-4'), 54.7 (C-1'), 34.3 (C-5', C-3'), 29.6 (C-6', C-2').

HRMS (ESI+): Calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 315.1332
 Found: 315.1339

4. Inversion of configuration of 56, 57 and 58.

Achievement of 4'-hydroxycyclohexenyl nucleosides.

4.1. *N*3-benzoyl-1-[(1'S,4'R)-4'-(*p*-nitrobenzoyloxy)-cyclohex-2'-ene-1'-yl]uracil, (1'S,4'R)-60



A solution of DBAD (165 mg, 0.704 mmol) in dry THF (1.5 ml) was added dropwise over 10 min to a -10 °C stirred suspension of cyclohexenol (1'S,4'S)-**58** (110 mg, 0.352 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (118 mg, 0.704 mmol) and triphenylphosphine (186 mg, 0.704 mmol) in anhydrous THF (2 ml) under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 4 h. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 2:1) furnishing the *p*-nitrobenzoate derivate (1'S,4'R)-**60** (148 mg, 0.320 mmol, 91% yield) as a pale yellow solid.

Physical and spectroscopic data of (1'S,4'R)-**60**

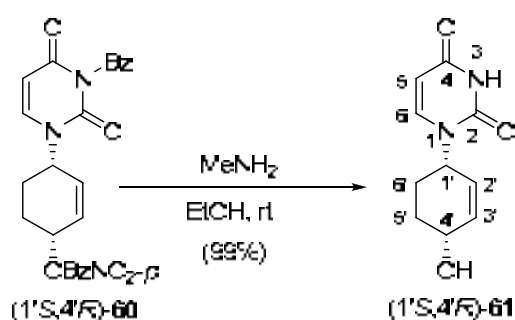
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (dt, $J=9.1$ Hz, $J'=2.4$ Hz, 2H, H-*Ph*-NO₂), 8.20 (dt, $J=8.9$ Hz, $J'=2.0$ Hz, 2H, H-*Ph*NO₂), 7.93 (dd, $J=8.3$ Hz, $J'=1.0$ Hz, 2H, H-Bz), 7.65 (tt, $J=6.9$ Hz, $J'=1.4$ Hz, 1H, H-Bz), 7.49 (tt, $J=9.3$ Hz, $J'=1.6$ Hz, 2H, H-Bz), 7.39 (d, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.36 (ddd, $J_{3',2'}=10.1$ Hz, $J_{3',4'}=4.2$ Hz, $J_{3',1'}=2.4$ Hz, 1H, H-3'), 5.95 (ddt, $J_{2',3'}=10.1$ Hz, $J_{2',1'}=2.8$ Hz, $J_{2',4'}=J_{2',6'}=0.9$ Hz, 1H, H-2'), 5.86 (d, $J_{5,6}=8.1$ Hz, 1H, H-5), 5.53 (qt, $J_{4',3'}=J_{4',5'}=J_{4',6'}=4.3$ Hz, $J_{4',2'}=J=1.2$ Hz, 1H, H-4'), 5.22 (br, 1H, H-1'), 2.21-2.13 (m, 1H, H-6'), 2.13-2.03 (t br, $J=4.5$ Hz, 2H, H-5'), 1.97-1.81 (m, 1H, H-6').

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.8 (-C(O)-Ph), 164.1 (-C(O)-Ph-NO₂), 162.2 (C-4), 150.8 (-C-NO₂), 149.9 (C-2), 141.0 (C-6), 135.5 (-*Ph*-NO₂), 135.3 (Bz), 131.8 (Bz), 131.5 (C-3'), 131.2 (C-2'), 130.9 (-*Ph*-NO₂), 130.5 (Bz), 129.3 (Bz), 123.7 (-*Ph*-NO₂), 102.7 (C-5), 67.2 (C-4'), 52.0 (C-1'), 25.8 (C-5'), 25.1 (C-6').

IR (ATR): ν 2939, 1738, 1699, 1660, 1523, 1439, 1247, 1101, 995, 722 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₇ Na] ⁺ :	484.1115
	Found:	484.1105

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

4.2. 1-[(1'S,4'R)-4'-hydroxy-cyclohex-2'-ene-1'-yl]uracil, (1'S,4'R)-61****

A solution of *p*-nitrobenzoate (1'S,4'R)-**60** (112 mg, 0.242 mmol) in a 33% solution of MeNH₂ in EtOH (3 ml) was stirred at room temperature during 1 h, when a TLC analysis (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) of the crude showed the consumption of the starting material. The volatiles were removed under vacuum and the

VI. EXPERIMENTAL SECTION

remaining oil was purified by flash column chromatography on silica-gel (CH_2Cl_2 -MeOH, 40:1 to 20:1) providing the uracil nucleoside derivate (1',4'R)-**61** (50 mg, 0.239 mmol, 99% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (1',4'R)-**61**

m.p.: 55-57 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$ = +73.0 (*c* 1.0, MeOH).

¹H-NMR (360 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.70 (d br, *J*=8.5 Hz, 1H, NH), 7.48 (d, *J*_{6,5}=7.9 Hz, 1H, H-6), 6.08 (ddd, *J*_{3',2'}=10.4 Hz, *J*_{3',4'}=3.7 Hz, *J*_{3',1'}=2.4 Hz, 1H, H-3'), 5.62 (d, *J*_{5,6}=7.9 Hz, 1H, H-5), 5.60 (dd, *J*_{2',3'}=10.4 Hz, *J*_{2',1'}=2.4 Hz, 1H, H-2'), 4.91 (d br, *J*_{OH,4'}=6.4 Hz, 2H, H-1', OH), 3.99 (br, 1H, H-4'), 1.74 (m, 3H, 2H-6', H-5'), 1.55 (m, 1H, H-5').

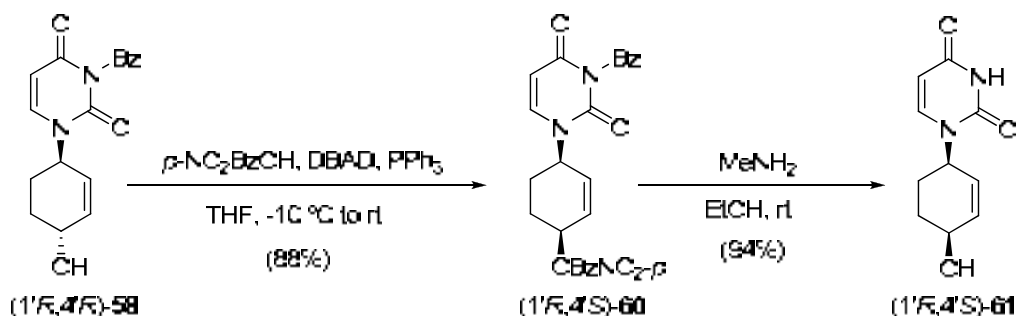
¹³C-NMR (90 MHz, d_6 -DMSO) δ : 163.4 (C-4), 150.8 (C-2), 142.1 (C-6), 136.8 (C-3'), 126.7 (C-2'), 101.1 (C-5), 62.1 (C-4'), 50.4 (C-1'), 28.3 (C-5'), 24.3 (C-6').

IR (ATR): ν 3349, 3178, 3030, 2927, 1662, 1459, 1379, 1070, 806, 644 (cm^{-1}).

HRMS (ESI+):	Calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}]^+$:	231.0740
	Found:	231.0738

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

4.3. 1-[(1'R,4'S)-4'-hydroxy-cyclohex-2'-ene-1'-yl]uracil, (1'R,4'S)-**61**



A solution of DBAD (52 mg, 0.224 mmol) in dry THF (0.5 ml) was added dropwise to a -10 °C stirred suspension of cyclohexenol (1',4'R)-**58** (35 mg,

0.112 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (37 mg, 0.224 mmol) and triphenylphosphine (59 mg, 0.224 mmol) in anhydrous THF (1 ml) under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 4 h. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 2:1) to afford the *p*-nitrobenzoate derivate (1'*R*,4'*S*)-**60** (45 mg, 0.098 mmol, 88% yield) as a pale yellow solid.

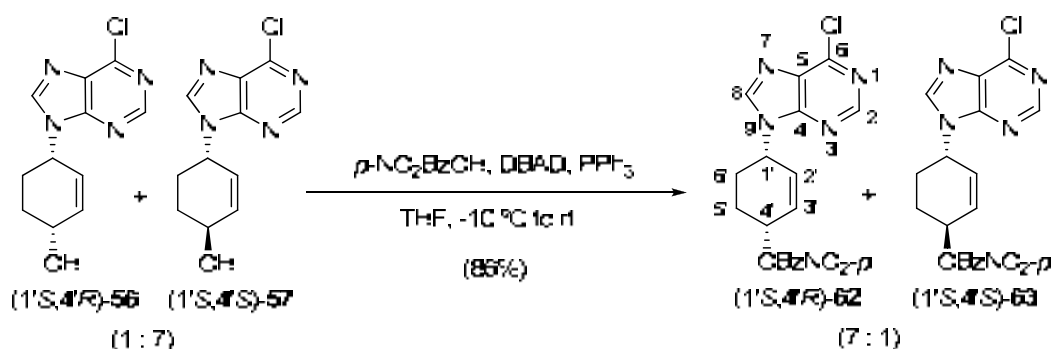
A solution of *p*-nitrobenzoate (1'*R*,4'*S*)-**60** (45 mg, 0.098 mmol) in a 33% solution of MeNH₂ in EtOH (1 ml) was stirred at room temperature during 1 h., when a TLC analysis (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) of the crude showed the consumption of the starting material. The volatiles were removed under vacuum and the remaining oil was purified by flash column chromatography on silica-gel (CH₂Cl₂-MeOH, 40:1 to 20:1) providing the uracil nucleoside derivate (1'*R*,4'*S*)-**61** (19 mg, 0.092 mmol, 94% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of (1'*R*,4'*S*)-**61**

$[\alpha]_D^{20} = -72.2$ (c 1.1, MeOH).

The other physical and spectral data are identical of those reported for its enantiomer (1'*S*,4'*R*)-**61**.

4.4. *cis*-6-Chloro-9-[(1'*S*,4'*R*)-4'-(*p*-nitrobenzoiloxy)-cyclohex-2'-ene-1'-yl]purine, (1'*S*,4'*R*)-62** and its *trans*-isomer, (1'*S*,4'*S*)-**63****



A solution of DBAD (155 mg, 0.662 mmol) in dry THF (1.5 ml) was added dropwise over 10 min to a -10 °C stirred suspension of a 7:1 mixture of *trans*- and *cis*-cyclohexenols **57** and **56** (83 mg, 0.331 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (111 mg, 0.662 mmol) and triphenylphosphine (175 mg, 0.662 mmol) in anhydrous

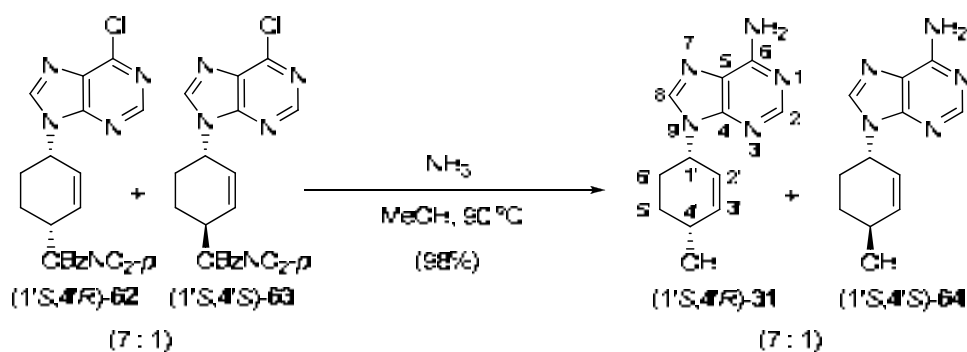
THF (2 ml) under argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 4 h. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 2:1) furnishing an unseparable *ca.* 7:1 mixture of *cis*- and *trans*- *p*-nitrobenzoates (1'S,4'R)-**62** and (1'S,4'S)-**63** (114 mg, 0.285 mmol, 86% yield).

Physical and spectroscopic data of a mixture of (1'S,4'R)-**62** and (1'S,4'S)-**63**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (*ca.* 87% *cis*- isomer) δ 8.78 (s, 1H, H-2), 8.31 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, *Ph*-NO₂), 8.25 (s, 1H, H-8), 8.24 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, *Ph*-NO₂), 6.40 (ddd, *J*_{3,2}=10.0 Hz, *J*_{3,4}=3.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H, H-3'), 6.16 (dd br, *J*_{2,3}=10.0 Hz, *J*_{2,1}=2.6 Hz, 1H, H-2'), 5.65 (br, 1H, H-4'), 5.40 (br, 1H, H-1'), 2.33 (m, 1H, H-6'), 2.22 (m, 2H, H-5'), 2.07 (m, 1H, H-6'); (*ca.* 13% *trans*- isomer, observable signals) δ 8.78 (s, 1H, H-2), 8.17 (s, 1H, H-8), 6.35 (ddd, 1H, H-3'), 6.11 (d br, 1H, H-2'), 5.79 (br, 1H, H-4'), 5.49 (br, 1H, H-1').

IR (ATR): ν 1722, 1588, 1522, 1436, 1332, 1270, 1190, 998, 857, 753 (cm⁻¹).

4.5. *cis*-9-[(1'S,4'R)-4'-hydroxy-cyclohex-2'-ene-1'-yl]adenine, (1'S,4'R)-31** and its *trans* isomer (1'S,4'S)-**64****



A pressure flask was charged with a 7:1 mixture of *p*-nitrobenzoates **62** and **63** (25 mg, 0.062 mmol), MeOH (3 ml) and the solution was saturated with ammonia. Then, the pressure flask was closed, heated up to 90 °C and stirred at this temperature for 48 h. Once the excess of ammonia was eliminated (by passing through a stream of nitrogen), the volatiles were removed under reduced pressure and the remaining colorless oil was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂-MeOH, 20:1 to 9:1) to provide an unseparable mixture

of adenine derivatives (1'S,4'R)-**31** and (1'S,4'S)-**64** (14 mg, 0.061 mmol, 98% yield) in a *ca.* 7:1 diastereomeric ratio.

Physical and spectroscopic data of a mixture of (1'S,4'R)-**41** and (1'S,4'S)-**64**

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): (*ca.* 87% *cis*- isomer) δ 8.14 (s, 1H, H-2), 8.04 (s, 1H, H-8), 7.24 (br, 2H, NH₂), 6.08 (ddd, $J_{3',2'}=10.1$ Hz, $J_{3',4'}=3.2$ Hz, $J_{3',1'}=2.0$ Hz, 1H, H-3'), 5.82 (ddd, $J_{2',3'}=10.1$ Hz, $J_{2',1'}=3.5$ Hz, $J_{2',4'}=1.5$ Hz, 1H, H-2'), 5.04 (dddd, $J_{1',6'ax}=7.5$ Hz, $J_{1',6'eq}=5.5$ Hz, $J_{1',2'}=3.6$ Hz, $J_{1',3'}=1.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.95 (d, $J_{OH,1'}=6.6$ Hz, 1H, OH), 4.08 (qdd, $J_{4',5'ax}=J_{4',5'eq}=J_{4',OH}=6.6$ Hz, $J_{4',3'}=3.2$ Hz, $J_{4',2'}=1.8$ Hz, 1H, H-4'), 1.97 (m, 2H, 2H-5'), 1.82 (m, 1H, H-6'), 1.55 (m, 1H, H-6'); (*ca.* 13% *trans*- isomer, observable signals) δ : 8.13 (s, 1H, H-2), 5.97 (d br, 1H, H-3'), 5.72 (d br, 1H, H-2'), 5.13 (ddt, 1H, H-1'), 4.23 (ddq, 1H, H-4'), 2.16 (m, 1H, H-5').

¹³C-NMR (90 MHz, *d*₆-DMSO): (*cis*- isomer) δ : 156.1 (C-6), 152.4 (C-2), 149.1 (C-4), 139.1 (C-8), 136.7 (C-3'), 125.7 (C-2'), 119.0 (C-5), 63.3 (C-4'), 48.6 (C-1'), 28.1 (C-5'), 25.8 (C-6'); (*trans*- isomer, observable signals) δ 126.4 (C-2'), 64.2 (C-4'), 50.2 (C-1'), 30.7 (C-5').

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₁₁ H ₁₃ N ₅ ONa] ⁺ :	254.1012
	Found:	254.1011

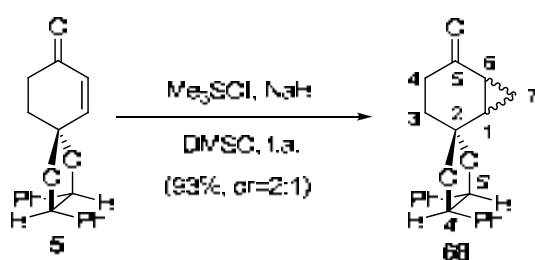
COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

IV. Synthesis of nucleoside analogues built on a bicyclo[4.1.0]heptane scaffold

1. Synthesis of the key ketone LXX

1.1. Cyclopropanation reaction

1.1.1. Corey-Txaykovsky cyclopropanation over cyclohexenone **5**. (4'R,5'R)-4',5'-diphenylspiro[bicyclo[4.1.0]heptane-2,2'- [1,3]dioxolan]-5-one, **68**



To a solution of NaH (17 mg, 0.424 mmol) in anhydrous DMSO (2 ml), was introduced Me₃SOI (95 mg, 0.424 mmol) and the mixture was allowed to stir for 45 min. Then, a solution of enone **5** (100 mg, 0.324 mmol) in anhydrous DMSO (2 ml) was slowly added, while the solution color changed from red to yellow. After 3.5 h of stirring, water was added (10 ml) and the aqueous phase extracted with diethyl ether (3 x 10 ml). The combined organic layers were washed with brine (15 ml), dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1) to afford tricyclic **68** (97 mg, 0.303 mmol, 93% yield) as a colorless syrup in a 2:1 mixture of diastereoisomers.

Physical and spectroscopic data of **68**

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (m, 8H, H-Ar), 7.22 (m, 2H, H-Ar), 4.96/4.91/4.81 (3d, *J*_{5',4'}=6.7 Hz, 2H, H-4', H-5'), 2.50 (m, 1H, H-4), 2.12 (m, 4H, 2H-3, H-4, H-6), 1.44 (m, 2H, H-1, H-4), 0.87 (q, *J*_{7a,1}=*J*_{7a,6}=*J*_{7a,7b}=6.0 Hz, 1H, H-7).

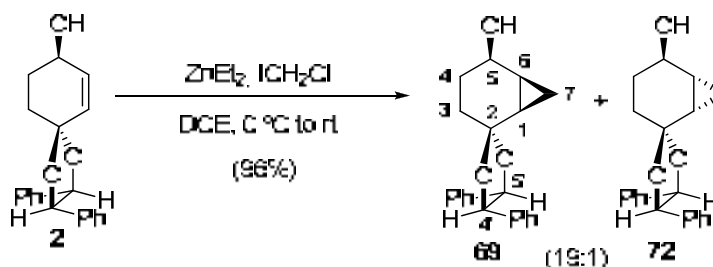
¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 206.6/206.4 (C-5), 136.3/136.2 (C-Ar), 128.7/126.9/126.8/126.6 (C-Ar), 108.3/108.2 (C-2), 85.8/85.8/85.7/85.4 (C-

4', C-5'), 35.0/34.6 (C-4), 29.8/29.1/28.3/27.2/27.1/25.5/25.0 (C-1, C-3, C-6), 11.3/10.6 (C-7).

1.1.2. Simmons-Smith cyclopropanation.

1.1.2.1. Through Furukawa's carbenoids.

(1*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*,6*S*)-4',5'-diphenylspiro[bicyclo[4.1.0]heptane-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ol, **69**



To a solution of allylic alcohol **2** (100 mg, 0.324 mmol) in anhydrous dichloroethane, DCE (6.5 ml) was introduced ICH₂Cl (244 μ l, 3.24 mmol) and the mixture was stirred 20 min at 0 °C. At this time, ZnEt₂ (1.62 ml, 1.62 mmol, 1.0 M in hexanes) was dropwise added, at 0 °C, and the mixture was stirred for 5 h, allowing it to warm to room temperature. Then, the reaction was quenched by the addition of saturated NaHCO₃ aqueous solution (5 ml) and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). The combined organic layers were dried (MgSO₄), concentrated under vacuum and the resulting residue purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) to furnish, in order of elution, the *anti*-isomer **72** (4 mg, 0.013 mmol, 4 % yield) as a white solid and the *syn*-isomer **69** (100 mg, 0.311 mmol, 96 % yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **69**

m.p.: 103-105 °C (diethyl ether).

[α]_D²⁰= +25.5 (*c* 1.1, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (m, 8H, H-Ar), 7.20 (m, 2H, H-Ar), 4.83 (d, $J_{5',4'}=9.0$ Hz, 1H, H-5'), 4.70 (d, $J_{4',5'}=9.0$ Hz, 1H, H-4'), 4.35 (q, $J_{5,4ax}=J_{5,4eq}=J_{5,6}=5.5$ Hz, 1H, H-5), 1.87 (m, 3H, 2H-3, H-4b), 1.62 (m, 2H, H-1, H-6), 1.48 (m, 1H, H-4a), 0.96 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.7$ Hz, 1H, H-7a), 0.83 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=9.4$ Hz, $J_{7b,7a}=5.7$ Hz, 1H, H-7b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 136.9/136.6 (C-Ar), 128.5/128.5/128.4 (C-Ar), 127.0/126.7 (C-Ar), 108.7 (C-2), 85.5/85.2 (C-4',C-5'), 65.4 (C-5), 31.8 (C-3), 27.5 (C-4), 23.4 (C-1), 19.4 (C-6), 4.2 (C-7).

IR (ATR): ν 3496, 2930, 1454, 1258, 1086, 1062, 965, 752, 700 (cm^{-1}).

HRMS (ESI $^{+}$): Calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}]^{+}$: 345.1461
Found: 345.1448

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

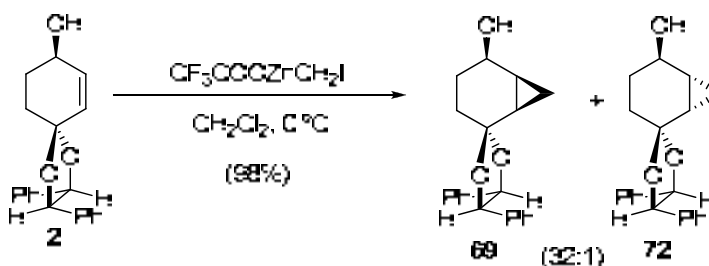
Physical and spectroscopic data of 72

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (m, 8H, H-Ar), 7.23 (m, 2H, H-Ar), 4.88 (d, $J_{5',4'}=8.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.77 (d, $J_{4',5'}=8.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.10 (s br, 1H, H-5), 2.02 (m, 2H, H-3), 1.79 (m, 2H, H-4a, H-6), 1.67 (td, $J_{1,6}=J_{1,7b}=8.5$ Hz, $J_{1,7a}=5.8$ Hz, 1H, H-1), 1.49 (tdd, $J_{4b,3ax}=J_{4b,3eq}=8.5$ Hz, $J_{4b,5}=5.8$ Hz, $J_{4b,6}=2.1$ Hz, 1H, H-4b), 0.87 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=9.0$ Hz, $J_{7b,7a}=5.8$ Hz, 1H, H-7b), 0.57 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.8$ Hz, 1H, H-7a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 136.6/136.6 (C-Ar), 128.5/128.4/128.4 (C-Ar), 126.9/126.8 (C-Ar), 109.9 (C-2), 85.4/85.3 (C-4',C-5'), 66.2 (C-5), 28.6 (C-3), 27.9 (C-4), 21.0 (C-1), 20.6 (C-6), 7.6 (C-7).

NOESY experiment was recorded.

1.1.2.2. Through Shi's carbenoid.

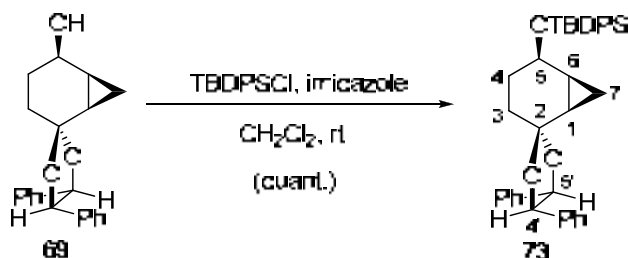


An ice-cooled solution of ZnEt_2 (6.48 ml, 6.480 mmol, 1.0 M in hexanes) and trifluoroacetic acid (504 μl , 6.480 mmol), under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred for 20 min. Then, diiodomethane (523 μl , 6.480 mmol)

was added to the mixture and, after stirring for another 20 min, a solution of alcohol **2** (1.0 g, 3.240 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) was introduced at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 h, quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution (80 ml) and extracted with CH₂Cl₂ (2 x 60 ml). The organic layers were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1) to provide cyclohexanol **69** (1.126 g, 3.492 mmol, 98% yield) as a white solid.

1.2. Protection of the hydroxyl group of **69**

1.2.1. (1*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4',5'-diphenylspirobicyclo[4.1.0]heptane-2,2'-[1,3]dioxolane, **73**



To a stirred solution of **69** (1.550 g, 4.810 mmol) in dichloromethane (32 ml) were added imidazole (360 mg, 5.290 mmol) and TBDPSCl (1.3 ml, 5.05 mmol) at room temperature, allowing it to stir overnight. At this time, the volatiles were removed under vacuum and the resulting crude was purified by flash chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) to furnish the silyl derivate **73** (2.697 g, 4.810 mmol, quant.) as a colorless syrup.

Physical and spectroscopic data of **73**

[α]_D²⁰ = +38.1 (c 1.05, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (dd, $J=7.3$ Hz, $J'=5.8$ Hz, 4H, H-Ar), 7.45 (m, 6H, H-Ar), 7.33 (m, 8H, H-Ar), 7.21 (m, 2H, H-Ar), 4.84 (d, $J_{5',4'}=8.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.74 (d, $J_{4',5'}=8.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.40 (q, $J_{5,4ax}=J_{5,4eq}=J_{5,6}=5.8$ Hz, 1H, H-5), 1.98 (t, $J_{3a,3b}=J_{3a,4a}=J_{3a,4b}=10.8$ Hz, 1H, H-3a), 1.79 (t, $J=8.5$ Hz, 2H, H-3b, H-4b), 1.65 (dd, $J_{4a,3b}=13.1$ Hz, $J_{4a,3a}=6.9$ Hz, 1H, H-4a), 1.49 (q, $J_{1,6}=J_{1,7a}=J_{1,7b}=8.5$ Hz, 1H, H-1), 1.32 (q(5) br, $J_{1,5}=J_{1,6}=J_{1,7a}=J_{1,7b}=7.7$ Hz, 1H, H-6), 1.19 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.8$ Hz, 1H, H-7a), 1.13 (s, 9H, H-^tBu), 0.83 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=9.3$ Hz, $J_{7b,7a}=5.8$ Hz, 1H, H-7b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.2/136.9 (C-Ar), 136.0/135.9 (C-Ar), 135.3/134.9/134.8/134.7 (C-Ar), 129.8/129.7 (C-Ar), 128.6/128.5/128.4 (C-Ar), 127.8/127.7/127.6/127.0/126.7 (C-Ar), 109.6 (C-2), 85.5/85.3 (C-4',C-5'), 66.2 (C-5), 30.7 (C-3), 28.9 (C-4), 27.1 (C-^tBu), 23.1 (C-1), 19.4 (C-6), 19.1 (C-^tBu), 5.7 (C-7).

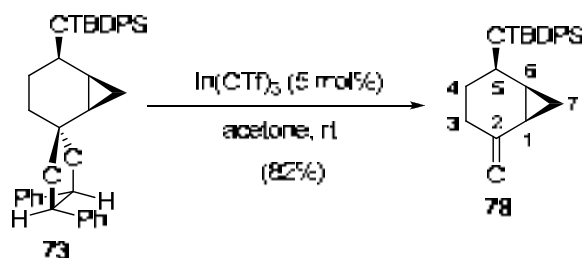
IR (ATR): ν 3068, 2930, 1695, 1427, 1104, 1074, 869, 697 (cm⁻¹).

HRMS (ESI⁺): Calcd for [C₃₇H₄₀O₃SiNa]⁺: 583.2639
Found: 583.2636

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

1.3. Ketal hydrolysis

1.3.1. (1*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)bicyclo[4.1.0]heptan-2-one, **78**



To a round-bottomed flask charged with **73** (1.800 g, 3.210 mmol) in acetone (64 ml) was added In(OTf)₃ (90 mg, 0.160 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, acetone was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 8:1) to afford ketone **78** (959 mg, 2.632 mmol, 82% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **78**

m.p.: 49-51 °C (diethyl ether).

[α]_D²⁰: +136.7 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (dd, *J*=14.1 Hz, *J*'=6.9 Hz, 4H, H-Ar), 7.41 (m, 6H, H-Ar), 4.39 (q, *J*_{5,4a}=*J*_{5,4b}=*J*_{5,6}=6.9 Hz, 1H, H-5), 2.32 (dt, *J*_{3a,3b}=17.9 Hz, *J*_{3a,4a}=*J*_{3a,4b}=5.2 Hz, 1H, H-3a), 1.98 (dt, *J*_{3b,3a}=17.6 Hz, *J*_{3b,4a}=*J*_{3b,4a}=8.6 Hz, 1H, H-

3b), 1.76 (m, 2H, 2H-4), 1.68 (m, 2H, H-1, H-6), 1.52 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.5$ Hz, 1H, H-7a), 1.10 (s, 10H, 9H-*t*Bu, H-7b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 208.0 (C-2), 135.8/135.8 (C-Ar), 134.2/134.0 (C-Ar), 129.9/129.8 (C-Ar), 127.8/127.7 (C-Ar), 66.4 (C-5), 34.5 (C-3), 27.8 (C-4), 27.0 (C-*t*Bu), 27.0 (C-1), 23.9 (C-6), 19.3 (C-*t*Bu), 9.2 (C-7).

IR (ATR): ν 3069, 2927, 1689 (C=O), 1427, 1080, 967, 820, 701 (cm^{-1}).

HRMS (ESI+): Calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}]^+$: 387.1751
 Found: 387.1744

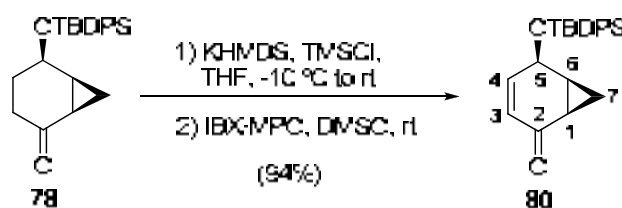
COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

2. Route A: synthetic approach towards intermediates with a bicyclo[4.1.0]heptene structure

2.1. Monodehydrogenation reaction of ketone **78**

2.1.1. Nicolaou's methodology.

(1*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-one, **80**



To a stirred solution of ketone **78** (315 mg, 0.864 mmol) in THF (8.5 ml) at -10 °C, under nitrogen atmosphere, was added KHMDS (2 ml, 1.0 mmol, 0.5 M in toluene) via syringe, and the solution was stirred for 1 h at the same temperature. At this time, TMSCl (132 μl , 1.037 mmol) was added, and the colourless solution was stirred for a further 1 h while allowing it to warm up to room temperature. Then, the reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO_3 solution (10 ml). The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) and the organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to obtain a yellowish liquid.

VI. EXPERIMENTAL SECTION

A solution of the above crude in DMSO (4 ml) was poured onto a solution of IBX (363 mg, 1.296 mmol) and MPO (167 mg, 1.296 mmol) in DMSO (4.5 ml), that had been previously stirred during 1 h until becoming a clearly solution. After 2 h of stirring at room temperature, diethyl ether (20 ml) and water (20 ml) were added, and the aqueous layer was extracted with more diethyl ether (2 x 15 ml). The organic phase was dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) to provide cyclohexenone **80** (294 mg, 0.812 mmol, 94% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **80**

m.p.: 74-76 °C (diethyl ether).

[α]_D²⁰: +124.0 (c 1.0, CHCl_3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (ddd, $J=15.4$ Hz, $J'=7.8$ Hz, $J''=1.6$ Hz, 4H, H-Ar), 7.42 (m, 6H, H-Ar), 6.30 (dt, $J_{4,3}=10.7$ Hz, $J_{4,5}=J_{4,6}=2.2$ Hz, 1H, H-4), 5.64 (dt, $J_{3,4}=10.4$ Hz, $J_{3,1}=J_{3,5}=1.6$ Hz, 1H, H-3), 4.86 (ddd, $J_{5,6}=6.4$ Hz, $J_{5,4}=2.0$ Hz, $J_{5,3}=1.8$ Hz, 1H, H-5), 1.76 (dddd, $J_{1,6}=8.9$ Hz, $J_{1,7b}=7.5$ Hz, $J_{1,7a}=4.9$ Hz, $J_{1,3}=1.6$ Hz, 1H, H-1), 1.59 (ddtd, $J_{6,1}=8.6$ Hz, $J_{6,7b}=7.8$ Hz, $J_{6,5}=J_{6,7a}=6.0$ Hz, $J_{6,4}=1.8$ Hz, 1H, H-6), 1.23 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.0$ Hz, 1H, H-7a), 1.18 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=7.8$ Hz, $J_{7b,7a}=5.0$ Hz, 1H, H-7b), 1.10 (s, 9H, H-^tBu).

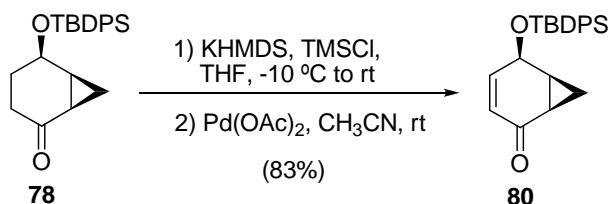
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 196.9 (C-2), 146.7 (C-4), 135.9/135.8 (C-Ar), 133.7/133.4 (C-Ar), 130.2/130.1 (C-Ar), 128.0/127.9 (C-Ar), 125.1 (C-3), 66.2 (C-5), 27.0 (C-^tBu), 24.0 (C-1), 19.4 (C-^tBu), 18.6 (C-6), 11.9 (C-7).

IR (ATR): ν 3070, 2857, 1672 (C=O), 1427, 1089, 998, 872, 820, 702 (cm^{-1}).

HRMS (ESI+):	Calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{SiNa}]^+$:	385.1594
	Found:	385.1586

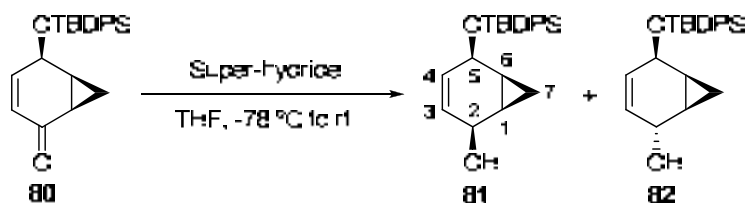
COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

2.1.2. Saegusa's methodology.



To a stirred solution of ketone **78** (118 mg, 0.324 mmol) in THF (3 ml) at -10 °C, under nitrogen atmosphere, was added KHMDS (776 μl , 0.388 mmol, 0.5 M in toluene) via syringe, and the solution was stirred for 1 h at the same temperature. At this time, TMSCl (49 μl , 0.388 mmol) was added, and the colorless solution was stirred for 1 h while allowing it to warm to room temperature. Then, the reaction was quenched by adding a saturated aqueous NaHCO_3 solution (5 ml). The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) and the organic phase was dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to obtain a yellowish liquid, that was used in the following reaction without further purification.

Then, Pd(OAc)_2 (80 mg, 0.356 mmol) was added to the former crude in anhydrous CH_3CN (3 ml) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. At this time, the mixture was filtered through a thin pad of Celite®, concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 9:1) to afford cyclohexenone **80** (98 mg, 0.270 mmol, 83% yield) as a white solid.

2.2. Route A₁: reduction of the carbonyl group of **80**2.2.1. (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-ol, **81** and its isomer (2*R*,5*R*)-**82**

Super-hydride (330 μl , 0.330 mmol, 1 M in THF) was slowly added to a solution of cyclohexenone **80** (100 mg, 0.276 mmol) in dry THF (5.5 ml) at -78 °C and under nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to stir at this

temperature for 3 h, and the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (8 ml). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 8 ml) and the organic phases were dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1) to afford a 5:1 mixture of diols **81** and **82** (89 mg, 0.245 mmol, 91% yield) as a colorless oil.

Physical and spectroscopic data of a mixture of **81** and **82**

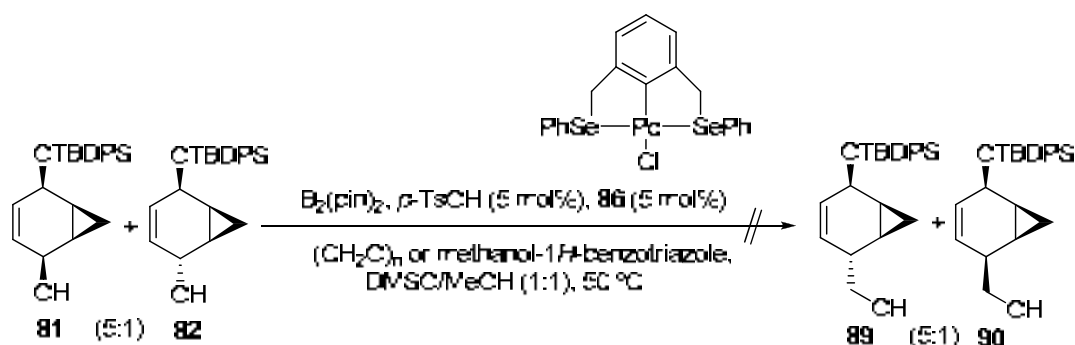
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (ca. 83% *syn*- isomer) δ 7.72 (ddd, $J=14.8$ Hz, $J'=7.8$ Hz, $J''=1.5$ Hz, 4H, H-Ar), 7.39 (m, 6H, H-Ar), 5.44 (dq, $J_{4,3}=10.5$ Hz, $J_{4,2}=J_{4,5}=J_{4,6}=2.0$ Hz, 1H, H-4), 5.35 (dq, $J_{3,4}=10.5$ Hz, $J_{3,1}=J_{3,2}=J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H, H-3), 4.53 (dq, $J_{5,6}=6.0$ Hz, $J_{5,1}=J_{5,3}=J_{5,4}=2.1$ Hz, 1H, H-5), 4.33 (dq, $J_{2,1}=5.9$ Hz, $J_{2,3}=J_{2,4}=J_{2,6}=2.0$ Hz, 1H, H-2), 1.43 (m, 1H, H-1), 1.20 (m, 1H, H-6), 1.08 (s, 9H, H-^tBu), 0.76 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.2$ Hz, 1H, H-7a), 0.53 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=8.0$ Hz, $J_{7b,7a}=4.7$ Hz, 1H, H-7b); (ca. 17% *anti*- isomer, observable signals) δ 5.61 (m, 2H, H-3, H-4), 4.75 (dt, $J_{5,6}=5.6$ Hz, $J_{5,3}=J_{5,4}=1.7$ Hz, 1H, H-5), 4.28 (m, 1H, H-2), 0.44 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=7.8$ Hz, $J_{7b,7a}=4.9$ Hz, 1H, H-7b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (ca. 83% *syn*- isomer) δ 136.0/135.9 (C-Ar), 134.6/134.2 (C-Ar), 129.8/129.7 (C-Ar), 128.4 (C-4), 127.8 (C-3), 127.8/127.6 (C-Ar), 66.1 (C-5), 64.7 (C-2), 27.1 (C-^tBu), 19.4 (C-^tBu), 17.2 (C-1), 16.7 (C-6), 2.6 (C-7); (ca. 17% *anti*- isomer, observable signals) δ 132.1 (C-Ar), 125.8 (C-3), 67.0 (C-5), 66.2 (C-2), 16.5 (C-6), 4.3 (C-7).

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

2.3. Route A₂: introduction of the hydroxymethyl moiety

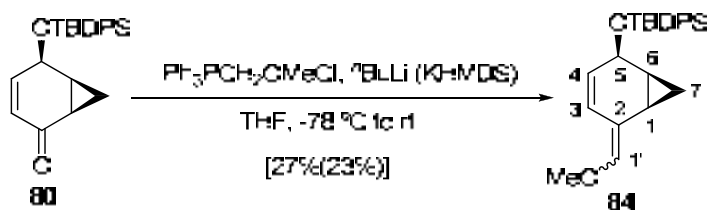
2.3.1. Introduction of the hydroxymethyl moiety via allylic alcohol **81**



A 5:1 diastereomeric mixture of allylic alcohols **81** and **82** (55 mg, 0.151 mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of DMSO/MeOH (2 ml) and then, were sequentially added $B_2(\text{pin})_2$ (77 mg, 0.302 mmol), *p*-TsOH (6 mg, 0.030 mmol), water (22 μl , 1.208 mmol), palladium pincer complex **86** (4 mg, 0.0075 mmol) and paraformaldehyde (37 mg, 0.226 mmol). After 24 h of stirring at 50 °C, no advance in the reaction was observed, recovering all the starting material.

2.3.2. Introduction of the hydroxymethyl moiety via Wittig reaction

2.3.2.1. (1*R*,5*R*,6*S*)-2-(methoxymethylene)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)bicyclo[4.1.0]hept-3-ene, **84**



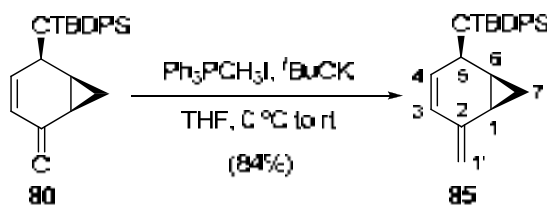
To a stirring solution of $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMe}$ (58 mg, 0.165 mmol) in anhydrous THF (1 ml), at -78 °C, was added $n\text{BuLi}$ (112 μg , 0.179 mmol, 1.6 M in hexanes), under nitrogen atmosphere, and the resulting orange mixture was allowed to react during 1 h. At this time, a solution of cyclohexenone **80** (50 mg, 0.138 mmol) in THF (1 ml) was added and the mixture was stirred overnight, allowing it to warm to room temperature. Then, diethyl ether (3 ml) was added and the crude filtered through a thin pad of silica and Celite®, using more diethyl ether as eluent. The volatiles were removed under vacuum to obtain a yellow oil as a crude, which was further purified by flash column chromatography (hexanes-

EtOAc, 10:1) to furnish a 1:1 diastereomeric mixture of diene **84** (14 mg, 0.037 mmol, 27% yield) as a colorless oil.

Physical and spectroscopic data of **84**

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (m, 4H, H-Ar), 7.39 (m, 6H, H-Ar), 6.20/5.67 (d, $J_{4,3}$ =10.3 Hz, 1H, H-4), 6.14/5.92 (s, 1H, H-1'), 5.39/5.25 (d, $J_{3,4}$ =10.3 Hz, 1H, H-3), 4.67 (m, 1H, H-5), 3.64/3.60 (s, 3H, -OMe), 1.42 (m, 1H, H-1/H-6), 1.30 (m, 1H, H-1/H-6), 1.08 (s, 9H, H-^tBu), 0.86 (m, 1H, H-7), 0.71 (m, 1H, H-7).

