



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO
FACULDADE DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

A large, 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule is centered on the page. The molecule features a central ring system with several fused rings. It has multiple nitrogen atoms (blue spheres) and oxygen atoms (red spheres) integrated into its structure. There are also several carbon atoms (grey spheres) and hydrogen atoms (white spheres). The molecule is oriented vertically, with a prominent green sphere at the top and another at the bottom. The background is a dark blue gradient.

**HETEROCARBONUCLEÓSIDOS:
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA
DE ANÁLOGOS TIOFENOCONDENSADOS DEL ABACAVIR.**

PAULA ABEIJÓN MARTÍNEZ
Santiago de Compostela, Noviembre 2008.

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO FACULDADE DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**HETEROCARBONUCLEÓSIDOS:
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS
TIOFENOCONDENSADOS DEL ABACAVIR**

Memoria que para optar al grado de
Doctora en Farmacia, presenta
PAULA ABEIJÓN MARTÍNEZ
Santiago de Compostela, Noviembre de 2008

**HETEROCARBONUCLEÓSIDOS:
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS
TIOFENOCONDENSADOS DEL ABACAVIR**

Memoria para optar al grado de Doctora en Farmacia

Fdo. Paula Abeijón Martínez.

D. FRANCO FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, Catedrático de Química Orgánica y
D. JOSÉ MANUEL BLANCO FERNÁNDEZ, Profesor Titular de Química
Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN:

Que la memoria titulada ***HETEROCARBONUCLEÓSIDOS:
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS
TIOFENOCONDENSADOS DEL ABACAVIR***, que para optar al
grado de Doctora en Farmacia presenta **D^a PAULA ABELJÓN
MARTÍNEZ**, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en el
Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la
Universidad de Santiago de Compostela.

Y considerando que el trabajo realizado constituye tema y labor de
Tesis Doctoral, autorizamos su presentación en la Universidad de
Santiago de Compostela.

Y para que conste, expedimos el presente informe en Santiago de
Compostela, noviembre de dos mil ocho.

Fdo. Franco Fernández González. Fdo. José Manuel Blanco Fernández.

AGRADECIMIENTOS.

*A mis padres por su paciencia y apoyo
y conseguir que sea esta persona que soy.*

A D. *José Manuel Blanco Fernández* y D. *Franco Fernández González*, directores de esta Tesis, por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, por guiarme a lo largo de estos años, por su preocupación por facilitarme la consecución del mismo pero sobre todo por su apoyo y confianza en los momentos difíciles. Gracias por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo.

A los profesores *Olga Caamaño*, *Mari Carmen López* y *Xerardo García* por ayudarme con su experiencia a que este trabajo llegara a buen puerto y por compartir conmigo su amor por la investigación. Gracias *Olga*, por todo tu tiempo tanto para la química como para la vida, sigue siendo así.

A las doctoras *Sesé*, *Maribel* y *Mari Carmen Balo*, por ayudarme en mis primeros pasos y al profesor *Enrique Borges* en los últimos.

Al doctor *Marcos García*, gracias por todo tu tiempo dedicado a mi trabajo, siempre pendiente e interesado en él.

A todos mis compañeros de laboratorio: *Nere*, *Isa*, *Pili*, *Melvin*, *Joana*, *Fátima*, *María Torrado*, *Laura*, *Reyes*, *Karen*, *María Barceló*, *Raquel*, *Aziz*, *Paula*, *Cristina*, *Verónica*, *Susana*, *Danielle*, *Cátia*, *Joana Saraiva* y *Xosé* por todos los buenos ratos que compartimos en este laboratorio y que siempre nos quede la amistad.

A *Nere* por toda la química y momentos, sin ser química, que compartimos y por entenderme tan bien. Encontré una compañera y una amiga, juntas descubrimos el cierzo.

A todos los *integrantes de los grupos de investigación* de los profesores *Enrique Raviña* y *Eugenio Uriarte*, y a los integrantes del *Instituto de Farmacia Industrial* por su compañerismo.

A todos los demás *miembros del Departamento de Química Orgánica* de esta Universidad así como al *personal de los servicios* de RMN, IR, Espectrometría de Masas y Rayos X por su eficaz trabajo.

A los amigos de mi pueblo que siempre estuvieron ahí escuchando las charlas sobre mi tesis sin realmente no entender nada, gracias por vuestra paciencia. Muy especialmente a *Anita* que siempre me apoyaste en este camino y a *Manuel*, por toda tu ayuda siempre que la necesité, gracias por ser así.

A toda mi familia por ser tan grandes y muy especialmente a mi *Abu*, eres un solete. Y como no, a *Manu* y *Andrea*, por todos los momentos de convivencia que tuvimos, gracias primitos.

Por último, y no por ello el menos importante sino el más, a mi hermano, *Alex*, gracias por existir y ser siempre tú. Espero que te sientas la mitad de orgulloso de mí que yo de ti.

Seguro que me olvidaré de alguien y lo lamentaré eternamente.

A todos mil gracias, siempre.

*“...gracias por el cariño y por la comprensión de
corazón mil gracias por vuestra atención...”*

I. ÍNDICE.

I. ÍNDICE.....	I
II. RELACIÓN DE ABREVIATURAS.....	XI
III. RELACIÓN DE COMPUESTOS DESCRITOS.....	IXX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS.....	3
1.1.1. Aspectos generales.....	3
1.1.2. Análogos de nucleósidos como agentes anticancerígenos.....	7
1.1.3. Análogos de nucleósidos anti-VIH.....	11
1.1.4. Análogos de nucleósidos portadores de bases atípicas.....	18
1.2. CARBANUCLEÓSIDOS.....	20
1.2.1. Origen y desarrollo.....	20
1.2.2. Relaciones estructura-actividad.....	29
1.3. METODOLOGÍAS SINTÉTICAS PARA EL DESARROLLO DE CARBANUCLEÓSIDOS.....	33
1.3.1. Planteamiento general.....	33
1.3.2. Introducción directa del sistema heterocíclico.....	34
1.3.3. Construcción de la base heterocíclica natural o modificada.....	38
1.3.3.1. Síntesis de cicloalquilaminas funcionalizadas.....	38
1.3.3.2. Construcción de la base heterocíclica.....	44
2. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS.....	47
3. QUÍMICA: PARTE TEÓRICA Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	55
3.1. PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.....	57
3.2. SÍNTESIS DE HETEROCARBONUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[b]TIOFENO.....	59
3.2.1. Síntesis de los aminoalcoholes precursores 54a y 54b.....	59
3.2.2. Síntesis de análogos púricos.....	62
3.2.3. Síntesis de análogos pirimidínicos.....	66
3.3. SÍNTESIS DE 5'-NOR-HETEROCARBANUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[b]TIOFENO.....	68
3.3.1. Síntesis de los aminoalcoholes precursores 74a y 74b.....	68

3.3.2. Síntesis de los aminoalcoholes precursores 55a y 55b.....	70
3.3.3. Síntesis de análogos púricos.....	76
3.4. DESARROLLO DE LOS PROCESOS SINTÉTICOS.....	78
3.4.1. Condensación de Knoevenagel. Obtención de (2-tienilmetileno)malonato de dietilo (56).....	78
3.4.2. Adición nucleófila a compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Obtención del ácido (\pm)-2-tienilsuccínico (58).....	82
3.4.3. Preparación de anhídridos a partir de ácidos dicarboxílicos. Obtención del anhídrido (\pm)-2-tienilsuccínico (59).....	85
3.4.4. Acilación de Friedel-Crafts. Síntesis de: ácido (\pm)-4-oxo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-6-carboxílico (60), 5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-4-ona (78), (\pm)- <i>N</i> -(5,6-dihidro-4-oxo-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-6-il)trifluoroacetamida (75) y (\pm)- <i>N</i> -(5,6-dihidro-6-oxo-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-4-il)trifluoroacetamida (95).....	88
3.4.5. Preparación de ésteres y tioésteres a partir de ácidos carboxílicos: síntesis de (\pm)-4-oxo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-6-carboxilato de metilo (61), 3-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (90) y 3-bromotiofeno-2-tiocarboxilato de etilo (89).....	96
3.4.6. Síntesis de oximas. (\pm)-4-Hidroxiimino-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-6-carboxilato de metilo (62).....	101
3.4.7. Síntesis de aminoalcoholes, por reducción directa de hidroxiimino-ésteres y oxoamidas. (\pm)- <i>cis/trans</i> -(4-amino-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-6-il)metanol (54a/54b). (\pm)- <i>cis/trans</i> -4-amino-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-6-ol (55a/55b).....	103
3.4.8. Reacciones de protección de alcoholes y aminas: acilación y sililación. (\pm)- <i>cis/trans</i> Acetato de [4-acetilamino-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-6-il]metilo (63a/63b). (\pm)- <i>cis/trans</i> -6-(<i>tert</i> -Butildifenilsililoxi)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofeno-4-amina (113a/113b).....	112
3.4.9. Obtención de aldehídos. 3-bromo-2-tiofenocarbaldehído (87).....	118
3.4.9.1. Por reducción de ésteres y tioésteres.....	118
3.4.9.2. Por fomilación directa: reacción de Vilsmeier.....	120

3.4.10. Reacción de Heck. (±)-4,4-Etilendioxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-ol (92).....	122
3.4.11. Síntesis de carbanucleósidos a partir de aminoalcoholes.....	126
3.4.11.1. Carbanucleósidos derivados de purina y análogos.....	126
3.4.11.1.1. Reacción de Sustitución Nucleófila Aromática. Síntesis de derivados de 6-amino, 6-oxo y 6-cicloalquilaminopurinilcarbanucleósidos.....	134
3.4.11.1.2. Reacción de Suzuki-Miyaura. Formación de derivados de 6-arilpurinas.....	137
3.4.11.2. Carbanucleósidos derivados de pirimidina y análogos.....	143
4. QUÍMICA: PARTE EXPERIMENTAL.....	149
4.1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA NOMENCLATURA.....	151
4.2. ASPECTOS GENERALES.....	152
4.3. PROCESOS RELACIONADOS CON LA PREPARACIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES 54a Y 54b.....	154
4.3.1. (2-Tienilmetilen)malonato de dietilo (56).....	154
4.3.2. Ácido (±)-2-tienilsuccínico (58).....	158
4.3.3. Anhídrido (±)-2-tienilsuccínico (59).....	162
4.3.4. Ensayos de obtención del ácido (±)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxílico (60).....	165
4.3.4.1. Método A: A partir del diácido 58 con PPA.....	165
4.3.4.2. Método B: A partir del diácido 58 con PPSE.....	166
4.3.4.3. Método C: A partir del anhídrido 59 con SnCl ₄	166
4.3.4.4. Método D: A partir del anhídrido 59 con AlCl ₃	167
4.3.5. (±)-4-Oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxilato de metilo (61).....	171
4.3.6. (±)-4-Hidroxiimino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxilato de metilo (62).....	175

4.3.7. Ensayos de obtención de (±)-<i>cis</i> y (±)-<i>trans</i>-(4-amino-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il)metanol (54a y 54b).....	179
4.3.7.1. <u>Método A</u> : Con LiAlH ₄ en THF a reflujo.....	179
4.3.7.2. <u>Método B</u> : Con L-Selectride.....	181
4.3.7.3. <u>Método C</u> : Hidrogenación catalítica.....	182
4.3.7.4. <u>Método D</u> : Con AlH ₃ en THF a reflujo.....	182
4.3.8. (±)-<i>cis/trans</i> Acetato de [4-acetilamino-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metilo (63a)/(63b).....	185
4.3.9. (±)-<i>cis-N</i>-[(6-Hidroximetil)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il]acetamida (64a) y (±)-<i>trans-N</i>-[(6-hidroximetil)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il]acetamida (64b).....	192
4.3.10. (±)-<i>cis</i>-(4-Amino-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il)-metanol (54a).....	198
4.3.11. (±)-<i>trans</i>-(4-Amino-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il)-metanol (54b).....	201
4.4. PREPARACIÓN DE NUCLEOSIDOS CARBOCÍCLICOS PURÍNICOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[<i>b</i>]TIOFENO.....	204
4.4.1. (±)-<i>cis</i>-{4-[(5-Amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il}metanol (65a) y (±)-<i>trans</i>-{4-[(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il}metanol (65b).....	204
4.4.2. (±)-<i>cis</i>-[4-(6-Cloro-9<i>H</i>-purin-9-il)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (66a).....	210
4.4.3. (±)-<i>cis</i>-[4-(6-Amino-9<i>H</i>-purin-9-il)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (67a).....	214
4.4.4. (±)-<i>cis</i>-[4-(6-Ciclopropilamino-9<i>H</i>-purin-9-il)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (68a).....	218
4.4.5. (±)-6,9-Dihidro-9-[<i>cis</i>-(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il)]-1<i>H</i>-purin-6-ona (69a).....	222
4.4.6. (±)-<i>cis</i>-[4-(6-Fenil-9<i>H</i>-purin-9-il)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (70a).....	226
4.4.7. (±)-<i>trans</i>-[4-(6-Cloro-9<i>H</i>-purin-9-il)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (66b).....	230
4.4.8. (±)-<i>trans</i>-[4-(6-Amino-9<i>H</i>-purin-9-il)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (67b).....	234

4.4.9. (±)- <i>trans</i> -[4-(6-Ciclopropilamino-9 <i>H</i> -purin-9-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (68b).....	238
4.4.10. (±)-6,9-Dihidro-9-[<i>trans</i> -(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il)]-1 <i>H</i> -purin-6-ona (69b).....	242
4.4.11. (±)- <i>trans</i> -[4-(6-Fenil-9 <i>H</i> -purin-9-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-il]metanol (70b).....	247
4.5. PREPARACIÓN DE NUCLEÓSIDOS CARBOCÍCLICOS PIRIMIDÍNICOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[<i>b</i>]TIOFENO.....	251
4.5.1. Cloruro de 3-etoxi-2-propenoilo (106).....	251
4.5.2. Isocianato de 3-etoxi-2-propenoilo (107).....	255
4.5.3. (±)- <i>N</i> -(3-Etoxipropenoil)- <i>N'</i> -[<i>cis</i> -(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il)urea (71a) y (±)- <i>N</i> -(3-etoxipropenoil)- <i>N'</i> -[<i>trans</i> -(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il)urea (71b).....	256
4.5.4. (±)-1-{ <i>cis</i> -[5,6-Dihidro-6-(hidroximetil)-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il]}-1,2,3,4-tetrahidropirimidino-2,4-diona (72a).....	264
4.5.4.1. <u>Método A</u> : En medio ácido.....	264
4.5.4.2. <u>Método B</u> : En medio básico.....	264
4.5.5. (±)-1-{ <i>trans</i> -[5,6-Dihidro-6-(hidroximetil)-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il]}-1,2,3,4-tetrahidropirimidino-2,4-diona (72b).....	268
4.5.5.1. <u>Método A</u> : En medio ácido.....	268
4.5.5.2. <u>Método B</u> : En medio básico.....	268
4.5.6. (±)-1-{ <i>cis/trans</i> -[5,6-Dihidro-6-(hidroximetil)-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il]}-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidropirimidino-2,4-diona (73a/73b).....	272
4.6. PROCESOS RELACIONADOS CON LA PREPARACIÓN DE AMINOALCOHOLES Y PRECURSORES DE LA SERIE 5'-NOR- CARBANUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[<i>b</i>]TIOFENO.....	276
4.6.1. PREPARACIÓN DE PRECURSORES DE LOS AMINOALCOHOLES 74a Y 74b.....	276
4.6.1.1. Cloruro de 3-(tien-2-il)propanoilo (81).....	276

4.6.1.2. 5,6-Dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-ona (78)	278
4.6.1.2.1. <u>Método A</u> : A partir del cloruro de ácido 81	278
4.6.1.2.2. <u>Método B</u> : A partir del ácido 79 con P ₂ O ₅ /MeSO ₃ H.....	278
4.6.1.2.3. <u>Método C</u> : A partir del ácido 79 con AlCl ₃	279
4.6.1.3. Ácido 3-amino-3-(tien-2-il) propanoico (76)	281
4.6.1.4. <i>N</i>-(5,6-Dihidro-4-oxo-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6- il)trifluoroacetamida (75)	284
4.6.2. PREPARACIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES	
55a Y 55b	285
4.6.2.1. Ensayos de obtención del 3-bromotiofeno-2- carbaldehido (87)	285
4.6.2.1.1. 3-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (90)	285
4.6.2.1.2. 3-bromotiofeno-2-tiocarboxilato de etilo (89)	289
4.6.2.1.3. 3-bromotiofeno-2-carbaldehido (87)	293
4.6.2.2. (±)-4,4-Etilendioxi-5,6-dihidro-4<i>H</i>- ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (92)	300
4.6.2.3. Ácido 3-amino-3-(tien-3-il) propanoico (94)	302
4.6.2.4. (±)-<i>N</i>-(5,6-Dihidro-6-oxo-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4- il)trifluoroacetamida (95)	305
4.6.2.5. (±)-4-Amino-5,6-dihidro-4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen- 6-ona (112)	309
4.6.2.6. Clorhidrato de (±)-4-amino-5,6-dihidro-4<i>H</i>- ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ona (111)	311
4.6.2.7. (±)-<i>cis/trans</i>-4-Amino-5,6-dihidro-4<i>H</i>- ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (55a/55b)	314
4.6.2.8. (±)-<i>cis/trans</i>-6-(<i>terc</i>-Butildifenilsililoxi)-5,6-dihidro- 4<i>H</i>-ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-amina (113a/113b)	316

4.6.2.9. (\pm)- <i>N</i> -(<i>cis</i> -5,6-Dihidro-6-hidroxi-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il)trifluoroacetamida (96a) y (\pm)- <i>N</i> -(<i>trans</i> -5,6-dihidro-6-hidroxi-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il)trifluoroacetamida (96b).....	318
4.6.2.10. (\pm)- <i>cis</i> -4-Amino-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (55a).....	324
4.6.2.11. (\pm)- <i>trans</i> -4-Amino-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (55b).....	327
4.7. PREPARACIÓN DE LA SERIE 5'- <i>NOR</i> -CARBANUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[<i>b</i>]TIOFENO.....	331
4.7.1. Preparación de los precursores diaminopirimidínicos.....	331
4.7.1.1. A partir del clorhidrato de la aminocetona (111): (\pm)-4-[(5-Amino-6-cloropirimidin-4-il) amino]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ona (119).....	331
4.7.1.2. A partir de la mezcla <i>cis/trans</i> de los derivados sililados 113a/113b: (\pm)- <i>cis/trans-N</i> -(5-Amino-6-cloropirimidin-4-il)-6- <i>terc</i> -butildifenilsililoxi)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-amina (114a/114b).....	332
4.7.1.3. A partir de la mezcla <i>cis/trans</i> de los aminoalcoholes 55a/55b: (\pm)- <i>cis</i> -4-[(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (97a) y (\pm)- <i>trans</i> -4-[(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (97b).....	333
4.7.2. (\pm)- <i>cis</i> -4-(6-Cloro-9 <i>H</i> -purin-9-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (116a) y (\pm)- <i>trans</i> -4-(6-cloro-9 <i>H</i> -purin-9-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (116b).....	341
4.7.3. (\pm)- <i>cis</i> -4-(7-Amino-3 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (98a).....	349
4.7.4. (\pm)- <i>trans</i> -4-(7-Amino-3 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-6-ol (98b).....	353
4.7.5. (\pm)-6,7-Dihidro-3-[<i>cis</i> -6-hidroxi-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il]-3 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin-7-ona (99a).....	357

4.7.6. (\pm)-6,7-Dihidro-3-[<i>trans</i> -6-hidroxi-5,6-dihidro-4 <i>H</i> - ciclopenta[<i>b</i>]tiofen-4-il]-3 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>d</i>]pirimidin- 7-ona (99b).....	361
5. ENSAYOS BIOLÓGICOS.....	365
6. CONCLUSIONES.....	377

II. RELACIÓN DE ABREVIATURAS.

Relación de abreviaturas

Å	amstrongs
ACN	análogos carbocíclicos de nucleósidos
ACV	aciclovir
ADN	ácido desoxirribonucleico
an.	ancho
ap.	aparente
Ar	arilo
Ara-A	9-β-D-arabinofuranosiladenina
Ara-AMP	monofosfato de 9-β-D-arabinofuranosilpurina
Ara-C	9-β-D-arabinofuranosilcitosina, <i>citarabina</i>
Ara-T	9-β-D-arabinofuranosil timina
Ara-U	9-β-D-arabinofuranosiluracilo
arom.	aromático
anh.	anhídrido/anhidro
ARN	ácido ribonucleico
atm.	atmósferas
ATP	adenosiltrifosfato
AZT	azidotimidina
BAR	bombardeo con átomos rápidos
BVDU	brivudina
[bmin][BF ₄]	tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil imidazolio
Bn	bencilo
Bz	benzoilo
c	cuadruplete
°C	grado centígrado

Relación de abreviaturas

cat	catalítico
CC	cromatografía en columna
CC ₅₀	concentración citotóxica 50
CCF	cromatografía en capa fina
CCM	concentración citotóxica mínima
CE ₅₀	concentración efectiva 50
CGL	cromatografía gas líquido
CI ₅₀	concentración inhibitoria 50
cm	centímetros
CMV	citomegalovirus
CN _s	carbanucleósidos
cols.	colaboradores
¹³ C RMN	resonancia magnética nuclear de carbono 13
d	doblete
dc	doble cuadruplete
DCC	diciclohexilcarbodiimida
dd	doble doblete
ddd	doble doblete de dobletes
DEPT	experimento monodimensional de ¹³ C con transferencia de polarización (distortionless enhancement by polarization transfer)
DIBAL-H	Hidruro de di- <i>isobutil</i> aluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

Relación de abreviaturas

DMSO- d_6	dimetilsulfóxido deuterado
DPPP	1,3- <i>bis</i> (difenilfosfino)propano
dt	doble triplete
Ed.	editorial
EM	espectrometría de masas
EMEA	agencia europea del medicamento
equiv.	equivalente
FDA	Food and Drug Administration
g	gramos
GCV	ganciclovir
h	horas
HEL	célula embrionaria de pulmón humano (human embryonic lung)
^1H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
Hz	hertzios
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
LDA	Diisopropil amiduro de litio
M	concentración molar
m	multiplete
MHz	megahertzios
min	minutos
mg	miligramos
mL	mililitros

Relación de abreviaturas

mm	milímetros
mmol	milimoles
<i>m/z</i>	relación masa/carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NNRTIs	inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa
NRTIs	inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa
NtRTI	inhibidores nucleotídicos de la retrotranscriptasa
NTP	nucleósido trifosfato
p.	página
p. eb.	punto de ebullición
p. ej.	por ejemplo
p. f.	punto de fusión
PIs	inhibidores de la proteasa
PLE	esterasa de hígado de cerdo (pig liver esterase)
PMP	1,2,2,6,6-pentametilpiperidina
PPA	ácido polifosfórico
ppm	partes por millón
PPSE	polifosfato de trimetilsililo
q	quintuplete
R_f	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
S_AE	sustitución aromática electrófila
(<i>S</i>)-DPHA	(<i>S</i>)-9-(2,3-dihidroxiopropil)adenina

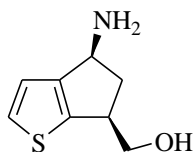
Relación de abreviaturas

SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
S _N Ar	sustitución aromática nucleófila
t	triplete
<i>t</i>	tiempo
T	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
(TFA) ₂	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
tr	trilito (trifenilmetilo)
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
UV	ultravioleta
VHC	virus de la hepatitis C
VHS	virus herpes simplex
VHS-1	virus herpes simplex tipo 1
VHS-2	virus herpes simplex tipo 2
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-1	virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VVZ	virus de la varicela zoster
W	watios
δ	desplazamiento químico
μg	microgramos

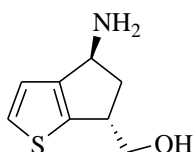
Relación de abreviaturas

μL	microlitros
μM	micromolar
v	frecuencia

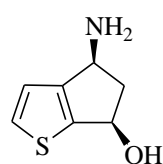
***III. RELACIÓN DE COMPUESTOS
DESCRITOS.***



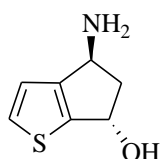
54a
C₈H₁₁NOS
M: 169,244



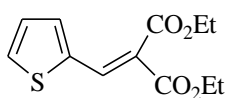
54b
C₈H₁₁NOS
M: 169,244



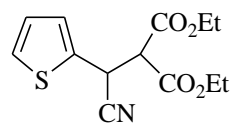
55a
C₇H₉OSN
M: 155,217



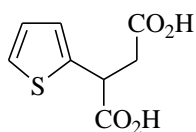
55b
C₇H₉OSN
M: 155,217



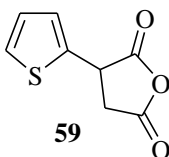
56
C₁₂H₁₄O₄S
M: 254,302



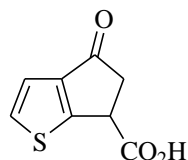
57
C₁₃H₁₅NO₄S
M: 281,327



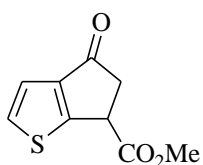
58
C₈H₈O₄S
M: 200,212



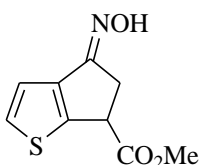
59
C₈H₆O₃S
M: 182,196



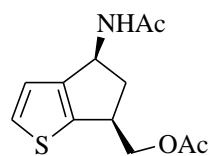
60
C₈H₆O₃S
M: 182,196



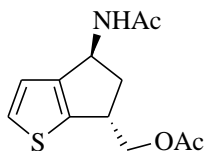
61
C₉H₈O₃S
M: 196,223



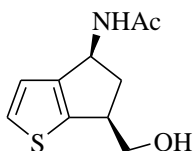
62
C₉H₉NO₃S
M: 211,238



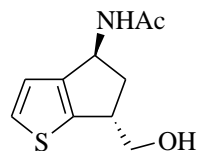
63a
C₁₂H₁₅NO₃S
M: 253,317



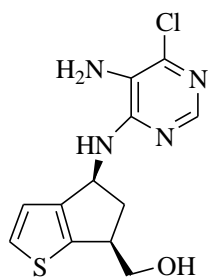
63b
C₁₂H₁₅NO₃S
M: 253,317



64a
C₁₀H₁₃NO₂S
M: 211,281



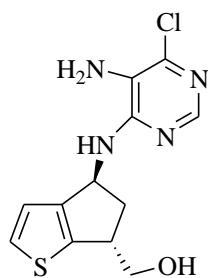
64b
C₁₀H₁₃NO₂S
M: 211,281



65a

C₁₂H₁₃ClN₄OS

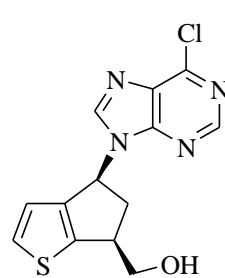
M: 296,776



65b

C₁₂H₁₃ClN₄OS

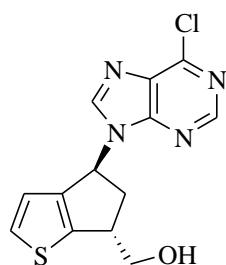
M: 296,776



66a

C₁₃H₁₁ClN₄OS

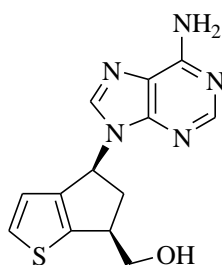
M: 306,771



66b

C₁₃H₁₁ClN₄OS

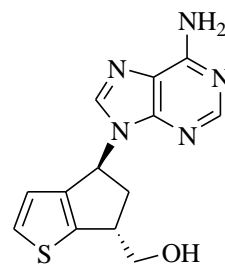
M: 306,771



67a

C₁₃H₁₃N₅OS

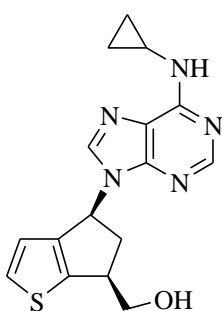
M: 287,340



67b

C₁₃H₁₃N₅OS

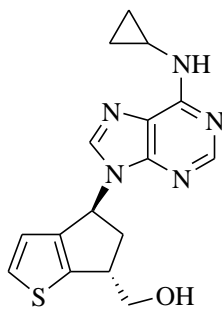
M: 287,340



68a

C₁₆H₁₇N₅OS

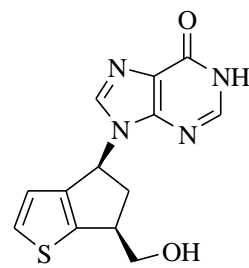
M: 327,404



68b

C₁₆H₁₇N₅OS

M: 327,404

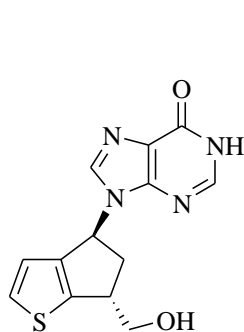


69a

C₁₃H₁₂N₄O₂S

M: 288,325

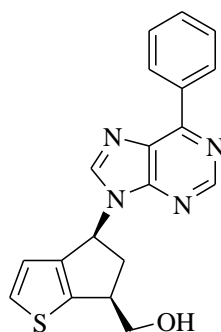
Relación de compuestos descritos



69b

$C_{13}H_{12}N_4O_2S$

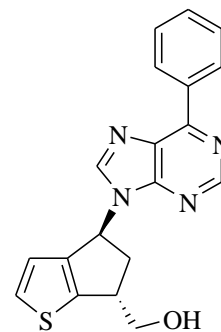
M: 288,325



70a

$C_{19}H_{16}N_4OS$

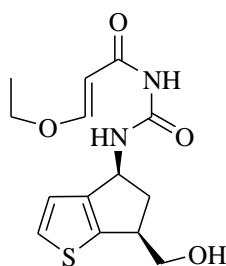
M: 348,422



70b

$C_{19}H_{16}N_4OS$

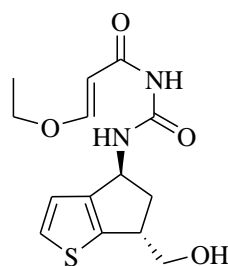
M: 348,422



71a

$C_{14}H_{18}NO_4S$

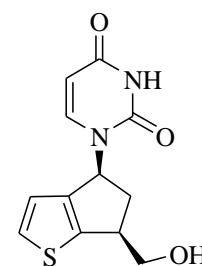
M: 310,369



71b

$C_{14}H_{18}NO_4S$

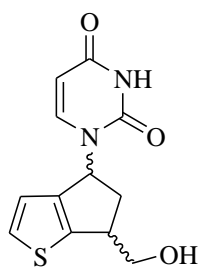
M: 310,369



72a

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$

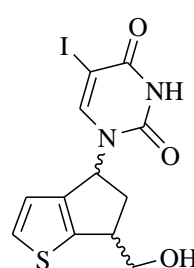
M: 264,057



72a/72b

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$

M: 264,057

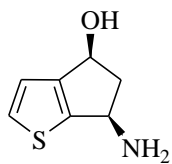


73a/73b

$C_{12}H_{11}IN_2O_3S$

M: 390,197

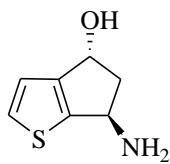
Relación de compuestos descritos



74a

C_7H_9NOS

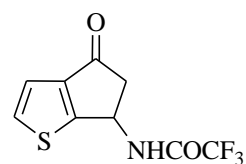
M: 155,217



74b

C_7H_9NOS

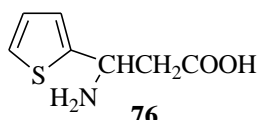
M: 155,217



75

$C_9H_6F_3NO_2S$

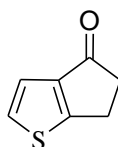
M: 249,210



76

$C_7H_9NO_2S$

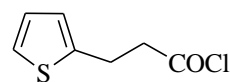
M: 171,217



78

C_7H_6OS

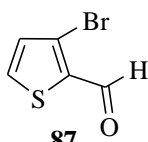
M: 138,187



81

C_7H_7ClOS

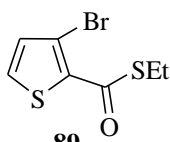
M: 174,648



87

C_5H_3BrOS

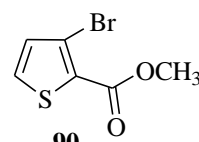
M: 191,046



89

$C_7H_7BrOS_2$

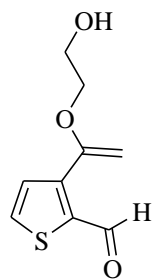
M: 251,164



90

$C_6H_3BrO_2S$

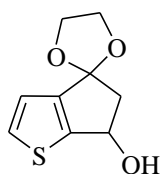
M: 221,072



91

$C_9H_{10}O_3S$

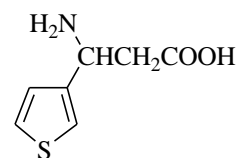
M: 198,239



92

$C_9H_{10}O_3S$

M: 198,239

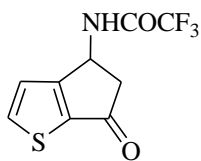


94

$C_7H_9NO_2S$

M: 171,217

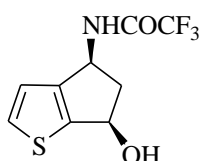
Relación de compuestos descritos



95

$C_9H_6F_3NO_2S$

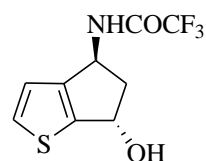
M: 249,210



96a

$C_9H_8F_3NO_2S$

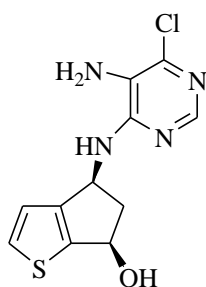
M: 251,226



96b

$C_9H_8F_3NO_2S$

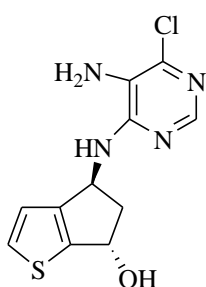
M: 251,226



97a

$C_{11}H_{11}ClN_4OS$

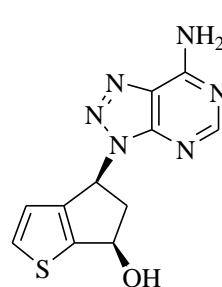
M: 282,749



97b

$C_{11}H_{11}ClN_4OS$

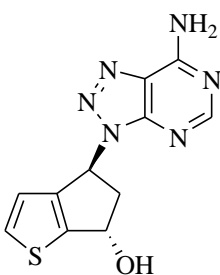
M: 282,749



98a

$C_{11}H_{10}N_6OS$

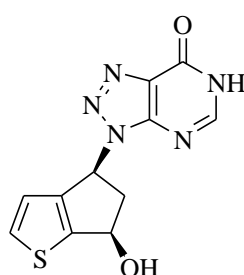
M: 274,302



98b

$C_{11}H_{10}N_6OS$

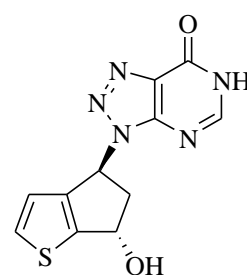
M: 274,302



99a

$C_{11}H_9N_5O_2S$

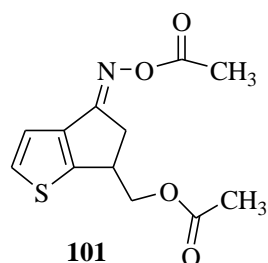
M: 275,286



99b

$C_{11}H_9N_5O_2S$

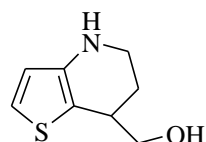
M: 275,286



101

$C_{12}H_{13}NO_4S$

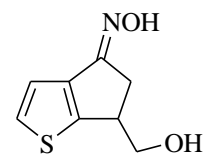
M: 267,301



102

$C_8H_{11}NOS$

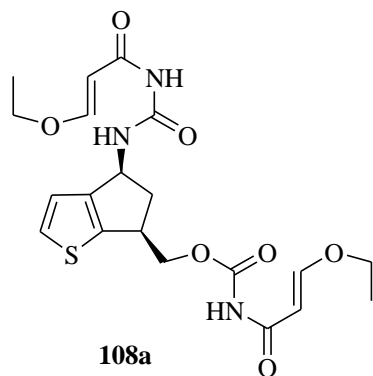
M: 169,244



103

$C_8H_9NO_2S$

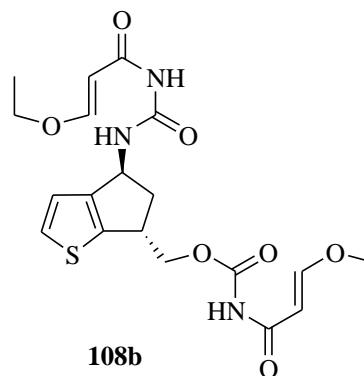
M: 183,228



108a

$C_{20}H_{25}N_3O_7S$

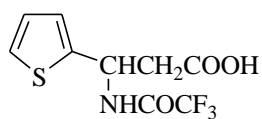
M: 451,493



108b

$C_{20}H_{25}N_3O_7S$

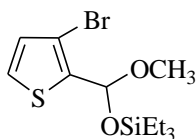
M: 451,493



109

$C_9H_8F_3NO_3S$

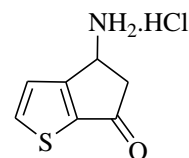
M: 267,225



110

$C_{12}H_{21}BrO_2SSi$

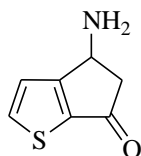
M: 337,348



111

C_7H_8ClNOS

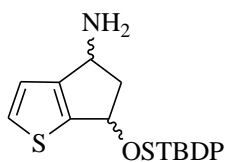
M: 189,663



112

C_7H_7NOS

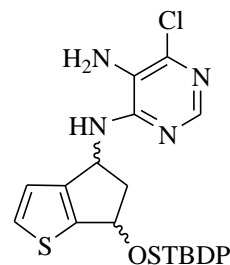
M: 153,202



113a/113b

$C_{23}H_{27}NOSSi$

M: 393,617

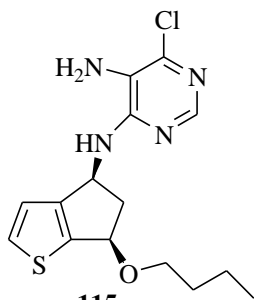


114a/114b

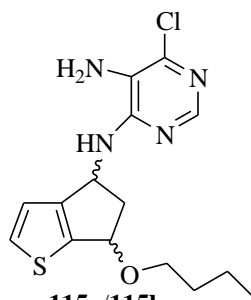
$C_{27}H_{29}ClN_4OSSi$

M: 521,149

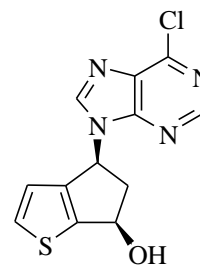
Relación de compuestos descritos



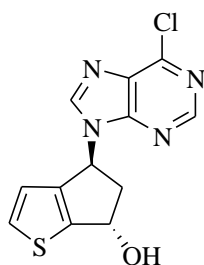
C₁₅H₁₉ClN₄OS
M: 338,856



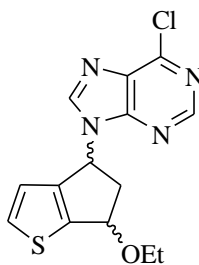
C₁₅H₁₉ClN₄OS
M: 338,856



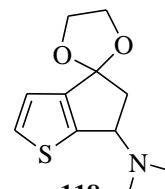
C₁₂H₉ClN₄OS
M: 292,744



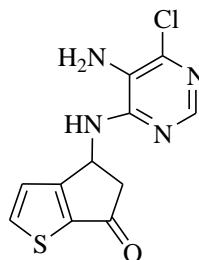
C₁₂H₉ClN₄OS
M: 292,744



C₁₄H₁₃ClN₄OS
M: 320,797



C₁₁H₁₅NO₂S
M: 225,307



C₁₁H₉ClN₄OS
M: 280,733

1. INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS.

1.1.1. Aspectos generales.

El descubrimiento de la estructura del ADN,¹ modelo en doble hélice propuesto en 1953 por Watson y Crick, revolucionó campos como la genética o la biología molecular aportando una mejor comprensión de los procesos bioquímicos por los que los ácidos nucleicos controlan la viabilidad celular *in vivo*, lo que condujo al diseño y desarrollo de fármacos que pudieran interferir con uno o más de los procesos controlados por dichas macromoléculas.

Los ácidos nucleicos (ADN y ARN), moléculas de las que depende el almacenamiento de la información genética, su transmisión y la transcripción a síntesis proteica de todos los seres vivos, son polímeros formados por una o dos cadenas de monómeros llamados nucleótidos. Cada nucleótido está formado por un azúcar (ribosa en el caso del ARN o 2-desoxirribosa en el ADN), una base nitrogenada, púrica o pirimidínica, y una molécula de ácido fosfórico. Los nucleósidos de ARN y ADN, obtenidos inicialmente a partir de productos naturales, son la unidad resultante de la unión mediante un enlace β -*N*-glicosídico, de un azúcar y una base nitrogenada, sin ácido fosfórico.

Los análogos de nucleósidos constituyen un grupo de compuestos estructuralmente relacionados con los nucleósidos naturales (Figura 1).

¹ Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737.

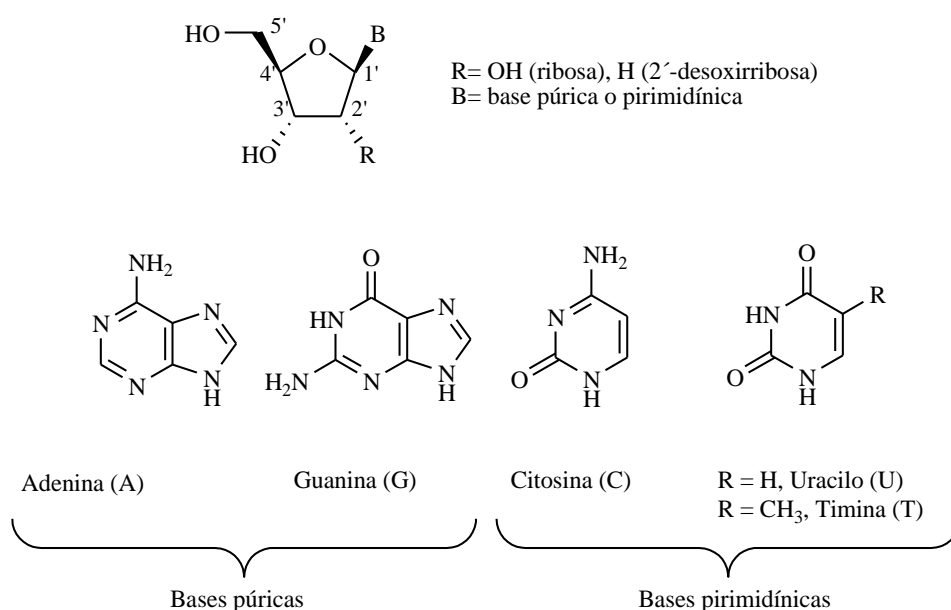


Figura 1

En los últimos años, uno de los campos de investigación más activos tanto en el campo de la química terapéutica antitumoral² como antivírica^{3,4} lo constituye la introducción de pequeñas modificaciones sobre este tipo de moléculas, reemplazando así estos nucleósidos naturales por análogos modificados que mantengan una alta similitud estructural pero que sean capaces de bloquear los procesos enzimáticos del virus o de las células malignas, de esta forma aprovechando las diferencias enzimáticas existentes entre célula normal y maligna o entre célula huésped y virus se busca también una toxicidad selectiva hacia los segundos.

Las modificaciones realizadas sobre la estructura de los compuestos naturales pueden afectar a la parte del azúcar (o pseudoazúcar), a la base púrica o

² (a) MacCoss, M.; Robins, M. J. *Chemistry of Antitumour Agents*, Ed. D.E. V. Wilman. Blackie and Son, U.K., **1990**, p. 261. (b) Robins, R. K.; Kini, G. D., *Ibid*, p. 299.

³ De Clercq, E. "Design of anti-AIDS Drugs", Ed. Elsevier, Pharmacochimistry Library, **1990**, vol. **14**.

⁴ (a) Márquez, V. E.; Lim, M. *Med. Research Reviews* **1986**, *6*, 1. (b) Robins, R. K.; Revankar, G. R. "Antiviral Drug Development", Eds. E. De Clercq, R. T. Walker. Plenum, New York, **1988**, p. 11. (c) Ichikawa, E.; Kato, K. *Current Med. Chem.* **2001**, *8*, 381. (d) Márquez, V. E. *Adv. Antiviral Drug Des.* **1997**, *10*, 674.

pirimidínica, o bien a ambas partes (Figura 2),⁵ dando lugar a un gran número de compuestos denominados *análogos de nucleósidos*.

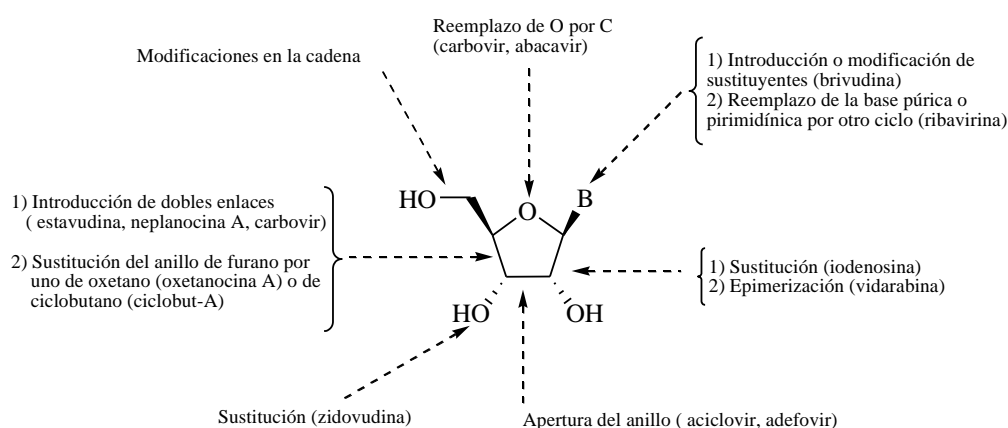


Figura 2

Desde el punto de vista de su estructura química, los análogos de nucleósidos se clasifican en nucleósidos convencionales (D-nucleósidos con modificaciones menores en el azúcar y/o base heterocíclica respecto a los nucleósidos naturales), C-nucleósidos (con enlace entre el carbono anomérico del azúcar y un carbono de la base), nucleósidos modificados en la base heterocíclica (denominados también como nucleósidos portadores de “bases atípicas”), nucleósidos modificados en el anillo del azúcar: que a su vez se dividen según el átomo que reemplaza al oxígeno del azúcar en: carbanucleósidos (C), tianucleósidos (S), azanucleósidos (N) y fosfanucleósidos (P), nucleósidos inversos (L-nucleósidos) y nucleósidos acíclicos. En esta memoria denominamos como *Análogos Carbocíclicos de Nucleósidos* (ACN) o *carbanucleósidos* a los compuestos que constan de una base púrica o pirimidínica más o menos modificada respecto a las naturales y unida directamente o indirectamente a un carbociclo con funcionalidad análoga a la del azúcar de los nucleósidos clásicos.

⁵ Avendaño, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*, 2ª edición, Ed. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, España, 2001, p. 239.

Las modificaciones en la parte de la base heterocíclica determinan la eficacia de la interacción entre las bases, mientras que las modificaciones en el azúcar determinan la capacidad de propagación de la cadena de ácido nucleico mediante la formación de enlaces fosfodiéster. La eficacia de los análogos nucleosídicos depende de su conversión a la forma trifosfato activa vía quinasas celulares. El nucleósido trifosfato (NTP) tiene que ser aceptado por las enzimas para después incorporarse a la cadena de nucleótidos. Los análogos de nucleósidos, de estructura similar a la de los nucleósidos naturales, se incorporan a las cadenas de ADN o de ARN en formación y según su actividad se pueden dividir en dos categorías: 1) si el análogo presenta una modificación en la parte del azúcar, como la falta del grupo 2-hidroxilo, 3-hidroxilo o ambos, se impide la formación del enlace fosfodiéster en la cadena y por lo tanto se produce la terminación de la misma; 2) si la estructura del análogo permite completar la biosíntesis del ácido nucleico, éste dará lugar a la formación de proteínas defectuosas o enzimas no funcionales con la consecuente inhibición de la replicación viral. Cuando el ser vivo al que afectan es una célula o un microbio patógeno, estos análogos actúan como antibióticos.^{4b,6}

Además de su poder terapéutico, los análogos de nucleósidos poseen aplicaciones en el campo de la biología molecular. Se han desarrollado varios *nucleósidos universales*^{7,8} o *ambiguos*, que pueden enlazarse con cualquiera de las bases naturales sin discriminación y que se usan para la producción de bibliotecas de genes mutantes, con utilidad en la ingeniería de proteínas modificadas por la sustitución de aminoácidos específicos en sus secuencias.^{9,10}

^{4b} Robins, R. K.; Revankar, G. R. "Antiviral Drug Development", Eds. E. De Clercq, R. T. Walker. Plenum, New York, **1988**, p. 11.

⁶ Sinha, S.; Srivastava, R.; De Clercq, E.; Singh, R. K. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2004**, *23*, 1815.

⁷ Loakes, D. *Nucleic Acids Research* **2001**, *29*, 2437.

⁸ Paul, N.; Nashin, V. C.; Hoops, G.; Zhang, P.; Zhou, J.; Bergstrom, D. E.; Davisson, V. J. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 815.

⁹ Zaccolo, M.; Williams, D. M.; Brown, D. M.; Gherardi, E. *J. Mol. Biol.* **1996**, *255*, 589.

¹⁰ Lambertucci, C.; Schepers, G.; Cristalli, G.; Herdewijn, P.; Van Aerschot, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2143.

1.1.2. Análogos de nucleósidos como agentes anticancerígenos.

A pesar de la limitación que supone la dificultad de encontrar fármacos selectivos que no afecten a las células sanas, la quimioterapia del cáncer ha progresado espectacularmente desde su introducción en los años cuarenta, fundamentalmente en los tumores de origen hematopoyético (leucemias y linfomas). Esta situación se debe en cierta medida a que durante años se utilizaron como modelos para el ensayo de la actividad citotóxica líneas celulares de leucemias linfocíticas (especialmente P388 y L1210). En consecuencia, los agentes que se mostraron activos en estos modelos lo fueron finalmente frente a neoplasias similares.

Una diferencia fundamental entre los tumores de origen hematopoyético y los tumores sólidos es que en los primeros hay mucha proporción de células que están dividiéndose rápidamente, por lo que la toxicidad de los fármacos les afecta en mayor grado que a las células normales, que disponen de suficiente tiempo para que se pongan en marcha los mecanismos de reparación. Sin embargo, muchas células sanas (médula ósea, epitelio y mucosa bucal) se multiplican más rápidamente que muchos tumores, por lo que es muy difícil evitar los efectos secundarios que limitan la práctica de la quimioterapia antineoplásica. Afortunadamente, la mayor parte de estos efectos secundarios revierte en unos días, y las náuseas y vómitos que suelen producir se reducen con antieméticos (como los antagonistas 5-HT₃). Además, los efectos tóxicos secundarios de la quimioterapia se pueden reducir cuando se combinan fármacos con diferentes toxicidades, cada uno en una dosis más baja de la que se hubiera necesitado si se usara solo.

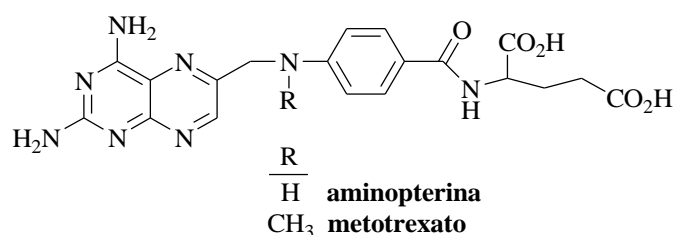
La quimioterapia antineoplásica se enfrenta también con el problema de la quimiorresistencia adquirida que se origina en determinados tumores tras varios ciclos de tratamiento. Estas resistencias se superan en parte combinando varios tipos de agentes citotóxicos, dos o más fármacos se utilizan en combinación, permitiendo actuar sobre diferentes partes del proceso metabólico de las células, incrementando así la probabilidad de que puedan morir muchas más células cancerosas; en la actualidad está en estudio la posible asociación de compuestos

Introducción

antitumorales con otros fármacos que reviertan los mecanismos por los que se producen las resistencias.

El modelo terapéutico clásico para impedir la proliferación de células cancerosas se basa en estrategias que se limitan a evitar que estas células repliquen su ADN. La explotación de nuevos conocimientos sobre mecanismos bioquímicos en los que intervienen desoxinucleótidos ha llevado al desarrollo de grupos de fármacos usados como antimetabolitos, que constituyen una clase importante de compuestos con actividad terapéutica en el tratamiento del cáncer y cuya acción última consiste en interferir la síntesis del ADN.

Los pasos iniciales en la terapia antineoplásica se realizaron en el tratamiento de la leucemia linfocítica. En 1948, el equipo de Sidney Farber, del Hospital infantil de Boston,¹¹ anunció que el tratamiento con *aminopterina* había tenido como resultado la remisión temporal en varios casos de leucemia infantil. Aunque estas remisiones eran poco comunes y breves, suponían un adelanto esperanzador. En el período de un año se desarrolló otra variante del ácido fólico denominada *metotrexato*. Este antimetabolito se convirtió en uno de los pilares de la quimioterapia contra la leucemia.



Otro grupo de investigadores que dio un gran impulso al desarrollo de antimetabolitos anticancerígenos fue el equipo de George Hitchings y Gertrude Elion desarrollando la *6-mercaptapurina* (6-MP),¹² la cual causó un gran impacto,

¹¹ Farber, S.; Diamond, L. K.; Mercer, R. D.; Sylvester, R. F.; Wolff, J. A. *N. Engl. J. Med.* **1948**, 238, 787.

¹² Elion, G. B. *Toxicol. Ind. Health* **1986**, 2, 1.

siendo aprobado su uso en clínica en el año 1953, 10 meses después de que se iniciaran los ensayos clínicos.

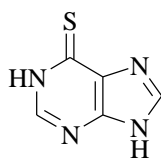
Entre los antimetabolitos más importantes usados en clínica con actividad sobre cánceres hematológicos cabe citar bases modificadas como, 6-*mercaptapurina* (citada anteriormente) y *tioguanina* y análogos de nucleósidos como la *citarabina* (Ara-C).¹³ Compuestos más modernos como la *fludarabina*,¹⁴ *cladribina*¹⁵ y más recientemente *gemcitabina*¹⁶ exhiben propiedades metabólicas adicionales y mecanismos múltiples de acción. La *citarabina* es uno de los fármacos más estudiados en la terapia del cáncer; sus propiedades citotóxicas derivan del resto de arabinosa, siendo metabolizado mediante las rutas de la desoxicitidina y sus nucleótidos. Su actividad ha llevado a la síntesis y evaluación de otros derivados de arabinosa surgiendo así un grupo de arabinosiladeninas entre las que sobresale por su actividad antineoplásica la *fludarabina*, en la que la introducción de un átomo de flúor en el carbono 2 del anillo de adenina provoca cambios electrónicos que hacen al grupo amino resistente al proceso de desaminación e hidrólisis. Análogas propiedades son conferidas por el átomo de cloro en la *cladribina* y por los dos átomos de flúor geminales en el carbono 2' en el caso de la *gemcitabina*, con la diferencia de que esta última resulta eficaz para el tratamiento de diversos tumores sólidos.

¹³ Chabner, B. A. *Cytidine Analogues in Cancer Chemotherapy: Principles and Practice*, 2nd ed. B.A. Chabner, D.L. Longo. Eds. J.B. Lippincott Co., Philadelphia **1995**.

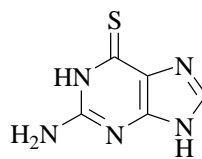
¹⁴ Plunket, W.; Huang, P.; Gandhi, V. *Semin. Oncol.* **1990**, *17*, 3.

¹⁵ (a) Piro, L. D.; Carrera, C. J.; Beutler, E.; Carson, D. A. *Blood* **1988**, *72*, 1069. (b) Mitterbaner, M.; Hilgenfeld, E.; Wilfing, A.; Jäger, U.; Knauf, W. U. *Leukemia* **1997**, *11*, S35.

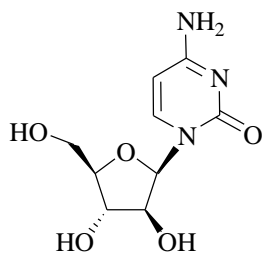
¹⁶ (a) Plunket, W.; Huang, P.; Xu, Y. Z.; Heinemann, V.; Grunewald, R.; Gandhi, V. *Semin. Oncol.* **1995**, *22*, 3. (b) Casper, E. S.; Green, M. R.; Kelsen, D. P.; Heelan, R. T.; Brown, T. D.; Flombaum, C. D.; Trochanowski, B.; Tarasoff, P. G. *Invest. New Drugs* **1994**, *12*, 29.



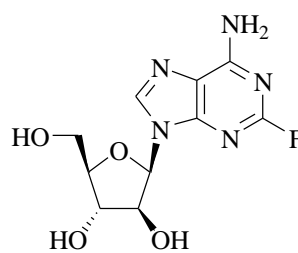
mercaptopurina



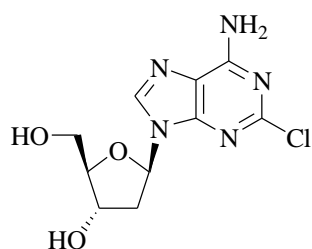
6-tioguanina



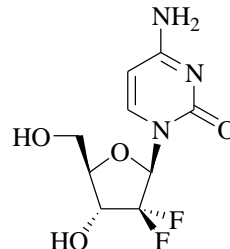
Ara-C



fludarabina



cladribina



gemcitabina

De los quince nuevos fármacos anticancerígenos aprobados por la FDA en los últimos tres años, tres son análogos de nucleósidos: la *clofarabina*¹⁷ (diciembre 2004), la *nelarabina*¹⁸ (octubre 2005) y la *decitabina*¹⁹ (mayo 2006); además, la *1-(6-tia-β-D-arabinofuranosil)citosina* (6'-tia-ara-C),^{20,21,22} ha sido seleccionada de entre una larga serie de compuestos, para ensayos clínicos. Estos hechos reafirman la selectividad anticancerígena de algunos nucleósidos.

¹⁷ (a) Faderl, S.; Gandhi, V.; Keating, M. J.; Jeha, S.; Plunkett, W.; Kantarjian, H. *Cancer* **2005**, *103*, 1001. (b) Pui, C. H.; Jeha, S.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2005**, *4*, 369.

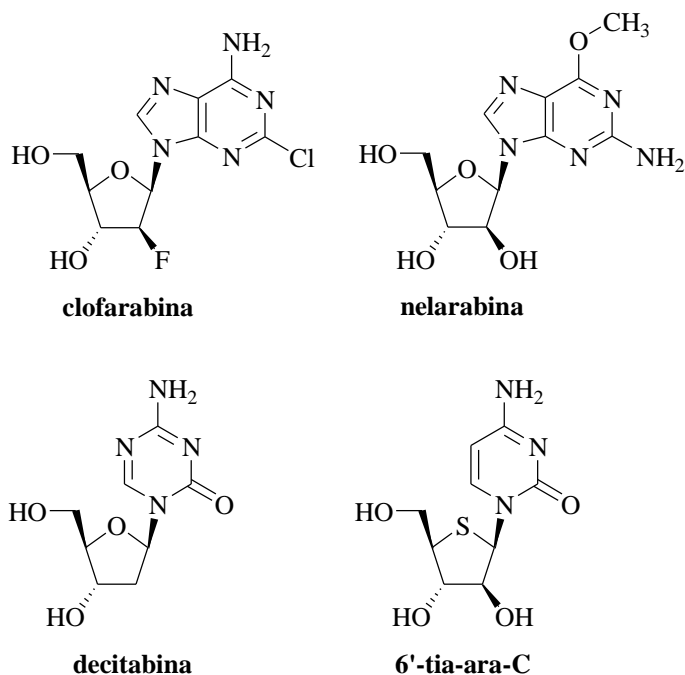
¹⁸ Gandhi, V.; Keating, M. J.; Bate, G.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2006**, *5* (1), 17.

¹⁹ Gore, S. D.; Jones, C.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2006**, *5* (11), 891.

²⁰ Tiwari, K. N.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Cappellacci, L.; Parker, W. B.; Waud, W. R.; Montgomery, J. A.; Secrist, J. A. III *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2000**, *19*, 2005.

²¹ Waud, W. R.; Gilbert, K. S.; Shepherd, R. V.; Montgomery, J. A.; Secrist, J. A. III *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2003**, *51*, 422.

²² Someya, H.; Shaddix, S. C.; Tiwari, K. N.; Secrist, J. A. III *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *304*, 1314.



Los análogos de nucleósidos continúan siendo un objetivo importante en la investigación contra el cáncer a pesar de que no se conocen bien sus mecanismos de acción. La selectividad y eficacia clínica de ciertos análogos, así como el descubrimiento de los mecanismos de acción de enzimas relevantes como la desoxicitidinoquinasa y las ADN-polimerasas, han permitido aplicar el diseño racional al desarrollo de nuevos nucleósidos dotados de potencial actividad anticancerígena.

1.1.3. Análogos de nucleósidos anti-VIH

Desde el reconocimiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) como el agente causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la investigación sobre agentes antivíricos ha recibido un fuerte impulso, siendo sus frutos no sólo el descubrimiento y desarrollo de los propios agentes anti-VIH, sino también, como beneficios colaterales, el hallazgo de otros agentes activos frente a otros virus.

Así, desde la segunda mitad de la década de los 80, los análogos de nucleósidos han vuelto a ser investigados con renovada intensidad, tanto en la búsqueda de agentes efectivos frente al SIDA, como de un tratamiento más eficaz para otras infecciones virales que pueden resultar letales en pacientes con SIDA y otros individuos inmunodeprimidos. Esto ha traído como consecuencia una explosión de actividad sintética en el terreno de los análogos de nucleósidos, y por ello en el descubrimiento de un número importante de derivados con actividad antitumoral y antiviral.

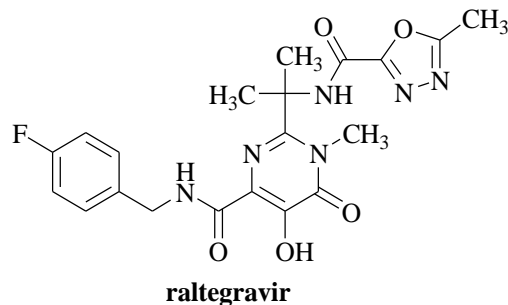
La infección por VIH genera una inmunodeficiencia progresiva como resultado de la persistente replicación vírica y la consecuente destrucción de los linfocitos CD4+. La infección por VIH siempre es dañina y la supervivencia por un período prolongado, libre de cualquier disfunción inmunológica, es excepcional. La terapia antirretrovírica prolonga la vida y disminuye la frecuencia de enfermedades oportunistas como consecuencia de una disminución de la carga vírica circulante en sangre y del aumento del número de las células CD4+.

El desarrollo y descubrimiento de nuevos agentes efectivos en la quimioterapia anti-VIH, que generen la supresión de la replicación vírica por un tiempo prolongado, logrando una disminución de la carga vírica y retrasen significativamente la aparición de síntomas de la enfermedad, es una de las líneas de investigación más importantes dentro del campo de la lucha antivírica.

Aunque existen hasta 11 posibles clases de agentes anti-VIH, clasificados en función de la etapa del ciclo viral sobre la que intervienen, sólo tres de éstas, la transcripción inversa del ARN proviral, la proteólisis de proteínas funcionales del VIH y la entrada del virus a la célula, son las dianas a las que está dirigida la actual terapia anti-VIH.²³ Todos los fármacos aprobados para el tratamiento de la infección por VIH pertenecen a una de las clases siguientes de compuestos: análogos de nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa (transcriptasa inversa) (NRTIs), nucleótidos inhibidores de la retrotranscriptasa (NtRTIs), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (NNRTIs), inhibidores de la proteasa vírica

²³ De Clercq, E. J. *Clin. Virol.* **2004**, 30(2), 115.

(PIs) e inhibidores de la entrada del virus a la célula. Recientemente se ha desarrollado una nueva clase de fármacos no nucleosídicos inhibidores de la integrasa y en octubre de 2007, el *raltegravir*²⁴ ha sido el primero de los fármacos de esta clase aprobado por la FDA. Los inhibidores de la integrasa bloquean a esta enzima, que el VIH precisa para combinar el ADN viral, generado tras el proceso de transcripción inversa, con el ADN de la célula humana, y para el posterior proceso de síntesis de largas cadenas de proteínas virales.



Esta clasificación se corresponde con la etapa del ciclo viral sobre la que actúan cada uno de ellos. Inicialmente, para el tratamiento del SIDA se utilizó la monoterapia o bien combinaciones de dos fármacos, pero debido a la escasa eficacia por la rápida aparición de resistencias, actualmente los fármacos antirretrovirales se emplean en combinaciones triples o cuádruples, que conducen a una importante supresión de la carga vírica y retrasan significativamente la aparición de síntomas de enfermedad (Trizivir[®]: lamivudina + abacavir + AZT; Atripla[®]: emtricitabina + efavirenz + tenofovir. Esta última combinación fue aprobada por la EMEA en Junio de 2008).

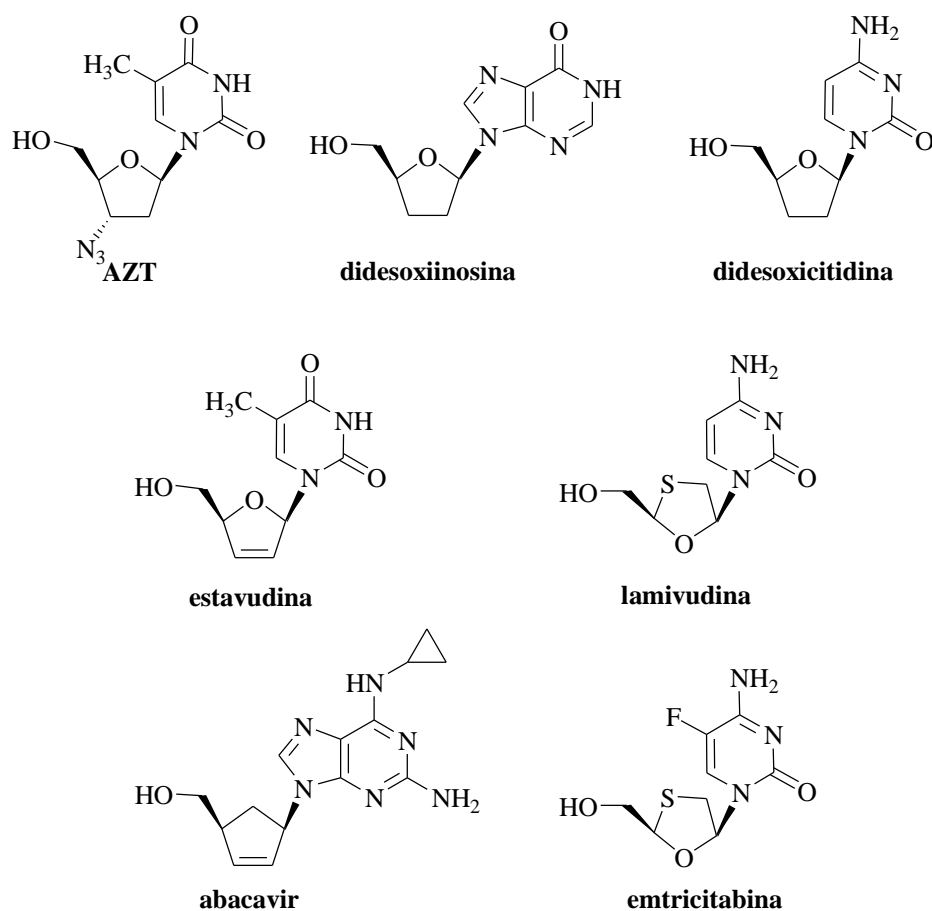
Los compuestos de tipo NRTI fueron los primeros que se utilizaron para tratar la infección por VIH, al no existir en las células humanas una enzima análoga a la retrotranscriptasa codificada por el VIH, ésta constituye una diana importante en la terapia anti-retrovírica. Se trata de análogos nucleosídicos que carecen del grupo

²⁴ Cahn, P.; Sued, O. *Lancet* **2007**, 369, 1261.

OH en la posición 3', de modo que, una vez transformados en la forma trifosfato activa e incorporados a la cadena de ADN, actúan como terminadores de ésta. Se han utilizado con éxito diferentes grupos funcionales como sustitutos del OH de la posición 3' del anillo de ribosa.

La *azidotimidina* (AZT), un análogo de la timidina que presenta un grupo azido en lugar del OH de la posición 3' de la ribosa, fue el primer fármaco aprobado por la FDA en 1987 para el tratamiento del SIDA. Posteriormente se aprobaron los didesoxinucleósidos *didesoxiinosina* (didanosina) (ddI) y *didesoxicitidina* (zalcitabina) (ddC), seguidos de la *estavudina* (d4T), un análogo nucleosídico portador de un doble enlace C2'-C3', y de la *lamivudina* (3TC), en la que el C de la posición 3' se reemplaza por un S. Entre los análogos de nucleósidos más recientes se encuentran el *abacavir* y el derivado fluorado de la *lamivudina*, *emtricitabina*.²⁵

²⁵ Vivet-Boudou, V.; Didierjean, J.; Isel, C.; Marquet, R. *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 163.

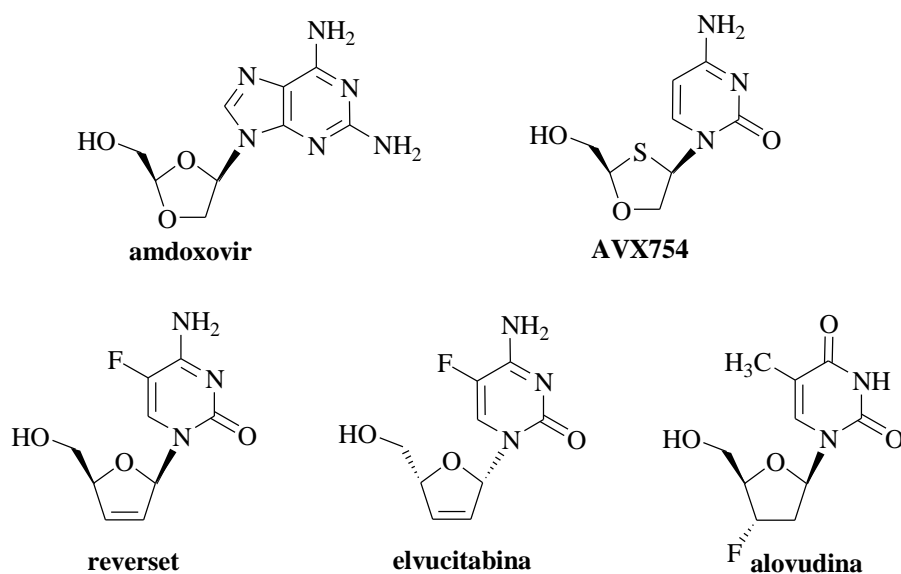


Aunque los NRTIs pueden disminuir los niveles de ARN vírico en plasma hasta una cantidad casi indetectable, la toxicidad a nivel mitocondrial y/o la aparición de mutaciones resistentes en el virus, representan un inconveniente para la utilización de este tipo de fármacos,^{26,27} de modo que un objetivo prioritario en el diseño de moléculas de este tipo, es tanto encontrar inhibidores potentes como identificar fármacos de toxicidad limitada y que no interfieran con otros. Fruto de estas investigaciones ha sido el desarrollo de diversos análogos que se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico; así, el *amdoxovir* es interesante por su actividad frente a virus resistentes al AZT y por su utilidad en pacientes en los que

²⁶ Cossarizza, A.; Moyle, G. *AIDS* **2004**, *18*, 37.

²⁷ Gallart, J. E.; Gerondellis, P. Z.; Wainberg, M. A.; Shulman, N. S.; Haubrich, R. H.; St. Clair, M.; Lanier, E. R.; Hellmann, N. S.; Richman, D. D. *Antiviral Ther.* **2003**, *8*, 489.

ha fallado la terapia múltiple con otros NRTIs,²⁸ mientras que el AVX754 (previamente llamado SPD754), el *reverset* y la imagen especular de éste, *elvucitabina*, son derivados de la citidina que han mostrado actividad contra virus mutantes resistentes a la *lamivudina* y al AZT.²⁹ La *alovudina*, de estructura similar a la del AZT pero muy potente frente a los virus que han desarrollado resistencia a éste,³⁰ reduce en gran medida la carga vírica cuando se utiliza en terapia combinada con otros nucleósidos diferentes de la *estavudina*.³¹ Todos estos nucleósidos se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase II.



En ensayos clínicos en fase I se encuentran actualmente la *dioxolanotimidina* (DOT), cuyos estudios preliminares manifiestan una biodisponibilidad cercana al 100%³² y una actividad significativa frente a virus que han desarrollado resistencias

²⁸ Mewshaw, J. P.; Myrick, F. T.; Wakefield, D. A.; Hooper, B. J.; Harris, J. L.; McCreedy, B.; Borroto-Esoda, K. *J. Acquired Immune Defic. Syndr.* **2002**, *29*, 11.

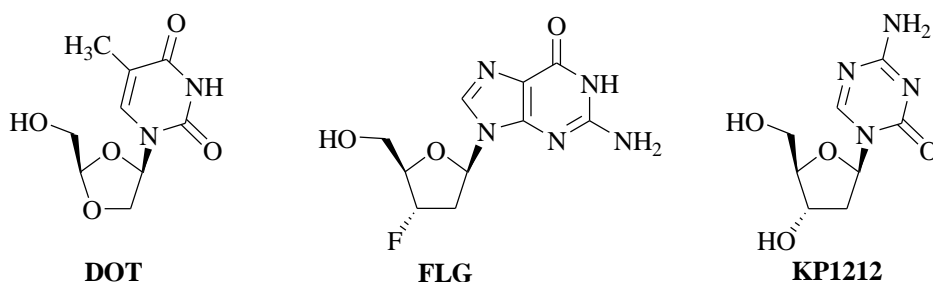
²⁹ Geleziunas, R.; Gallagher, K.; Zhang, H.; Bachelier, L.; Garber, S.; Wu, J. T.; Shi, G.; Otto, M. J.; Schinazi, R. F.; Erickson-Viitanen, S. *Antiviral Chem. Chemother.* **2003**, *14*, 49.

³⁰ Rusconi, S. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2003**, *4*, 219.

³¹ Katlama, C.; Ghosn, J.; Tubiana, R.; Wirden, M.; Valantin, M.; Harmenberg, J. *AIDS* **2004**, *18*, 1299.

³² Chu, C.; Yadav, V.; Chong, Y.; Schinazi, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3949.

a otros nucleósidos;³³ el MIV-210, precursor de la FLG (2',3'-didesoxi-3'-fluoro-β-D-guanosina), con actividad frente a virus resistentes a la *lamivudina*;³⁴ y KP1461, precursor de KP1212. Éste exhibe la particularidad de conservar el grupo hidroxilo en la posición 3', por lo tanto, a diferencia de los demás NRTIs aprobados o en fase clínica, no inhibe la replicación del VIH mediante el bloqueo de la síntesis de su ADN sino que induce una mutagénesis letal al incorporarse en el genoma vírico y por lo tanto incrementar la cantidad de mutaciones que dan como resultado virus defectuosos. Durante los experimentos de fase I parece que el VIH no ha desarrollado resistencia a este nucleósido y además, los virus tratados muestran una mayor sensibilidad tanto hacia el AZT como hacia el propio KP1212.³⁵



En la actualidad se está desarrollando una nueva clase de NRTIs nucleosídicos, los 4'-etnil-nucleósidos,³⁶ que a pesar de poseer el grupo hidroxilo en 3', actúan como terminadores de cadena³⁷ porque el sustituyente alquínilo inhibe la reactividad del grupo OH en 3' mediante la formación de una estructura neopentílica. A pesar de que la mayoría de estos compuestos han resultado tóxicos, es de destacar el *4'-E-d2-FA* (2'-desoxi-4'-C-etnil-2-fluoroadenosina),³⁸ que

³³ Kim, H. O.; Ahn, S. K.; Alves, A. J.; Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Choi, B. G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1987.

³⁴ Zhang, H.; Öberg, B.; Harmenberg, J.; Vrang, L.; Zhou, X.; Rydegard, C. 42nd Interscience Congress on Antimicrob. Agents Chemother., San Diego, 2002.

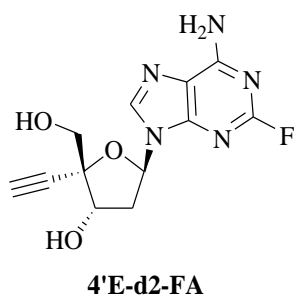
³⁵ Harris, K.; Brabant, W.; Styrchak, S.; Gall, A.; Daifuku, R. *Antivir. Res.* **2005**, *67*, 1.

³⁶ Kodama, E. I.; Kohgo, S.; Kitano, K.; Machida, H.; Gatanaga, H.; Shigeta, S.; Matsuoka, M.; Ohru, H.; Mitsuya, H. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 1539.

³⁷ Ohru, H.; Kohgo, S.; Kitano, K.; Sakata, S.; Kodama, E.; Yoshimura, K.; Matsuoka, M.; Shigeta, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4516.

³⁸ Ohru, H. *Chem. Rec.* **2006**, *6*, 133.

muestra alta potencia frente al VIH, escasa toxicidad y alta estabilidad en plasma.³⁹
Este nucleósido se encuentra en la actualidad en fase de estudios preclínicos.⁴⁰



Los NtRTIs son similares a los NRTIs en cuanto a su mecanismo de acción pero ya contienen un grupo fosfato de modo que, una vez dentro de la célula, sólo requieren dos fosforilaciones en lugar de tres que necesitan los nucleósidos para ser activos. Se ha comprobado que los NRTIs/NtRTIs son componentes indispensables en la quimioterapia del VIH, conteniendo todos los tratamientos uno o más fármacos de alguna de estas dos clases.⁴¹

1.1.4. Análogos de nucleósidos portadores de bases atípicas.

En los últimos años han cobrado una importancia cada vez mayor los estudios sobre análogos de nucleósidos portadores de bases no naturales o “atípicas”. Nos encontramos ante un grupo de compuestos entre los que merecen especial atención los nucleósidos portadores de anillos heterocíclicos de cinco miembros, como imidazoles o triazoles.

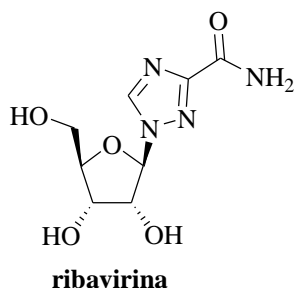
³⁹ Ohri, H.; Kohgo, S.; Hayakawa, H.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Nakata, T.; Mitsuya, H. *Nucleic Acids Symp. Ser. (Oxf)* **2006**, 50, 1.

⁴⁰ El-Safadi, Y.; Vivet-Boudou, V.; Marquet, R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 75, 723.

⁴¹ Meadows, D. C.; Guervay-Hague, J. *Chem. Med. Chem.* **2006**, 1, 16.

Introducción

En este grupo se incluye la *ribavirina*, un antiviral de amplio espectro,^{42,43} la cual a pesar del éxito de los análogos nucleosídicos en la terapia del SIDA actualmente es el único nucleosídico terapéuticamente útil contra el virus de la hepatitis C (VHC). En la población infectada por VIH, a partir de la introducción de terapias antirretrovirales altamente eficaces y de la consecuente reducción de morbilidad y mortalidad, la hepatitis C se está transformando en una de las patologías crónicas más prevalentes.



La *ribavirina* es un análogo de nucleósido, sintetizado por primera vez por Sidwell y cols. en 1972.^{44,45} Posee gran interés porque fue el primer nucleósido sintético que exhibió actividad antiviral de amplio espectro, y es uno de los pocos antivirales utilizados en clínica contra otros agentes además del VHC y del virus del herpes, como sarampión o paperas. La ribavirina en aerosol se utiliza como monoterapia en el tratamiento de la infección pediátrica por virus sincitial respiratorio.⁴⁶ También se ha utilizado experimentalmente contra otras infecciones víricas como la fiebre de Lassa⁴⁷ y otras fiebres hemorrágicas víricas.⁴⁸

⁴² McHutchinson, J. G.; Gordon, S. C.; Schiff, E. R.; Shiffman, M. L.; Lee, W. M.; Rustgi, V. K.; Goodman, Z. D.; Ling, M. H.; Cort, S.; Albrecht, J. K. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 1485.

⁴³ Manns, M. P.; McHutchinson, J. G.; Gordon, S. C.; Rustgi, V. K.; Shiffman, M.; Reindollar, R.; Goodman, Z. D.; Koury, K.; Ling, M. H.; Albrecht, J. K. *Lancet* **2001**, *358*, 958.

⁴⁴ Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Sidwell, R. W.; Simon, L. N. *J. Med. Chem.* **1972**, *11*, 1150.

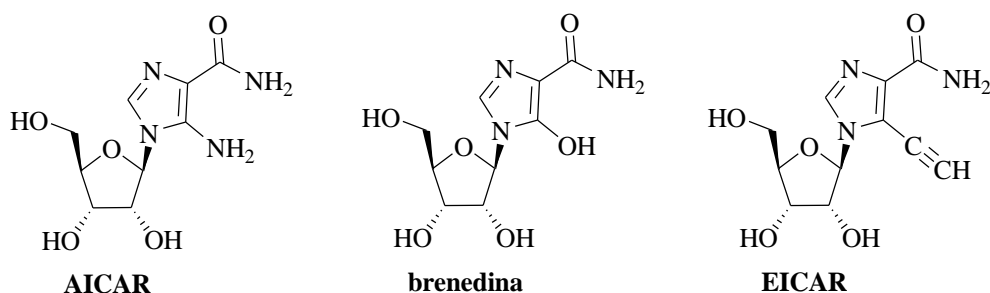
⁴⁵ Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Khare, G. P.; Allen, L. B.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K. *Science* **1972**, *177*, 705.

⁴⁶ Cooper, A. C.; Banasiak, N. C.; Allen, P. J. *Pediatr. Nur.* **2003**, *6*, 452.

⁴⁷ McCormick, J. B.; King, I. J.; Webb, P. A. et al. *N. Engl. J. Med.* **1986**, *1*, 20.

⁴⁸ Bronze, M. S.; Greenfield, R. A. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* **2003**, *2*, 172.

Es este grupo también se incluyen otros compuestos estructuralmente derivados del 5-amino-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (AICAR) con la introducción de modificaciones en la posición 5 del heterociclo, por ejemplo la *brenedina*,⁴⁹ utilizada como inmunosupresor en el tratamiento de pacientes sujetos a trasplantes, o el EICAR, con un amplio espectro de actividad contra virus ADN y ARN y contra la proliferación de células tumorales.⁵⁰



1.2. CARBANUCLEÓSIDOS.

1.2.1. Origen y desarrollo.

Uno de los descubrimientos más importantes en el campo de los análogos de nucleósidos ha sido el desarrollo de los Análogos Carbocíclicos de Nucleósidos (ACN), Nucleósidos Carbocíclicos o Carbanucleósidos.^{51,52,53} Esta familia de compuestos surge por una modificación estructural llevada a cabo sobre los nucleósidos naturales en la cual el átomo de oxígeno glicosídico del ciclo de furanosa ha sido reemplazado por un átomo de carbono.

Estructuralmente, la presencia de un enlace carbono-nitrógeno en lugar del enlace *N*-glicosídico de los nucleósidos naturales repercute en una mayor

⁴⁹ Inou, T.; Kusaba, R.; Takahashi, I.; Sugimoto, H.; Kuzuhara, K.; Yamada, Y.; Yamauchi, J.; Otsubo, O. *Transplantation Proc.* **1981**, *8*, 315.

⁵⁰ Minakawa, N.; Takeda, T.; Sasaki, T.; Matsuda, A.; Ueda, T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 778.

⁵¹ Hoeksema, H.; Slomp, G.; Van Tamelen, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1787.

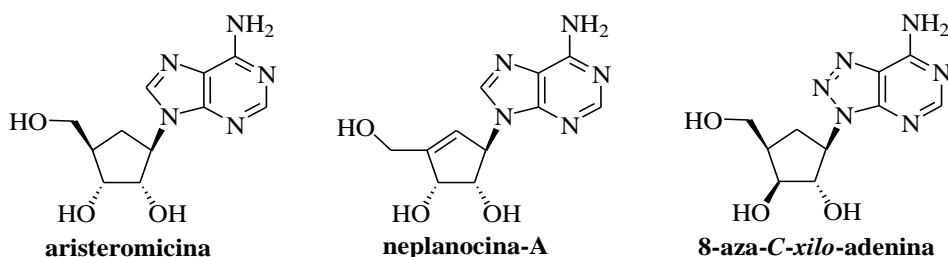
⁵² Isono, K. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1711.

⁵³ Schroeder, W.; Hoeksema, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1767.C.

estabilidad química y metabólica, por lo que los carbanucleósidos serán más resistentes a la degradación enzimática por hidrolasas, pese a lo cual, y dada su similitud estructural, pueden ser sustratos de los enzimas que los fosforilan y los hacen activos para poder integrarse en las cadenas de ADN y ARN, inhibiendo así la replicación del genoma vírico o cancerígeno, o bien actuando como inhibidores suicidas de las enzimas que intervienen en el metabolismo de nucleósidos.

Aunque la mayoría de los carbanucleósidos tienen origen sintético, cabe destacar el aislamiento de fuentes naturales de moléculas como la *aristeromicina*^{54,55} [aislada en forma del enantiómero (–) como un metabolito del *Streptomyces citricolor*] y diversos compuestos del grupo de las *neplanocinas*^{56,57,58} (en particular la *neplanocina A*, aislada de la *Ampullariella regularis*), lo que condujo a la síntesis de compuestos de interesante actividad biológica dentro de la quimioterapia antiviral y antitumoral.

El reemplazo sistemático por el carbociclo en las series de la ribosa, desoxirribosa, arabinosa y xilosa de nucleósidos antitumorales selectivos conduce en general a una disminución de dichas propiedades, excepto en algunos casos como en la 8-aza-*C-xiloadenina*.^{*59,60}



⁵⁴ Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255.

⁵⁵ Kishi, T.; Muroi, M.; Kusaka, T.; Nishikawa, M.; Kamiya, K.; Mizuno, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 940.

⁵⁶ Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Hayashi, M.; Sudate, Y.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 539.

⁵⁷ Yaginuma, S.; Tsujino, M.; Muto, N.; Otani, M.; Hayashi, M.; Ishimura, F.; Fujii, T.; Watanabe, S.; Matsuda, T.; Watanabe, T.; Abe, J. *Curr. Chemother. Infect. Dis., Int. Congr.* **1980**, *2*, 1558.

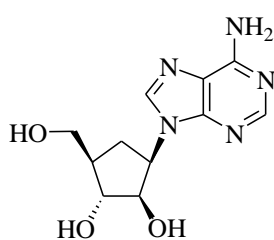
⁵⁸ Tsujino, M.; Yaginuma, S.; Fujii, T.; Hayano, K.; Matsuda, T.; Watanabe, T.; Abe, J. *Ibid.* **1980**, *2*, 1559.

* Además del uso ordinario de la nomenclatura sistemática, ha sido frecuente designar estos compuestos mediante el nombre vulgar o semisistemático del correspondiente nucleósido precedido de la letra *C* (en cursiva). Aunque todavía en uso, esta práctica, sin embargo no se ha generalizado por la confusión que introduce respecto a los tradicionales *C*-nucleósidos.

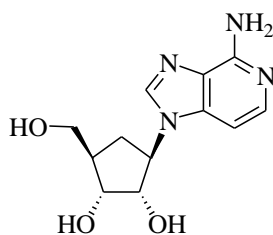
⁵⁹ Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 1252.

⁶⁰ Shealy, Y. F.; Clayton, J. D.; O'Dell, C. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 601.

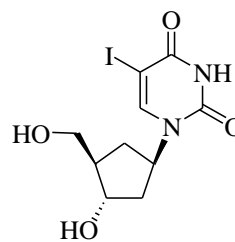
Otros muchos de estos compuestos como la *C-ara*-adenosina⁶¹ o la 3-desaza-*C*-adenosina,⁶² entre los derivados púricos, y la 5-yodo-*C*-desoxiuridina,⁶³ entre los pirimidínicos, son ejemplos de fármacos que ocupan un lugar destacado en el campo de la quimioterapia antivírica.



***C-ara*-adenosina**

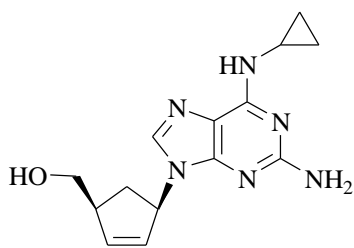


3-desaza-*C*-adenosina

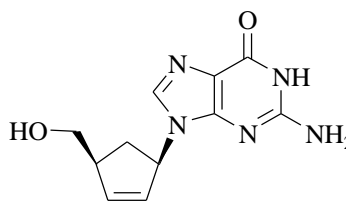


5-yodo-*C*-desoxiuridina

El desarrollo de nuevos fármacos pertenecientes a esta familia de compuestos se vio ensombrecida por la aparición de los antivirales inhibidores de la proteasa viral, de mayor eficacia antirretroviral. Sin embargo, la introducción en clínica del *abacavir*,⁶⁴ (análogo cilopropilamínico del *carbovir*) un nuevo inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa ha reabierto el interés por la síntesis de agentes de este tipo, ya que es un nucleósido carbocíclico con un perfil biológico único y de potente actividad antirretroviral.



abacavir



(-)-carbovir

⁶¹ (a) Vince, R.; Daluge, S. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 612. (b) Daluge, S.; Vince, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2311.

⁶² Montgomery, J. A.; Clayton, S. J.; Thomas, H. J.; Shannon, W. M.; Arnett, G.; Bodner, A. J.; Kion, I. K.; Cantoni, G. L.; Chiang, P. K. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 626.

⁶³ Lin, T.; Zhang, X.; Wang, Z.; Prusoff, H. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 484.

⁶⁴ Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B.; Martín, M. T.; Miller, W. H. *Antiviral Res.* **1995**, *26*, Abst. 7.

El *abacavir* surgió en un intento de incrementar la biodisponibilidad oral del *carbovir* y maximizar de esta forma la actividad anti-VIH, resultando ésta equivalente o superior a la del AZT, siendo la penetración en el cerebro y médula espinal (lugares reservorio del virus),^{65,66,67} tan buena como la del AZT. De este modo, la activación intracelular del *abacavir* le permitió superar las diferencias farmacológicas y toxicológicas de otros nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI).

También se han sintetizado ACN provistos de actividad antivírica, cuya estructura se corresponde con la de las C-2'-desoxicitidinas **1**^{68,69} [activos contra los virus VHS-1 y VHS-2, *in vitro*], derivados de la neplanocina A, **2**⁷⁰, derivados de la C-citidina, **3**⁷⁰ [activos contra los virus VHS-1 y VHS-2, *in vivo*].

⁶⁵ Thomas, S.; McDowall, J. E.; Cheah, V.; Bye, A.; Segal, M. B. *The entry of 1592U89 (Abacavir) into the guinea-pig brain: Comparison with other reverse transcriptase inhibitors*, 12th World AIDS Conf., Geneva (Suiza), 28 de junio-3 de julio de 1998.

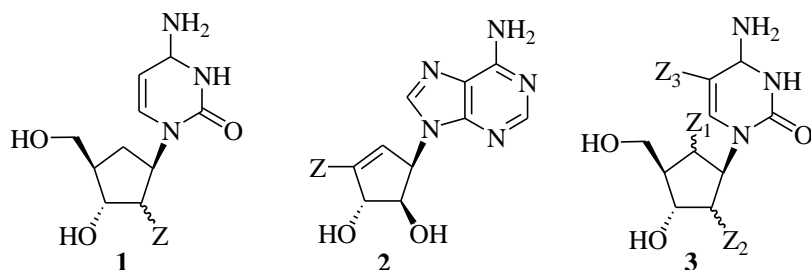
⁶⁶ Ravitch, J. R.; Jarret, J. L.; White, H. R.; Polli, J. W.; Humphreys, E.; Good, S. S. *CNS penetration of the anti-retroviral of 1592U89 (Abacavir) in human and animal model*, 5th Conf. Retroviruses Opportunistic Infect., Chicago (USA), 1-3 de febrero de 1998.

⁶⁷ Bodenteich, M.; Márquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5977.

⁶⁸ (a) Borthwick, A. D.; Evans, D. N.; Kirk, B. E.; Biggadike, K.; Exall, A. M.; Youds, P.; Roberts, S. M.; Knight, D. J.; Coats, J. A. V. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 179. (b) Biggadike, K.; Borthwick, A. D.; Exall, A. M.; Kirk, B. E.; Roberts, S. M.; Youds, P.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 255.

⁶⁹ Shuto, S.; Obara, T.; Toriya, M.; Hosoya, M.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 324.

⁷⁰ (a) Taylor, S. J. C.; Sutherland, A. G.; Lee, C.; Wisdom, R.; Thomas, S.; Roberts, S. M.; Evans, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1120. (b) Evans, C.; McCague, R.; Roberts, S. M.; Sutherland, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 656.



1a: Z= NH₂ (C-2'*S*)
1b: Z= N₃ (C-2'*S*)
1c: Z= F (C-2'*R*)
1d: Z= F (C-2'*S*)

2a: Z= alquilo
2b: Z= CH₂OR
2c: Z= CH(OH)R

3a: Z₁= Z₃= H; Z₂= F (C-2'*R*)
3b: Z₁= Z₃= H; Z₂= F (C-2'*S*)
3c: Z₁= H; Z₃= R; Z₂= F (C-2'*S*)
3d: Z₁= H; Z₃= I; Z₂= F (C-2'*R*)
3e: Z₁= F (C-6'*R*); Z₃= I; Z₂= H
3f: Z₁= F (C-6'*S*); Z₃= I; Z₂= H
3g: Z₁= F (C-6'*R*); Z₃= Z₂= H
3h: Z₁= F (C-6'*S*); Z₃= Z₂= H

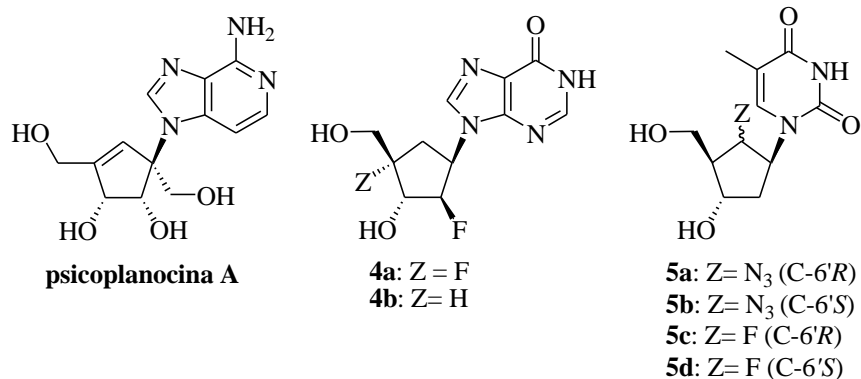
Dentro del intenso trabajo desarrollado en la síntesis y estudio de carbanucleósidos sustituidos o modificados en distintas posiciones del anillo carbocíclico, se incluyen los derivados sustituidos (C-1')⁷¹ como la *psicoplanocina A*, potencial agente antitumoral y antibacteriano; entre los derivados sustituidos (C-4')⁷² destaca el 2'-β,4'-α-difluoro-*ara-C*-guanosina (**4a**) por su potente actividad contra los virus VHS-1 y VHS-2, así como su análogo (**4b**);⁷³ y en el grupo de los derivados (C-6') se encuentra una gran variedad de ACN, como los 6'-azido- y 6'-carbanucleósidos **5**⁷⁴ preparados como análogos modificados de la *azidotimidina* (AZT) con potencial actividad antivírica para el tratamiento contra el SIDA.

⁷¹ Biggadike, K.; Borthwick, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1380.

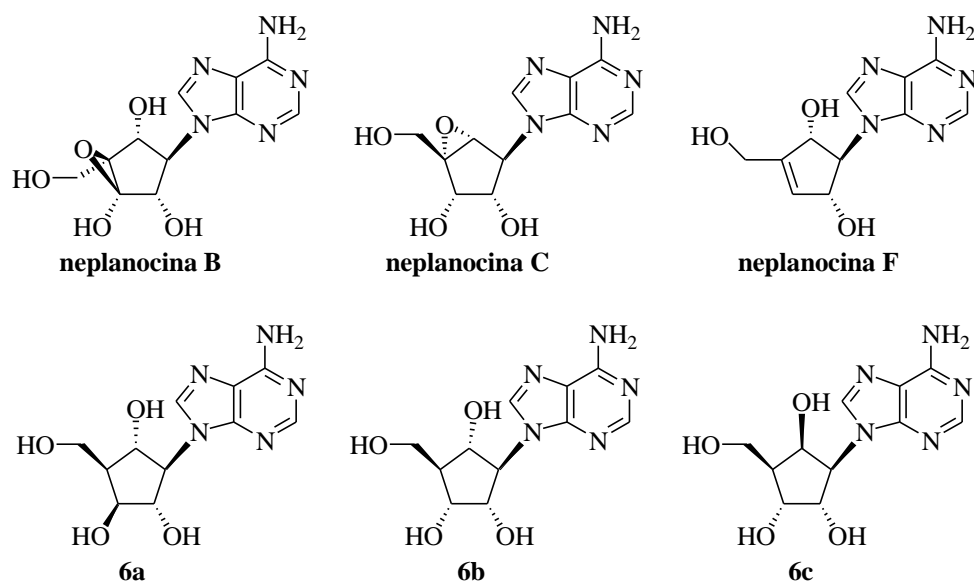
⁷² Coe, D. M.; Myers, P. L.; Parry, D. M.; Roberts, S. M.; Storer, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 151.

⁷³ (a) Levitt, M. L.; Newton, R. F.; Roberts, S. M.; Willetts, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 619. (b) Highcock, R. M.; Hilpert, H.; Myers, P. L.; Roberts, S. M.; Storer, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 112.

⁷⁴ Cheikh, A. B.; Craine, L. E.; Recher, S. G.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 929.



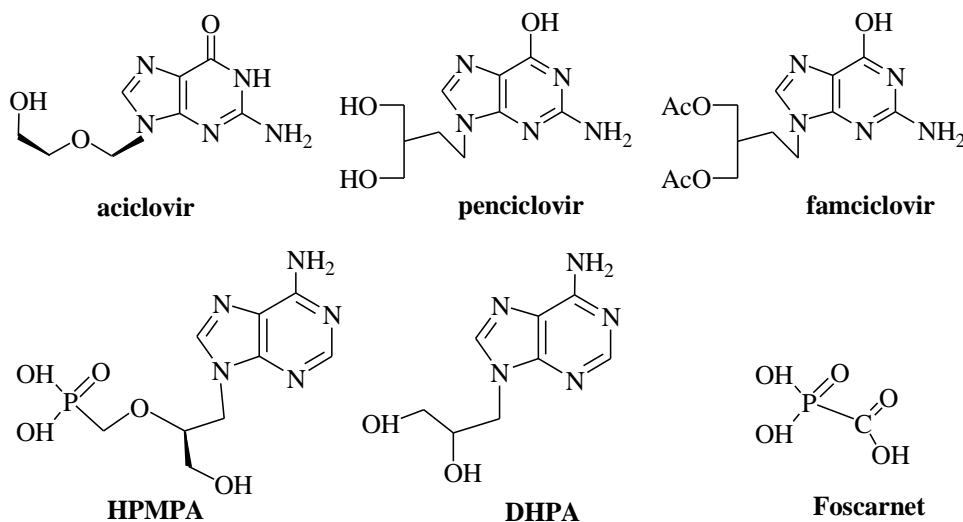
También cabe destacar entre este tipo de derivados, diversos hidroxiepóxidos⁷⁴ pertenecientes a la familia de los antibióticos *neplanocinas*, así como algunos carbanucleósidos polihidroxilados **6**, derivados de la *aristeromicina*,⁷⁴ todos ellos con potenciales actividades antibióticas y antivíricas.



⁷⁴ Cheikh, A. B.; Craine, L. E.; Recher, S. G.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 929.

Introducción

Dentro del grupo de los carbanucleósidos encontramos sus correspondientes *análogos acíclicos (aciclocarbanucleósidos)*, ejemplo de ellos son los derivados del *aciclovir*^{75,76} como el *peniclovir*⁷⁷ y su profármaco *famciclovir* que se utilizan en el tratamiento del VHS, VVZ y hepatitis B humana. Estos dos derivados logran equivalencias en la biodisponibilidad oral respecto al análogo acíclico *aciclovir* y su profármaco *valaciclovir (L-valil ester derivado)* en el tratamiento del VHS y el virus Varicela Zoster. La (*S*)-9-(3-hidroxi-2-fosfonil-metoxipropil)adenina (*HPMPA*) surgió por combinación de un análogo acíclico, la (*S*)-9-(2,3-dihidroxipropil)adenina (*DHPA*) (primer análogo de nucleósido acíclico poseedor de un amplio espectro de actividad antiviral),⁷⁸ y el ácido *fosfonoacético* (a partir del que surgió el ácido fosfonofórmico o *Foscarnet*,⁷⁹ usado en el tratamiento de infecciones por CMV), resultando ser activo frente a un amplio espectro de virus de ADN.⁸⁰



⁷⁵ Hasobe, M.; Mckee, J. G.; Keller, B. T.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1729.

⁷⁶ Ashton, W. T.; Meurer, L. C.; Cantone, C. L.; Field, A. K.; Hannah, J.; Karkas, J. D.; Lion, R.; Patel, G. F.; Perry, H. C.; Wagner, A. F.; Walton, E.; Tolman, R. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2304.

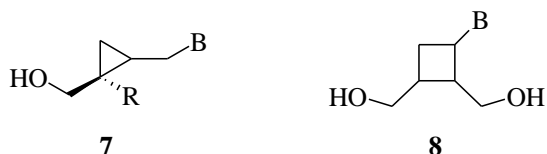
⁷⁷ (a) Boyd, M. R.; Bacon, T. H.; Sutton, D.; Cole, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*(8), 1238. (b) Lowe, D. M.; Alderton, W. K.; Ellis, M. R.; Parmar, V.; Miller, W. H.; Roberts, G. B.; Fyfe, J. A.; Gaillard, R.; Ertl, P.; et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*(8), 1802.

⁷⁸ De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P.; Holý, A. *Science* **1978**, *200*(4341), 563.

⁷⁹ Oeberg, B. *Pharmacol. Ther.* **1983**, *19*(3), 387.

⁸⁰ De Clercq, E.; Holý, A.; Rosenberg, I.; Sakuma, T.; Balzarini, J.; Maudgal, P. C. *Nature* **1986**, *323*(6087), 464.

Otro grupo de sustancias de interés son los denominados “ciclopropanocarbanucleósidos” **7**⁸¹ y “ciclobutanocarbanucleósidos” **8**.⁸¹



Hay que destacar que la conformación de los nucleósidos juega un papel importante en la modulación de sus propiedades biológicas y tomando como base que la pérdida del oxígeno en los carbanucleósidos, provoca que el anillo de ciclopropano adopte conformaciones diferentes de las conformaciones Norte y Sur de los nucleósidos clásicos,⁸² se han diseñado una serie de 2',3'-exometilencarbanucleósidos conformacionalmente equivalentes. Esta serie de compuestos se han sintetizado a partir de un sistema biciclo[3.1.0]hexano, originando carbanucleósidos rígidos como **9**.^{83, 84} A su vez, el anillo de ciclopropano le confiere propiedades conformacionales análogas a la presencia de un sistema insaturado de dobles enlaces carbono-carbono. De ahí, las expectativas de poder obtener compuestos con propiedades antivirales⁸⁵ como los derivados **9a** y **9b** que mostraron actividad antiherpética similares al *aciclovir*.⁸⁶

⁸¹ Boumchita, H.; Legraverend, M.; Zerial, A.; Lemaitre, M.; Huel, C.; Bisagni, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 613.