2.3.2.2. (1R,5R,6S)-2-methylene-5-(tert-butylidiphenylsilyloxy)bicyclo[4.1.0]hept-3-ene, **85**

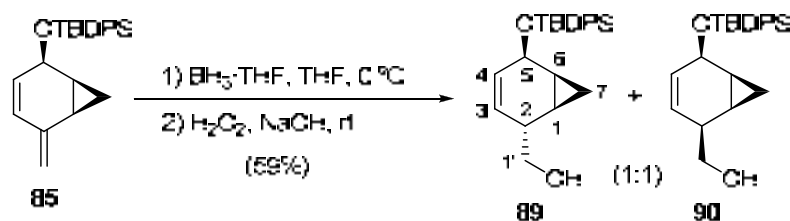


To a stirring solution of Ph₃PCH₂I (69 mg, 0.165 mmol) in anhydrous THF (0.5 ml) at 0 °C, was added ^tBuOK (19 mg, 0.165 mmol), under nitrogen atmosphere, and the resulting yellow mixture was allowed to react during 1 h. At this time, a solution of cyclohexenone **80** (30 mg, 0.083 mmol) in THF (0.5 ml) was added and the mixture was stirred for 3 h.. Then, diethyl ether (3 ml) was added and the crude filtered through a thin pad of silica and Celite®, using more diethyl ether as eluent. The volatiles were removed under vacuum to obtain a yellow oil as a crude, which was further purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 10:1) to furnish diene **85** (25 mg, 0.070 mmol, 84% yield) as a colorless oil.

Physical and spectroscopic data of **85**

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (dd, J =15.0 Hz, J '=8.1 Hz, 4H, H-Ar), 7.39 (m, 6H, H-Ar), 5.82 (dt, $J_{4,3}$ =10.4 Hz, $J_{4,5}$ = $J_{4,6}$ =1.8 Hz, 1H, H-4), 5.43 (dt, $J_{3,4}$ =10.4 Hz, $J_{3,1}$ = $J_{3,5}$ =2.1 Hz, 1H, H-3), 4.91 (s, 1H, H-1'), 4.81 (s, 1H, H-1'), 4.64 (dt, $J_{5,6}$ =6.1 Hz, $J_{5,3}$ = $J_{5,4}$ =2.1 Hz, 1H, H-5), 1.61 (tdd, $J_{1,7b}$ = $J_{1,6}$ =8.2 Hz, $J_{1,7a}$ =5.1 Hz, $J_{1,5}$ =1.4 Hz, 1H, H-1), 1.31 (m, 1H, H-6), 1.05 (s, 9H, H-^tBu), 0.78 (m, 2H, H-7a, H-7b).

2.3.2.3. ((1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-yl)methanol, **89 and its isomer (2*S*,5*R*)-**90****



To a stirring solution of **85** (30 mg, 0.083 mmol) in anhydrous THF (1.5 ml) was added the complex $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (124 μl , 0.124 mmol, 1.0 M in THF) at 0 °C. The mixture was allowed to stir for 5 h and then, were added water (0.15 ml), NaOH (0.3 ml, 3 M in water) and H_2O_2 (0.3 ml, 30% in water) at room temperature. After stirring 15 min, the mixture was diluted with brine (5 ml) and CH_2Cl_2 (5 ml) and the aqueous phase was extracted with more dichloromethane (2 x 5 ml). The organic layers were dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 20:1 to 2:1) to provide alcohols **89** and **90** (12 mg, 0.031 mmol, 38% yield) as a colorless oil in an unseparable 1:1 diastereomeric mixture of *trans*-**89** and *cis*-**90**. Considering the recovered starting material **85** (14 mg, 0.040 mmol) the yield arises until 59%.

Physical and spectroscopic data of a mixture of **89** and **90**

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): (*ca.* 50% *trans*- isomer) δ 7.71 (m, 4H, H-Ar), 7.38 (m, 6H, H-Ar), 5.62 (dq, $J_{4,3}=10.5$ Hz, $J_{4,2}=J_{4,5}=J_{4,6}=1.6$ Hz, 1H, H-4), 5.43 (m, 1H, H-3), 4.61 (s br, 1H, H-5), 3.51 (d, $J_{1',2}=5.8$ Hz, 1H, H-1'), 3.41 (d, $J_{1',2}=5.8$ Hz, 1H, H-1'), 2.53 (q, $J_{2,1}=J_{2,1'}=J_{2,3}=5.6$ Hz, 1H, H-2), 1.16 (m, 1H, H-1), 1.08 (s, 9H, H-*t*Bu), 0.58 (m, 2H, H-6, H-7a), 0.45 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=8.2$ Hz, $J_{7b,7a}=4.6$ Hz, 1H, H-7b); (*ca.* 50% *cis*- isomer, observable signals) δ 5.52 (ddt, $J_{4,3}=10.5$ Hz, $J_{4,5}=3.0$ Hz, $J_{4,2}=J_{4,6}=1.6$ Hz, 1H, H-4), 5.29 (dq, $J_{3,4}=10.5$ Hz, $J_{3,1}=J_{3,2}=J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H, H-3), 3.60 (d, $J_{1',2}=6.8$ Hz, 2H, 2H-1'), 2.43 (m, 1H, H-2).

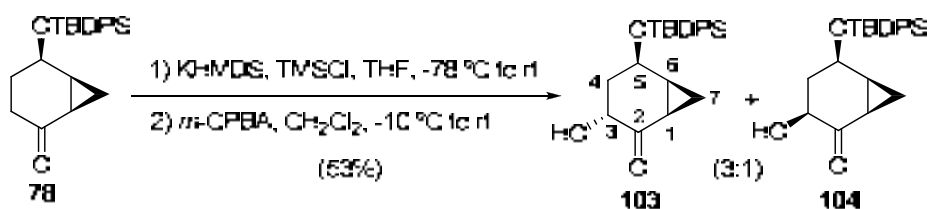
COSY and NOESY experiments were recorded.

3. Route B: synthetic approach towards intermediates with a bicyclo[4.1.0]heptane structure

3.1. Obtention of alcohol **95** via α -hydroxylation reaction of ketone **78** and following Wittig reaction

3.1.1. Rubottom oxidation.

(1*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxybicyclo[4.1.0]heptan-2-one, **103** and its isomer *cis*-(3*S*,5*R*)-**104**



KHMDS (328 μ l, 0.164 mmol, 0.5 M in toluene) was added, under nitrogen atmosphere, to a solution of ketone **78** (50 mg, 0.137 mmol) in dry THF (2 ml) at -78°C . After 20 min of stirring, TMSCl (21 μ l, 0.164 mmol) was introduced and the mixture was stirred during 1 h allowing it to warm up to room temperature. Then, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 ml) and the aqueous phase extracted with dichloromethane (3 x 5 ml). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to afford a yellowish oil as a crude, which was then dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (2 ml) under nitrogen atmosphere and *m*-CPBA (64 mg, 0.205 mmol) was added at -10°C . The mixture was stirred for 1.5 h and then quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (5 ml) and extracted with more dichloromethane (3 x 5 ml). The organic phase was dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (hexanes-EtOAc, 20:1) to afford α -hydroxyketones **103** and **104** (28 mg, 0.073, 53% yield) as a colorless oil in an inseparable 3:1 diastereomeric mixture of *trans*-**103** and *cis*-**104**.

Physical and spectroscopic data of a mixture of **103** and **104**

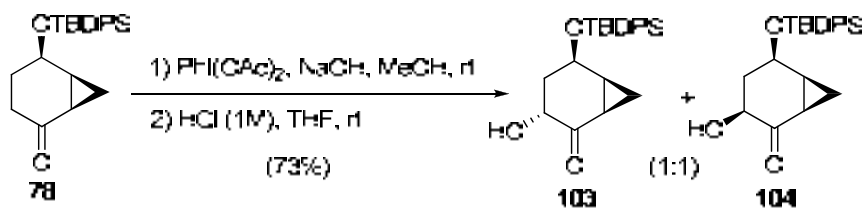
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): (*ca.* 75% *trans*- isomer) δ 7.69 (dd, $J=8.0$ Hz, $J^2=1.8$ Hz, 4H, H-Ar), 7.42 (m, 6H, H-Ar), 4.46 (m, 1H, H-5), 4.41 (dt, $J_{3,4b}=13.4$ Hz, $J_{3,4a}=J_{3,\text{OH}}=4.3$ Hz, 1H, H-3), 3.59 (d, $J_{\text{OH},3}=4.0$ Hz, 1H, H-OH), 2.24 (ddd,

$J_{4,4}=13.4$ Hz, $J_{4,3}=5.0$ Hz, $J_{4,5}=2.4$ Hz, 1H, H-4), 1.92 (dt, $J_{1,7b}=9.4$ Hz, $J_{1,6}=J_{1,7a}=5.3$ Hz, 1H, H-1), 1.81 (t, $J_{6,1}=J_{6,1'}=J_{6,3}=5.6$ Hz, 1H, H-6), 1.66 (m, 2H, H-2, H-7a), 1.19 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=9.3$ Hz, $J_{7b,7a}=5.4$ Hz, 1H, H-7b), 1.10 (s, 9H, H-^tBu); (ca. 25% *cis*- isomer, observable signals) δ 4.55 (dt, $J_{5,3}=10.5$ Hz, $J_{5,2}=J_{5,6}=1.6$ Hz, 1H, H-5), 3.54 (dd, $J_{3,4a}=10.5$ Hz, $J_{3,4b}=2.0$ Hz, 1H, H-3), 2.19 (m, 1H, H-4), 1.41 (d, $J_{2,3}=2.5$ Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): (ca. 75% *trans*- isomer) δ 210.1 (C-2), 136.0/135.9 (C-Ar), 134.1/133.8 (C-Ar), 130.1/130.0 (C-Ar), 127.9/127.8 (C-Ar), 66.5 (C-3), 64.2 (C-1), 46.2 (C-4), 29.4 (C-6), 27.2 (C-^tBu), 26.5 (C-1), 19.4 (C-^tBu), 15.1 (C-7); (ca. 25% *cis*- isomer, observable signals) δ 207.2 (C-2), 71.5 (C-3), 66.3 (C-5), 31.9 (C-4), 22.7 (C-6), 21.6 (C-1), 7.3 (C-7).

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

3.1.2. Oxidation with iodine hypervalent species.

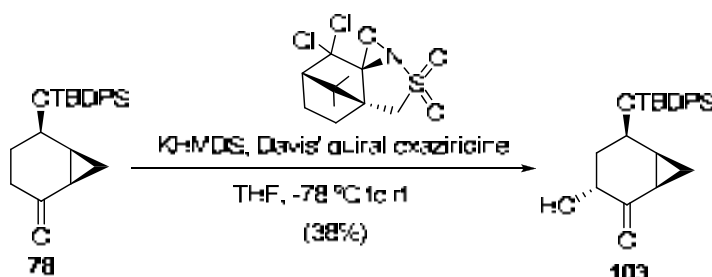


To a solution of cyclohexanone **78** (42 mg, 0.115 mmol) in MeOH (1 ml) were added a methanolic solution of NaOH (712 μl , 1.781 mmol, 2.5 M in MeOH) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (118 mg, 0.274 mmol) and the mixture was stirred overnight at room temperature. At this time, the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (1 ml), diluted with water (4 ml) and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 ml). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure to afford an oily residue which was used in the next step without further purification.

The above crude was dissolved in THF (1.5 ml) and an aqueous HCl solution (0.4 ml, 1 M in H_2O) was added at room temperature. After stirring for 35 min, the reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 ml) and diluted with water (4 ml). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 5 ml) and the combined organic layers were

dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and the resulting oil was purified by flash chromatography (hexanes-EtOAc, 5:1) to afford a 1:1 diastereomeric mixture of α -hydroxyketones **103** and **104** (32 mg, 0.084 mmol, 73% yield) as a colorless syrup.

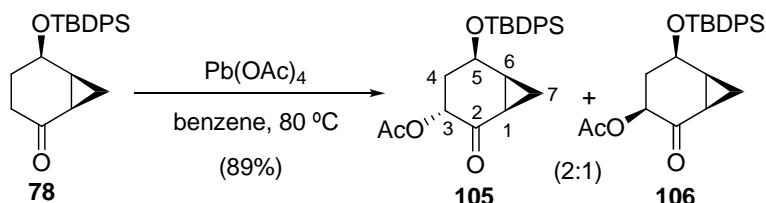
3.1.3. Davis Oxidation.



To a solution of cyclohexanone **78** (80 mg, 0.219 mmol) in anhydrous THF (2 ml) was added KHMDS (482 μl , 0.241 mmol, 0.5 M in toluene) and the mixture was stirred for 1 h at -78°C and, then, the chiral Davis oxaziridine (100 mg, 0.328 mmol) was introduced and the reaction was allowed to stir overnight. At this time, the volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 25:1) to afford the α -hydroxyketone **103** (32 mg, 0.083 mmol, 38% yield) as a white solid and as a single diastereomer.

3.2. α -acetoxylation reaction of ketone **78**

3.2.1. (1*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-oxobicyclo[4.1.0]heptan-3-yl acetate, **105** and its isomer *cis*-(3*S*,5*R*)-**106**



A mixture of ketone **78** (100 mg, 0.274 mmol) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (512 mg, 1.097 mmol) in benzene (3.5 ml) was heated at 80°C for 24 h.. At this time, the reaction was quenched a $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aqueous solution (5 ml, 0.1 M) and stirred for

10 min. The aqueous layer was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) and the organic phase washed with brine (15 ml), dried (Na_2SO_4), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography in silica gel (hexanes-EtOAc, 10:1) to furnish acetates **105** and **106** (103 mg, 0.244 mmol, 89% yield) as a yellow oil in an unseparable 2:1 diastereomeric mixture of *trans*-**105** and *cis*-**106**.

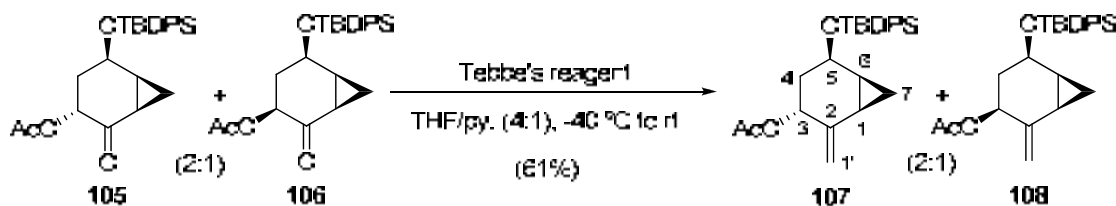
Physical and spectroscopic data of a mixture of **105** and **106**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (ca. 67% *trans*- isomer) δ 7.68 (dd, $J=13.3$ Hz, $J'=7.1$ Hz, 4H:H-Ar), 7.39 (m, 6H:H-Ar), 5.40 (dd, $J_{3,4b}=12.2$ Hz, $J_{3,4a}=4.8$ Hz, 1H:H-3), 4.54 (m, 1H:H-5), 2.13 (s, 3H:- CH_3), 2.06 (m, 1H:H-4b), 1.96 (dd, $J_{1,7b}=9.4$ Hz, $J_{1,7a}=5.3$ Hz, 1H:H-1), 1.88 (m, 1H:H-6), 1.73 (m, 2H:H-2,H-7a), 1.16 (m, 1H:H-7b), 1.12 (s, 9H:H- $t\text{Bu}$); (ca. 33% *cis*- isomer, observable signals) δ 4.68 (dd, $J_{3,4b}=13.5$ Hz, $J_{3,4a}=5.9$ Hz, 1H:H-3), 2.10 (s, 3H:H- CH_3), 1.37 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.1$ Hz, 1H:H-7a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (ca. 75% *trans*- isomer) δ 202.9 (C-2), 170.0 (C-Ac), 135.9/135.8 (C-Ar), 133.7/133.6 (C-Ar), 130.1/130.0 (C-Ar), 127.9/127.8 (C-Ar), 68.7 (C-3), 64.3 (C-1), 41.8 (C-4), 27.8 (C-6), 27.5 (C-1), 27.1 (C- $t\text{Bu}$), 20.9 (C- CH_3), 19.4 (C- $t\text{Bu}$), 14.0 (C-7); (ca. 25% *cis*- isomer, observable signals) δ 200.8 (C-2), 169.9 (C-Ac), 71.4 (C-3), 66.4 (C-5), 30.3 (C-4), 24.1 (C-6), 21.9 (C-1), 20.8 (C- CH_3), 7.7 (C-7).

COSY and NOESY experiments were recorded.

3.2.2. (1R,3R,5R,6S)-5-(tert-butylidiphenylsilyloxy)-2-methylenebicyclo[4.1.0]heptan-3-yl acetate, **107 and its isomer *cis*-(3S,5R)-**108****



To a stirring solution of a 2:1 mixture of acetates **105** and **106** (30 mg, 0.071 mmol) in dry THF (1 ml) and anhydrous pyridine (0.2 ml) was added

dropwise Tebbe's reagent (284 μ l, 0.142 mmol, 0.5 M in toluene) at -40 °C under nitrogen atmosphere. The mixture was stirring for 1.5 h and then the reaction was quenched, at -40 °C, with saturated aqueous NaHCO₃ solution (6 drops) and allowing it to stir during 30 min. At this time, the crude was filtered through a thin pad of Celite® with the help of more dichloromethane and the organic layer was dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and further purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 50:1) to yield allylic acetates **107** and **108** (18 mg, 0.043 mmol, 61% yield) as a yellow oil in an unseparable 2:1 diastereomeric mixture of *trans*-**107** and *cis*-**108**.

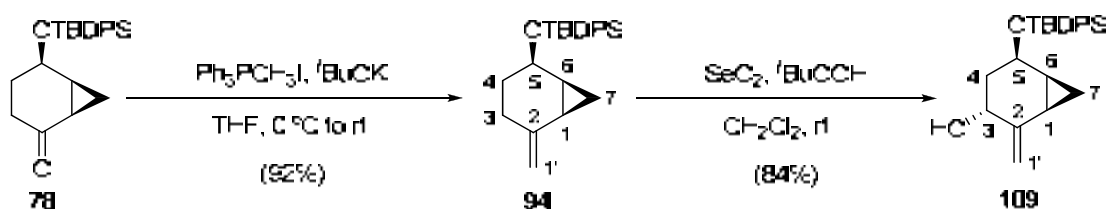
Physical and spectroscopic data of a mixture of **107** and **108**

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): (*ca.* 67% *trans*- isomer) δ 7.71 (dd, $J=13.0$ Hz, $J'=5.9$ Hz, 4H:H-Ar), 7.39 (m, 6H:H-Ar), 5.32 (br, 1H:H-3), 5.09 (s, 1H:H-1'), 5.01 (s, 1H:H-1'), 4.46 (m, 1H:H-5), 1.92 (s, 3H:-CH₃), 1.74 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.06 (s, 9H:H-*t*Bu), 0.85 (m, 2H); (*ca.* 33% *cis*- isomer, observable signals) δ 5.04 (s, 1H:H-1'), 4.91 (s, 1H:H-1'), 4.40 (m, 1H:H-5), 2.09 (s, 3H:-CH₃).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): (*ca.* 75% *trans*- isomer) δ 170.1 (C-Ac), 143.5 (C-2), 136.0/135.8 (C-Ar), 134.7/134.6 (C-Ar), 129.7/129.7 (C-Ar), 127.8/127.7 (C-Ar), 71.1 (C-3), 65.5 (C-5), 35.5 (C-4), 27.1 (C-*t*Bu), 21.3 (C-6), 21.3 (C-1), 19.4 (C-CH₃), 19.3 (C-*t*Bu), 9.5 (C-7).

3.3. Obtention of alcohol **95** via Wittig reaction over ketone **78** and allylic oxidation

3.3.1. *Tert*-butyl((1*R*,5*R*,6*S*)-2-methylenebicyclo[4.1.0]heptan-5-yloxy)diphenylsilane, **94** and (1*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylenebicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **109**



To a stirring solution of Ph₃PCH₂I (1.372 g, 3.292 mmol) in anhydrous THF (15 ml) at 0 °C, was added *t*BuOK (391 mg, 3.292 mmol), under nitrogen

atmosphere, and the resulting yellow mixture was allowed to react for 1 h. At this time, a solution of ketone **78** (400 mg, 1.097 mmol) in THF (7 ml) was added and the mixture was stirred for 3 h. Then, diethyl ether (20 ml) was added and the crude filtered through a thin pad of silica and Celite®, using more diethyl ether (50 ml) as eluent. The volatiles were removed under vacuum to obtain a yellow oil as a crude, which was directly used for the next step. However, the crude can be further purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 10:1) to furnish alkene **94** (364 mg, 1.009 mmol, 92% yield) as a colorless oil.

In order to avoid isomerization, crude (or purified) alkene **94** was rapidly dissolved in dichloromethane (22 ml) and SeO₂ (61 mg, 0.549 mmol) and *t*BuOOH (314 μ l, 2.194 mmol, 70% in water) were sequentially added at room temperature. After stirring for 20 min, water (20 ml) was added and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Finally, the organic layers were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography to provide allylic alcohol **109** (320 mg, 0.845 mmol, 77% overall yield from **78**, 84% yield for the allylic oxidation step) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **94**

$[\alpha]_D^{20} = +22.0$ (c 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (dd, $J=18.0$ Hz, $J'=7.2$ Hz, 4H:H-Ar), 7.41 (m, 6H:H-Ar), 4.84 (s, 1H:H-1'), 4.75 (s, 1H:H-1'), 4.34 (q, $J_{5,4a}=J_{5,4b}=J_{5,6}=6.1$ Hz, 1H:H-5), 2.21 (dt, $J_{3a,3b}=14.8$ Hz, $J_{3a,4a}=J_{3a,4b}=6.0$ Hz, 1H:H-3a), 1.95 (dt, $J_{3b,3a}=14.8$ Hz, $J_{3b,4a}=J_{3b,4b}=7.2$ Hz, 1H:H-3b), 1.66 (td, $J_{1,6}=J_{1,7b}=8.7$ Hz, $J_{1,7a}=5.4$ Hz, 1H:H-1), 1.51 (m, 2H:H-3a,H-3b), 1.29 (m, 1H:H-6), 1.12 (s, 9H:H-*t*Bu), 0.94 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.1$ Hz, 1H:H-7a), 0.75 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=8.7$ Hz, $J_{7b,7a}=5.0$ Hz, 1H:H-7b).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 146.4 (C-2), 136.0/135.9 (C-Ar), 134.9/134.8 (C-Ar), 129.6/129.6 (C-Ar), 127.6/127.5 (C-Ar), 108.2 (C-1'), 67.4 (C-5), 31.1 (C-4), 27.9 (C-3), 27.1 (C-*t*Bu), 20.3 (C-6), 20.2 (C-1), 19.4 (C-*t*Bu), 9.1 (C-7).

IR (ATR): ν 3070, 2930, 1471, 1427, 1106, 1067, 739, 702 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₂₄ H ₃₀ OSiNa] ⁺ :	385.1958
	Found:	385.1950

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

Physical and spectroscopic data of **109**

m.p.: 67-69 °C (diethyl ether).

[α]_D²⁰: +12.0 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (ddd, $J=14.4$ Hz, $J'=8.1$ Hz, $J''=1.8$ Hz, 4H:H-Ar), 7.38 (m, 6H:H-Ar), 5.01 (s, 1H:H-1'), 4.99 (s, 1H:H-1'), 4.58 (q, $J_{5,4a}=J_{5,4b}=J_{5,6}=6.1$ Hz, 1H:H-5), 4.23 (br, 1H:H-3), 1.75 (td, $J_{1,6}=J_{1,7b}=8.6$ Hz, $J_{1,7a}=5.5$ Hz, 1H:H-1), 1.67 (dd, $J_{4,3}=8.5$ Hz, $J_{4,5}=3.7$ Hz, 2H:H-4a,H-4b), 1.26 (m, 2H:H-6,-OH), 1.07 (s, 9H:H-^tBu), 0.83 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.2$ Hz, 1H:H-7a), 0.74 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=9.0$ Hz, $J_{7b,7a}=5.1$ Hz, 1H:H-7b).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 149.1 (C-2), 136.0/135.9 (C-Ar), 134.7/134.5 (C-Ar), 129.7/129.6 (C-Ar), 127.7/127.6 (C-Ar), 109.0 (C-1'), 68.2 (C-3), 65.6 (C-5), 39.8 (C-4), 27.1 (C-^tBu), 20.3 (C-1), 19.9 (C-6), 19.4 (C-^tBu), 9.6 (C-7).

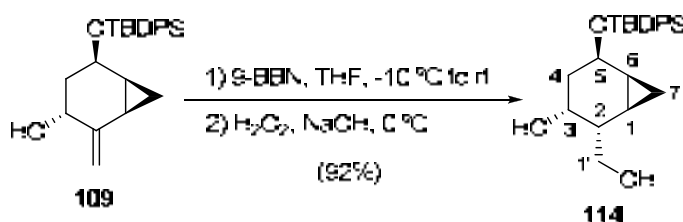
IR (ATR): ν 3326, 3070, 2854, 1470, 1427, 1056, 998, 822, 702 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₂₄ H ₃₀ O ₂ SiNa] ⁺ :	401.1907
	Found:	401.1893

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

3.4. Hydroboration reaction of allylic alcohol **109**

3.4.1. (1R,2R,3R,5R,6S)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(hydroxymethyl)bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **114**



To a stirring solution of allylic alcohol **109** (180 mg, 0.475 mmol) in anhydrous THF (4.75 ml) was added 9-BBN (4.75 ml, 2.378 mmol, 0.5 M in THF) at -10 °C. The mixture was allowed to stir for 5 h and then, water (0.95 ml),

NaOH (1.9 ml, 3 M in water) and H₂O₂ (1.9 ml, 30% in water) were added at 0 °C. After stirring for 15 min, the mixture was diluted with brine (10 ml) and CH₂Cl₂ (10 ml) and the aqueous phase was extracted with more dichloromethane (2 x 10 ml). The organic layers were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 4:1 to 2:1) to provide diol **114** (173 mg, 0.436 mmol, 92% yield) as a colorless syrup.

Physical and spectroscopic data of **114**

[α]_D²⁰ = +50.8 (*c* 1.2, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (ddd, $J=16.9$ Hz, $J'=8.1$ Hz, $J''=2.0$ Hz, 4H:H-Ar), 7.38 (m, 6H:H-Ar), 4.56 (dt, $J_{5,4a}=9.8$ Hz, $J_{5,4b}=J_{5,6}=6.1$ Hz, 1H:H-5), 4.00 (br, 1H:H-3), 3.79 (m, 2H:2H-1'), 1.90 (dt, $J_{4b,4a}=13.9$ Hz, $J_{4b,3}=J_{4b,5}=6.1$ Hz, 1H:H-4b), 1.71 (qd, $J_{2,1}=J_{2,1'}=J_{2,3}=4.4$ Hz, $J_{2,1}=2.7$ Hz, 1H:H-2), 1.22 (ddd, $J_{4a,4b}=13.6$ Hz, $J_{4a,5}=9.5$ Hz, $J_{4a,3}=1.7$ Hz, 1H:H-4a), 1.06 (s, 9H:H-*t*Bu), 1.03 (m, 1H:H-6), 0.77 (tdd, $J_{1,6}=J_{1,7b}=8.5$ Hz, $J_{1,7a}=5.0$ Hz, $J_{1,2}=2.4$ Hz, 1H:H-1), 0.71 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=8.8$ Hz, $J_{7b,7a}=4.7$ Hz, 1H:H-7b), 0.44 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.0$ Hz, 1H:H-7a).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.0/135.9 (C-Ar), 134.9/134.8 (C-Ar), 129.6/129.6 (C-Ar), 127.7/127.6 (C-Ar), 69.7 (C-3), 65.5 (C-5), 65.4 (C-1'), 41.1 (C-2), 35.9 (C-4), 27.1 (C-*t*Bu), 19.4 (C-*t*Bu), 17.1 (C-6), 13.2 (C-1), 9.1 (C-7).

IR (ATR): ν 3344, 3070, 2929, 1470, 1427, 1105, 1066, 998, 756, 701 (cm⁻¹).

HRMS (ESI+):	Calcd for [C ₂₄ H ₃₂ O ₃ SiNa] ⁺ :	419.2013
	Found:	419.2023

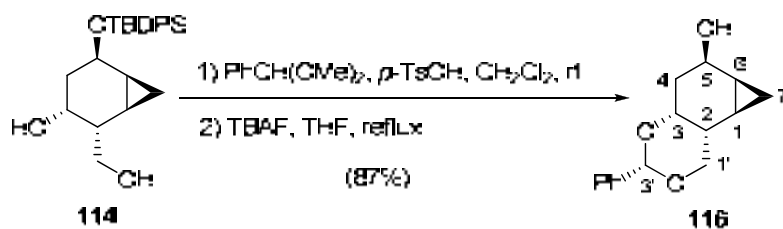
COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

4. Synthetic approach to nucleoside analogues with a bicyclo[4.1.0]heptane scaffold

4.1. Protection of diol **114** and cleavage of silyl ether at position 5.

4.1.1. (1*R*,2*R*,3*R*,3'*S*,5*R*,6*S*)-3'-

phenyloctahydrocyclopropa[f][1,3]benzodioxin-5-ol, **116**



To a stirring solution of diol **114** (230 mg, 0.580 mmol) in CH_2Cl_2 (6 ml) were added PhCH(OMe)_2 (105 μl , 0.696 mmol) and *p*-TsOH (6 mg, 0.029 mmol) and the mixture was allowed to react at room temperature for 30 min, when a TLC analysis (hexanes-EtOAc, 1:1) showed totally consumption of starting material. At this time, volatiles were removed under vacuo and the resulting crude was dissolved in THF (12 ml), followed by the addition of TBAF (5.8 ml, 5.80 mmol, 1 M in THF) and stirring of the solution at 60 °C during 3 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 2:1) to afford the tricyclic compound **116** (124 mg, 0.503 mmol, 87% yield) as a white solid.

Physical and spectroscopic data of **116**

m.p.: 99-101 °C (hexanes).

[α]_D²⁰: +70.7 (*c* 0.75, CHCl_3).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (dd, $J=8.0$ Hz, $J'=2.1$ Hz, 2H:H-Ar), 7.36 (m, 3H:H-Ar), 5.42 (s, 1H:H-3'), 4.61 (dt, $J_{5,4a}=11.5$ Hz, $J_{5,4b}=J_{5,6}=6.1$ Hz, 1H:H-5), 4.23 (dd, $J_{1',1}=11.4$ Hz, $J_{1',2}=1.5$ Hz, 1H:H-1'), 4.10 (dd, $J_{1',1}=11.4$ Hz, $J_{1',2}=3.0$ Hz, 1H:H-1'), 4.00 (br, 1H:H-3), 2.16 (dt, $J_{4b,4a}=13.6$ Hz, $J_{4b,3}=J_{4b,5}=5.7$ Hz, 1H:H-4b), 1.49 (m, 2H:H-2,H-6), 1.23 (tddd, $J_{1,6}=J_{1,7b}=8.6$ Hz, $J_{1,7a}=5.3$ Hz, $J_{1,2}=1.7$ Hz, $J_{1,3}=1.3$ Hz, 1H:H-1), 1.04 (ddd, $J_{4a,4b}=13.4$ Hz, $J_{4a,5}=10.7$ Hz, $J_{4a,3}=1.7$ Hz, 1H:H-4a), 0.77 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=8.9$ Hz, $J_{7b,7a}=5.1$ Hz, 1H:H-7b), 0.27 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.4$ Hz, 1H:H-7a).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 138.8 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 101.2 (C-3'), 74.7 (C-3), 72.3 (C-1'), 63.8 (C-5), 34.0 (C-2), 33.6 (C-4), 17.9 (C-6), 15.9 (C-1), 8.1 (C-7).

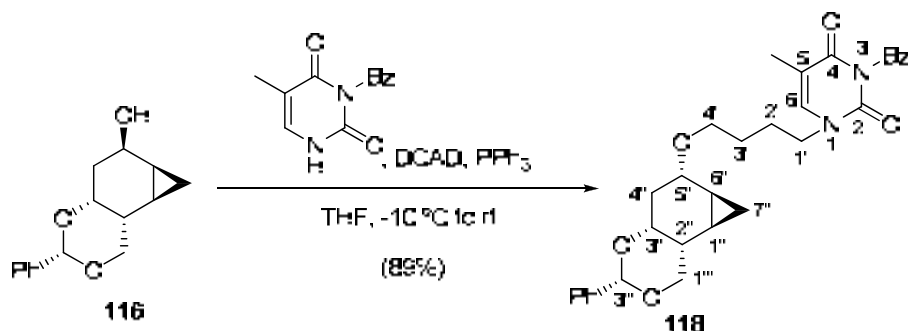
IR (ATR): ν 3373, 2958, 1451, 1398, 1215, 1106, 998, 753, 706 (cm⁻¹).

HRMS (ESI⁺): Calcd for [C₁₅H₁₈O₃Na]⁺: 269.1148
Found: 269.1143

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

4.2. Introduction of the nitrogenated base into **116**.

4.2.1. 1-(4'-{[(1''R,2''R,3''R,3'''S,5''R,6''S)-3'-phenyloctahydrocyclopropa[f][1,3]benzodioxin-5''-yl]oxy}butyl)-3-benzoyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyrimidinone, **118**



A solution of DCAD (46 mg, 0.122 mmol) in dry THF (0.5 ml) was added dropwise to a -10 °C stirred suspension of **116** (15 mg, 0.061 mmol), *N*3-benzoylthymine (28 mg, 0.122 mmol) and triphenylphosphine (32 mg, 0.122 mmol) in anhydrous THF (0.7 ml) under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The organic solvent was removed under vacuum and the resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 1:4) to furnish **118** (29 mg, 0.054 mmol, 89% yield) as a colorless syrup.

Physical and spectroscopic data of **118**

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (dd, *J*=8.1 Hz, *J'*=2.0 Hz, 2H:H-Bz), 7.63 (t, *J*=6.7 Hz, 1H:H-Bz), 7.48 (m, 4H:2H-Bz,2H-Ar), 7.37 (m, 4H:H-Ar), 7.16 (q,

$J_{6,\text{CH}_3}=1.2$ Hz, 1H:H-6), 5.43 (s, 1H:H-3''), 4.24 (m, $J_{1'',1'''}=11.2$ Hz, 2H:H-5'',H-1'''), 4.11 (dd, $J_{1'',1'''}=11.4$ Hz, $J_{1'',2''}=3.1$ Hz, 1H:H-1'''), 4.01 (br, 1H:H-1''), 3.79 (t, $J_{1',2'}=7.3$ Hz, 2H:H-1'), 3.71 (dt, $J_{4',4''}=9.4$ Hz, $J_{4',3'}=J_{4',3''}=6.1$ Hz, 1H:H-4'), 3.51 (dt, $J_{4',4''}=9.2$ Hz, $J_{4',3'}=J_{4',3''}=5.9$ Hz, 1H:H-4'), 2.17 (dt, $J_{4'',4'''}=13.7$ Hz, $J_{4'',3''}=J_{4'',5''}=5.2$ Hz, 1H:H-4''), 1.96 (d, $J_{\text{CH}_3,6}=1.2$ Hz, 3H:-CH₃), 1.82 (q(5), $J_{3',2'}=J_{3',4'}=6.9$ Hz, 2H:H-3'), 1.64 (q(5), $J_{2',1'}=J_{2',3'}=6.4$ Hz, 2H:H-3'), 1.51 (m, 1H:H-2''), 1.46 (m, 1H:H-6''), 1.21 (m, 1H:H-1''), 1.06 (ddd, $J_{4'',4'''}=13.6$ Hz, $J_{4'',5''}=11.1$ Hz, $J_{4'',3''}=1.7$ Hz, 1H:H-4''), 0.80 (td, $J_{7b'',1''}=J_{7b'',6''}=8.6$ Hz, $J_{7b'',7a''}=5.3$ Hz, 1H:H-7b''), 0.29 (q, $J_{7a'',1''}=J_{7a'',6''}=J_{7a'',7b''}=5.5$ Hz, 1H:H-7a'').

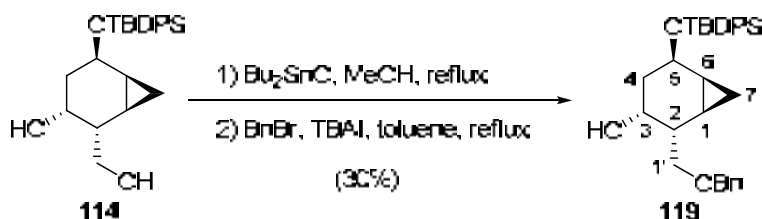
¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 172.5 (C-Bz), 163.4 (C-4), 149.9 (C-2), 140.6 (C-6), 135.0 (C-Ar), 131.8 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 110.6 (C-5), 101.4 (C-3''), 74.6 (C-3''), 72.4 (C-1''), 71.2 (C-5''), 67.4 (C-4'), 48.9 (C-1'), 34.3 (C-2''), 31.1 (C-4''), 28.0 (C-6''), 27.0 (C-3'), 26.5 (C-2'), 14.7 (C-1'), 12.6 (C-CH₃), 8.7 (C-7).

HRMS (ESI⁺): Calcd for [C₂₄H₃₀N₂O₅Na]⁺: 449.2047
Found: 449.2040

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

4.3. Protection of diol **114** with two different orthogonal protecting groups.

4.3.1. (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-(benzyloxymethyl)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)bicyclo[4.1.0]heptan-3-ol, **119**



A stirred suspension of diol **114** (35 mg, 0.088 mmol) and Bu₂SnO (25 mg, 0.097 mmol) in dry MeOH (2 ml) was refluxed until a clear solution was obtained. At this time, the solvent was removed and the resulting white solid was dissolved in dry toluene (2 ml) under nitrogen atmosphere, followed by the introduction of BnBr (11 μ l, 0.097 mmol) and TBAI (36 mg, 0.097 mmol). The

resulting solution was refluxed overnight, cooled down to room temperature and the organic solvent removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 2:1) to provide the benzyloxy derivative **119** (9 mg, 0.018 mmol, 30% yield) as a colorless oil.

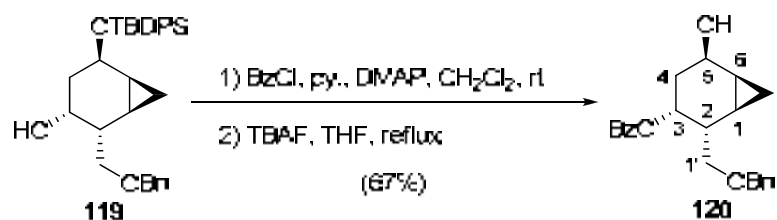
Physical and spectroscopic data of **119**

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (m, 5H:H-Ar), 7.35 (m, 10H:H-Ar), 4.61 (dt, $J_{5,4a}=9.2$ Hz, $J_{5,4b}=J_{5,6}=6.0$ Hz, 1H:H-5), 4.57 (d, $J=12.4$ Hz, 1H:H-Bn), 4.53 (d, $J=12.4$ Hz, 1H:H-Bn), 3.96 (br, 1H:H-3), 3.62 (d, $J_{1',2}=6.4$ Hz, 2H:2H-1'), 2.35 (d, $J_{OH,3}=3.7$ Hz, 1H:H-OH), 1.96 (dt, $J_{4b,4a}=13.3$ Hz, $J_{4b,3}=J_{4b,5}=6.4$ Hz, 1H:H-4b), 1.80 (tdd, $J_{2,1'}=J_{2,1''}=6.3$ Hz, $J_{2,3}=3.3$ Hz, $J_{2,1}=2.2$ Hz, 1H:H-2), 1.21 (ddd, $J_{4a,4b}=13.3$ Hz, $J_{4a,5}=10.1$ Hz, $J_{4a,3}=1.8$ Hz, 1H:H-4a), 1.07 (s, 9H:H-^tBu), 1.00 (m, 1H:H-6), 0.69 (m, 2H:H-1,H-7b), 0.42 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.5$ Hz, 1H:H-7a).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 136.0/135.9 (C-Ar), 135.1/134.9 (C-Ar), 129.6/129.6 (C-Ar), 127.7/127.6 (C-Ar), 73.5 (C-Bn), 72.5 (C-1'), 68.8 (C-3), 65.6 (C-5), 40.1 (C-2), 35.7 (C-4), 27.1 (C-^tBu), 19.4 (C-^tBu), 17.1 (C-6), 13.6 (C-1), 9.4 (C-7).

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

4.3.2. (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*S*)-2-(benzyloxymethyl)-5-hydroxy bicyclo[4.1.0]heptan-3-yl benzoate, **120**



To a stirring solution of **119** (25 mg, 0.051 mmol) and DMAP (2 mg, 0.015 mmol) in dry dichloromethane (1 ml) were added anhydrous pyridine (21 μ l, 0.256 mmol) and BzCl (30 μ l, 0.256 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature overnight. Then, the mixture was diluted with more CH₂Cl₂ (10 ml) and the organic phase was washed with HCl 5% (2 x 10 ml), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 ml) and brine. The organic layer was then dried and the volatiles were removed under vacuum.

The resulting crude was dissolved in THF (1 ml), followed by the introduction of TBAF (256 μ l, 0.256 mmol, 1 M in THF) and heated to the reflux temperature for 4 h. Then, the solvent was removed and the crude was purified by flash column chromatography (hexanes-EtOAc, 2:1) to afford compound **120** (12 mg, 0.034 mmol, 67% yield) as a colorless syrup.

Physical and spectroscopic data of **120**

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (dd, $J=8.0$ Hz, $J'=1.8$ Hz, 2H:H-Bz), 7.56 (t, $J=6.0$ Hz, 1H:H-Bz), 7.44 (q, $J=7.6$ Hz, 3H:2H-Bz,H-Bn), 7.21 (m, 4H:H-Bn), 5.36 (t br, $J=4.0$ Hz, 1H:H-3), 4.48 (m, $J_{\text{CH}_2(\text{Bn})}=13.4$ Hz, 2H:H-5,H-Bn), 4.40 (d, $J=13.4$ Hz, 1H:H-Bn), 3.54 (d, $J_{1',2}=8.1$ Hz, 2H:2H-1'), 2.36 (dt, $J_{4b,4a}=13.9$ Hz, $J_{4b,3}=J_{4b,5}=5.4$ Hz, 1H:H-4b), 2.05 (tdd, $J_{2,1}=J_{2,1'}=7.8$ Hz, $J_{2,3}=3.3$ Hz, $J_{2,1}=2.2$ Hz, 1H:H-2), 1.47 (tt, $J_{6,1}=J_{6,7b}=8.9$ Hz, $J_{6,5}=J_{6,7a}=5.6$ Hz, 1H:H-6), 1.11 (ddd, $J_{4a,4b}=13.9$ Hz, $J_{4a,5}=10.8$ Hz, $J_{4a,3}=1.5$ Hz, 1H:H-4a), 0.94 (m, 1H:H-1), 0.83 (td, $J_{7b,1}=J_{7b,6}=8.7$ Hz, $J_{7b,7a}=5.0$ Hz, 1H:H-7b), 0.37 (q, $J_{7a,1}=J_{7a,6}=J_{7a,7b}=5.2$ Hz, 1H:H-7a).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (C-Bz), 138.2 (C-Ar), 133.5/133.1 (C-Ar), 130.5/130.2 (C-Ar), 128.6/128.4 (C-Ar), 127.8/127.7 (C-Ar), 73.4 (C-Bn), 71.1 (C-1'), 71.0 (C-3), 64.2 (C-5), 39.7 (C-2), 32.5 (C-4), 17.6 (C-6), 13.9 (C-1), 8.8 (C-7).

COSY, dept135, HSQC, HMBC and NOESY experiments were recorded.