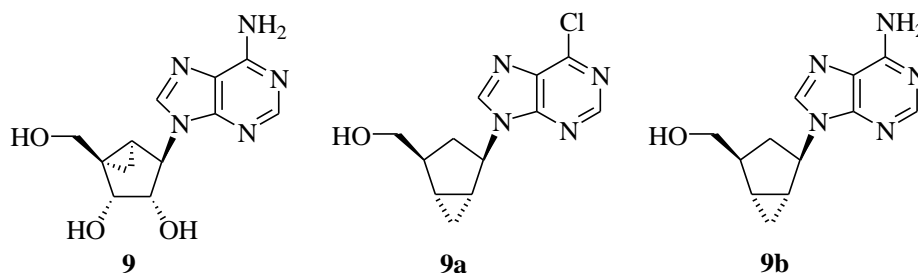
⁸² Shin, K. J.; Moon, H. R.; George, C.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2172.

⁸³ Márquez, V. E. *Advances in Antiviral Drug Design* **1996**, *2*, 98.

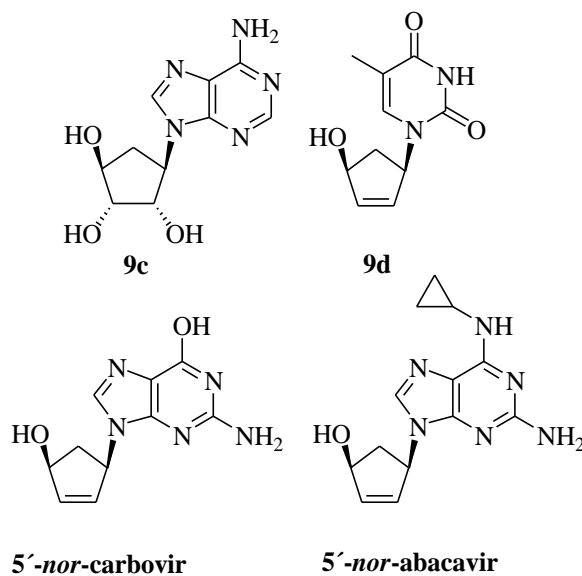
⁸⁴ Cluet, F.; Haudrechy, A.; Le Ber, P.; Sinoy, P.; Wick, A. *Synlett* **1994**, 913.

⁸⁵ Katagiri, N.; Yamamoto, Y.; Ishikura, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40(51)*, 9069.

⁸⁶ Bhushan, R. G.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10(7)*, 2325.



Una modificación importante en el esqueleto de pseudoazúcar es la supresión del C-5', lo que implica que el carbociclo posee una sustitución C-4'- β -OH en lugar del grupo 4'-hidroximetil, obteniéndose derivados tipo 5'-*nor*carbanucleósidos. Coe y col.⁸⁷ obtuvieron los carbanucleósidos de tipo 5'-*nor*aristeromicina **9c** y ciclopentenol **9d**, como potenciales antivirales, cuya resolución enantiomérica se logró vía enzimática.⁸⁸ Otros ejemplos de derivados antivirales son los 5'-*nor*carbovir y 5'-*nor*abacavir que mostraron un perfil farmacológico equivalentes al *carbovir* y *abacavir*.⁸⁹



⁸⁷ (a) Coe, D. M.; Hilpert, H.; Noble, S. A.; Peel, M.; Roberts, S.; Storer, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, (5), 312. (b) Coe, D. M.; Orr, D. C.; Roberts, S. M.; Storer, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 12, 3378.

⁸⁸ Merlo, V.; Reece, F.; Roberts, S.; Gragson, M.; Storer, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1993**, 15, 1717.

⁸⁹ Huang, W.; Miller, M. J.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(8), 1164.

1.2.2. Relaciones estructura-actividad.

Hasta el momento no existe ninguna sistematización que relacione con carácter general la estructura de los carbanucleósidos con su actividad biológica; sin embargo, estudios particulares indican que, según los casos, su actividad antivírica puede estar relacionada con la mayor resistencia de los carbanucleósidos frente a las nucleósido-hidrolasas y/o nucleósido-fosforilasas, con su interacción preferencial respecto a alguna timidino-quinasa vírica, con la inhibición (como monofosfato) de la biosíntesis *de novo* de purinas, con ser peores sustratos que los nucleósidos naturales respecto a adenosina-desaminasas, con la inhibición (como trifosfato) de la ADN-polimerasa vírica, y/o con la inhibición de la *S*-adenosil-L-homocisteín-hidrolasa (Ado-Hcy-hidrolasa) vírica. En el caso de la actividad frente a VIH, el origen más común de su actividad reside en la inhibición (como trifosfatos o difosfatos de los correspondientes derivados fosfónicos) de la retrotranscriptasa vírica.

Nuestro grupo de investigación ha centrado gran parte de sus esfuerzos en los últimos tiempos, en la síntesis y posterior evaluación biológica de ACN, en los que las modificaciones estructurales llevadas a cabo, respecto a los nucleósidos naturales, incluyen diversas variaciones estructurales como la presencia de grupos alquilo o hidroxialquilo sobre el esqueleto de ciclopentano o ciclobutano, la distancia entre el nitrógeno de la base heterocíclica y el grupo hidroxilo en posición 5', la configuración relativa de alguno de los centros quirales, el mayor o menor apiñamiento estérico en las proximidades del nitrógeno y/o del oxígeno^{90,91,92,93,94,95}

⁹⁰ Nieto, M. I.; Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Gómez, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7819.

⁹¹ Hergueta, J. A. R.; López, C.; Fernández, F.; Caamaño, O.; Blanco, J. M.; *Tetrahedron: Asymetry* **2003**, *14*, 3773.

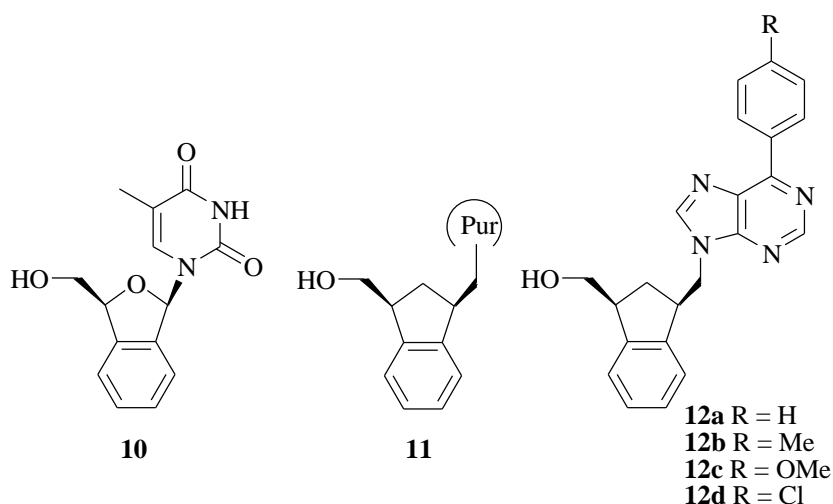
⁹² Figueira, M. J.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; García, M. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 967.

⁹³ Nieto, M. I.; Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Gómez, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2002**, *21*, 243.

⁹⁴ Figueira, M. J.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Rodríguez-Borges, J. E.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Synthesis* **2004**, 1991.

⁹⁵ Abeijón, P.; Blanco, J. M.; Fernández, F.; García, M. D.; López, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 759.

y la condensación de anillos aromáticos sobre las posiciones 2', 3' del anillo de ciclopentano.^{95,96,97,98} Dichas variaciones estructurales conducen a diferencias en las propiedades de los ACN preparados, como: mayor o menor movilidad conformacional, mayor o menor impedimento estérico, diferentes formas geométricas de los conformeros más poblados, aumento o disminución de la lipofilia, etc., que pueden influir en su actividad biológica.



La idea de mantener la rigidez debida al doble enlace 2',3' del ciclo pentagonal de moléculas como el carbovir y el abacavir a la vez que se aumenta la lipofilia de la molécula, está detrás de recientes trabajos de Mackenzie sobre derivados benzocondensados de la *estavudina*, como el compuesto **10**.⁹⁹ En nuestro grupo de trabajo se ha hecho recientemente una exploración sobre derivados benzocondensados **11** y **12**⁹⁷, piridazino-condensados **13** y pirazolo-condensados

⁹⁵ Abeijón, P.; Blanco, J. M.; Fernández, F.; García, M. D.; López, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 759.

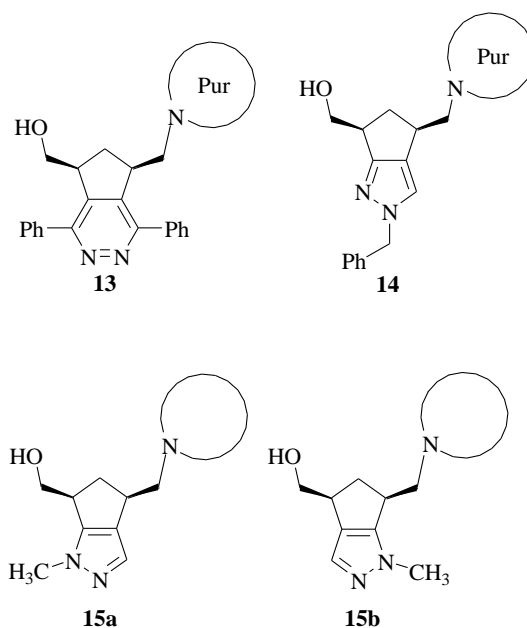
⁹⁶ Caamaño, O.; Gómez, G.; Fernández, F.; García, M. D.; García-Mera, X.; De Clercq, E. *Synthesis* **2004**, 2855.

⁹⁷ (a) Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E. *Synthesis* **2001**, 239. (b) Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E.; De Clercq, E. *Synthesis* **2002**, 1084. (c) Fernández, F.; García Mera, X.; Morales, M.; Vilariño, L.; Caamaño, O.; De Clercq, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9245.

⁹⁸ (a) García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; López, C.; De Clercq, E. *Synthesis* **2005**, 925. (b) García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Abeijón, P.; Blanco, J. M. *Synthesis* **2006**, 73. (c) García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Pérez-Castro, I. *Synthesis* **2006**, 3967.

⁹⁹ (a) Ewing, D. F.; Fahmi, N. E.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 559. (b) Ewing, D. F.; Fahmi, N. E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2000**, *21*, 3561.

14 y **15**⁹⁸ análogos del abacavir. Resultados preliminares indican la existencia de actividades significativas en algunas de estas moléculas, y así, compuestos de tipo **11** y **14** presentaron actividad antiherpética y los de tipo **12** y **15b** presentaron actividad citostática.



En bastantes de los casos ensayados, las síntesis y los ensayos biológicos se han efectuado, al menos inicialmente, con compuestos racémicos, por lo que los esfuerzos actuales también se dirigen a sintetizar y ensayar formas enantioméricamente puras o de alta riqueza enantiomérica de los nucleósidos carbocíclicos sintetizados, esto se consigue mediante distintas técnicas:

- Resolución enzimática de mezclas racémicas.¹⁰⁰
- Síntesis enzimáticas.¹⁰¹

⁹⁷ (a) Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E. *Synthesis* **2001**, 239. (b) Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E.; De Clercq, E. *Synthesis* **2002**, 1084. (c) Fernández, F.; García Mera, X.; Morales, M.; Vilariño, L.; Caamaño, O.; De Clercq, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9245.

⁹⁸ (a) García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; López, C.; De Clercq, E. *Synthesis* **2005**, 925. (b) García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Abeijón, P.; Blanco, J. M. *Synthesis* **2006**, 73. (c) García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Pérez-Castro, I. *Synthesis* **2006**, 3967.

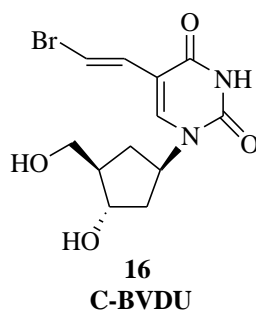
¹⁰⁰ Secrist III, J. A.; Montgomery, J. A.; Sheally, Y. F.; O'Dell, C. A.; Clayton, S. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 746.

¹⁰¹ Arita, M.; Adachi, K.; Ito, Y.; Sawai, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4049.

- Síntesis enantioselectivas.¹⁰²

- Síntesis química a partir de ciclopentanos sustituidos ópticamente activos.¹⁰³

En los casos en que ambos enantiómeros se han ensayado independientemente, lo habitual es que sólo aquel cuya estereoquímica imita a la de los nucleósidos naturales sea el que presente actividad o en su caso sea el más activo, estando el otro enantiómero desprovisto de ella. Sin embargo, la suposición *a priori* de que la actividad biológica está ligada exclusivamente al enantiómero de estereoquímica *más parecida* a la de los nucleósidos naturales puede no ser siempre correcta, ya que se conoce algún caso como la C-BVDU (**16**) en que ambos enantiómeros presentan actividad antiviral,¹⁰⁴ habiéndose comprobado que tanto **16** como *ent-16* son sustratos de la timidina quinasa de VHS-1.



¹⁰² Katagiri, N.; Aneda, T.; Hayasaka, E.; Watanabe, N.; Kaneko, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 226.

¹⁰³ Madhavan, G. V. B.; Martín, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1287.

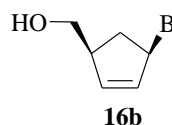
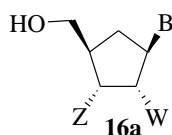
¹⁰⁴ Balzarini, J.; Baumgartner, H.; Bodenteich, M.; De Clercq, E.; Griengl, H. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1861.

1.3. METODOLOGÍAS SINTÉTICAS PARA EL DESARROLLO DE CARBANUCLEÓSIDOS.

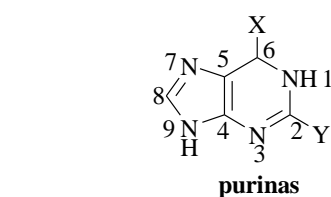
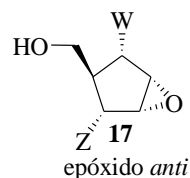
1.3.1. Planteamiento general.

Las numerosas aproximaciones sintéticas para la obtención de carbanucleósidos de tipo **16** descritas en la bibliografía implican la formación inicial de un ciclopentano convenientemente funcionalizado, seguido de su acoplamiento a la base púrica o pirimidínica o a un precursor que permita la síntesis posterior de las mismas. De esta forma, los ciclopentanos funcionalizados **17-21** han de presentar una serie de elementos estructurales comunes.

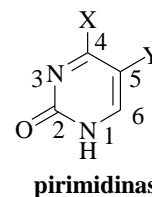
- Un grupo en la posición 1' (grupo hidroxilo, grupo saliente derivado del mismo, epóxido, etc.) que pueda ser desplazado por un sistema heterocíclico o que permita su integración en el sistema heterocíclico a sintetizar (grupo amino).
- Un grupo hidroximetilo o derivado análogo en posición 4'.



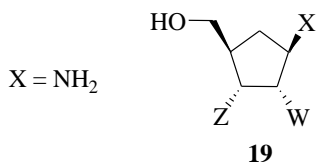
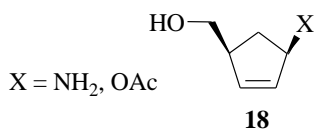
B = base púrica ó pirimidínica.



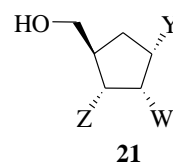
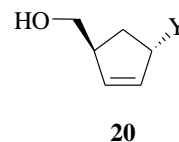
X = NH₂, Y = H (adenina)
X = OH, Y = NH₂ (guanina)



X = NH₂, Y = H (citosina)
X = OH, Y = Me (timina)
X = OH, Y = H (uracilo)



Z, W = H, OH, N₃, etc.



Y = halógeno
OMs, OTs, etc.

De esta forma, para el acoplamiento de la base heterocíclica se distinguirán dos tipos de aproximaciones de estrategias sintéticas:

1. Sustitución nucleófila de un grupo lábil en posición 1' del carbociclo por la base o un precursor de la misma. El proceso puede tener lugar a través del desplazamiento nucleófilo directo de un buen grupo saliente en posición 1'- α en estructuras de tipo **17**, **20** o **21**, o a través de un complejo de paladio- π generado a partir de un grupo saliente alílico en posición 1'- β partiendo de un derivado tipo **18**.
2. Construcción de la base a partir de una función amino en posición 1'- β del carbociclo (tipo **18** o **19**).

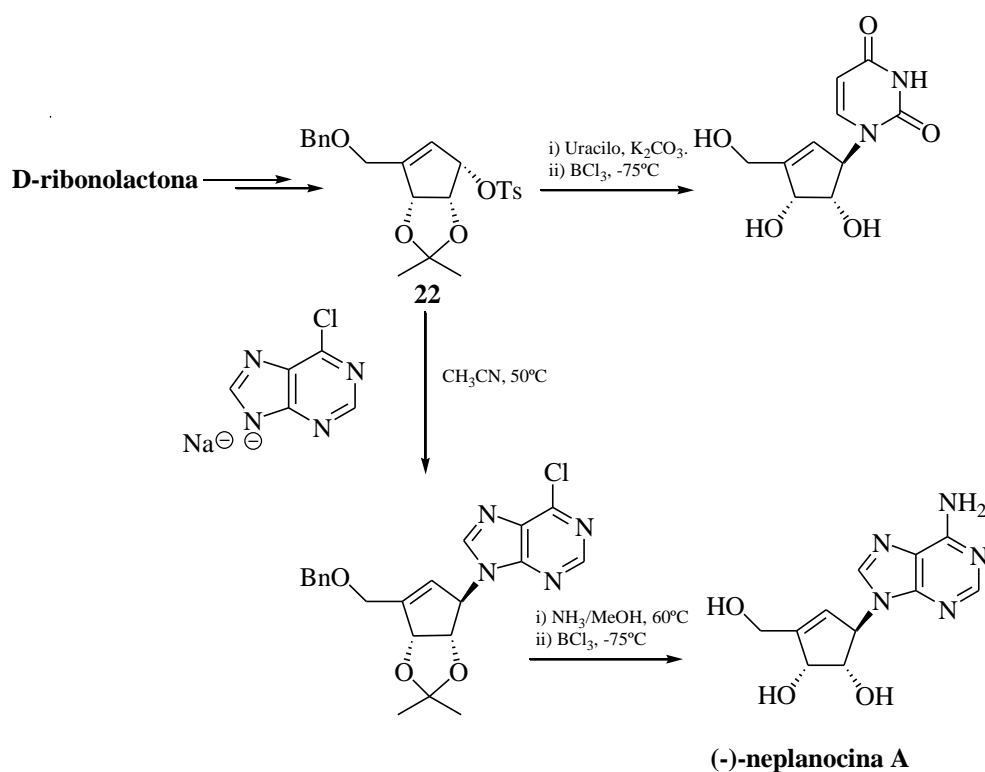
1.3.2. Introducción directa del sistema heterocíclico.

En la bibliografía destacan cinco alternativas para la introducción directa de la purina o pirimidina sobre los ciclopentanos funcionalizados **17** y **20-21**. Así, se puede introducir la base por desplazamiento nucleófilo, S_N2 , de un grupo hidroxilo activado en 1'- α , apertura S_N2 de un epóxido *anti*, desplazamiento de un grupo hidroxilo 1'- α mediante condiciones de Mitsunobu, adición tipo Michael sobre un ciclopenteno o sustitución nucleófila de un complejo de paladio- π generado a partir de un grupo saliente de tipo alílico en posición 1'- β .

Sustitución nucleófila de un grupo hidroxilo activado. La primera síntesis de un carbanucleósido por desplazamiento de un tosilato mediante la unidad heterocíclica fue la preparación de (-)-*neplanocina A* (esquema 1), publicada por Márquez y colaboradores.^{105,106}

¹⁰⁵ Tseng, C.; Márquez, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3669.

¹⁰⁶ Márquez, V.; Lim, M.; Tseng, C.; Markovac, A.; Priest, M.; Khan, M.; Kaskar, B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5709.

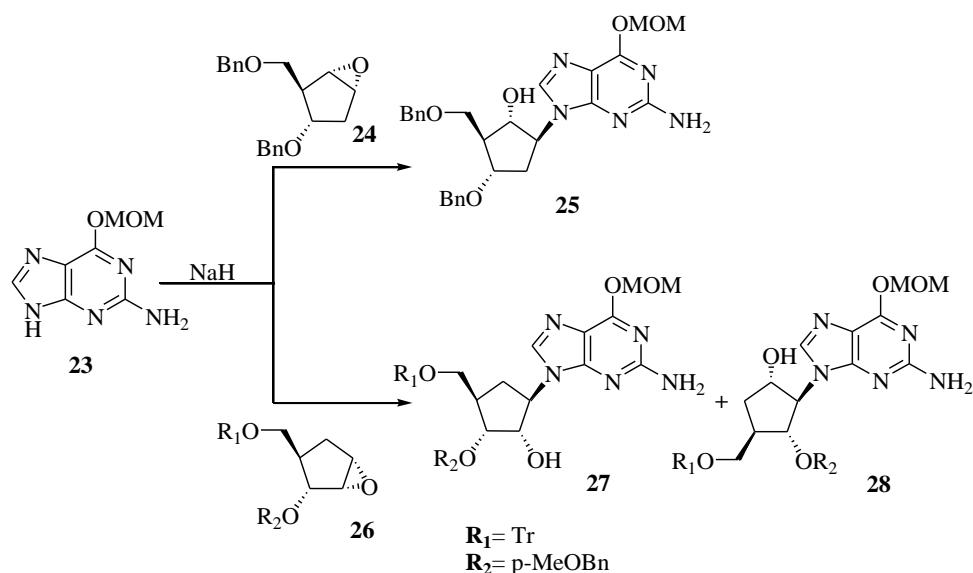


Esquema 1

El alcohol tosilado **22** se obtiene mediante un proceso enantioselectivo a partir de la D-ribonolactona. El uso de pirimidinas en la reacción de acoplamiento permitió la preparación de análogos de uridina siguiendo la misma ruta sintética.

Apertura de un α -epóxido. La apertura de un epóxido de configuración adecuada preferentemente con la sal de una base púrica o pirimidínica en condiciones básicas conduce a la formación del nucleósido correspondiente con un hidroxilo en posición *anti* respecto a la base introducida; debe tenerse en cuenta que el ataque del nucleófilo puede producirse en los dos centros distintos del epóxido, cuando éste es asimétrico. La utilización de grupos protectores adecuados permite regular la proporción de isómeros formados (esquema 2). La reacción de una guanina protegida **23** con el epóxido **24** conduce selectivamente a la formación

del carbanucleósido **25** con un 60% de rendimiento.¹⁰⁷ Análogamente, la apertura de **26** condujo a una mezcla 3:2 de los alcoholes **27** y **28**.



Esquema 2

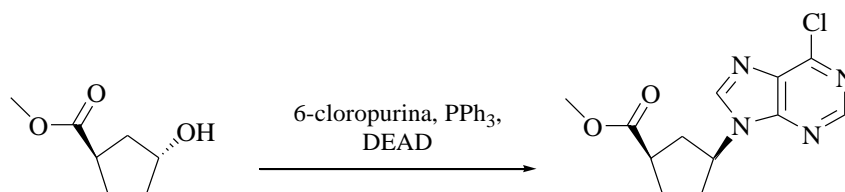
Reacción de Mitsunobu. Un alcohol primario o secundario puede ser sustituido por una base heterocíclica bajo las condiciones clásicas de Mitsunobu.¹⁰⁸ En el caso de un alcohol secundario, el proceso transcurre con inversión de configuración (esquema 3).¹⁰⁹ El mismo método puede extenderse a otras bases, siempre y cuando se haga una adecuada protección de los grupos nucleófilos presentes en las mismas.¹¹⁰

¹⁰⁷ Biggadike, K.; Borthwick, A.; Exall, A.; Kirk, B.; Roberts, S.; Youds, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1083.

¹⁰⁸ (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (b) Hughes, D. L. in *Organic Reactions*; Paquette, L. A. vol. 42, Ed. John Wiley and Sons: New York **1992**, p. 344.

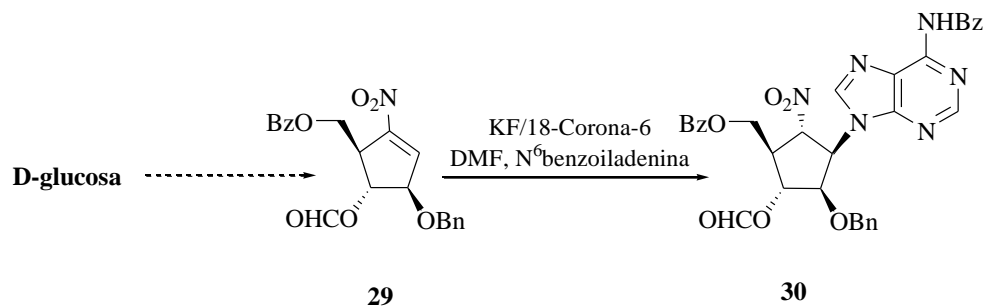
¹⁰⁹ Jenny, T.; Horlacher, J.; Previsani, N.; Benner, S. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1944.

¹¹⁰ Hubert, C.; Alexandre, C.; Aubertin, A. M.; Huet, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3775.



Esquema 3

Adición de Michael. Este método ha sido utilizado para la preparación de derivados púricos de ACN.^{111,112} Como se indica en el esquema 4, la adición de N⁶-benzoiladenina sobre la estructura ciclopenténica **29** condujo en las condiciones indicadas al carbanucleósido **30**. El compuesto **29** se obtuvo en quince etapas a partir de la D-glucosa.



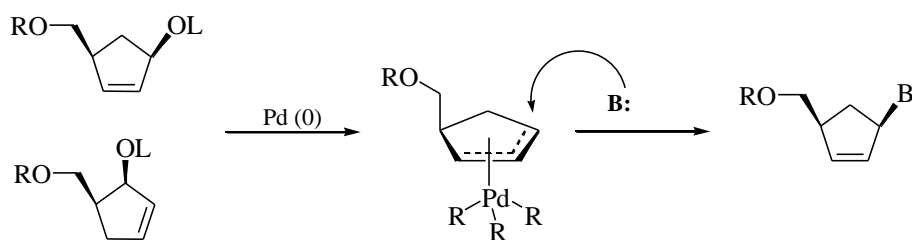
Esquema 4

Introducción vía complejo de paladio- π . Esta metodología¹¹³ resulta más limitada que las vistas anteriormente ya que además de un grupo lábil en posición 1'- β del carbociclo (p.ej., un grupo acetilo), debe existir un doble enlace en posición alílica (esquema 5).

¹¹¹ Yoshikawa, M.; Nakae, T.; Cha, B.; Yokokawa, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 545.

¹¹² Yoshikawa, M.; Okaichi, M.; Cha, B.; Kitagawa, I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7459.

¹¹³ Gundersen, L. L.; Benneche, T.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1085.



Esquema 5

Este procedimiento se ha utilizado para sintetizar *aristeromicina*¹¹⁴ por acoplamiento entre un epóxido alílico y adenina, catalizado por paladio (0) vía formación del complejo de Pd, que constituye el intermedio clave de la reacción.¹¹⁵

1.3.3. Construcción de la base heterocíclica natural o modificada.

Esta estrategia conlleva en primer lugar la formación de una cicloalquilamina de estructura adecuada, o de su precursor nitrogenado, sobre los cuales se construye posteriormente el sistema heterocíclico.

1.3.3.1. Síntesis de cicloalquilaminas funcionalizadas.

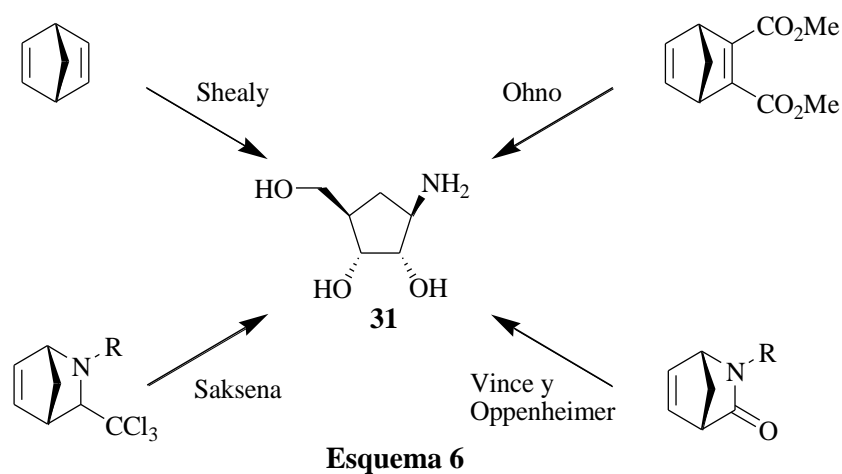
Este grupo de reacciones es uno de los que más se ha desarrollado y la estrategia básica para la preparación de carbanucleósidos no ha sido sustancialmente modificada desde el trabajo inicial de Shealy y colaboradores¹¹⁶ en el que la ribofuranosilamina carbocíclica **31** fue el intermediario sobre el que se construyó posteriormente la base heterocíclica.

Muchos de los métodos registrados en la bibliografía parten de sistemas de biciclo[2.2.1]hepteno tipo [C=C] o [C-N], que al ser rígidos, presentan la ventaja de tener ya fijada la configuración de las posiciones que serán C-1' y C-4' en la molécula final (esquema 6).

¹¹⁴ Trost, B. M.; Kuo, G. H.; Benneche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 621.

¹¹⁵ Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730.

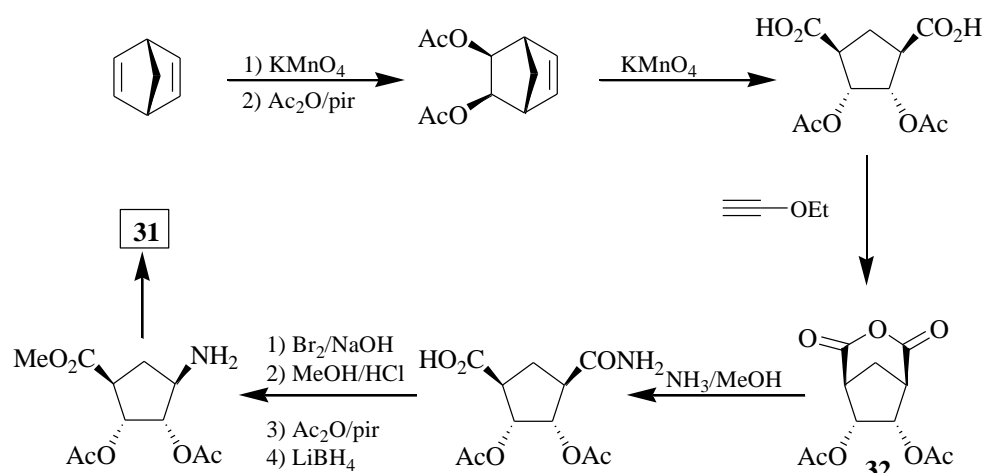
¹¹⁶ Shealy, Y. F.; Clayton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885.



La *síntesis racémica* más clásica de un carbanucleósido se debe a Shealy y col.^{117,118} (esquema 7); la hidroxilación *cis* del 2,5-norbornadieno seguida de la protección de los grupos hidroxilo da origen a un diacetato, que por ruptura oxidativa de su doble enlace conduce al correspondiente diácido, cuyo tratamiento con etoxiacetileno rinde el anhídrido **32**. Éste, mediante amonólisis en condiciones anhidras, degradación de Hofman, formación del éster metílico, acetilación y reducción de los grupos éster con LiBH₄, genera tras la hidrólisis final el *ribo*-aminoalcohol **31**.

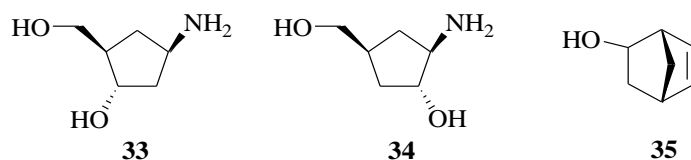
¹¹⁷ Shealy, Y. F.; Clayton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3075.

¹¹⁸ Shealy, Y. F.; O'Dell, C.A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *29*, 2231.



Esquema 7

Este diseño sintético permite también preparar los correspondientes 2'- y 3'-*desoxirribo*-aminoalcoholes **33** y **34** respectivamente, cuando se utiliza como sustancia de partida el *exo*-5-norbornenol (**35**).^{117,118}



Posteriormente Vince y col.^{119,61b} (esquema 8) emplearon para la preparación del aminotriol **31** la 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona **36** obtenida a su vez por una cicloadición de Diels-Alder de ciclopentadieno y cianuro de *p*-toluenosulfonilo.¹²⁰

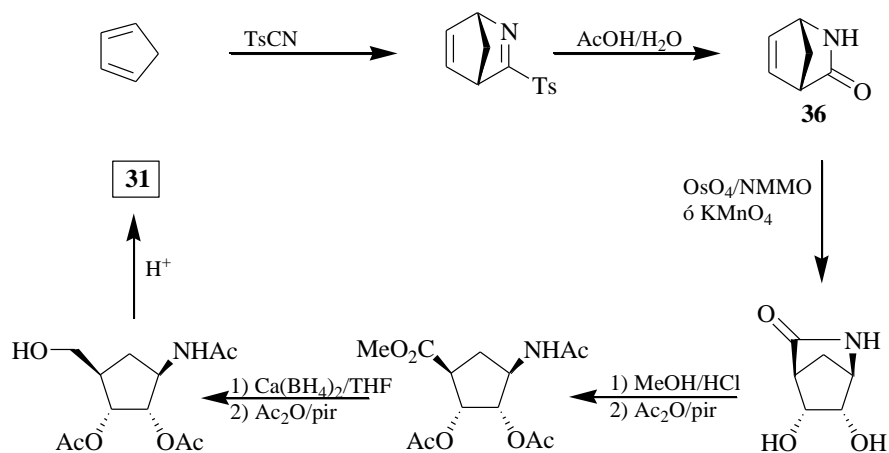
^{61b} Daluge, S.; Vince, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2311.

¹¹⁷ Shealy, Y. F.; Clayton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3075.

¹¹⁸ Shealy, Y. F.; O'Dell, C.A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *29*, 2231.

¹¹⁹ Cermak, C. R.; Vince, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2331.

¹²⁰ Jagt, J. C.; Van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 564.



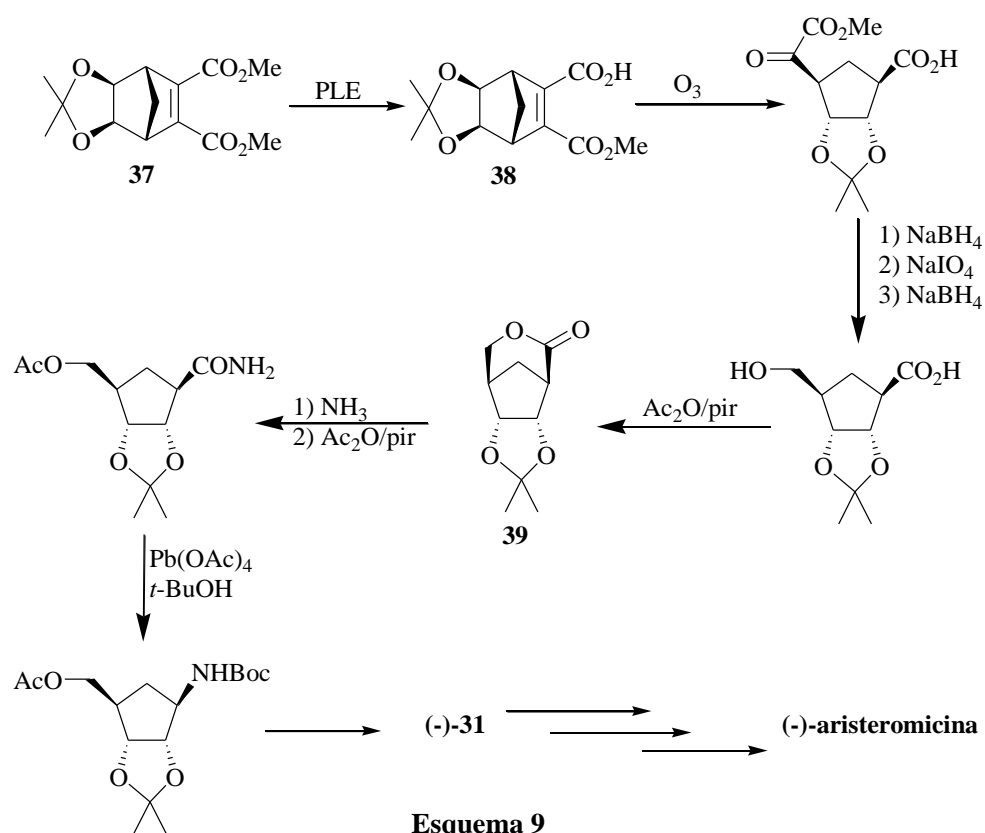
Esquema 8

En lo referente a las *síntesis enantioselectivas* cabe destacar la *enzimática* de Ohno y cols.,¹⁰¹ (esquema 9) en la que se perfecciona el proceso de Shealy, preparando el enantiómero apropiado de uno de los precursores asimétricos por acción de la hidrolasa PLE (*esterasa de hígado de cerdo*) sobre un compuesto proquiral¹²¹ o *meso*.¹²² La etapa clave de esta síntesis es la hidrólisis asimétrica del diéster insaturado *meso* **37** por acción de la PLE para generar el hemiéster **38** enantioméricamente puro, que sometido a un laborioso proceso sintético de degradación y modificación funcional conduce a la *aristeromicina* idéntica a la natural.

¹⁰¹ Arita, M.; Adachi, K.; Ito, Y.; Sawai, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4049.

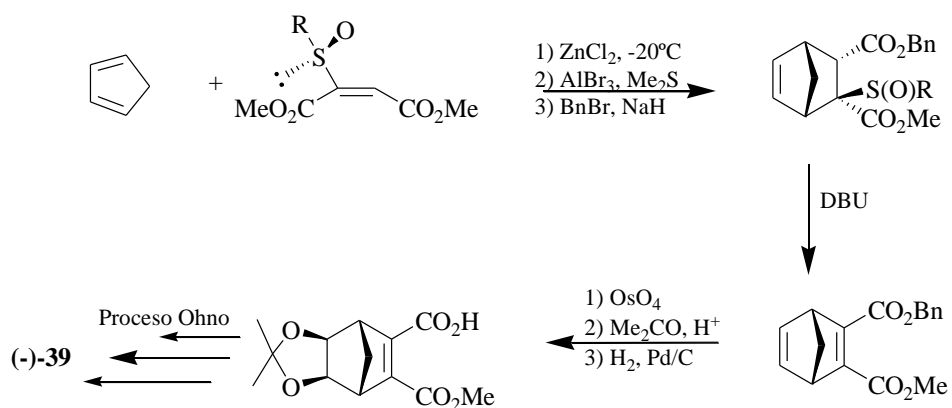
¹²¹ Ohno, M.; Kobayashi, S.; Iimori, T.; Wang, Y. F.; Izawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2405.

¹²² Ito, Y.; Shibata, T.; Arita, M.; Sawai, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6739.



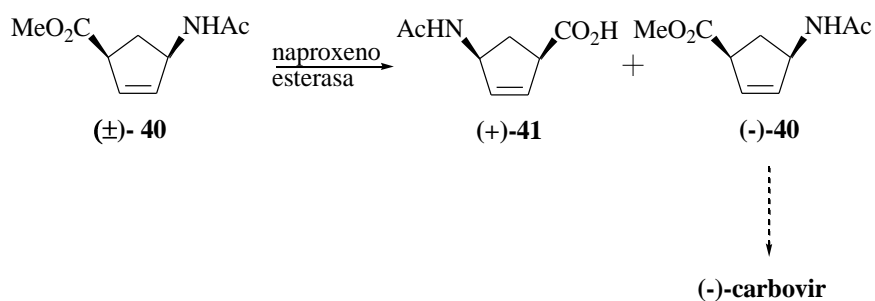
Como ejemplo de *síntesis químicas enantioselectivas*, cabe citar la llevada a cabo por Koizumi y cols.,¹²³ (esquema 10) basada en una reacción de Diels-Alder asimétrica entre el (*R_S*)-2-(10-isobornil)sulfinilmaleato de dimetilo y ciclopentadieno, rindiendo un aducto cíclico, que posteriormente es transformado después de varias etapas en un hemiéster asimétrico que sometido al proceso Ohno rinde la lactona **39** enantioméricamente pura.

¹²³ Arai, Y.; Hayasi, Y.; Yamamoto, M.; Takayama, H.; Koizumi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 3133.



Esquema 10

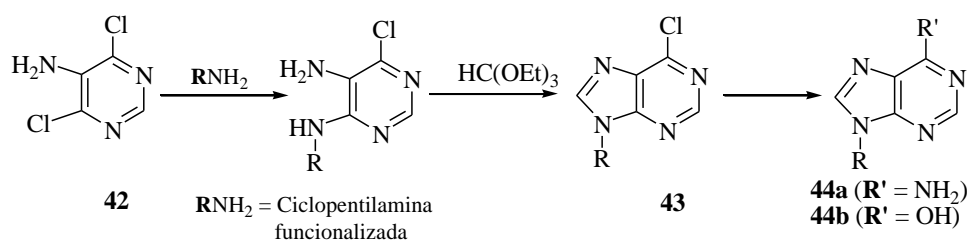
Otro ejemplo de síntesis enantioselectiva lo encontramos en la preparación del *carbovir* desarrollada por Hande y cols.,¹²⁴ que resuelven el acetoamidoéster insaturado (\pm)-**40** (intermediario clave en el proceso sintético) mediante el empleo de naproxeno esterasa:



¹²⁴ Hande, S.; Earlam, G. J.; Geary, P. J.; Hewes, J. E.; Phillips, G. T.; Pryce, R. J.; Rybock, G.; Shears, J. H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1994**, 1885.

1.3.3.2. Construcción de la base heterocíclica.

Construcción de derivados púricos: Las estrategias sintéticas conducentes a derivados carbocíclicos de la adenina y análogos a partir de aminoalcoholes convenientemente funcionalizados siguen las directrices pioneras de Shealy y Clayton¹²⁵ (esquema 11). Esta estrategia consiste en la reacción de una ciclopentilamina convenientemente funcionalizada (R-NH₂) con el precursor tipo **42** y posterior formación del anillo B de la purina mediante el uso de ortoformiato de trietilo en medio ácido, obteniéndose la consiguiente cloropurina **43**, que por sustitución del átomo de cloro en posición 6 del heterociclo rendiría los derivados de adenina **44a** e inosina **44b**. El proceso permite obtener no sólo estos derivados sino también establecer otras modificaciones en posición N⁶ de la base como 6-alcoxi, 6-alquiltio, 6-alquilaminopurinas análogas, sin más que tratar el 6-cloro-derivado precursor con el correspondiente nucleófilo. De la misma forma, por reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura¹²⁶ pueden introducirse diversos restos de arilo en posición 6 de la cloropurina.

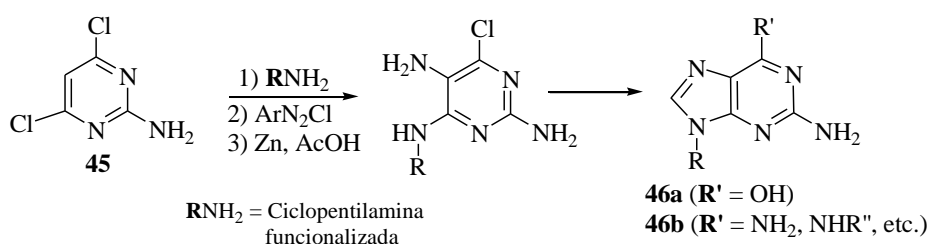


Esquema 11

Para la preparación de los derivados de guanina **46a** se sigue una estrategia similar a la indicada se parte de la 2-amino-4,6-dicloropirimidina **45** y se introduce el grupo amino en C5 a partir de una sal de diazonio. Otros análogos derivados de 2,6-diaminopurinas, **46b**, también son asequibles por esta estrategia (esquema 12).

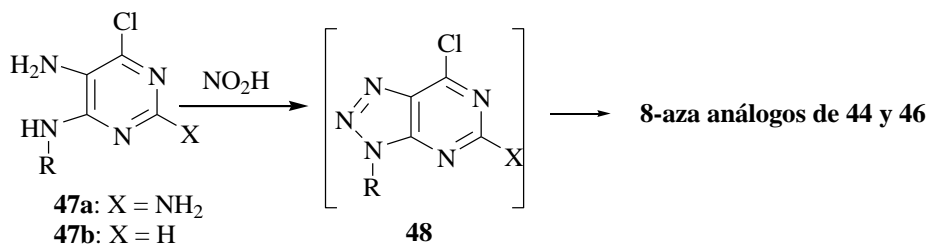
¹²⁵ Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1973**, 62, 858.

¹²⁶ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.



Esquema 12

Es importante señalar que si la ciclación intramolecular para la formación del anillo B condensado se realiza por diazotación del derivado **47** (esquema 13), se obtienen los derivados 6-cloro-8-azapurina **48**, los cuales son altamente reactivos y no son aislados en ningún caso,^{125,127} si no que se procede *in situ* a reemplazar inmediatamente el átomo de cloro de la posición 6- por un grupo amino u otro análogo, mediante una metodología similar a la que acabamos de comentar.



Esquema 13

Construcción de derivados pirimidínicos. Para la síntesis de este tipo de derivados se sigue habitualmente el método por Shaw y Warrener^{128, 129, 130} (esquema 14), donde por reacción de una ciclopentilamina debidamente funcionalizada (R-NH_2) con isocianato de β -alcoxiacrililo se forma el derivado de urea **49**, que por ciclación en medio ácido o básico da lugar a los derivados de

¹²⁵ Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1973**, 62, 858.

¹²⁷ Vince, R.; Daluge, S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 531.

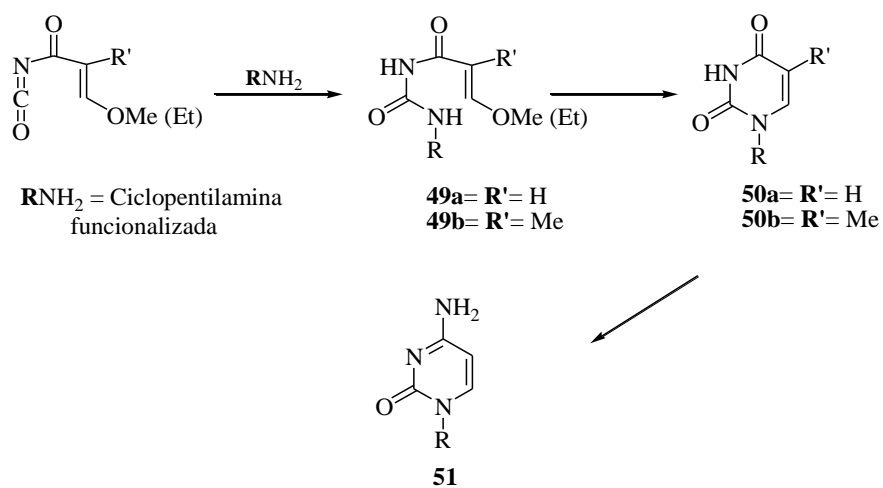
¹²⁸ Shaw, G.; Warrener, R. *J. Chem. Soc.* **1958**, 153.

¹²⁹ Shaw, G.; Warrener, R. *J. Chem. Soc.* **1958**, 157.

¹³⁰ Hronowski, L. J.; Szarek, W. A. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 2787.

Introducción

uridina **50a** o timidina **50b**. Los derivados de citidina **51** se preparan a partir de precursores tipo **50a** vía amonólisis.



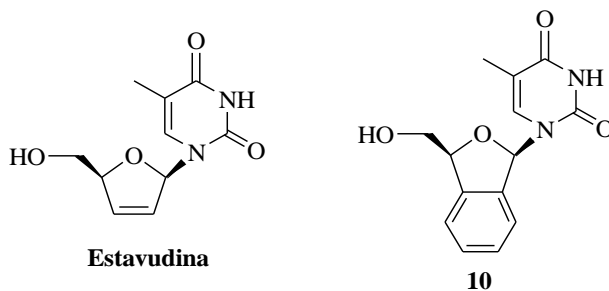
Esquema 14

2. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS.

2. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS.

Nuestro grupo de investigación durante los últimos años ha dirigido sus esfuerzos al estudio de la relación existente entre la actividad biológica de los carbanucleósidos y diferentes parámetros estructurales de los aminoalcoholes o dioles precursores, como por ejemplo su movilidad conformacional, sus estereoquímicas absolutas y relativas, la distancia N-O y la presencia de grupos hidrófilos y lipófilos. Para ello se han preparado diferentes CN₅ derivados de ciclopentano,^{131, 132} ciclobutano,^{133, 91} o carbociclos heterocondensados^{98a} como potenciales agentes antivirales y/o antitumorales.

Por otro lado, en la línea de preparar nuevos derivados de la *estavudina*,¹³⁴ fármaco aprobado en el año 1994 por la FDA para el tratamiento de infecciones por VIH en uso combinado con otros antirretrovirales, el grupo de investigación dirigido por Mackenzie preparó un derivado benzocondensado suyo, **10**,^{99b} en el cual podemos observar como el doble enlace existente en el anillo furánico de la misma está incorporado a un anillo bencénico, obteniéndose así un análogo nucleosídico derivado del sistema benzo[*c*]furano, que presenta mayor lipofilia que la propia *estavudina*.



⁹¹ Hergueta, A. R.; López, C.; Fernández, F.; Caamaño, O.; Blanco, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3773.

^{98a} García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; López, C.; De Clercq, E. *Synthesis* **2005**, 925.

^{99b} Ewing, D. F.; Fahmi, N.-E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **2000**, 21, 3561.

¹³¹ Balo, M. C.; Fernández, F.; Lens, E.; López, C. *Nucleosides & Nucleotides*. **1996**, *15*, 1335.

¹³² Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Rodríguez-Borges, J. E.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1060.

¹³³ Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Hergueta, A. R.; López, C.; Rodríguez-Borges, J. E.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1314.

¹³⁴ Sergheraert, C.; Pierrot, C.; Tartar, A.; Henin, Y.; Lemaitre, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 826.

Este hecho, unido a las favorables expectativas levantadas por el descubrimiento de la capacidad de inhibir selectivamente el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) que presenta el carbovir²³ y de que el abacavir^{41,135} mantiene la capacidad inhibitoria del carbovir, mejorando de manera manifiesta su biodisponibilidad por vía oral, en nuestro grupo de trabajo estamos llevando a cabo un proyecto general dirigido a la síntesis y posterior evaluación de la actividad antiviral y antineoplásica de CN_S, análogos a los citados compuestos, de cuya estructura derivan por condensación de un anillo aromático heterocíclico sobre el doble enlace de su fragmento de ciclopenteno. El fragmento carbocíclico heterocondensado resultante puede ser de tipo ciclopenta[*b*]tiofeno, ciclopenta[*b*]pirrol, ciclopenta[*b*]benzotiofeno, ciclopenta[*b*]indol, ciclopenta[*b*]pirazina, ciclopenta[*c*]pirazol o ciclopenta[*d*]piridazina que, como “pseudo-2,3-dideshidro-2,3-didesoxiazúcares”, serán combinados con distintas bases púricas o pirimidínicas naturales o modificadas.

Con ello se trata de determinar como estas modificaciones influyen en sus propiedades biológicas y con ello correlacionar la estructura química de estos CN_S con su actividad biológica y su mecanismo de acción, con el fin de descubrir congéneres de mayor actividad y selectividad de acción que los preexistentes. Esta nueva clase de heterocarbanucleósidos es prometedora por varios motivos: en primer lugar la introducción de un anillo aromático en 2', 3' aumenta la lipofilia de la molécula, lo que puede favorecer el acceso de dichos compuestos al sistema nervioso central, importante reservorio para la replicación viral del VIH.⁶⁵ Segundo, la modificación que ello supone en las propiedades topológicas (extensión de una de las “alas de mariposa” necesarias para la interacción con la transcriptasa inversa del VIH-1 por ejemplo) puede influir positivamente en su

²³ De Clercq, E. *J. Clin. Virol.* **2004**, 30, 115.

⁴¹ Meadows, C.; Gervay-Hague, J. *Chem. Med. Chem.* **2006**, 1, 16.

⁶⁵ Thomas, S.; McDowall, J. E.; Cheah, V.; Bye, A.; Segal, M. B. *The entry of 1592U89 (Abacavir) into the guinea-pig brain: Comparison with other reverse transcriptase inhibitors*, 12th World AIDS Conf., Geneva (Suiza), 28 de junio-3 de julio de 1998.

¹³⁵ Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 17.

comportamiento como antivirales (Mackenzie y cols.^{99b,136}). En tercer lugar se ha especulado que la restricción conformacional impuesta por el doble enlace en el d4T es un factor importante en su interacción con enzimas virales,¹³⁷ de esta forma la introducción de un anillo heterocíclico aromático limitará la libertad conformacional del compuesto resultante.

Con esta finalidad, como ya se ha comentado, en nuestro grupo de investigación se ha iniciado el desarrollo de CN_S en los que el anillo de tetrahidrofurano de los nucleósidos naturales ha sido reemplazado por un sistema de indano,^{97a,97c,138} ciclopenta[*d*]piridazina,⁹⁶ y ciclopenta[*c*]pirazol.^{98a,98c} De entre estos compuestos, en los derivados de indano, tipo **11**,^{97a} se encontró actividad frente a citomegalovirus (CMV) y frente a virus de la varicela zoster (VZV), dos virus que afectan a pacientes con SIDA y a otros individuos inmuno-deprimidos, y en los derivados tipo **12** se encontró considerable actividad citostática en líneas celulares de leucemia linfoblástica humana (Molt4/C8 y CEM0) y en células de leucemia murina (L1210/0).^{97b,139}

⁹⁶ Caamaño, O.; Gómez, G.; Fernandez, F.; García, M. D.; García-Mera, X.; De Clercq, E. *Synthesis* **2004**, 2855.

^{97a} Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E. *Synthesis* **2001**, 239.

^{97b} Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E.; De Clercq, E. *Synthesis* **2002**, 1084.

^{97c} Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Vilariño, L.; Caamaño, O.; De Clercq, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9245.

^{98a} García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; López, C.; De Clercq, E. *Synthesis* **2005**, 925.

^{98c} García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Pérez-Castro, I. *Synthesis* **2006**, 3967.

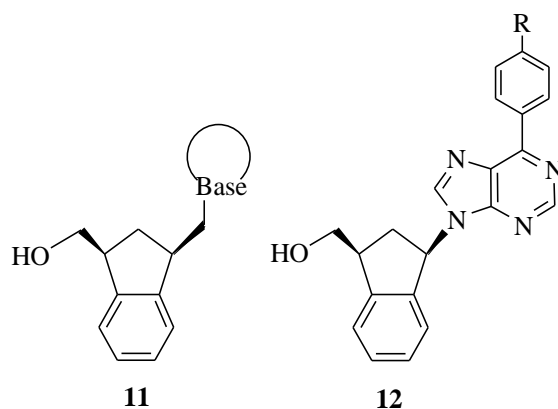
^{99b} Ewing, D. F.; Fahmi, N.-E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **2000**, 21, 3561.

¹³⁶ Ewing, D. F.; Fahmi, N.-E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Ronco, G.; Villa, P.; Shaw, G. *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, *18*, 2613.

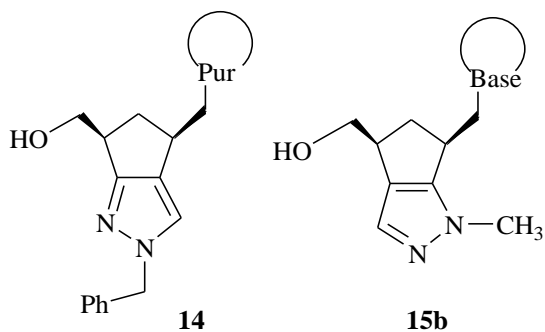
¹³⁷ Krayevsky, A. A.; Watanabe, K. A. *Modified Nucleosides as Anti-AIDS Drugs: Current Status and Perspectives*, Bioinform, Moscow (**1993**).

¹³⁸ Fernández, F.; García-Mera, X.; López, C.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E. *Synthesis* **2005**, 3549.

¹³⁹ Yao, S.-W.; Lopes, V. H. C.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Morales, M.; Rodríguez-Borges, J. E.; Cordeiro, M. N. D. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 4999.



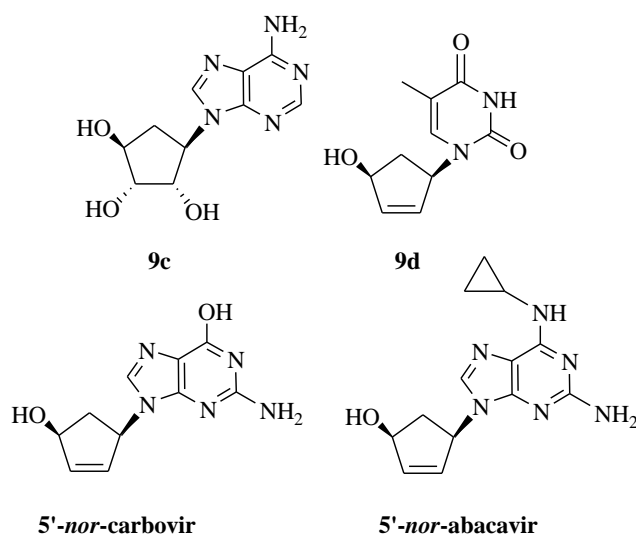
Asimismo, en ensayos biológicos preliminares, los purinilmetil derivados de 2-bencilciclopenta[*c*]pirazoles, tipo **14**, presentaron alta actividad frente a virus varicela zóster y citomegalovirus a concentración subcitotóxica^{98a} y los derivados de 1-metilciclopenta[*c*]pirazoles, tipo **15b**, presentaron actividad citostática.^{98c}



^{98a} García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; López, C.; De Clercq, E. *Synthesis* **2005**, 925.

^{98c} García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Pérez-Castro, I. *Synthesis* **2006**, 3967.

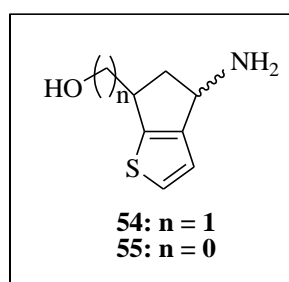
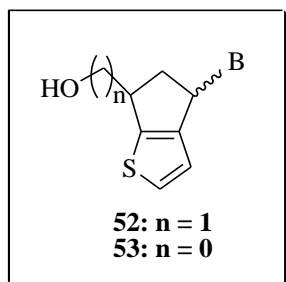
Por otro lado, y como ya hemos comentado, Coe y cols.⁸⁷ obtuvieron los carbanucleósidos de tipo 5'-noraristeromicina **9c** y ciclopentenol **9d**, como potenciales antivirales y otros ejemplos de derivados antivirales son los 5'-norcarbovir y 5'-norabacavir que mostraron un perfil farmacológico equivalente al carbovir y abacavir.⁹⁹



En este contexto, el objetivo que se me ha propuesto como trabajo de Tesis Doctoral, consiste en desarrollar y poner a punto métodos de síntesis eficaces para la preparación de diferentes heterocarbanucleósidos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno **52** y **53**, análogos a los naturales ($n = 1$) y los homólogos 5'-nor de los anteriores ($n = 0$), mediante metodologías sintéticas de tipo divergente, en los que tanto el grupo hidroximetilo como el hidroxilo se encontrarán en ambas disposiciones relativas, 1,3-*cis* y *trans*, respecto a la base heterocíclica. Finalmente estos compuestos sintetizados se someterán a ensayos biológicos como agentes antivirales y antineoplásicos.

⁸⁷ (a) Coe, D. M.; Hilpert, H.; Noble, S. A.; Peel, M.; Roberts, S.; Storer, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, (5), 312. (b) Coe, D. M.; Orr, D. C.; Roberts, S. M.; Storer, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 12, 3378.

⁹⁹ (a) Ewing, D. F.; Fahmi, N. E.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, 18, 559. (b) Ewing, D. F.; Fahmi, N. E.; Len, C.; Mackenzie, G.; Pranzo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2000**, 3561. (c) Huang, W.; Miller, M. J.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(8), 1164.



Para la síntesis de estos análogos se utilizarán los aminoalcoholes tipo **54** y **55** como precursores, ya que una vez en posesión de los mismos, estrategias de tipo divergente, nos permitirán preparar un elevado número de análogos. Se espera que el heterociclo tiofénico condensado pueda mantener características geométricas similares a las de un anillo bencénico o un heterociclo nitrogenado, pero que a su vez permita modular la polaridad e hidrofilia de dicha región plana y en definitiva de la molécula entera, lo que se traducirá en un aporte de datos mucho más rico para el estudio de las relaciones estructura-actividad.

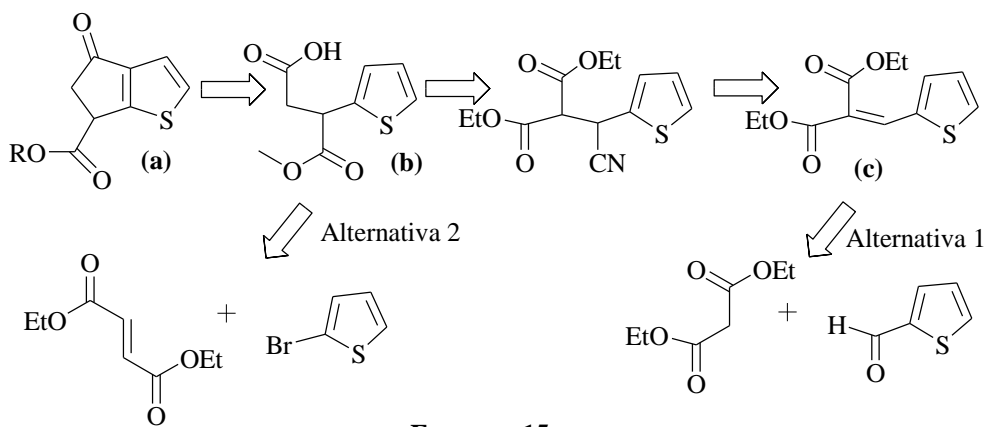
***3. QUÍMICA: PARTE TEÓRICA Y
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.***

3. QUÍMICA: PARTE TEÓRICA Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

3.1. PLANTEAMIENTO SINTÉTICO.

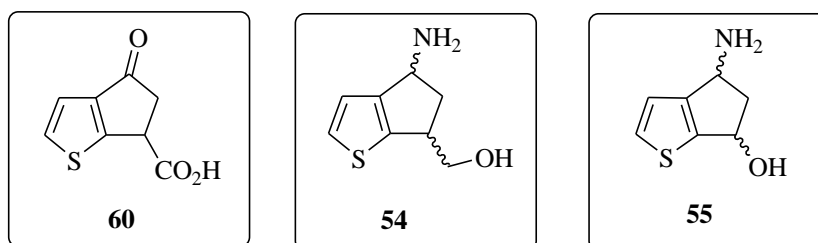
Para la síntesis de los aminoalcoholes **54** y **55** se pueden desarrollar dos grandes estrategias sintéticas.

1) Una de ellas parte del correspondiente sistema heterocíclico, y sobre el mismo genera el anillo de ciclopentano convenientemente funcionalizado. Para ello se puede plantear (esquema retrosintético 15) el posible empleo de derivados heterocíclicos sencillos como precursores de un cetoéster **a** susceptible de ser convertido mediante transformaciones químicas convencionales en los aminoalcoholes **54** y **55** buscados. Según la alternativa 1, el compuesto **b** se obtendrá por adición conjugada de un precursor de carboxilo (p. ej. un CN) a un diéster insaturado **c**, el cual, cuando no es comercial, puede ser asequible por alguna de las clásicas reacciones de condensación (Perkin, Knoevenagel) del correspondiente tiofeno-2-carbaldehído. Por otro lado, en el caso de que el 2-halotiofeno sea fácilmente asequible, se ensayará la adición conjugada de organometálicos apropiados (cuprosos) a derivados del ácido fumárico o maleico (alternativa 2). Obtenido **b**, o un sintón suyo equivalente, el cierre del anillo de ciclopentano se realizará mediante una reacción de Friedel-Crafts intramolecular.



2) Alternativamente se podrá alcanzar un resultado similar, mediante la formación inicial de un sistema carbocíclico heterocondensado, insaturado o portador de un doble enlace enmascarado, a partir del cual mediante un proceso de ruptura oxidativa se podrán obtener los dioles correspondientes, que a su vez se convertirán en los aminoalcoholes **54** y **55**, mediante transformaciones bien conocidas en nuestro grupo de trabajo.

Para alcanzar nuestro objetivo, la preparación de nucleósidos carbocíclicos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno tipo **52** y **53**, decidimos utilizar la primera de las estrategias, por lo que tendremos que disponer previamente del intermediario clave ácido 4-oxociclopenta[*b*]tiofeno-6-carboxílico (**60**) para la obtención de los aminoalcoholes tipo **54** y **55**.

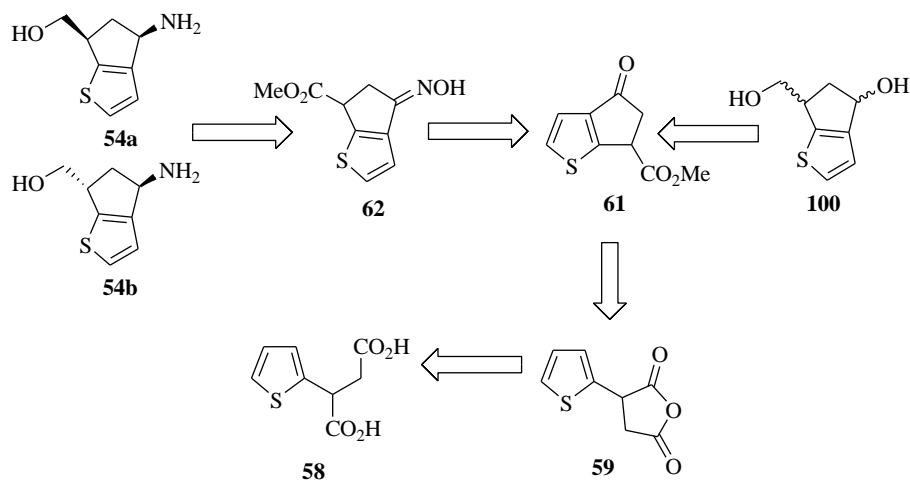


3.2. SÍNTESIS DE HETEROCARBANUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[*b*]TIOFENO.

3.2.1. Síntesis de los aminoalcoholes precursores **54a** y **54b**.

Un análisis retrosintético básico nos muestra que los aminoalcoholes **54a** y **54b** podrán obtenerse sin dificultad por reducción y posterior separación de los isómeros resultantes a partir de la oxima-éster **62** (Esquema 16), a la que se accederá a partir del anhídrido 2-tienilsuccínico (**59**) (reacción de Friedel-Crafts intramolecular¹⁴⁰ inicial seguida de esterificación y reacción con hidroxilamina). A su vez, **59** se obtendrá mediante una condensación de Knoevenagel entre tiofeno-2-carbaldehído y malonato de dietilo, seguida de adición de cianuro potásico, posterior hidrólisis y descarboxilación, y deshidratación del diácido **58** formado. Por otro lado, los dioles **100** (obtenidos por reducción del cetoéster **61**) también constituirán un intermedio interesante para la preparación de los aminoalcoholes **54a** y **54b**. La versatilidad de estos dioles reside en que se podrá realizar la diferenciación funcional de los hidroxilos primario y secundario y mediante diversas reacciones tipo Mitsunobu por ejemplo, o desplazamientos nucleofílicos de mesilatos y triflatos, etc., permitirá también la preparación, directamente o indirectamente vía los correspondientes aminoalcoholes, de series de 1'-homo-5'-nor-carbanucleósidos.

¹⁴⁰ (a) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **1997**, 465. (b) Blanchard, P.; Brisset, H.; Ielien, B.; Rion, A.; Roncali, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2401.

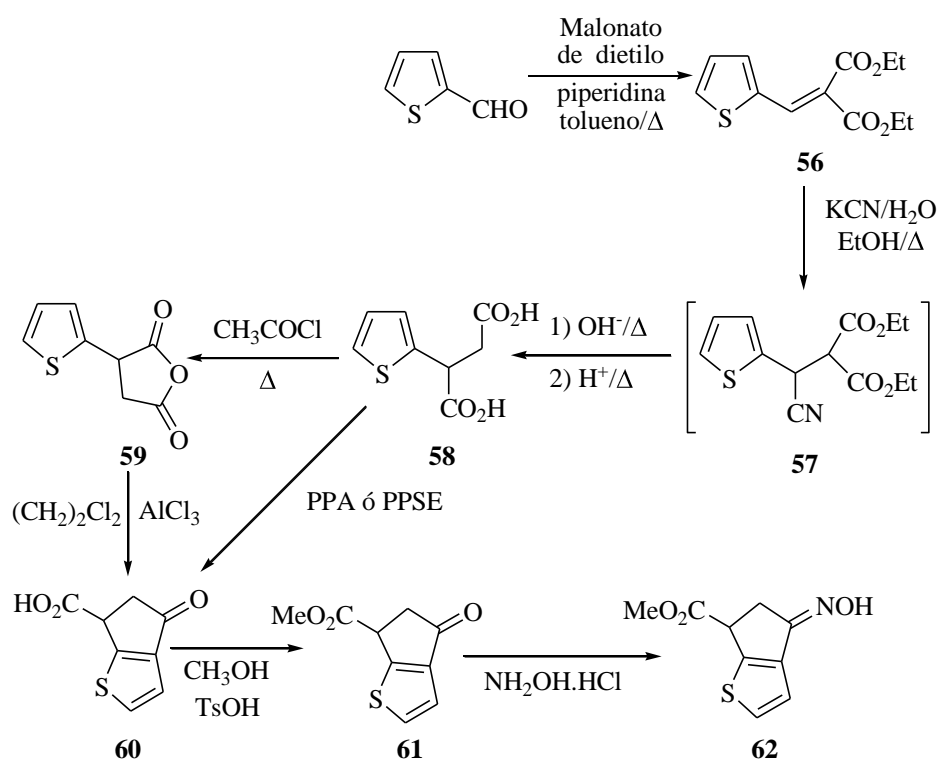


Esquema 16

En concreto, el procedimiento sintético planteado para la obtención de los aminoalcoholes **54a** y **54b** es el que se refleja en los esquemas 17 y 18.

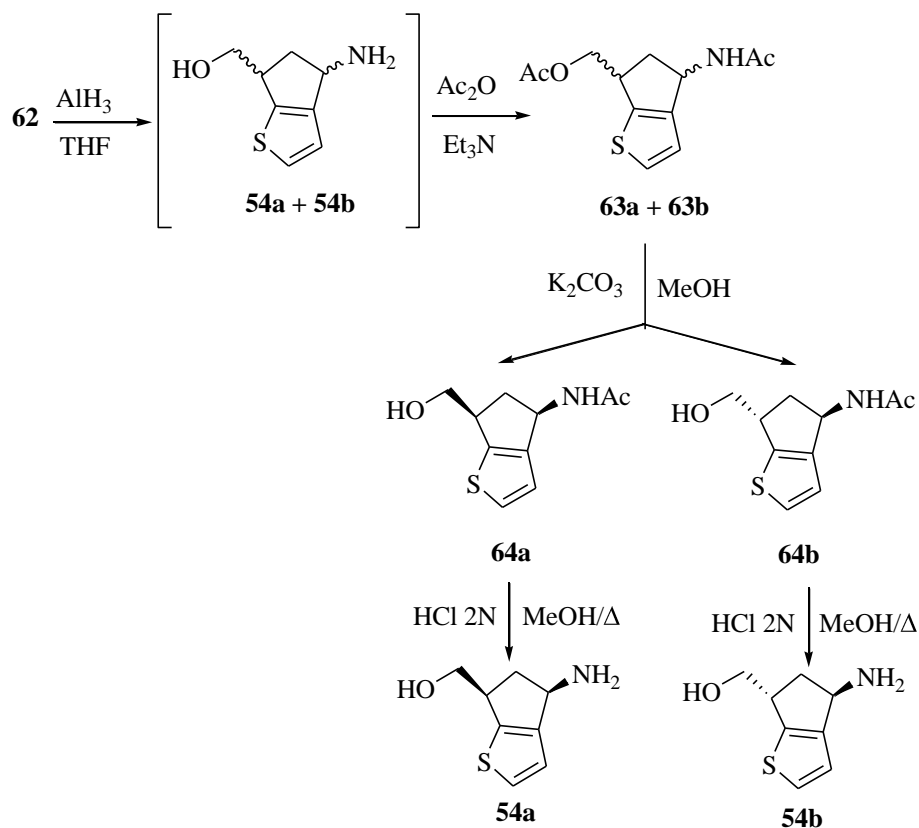
Como se comentó, por condensación de Knoevenagel en piperidina de tiofeno-2-carbaldehído y malonato de dietilo se obtendrá el diéster insaturado **56**, y la adición posterior de KCN e hidrólisis y descarboxilación del intermedio **57** formado, conducirá al ácido 2-tienilsuccínico (**58**).

Por deshidratación de **58** con cloruro de acetilo a reflujo se obtendrá el anhídrido **59**, el cual sufrirá una reacción de Friedel-Crafts intramolecular con AlCl_3 en 1,2-dicloroetano para dar el ácido 4-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxílico **60**; del mismo modo, el ácido dicarboxílico **58** por tratamiento con ácido polifosfórico (PPA) ó PPSE (polifosfato de trimetilsililo) rendirá directamente el cetoácido **60**. La esterificación de éste y posterior reacción con clorhidrato de hidroxilamina permitirá obtener el hidroxiiiminoéster **62**, (Esquema 17).



Esquema 17

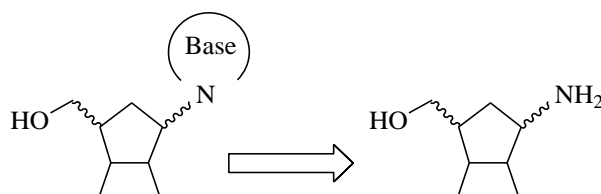
A continuación habría que reducir a fondo el hidroxiiminoéster **62** y la mezcla de los aminoalcoholes *cis* y *trans* obtenidos se separarán e identificarán en forma de sus derivados mono o diacetilados. De esta forma, **62**, se reducirá con AlH_3 en THF a reflujo (se ensayarán también otras reducciones como LiAlH_4 , L-Selectride, etc.) y se obtendrá la mezcla de aminoalcoholes **54a** y **54b**, los cuales sin aislar se tratarán con Ac_2O en Et_3N y rendirán los derivados diacetilados **63a** y **63b**. Los derivados monoacetilados **64a** y **64b** se obtendrán al tratar la mezcla anterior con una disolución de K_2CO_3 en MeOH, por cromatografía en columna creemos que estos isómeros se podrán separar sin dificultad (o alternativamente, derivados diacetilados) y los aminoalcoholes finales **54a** y **54b** se obtendrán tras hidrólisis en HCl 2N de dichos derivados acetilados (Esquema 18).



Esquema 18

3.2.2. Síntesis de análogos púricos.

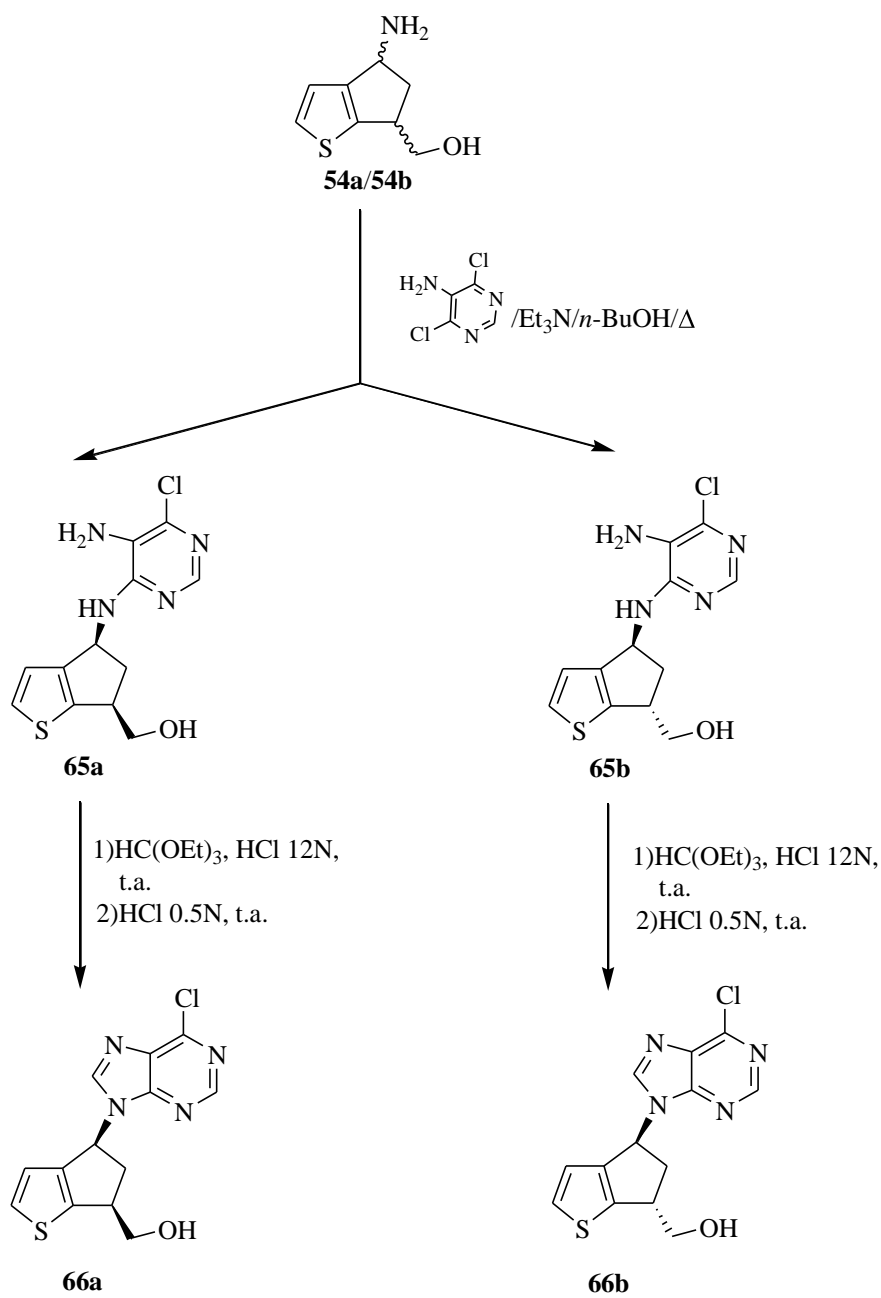
Dentro de los distintos procedimientos que existen para la síntesis de carbanucleósidos, como ya hemos comentado, uno de ellos requiere la construcción de la base púrica o pirimidínica, natural o modificada, sobre el grupo amino primario de un aminoalcohol apropiado. Estas síntesis divergentes nos permitirán preparar un elevado número de análogos.



La metodología prevista nos permitirá obtener derivados de adenina, hipoxantina, etc., así como las correspondientes 6-arilpurinas, que serán preparadas

mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre los derivados de 6-halopurina previamente obtenidos y diversos ácidos borónicos.

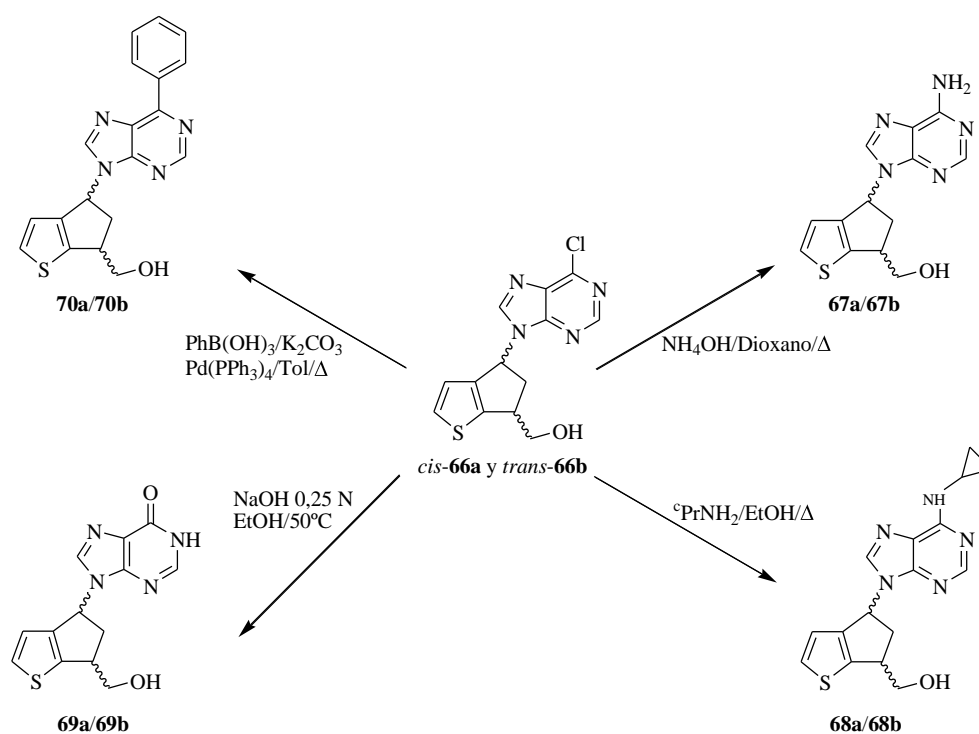
En concreto, el procedimiento sintético planteado para obtener los análogos púricos **66-70** es el que se refleja en los esquemas 19 y 20. En ellos se plantea (de manera más explícita en el esquema 19) independientemente de haber conseguido la separación previa de los isómeros *cis/trans*, en forma de los derivados monoacetilados **64a** y **64b**, que también se podría abordar tal separación en cualquier punto de la ruta sintética de los heterocarbancleósidos finales, si ello significase una disminución efectiva del esfuerzo sintético global.



Esquema 19

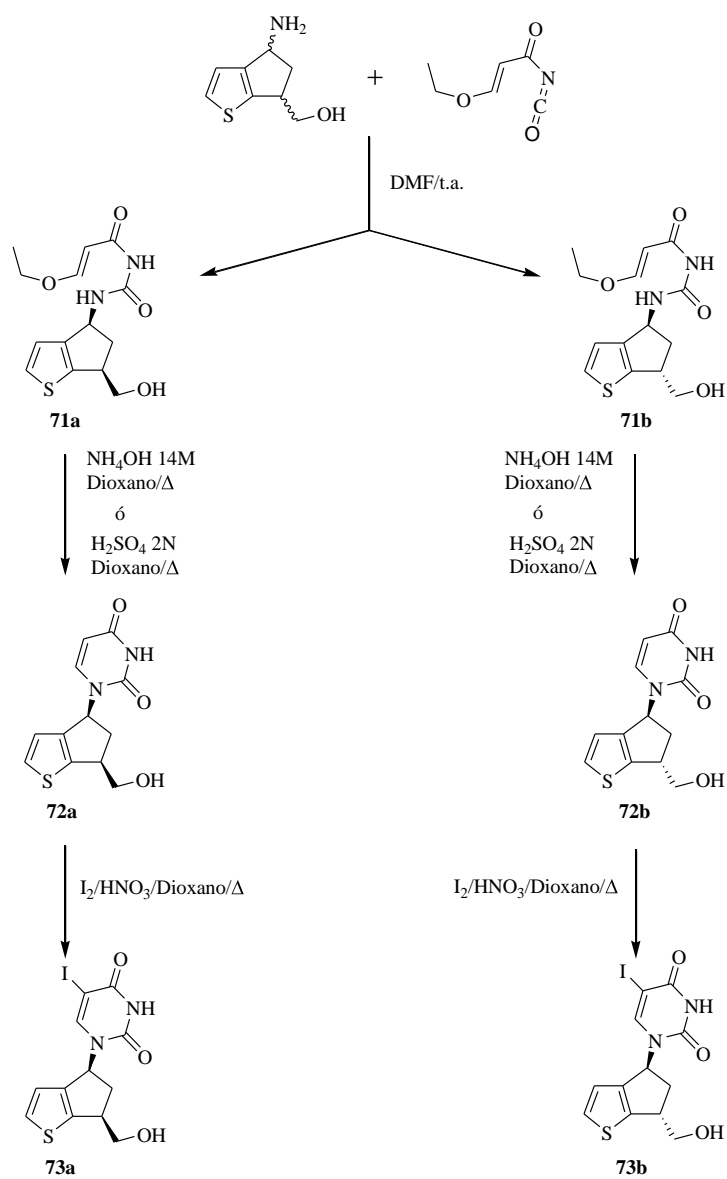
La reacción entre el aminoalcohol correspondiente (o en su caso la mezcla *cis/trans*) con la 5-amino-4,6-dicloropirimidina rendirá sin dificultad los derivados abiertos **65a** y **65b** y la construcción del anillo de imidazol se realizará a partir de éstos por tratamiento con ortoformiato de etilo en medio ácido.

La sustitución del átomo de cloro en posición 6 del anillo de purina por distintos nucleófilos (NaOH, NH₄OH, ^cPr-NH₂) permitirá obtener los análogos de hipoxantina (**69a** y **69b**), adenosina (**67a** y **67b**) y *N*-ciclopropiladenosina (**68a** y **68b**) respectivamente. La preparación de los derivados 6-arylpurínicos, como ya se ha comentado, se llevará a cabo por reacción de Suzuki-Miyaura en la que se realizará el acoplamiento de los compuestos **66a** y **66b** con un ácido fenilborónico, utilizando carbonato potásico como base, tetrakis (trifenilfosfina) de paladio como catalizador y tolueno como disolvente (Esquema 20).



3.2.3. Síntesis de análogos pirimidínicos.

La construcción del anillo de pirimidina se realizará a partir de los aminoalcoholes correspondientes (o en su caso, la mezcla *cis/trans*, para abordar la separación de isómeros en posteriores etapas de la ruta sintética) al hacerlos reaccionar con el isocianato de alcoxiacrilóilo, recientemente preparado (Esquema 21). Los derivados de urea así obtenidos, **71a** y **71b**, se podrán ciclar a los correspondientes análogos de uridina finales, **72a** y **72b**, tanto en medio ácido (H₂SO₄ 2N) como en medio básico (NH₄OH 14M). Los 5-yodo derivados de los anteriores se obtendrán al hacer reaccionar **72a** y **72b** con I₂ en ácido nítrico.

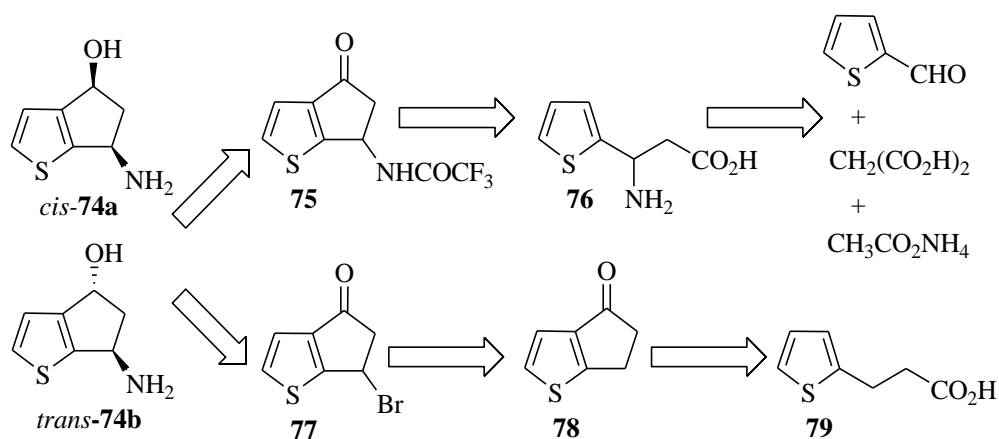


Esquema 21

3.3. SÍNTESIS DE 5'-NOR-HETEROCARBANUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[*b*]TIOFENO.

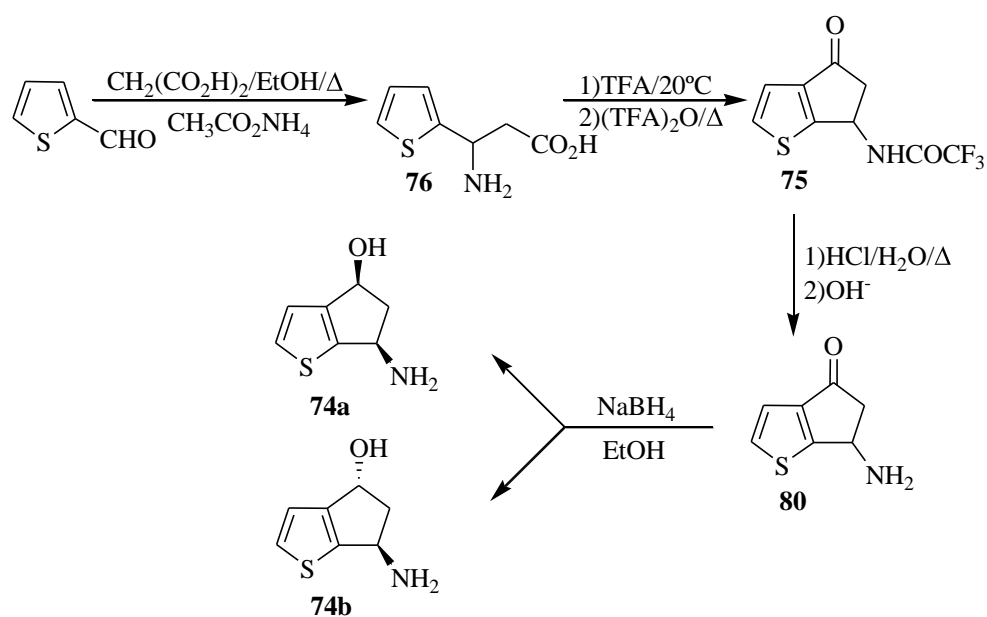
3.3.1. Síntesis de los aminoalcoholes precursores **74a** y **74b**.

En el análisis retrosintético del Esquema 22 se puede apreciar como los aminoalcoholes **74a** y **74b** podrán obtenerse sin dificultad por hidrólisis y reducción del precursor **75** o por sustitución y reducción de la bromocetona **77** y posterior separación de los isómeros resultantes. A los precursores **75** y **77** se accederá por ciclación intramolecular Friedel-Crafts de compuestos adecuados, tipo **76** y **79**, respectivamente, ó derivados suyos más reactivos. El ácido **79** es comercial y el aminoácido **76** se obtendrá por reacción entre tiofeno-2-carbaldehído, ácido malónico y acetato amónico.



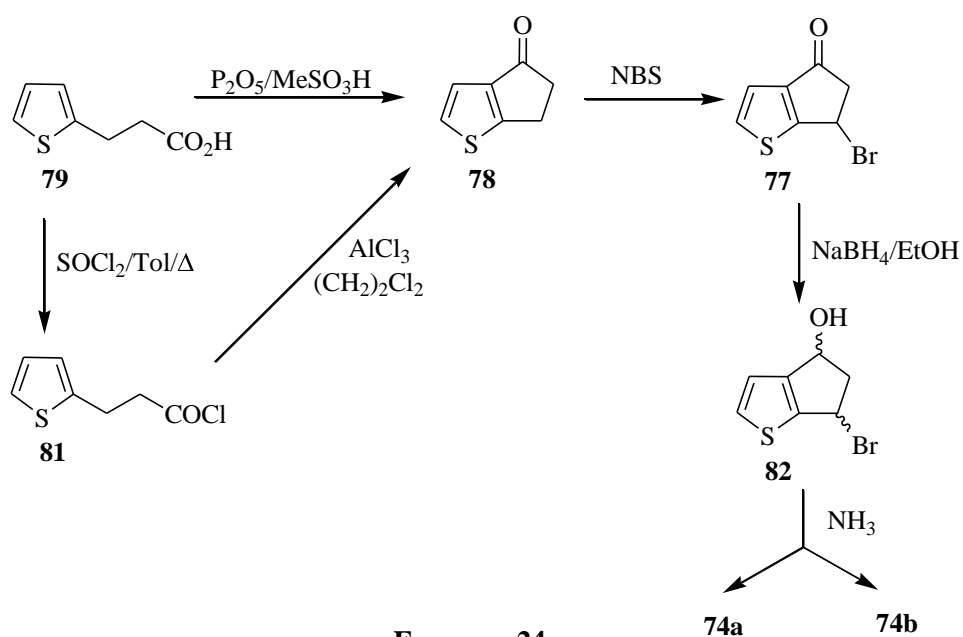
Esquema 22

Este análisis se concreta en los esquemas sintéticos 23 y 24. Así, se prevé que, la reacción de tiofeno-2-carbaldehído con ácido malónico y acetato amónico rinda el aminoácido **76**. Éste o su cloruro de ácido se someterán a ciclación intramolecular en TFA/(TFA)₂O para dar **75**. La hidrólisis del grupo trifluoroacetamido y reducción posterior de la aminocetona formada permitirá obtener los aminoalcoholes **74a** y **74b**.



Esquema 23

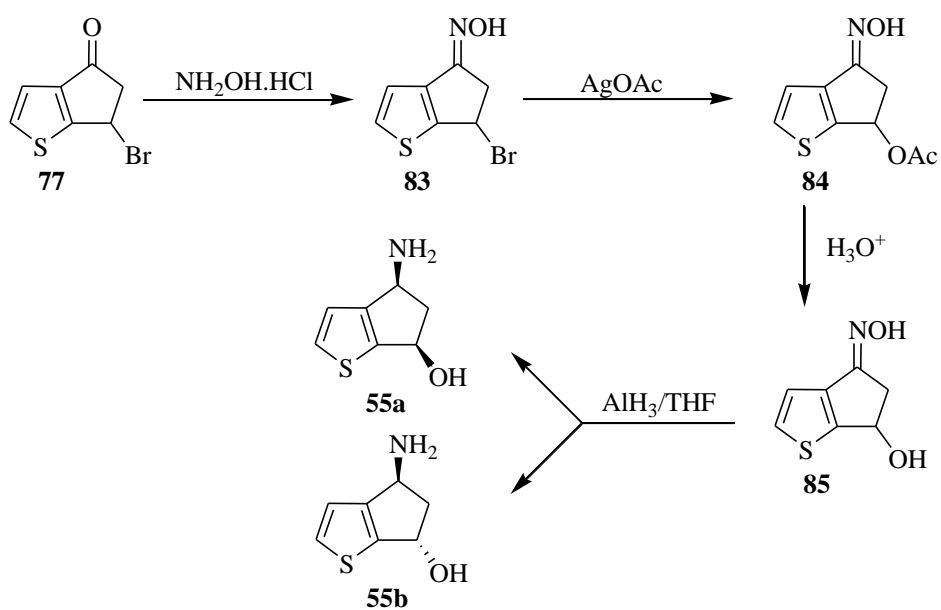
A estos aminoalcoholes también se podrá acceder (Esquema 24), al someter a ciclación Friedel-Crafts el ácido carboxílico **79** (o su cloruro derivado **81**). La cetona **78** obtenida se funcionalizará en posición 6 por tratamiento con NBS. La reducción de **77** ($\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$) y posterior sustitución del átomo de bromo proporcionará la mezcla de aminoalcoholes **74a** y **74b**.



Esquema 24

3.3.2. Síntesis de los aminoalcoholes precursores **55a** y **55b**.

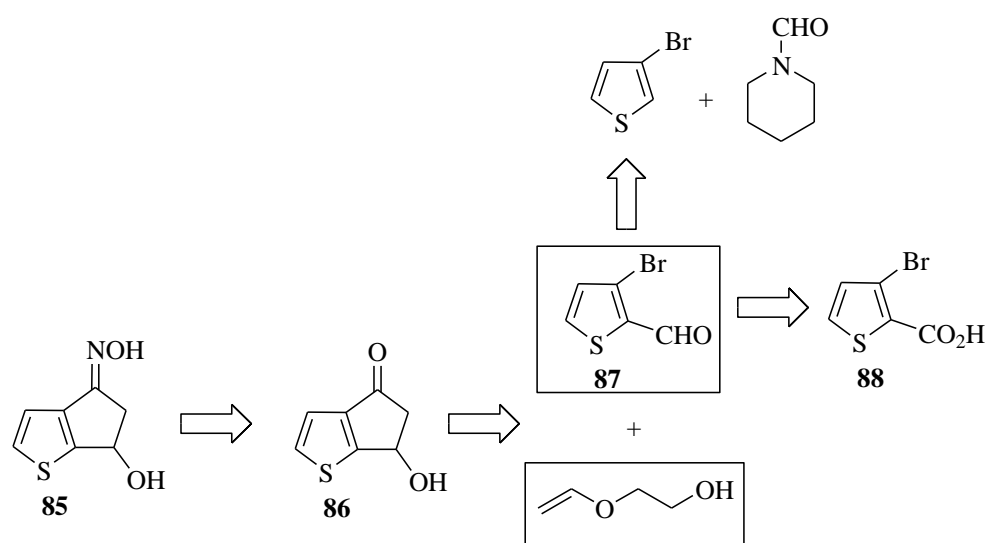
La versatilidad de la ruta sintética que se presentó en el esquema 24 para la preparación de los aminoalcoholes **74a** y **74b** se podrá utilizar para la preparación de sus isómeros de posición, los aminoalcoholes **55a** y **55b**, realizando distintas transformaciones químicas en las posiciones 4 y 6 del esqueleto de ciclopenta[*b*]tiofeno (Esquema 25).



Esquema 25

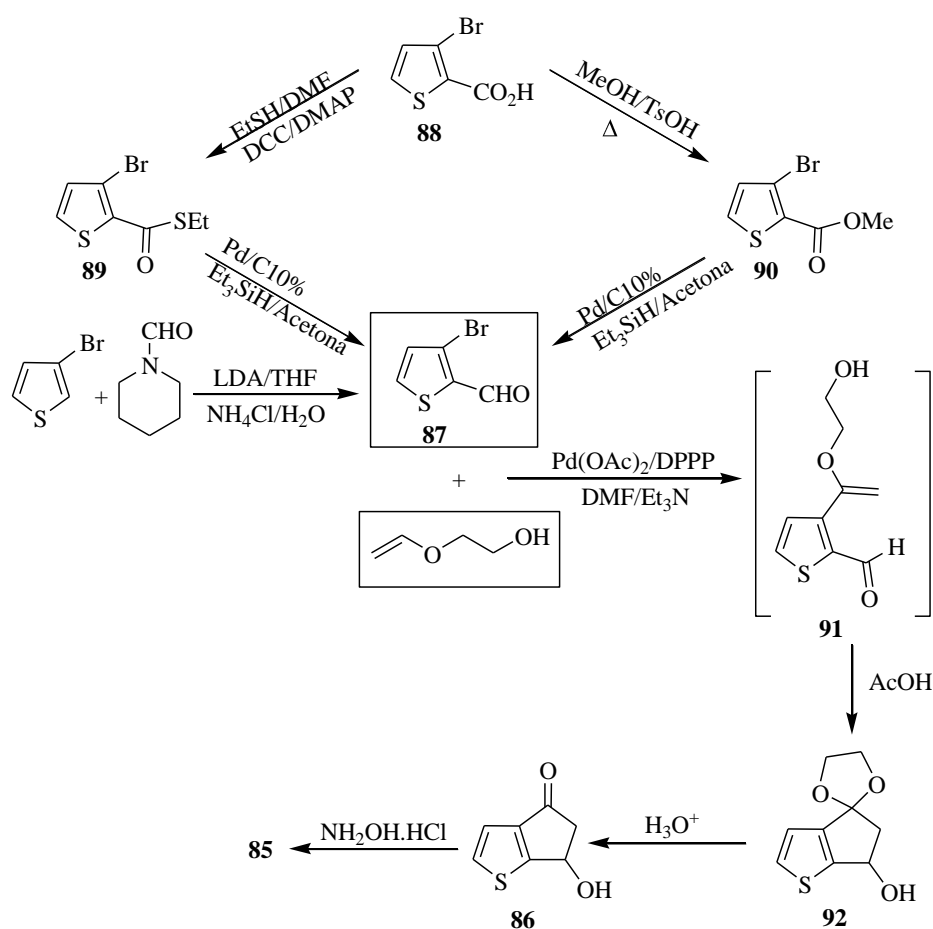
Como se ve, a partir del intermedio **77** por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina se obtendrá la oxima **83**; la sustitución del átomo de bromo, hidrólisis y reducción (AlH_3/THF) del grupo hidroxiiimino conducirá a los aminoalcoholes **55a** y **55b**.

Para la preparación de la oxima alcohol **85** se puede pensar en otra alternativa sintética (Esquema 26), que requiere disponer de la hidroxicetona **86**, la cual podrá ser obtenida por reacción de Heck entre el 3-bromotiofeno-2-carbaldehído y el etilen glicol vinil éter.



Esquema 26

En concreto, el procedimiento sintético planteado para la obtención del precursor **85** es el que se refleja en el esquema 27.



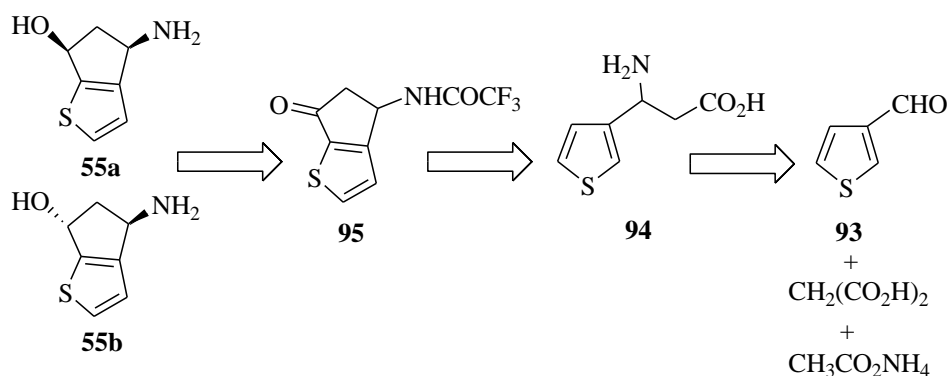
Esquema 27

El 3-bromotiofeno-2-carbaldehído se podrá obtener por formilación del 3-bromotiofeno con *N*-formilpiperidina en medio básico o por reducción ($\text{Pd}/\text{C}10\%/\text{Et}_3\text{SiH}$) del éster (o tioéster) obtenidos ambos por procedimientos estándar a partir del ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico, comercial.

Por reacción de Heck entre **87** y el éter vinílico del etilenglicol se obtendrá el producto de acoplamiento intermedio **91**, el cual, sin aislar, se someterá a ciclación en AcOH . La hidrólisis del acetal de **92** y posterior reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina, rendirá el precursor **85** buscado.

Por otro lado, es bien conocido que la Sustitución Electrónica Aromática en el tiofeno ocurre mayoritariamente en posición 2 y minoritariamente en 3.¹⁴¹ Por ello, en previsión de posibles dificultades en la reacción de ciclación intramolecular para formar el anillo de ciclopentano, también hemos considerado una alternativa sintética que nos conduzca a los aminoalcoholes objetivo **55a** y **55b**, partiendo de compuestos de tiofeno sustituidos en posición 3, con lo que la reacción de ciclación ocurrirá mayoritariamente en posición 2.