VII. Bibliografia

- ¹ Collier, L.; Oxford, J. *Human Virology*, Oxford University Press, 3rd Ed., 2006.
- ² Wagner, E. K.; Hewlett, M. J. *Basic Virology*, Blackwell Publishing, 2nd Ed., 2004.
- ³ (a) Hedge, N. R.; Maddur, M. S.; Kaveri, S. V.; Bayry, J. *Nature Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 615. (b) Moreira, D.; López-García, P. *Nature Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 306-311.
- ⁴ Holmes, E. C. *PLoS Biol.* **2007**, *5*, 2104-2105.
- ⁵ Flint, S. J.; Enquist, L. W.; Racaniello, V. R.; Skalka, A. M. *Principles of Virology*, ASM Press, 3rd Ed., 2008.
- ⁶ Arvin, A. M.; Greenberg, H. B. *Virology* **2006**, *344*, 240-249.
- ⁷ Lane, J. M. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2006**, *304*, 17-29.
- ⁸ (a) McCarthy, B. *Nature Biotech.* **2007**, *25*, 1390-1393. (b) De Clercq, E. *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 941.
- ⁹ FDA: Foods and Drugs Administration. És l'administració encarregada d'aprovar qualsevol medicament als Estats Units i el referent a nivell mundial.
- ¹⁰ EMEA: European Medicines Agency. És l'administració encarregada d'aprovar qualsevol medicament a nivell europeu.
- ¹¹ De Clercq, E. *Future Virol.* **2008**, *3*, 393-405.
- ¹² (a) Broder, S.; Gallo, R. C. *N. Engl. J. Med.* **1984**, *311*, 1292-1297. (b) Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dauguet, C.; Axler-Blin, C.; Vézinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. *Science* **1983**, *220*, 868-871.
- ¹³ Mehellou, Y.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 521-538.
- ¹⁴ (a) De Clercq, E. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 44-64. (b) Pauwels, R. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *4*, 437-446.
- ¹⁵ Baba, M.; Tanaka, H.; De Clercq, E.; Pauwels, R.; Balzarini, J.; Schols, D.; Nakashima, H.; Perno, C.-F.; Walker, R. T.; Miyasaka, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *165*, 1375-1381.
- ¹⁶ (a) Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Witmer, M. V.; Rowley, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5843-5855. (b) Pommier, Y.; Johnson, A. A.; Marchand, C. *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 236-248.
- ¹⁷ De Clercq, E. *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 1001-1018.
- ¹⁸ (a) Bragman, K. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1996**, *394*, 305-317. (b) Lea, A. P.; Faulds, D. *Drugs* **1996**, *52*, 541-546.
- ¹⁹ (a) Kim C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681-690. (b) Von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Van Phan, T.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, *363*, 418-423.
- ²⁰ Wild, C.; Greenwell, T.; Matthews, T. A. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **1993**, *9*, 1051-1053.
- ²¹ Dorr, P.; Westby, M.; Dobbs, S.; Wood, A.; Perros, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4721-4732.
- ²² (a) Wintermeyer, S. M.; Nahata, M. C. *Ann. Pharmacother.* **1995**, *29*, 299-310. (b) Douglas, R. C. Jr. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *322*, 443-450.

- ²³ (a) Nistal-Villán, E.; García-Sastre, A. *Nature Med.* **2009**, *15*, 1253. (b) Massari, S.; Daelemans, D.; Barreca, M. L.; Knezevich, A.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Marcello, A.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 641-648. (c) Furuta, Y.; Takahashi, K.; Shiraki, K.; Sakamoto, K.; Smee, D.; Barnard, D.; Gowen, B.; Julander, J.; Morrey, J. *Antiviral Research*, **2009**, *82*, 95-102. (d) Chen, T.-C.; Weng, K.-F.; Chang, S.-C.; Lin, J.-Y.; Huang, P.-N.; Shih, S.-R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 1169-1173.
- ²⁴ (a) Richman, D.; Margolis, D.; Delaney, M.; Greene, W.; Hazuda, D.; Pomerantz, R. *Science* **2009**, *323*, 1304-1307. (b) Marcello, A. *Retrovirology* **2006**, *3*, 1-7.
- ²⁵ De Clercq, E. *J. Clin. Virol.* **2004**, *30*, 115-133.
- ²⁶ Ambdós guanyadors del Premi Nobel de Medicina l'any 1988.
- ²⁷ (a) Clarke, D. A.; Philips, F. S.; Sternberg, S. S.; Stock, C.; Elion, G. B.; Hitchings, G. H. *Cancer Res.* **1953**, *13*, 593-604. (b) Elion, G. B.; Hitchings, G. H.; Vanderwerff, H. J. *Biol. Chem.* **1951**, *192*, 505-518.
- ²⁸ Elion, G. B.; Furman, P. A.; de Miranda, P.; Beauchamp, L.; Schaeffer, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1977**, *74*, 5716-5720.
- ²⁹ Kaufman, H. E. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1962**, *109*, 251-252.
- ³⁰ Kaufman, H. E.; Heidelberger, C. *Science* **1964**, *145*, 585-586.
- ³¹ Smith, K. O.; Galloway, K. S.; Kennel, W. L.; Ogilvie, K. K.; Radatus, B. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *22*, 55-61.
- ³² Harnden, M. R.; Jarvest, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4265-4268.
- ³³ De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P.; Barr, P. J.; Jones, A. S.; Walker, R. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1979**, *76*, 2947.
- ³⁴ Snoeck, R.; Sakuma, T.; De Clercq, E.; Rosenberg, I.; Holy, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1839-1844.
- ³⁵ Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St.Clair, M. M.; Lehrman, S. N.; Galb, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 7096-7100.
- ³⁶ Mitsuya, H.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, *83*, 1911-1915.
- ³⁷ Lin, T.-S.; Schinazi, R. F.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2713-2718.
- ³⁸ Yarchoan, R.; Mitsuya, H.; Thomas, R.; Pluda, J. M., Broder, S. *Science* **1989**, *246*, 412-415.
- ³⁹ Schinazi, R. F.; Chu, C. K.; Peck, A.; McMillan, A.; Mathis, R.; Cannon, D.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Choi, E. B.; Ycola, S.; Liotta, S. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 672-676,
- ⁴⁰ Gosselin, G.; Schinazi, R. F.; Sommadossi, J. P.; Mathé, C.; Bergogne, M. C.; Aubertin, A. M.; Kirn, A.; Imbach, J. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1292-1297.
- ⁴¹ Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B.; Miller, W. H.; St.Clair, M. H.; Boone, L. R.; Tisdale, M.; Parry, N. R.; Reardon, J. E.; Dornsife, R. E.; Averett, D. R.; Krenitsky, T. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1082-1093.
- ⁴² Thomar, H.; Balzarini, J.; Holy, A.; Jindrich, J.; Rosenberg, I.; Debyser, Z.; Desmyter, J.; De Clercq, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 2540-2544.
- ⁴³ Bryant, M. L.; Bridges, E. G.; Placidi, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 229-235.

- ⁴⁴ Innaimo, S. F.; Seifer, M.; Bisacchi, G. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1444-1448.
- ⁴⁵ Lin, J. C.; De Clercq, E.; Pagano, J. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1431-1433.
- ⁴⁶ Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Khare, G. P.; Allen, L. B.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K. *Science* **1972**, *177*, 705-706.
- ⁴⁷ (a) Cihlar, T.; Ray, A. S. *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 39-58. (b) Liao, X.; Butora, G.; Olsen, D.; Carroll, S.; McMasters, D.; Leone, J. F.; Stahlhut, M.; Doss, G.; Yang, L.; MacCoss, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4149-4152.
- ⁴⁸ (a) Lech-Maranda, E.; Korycka, A.; Robak, T. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 805-812. (b) Galmarini, C. M.; Mackey, J. R.; Dumontet, C. *Lancet Oncol.* **2002**, *3*, 415-424.
- ⁴⁹ (a) De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2005**, *67*, 56-75. (b) De Clercq, E.; Neyts, J. *Rev. Med. Virol.* **2004**, *14*, 289-300.
- ⁵⁰ En el cas dels anàlegs de nucleòsids anticancerígens, hi ha més d'un mecanisme d'acció involucrat (Ewald, B.; Sampath, D.; Plunkett, W. *Oncogene* **2008**, *27*, 6522-6537) i tots diferents respecte del mecanisme d'acció antivíric.
- ⁵¹ Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mitzuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255-271.
- ⁵² Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujimo, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 3359-3366.
- ⁵³ El mecanisme d'acció és a través de la inhibició de l'enzim cel·lular (S)-adenosilhomocisteina hidrolasa (SAH). De Clercq, E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1395-1415.
- ⁵⁴ Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Chamlland, R.; Earl, R.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611-10670.
- ⁵⁵ (a) Zhu, Z.-F. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2000**, *19*, 651-690. (b) Wachtmeister, J.; Classon, B.; Samuelsson, B.; Kvarnström, I. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1861-1872.
- ⁵⁶ Sekiyama, T.; Hatsuya, S.; Tanaka, Y.; Uchiyama, M.; Ono, N.; Iwayama, S.; Oikawa, M.; Suzuki, K.; Okunishi, M.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284-1298.
- ⁵⁷ Norberk, D. W.; Kern, E.; Hiyashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hardy, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281-1285.
- ⁵⁸ Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17-21.
- ⁵⁹ Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229-9272 i referències citades en ell.
- ⁶⁰ Wang, J.; Froeyen, M.; Herdewijn, P. *Adv. Antivir. Drug Design* **2004**, *4*, 119-145.
- ⁶¹ (a) Schaeffer, H. J.; Goodse, D. D.; Liu, G. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 1510-1515. (b) Schaeffer, H. J.; Maratha, S.; Alks, V. *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 1368-1370.
- ⁶² (a) Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1363-1365. (b) Maurinsh, Y.; Rosemeyer, H.; Esnouf, R.; Medvedovici, A.; Wang, J.; Ceulemans, G.; Lescrinier, E.; Hendrix, C.; Busson, R.; Sandra, P.; Seela, F.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2139-2150. (c) Maurinsh, Y.; Schraml, J.; De Winter, H.; Blaton, N.; Peeters, O.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; De Clercq, E.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2861-2871. (d) Mikhailov, S. N.; Blaton, N.; Rozenski, J.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 867-878. (e) Calvani, F.; Macchia, M.; Rossello, A.

- Gismondo, M. R.; Drago, L.; Fassina, M. C.; Cistermino, M.; Domiano, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2567-2572. (f) Halazy, S.; Kenny, M.; Dulworth, J.; Eggenpiller, A. *Nucleosides Nucleotides* **1992**, *11*, 1595-1606.
- ⁶³ (a) Wang, J.; Viña, D.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem* **2003**, *68*, 4499-4505. (b) Herdewijn, P.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1591-1597. (c) Wang, J.; Froyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736 - 745.; (d) Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 7820-7827.
- ⁶⁴ (a) Altona, C., Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205-8212. (b) Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6644-6647, i referències allà citades.
- ⁶⁵ Herdewijn, P. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 317-321.
- ⁶⁶ (a) Pérez-Pérez, M.-J.; Rozenski, J.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1531-1537. (b) Arango, J. H.; Geer, A.; Rodríguez, J.; Young, P. E.; Scheiner, P. *Nucleosides Nucleotides* **1993**, *12*, 773-784. (c) Ramesh, K.; Wolfe, M. S.; Lee, Y.; Velde, D. V.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5861-5868.
- ⁶⁷ Rosenquist, A.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem* **1996**, *61*, 6282-6288.
- ⁶⁸ (a) Olivo, H. F.; Yu, J. X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, *3*, 391-392. (b) Katagiri, N.; Ito, Y.; Shiraishi, T.; Maruyama, T.; Sato, Y.; Kaneko, C. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 631-647. (c) Konkel, M.; Vince, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 799-808.
- ⁶⁹ (a) Gu, P.; Griebel, C.; Van Aerschot, A.; Rozenski, J.; Busson, R.; Gais, H.-J.; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2111-2123. (b) Wang, J.; Morral, J.; Hendrix, C.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8478-8482.
- ⁷⁰ Virgen, S.; Nauwelaerts, K.; Wang, J.; Van Aerschot, A.; Lagoja, I.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4591-4597.
- ⁷¹ Horváth, A.; Ruttens, B.; Herdewijn, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3621-3623.
- ⁷² (a) Wang, P.; Gullen, B.; Newton, M. G.; Cheng, Y. C.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3390-3399. (b) Herdewijn, P. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 235-242. (c) Schinazi, R. F.; Chu, C. K.; Peck, A.; McMillan, A.; Mathis, R.; Cannon, D.; Jeong, L.-S.; Beach, J. W.; Choi, W.-B.; Yeola, S.; Liotta, D. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 672-676.
- ⁷³ Alibés, R.; Álvarez-Larena, A.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T.; Rustullet, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 491-494.
- ⁷⁴ Ramon Flores. *Tesi Doctoral*, UAB, **2008**.
- ⁷⁵ Flores, R.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6912-6917.
- ⁷⁶ Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827-2830.
- ⁷⁷ Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3077-3080.
- ⁷⁸ Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.
- ⁷⁹ Bardají, G. G.; Cantó, M.; Alibés, R.; Bayón, P.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7657-7662.
- ⁸⁰ Alibés, R.; Busqué, F.; Bardají, G. G.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2632-2636.

- ⁸¹ Seley-Radtke, K. L.; Sunkara, N. K. *Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids* **2009**, *28*, 633-641.
- ⁸² Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 4th Ed., 2007.
- ⁸³ (a) Magdiak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1430. (b) Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 477-511.
- ⁸⁴ (a) Wang, Z.-M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302-8303. (b) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lübben, D.; Manoury, E.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585-4588.
- ⁸⁵ Konolpelski, J. P.; Deng, H.; Schiemann, K.; Keane, J. M.; Olmstead, M. M. *Synlett* **1998**, 1105-1107.
- ⁸⁶ Boyer, F.; Prangé, T.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1153-1159.
- ⁸⁷ Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.
- ⁸⁸ (a) Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2576-2578. (b) Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Org. Synth.* **1963**, *IV*, 162.
- ⁸⁹ (a) Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hirió, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887-4902. (b) Trost, B. M.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6840-6842.
- ⁹⁰ (a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813-5815. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- ⁹¹ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.
- ⁹² Mukaiyama, T.; Matsuo, J.-L.; Kitagawa, H. *Chem. Lett.* **2000**, 1250-1251.
- ⁹³ (a) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L.; Montagnon, T.; Harrison, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996-1000. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993-996.
- ⁹⁴ Matsuo, J.; Iida, D.; Tatani, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 223-234.
- ⁹⁵ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- ⁹⁶ Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- ⁹⁷ (a) Danishefsky, S. J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604. (b) Jones, A. B.; Yamaguchi, M.; Patten, A.; Danishefsky, S. J.; Ragan, J. A.; Smith, D. B.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 17-19.
- ⁹⁸ (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012, i referències citades en ell. (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- ⁹⁹ (a) Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. (b) Corey, E. J.; Kigoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5025-5028.
- ¹⁰⁰ Moore, J. C.; Pollard, D. J.; Kosjek, B.; Devine, P. N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1412-1419.
- ¹⁰¹ Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- ¹⁰² (a) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300-1308. (b) Gladiani, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236. (c) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739. (d) Noyori, R.;

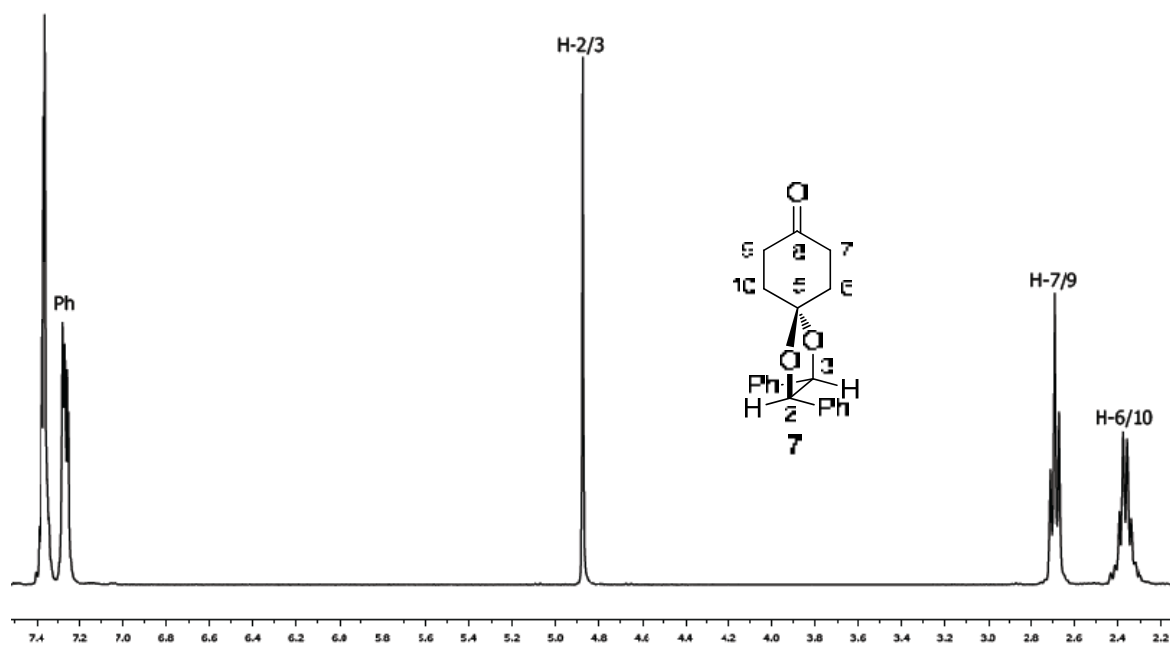
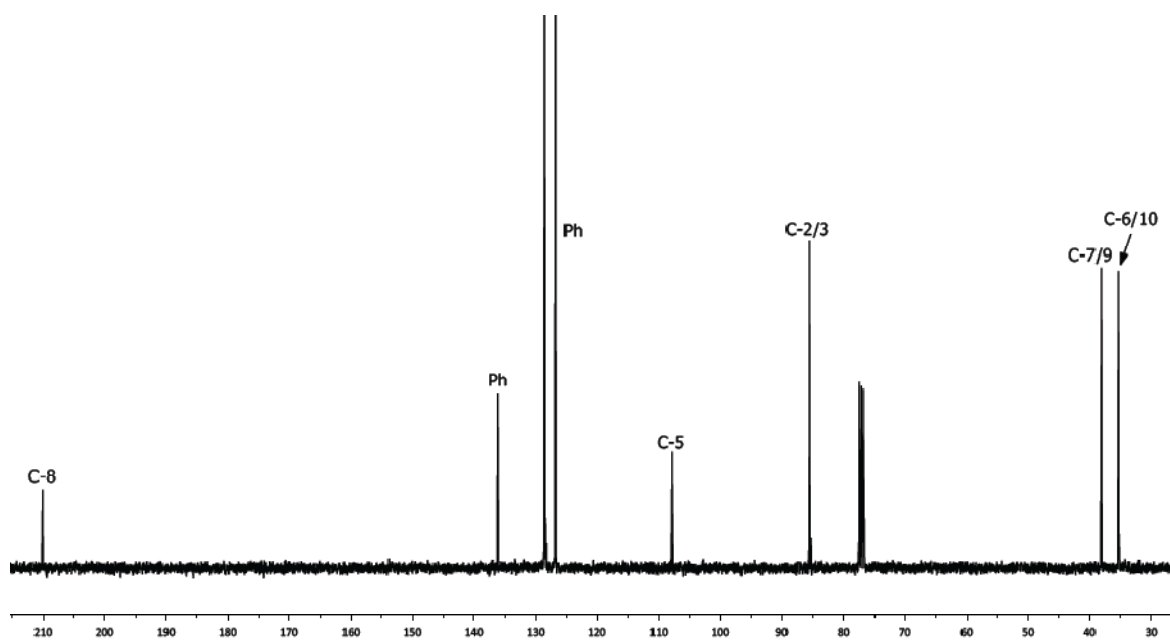
- Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102. (e) Fijii, A.; Hashiguchi, S.; Nobuyuki, U.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- ¹⁰³ Peach, P.; Cross, D.; Kenny, J.; Mann, I.; Houson, I.; Campbell, L.; Walsgrove, T.; Wills, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1864-1876.
- ¹⁰⁴ Kirkham, J. E.; Courtney, T. D.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219-7232.
- ¹⁰⁵ Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864-1880.
- ¹⁰⁶ Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1773-1780.
- ¹⁰⁷ (a) O'Byrne, A.; Murray, C.; Keegan, D.; Palacio, C.; Evans, P.; Morgan, B. S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 539-545. b) Dickmeiss, G.; De Sio, V.; Udmark, J.; Poulsen, T. B.; Marcos, V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6650-6653. (c) Bayón, P.; Marjanet, G.; Toribio, G.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3486-3491. (d) Nising, C. F.; Ohnemüller, U. K.; Bräse, S. *Synthesis* **2006**, 2643-2645. (e) Bickley, J. F.; Evans, P.; Meek, A.; Morgan, B. S.; Roberts, S. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 355-362. (f) Staben, S. T.; Linghu, X.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658-12659. (g) Fudickar, W.; Vorndran, K.; Linker, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10639-10646. (h) Morgan, B. S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2807-2809. (i) Demir, A. S.; Sesenoglu, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2021-2023. (j) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1494-1496. (k) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473-4483. (l) Witschel M. C.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **1997**, 107-112. (m) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.-J.; matsumura, K.; Irakiya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 288-290. (n) Gebauer, O.; Brückner, R. *Liebigs Ann.* **1996**, 1559-1563. (o) Marchand, A. P.; Xing, D.; Wang, Y.; Bott, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2709-2714. (p) Chang, S.; Heid, R. M.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 669-672. (q) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665. (r) Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Garrido, M.; Ruiz, M. P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6653-6656. (s) Audia, J. E.; Boisvert L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738-3740. (t) Trost, B. M.; Romero, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.
- ¹⁰⁸ Kerr, W. J.; McLaughlin, M.; Morrison, A.; Pauson, P. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2945-2948.
- ¹⁰⁹ (a) Barral, K.; Courcambeck, J.; Pèpe, G.; Balzarini, J.; Neyts, J.; De Clercq, E.; Camplo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 450-456. (b) Wang, J.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Soeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736-745.
- ¹¹⁰ (a) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875-1916. (b) Trost, B.M.; Madsen, R.; Guile, S. D.; Brown, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5947-5956.
- ¹¹¹ Schaeffer, H. J.; Vince, R. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 15-20.
- ¹¹² Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E.; Terán, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 473-478.
- ¹¹³ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- ¹¹⁴ Reviews: (a) Swamy, K. C.; Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. (b) But, T. Y.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340-1355.
- ¹¹⁵ Frieden, M.; Giraud, M.; Reese, C. B.; Song, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2827-2832.

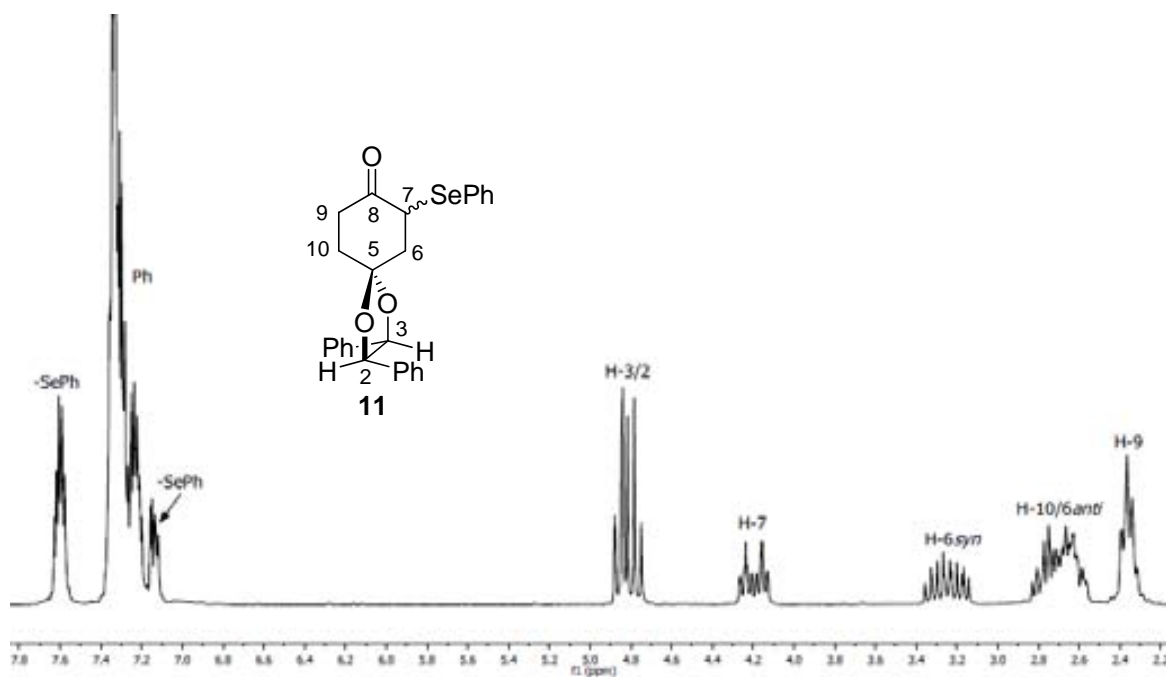
- 116 Jin, Y.-H.; Peng, L.; Wang, J.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9012-9018.
- 117 Mévellec, L.; Huet, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5797-5812.
- 118 Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.
- 119 Kiankarimi, M.; Lowe, R.; McCarthy, J. R.; Whitten, J. P. *Tetrahedron* **1999**, *40*, 4497-4500.
- 120 Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B.; Corral, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5069-5072.
- 121 Jin, Y.-H.; Peng, L.; Wang, J.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9012-9018.
- 122 (a) Trost, B. M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615-2649. (b) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: Nova York, 1980.
- 123 (a) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813-5817. (b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- 124 Sònia Rodríguez. *Tesi Doctoral*. UAB. **2000**.
- 125 Gautier, E. C.; Graham, A. E.; Mckillop, A.; Standen, S. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1881-1884.
- 126 (a) Wang, J.; Jin, Y.; Rapp, K.; Bennett, M.; Schinazi, R.; Chu, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3736-3748. (b) Gunaga, P.; Baba, M.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3208-3211.
- 127 (a) Ugliardo, E.; Lantano, B.; Moltrasio, G.; Moglioni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1848-1853. (b) García, M.; Caamaro, O.; Fernández, F.; García-Mena, X.; Pérez-Castro, I. *Synthesis* **2006**, 3967-3972.
- 128 (a) Hong, J. K.; Kim, S.-Y.; Oh, C.-H.; Yoo, K. H.; Cho, J.-H. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2006**, *25*, 341-350. (b) Moon, H. R.; Kim, K. R.; Kim, B. T.; Hwang, K. J.; Chun, M. W.; Jeong, L. S. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, *24*, 709-711.
- 129 Ciro, S.; Rubio, C.; Estieu-Gionnet, K.; Latxague, L.; Deleris, G.; Bareille, R.; Amedee, J.; Baquey, C. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 341-347.
- 130 Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3117-3122.
- 131 (a) Gais, H.-J.; Hetzer, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2904-2915. (b) Gais, H.-J.; Bondarev, O.; Hetzer, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6279-6283.
- 132 Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Piva, O. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7874-7878.
- 133 Manetti, F.; Este, J. A.; Clotet-Codina, I.; Armand-Urgón, M.; Maga, G.; Crespan, E.; Cancio, R.; Mugnami, C.; Bernardini, C.; Togninelli, A.; Carmi, C.; Alongi, M.; Petricci, E.; Massa, S.; Corelli, F.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8000-8008.
- 134 Este, J.; Cabrera, C.; De Clercq, E.; Stryf, S.; Van Damme, J.; Bridger, G.; Skerlj, R. T.; Abrams, M. J.; Henson, G.; Gutierrez, A.; Clotet, B.; Schols, D. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55*, 67-73.
- 135 (a) Ludek, O. R.; Schroeder, G. K.; Liao, C.; Russ, P. L.; Wolfenden, R.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6212-6223. (b) Monn, H. R.; Ford, H.; Marquez, V. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3793-3796.
- 136 (a) Marquez, V. E.; Comin, M. J. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, *26*, 585-588. (b) Moon, H. R.; Kim, H. O.; Chun, M. W.; Jeong, L. S.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4733-4741. (c) Maurinsh, Y.; Schraml, J.; De Winter, H.; Blaron, N.;

- Peeters, O.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; De Clercq, E.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2861-2871.
- ¹³⁷ (a) Marquez, V. E.; Schroeder, G. K.; Ludek, O. R.; Siddiqui, M. A.; Ezzitouni, A.; Wolfenden, R. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2009**, *28*, 614-632. (b) Melman, A.; Wang, B.; Bhalchandra, V. J.; Gao, Z.-G.; de Castro, S.; Heller, C. L.; Kim, S.-K.; Jeong, L. S.; Jacobson, K. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8546-8556. (c) Comin, M. J.; Agbaria, R.; Ben-Kasus, T.; Huleihel, M.; Liao, C.; Sun, G.; Nicklaus, M. C.; Deschamps, J. R.; Parrish, D. A.; Marquez, V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6216-6222. (d) Choi, Y.; Sun, G.; George, C.; Nicklaus, M. C.; Kelley, J. A.; Marquez, V. E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2003**, *22*, 2077-2091. (e) Marquez, V. E.; Siddiqui, M. A.; Ezzitouni, A.; Russ, P.; Wang, J.; Wagner, R. W.; Matteucci, M. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3739-3747.
- ¹³⁸ (a) Russ, P. L.; Gonzalez-Moa, M. J.; Vu, B. C.; Sigano, D. M.; Kelley, J. A.; Lai, C. C.; Deschamps, J. R.; Hughes, S. H.; Marquez, V. E. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1354-1363. (b) Comin, M. J.; Vu, B. C.; Boyer, P. L.; Liao, C.; Hughes, S. H.; Marquez, V. E. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1129-1134. (c) Joshi, B. V.; Moon, H. R.; Fettingner, J. C.; Marquez, V. E.; Jacobson, K. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 439-447. (d) Marquez, V. E.; Choi, Y.; Comin, M. J.; Russ, P.; George, C.; Heleihel, M.; Benkasus, T.; Agbaria, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15145-15150. (e) Marquez, V. E.; Ezzitouni, E.; Russ, P.; Siddiqui, M. A.; Ford, H.; Feldman, R. J.; Mitsuya, H.; George, C. C.; Barchi, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2780-2789.
- ¹³⁹ La numeració seguida és la utilitzada en els nucleòsids, on el número 1 és aquell que suporta la base nitrogenada. Únicament quan es comentin assignacions espectroscòpiques, s'utilitzarà la numeració IUPAC.
- ¹⁴⁰ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050 i referències citades en ell.
- ¹⁴¹ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.
- ¹⁴² Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324.
- ¹⁴³ Mash, E. A.; Hemperly, S. B.; Nelson, K. A.; Heidt, P. C.; Van Deusen, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2045-2055.
- ¹⁴⁴ (a) Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R.; Al-Rashid, Z.; Ko, C.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069-4072. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3353-3354.
- ¹⁴⁵ (a) Charette, A.; Lacasse, M.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3351-3353. (b) Yang, Z.; Lorenz, J. C.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621-8624.
- ¹⁴⁶ Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3942-3944.
- ¹⁴⁷ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989-8999.
- ¹⁴⁸ Sun, J.; Dong, Y.; Cao, L.; Wang, X.; Wang, S.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932-8934.
- ¹⁴⁹ Eash, K. J.; Pulia, M. S.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8399-8401.
- ¹⁵⁰ Gregg, B.; Golden, K.; Quinn, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5890-5893.
- ¹⁵¹ (a) Selander, N.; Kipke, A.; Sebelius, S.; Szabó, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13723-13731. (b) Selander, N.; Sebelius, S.; Estay, C.; Szabó, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4084-4087.

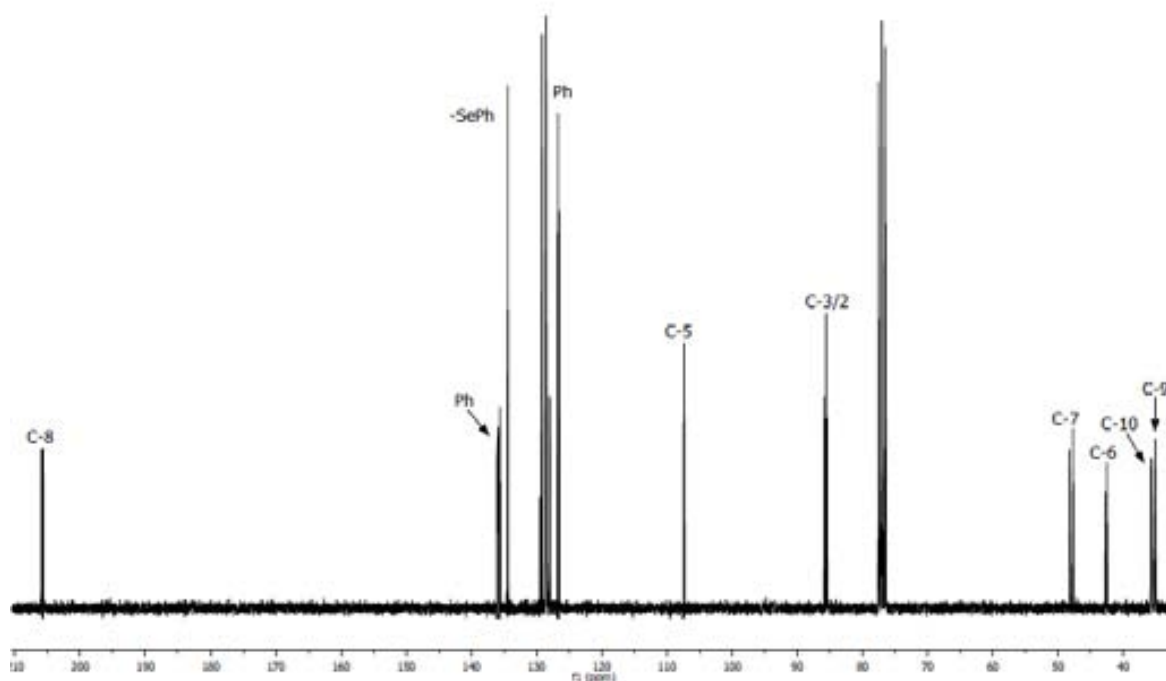
- ¹⁵² Yao, Q.; Kinney, E. P.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2997-2999.
- ¹⁵³ Deguest, G.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165-1167.
- ¹⁵⁴ (a) Allin, S. M.; Duffy, L. J.; Page, P. B.; McKee, V.; McKenzie, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4711-4714. (b) O'Neill, P. M.; Rawe, S. L.; Borstnik, K.; Miller, A.; Ward, S. A.; Bray, P. G.; Davies, J.; Oh, C. O.; Posner, G. H. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 2048-2054.
- ¹⁵⁵ Brown, H. C.; Liotta, R.; Kramer, G. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1058-1063.
- ¹⁵⁶ Sugimura, T.; Nishida, F.; Tei, T.; Morisawa, A.; Tai, A.; Okuyama, T. *Chem. Commun.* **2001**, 2180-2181.
- ¹⁵⁷ (a) Nozawa, M.; Suka, Y.; Hagiwara, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1365-1368. (b) Zhu, C.; Pingping, T.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5872-5873. (c) Kurzchalia, T.; Knölker, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3687-3706. (d) Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319-4322.
- ¹⁵⁸ (a) Neisius, M.; Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3218-3227. (b) Skropeta, D.; Schmidt, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 265-273. (c) Davis, F. A.; Chen, B. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.
- ¹⁵⁹ (a) Pardeshi, S.; Ward, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1071-1076. (b) Engqvist, M.; Casas, J.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2053-2057. (c) Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245.
- ¹⁶⁰ Cavil, G.; Solomon, D. *J. Chem. Soc.* **1955**, 4426-4429.
- ¹⁶¹ (a) Marcos, I. S.; Castaneda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815-8829. (b) Tanyeli, C.; Turkut, E.; Akhmedov, M. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1729-1733. (c) Watanabe, H.; Bando, M.; Kido, M.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9755-9776. (d) Snider, B.; Han, L.; Xie, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6978-6984.
- ¹⁶² (a) Ko, K.-S.; Zea, C.; Pohl, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13188-13189. (b) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- ¹⁶³ (a) Uttaro, J.-P.; Audran, G.; Monti, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3484-3489. (b) Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6576-6583. (c) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-5528.
- ¹⁶⁴ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2566-2571.
- ¹⁶⁵ Ra, C. S.; Park, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1099-1102.
- ¹⁶⁶ Sasaki, K.; Minowa, N.; Kuzuhara, H.; Nishiyama, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4900-4911.
- ¹⁶⁷ (a) Zhou, G.-J.; Xu, P.-X.; Ye, Y.; Zhao, Y.-F. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 546-548. (b) Gottfried, A. C.; Wang, J.; Wilson E. E.; Beck, L. W.; Banaszak, M. M.; Kampf, J. W. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7665-7670. (c) Watanabe, N.; Uemura, S.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2500-2502.

***VIII. Recull dels espectres
d'¹H-RMN i de ¹³C-RMN
més significatius***

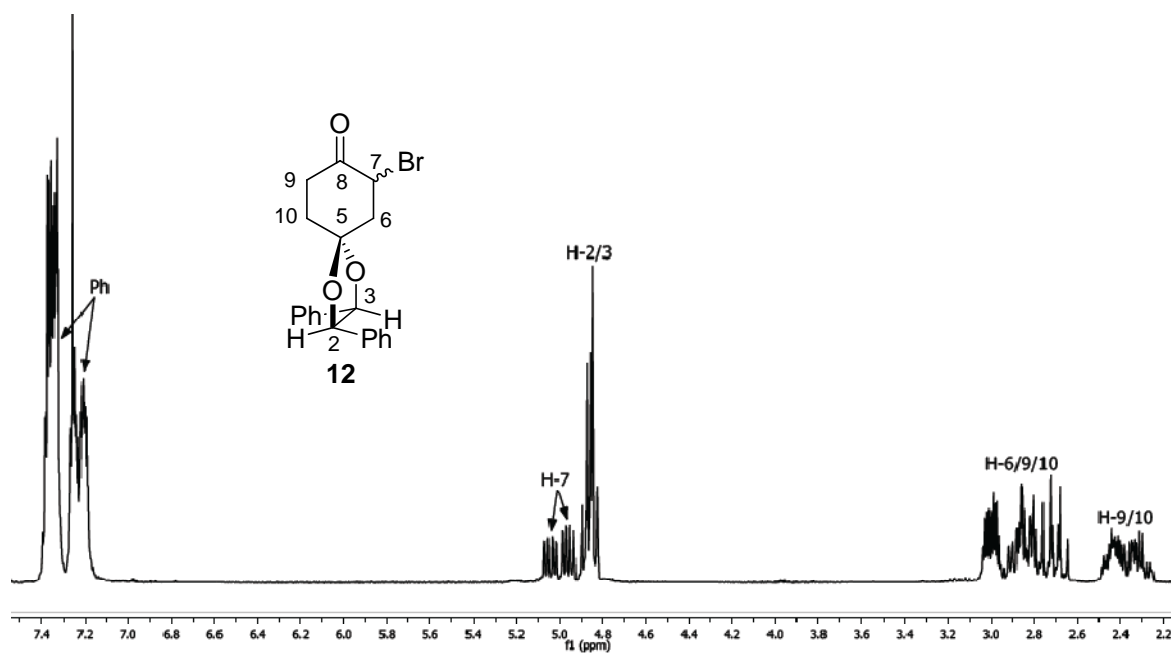
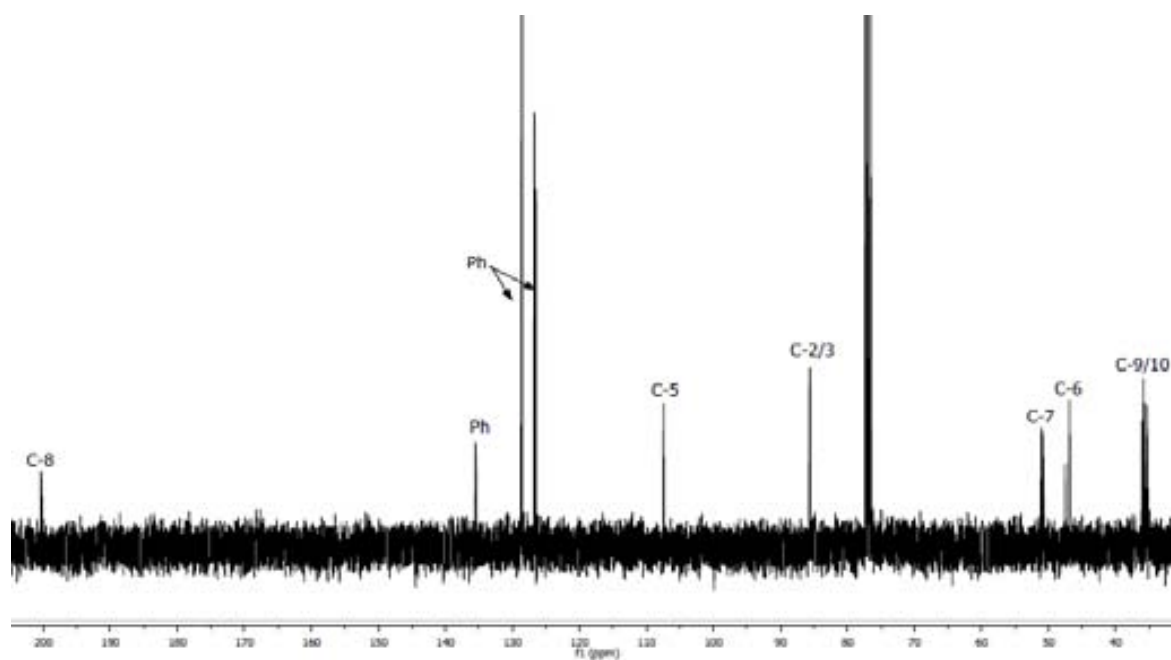
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **7** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **7**