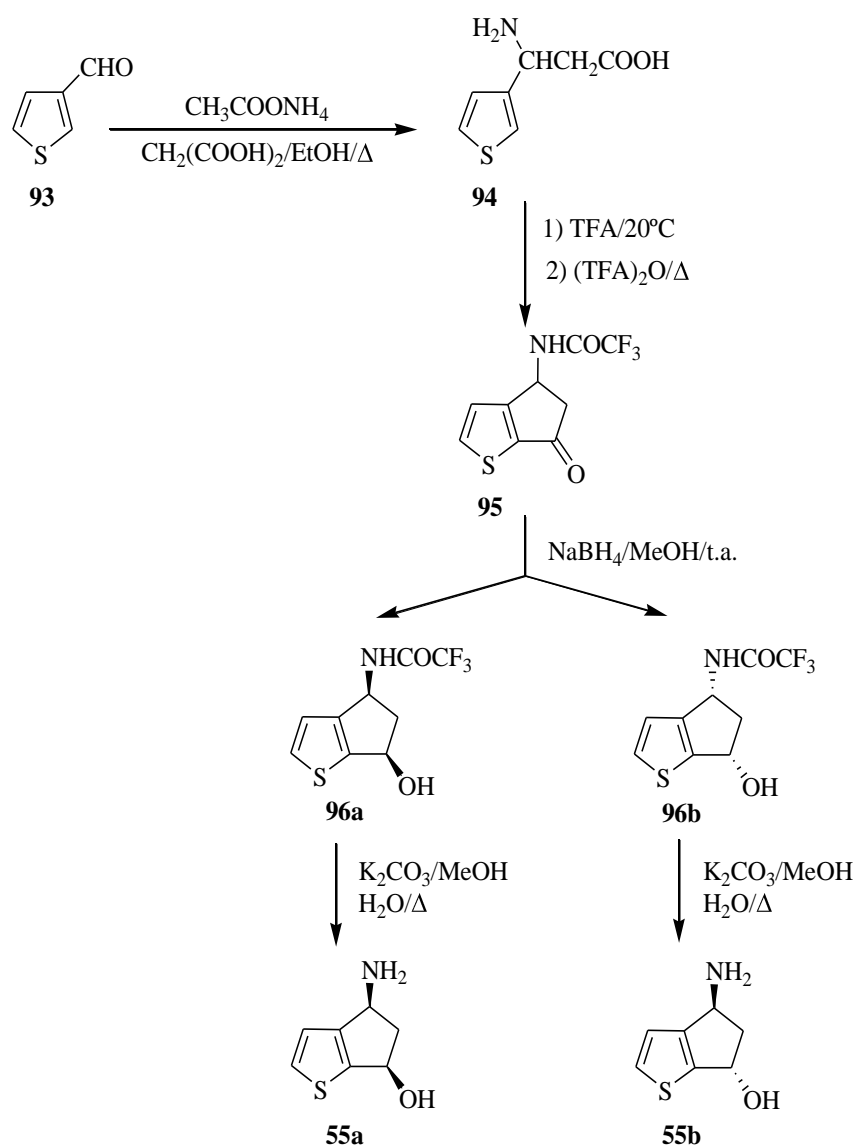
En base a todo esto, un análisis retrosintético básico nos muestra que los aminoalcoholes **55a** y **55b** podrán obtenerse por hidrólisis y reducción del precursor **95** (Esquema 28), al que se accederá por ciclación del β -aminoácido **94** y éste obtenido a partir de tiofeno-3-carbaldehido (**93**), ácido malónico y acetato amónico.



Esquema 28

En concreto, el procedimiento sintético planteado para la obtención de los aminoalcoholes **55a** y **55b** es el que se refleja en el esquema 29.

¹⁴¹ (a) Schwetlick, K.; Unvergerth, K.; Mayer, R. *Z. Chem.* **1967**, 7, 58. (b) Olsson, S. *Arkiv. Kemi*, **1970**, 32, 89. (c) Baker, R.; Eaborn, C.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 97.



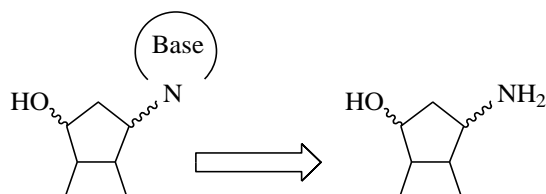
Esquema 29

El β -aminoácido **94** se obtendrá por tratamiento de tiofeno-3-carbaldehído (**93**) con acetato amónico y ácido malónico en etanol a reflujo, y su posterior ciclación intramolecular de tipo Friedel-Crafts, al tratarlo con anhídrido trifluoroacético en ácido trifluoroacético conducirá a la oxotrifluoroacetamida **95**.

La reducción ($\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$) de **95** conducirá a los hidroxiderivados **96a** y **96b**, abordando previsiblemente la separación cromatográfica de ambos isómeros en este punto. Los aminoalcoholes finales **55a** y **55b** se obtendrán tras hidrólisis básica ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$) de los correspondientes derivados trifluoroacetilados **96a** y **96b**.

3.3.3. Síntesis de análogos púricos.

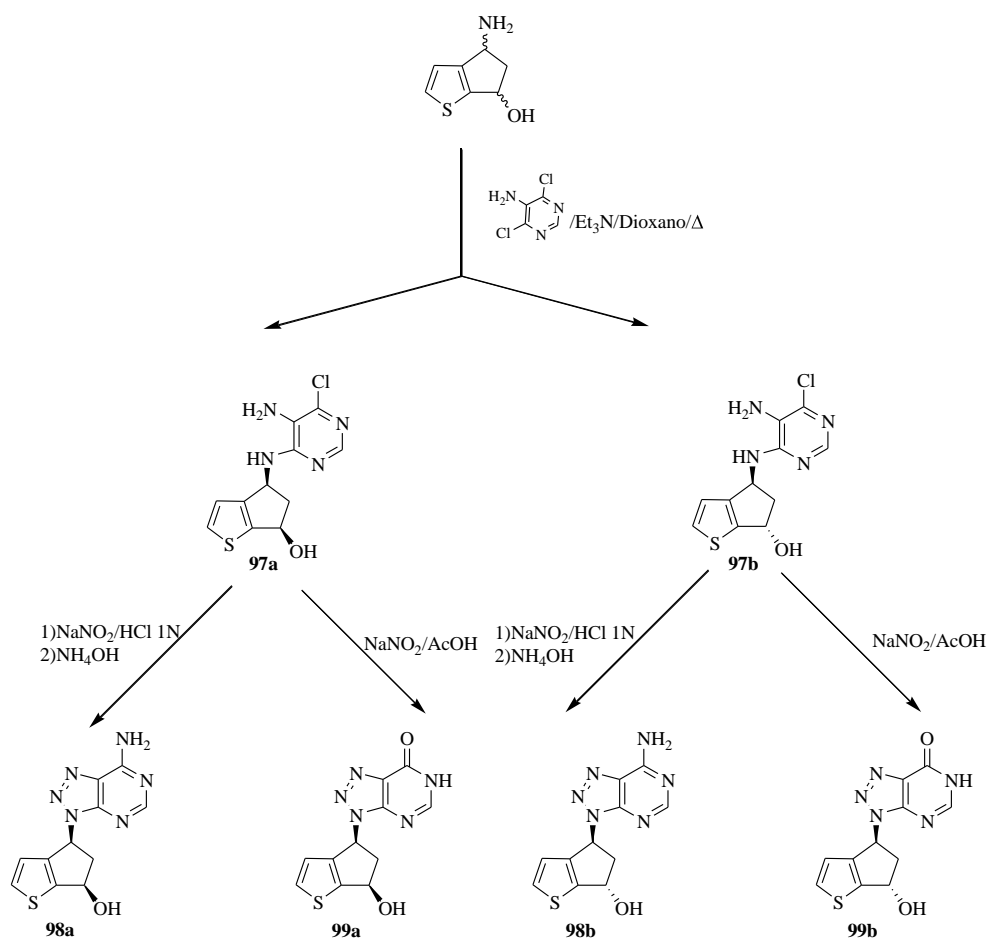
Para la síntesis de los 5'-*nor*heterocarbanucleósidos se construirá sobre el grupo amino de los aminoalcoholes obtenidos la base heterocíclica. Se abordará la síntesis de los derivados púricos y 8-azapúricos.



El procedimiento sintético planteado para la obtención de los derivados púricos es el mismo que el utilizado para la serie de carbanucleósidos análogos de los naturales (Esquemas 19 y 20).

La síntesis de los derivados 8-azapurínicos se podrá abordar según el esquema 30. La separación de los isómeros *cis/trans* también se podrá realizar en cualquier punto de la ruta de síntesis de los NC₅ finales, en la medida que permita economizar de esta forma esfuerzo sintético.

La reacción entre el aminoalcohol correspondiente (o en su caso la mezcla *cis/trans*) con la 5-amino-4,6-dicloropirimidina permitirá obtener los derivados abiertos **97a** y **97b**. Para la síntesis de los 8-azaderivados habrá que proceder a la diazotación del grupo amino en posición 5 de la base, lo que se realiza con NaNO_2 en medio ácido.



Esquema 30

La experiencia previa en nuestro grupo de trabajo nos indica que se puede realizar la sustitución simultánea del átomo de cloro en posición 6: si se utiliza HCl 1N y posterior tratamiento con NH₄OH se obtendrán los derivados de 8-aza-adenina, mientras que si se utiliza ácido acético, se produce la sustitución de cloro por OH, obteniendo de esta forma los derivados de 8-aza-inosina.

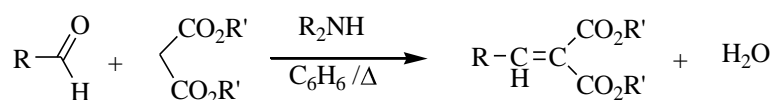
3.4. DESARROLLO DE LOS PROCESOS SINTÉTICOS.

3.4.1. Condensación de Knoevenagel. Obtención de (2-tienilmetilen)malonato de dietilo (56).

Antecedentes:

Los aniones derivados de compuestos β -dicarbonílicos y sus análogos dan lugar a una reacción típica de iones enolato: el ataque nucleófilo a compuestos carbonílicos. Esta transformación, que conduce inicialmente a aldoles que en las propias condiciones de la reacción se deshidratan al compuesto α,β -insaturado, se denomina *condensación de Knoevenagel*.

En la condensación de Knoevenagel,¹⁴² el compuesto β -dicarbonílico se trata con una cantidad catalítica de una base débil (dietilamina, piperidina, etc.), en presencia de un aldehído o cetona:

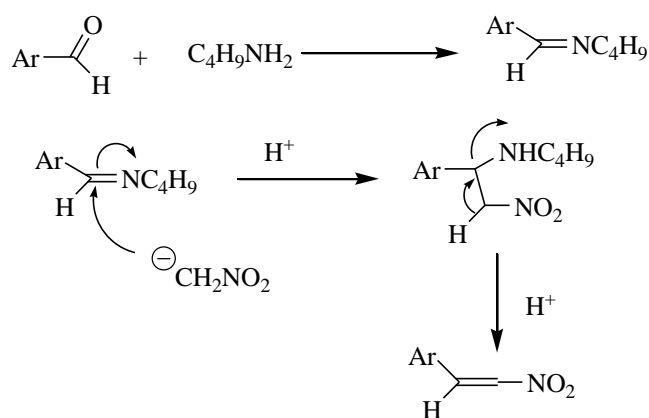


Cuando estas reacciones son catalizadas por aminas o sistemas tampón conteniendo una amina y un ácido,¹⁴³ se postula que en los mismos intervienen los iones iminio como intermediarios. Así, en el caso de la condensación de aldehídos aromáticos con nitrometano,¹⁴⁴ (Esquema 31) existen evidencias cinéticas que avalan la intervención del ión iminio como electrófilo activo.

¹⁴² Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed., Plenum Press, New York, **1993**.

¹⁴³ Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.

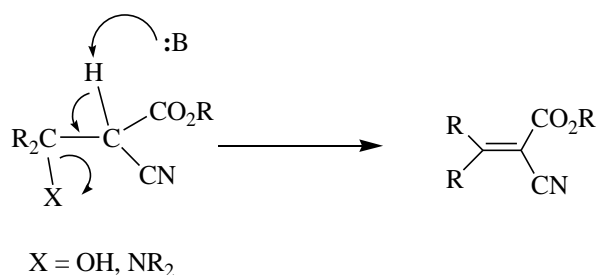
¹⁴⁴ Reeves, R. L., *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Patai, S. (ed.), Wiley-Interscience, New York, **1966**; pg. 593.



Esquema 31

En las condiciones de la condensación de Knoevenagel, generalmente con presencia de una amina y un ácido débil, el reactivo electrófilo es probablemente la forma protonada de la imina, ya que como electrófilo es más reactivo que el correspondiente compuesto carbonílico.

Estas reacciones catalizadas por aminas se aplican generalmente a derivados metilénicos con 2 sustituyentes electroattractores (ésteres malónicos, ésteres cianoacéticos, cianoacetamidas, etc),¹⁴⁵ y el producto que se aísla es el derivado α,β -insaturado del aducto original, que se forma mediante una eliminación promovida por base (Esquema 32):

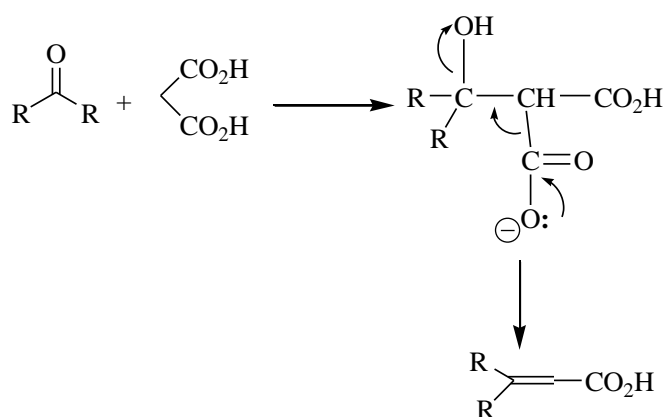


Esquema 32

¹⁴⁵ Cope, A. C.; Hofmann, C. M.; Wykoff, C.; Hardenberg, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3452.

Un protón relativamente ácido en el nucleófilo potencial es importante por 2 razones: En primer lugar permite la utilización de bases débiles, como aminas, al proporcionar la suficiente concentración de enolato para la reacción inicial de adición, y en segundo lugar la existencia de un protón suficientemente ácido también facilita la etapa de eliminación, que completa la reacción.

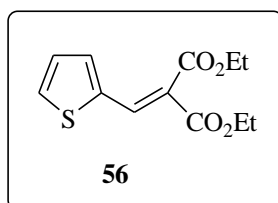
Con ácido malónico o cianoacético como reactivos, las reacciones transcurren generalmente con descarboxilación, ya que este proceso puede ocurrir mediante una descomposición concertada del aducto (Esquema 33). Así, condensaciones descarboxilativas de este tipo generalmente se llevan a cabo en piridina, pues aunque ésta no puede formar una imina intermedia, sí cataliza la descarboxilación de ácidos ariliden malónicos.



Resultados propios:

En nuestro caso, se obtuvo el (2-tienilmetilen) malonato de dietilo (**56**) al hacer reaccionar tiofeno-2-carbaldehído con malonato de etilo en piperidina y tolueno a reflujo, con eliminación del agua formada mediante un aparato Dean-Stark. Se obtuvo el diéster α,β -insaturado **56** como un líquido blanquecino viscoso, con rendimiento del 99%. El grupo carbonilo del aldehído es atacado directamente

por la forma enólica predominante del malonato de dietilo, formándose el producto de adición, el cual tras deshidratación origina el producto **56** deseado.



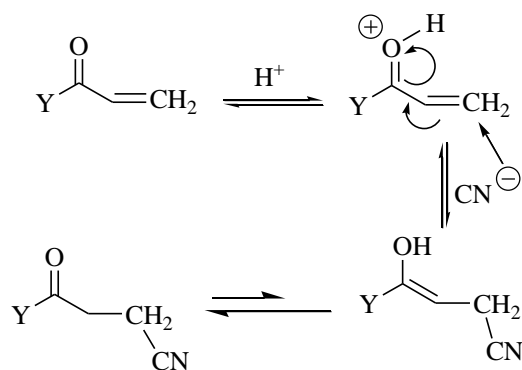
3.4.2. Adición nucleófila a compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Obtención del ácido (\pm)-2-tienilsuccínico (58).

Antecedentes:

El grupo carbonilo de aldehídos, cetonas, ésteres, amidas, etc., α,β -insaturados, (o el grupo ciano de nitrilos α,β -insaturados), puede intervenir en reacciones que involucran a la totalidad de dicho sistema conjugado. Las reacciones son adiciones 1,4, e implica la adición, por ejemplo, de una especie con carbono nucleófilo, a un enlace múltiple electrófilo (formación de enlace C-C). Dependiendo de los reactivos, éstas transcurren por mecanismos de catálisis ácida, radicalarias o de adición nucleófila. A este proceso así definido, se denomina *adición conjugada* o *reacción de Michael*.

También se produce esta reacción entre compuestos α,β -insaturados con otros sustituyentes electro atractores, como grupos nitro o sulfonilo, y una gran variedad de nucleófilos, como cianuros, aminas, alcóxidos, sulfuros, etc.

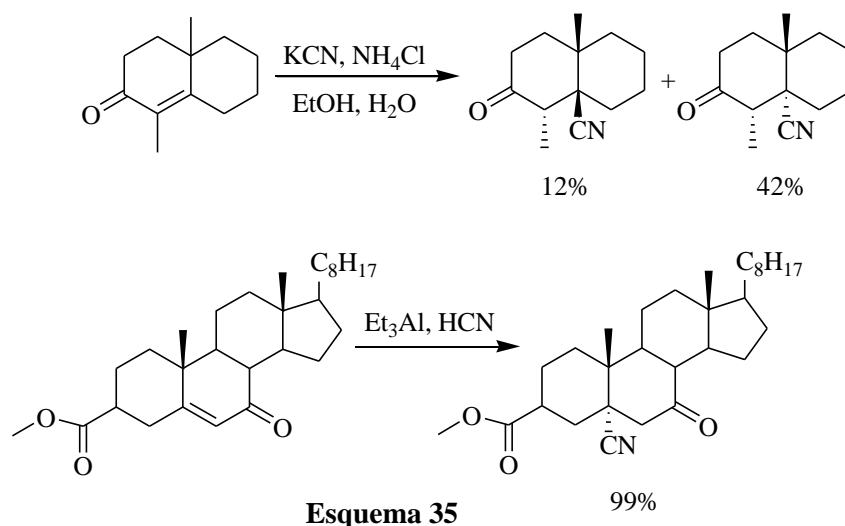
El cianuro de hidrógeno ataca a los compuestos carbonílicos conjugados dando β -cianocarbonilos, transcurriendo la reacción mediante una adición 1,4, iniciada por protonación del oxígeno, seguida del ataque nucleófilo en β y por tautomería ceto-enólica (Esquema 34).¹⁴⁶



Esquema 34

¹⁴⁶ Bernasconi, C. F. *Tetrahedron*. **1989**, 45, 4017.

Rodig y Johnston¹⁴⁷ describen la adición estereoselectiva de KCN en solución alcohólica a enonas cíclicas conjugadas de estructura sencilla. Nagata y Yoshioka,^{148,149} para enonas de estructura más compleja, utilizan reactivos tales como el cianuro de hidrógeno y trietil aluminio o el cianuro de dietil aluminio, siendo este segundo más potente que el anterior (en estas reacciones posiblemente el reactivo de aluminio se coordina como ácido de Lewis con el oxígeno carbonílico) (Esquema 35).



Por hidrólisis (en medio acuoso ácido o básico) de los β -cianocarbonilos obtenidos mediante los procesos anteriormente descritos, se pueden obtener los correspondientes compuestos γ -dicarbonílicos, y si la adición de cianuro inicial se realiza sobre derivados α,β -insaturados de ésteres malónicos, después de su hidrólisis, se puede producir una descarboxilación fácil, que permite obtener nuevas cetonas y ácidos carboxílicos.

La etapa de descarboxilación tiene lugar mediante un mecanismo concertado, e incluye un estado de transición cíclico (Esquema 36), teniendo en cuenta que la

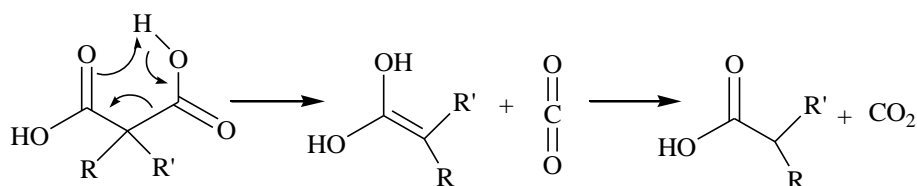
¹⁴⁷ Rodig, O. R.; Johnston, N. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1942.

¹⁴⁸ Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. Synth.* **1972**, *52*, 100.

¹⁴⁹ Nagata, W.; Yoshioka, M.; Hirai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4635.

pérdida de CO₂ sólo puede ocurrir fácilmente a partir del ácido carboxílico libre. Si el éster se hidroliza en condiciones básicas la sal de carboxilato que se forma se neutraliza con ácido para que pueda tener lugar la descarboxilación.

Mecanismo de descarboxilación de derivados del ácido malónico

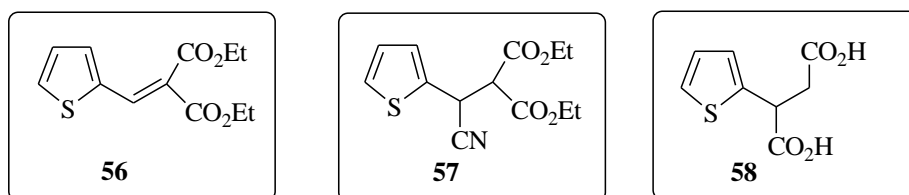


Esquema 36

Resultados propios:

En nuestro caso y con el objetivo de preparar el ácido 2-tienilsuccínico **58** recurrimos a la adición de Michael de KCN al carbono β del diéster α,β-insaturado **56**. Y posterior descarboxilación espontánea e hidrólisis ácida del grupo ciano se obtuvo el producto deseado **58**. Para ello se trató **56** con una disolución acuosa de KCN en EtOH a reflujo. Sin aislar el intermedio **57** formado, se añadió primero a la mezcla de reacción una disolución de NaOH y, tras la saponificación HCl 6N, y se calentó todo de nuevo a reflujo, teniendo así lugar la descarboxilación en medio ácido.

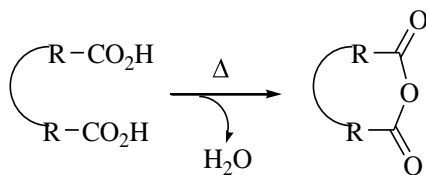
Después de realizar una purificación ácido-base se obtuvo un residuo sólido anaranjado que se recrystalizó de tolueno, obteniendo un sólido blanco (79%), p. f. 159-161°C, que fue identificado como el ácido (±)-2-tienil succínico **58**.



3.4.3. Preparación de anhídridos a partir de ácidos dicarboxílicos. Obtención del anhídrido (\pm)-2-tienilsuccínico (59).

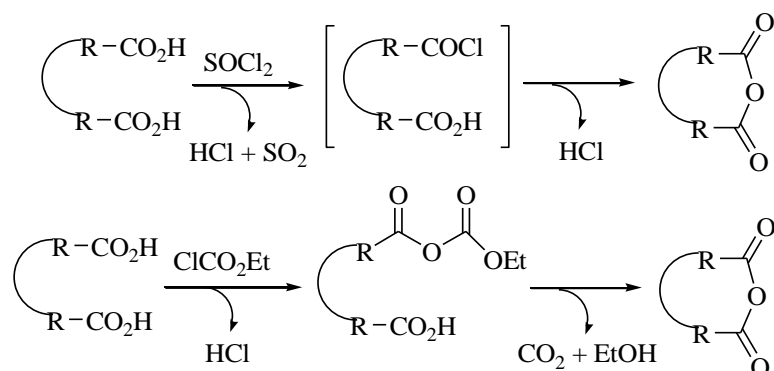
Antecedentes:

La formación de anhídridos de ácidos dicarboxílicos está ligada a la deshidratación intramolecular que se produce entre los grupos carboxilo de la molécula. Esta pérdida de H₂O puede favorecerse de múltiples formas, de las cuales la más sencilla consiste en la simple calefacción (preferentemente en presencia de un catalizador ácido), de forma que el proceso se verá favorecido por la evaporación del H₂O formada (siempre y cuando el anhídrido obtenido posea un punto de ebullición que permita dicha calefacción). Este proceso estará especialmente favorecido si lo que se forma es un anhídrido cíclico de 5-6 eslabones (succínico, glutárico, maleico, ftálico):

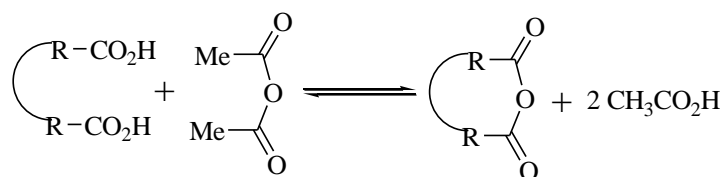


Otra forma de facilitar la reacción será por activación de uno de los grupos ácido mediante la formación de un monocloruro (con SOCl₂) o un monoanhídrido mixto (con ClCO₂Et o AcCl):¹⁵⁰

¹⁵⁰ Ferrand, G.; Barbanton, J.; Depin, J. C. FR 84-10861, 1986; *Chem. Abstr.* 105, 172281.



El proceso también se puede conseguir mediante una transesterificación, es decir, la obtención de un anhídrido de un ácido de mayor magnitud molecular por calefacción de éste con un anhídrido más sencillo:



En este caso, al tratarse de un proceso reversible, la formación del anhídrido de interés se puede lograr empleando un exceso del anhídrido de menor peso molecular (anhídrido acético normalmente) y posterior eliminación de dicho exceso y del ácido formado por destilación.

Si el ácido dicarboxílico de partida, debido a su estructura o funcionalidad, no permite la utilización de temperaturas elevadas o bien no soporta el medio ácido, la deshidratación se puede llevar a cabo mediante el empleo de reactivos que permitan el transcurso de la reacción en condiciones menos drásticas, logrando la activación intermedia necesaria; entre estos reactivos se encuentra la dicitohexilcarbodiimida (DCC)^{151,152} y el etoxiacetileno.¹⁵³ El uso de DCC puede resultar problemático en algunos casos, dando rendimientos muy variados.¹⁵² Casos en los que el uso de DCC no ha conducido a resultados satisfactorios han sido

¹⁵¹ Smith, M.; Moffatt, J. G.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1141.

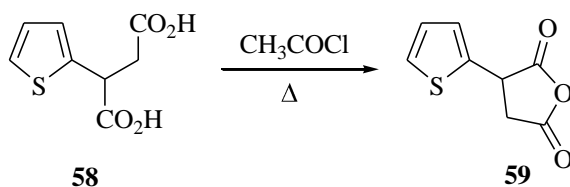
¹⁵² March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., Wiley, New York, 1992; pg. 395.

¹⁵³ Edman, J. R.; Simmons, H. E. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3808.

resueltos con frecuencia mediante el uso de etoxiacetileno, cuya principal desventaja reside en su elevado precio.

Resultados propios:

En nuestro caso, la formación del anhídrido **59** se realizó a partir del ácido 2-tienilsuccínico (**58**) con cloruro de acetilo a reflujo. La utilización del cloruro de acetilo a reflujo resultó plenamente satisfactoria, ya que de esta forma se activó uno de los grupos ácido por transformación en el correspondiente anhídrido mixto y tras liberación de AcOH se obtuvo el anhídrido deseado. El AcOH formado y el AcCl en exceso se eliminaron a presión reducida, mediante destilación azeotrópica con tolueno y se obtuvo el anhídrido **59** como un líquido viscoso, con un rendimiento del 98%. Se trata de un rendimiento bruto ya que el producto formado es inestable, no debiendo ser sometido a procesos de purificación ni almacenamiento durante largos periodos de tiempo. Sin embargo, el anhídrido se obtuvo prácticamente puro ($^1\text{H-RMN}$), usándose como tal en la siguiente reacción.

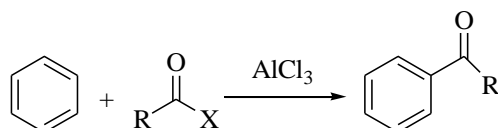


3.4.4. Acilación de Friedel-Crafts. Síntesis de: ácido (\pm)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxílico (60), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-ona (78), (\pm)-N-(5,6-dihidro-4-oxo-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)trifluoroacetamida (75) y (\pm)-N-(5,6-dihidro-6-oxo-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)trifluoroacetamida (95).

Antecedentes:

En este tipo de reacciones se forman enlaces C-C por Sustitución Aromática Electrónica (S_AE), en presencia de ácidos de Lewis o derivados de ácidos carboxílicos con sustratos aromáticos para dar alquil o alcanoil derivados de éstos.

La acilación de Friedel-Crafts^{154, 155, 156} es el método más importante de preparación de cetonas arílicas. En esta reacción un compuesto aromático reacciona con un halogenuro de acilo, en presencia de un ácido de Lewis, normalmente tricloruro de aluminio, para dar una cetona arílica. Además del halogenuro de acilo como agente acilante se pueden emplear también ácidos carboxílicos, o incluso en medios fuertemente próticos como H₂SO₄, H₃PO₄ o ácido polifosfórico, anhídridos o cetenas. La utilización de carboxilatos de alquilo puede originar principalmente productos de alquilación.¹⁵⁷



El agente acilante puede corresponder a un derivado de un ácido alifático o aromático y, a diferencia de la alquilación de Friedel-Crafts, no suelen ocurrir procesos de reordenamiento debido a la mayor estabilidad relativa de los cationes

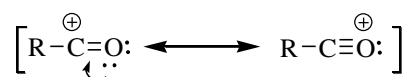
¹⁵⁴ Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Wiley, New York, 1964.

¹⁵⁵ Gjos, N.; Gronowitz, S. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 99.

¹⁵⁶ Zhao, Y.-F.; Xi, S.-K.; Tian, Y.-F.; Song, A.-T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1617.

¹⁵⁷ Roberts, K. "*Friedel-Crafts Alkylation Chemistry*", Marcel Dekker: New York (1984).

arilio, por su estructura resonante (Esquema 37) RCO^+ , por lo que la reacción transcurre de forma limpia.

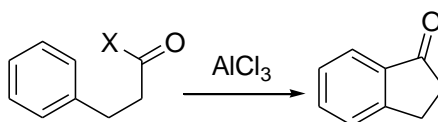


Esquema 37

Se pueden emplear los cuatro tipos de haluros de acilo, siendo el orden de actividad generalmente el siguiente: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$.¹⁵⁸ Los cloruros son los que más se emplean por su bajo coste, fácil asequibilidad y ser suficientemente reactivos.

Como catalizador se emplean los ácidos de Lewis y su orden de reactividad general es: $\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{GaCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SbCl}_5 > \text{ZrCl}_4 > \text{BCl}_3, \text{BF}_3, \text{SbCl}_3$.¹⁵⁹ Sin embargo, este orden puede alterarse dependiendo de las condiciones de reacción en cuanto a tipo de sustrato, reactivo, etc. A diferencia de la alquilación de Friedel-Cratts es necesario un exceso de más de 1 mol de catalizador por mol de reactivo, pues el primer mol se coordina con el oxígeno carbonílico del grupo acilante¹⁶⁰ y permanece así en el producto cetónico final. En estas reacciones el tratamiento acuoso final es necesario para liberar la cetona formada de su complejo con el cloruro de aluminio.

Una aplicación importante de esta reacción es la variante intramolecular, que permite realizar el cierre de anillos;¹⁶¹ éste puede llevarse a cabo cuando el grupo acilante (haluro de acilo, ácido carboxílico o anhídrido de ácido) está en la posición adecuada. La acilación intramolecular se aplica fundamentalmente para la obtención de anillos de 5, 6 o 7 miembros.



¹⁵⁸ (a) Yamase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1961**, *34*, 480. (b) Corriu, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, *3*, 821.

¹⁵⁹ Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4834.

¹⁶⁰ Chevrier, B.; Le Carpentier, J. M.; Weiss, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*(16), 5718.

¹⁶¹ Hashimoto, I.; Takatsuka, R. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1977**, *50*, 2495.

La síntesis del núcleo ciclopenta[*b*]tiofeno ha sido descrita a partir de derivados del ácido tienilsuccínico empleando AlCl₃ como ácido de Lewis, sin embargo los rendimientos han sido superiores cuando el compuesto de partida ha sido el anhídrido tienilsuccínico.

Por otro lado, se puede realizar la ciclación directa a partir del ácido carboxílico correspondiente con ácido polifosfórico (PPA), introducido en 1950 por Snyder y Werber¹⁶² como catalizador para estas ciclaciones, reactivo que, en general, conduce a buenos rendimientos, por lo que es muy utilizado. El tiempo de reacción y la temperatura, son factores críticos en este proceso a los que debe prestarse gran atención, por cuanto influyen también en la posibilidad de que se produzcan reacciones indeseadas sobre la cetona objetivo, pudiendo ser necesario efectuar en cada caso algunos ensayos previos para encontrar las condiciones que conduzcan a los resultados óptimos.

El ácido polifosfórico es un buen disolvente para compuestos orgánicos que contienen átomos de oxígeno. Aunque a temperatura ambiente resulta muy viscoso, calentando a 50-60°C resulta lo suficientemente fluido para permitir la agitación de la mezcla de reacción incluso con agitador magnético. No reacciona violentamente con el agua, de manera que mezclas de reacción aún calientes pueden descomponerse sin problemas por adición de agua.

Berman y Showalter¹⁶³ utilizan el polifosfato de trimetilsililo (PPSE) en ciclaciones intramoleculares Friedel-Crafts, bajo condiciones apróticas, para obtener 9*H*-selenoxanten-9-onas sustituidas, y mejorar de esta forma los rendimientos obtenidos cuando utilizan PPA y otros reactivos próticos. Estos autores consiguen rendimientos que van desde 87 al 99% en ciclaciones a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes con PPSE y calentando a 210°C.

El PPSE, que se prepara (Imamoto¹⁶⁴) a partir de P₂O₅ y hexametildisiloxano, es un aceite viscoso, incoloro, estable y soluble en disolventes orgánicos. Este reactivo presenta grandes utilidades sintéticas, ya reflejadas en la bibliografía,

¹⁶² Snyder, H. R.; Werber, F. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2965.

¹⁶³ Berman, E. M.; Showalter, H. D. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5642.

¹⁶⁴ Imamoto, T.; Matsumoto, T.; Yokoyama, H.; Yokoyama, M.; Yamaguchi, K.-I. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1105.

como promotor en condensaciones aldólicas,¹⁶⁴ reducción de sulfóxidos,¹⁶⁴ transposiciones de Pummerer y Beckmann^{165,166,167} y en la conversión de amidas a nitrilos¹⁶⁸ y de alcoholes a yoduros.¹⁶⁹

En el caso de la ciclación intramolecular de β -aminoácidos, esta reacción se puede llevar a cabo por dos métodos.^{170,171,172} El primero de ellos consiste en proteger inicialmente con anhídrido trifluoroacético [(TFA)₂O] la función amina del aminoácido. A continuación, el ácido *N*-protegido reacciona con cloruro de tionilo en benceno obteniéndose el cloruro de ácido que después de lavarlo con éter se utiliza, sin otra purificación, en una reacción de ciclación de Friedel-Crafts en sulfuro de carbono como disolvente y en presencia de tricloruro de aluminio. El segundo método consiste en la ciclación en una sola etapa del aminoácido correspondiente, tratándolo en un primer lugar con ácido trifluoroacético (TFA) para obtener el correspondiente trifluoroacetato de amonio, el cual se somete a reflujo en anhídrido trifluoroacético obteniendo la oxoamida cíclica deseada. En el caso de β -aminoácidos derivados de tiofeno, estas ciclaciones se producen con mucha mayor facilidad en la posición 2 que en 3.

Una forma de obtener los β -aminoácidos de partida es siguiendo el método de Rodionov,¹⁷³ modificado posteriormente por Johnson,¹⁷⁴ y consiste en hacer reaccionar el aldehído adecuado con ácido malónico en presencia de acetato amónico.

¹⁶⁴ Imamoto, T.; Matsumoto, T.; Yokoyama, H.; Yokoyama, M.; Yamaguchi, K.-I. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1105.

¹⁶⁵ Kakimoto, M.-A.; Imai, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 1831.

¹⁶⁶ Gawley, R. E.; Termine, E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1946.

¹⁶⁷ Imamoto, T.; Yokoyama, H.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1803.

¹⁶⁸ Yokoyama, M.; Yoshida, S.; Imamoto, T. *Synthesis* **1982**, 591.

¹⁶⁹ Imamoto, T.; Matsumoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M. *Synthesis* **1983**, 460.

¹⁷⁰ Rault, S.; Dallemagne, P.; Robba, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *6*, 1079.

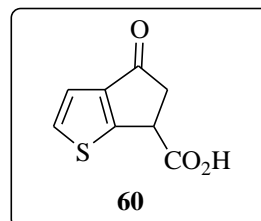
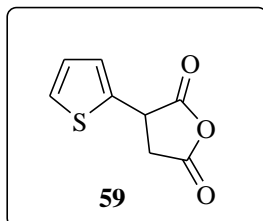
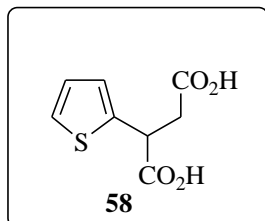
¹⁷¹ Dallemagne, P.; Rault, S.; Cugnon de Sevrécourt, M.; Hassan Kh, M.; Robba, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2607.

¹⁷² Dallemagne, P.; Rault, S.; Gordaliza, M.; Robba, M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 3233.

¹⁷³ Rodionov, W. M.; Malewinskaya, E. Th. *Ber.* **1926**, *59*, 2952.

¹⁷⁴ Johnson, T. B.; Livar, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 299.

Resultados propios:



El cetoácido **60** se obtuvo a partir del anhídrido 2-tienilsuccínico (**59**), por tratamiento de éste con AlCl_3 en 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente. Tras purificación por cromatografía en columna se aisló un sólido, p. f. 174,5-177°C, y fue identificado como el ácido (\pm)-4-oxo-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-6-carboxílico (**60**), con un rendimiento del 58%. Con el fin de mejorar este rendimiento se realizaron otros ensayos de ciclación (Tabla 1): por ejemplo, cuando se utilizó SnCl_4 como ácido de Lewis (en iguales condiciones que con AlCl_3) no se obtuvo el ácido carboxílico **60**, pero sí se aisló e identificó el diácido **58** producto de la hidrólisis del anhídrido de partida **59**.

En otros ensayos, se utilizó como material de partida el diácido **58**:

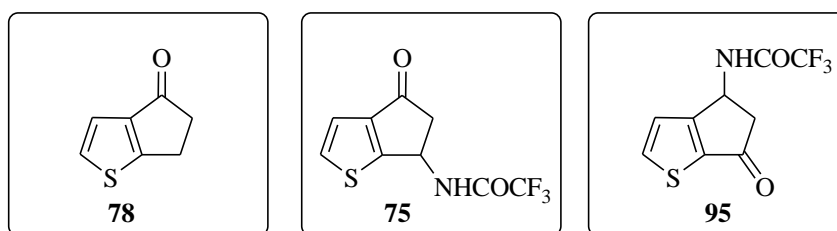
Cuando se utilizó PPA en xileno a 100°C se obtuvo el ácido carboxílico esperado **60** pero con bajo rendimiento, 12%, recuperándose el material de partida sin reaccionar. Con PPA (sin disolvente) y calentando a 67°C (temperatura a la que la manipulación de la mezcla de reacción es óptima), se obtuvo el producto de ciclación con un rendimiento del 4% y se recuperó también el diácido de partida sin reaccionar.

Cuando se intentó la ciclación con PPSE y P_2O_5 en CH_2Cl_2 a reflujo, se recuperó el material de partida inalterado, sin detectar en ningún caso la presencia del ácido **60** esperado.

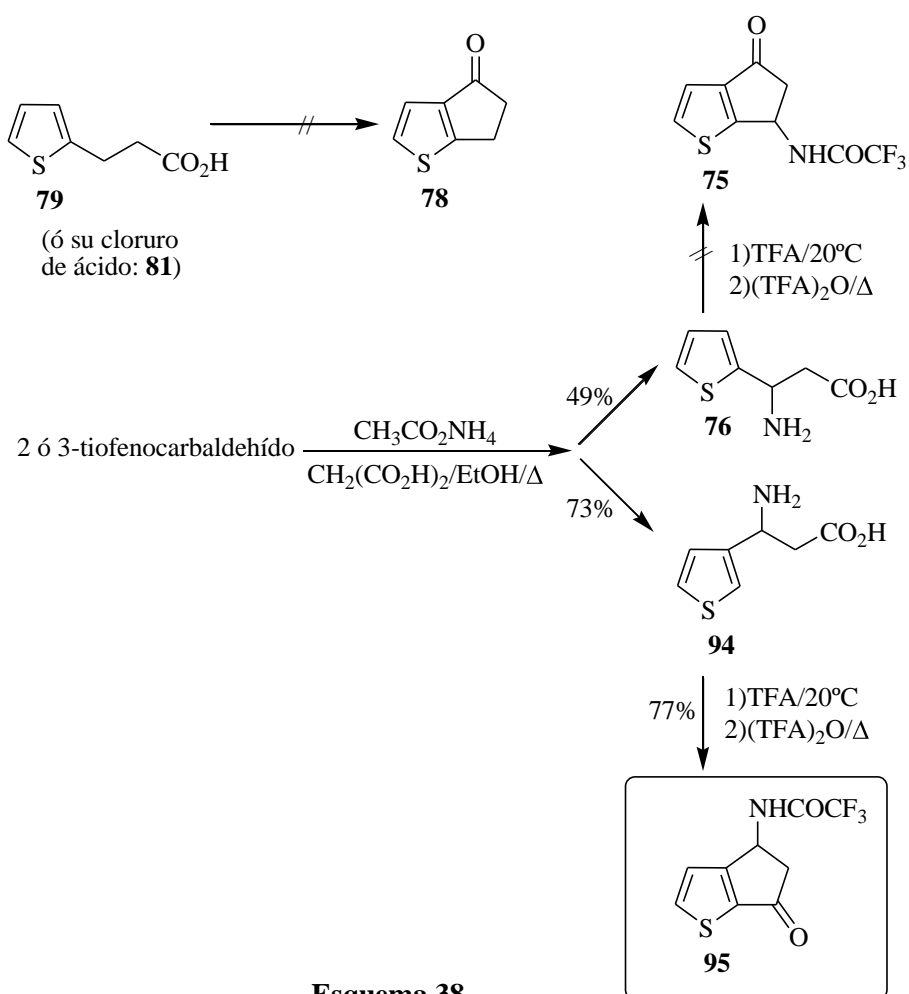
Tabla 1. Ensayos de obtención del cetoácido **60**.

Material de partida	Reactivos	Disolvente	Tiempo(h) Temperatura (°C)	Resultados	Rendimiento (%)
59	AlCl ₃	1,2-dicloroetano	5 t.a.	60	58
59	SnCl ₄	Benceno anhidro	19 0→t.a.	58	—
58	PPA	Xileno	19 100	60	12
58	PPA	—	19 67	60	4
58	PPSE	CH ₂ Cl ₂ anhidro	12 100	58	—

Dentro de los procesos relacionados con la preparación de aminoalcoholes de la serie 5'-*nor*-carbanucleósidos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno, tanto la cetona **78** como las oxoacetamidas **75** y **95** son intermedios de interés. Y como ya hemos



comentado (ver apartados 3.3.1 y 3.3.2) éstas se obtendrían por ciclación intramolecular de los correspondientes precursores **79/81**, **76** y **94** respectivamente (Esquema 38).



Esquema 38

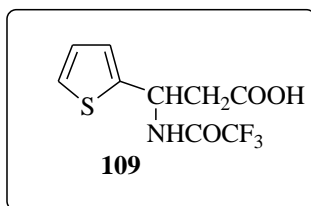
Tanto el ácido carboxílico **79** como su cloruro de ácido **81** fueron utilizados como precursores para la obtención de la cetona **78**. Sin embargo, en los diferentes ensayos realizados (Tabla 2), nunca se obtuvo el producto de ciclación **78** y se recuperó en todos ellos el material de partida sin reaccionar.

Tabla 2. Ensayos de obtención de la cetona **78**.

Material de partida	Reactivos	Disolvente	Tiempo (h) Temperatura (°C)	Resultados
81	AlCl ₃	1,2-dicloroetano	6 t.a.	Recuperamos parte del material de partida sin reaccionar.
79	P ₂ O ₅ /MeSO ₃ H	—	7 t.a.	Recuperamos parte del material de partida sin reaccionar.
79	AlCl ₃	1,2-dicloroetano	31(t.a.) 6(reflujo)	Recuperamos parte del material de partida sin reaccionar.

Por otro lado, los β-aminoácidos **76** y **94** (precursores de las oxoamidas **75** y **95**) se prepararon sin dificultad al hacer reaccionar el aldehído correspondiente con acetato amónico y ácido malónico en EtOH a reflujo con un rendimiento del 49 y 73% respectivamente.

Cuando se sometió a **76** a las condiciones de ciclación [TFA/(TFA)₂O] previstas para la obtención de **75**, en ninguno de los ensayos se alcanzaron resultados positivos, aislando y caracterizando exclusivamente el β-aminoácido *N*-trifluoroacetilado abierto **109**.



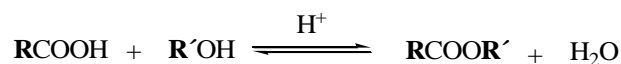
Sin embargo, cuando se sometió a **94** a las mismas condiciones de ciclación se obtuvo el compuesto deseado **95** con un 77% de rendimiento.

3.4.5. Preparación de ésteres y tioésteres a partir de ácidos carboxílicos: síntesis de (±)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxilato de metilo (61), 3-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (90) y 3-bromotiofeno-2-tiocarboxilato de etilo (89).

Antecedentes:

La esterificación directa de ácidos carboxílicos con alcoholes¹⁵² es un proceso reversible, con una constante de equilibrio generalmente superior a la unidad, pero no muy elevada. En consecuencia, con fines preparativos, la reacción debe ser desplazada hacia la derecha, lo que se consigue de diferentes maneras:

- Por adición de exceso de uno de los reactivos, generalmente el alcohol.
- Por eliminación del medio de reacción de uno de los productos, éster o agua, mediante destilación.
- Por eliminación del agua mediante destilación azeotrópica.
- Por eliminación del agua mediante agentes deshidratantes o filtros moleculares.

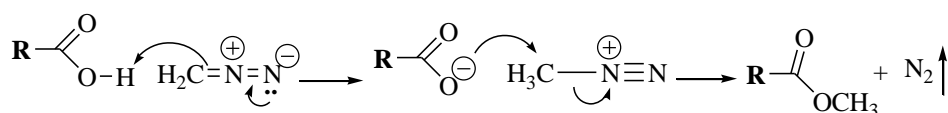


Un método clásico para la transformación de ácidos carboxílicos en ésteres es mediante la esterificación de Fischer: cuando R' es metilo, la vía más común para desplazar el equilibrio es la adición de un gran exceso de metanol. Como el proceso está catalizado por ácidos, una de las maneras más habituales de realizarlo es por calefacción a reflujo del ácido carboxílico en metanol, utilizándolo como el propio disolvente de la reacción, en presencia de un 1-5% molar de H₂SO₄ o TsOH, dos de los catalizadores más comúnmente empleados. La otra posibilidad es disolver el ácido carboxílico en metanol saturado de HCl anhidro (o saturar la

¹⁵² March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., Wiley, New York, 1992; pg. 395.

disolución *a posteriori*). Con ácidos carboxílicos sin mayores impedimentos estéricos (ácidos acéticos monosustituídos), cualquiera de estos procesos conduce a rendimientos virtualmente cuantitativos.¹⁷⁵ Algunos ácidos carboxílicos con acidez suficientemente elevada, p. ej. los ácidos fórmico o trifluoroacético, no requieren la adición de catalizador.

Otra posibilidad de obtención directa de los ésteres metílicos de los ácidos carboxílicos es la reacción de éstos con diazometano. El mecanismo de reacción es esencialmente un ejemplo de reacción de desplazamiento nucleófilo entre el anión carboxilato y el catión metanodiazonio, generados ambos tras el proceso de protonación del diazometano por el ácido carboxílico. (Esquema 39)¹⁷⁶



Esquema 39

Debido al desprendimiento irreversible de N_2 , el rendimiento de la reacción es esencialmente cuantitativo, por lo que el proceso encuentra especial aplicación como método para derivatizar ácidos con fines analíticos (p. ej. identificación/cuantificación de los mismos por CGL). Con fines preparativos, la reacción suele limitarse a reacciones efectuadas en pequeña escala ($\leq 0,25$ mol de $-CO_2H$ a esterificar), dado los riesgos inherentes al trabajo con diazometano.¹⁷⁷ El diazometano se genera, habitualmente en disolución etérea, por acción del KOH sobre *N*-nitroso-*N*-metilamidas, siendo las más utilizadas la *N*-nitroso-*N*-metilurea y la *N*-nitroso-*N*-metil-*p*-toluenosulfonamida (Diazald®).¹⁷⁸

En el caso de los tioésteres, existen tres tipos diferentes de ésteres tiocarboxílicos; tiol, tioxo- y ditioésteres, los cuales, de acuerdo con las normas de

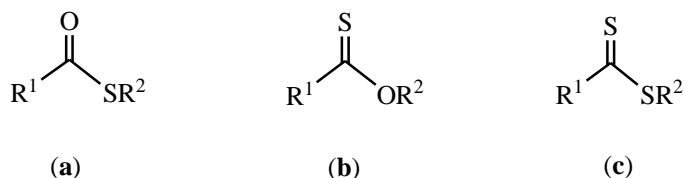
¹⁷⁵ Balo, C.; Fernández, F.; González, C.; Gómez, G.; López, C. *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 967.

¹⁷⁶ McGarrity, J. F.; Smyth, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7303.

¹⁷⁷ Sutherland, I. O. en *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D.; Ollis, W. D. (eds.), Pergamon Press, Oxford, 1979; vol. 2, pg. 884.

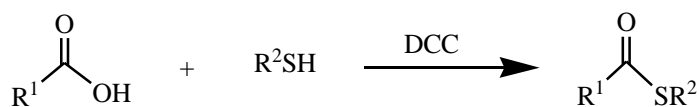
¹⁷⁸ Howard, T. *Aldrichimica Acta* **1983**, 10, 13.

la IUPAC, son llamados *S*-alquil (*S*-aril) carbotioatos (a), *O*-alquil (*O*-aril) carbotioatos (b) ó alquil (aril) carboditioatos (c).



Los tioésteres carboxílicos (a) son los compuestos más comunes entre los tres tipos de tioésteres (cuando hablemos de tioéster nos referiremos a este tipo). Son derivados activados de ácidos carboxílicos y son agentes acilantes similares a los anhídridos de ácidos carboxílicos.

Los ácidos tiocarboxílicos reaccionan con alcoholes para formar ésteres, los tioésteres, y cabría esperar que los tioésteres pudieran ser obtenidos por una esterificación directa, catalizada en medio ácido, de los ácidos carboxílicos con tioles. Sin embargo, es necesario el uso de promotores que desplacen el equilibrio eficientemente hacia la derecha. Y así, se puede utilizar dicitclohexilcarbodiimida (DCC)^{179,180} para la obtención de *S*-alquil y *S*-aril tiocarboxilatos a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos y tioles (Esquema 40). El proceso de activación debido a la DCC transcurre vía la formación de un aducto con el ácido carboxílico, de funcionalidad similar a la de un anhídrido.



Esquema 40

La favorable acción catalítica de la piridina en las reacciones de acilación con derivados de ácido, se ve potenciada con un aumento de su basicidad, y en este

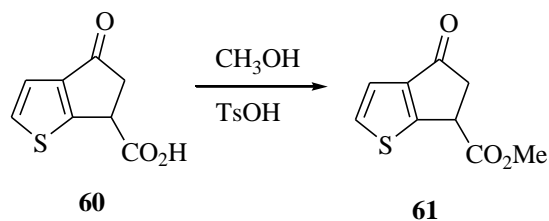
¹⁷⁹ (a) Zetzche, F.; Fredrich, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, 72, 1735. (b) Khorama, H. G. *Can. J. Chem.* **1954**, 32, 227. (c) Buzas, A.; Egnell, C.; Freon, P. *C. R. Acad. Sci.* **1962**, 255, 945.

¹⁸⁰ Schmidt, E.; Schnegg, R. *DBP 825684K*, **1951**, Farbenfabriken Bayer; *Chem. Abstr.* **1955**, 49, 3258c.

caso se utiliza la DMAP (4-dimetilaminopiridina) como co-catalizador para facilitar la reacción.

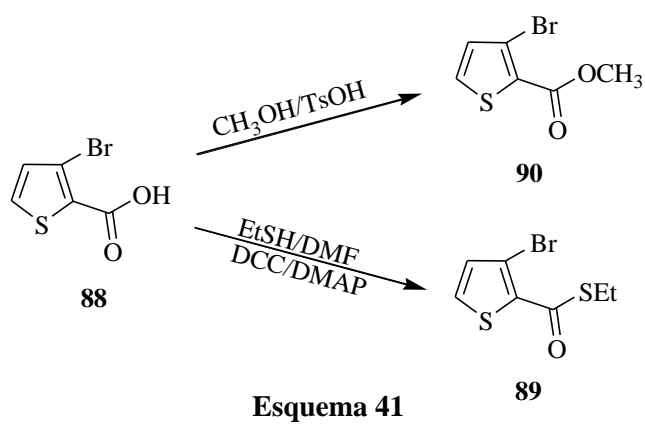
Resultados propios:

Utilizamos la reacción de esterificación de Fischer para la obtención del cetoéster **61**, para lo cual sometimos al cetoácido **60** disuelto en MeOH anhidro a reflujo en presencia de cantidades catalíticas de TsOH. Tras purificación por cromatografía en columna (eluyente hexano/AcOEt 6/1) se obtuvo un sólido, p. f. 58,5-61°C, identificado como el cetoéster deseado **61**, con un rendimiento del 92%.



Del mismo modo se sintetizó el 3-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (**90**) a partir del ácido **88**. Se obtuvo un líquido blanquecino que cristalizó en nevera y fue identificado como el éster **90** con un 71% de rendimiento. Se recuperó también parte del ácido de partida sin reaccionar (Esquema 41).

Para la síntesis del tioéster **89** se parte del ácido **88** en DMF y se hace reaccionar con EtSH y DMAP y a 0°C se le añade una cantidad estequiométrica de DCC. Transcurridas 70 horas a temperatura ambiente y después de elaborar y purificar, se obtuvo un líquido amarillo que fue identificado como el tioéster **89** en base a sus datos espectroscópicos, con un rendimiento del 30%. (Esquema 41)

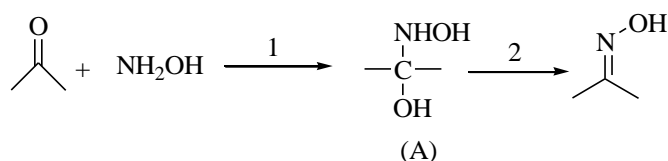


3.4.6. Síntesis de oximas. (±)-4-Hidroxiimino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[*b*]tiofeno-6-carboxilato de metilo (62).

Antecedentes:

Las oximas se pueden preparar por adición de hidroxilamina sobre aldehídos o cetonas.¹⁸¹ También se pueden usar derivados de hidroxilamina, p. ej. H₂N-O-SO₃H y HON(SO₃Na)₂. Para cetonas impedidas, p. ej. hexametilacetona, puede ser necesaria la utilización de altas presiones o bien incrementar el tiempo de reacción.¹⁸²

Jencks¹⁸³ demostró que el rendimiento de este tipo de reacciones depende decisivamente del pH del medio, siendo máximo a un pH próximo a 4, y disminuyendo los rendimientos a pH inferior. El proceso de formación de la oxima se puede visualizar en 2 etapas:



A bajos valores de pH la etapa 2 es rápida (porque está catalizada en medio ácido) y la 1 lenta (determina la velocidad de reacción), ya que bajo estas condiciones ácidas la mayor parte de las moléculas de NH₂OH están protonadas (NH₃OH⁺) y no pueden atacar al sustrato. A medida que aumentamos el pH la fracción de NH₂OH libre aumenta también y consecuentemente la velocidad y rendimiento de la reacción, hasta un máximo que se sitúa entorno a pH 4. El intermedio A del proceso anterior se detectó por RMN en la reacción entre acetaldehído e hidroxilamina.

En de procesos industriales, se pueden obtener oximas al hacer pasar una mezcla de la cetona vaporizada (ciclohexanona, p. ej.), NH₃ y O₂ sobre un

¹⁸¹ Sandler, S. R.; Karo, W. *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, New York, 1972; vol. 3, pg. 372.

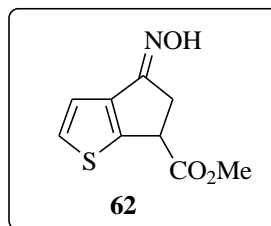
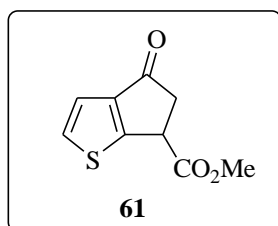
¹⁸² Jones, W.; Tristan, E.; Benning, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2151.

¹⁸³ Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 475.

catalizador de gel de sílice o alúmina, manteniendo la temperatura a 194°C.¹⁸⁴ Las cetonas también pueden convertirse en oximas por tratamiento con otras oximas en una reacción de transoximación.¹⁸⁵

Resultados propios:

Para llevar a cabo la obtención de **62**, hemos adicionado a una disolución de hidroxilamina en H₂O [liberada *in situ* por tratamiento con acetato sódico de una sal ácida de dicho reactivo (HCl·NH₂OH)] el cetoéster de partida sólido y EtOH suficiente hasta la perfecta disolución. En estas condiciones obtuvimos la oxima **62** del cetoéster **61**, como un sólido blanco, p. f. 148-151°C, identificado inequívocamente en base a sus datos espectroscópicos y con un rendimiento del 96%.



¹⁸⁴ Armor, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1453.

¹⁸⁵ Block, P.; Newman, M. S. *Org Synth V*, 1031.

3.4.7. Síntesis de aminoalcoholes, por reducción directa de hidroxiimino-ésteres y oxoamidas. (\pm)-cis/trans-(4-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanol (54a/54b). (\pm)-cis/trans-4-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-ol (55a/55b).

Antecedentes:

La reducción de compuestos bifuncionales con grupos amida y éster, o con grupos oxima y éster, mediante hidruros metálicos complejos, constituye uno de los métodos preparativos más adecuados para la obtención de aminoalcoholes.

Las aldoximas y las cetoximas pueden ser reducidas a aminas primarias mediante el empleo de diferentes reductores, siendo el LiAlH_4 ^{186,187,188} el agente reductor preferido; de todas formas, Rerick y cols.¹⁸⁹ afirman que en la reducción de la oxima de la ciclododecanona y de diversas arilcetoximas con LiAlH_4 , además de obtener la correspondiente amina primaria, se obtiene también una amina secundaria isómera, siendo en la mayoría de casos estudiados un producto minoritario de la reacción; los autores aseguran que el LiAlH_4 cataliza la transposición de Beckmann de la oxima, seguida de reducción.

En este sentido, Sasatami y cols.¹⁹⁰ realizan un aprovechamiento sintético importante, al transformar de un modo sencillo, oximas en las correspondientes aminas secundarias transpuestas, utilizando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en CH_2Cl_2 seco a 0°C.

Yoon y cols.^{191,192} realizan un estudio exhaustivo con hidruro de aluminio (AlH_3) [preparado a partir de LiAlH_4 en THF con H_2SO_4 (100%), precipita de esta forma sulfato de litio y se obtiene una disolución relativamente estable de hidruro de aluminio¹⁹¹] como agente reductor selectivo de compuestos orgánicos conteniendo diversos grupos funcionales. Concluyen que el AlH_3 es un reactivo excelente para reducir cetooximas y amidas a aminas, obteniéndose buenos

¹⁸⁶ Lee-Ruff, E.; Wan, W.-Q.; Jiang, J.-L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2114.

¹⁸⁷ Boumchita, H.; Legraverend, M.; Bisagni, E. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1785.

¹⁸⁸ Brown, H. C.; Weissman, P. M.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1458.

¹⁸⁹ Rerick, M. N.; Trottier, C. H.; Daignault, R. A.; De Foe, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *10*, 629.

¹⁹⁰ Sasatami, S.; Miyazaki, T.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4711.

¹⁹¹ Yoon, N. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927.

¹⁹² Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464.

rendimientos en tiempos de reacción cortos y aislándose las aminas secundarias transpuestas en menor proporción que con LiAlH_4 [5% frente a 9-98% (según condiciones de reacción) para la reducción de la oxima de la acetofenona]; este reactivo también es útil para reducir cetoésteres enolizables a dioles con rendimientos de moderados a buenos.¹⁹¹

Podemos utilizar también para la reducción de este tipo de compuestos, zinc y ácido acético, etóxido sódico, BH_3 ,¹⁹³ y sodio y alcohol,¹⁹⁴ La hidrogenación catalítica también es efectiva.^{195,196,197}

Asimismo, la vía más directa de obtención de aminoalcoholes a partir de aminoésteres es la reducción utilizando hidruros metálicos. El LiAlH_4 , puede reducir cuantitativamente ésteres a alcoholes y opera con buenos rendimientos en la reducción de amidas, especialmente cuando éstas son secundarias o terciarias, pues con amidas primarias la reducción suele ser más lenta e incompleta.¹⁸⁸

Además del LiAlH_4 , el LiEt_3BH y el LiBH_4 ¹⁹⁸ reducen con gran facilidad los ésteres a alcoholes en el seno de Et_2O o THF, siendo estos últimos reductores más selectivos^{199, 200} cuando están presentes otros grupos funcionales fácilmente reducibles con el LiAlH_4 .

El diborano es un agente reductor suave, de características diferentes al LiAlH_4 . Así, Brown y cols.²⁰¹ han comprobado que la solución de diborano en THF reduce rápidamente las amidas, tanto primarias como secundarias o terciarias, a las correspondientes aminas con rendimientos cercanos al 100%. Aunque el diborano reduce también los ésteres a alcoholes, lo hace con mayor lentitud, y así, Kornet y cols.²⁰² describen ejemplos en los que se logra la reducción selectiva de un grupo

¹⁸⁸ Brown, H. C.; Weissman, P. M.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1458.

¹⁹¹ Yoon, N. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927.

¹⁹³ Lane, C. F. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 773.

¹⁹⁴ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, V. C. H., New York, **1989**; pg. 424.

¹⁹⁵ Grunewald, G. L.; Sall, D. J.; Monn, J. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 433.

¹⁹⁶ Rylander, P. N. *Hydrogenation methods*. Academic Press, London, 1985.

¹⁹⁷ Murakami, M.; Kang, J.-W. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 763.

¹⁹⁸ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron*. **1979**, *35*, 567.

¹⁹⁹ Soai, K.; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4000.

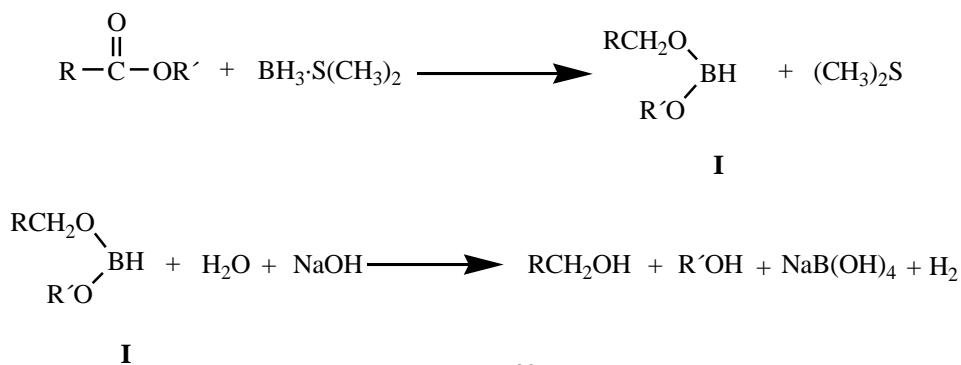
²⁰⁰ Brown, H. C.; Kim, S. C.; Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1.

²⁰¹ Brown, H. C.; Heim, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3566.

²⁰² Kornet, M. J.; Thio, P. A.; Tan, S. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3637.

funcional amida en presencia de un grupo éster, mediante el empleo de diborano, obteniéndose el aminoéster con rendimientos de razonables a buenos. Feuer y cols.²⁰³ reducen también con diborano, oximas, oxima-éteres y oxima-ésteres a las correspondientes aminas con buenos rendimientos.

Sin embargo, Brown y cols.^{204,205} describen la reducción efectiva de ésteres y amidas, incluso primarias, mediante el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, a los correspondientes alcoholes primarios y aminas, con rendimientos altos o muy altos, siempre y cuando el $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ se vaya destilando de la mezcla de reacción según ésta transcurre. Caamaño y cols.²⁰⁶ describen la reducción con este reactivo de cianoésteres a los correspondientes aminoalcoholes en THF a reflujo con rendimientos aceptables. Los ésteres de ácidos carboxílicos en estas condiciones se reducen inicialmente a un intermediario tipo dialcoxiborano, **I**, que por una posterior hidrólisis, preferentemente en medio alcalino, conduce a los correspondientes alcoholes.



Esquema 42

El NaBH_4 es un agente reductor mucho menos enérgico que los anteriores. Sin embargo, los agentes formados por combinación del mismo con metales de transición, han sido aplicados a la reducción de diversos grupos funcionales. La combinación de $\text{TiCl}_4/\text{NaBH}_4$ ha sido empleada con buenos resultados para la

²⁰³ Feuer, H.; Braunstein, D. M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1817.

²⁰⁴ Brown, H. C.; Choi, Y. M. *Synthesis* **1981**, 439.

²⁰⁵ Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *Synthesis* **1981**, 441.

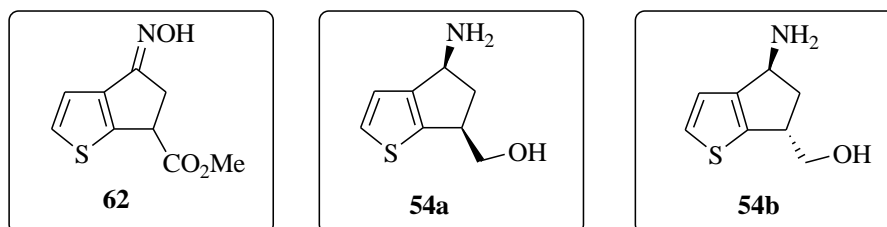
²⁰⁶ Figueira, M. J.; Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; López, C. *Synthesis* **2000**, 1459.

reducción de ésteres a alcoholes y de nitrilos a aminas, aunque en la reducción de derivados nitrados y carboxamidas, los resultados inicialmente comunicados resultaron ser poco satisfactorios.²⁰⁷ Posteriormente Kano y cols.²⁰⁸ realizaron un estudio más completo de las propiedades reductoras de este reactivo, encontrando que es un buen sistema reductor de ácidos carboxílicos, cloruros de ácido, carboxamidas, oximas, nitroderivados y sulfóxidos.

La L-Selectride (trise**c**butil borohidruro de litio) reduce eficazmente cetonas a alcoholes de una forma estereoselectiva^{209,210} y aunque no existen antecedentes de reducción de hidroxiiiminoésteres a aminoalcoholes con este reactivo, se decidió ensayar este sistema reductor con el objetivo de obtener mayoritariamente el isómero **54a**, ya que solamente éste nos conduciría a los nucleósidos carbocíclicos finales con la configuración *cis*, más similares a los naturales.

Resultados propios:

Utilizamos distintos métodos para la síntesis de la mezcla de aminoalcoholes **54a/54b** por reducción de **62**. En la tabla 3 se resumen estos ensayos.



Método A: Con LiAlH_4 en THF a reflujo.

En un primer ensayo, después de un tiempo de reacción de 6 h, tras elaboración cuidadosa, se aisló una mezcla compleja de productos, en forma de masa sólida pastosa (1,19 g) (rendimiento del 23 %). Con el fin de aislar los productos de reacción con mayor facilidad y simplificar la purificación/caracterización y basándonos en antecedentes de nuestro grupo de trabajo se convirtieron en derivados acetilados, para lo cual se trató el residuo

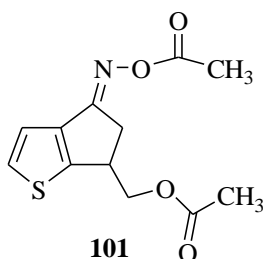
²⁰⁷ Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3164.

²⁰⁸ Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E.; Hibino, S. *Synthesis* **1980**, 695.

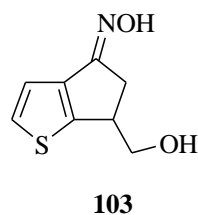
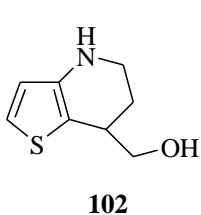
²⁰⁹ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159.

²¹⁰ Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4100.

anteriormente obtenido con Ac_2O y Et_3N a temperatura ambiente durante 8 h. Tras elaboración, se obtuvo un residuo aceitoso marrón que se sometió a fraccionamiento por cromatografía en columna, aislando como único producto puro un líquido viscoso que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el derivado diacetilado **101**, producto de la reducción parcial del compuesto **62** y posterior acetilación.



En un segundo ensayo, y tratando de forzar las condiciones de reacción, aumentando el tiempo de la misma (33 h), con el objeto de conseguir la reducción de la función oxima, se obtuvo un residuo bruto, sólido pastoso, del cual, tras laborioso fraccionamiento directo por cromatografía en columna, se consiguieron aislar e identificar dos compuestos: El aminoalcohol **102** (rendimiento aproximado 11%), producto de la transposición de Beckmann sufrida por la oxima-éster de partida y reducción posterior de la amida formada (resultados similares a los obtenidos por Rerick¹⁸⁹ cuando utiliza como sustancias de partida arilcetoimas en estas condiciones de reducción) y la oxima-alcohol **103**, producto de la reducción parcial del hidroxiiimino éster **62** (rendimiento aproximado, 11%).



¹⁸⁹ Rerick, M. N.; Trotter, C. H.; Daignault, R. A.; De Foe, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *10*, 629.

Método B: Con L-Selectride.

Por tratamiento de **62** con L-Selectride (disolución 1M en THF), inicialmente a -78°C durante 13 h y posteriormente a temperatura ambiente durante 1 h más, después de elaborar y separar por cromatografía en columna, de una mezcla compleja de productos se aisló y caracterizó solamente la oxima-alcohol **103** con un rendimiento aproximado del 12%.

Método C: Hidrogenación catalítica.

Se sometió al hidroxiiiminoéster **62** a hidrogenación con Pd-C (10%) como catalizador en MeOH/ CHCl_3 , con una presión de H_2 de 50 bar y temperatura de 70°C , no aislando en ningún momento los aminoalcoholes **54a/54b** deseados.

Método D: Con AlH_3 en THF a reflujo.

Por tratamiento de **62** con AlH_3 en THF (disolución recientemente preparada), a reflujo durante 22 h, se obtuvo tras elaboración cuidadosa un residuo viscoso que cristalizó en nevera. Se sometió a purificación por cromatografía en columna y se aisló un sólido amarillo, que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos (ver parte experimental apartado 4.3.7.4) como una mezcla 1/1 de los isómeros *cis/trans* del aminoalcohol deseado, con un rendimiento del 55%, su separación por cromatografía en columna resultó infructuosa.

Tabla 3. Ensayos de reducción del hidroximinoéster **62**.

Reactivo	Disolvente	Condiciones	Resultado
LiAlH ₄	THF	Reflujo/6 h	103
LiAlH ₄	THF	Reflujo/33 h	102 + 103
L-Selectride	THF	-78°C/13 h t.a./1 h	103
Pd-C(10%)	MeOH/CHCl ₃	70°C/50 bar/ 18 h	Mezcla no identifiaca
AlH ₃	THF	Reflujo/22 h	54a/54b

Por otro lado, para la síntesis de los aminoalcoholes **55a/55b** se utilizó como material de partida la oxoamida **95** y como agente reductor el NaBH₄ siguiendo los procedimientos de Kano y cols.²⁰⁸ (Esquema 43).

Se hizo reaccionar **95** con NaBH₄ en MeOH a temperatura ambiente. Se hicieron distintos ensayos variando las proporciones de reactivo y el tiempo de reacción. Se observó que en el caso de usar una proporción de material de partida/reactivo 1/5 y dejando la reacción durante 4 días se obtiene la mezcla de aminoalcoholes *cis/trans*-**55a/55b**, con un rendimiento del 86%, los cuales no conseguimos separar por cromatografía en columna.

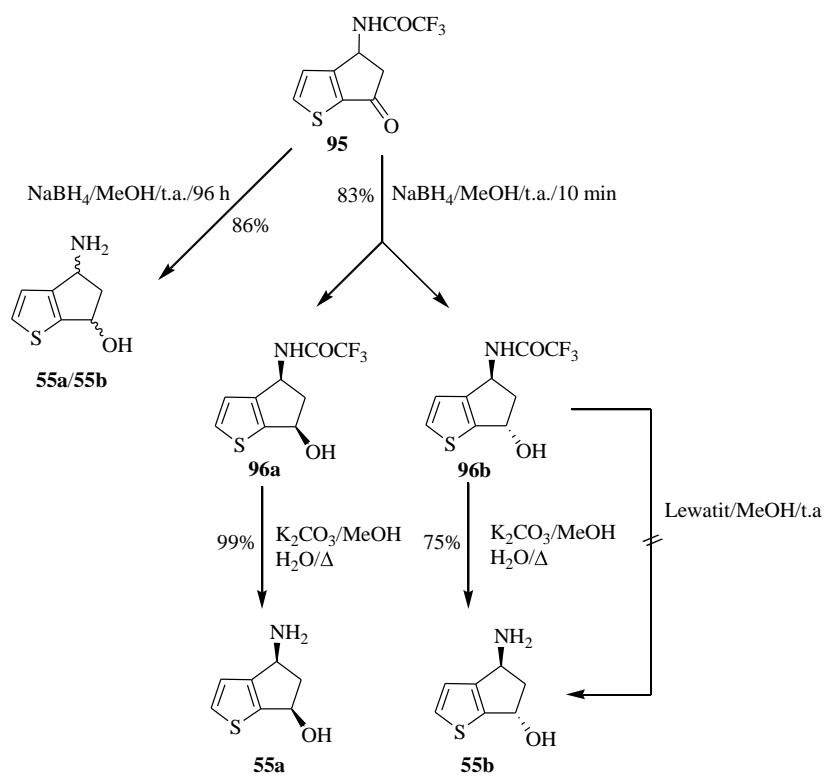
²⁰⁸ Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E.; Hibino, S. *Synthesis* **1980**, 695.

Pensamos entonces que reduciendo selectivamente el grupo cetona obtendríamos un hidroxiderivado, pudiendo abordar la separación de los isómeros *cis/trans* en ese punto. Se varió tanto la proporción de reactivo como el tiempo de reacción. Y así, se utilizó una proporción de **95**/NaBH₄ 1/2 y se observó que aproximadamente a los 10 minutos de iniciada la reacción aparecía un nuevo compuesto (CCF) (con R_f distinto a **55a/55b**), y desaparecía prácticamente toda la sustancia de partida, procediendo a elaborar de la manera habitual (ver apartado 4.6.2.9). El producto bruto de la reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente hexano/acetona 6/1. Se aisló primero un sólido blanco (0,65 g) que fue identificado como el isómero **96a**, en base a sus datos espectroscópicos (32%) y posteriormente se aisló isómero **96b** (0,62 g) (30%), obteniendo adicionalmente una mezcla de los isómeros *cis/trans* (0,40 g) de fracciones intermedias. De esta forma, el rendimiento global de la reacción en la mezcla *cis/trans* fue de un 83%.

A continuación se procedió por separado a la escisión del grupo trifluoroacetamido de los dos isómeros para la obtención de los aminoalcoholes finales buscados. Para ello sobre una disolución de **96a** en MeOH adicionamos K₂CO₃ y H₂O; calentamos la mezcla a reflujo durante 1 hora y transcurrido ese tiempo cortamos la reacción al observar la completa desaparición del material de partida. Una vez elaborada, obtuvimos un sólido céreo amarillo que identificamos como el aminoalcohol **55a** en base a sus datos espectroscópicos, con un 99% de rendimiento.

Se sometió el isómero **96b** al mismo procedimiento y se obtuvo el aminoalcohol **55b** con un 75% de rendimiento.

La extracción de estos aminoalcoholes del medio de reacción suele resultar un proceso bastante laborioso, por lo que para aumentar el rendimiento de la reacción al facilitar este proceso, se intentó la ruptura del grupo trifluoroacetamido con una resina básica (Lewatit 500) y distintas condiciones de reacción; sin embargo no se obtuvo ningún resultado satisfactorio y se recuperó el material de partida.



Esquema 43

3.4.8. Reacciones de protección de alcoholes y aminas: acilación y sililación. (\pm)-*cis/trans* acetato de [4-acetilamino-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metilo (63a/63b). (\pm)-*cis/trans*-6-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-amina (113a/113b).

Antecedentes:

La protección de grupos funcionales constituye una de las armas más utilizadas en la síntesis de compuestos orgánicos. En los últimos años se han desarrollado gran número de grupos protectores, generales o específicos de diversos grupos funcionales, que permiten trabajar con otros grupos presentes en la molécula sin que el grupo protegido se altere, o bien obtener un derivado más estable y fácilmente manejable (p. ej. para purificar o almacenar) que la molécula de partida.

Un buen grupo protector debe cumplir dos requisitos básicos: reaccionar lo más selectivamente y con el mejor rendimiento posible con el grupo funcional deseado y ser fácilmente eliminable mediante el uso de reactivos que sean inertes frente a los restantes grupos funcionales, nuevos o antiguos de la molécula.²¹¹

En la síntesis de aminoalcoholes precursores de ACN, uno de los métodos de protección de grupos amino e hidroxilo más utilizados, por su comodidad y sencillez, consiste en la *obtención de derivados poliacetilados* (generalmente, por tratamiento con anhídrido acético en piridina o trietilamina); la desprotección se realiza muy fácilmente por hidrólisis en medio acuoso ácido (HCl)^{61b,212,213} o básico (KOH, NaOH, K₂CO₃, Ba(OH)₂)^{101,214} a los grupos funcionales de partida.

Cuando en la molécula sólo están protegidos los grupos hidroxilo en forma de éster, p. ej. como derivado acetilado y no hay otros grupos reducibles, un método

^{61b} Daluge, S.; Vince, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2311.

¹⁰¹ Arita, M.; Adachi, K.; Ito, Y.; Sawai, H.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4049.

²¹¹ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3^{er} ed., John Wiley and Sons, New York, **1999**.

²¹² Patil, S. D.; Koga, M.; Schneller, S. W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2191.

²¹³ Zhdanov, R. J.; Zhenodarova, S. *Synthesis* **1975**, 222.

²¹⁴ Khrorana, H. G.; Turner, A. F.; Vizzolyi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *43*, 4593.

sencillo y cuantitativo de desprotección de los mismos consiste en su reducción con LiAlH_4 , recuperándose el correspondiente alcohol de partida.¹⁵²

En base a todo esto, la obtención de derivados mono/di/poliacetilados de aminoalcoholes es un procedimiento que seguimos en nuestro grupo de trabajo^{206, 215} con el fin de aislar los aminoalcoholes con mayor facilidad, aumentando de esta forma el rendimiento, también con fines de caracterización (ya que estos derivados suelen ser sólidos y se pueden purificar con facilidad por recristalización), para proteger determinados grupos funcionales que no nos interesa que se vean afectados en los diversos procesos sintéticos, para obtener un derivado estable del aminoalcohol y que nos permita el almacenamiento sin que éste se altere, y finalmente de estos derivados mono/di/poliacetilados también resultan útiles para ensayar la separación de distintos isómeros, como por ejemplo, en nuestro caso, isómeros *cis/trans*.

Por otro lado, los éteres de silicio son unos de los grupos protectores más habituales de la función alcohol; tienen la ventaja de ser bastante estables frente a una gran variedad de reactivos orgánicos y ser fácilmente eliminables en condiciones que no alteran otros grupos funcionales. Tienen una excelente estabilidad frente a bases pero son relativamente sensibles a ácidos. En concreto, los éteres de *tert*-butildimetilsililo y *tert*-butildifenilsililo son de los grupos protectores sililados más usados en síntesis química.²¹¹

Un método que conduce a buenos rendimientos para la protección de alcoholes es el desarrollado por Corey y cols.,²¹⁶ donde tratan el alcohol con TBDMSCl ó TBDPSCI/imidazol a t.a. en el seno de DMF. Este método transcurre con mejores rendimientos cuando las reacciones son muy concentradas. Otra alternativa consiste en tratar el alcohol con TBDMSiCl en presencia de NaH, transcurriendo la reacción en el seno de THF.²¹¹

¹⁵² March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., Wiley, New York, **1992**; pg. 395.

²⁰⁶ Figueira, M. J.; Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; López, C. *Synthesis* **2000**, 1459.

²¹¹ Greene, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3^{er} ed., John Wiley and Sons, New York, **1999**.

²¹⁵ Figueira, M. J.; Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; López, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332, 348.

²¹⁶ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.

El grupo *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) es mucho más estable que el el TBDMS frente a condiciones ácidas, sin embargo es menos estable frente a bases.

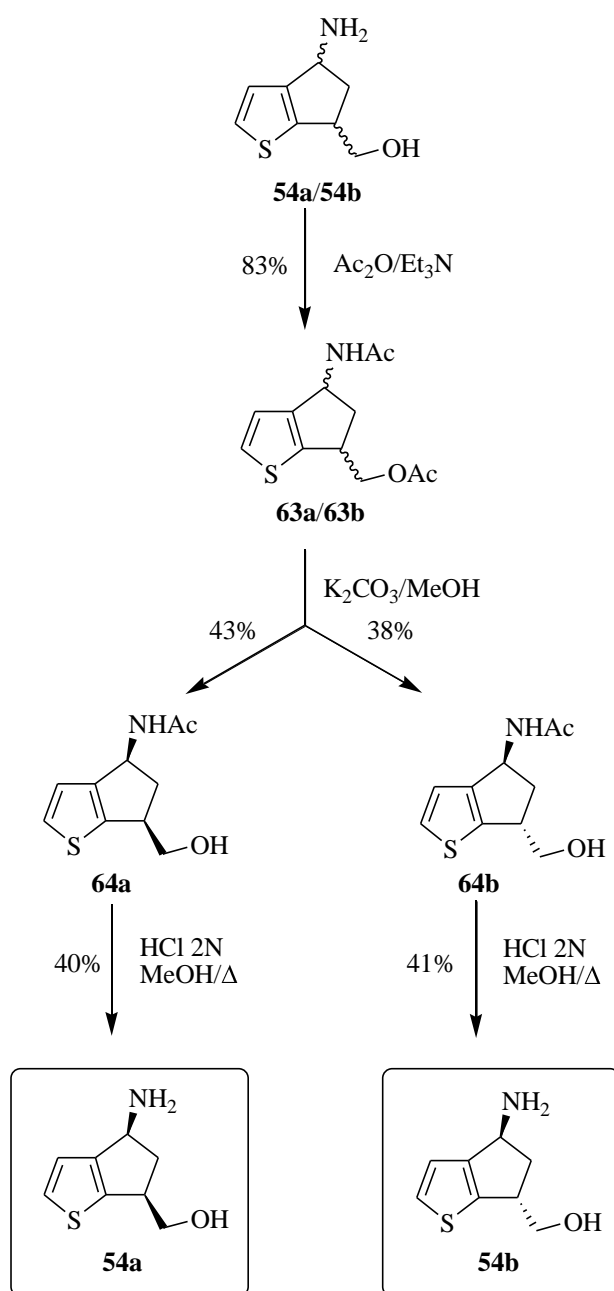
La desprotección más utilizada con estos derivados de silicio consiste en tratar los compuestos con TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) en THF a t.a.^{216,217}

Resultados propios:

Con el fin de mejorar el aislamiento, caracterizar y separar los isómeros *cis/trans* se procedió a sintetizar los derivados acetilados de la mezcla de aminoalcoholes **54a/54b**, al tratar éstos con Ac₂O en Et₃N a t.a.; se obtuvieron los derivados diacetilados **63a/63b** con un 83% de rendimiento (esquema 44).

²¹⁶ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

²¹⁷ a) Hanessian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975. b) Hanessian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 562.



Esquema 44

Una muestra analítica de esta mezcla fue sometida a cristalización fraccionada (hexano/AcOEt 1/1) consiguiendo dos muestras puras de **63a** y **63b** por separado, los cuales sirvieron para identificarlos inequívocamente. Además, en esta misma

mezcla de disolventes, también se consiguió un cristal de **63b**, el cual fue analizado por difracción de Rayos X (Figura 3).

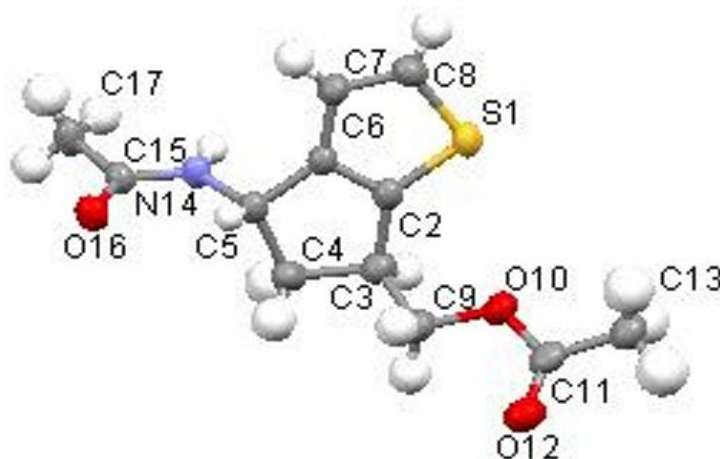
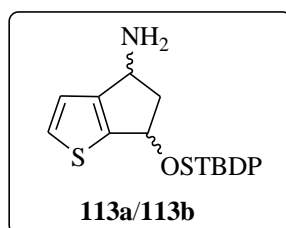


Figura 3: Diagrama ORTEP de **63b**.

De todas formas, no ha sido posible separar eficientemente ambos isómeros en este punto, por lo que se trató la mezcla **63a/63b** con K_2CO_3 en MeOH a t.a. con el fin de realizar la hidrólisis selectiva del grupo éster. Por cromatografía en columna (CH_2Cl_2/Pr^iOH 15/1) se consiguieron separar eficientemente ambos isómeros, obteniéndose primero el *cis* puro (**64a**, 43%) y después el *trans* puro (**64b**, 38%). Se realizó la hidrólisis del grupo acetamido de ambos isómeros por separado, con HCl 2N en MeOH a reflujo, y se obtuvieron los aminoalcoholes **54a** y **54b** con un 40 y 41% de rendimiento respectivamente.⁹⁵

⁹⁵ Abeijón, P.; Blanco, J. M.; Fernández, F.; García, M. D.; López, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 759.

Por otro lado, se sintetizó la mezcla *cis/trans* de aminoalcoholes protegidos **113a/113b** al hacer reaccionar la mezcla **55a/55b** con TBDPSiCl e imidazol en CH₂Cl₂ a t.a. con un 99% de rendimiento. Cuando se intentó obtener los *tert*-butildimetilsilil derivados a partir de los mismos aminoalcoholes se obtuvieron rendimientos más bajos (13%, cuando se hace en presencia de NaH, y 48% en presencia de imidazol).



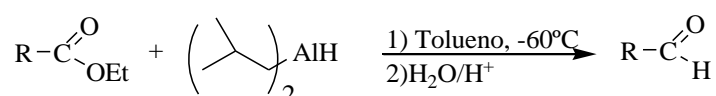
3.4.9. Obtención de aldehídos. 3-Bromo-2-tiofenocarbaldehído (87).

3.4.9.1. Por reducción de ésteres y tioésteres.

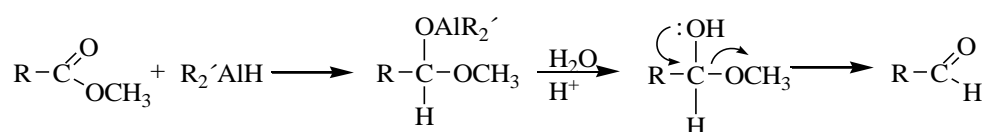
Antecedentes:

En síntesis, el principal factor que afecta a la selección de un agente reductor es la quimioselectividad y en ocasiones la estereoquímica. La quimioselectividad puede ser entendida de dos formas: se puede pretender que ocurra una reducción parcial de un grupo funcional o que se reduzca un grupo preferentemente en presencia de otro.

De este modo, los ésteres y tioésteres se reducen a alcoholes con buenos reductores, como por ejemplo el LiAlH_4 . Sin embargo, reductores más suaves permiten que la reacción se detenga en el aldehído intermedio. Un reactivo de este tipo es el hidruro de *bis*(2-metilpropil)aluminio o DIBAL-H, cuando se usa a bajas temperaturas, por ejemplo en tolueno y controlando las cantidades del mismo.²¹⁸



Cuando se utilizan estos hidruros modificados, sólo tiene lugar una reacción de adición de hidruro. Al tratar el alcoxialuminato formado con una solución acuosa ácida se obtiene el hemiacetal del aldehído, que se descompone rápidamente para dar el aldehído:



El DIBAL-H es posiblemente el agente reductor más utilizado para la reducción parcial de ésteres y lactonas.^{219,220}

Como se ve, la selectividad resulta de la relativa estabilidad del intermedio formado, ya que el aldehído no es liberado hasta que se realiza el proceso

²¹⁸ Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, 2nd ed., ACS, Washington, 1996.

²¹⁹ Wintergeldt, F. *Synthesis* 1975, 617.

²²⁰ Yoon, N. M.; Gyoung, Y. G. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2443.

hidrolítico y por tanto no está expuesto a una sobrerreducción. A altas temperaturas, donde este alcoxialuminato sufre eliminación, el DIBAL-H reduce los ésteres a alcoholes primarios.

Zakharin y cols.²²¹ reducen hexanoato de metilo a -78°C con LiAlH_4 en THF y obtienen con bajo rendimiento el aldehído correspondiente, hexanal (49%), porque lo obtienen mezclado con 1-hexanol (22%). Sin embargo, cuando utilizan DIBAL-H en éter, hexano o tolueno a -70°C a partir de ésteres metílicos o etílicos, obtienen del 78 al 90% de rendimiento en los correspondientes aldehídos.²²² Con ésteres aromáticos se necesitan mayores tiempos de reacción y temperatura más baja, obteniendo de 10-15% de rendimiento menor que con alifáticos.^{221,222}

Por otro lado, Fuchikami y cols.,²²³ realizan la hidrosililación de ésteres utilizando un catalizador de rutenio $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ e hidruro de trietilsilano (Et_3SiH) en tolueno a 100°C , obtienen el correspondiente alquil silil acetal, el cual se puede convertir en el aldehído por tratamiento con HCl 1N en THF.

Fukuyama y cols.^{224, 225} reducen tioésteres de α -aminoácidos a los correspondientes aldehídos utilizando Et_3SiH y 10% Pd/C como catalizador en acetona a temperatura ambiente con rendimientos que van del 75 al 97%.

Resultados propios:

En nuestro caso, se trató tanto el tioéster **89** como el éster **90** con Et_3SiH y 10% Pd/C en acetona, inicialmente a temperatura ambiente y al no observar evolución (CCF), se calentó a 40°C durante 24 h. En ninguno de los dos procesos se detectó el aldehído esperado ya que se recuperó el material de partida sin reaccionar.

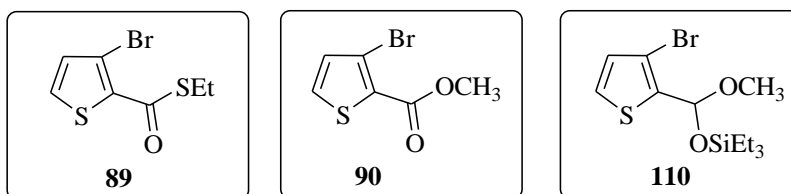
²²¹ Zakharin, L. I.; Gavrilenko, V. V.; Maslin, D. N.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2087.

²²² Zakharin, L. I.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 619.

²²³ Igarashi, M.; Mizuno, R.; Fuchikami, T. *Tetraheron Lett.* **2001**, 42, 2149.

²²⁴ Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S. -C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis*, **2002**, 1121.

²²⁵ Fukuyama, T.; Lin, S. -C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7050.



Aplicando el procedimiento de Fuchicami,²²³ intentamos obtener el acetal silil **110** a partir de **90**, al hacerlo reaccionar con Et_3SiH en tolueno a 100°C y con $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ como catalizador, para después hidrolizarlo al aldehído **87**. Después de 3 días no se observó reacción alguna, recuperando el material de partida inalterado.

3.4.9.2. Por fomilación directa: reacción de Vilsmeier.

Antecedentes:

Como ya se ha comentado, (apartado 3.4.4), la acilación de Friedel-Crafts de tiofeno transcurre con buenos rendimientos bajo determinadas condiciones. Se puede introducir un grupo formilo mediante la reacción de Vilsmeier para obtener eficientemente el 2-formiltiofeno.²²⁶ Heaney y cols. realizan la reacción con *N,N*-dimetilformamida y $\text{P}_2\text{O}_3\text{Cl}_4$ a partir de indoles, pirroles, tiofenos, furanos y otros arenos carbocíclicos, y tras hidrolizar los productos iniciales con NaOH , obtienen los correspondientes aldehídos con excelentes rendimientos.²²⁶ Más recientemente, Iddon y cols.,²²⁷ obtienen el 3-bromotiofeno-2-carbaldehído por desprotonación inicial de 3-bromotiofeno con LDA en THF a 0°C , seguido de tratamiento con *N*-formilpiperidina. Estos autores afirman que a -78°C la desprotonación del 3-bromotiofeno ocurre en las dos posiciones α del anillo de tiofeno, pero cuando la temperatura sube hasta 0°C , la reacción presenta una gran selectividad para la desprotonación en posición 2.

²²³ Igarashi, M.; Mizuno, R.; Fuchikami, T. *Tetraheron Lett.* **2001**, *42*, 2149.

²²⁶ Downie, I. M.; Earle, M. J.; Heaney, H.; Shuhaibar, K. F. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 4015.

²²⁷ Fuller, L. S.; Iddon, B.; Smith, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3465.

Resultados propios:

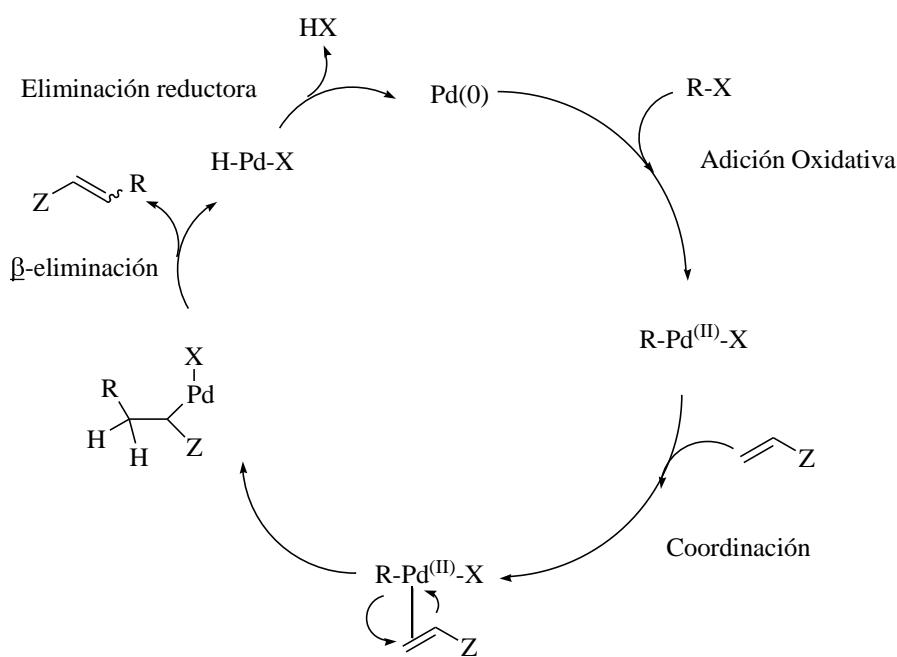
Se obtuvo el 3-bromotiofeno-2-carbaldehído con un rendimiento del 88%, al hacer reaccionar 3-bromotiofeno con LDA/THF a 0°C y posterior adición de *N*-formilpiperidina, tras tratar el bruto de reacción con NH₄Cl al 20%.

3.4.10. Reacción de Heck. (±)-4,4-etilendioxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (92).

Antecedentes:

La reacción de Heck, dada a conocer por el grupo de Mori y Heck a principios de los setenta, es una reacción de acoplamiento catalizada por Pd entre derivados halogenados (o triflatos) con alquenos.²²⁸ Hoy en día es una herramienta indispensable en química orgánica y, como otros muchos métodos para formar enlaces C-C, se basa en una adición oxidativa a Pd(0).²²⁹

La reacción se inicia por una adición del haluro a especies de Pd(0) generadas “in situ” a partir de catalizadores de Pd(II). El intermedio de arilpaladio forma un complejo con el alqueno, el cual se descompone con la formación de un enlace C-C y la regeneración de Pd(0).²³⁰ (Esquema 45)



Esquema 45

²²⁸ a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1971**, *44*, 581. b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

²²⁹ Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345.

²³⁰ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., New York, **1993**.

Una gran variedad de alquenos (sin funcionalizar y funcionalizados) experimentan esta reacción: con atractores de electrones (p. ej. acrilatos, enonas conjugadas) y con grupos dadores (p. ej. enoléteres, enaminas).

Las condiciones clásicas de la reacción de Heck consistían en calentar una mezcla formada por el alqueno, el derivado halogenado y una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ y varios equivalentes de trietilamina en acetonitrilo hasta que la reacción se completase, sin embargo, durante las últimas décadas se han descrito infinidad de variantes en cuanto a condiciones y reactivos.²³¹

Tamaru y cols.²³² estudiaron la reactividad de halotiofenos en diversas condiciones, concluyendo que los 2- y 3-bromotiofenos se acoplan con alcoholes alílicos para dar derivados de cetonas α,β -insaturadas; los yodotiofenos son más reactivos que los anteriores y los derivados clorados no reaccionan; asimismo, los 2-bromotiofenos son dos o tres veces más reactivos que los derivados en 3.

Xiao y cols.²³³ hacen reaccionar halogenuros de arilo heterocíclicos (halopiridinas, bromoquinolinas, bromotiofenos) con alquenos ricos en electrones (derivados de vinil éteres y alcoholes alílicos) en Et₃N/DPPP y Pd(OAc)₂ catalítico, observan que cuando hacen la reacción en líquidos iónicos (p. ej. [bmin][BF₄]) obtienen rendimientos prácticamente cuantitativos y alta regioselectividad α/β , con respecto a los ensayos donde usan disolventes típicos (DMF, acetonitrilo, tolueno, etc.)

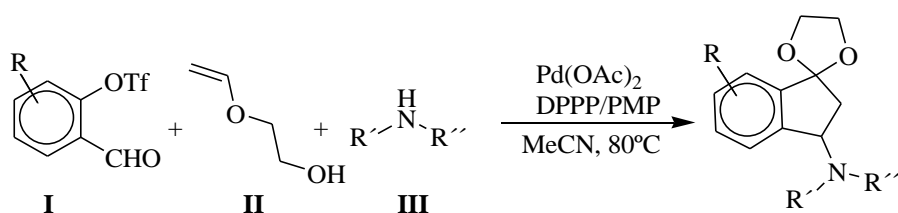
Por otro lado, Hallberg y cols.²³⁴ descubren una reacción de arilación de tres componentes, catalizada por Pd(0), entre triflatos de aldehídos aromáticos, etilenglicol vinil éter y diversas aminas secundarias. Obtienen así en un proceso “one-pot” 3-aminoindan-1-onas protegidas, con buenos rendimientos (esquema 46).

²³¹ a) Farr, R. N.; Outten, R. A.; Chen, J. C. -Y.; Daves, G. D. Jr. *Organometallics*, **1990**, 9, 3151. b) Sundberg, R. J.; Cherney, R. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6028.

²³² Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z. -I. *Tetrahedron* **1979**, 35, 329.

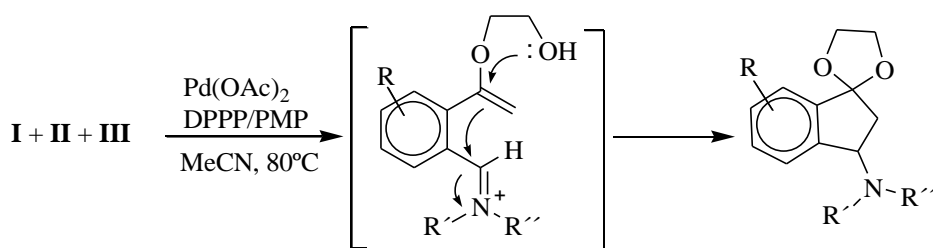
²³³ Pei, W.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3546.

²³⁴ Aregalk, A.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 938.



Esquema 46

El mecanismo propuesto para esta transformación es el que se presenta en el esquema 47: se produce inicialmente arilación de Heck entre los correspondientes triflatos y el vinil éter, a la vez que se forma el catión iminio entre el aldehído y la amina; a partir de este intermedio, la reacción de ciclación final ocurre rápidamente.



Esquema 47

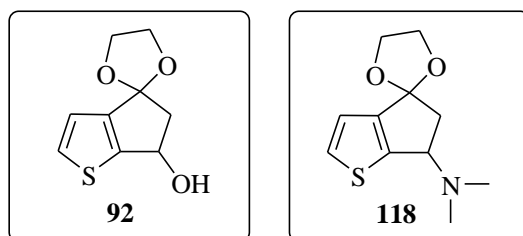
Previamente estos autores habían comunicado resultados similares en reacciones Heck-Aldol para la síntesis de 3-hidroxi-1-indanonas protegidas, a partir de los mismos triflatos, etilenglicol vinil éter con $\text{Pb}(\text{OAc})_2/\text{DPPP}$ y tratamiento final en AcOH a 80°C .²³⁵

Resultados propios:

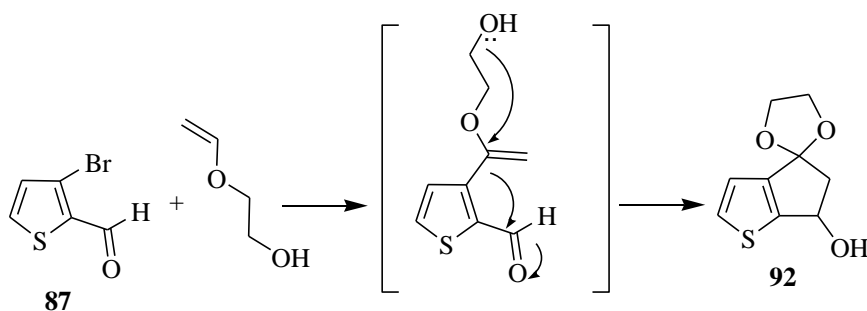
Según lo que acabamos de describir, pensamos que al hacer reaccionar el 3-bromo-2-carbaldehído (**87**), obtenido previamente, en las condiciones de Hallberg,

²³⁵ Bengtson, A.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5854.

podríamos obtener los intermedios del tipo **92** y **118**, los cuales nos conducirían de una forma sencilla a los aminoalcoholes **55a** y **55b**.



Y así, **87** se hizo reaccionar con etilenglicol vinil éter en DMF y Et₃N, añadiendo una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ y DPPP. Tras calentar la mezcla a 120°C durante 4h, la temperatura se bajó a 80°C y se le añadió AcOH, para favorecer la ciclación del intermedio en el caso de que se hubiera producido (esquema 48).



Esquema 48

De la cromatografía en columna a la que se sometió al bruto de reacción, sólo se pudo aislar parte la sustancia de partida sin reaccionar, no detectando en ningún caso el acetal **92**.

Tanto las reacciones que se hicieron cambiando el disolvente (DMF) por el líquido iónico ([bmin][BF₄]), como los intentos de obtención del intermedio **118** también dieron resultados negativos, recuperándose en todas ellas el material de partida sin reaccionar.

3.4.11. Síntesis de carbanucleósidos a partir de aminoalcoholes.

3.4.11.1. Carbanucleósidos derivados de purina y análogos.

Antecedentes:

Las estrategias más utilizadas para obtener derivados carbocíclicos de la adenina y análogos a partir de aminoalcoholes siguen las directrices pioneras de Shealy y Clayton.^{236,237}

Como ya se ha indicado antes (Esquema 19), consiste en ir construyendo el anillo de purina con los sustituyentes apropiados, a partir de un aminoalcohol precursor.^{237,238} Éste se hace reaccionar, en presencia de trietilamina como aceptor de protones y de 1-butanol como disolvente, con 5-amino-4,6-dicloropirimidina, sobre la que se produce el desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro en posición 4, para dar lugar al correspondiente 5-amino-6-cloro-4-(cicloalquilamino)-derivado de pirimidina.

A continuación se procede a la conversión de esta 5-aminopirimidina en la 6-cloropurina 9-alkilsustituida, formando el anillo pentagonal por reacción con ortoformiato de trietilo en medio fuertemente ácido²³⁷ o bien mediante un calentamiento a 80-90°C con acetato de dietoximetilo [AcOCH(OEt)₂],²³⁸ que permite unas condiciones de reacción más suaves; el derivado de 6-cloropurina formado tras la ciclación es relativamente estable y puede manipularse con facilidad y, según se desee, aislarse²³⁸ o utilizarse sin aislar²³⁷ para la reacción siguiente.

Esta ruta, además, abre la puerta a la obtención de análogos con esqueleto de 8-azapurina, si se realiza el cierre del anillo pentagonal de la purina con nitrógeno en vez de con carbono, lo que se consigue, diazotando el intermedio 4-(cicloalquilamino)-5-amino-6-cloropirimidínico. Es de destacar que cuando se lleva a cabo el cierre del anillo por diazotación, el derivado de 6-cloro-8-azapurina

²³⁶ Shealy, Y.; Clayton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885.

²³⁷ Daluge, S.; Vince, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2311.

²³⁸ Patil, S. D.; Scheneller, S. W.; Hosoya, M.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3372

resultante, es altamente reactivo y no es aislado en ningún caso,^{239,240} sino que se procede a reemplazar directamente el átomo de cloro de la posición 6- por un grupo amino u otro análogo.

A. Síntesis de ACN derivados de ciclopenta[b]tiofeno.

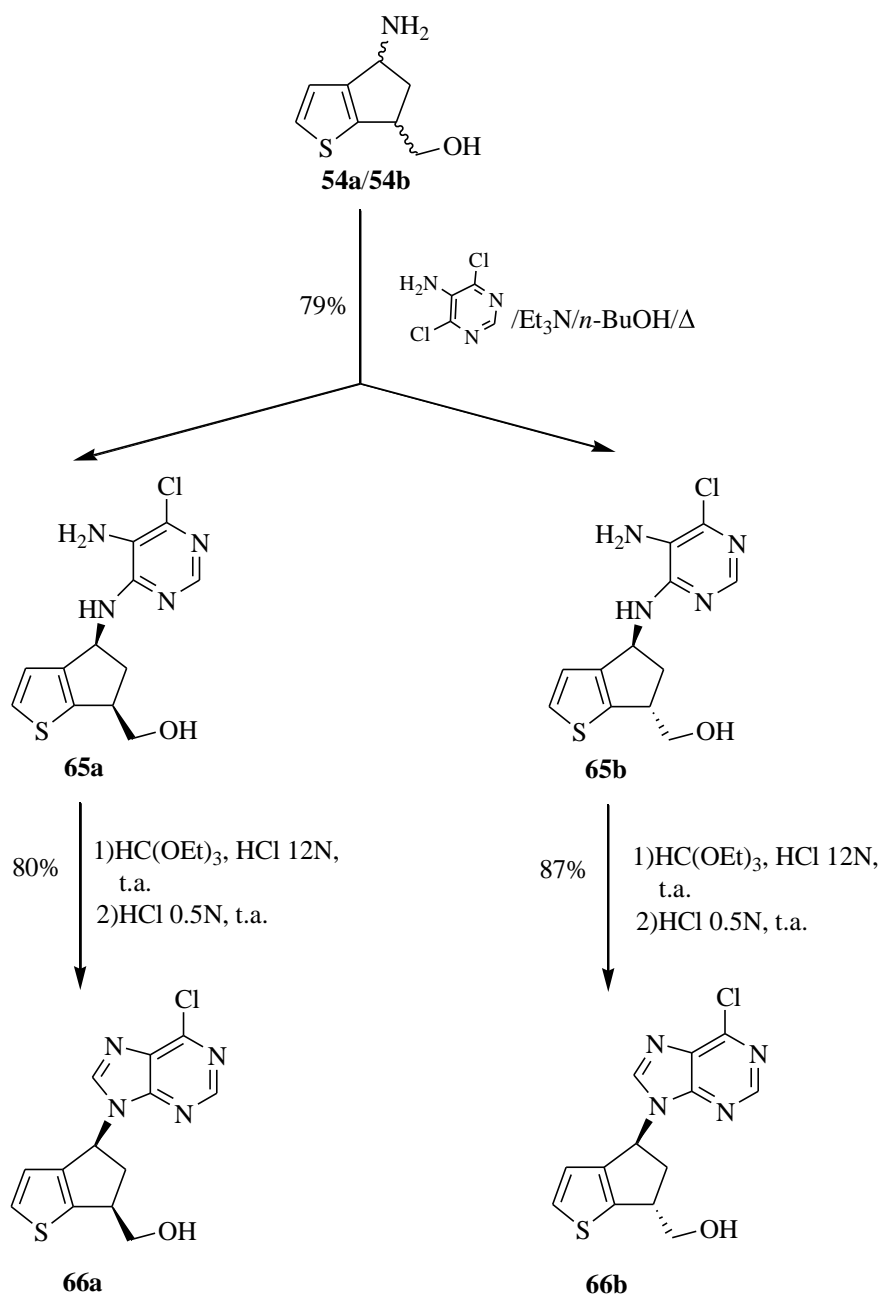
Resultados propios:

La síntesis de bases púricas se llevó a cabo sobre el grupo amino primario de los aminoalcoholes isómeros **54a** y **54b**, según el procedimiento sintético que se indica en el esquema 49. La mezcla de aminoalcoholes (\pm)-*cis* y (\pm)-*trans*-(4-amino-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[b]tiofen-6-il)metanol (**54a/54b**) se trató con 5-amino-4,6-dicloropirimidina y se obtuvo la mezcla de isómeros *cis/trans* del producto de sustitución (**65a/65b**) con un rendimiento del 79%. En este punto se abordó la separación de los isómeros *cis/trans*, para ello se sometió el bruto de reacción a cromatografía en columna sobre gel de sílice con Cl₃CH/MeOH 40/1 como eluyente, aislando en primer lugar (\pm)-**65a** (41%) y posteriormente (\pm)-**65b** (36%).

Para completar el sistema de purina, se construyó el anillo de imidazol al hacer reaccionar tanto **65a** como **65b** con ortoformiato de trietilo en medio ácido a temperatura ambiente. Se obtuvieron las correspondientes 6-cloropurinas **66a** y **66b** con rendimientos de 80% y 87%, respectivamente.

²³⁹ Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1973**, 62, 858.

²⁴⁰ Vince, R.; Daluge, S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 531.



Esquema 49

B. Síntesis de 5'-nor-heterocarbannucleósidos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno.

Resultados propios:

Para la preparación de los derivados púricos de la serie 5'-nor se utilizó el procedimiento sintético descrito anteriormente (esquema 49). Sin embargo, al tratar el aminoalcohol **55b** con la 5-amino-4,6-dicloropirimidina en *n*-butanol como disolvente, se obtuvieron ambos derivados *cis/trans* (**115a** y **115b**), como resultado de la sustitución nucleófila por una molécula de disolvente del grupo hidroxilo secundario de tipo bencílico. Ambos compuestos fueron caracterizados en base a sus datos espectroscópicos (¹H-RMN) y la estructura de **115a** fue corroborada por difracción de Rayos X de un monocristal obtenido (Figura 4).

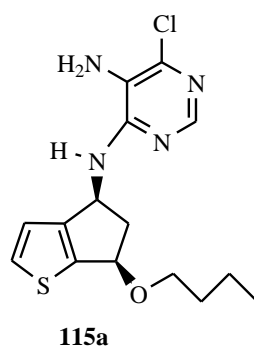
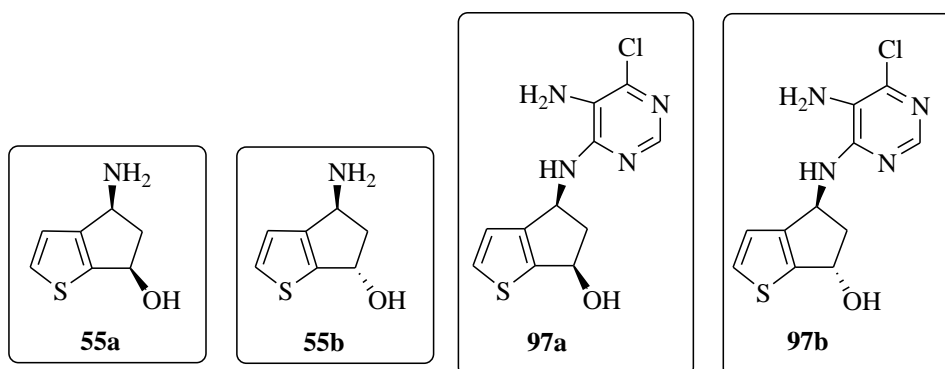
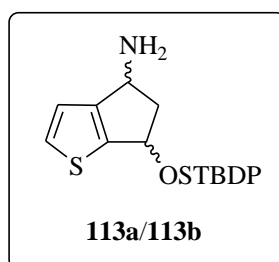


Figura4: Diagrama ORTEP de **115a**.

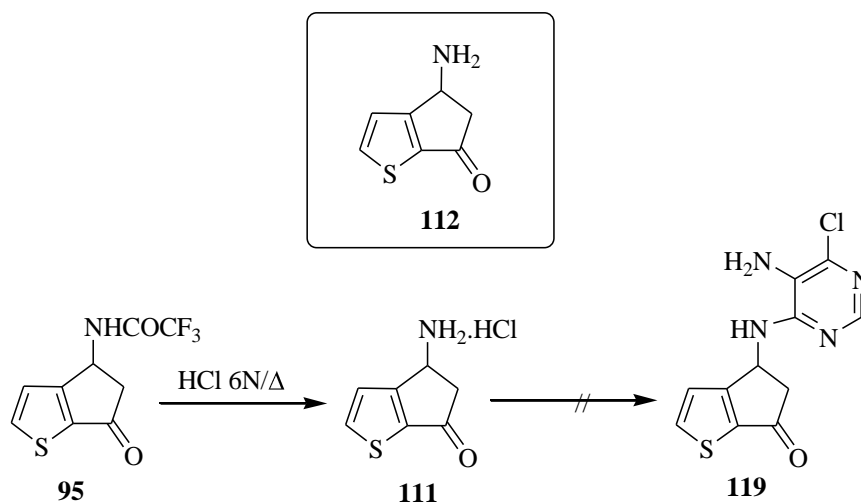


Para eliminar este inconveniente, se recurrió a la utilización de dioxano como disolvente. Y así, cuando se sometió a la mezcla de aminoalcoholes **55a/55b** a las condiciones descritas, se obtuvo otra mezcla *cis/trans* que fue identificada (^1H -RMN), constituida por los isómeros **97a** y **97b** esperados con un rendimiento del 30%. Ambos isómeros se separaron eficientemente por cromatografía en columna, aislándose en primer lugar **97a** (10%) y a continuación **97b** (20%).

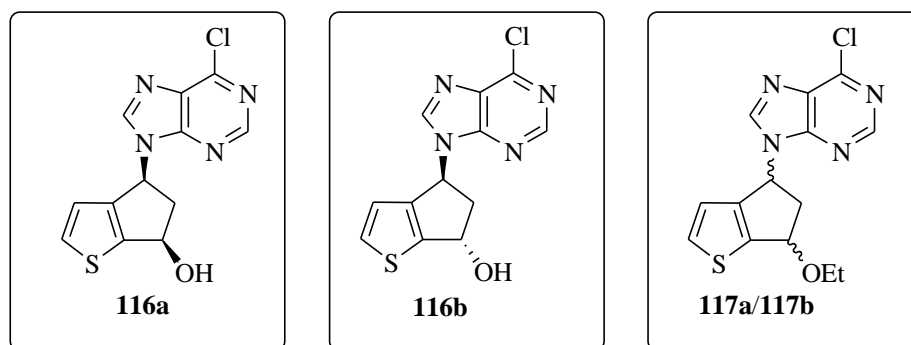
Se llevaron a cabo otros ensayos tratando de aumentar el rendimiento de esta reacción. Por ejemplo, cuando se intentó a partir de la mezcla *cis/trans* de los derivados sililados **113a/113b** (el grupo alcohol se protege en forma de su *tert*-butildifenil silil derivado para que no interfiera) con $\text{Et}_3\text{N}/n\text{-BuOH}/\Delta$, los resultados fueron negativos. Parte del material de partida, sin embargo, se aisló sin el grupo protector.



Por otra parte, aun cuando la aminocetona **112** no es muy estable, su clorhidrato **111** se ha podido obtener por hidrólisis ácida de la trifluoroacetamida **95**. Cuando se hizo reaccionar **111** en *n*-BuOH/ Et_3N y en las condiciones descritas, intentar la síntesis de la pirimidina sustituida **119**, no se observó reacción alguna.



Para el cierre del anillo de imidazol se hizo reaccionar **97a** con ortoformiato de trietilo en las condiciones habituales. Después de someter el bruto de reacción a cromatografía en columna se pudo comprobar la epimerización del material de partida, ya que se aislaron tanto la 6-cloropurina esperada **116a** como su isómero **116b** con un rendimiento global del 23%. De otro grupo de fracciones también se aislaron e identificaron los derivados etoxilados en posición 6 del carbociclo **117a/117b**.

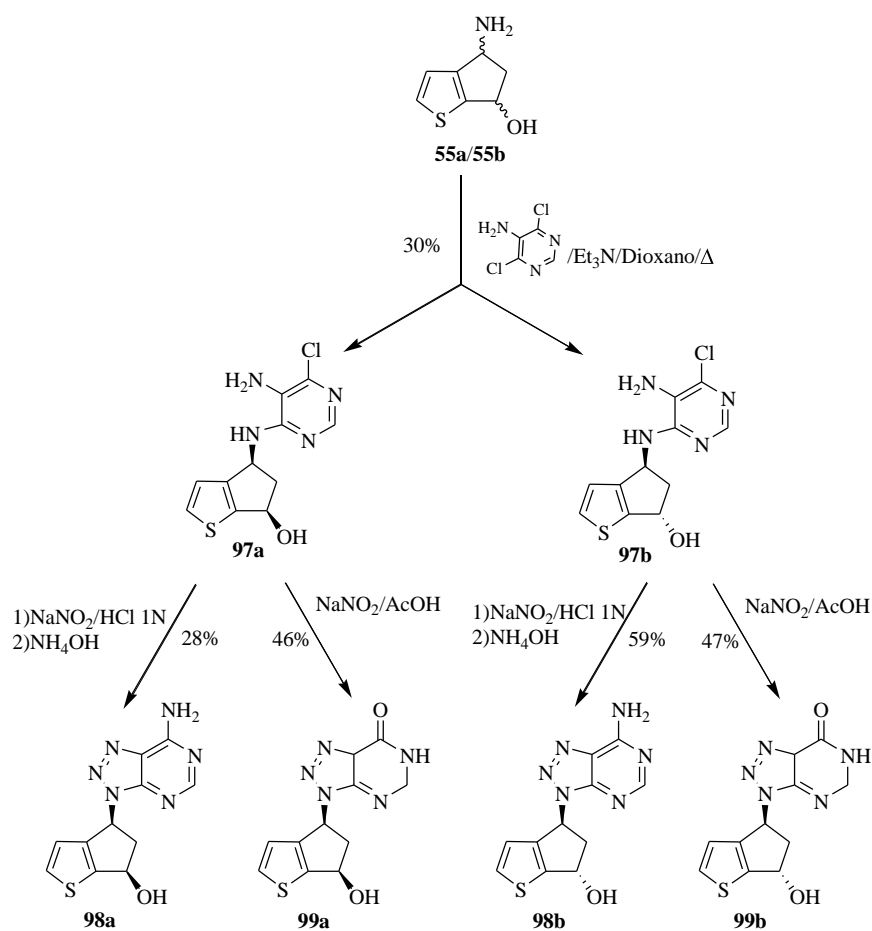


En otros ensayos realizados también se observó que al aumentar el tiempo de reacción únicamente se formaba la mezcla de isómeros del derivado etoxilado.

A partir de los derivados pirimidínicos **97a** y **97b** anteriormente obtenidos se sintetizaron los derivados 8-azapurínicos sin mayor dificultad, aplicando la

metodología habitual (ver apartado 3.3.3). Según se refleja en el esquema 50, se procedió en primer lugar, a diazotar **97a** con NaNO_2 y HCl a 0°C , y después se calentó el intermediario resultante a reflujo con NH_4OH durante 16 horas; tras fraccionamiento por cromatografía en columna el producto bruto de reacción se aisló la 8-azaadenina **98a** con un 28% de rendimiento; también se aisló de un grupo de fracciones posterior su isómero **98b** (epimerización del material de partida en el medio de reacción) con un 15% de rendimiento. Por otra parte, al tratar **97a** con NaNO_2 y $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente, se obtuvo la 8-azahipoxantina **99a** con un 46% de rendimiento.

Cuando a los mismos tratamientos se sometió el derivado pirimidínico **97b**, se obtuvieron los correspondientes isómeros *trans* de la 8-azaadenosina (**98b**) y de la 8-azahipoxantina (**99b**), con un 59% y 47% de rendimiento, respectivamente, no observándose en estos casos que se produjese epimerización en el transcurso de la reacción.



Esquema 50

3.4.11.1.1. Reacción de Sustitución Nucleófila Aromática. Síntesis de derivados de 6-amino, 6-oxo y 6-cicloalquilaminopurínilcarbonucleósidos.

Antecedentes:

Dentro del importante grupo de agentes antineoplásicos y antileucémicos constituido por las bases púricas y sus derivados,²⁴¹ son numerosos y variados los ejemplos de nucleósidos de tipo aza y desazapurínicos con actividad citostática.^{242,243}

La mayoría de estas modificaciones han mantenido, en la posición 6 de la base, el grupo oxo o amino, el cual es esencial para la formación de los enlaces de hidrógeno responsables de las interacciones con diferentes enzimas claves en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Sin embargo esta actividad citostática fue también observada en diferentes arabinósidos derivados de 6-metoxipurina²⁴⁴ y en ciertos 6-alquilderivados de mercaptopurinas.²⁴⁵ De ahí que la presencia de sustituyentes, de diferente naturaleza, en posición 6 de las purinas ejerza una amplia influencia en los niveles de actividad citostática.²⁴⁶ Entre los procedimientos sintéticos que permiten el desarrollo de derivados púricos 6-sustituídos está el empleo de la *Reacción de Sustitución Nucleófila Aromática* (S_NAr).

La sustitución nucleófila sobre la posición 6-halogenada del anillo de purina transcurre mediante un mecanismo de adición-eliminación, produciéndose inicialmente un proceso de adición del nucleófilo sobre el átomo de carbono que soporta el átomo de cloro, a lo que sigue la eliminación del mismo (grupo saliente) en un segundo paso, completándose así la sustitución.²⁴⁷

²⁴¹ Robins, R. K.; Revankar, G. R. *Med. Res. Rev.* **1985**, *5*, 273.

²⁴² Revankar, G. R.; Robins, R. K. *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Vol. 2. Townsend, L. B., Ed.; Plenum Press, New York/London, 200 (**1988**).

²⁴³ Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Vittori, S.; Bordoni, T.; Geroni, C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1686.

²⁴⁴ Lambe, C. U.; Averett, D. R.; Paff, M. T.; Reardon, J. E.; Wilson, J. G.; Krenitsky, T. A. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 3352.

²⁴⁵ Gibboney, D. S.; French, B. T.; Patrick, D. E.; Trewyn, R. W. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1989**, *25*, 189.

²⁴⁶ Ishiguro, K.; Taira, S.; Sasaki, T.; Nariuchi, H. *J. Immunol. Methods* **1988**, *108*, 39.

²⁴⁷ Bernasconi, C. F. in *MTP Int. Rev. Sci., Organic Series One*, Vol. 3, H. Zollinger (ed), Butterworths, London (**1973**).

Derivados de tipo 6-oxo, 6-tio y 6-aminopurinilnucleósidos se pueden obtener mediante la S_NAr de los átomos de halógeno en posición 6 de los nucleósidos púricos. Es conocido que el orden de reactividad para reacciones de S_NAr sobre compuestos de tipo 1-halo-2,4-dinitrobenceno es $F > Cl > Br \geq I$. Sin embargo, este orden de reactividad se ha visto alterado en derivados de tipo 6-halopurinas. Así Véliz y Beal²⁴⁸ han descrito que los 6-bromopurinilnucleósidos son más reactivos que los correspondientes 6-cloropurinilnucleósidos en reacciones de S_NAr con nucleófilos débiles de tipo arilaminas. Recientemente, Robins y cols.,²⁴⁹ describieron que los 6-iodopurinilnucleósidos fueron más reactivos que sus correspondientes análogos clorados en reacciones de S_NAr con anilina.

La reactividad puede verse afectada por el tipo de disolvente empleado en la reacción, Véliz y Beal²⁴⁸ describieron que diferentes 6-bromopurinilnucleósidos reaccionaron sin dificultad con aminas aromáticas empleando metanol como disolvente de la reacción, a diferencia de la escasa reactividad mostrada con acetonitrilo como disolvente. Se ha descrito que la adición de TFA (2 equiv) aumenta la reactividad de los derivados halogenados frente a las reacciones de S_NAr con anilina logrando que el tiempo de reacción disminuya y que exista un cambio en el orden de reactividad, siendo $I > Br > Cl > F$, sin medio ácido, y $F > I > Br > Cl$ en presencia de TFA.²⁵⁰

Resultados propios:

La funcionalización de la posición 6 de la purina con grupos oxo, amino y alquilamino se realizó por tratamiento de **66a** y **66b** con el correspondiente nucleófilo. De esta forma la reacción tanto de **66a** como de **66b** con NaOH en MeOH condujo a los derivados de hipoxantina **69a** y **69b** con rendimientos del 59% en el caso del isómero *cis* y del 52% en el isómero *trans*. La configuración relativa del heterocarbannucleósido **69b** se confirmó por análisis cristalográfico de Rayos X de un monocristal suyo obtenido por recristalización de AcOEt/MeOH 9/1 (Figura 5). De forma análoga la sustitución del átomo de cloro empleando

²⁴⁸ Véliz, E. A.; Beal, P. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8592.

²⁴⁹ Liu, J.; Janeba, Z.; Robins, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2917.

²⁵⁰ Jiangqiong, L.; Robins, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5962.

NH₄OH ó ciclopropilamina, como agentes nucleófilos, condujeron a los derivados de adenina **67a-b** o de *N*7-ciclopropiladenina **68a-b**, respectivamente, con rendimientos que van del 72% al 98%. (Esquema 51)

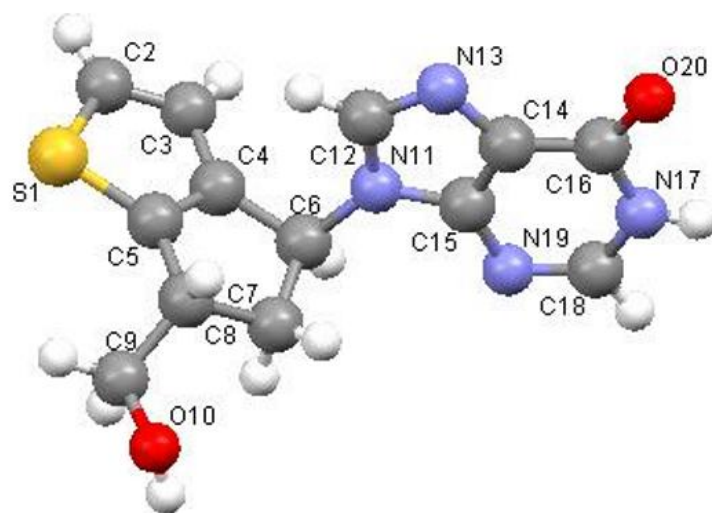
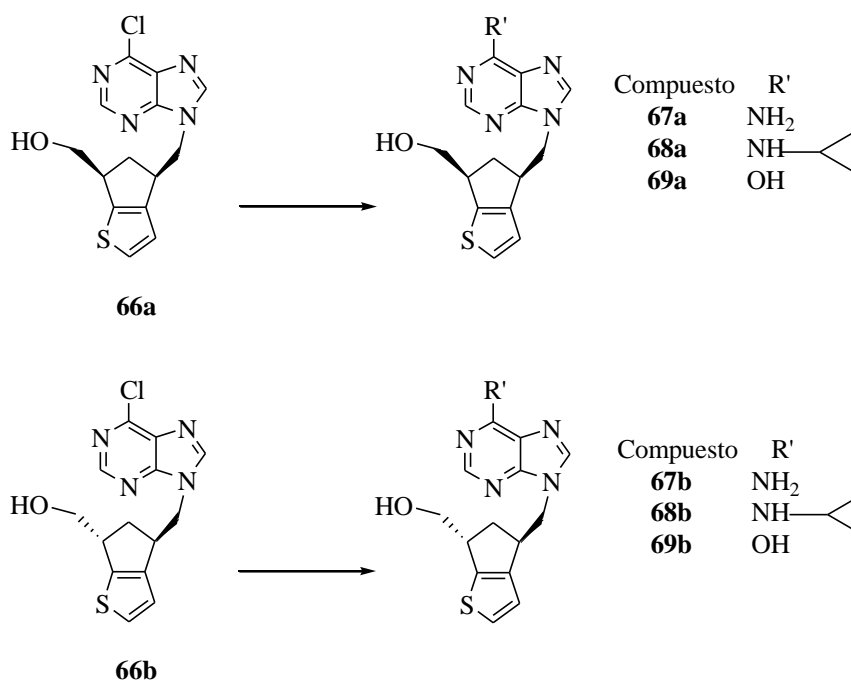


Figura 5: Diagrama ORTEP de **69b**.



Esquema 51

3.4.11.1.2. Reacción de Suzuki-Miyaura. Formación de derivados de 6-arylpurinas.

Antecedentes:

Como hemos comentado en el apartado 3.4.11.1.1 la mayoría de las modificaciones realizadas sobre las bases púricas y sus nucleósidos para mejorar sus actividades antineoplásicas y antileucémicas han mantenido, en la posición 6 de la base, el grupo oxo o amino. Sin embargo, la actividad citostática también fue observada en compuestos con grupos arilo en dicha posición de la base de nucleósidos sintéticos,²⁴⁶ conduciendo a su aplicación en diferentes terapias anticancerígenas.²⁵¹ En concreto, diversos ribonucleósidos derivados de 6-

²⁴⁶ Ishiguro, K.; Taira, S.; Sasaki, T.; Nariuchi, H. *J. Immunol. Methods* **1988**, *108*, 39.

²⁵¹ Parker, W. B.; King, S. A.; Allan, P. W.; Bennett, L. L. (Jr); Secrist, J. A. *Hum. Gene Ther.* **1997**, *8*, 1637.

arilpurinas poseen una significativa actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares.²⁵²

Se puede recurrir a diferentes procedimientos para obtener este tipo de compuestos. Así, por ejemplo, se ha descrito el empleo de reacciones fotoquímicas radicalarias entre derivados de adenina y diversos compuestos aromáticos.²⁵³ Sin embargo, este método es muy poco selectivo y, para el caso de anillos bencénicos sustituidos, conduce a mezclas de derivados *orto*, *meta* y *para* de difícil separación.

Una posibilidad muy explorada en los últimos años consiste en la aplicación de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales para la obtención de este tipo de purinas 6-sustituidas.²⁵⁴ Así, para la preparación de derivados de tipo 6-aril o 6-alquilpurina se han utilizado reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio como la *Reacción de Suzuki-Miyaura*.

Reacción de Suzuki-Miyaura:

Los complejos de paladio (0) son nucleófilos fuertes y bases fuertes y son normalmente utilizados para catalizar reacciones con halogenuros orgánicos, acetatos y triflatos. Las reacciones catalizadas por paladio que permiten el acoplamiento entre un derivado organoborano (ácido borónico o éster de un ácido borónico) y un electrófilo orgánico (halogenuro orgánico o triflato) son denominadas *Reacciones de Acoplamientos de Suzuki* o *Acoplamientos Suzuki-Miyaura*²⁵⁵ y permiten la formación de enlaces C-C.

La metodología de los acoplamientos de Suzuki ha sido aplicada a la síntesis de muchos compuestos orgánicos,²⁵⁶ especialmente en la preparación de productos naturales complejos, de heterociclos y en química supramolecular. Principalmente se emplea en la obtención de biarilos^{252,257} y en el acoplamiento de haluros o

²⁵² Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvořáková, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1817.

²⁵³ (a) Nair, V.; Richardson, S. G.; Goffman, R. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4520. (b) Nair, V.; Young, D. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*(23), 4340.

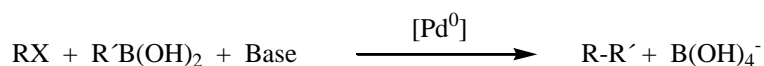
²⁵⁴ Agrofolio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875.

²⁵⁵ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

²⁵⁶ Mallaron, J. L.; Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*; Academia Press, San Diego, (1997).

²⁵⁷ Sambasivarao, K.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.

triflatos de alqueno o arilo con ácidos alquil, alqueno y arilborónicos. (Esquema 52)



Esquema 52

La reacción no se ve afectada por la presencia de agua, es compatible con una amplia diversidad de grupos funcionales y transcurre generalmente con regio y estereoselectividad.²⁵⁸

Un ejemplo de síntesis de derivados de biarilos utilizando los ácidos arilborónicos fue publicado en 1981.²⁵⁹ La combinación de catalizadores de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ y una disolución de carbonato sódico en dimetoxietano funciona bien en la mayoría de los casos.^{260,261} Otras bases como trietilamina, bicarbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de talio y fosfato potásico también se suelen emplear. La reacción puede llevarse a cabo en condiciones homogéneas (carbonato sódico en dimetoxietano-agua) o bien en condiciones heterogéneas (carbonato potásico en tolueno). Generalmente las primeras son más rápidas, aunque las condiciones heterogéneas permiten llevar a cabo acoplamientos con reactivos sensibles a bases.²⁶²

Aunque los efectos estéricos de los haluros de arilo constituyen el factor principal que condiciona la formación de biarilos sustituidos, cuando se emplean ácidos borónicos con sustituyentes en posición *orto*, los rendimientos suelen ser bajos. En estos casos, para evitar dicha falta de reactividad, se emplean bases fuertes, como hidróxido sódico acuoso o hidróxido bórico en benceno o

²⁵⁸ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

²⁵⁹ Miyaura, N.; Yanagi, A.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

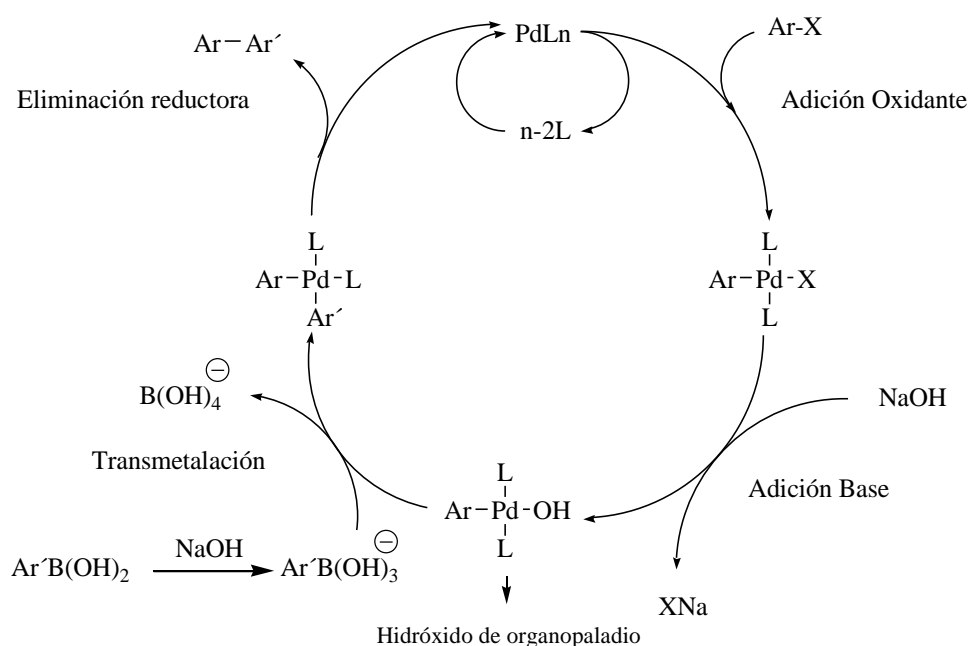
²⁶⁰ Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K. *Chem. Scr.* **1984**, *23(3)*, 120.

²⁶¹ Alo, A. B. I.; Kandil, P. A.; Patil, M. J.; Sharp, M. A.; Siddiqui, V.; Snieckus, P. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3763.

²⁶² Shieh, W. C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 379.

dimetoxietano.²⁶³ Las bases débiles funcionan mejor en acoplamientos con derivados borónicos sin impedimentos estéricos.

Suzuki ha propuesto un ciclo catalítico para el acoplamiento de organoboranos y electrófilos orgánicos.²⁵⁵ Este ciclo conlleva, inicialmente la adición oxidante de los haluros orgánicos al complejo de paladio (0) para formar organopaladio (**Ar-Pd-X**). Este paso es seguido de un desplazamiento del ión haluro de Ar-Pd-X por especies básicas para dar un alcóxido de organopaladio (**Ar-Pd-OR**) o hidróxido de organopaladio (**Ar-Pd-OH**), dependiendo de la base usada. Estos alcóxidos e hidróxidos de organopaladio, al parecer, son más reactivos que el haluro de organopaladio. Posteriormente continúa un proceso de transmetalación para dar el complejo de di-organopaladio (**Ar-Pd-Ar'**) que mediante una eliminación reductora (este proceso no es más que el contrario de la adición oxidante), permite la formación de un enlace carbono-carbono, en este caso el derivado de biarilo, y la regeneración del catalizador. (Esquema 53).



Esquema 53

²⁵⁵ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

²⁶³ (a) Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 3, 207. (b) Guillier, F.; Nivoliers, F.; Godard, A.; Marsais, G.; Guéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6489.

Como se muestra en el esquema, para que transcurra el ciclo catalítico son necesarios dos equivalentes de base. Un equivalente es utilizado en la formación del boronato, lo cual es consecuente con el hecho de que los ácidos borónicos actúan como ácidos de Lewis.²⁶⁴ El segundo equivalente de base es consumido para formar el hidróxido de organopaladio. Obviamente, el hidróxido de organopaladio debería ser más reactivo que el haluro de organopaladio, dado que el enlace Pd-O es más polar que el enlace Pd-Br. Como consecuencia de la mayor electrofilia del hidróxido de organopaladio, la reacción de transmetalación se ve facilitada.²⁶⁵

Así, esta reacción ha sido usada frecuentemente en el campo de la química de nucleósidos,²⁵⁴ concretamente en lo que se refiere a la introducción de modificaciones sobre la base heterocíclica. En este contexto, Robins y cols.,²⁴⁹ han reportado recientemente un método para la conversión de derivados de 6-cloropurina en los correspondientes 6-yodo derivados mediante una reacción de Finkelstein (intercambio de halógeno) modificada. Asimismo, los autores afirman que dicha conversión aumenta la reactividad del derivado halogenado de purina en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd.

Recientemente, Hocek²⁶⁶ describió el uso de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura de 6-halopurinas con ácidos borónicos y lo aplicó, con éxito, a la síntesis de bases tipo 6-arilpurinas y análogos de nucleósidos acíclicos,²⁶⁷ los cuales presentaron una significativa actividad antineoplásica.

Resultados propios:

Basándonos en los antecedentes químicos y biológicos descritos hemos preparado los 6-arilpurinilcarbanucleósidos **70a** y **70b**. Así, por tratamiento de **66a** con ácido fenilborónico bajo las condiciones Suzuki²⁵⁵ [K_2CO_3 como base, $Pd(PPh_3)_4$, como catalizador y tolueno como disolvente] hemos obtenido el correspondiente 6-arilpurinil derivado **70a** con un rendimiento del 61%. Aplicando

²⁴⁹ Liu, J.; Janeba, Z.; Robins, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2917.

²⁵⁴ Agrofolio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875.

²⁵⁵ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

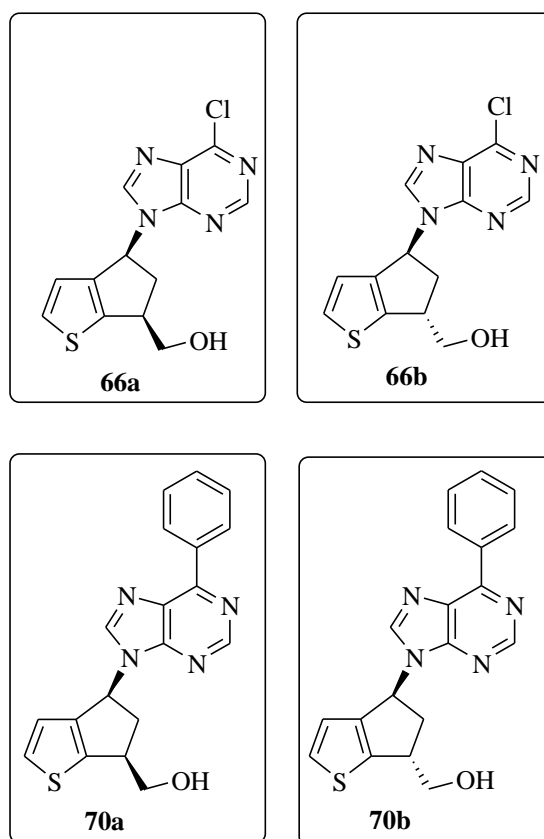
²⁶⁴ Lorand, J. P.; Edwards, J. O. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 769.

²⁶⁵ Martin, A. R.; Yang, Y. *Acta Chem. Scandinavica* **1993**, *47*, 221.

²⁶⁶ Havelková, M.; Dvorak, D.; Hocek, M. *Synthesis* **2001**, 1704.

²⁶⁷ Cesnek, M.; Hocek, M.; Holý, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 1357.

el mismo procedimiento al isómero *trans* (**66b**) nos permitió obtener el derivado 6-*trans*-arilpurinil (**70b**) con un 77% de rendimiento. Con el fin de incrementar el rendimiento de estas reacciones de acoplamiento se realizaron ensayos utilizando fosfato potásico como base (método de Buchwald y col. para sustratos heterocíclicos²⁶⁸) pero no se mejoraron los resultados anteriores.



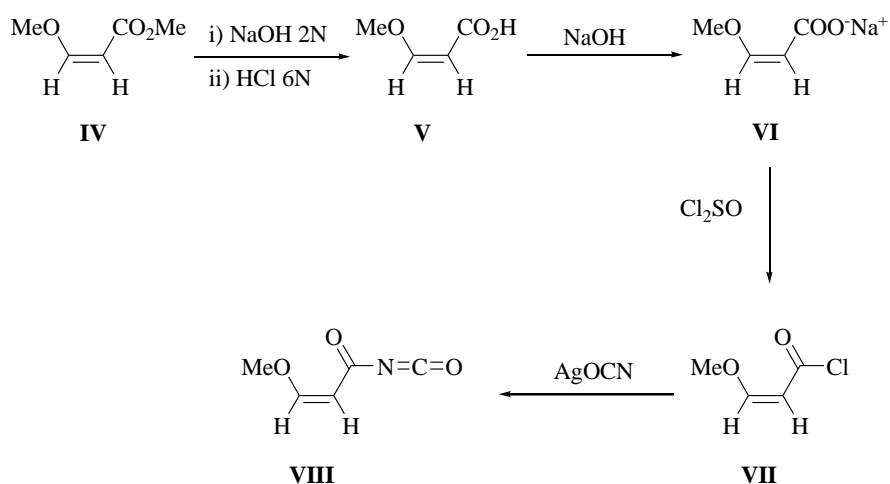
²⁶⁸ Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.

3.4.11.2. Carbanucleósidos derivados de pirimidina y análogos.

Antecedentes:

Un método sencillo para obtener análogos de uridina y derivados sustituidos en la posición 1 del resto de uracilo, consiste en aplicar la metodología de síntesis de pirimidinas de Shaw y col.^{269,270} a los aminoalcoholes precursores.

Con ocasión de las primeras síntesis de carbanucleósidos derivados de timidina²⁷¹ o de uracilo²⁷² quedó comprobado que la presencia de grupos hidroxilo libres no era obstáculo para la reacción selectiva de los reactivos isocianatos de acrilóilo con aminoalcoholes, siempre que la reacción tuviera lugar en DMF a baja temperatura.



Esquema 54

La realización de todo este proceso descansa en la asequibilidad del sensible isocianato **VIII**, el cual debe ser obtenido inmediatamente antes de su utilización a partir de cianato de plata y del correspondiente cloruro de β-alcoxiacrilóilo, **VII**, el

²⁶⁹ Shaw, G.; Warrenner, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 153.

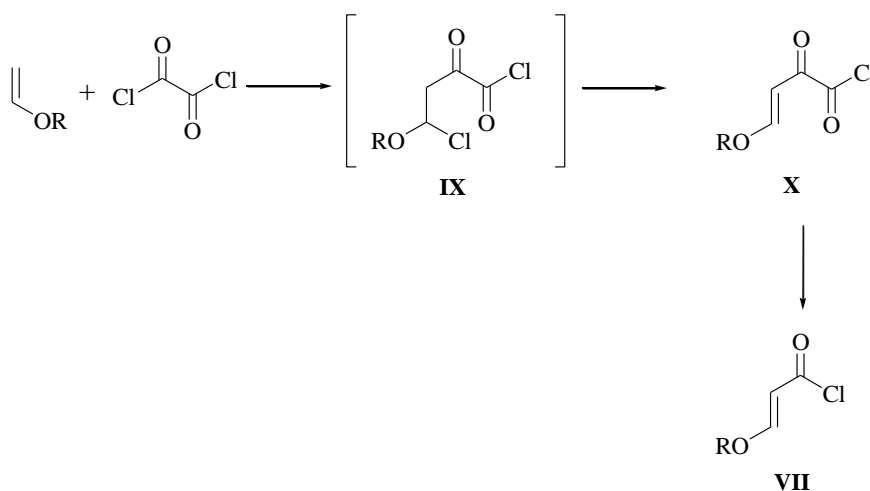
²⁷⁰ Shaw, G.; Warrenner, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 157.

²⁷¹ Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 1015.

²⁷² Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A.; Thorpe, M. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 383.

cual, por la vía clásica, necesitaba de un proceso preparativo un tanto laborioso (Esquema 54).

Sin embargo, recientemente Tietze y cols.²⁷³ han puesto a punto un método alternativo, mucho más eficaz y económico para la preparación de cloruros de tipo **VII**. La adición nucleófila de alquil o aril vinil éteres al cloruro de oxalilo según el proceso de Effenberger,²⁷⁴ conduce a temperatura ambiente vía **IX**, a un cloruro de un α -cetoácido, **X**, que se descarbonila suavemente por calefacción a temperaturas cercanas a 100°C para generar los cloruros de (*E*)-3-alcoxi y (*E*)-3-fenoxiacrilóilo. De esta manera, basta someter directamente **X** sin purificar a un proceso de destilación para obtener los cloruros de ácido **VII** puros (Esquema 55).



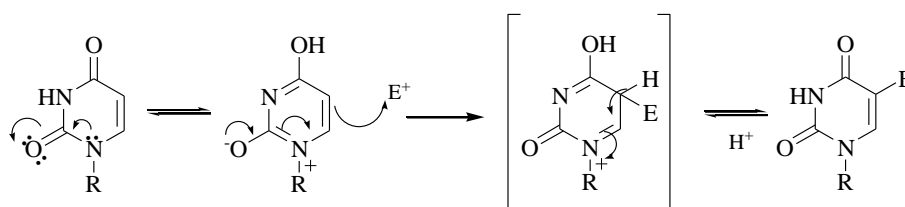
Esquema 55

Por otra parte, la sustitución electrófila en el anillo de uracilo suele tener lugar en la posición C-5. La reactividad se ve mermada por los átomos de nitrógeno de las posiciones 1 y 3. Sin embargo, la presencia de sustituyentes electrodonadores en posición 2 ó 4 provoca un incremento de la densidad electrónica en C-5 y

²⁷³ Tietze, L. F.; Schneider, C.; Pretor, M. *Synthesis*, **1993**, 1079.

²⁷⁴ Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 450.

potencia la reactividad del anillo frente a reactivos electrófilos, lo cual explica la facilidad de la halogenación en C-5 de los análogos de uridina. (Esquema 56)



Esquema 56

Existen numerosos métodos de halogenación de derivados pirimidínicos que difieren en función del halógeno a introducir.

Para la preparación de los 5-clorouracilo derivados, los métodos más habituales consisten en utilizar cloro elemental en ácido acético,²⁷⁵ *N*-clorosuccinimida en ácido acético²⁷⁶ o cloroformo.²⁷⁷ Se han descrito también otros procedimientos utilizando otros reactivos como por ejemplo ácido *m*-cloroperbenzoico y cloruro de hidrógeno²⁷⁸ o dicloruro de yodobenceno en ácido acético.²⁷⁹

Respecto a la bromación se ha utilizado bromo en ácido acético,²⁸⁰ *N*-bromosuccinimida en ácido acético,²⁷⁶ en DMF²⁸¹ o en cloroformo.²⁷⁷

Por último para la yodación los métodos habituales son yodo/ácido nítrico en dioxano,²⁸² *N*-yodosuccinimida en ácido acético²⁷⁶ o cloruro de yodo en CH₂Cl₂.²⁷⁹

²⁷⁵ Visser, D. W.; Fritsch, D. M.; Huang, B. *Biochem. Pharmacol.* **1960**, *5*, 157.

²⁷⁶ Awano, H.; Shuto, S.; Baba, M.; Kira, T.; Shigeta, S.; Matsuda, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 367.

²⁷⁷ Nishiwaki, T. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2401.

²⁷⁸ Ryu, E. K.; MacCoss, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2819.

²⁷⁹ Robins, J. M.; Barr, P. J.; Giziewick, J. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 554.

²⁸⁰ Lin, T.; Chen, M. S.; McLaren, C.; Gao, Y.; Ghazzouli, I.; Prusoff, H. W. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 440.

²⁸¹ Srivastava, P. C.; Nagpal, K. L. *Experientia* **1970**, *26*, 220.

²⁸² Prusoff, W. H.; Colmes, W. L.; Welch, A. D. *Cancer Res.* **1953**, *13*, 221.

Los 5-halo derivados de 1-alkiluracilos, ya tienen interés por sí mismos en base a su potencial actividad biológica,²⁸³ o como intermediarios sintéticos para la consecución de por ejemplo los 5-bromovinil derivados.²⁸⁴

Resultados propios:

En nuestro caso se preparó el isocianato de 3-etoxiacrililoílo en benceno anhidro, a partir del correspondiente cloruro de ácido obtenido según las directrices de Tietze y cols.²⁷³ Por posterior reacción del mismo con la mezcla de aminoalcoholes **54a/54b** se obtuvo un sólido beis donde no se detectaron las ureas esperadas **71**. Sin embargo, si se identificó (¹H-RMN) una mezcla de los carbamatos **108a/108b** (89%) (Esquema 57); estos compuestos son los *N*-(3-etoxiacrililoil)carbamatos de *cis/trans*-{4-[3-(3-etoxiacrililoil)ureido]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il}metilo **108a/108b**, producto de la reacción de los aminoalcoholes de partida con 2 moles del isocianato de 3-etoxiacrililoílo. En este caso podemos concluir que contrariamente a lo afirmado por Shealy y cols.,^{271,272} a pesar de haber realizado la reacción en DMF a baja temperatura, la reacción no es quimioselectiva, por lo que además de reaccionar el grupo amino también lo hizo el grupo hidroxilo primario.

La mezcla de isómeros **108** se separó eficientemente por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH. Se aisló en primer lugar el isómero *cis* (**108a**), seguido de fracciones constituidas por mezclas de isómeros y finalmente el isómero *trans* (**108b**).

Aislados e identificados ambos carbamatos por separado, pensamos que podría ocurrir simultáneamente con la ciclación en medio ácido (H₂SO₄) ó básico (NH₄OH en dioxano)²⁸⁵ hidrólisis del grupo carbamato y de esta forma obtendríamos los derivados pirimidínicos deseados **72a** y **72b**.

²⁷¹ Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1015.

²⁷² Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A.; Thorpe, M. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 383.

²⁷³ Tietze, L. F.; Schneider, C.; Pretor, M. *Synthesis*, **1993**, 1079.

²⁸³ Shealy, Y. F.; O'Dell, C. A.; Shannon, W. M.; Annett, G. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 156.

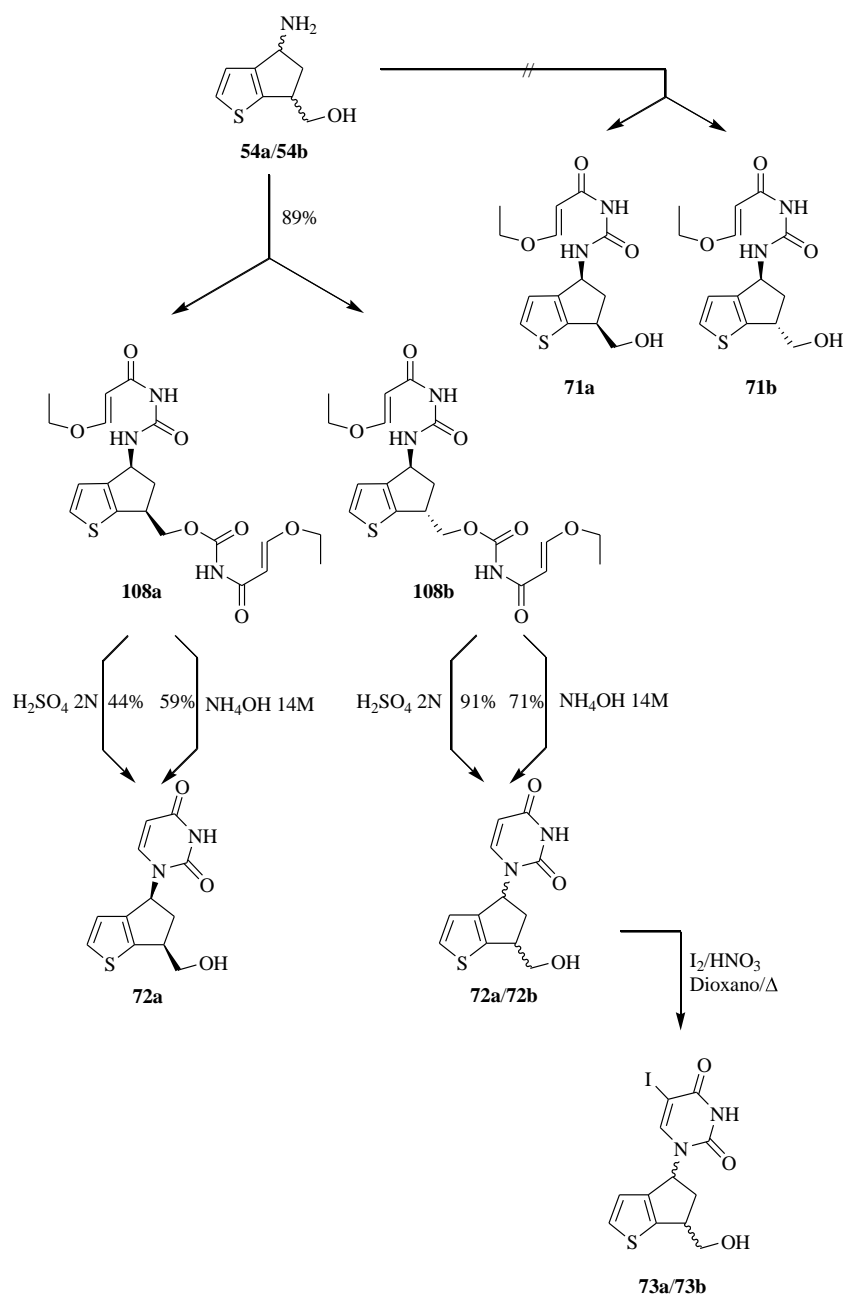
²⁸⁴ Herdewijn, P.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Vanderhoeghe, H. *J. Med. Chem.* **1985**, *32*, 1861.

²⁸⁵ Balzarini, J.; Baumgartner, H.; Bodenteich, M.; De Clercq, E.; Griengl, H. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1861.

Pues bien, cuando el carbamato *cis* (**108a**) se sometió a calefacción en medio básico (NH₄OH en dioxano) se obtuvo el derivado pirimidínico deseado **72a** con un rendimiento del 59%. Sin embargo, cuando el isómero *trans* (**108b**) fue sometido al mismo tratamiento se produjo epimerización en el medio de reacción y se obtuvo la mezcla de isómeros **72a/72b** en proporción 1/1 (¹H-RMN), con un rendimiento del 71%, no consiguiendo la separación cromatográfica de ambos isómeros en este punto. (Esquema 57).

También se efectuó la ciclación por la calefacción en medio ácido (H₂SO₄ en dioxano), se obtuvo de nuevo en el primer caso el isómero ciclado *cis* puro (44%) y mezclas de *cis* y *trans* en el segundo caso, en proporción 1/1 (¹H-RMN) (91%).

El 5-yodo derivado de los análogos pirimidínicos se obtuvo al hacer reaccionar la mezcla *cis/trans*-**72** con I₂ y HNO₃ en dioxano. Se aisló un sólido beis que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como la mezcla *cis/trans* **73a/73b**, en proporción 1/1 (¹H-RMN) (46%), no consiguiendo la separación cromatográfica de ambos isómeros.



Esquema 57

4. QUÍMICA: PARTE EXPERIMENTAL

4. QUÍMICA: PARTE EXPERIMENTAL.

4.1. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA NOMENCLATURA.

Elección de la estructura principal:

1) *Norma general:* Se ha elegido como estructura principal, con las implicaciones inherentes tanto en cuanto a la construcción del nombre como en cuanto a la numeración de la misma y/o de las subestructuras unidas a ella, aquel fragmento estructural donde se encuentre situado el grupo funcional principal, tomando éste como el anterior en el orden de preferencia:

ácido carboxílico > éster > amida > cetona > alcohol > amina

2) *Derivados formales de ácidos con el C en su máximo estado de oxidación:*
Se les ha dado preferencia respecto a los derivados de ácidos carboxílicos:

carbamatos o isocianatos > acetatos

3) *Tratamiento de los sistemas heterocíclicos:* No se ha dado ningún tratamiento especial a los sistemas que contienen una subunidad estructural heterocíclica, por lo que, en cuanto a su nomenclatura, dicha subunidad (pirimidina, purina, 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidina) ha sido considerada funcionalmente como una amina. En consecuencia, el fragmento heterocíclico ha sido nombrado generalmente como sustituyente, por existir en otra parte de la molécula un grupo funcional con preferencia para ser considerado como principal (alcohol). El resultado ha sido el opuesto, en cambio, en aquellas moléculas en las que la forma tautómera admitida como predominante es una purin-6-ona o una 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona, que formalmente son tratadas como compuestos carbonílicos, con lo que automáticamente la subunidad heterocíclica adquiere la categoría de estructura principal.

Los nombres se han construido haciendo uso de signos de inclusión para delimitar subestructuras, en el orden habitual {[()]}, siempre que ha resultado necesario.

4.2. ASPECTOS GENERALES.

a. Los puntos de fusión se determinaron en una platina KOFER THERMOPAN REICHERT y no están corregidos.

b. Todos los compuestos fueron objeto de un estudio rutinario por espectrofotometría de IR, empleando un espectrofotómetro PERKIN-ELMER 1640 FTIR, en película sobre NaCl (líquidos) o en pastillas de KBr (sólidos). Se indican las bandas más intensas y características de cada compuesto expresando su número de onda en cm^{-1} .

c. Los espectros de RMN se registraron en aparatos BRUKER AMX (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C) y BRUKER DMX (500 MHz para ^1H), a temperatura ambiente en CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, $\text{TFA}-d$, $\text{MeOH}-d_4$, o D_2O según los casos y usando la señal del TMS o la del propio disolvente no totalmente deuterado como referencia interna.

Se indican los desplazamientos en ppm (escala δ), correspondientes a señales individuales bien resueltas o al intervalo en el que aparecen cuando corresponden a varias señales y/o a multipletes complejos, seguido de la multiplicidad de la señal (s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete; quint = quintuplete; m = multiplete; dd = doble doblete; ddd = doble doblete de dobletes; dt = doble triplete; dc = doble cuadruplete; s.an = señal ancha; ap = aparente), del número de protones (deducido de la integración), constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz) y de la asignación estructural cuando es clara.

d. Los espectros de masas con sistema de ionización por impacto electrónico (IE) se realizaron en un espectrómetro de masas cuadrupolar HEWLETT-PACKARD 5988A y los de bombardeo con átomos rápidos (BAR) en un espectrómetro MICROMASS AUTOSPEC.

e. Los datos de difracción de Rayos X se recogieron en difractómetros ENRAF NONIUS CAD4 y BRUKER-NONIUS FR591-KAPPA CCD2000 utilizando como tratamiento de datos el programa CAD4-EXPRESS.

f. Los microanálisis se realizaron en un analizador elemental CARLO ERBA, modelo EA 1108.

g. La separación de compuestos por cromatografía en columna (CC) se realizó empleando como adsorbente gel de sílice flash SDS tipo 60 A C.C, tamaño de partícula 35-70 micrones.

h. Para la realización de la cromatografía analítica en capa fina (CCF) se emplearon cromatofolios de gel de sílice TLC 60 F₂₅₄, MERCK, espesor de capa 0.2 mm, utilizando como reveladores luz UV (254-360 nm) y/o ácido fosfomolibdico.

i. En las purificaciones por destilación se utilizó un horno de bolas BUCHI B580.

j. Para las evaporaciones bajo presión reducida se utilizó un rotavapor RESONA 300 conectado a una trompa de agua.

k. Para enfriar a temperaturas entre -60°C y -78°C se empleó un cryocool HAAKE FISONS EK 101.

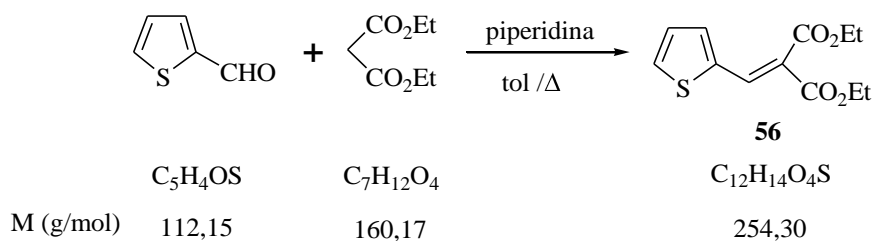
l. Los disolventes utilizados se purificaron siguiendo los procedimientos descritos por Vogel²⁸⁶ y cuando se necesitaron anhidros, se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, bajo atmósfera inerte de argon inmediatamente antes de ser utilizados.

Los agentes desecantes utilizados fueron: Na/benzofenona para THF, Et₂O, hexano, dioxano, benceno y tolueno; presecado con CaO y después Mg/I₂ para el MeOH y EtOH; presecado con CaCl₂ anhidro y Mg/I₂ para el *n*-butanol; KOH para trietilamina y piridina; filtros moleculares para el *t*-BuOH y DMF y P₂O₅ para CH₂Cl₂ y CH₃CN.

²⁸⁶ Vogel, A. I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th edition, Longman Scientific and Technical, London, (1989),395.

4.3. PROCESOS RELACIONADOS CON LA PREPARACIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES 54a Y 54b.

4.3.1. (2-Tienilmetilen)malonato de dietilo (56).



Sobre una mezcla de tiofeno 2-carbaldehído (20g; 0,18 mol), AcOH (5,5 mL), piperidina (5,5 mL) y tolueno (150 mL), se añadió, gota a gota, malonato de dietilo (36,7 g; 0,23 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6,5 h, y el agua formada se eliminó mediante un aparato Dean-Stark. Al comprobar la completa desaparición del aldehído de partida (CCF), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió sobre CH_2Cl_2 (170 mL), lavando la fase orgánica sucesivamente con disolución de $NaHCO_3$ (sat.) (3×150 mL), HCl (3×150 mL) y H_2O (3×150 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y una vez eliminado el disolvente a presión reducida se obtuvo **56** como un líquido viscoso blanquecino (44,8 g; 99%).

Compuesto 56:

IR (película) ν (cm^{-1}): 3105, 2982, 1724 (C=O), 1617, 1465, 1420, 1254, 1203.

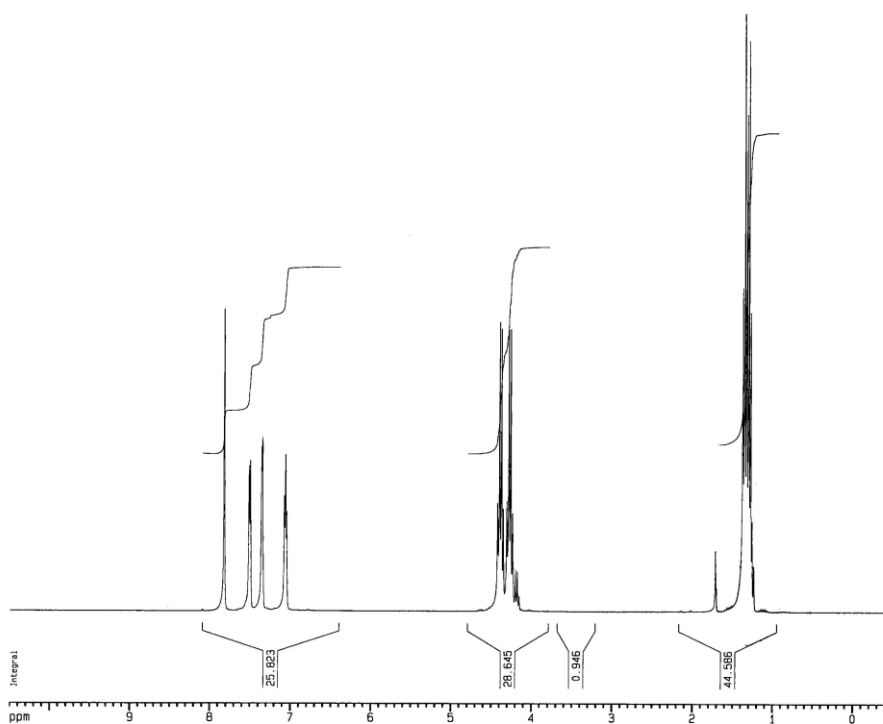
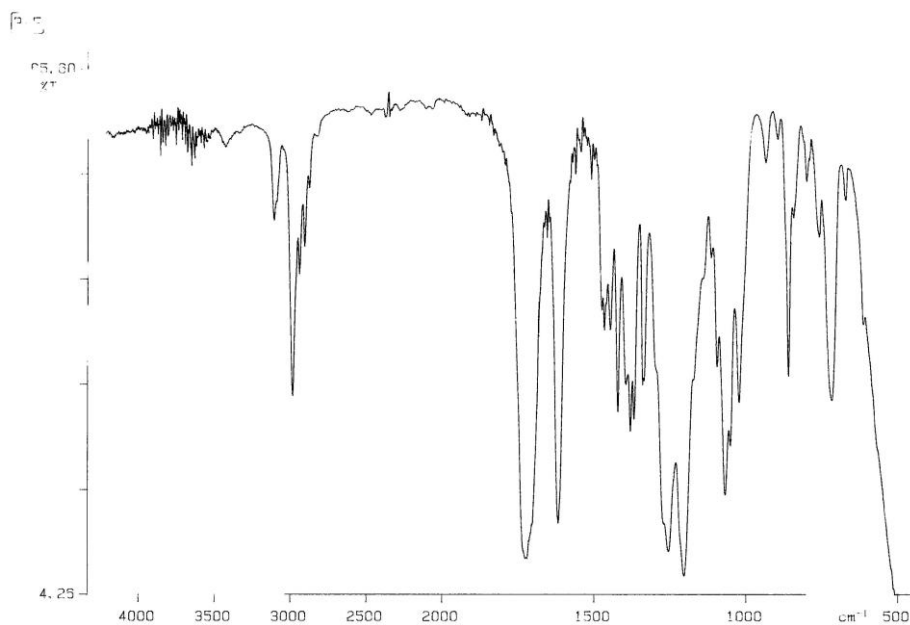
EM (IE), m/z (%): 255 [6, (M+1)⁺], 254 (38, M⁺), 209 [51, (M⁺-OEt)], 182 (9), 164 [46, (M⁺-2×OEt)], 136 [41, (M⁺-C₃H₁₀O₃)], 108 [100, (C₆H₄S)⁺], 82 (11), 69 (29).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (s, 1H, CH=C); 7,51 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 5-H_{tiof}); 7,35 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz, 3-H_{tiof}); 7,06 (t, 1H, $J = 4,3$ Hz, 4-H_{tiof});

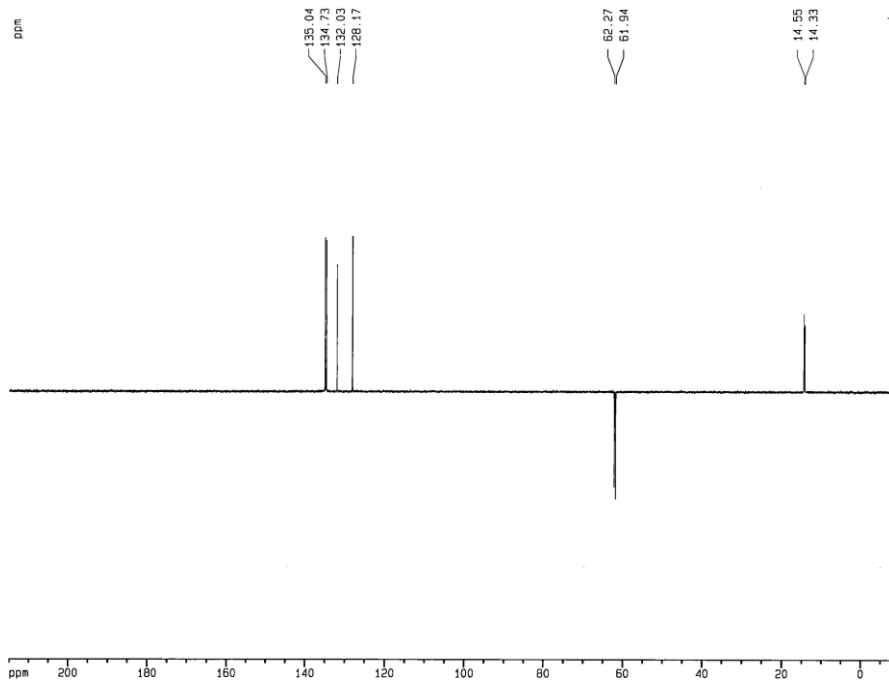
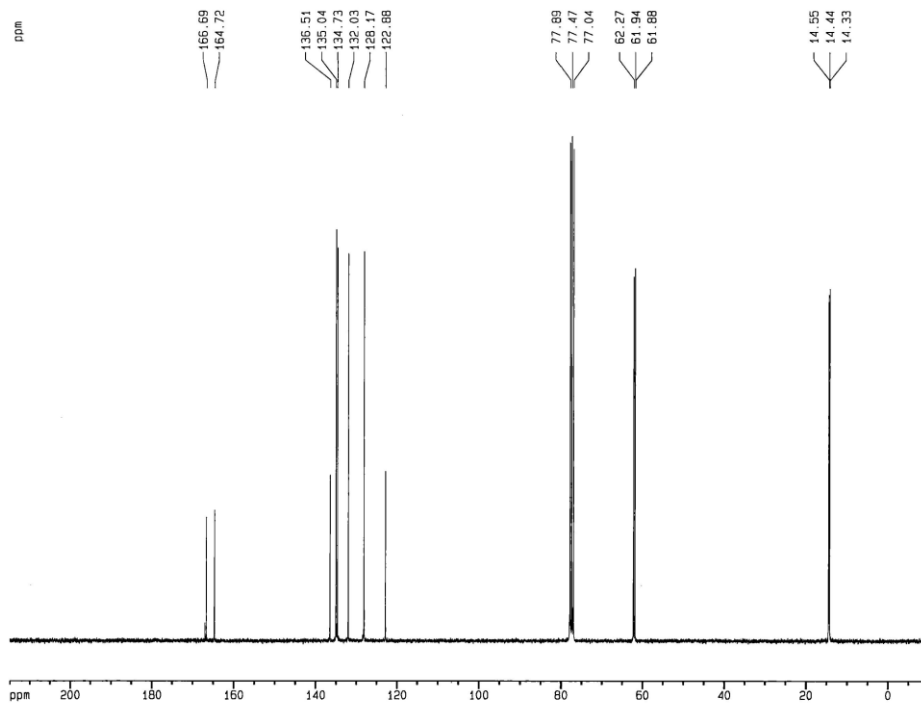
4,39 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 4,28 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$); 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) y DEPT δ (ppm): 166,69 y 164,72 ($2 \times \text{CO}$); 136,51 ($\text{C}_{2\text{tiof}}$); 135,04 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$); 134,73 ($\text{C}_{5\text{tiof}}$); 132,03 y 128,17 ($\text{C}_3 + \text{C}_4$)_{tiof} ; 122,88 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}$); 62,27 y 61,94 ($2 \times \text{CH}_2$); 14,55 y 14,33 ($2 \times \text{CH}_3$).

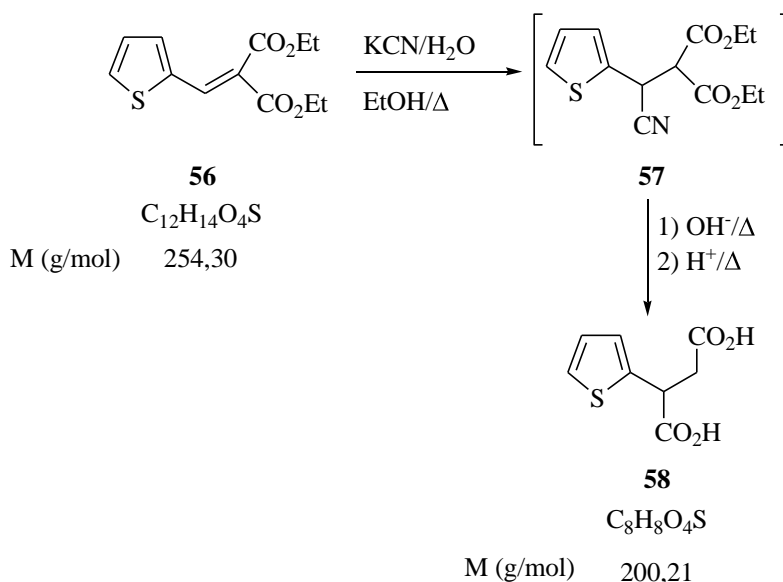
Compuesto 56.



Química: Parte Experimental



4.3.2. Ácido (±)-2-tienilsuccínico (**58**).



Sobre una disolución de (2-tienilmetileno)malonato de dietilo (**56**) (3 g; 11,8 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió una disolución de KCN (1,5 g; 23,1 mmol) en H₂O (10 mL) y se calentó todo a reflujo durante 3 h, al cabo de las cuales se observó la completa desaparición del producto de partida (CCF).

A continuación se añadió una disolución de NaOH (0,56 g; 14 mmol) en H₂O (10 mL), calentando a reflujo durante 1 h. El etanol se eliminó a vacío manteniendo el volumen de la reacción constante por adición de agua.

La mezcla de reacción así obtenida se enfrió en un baño de hielo hasta 40°C y se llevó a pH 1 con HCl 6N (8 mL), calentando de nuevo a reflujo durante 1 h más. Finalizado ese tiempo se abandonó en nevera durante toda la noche y se extrajo el bruto obtenido con AcOEt (3 × 80 mL). Se procedió a realizar una purificación ácido-base, para lo cual los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de Na₂CO₃ (3 × 50 mL) y las fases acuosas reunidas se llevaron a pH 1 con H₂SO₄ 1N en frío; al no observar precipitado, se extrajo con AcOEt (3 × 80 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo un

residuo sólido-pastoso (6,2 g) que se recrystalizó de tolueno, precipitando un sólido blanco (1,87 g; 93%), el cual fue identificado como el ácido 2-tienil succínico (**58**) en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-58: Sólido blanco, p. f. 159-161°C.

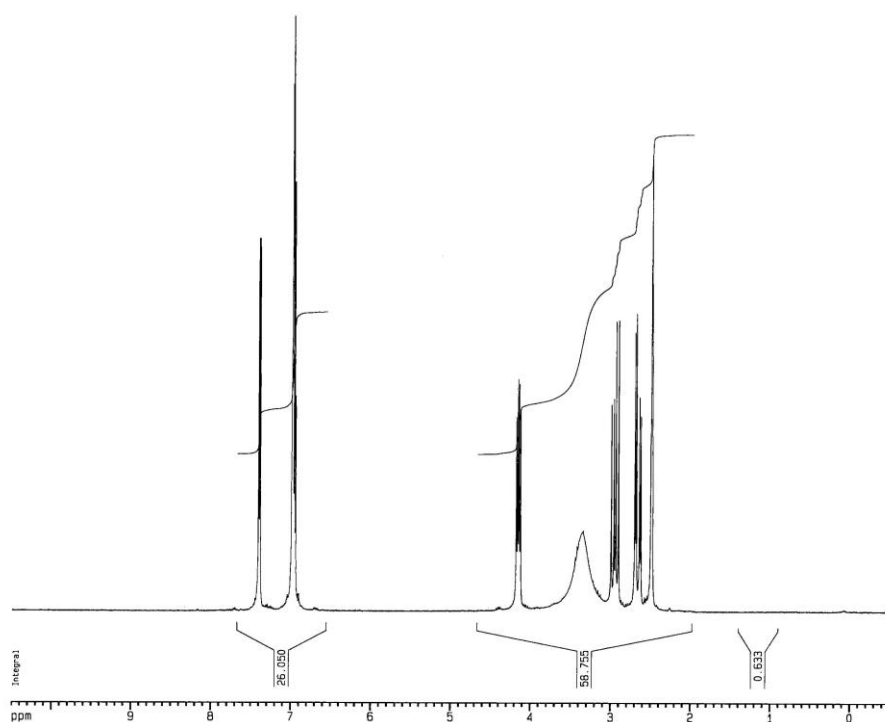
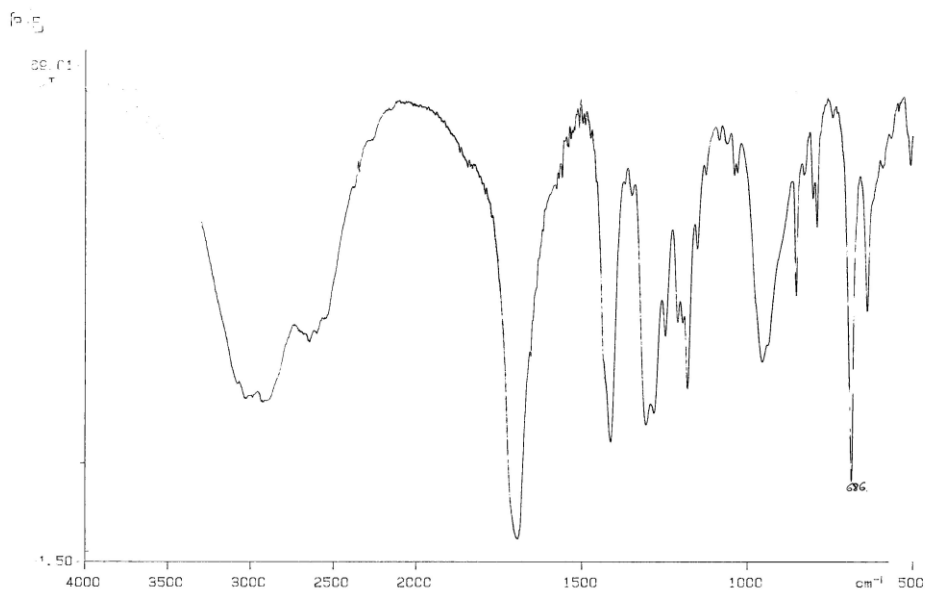
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3028, 2925, 2642, 1693 (C=O), 1412, 1306, 1282, 1181.

EM (IE), m/z (%): 201 [0.02, (M+1)⁺], 200 (0.75, M⁺), 182 [62, (M⁺-H₂O)], 154 [100, M⁺-CO₂H], 113 (67), 110 [38, (M⁺-2 × CO₂H)], 97 (53), 85 (24), 58 (16).

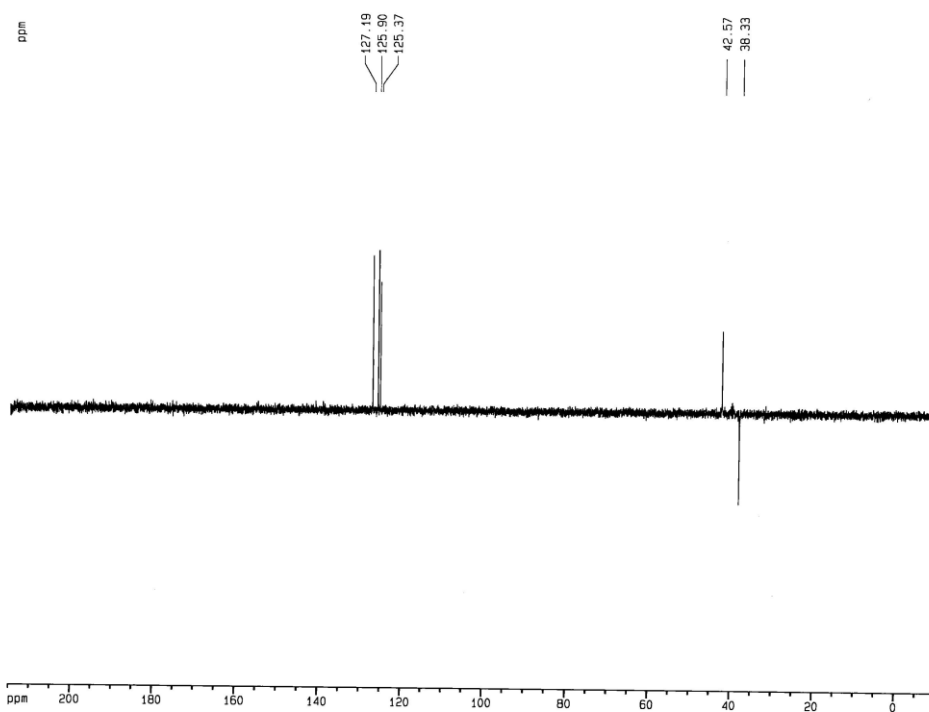
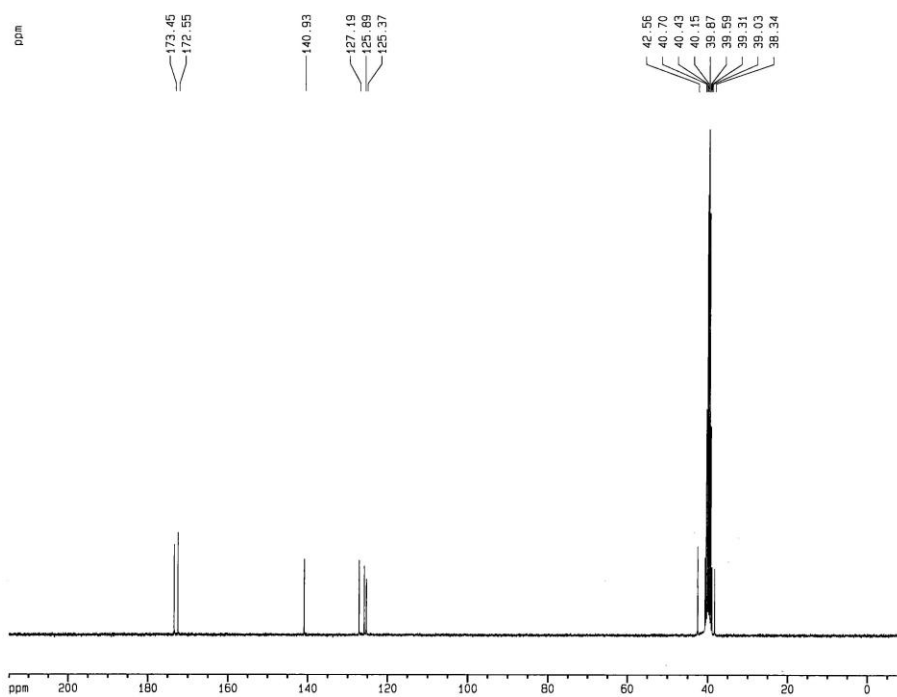
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,46 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, CO₂H); 12,42 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, CO₂H); 7,40 (dd, 1H, $J = 4,9$; 1,3 Hz, 5-H_{tiof}); 6,99-6,94 [m, 2H, (3-H + 4-H)_{tiof}]; 4,15 (dd, 1H, $J = 9,9$; 5,2 Hz, CHCO₂H); 2,95 y 2,66 (parte AB de sistema ABX, 2H, $J_{AB} = 16,9$; $J_{AX} = 9,9$; $J_{BX} = 5,2$ Hz, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 173,45 y 172,55 (2 × CO); 140,93 (C2_{tiof}); 127,19; 125,89 y 125,37 (C3 + C4 + C5)_{tiof}; 42,57 (CHCH₂); 38,33 (CHCH₂).

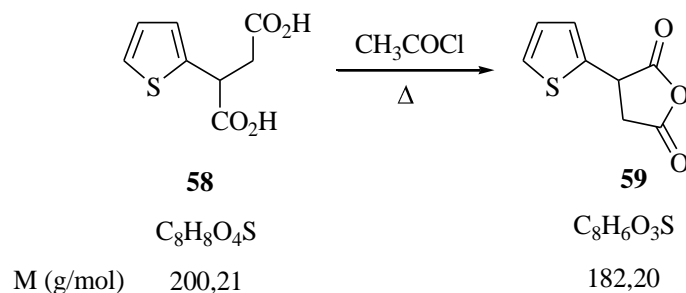
Compuesto 58.



Química: Parte Experimental



4.3.3. Anhídrido (±)-2-tienilsuccínico (**59**).



Sobre el ácido 2-tienilsuccínico (**58**) (2,6 g; 12,99 mmol) se adicionó cloruro de acetilo (7,11 mL; 0,1 mol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h (momento en que se dio por concluida la reacción ya que por CCF se observó prácticamente la completa desaparición del diácido de partida).

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida mediante destilación azeotrópica con tolueno, se obtuvo un residuo líquido viscoso marrón (2,32 g; rendimiento bruto: 98%), que fue identificado como el anhídrido **59** en base a sus datos espectroscópicos y se utilizó sin ulterior purificación en la siguiente reacción de ciclación debido a su inestabilidad.

Compuesto (±)-59:

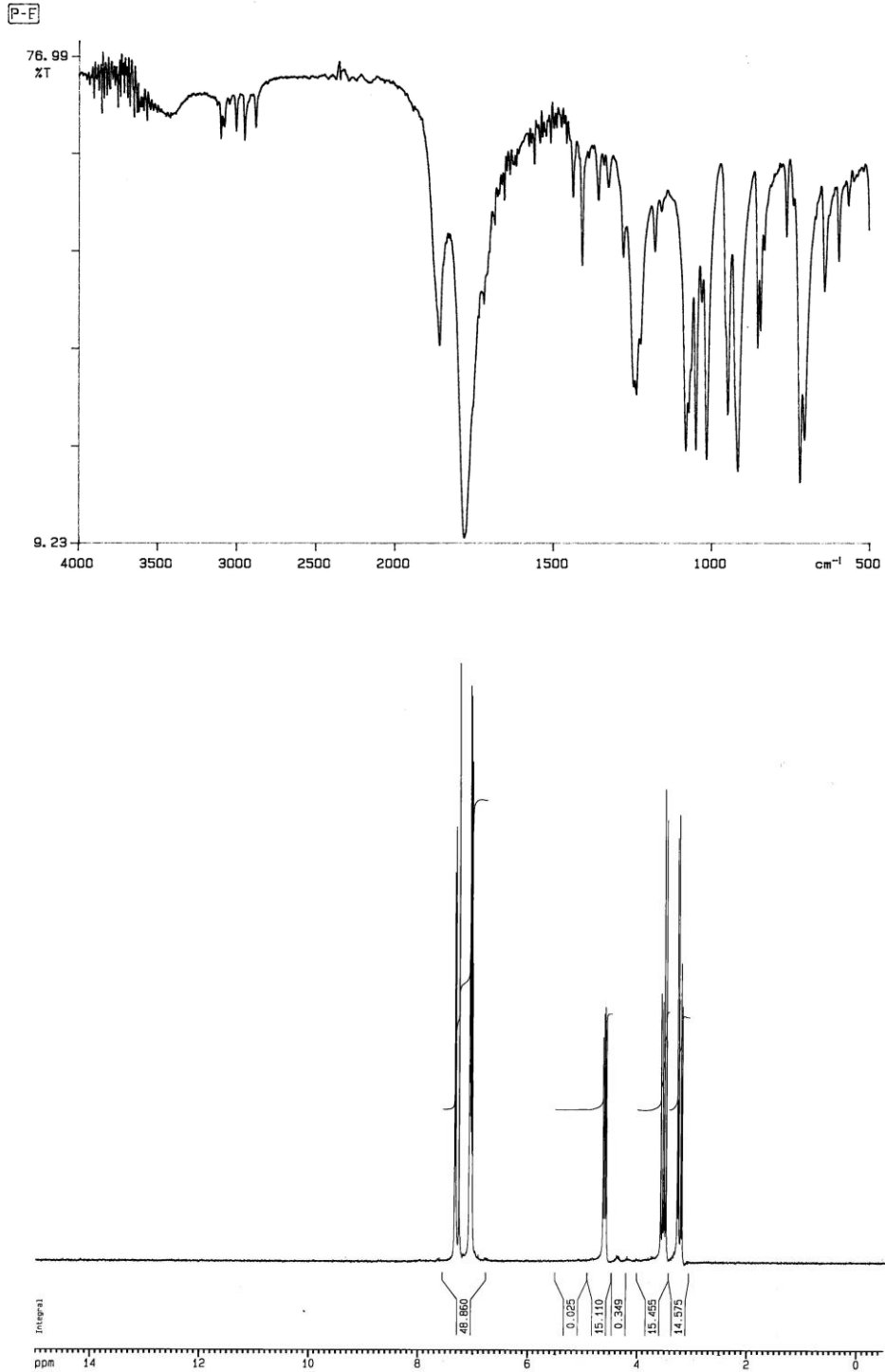
IR (película) ν (cm⁻¹): 3099, 3002, 2949, 2879, 1858 (C=O), 1780 (C=O), 1408, 1237, 1178.

EM (IE), m/z (%): 183 [0.91, (M+1)⁺], 182 (11, M⁺), 168 (2), 154 [4, (M⁺-CO)], 110 [100, (C₆H₆S)⁺], 95 (3), 69 (10), 66 (12).

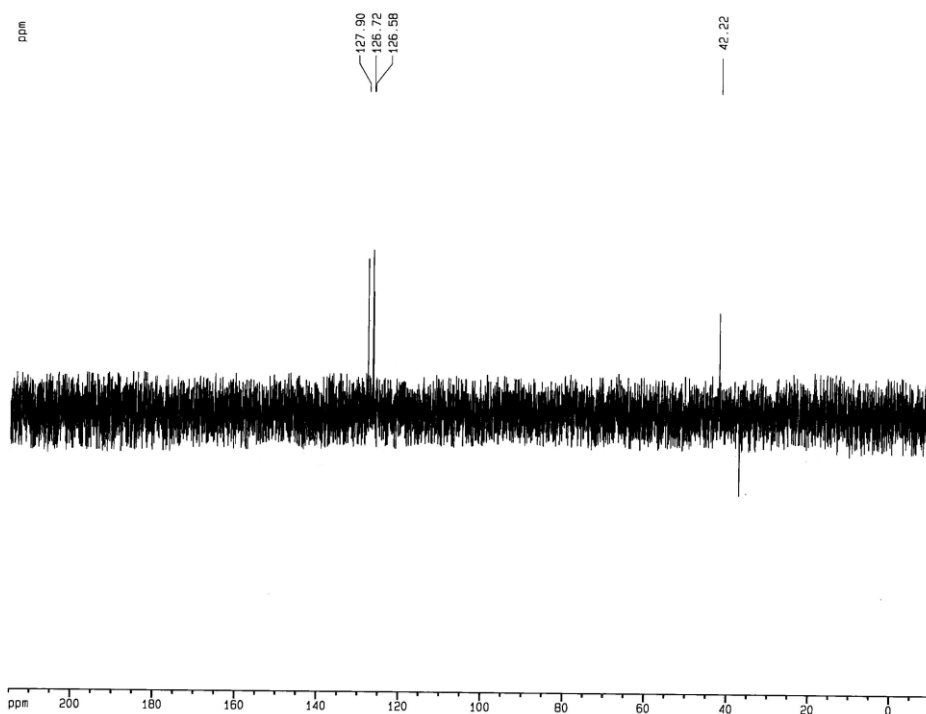
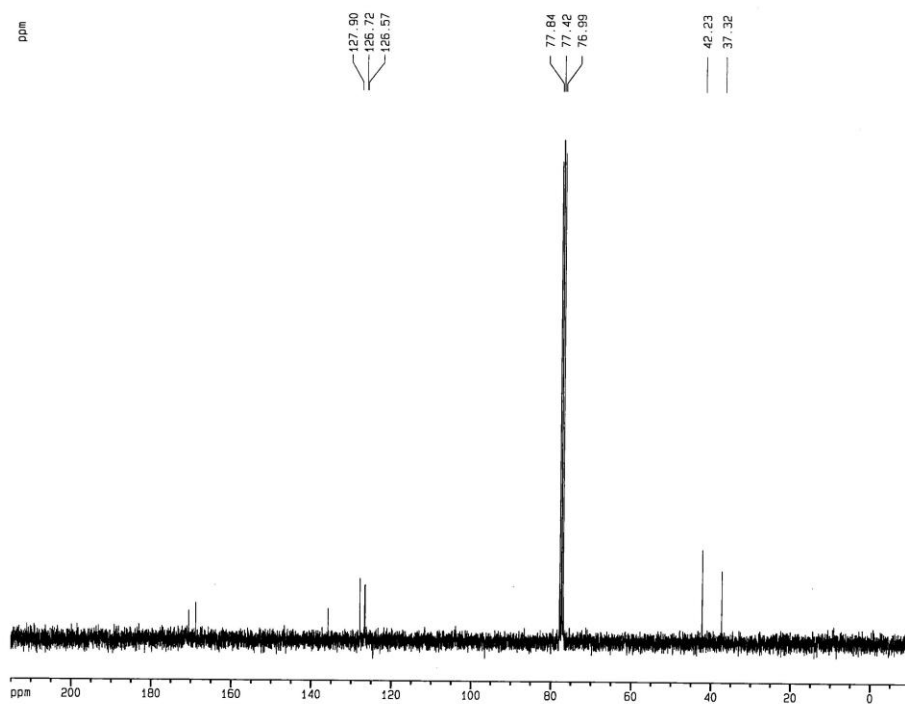
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,33 (dd, 1H, $J = 5,0; 1,2$ Hz, 5-H_{tiof}); 7,07-7,02 [m, 2H, (3-H + 4-H)_{tiof}]; 4,63-4,58 (m, 1H, CHCO); 3,53 y 3,23 (parte AB de sistema ABX, 2H, $J_{AB} = 18,7$ Hz; $J_{AX} = 10,1$ Hz; $J_{BX} = 7,0$ Hz, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 170,31 y 168,22 (2 × CO); 135,89 (C2_{tiof}); 127,90; 126,72 y 126,57 (C3 + C4 + C5)_{tiof}; 42,23(CHCH₂); 37,32 (CHCH₂).

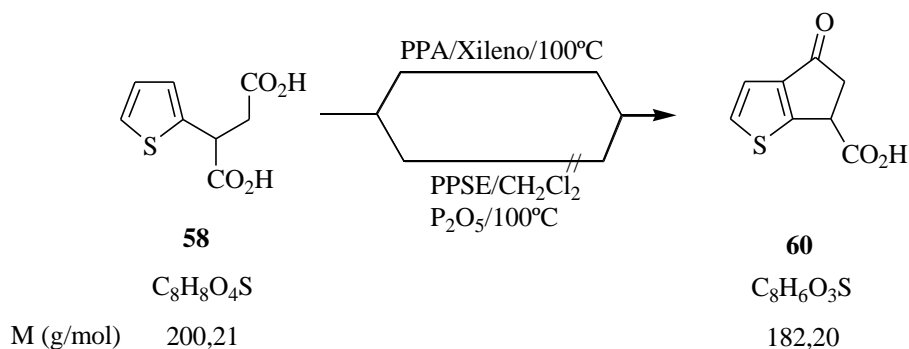
Compuesto 59.



Química: Parte Experimental



4.3.4. Ensayos de obtención del ácido (±)-4-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxílico (60).



4.3.4.1. Método A: A partir del diácido **58** con PPA.

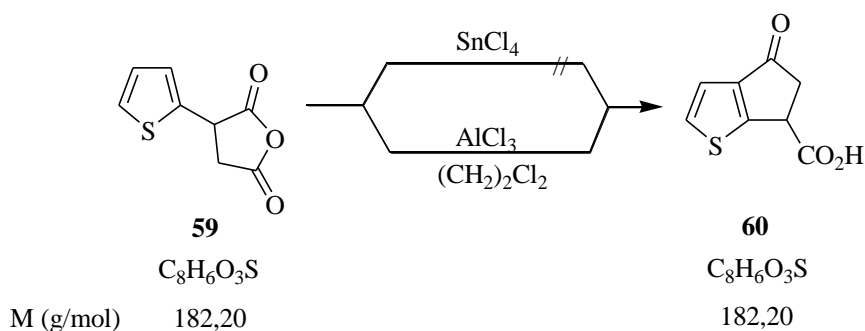
Sobre PPA (110 g) suspendido en xileno (18,3 mL) y calentado a 100°C, con agitación magnética, se añadió el diácido **58** (2 g; 10 mmol) dejándose en esas condiciones durante 19 h. Finalizado ese tiempo se enfrió a 80°C y la mezcla de reacción se volcó sobre agua (400 mL) y se extrajo con AcOEt (4 × 150 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo líquido viscoso anaranjado (1,36 g), el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35 g) y utilizando como eluyente hexano/AcOEt 1/1 (22 × 30 mL). De las fracciones 5-9 se obtuvo un residuo sólido-anaranjado (0,22 g; 12%) que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el cetoácido **60** y recuperándose el resto de material de partida sin reaccionar.

Cuando el ensayo se hizo sin disolvente y calentando solamente a 67°C (temperatura a la que la manipulación de la mezcla de reacción es óptima), solamente se obtuvo el producto de ciclación con un rendimiento del 4% y se recuperó también el diácido de partida sin reaccionar.

4.3.4.2. Método B: A partir del diácido **58** con PPSE (Polifosfato de trimetilsililo).

Preparación del PPSE: Sobre P_2O_5 (20 g; 70 mmol) se añade CH_2Cl_2 seco (100 mL) y hexametildisiloxano (50 mL, 240 mmol), con agitación magnética y atmósfera de argón. Se calienta todo a reflujo durante 1 h hasta que la disolución es transparente. Se evapora a vacío la mayor parte del disolvente, obteniéndose un aceite amarillento transparente (52,8 g) al que se le añade a continuación CH_2Cl_2 seco (20 mL). La disolución así obtenida se usará en la reacción de ciclación.

Sobre una disolución de PPSE en CH_2Cl_2 , preparada anteriormente, (76,78 g) se añadió P_2O_5 (15 g; 52,5 mmol), con agitación magnética y atmósfera de argón. Se sometió a calefacción a $100^\circ C$ y a continuación se añadió el diácido **58** (2 g; 10 mmol). Al no ver evolución (CCF) la reacción se dio por finalizada a las 12 h de iniciada. Una vez fría, la mezcla se volcó sobre agua-hielo y HCl 6N (100 mL), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3×80 mL), se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporó a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido marrón (2,91 g) que fue identificado como el diácido de partida sin reaccionar.



4.3.4.3. Método C: A partir del anhídrido **59** con $SnCl_4$.

Sobre el anhídrido **59** (1,95 g; 10,7 mmol) en benceno anhidro (20 mL), a $0^\circ C$, se añadió gota a gota el $SnCl_4$ (1,63 mL; 13,9 mmol), bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo el bruto de reacción se volcó sobre una mezcla a pH 1 de agua-hielo y HCl 6N, se

extrajo con AcOEt (4 × 50 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se eliminó el disolvente a presión reducida. No se obtuvo el ácido carboxílico **60**, pero sí se aisló e identificó el diácido **58** (80%) producto de la hidrólisis del anhídrido de partida **59**.

4.3.4.4. Método D: A partir del anhídrido **59** con AlCl₃.

Sobre una disolución de AlCl₃ (3,8 g; 28,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se añadió gota a gota una disolución del anhídrido **59** (1,88 g; 10,32 mmol) en 1,2- dicloroetano (6 mL) durante 40 minutos. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo el bruto de reacción se volcó sobre una mezcla a pH 1 de agua-hielo y HCl 6N, al no precipitar el cetoácido deseado, se extrajo con AcOEt (4 × 50 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo líquido viscoso anaranjado (2,1 g), el cual se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60 g) y utilizando como eluyente hexano/AcOEt 1/1 (23 × 60 mL).

De las fracciones 8-19 se aisló un sólido amarillo (1,09 g; 58%), que fue identificado como el cetoácido **60** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-60: Sólido amarillo, p. f. 174,5-176°C.

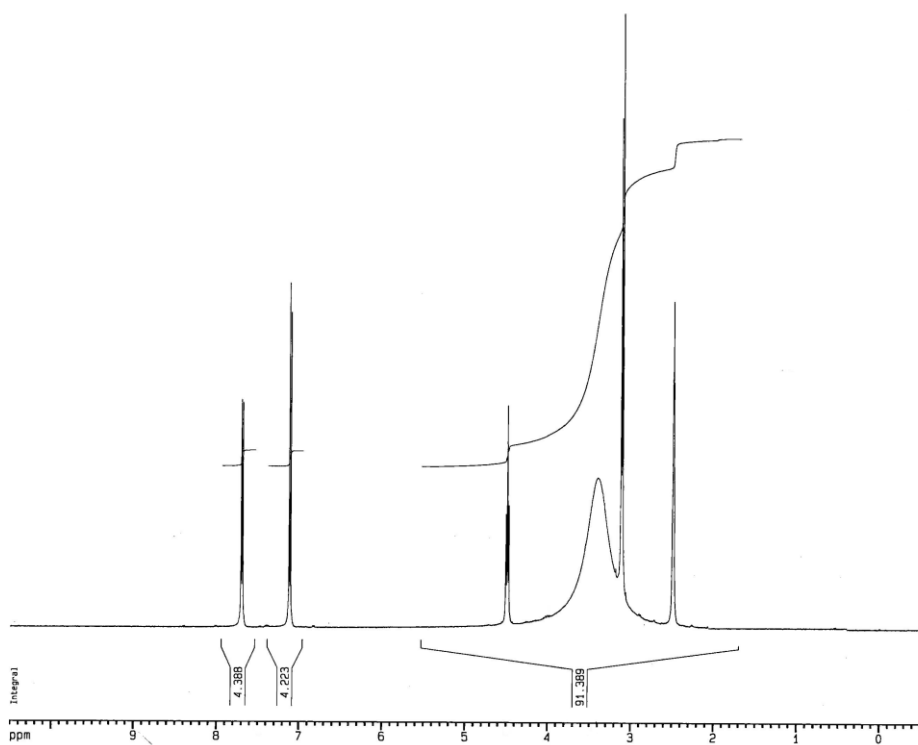
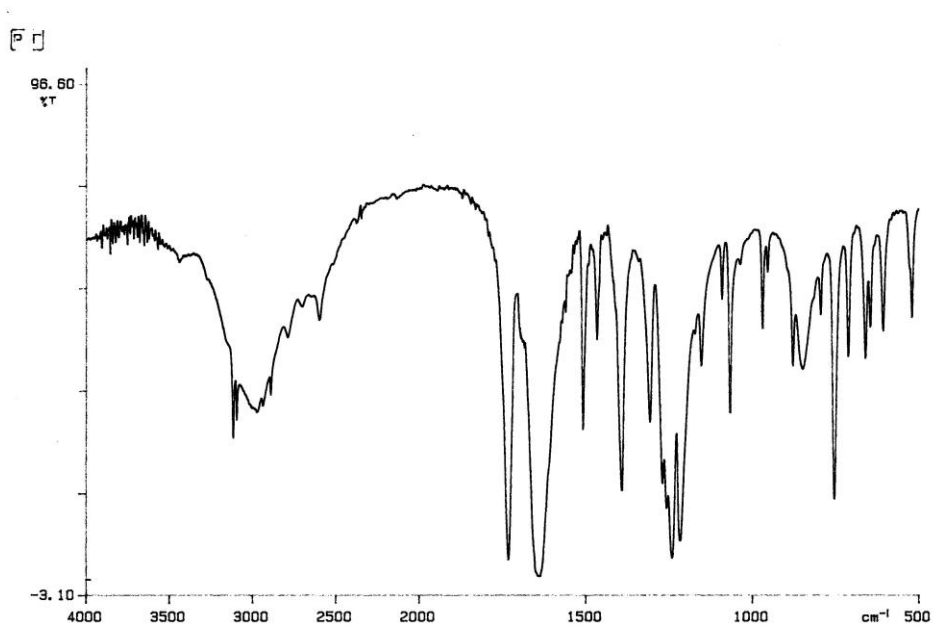
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3114, 3093, 2973, 2599, 1731 (C=O), 1639 (C=O), 1507, 1465, 1391, 1306, 1241, 1216.

EM (IE), m/z (%): 183 [6, (M+1)⁺], 182 (54, M⁺), 164 [42, (M⁺-H₂O)], 153 [11, (M⁺-CO)], 137 [100, (M⁺-CO₂H)], 109 [34, (C₆H₅S)⁺], 84 (7), 82 (9), 69 (11), 65 (37), 63 (12).

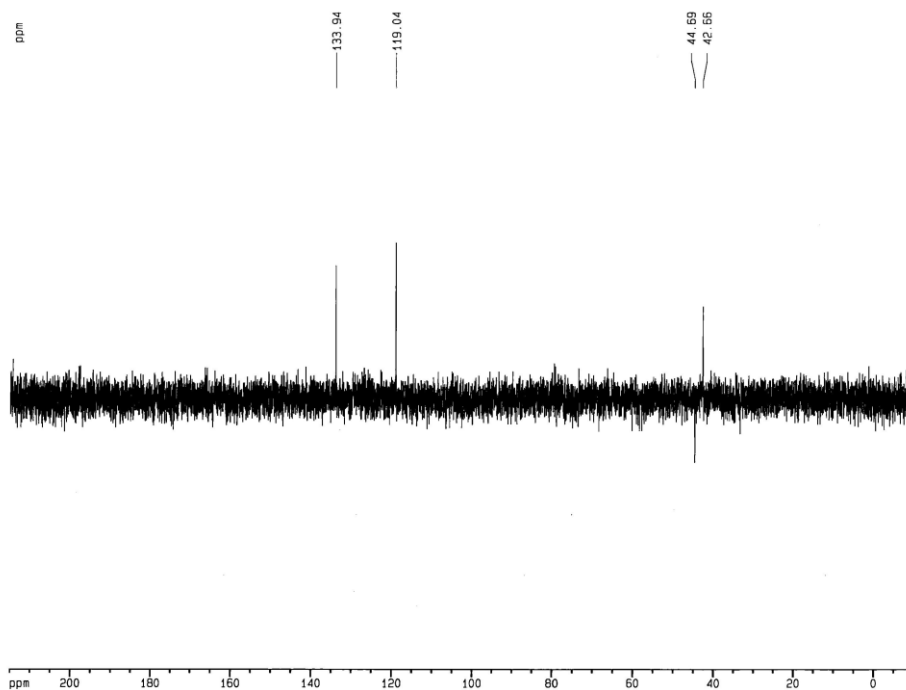
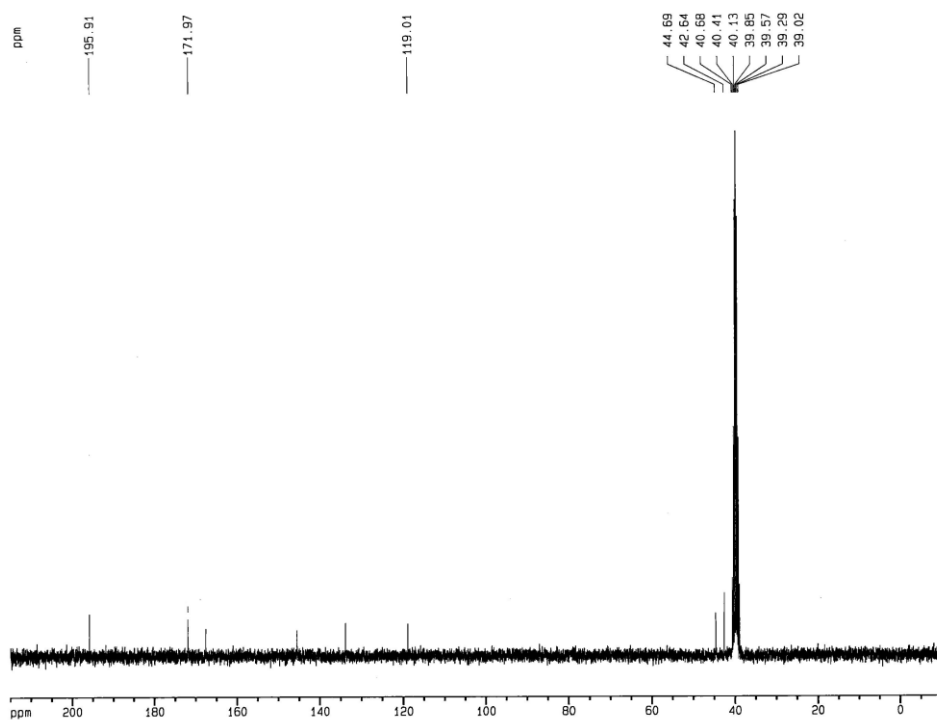
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,57 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, CO₂H); 7,70 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 2-H); 7,12 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, 3-H); 4,50 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz, 6-H); 3,12 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 195,91 (CO); 171,97 (CO₂H); 167,11 (C6a); 145,62 (C3a); 133,94 (C2); 119,04 (C3); 44,69 (C5); 42,66 (C6).