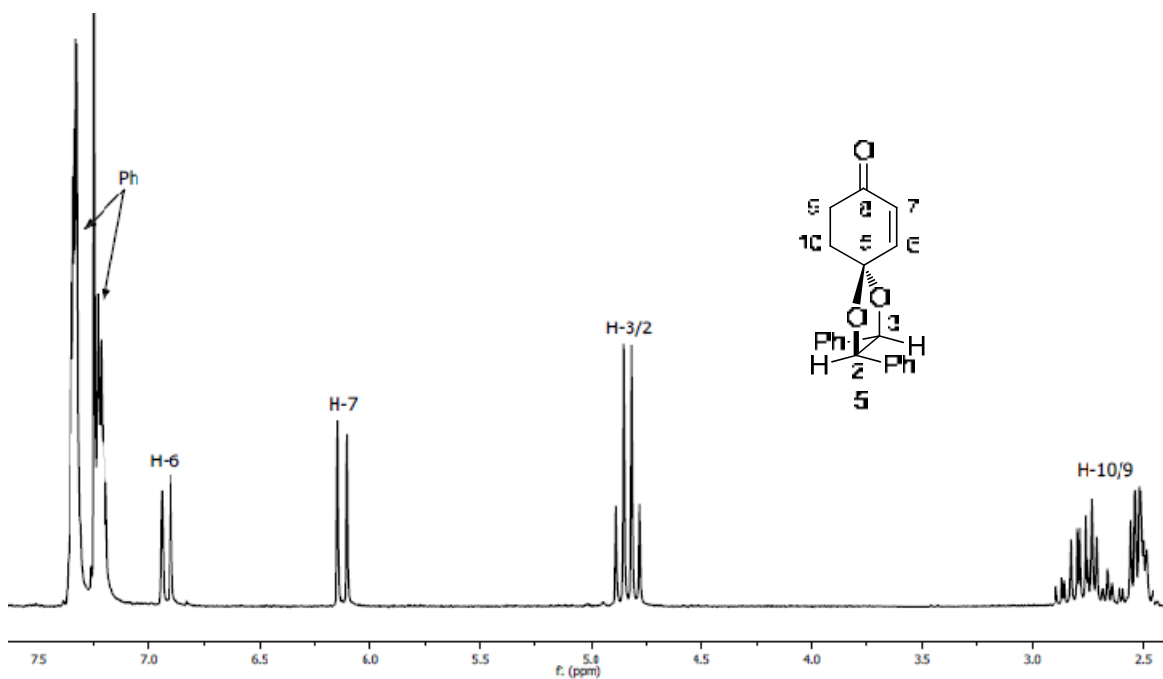


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 360 MHz) de **11**

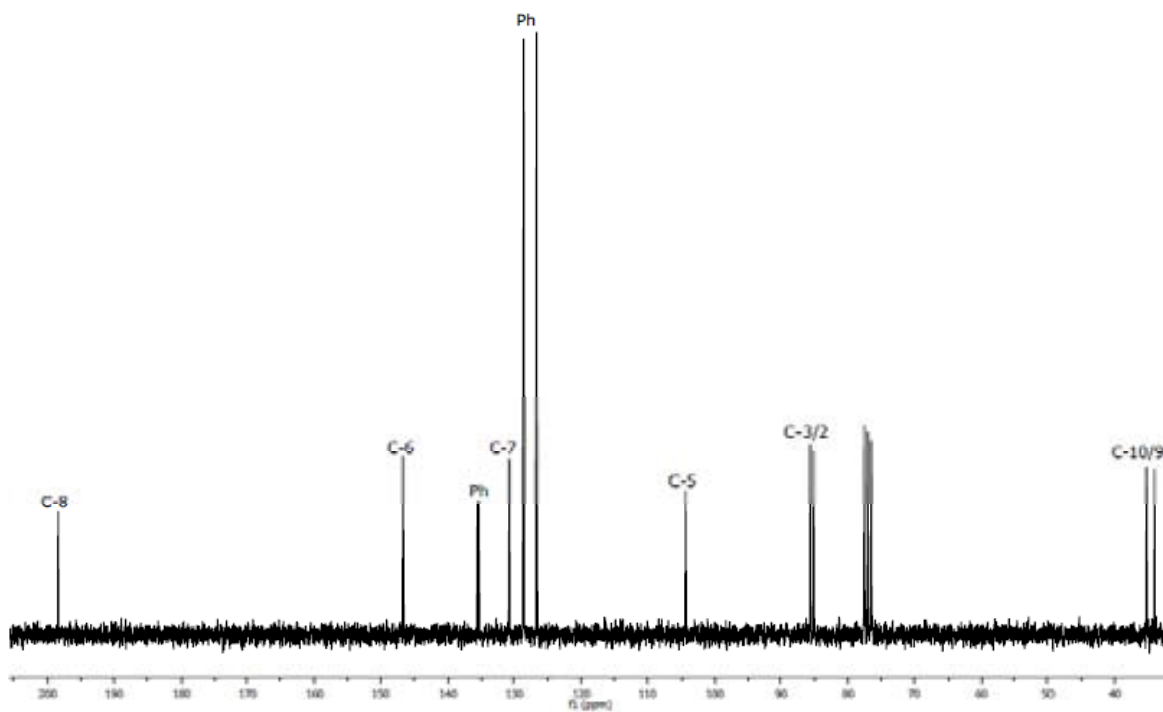


$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 90 MHz) de **11**

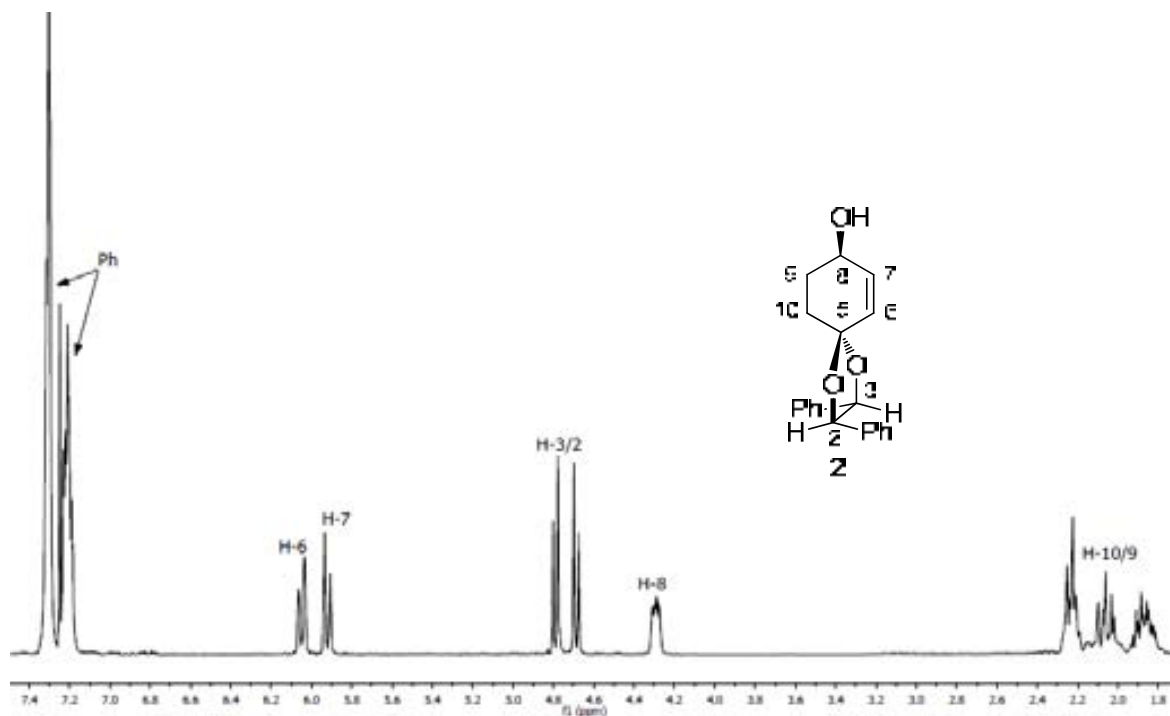
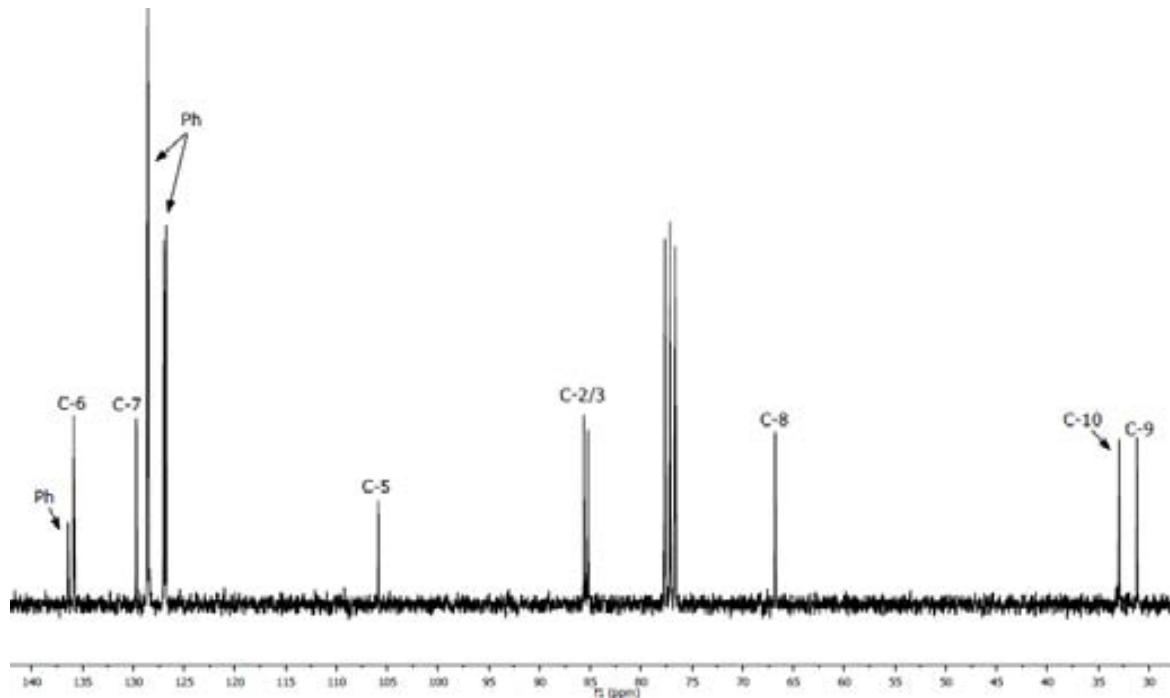
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de **12** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) de **12**

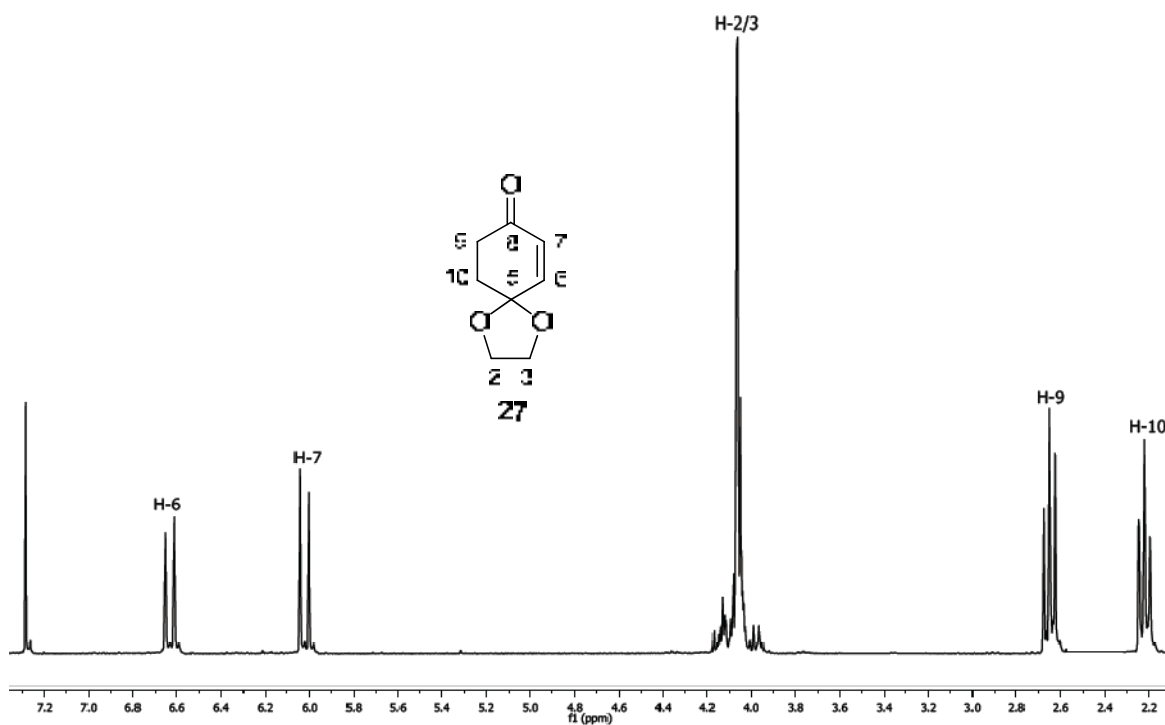


^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **5**

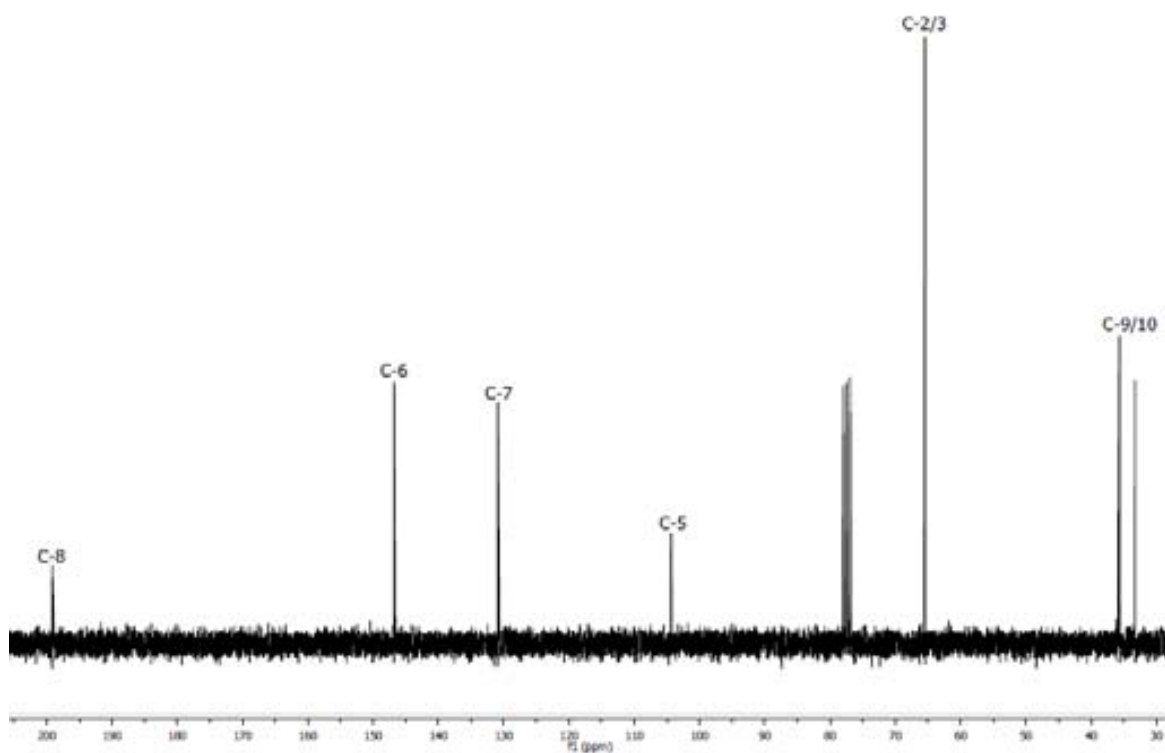


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **5**

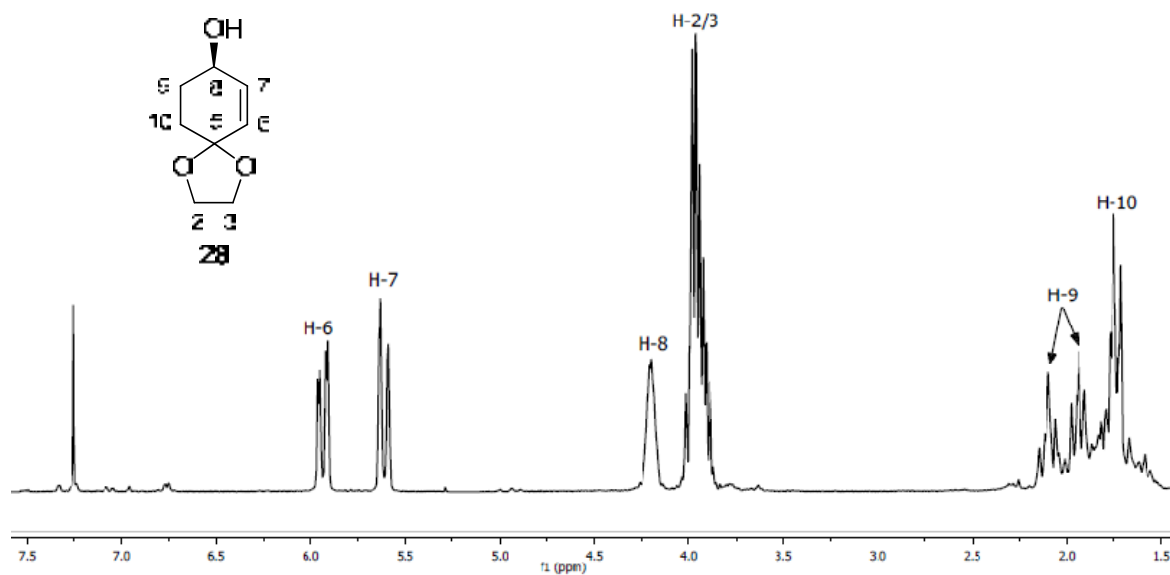
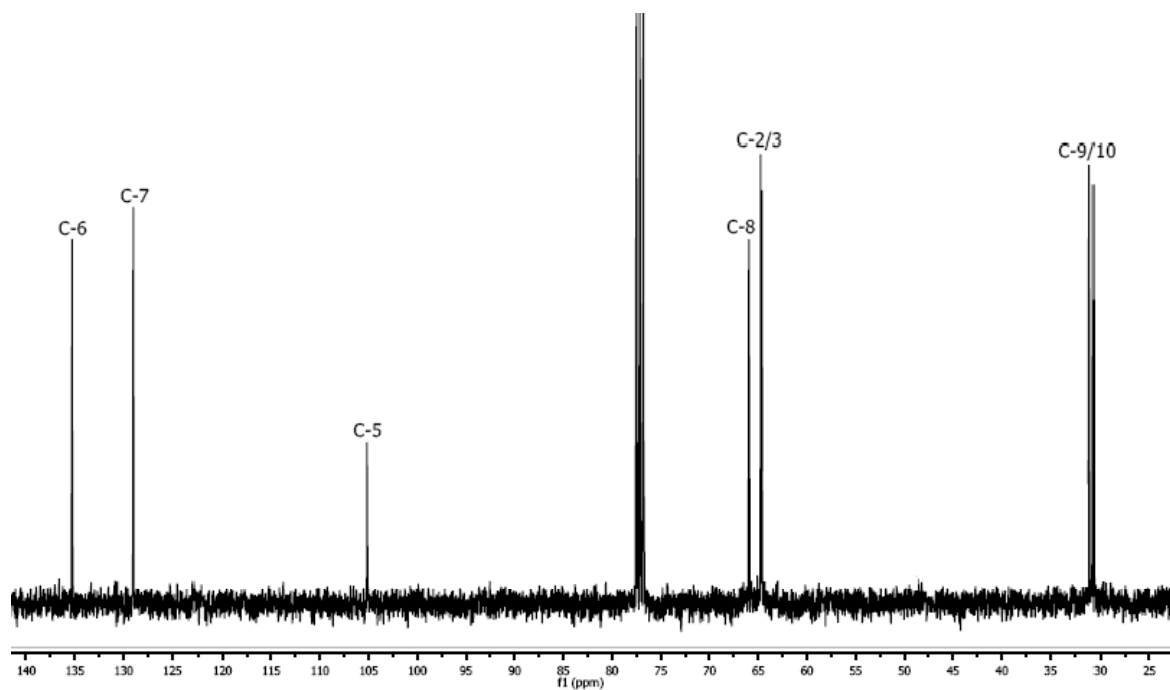
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) de **2** $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) de **2**

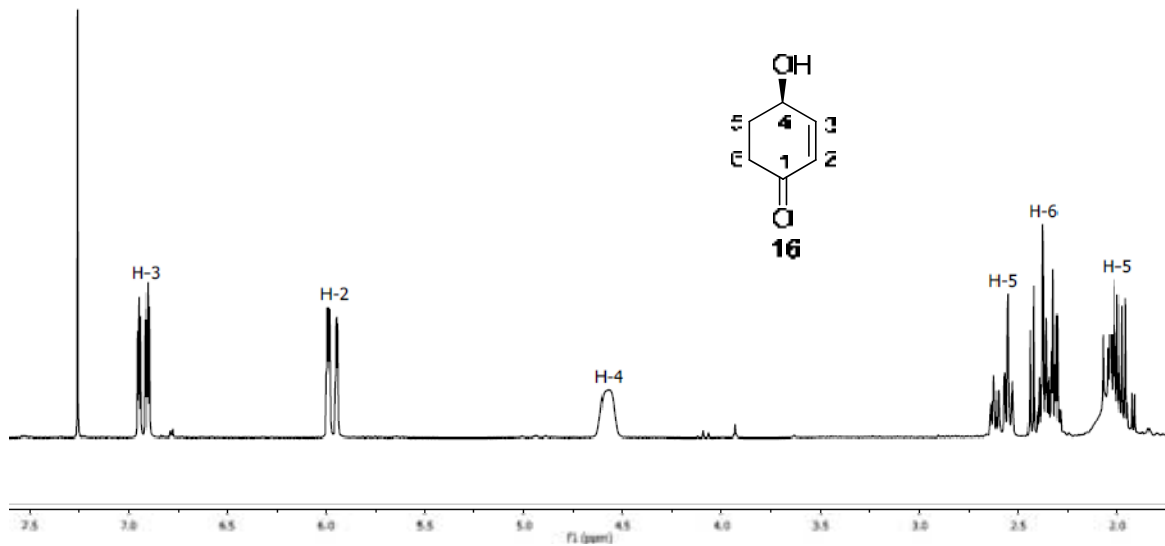


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 360 MHz) de **27**

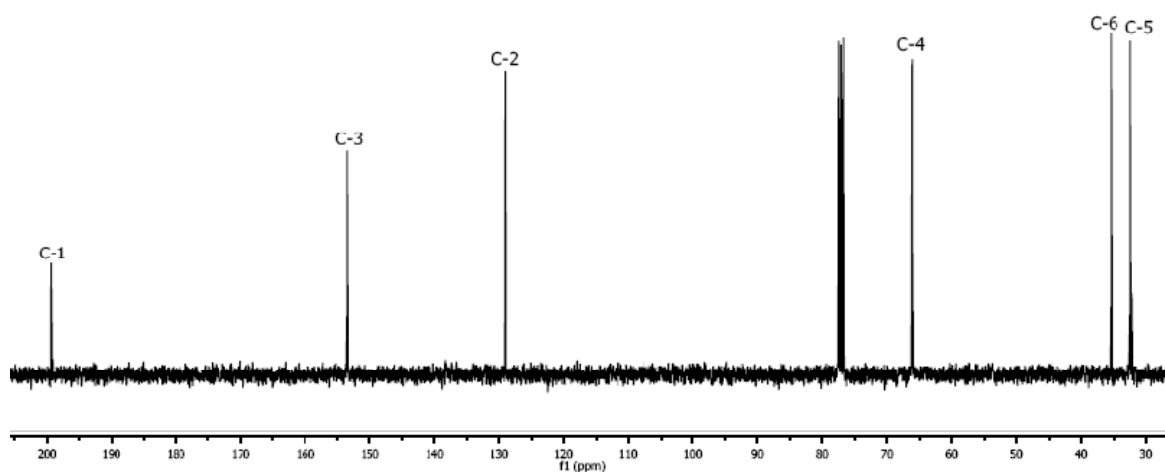


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 90 MHz) de **27**

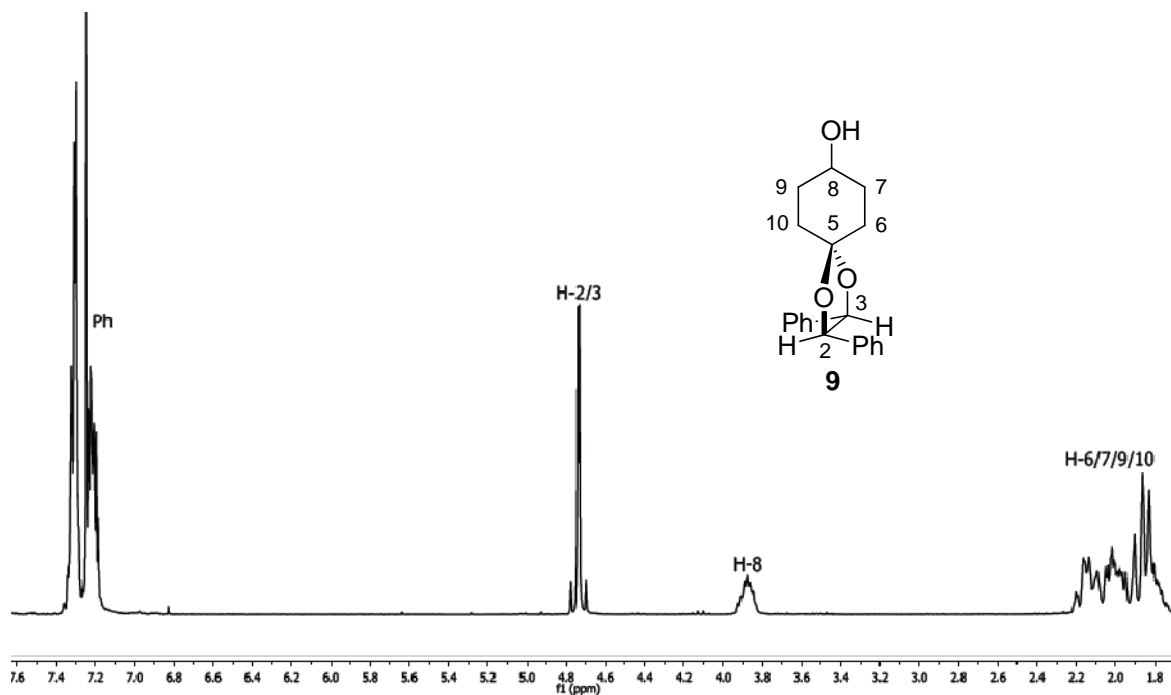
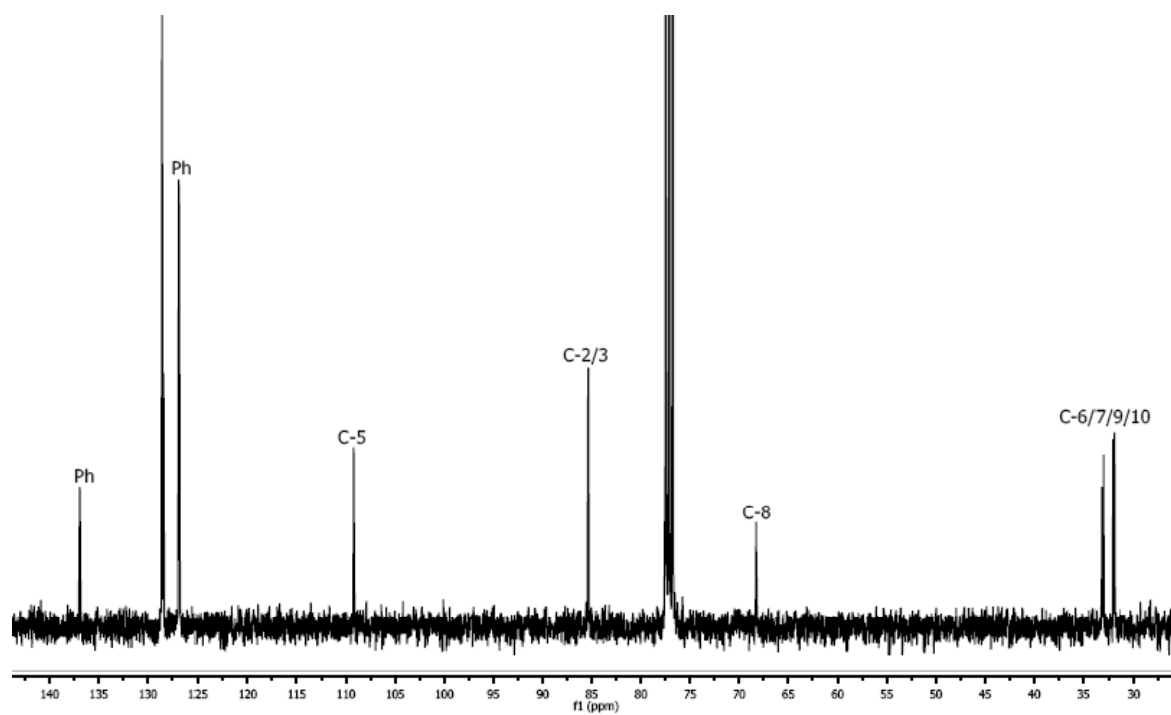
¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) de **28**¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) de **28**

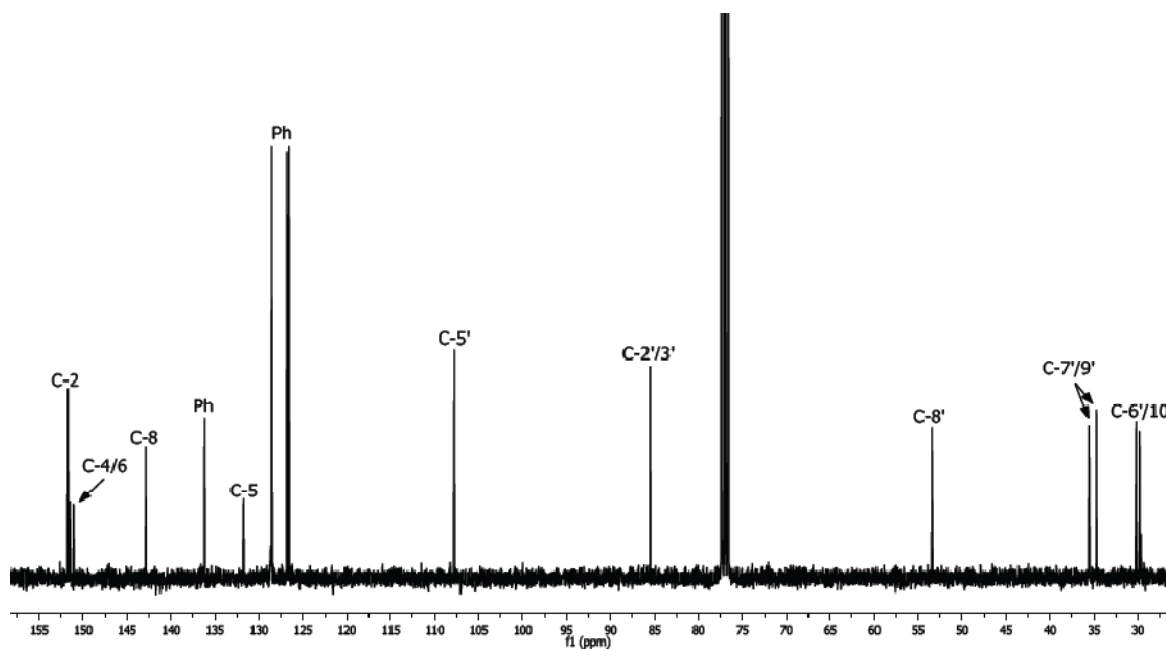
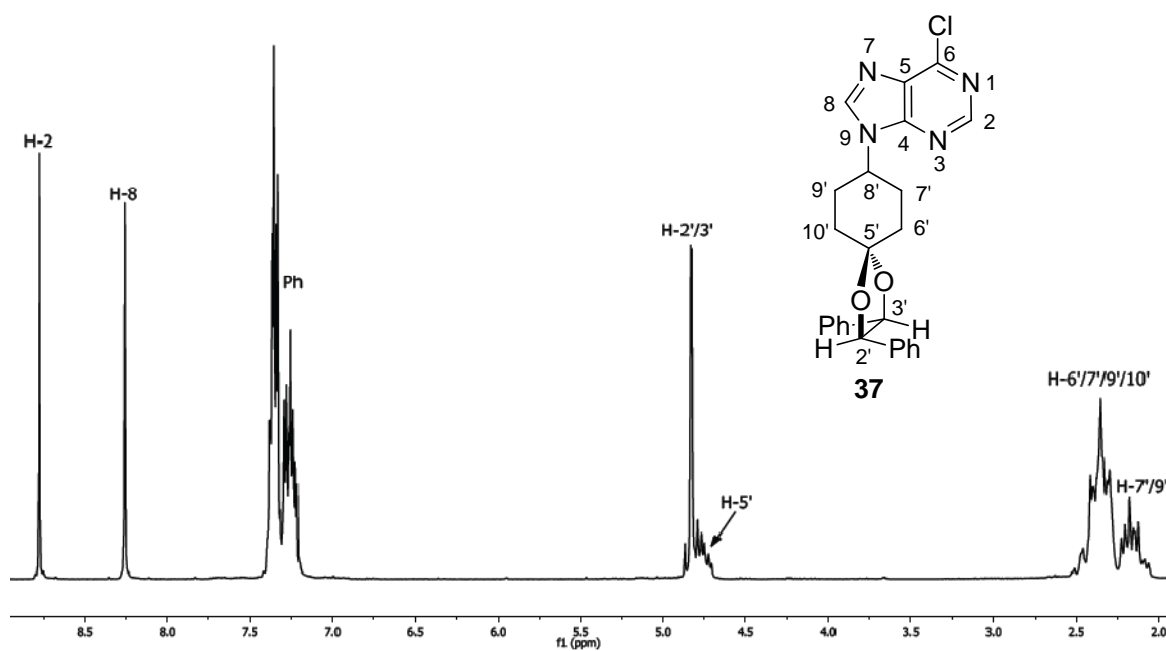


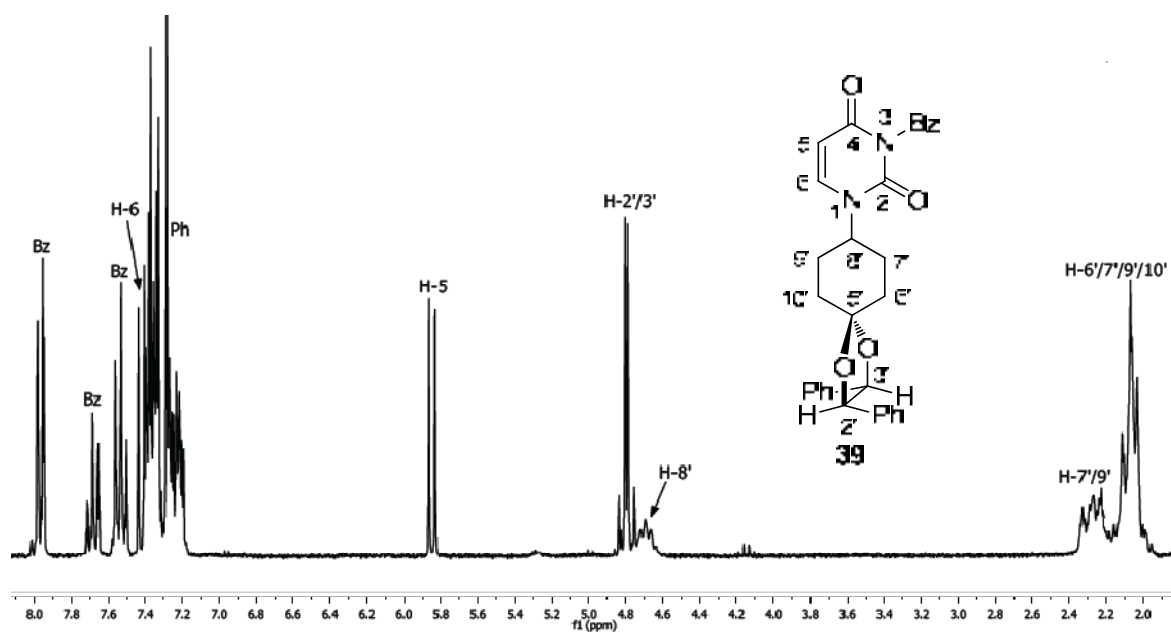
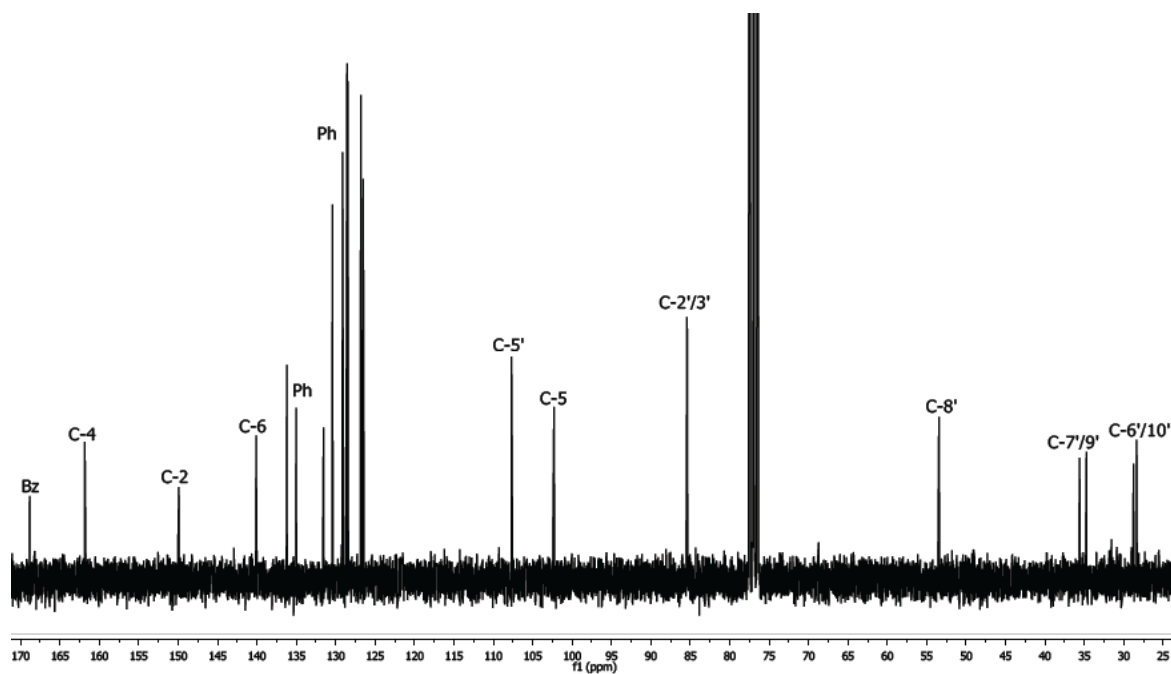
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **16**

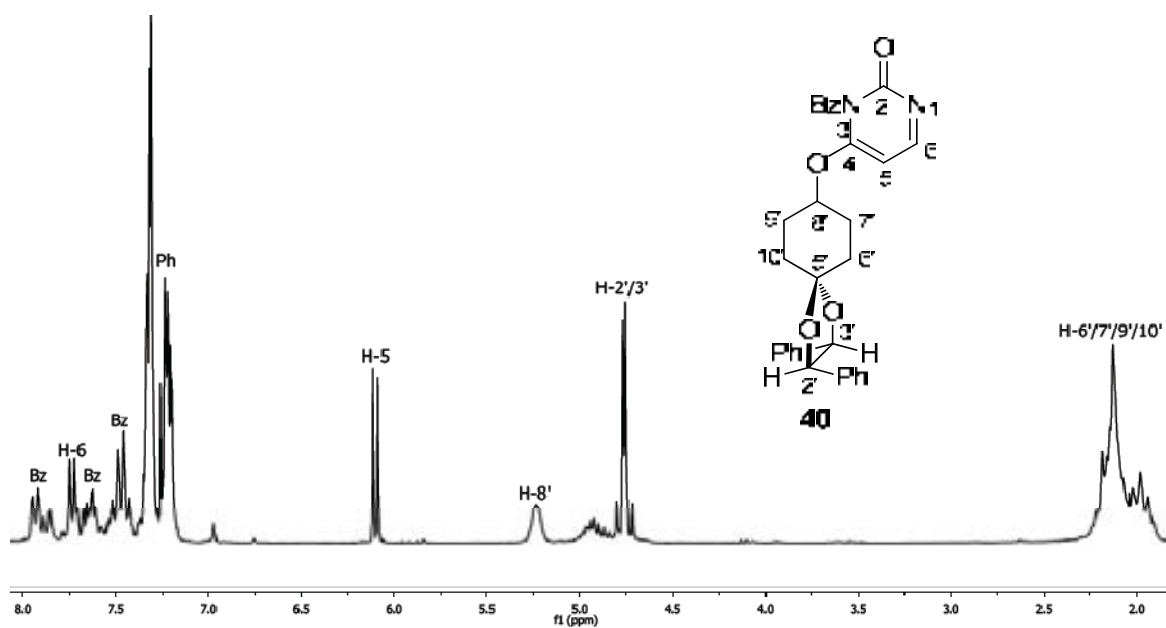


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **16**

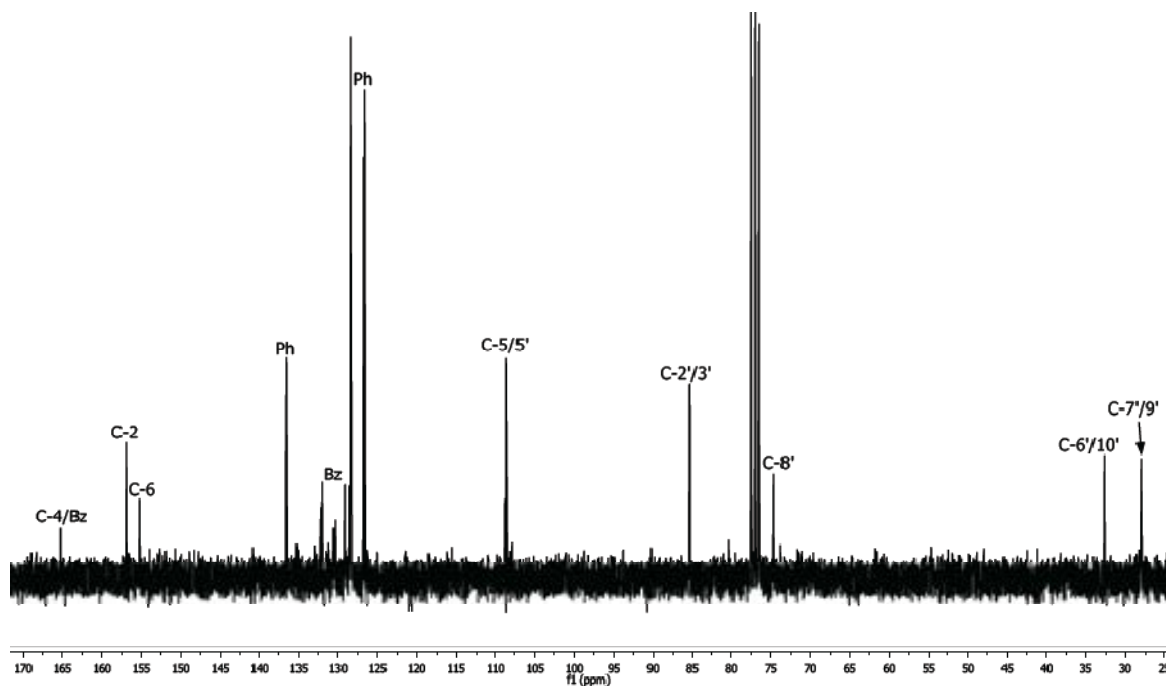
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de **9** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **9**



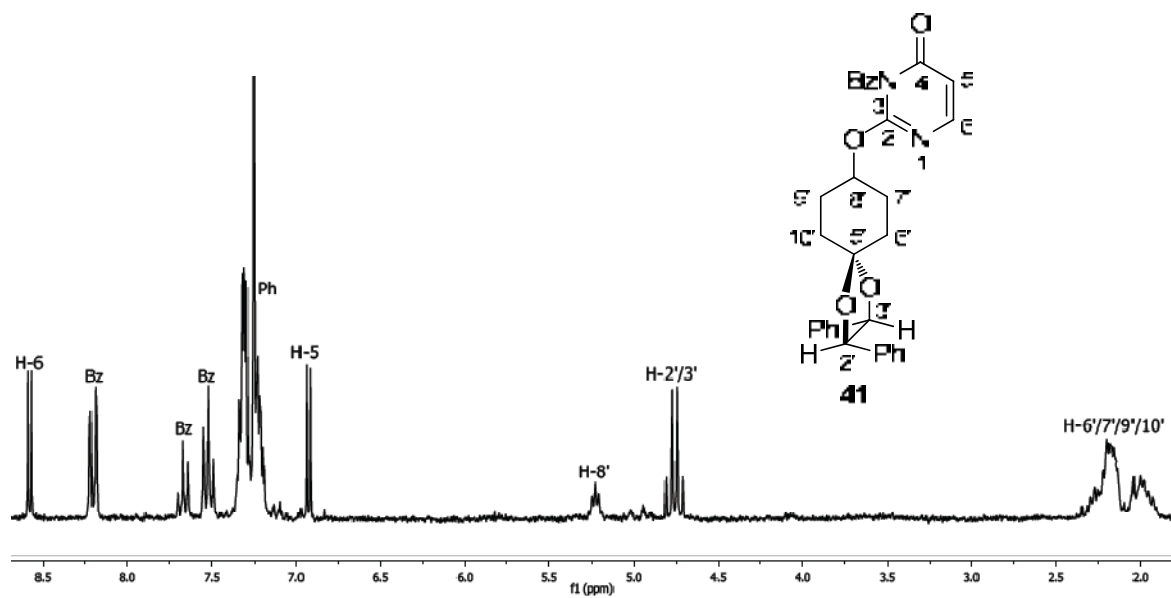
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de **39** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) de **39**