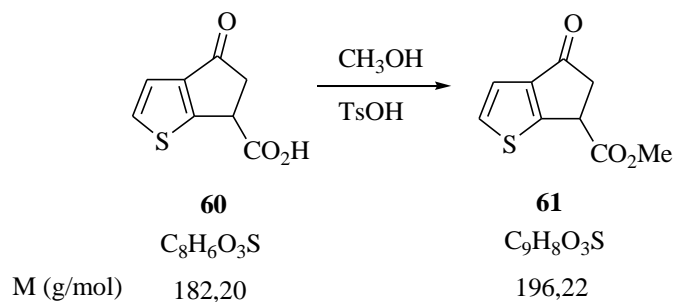
Compuesto 60.



Química: Parte Experimental



4.3.5. (±)-4-Oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[*b*]tiofeno-6-carboxilato de metilo (61).



Sobre una disolución del cetoácido **60** (1,38 g; 7,58 mmol) en MeOH anhidro (40 mL), bajo atmósfera de argón se añadió una cantidad catalítica de TsOH (0,1 g; 0,53 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h, al cabo de las cuales se dio por finalizada la reacción (CCF). Tras evaporación del disolvente a vacío resultó un residuo aceitoso (1,5 g) que se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 6/1 (33 × 40 mL).

De las fracciones 24-30 se obtuvo un líquido blanquecino que cristalizó en nevera (1,37 g; 92%), y fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el 4-oxo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[*b*]tiofeno-6-carboxilato de metilo (**61**).

Compuesto (±)-61: Líquido blanco que cristaliza en nevera, p. f. 58,5-61°C.

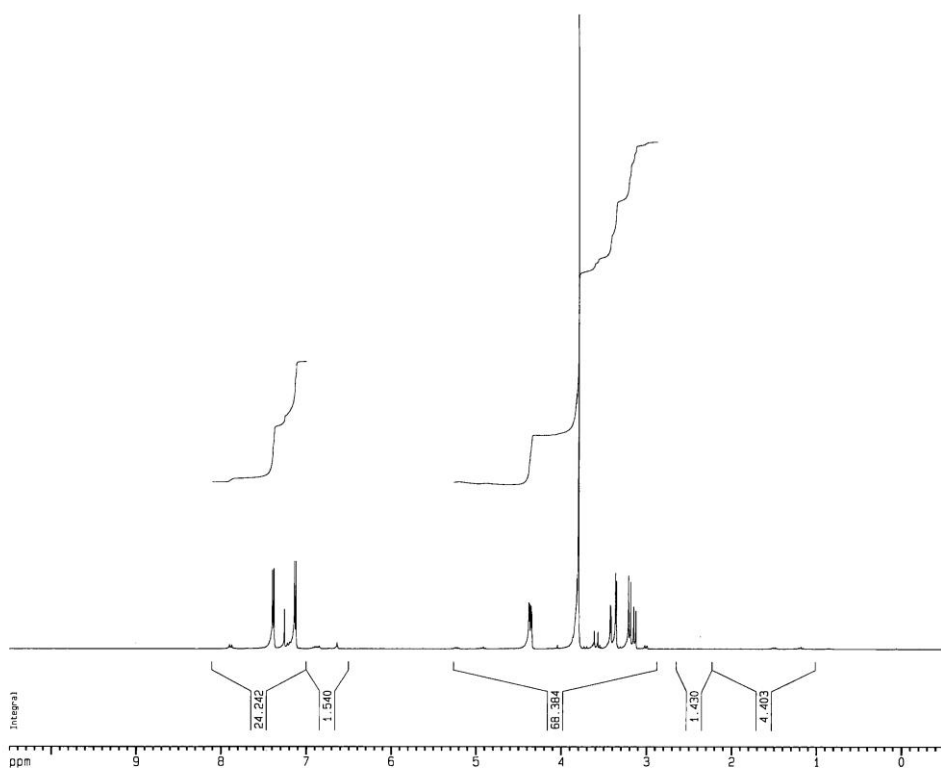
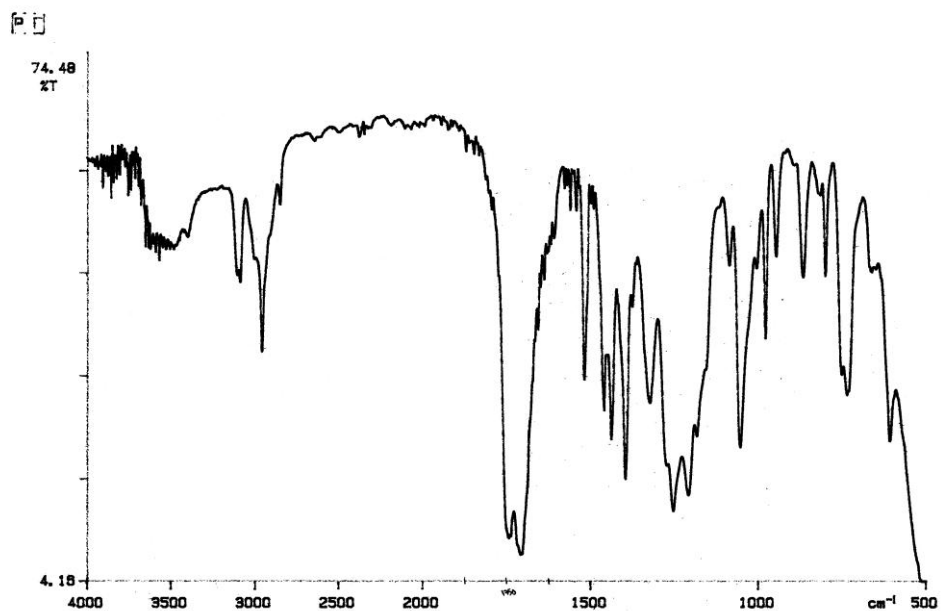
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3566, 3085, 2953, 1750 (C=O), 1706 (C=O), 1517, 1458, 1436, 1394, 1321, 1252, 1206.

EM (IE), m/z (%): 197 [4, (M+1)⁺], 196 (37, M⁺), 164 [20, (M⁺-OCH₃)], 153 (18), 137 [100, (M⁺-CO₂CH₃)], 136 (56), 119 (16), 109 [30, (C₆H₅S)⁺], 97 (7), 69 (10), 65 (23).

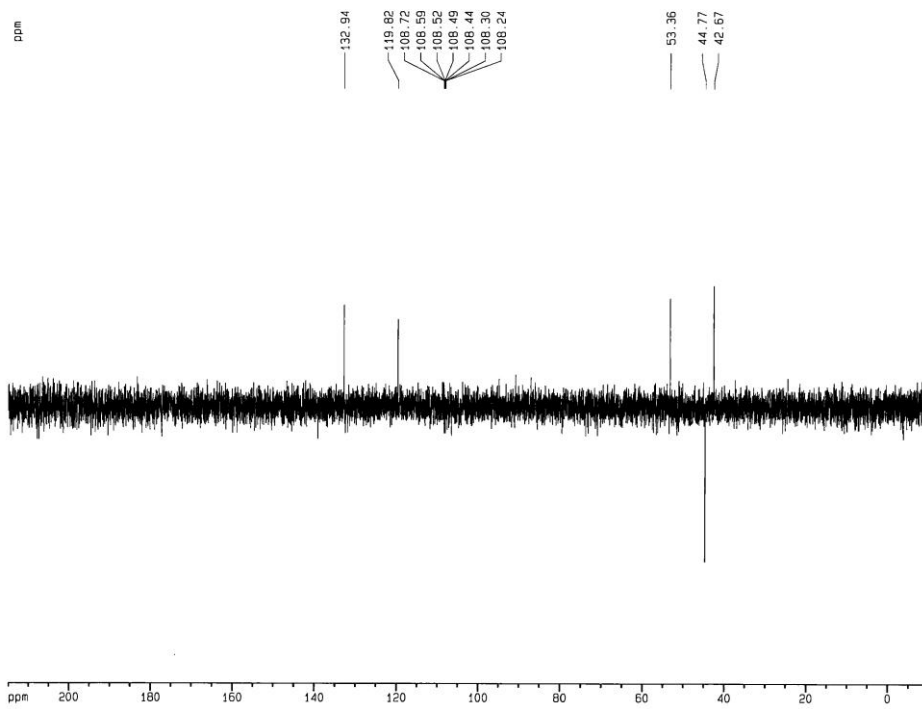
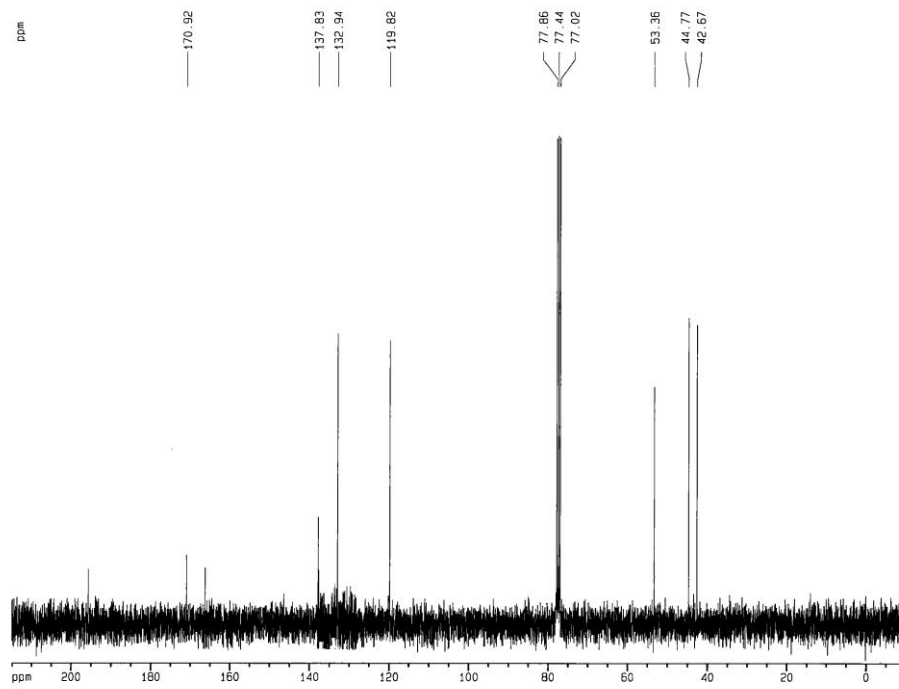
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,39 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 2-H); 7,13 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 3-H); 4,38-4,35 (m, 1H, 6-H); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,39 y 3,17 (parte AB de sistema ABX, 2H, $J_{AB} = 18,5$ Hz; $J_{AX} = 7,4$ Hz; $J_{BX} = 3,0$ Hz, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 195,89 (CO); 170,92 (CO₂Me); 166,14 (C6a); 137,83 (C3a); 132,94 (C2); 119,82 (C3); 53,36 (C6); 44,77 (C5); 42,67 (CH₃).

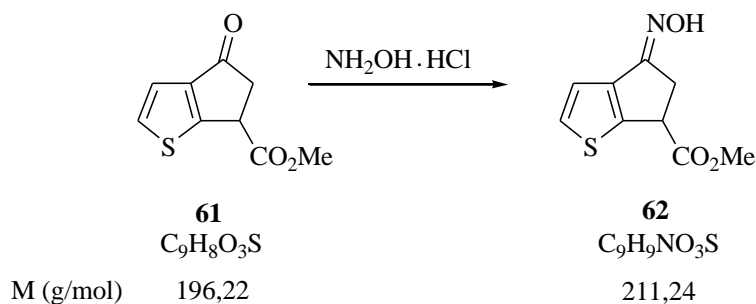
Compuesto (±)-61.



Química: Parte Experimental



4.3.6. (±)-4-Hidroxiimino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-6-carboxilato de metilo (62).



A una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (0,55 g; 7,91 mmol) y acetato sódico (1,2 g; 8,82 mmol) en H₂O (3 mL) se le añadió el cetoéster **61** (0,87 g; 4,43 mmol) y EtOH suficiente hasta la perfecta disolución (20 mL); la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, momento en que se dio por concluida al comprobar la total desaparición del producto de partida (CCF) y la formación de 2 nuevos productos con R_f muy próximos (posiblemente las oximas *syn* y *anti*-**62**). De la mezcla de reacción se evaporó el EtOH a presión reducida y se extrajo con éter (3 × 30 mL). Los extractos etéreos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a vacío, obteniendo un sólido blanco (0,90 g; 96%), que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como la oxima **62**.

Compuesto (±)-62: Sólido blanco, p. f. 148-151°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3200 (N-OH), 3078, 2940, 2865, 1742 (C=O), 1654 (C=N), 1508, 1435, 1401, 1329, 1271, 1207.

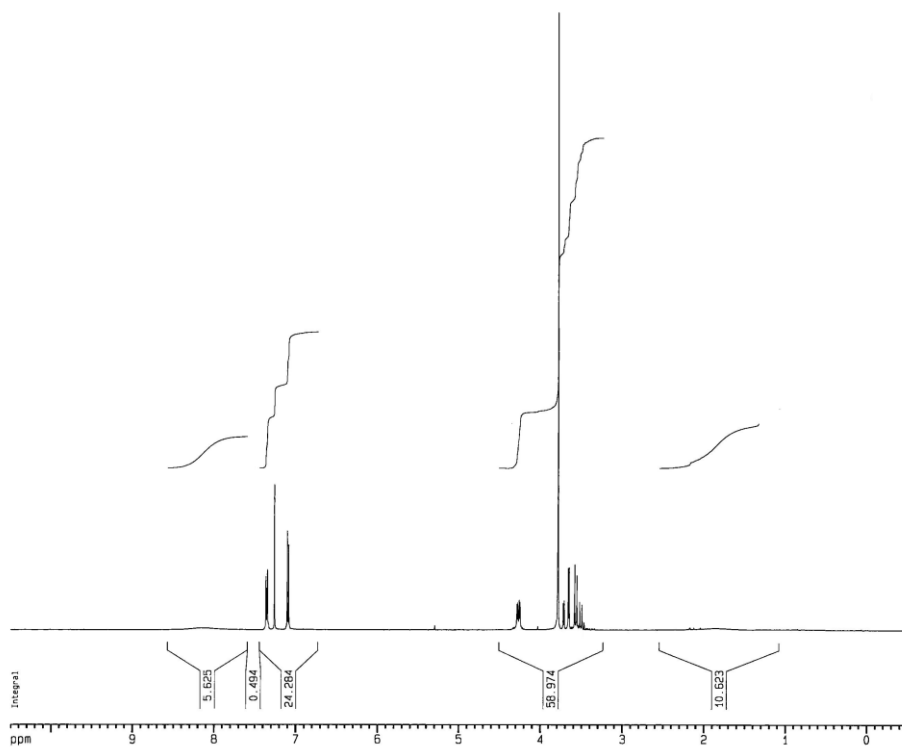
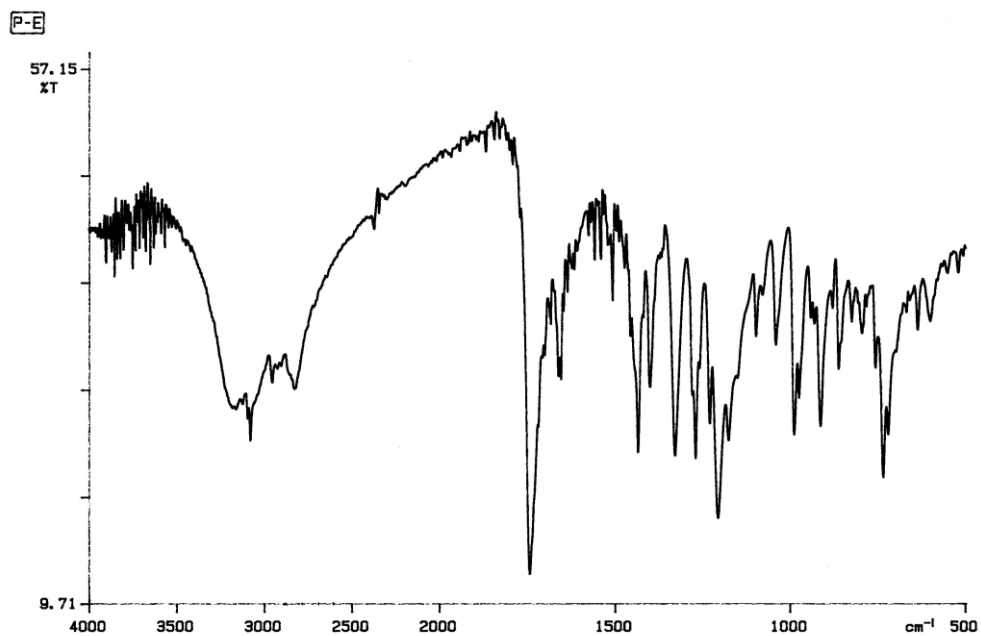
EM (IE), m/z (%): 212 [15, (M+1)⁺], 212 (73, M⁺), 195 (8), 162 (13), 152 [100, (M⁺-CO₂CH₃)], 135 [75, (M⁺-C₂H₄O₃)], 121 [14, (M⁺-C₂H₄NO₃)], 108 (20), 97 (8), 69 (10), 63 (15).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,12 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NOH); 7,36 (d, 1H, J = 4,9 Hz, 2-H); 7,10 (d, 1H, J = 5,0 Hz, 3-H); 4,27 (dd, 1H, J

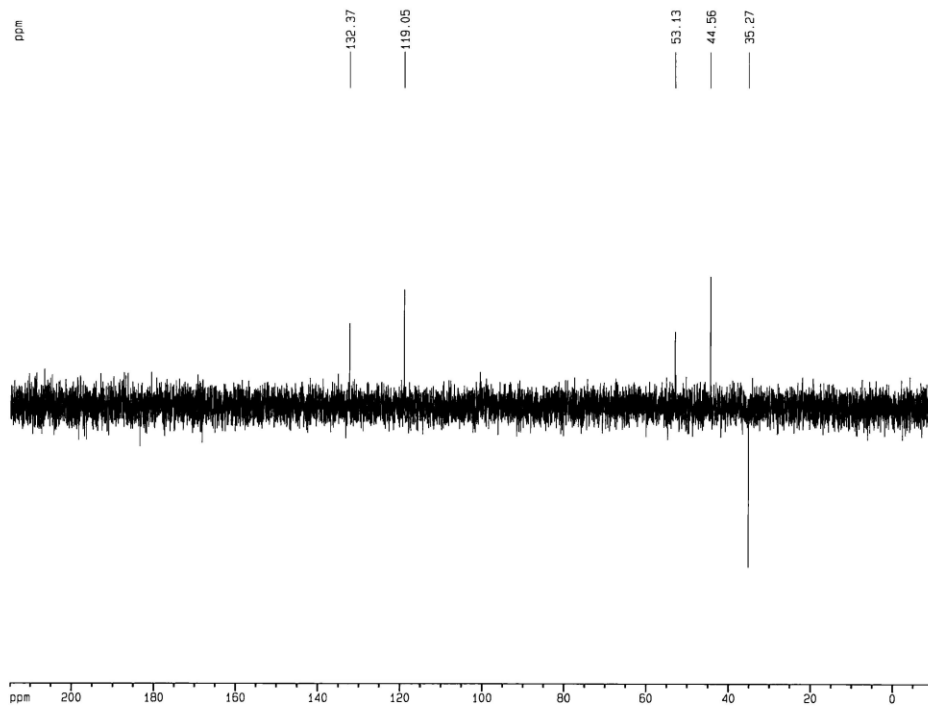
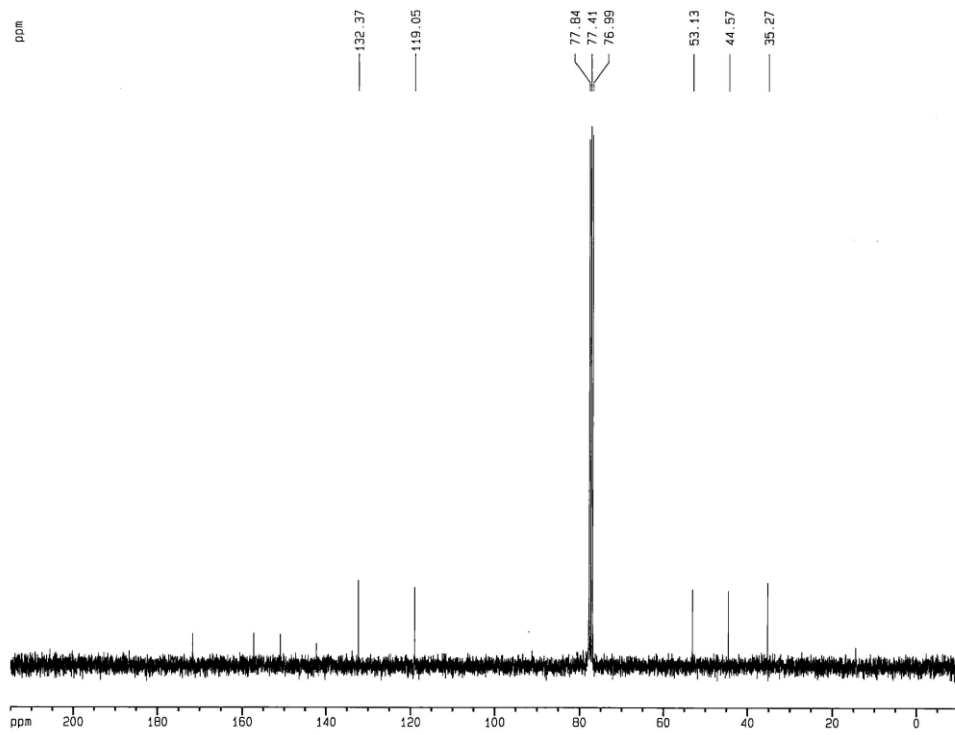
= 8,0; 3,6 Hz, 6-H); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,69 y 3,54 (parte AB de sistema ABX, 2H, $J_{AB} = 18,5$ Hz; $J_{AX} = 8,1$ Hz; $J_{BX} = 3,6$ Hz, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 172,14 (C=O₂Me); 157,83 (C=N); 150,97 (C6a); 142,83 (C3a); 132,37 (C2); 119,05 (C3); 53,13 (C6); 44,57 (CH₃); 35,27 (C5).

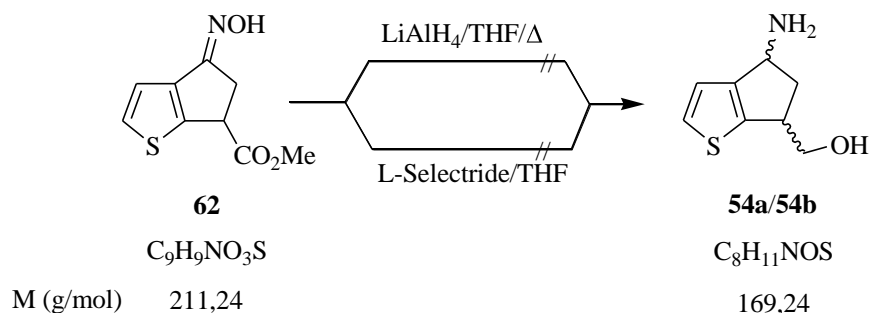
Compuesto 62.



Química: Parte Experimental



4.3.7. Ensayos de obtención de (±)-*cis* y (±)-*trans*-(4-amino-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il)metanol (54a y 54b).

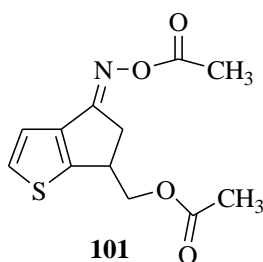


4.3.7.1. Método A: Con LiAlH_4 en THF a reflujo.

Sobre una suspensión de LiAlH_4 (0,31 g; 8,25 mmol) en THF anhidro (9 mL) enfriada a 0°C se añadió gota a gota el hidroxiiminoéster **62** (0,58 g; 2,75 mmol) disuelto en THF anhidro (9 mL), todo ello agitado bajo atmósfera de argón. La suspensión así obtenida se calentó a reflujo durante 6 h; a continuación, con agitación vigorosa se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se le añadió a través de un embudo de adición compensada, sucesivamente, una mezcla de THF/ H_2O 1/1 (15 mL), H_2O (3 mL) y NaOH 1N (8 mL). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la suspensión se filtró en placa y el filtrado se evaporó a presión reducida y se secó por sucesivos ciclos de disolución- evaporación usando EtOH absoluto (2×20 mL) y tolueno (2×20 mL).

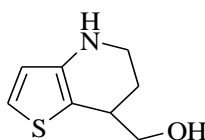
Con el fin de aislar los aminoalcoholes con mayor facilidad y también con fines de caracterización, se procedió a obtener los derivados diacetilados, y así, el residuo anteriormente obtenido (1,19 g) se agitó en Ac_2O (6 mL) y Et_3N (6 mL) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón durante 8 h; a continuación se evaporó a presión reducida, quedando un residuo aceitoso anaranjado que se disolvió en CH_2Cl_2 (40 mL), se lavó con disolución de NaHCO_3 saturada (3×40 mL), a continuación con H_2O (4×40 mL) y se secó (Na_2SO_4 anhidro). Por evaporación de la fase orgánica a presión reducida, se obtuvo un residuo aceitoso marrón (0,57 g) que se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre

gel de sílice (32 g) usando como eluyente hexano/AcOEt 1/4 (87 × 20 mL). Del grupo de fracciones 19-24 se aisló un líquido viscoso (0,13 g), que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos, como el compuesto diacetilado **101**, cuyo intermedio es el producto de la reducción parcial del compuesto **62**.

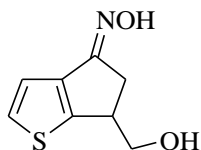


En un segundo ensayo realizado, tratando de forzar las condiciones de la reacción de reducción, aumentando el tiempo de la misma (33h), con el objetivo de conseguir la reducción total de la oxima de partida, se utilizó: oxima-éster **62** (1,08 g; 5,11 mmol) en THF anhidro (16 mL), LiAlH₄ (0,58 g; 15,3 mmol) suspendido en THF anhidro (16 mL), todo ello con agitación, bajo atmósfera de argon, calentando a reflujo durante 33 h. Tras elaboración habitual (THF/H₂O, H₂O y finalmente NaOH 1N), extracción con AcOEt y secado (Na₂SO₄ anhidro), se obtuvo un residuo sólido pastoso (0,92 g), el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (32 g) y como eluyente hexano/AcOEt 1/1 (63 × 13 mL).

De las fracciones 34-40 se aisló un sólido (0,1 g) (rendimiento aproximado 11%) y fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el aminoalcohol **102** (producto de la transposición de Beckman sufrida por la oxima-éster de partida).



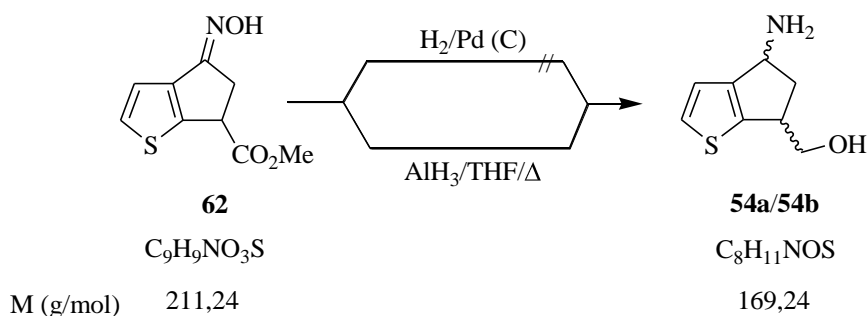
Del grupo de fracciones 41-59 se aisló un producto pastoso (0,1 g) (rendimiento aproximado 11%) y fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como la oxima-alcohol **103**.



103

4.3.7.2. Método B: Con L-Selectride.

Sobre una disolución de L-Selectride en THF anhidro (6,23 mL; 6,23 mmol) enfriada a -78°C se añadió gota a gota una disolución de la oxima-éster **62** (0,41 g; 1,9 mmol) en THF anhidro (4 mL), con agitación magnética y bajo atmósfera de argón durante 13 h. Se agitó una hora más a temperatura ambiente y se le añadió a 0°C , H_2O (3 mL), evaporando a continuación el disolvente a vacío. Al residuo obtenido se le añadió NaOH 6N (2,3 mL) y H_2O_2 (33%) (5,4 mL) abandonándolo con agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con AcOEt (3×40 mL), después de secar (Na_2SO_4 anhidro) y evaporar a presión reducida se obtuvo un residuo pastoso marrón (0,12 g) que se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (13 g) y utilizando como eluyente hexano/AcOEt 1/1,3 (31×7 mL). De las fracciones 11-14 se aisló un producto pastoso (0,04 g) (rendimiento 12 %) que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos, nuevamente, como la oxima-alcohol **103**.



4.3.7.3. Método C: Hidrogenación catalítica.

Sobre una disolución del hidroxiiiminoéster **62** (0,1 g; 0,47 mmol) en MeOH seco (6 mL) y CHCl_3 seco (1,5 mL) se añadió Pd/C (10%) (0,07g) y se sometió en un reactor de hidrogenación a una presión de H_2 de 50 bar a 70°C durante 18 h. Al cabo de ese tiempo se filtró la masa de reacción sobre celita y se evaporaron los disolventes a presión reducida, obteniendo un residuo sólido-pastoso (0,1 g), donde de la mezcla compleja de productos no se detectó en ningún momento la presencia de los aminoalcoholes deseados **54a/54b**.

4.3.7.4. Método D: Con AlH_3 en THF a reflujo.

Preparación del AlH_3 (disolución en THF)

Sobre una disolución 1M de LiAlH_4 en THF (30 mL) con agitación magnética, atmósfera de argón y a 0°C se añade gota a gota H_2SO_4 (99,99%) (0,8 mL), se agita a esta temperatura durante 15 minutos (hasta que cese el desprendimiento de H_2) y 1 h más a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo se deja reposar en nevera durante toda la noche, bajo argón, para después filtrar mediante cánula y utilizando la disolución de AlH_3 así obtenida en la reacción siguiente de reducción.

Reacción de reducción:

Sobre el hidroxiiiminoéster **62** (0,5 g; 2,37 mmol) en THF seco (25 mL) con agitación magnética, atmósfera de argón y a 0°C se añadieron 11,5 mL de la disolución de AlH_3 anteriormente obtenida gota a gota (conteniendo aproximadamente 22 mmol de AlH_3). Finalizada la adición se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 22 h, momento en el que se dio por concluida la reacción (CCF con hexano/AcOEt 1/1) al no ver evolución apreciable.

A continuación, con agitación vigorosa se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se le añadió a través de un embudo de adición compensada, sucesivamente, una mezcla de THF/ H_2O 1/1 (20 mL) gota a gota, H_2O (15 mL) y NaOH 2N (hasta pH básico). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la suspensión se filtró en placa y del filtrado se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida; el residuo obtenido líquido-pastoso se extrajo con AcOEt (3 × 50

mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a vacío, obteniendo un aceite anaranjado (0,27g) que cristalizó posteriormente en nevera.

Se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g) y como eluyente: CH₂Cl₂/Isopropanol 1/2,5 (60 × 5 mL). Del grupo de fracciones 13-23 se aisló un sólido amarillo (0,11 g; 55 %) (p.f 105-107°C), mezcla de los isómeros *cis/trans* del aminoalcohol deseado, en proporción 1/1 (¹H-RMN).

(±)-(54a/54b):

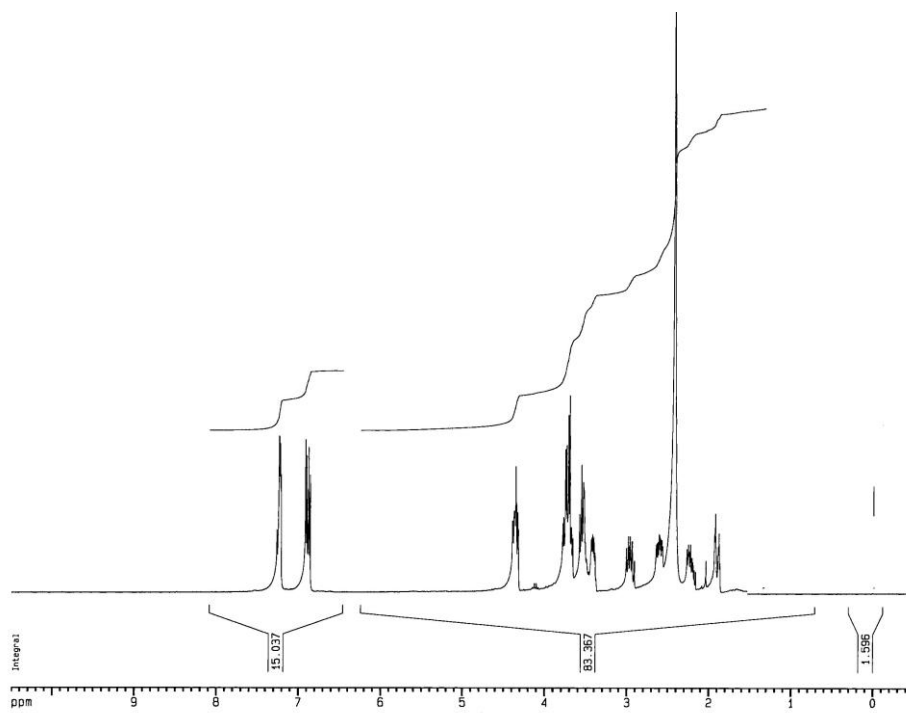
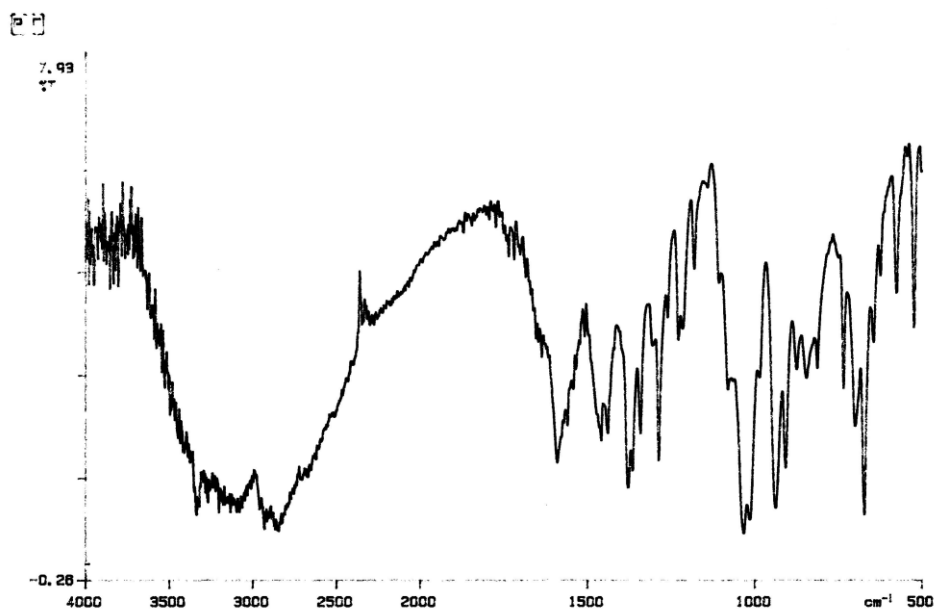
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2928, 1590, 1378, 1286, 1032.

EM (IE), m/z (%): 170 [1, (M+1)⁺], 169 (18, M⁺), 168 [18, (M-1)⁺], 152 [31, (M⁺-OH)], 138 [100, (M⁺-CH₂OH)], 122 [68, (M⁺-CH₅NO)], 111 (12).

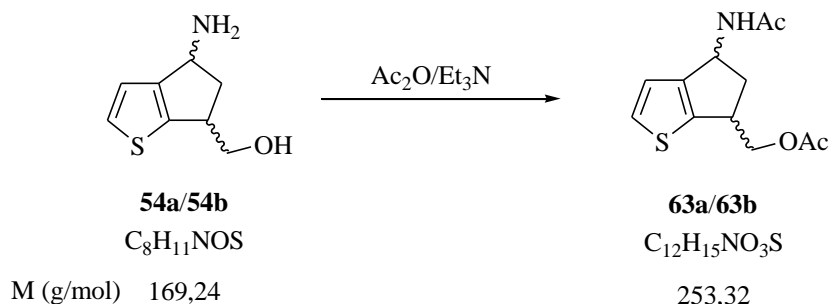
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,24-7,22 (m, 2H, 2-H_{c+t}); 6,92-6,86 (m, 2H, 3-H_{c+t}); 4,41-4,34 (m, 2H, 4-H_{c+t}); 3,80-3,68 [m, 4H, (CH₂O)_{c+t}]; 3,59-3,53 [m, 2H, 6-H_t + OH (intercambia en D₂O)]; 3,46-3,41 (m, 1H, 6-H_c); 3,01-2,94 (m, 1H, 5-H_c); 2,61-2,60 (m, 1H, 5-H_t); 2,16-2,29 [m, 6H (5 de ellos intercambian en D₂O), (2 × NH₂) + OH + 5-H_t]; 1,94-1,89 (m, 1H, 5-H_c).

Con el fin de identificar inequívocamente y separar los isómeros **54a** y **54b** se prepararon los acetatos **63a** y **63b**.

(±)-(54a/54b).



4.3.8. (±)-cis/trans Acetato de [4-acetilamino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il]metilo (63a)/(63b).



Se trató la mezcla de **54a** y **54b** (0,22 g; 1,3 mmol) con Ac_2O (3 mL) y Et_3N seca (3 mL) durante 6 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo sólido obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (15 mL). Esta disolución se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 (3 × 20 mL) y H_2O (3 × 40 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida; se obtuvo un residuo sólido pastoso el cual tras cromatografía sobre gel de sílice (20 g) con hexano/ AcOEt 1/2 como eluyente rindió una mezcla de los derivados diacetilados **63a** y **63b** como un aceite amarillo que cristalizó a 5°C (0,27 g; 83%). A efectos de identificación una muestra analítica de **63a** y **63b** se sometió a cristalización fraccionada de hexano/ AcOEt 1/1 consiguiendo dos muestras puras de los derivados diacetilados por separado.

Compuesto (±)-63a: Sólido rojizo, p. f. 123-124°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3282, 3072, 2961, 1743, 1638, 1557, 1371, 1234.

EM (IE), m/z (%): 254 [7, ($\text{M}+1$)⁺], 253 (6, M^+), 210 [9, (M^+-Ac)], 193 (89), 167 [31, ($\text{M}^+-2 \times \text{Ac}$)], 150 (99), 137 [16, ($\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$)], 133 (100), 122 [15, ($\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3$)].

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,21 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,85 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 6,01 (d, 1H, intercambia en D_2O , $J = 7,3$ Hz, NH); 5,33–5,26 (m, 1H, 4-H); 4,21 y 4,04 (parte AB de sistema ABM, 2H, $J_{\text{AB}} = 10,6$ Hz; $J_{\text{AM}} =$

8,1 Hz; $J_{\text{BM}} = 6,3$ Hz, OCH₂); 3,50–3,46 (m, 1H, 6-H); 3,10 (dt, 1H, $J = 13,8$; 8,0 Hz, 5-H); 2,08 (s, 3H, CH₃); 1,96 (s, 3H, CH₃); 1,87 (dt, 1H, $J = 13,8$; 5,2 Hz, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 171,27 y 169,98 (2 \times CO); 146,72 y 144,99 (C3a + C6a); 130,43 (C2); 121,80 (C3); 68,12 (CH₂O); 50,44 (C4); 42,08 (C5); 40,19 (C6); 23,68 y 21,30 (2 \times CH₃).

Compuesto (\pm)-63b: Sólido amarillento, p. f. 100-102°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3306, 3050, 2943, 2889, 1731, 1638, 1538, 1385, 1252.

EM (IE), m/z (%): 254 [2, (M+1)⁺], 253 (1, M⁺), 210 [3, (M⁺-Ac)], 193 (53), 167 [4, (M⁺-2 \times Ac)], 151 [30, (M⁺-C₄H₆O₃)], 137 [17, (M⁺-C₅H₈O₃)], 134 (100), 122 [25, (M⁺-C₃H₉NO₃)].

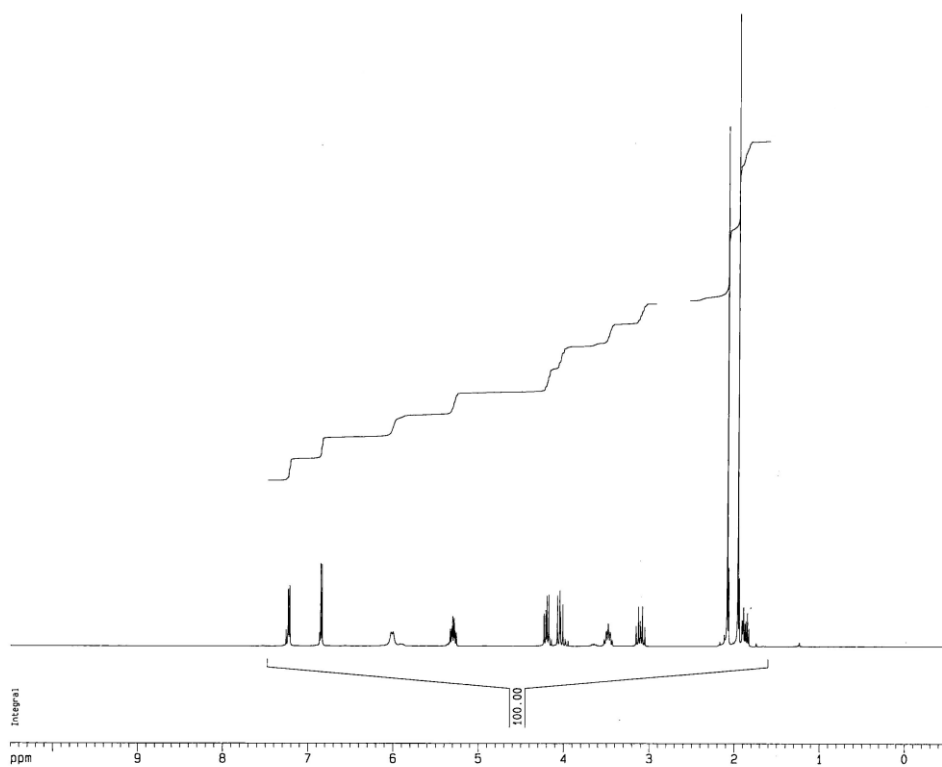
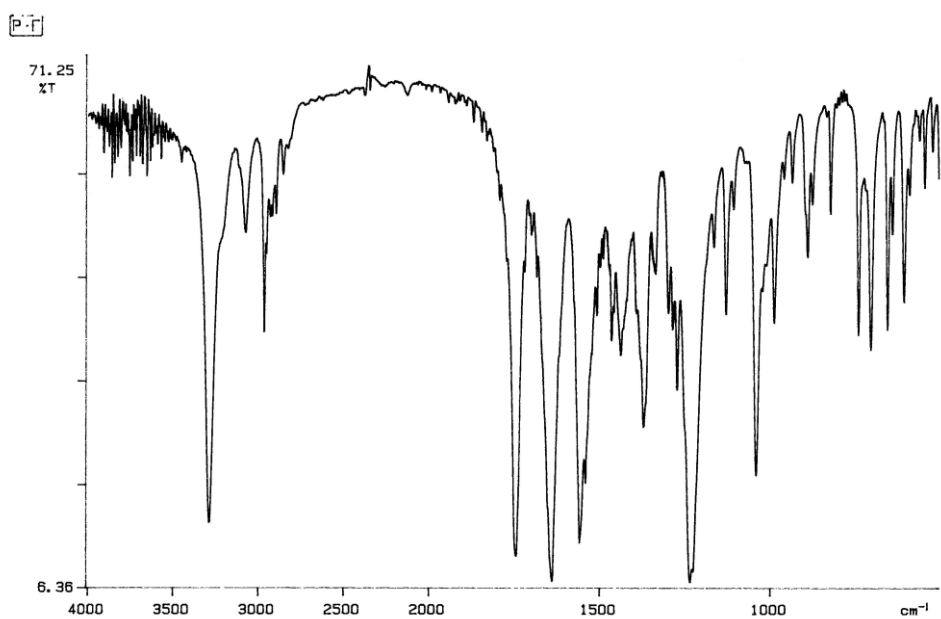
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,24 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,86 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 5,85 (d, 1H, intercambia en D₂O, $J = 7,3$ Hz, NH); 5,38–5,31 (m, 1H, 4-H); 4,18 y 3,99 (parte AB de sistema ABM, 2H, $J_{\text{AB}} = 10,5$ Hz, $J_{\text{AM}} = 8,3$ Hz, $J_{\text{BM}} = 6,3$ Hz, OCH₂); 3,68–3,63 (m, 1H, 6-H); 2,63 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13,9$ Hz, $J_{\text{vec}} = 8,1$ Hz, $J_{\text{vec}} = 5,5$ Hz, 5-H); 2,39 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13,9$ Hz; $J_{\text{vec}} = 7,9$ Hz; $J_{\text{vec}} = 3,9$ Hz, 5-H); 2,07 (s, 3H, CH₃); 1,95 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 171,24 y 170,02 (2 \times CO); 146,58 y 145,62 (C3a + C6a); 130,53 (C2); 121,85 (C3); 67,81 (CH₂O); 50,58 (C4); 42,45 (C5); 40,14 (C6); 23,67 y 21,27 (2 \times CH₃).

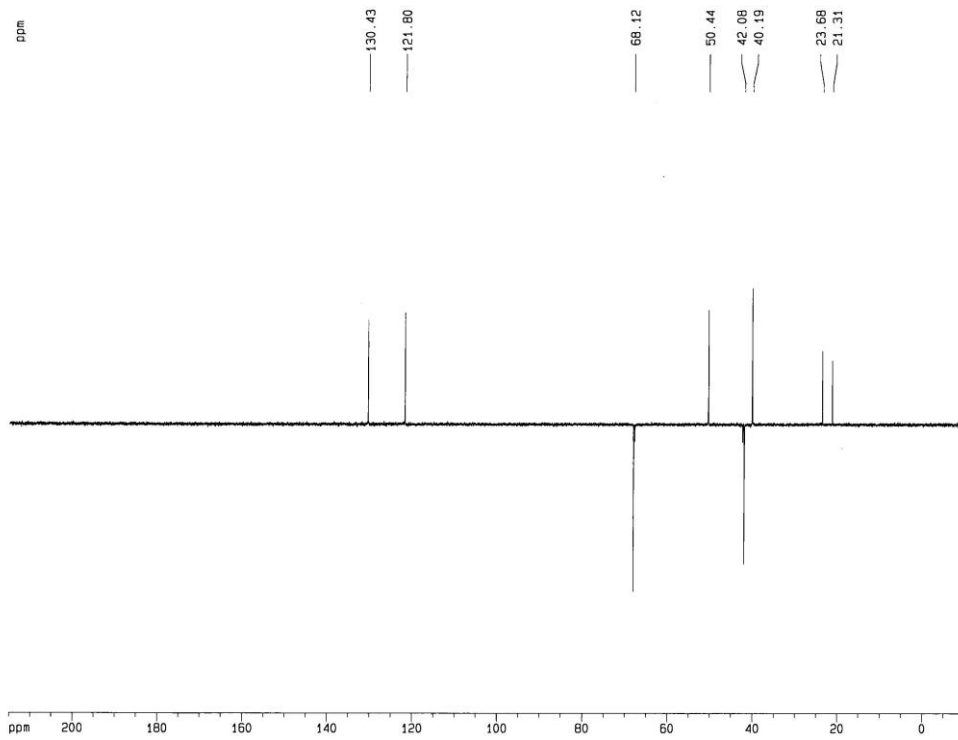
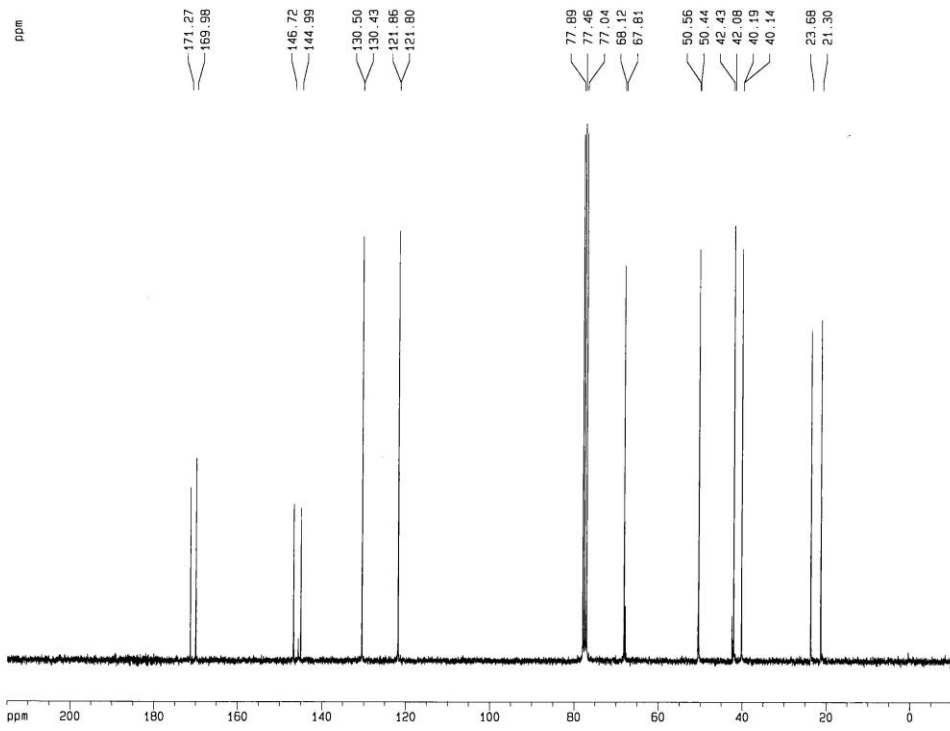
Una muestra de **63b** pura se disolvió en AcOEt frío, en un vial abierto y se dispuso en un recipiente grande conteniendo un fondo de hexano. El recipiente grande se cerró y se dejó en un lugar fresco, oscuro y libre de vibraciones hasta observarse la formación de cristales. Un monocristal obtenido de esta forma se analizó por difracción de Rayos X (Tabla 4).

Tabla 4. Datos del cristal y refinamiento de la estructura de 63b.	
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₅ N O ₃ S
Peso fórmula	253,32
Temperatura	120 K
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 28,8249(17) Å α = 90° b = 4,9255(3) Å β = 107,252(4)° c = 18,6483(10) Å γ = 90°
Volumen	2528,5(3) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,331 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2,26 mm ⁻¹
F(000)	1072
Tamaño del cristal	0,32 × 0,09 × 0,04 mm ³
Intervalo de theta para la recogida de datos	3,21° a 68,24°
Intervalos de índices	-34 ≤ h ≤ 32, 0 ≤ k ≤ 5, 0 ≤ l ≤ 22
Reflexiones recogidas	14457
Reflexiones independientes	2286 [R(int) = 0,0567]
Completitud para theta = 68,24°	98,9%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz entera en F ²
Datos / restricciones / parámetros	2286 / 0 / 215
Bondad del ajuste en F ²	1,053
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0453, wR2 = 0,1231
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0504, wR2 = 0,1283
Máxima diferencia de pico y agujero	0,398 y -0,215 e.Å ⁻³

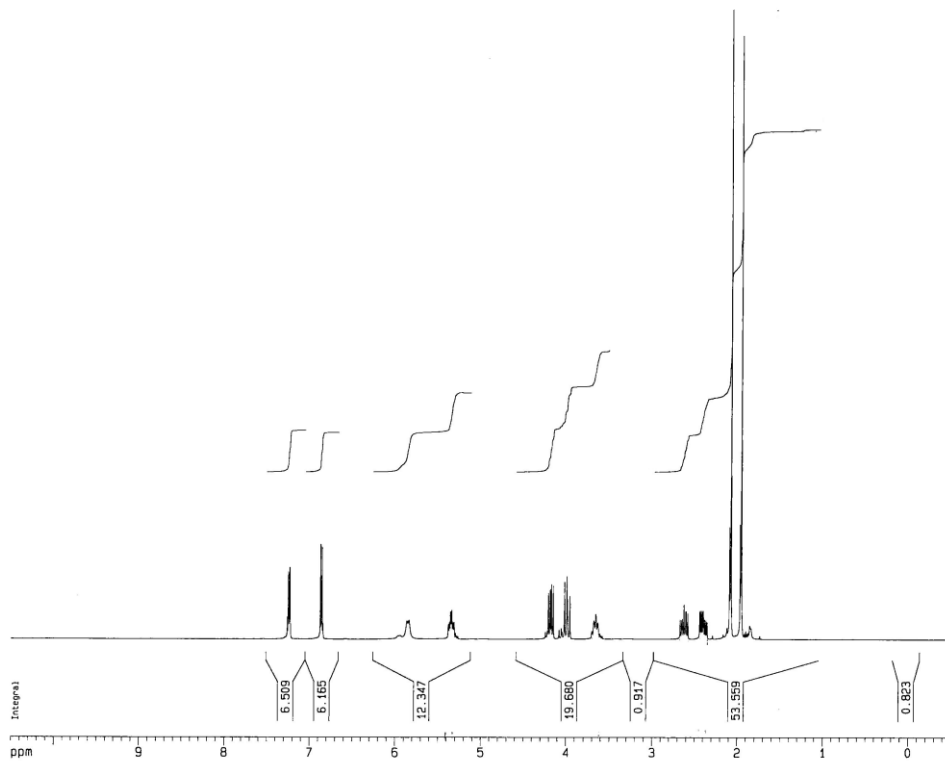
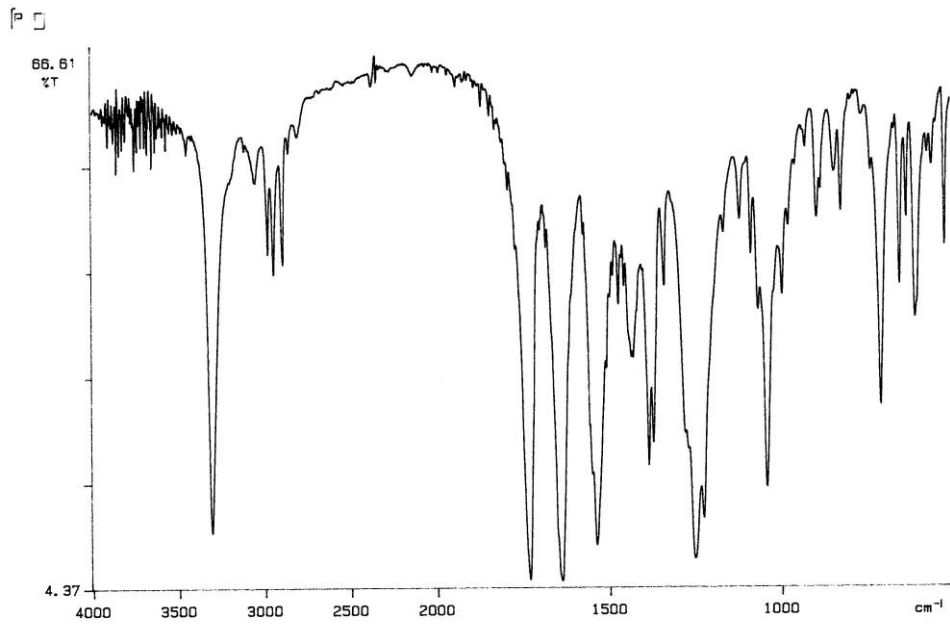
Compuesto (±)-63a.



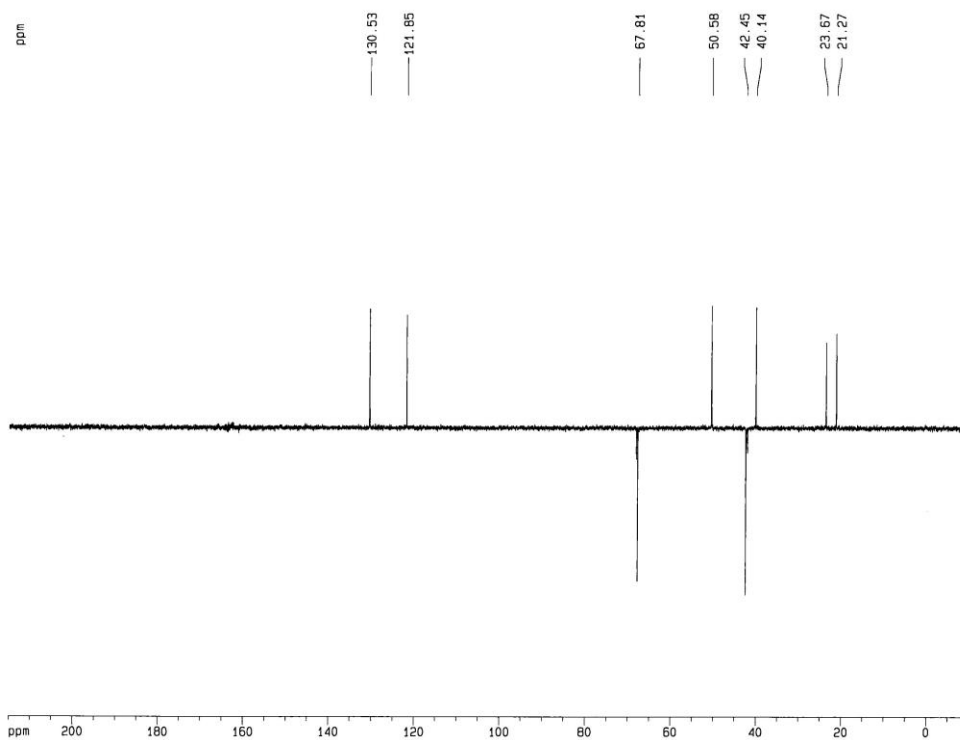
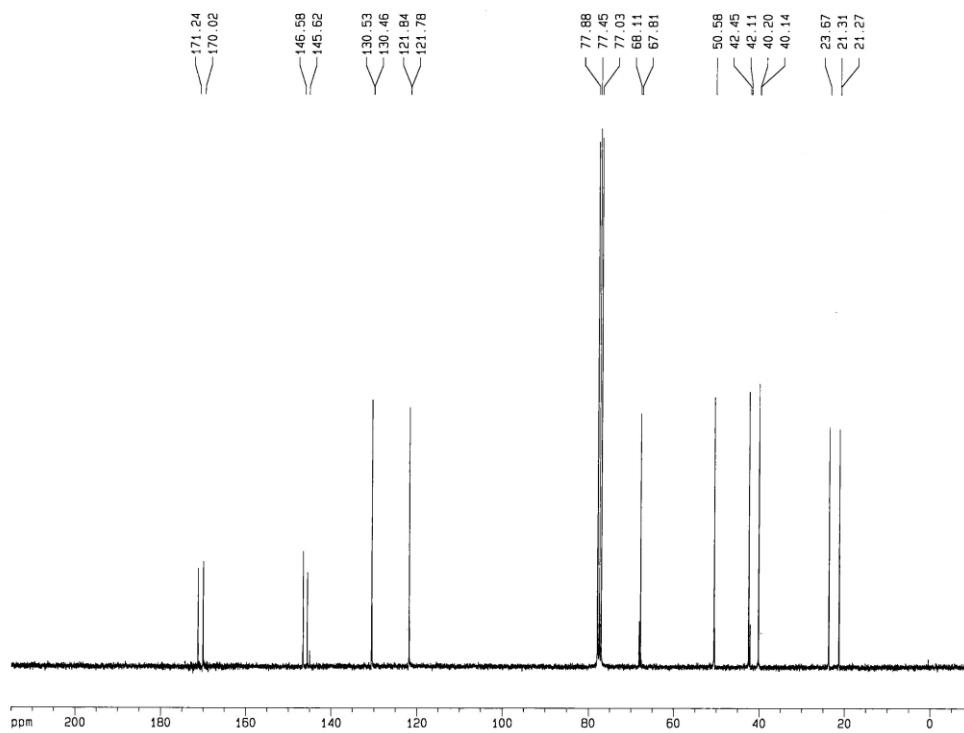
Química: Parte Experimental



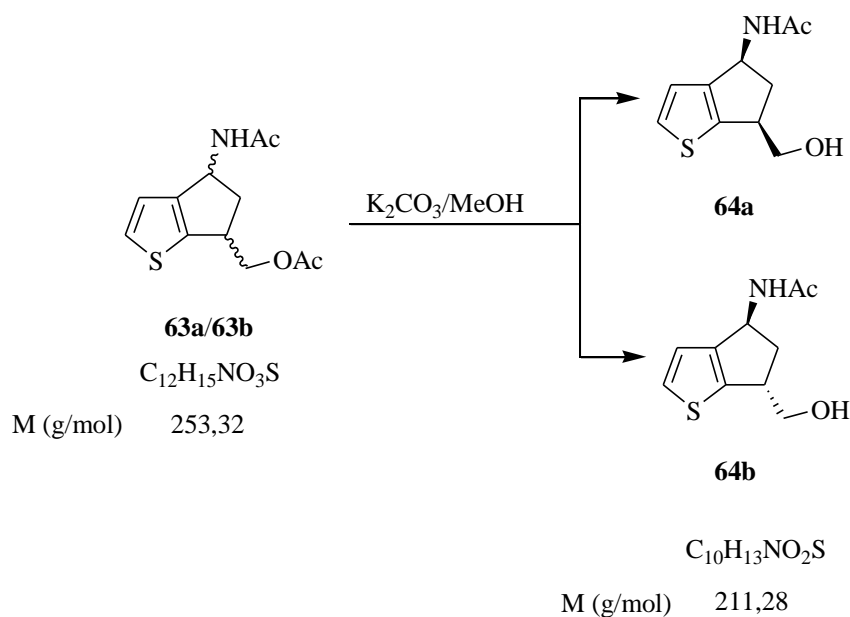
Compuesto (±)-63b.



Química: Parte Experimental



4.3.9. (\pm)-*N*-{*cis*--[6-Hidroximetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il]acetamida} (**64a**) y (\pm)-*N*-{*trans*--[6-hidroximetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il]acetamida} (**64b**).



Sobre una disolución de la mezcla de **63a** y **63b** (proporción 1:1) (0,92 g; 3,64 mmol) en MeOH (12 mL) se adicionó carbonato potásico (1,88 g; 13,60 mmol); la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y a continuación se le añadió una disolución saturada de NH_4Cl (40 mL) hasta pH 7. Después de evaporar el disolvente orgánico a presión reducida se redisolvió el sólido formado en H_2O (60 mL) y se extrajo con AcOEt (3×60 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida; se obtuvo un residuo sólido el cual tras separación cromatográfica sobre gel de sílice (22 g) con $CH_2Cl_2/PrOH$ 15/1 como eluyente, rindió sucesivamente **64a** puro (0,33 g; 43%) y **64b** puro (0,29 g; 38%).

Compuesto (±)-64a: p. f. 155-157°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3276, 2964, 1635, 1553, 1372, 1041.

EM (IE), m/z (%): 152 (0.23, C₈H₁₀SN), 138 (11, C₇H₈SN), 122 (16), 58 (100).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,23 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 6,87 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 6,35 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, NH); 5,31 (dt, 1H, $J = 8,4; 3,1$ Hz, 4-H); 3,86 y 3,69 (parte AB de sistema ABM, 2H, $J_{AB} = 10,4$ Hz; $J_{AM} = 4,3$ Hz; $J_{BM} = 3,5$ Hz, OCH₂); 3,42–3,36 (m, 1H, 6-H); 3,11 (dt, 1H, $J = 13,8; 8,4$ Hz, 5-H); 2,21 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, OH); 1,99 (dt, 1H, $J = 13,8; 3,3$ Hz, 5-H); 1,92 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 169,72 (CO); 147,98 y 145,14 (C3a + C6a); 130,26 (C2); 122,21 (C3); 66,16 (CH₂O); 49,79 (C4); 43,50 (C6); 42,09 (C5); 23,82 (CH₃).

Compuesto (±)-64b: p. f. 94-96°C.

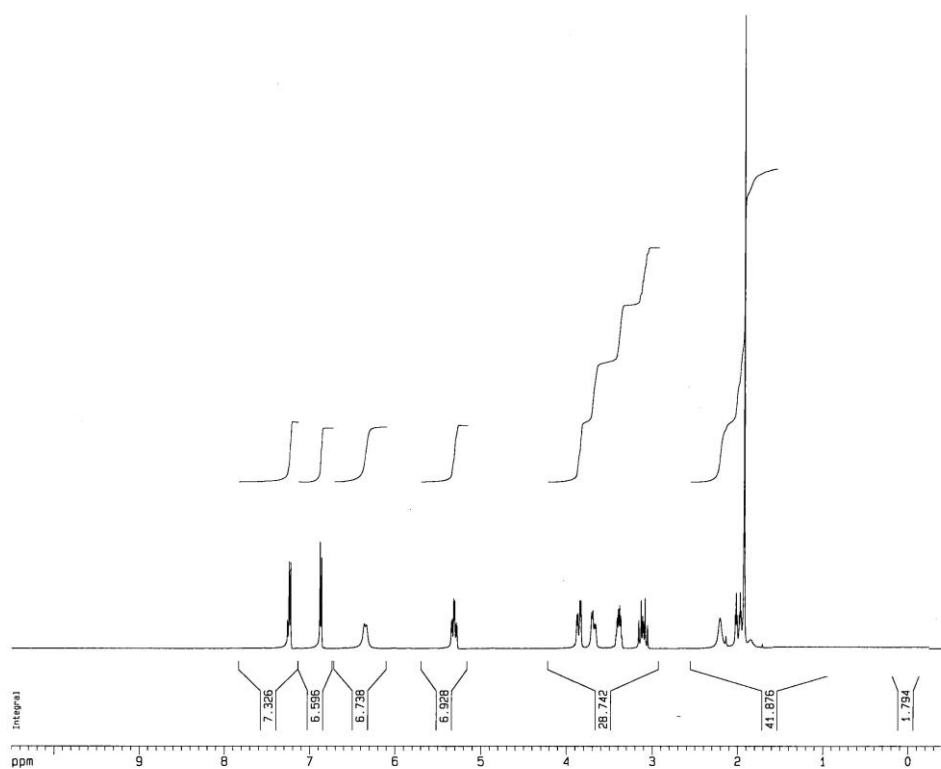
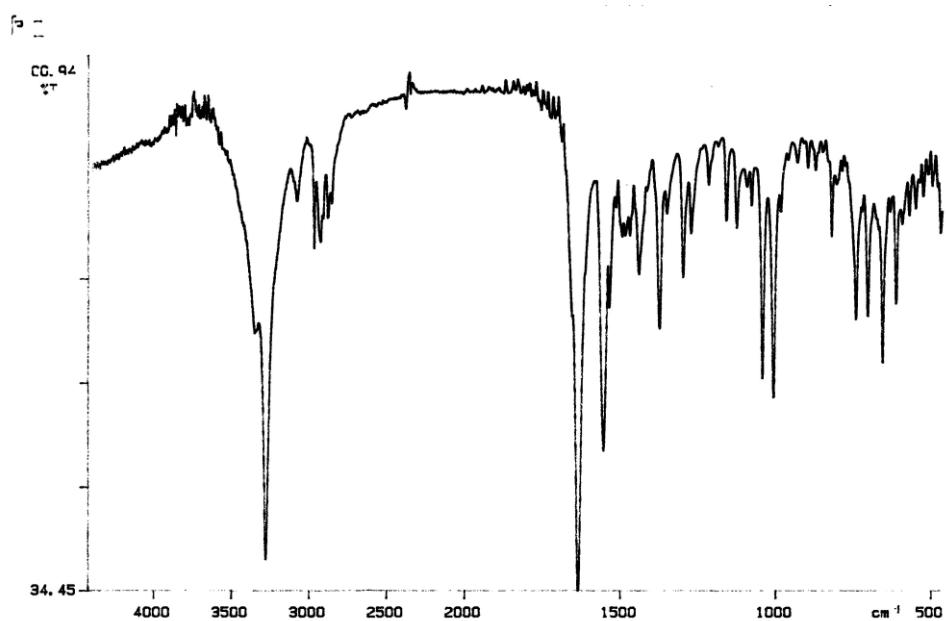
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3531, 3254, 2925, 1612, 1562, 1261, 1057.

EM (IE), m/z (%): 193 [33, (M⁺-H₂O)], 168 [3, (M⁺-Ac)], 152 (46, C₈H₁₀SN), 138 (100, C₇H₈SN), 122 (66).

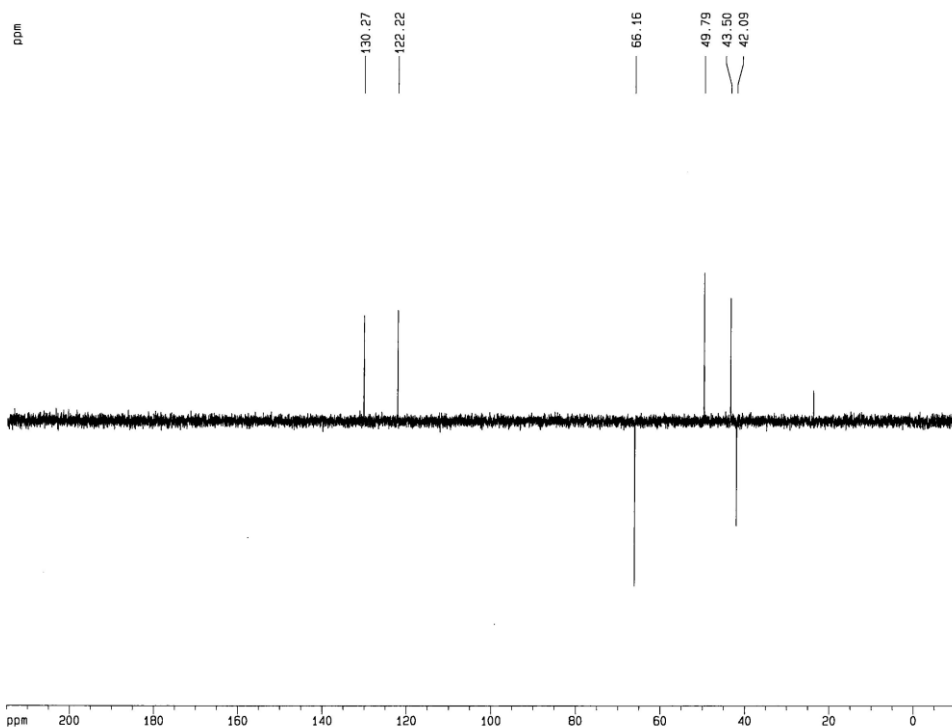
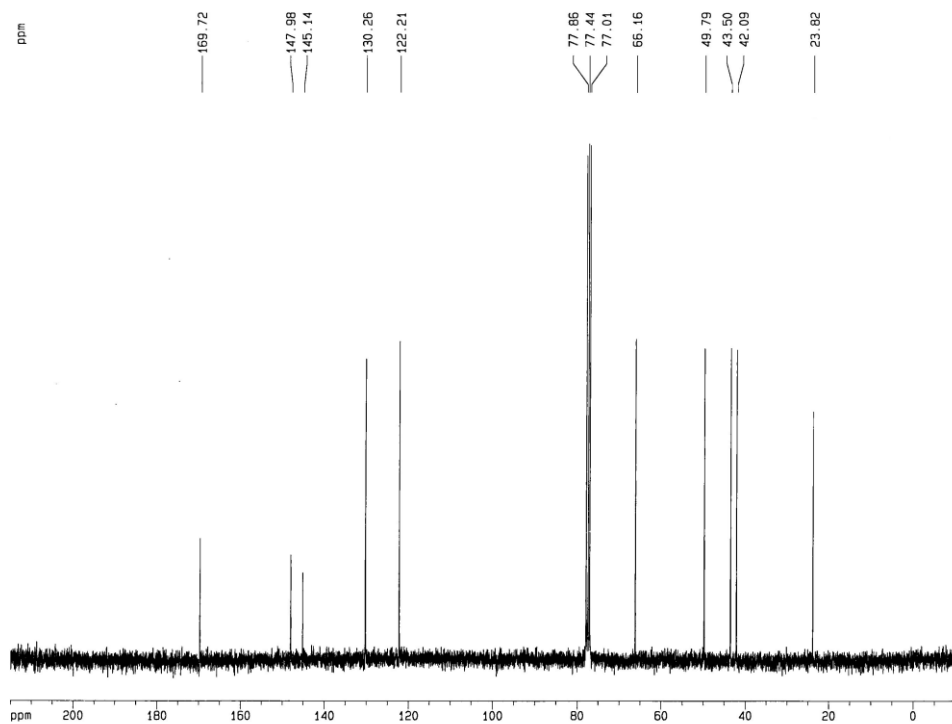
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,24 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,88 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 5,77 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, NH); 5,39–5,33 (m, 1H, 4-H); 3,79–3,52 (m, 3H, OCH₂+6-H); 2,67 (ddd, 1H, $J_{gem} = 13,8$ Hz; $J_{vec} = 7,8$ Hz; $J_{vec} = 4,7$ Hz, 5-H); 2,35 (ddd, 1H, $J_{gem} = 13,8$ Hz; $J_{vec} = 7,8$ Hz; $J_{vec} = 4,1$ Hz, 5-H); 2,02 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, OH); 1,97 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 169,98 (CO); 147,87 y 146,98 (C3a + C6a); 130,26 (C2); 121,98 (C3); 66,83 (CH₂O); 50,80 (C4); 43,61 (C6); 42,30 (C5); 23,76 (CH₃).

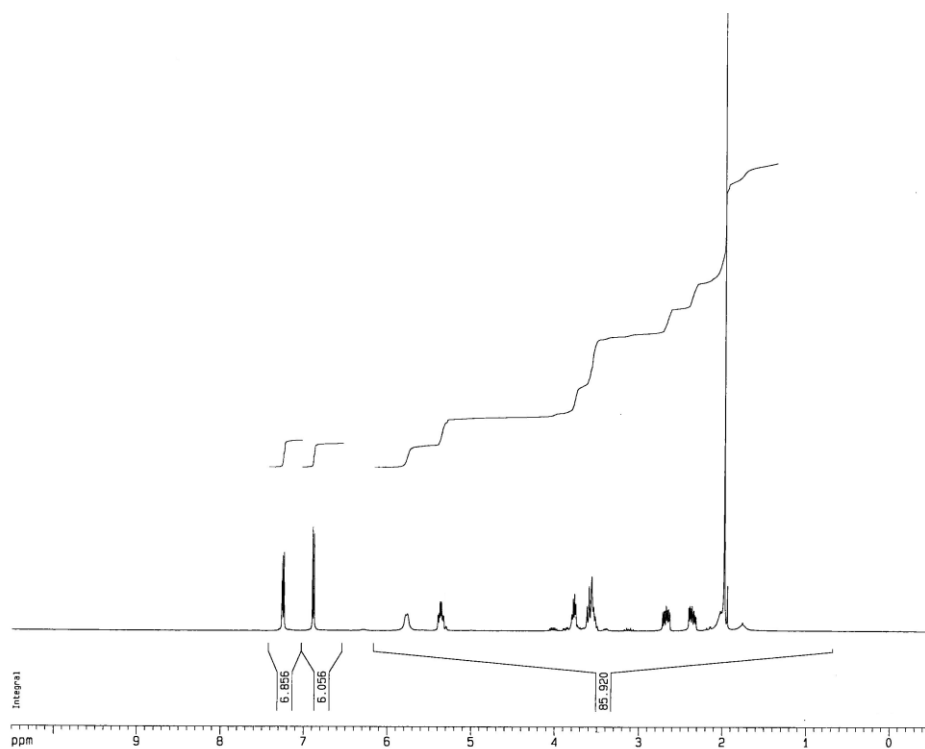
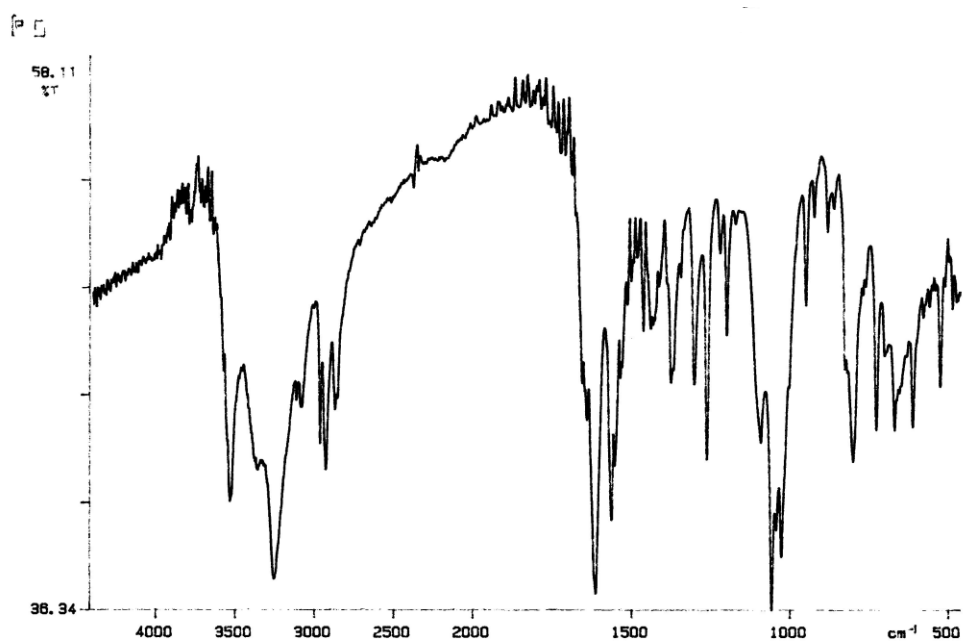
Compuesto (±)-64a.



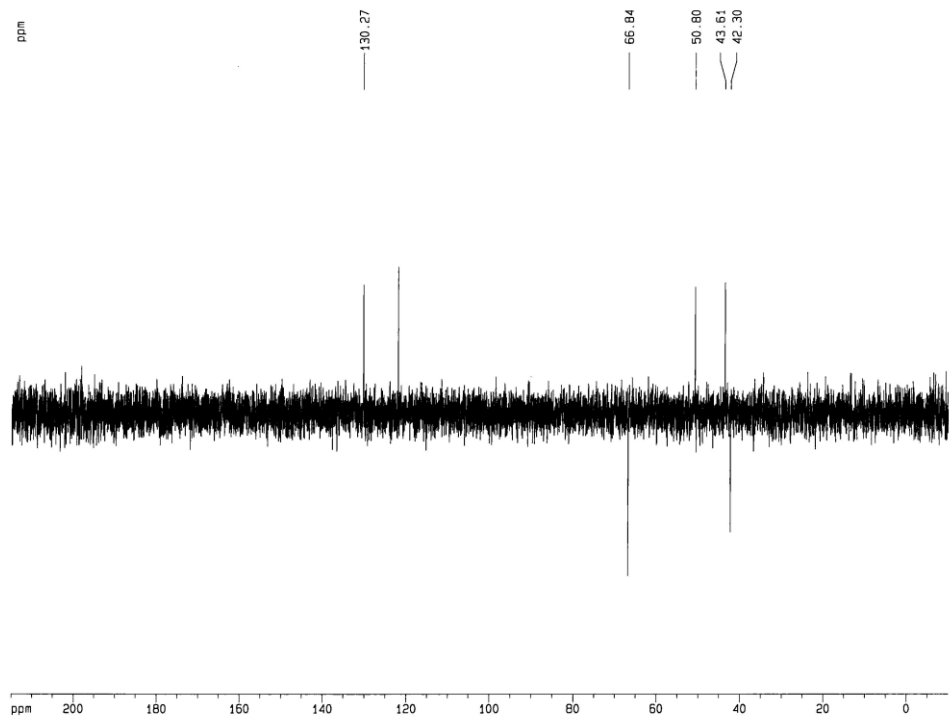
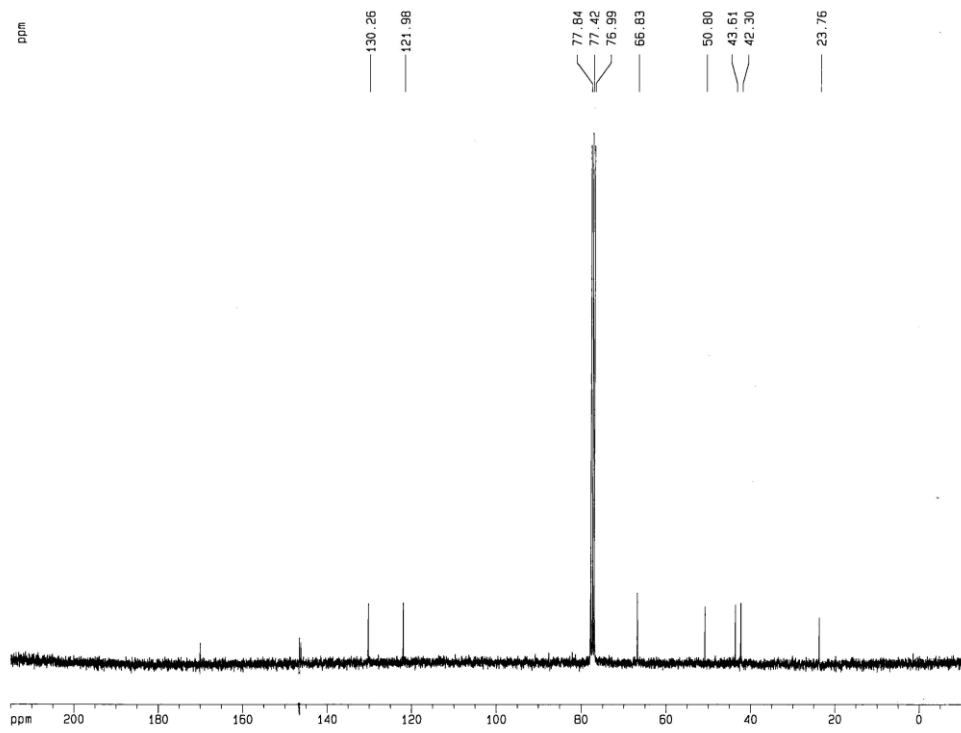
Química: Parte Experimental



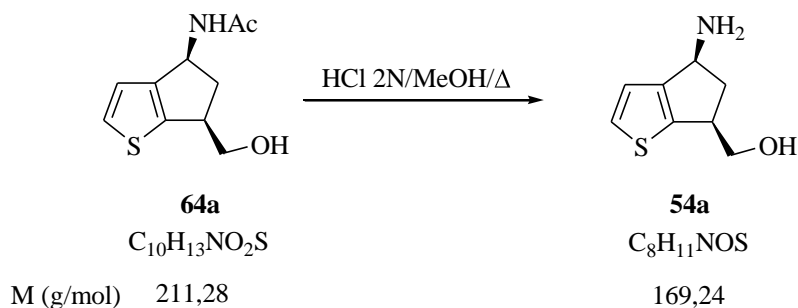
Compuesto (±)-64b.



Química: Parte Experimental



4.3.10. (±)-cis-(4-Amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il)-metanol (54a).



Una disolución de **64a** (0,132 g; 0,78 mmol) en MeOH (3 mL) y HCl 2N (3 mL) se calentó a reflujo durante 8 h, se evaporó a presión reducida y el agua remanente se eliminó por destilación azeotrópica con EtOH (2 × 20 mL). El residuo sólido se disolvió en MeOH (4 mL), se añadió sobre una columna de Amberlita IRA-400 (OH) (10 mL) y se eluyó con MeOH (100 mL). Después de concentrar el eluato a presión reducida se obtuvo un residuo aceitoso el cual tras cromatografía sobre gel de sílice (8 g) con CH₂Cl₂/MeOH 1/1 como eluyente rindió **54a** puro (0,042 g; 40%) como un aceite anaranjado.

Compuesto (±)-54a:

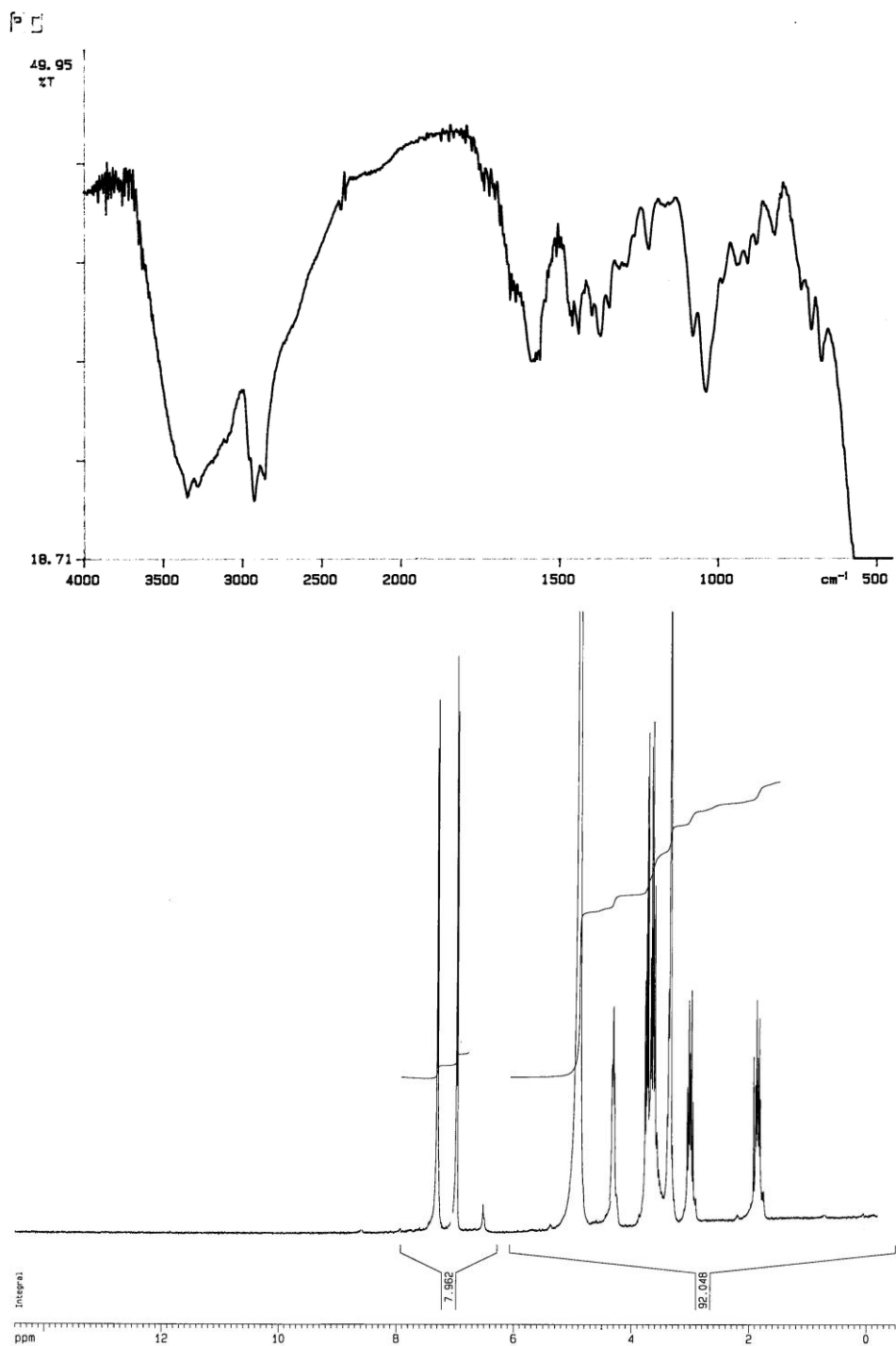
IR (película) ν (cm⁻¹): 3346, 2923, 1841, 1587, 1503, 1438, 1037.

EM (IE), m/z (%): 168 [0,62, (M-1)⁺], 152 [6, (M⁺-OH)], 138 (100, C₇H₈SN), 123 (19), 122 (95).

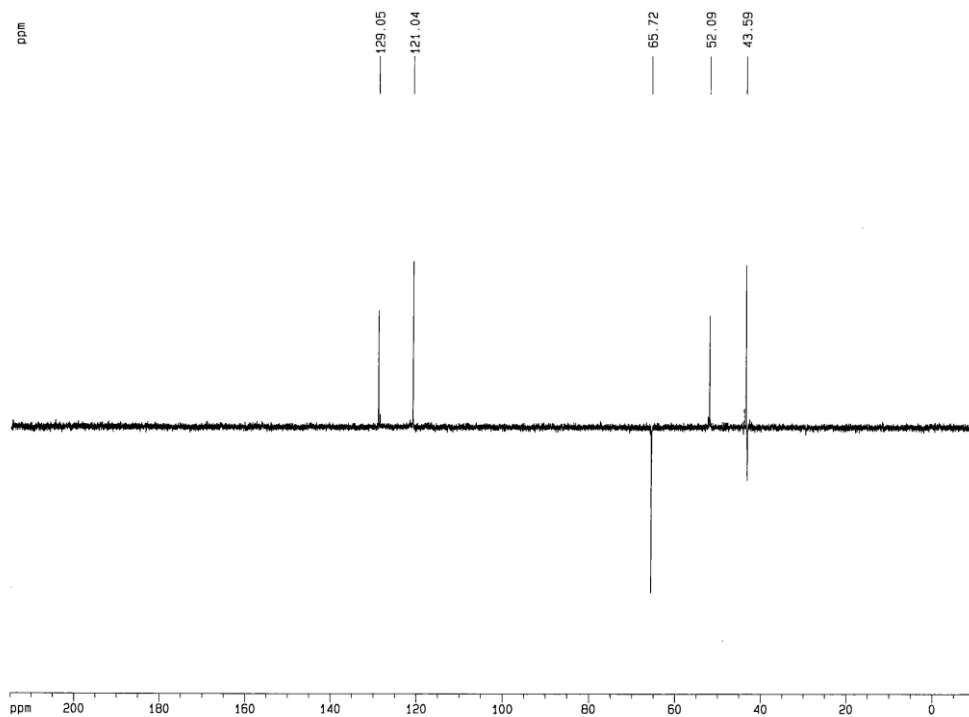
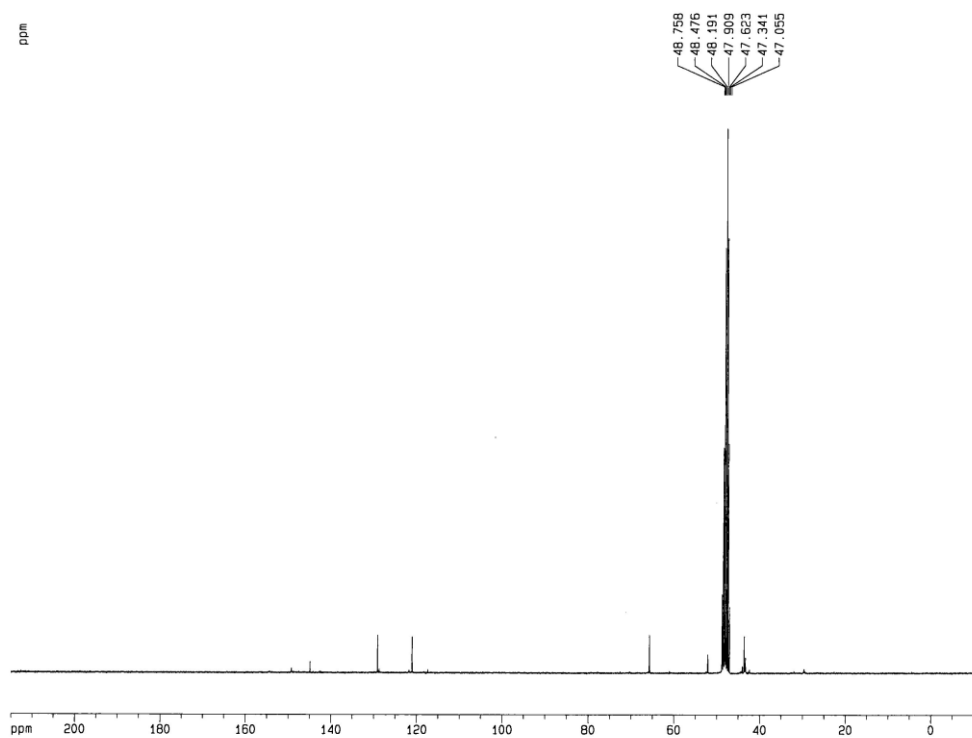
¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ (ppm): 7,30 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 6,97 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 4,34-4,29 (m, 1H, 4-H); 3,78-3,52 (m, 3H, OCH₂ + 6-H); 3,16-2,88 (m, 1H, 5-H); 1,98-1,81 (m, 1H, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, MeOH-*d*₄) y DEPT δ (ppm): 149,05 y 145,08 (C3a + C6a); 129,05 (C2); 121,04 (C3); 65,72 (CH₂O); 52,09 (C4); 43,59 (C6); 43,14 (C5).

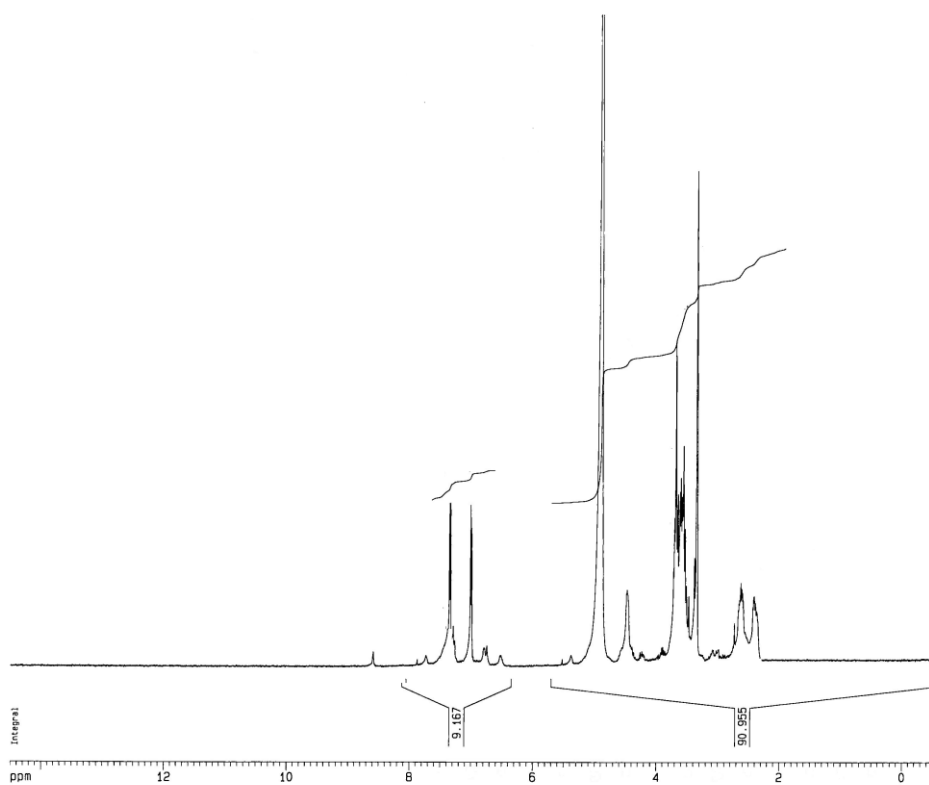
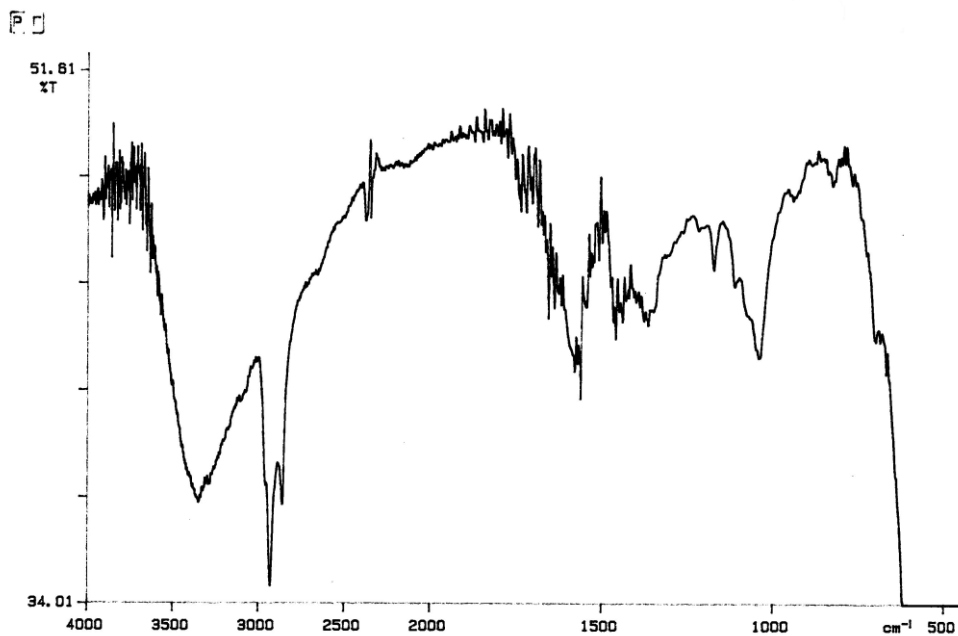
Compuesto (±)-54a.



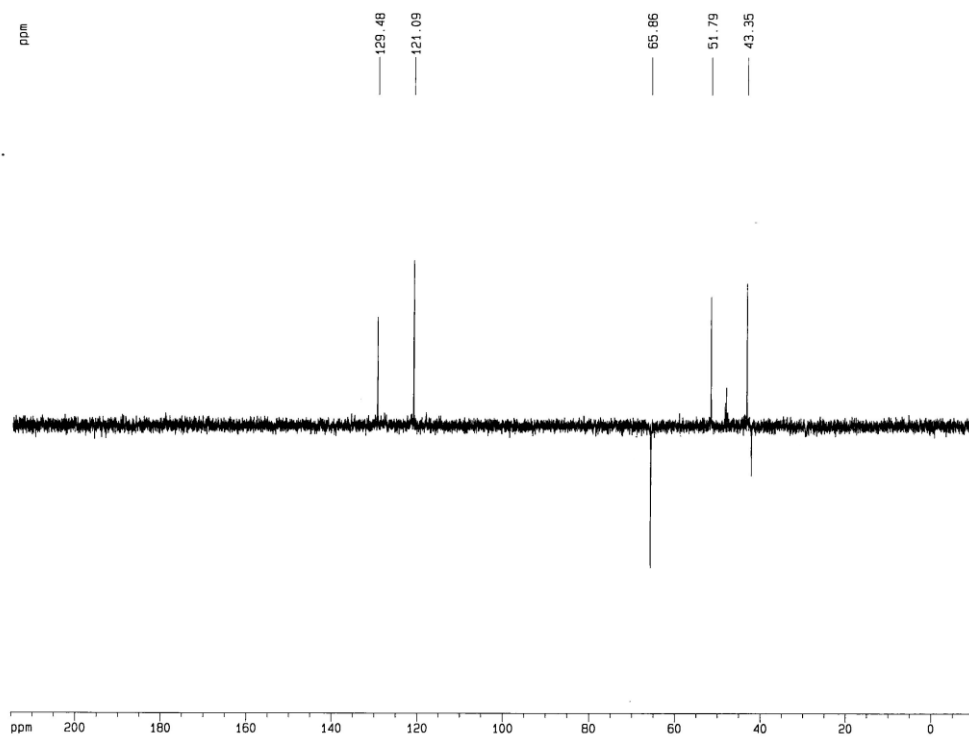
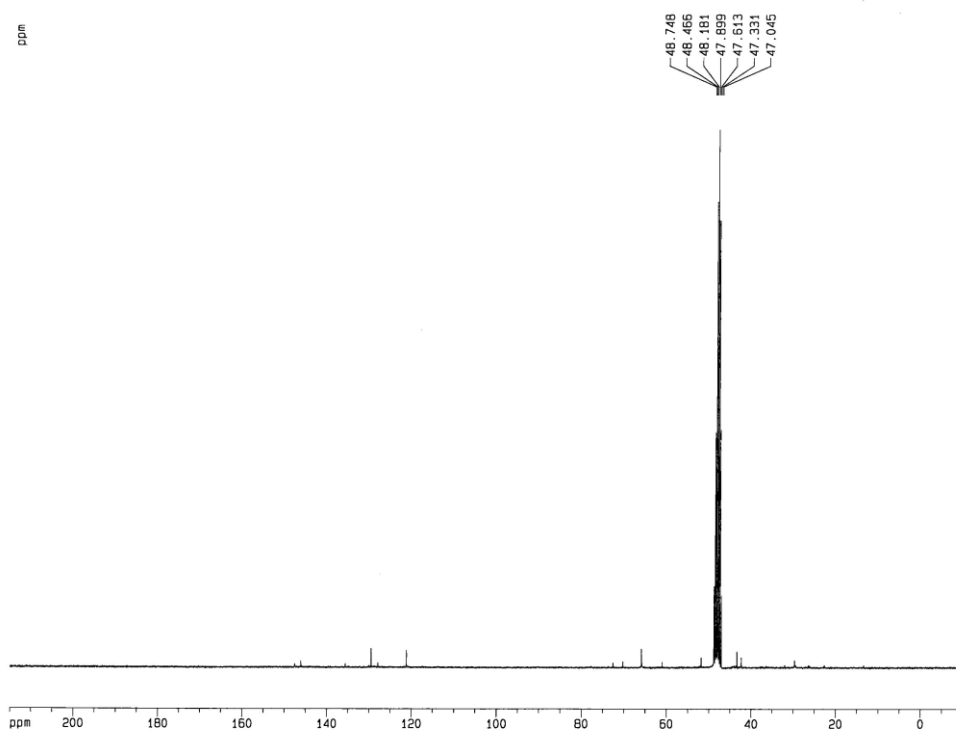
Química: Parte Experimental



Compuesto (±)-54b.

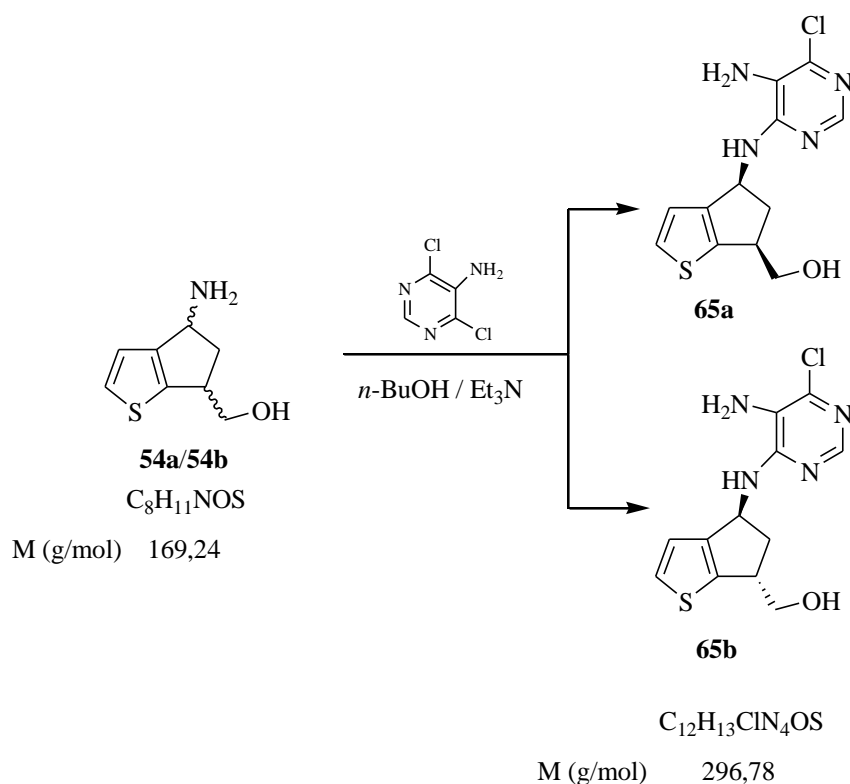


Química: Parte Experimental



4.4. PREPARACIÓN DE NUCLEOSIDOS CARBOCÍCLICOS PURÍNICOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[*b*]TIOFENO.

4.4.1. (±)-*cis*-{4-[(5-Amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il}metanol (**65a**) y (±)-*trans*-{4-[(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il}metanol (**65b**).



Una disolución de la mezcla de aminoalcoholes **54a/54b** (proporción 1:1) (0,6 g; 3,55 mmol) y 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1,04 g; 6,38 mmol) en *n*-butanol seco (60 mL) y trietilamina seca (4 mL) se calentó a reflujo bajo argón durante 45 h. Después de enfriar, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo sólido obtenido se cromatografió sobre gel de sílice (60 g) con Cl₃CH/MeOH 40/1 como eluyente, obteniendo en primer lugar **65a** (0,43 g; 41%) y posteriormente **65b** (0,38 g; 36%).

Compuesto (±)-65a: Una muestra analítica se obtuvo por recristalización de AcOEt. Sólido blanco, p. f. 197-198°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3256, 2991, 2934, 1582, 1505, 1482, 1425, 1059.

EM (IE), m/z (%): 297 [4, (M+1)⁺], 296 (11, M⁺), 266 [3, (M⁺-CH₂O)], 153 [100, (M⁺-C₄H₄ClN₄)], 135 [90, (M⁺-C₄H₆ClN₄O)], 125 (28), 121 (34).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,77 (s, 1H, 2-H_{pirimidina}); 7,35 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 7,00 (d, 1H, intercambia en D₂O, $J = 7,3$ Hz, NH); 6,83 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,48-5,46 (m, 1H, 4-H); 5,09 (s.an., 2H, intercambian en D₂O, NH₂); 4,98-4,95 (m, 1H, intercambia en D₂O, OH); 3,69-3,59 (m, 1H, 6-H); 3,43-3,41 (m, 1H, OCHH); 3,35-3,25 (m, 1H, OCHH); 3,02-2,97 (m, 1H, 5-H); 1,90-1,86 (m, 1H, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 151,60 (C₆_{pirimidina}); 146,67 (C₄_{pirimidina}); 146,02 (C₅_{pirimidina}); 145,84 (C₂_{pirimidina}); 137,43 (C_{6a}); 129,46 (C₂); 123,88 (C_{3a}); 122,19 (C₃); 65,74 (CH₂O); 51,81 (C₄); 43,51 (C₆); 41,16 (C₅).

Compuesto (±)-65b: Una muestra analítica se obtuvo por recristalización de AcOEt. Sólido blanco, p. f. 89-91°C.

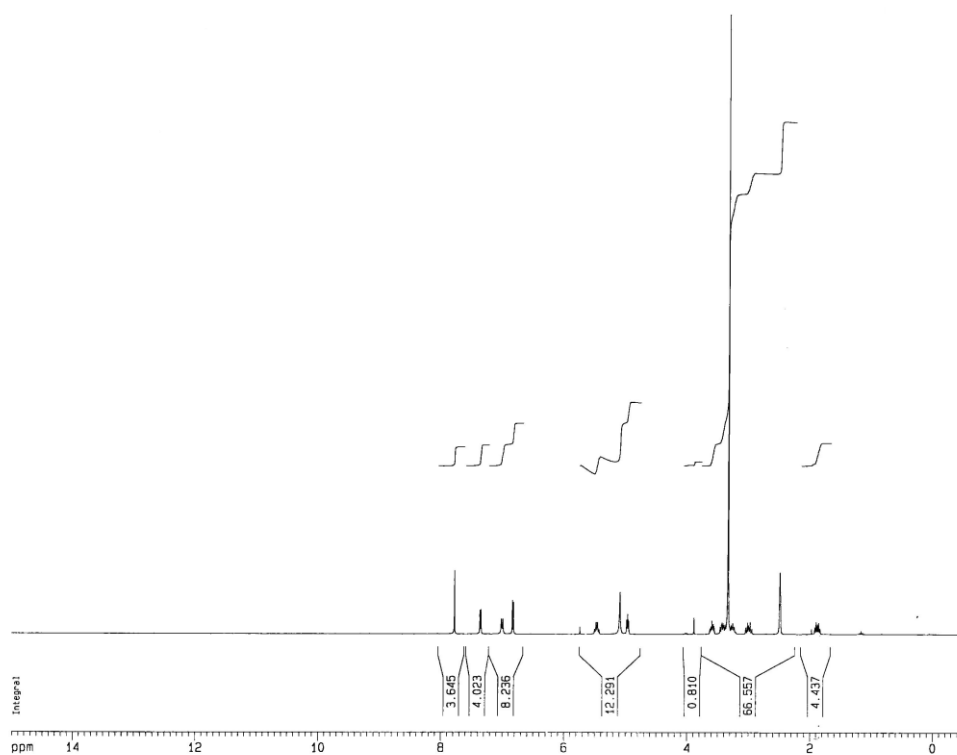
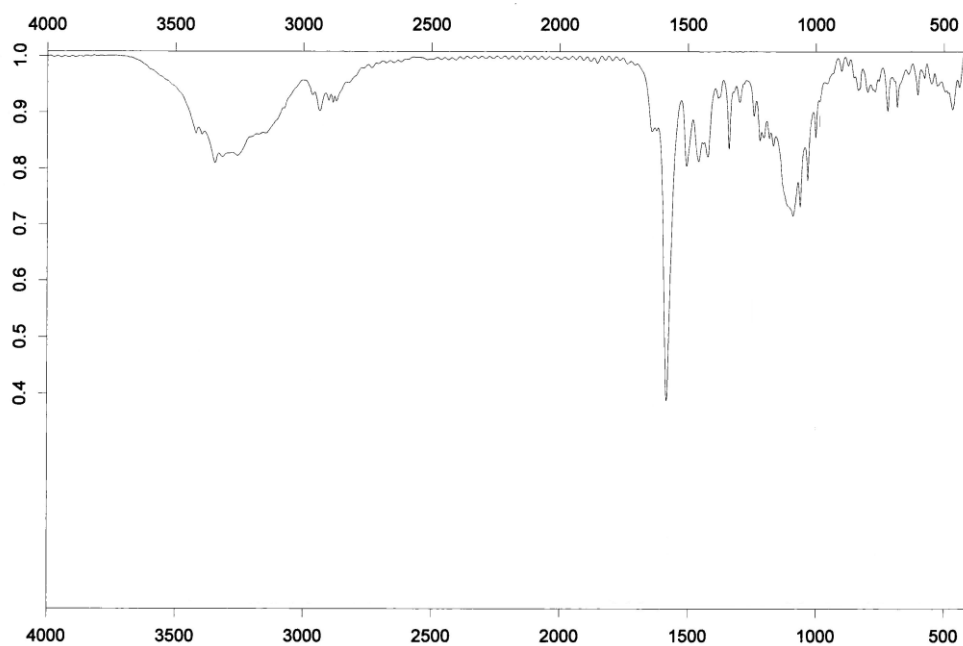
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3442, 3346, 3245, 2924, 1649, 1575, 1466, 1421, 1089.

EM (IE), m/z (%): 296 (1, M⁺), 278 [1, (M⁺-H₂O)], 153 [65, (M⁺-C₄H₄ClN₄)], 135 [100, (M⁺-C₄H₆ClN₄O)], 125 (38), 121 (60), 97 (31).

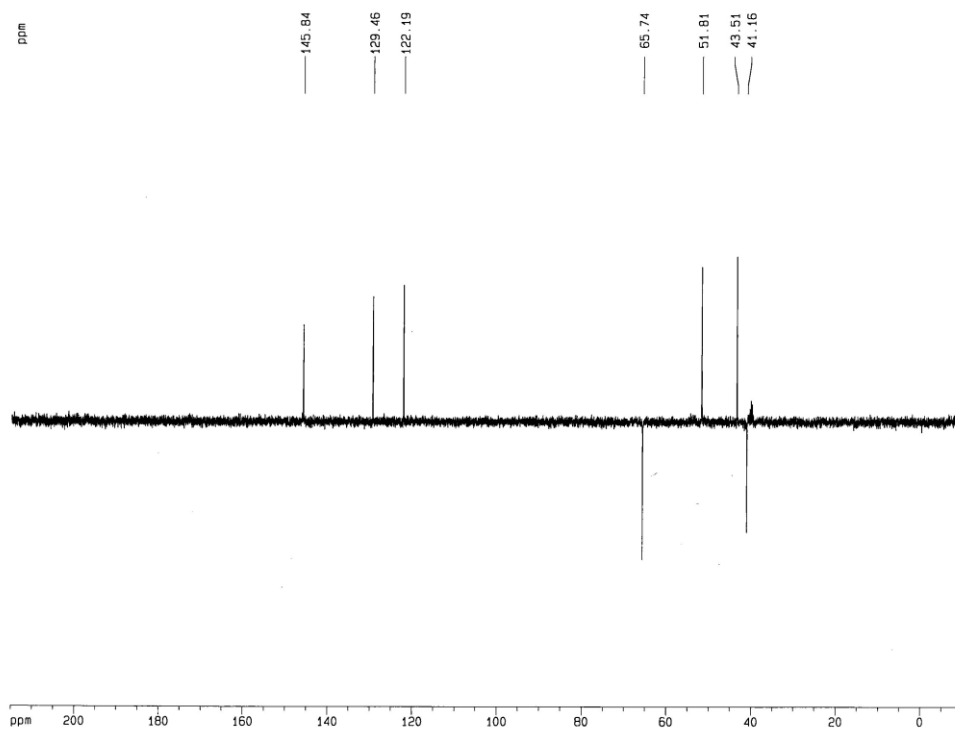
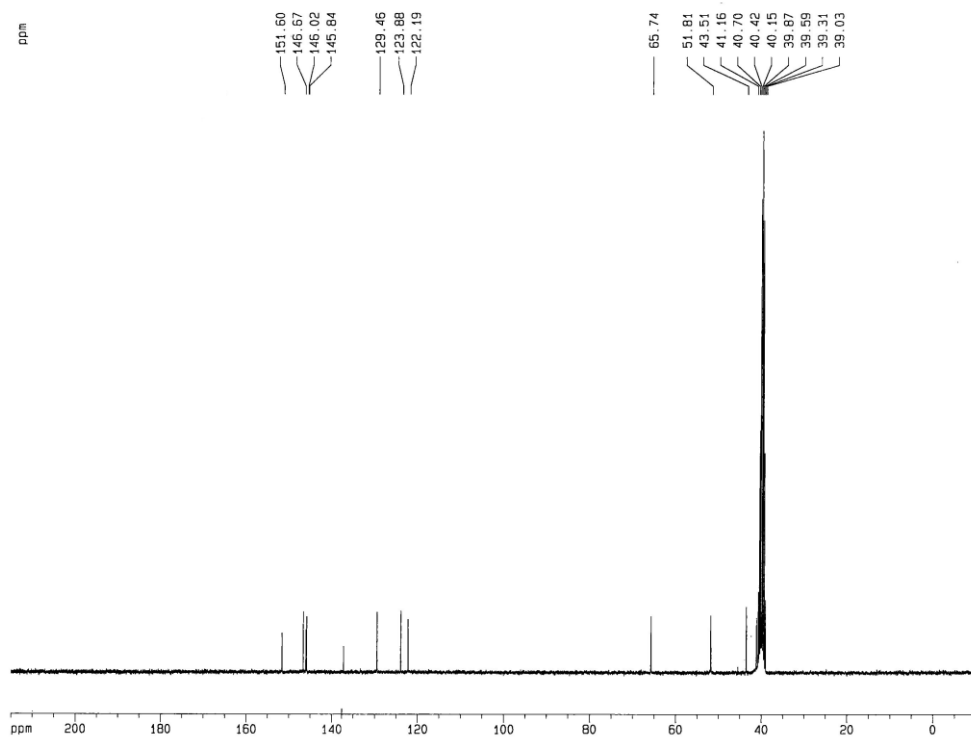
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,78 (s, 1H, 2-H_{pirimidina}); 7,35 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 7,01 (d, 1H, intercambia en D₂O, $J = 7,2$ Hz, NH); 6,86 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,50-5,44 (m, 1H, 4-H); 5,07 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NH₂); 4,95-4,92 (m, 1H, intercambia en D₂O, OH); 3,59-3,50 (m, 1H, 6-H); 3,48-3,41 (m, 2H, OCH₂); 2,61-2,52 (m, 1H, 5-H); 2,39-2,31 (m, 1H, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 151,54 (C₆_{pirimidina}); 146,85 (C₄_{pirimidina}); 146,60 (C₅_{pirimidina}); 145,83 (C₂_{pirimidina}); 13,88 (C_{6a}); 129,49 (C₂); 123,91 (C_{3a}); 122,39 (C₃); 65,47 (CH₂O); 51,64 (C₄); 43,46 (C₆); 41,44 (C₅).

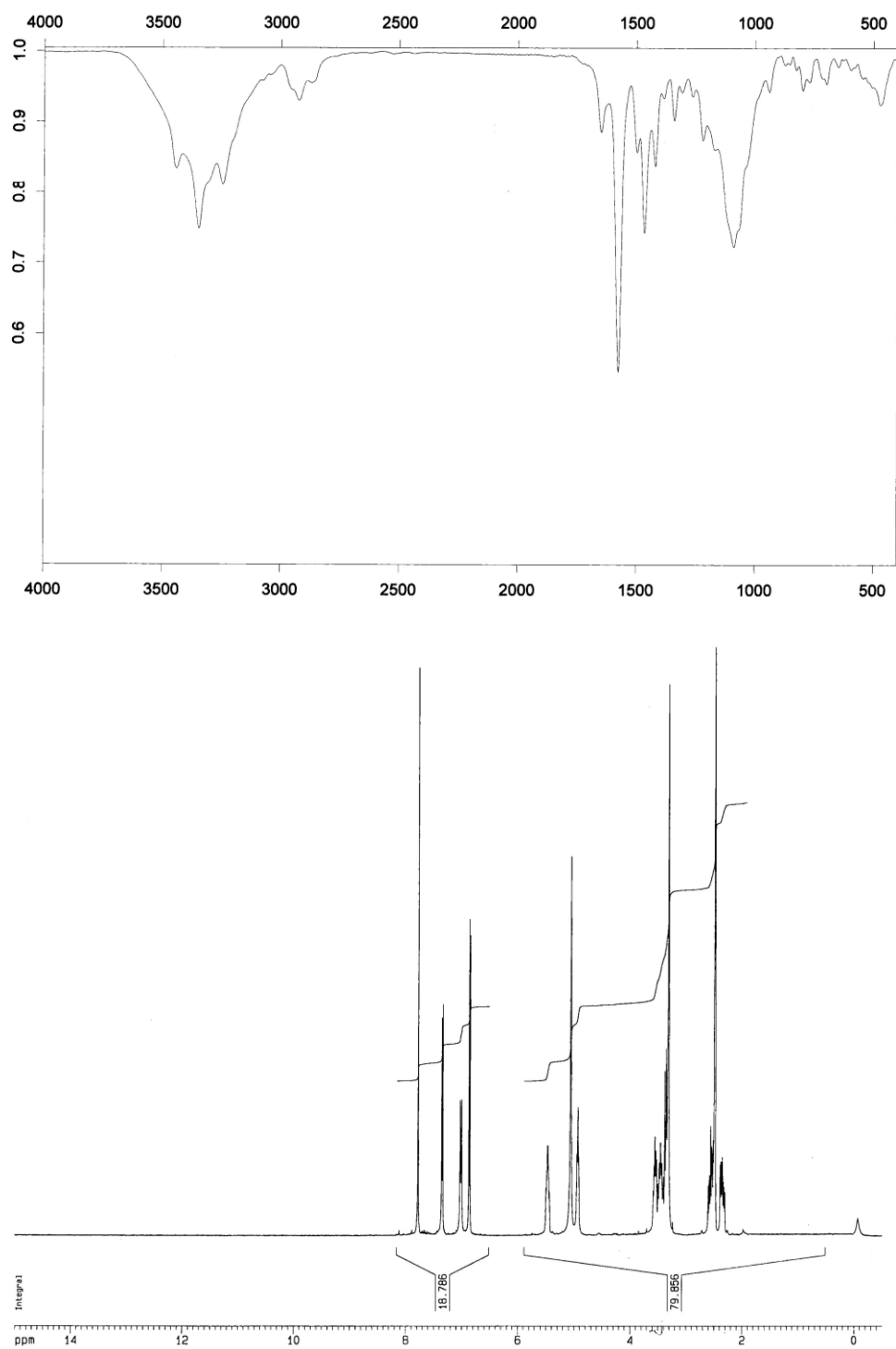
Compuesto (±)-65a.



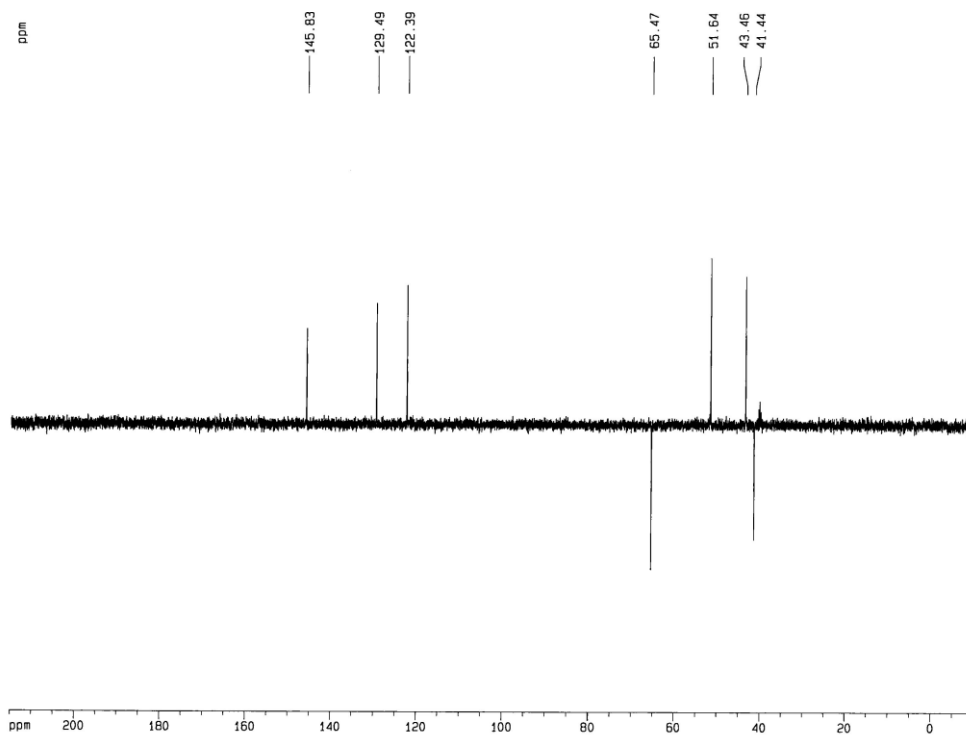
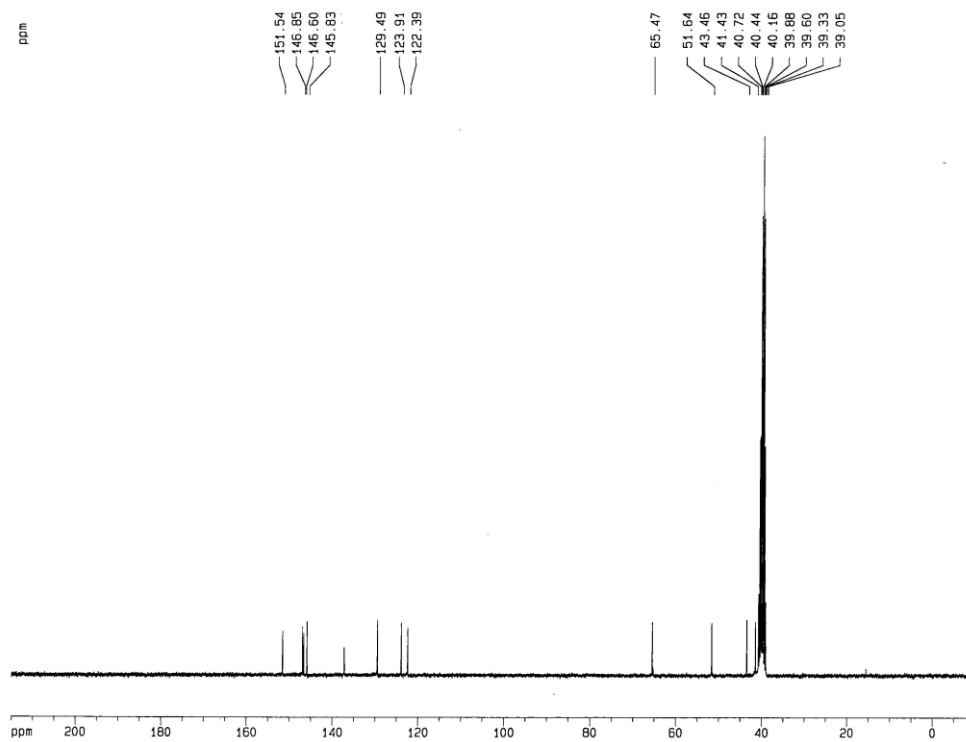
Química: Parte Experimental



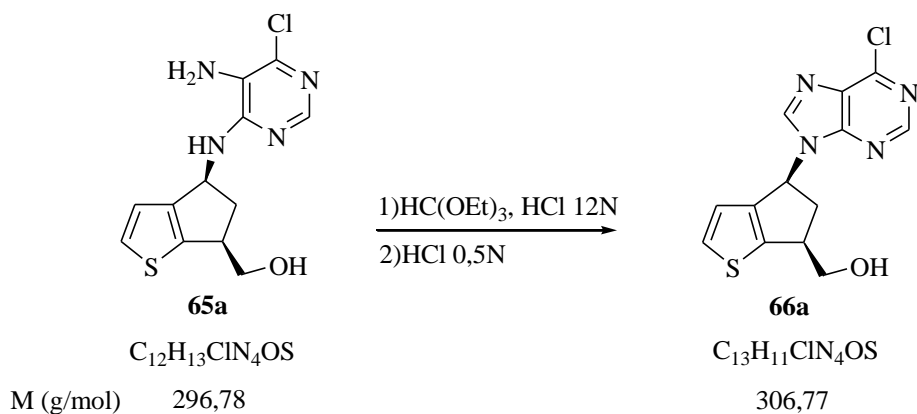
Compuesto (±)-65b.



Química: Parte Experimental



4.4.2. (±)-*cis*-[4-(6-Cloro-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metanol (**66a**).



Una disolución de **65a** (0,23 g, 0,78 mmol), ortoformiato de trietilo (4,3 mL, 38,3 mmol) y HCl 12N (0,27 mL) en dioxano (10 mL), se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. Eliminados los disolventes volátiles bajo presión reducida, el residuo formado se disolvió en dioxano (5 mL) y se trató con HCl 0,5 N (16 mL) dejándose la disolución resultante con agitación a temperatura ambiente durante 2 h, tras las cuales se eliminó el dioxano a vacío y el pH de la suspensión se ajustó a 8 utilizando NaOH 2N (8 mL).

La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 50 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se eliminaron a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido (0,21 g), el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (8 g) y utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH 80/1 (90 × 10 mL). De las fracciones 21-72 se aisló un sólido blanquecino (0,19 g, 80%) y fue identificado como la cloropurina-**66a** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-66a: Sólido blanco, p. f. 161-164°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3373, 3277, 1595, 1564, 1445, 1397, 1341, 1126, 1089.

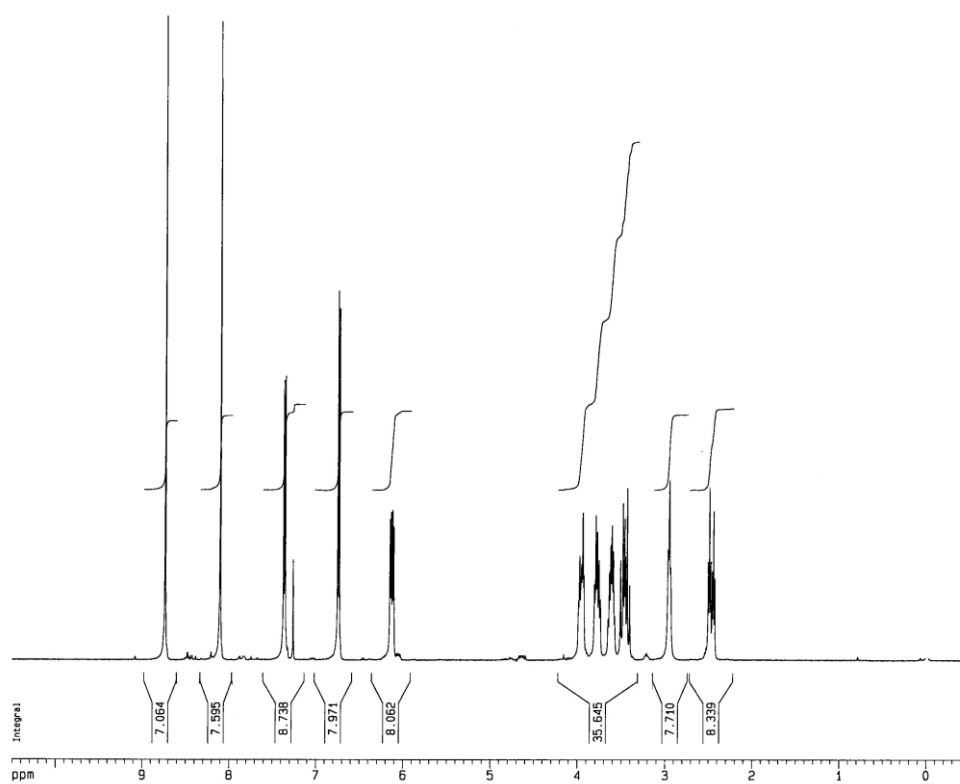
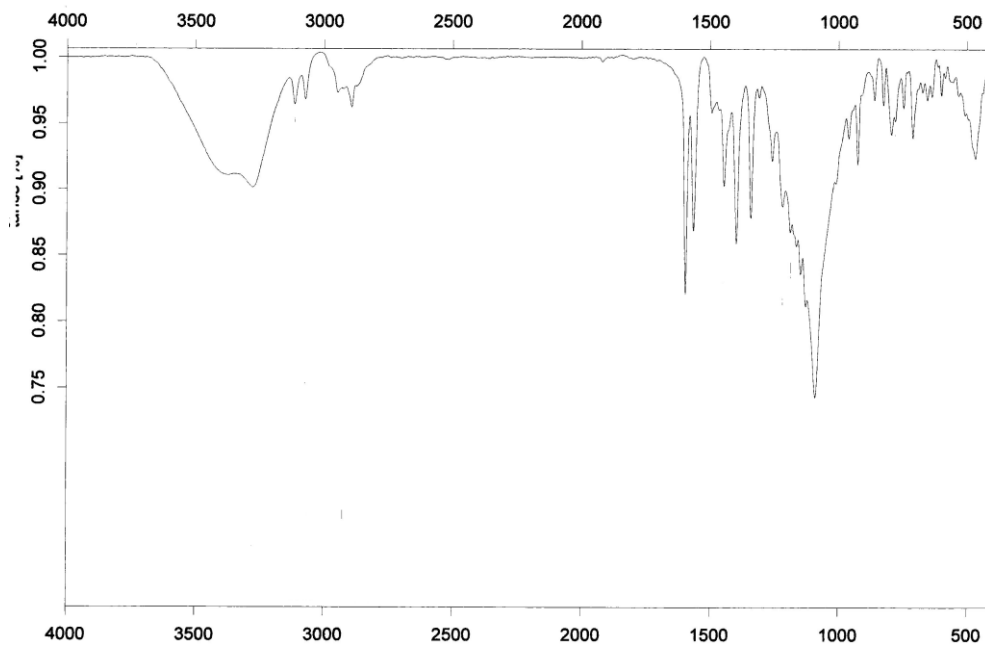
EM (BAR), m/z (%): 307 [15, (M+1)⁺], 306 (1, M⁺), 288 [11, (M⁺-H₂O)], 155 (35), 154 [100, (M⁺-C₅HCIN₄)], 153 (14), 137 [99, (M⁺-C₅H₂CIN₄O)], 109 (24).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,74 (s, 1H, 8-H_{purina}); 8,10 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,36 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,74 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 6,12 (dd, 1H, $J = 8,6; 4,1$ Hz, 4-H); 3,95 y 3,77 (parte AB de sistema ABM, 2H, $J_{AB} = 10,5$ Hz; $J_{AM} = 5,4$ Hz; $J_{BM} = 4,4$ Hz, OCH₂); 3,66-3,59 (m, 1H, 6-H); 3,51-3,41 (m, 1H, 5-H); 2,95 (t, 1H, intercambia en D₂O, $J = 4,5$ Hz, OH); 2,47 (dt, 1H, $J = 14,2; 4,3$ Hz, 5-H).

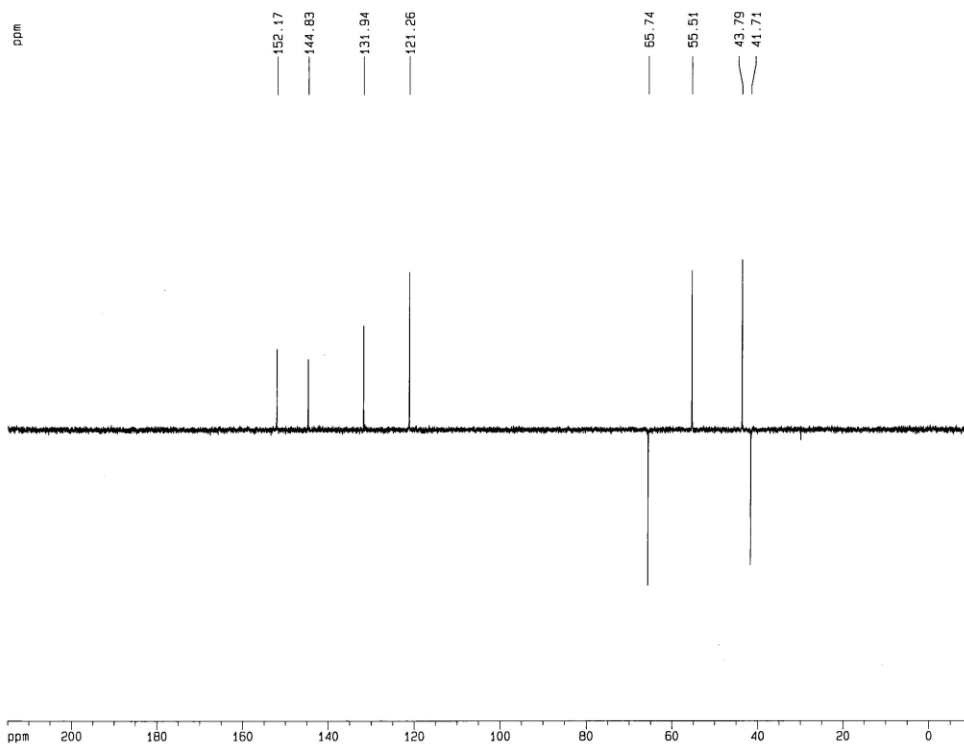
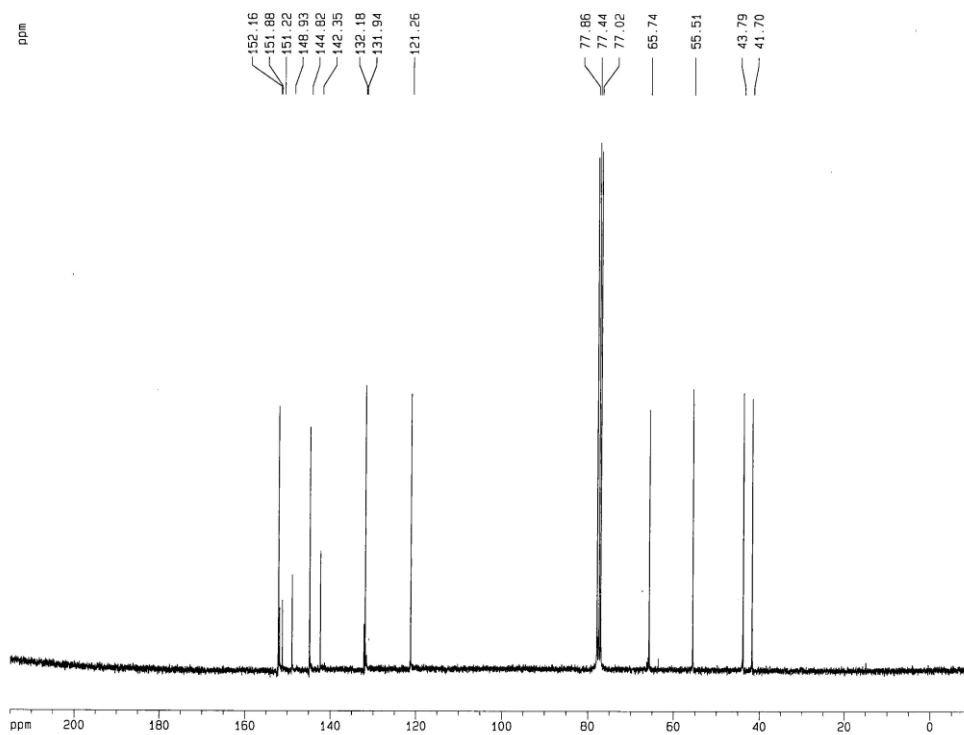
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 152,16 (C2_{purina}); 151,88 (C6_{purina}); 151,22 (C4_{purina}); 148,93 (C5_{purina}); 144,82 (C8_{purina}); 142,35 (C6a); 132,18 (C3a); 131,94 (C2); 121,26 (C3); 65,74 (CH₂O); 55,51 (C4); 43,79 (C6); 41,70 (C5).

Microanálisis. Calculado para C₁₃H₁₁CIN₄OS (306,03): C, 50,90; H, 3,61; Cl, 11,56; N, 18,26; O, 5,22; S, 10,45. Encontrado: C, 50,68; H, 3,69; Cl, 11,70; N, 18,23; O, 5,18; S, 10,52.

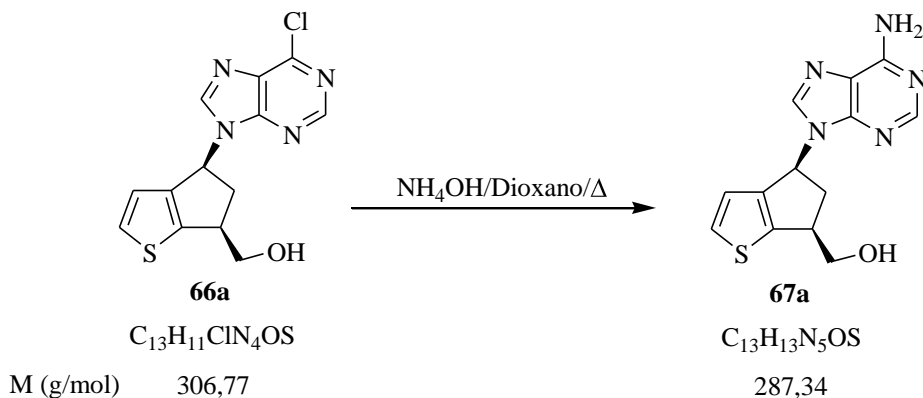
Compuesto (±)-66a.



Química: Parte Experimental



4.4.3. (±)-*cis*-[4-(6-Amino-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metanol (**67a**).



Sobre **66a** (0,06 g; 0,196 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió NH₄OH concentrado (40 mL) y se sometió todo a reflujo durante 42 h. Después de enfriar, los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (9 g) con CH₂Cl₂/MeOH 20/1 como eluyente, obteniendo **67a** (0,055 g; 98%) como un sólido amarillento. Se obtuvo una muestra analítica por recristalización de EtOH.

Compuesto (±)-67a: Sólido amarillento, p. f. 213-215°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3097, 2923, 2821, 1687, 1608, 1526, 1468, 1299, 1080.

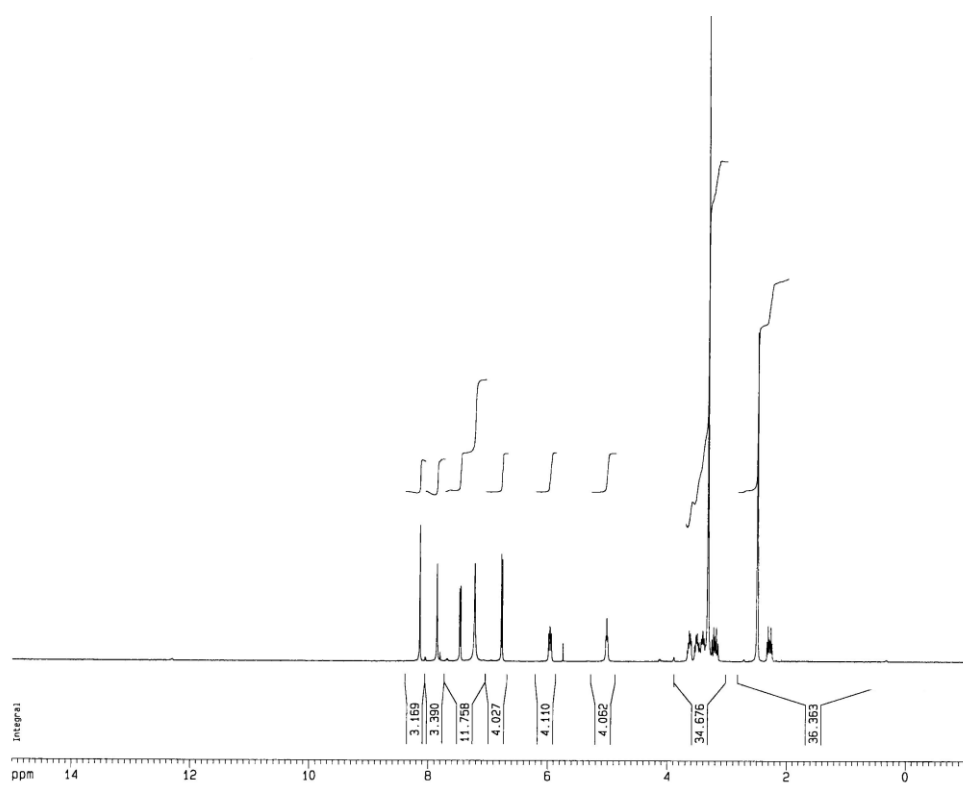
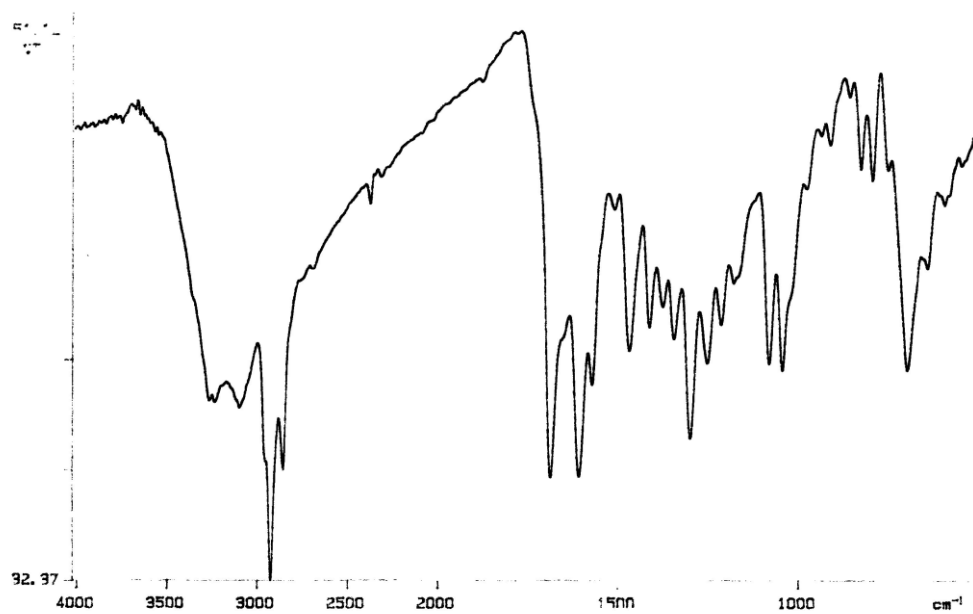
EM (BAR), m/z (%): 288 [19, (M+1)⁺], 287 (1, M⁺), 155 [35, (C₈H₁₁OS)⁺], 154 [95, (C₈H₁₀OS)⁺], 137 [100, (C₈H₉S)⁺], 135 [11, (C₅H₅N₅)⁺], 109 (26), 105 (11).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,14 (s, 1H, 8-H_{purina}); 7,85 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,46 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 2-H); 7,22 (s.an., 2H, intercambia en D₂O, NH₂); 6,76 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 3-H); 5,96 (dd, 1H, *J* = 8,1; 5,7 Hz, 4-H); 5,01 (t, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 4,8 Hz, OH); 3,66-3,60 (m, 1H, OCHH); 3,54-3,47 (m, 1H, OCHH); 3,45-3,39 (m, 1H, 6-H); 3,25-3,15 (m, 1H, 5-H); 2,33-2,24 (m, 1H, 5-H).

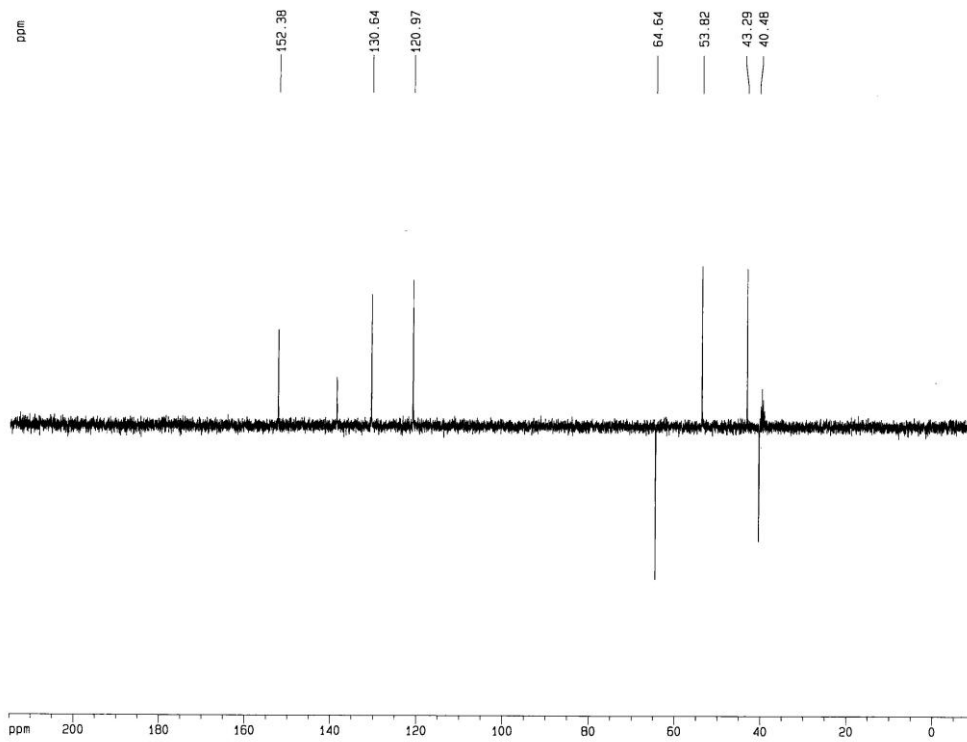
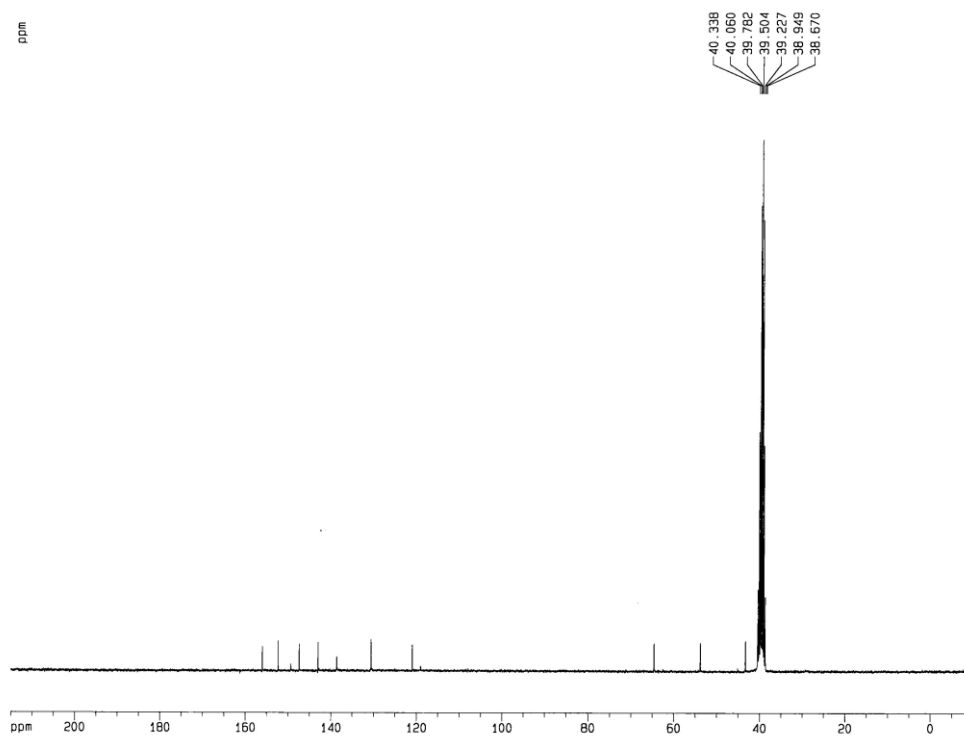
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 156,00 ($\text{C6}_{\text{purina}}$); 152,36 ($\text{C2}_{\text{purina}}$); 149,36 ($\text{C4}_{\text{purina}}$); 147,47 ($\text{C5}_{\text{purina}}$); 148,02 (C6a); 138,64 ($\text{C8}_{\text{purina}}$); 130,62 (C2); 120,96 (C3); 119,01 (C3a); 64,63 (CH_2O); 53,82 (C4); 43,29 (C6); 40,34 (C5).

Microanálisis. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$ (287,08): C, 54,34; H, 4,56; N, 24,37; O, 5,57; S, 11,16. Encontrado: C, 54,21; H, 4,65; N, 24,59; O, 5,54; S, 11,01.

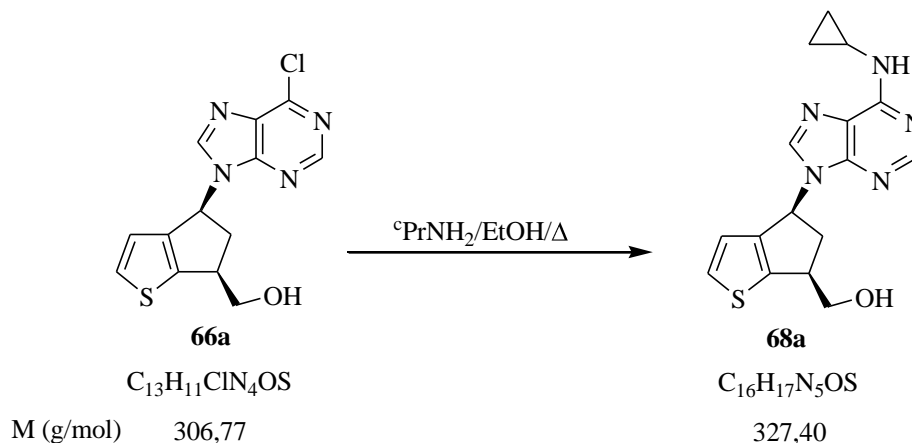
Compuesto (±)-67a.



Química: Parte Experimental



4.4.4. (±)-*cis*-[4-(6-Ciclopropilamino-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metanol (**68a**).



Sobre una disolución de **66a** (0,06 g; 0,20 mmol) en EtOH seco (5 mL) se añadió ciclopropilamina (0,14 mL; 2,02 mmol) y la mezcla se reflujo bajo argón durante 3 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo sólido resultante se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (9 g) usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30/1, obteniendo **68a** como un sólido blanco (0,056 g, 88%). Una muestra analítica se obtuvo por recristalización de AcOEt.

Compuesto (±)-68a: p. f. 135-137°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3242, 1738, 1618, 1474, 1309, 1265, 1053.

EM (BAR), m/z (%): 328 [50, ($\text{M}+1$)⁺], 327 (4, M^+), 309 (23), 278 (27), 263 (15), 231 (68), 176 [16, ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_5$)⁺], 156 (11), 155 [37, ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{OS}$)⁺], 154 (98, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$), 137 (100, $\text{C}_8\text{H}_9\text{S}$), 135 (10, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$), 109 (23), 105 (10).

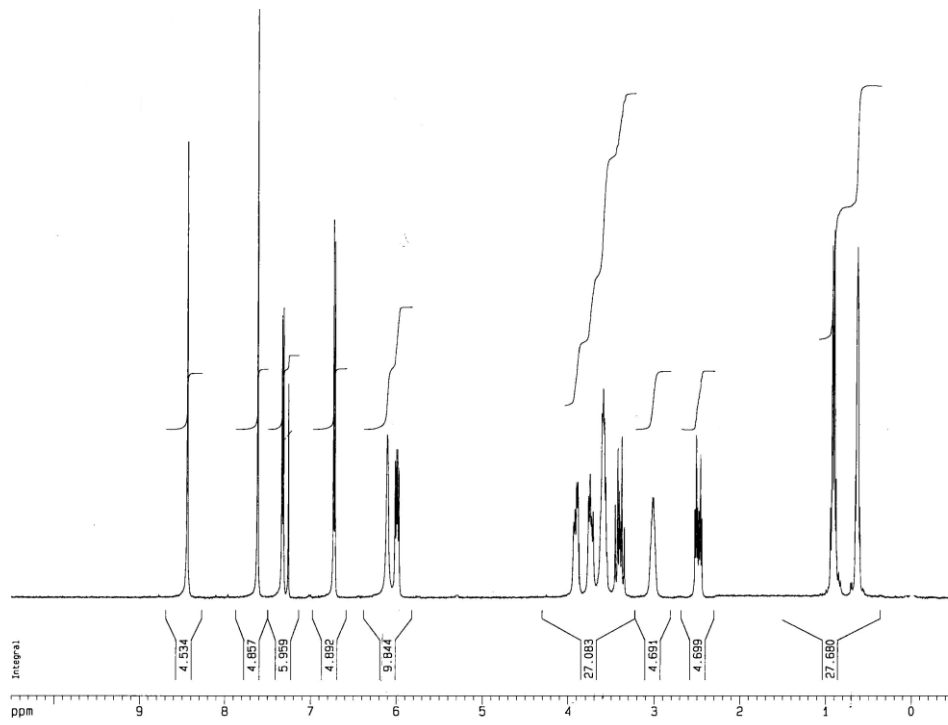
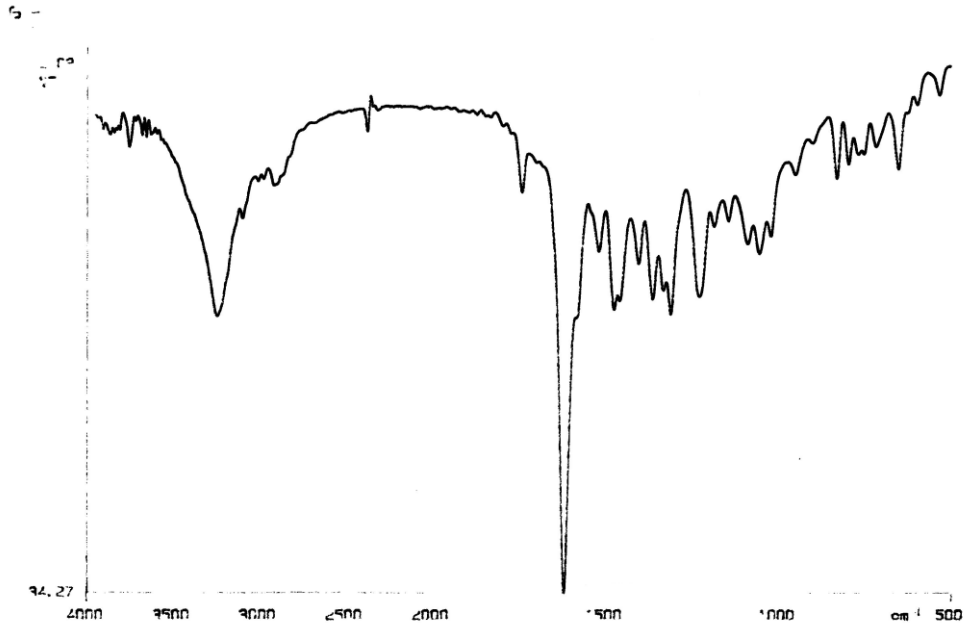
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,44 (s, 1H, 8- H_{purina}); 7,62 (s, 1H, 2- H_{purina}); 7,32 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,72 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 6,11 (s.an., 1H, intercambia en D_2O , NH); 5,99 (dd, 1H, $J = 8,6; 4,7$ Hz, 4-H); 3,94-3,89 (m, 1H, OCHH); 3,77-3,71 (m, 1H, OCHH); 3,61-3,55 (m, 2H, uno de ellos

intercambia en D₂O, 6-H + OH); 3,46-3,35 (m, 1H, CH_{ciclopropil}); 3,02-3,01 (m, 1H, 5-H); 2,49 (dt, 1H, *J* = 14,1; 4,8 Hz, 5-H); 0,94-0,88 (m, 2H, CH_{2(ciclopropil)}); 0,66-0,60 (m, 2H, CH_{2(ciclopropil)}).

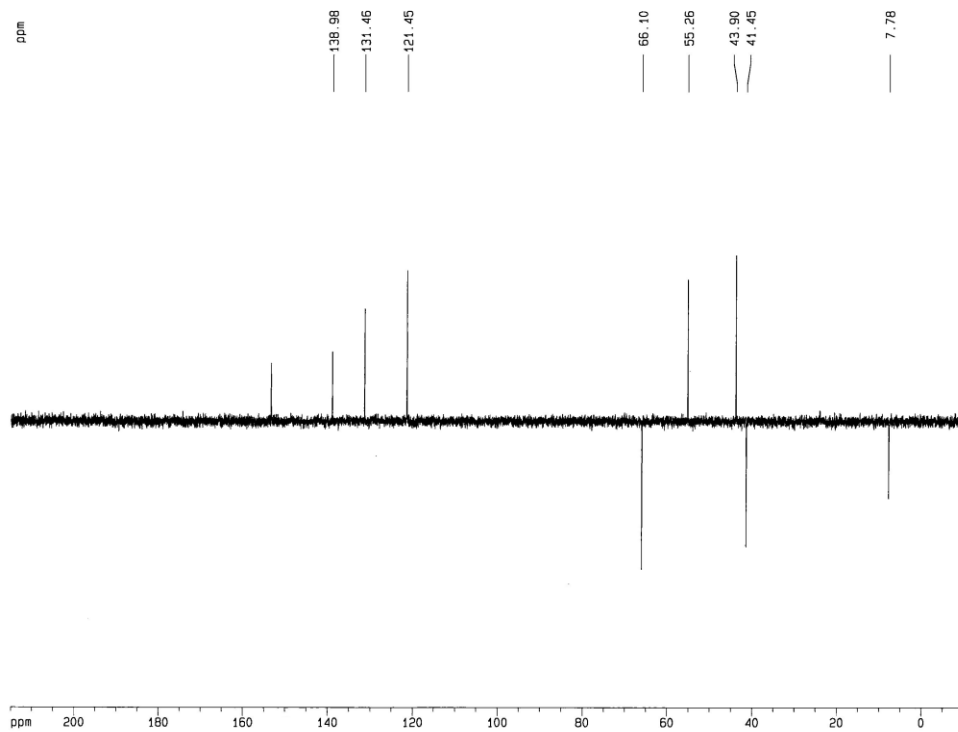
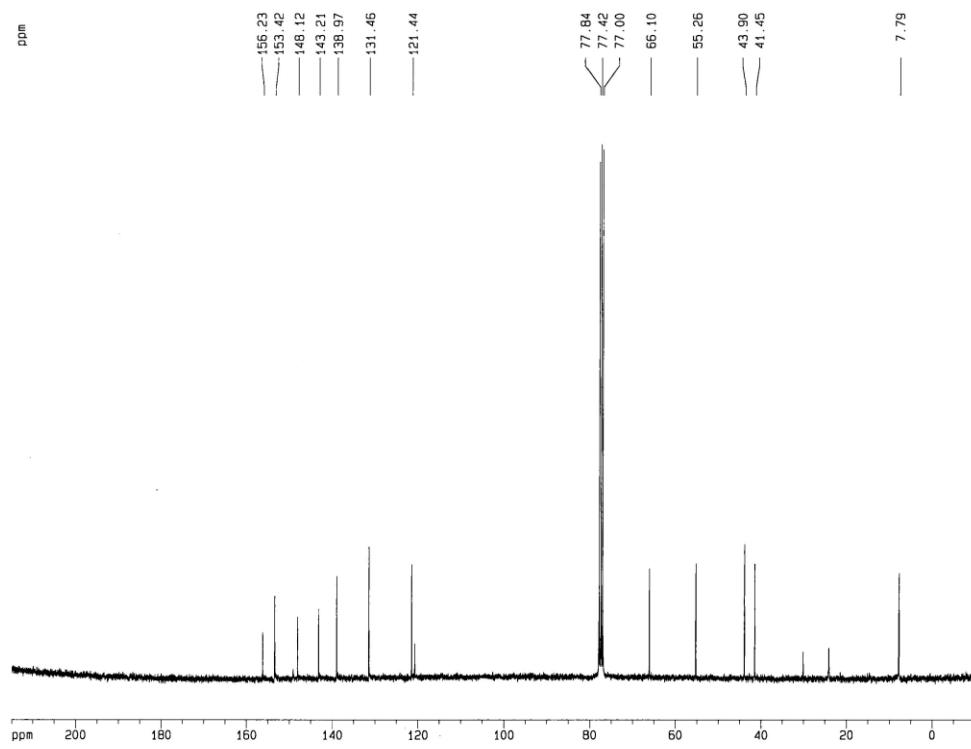
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 156,23 (C_{6purina}); 153,42 (C_{2purina}); 149,18 (C_{4purina}); 148,12 (C_{5purina}); 143,21 (C_{6a}); 138,97 (C_{8purina}); 131,46 (C₂); 121,44 (C₃); 120,87 (C_{3a}); 66,10 (CH₂O); 55,26 (C₄); 43,90 (C₆); 41,45 (C₅); 30,05 (CH_{2(ciclopropil)}); 24,67 (CH_{ciclopropil}); 7,79 (CH_{2(ciclopropil)}).

Microanálisis. Calculado para C₁₆H₁₇N₅OS (327,12): C, 58,70; H, 5,23; N, 21,39; O, 4,89; S, 9,79. Encontrado: C, 58,51; H, 5,36; N, 21,48; O, 4,67; S, 9,98.

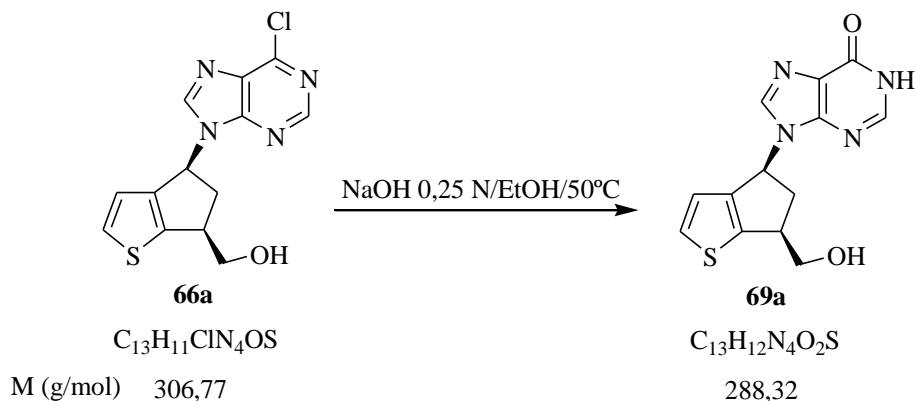
Compuesto (±)-68a.



Química: Parte Experimental



4.4.5. (±)-6,9-Dihidro-9-[*cis*-(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il)]-1*H*-purin-6-ona (**69a**).



Sobre **66a** (0,1 g; 0,33 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió NaOH 0,25N (8 mL) y se calentó a 50°C durante 24 h. Después de enfriar, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo sólido resultante (0,23 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g) con CH₂Cl₂/MeOH 30/1 como eluyente, rindiendo **69a** (0,055 g, 59%) como un sólido blanco.

Compuesto (±)-69a: Sólido blanco, p. f. 219-221°C.

IR (KBr) v (cm⁻¹): 3108, 2923, 2875, 1705, 1607, 1584, 1506, 1348, 1206, 1137, 1039.

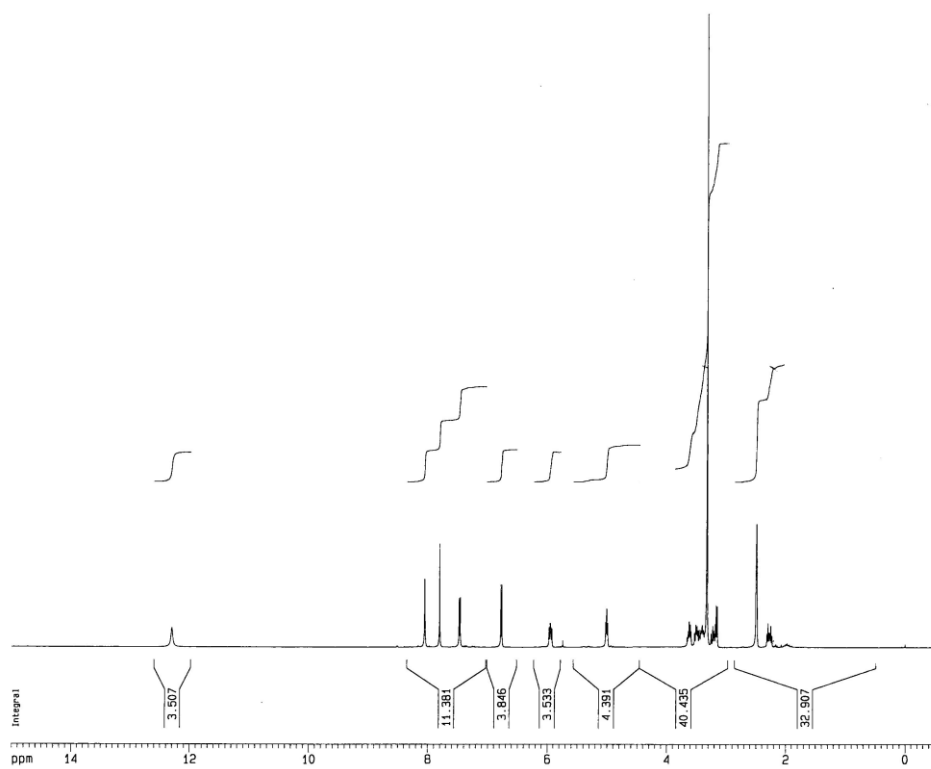
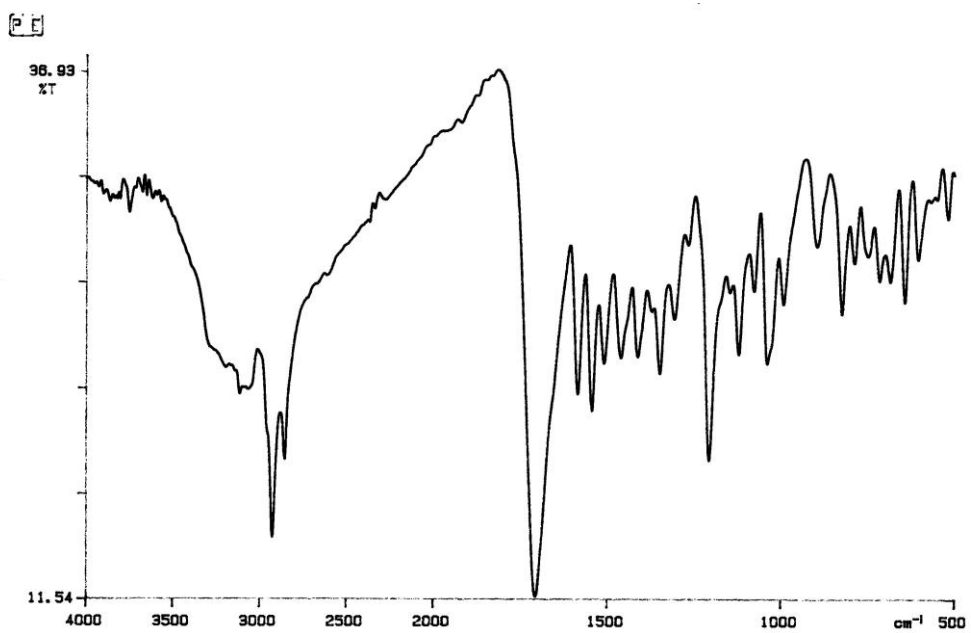
EM (BAR), m/z (%): 289 [35, (M+1)⁺], 288 (3, M⁺), 262 (11), 231 (53), 156 (10), 155 [32, (C₈H₁₁OS)⁺], 154 [90, (C₈H₁₀OS)⁺], 137 [100, (C₈H₉S)⁺], 135 [13, (C₅H₃N₄O)⁺], 109 (32), 105 (13).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,30 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, OH_{purina}); 8,05 (s, 1H, 8-H_{purina}); 7,80 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,47 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 2-H); 6,77 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 3-H); 5,95 (dd, 1H, *J* = 8,1; 5,7 Hz, 4-H); 5,01 (t, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 4,9 Hz, CH₂OH); 3,66-3,59 (m, 1H, 6-H); 3,53-3,36 (m, 2H, OCH₂); 3,25-3,15 (m, 1H, 5-H); 2,27 (dt, 1H, *J* = 13,6; 5,6 Hz, 5-H).

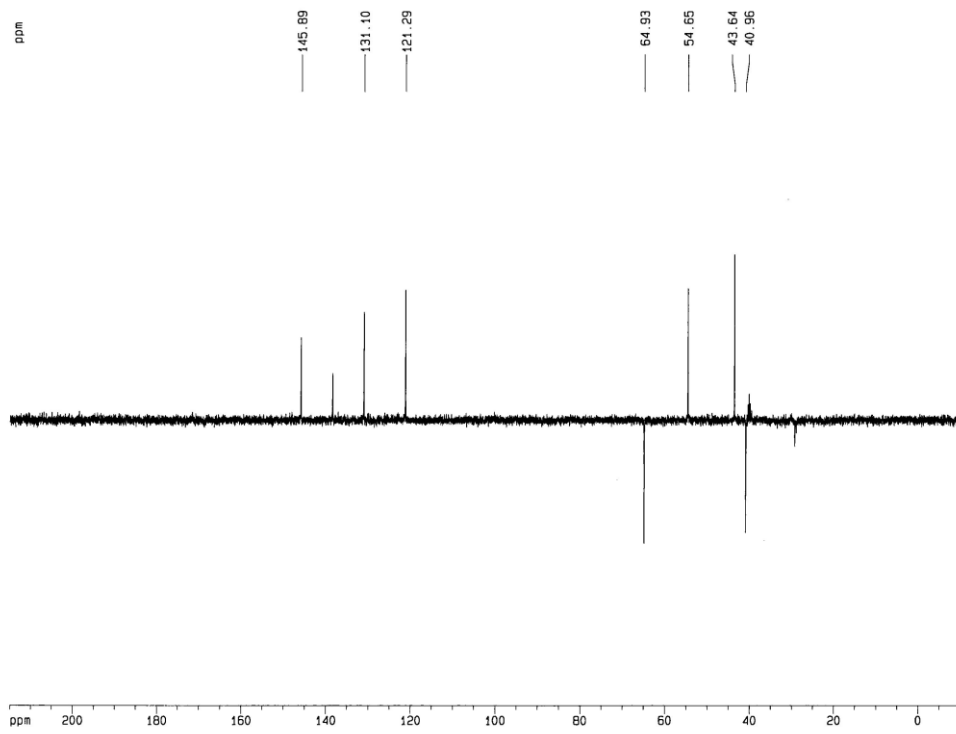
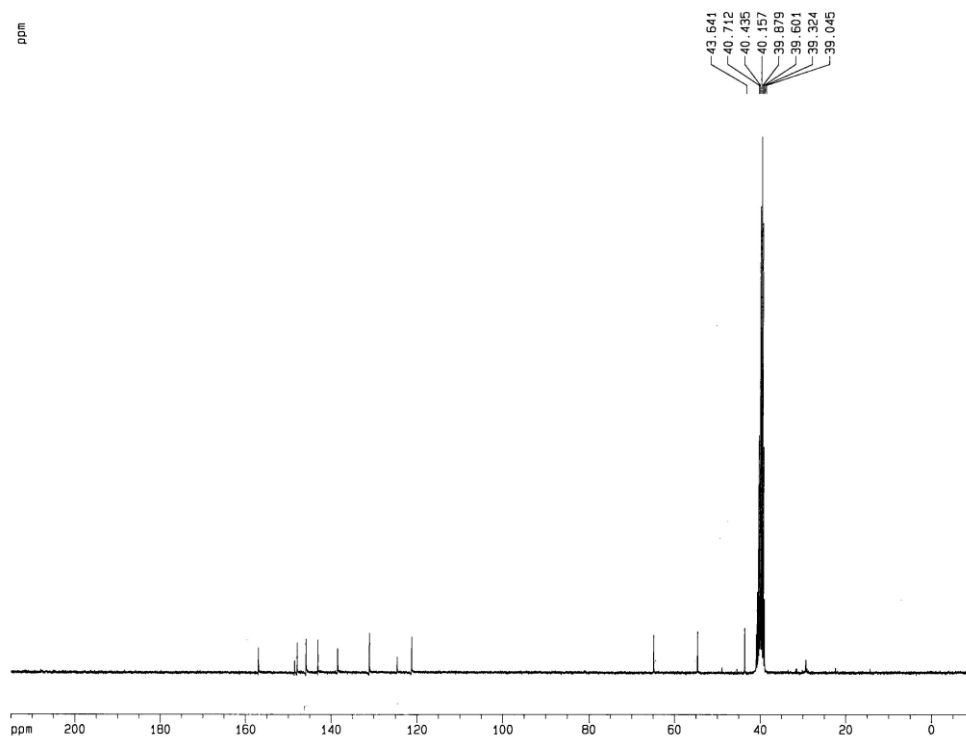
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 157,21 ($\text{C6}_{\text{purina}}$); 148,54 ($\text{C4}_{\text{purina}}$); 148,10 ($\text{C5}_{\text{purina}}$); 145,89 ($\text{C2}_{\text{purina}}$); 142,88 (C6a); 138,43 ($\text{C8}_{\text{purina}}$); 131,10 (C2); 124,75 (C3a); 121,29 (C3); 64,93 (CH_2O); 54,65 (C4); 43,64 (C6); 40,96 (C5).

Microanálisis. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (288,07): C, 54,15; H, 4,20; N, 19,43; O, 11,10; S, 11,12. Encontrado: C, 54,25; H, 4,31; N, 19,24; O, 11,12; S, 11,08.

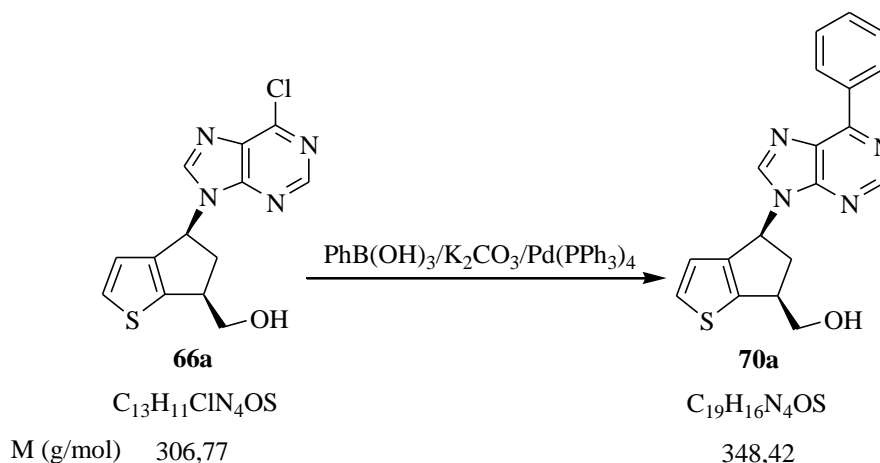
Compuesto (±)-69a.



Química: Parte Experimental



4.4.6. (±)-*cis*-[4-(6-Fenil-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metanol (**70a**).



Una mezcla de **66a** (0,068 g; 0,22 mmol), ácido fenilborónico (0,041 g; 0,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,012 g; 0,011 mmol) y K₂CO₃ (0,046 g; 0,33 mmol) en tolueno seco (10mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 100°C durante 48 h. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a presión reducida, el residuo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice (13 g) usando hexano/AcOEt 2/1 como eluyente. Después de lavar con éter se obtuvo **70a** como un sólido blanco (0,047 g; 61%).

Compuesto (±)-70a: Sólido blanco, p. f. 138-140°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3322, 2925, 1683, 1566, 1438, 1317, 1208, 1026.

EM (BAR), m/z (%): 349 [19, (M+1)⁺], 348 (1, M⁺), 309 (17), 278 (26), 263 (16), 231 (74), 197 [17, (C₁₁H₉N₄)⁺], 156 (11), 155 [36, (C₈H₁₁OS)⁺], 154 [94, (C₈H₁₀OS)⁺], 137 [100, (C₈H₉S)⁺], 109 (26), 105 (12).

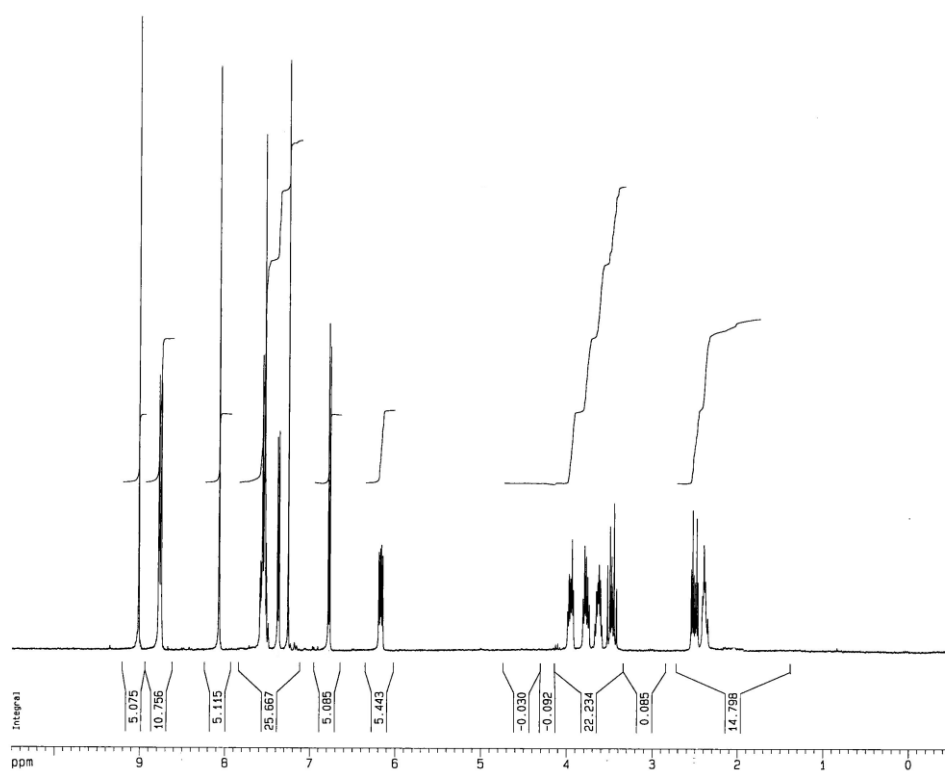
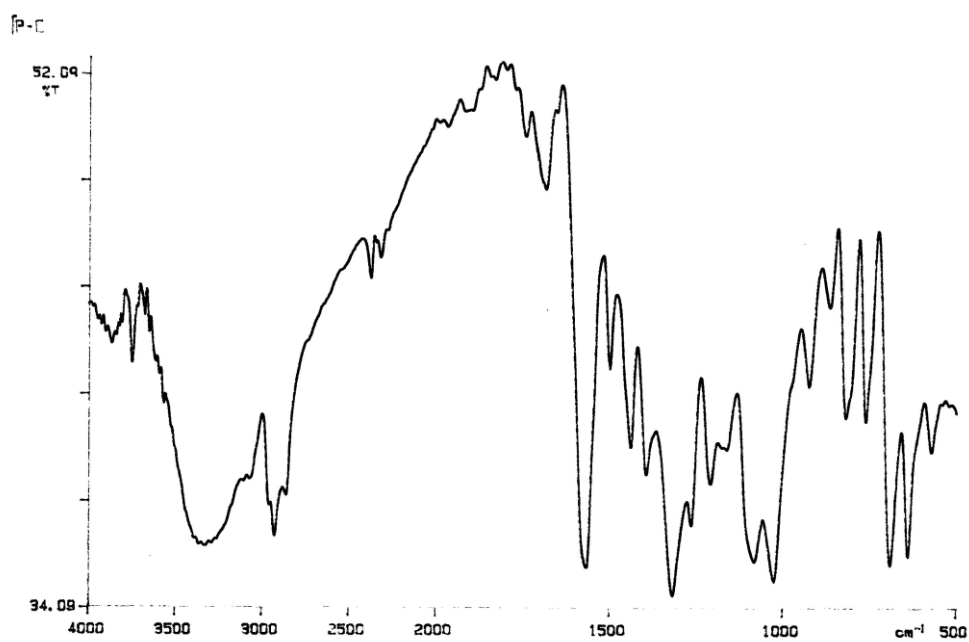
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,01 (s, 1H, 8-H_{purina}); 8,77 (dd, 2H, $J = 7,9; 1,7$ Hz, 2' + 6'-H_{arom}); 8,07 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,59-7,52 (m, 3H, 3' + 4' + 5'-H_{arom}); 7,37 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 2-H); 6,78 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 6,18 (dd, 1H, $J = 8,5; 4,7$ Hz, 4-H); 3,97 y 3,77 (parte AB del sistema ABM, 2H, $J_{AB} = 10, 4$ Hz);

$J_{AM} = 5,3$ Hz; $J_{BM} = 4,7$ Hz, OCH₂); 3,67-3,61 (m, 1H, 6-H); 3,53-3,42 (m, 1H, 5-H); 2,51 (dt, 1H, $J = 14,1$; 4,8 Hz, 5-H); 2,42-2,35 (m, 1H, intercambia en D₂O, OH).

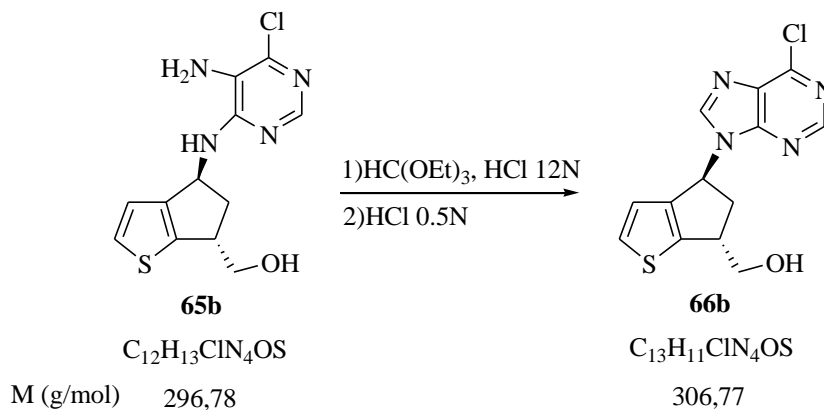
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 155,88 (C₆_{purina}); 152,56 (C₂_{purina}); 148,23 (C₄_{purina}); 143,56 (C_{6a}); 142,94 (C₈_{purina}); 136,04 (C₅_{purina}); 132,01 (C1'_{arom}); 131,74 (CH_{arom}); 131,40 (C₂); 130,19 y 129,08 (4 \times CH_{arom}); 121,41 (C₃); 120,93 (C_{3a}); 66,15 (CH₂O); 55,20 (C₄); 43,83 (C₆); 41,50 (C₅).

Microanálisis. Calculado para C₁₉H₁₆N₄OS (348,10): C, 65,50; H, 4,63; N, 16,08; O, 4,59; S, 9,20. Encontrado: C, 65,34; H, 4,78; N, 15,91; O, 4,53; S, 9,44.

Compuesto (±)-70a.



4.4.7. (\pm)-*trans*-[4-(6-Cloro-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metanol (**66b**).



Una disolución de **65b** (0,20 g, 0,67 mmol), ortoformiato de trietilo (3,8 mL, 33,8 mmol) y HCl 12N (0,23 mL) en dioxano (10 mL), se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Eliminados los disolventes volátiles bajo presión reducida, el residuo formado se disolvió en dioxano (5 mL) y se trató con HCl 0,5 N (14 mL) dejándose la disolución resultante con agitación a temperatura ambiente durante 2 h, tras las cuales se eliminó el dioxano a vacío y el pH de la suspensión se ajustó a 8 utilizando NaOH 2N (8mL).

La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 50 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se eliminaron a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado (0,22 g), el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (8 g) y utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH 80/1 (90 × 10 mL). De las fracciones 16-90 se aisló un sólido blanquecino (0,18 g, 87%) que fue identificado como la cloripurina **66b** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (\pm)-66b: Sólido blanco, p. f. 134-136°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3372, 2926, 1590, 1560, 1485, 1395, 1334, 1202, 1042.

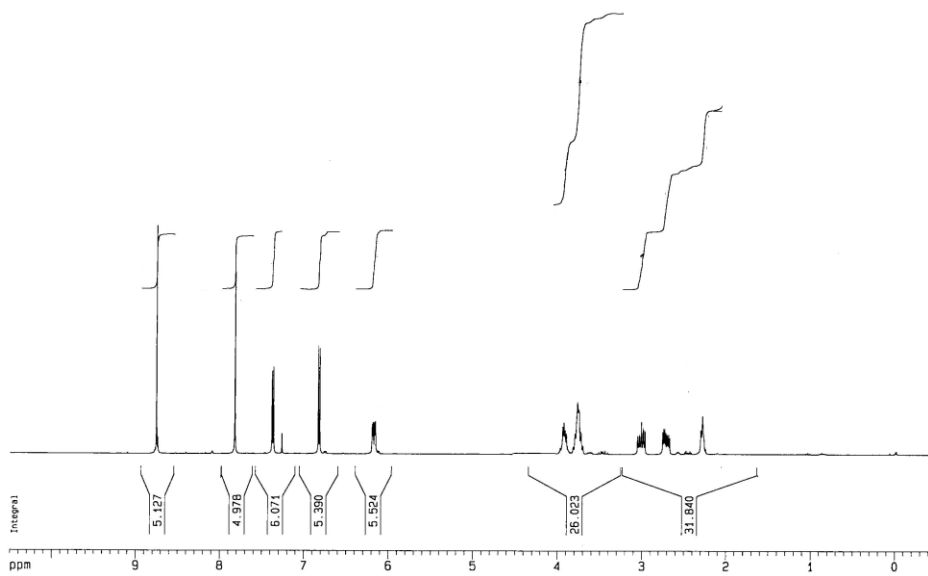
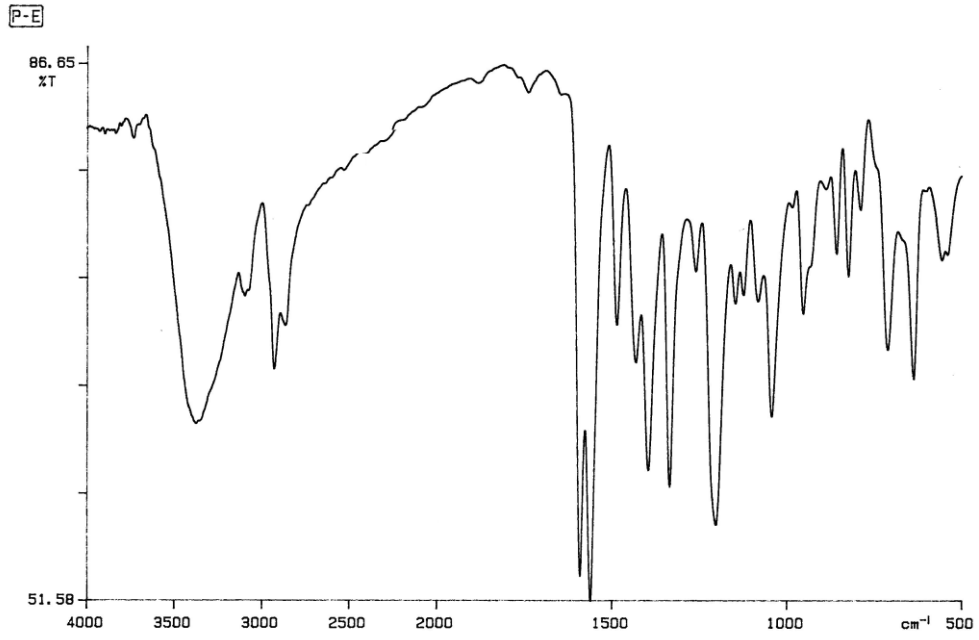
EM (BAR), m/z (%): 307 [61, (M+1)⁺], 306 (2, M⁺), 288 [2, (M⁺-H₂O)], 155 (51), 154 [100, (M⁺-C₅HClN₄)], 153 (45), 137 [91, (M⁺-C₅H₂ClN₄O)], 109 (25).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,75 (s, 1H, 8-H_{purina}); 7,82 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,37 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,82 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 6,17 (dd, 1H, $J = 7,9; 2,4$ Hz, 4-H); 3,93-3,89 (m, 1H, OCHH); 3,79-3,72 (m, 2H, OCHH + 6-H); 3,05-2,96 (m, 1H, 5-H); 2,75-2,67 (m, 1H, 5-H); 2,28 (s.an., intercambia en D₂O, 1H, OH).

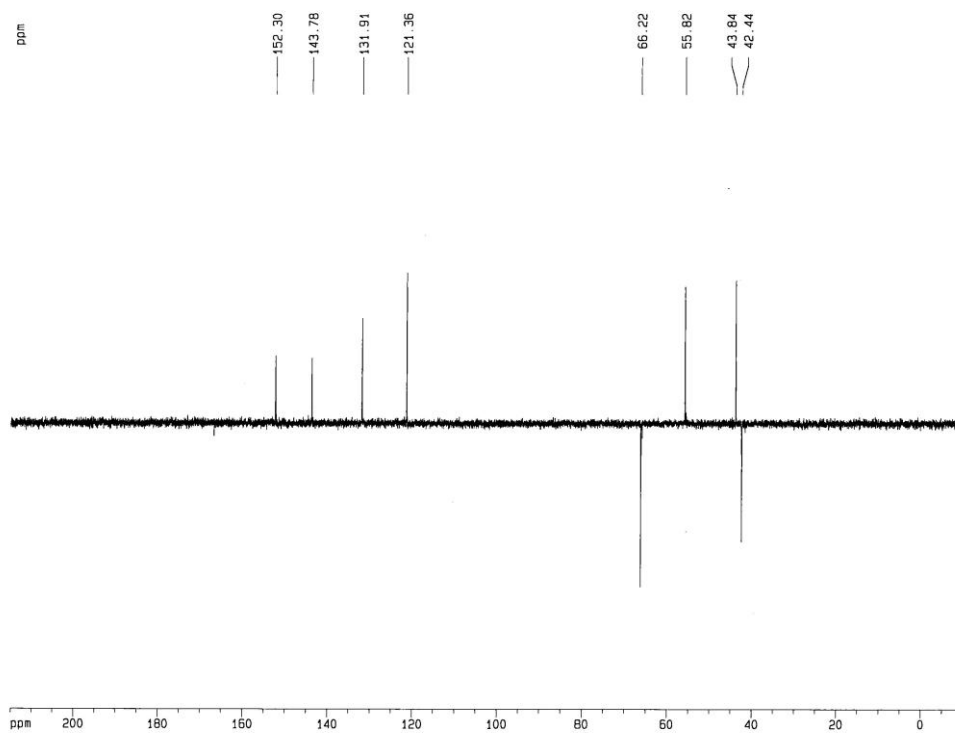
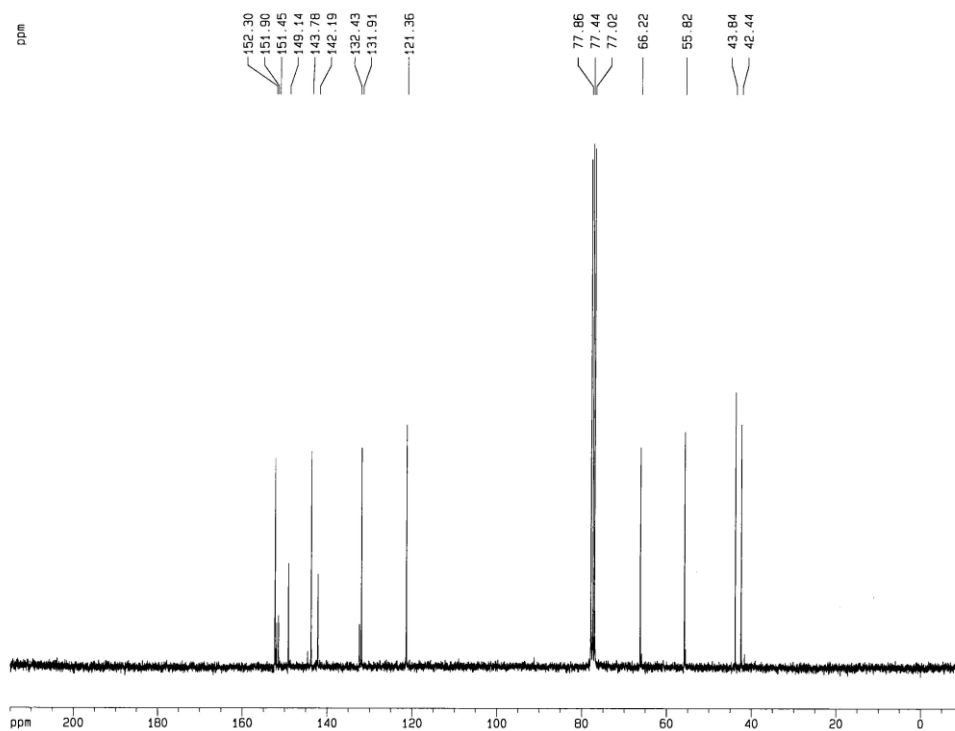
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 152,30 (C2_{purina}); 151,90 (C6_{purina}); 151,45 (C4_{purina}); 149,14 (C5_{purina}); 143,78 (C8_{purina}); 142,19 (C6a); 132,43 (C3a); 131,91 (C2); 121,36 (C3); 66,22 (CH₂O); 55,82 (C4); 43,84 (C6); 42,44 (C5).

Microanálisis. Calculado para C₁₃H₁₁ClN₄OS (306,03): C, 50,90; H, 3,61; Cl, 11,56; N, 18,26; O, 5,22; S, 10,45. Encontrado: C, 50,72; H, 3,57; Cl, 11,74; N, 18,18; O, 5,25; S, 10,54.

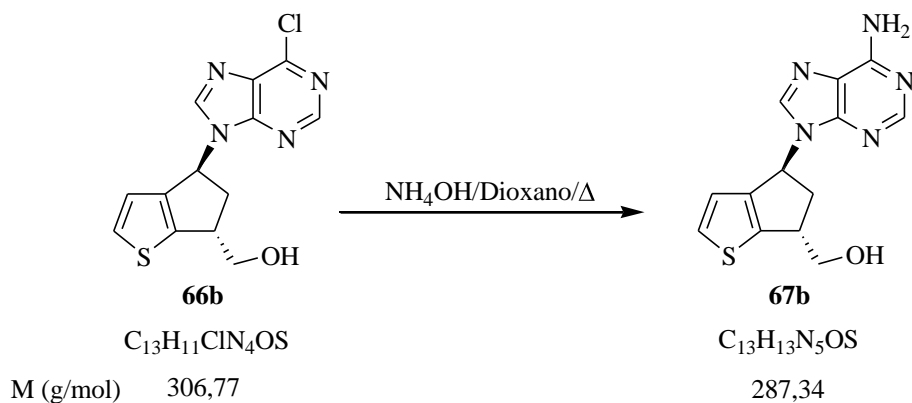
Compuesto (±)-66b.



Química: Parte Experimental



4.4.8. (±)-trans-[4-(6-Amino-9H-purin-9-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-il]metanol (67b).



Sobre **66b** (0,07 g; 0,23 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió NH_4OH concentrado (22 mL) y se sometió todo a reflujo durante 23 h. Mediante un procedimiento análogo al utilizado en el apartado 4.4.3, se obtuvo un residuo que después de purificación por cromatografía en columna rindió **67b** (0,055 g; 84 %) como un sólido beis.

Compuesto (±)-67b: Sólido beis, p. f. 100-102°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3319, 3172, 2923, 2854, 1646, 1579, 1471, 1409, 1369, 1329, 1299, 1207, 1037.

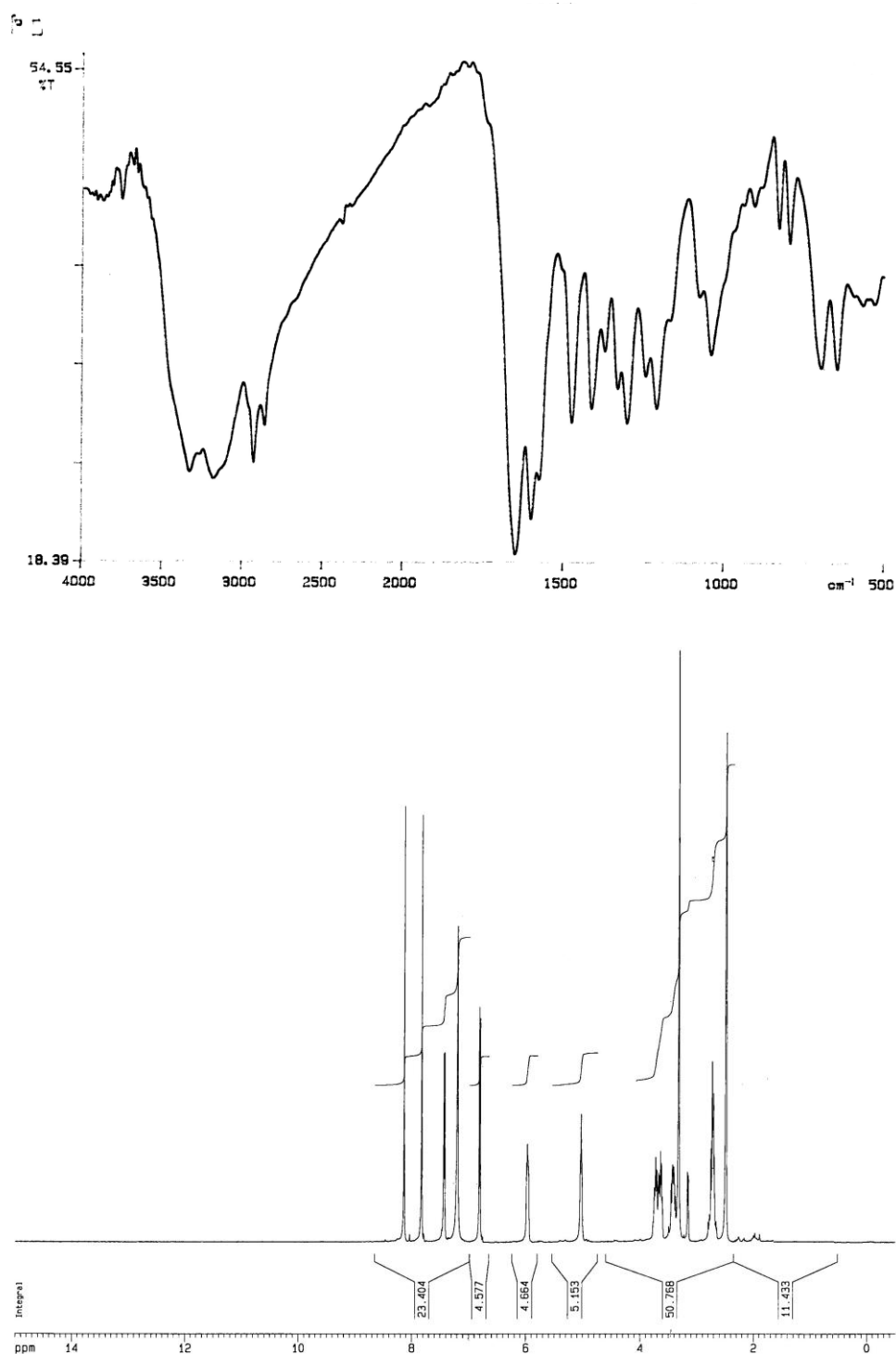
EM (BAR), m/z (%): 288 [12, (M+1)⁺], 287 (1, M⁺), 155 [36, (C₈H₁₁OS)⁺], 154 [100, (C₈H₁₀OS)⁺], 137 [99, (C₈H₉S)⁺], 135 [10, (C₅H₅N₅)⁺], 109 (22), 105 (10).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,14 (s, 1H, 8-H_{purina}); 7,83 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,43 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 7,20 (s.an., 2H, intercambian en D₂O, NH₂); 6,81 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 3-H); 5,98-5,95 (m, 1H, 4-H); 5,03 (t, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 4,7 Hz, OH); 3,75-3,61 (m, 2H, OCH₂); 3,50-3,41 (m, 1H, 6-H); 2,80-2,66 (m, 2H, 5-H).

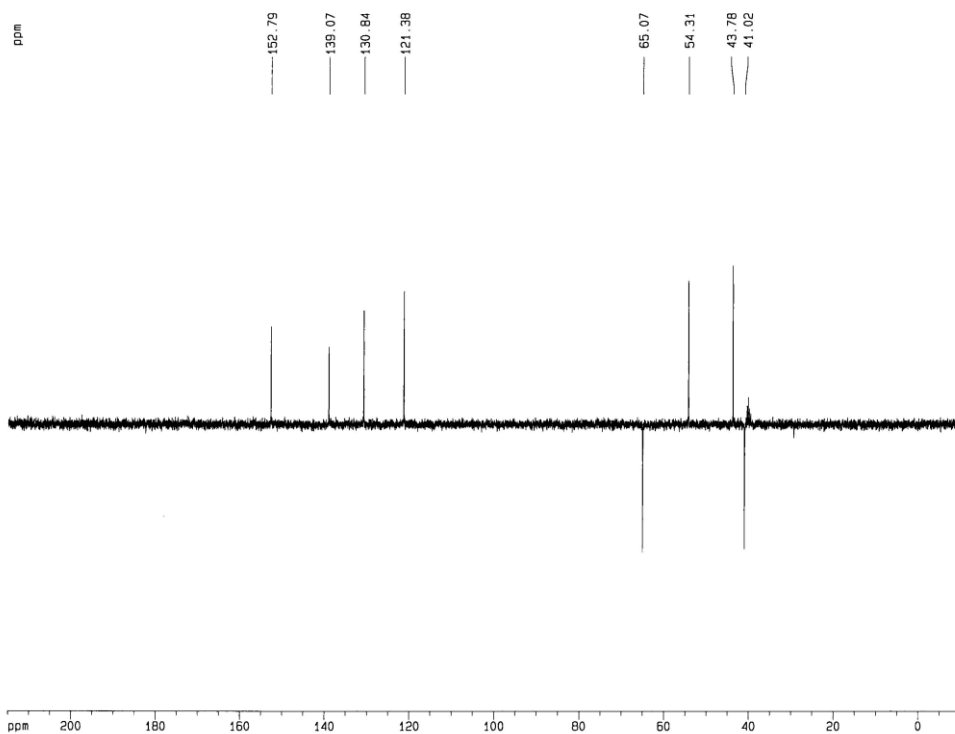
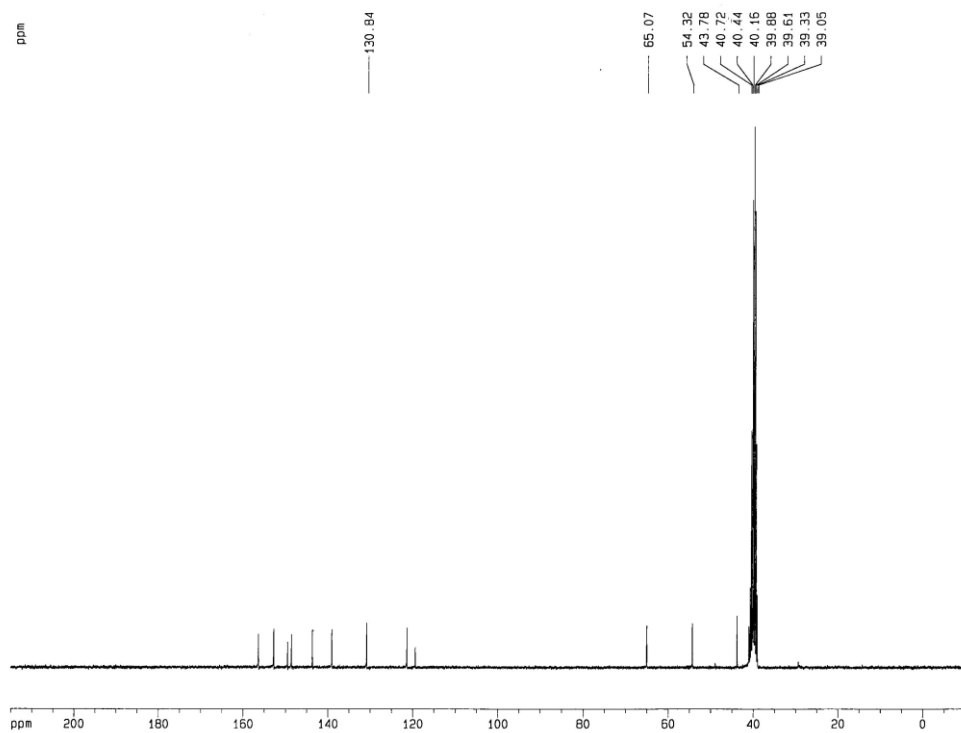
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 157,01 ($\text{C6}_{\text{purina}}$); 152,79 ($\text{C2}_{\text{purina}}$); 149,88 ($\text{C4}_{\text{purina}}$); 148,01 ($\text{C5}_{\text{purina}}$); 144,06 (C6a); 139,07 ($\text{C8}_{\text{purina}}$); 130,84 (C2); 121,38 (C3); 118,93 (C3a); 65,07 (CH_2O); 54,32 (C4); 43,78 (C6); 41,02 (C5).

Microanálisis. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$ (287,08): C, 54,34; H, 4,56; N, 24,37; O, 5,57; S, 11,16. Encontrado: C, 54,40; H, 4,62; N, 24,17; O, 5,73; S, 11,08.

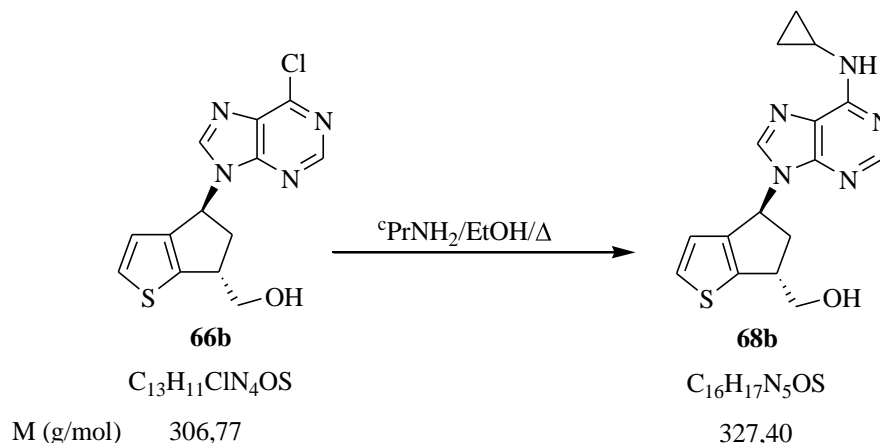
Compuesto (±)-67b.



Química: Parte Experimental



4.4.9. (±)-*trans*-[4-(6-Ciclopropilamino-9H-purin-9-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metanol (**68b**).



Una mezcla de **66b** (0,084 g; 0,27 mmol) y ciclopropilamina (0,2 mL; 2,89 mmol) en EtOH seco (7 mL) se reflujo bajo argón durante 6 h. Mediante un procedimiento análogo al utilizado en el apartado 4.4.4 y después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo **68b** como un sólido blanco (0,056 g; 72%). Se obtuvo una muestra analítica por recristalización de hexano/AcOEt 1/1.