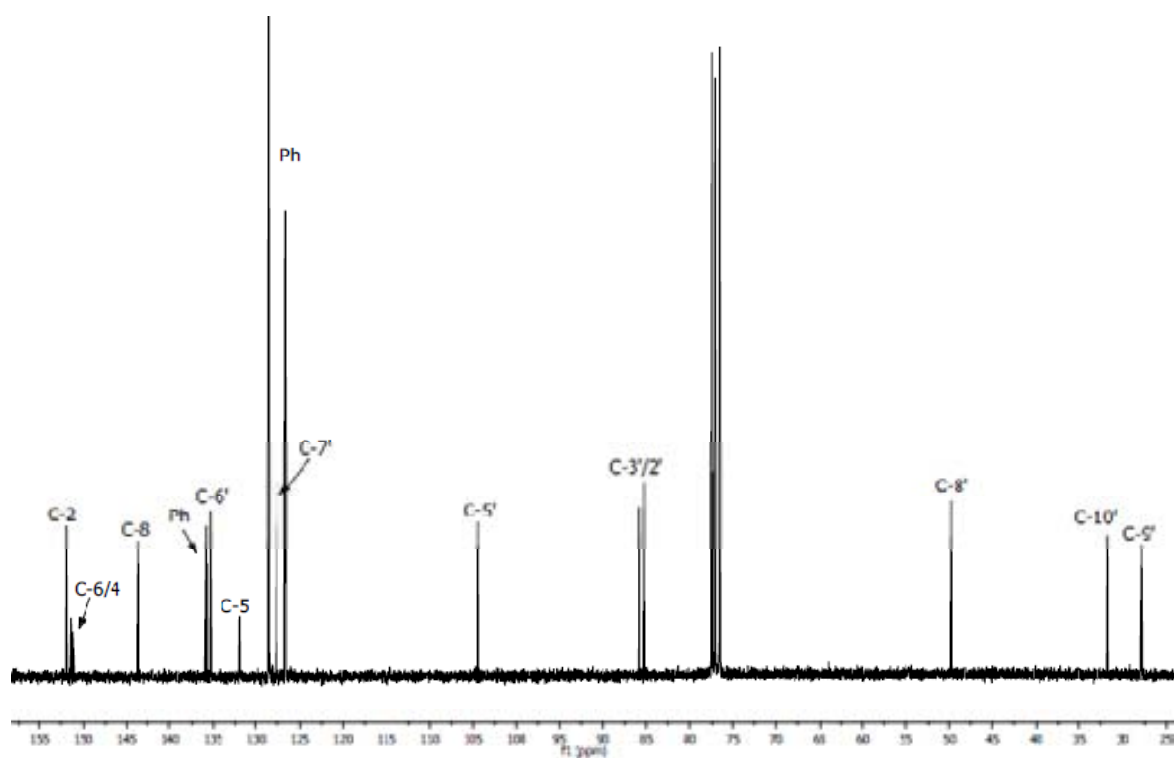
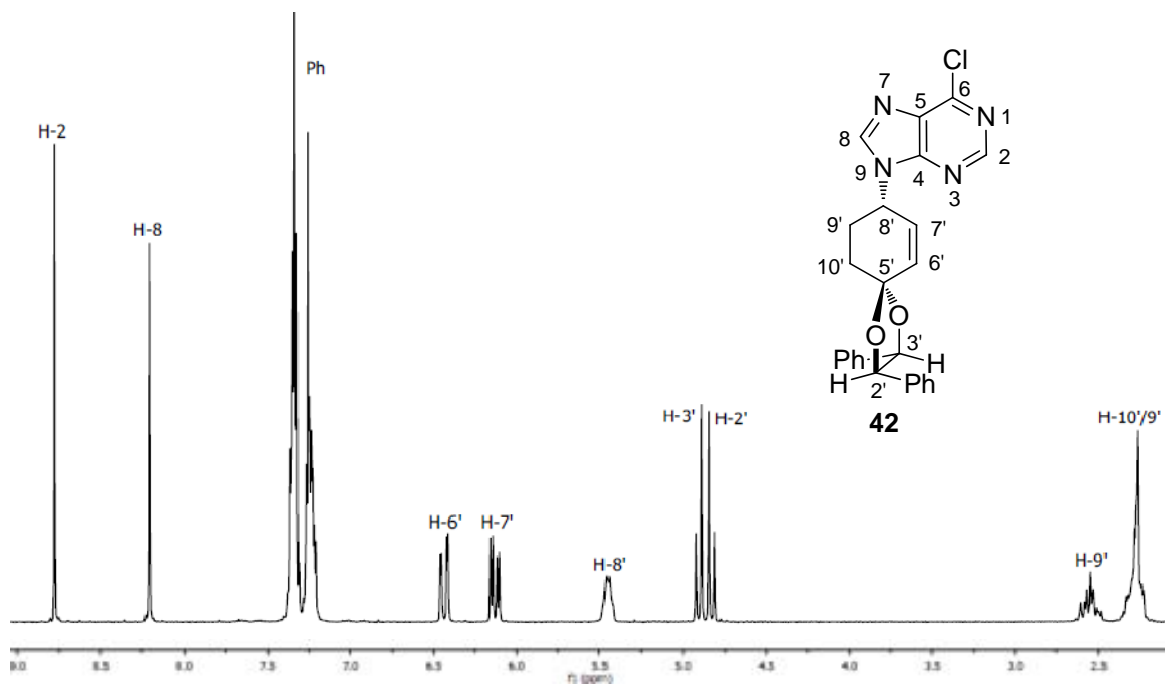


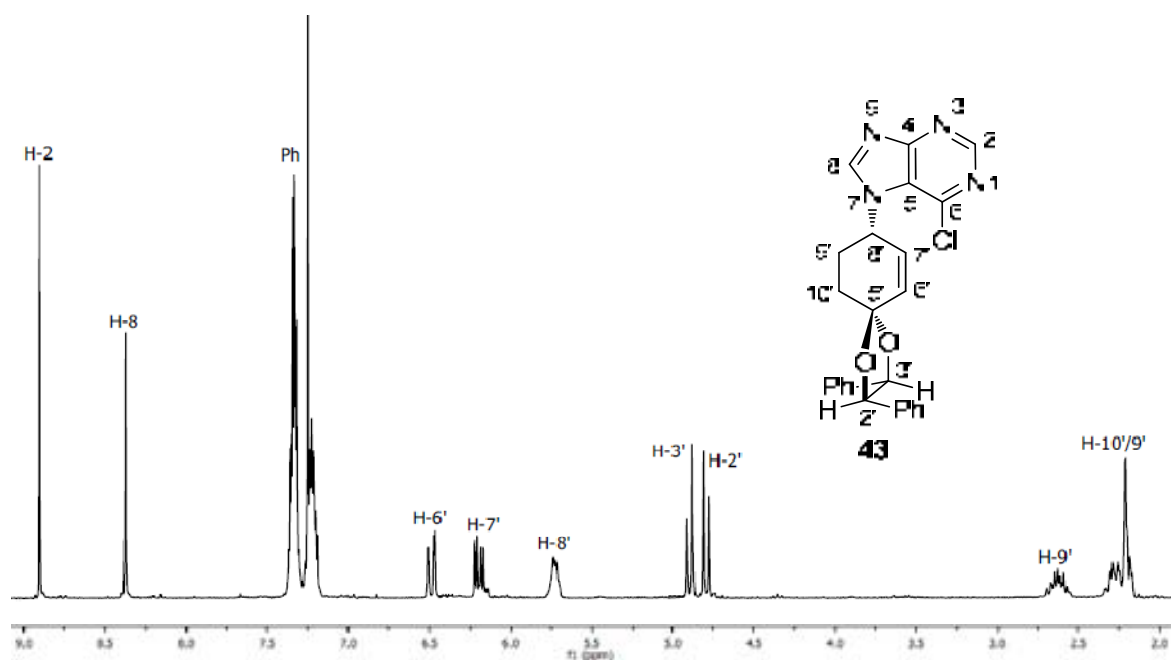
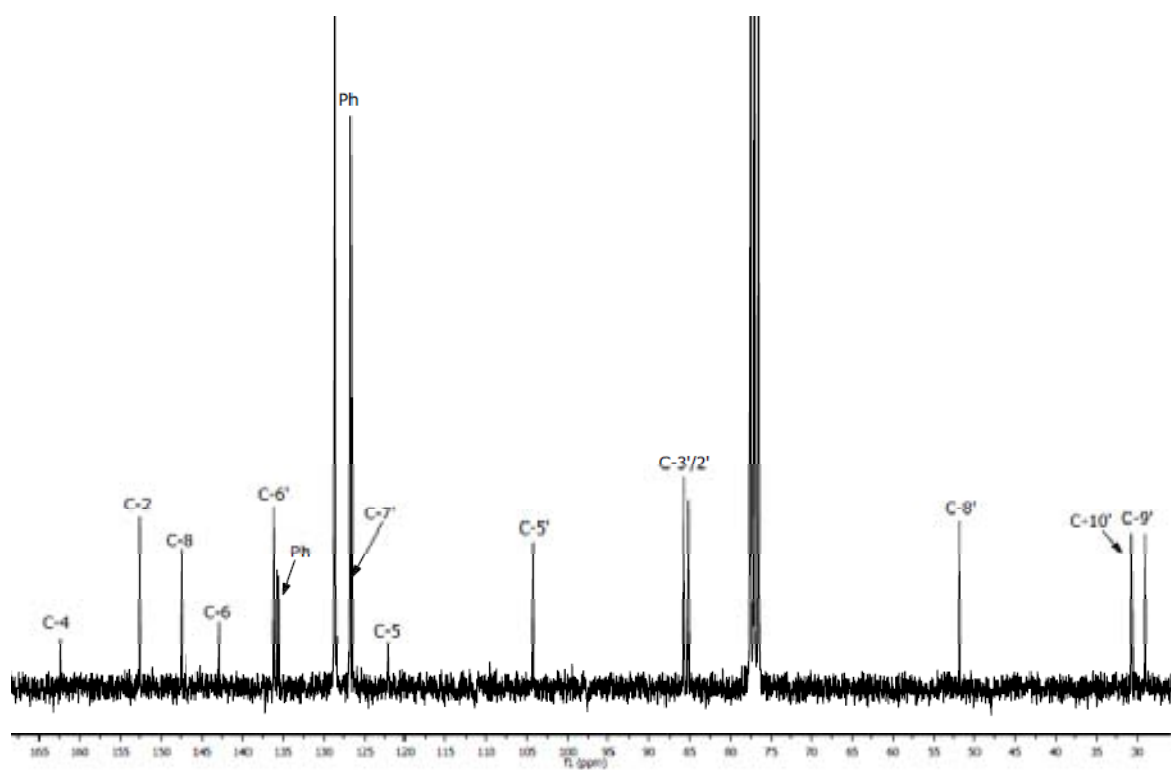
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) de **40**

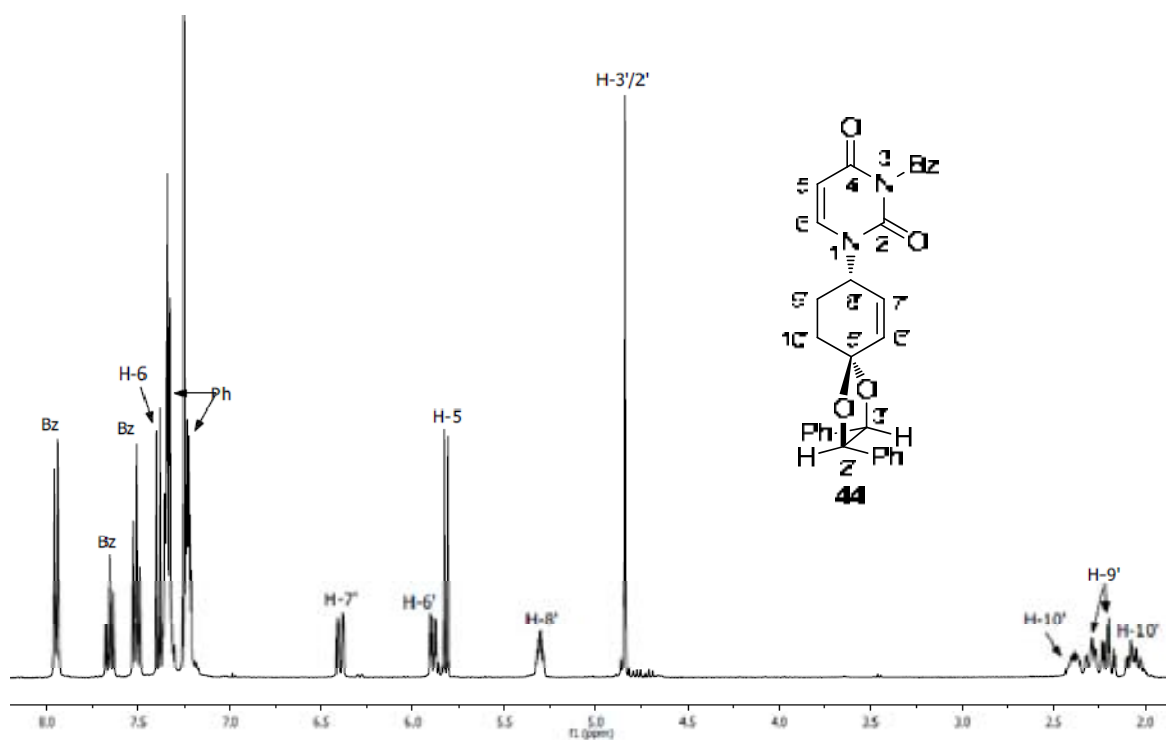


$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) de **40**

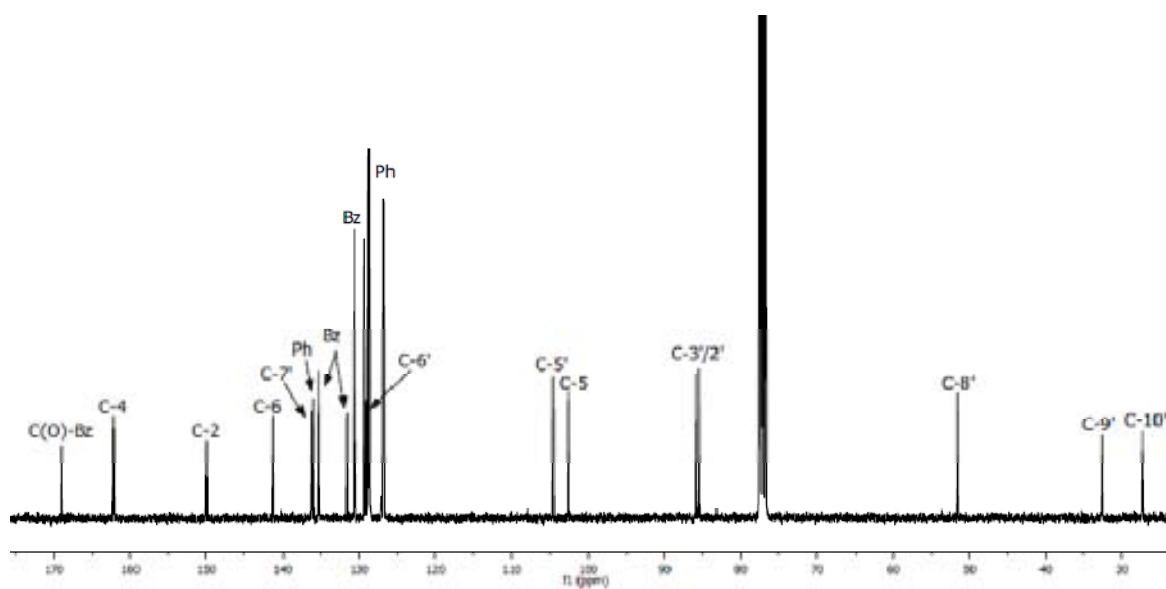




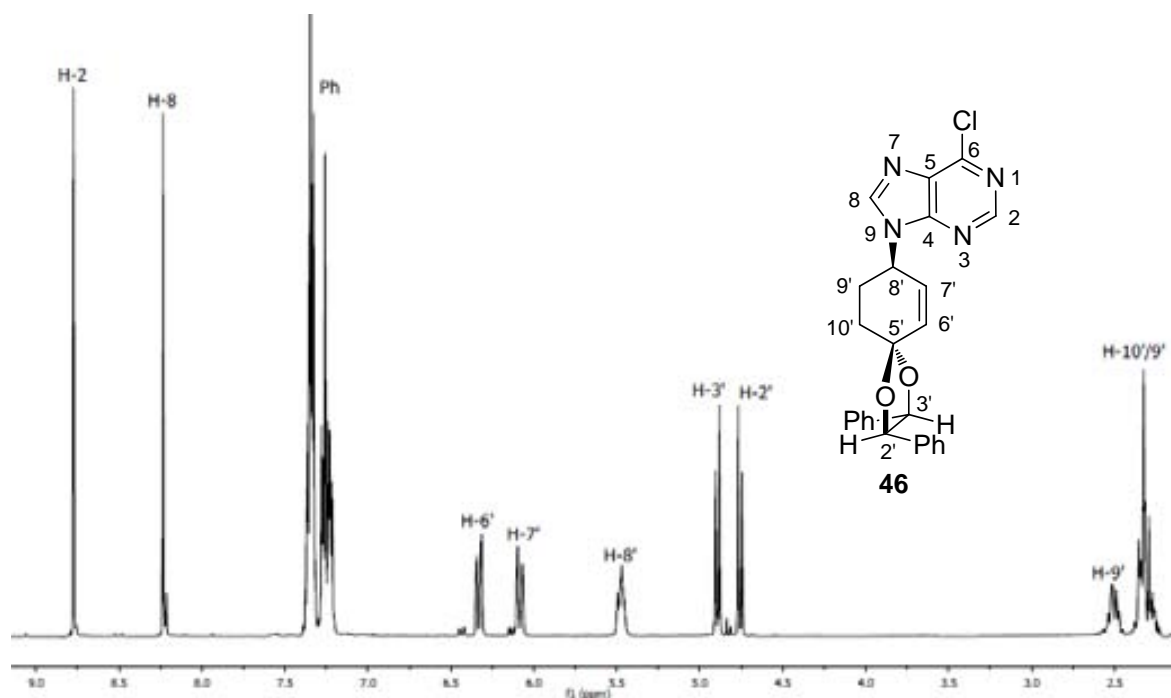
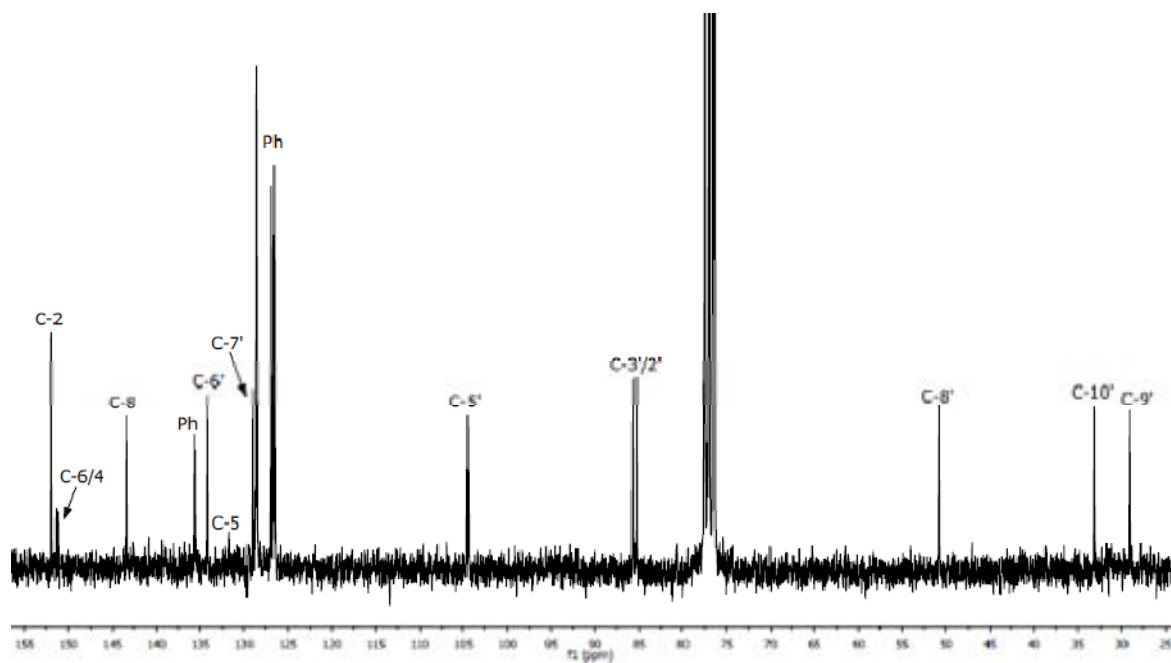
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **43** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **43**

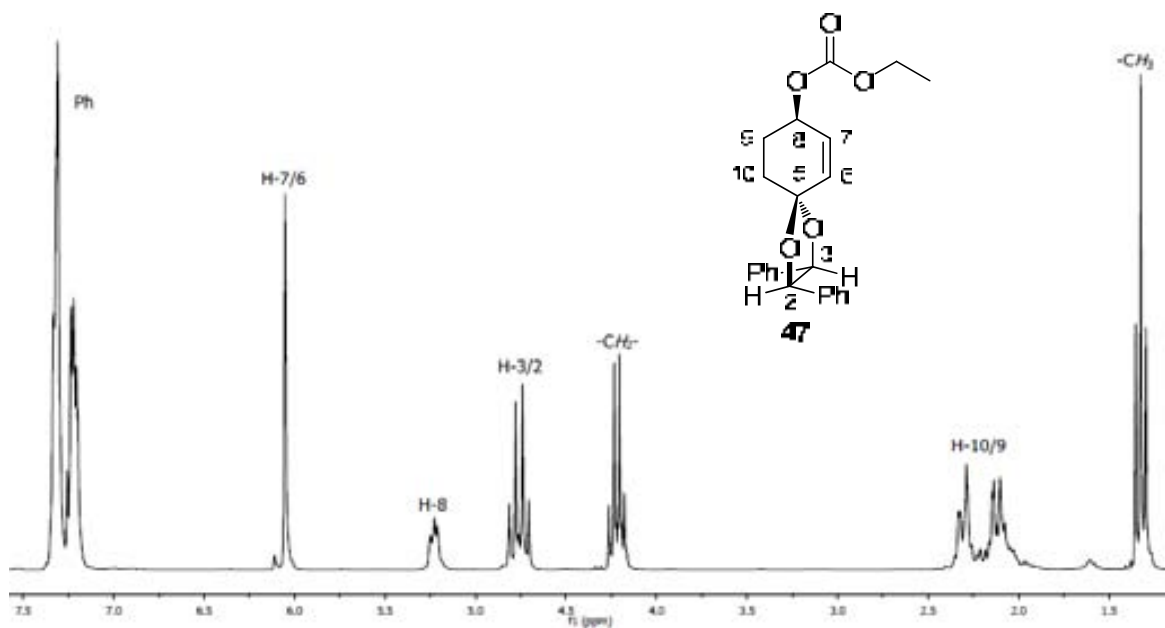


^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **44**

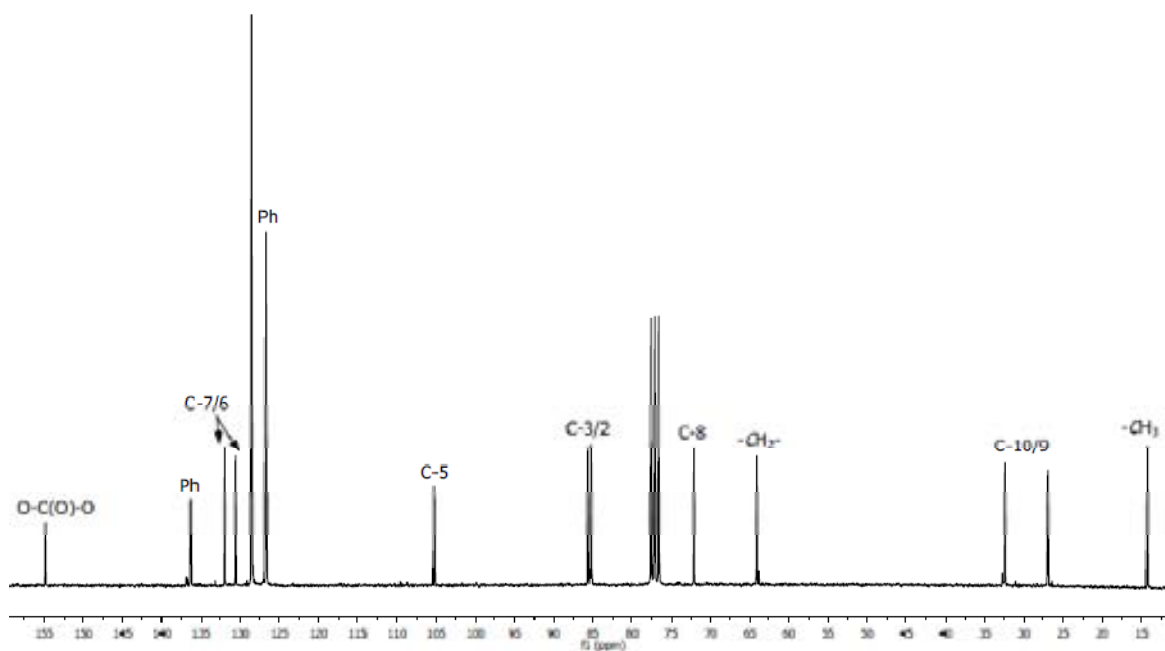


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **44**

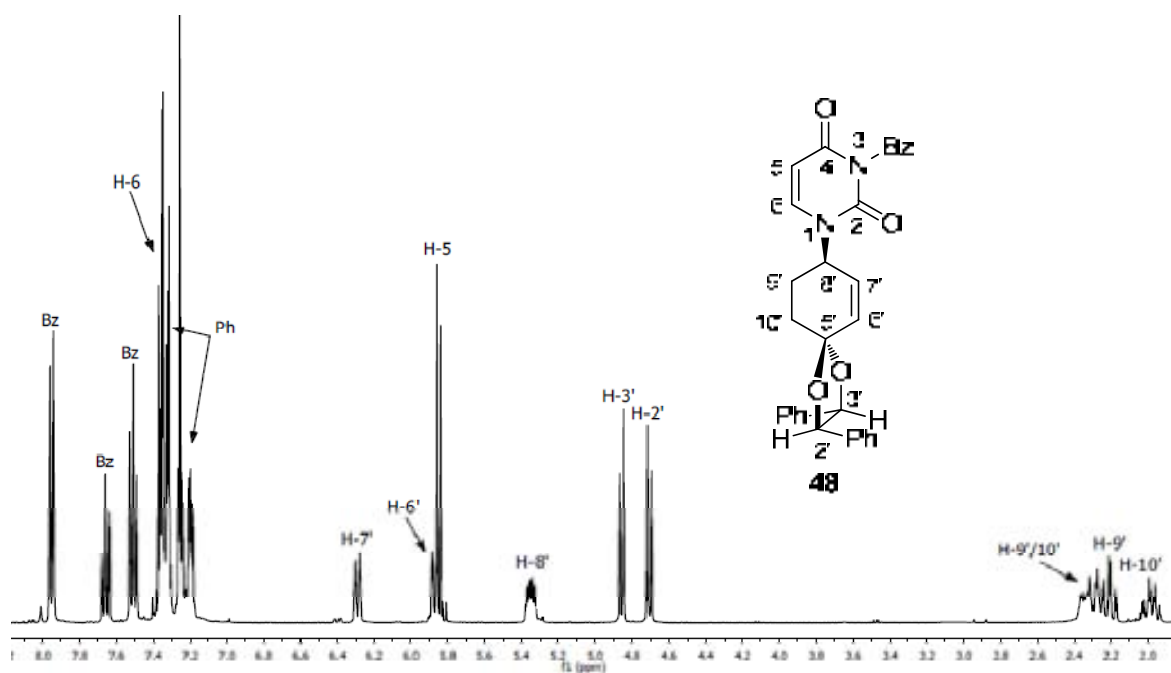
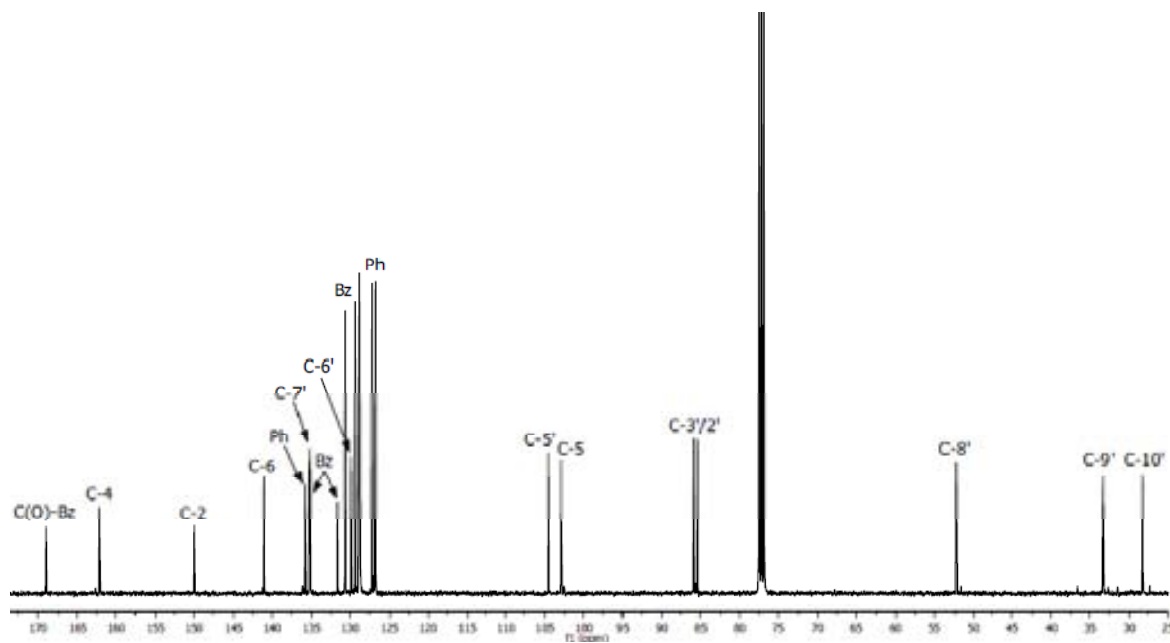
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **46** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **46**

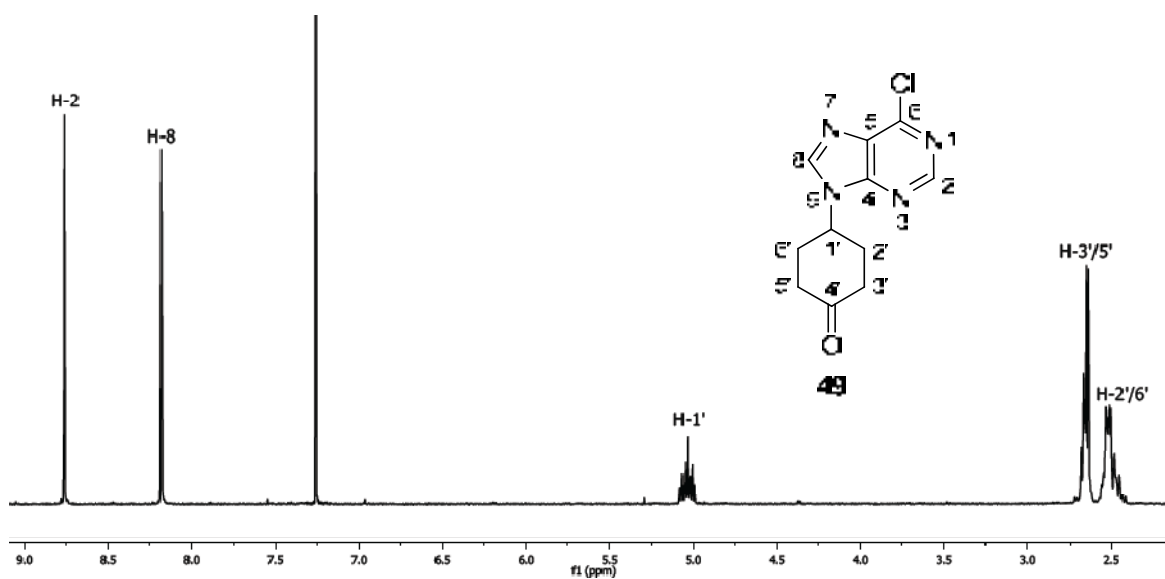


^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de **47**

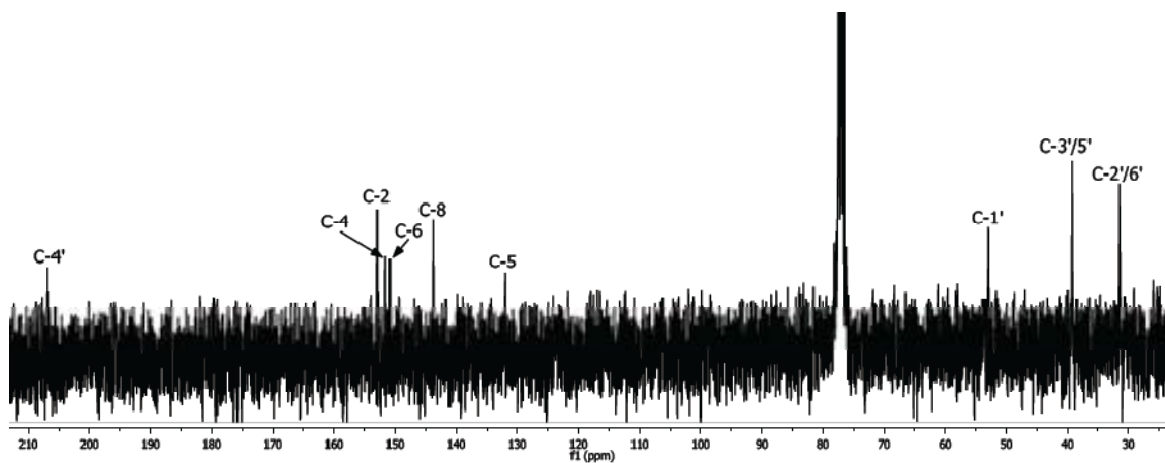


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) de **47**

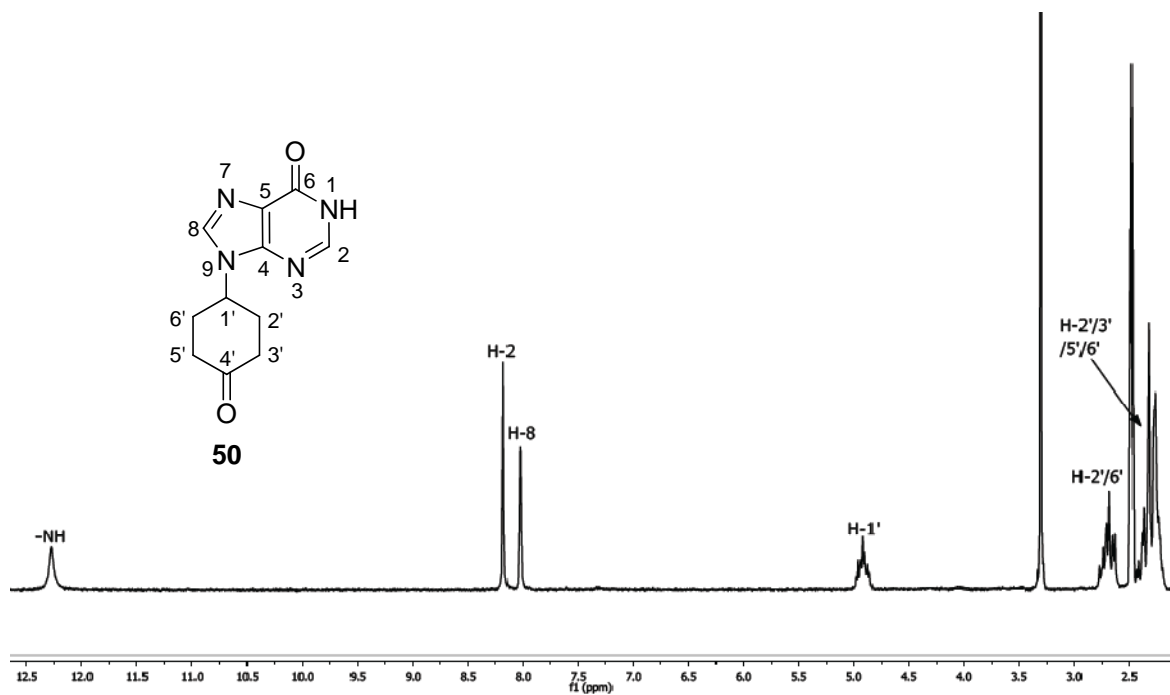
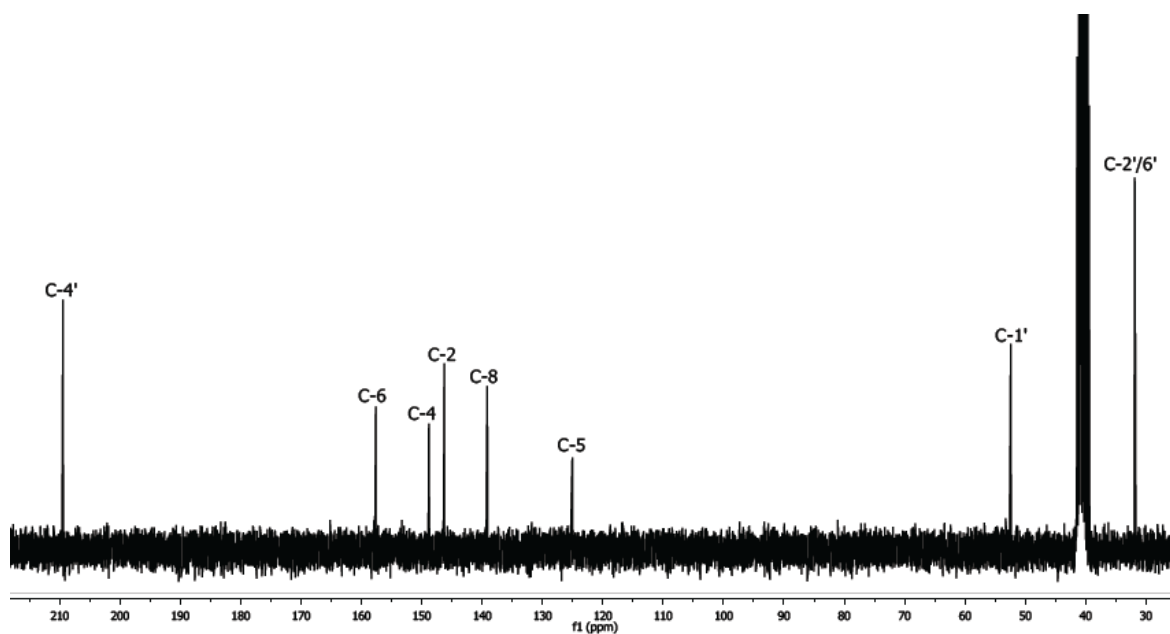
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **48** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **48**

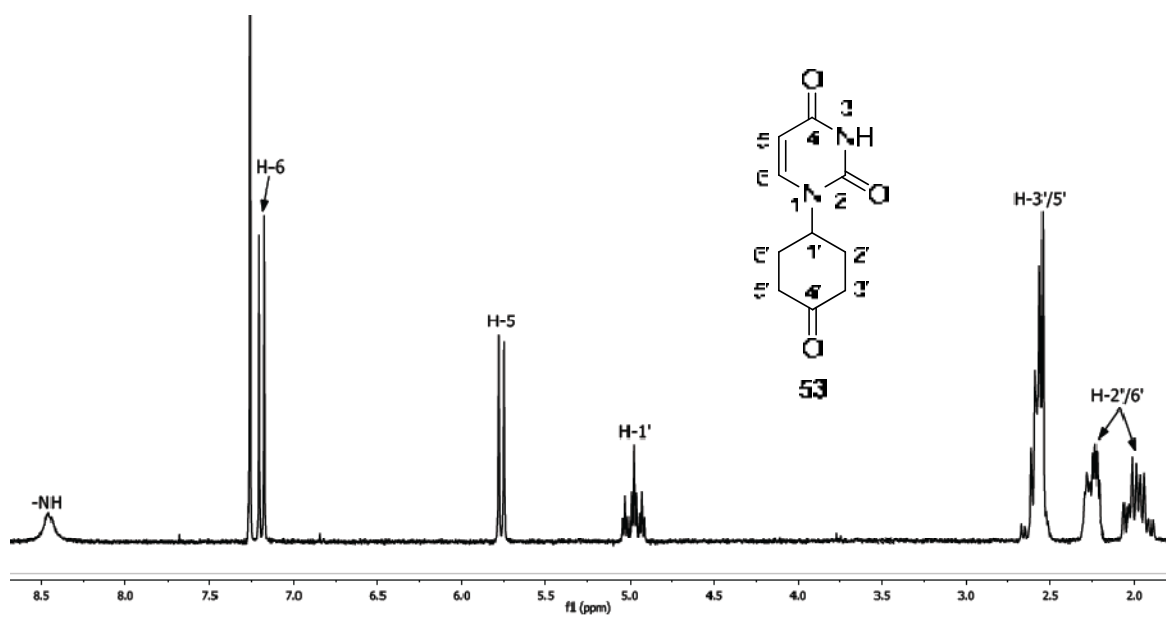


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 360 MHz) de **49**

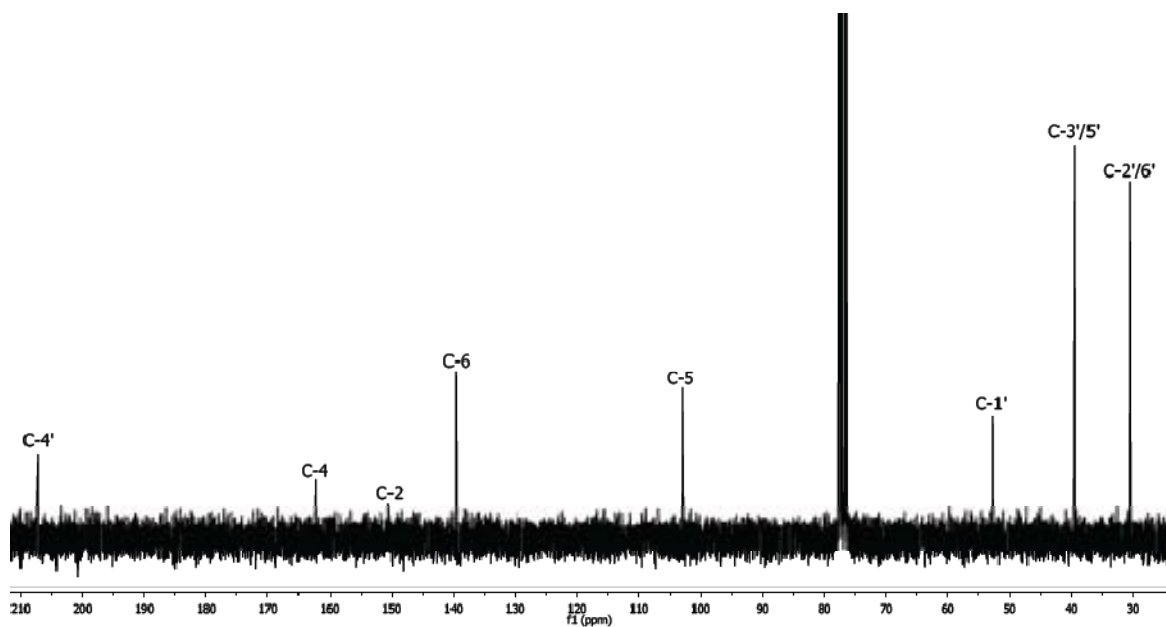


$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 90 MHz) de **49**

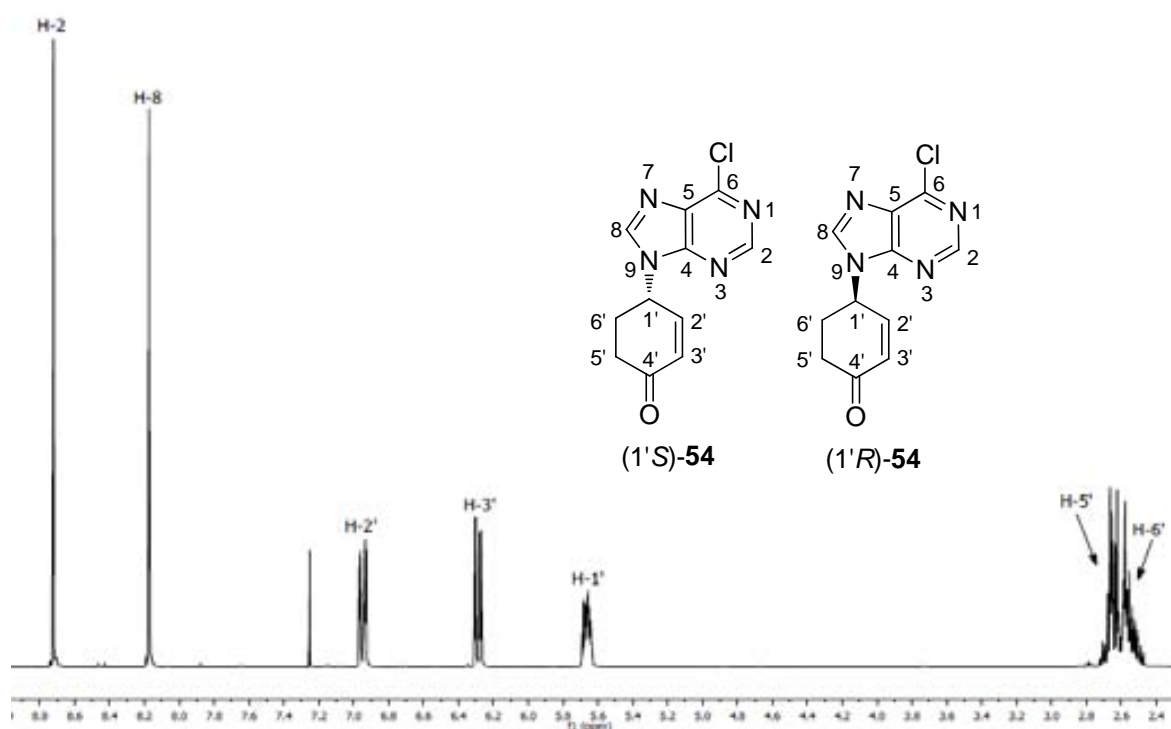
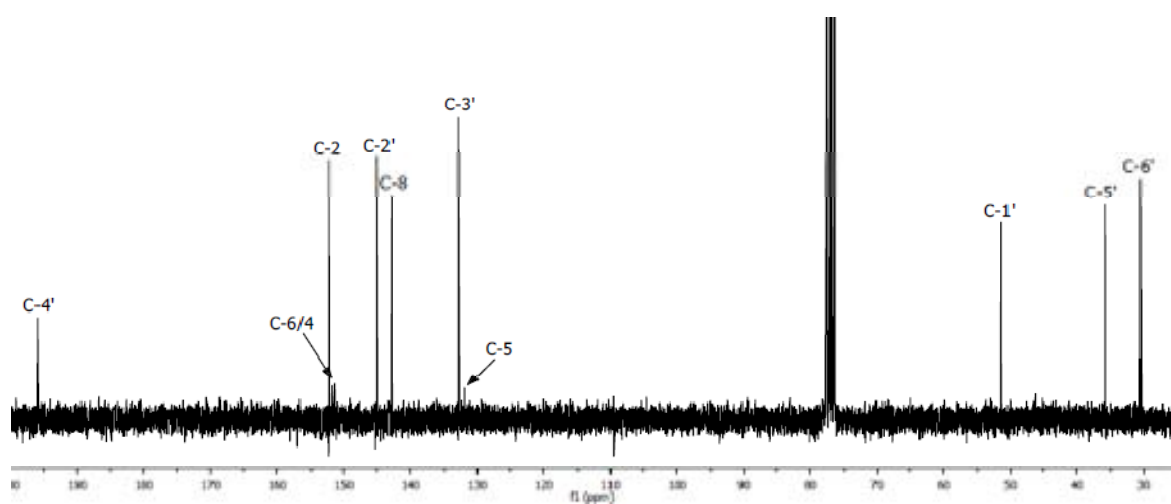
 ^1H -RMN (d_6 -DMSO, 250 MHz) de **50** ^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 62.5 MHz) de **50**