Compuesto (±)-68b: Sólido blanco, p. f. 73-75°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3256, 2923, 1619, 1469, 1354, 1314, 1297, 1220, 1042.

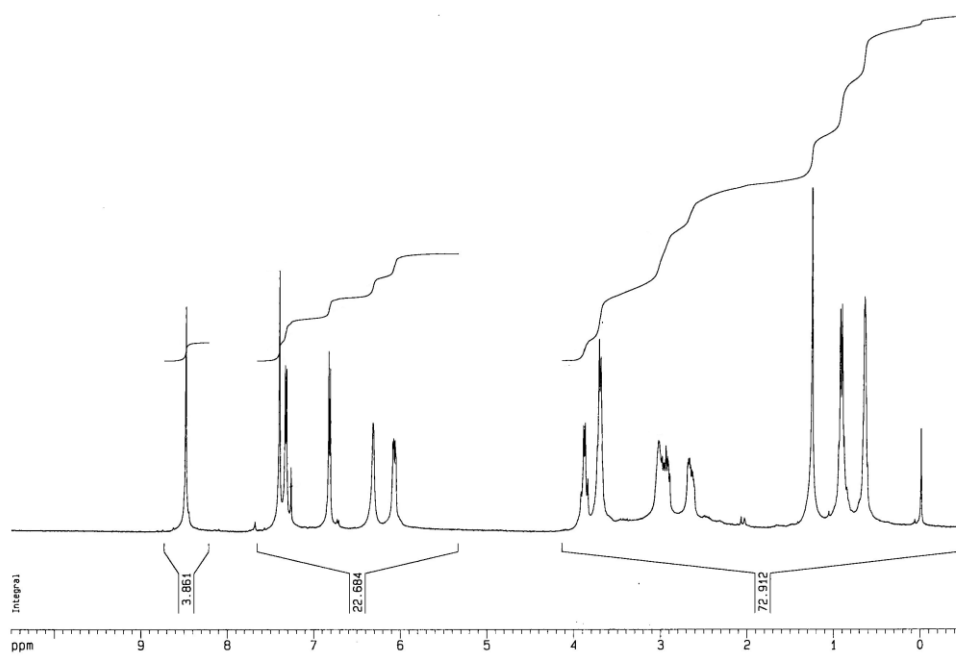
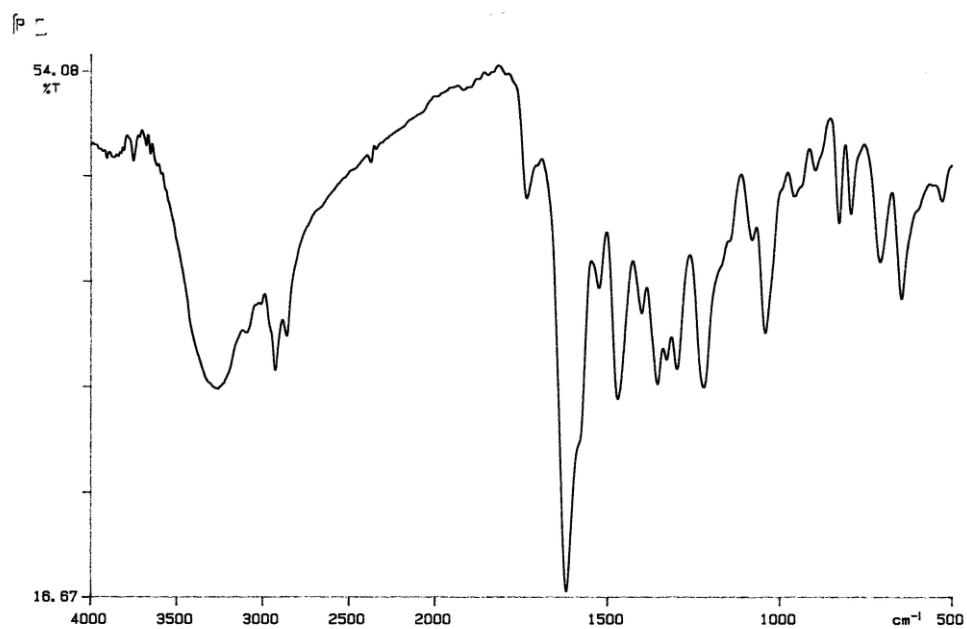
EM (BAR), m/z (%): 328 [25, (M+1)⁺], 327 (2, M⁺), 309 (16), 278 (16), 263 (12), 231 (59), 176 [11, (C₈H₁₀N₅)⁺], 156 (10), 155 [33, (C₈H₁₁OS)⁺], 154 [100, (C₈H₁₀OS)⁺], 137 [98, (C₈H₉S)⁺], 135 [10, (C₅H₅N₅)⁺], 109 (23), 105 (9).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,48 (s, 1H, 8-H_{purina}); 7,39 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,32 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 6,81 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 6,31 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NH); 6,07 (dd, 1H, $J = 7,5; 2,6$ Hz, 4-H); 3,91-3,84 (m, 1H, OCHH); 3,73-3,69 (m, 2H, OCHH + 6-H); 3,02-2,82 (m, 3H, uno de ellos intercambia en D₂O, OH + 5-H + CH_{ciclopropil}); 2,69-2,62 (m, 1H, 5-H); 1,05-0,84 (m, 2H, CH_{2(ciclopropil)}); 0,66-0,60 (m, 2H, CH_{2(ciclopropil)}).

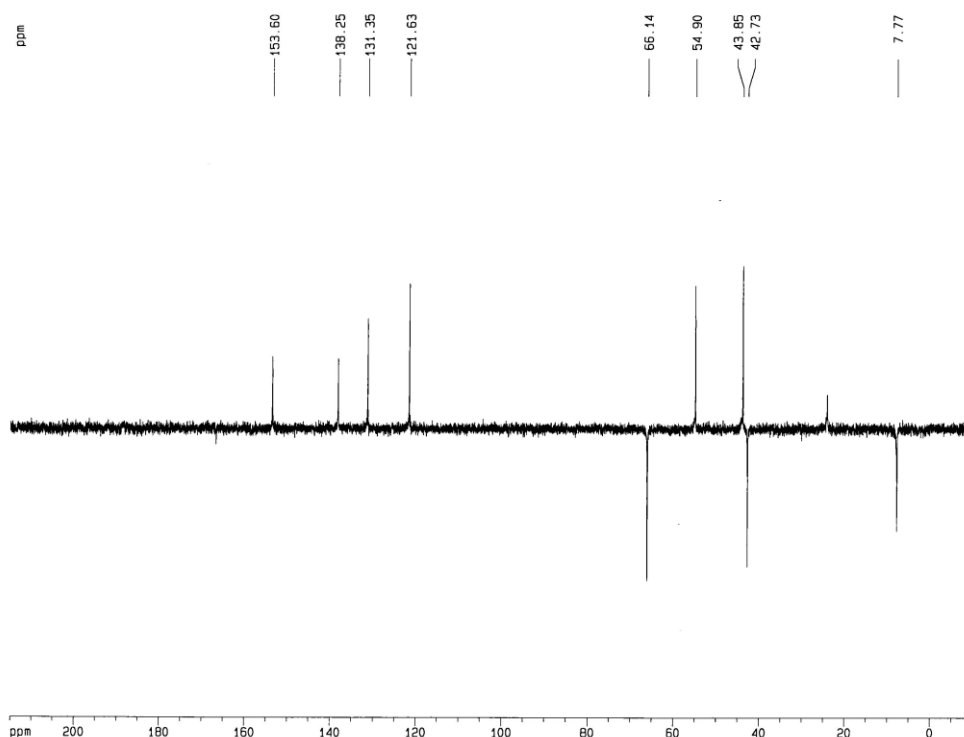
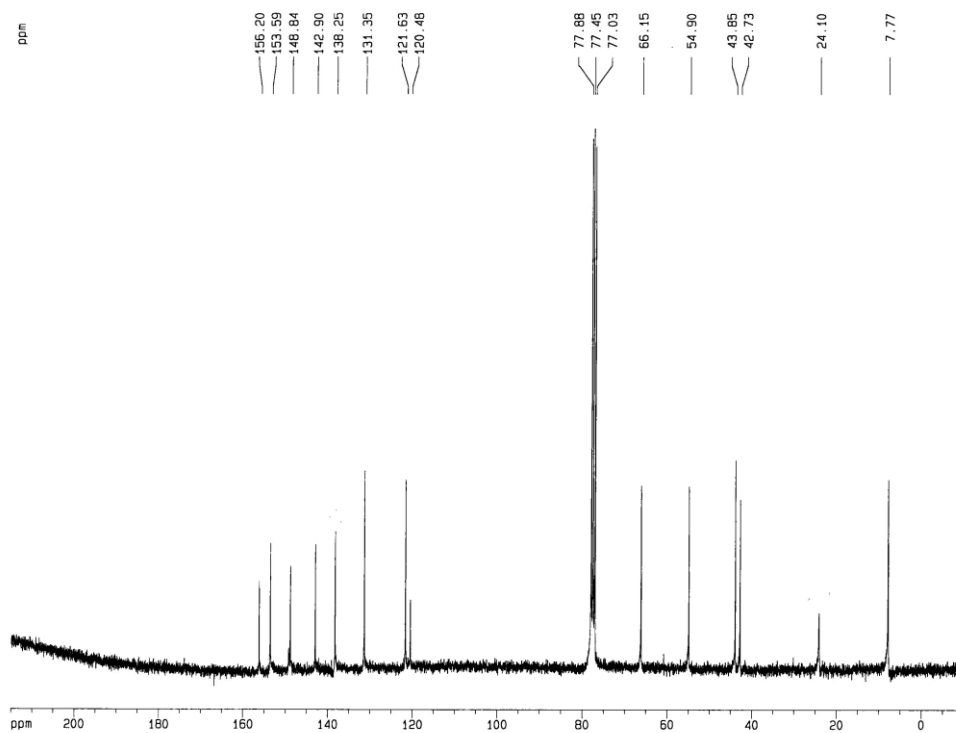
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 156,20 (C₆_{purina}); 153,59 (C₂_{purina}); 148,95 (C₄_{purina}); 148,84 (C₅_{purina}); 142,90 (C_{6a}); 138,25 (C₈_{purina}); 131,35 (C₂); 121,63 (C₃); 120,48 (C_{3a}); 66,15 (CH₂O); 54,90 (C₄); 43,85 (C₆); 42,73 (C₅); 24,10 (CH_{ciclopropil}); 7,77 (2 × CH₂(ciclopropil)).

Microanálisis. Calculado para C₁₆H₁₇N₅OS (327,12): C, 58,70; H, 5,23; N, 21,39; O, 4,89; S, 9,79. Encontrado: C, 58,77; H, 5,42; N, 21,32; O, 4,81; S, 9,68.

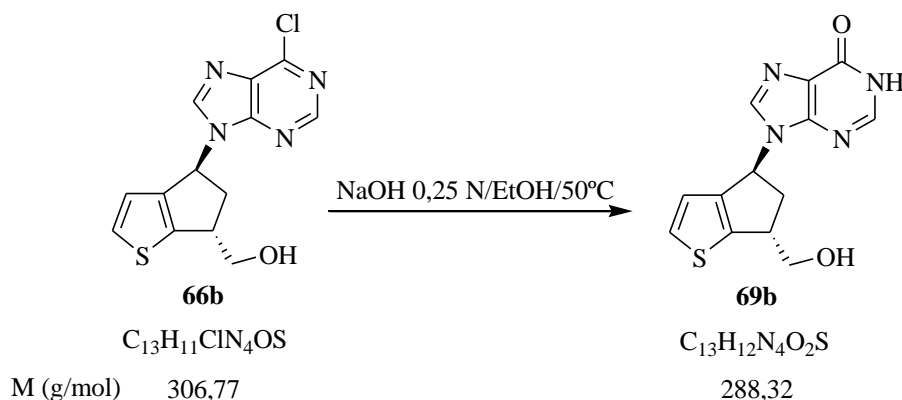
Compuesto (±)-68b.



Química: Parte Experimental



4.4.10. (±)-6,9-Dihidro-9-[*trans*-(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il)]-1*H*-purin-6-ona (69b).



Sobre **66b** (0,1 g; 0,33 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió NaOH 0,25N (7 mL) y se calentó a 50°C durante 24 h. Mediante un procedimiento análogo al utilizado en el apartado 4.4.5, se obtuvo un residuo sólido que después de purificar por cromatografía en columna rindió **69b** (0,049 g; 52%) como un sólido blanco. Una muestra analítica se obtuvo por recristalización de AcOEt/MeOH 9/1.

Compuesto (±)-69b: Sólido blanco, p. f. 225-227°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3747, 3662, 2923, 1857, 1694, 1581, 1543, 1459, 1206, 1099, 1039.

EM (BAR), m/z (%): 289 [5, (M+1)⁺], 288 (5, M⁺), 263 (13), 231 (65), 156 (10), 155 [37, (C₈H₁₁OS)⁺], 154 [81, (C₈H₁₀OS)⁺], 137 [100, (C₈H₉S)⁺], 135 [11, (C₅H₃N₄O)⁺], 110 (11), 109 (25), 105 (11).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,29 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, OH_{purina}); 8,03 (s, 1H, 8-H_{purina}); 7,78 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,44 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 6,81 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 3-H); 5,96 (dd, 1H, *J* = 7,3; 3,2 Hz, 4-H); 5,03 (t, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 4,5 Hz, CH₂OH); 3,73-3,60 (m, 2H, OCH₂); 3,45-3,37 (m, 1H, 6-H); 2,81-2,66 (m, 2H, 5-H).

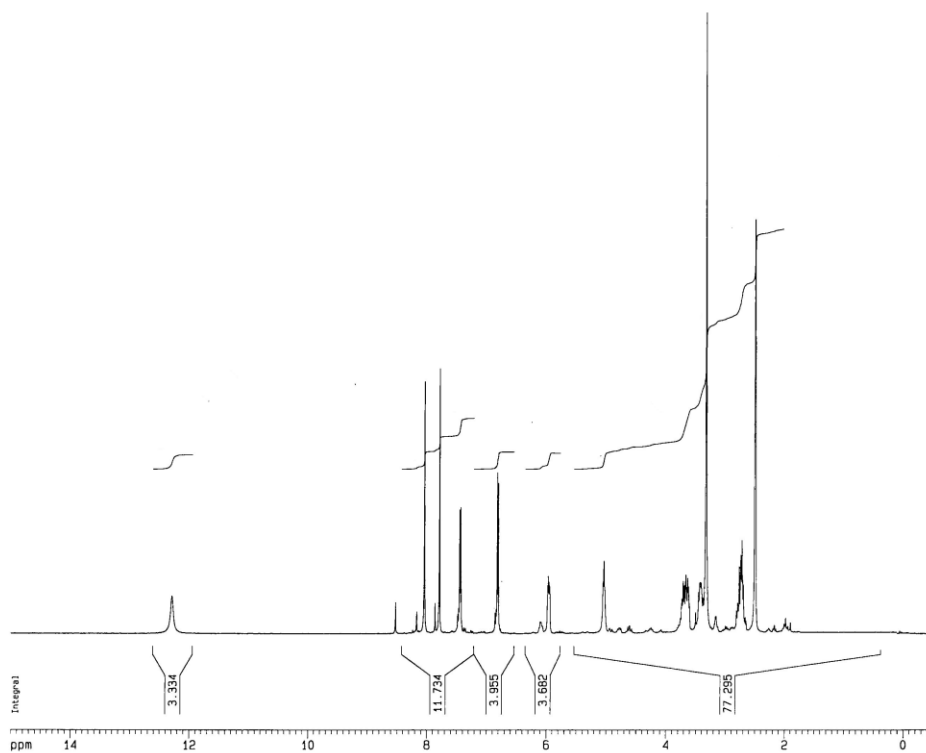
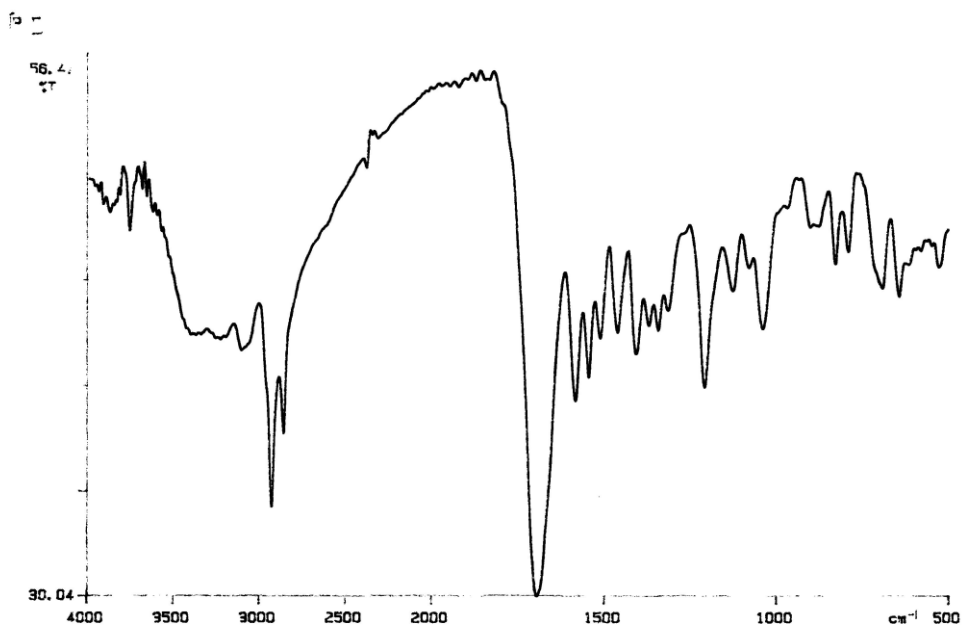
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 156,88 (C6_{purina}); 148,43 (C4_{purina}); 148,22 (C5_{purina}); 145,85 (C2_{purina}); 143,86 (C6a); 138,55 (C8_{purina}); 130,96 (C2); 124,78 (C3a); 121,31 (C3); 65,02 (CH₂O); 54,81 (C4); 43,72 (C6); 41,07 (C5).

Microanálisis. Calculado para C₁₃H₁₂N₄O₂S (288,07): C, 54,15; H, 4,20; N, 19,43; O, 11,10; S, 11,12. Encontrado: C, 53,97; H, 4,28; N, 19,31; O, 11,14; S, 11,30.

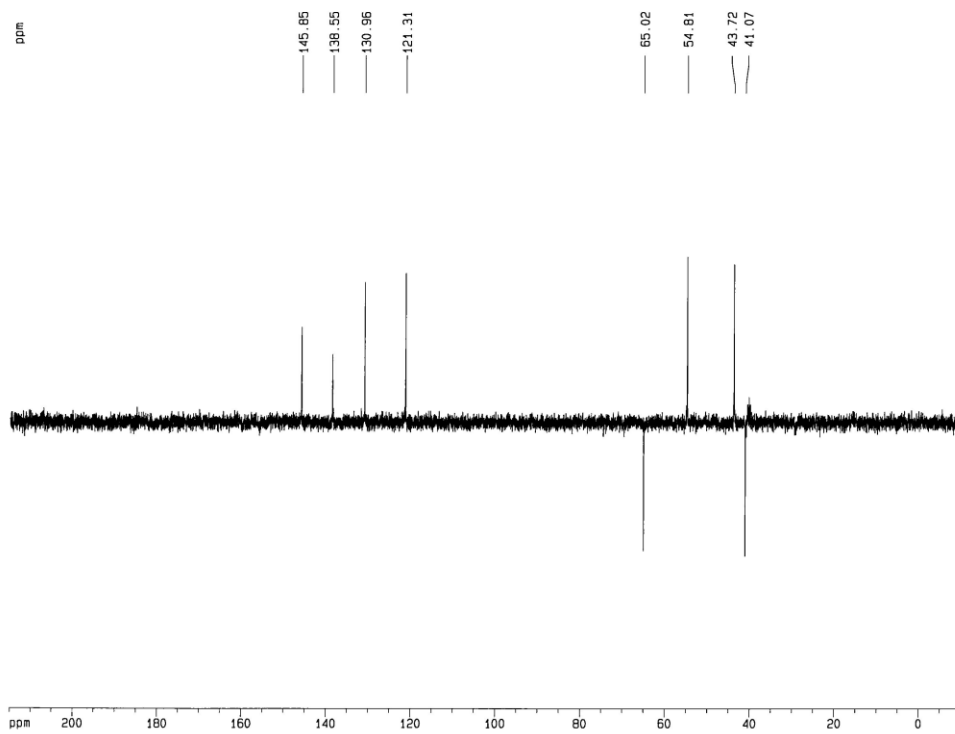
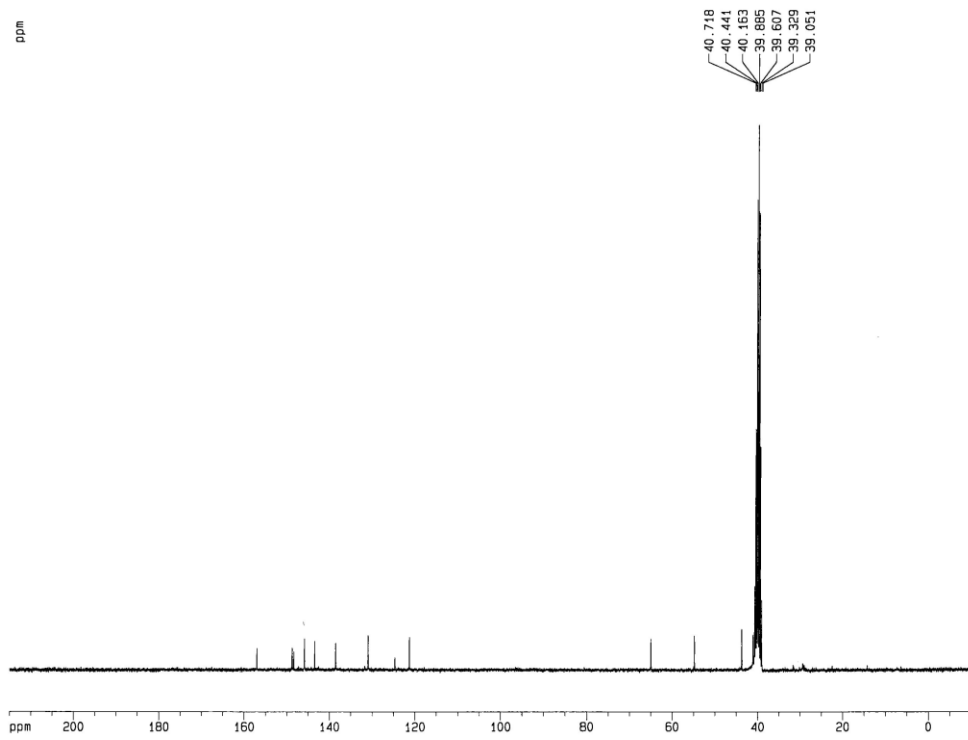
Una muestra de **69b** purificada como previamente se indicó, se disolvió en AcOEt frío, en un vial abierto y se dispuso en un recipiente grande conteniendo un fondo de hexano. El recipiente grande se cerró y se dejó en un lugar fresco, oscuro y libre de vibraciones hasta observarse la formación de cristales. Un monocristal obtenido de esta forma se analizó por difracción de Rayos X (Tabla 5).

Tabla 5. Datos del cristal y refinamiento de la estructura de 69b.	
Fórmula empírica	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
Peso fórmula	288,33
Temperatura	293(2) K
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 21/a
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9,6330(8) Å α = 90°
	b = 12,4288(17) Å β = 94,597(7)°
	c = 10,8406(8) Å γ = 90°
Volumen	1293,7(2) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1,480 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2,302 mm ⁻¹
F(000)	600
Tamaño del cristal	0,36 × 0,25 × 0,16 mm ³
Intervalo de theta para la recogida de datos	4,09° a 74,89°
Intervalos de índices	-12 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 15, -13 ≤ l ≤ 0
Reflexiones recogidas	2772
Reflexiones independientes	2635 [R(int) = 0,0309]
Completitud para theta = 74,89°	98,8%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz entera en F ²
Datos / restricciones / parámetros	2635 / 0 / 230
Bondad del ajuste en F ²	1,063
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0464, wR2 = 0,1312
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0609, wR2 = 0,1402
Máxima diferencia de pico y agujero	0,302 y -0,363 e.Å ⁻³

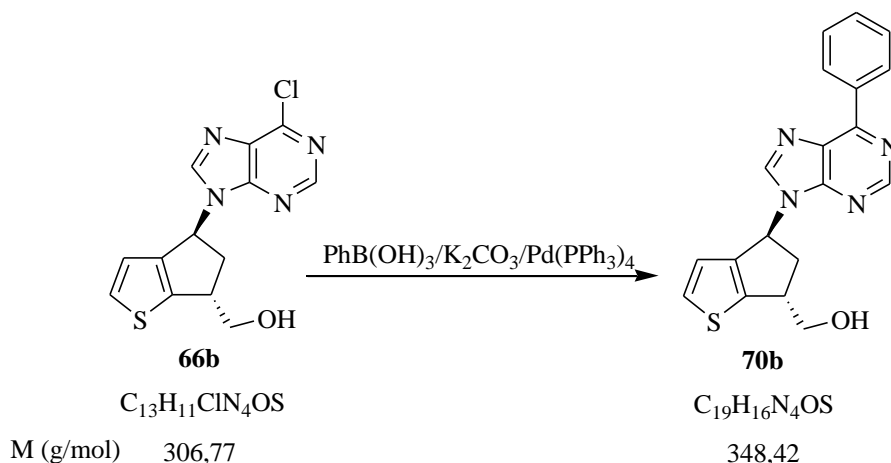
Compuesto (±)-69b.



Química: Parte Experimental



4.4.11. (±)-*trans*-[4-(6-Fenil-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il]metanol (**70b**).



Una mezcla de **66b** (0,125 g; 0,41 mmol), ácido fenilborónico (0,075 g; 0,62 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,023 g; 0,02 mmol) y K₂CO₃ (0,086 g; 0,62 mmol) en tolueno seco (17 mL) se agitó bajo atmósfera de argón a 100°C durante 38 h. Mediante un procedimiento análogo al utilizado en el apartado 4.4.6 y después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo **70b** como un sólido blanco (0,11 g; 77%).

Compuesto (±)-70b: Sólido blanco, p. f. 166-168°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3321, 2916, 1567, 1496, 1407, 1323, 1206, 1127, 1024.

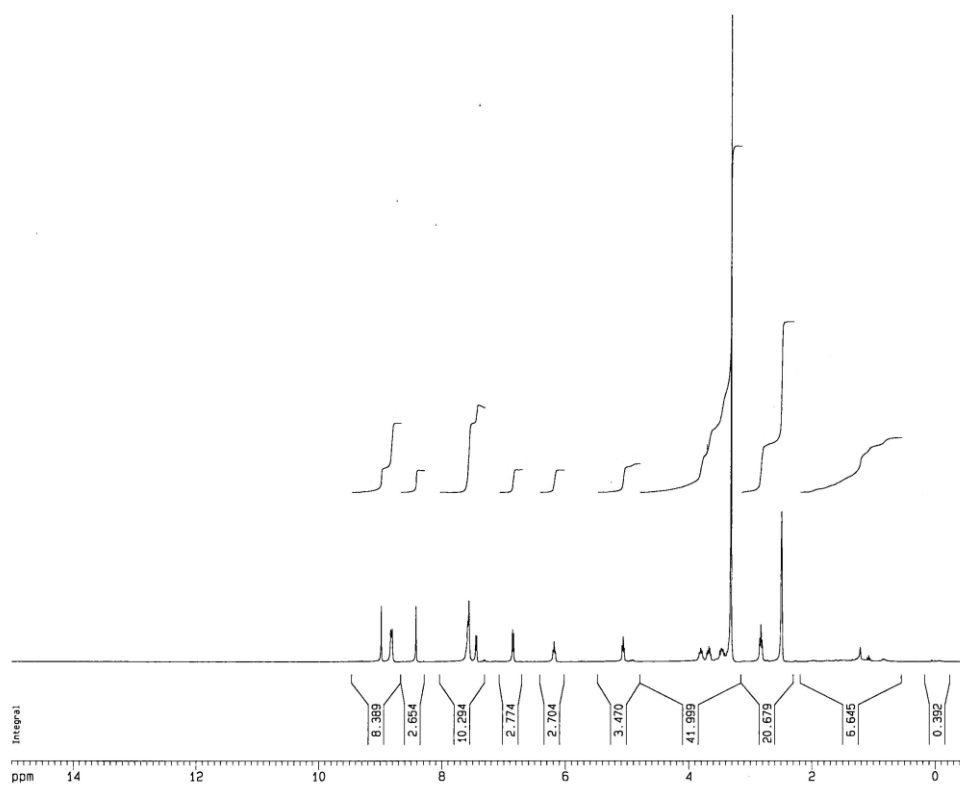
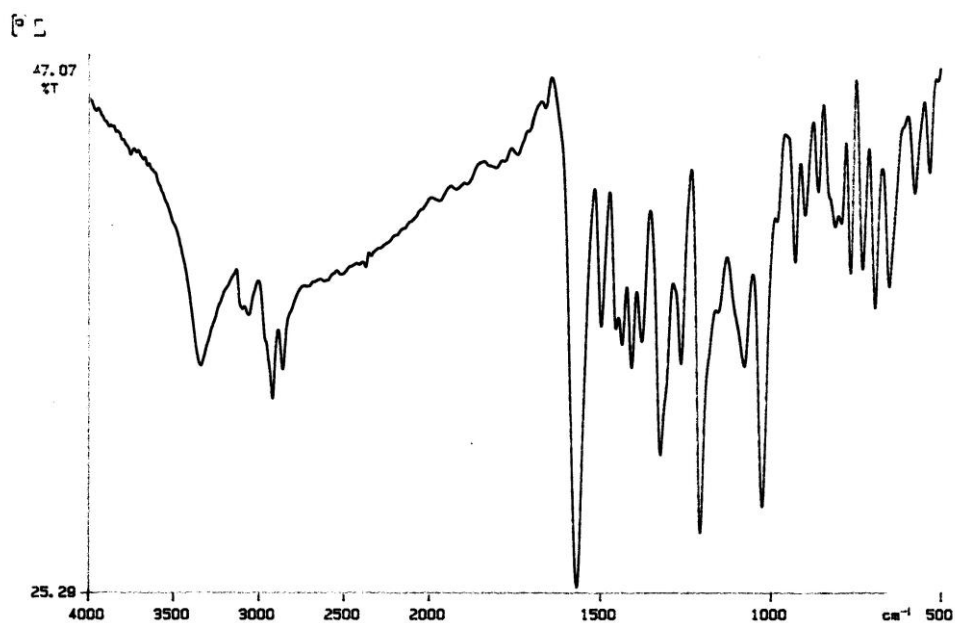
EM (BAR), m/z (%): 349 [40, (M+1)⁺], 348 (1, M⁺), 309 (13), 278 (17), 263 (13), 231 (68), 197 [37, (C₁₁H₉N₄)⁺], 156 (9), 155 [27, (C₈H₁₁OS)⁺], 154 [89, (C₈H₁₀OS)⁺], 137 [100, (C₈H₉S)⁺], 109 (30), 105 (12).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,99 (s, 1H, 8-H_{purina}); 8,83-8,81 (m, 2H, 2' + 6'-H_{arom}); 8,42 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,59-7,57 (m, 3H, 3' + 4' + 5'-H_{arom}); 7,44 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 6,85 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 3-H); 6,20-6,17 (m, 1H, 4-H); 5,07 (t, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 4,9 Hz, OH); 3,81-3,79 (m, 1H, OCH₂H); 3,70-3,66 (m, 1H, OCH₂H); 3,50-3,45 (m, 1H, 6-H); 2,85-2,81 (m, 2H, 5-H).

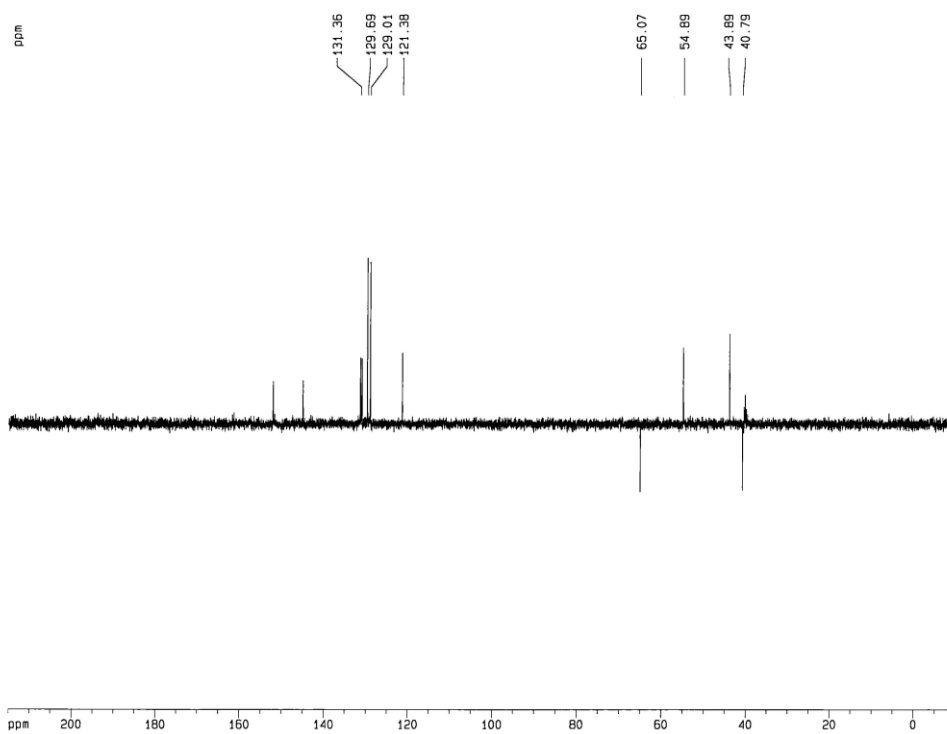
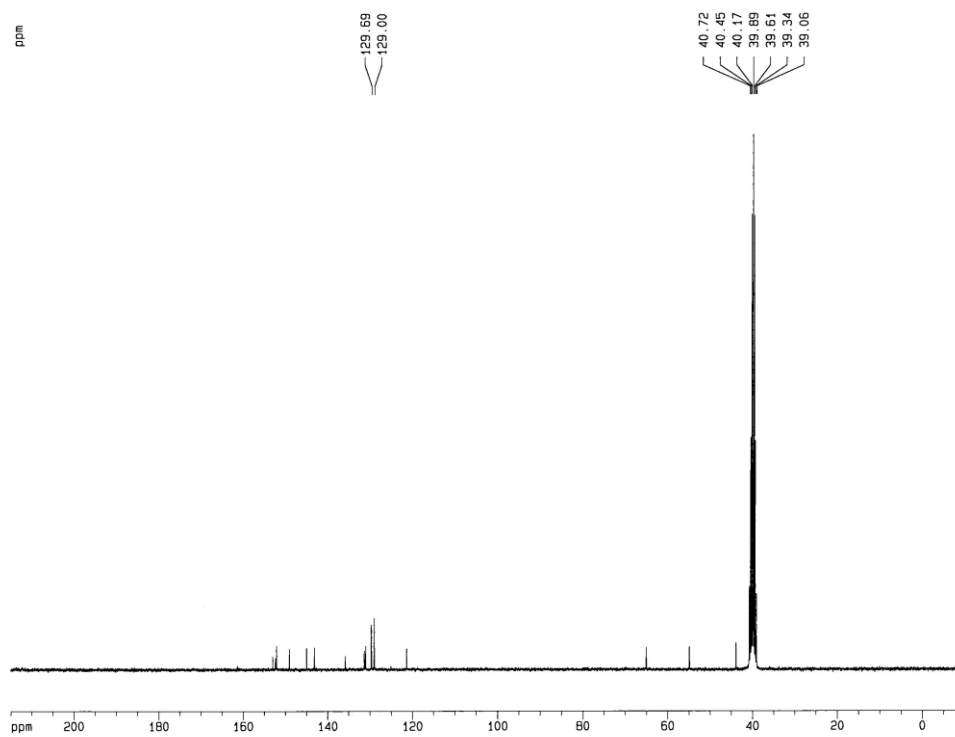
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 153,02 ($\text{C6}_{\text{purina}}$); 152,40 ($\text{C4}_{\text{purina}}$); 152,11 ($\text{C2}_{\text{purina}}$); 149,07 (C6a); 145,02 ($\text{C8}_{\text{purina}}$); 143,16 ($\text{C5}_{\text{purina}}$); 135,80 ($\text{C1}'_{\text{arom}}$); 131,37 (C2); 131,13 (CH_{arom}); 131,00 (C3a); 129,70 y 129,01 ($4 \times \text{CH}_{\text{arom}}$); 121,39 (C3); 65,07 (CH_2O); 54,89 (C4); 43,89 (C6); 40,79 (C5).

Microanálisis. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ (348,10): C, 65,50; H, 4,63; N, 16,08; O, 4,59; S, 9,20. Encontrado: C, 65,28; H, 4,81; N, 16,18; O, 4,42; S, 9,31.

Compuesto (±)-70b.

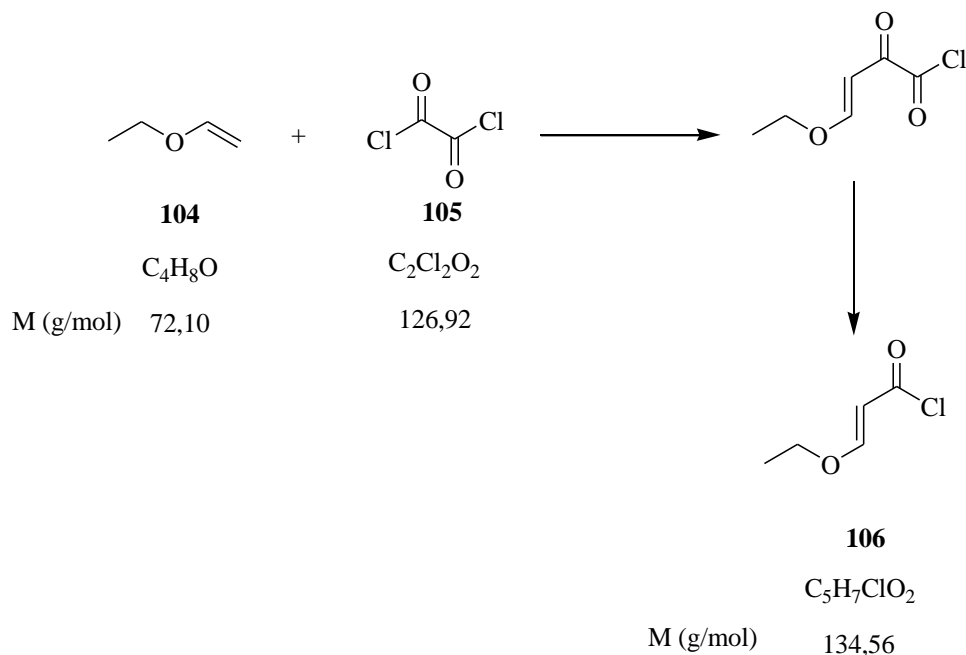


Química: Parte Experimental



4.5. PREPARACIÓN DE NUCLEÓSIDOS CARBOCÍCLICOS PIRIMIDÍNICOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[b]TIOFENO.

4.5.1. Cloruro de 3-etoxi-2-propenoílo (106).



Etil vinil éter (19,12 mL; 200 mmol) fue añadido lentamente sobre el cloruro de oxalilo (25,8 mL; 300 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 2 h con agitación a esta temperatura y a continuación se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de oxalilo se eliminó por destilación, y el residuo resultante se calentó a 120°C durante 30 minutos. A continuación el producto obtenido lo purificamos en el microdestilador a presión reducida. Se recogió el cloruro de ácido **106** como un líquido incoloro (14,37g, 70%).

Compuesto 106:

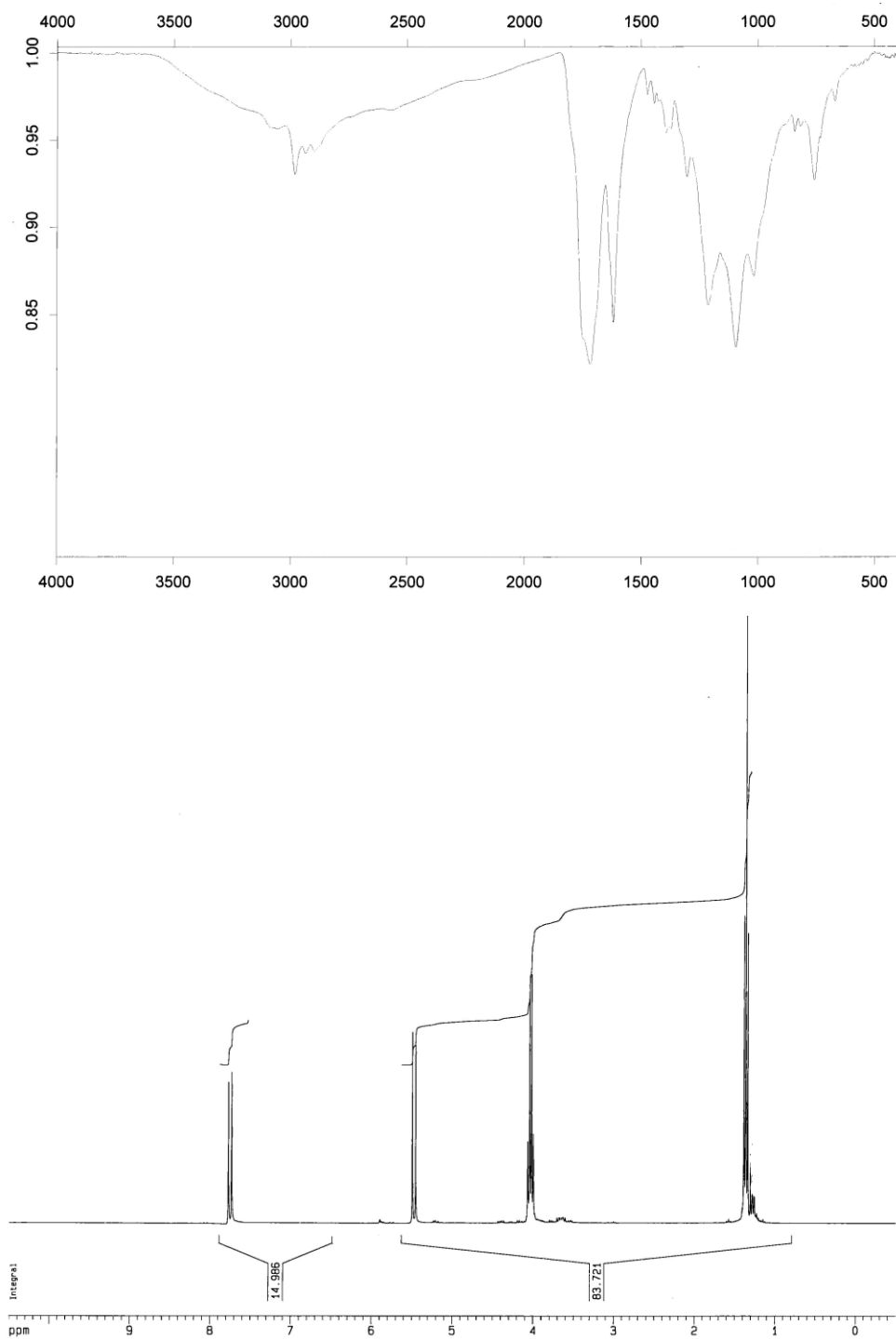
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2981, 2937, 2897, 1719, 1619, 1213, 1093, 1016.

EM (IE), m/z (%): 135 [2, (M+1)⁺]; 133 [3, (M-1)⁺]; 116 [18, (M⁺-H₂O)]; 101 (15); 99 [53, (M⁺-Cl)]; 98 (7); 89 (7); 88 (19); 87 (12); 73 (10); 71 (52); 70 (42); 69 (28); 58 (100).

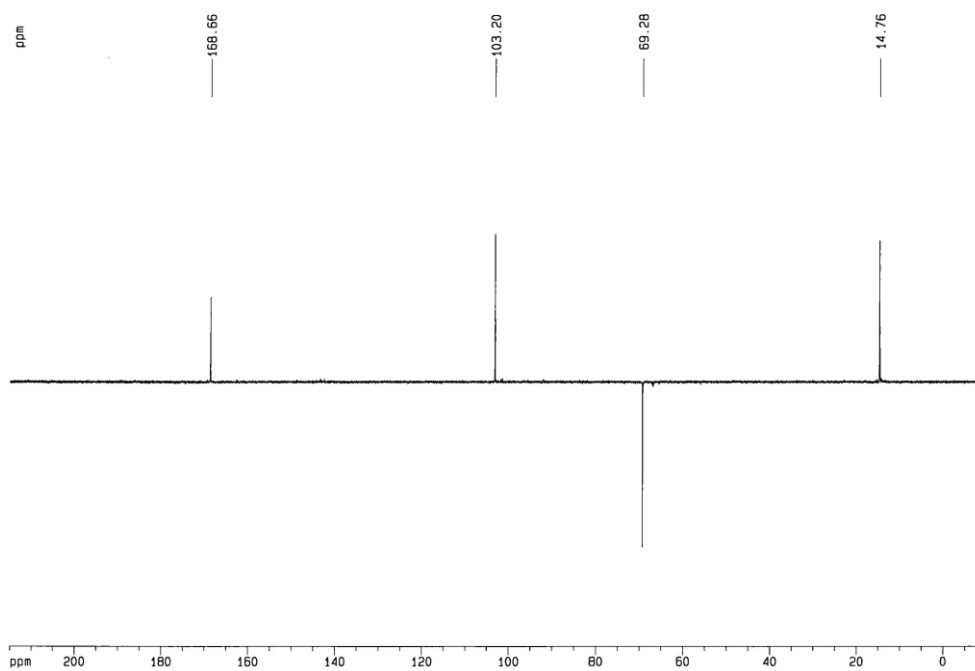
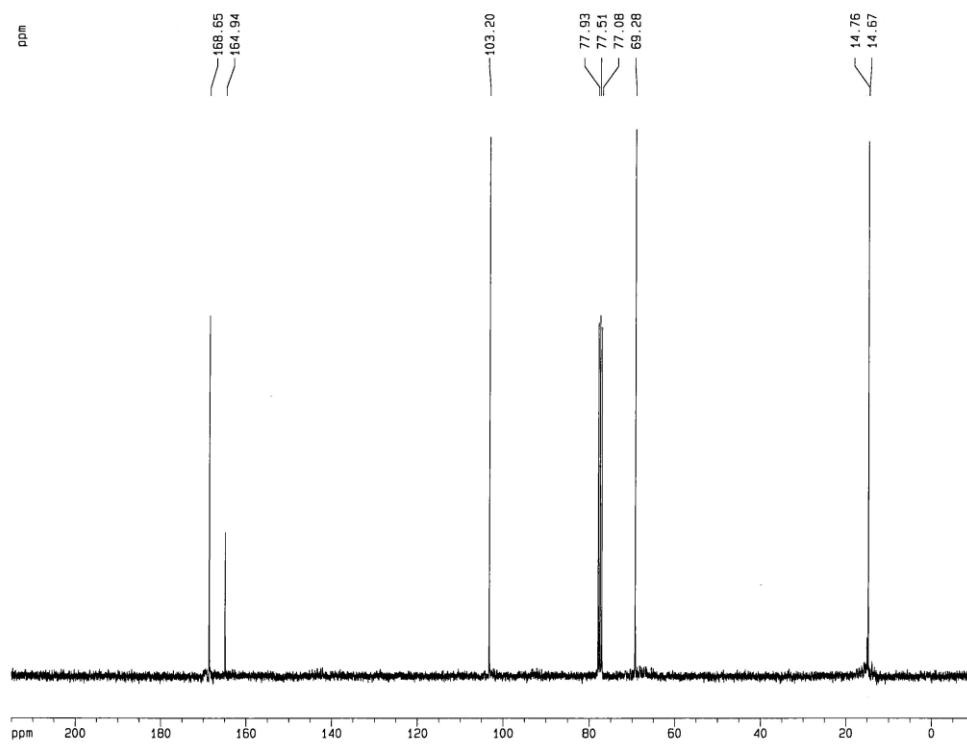
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,75 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz, 3-H); 5,47 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz, 2-H); 4,03 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 1,36 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 168,66 (C3); 164,94 (C1); 103,20 (C2); 69,28 (OCH₂); 14,76 (CH₃).

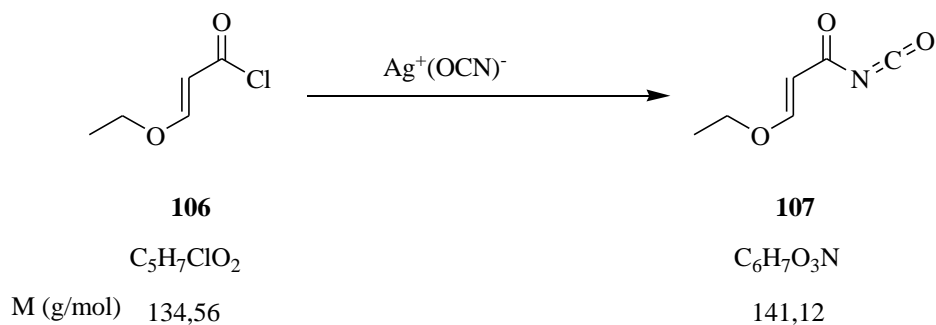
Compuesto 106.



Química: Parte Experimental

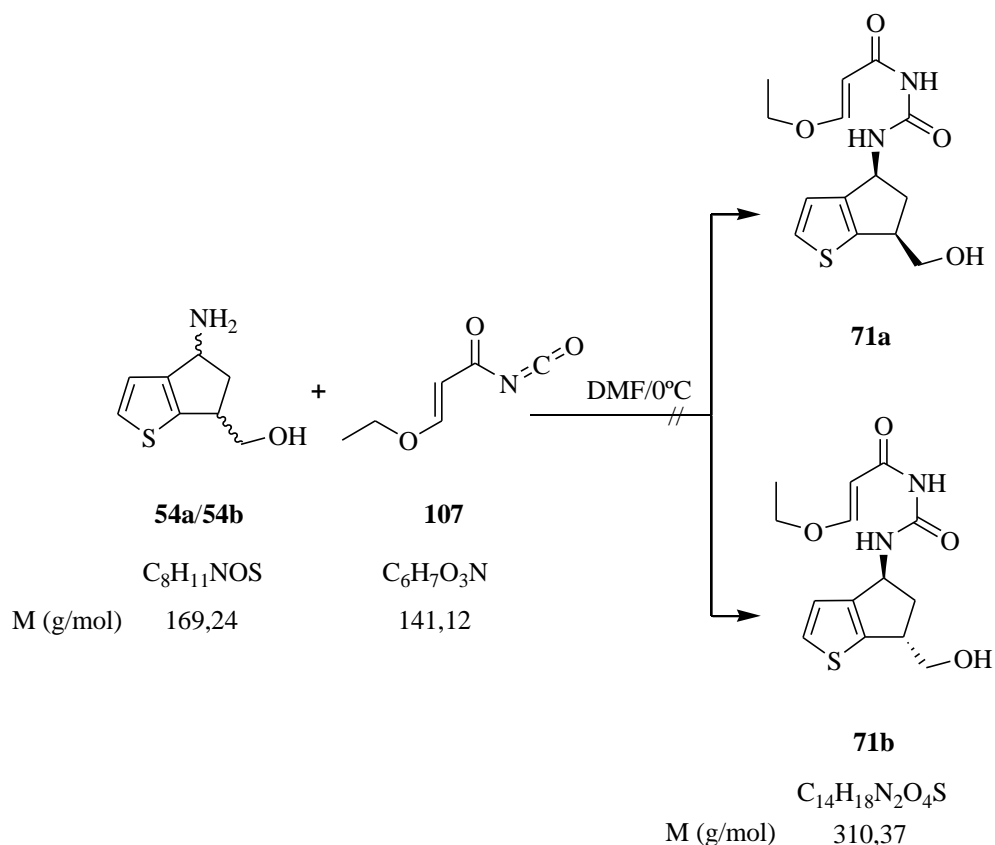


4.5.2. Isociatano de 3-etoxi-2-propenoílo (107).



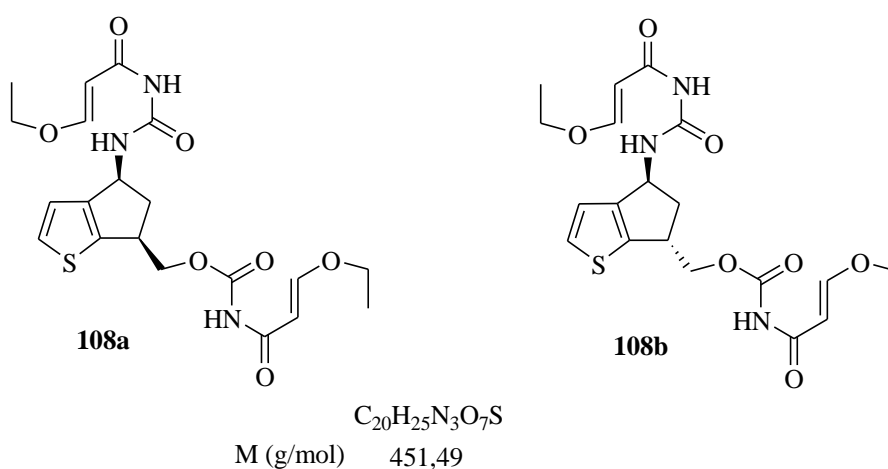
Cianato de plata (16,27 g; 108 mmol), previamente secado a 100 °C bajo vacío, sobre P_2O_5 , durante 3 h, se añadió sobre benceno seco (80 mL) bajo atmósfera de argón y protegido de la luz. La suspensión resultante, vigorosamente agitada, se refluó durante 0,5 h, transcurridas las cuales y a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-etoxi-2-propenoílo (7,3 g; 54 mmol) en benceno seco (20 mL); la mezcla resultante se refluó vigorosamente otras 0,5 h, manteniéndose después a temperatura ambiente 3 h. El líquido sobrenadante se decantó y fue usado directamente en la siguiente reacción.

4.5.3. (\pm)-*N*-(3-Etoxipropenoil)-*N'*-[*cis*-(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il)urea (71a) y (\pm)-*N*-(3-etoxipropenoil)-*N'*-[*trans*-(6-hidroximetil-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il)urea (71b).



Sobre una disolución de **54a/54b** (0,52 g; 3,07 mmol) en DMF anh. (19 mL), mantenida bajo argón a $-25^\circ C$, se añadió una parte del sobrenadante obtenido en la reacción anterior (12 mL; conteniendo teóricamente 12,28 mmol de **107**) a una velocidad conveniente para que la temperatura de la reacción no superase los $-25^\circ C$. Finalizada la adición se dejó que la mezcla alcanzase los $0^\circ C$ y después se mantuvo con agitación toda la noche, a esa temperatura. Seguidamente se concentró bajo presión reducida (bomba de vacío) a temperatura inferior a $40^\circ C$, eliminando los disolventes por repetidas co-evaporaciones con EtOH y tolueno. El residuo obtenido se disolvió en 5 mL de EtOH y se dejó a temperatura ambiente

durante dos días, transcurridos los cuales precipitó un sólido beis, que fue lavado con éter, (0,425 g). El filtrado se rotó a sequedad y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (51 g), empleando como eluyente hexano/AcOEt 1/1. De las fracciones 29 a la 70 aislamos un sólido beis (0,420 g), el cual ha sido identificado ($^1\text{H-RMN}$) como una mezcla de los carbamatos **108a/108b**, (61%), productos de la reacción de los aminoalcoholes de partida con dos moles del isocianato de 3-etoxi-2-propenoilo.



Para la separación de los isómeros **108a/108b**, la mezcla se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (50×8 mL), separándose en primer lugar **108a** sólo (fracciones 6-9), seguido de fracciones constituidas por la mezcla de los dos isómeros (10-14), y por último, **108b** (15-50).

Compuesto (±)-108a: Sólido blanco, p. f. 181-183°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3262, 3115, 2977, 1745, 1676, 1609, 1539, 1349, 1200, 1169, 1097, 1023, 904, 813.

EM (BAR), m/z (%): 452 [34, (M+1)⁺]; 309 [19, (M⁺-C₆H₈O₃N)]; 280 [3, (M⁺-C₈H₁₃O₃N)]; 278 (21); 264 [2, (M⁺-C₈H₁₃O₄N)]; 263 (16); 231 (76); 167 [4, (M⁺-C₁₂H₁₆O₆N₂)]; 156 (10); 155 (29); 154 (100); 139 (11); 137 (91); 135 (21); 109 (21).

¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,18 (s, 1H, intercambia en D₂O, CONHCO); 10,16 (s, 1H, intercambia en D₂O, CONHCO); 8,76 (d, 1H, intercambia en D₂O, $J = 7,9$ Hz, NH); 7,59 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz, CH=CH_{urea}); 7,58 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz, CH=CH_{urea}); 7,46 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 6,87 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,91 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz, CH=CH_{carbamato}); 5,50 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz, CH=CH_{carbamato}); 5,14-5,07 (m, 1H, 4-H); 4,21 y 4,12 (parte AB de sistema ABM, 2H, $J_{AB} = 10,7$ Hz; $J_{AM} = 7,0$ Hz; $J_{BM} = 5,4$ Hz, OCH₂); 3,94 (q, 4H, $J = 7,0$ Hz, 2 \times CH₂CH₃); 3,56-3,47 (m, 1H, 6-H); 3,04 (ddd, 1H, $J = 13,6; 8,1; 8,1$ Hz, 5-H); 1,97 (ddd, 1H, $J = 13,6; 4,9; 4,9$ Hz, 5-H); 1,24 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 \times CH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 168,43 (HNCONH); 165,89 (OCONH); 163,22 y 162,96 (2 \times EtOCH=CH); 153,49 y 152,02 (2 \times CHCONH); 147,35 (C6a); 144,26 (C3a); 131,07 (C2); 121,74 (C3); 98,68 y 98,47 (2 \times CH=CHCO); 68,21 (CHCH₂O); 67,68 y 67,60 (2 \times CH₂CH₃); 49,76 (C4); 41,40 (C5); 39,75 (C6); 14,76 y 14,74 (2 \times CH₃).

Compuesto (±)-108b: Sólido blanco, p. f. 173-177°C.

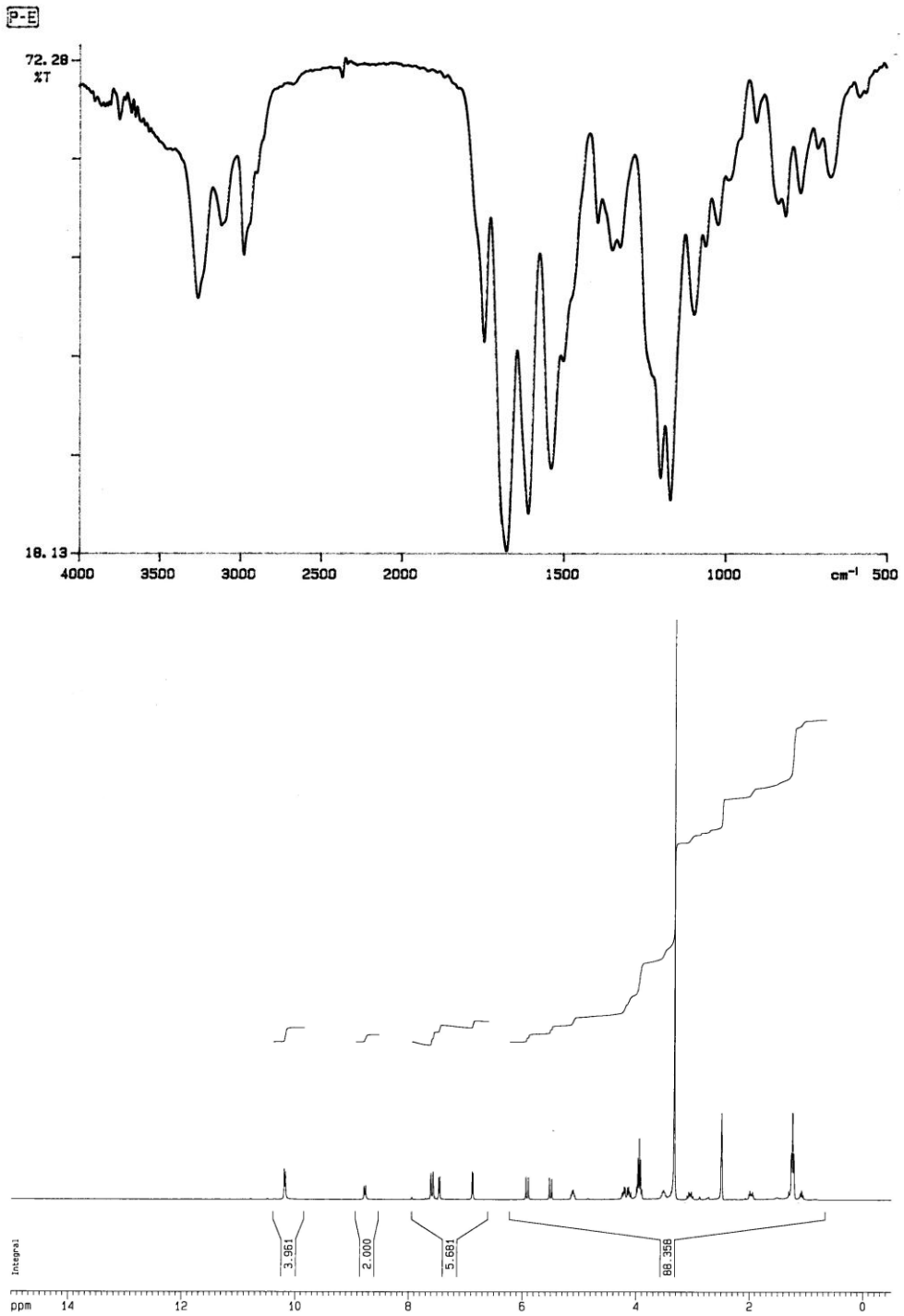
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3236, 3131, 2979, 1754, 1679, 1611, 1542, 1383, 1312, 1242, 1176, 1103, 1019, 968.

EM (BAR), m/z (%): 452 [2, (M+1)⁺]; 355 (13); 309 [27, (M⁺-C₆H₈O₃N)]; 280 [6, (M⁺-C₈H₁₃O₃N)]; 279 (16); 278 (46); 264 [2, (M⁺-C₈H₁₃O₄N)]; 263 (19); 233 (13); 231 (88), 167 [3, (M⁺-C₁₂H₁₆O₆N₂)]; 156 (10); 155 (27); 154 (100); 139 (10); 137 (97); 109 (26).

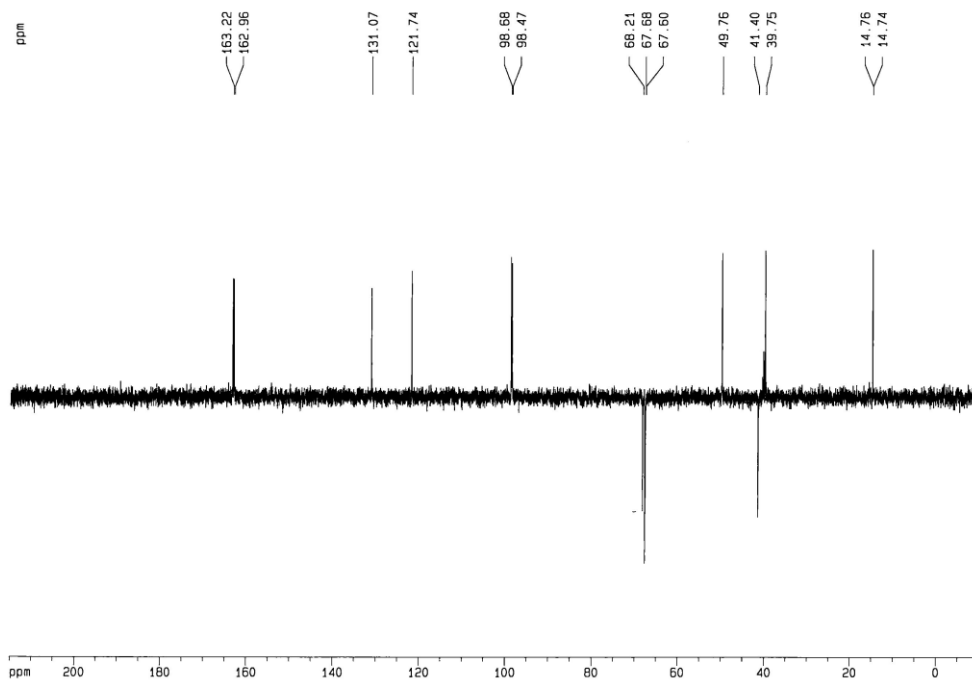
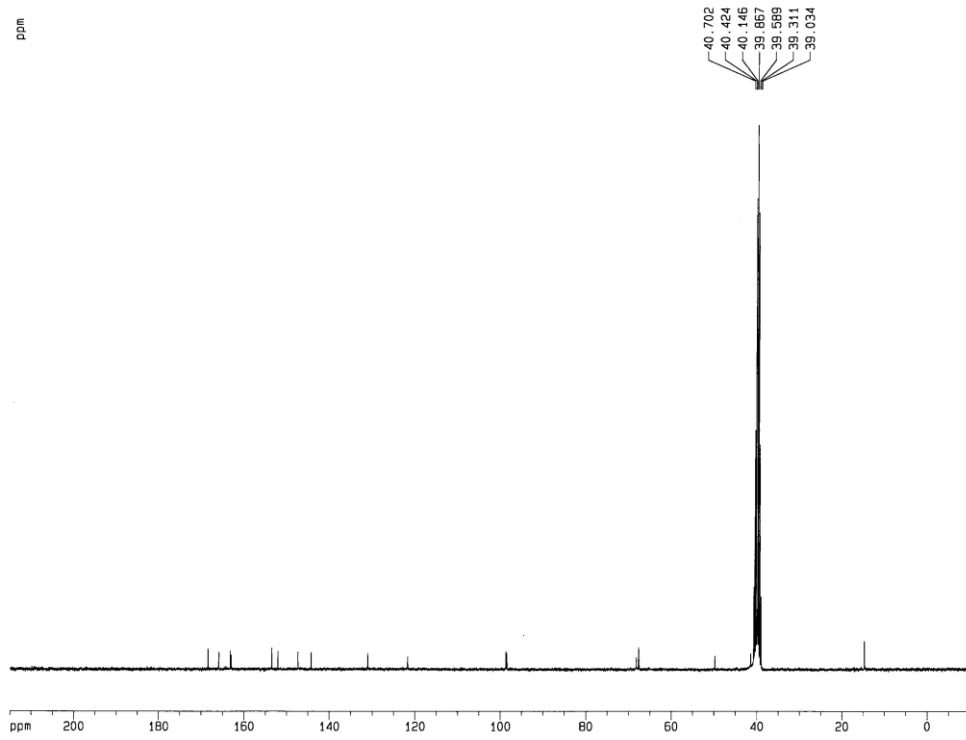
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,35 (s, 1H, intercambia en D₂O, CONHCO); 10,12 (s, 1H, intercambia en D₂O, CONHCO); 8,67 (d, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 7,4 Hz, NH); 7,57 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz, CH=CH_{urea}); 7,51 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz, CH=CH_{urea}); 7,46 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 6,89 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 3-H); 5,85 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz, CH=CH_{carbamato}); 5,50 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz, CH=CH_{carbamato}); 5,21-5,15 (m, 1H, 4-H); 4,17-4,04 (m, 2H, OCH₂); 3,94 (q, 4H, *J* = 7,2 Hz, 2 × CH₂CH₃); 3,69-3,65 (m, 1H, 6-H); 2,67-2,58 (m, 1H, 5-H); 2,42-2,33 (m, 1H, 5-H); 1,23 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, 2 × CH₂CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 168,18 (HNCONH); 165,72 (OCONH); 163,00 y 162,51 (2 × EtOCH=CH); 153,70 y 151,98 (2 × CHCONH); 147,28 (C6a); 144,48 (C3a); 131,04 (C2); 121,84 (C3); 98,82 y 98,60 (2 × CH=CHCO); 67,90 (CHCH₂O); 67,64 y 67,65 (2 × CH₂CH₃); 50,02 (C4); 41,76 (C5); 39,75 (C6); 14,79 y 14,77 (2 × CH₃).

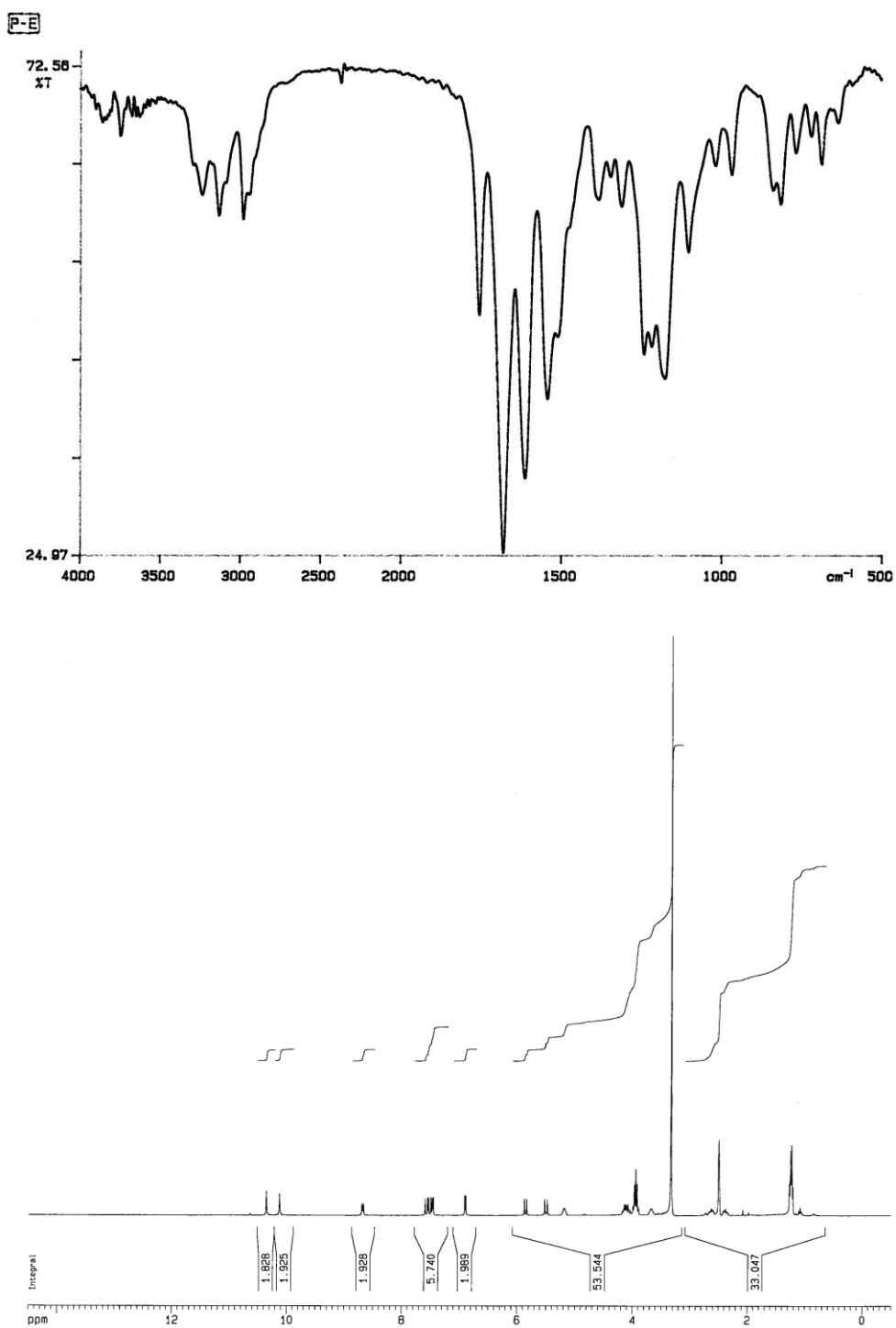
Compuesto (±)-108a.



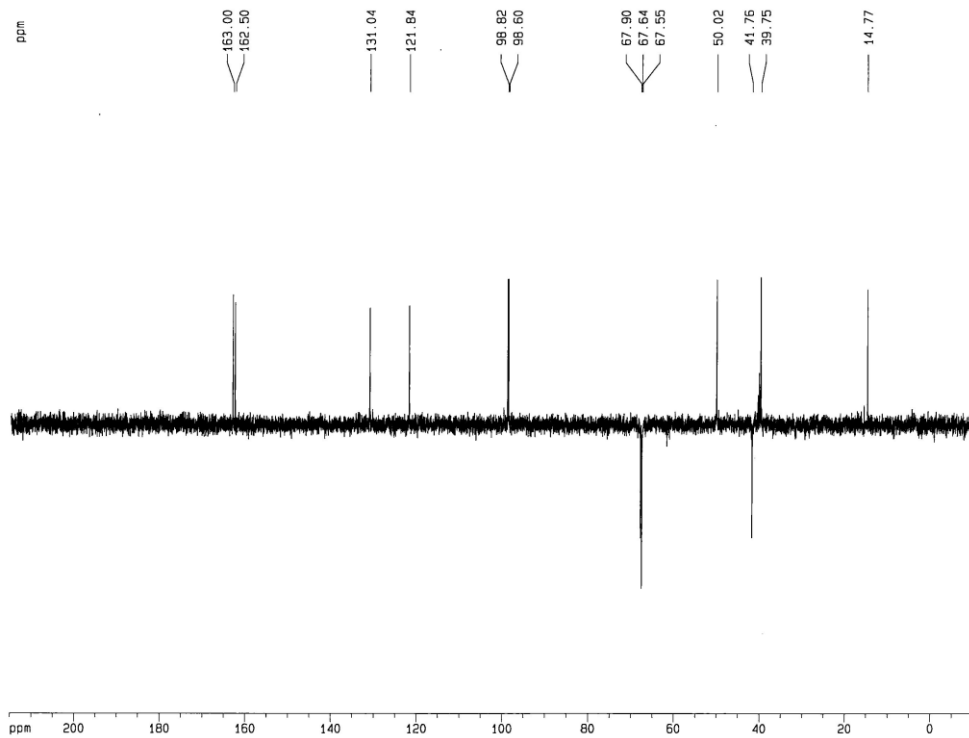
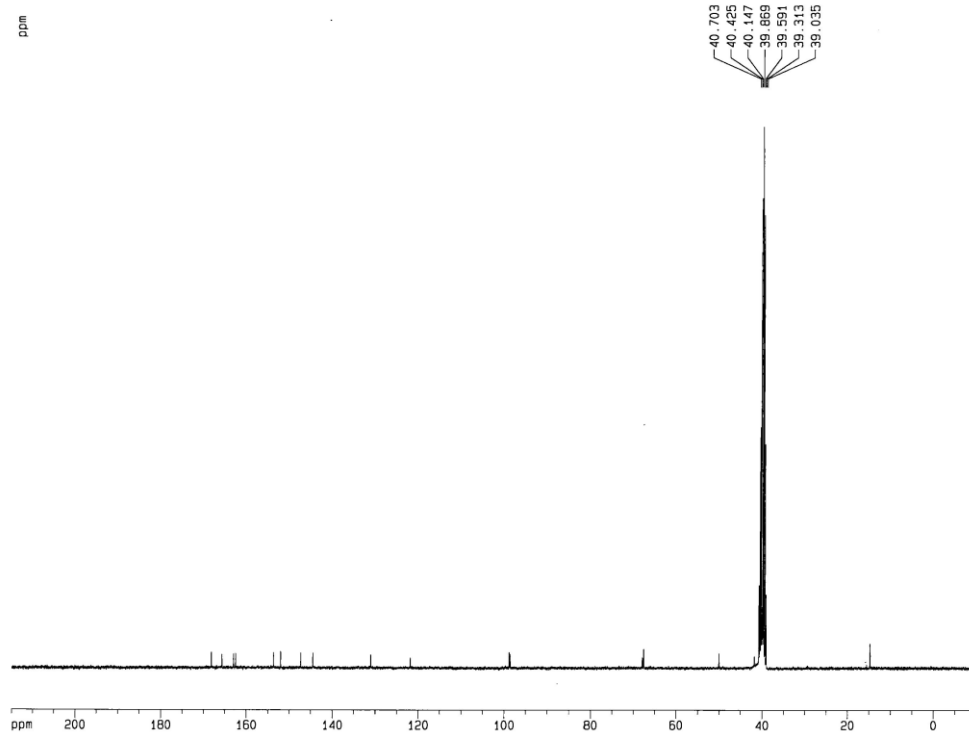
Química: Parte Experimental



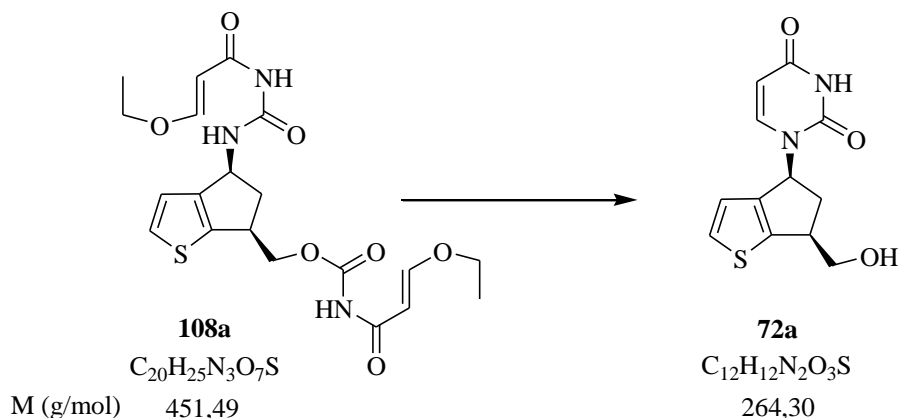
Compuesto (±)-108b.



Química: Parte Experimental



4.5.4. (±)-1-{*cis*-[5,6-Dihidro-6-(hidroximetil)-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il]}-1,2,3,4-tetrahidropirimidino-2,4-diona (**72a**).



4.5.4.1. Método A: En medio ácido.

Sobre una suspensión de **108a** (0,058 g; 0,128 mmol) en dioxano (2,5 mL) se añadió H_2SO_4 (4 mL), la mezcla resultante fue calentada a reflujo 1 hora. Una vez fría la masa de reacción se neutralizó con NaOH 2N hasta pH 7 y se evaporó a presión reducida mediante destilación azeotrópica con tolueno. El residuo obtenido se tomó sobre 50 mL y se extrajo con Cl_2CH_2 (3×40 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad, quedando un residuo sólido (0,030 g) que tras un lavado con éter rindió **72a** (0,015 g; 44%).

4.5.4.2. Método B: En medio básico.

Una disolución de **108a** (0,049 g; 0,1086 mmol) en NH_4OH 14M (7 mL) en dioxano (2 mL) se reflujo con agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a vacío rindiendo un sólido amarillo (0,030 g), que fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (10 g) utilizando como eluyente CH_2Cl_2 /isopropanol 20/1, aislándose de la fracción 8 a la 30, un sólido beis que fue identificado como **72a** (0,017 g; 59%).

Compuesto (\pm)-72a: Sólido beis, p. f. 229-231°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3423, 3184, 2925, 1684, 1467, 1384, 1251, 1087, 1048, 813.

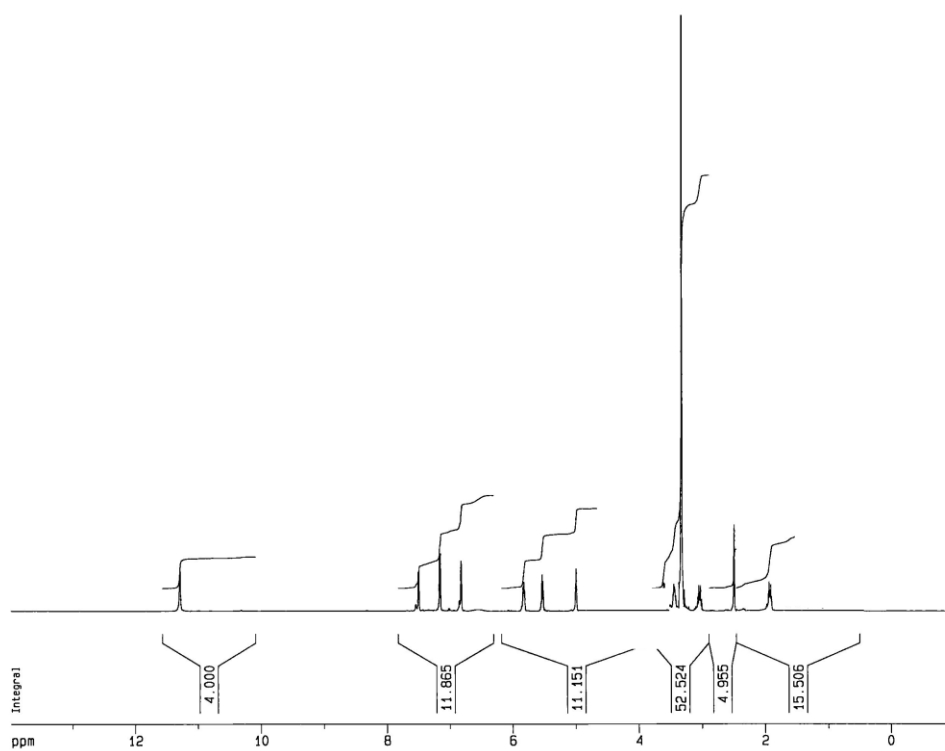
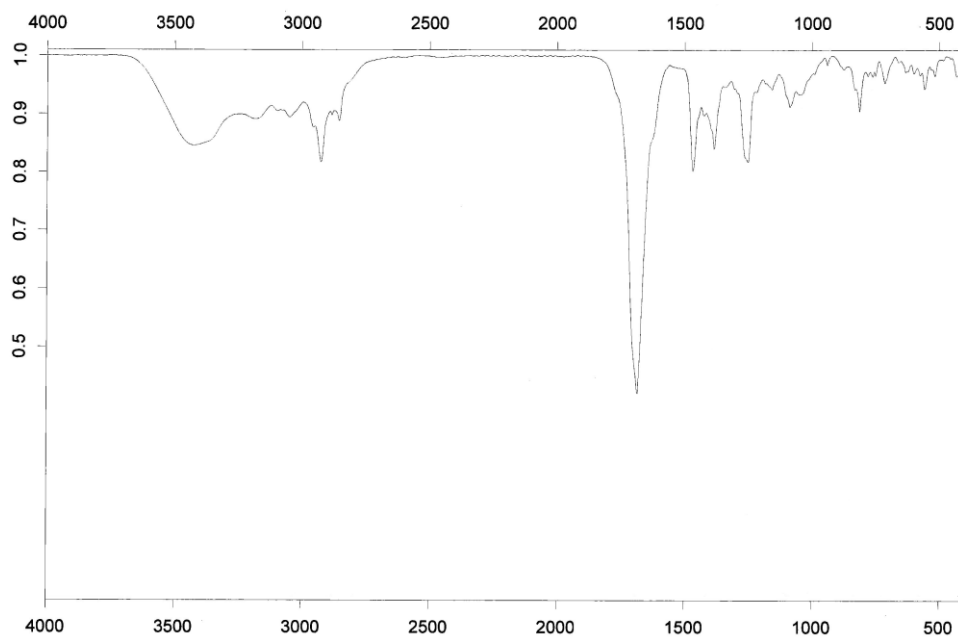
EM (BAR), m/z (%): 265 [3, (M+1)⁺]; 264 (1, M⁺); 263 [14, (M-1)⁺]; 247 [1, (M⁺-OH)]; 233 [10, M⁺-CH₃O]; 232 [6, (M⁺-CH₄O)]; 231 (67); 197 (12); 156 (10); 155 (30); 154 (90); 139 (15); 137 (100); 109 (23); 105 (13).

¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,29 (s, 1H, intercambia en D₂O, NH); 7,50 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 7,15 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, 6-H_{pirimidina}); 6,82 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,83-5,80 (m, 1H, 4-H); 5,52 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, 5-H_{pirimidina}); 4,99 (t, 1H, intercambia en D₂O, $J = 4,8$ Hz, OH); 3,62-3,58 (m, 1H, OCHH); 3,46-3,41 (m, 1H, OCHH); 3,32-3,28 (m, 1H, 6-H); 3,06-3,00 (m, 1H, 5-H); 1,94-1,89 (m, 1H, 5-H).

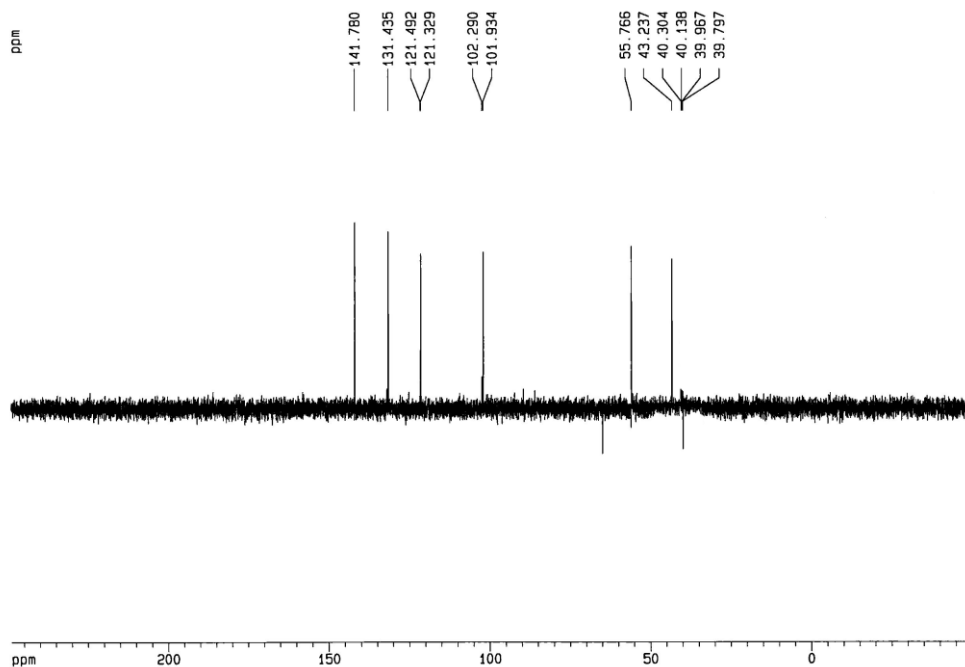
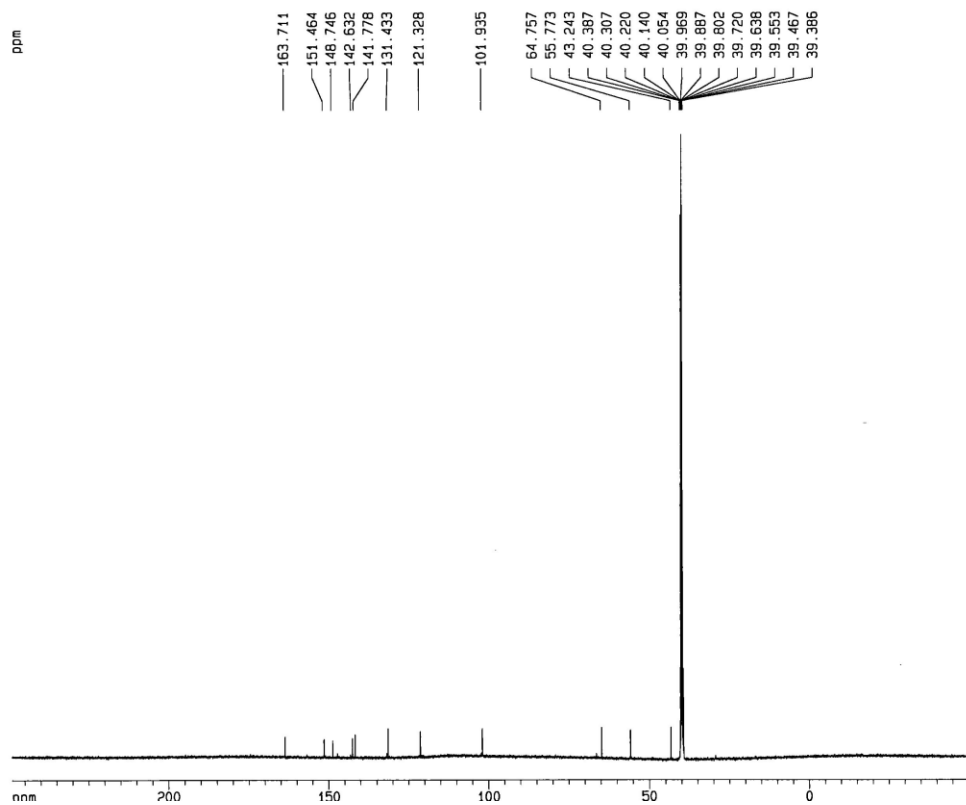
¹³C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 163,71 (C4_{pirimidina}); 151,46 (C2_{pirimidina}); 148,74 (C6a); 142,63 (C3a); 141,77 (C6_{pirimidina}); 131,43 (C2); 121,32 (C3); 101,93 (C5_{pirimidina}); 64,75 (OCH₂); 55,77 (C4); 43,24 (C6); 40,13 (C5).

Microanálisis. Calculado para C₁₂H₁₂N₂O₃S (264,06): C, 54,53; H, 4,58; N, 10,60; O, 18,16; S, 12,13. Encontrado: C, 54,45; H, 4,65; N, 10,74; O, 18,01; S, 12,15.

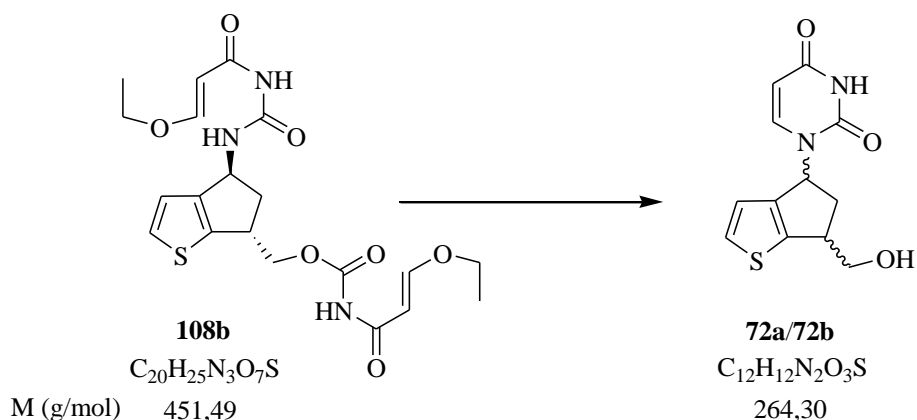
Compuesto (±)-72a.



Química: Parte Experimental



4.5.5. (±)-1-{*trans*-[5,6-Dihidro-6-(hidroximetil)-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il]}-1,2,3,4-tetrahidropirimidino-2,4-diona (**72b**).



4.5.5.1. Método A: En medio ácido.

Sobre una suspensión de **108b** (0,028 g; 0,062 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió H_2SO_4 (1 mL), la mezcla resultante fue calentada a reflujo 2 horas. Una vez fría la masa de reacción se neutralizó con NaOH 2N hasta pH 7 y se evaporó a presión reducida mediante destilación azeotrópica con tolueno. El residuo obtenido se tomó sobre 50 mL de H_2O y se extrajo con Cl_2CH_2 (3×40 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad, quedando un sólido blanco (0,015 g; 91%) que fue identificado mediante sus datos espectroscópicos como la mezcla de isómeros **72a/72b**, en proporción 1:1 (1H -RMN).

4.5.5.2. Método B: En medio básico.

Una disolución de **108b** (0,160 g; 0,355 mmol) en NH_4OH 14M (28,6 mL) en dioxano (7 mL) se reflujo con agitación durante 4,5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a vacío rindiendo un sólido amarillo (0,140 g), que fue purificado por cromatografía flash sobre gel de sílice (10 g) utilizando como eluyente CH_2Cl_2 /Isopropanol 30/1, aislándose de la fracción 35 a la 77, un sólido blanco que

fue identificado como la mezcla de isómeros **72a/72b** (0,067 g; 71%), en proporción 1:1 (¹H-RMN), no aislando en ningún momento el isómero *trans* puro, con lo que se concluyó que el isómero *trans* sufre un proceso de epimerización en ambos medios de reacción.

(±)-(72a/72b): Sólido beis, p. f. 163-165 °C.

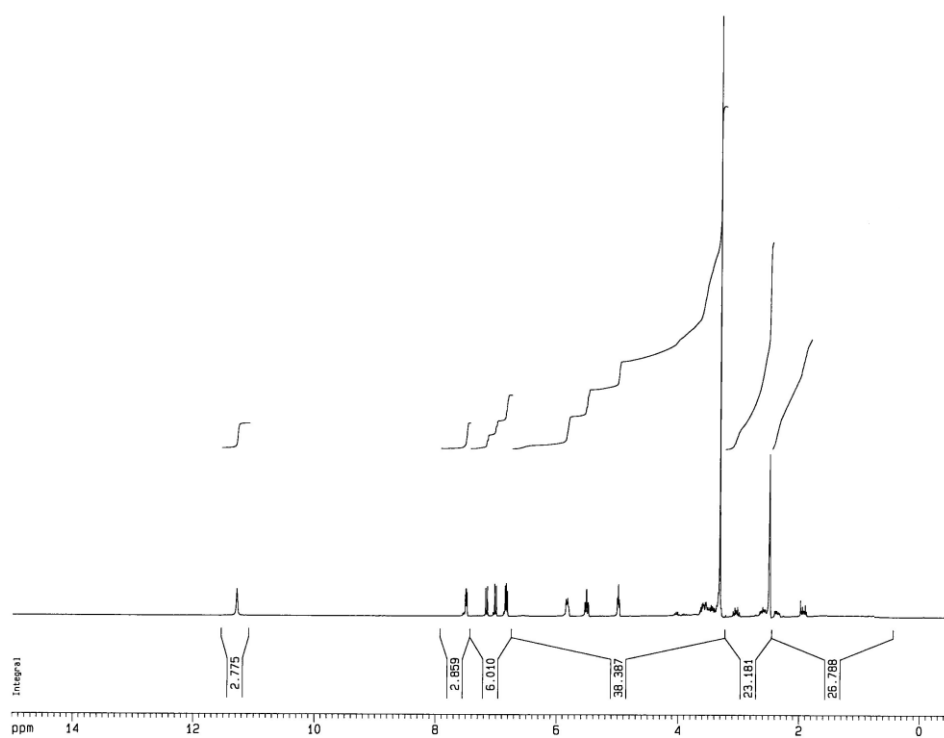
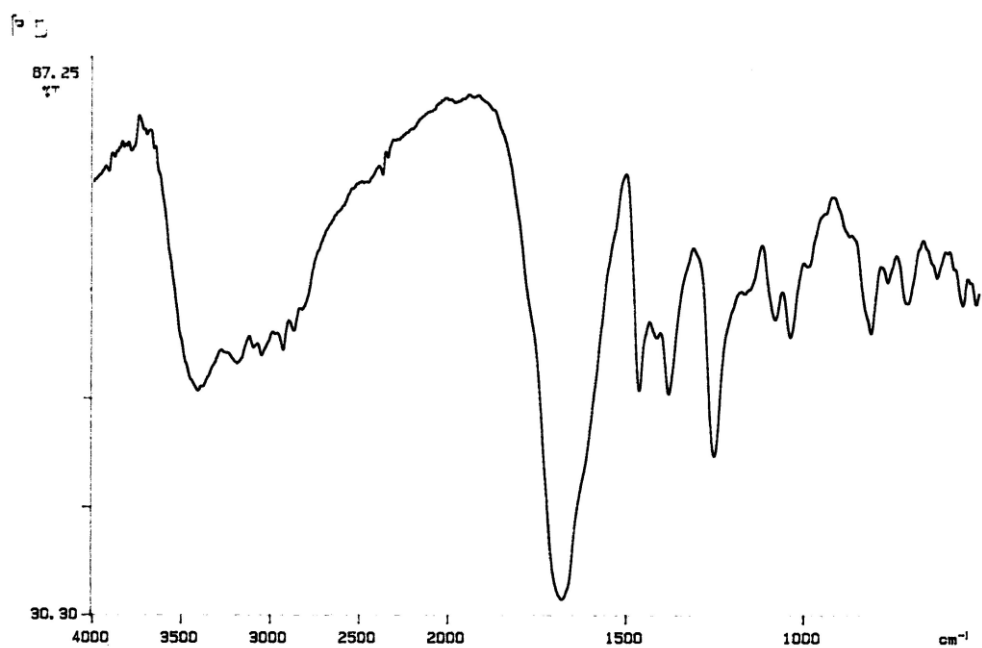
IR (KBr) v (cm⁻¹): 3405, 3044, 2925, 1678, 1462, 1251.

EM (BAR), m/z (%): 265 [3, (M+1)⁺]; 264 (1, M⁺); 263 [15, (M-1)⁺]; 231 (71); 197 (12); 156 (11); 155 (36); 154 (96); 153 (7); 137 (100); 135 (9); 109 (23); 105 (10).

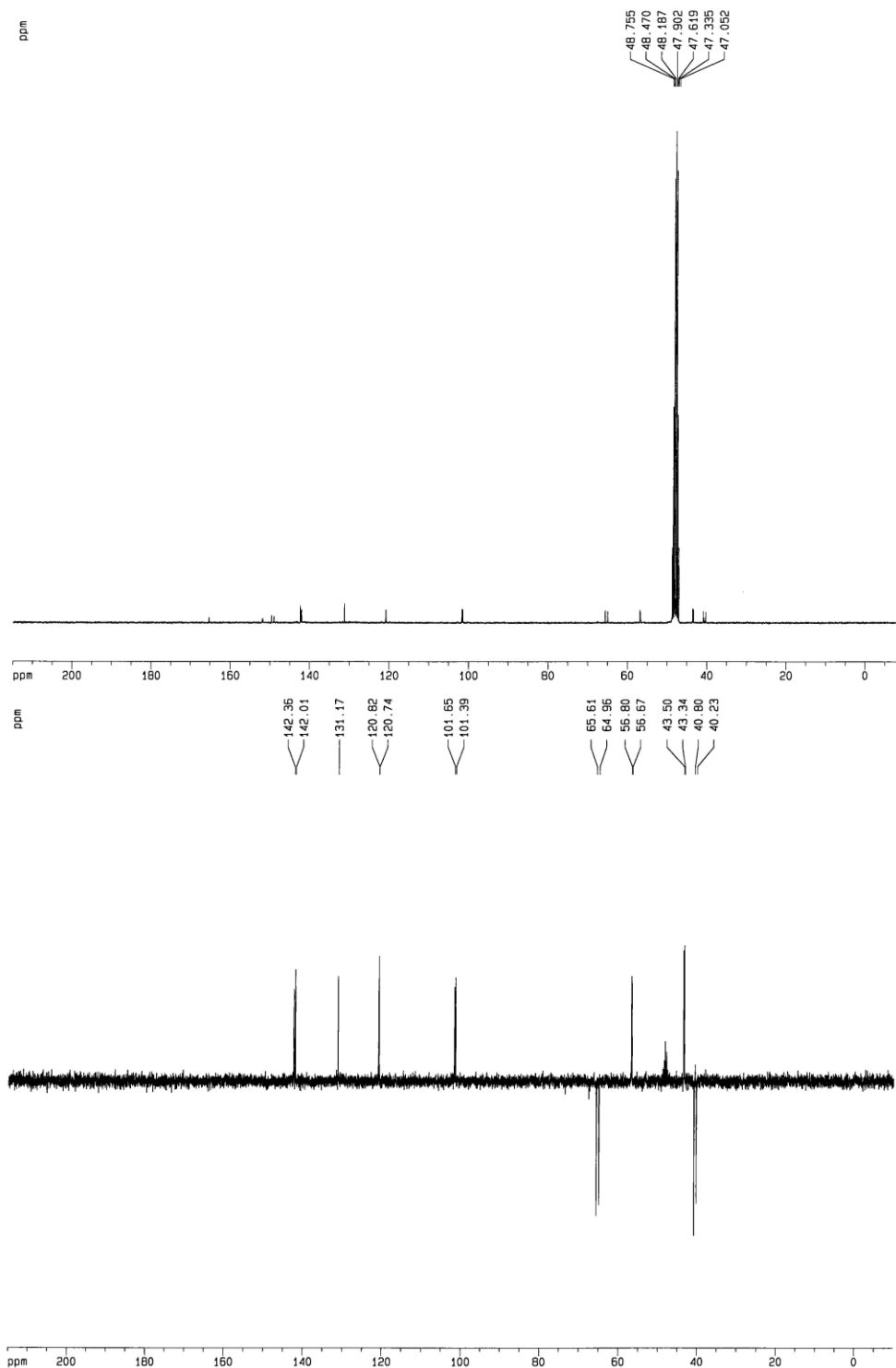
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,28 (s, 2H, intercambia en D₂O, NH_(c+t)); 7,50 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H_i); 7,48 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H_c); 7,15 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 6-H_{pirimidina(c)}); 7,00 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, 6-H_{pirimidina(t)}); 6,84 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 3-H_i); 6,82 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, 3-H_c); 5,84-5,81 (m, 2H, 4-H_(c+t)); 5,54-5,48 (m, 2H, 5-H_{pirimidina(c+t)}); 5,00-4,97 (m, 2H, intercambia en D₂O, OH_(c+t)); 3,60-3,33 (m, 6H, CH₂O_(c+t) + 6-H_(c+t)); 3,10-2,98 (m, 1H, 5-H_c); 2,64-2,55 (m, 1H, 5-H_t); 2,40-2,32 (m, 1H, 5-H_t); 1,97-1,90 (m, 1H, 5-H_c).

¹³C RMN (75 MHz, MeOH-*d*₄) y DEPT δ (ppm): 165,33 y 165,25 (C4_{pirimidina(c+t)}); 151,92 y 151,80 (C2_{pirimidina(c+t)}); 149,53 y 148,92 (C6a_(c+t)); 142,36 y 142,01 (C6_{pirimidina(c+t)}); 142,21 (C3a_(c+t)); 131,18 y 131,16 (C2_(c+t)); 120,82 y 120,74 (C3_(c+t)); 101,65 y 101,39 (C5_{pirimidina(c+t)}); 65,61 y 64,96 (CH₂O_(c+t)); 56,80 y 56,67 (C4_(c+t)); 43,50 y 43,34 (C6_(c+t)); 40,80 y 40,23 (C5_(c+t)).

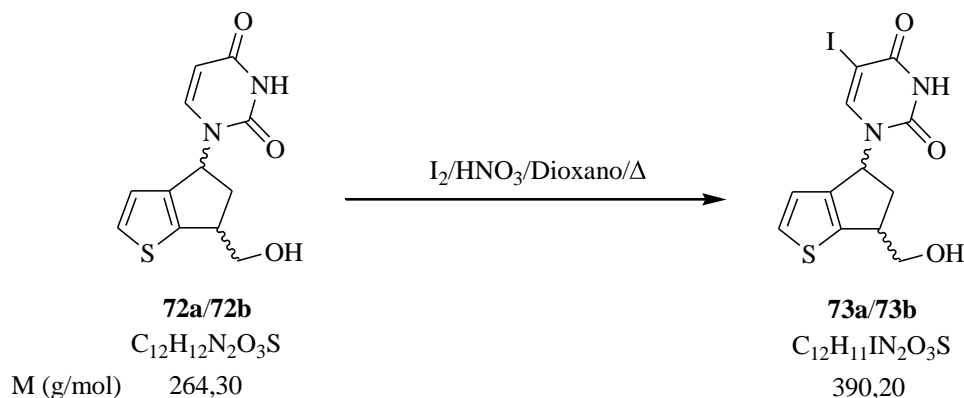
(±)-(72a/72b).



Química: Parte Experimental



4.5.6. (±)-1-{cis/trans-[5,6-Dihidro-6-(hidroximetil)-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il]}-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidropirimidino-2,4-diona (73a/73b).



Una mezcla de **72a/72b** (0,11 g; 0,416 mmol), dioxano (6,7 mL), I_2 (0,215 g; 0,848 mmol) y HNO_3 0,75N (0,56 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas, transcurridas las cuales se observó la completa desaparición del material de partida (CCF). Una vez fría la masa de reacción se eliminó el disolvente a vacío obteniéndose un residuo pastoso (0,352 g), el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g) empleando como eluyente hexano/acetona 2/1 [(1-60): 10 mL].

De las fracciones 10-20 se aisló un sólido beis (0,074 g; 46%) que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como la mezcla **73a/73b**, en proporción 1:1 ($^1\text{H-RMN}$).