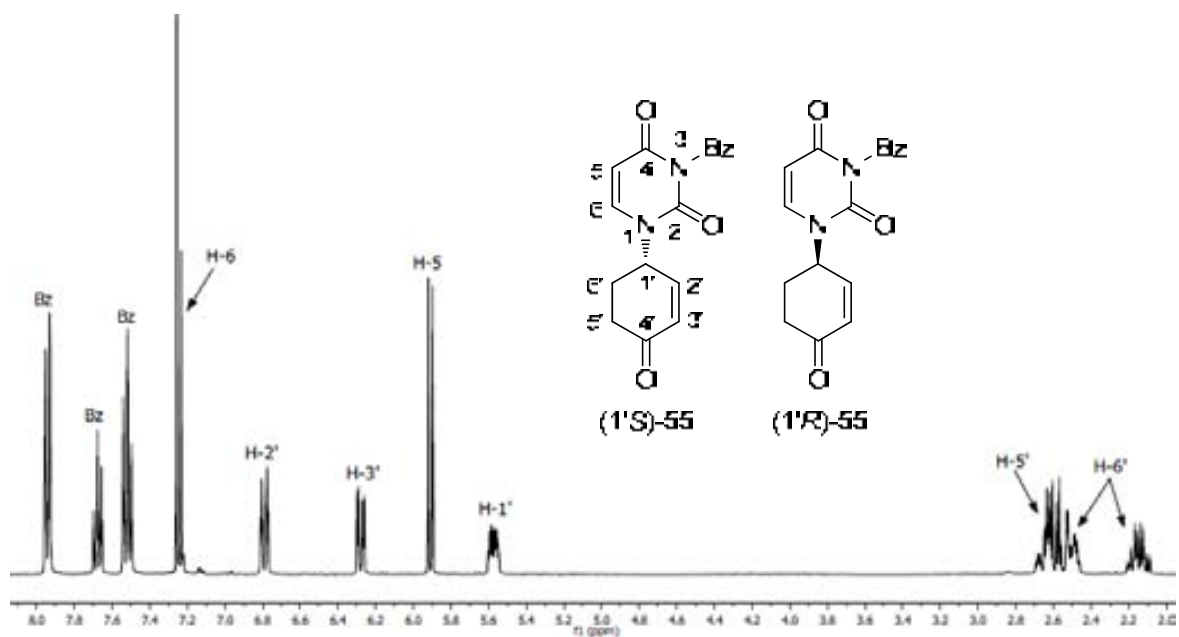


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) de **53**

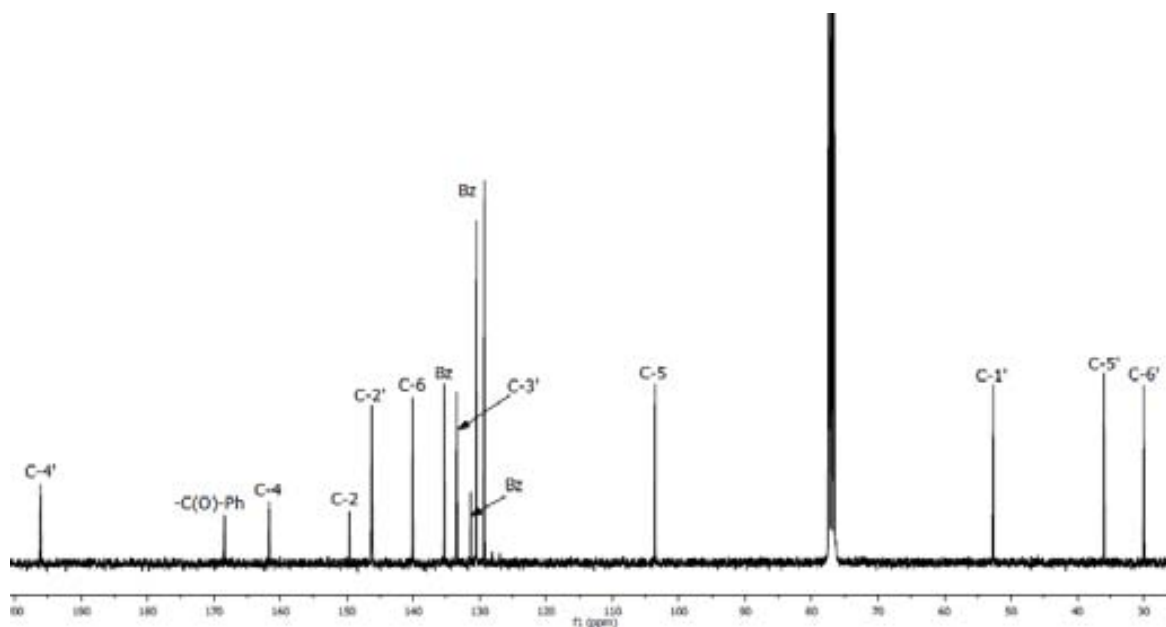


$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) de **53**

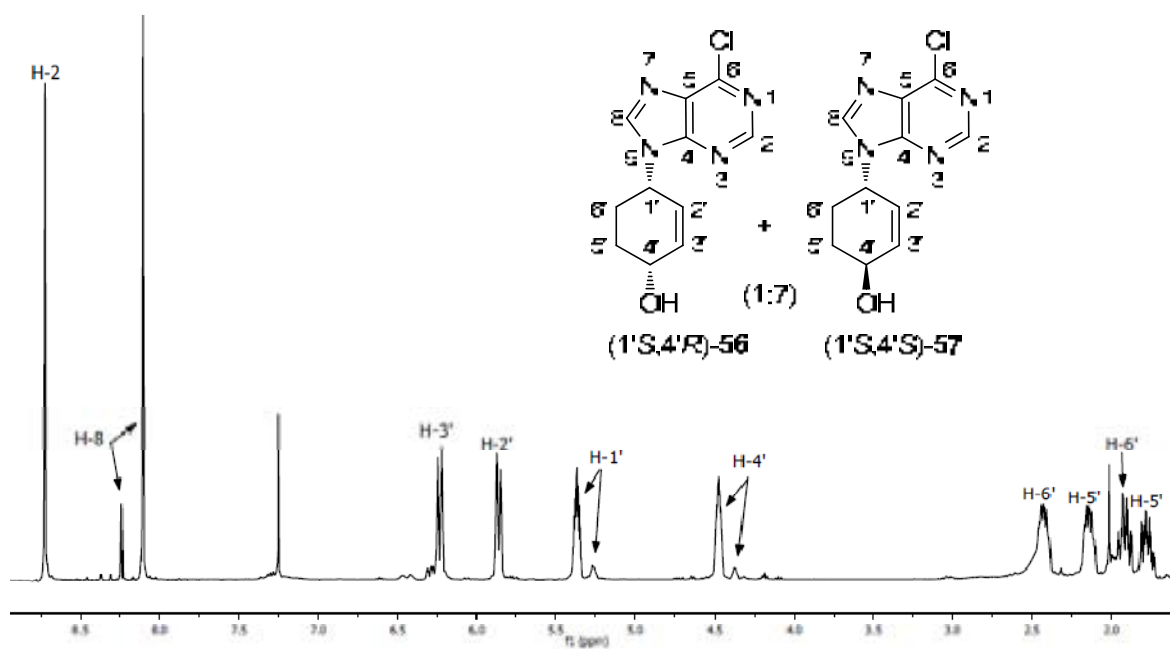
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) d'ambdós enantiòmers de **54** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) d'ambdós enantiòmers de **54**



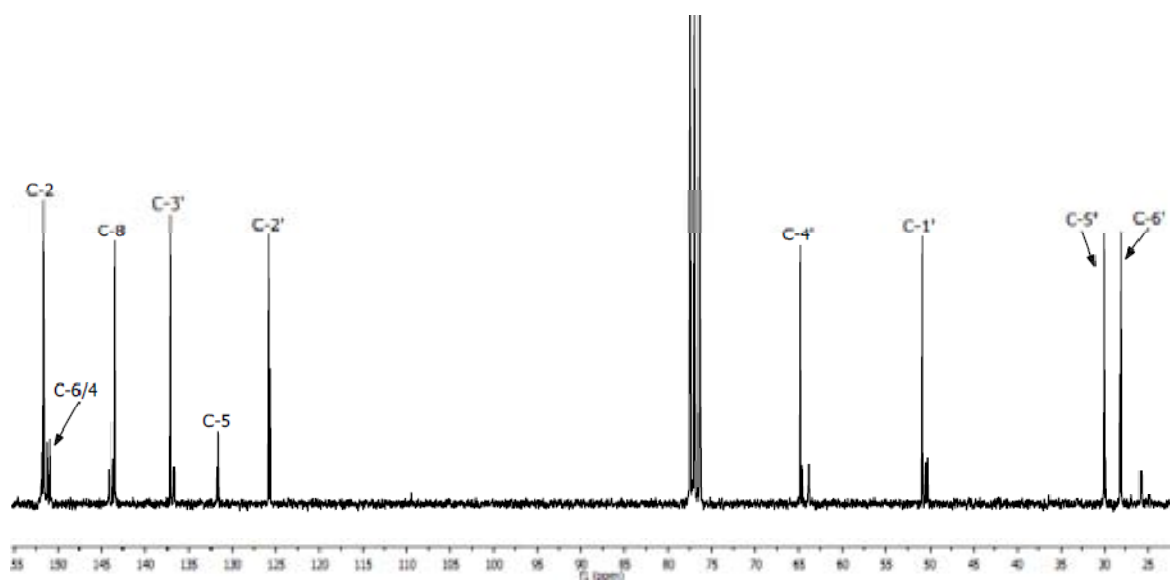
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) d'ambdós enantiòmers de **55**



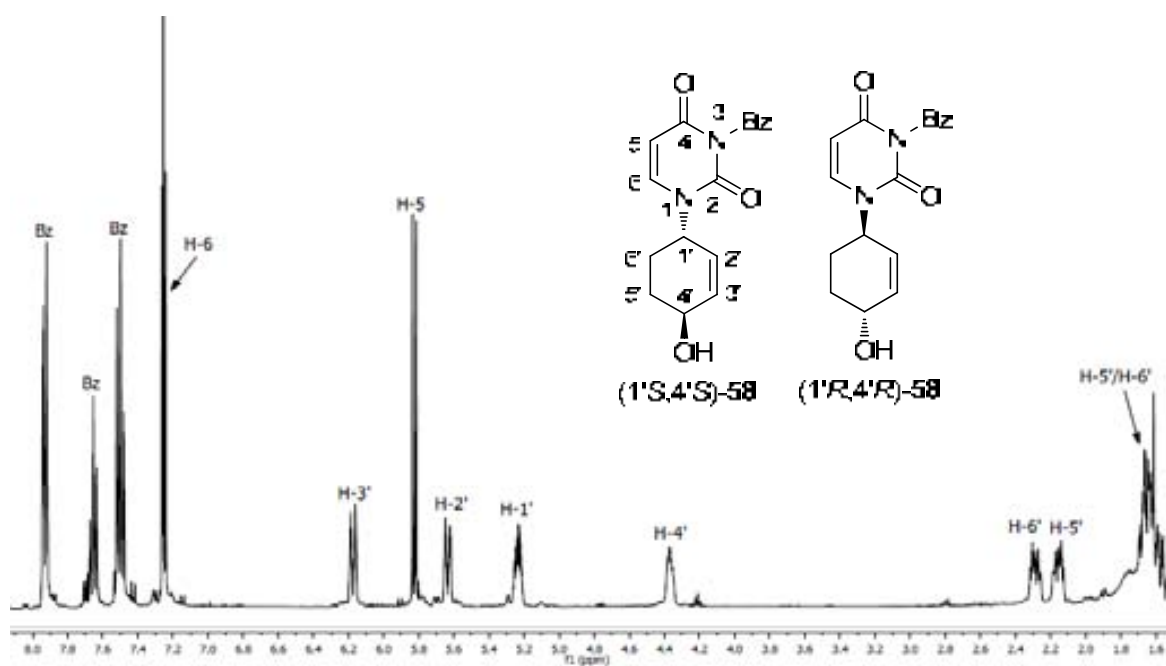
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) d'ambdós enantiòmers de **55**



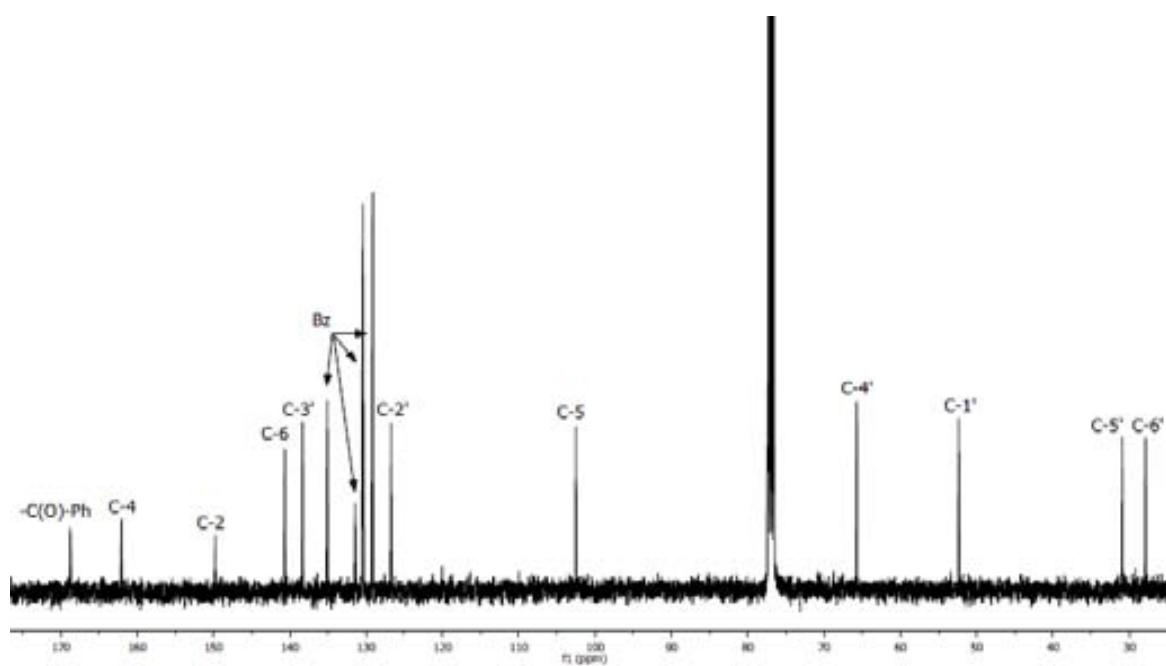
^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) d'una barreja 1:7 de **56** i **57**



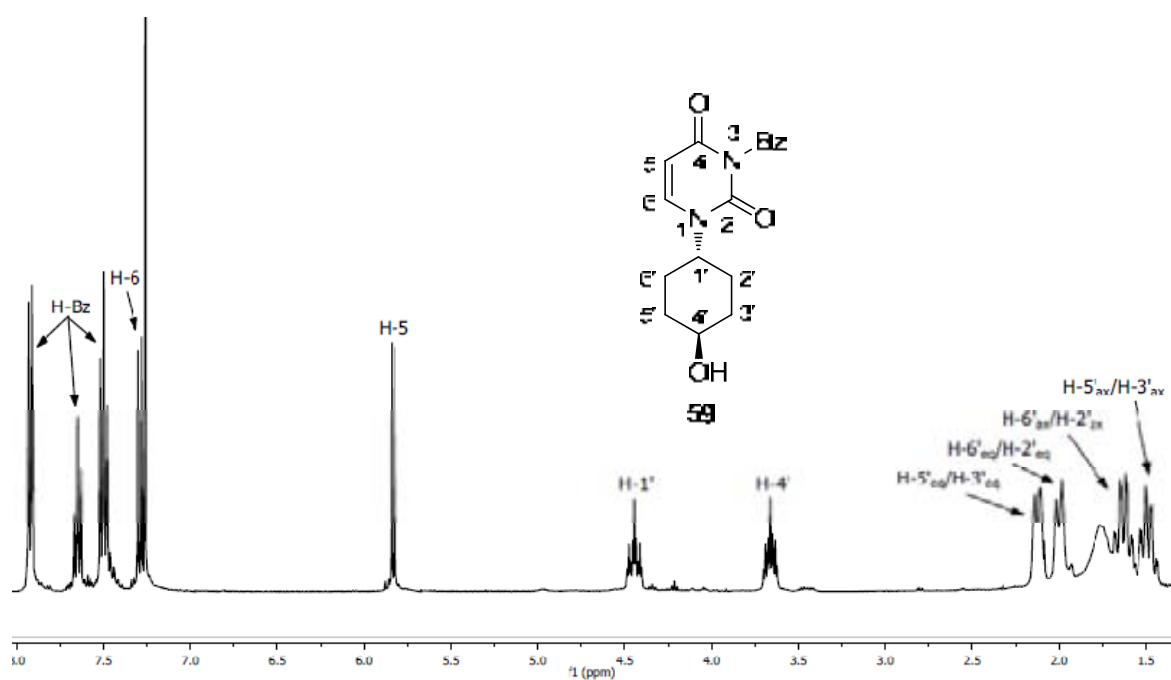
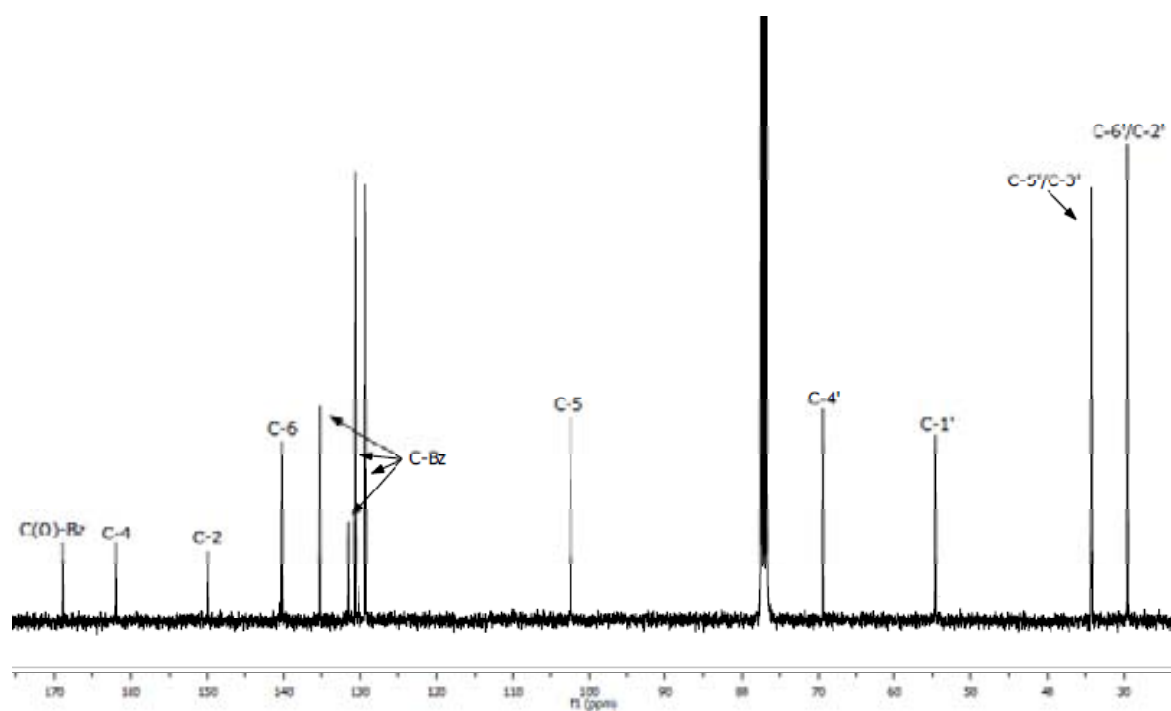
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) d'una barreja 1:7 de **56** i **57**

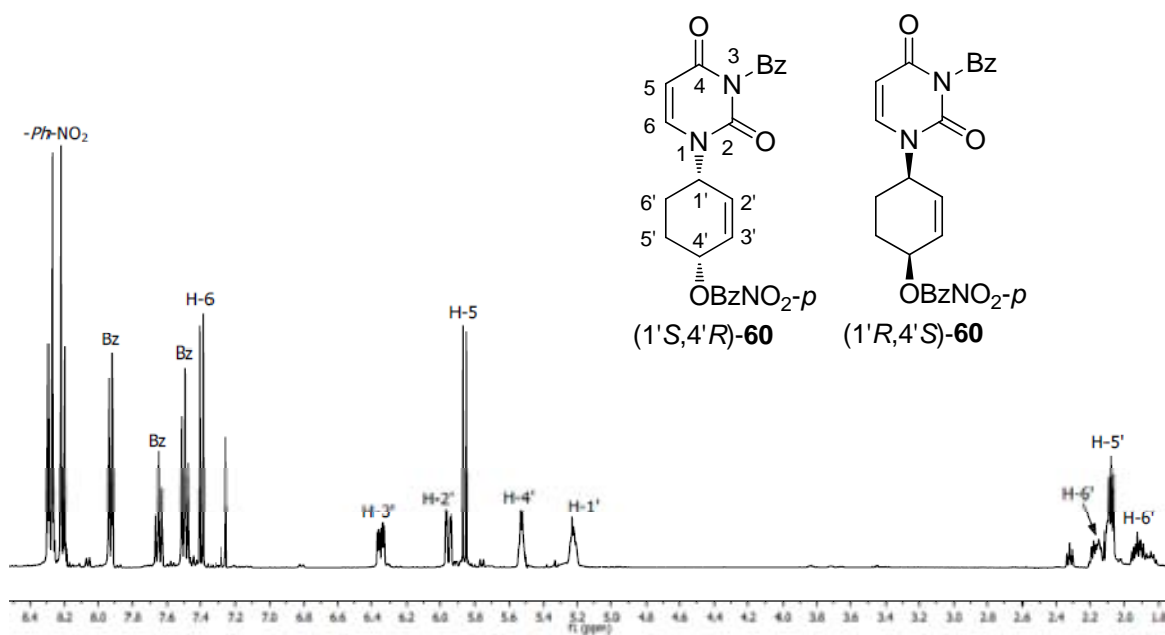


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) d'ambdós enantiòmers de **58**

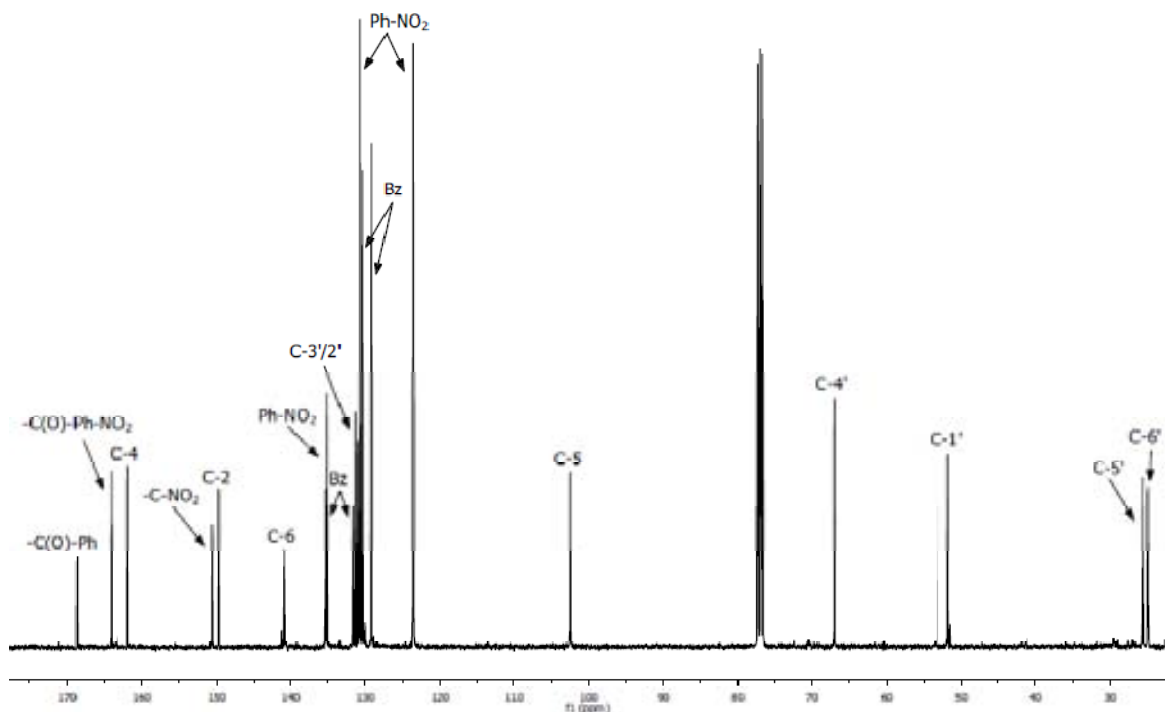


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) d'ambdós enantiòmers de **58**

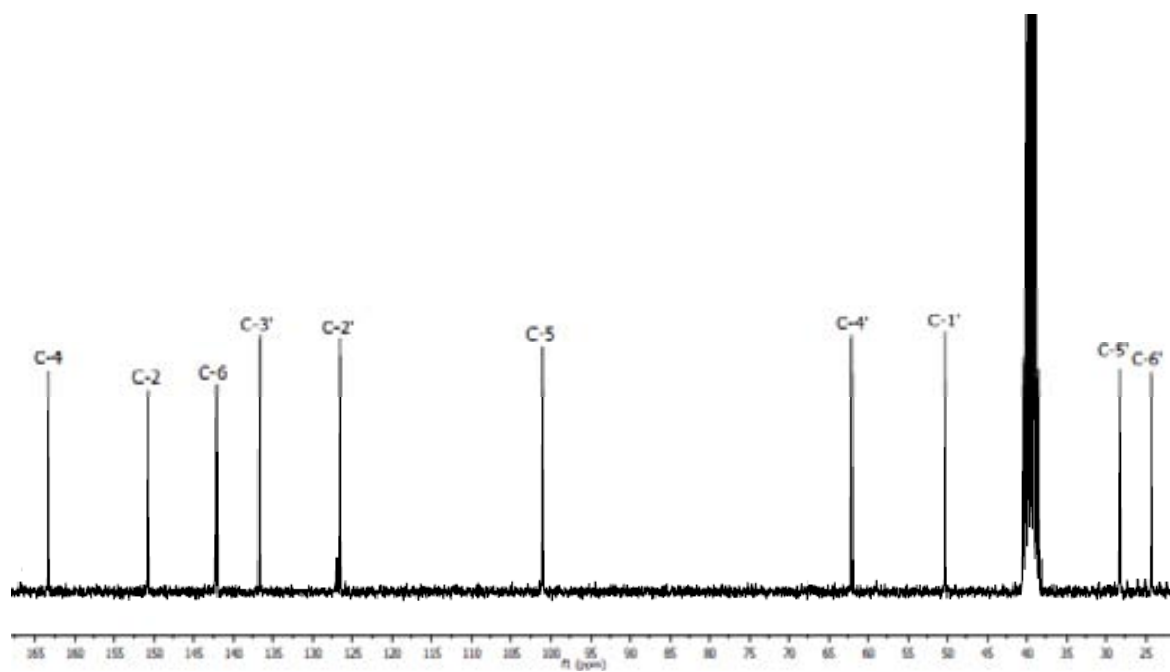
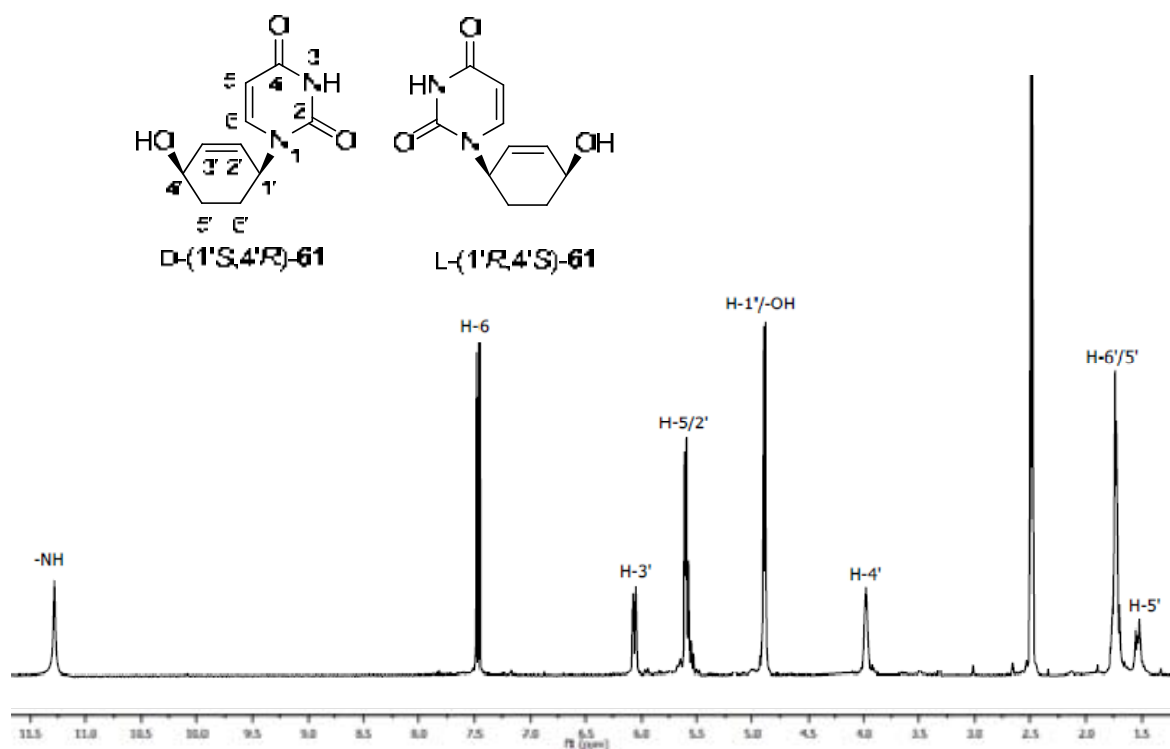
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 600 MHz) de **59** $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) de **59**

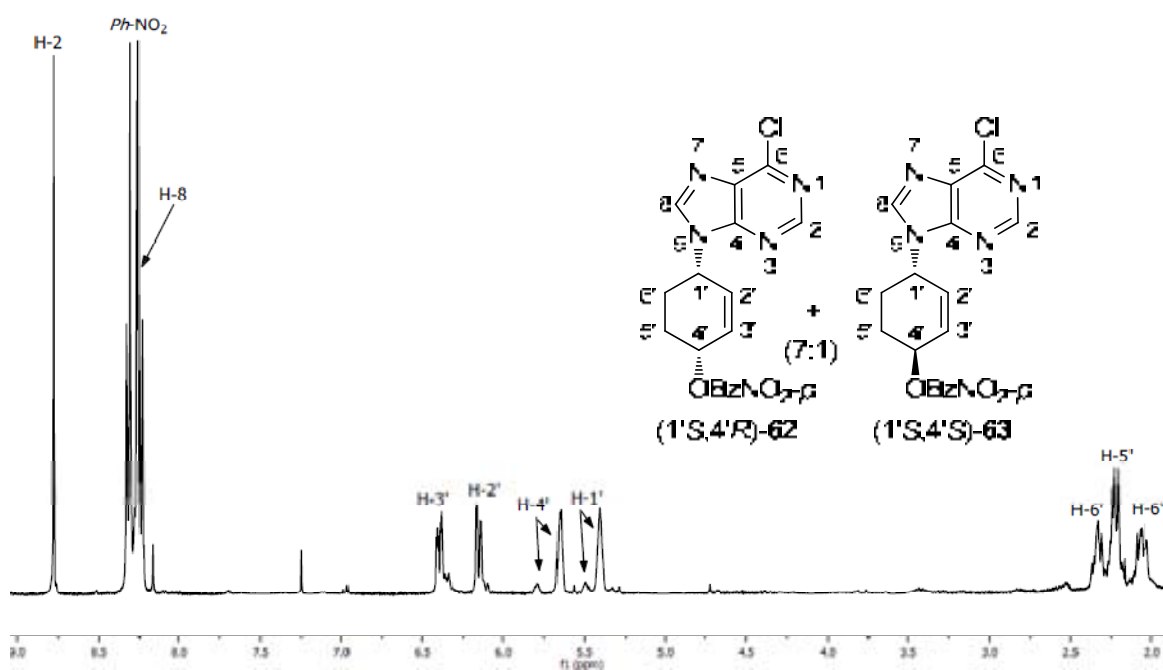


^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) d'ambdós enantiòmers de **60**

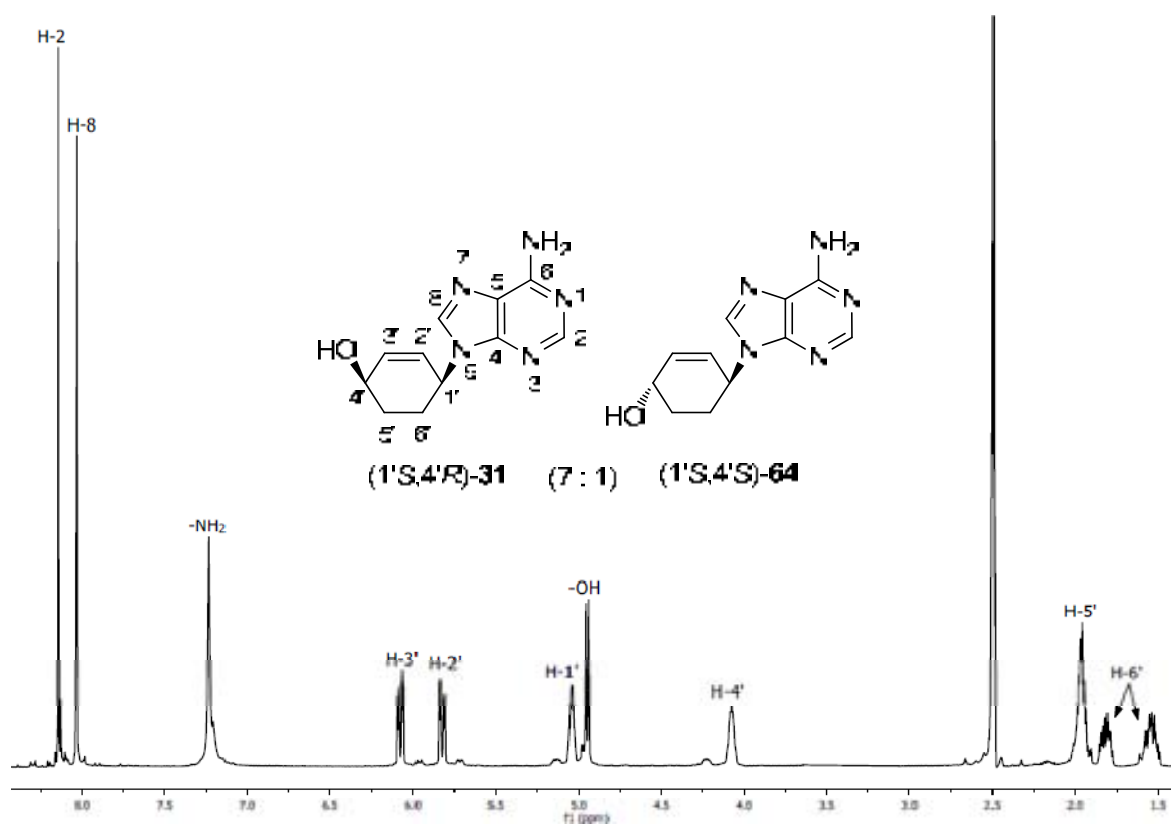


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) d'ambdós enantiòmers de **60**

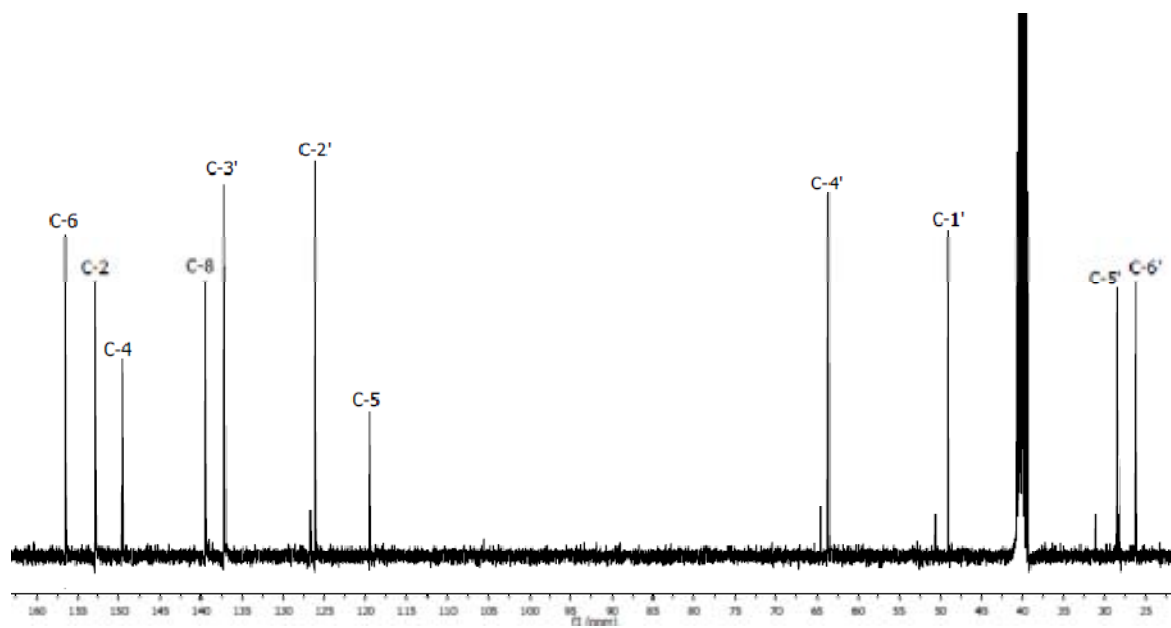




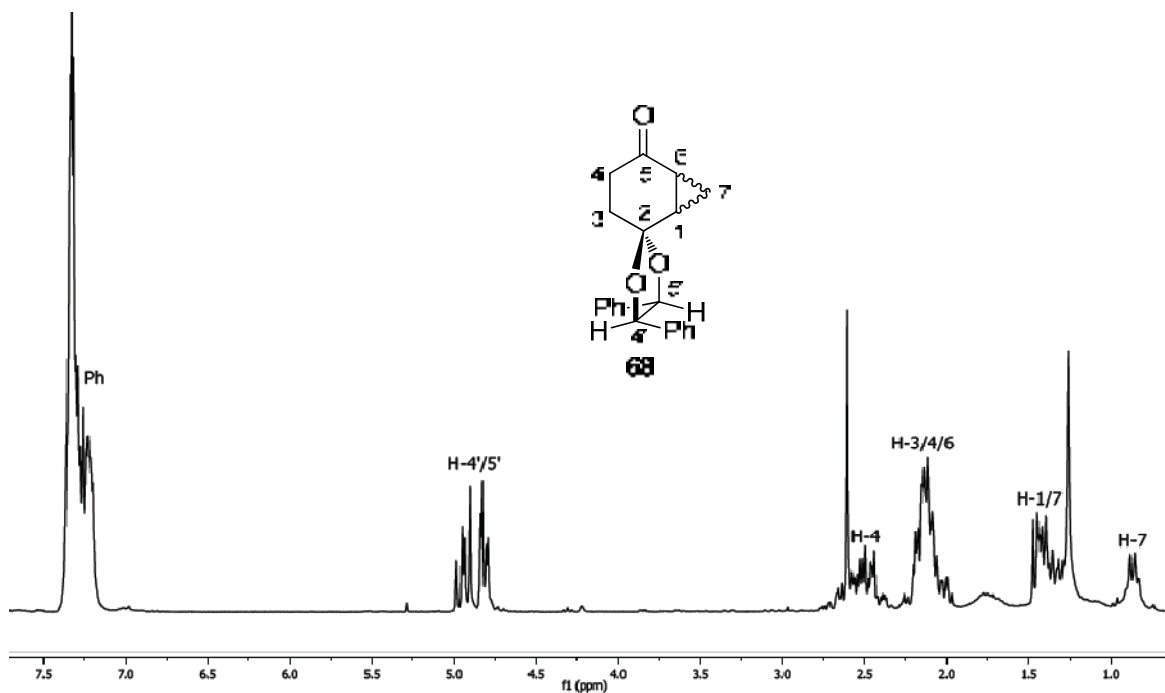
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) d'una barreja 7:1 de **62** i **63**



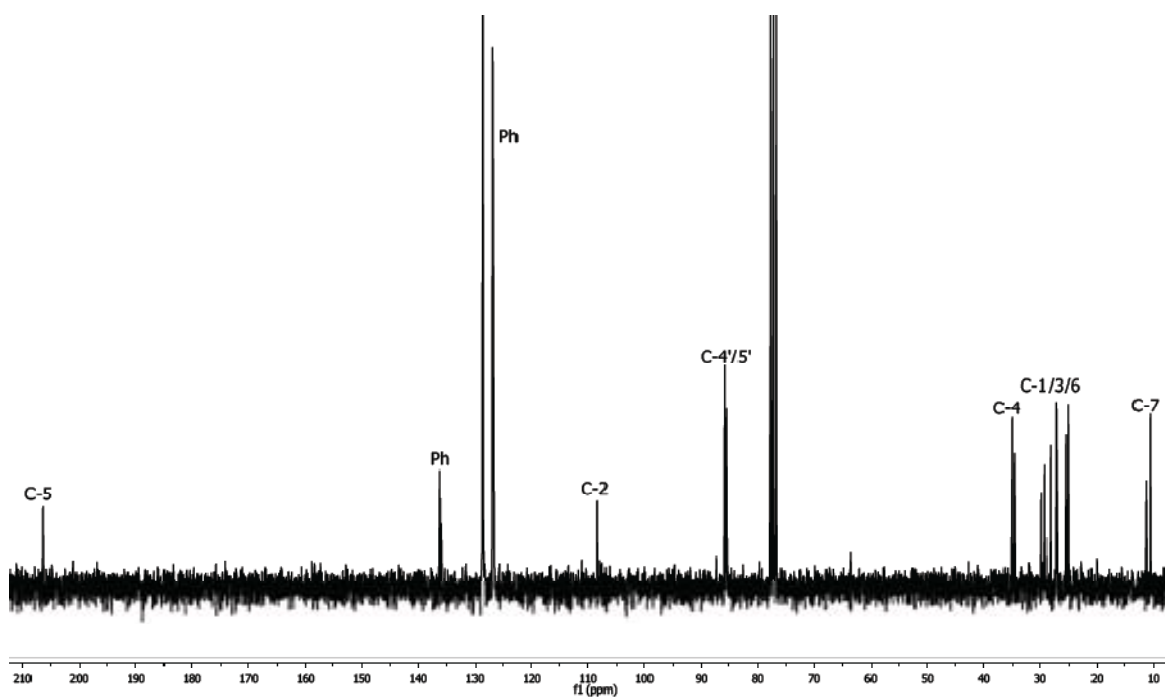
^1H -RMN (d_6 -DMSO, 360 MHz) d'una barreja 7:1 de **31** i **64**



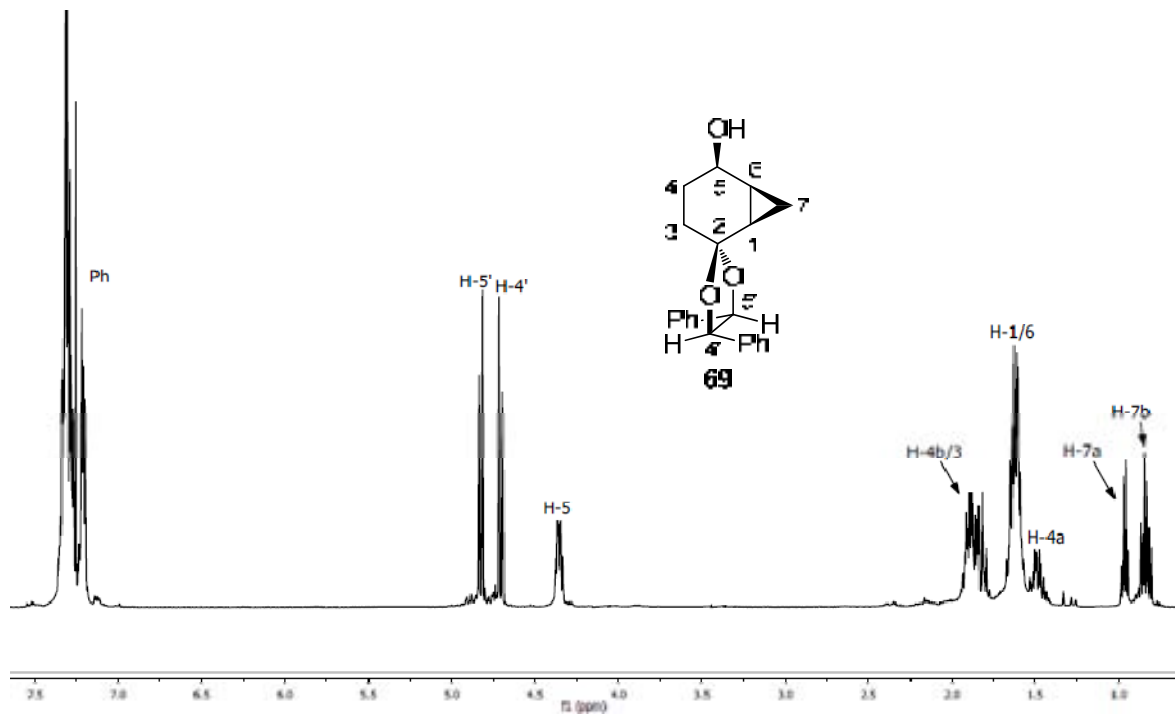
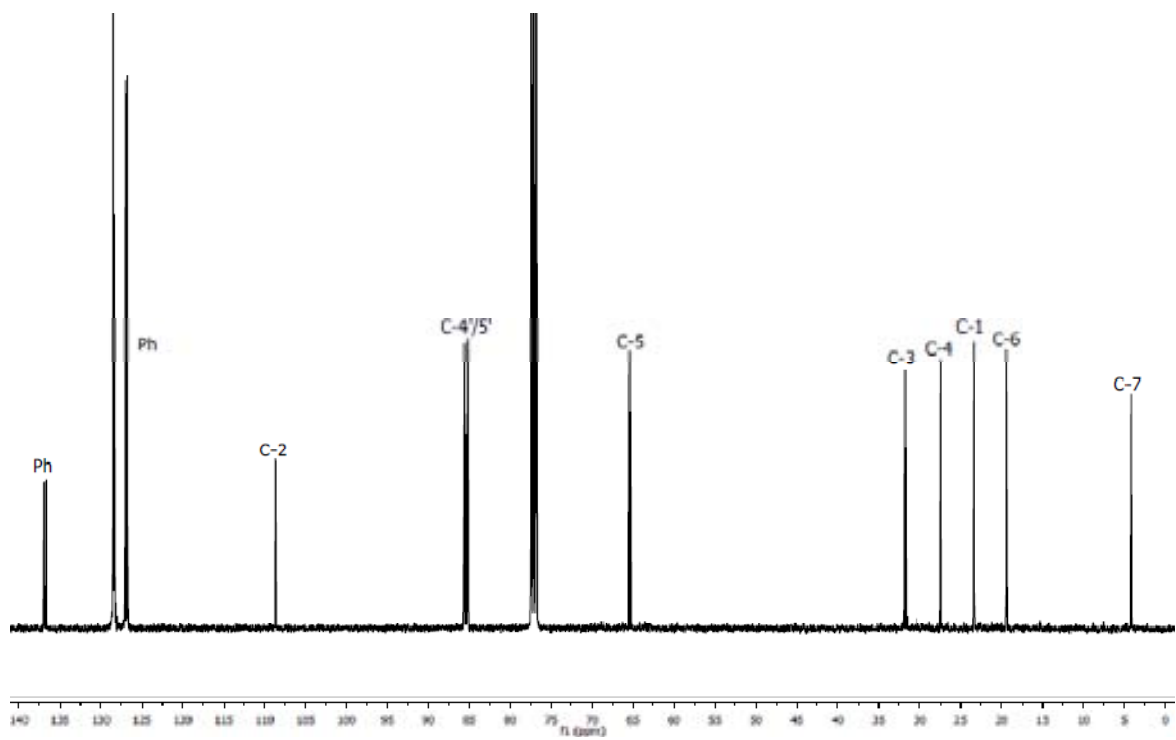
^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 90 MHz) d'una barreja 7:1 de **31** i **64**

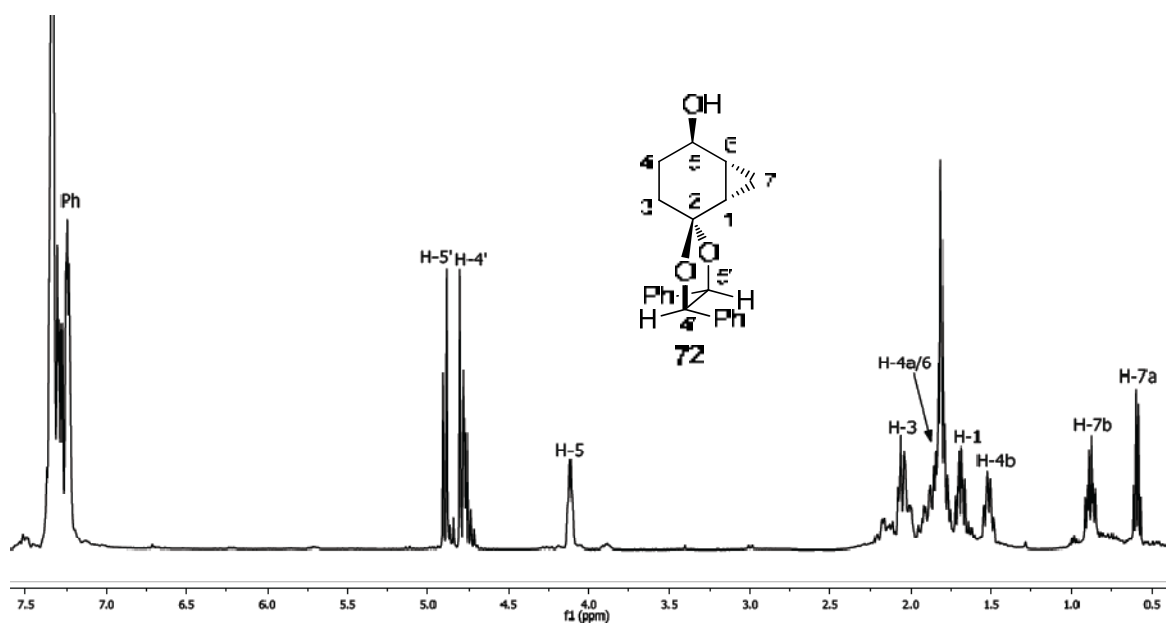


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 360 MHz) de **68**

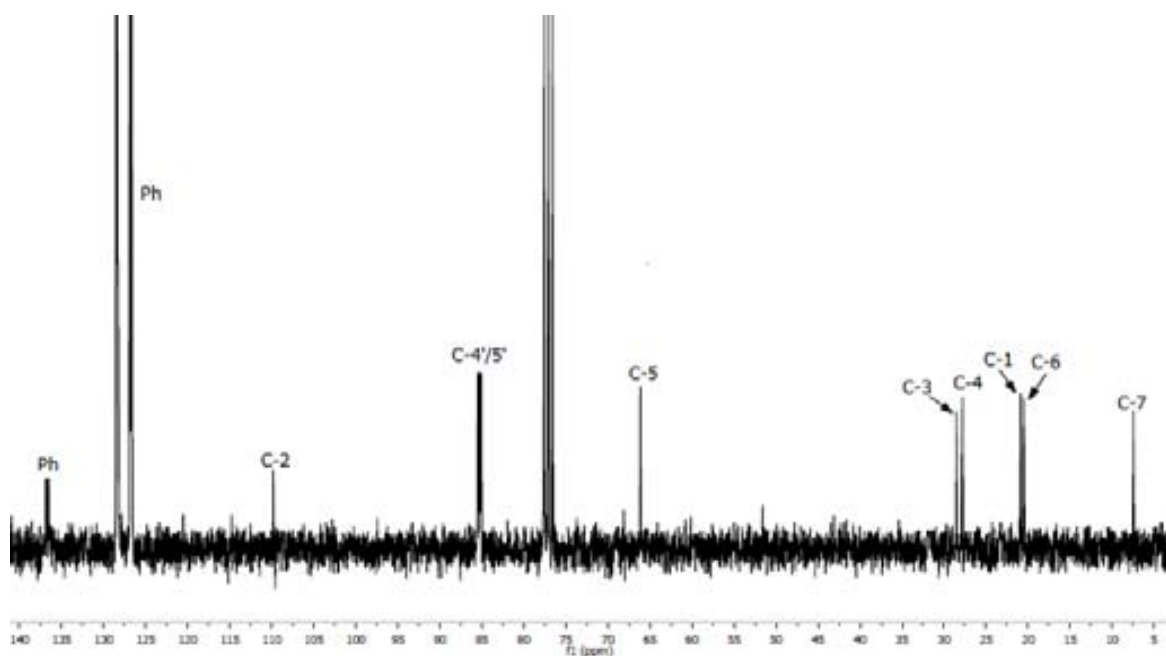


$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 90 MHz) de **68**

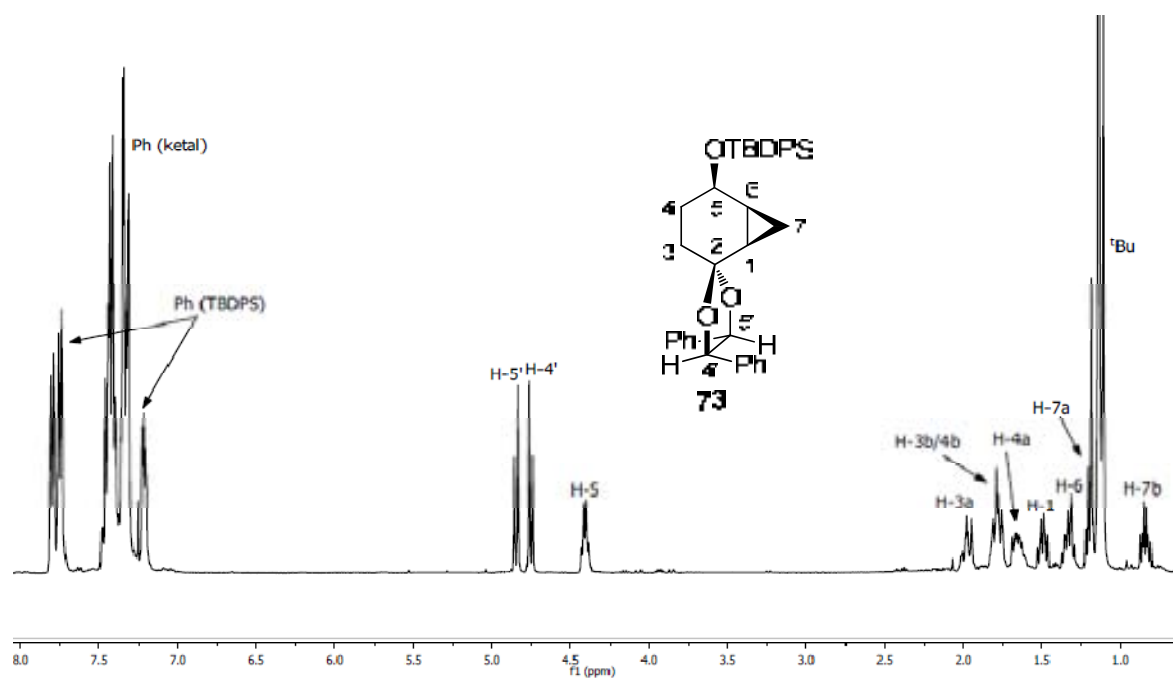
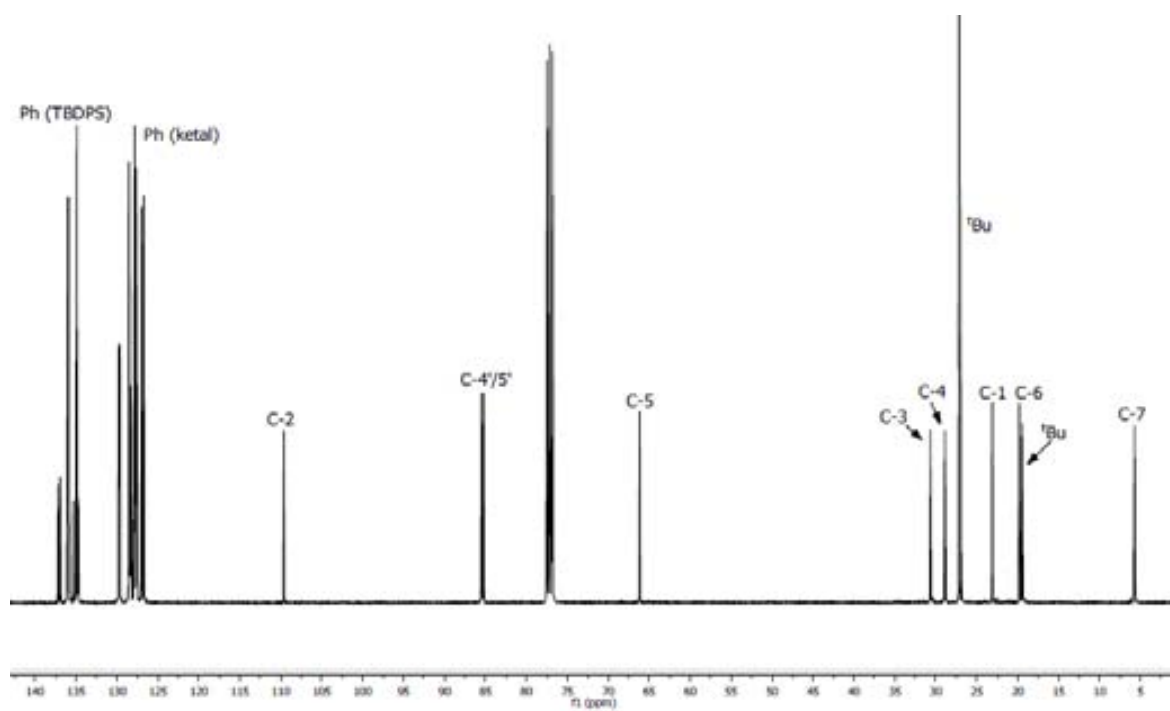
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **69** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **69**

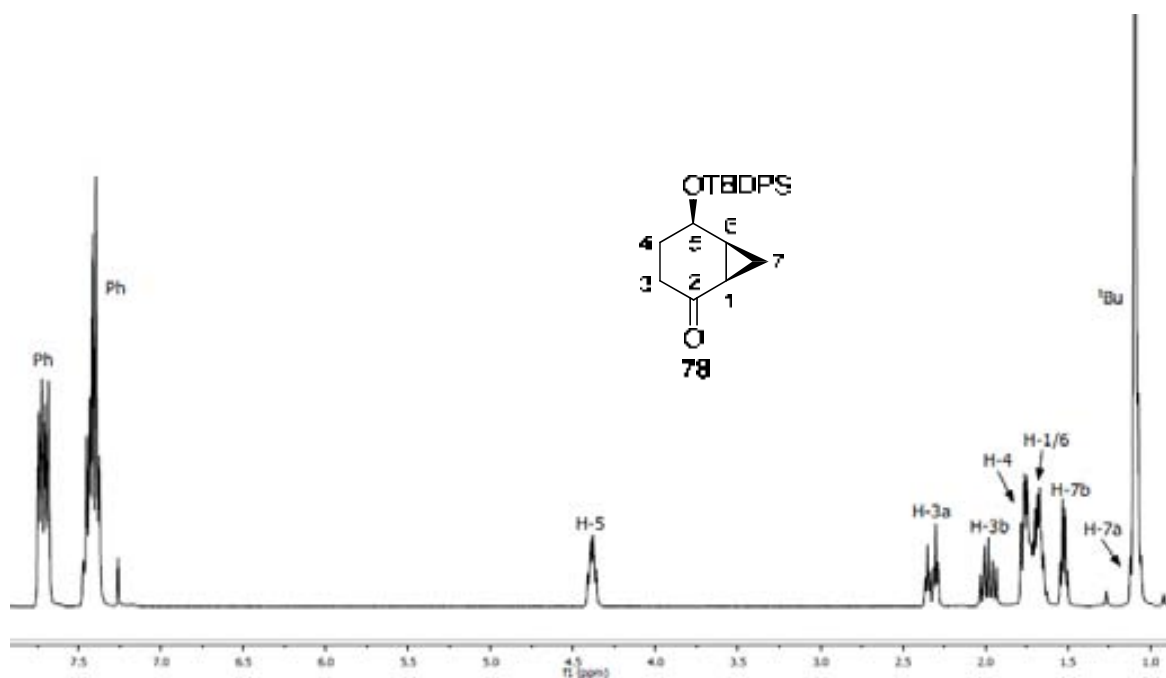


^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **72**

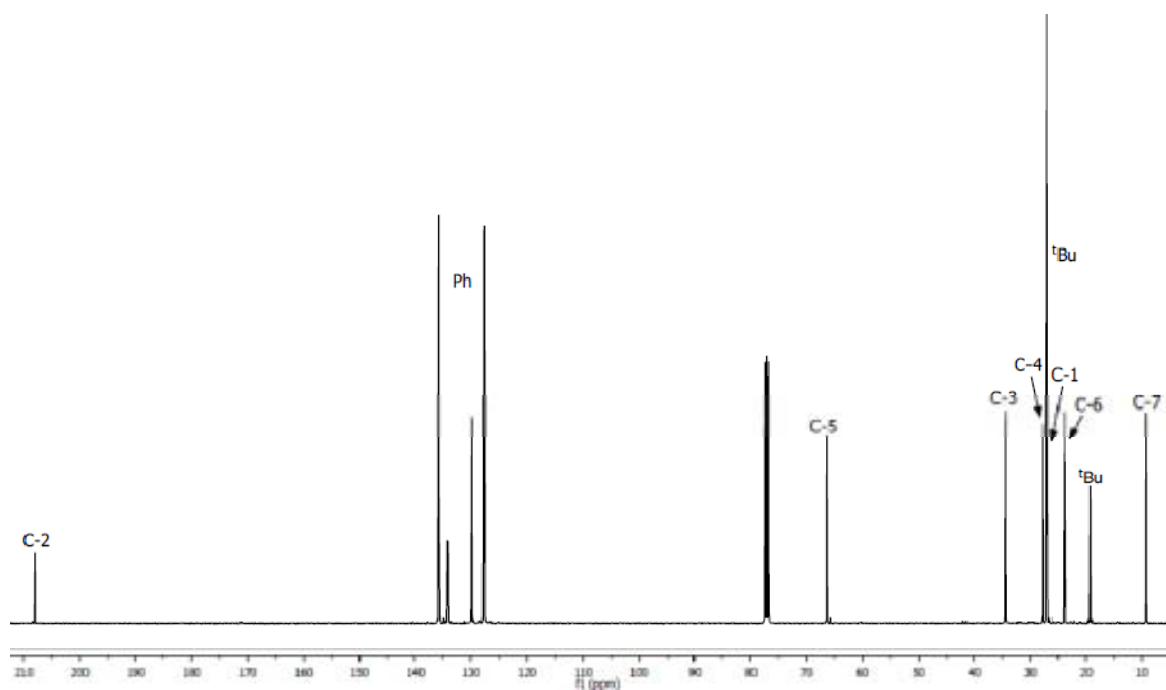


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **72**

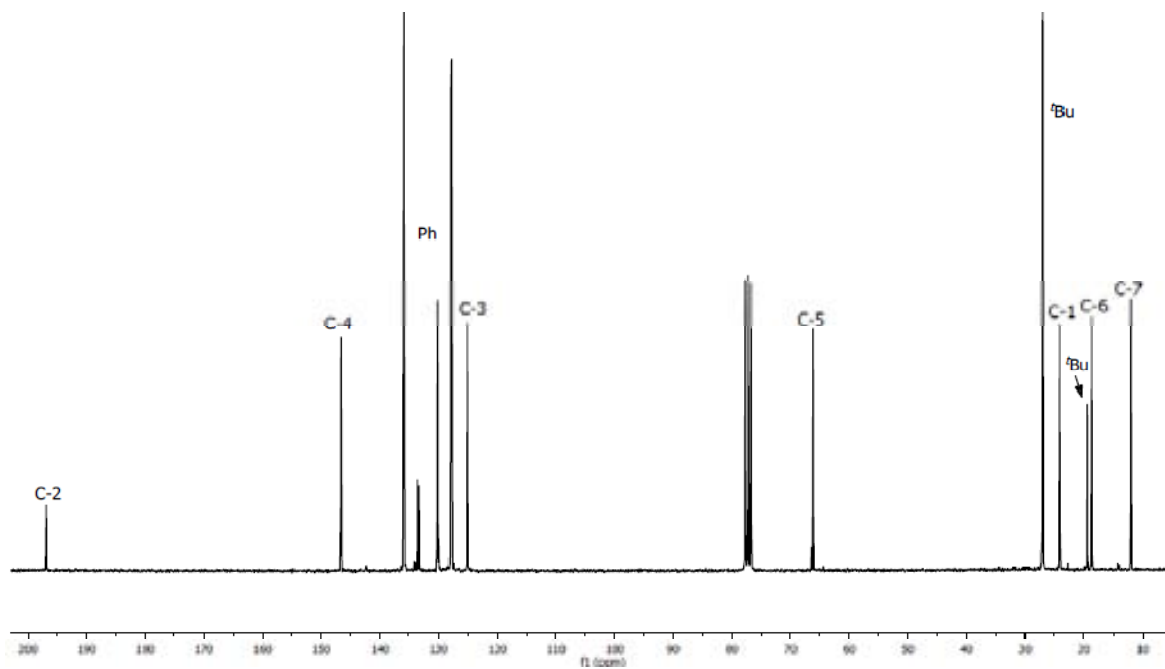
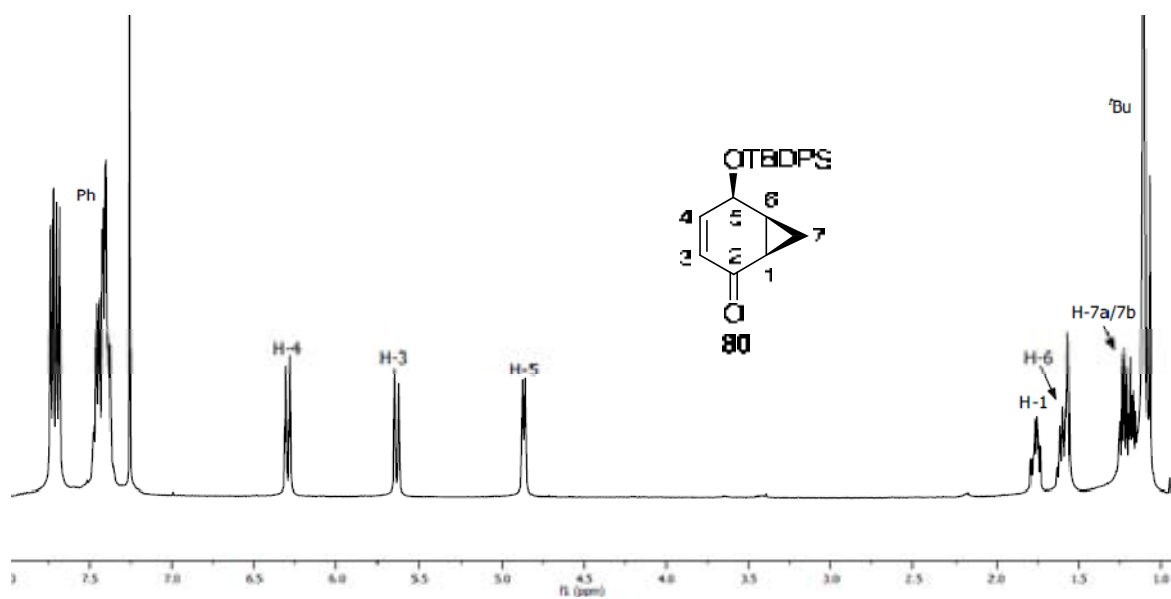
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **73** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **73**

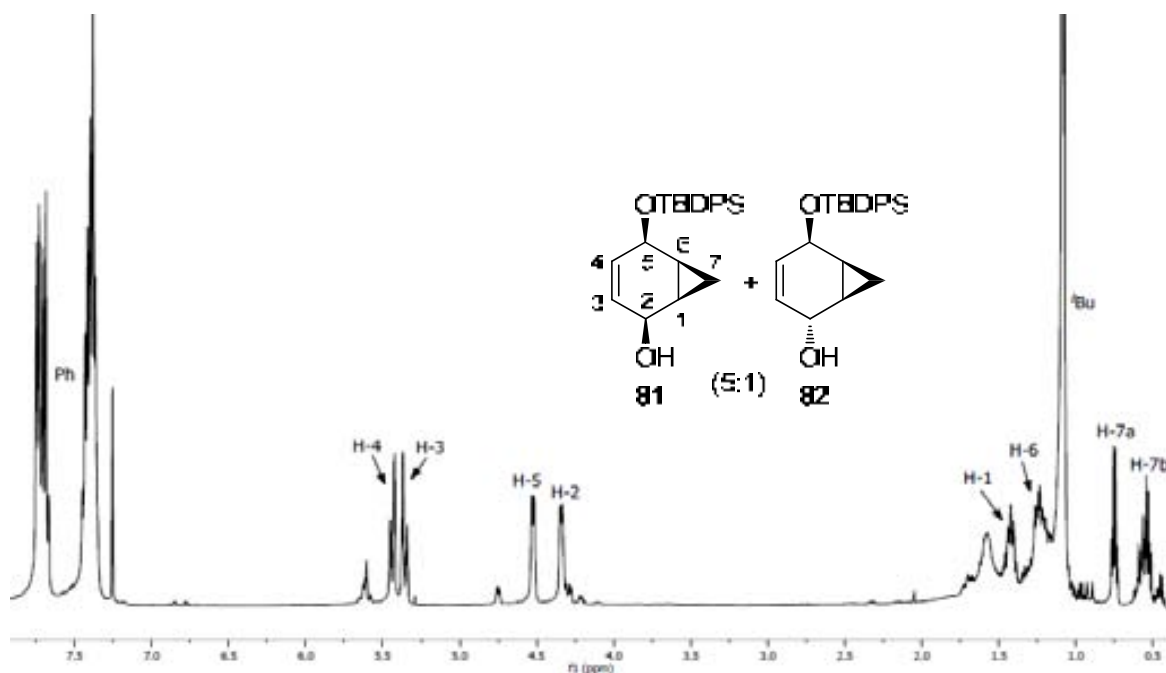


^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **78**

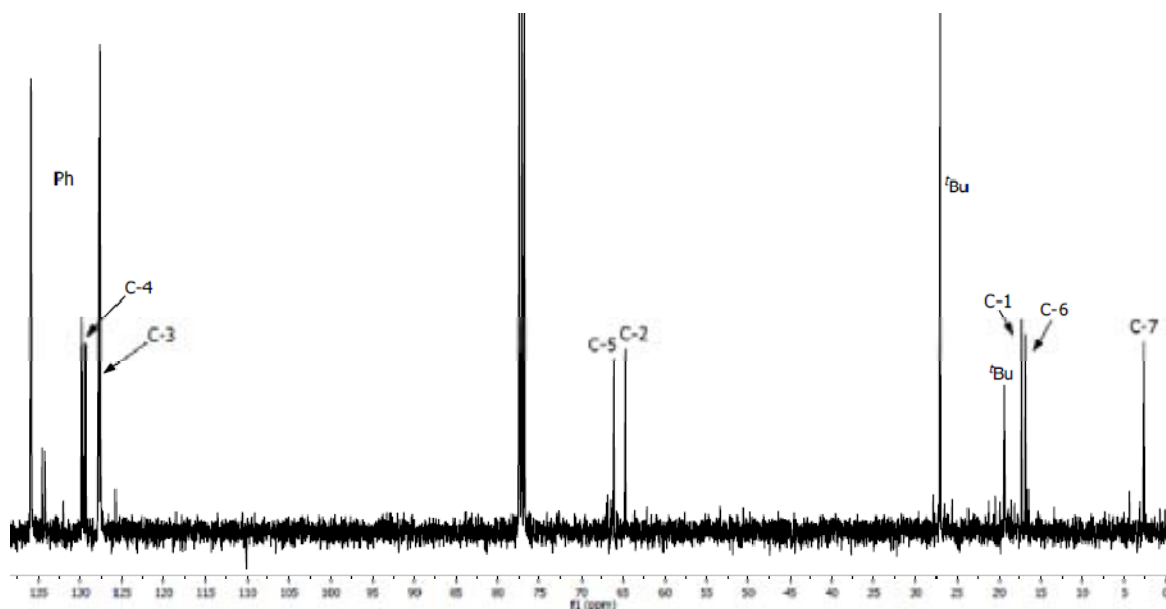


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **78**

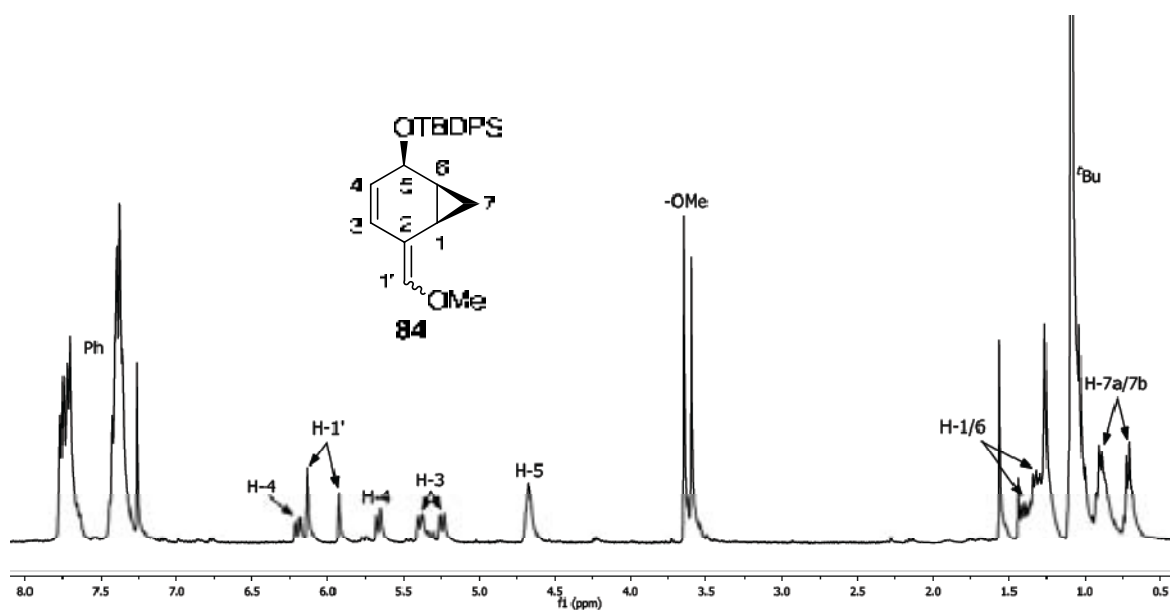
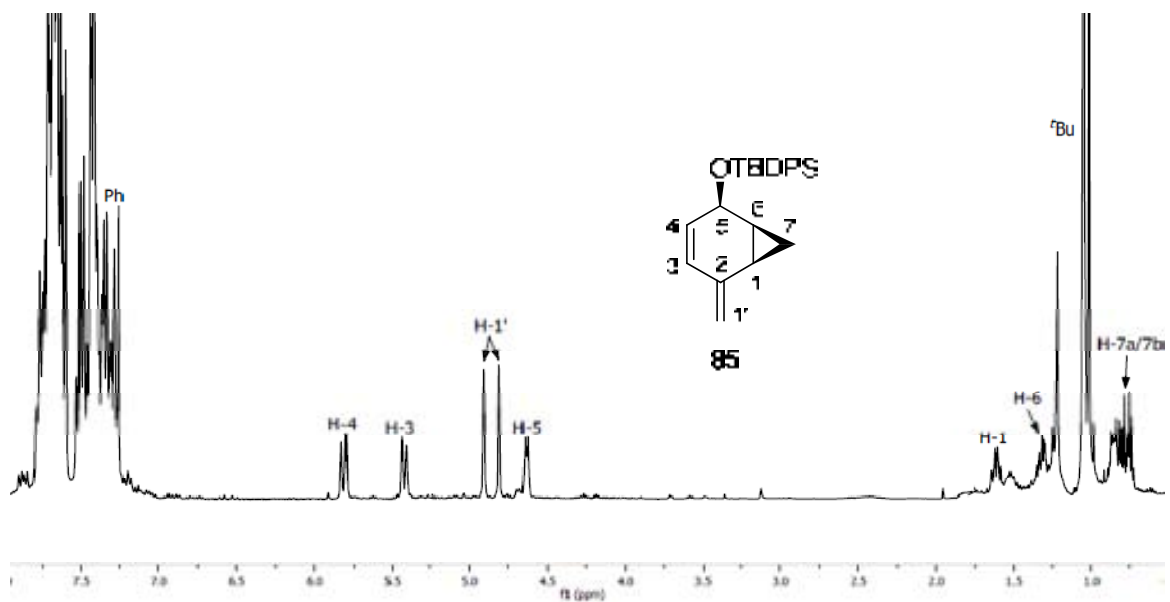


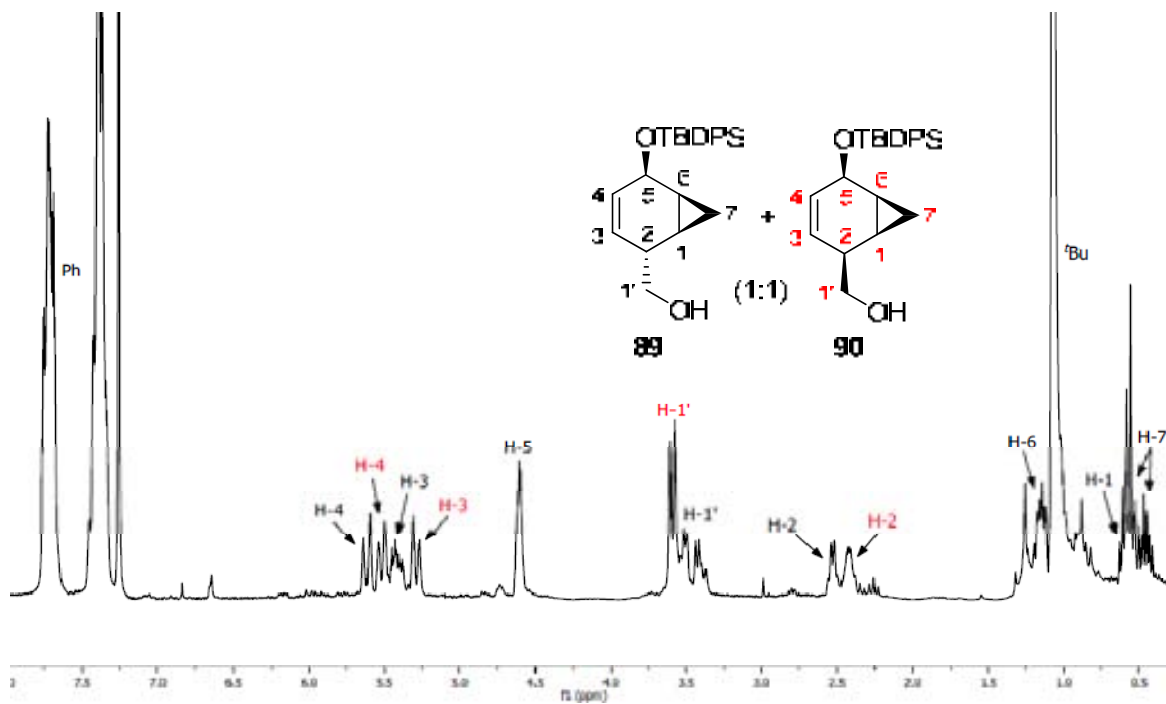


^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) d'una barreja 5:1 de **81** i **82**

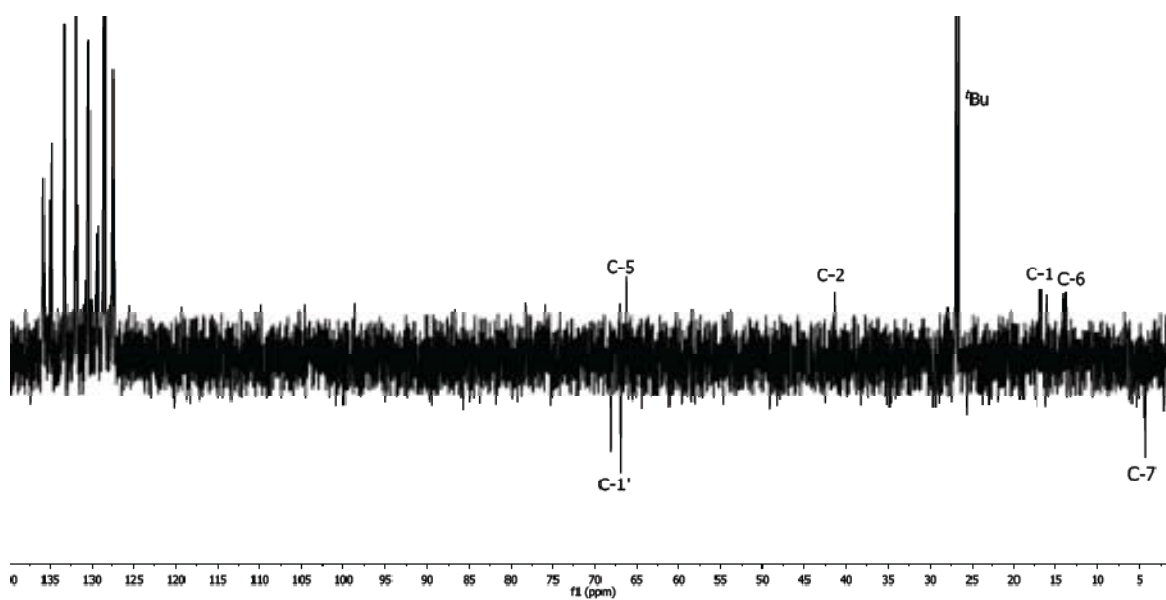


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) d'una barreja 5:1 de **81** i **82**

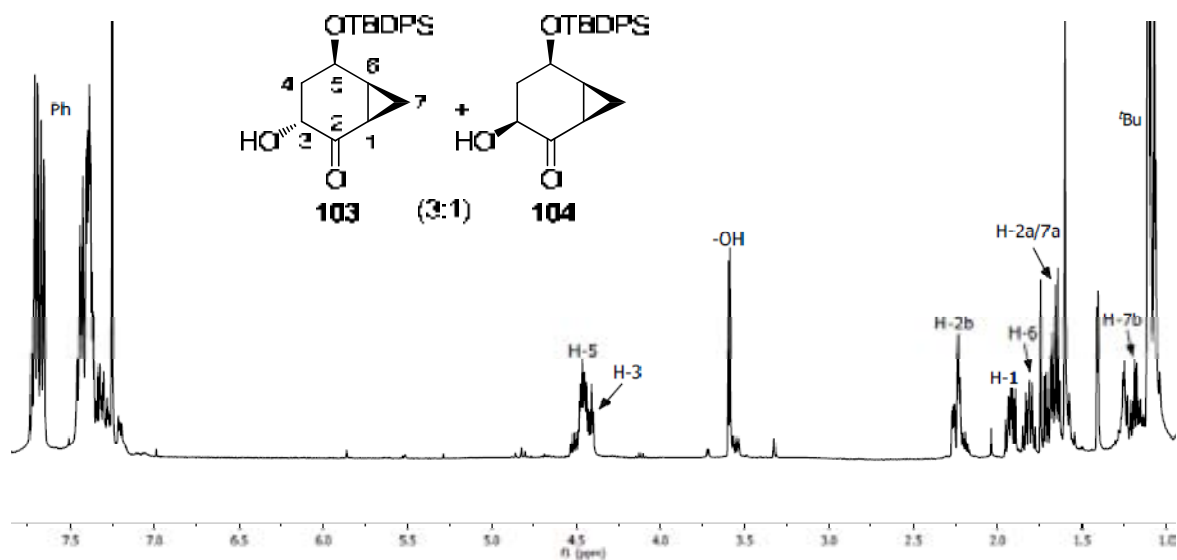
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) de **84** ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **85**



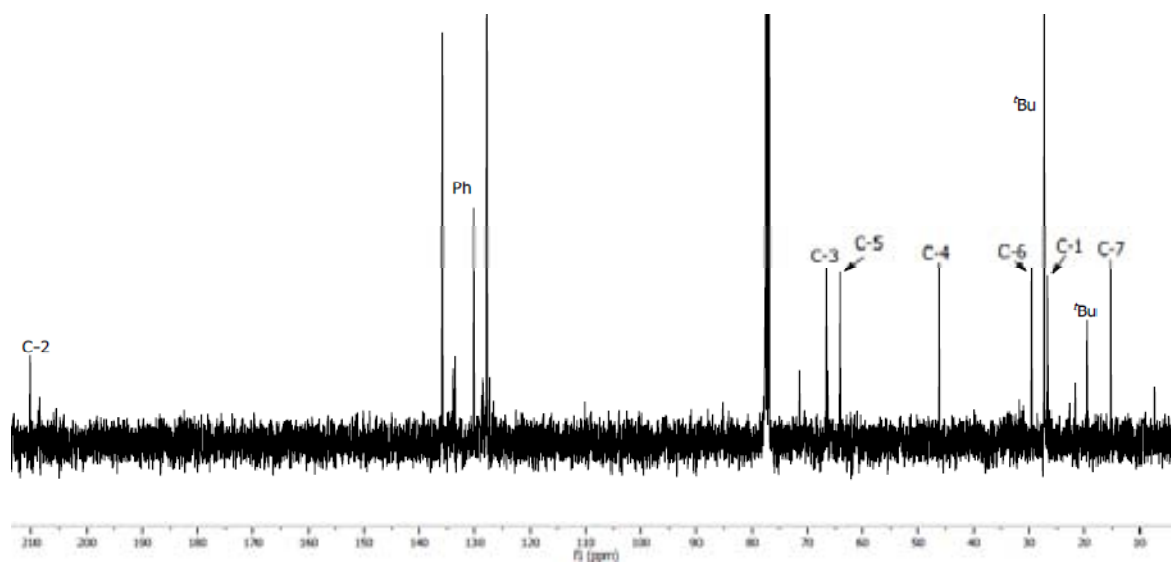
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) d'una barreja 1:1 de **89** i **90**



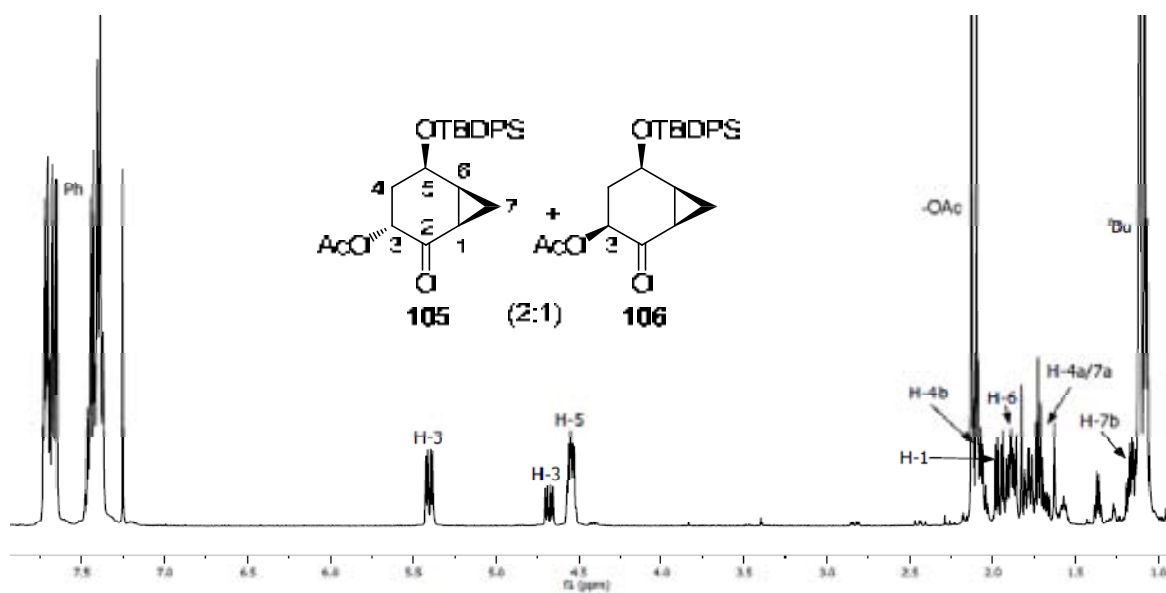
DEPT-135 (CDCl_3 , 62.5 MHz) d'una barreja 1:1 de **89** i **90**



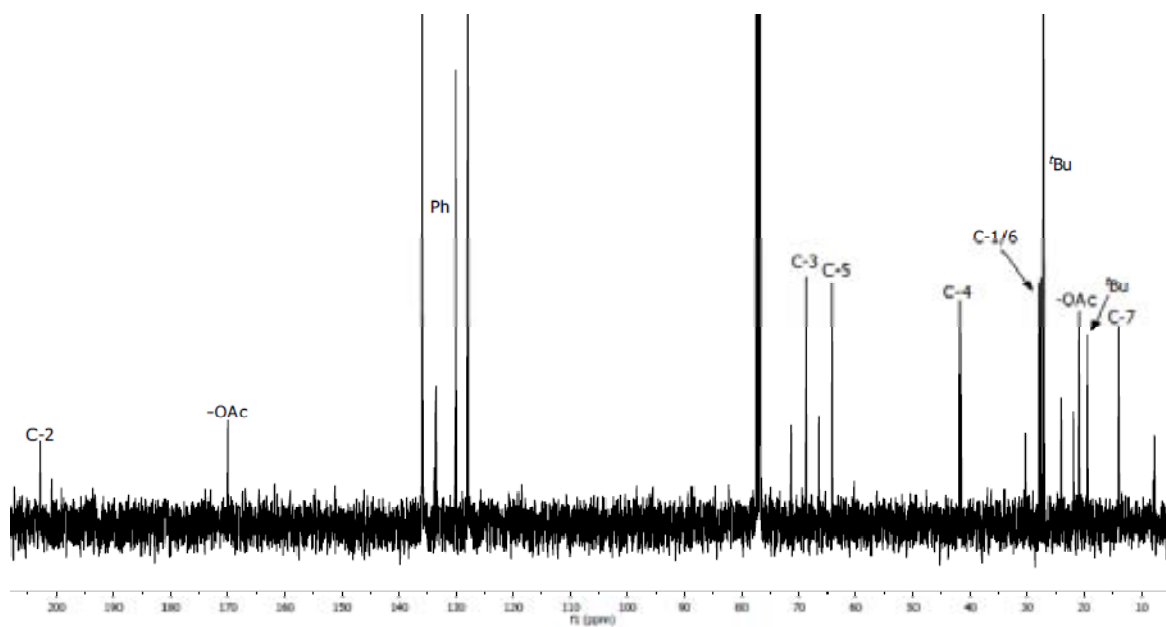
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) d'una barreja 3:1 de **103** i **104**



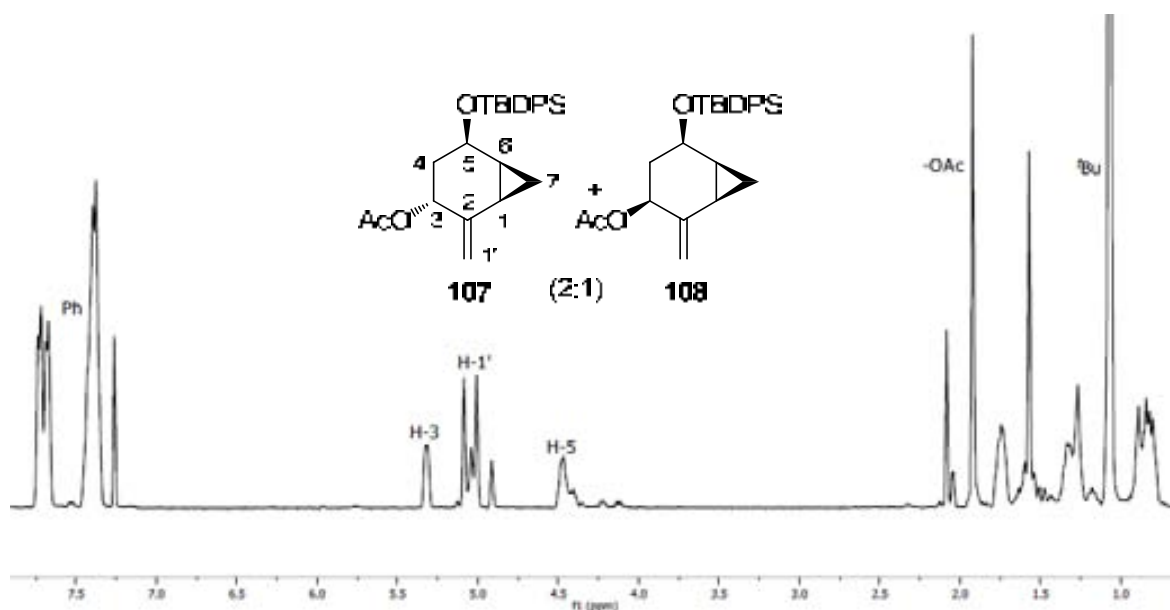
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) d'una barreja 3:1 de **103** i **104**



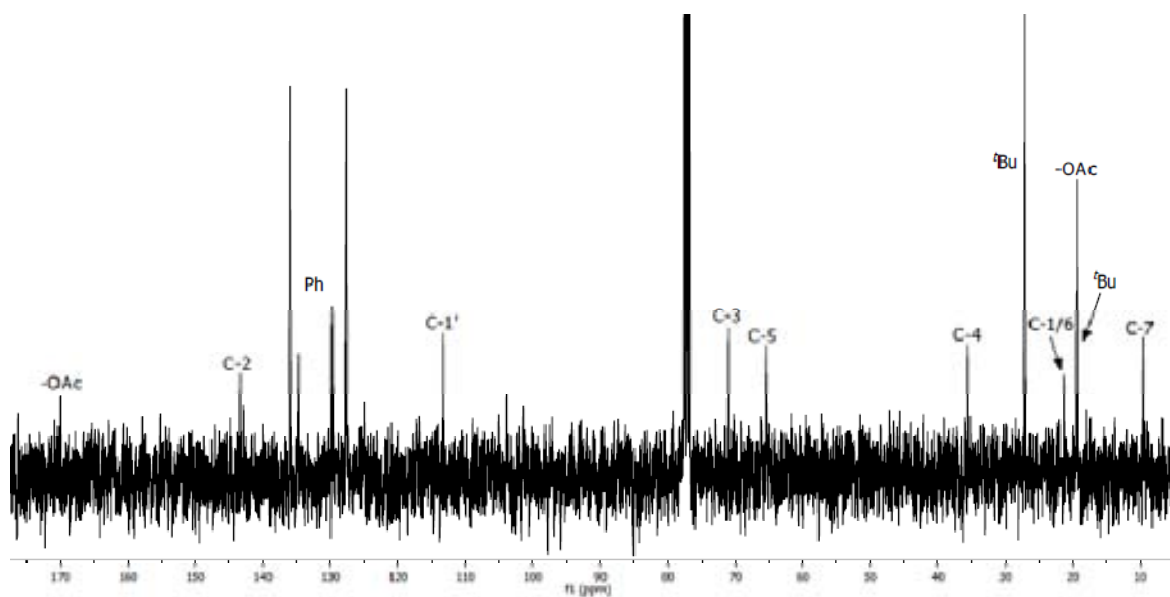
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) d'una barreja 2:1 de **105** i **106**



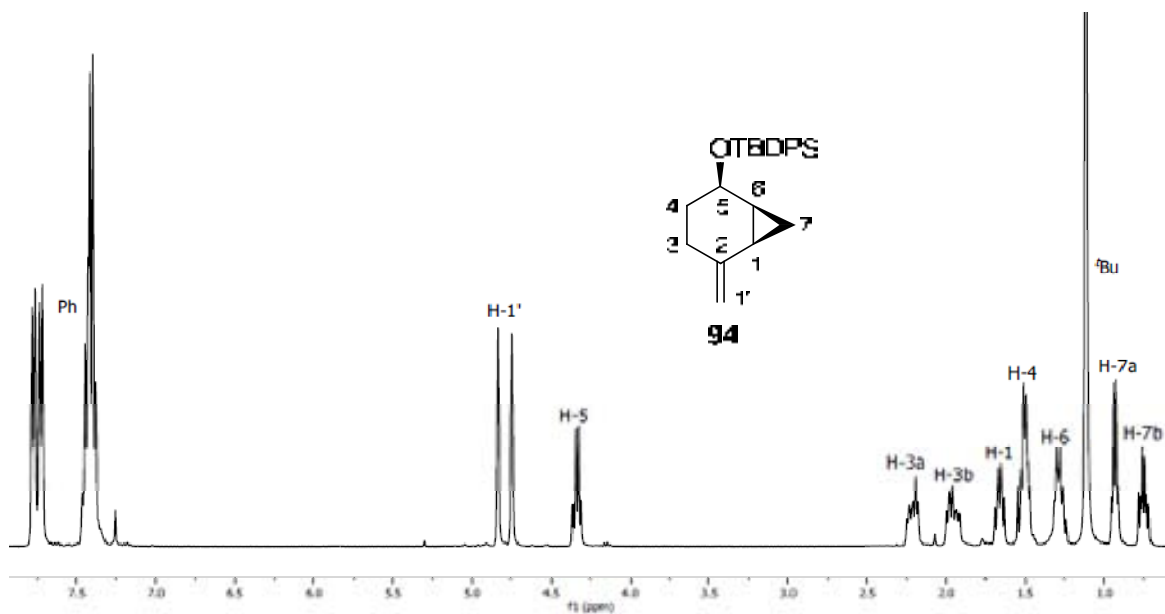
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) d'una barreja 2:1 de **105** i **106**



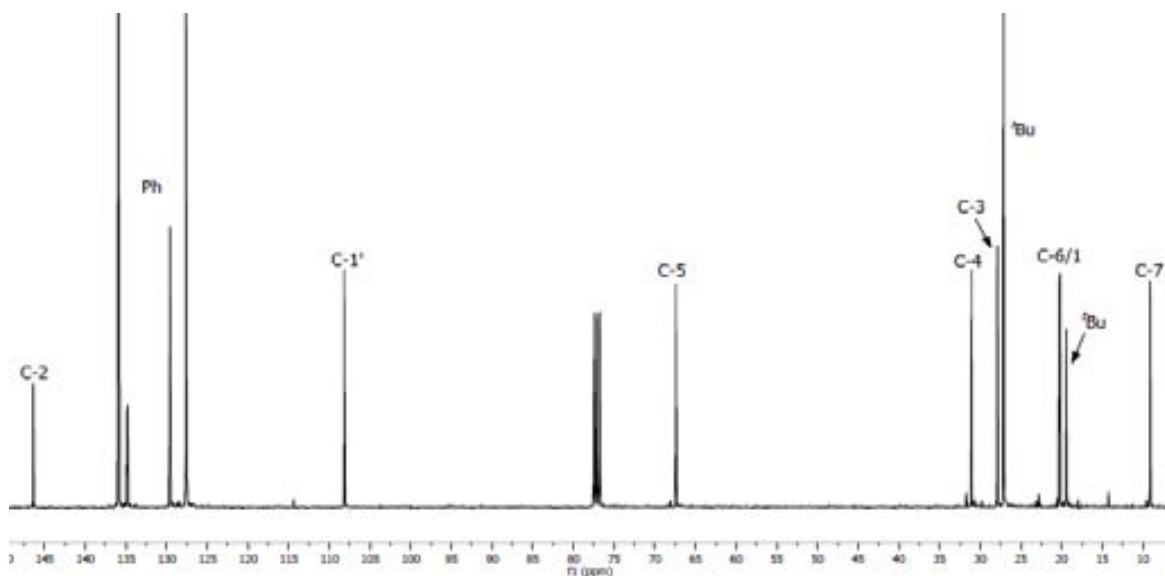
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) d'una barreja 2:1 de **107** i **108**



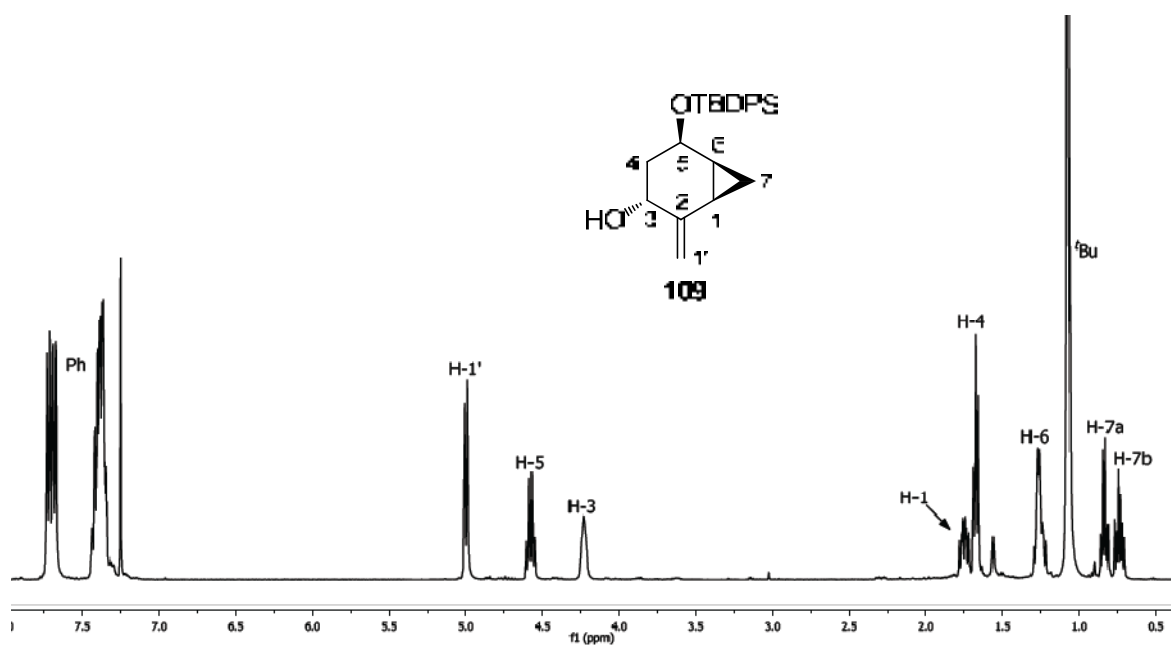
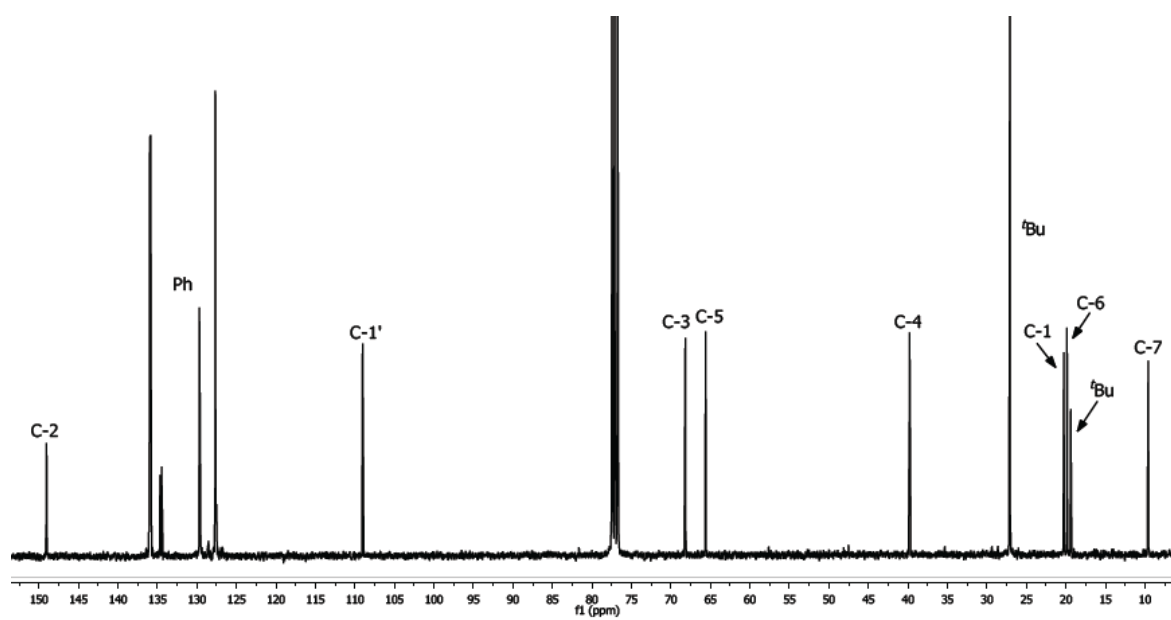
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) d'una barreja 2:1 de **107** i **108**

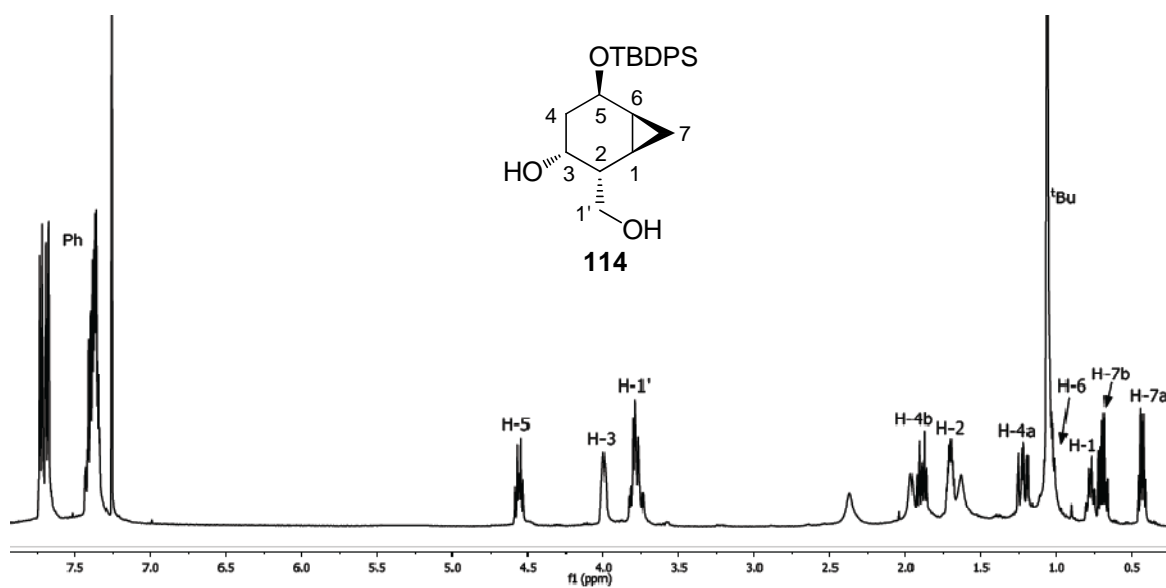


^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **94**

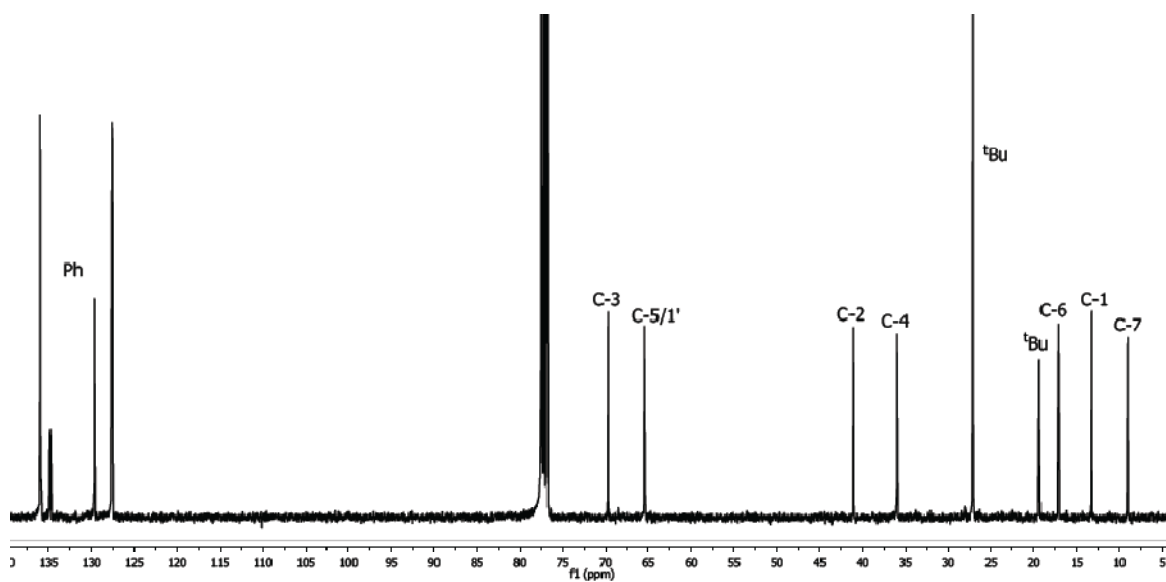


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **94**

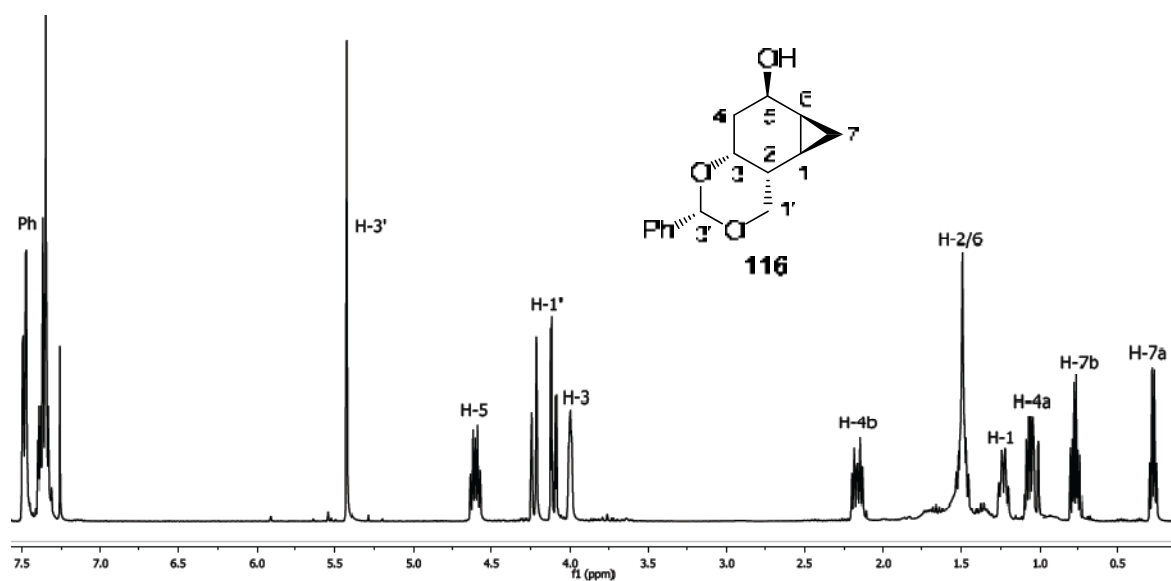
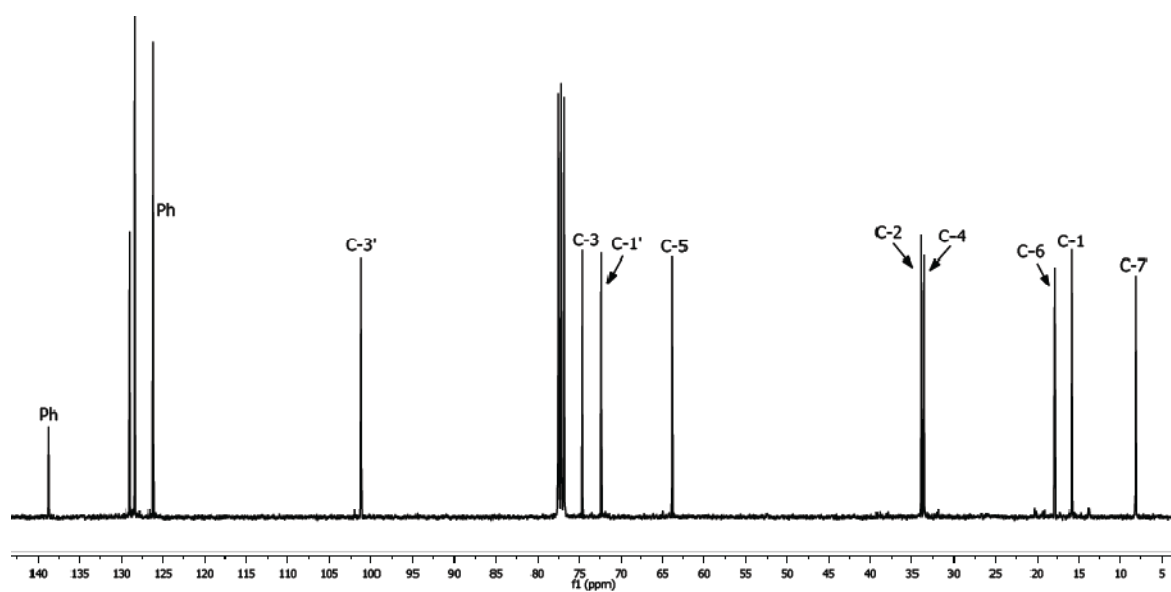
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **109** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **109**

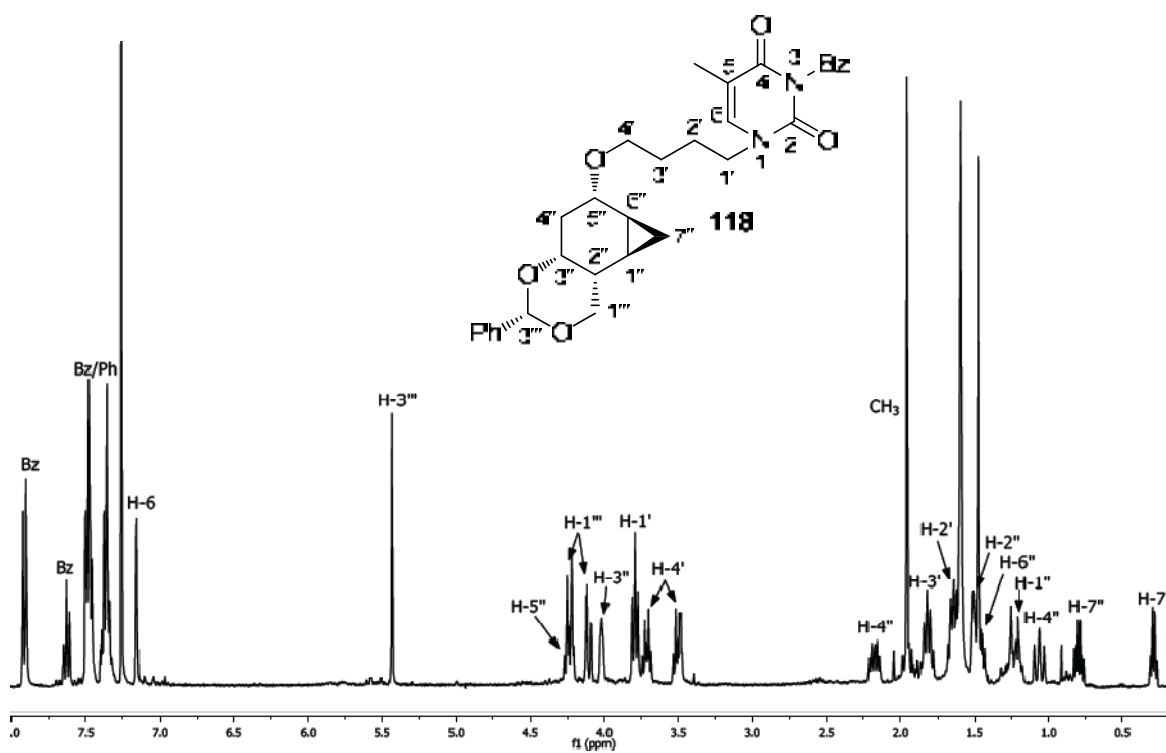


^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **114**

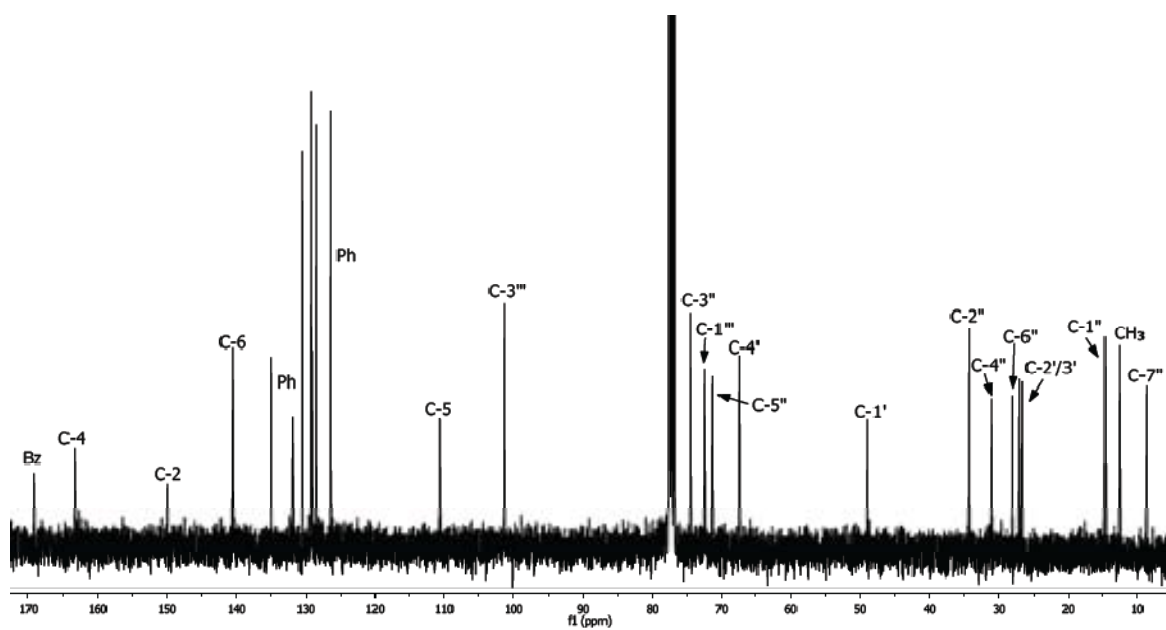


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **114**

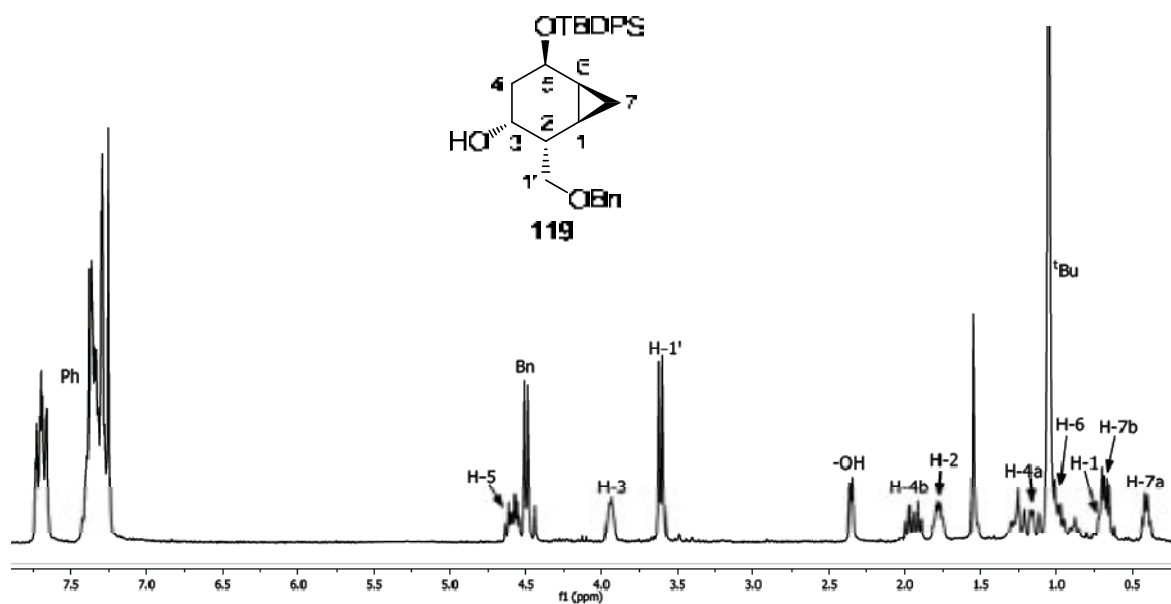
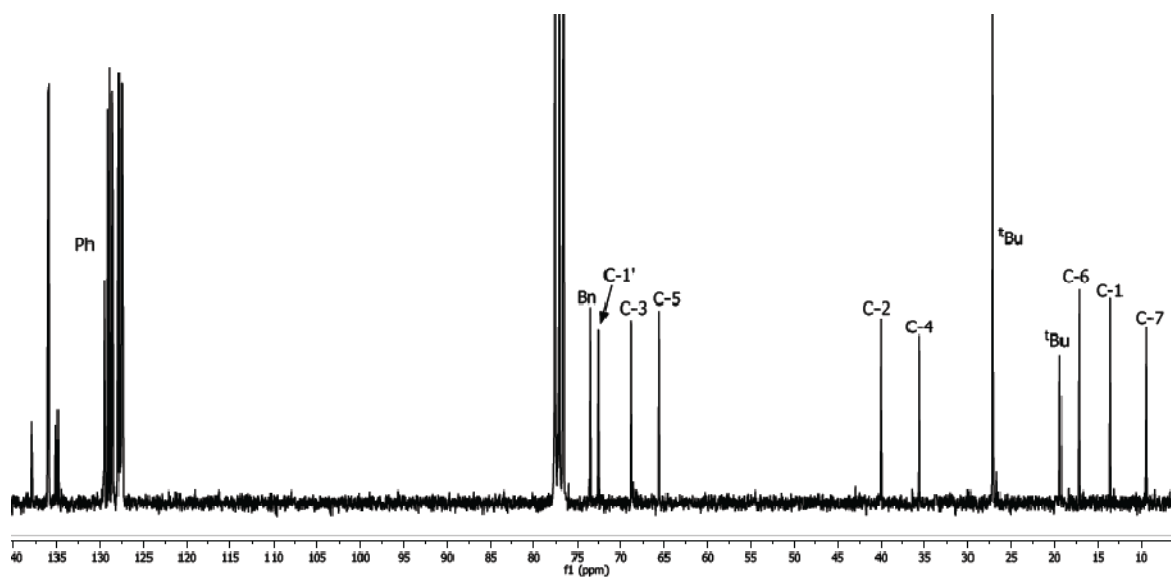
 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de **116** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de **116**

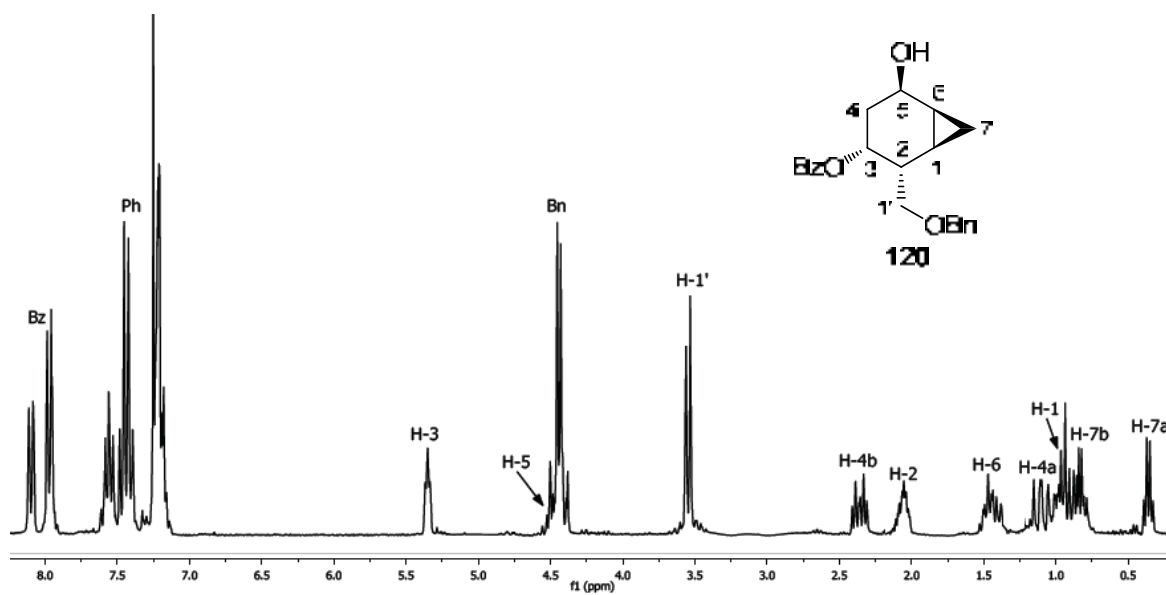


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) de **118**

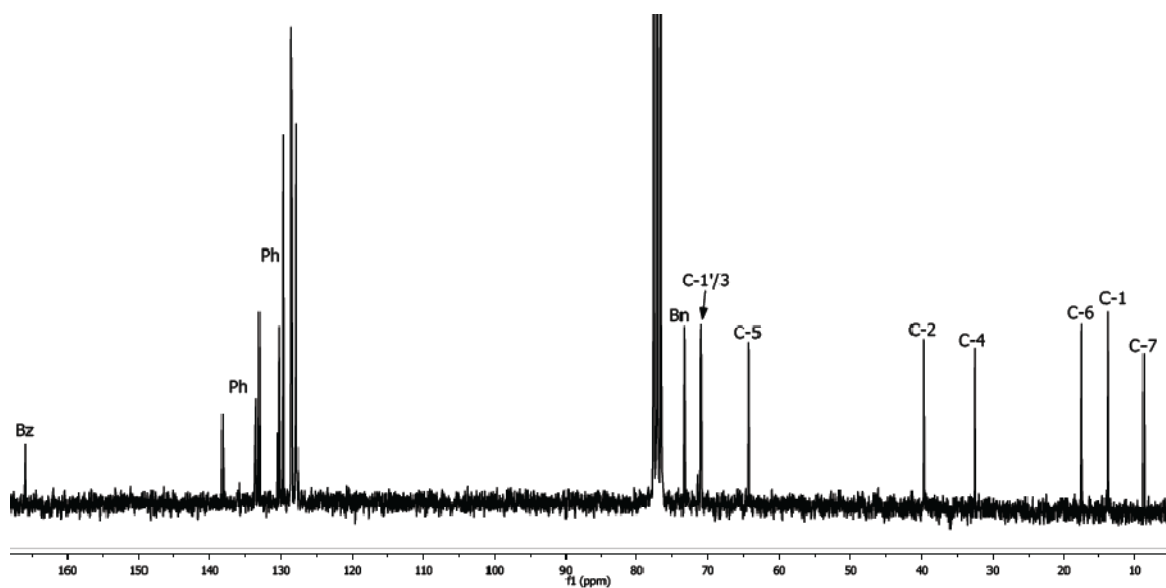


$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) de **118**

 ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **119** ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **119**



^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) de **120**



^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) de **120**