(±)-(73a/73b):

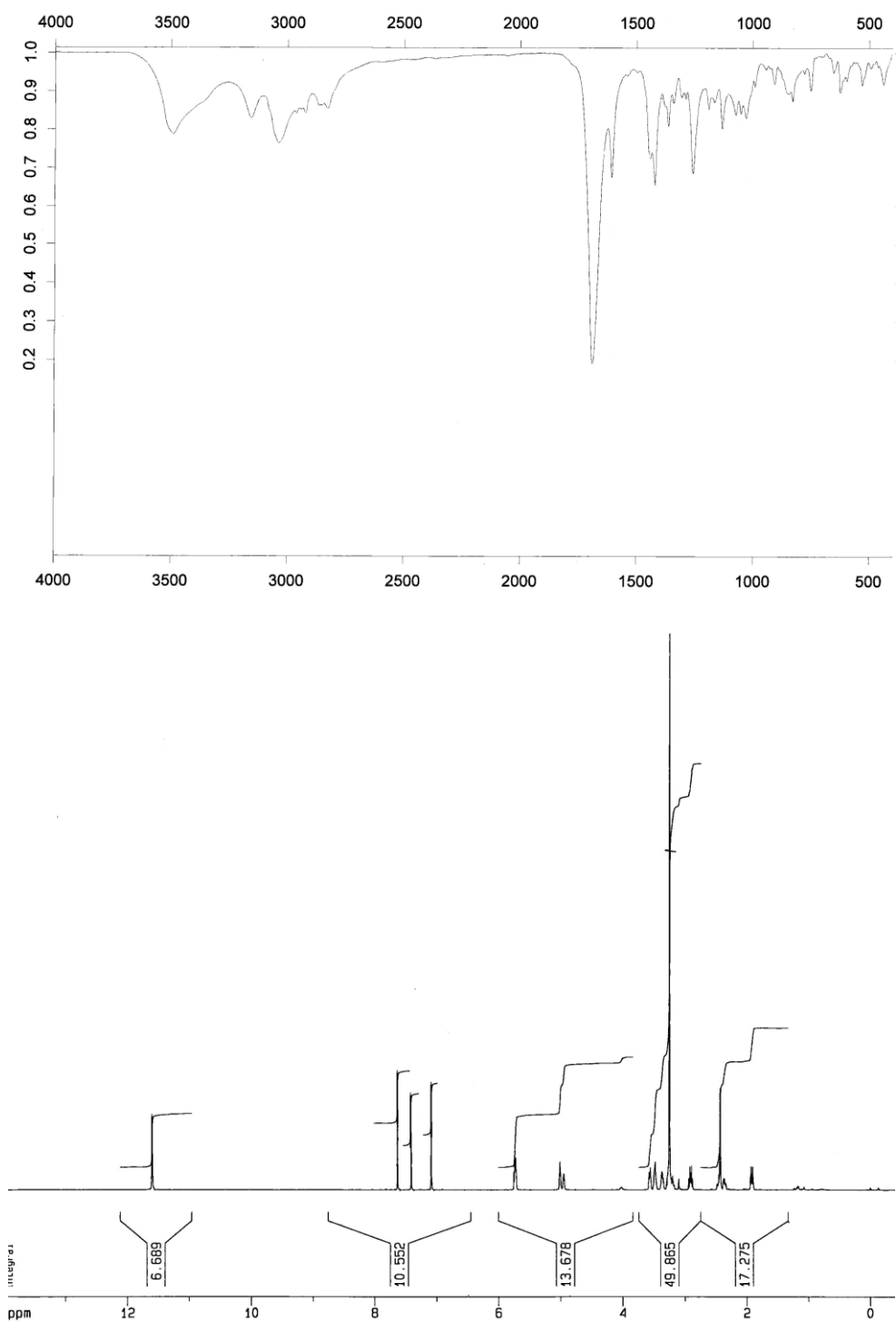
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3492, 3157, 3038, 2922, 2828, 1688, 1607, 1422, 1257, 1133.

EM (BAR), m/z (%): 372 [1, ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)]; 309 (21); 278 (22); 263 [16, ($\text{M}^+ - \text{I}$)]; 233 (10); 231 (74); 197 (13); 156 (10); 155 (34); 154 (94); 139 (15); 137 (100); 109 (23); 105 (10).

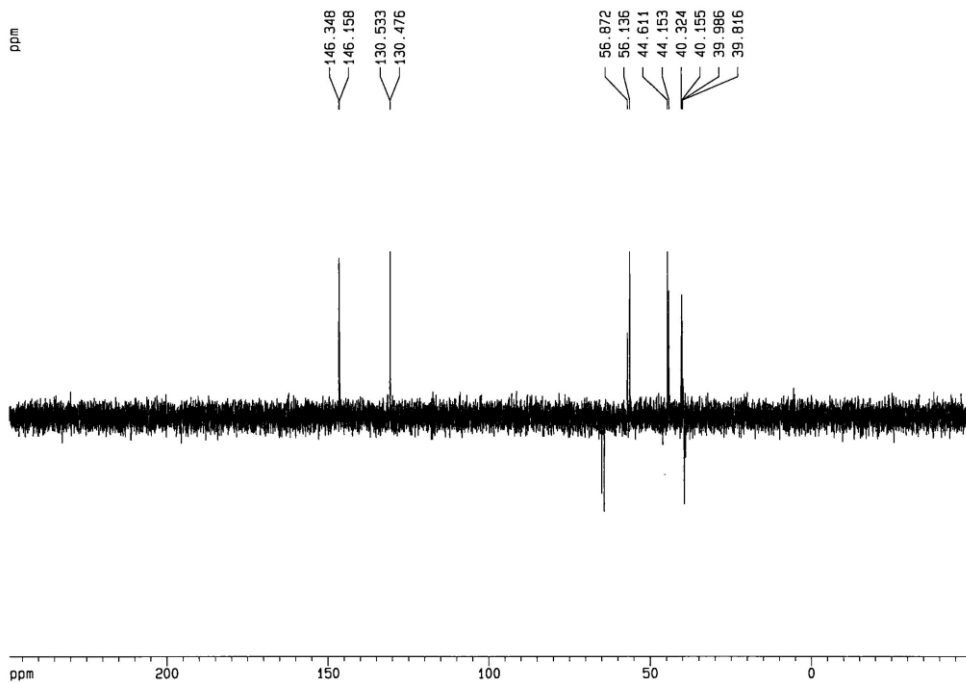
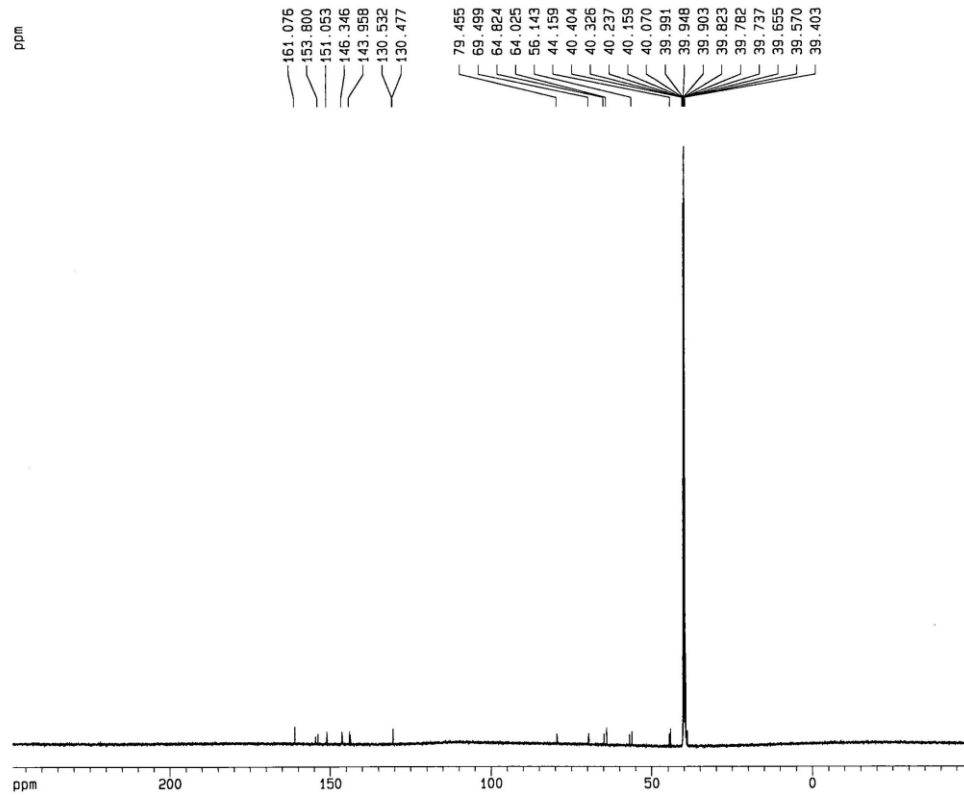
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,60 (s, 1H, intercambia en D₂O, NH_c); 11,59 (s, 1H, intercambia en D₂O, NH_t); 7,62-7,63 (m, 2H, 2-H_(c+t)); 7,40 (s, 2H, 6-H_{pirimidina(c+t)}); 7,09-7,08 (m, 2H, 3-H_(c+t)); 5,75-5,71 (m, 2H, 4-H_(c+t)); 5,01-4,99 (m, 1H, intercambia en D₂O, OH_c); 4,96-4,94 (m, 1H, intercambia en D₂O, OH_t); 3,58-3,55 (m, 1H, CHOH_c); 3,50-3,48 (m, 2H, CH₂O_t); 3,39-3,35 (m, 1H, CHOH_c); 3,29-3,20 (m, 2H, 6-H_(c+t)); 2,91 (dt, 1H, *J* = 13,6; 8,5 Hz, 5-H_c); 2,48-2,45 (m, 1H, 5-H_t); 2,39-2,34 (m, 1H, 5-H_t); 1,92 (dt, 1H, *J* = 13,6; 5,8 Hz, 5-H_c).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 161,07 (C₄_{pirimidina(c+t)}); 154,57 y 153,80 (C₂_{pirimidina(c+t)}); 151,05 y 150,92 (C_{6a(c+t)}); 146,34 y 146,15 (C_{2(c+t)} + C_{6pirimidina(c+t)}); 146,34 y 146,15 (C_{2(c+t)}); 143,95 y 143,66 (C_{3a(c+t)}); 130,53 y 130,47 (C_{3(c+t)}); 79,45 y 79,35 (C₅_{pirimidina(c+t)}); 64,81 y 64,02 (CH₂O_(c+t)); 56,87 y 56,13 (C_{4(c+t)}); 44,61 y 44,15 (C_{6(c+t)}); 39,36 y 38,96 (C_{5(c+t)}).

(±)-(73a/73b).



Química: Parte Experimental



4.6. PROCESOS RELACIONADOS CON LA PREPARACIÓN DE AMINOALCOHOLES Y PRECURSORES DE LA SERIE 5'-NOR-CARBANUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[b]TIOFENO.

4.6.1. PREPARACIÓN DE PRECURSORES DE LOS AMINOALCOHOLES 74a Y 74b.

4.6.1.1. Cloruro de 3-(tien-2-il)propanoilo (81).

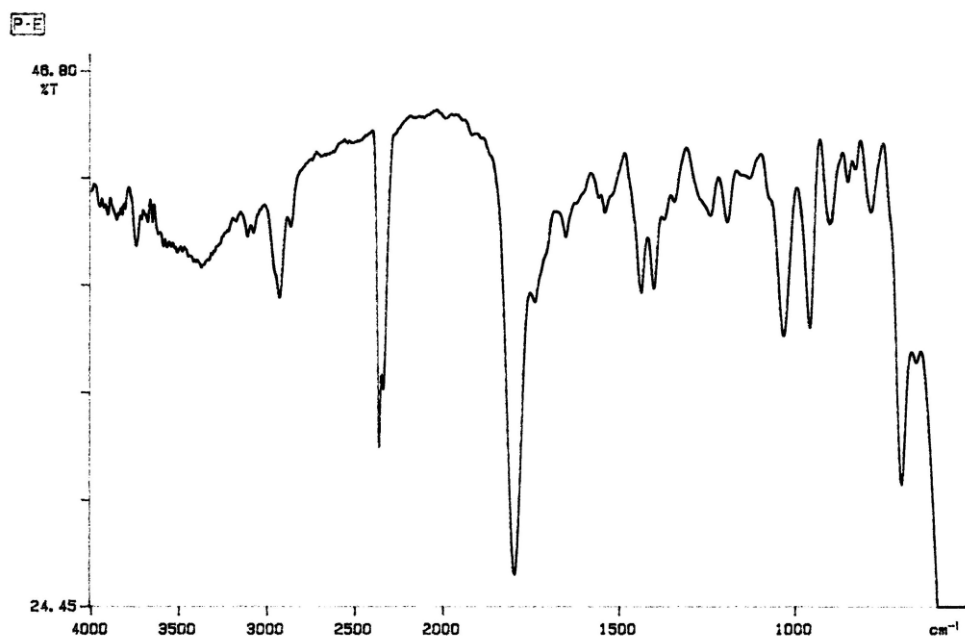


Una solución del ácido de partida **79** (0,5 g; 3,2 mmol) y cloruro de tionilo (22,8 mL) en tolueno (128 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se eliminaron bajo presión reducida y se obtuvo un líquido anaranjado (0,54 g; 99%) que fue identificado como el cloruro de ácido **81**, y fue usado inmediatamente en las reacciones siguientes.

Compuesto 81:

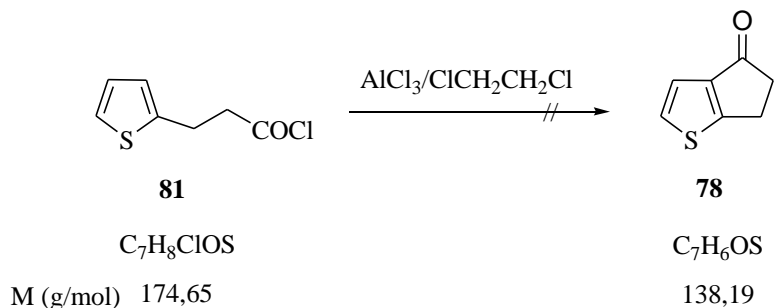
IR (película) ν (cm⁻¹): 3371, 2926, 2361, 1795, 1437, 1400, 1192, 1032.

Compuesto 81.



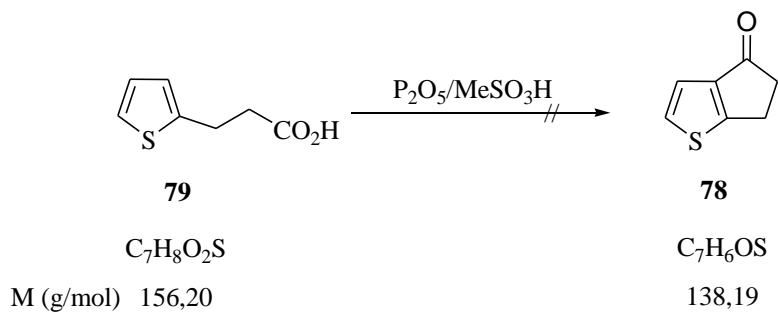
4.6.1.2. 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-ona (**78**).

4.6.1.2.1. Método A: A partir del cloruro de ácido **81**.



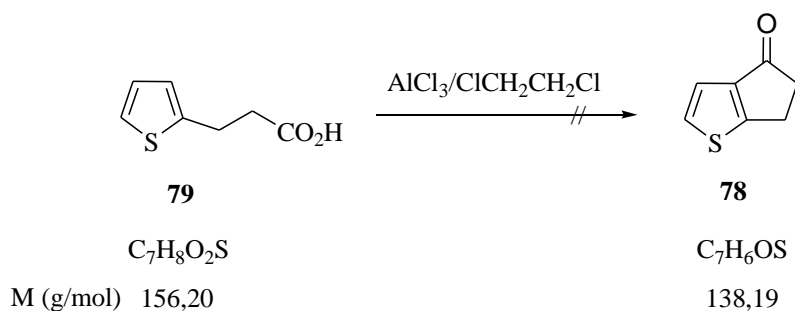
Sobre una disolución de AlCl_3 (1,18 g; 8,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,8 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se añadió gota a gota una disolución del cloruro de ácido **81** (0,56 g; 3,21 mmol) en 1,2- dicloroetano (1,8 mL). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo el bruto de reacción se volcó sobre una mezcla a pH 1 de agua-hielo y HCl 2N, se extrajo con AcOEt (4×50 mL), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaHCO_3 , se secaron (Na_2SO_4 anhidro) y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo en el cual no se observó la cetona buscada, aislando parte del material de partida sin reaccionar.

4.6.1.2.2. Método B: A partir del ácido **79** con $\text{P}_2\text{O}_5/\text{MeSO}_3\text{H}$.



Sobre una solución de pentóxido de fósforo (2,50 g) en ácido metanosulfónico (17 mL) se añadió el ácido **79** (0,5 g; 3,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, transcurrido este tiempo se volcó sobre agua-hielo (75 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (4 × 75 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 1N (100 mL), HCl 1N (100 mL) y solución saturada de NaCl (100 mL); se secaron con Na₂SO₄ y una vez eliminados los disolventes bajo presión reducida se obtuvo un aceite marrón (0,45 g), en el cual tras purificación en columna sobre gel de sílice (15 g) y con CH₂Cl₂/MeOH 40/1 como eluyente no se detectó la cetona deseada, aislando parte del ácido de partida sin reaccionar.

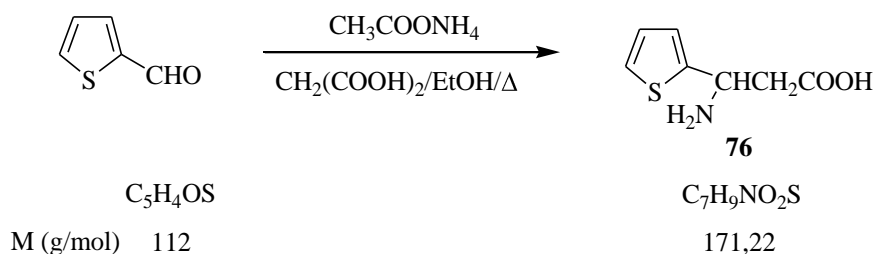
4.6.1.2.3. Método C: A partir del ácido **79** con AlCl₃.



Sobre una disolución de AlCl₃ (1,17 g; 8,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,8 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se añadió gota a gota una disolución del ácido **79** (0,5 g; 3,2 mmol) en 1,2- dicloroetano (1,8 mL). La mezcla se agitó durante 31 h a temperatura ambiente. Al no observar evolución se procedió a calentar la reacción a reflujo durante 6 h. Transcurrido ese tiempo el bruto de reacción se volcó sobre una mezcla a pH 1 de agua-hielo y HCl 6N, se extrajo con AcOEt (4 × 50 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo líquido viscoso marrón (0,34 g), el cual se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g) y utilizado como eluyente CH₂Cl₂/MeOH 40/1.

En ningún grupo de fracciones se detectó el producto buscado, aislando parte del ácido de partida sin reaccionar.

4.6.1.3. Ácido 3-amino-3-(tien-2-il) propanoico (**76**).



Sobre una disolución de tieno-2-carbaldehído (2 g; 17,8 mmol) en EtOH (5,5 mL) se le añadió acetato amónico (2,74 g; 35,6 mmol) y ácido malónico (1,85 g; 17,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. El precipitado formado se filtró y se lavó con EtOH en caliente. Se obtuvo un sólido blanco (1,47 g; 49%) que en base a sus datos espectroscópicos fue identificado como aminoácido **76**.

Compuesto 76: Sólido blanco, p. f. 219-221°C.

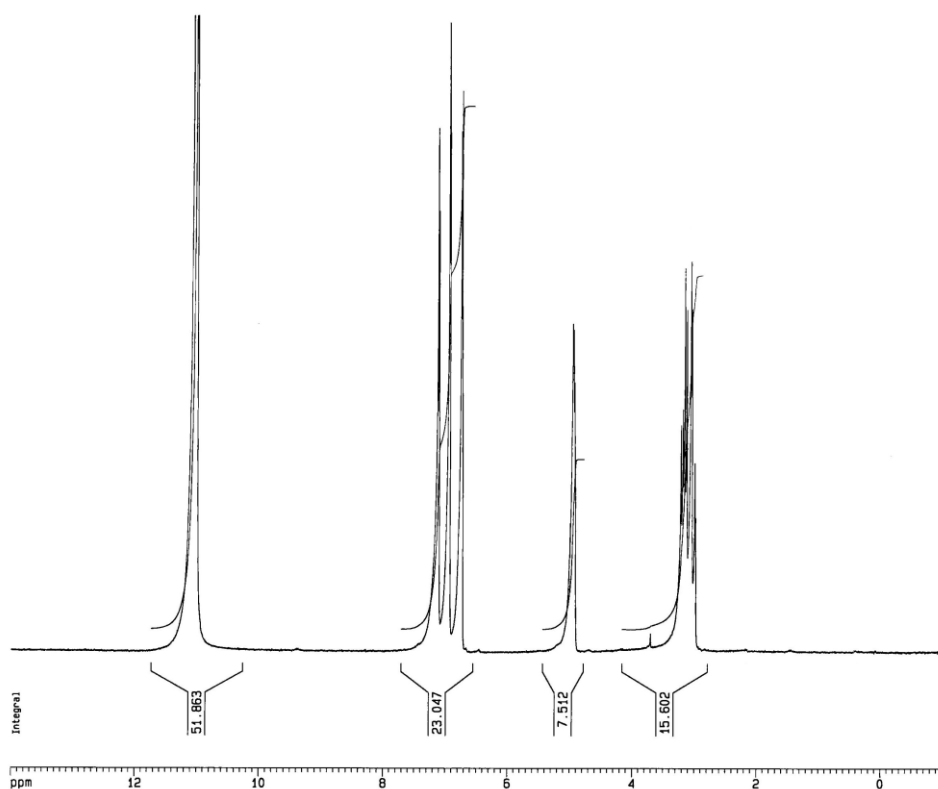
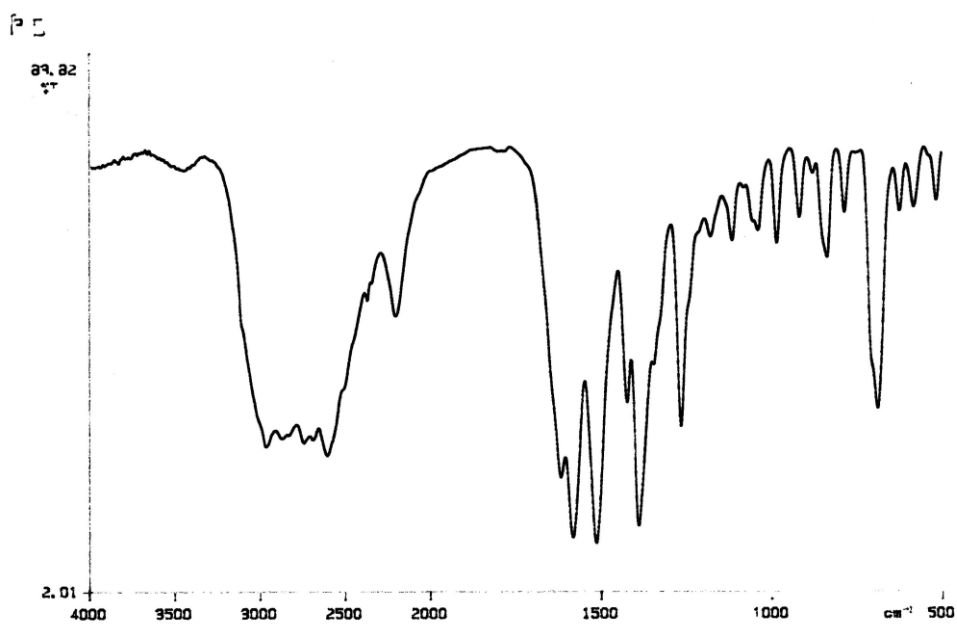
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2961, 2737, 2601, 2198, 1581, 1513, 1388, 1264, 983.

EM (IE), m/z (%): 172 [1, (M+1)⁺]; 171 (15, M⁺); 112 [100, (M⁺-CH₂COOH)]; 111 (4); 110 (18); 109 (6); 85 (43); 84 (5); 83 [3, (M⁺-C₃H₆NO₂)]; 70 (5); 58 (32).

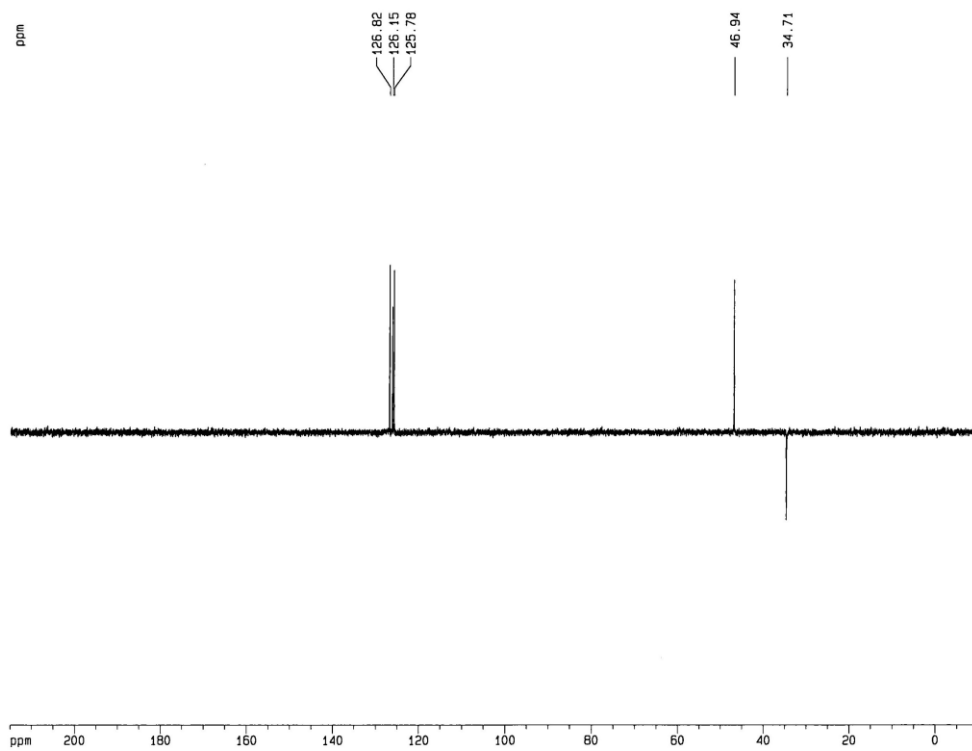
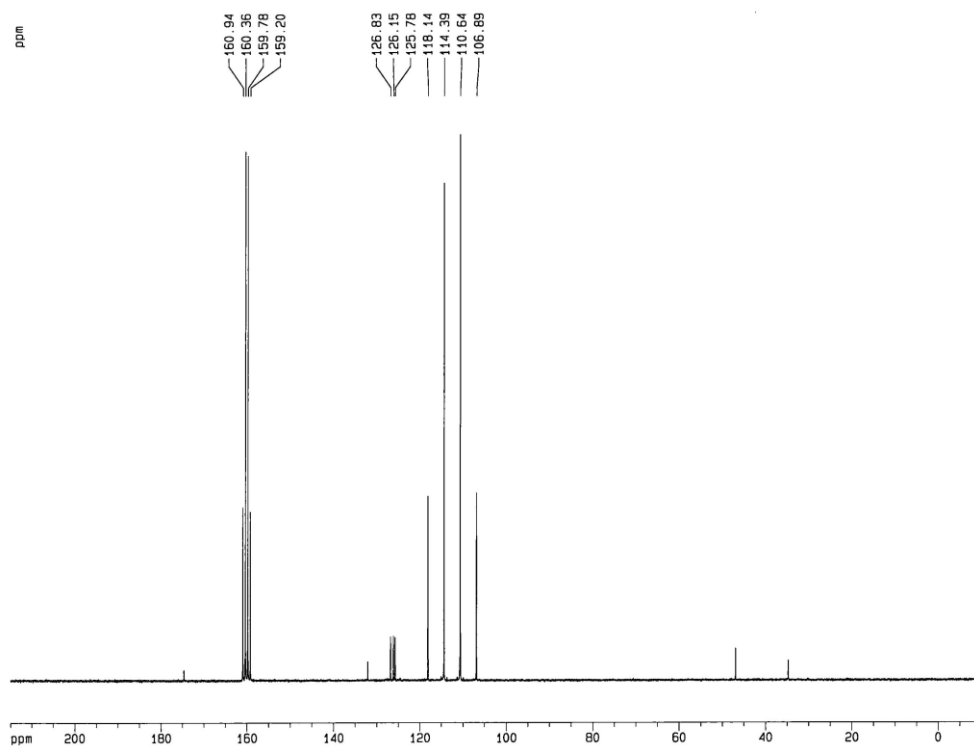
¹H RMN (300 MHz, TFA-*d*) δ (ppm): 11,00 (s.an., 3H, intercambian en D₂O, OH + NH₂); 7,12 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 5-H_{tiof}); 6,94 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, 3-H_{tiof}); 6,75-6,72 (m, 1H, 4-H_{tiof}); 4,96-4,92 (m, 1H, CH); 3,17 y 3,02 (parte AB de sistema ABM, 2H, $J_{AB} = 18,4$ Hz; $J_{AM} = 9,3$ Hz; $J_{BM} = 4,4$ Hz, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, TFA) y DEPT δ (ppm): 175,02 (CO); 131,25 (C₂_{tiof}); 126,83 (C₅_{tiof}); 126,15 y 125,78 (C₄_{tiof} + C₃_{tiof}); 46,94 (CH); 34,71 (CH₂).

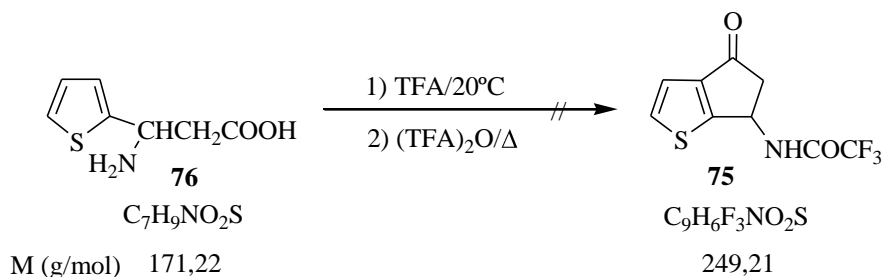
Compuesto 76.



Química: Parte experimental

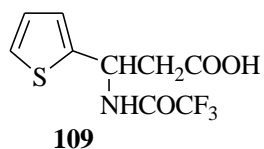


4.6.1.4. *N*-(5,6-Dihidro-4-oxo-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-il)trifluoroacetamida (75).



Una solución del aminoácido **76** (0,5 g; 2,9 mmol) en 1,2 mL de ácido trifluoroacético se agitó, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadieron 1,2 mL de anhídrido trifluoroacético y la reacción se calentó a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado, el cual al tratarlo con éter precipitó un sólido beis (0,68 g), se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (17 g) utilizando como eluyentes hexano/AcOEt 3/1 [(1-27): 12 mL] y hexano/AcOEt 2/1 [(28-50): 12 mL].

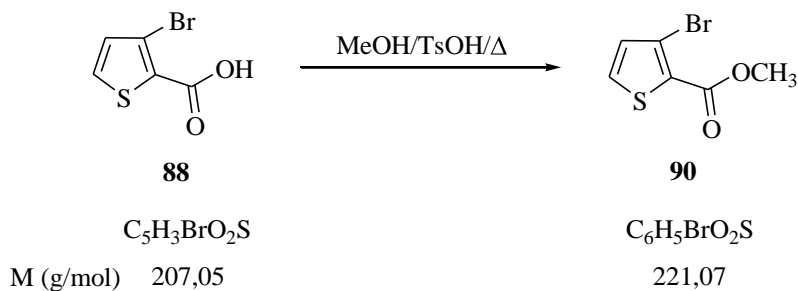
De las fracciones 7-35 se aisló un sólido blanco (0,315 g) el cual fue identificado como el derivado acetilado abierto **109** en base a sus datos espectroscópicos. No se detectó el producto **75** deseado.



4.6.2. PREPARACIÓN DE LOS AMINOALCOHOLES 55a Y 55b.

4.6.2.1. Ensayos de obtención del 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (87).

4.6.2.1.1. 3-Bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (90).



Sobre una disolución del ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (**88**) (1,50 g; 7,24 mmol) en MeOH anhidro (45 mL), bajo atmósfera de argón se añadió una cantidad catalítica de TsOH (0,1 g; 0,53 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 días, al cabo de los cuales se dio por finalizada la reacción (CCF) al no observar más evolución. Tras evaporación del disolvente a vacío resultó un residuo sólido beis (1,93 g) que se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 20/1 [(1-38) × 25 mL] y a continuación con hexano/AcOEt 1/1 [(39-65) × 25 mL].

De las fracciones 9-25 se obtuvo un líquido blanquecino que cristalizó en nevera (1,13 g; 71%), y fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el 3-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (**90**).

De las fracciones 43-46 se obtuvo un sólido blanco (0,38 g), que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el ácido de partida.

Compuesto 90: Sólido, p. f. 48-49°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3100, 3005, 2947, 1720, 1504, 1438, 1319, 1238, 1070.

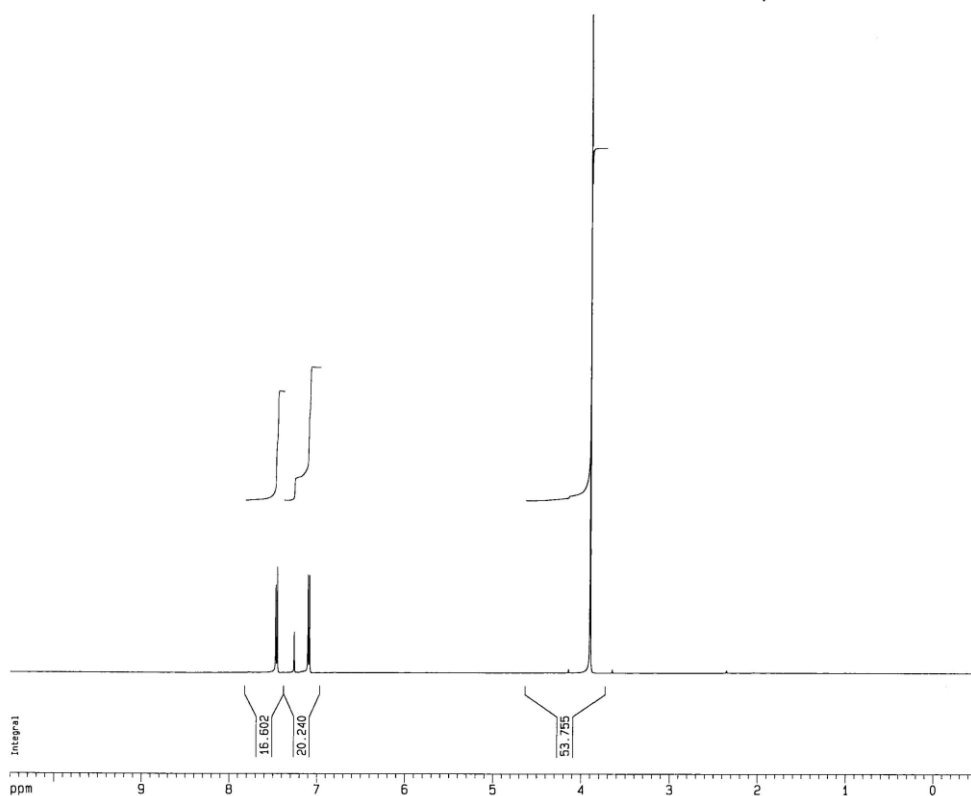
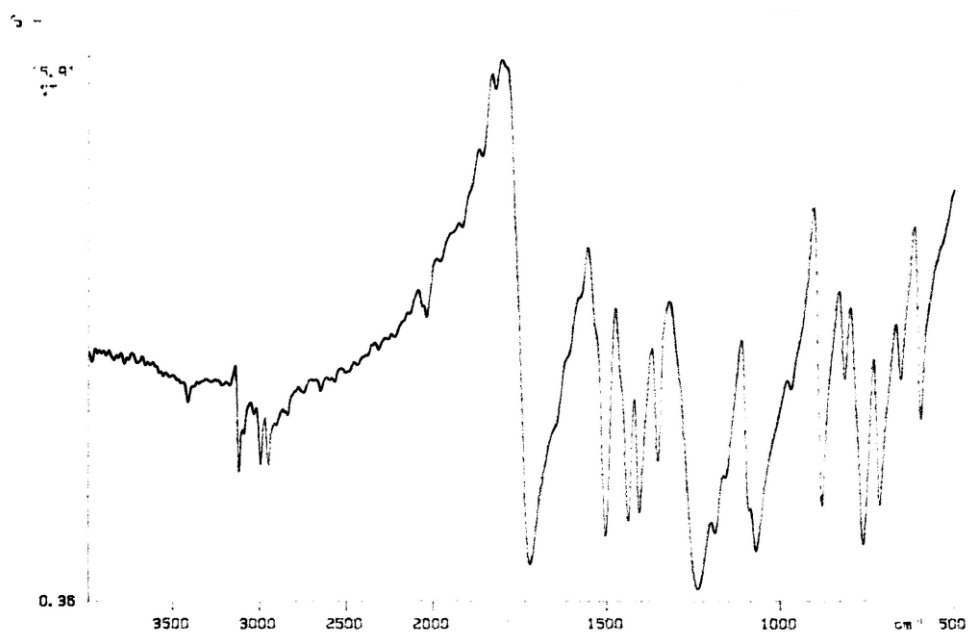
EM (IE), m/z (%): 223 [2, (M+3)⁺]; 222 [30, (M+2)⁺]; 221 [2, (M+1)⁺]; 220 (29, M⁺); 191 {98, [(M+2)⁺-OCH₃]}; 189 [95, (M⁺-OCH₃)]; 163 {7, [(M+2)⁺-

CO₂CH₃}}; 161 [7, (M⁺-CO₂CH₃)]; 137 (5); 135 (5); 119 (11); 117 (12); 82 (100, C₄H₂S).

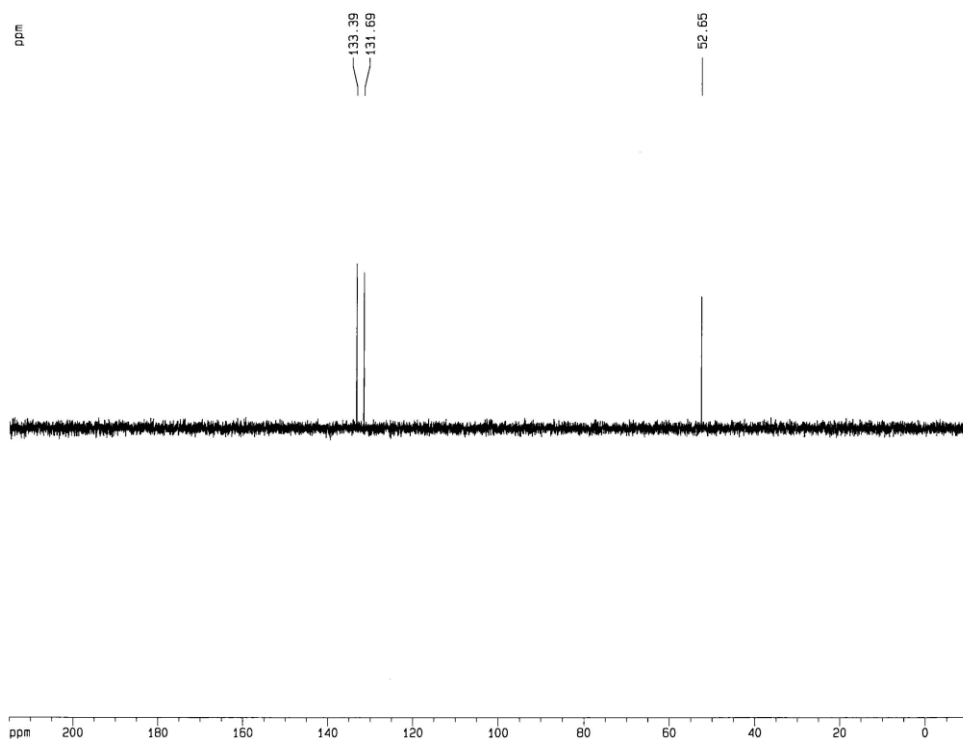
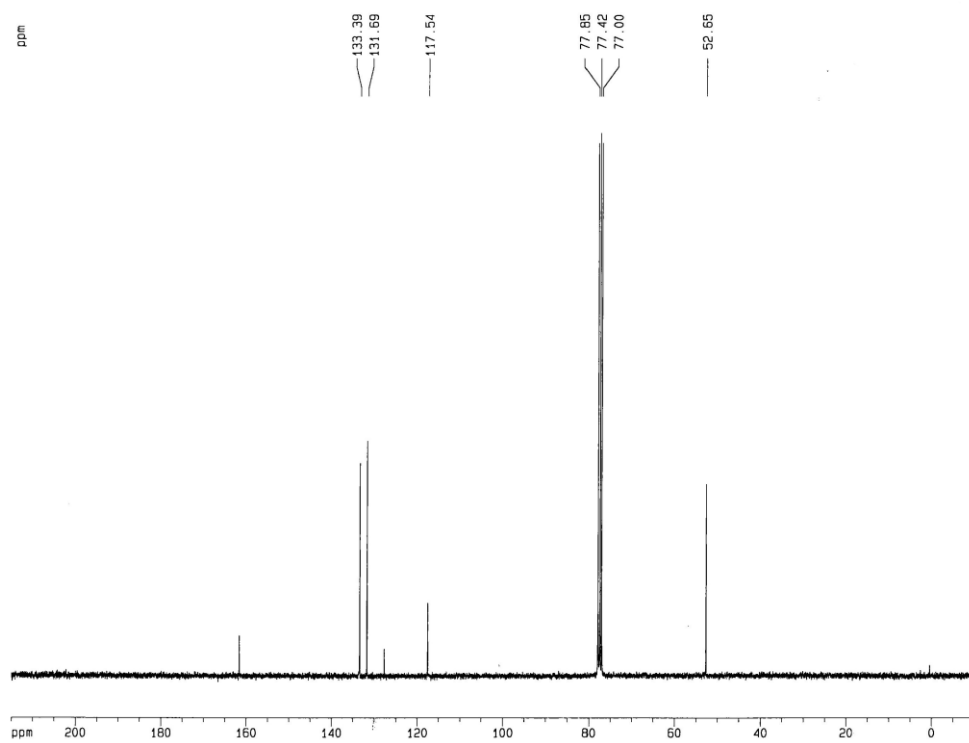
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,46 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, 5-H); 7,09 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, 4-H); 3,89 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 161,60 (CO); 133,39 (C5); 131,69 (C4); 127,72 (C3); 117,54 (C2); 52,65 (CH₃).

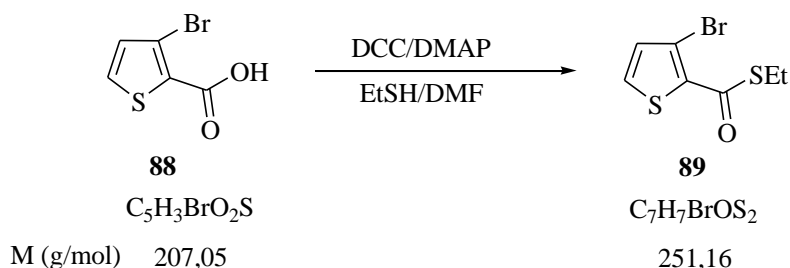
Compuesto 90.



Química: Parte experimental



4.6.2.1.2. 3-Bromotiofeno-2-tiocarboxilato de etilo (**89**).



Sobre una disolución del ácido **88** (1,5 g; 7,24 mmol) en DMF (7,5 mL) se añadió DMAP (0,078 g) y EtSH (4,8 mL; 65,16 mmol), bajo atmósfera de argón y con agitación. La mezcla de reacción se introdujo en un baño de hielo-agua y a ~ 0 °C se le añadió una cantidad estequiométrica de DCC. Se dejó durante 5 minutos a esa temperatura y a continuación se puso a temperatura ambiente durante 70 h; transcurridas las cuales al observarse la completa desaparición del material de partida por CCF se dio por finalizada la reacción.

El precipitado de dicitohexilurea formado se filtró sobre un filtro de pliegues y del filtrado obtenido se eliminaron los disolventes a sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se tomó en CH_2Cl_2 (40 mL) y se le realizó un primer lavado con HCl 0,5N (2×30 mL) y a continuación un segundo lavado con $NaHCO_3$ (2×30 mL). Los extractos orgánicos se recogieron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro y una vez eliminado el disolvente a presión reducida obtuvimos un sólido cereo beis (1,32 g), el cual se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 g) y utilizando como eluyente hexano/AcOEt 70/1 (40×10 mL).

De las fracciones 7-25 se aisló un líquido amarillo (0,520 g; 30%) que fue identificado como el tioéster **89** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto 89:

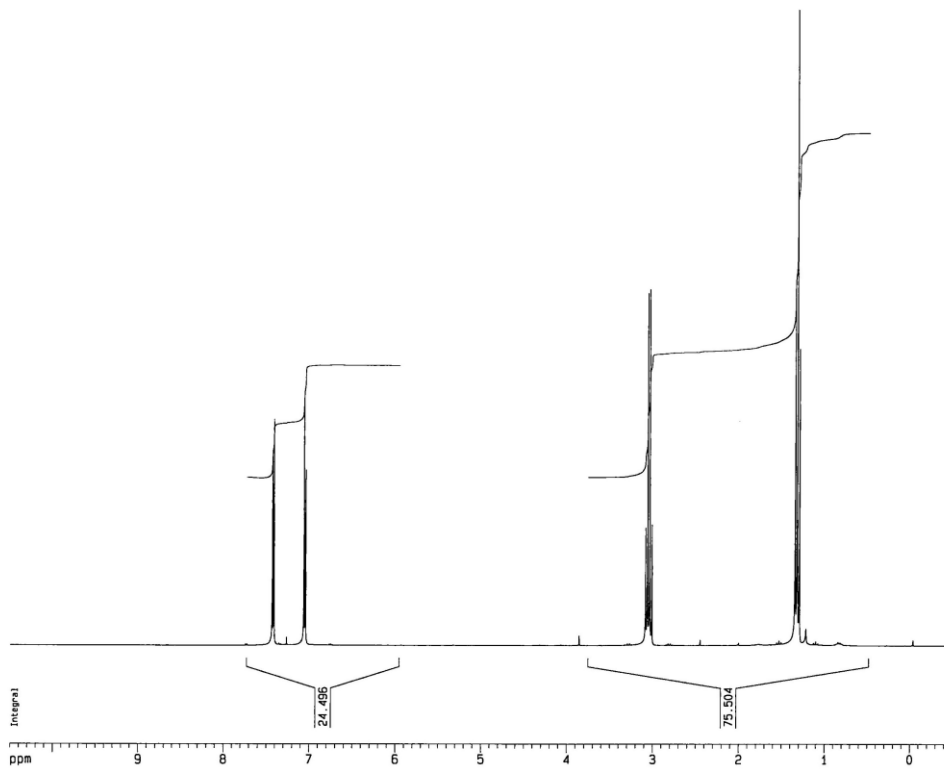
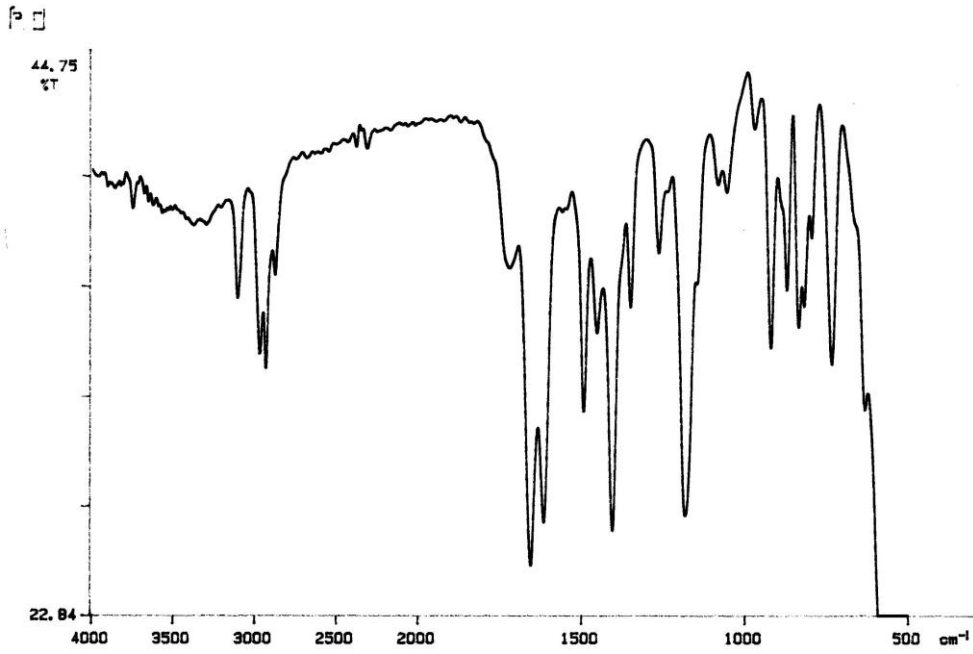
IR (película) ν (cm^{-1}): 3103, 2929, 1653, 1613, 1492, 1404, 1349, 1263, 1181, 1054.

EM (IE), m/z (%): 252 [7, $(M+2)^+$]; 250 (6, M^+); 191 {100, $[(M+2)^+-SEt]}$ }; 189 [92, (M^+-SEt)]; 119 (5); 117 (5); 82 (33, C_4H_2S).

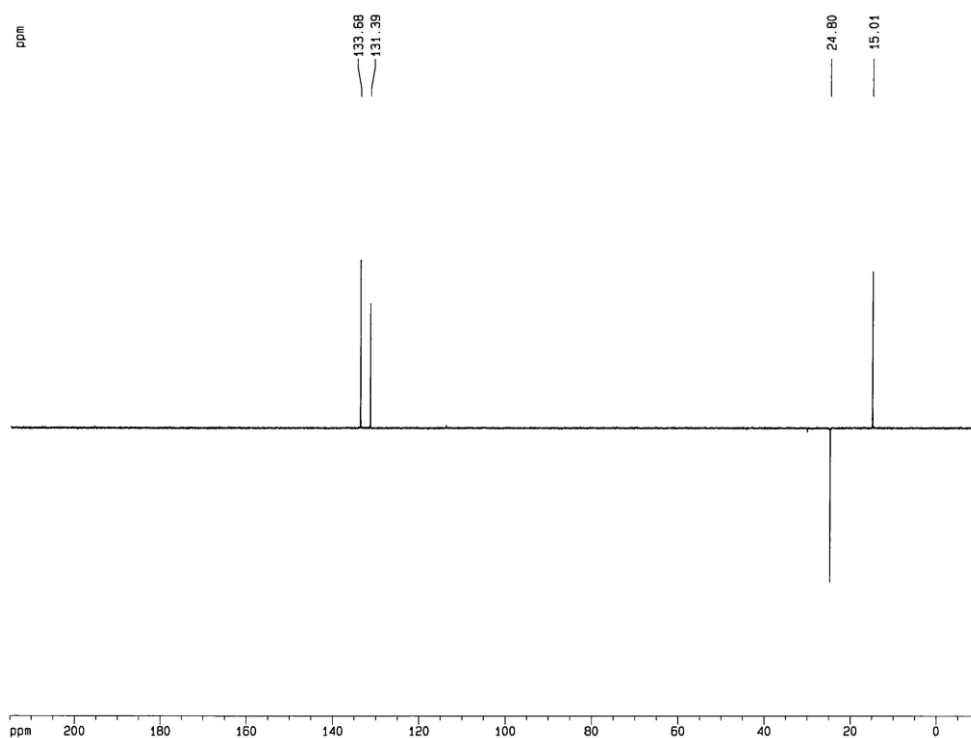
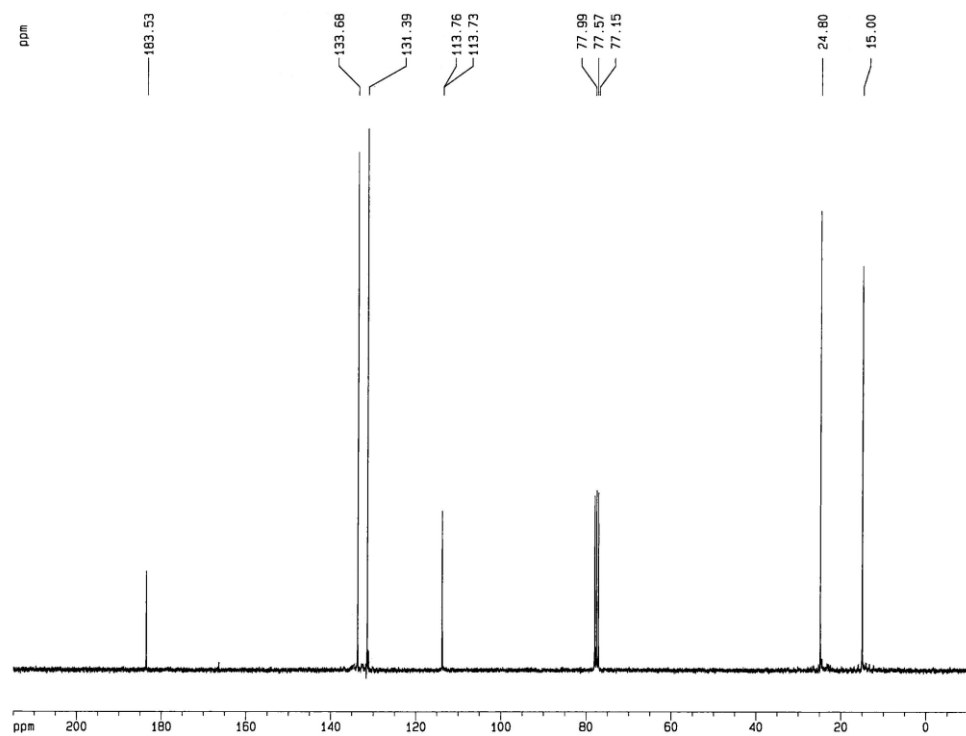
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,42 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, 5-H); 7,05 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, 4-H); 3,04 (c, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2); 1,31 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) y DEPT δ (ppm): 183,53 (CO); 133,68 (C5); 131,39 (C4); 113,76 y 113,73 ($C2 + C3$); 24,80 (CH_2); 15,01 (CH_3).

Compuesto 89.

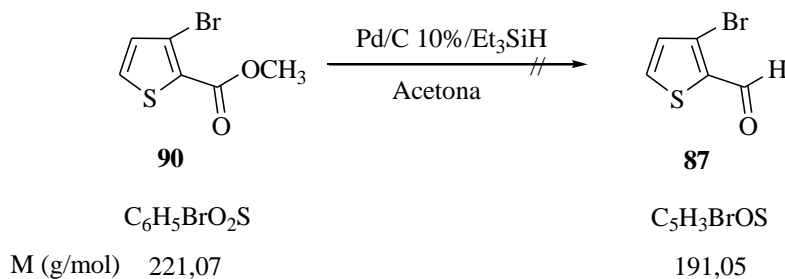


Química: Parte experimental



4.6.2.1.3. 3-Bromotiofeno-2-carbaldehido (87).

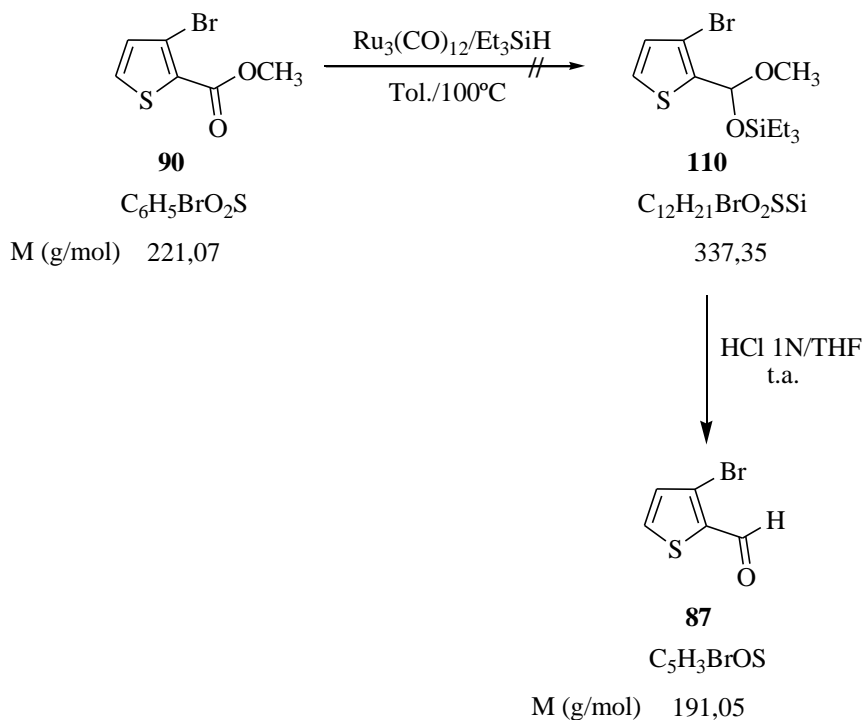
Método A: A partir del éster **90** con Pd/C (10%)/Et₃SiH.



Sobre el éster **90** (0,5g; 2,26 mmol), Pd/C 10% (0,12 g) y acetona (5 mL), con agitación y bajo atmósfera de argón se añadió Et₃SiH (0,29 mL; 3,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 24 h; al no observar evolución alguna (CCF) se calentó a 40 °C otras 24 h, transcurridas las cuales al seguir observando el material de partida por CCF y al no observar evolución se cortó la reacción.

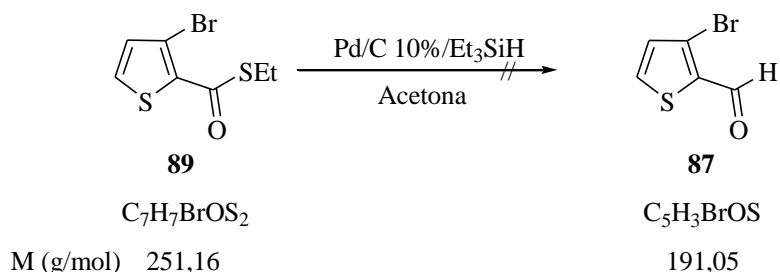
La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en AcOEt (10 mL), se filtró sobre celita lavando con AcOEt. Del filtrado se eliminaron los disolventes a sequedad obteniéndose un residuo aceitoso naranja (1,20 g) el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) y utilizando como eluyente hexano [(1-100) × 12 mL]. De las fracciones 30-100 se obtuvo un residuo líquido que cristalizó en nevera (0,32 g) que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el éster de partida sin reaccionar.

Método B: A partir del éster **90** con $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}/\text{Et}_3\text{SiH}$.



Sobre el éster **90** (0,31 g; 1,4 mmol) en tolueno (1,5 mL) se añadió Et_3SiH (0,335 mL; 2,1 mmol) y $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (0,003g; 0,0046 mmol); la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de argón a 100 °C durante 3 días, transcurridos los cuales al no observar más evolución de la reacción (CCF) se dio por finalizada. La suspensión resultante se filtró sobre celita lavando con AcOEt . Del filtrado se eliminaron los disolventes a sequedad obteniéndose un residuo aceitoso (0,35 g) el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 g) y utilizando como eluyente hexano [(1-140) \times 12 mL] y posteriormente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1 [(141-171) \times 12 mL]. De las fracciones 49-140 se obtuvo un residuo líquido que cristalizó en nevera (0,11 g) que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el material de partida sin reaccionar. No se aisló nada del acetal necesario para la obtención del producto final deseado.

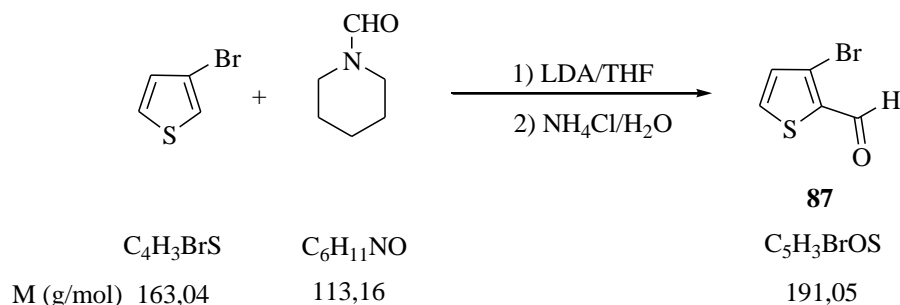
Método C: A partir del tioéster **89** con Pd/C (10%)/Et₃SiH.



Sobre el tioéster de partida **89** (0,42g; 1,67 mmol), Pd/C 10% (0,088 g) y acetona (2 mL), con agitación y bajo atmósfera de argon se añadió Et₃SiH (0,21 mL; 2,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 24 h; al no observar evolución alguna (CCF) se calentó a 40 °C otras 24 h, transcurridas las cuales al seguir observando el material de partida por CCF y al no observar evolución se cortó la reacción.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se suspendió en AcOEt (10 mL) y se filtró sobre celita lavando con AcOEt. Del filtrado se eliminaron los disolventes a sequedad obteniéndose un residuo aceitoso naranja (1,09 g) el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 g) y utilizando como eluyente hexano [(1-84) × 12 mL] y posteriormente hexano/AcOEt 70/1 [(85-136) × 12 mL]. De las fracciones 107-112 se obtuvo un líquido amarillo (0,33 g) que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el tioéster de partida sin reaccionar.

Método D: A partir de 3-bromotiofeno y *N*-formilpiperidina.



En un matraz de 100 mL de tres bocas provisto de agitación, atmósfera de argón y a 0 °C se procedió a la formación del LDA: se añadió THF seco (17 mL), diisopropilamina (1,3 mL; 9,2 mmol) y butilitio 1,6M en hexano (5,75 mL; 9,2 mmol). A continuación sobre esta disolución se añadió 3-bromotiofeno (0,862 mL; 9,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos; transcurridos los cuales se añadió *N*-formilpiperidina (1,06 mL; 9,2 mmol). La reacción se dejó con agitación, bajo atmósfera de argón y a 0 °C durante 6 h, transcurridas las cuales al observar la desaparición del material de partida y la formación de otro nuevo compuesto (CCF) se dio por finalizada.

Sobre el bruto de reacción se añadió NH₄Cl al 20% (45 mL) y se realizó una extracción con éter (3 × 75 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y una vez eliminado el disolvente bajo presión reducida se obtuvo un residuo anaranjado (2,19 g), el cual se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (55 g) utilizando como eluyente hexano/AcOEt 20/1 (32 × 20 mL).

De las fracciones 8-15 se aisló un líquido amarillo (1,54 g; 88%) que fue identificado como el 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (**87**) deseado, en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto 87:

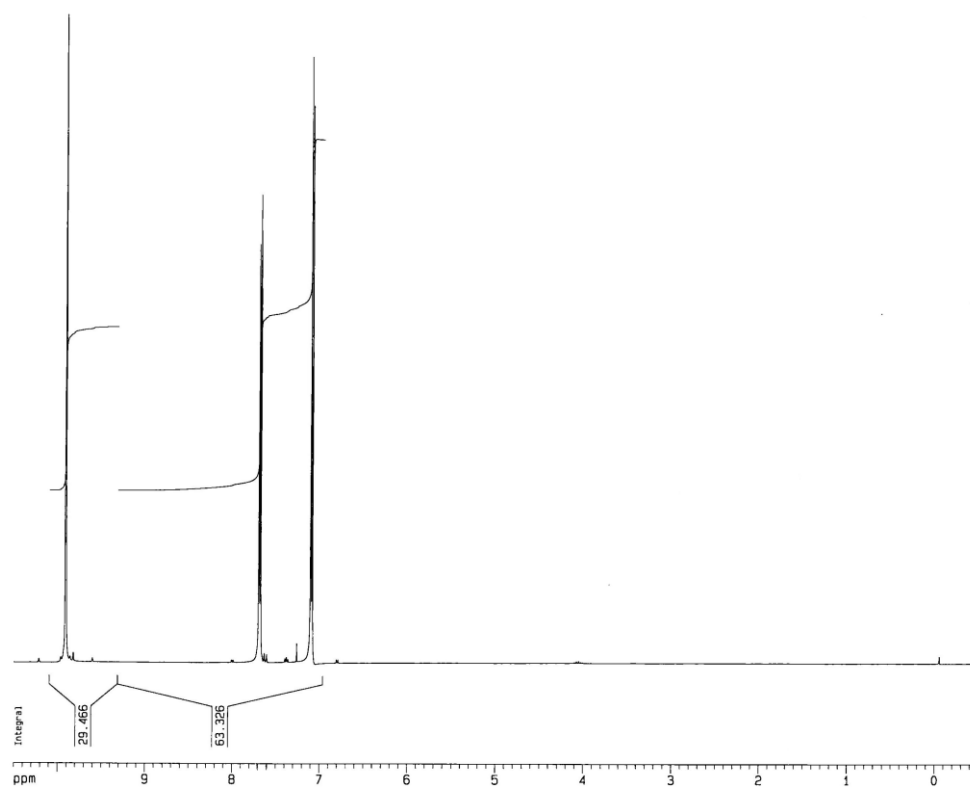
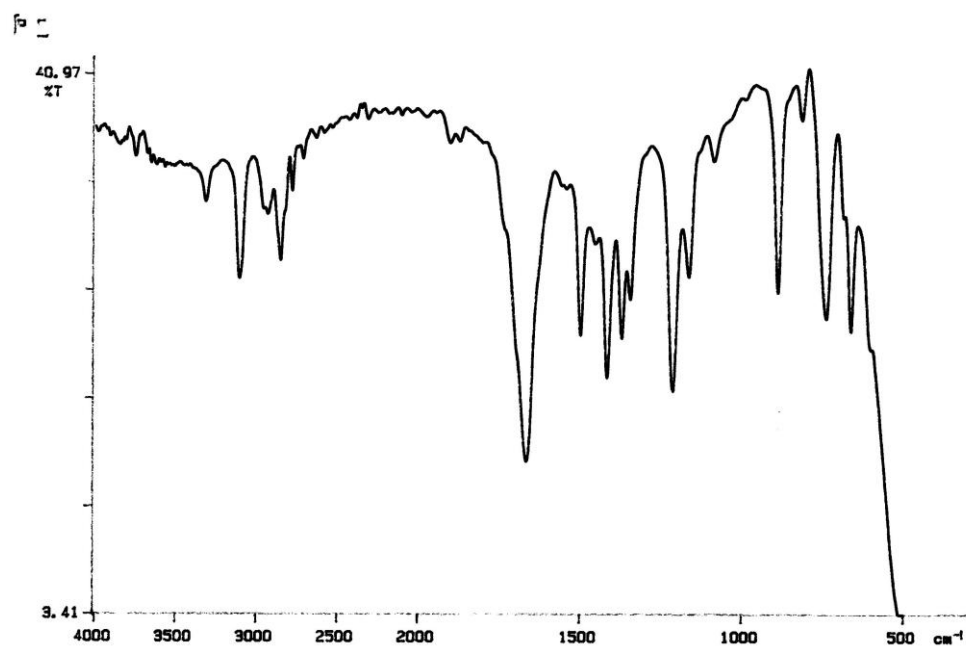
IR (película) ν (cm^{-1}): 3310, 3102, 2847, 1663, 1497, 1415, 1212, 1162.

EM (IE), m/z (%): 193 [5, (M+3)⁺]; 192 [40, (M+2)⁺]; 191 [57, (M+1)⁺]; 190 (40, M⁺); 189 [54, (M⁺-H)]; 163 {3, [(M+2)⁺-CHO]}; 161 [3, (M⁺-CHO)]; 82 (10, C₄H₂S); 58 (100).

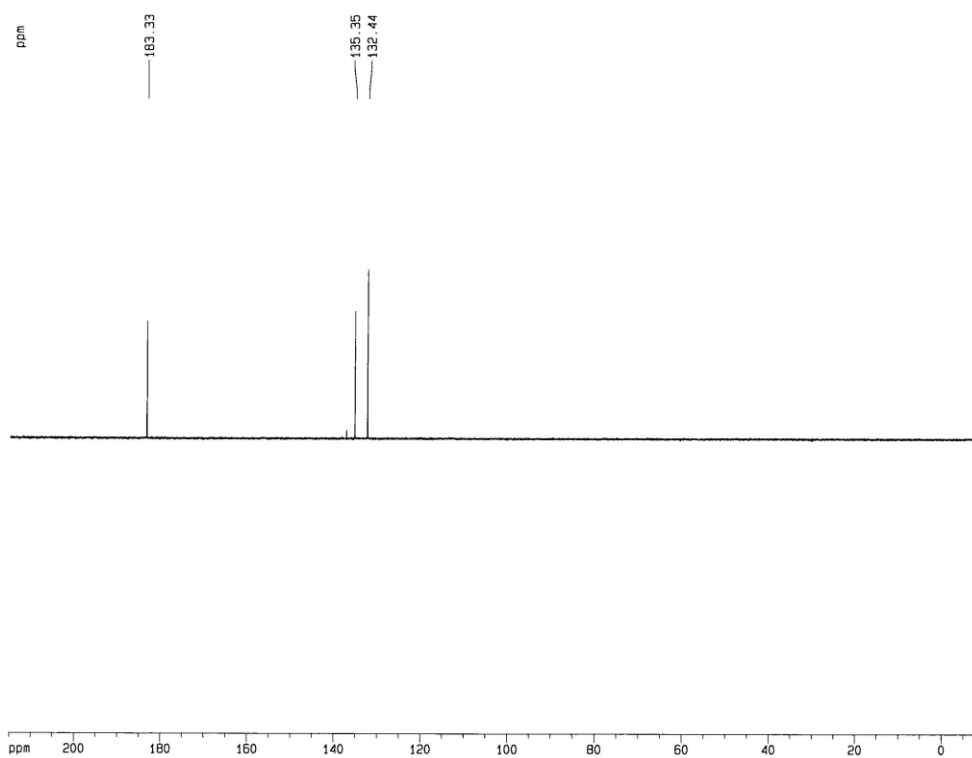
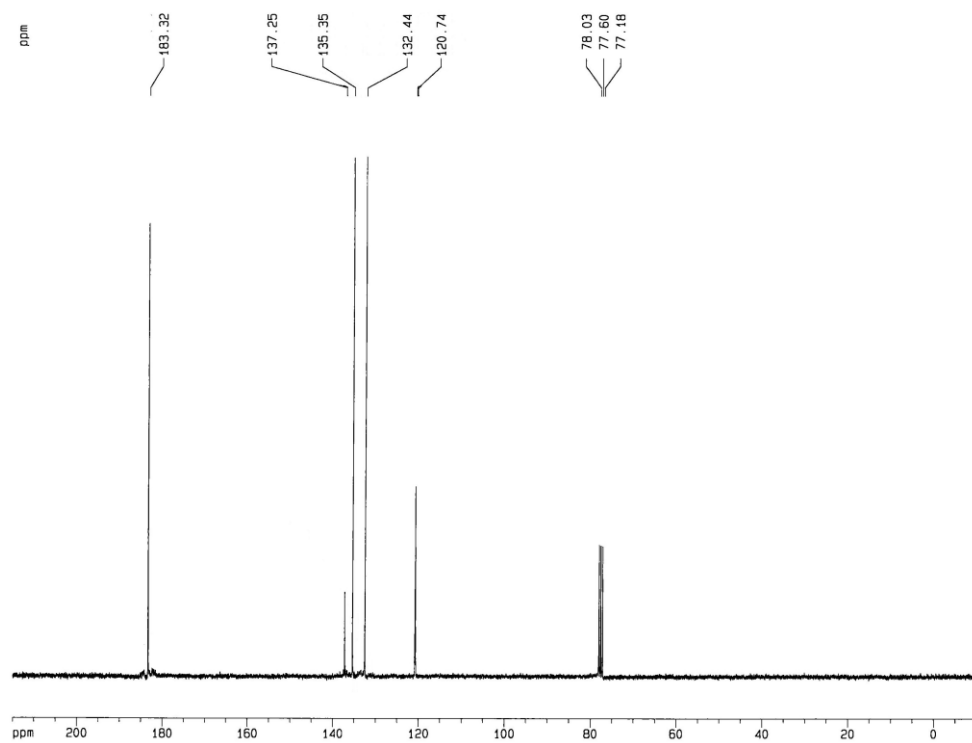
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,91 (s, 1H, CHO); 7,68 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 5-H); 7,09 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, 4-H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 183,33 (CHO); 137,25 (C2); 135,35 (C5); 132,44 (C4); 120,74 (C3).

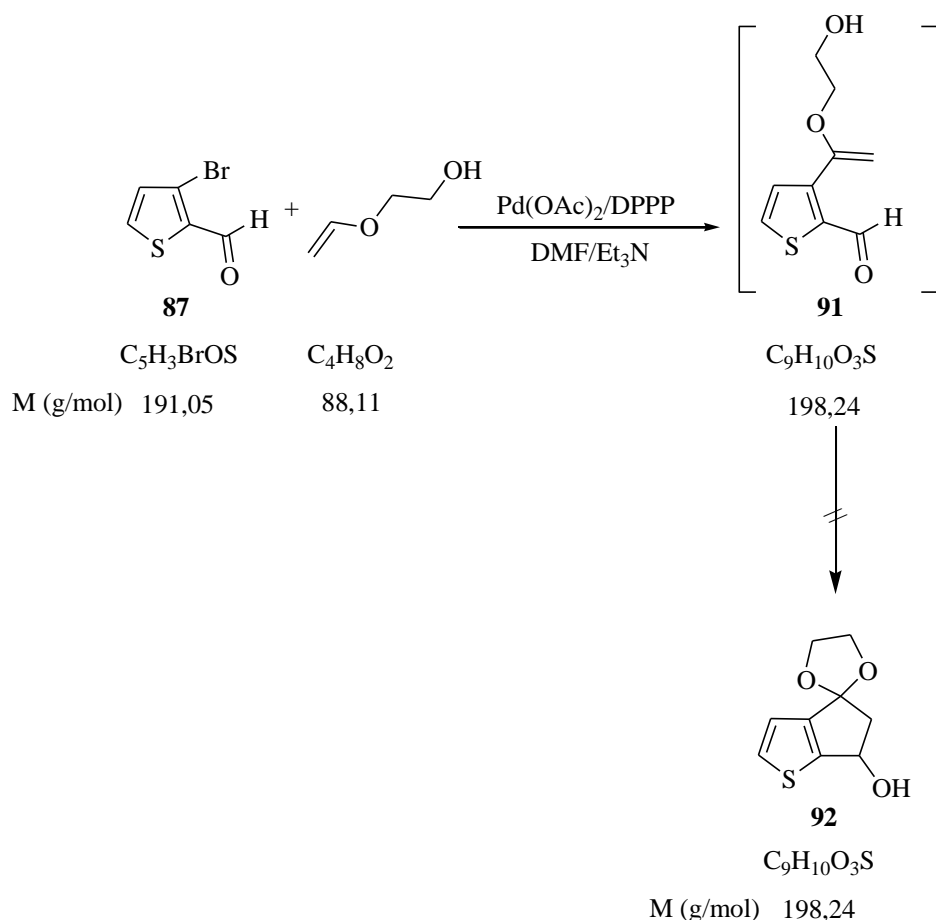
Compuesto 87.



Química: Parte experimental



4.6.2.2. (±)-4,4-Etilendioxi-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tíofen-6-ol (**92**).

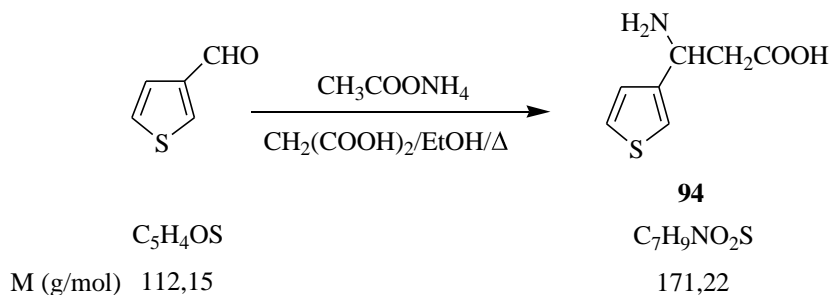


El aldehído **87** (1 g; 5,23 mmol) se disolvió en DMF (26 mL) y a continuación se añadió etilen glicol vinil éter (1,4 mL; 15,69 mmol), Pd(OAc)₂ (11,74 mg; 0,052 mmol) y DPPP (43,14 mg; 0,104 mmol), además de Et₃N (1,45 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón a 120 °C durante 4 h. Transcurridas las cuales la temperatura fue reducida a 80 °C y se añadió ácido acético (784 µL), manteniendo la agitación durante 24 h, al cabo de las cuales la mezcla se trató con K₂CO₃ al 10% (200 mL) y se extrajo con AcOEt (3 × 100 mL). Reunidas las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó el disolvente a sequedad. Se obtuvo un líquido anaranjado (1,13 g) el cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) y usando como eluyentes: hexano/AcOEt 30/1 [(1-82): 12 mL]; hexano/AcOEt 1/1 [(83-97): 25 mL]; AcOEt [(98-99): 250 mL].

Química: Parte experimental

De las fracciones 15-25 se aisló un líquido amarillo (0,5 mg) que fue identificado como el aldehído de partida sin reaccionar, y no se detectó en los otros grupos de fracciones el producto deseado.

4.6.2.3. Ácido 3-amino-3-(tien-3-il) propanoico (**94**).



Sobre una disolución de tiofeno-3-carbaldehído (2 g; 17,8 mmol) en EtOH (5,5 mL) se le añadió acetato amónico (2,74 g; 35,6 mmol) y ácido malónico (1,85 g; 17,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. El precipitado formado se filtró y se lavó con EtOH en caliente. Se obtuvo un sólido blanco (2,20 g; 73%) que en base a sus datos espectroscópicos fue identificado como **94**.

Compuesto 94: Sólido blanco, p. f. 223-224°C.

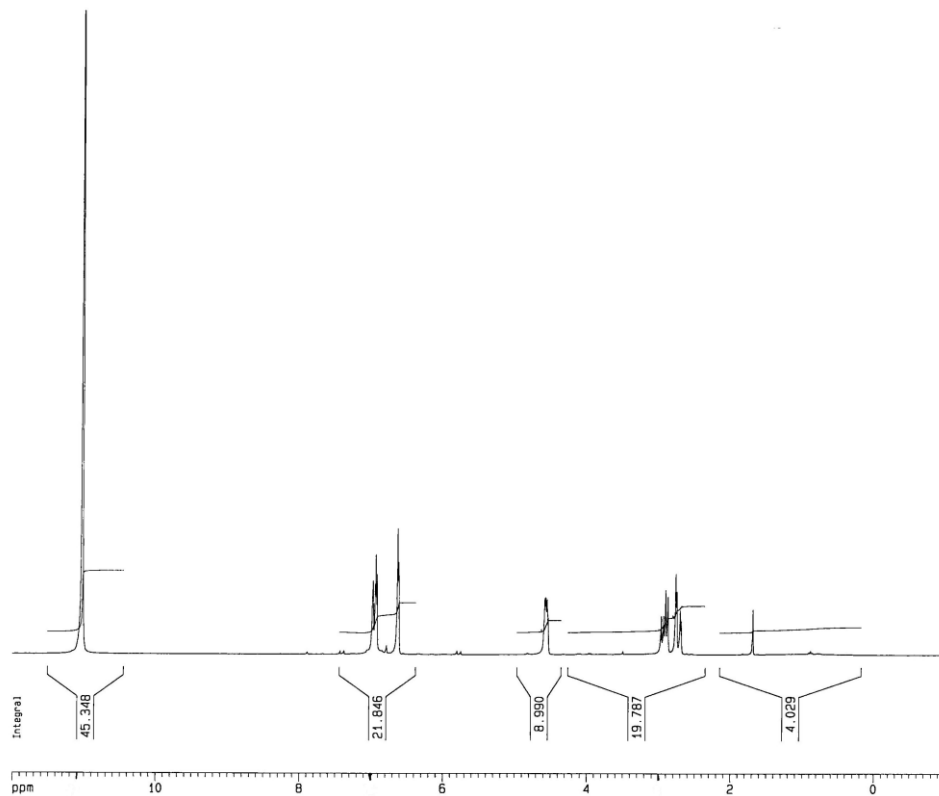
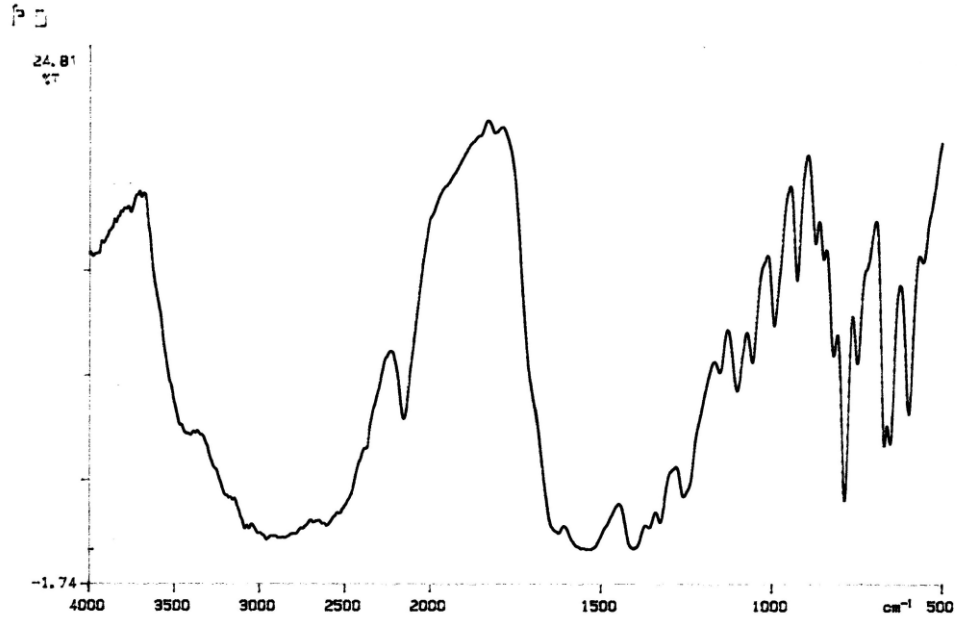
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2954, 2152, 1532, 1403, 1101, 992, 925, 786.

EM (IE), m/z (%): 172 [2, (M+1)⁺]; 171 (17, M⁺); 112 [100, (M⁺-CH₂COOH)]; 111 (3); 110 (17); 85 (54); 84 (4); 83 [3, (M⁺-C₃H₆NO₂)]; 70 (5); 58 (13).

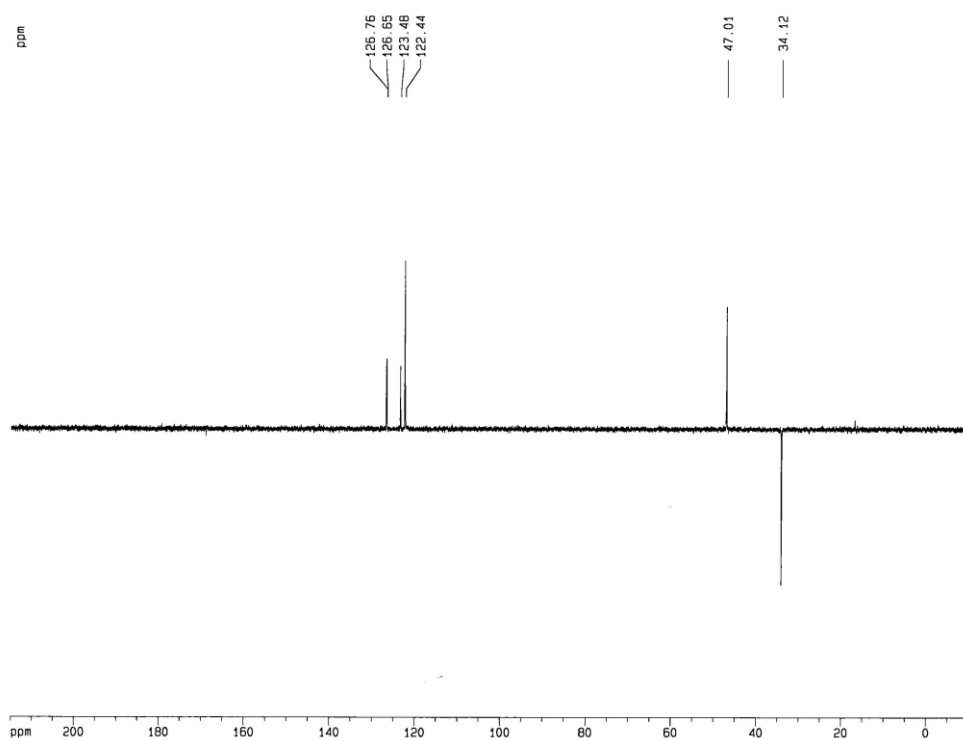
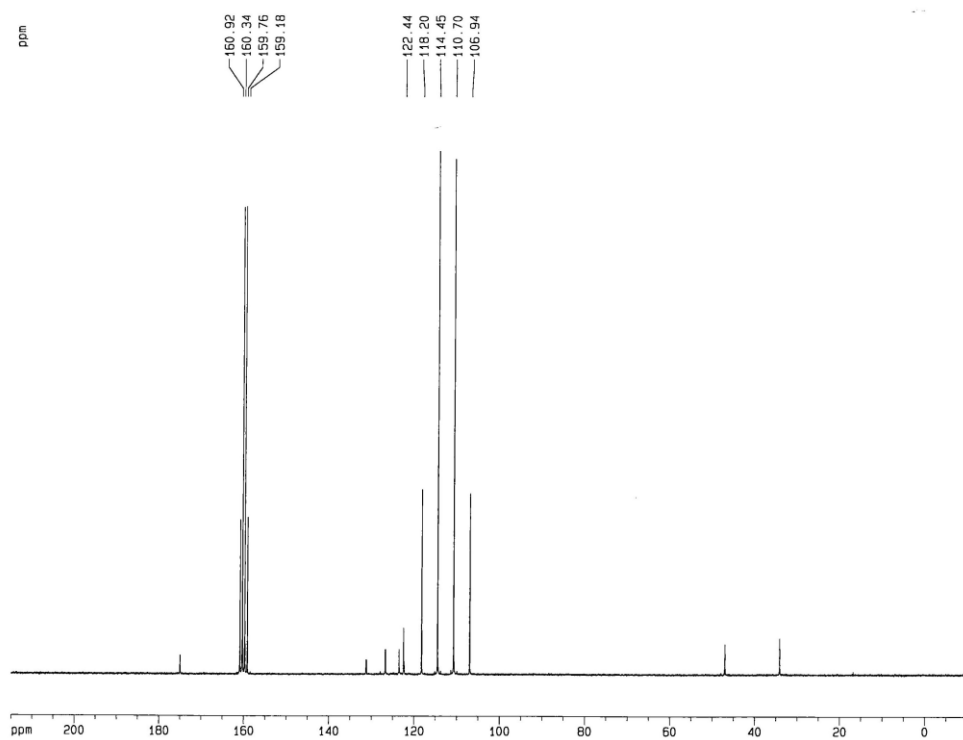
¹H RMN (300 MHz, TFA-*d*) δ (ppm): 11,03 (s.an., 3H, intercambian en D₂O, OH + NH₂); 6,97-6,91 [m, 2H, (2-H + 5-H)_{tiof}]; 6,63-6,61 (m, 1H, 4-H_{tiof}); 4,58-4,54 (m, 1H, CH); 2,92 (dd, 1H, $J = 18,4$; 9,6 Hz, CH₂); 2,72 (dd, 1H, $J = 18,4$; 4,2 Hz, CH₂).

¹³C RMN (75 MHz, TFA-*d*) y DEPT δ (ppm): 175,01 (CO); 131,92 (C₂_{tiof}); 126,76 (C₄_{tiof}); 123,48 y 122,45 (C₅ + C₃)_{tiof}; 47,01 (CH); 34,12 (CH₂).

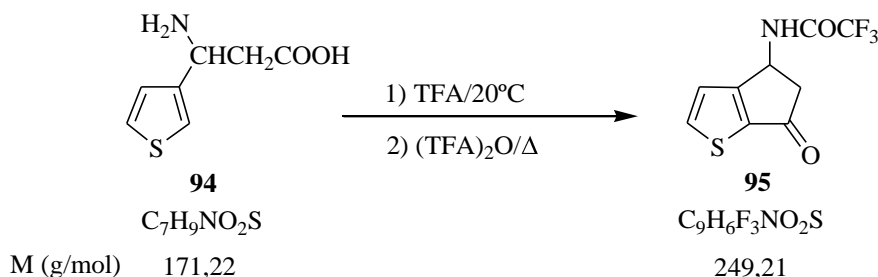
Compuesto 94.



Química: Parte experimental



4.6.2.4. (±)-N-(5,6-Dihidro-6-oxo-4H-ciclopenta[b]tiofen-4-il)trifluoroacetamida (95).



Una solución del aminoácido **94** (9,5 g; 55,5 mmol) en 22 mL de ácido trifluoroacético se agitó, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadieron 22 mL de anhídrido trifluoroacético y la reacción se calentó a 75 °C durante 5 h. Al comprobar la completa desaparición del aminoácido de partida (CCF) la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado (18 g), el cual se sometió a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g) utilizando como eluyente hexano/AcOEt 1/1.

De las fracciones 36-120 se aisló un sólido blanco (10,70 g; 77%) y fue identificado como el compuesto **95** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-95: Sólido blanco, p. f. 138-141°C.

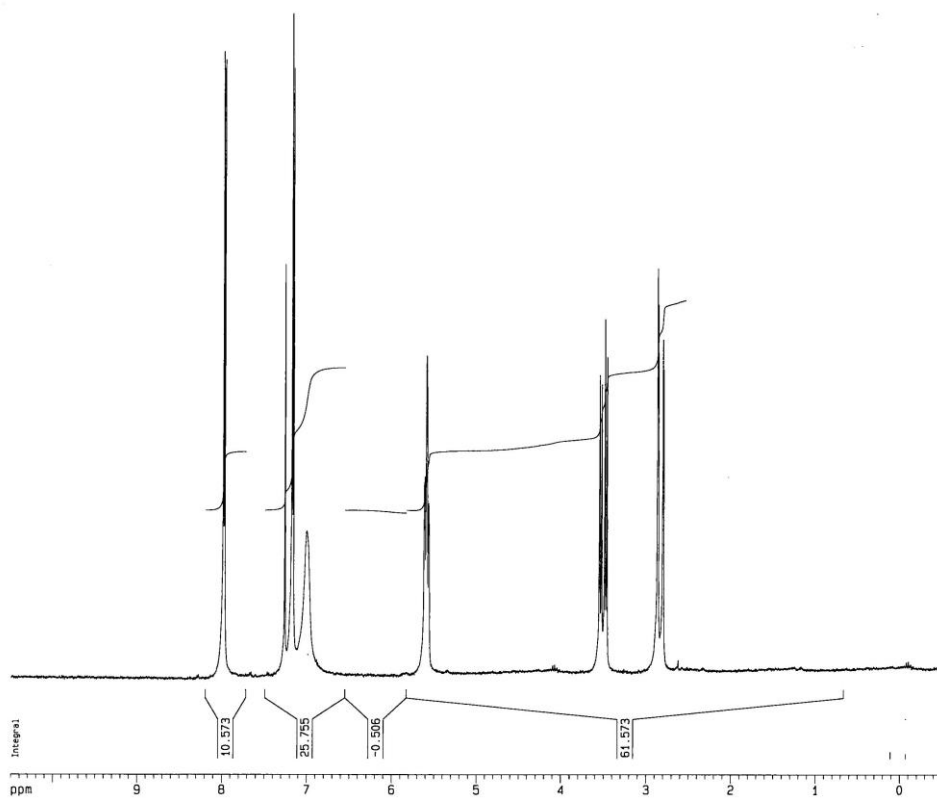
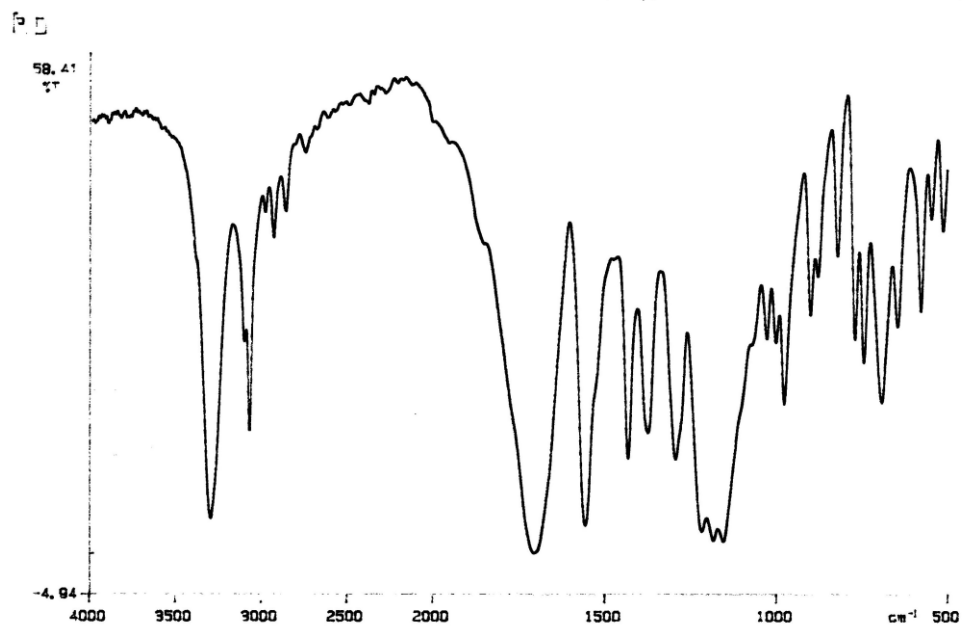
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3290, 3065, 1702, 1555, 1431, 1373, 1292, 1026, 1000.

EM (IE), m/z (%): 250 [6, ($\text{M}+1$)⁺]; 249 (49, M^+); 232 [3, (M^+-OH)]; 180 [17, (M^+-CF_3)]; 152 (33); 137 [42, ($\text{M}^+-\text{NHCOCF}_3$)]; 136 [100, ($\text{M}^+-\text{NH}_2\text{COCF}_3$)]; 134 (23); 124 (10); 109 (31); 108 (22); 97 (25); 69 (48).

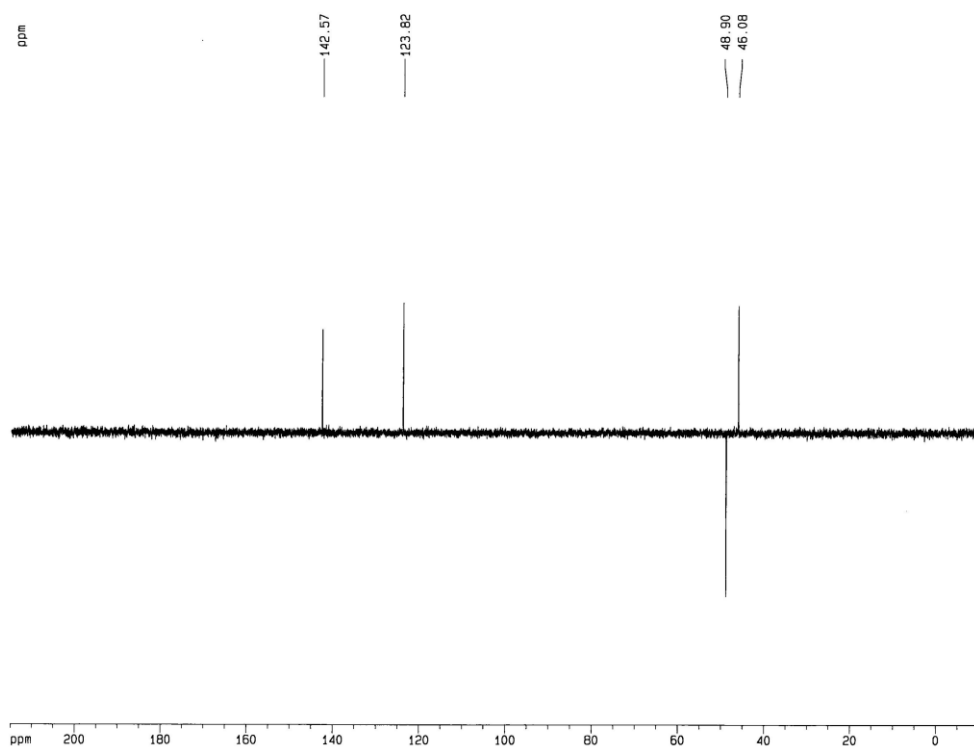
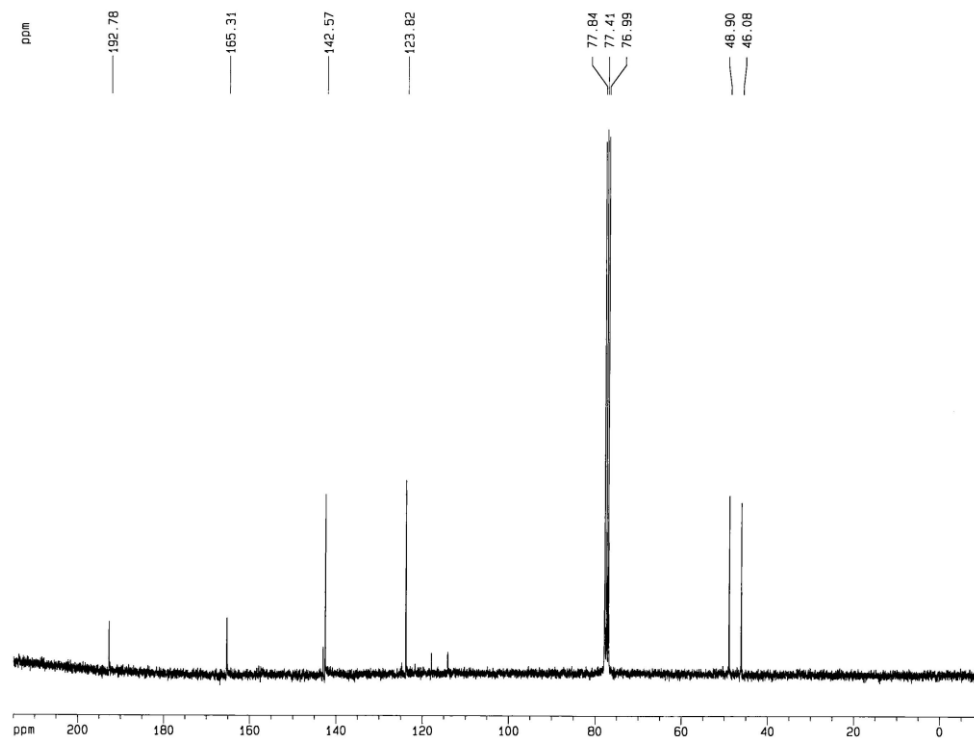
¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,97 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 7,17 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, 3-H); 7,00 (s.an., 1H, intercambia en D_2O , NH); 5,59 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, 4-H); 3,50 y 2,83 (parte AB de sistema ABM, 2H, $J_{\text{AB}} = 18,6$ Hz; $J_{\text{AM}} = 7,1$ Hz; $J_{\text{BM}} = 2,2$ Hz, CH_2).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 192,78 (C6); 165,31 (CO); 143,05 (C6a); 142,57 (C2); 123,82 (C3); 117,93 (C3a); 114,12 (CF₃); 48,90 (C5); 46,08 (C4).

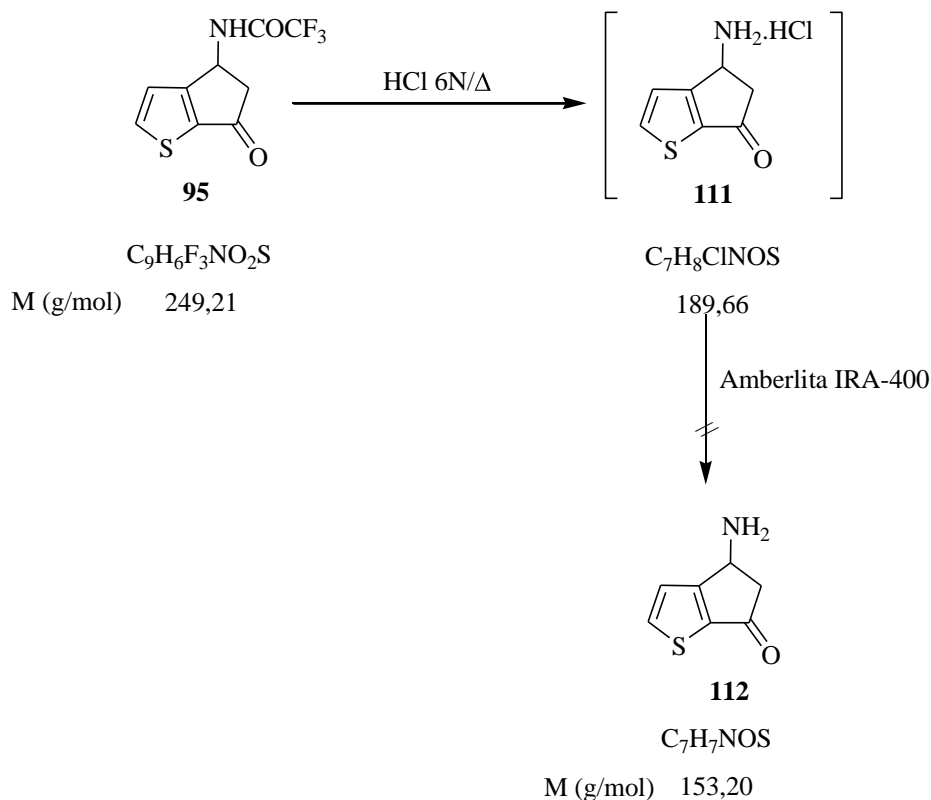
Compuesto (±)-95.



Química: Parte experimental



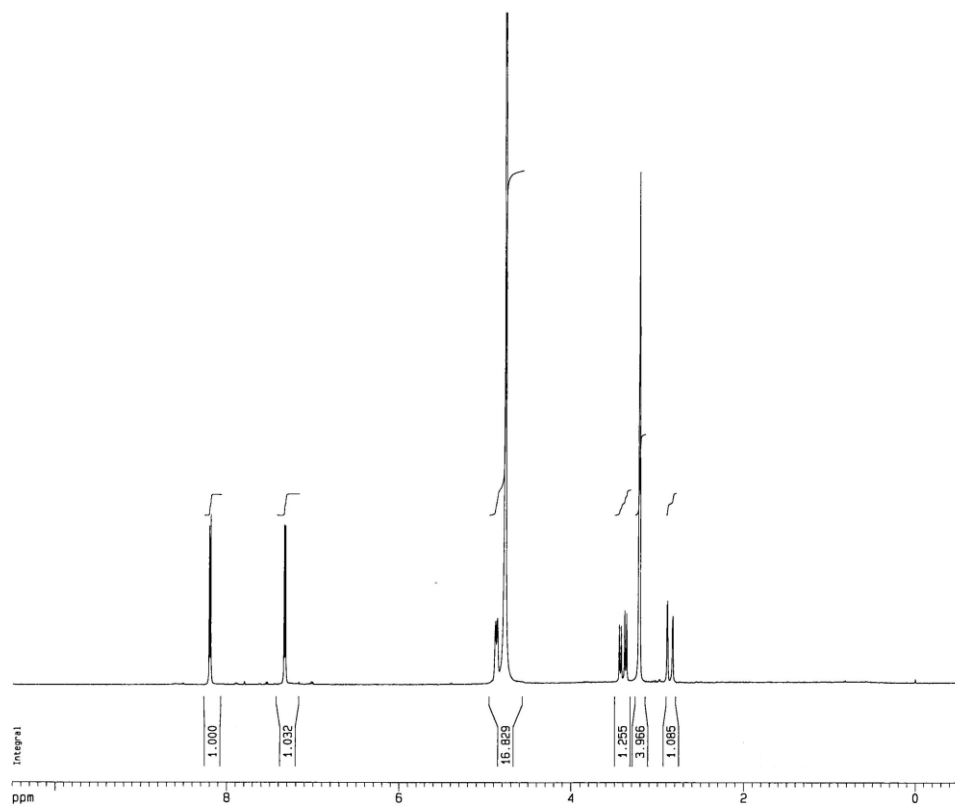
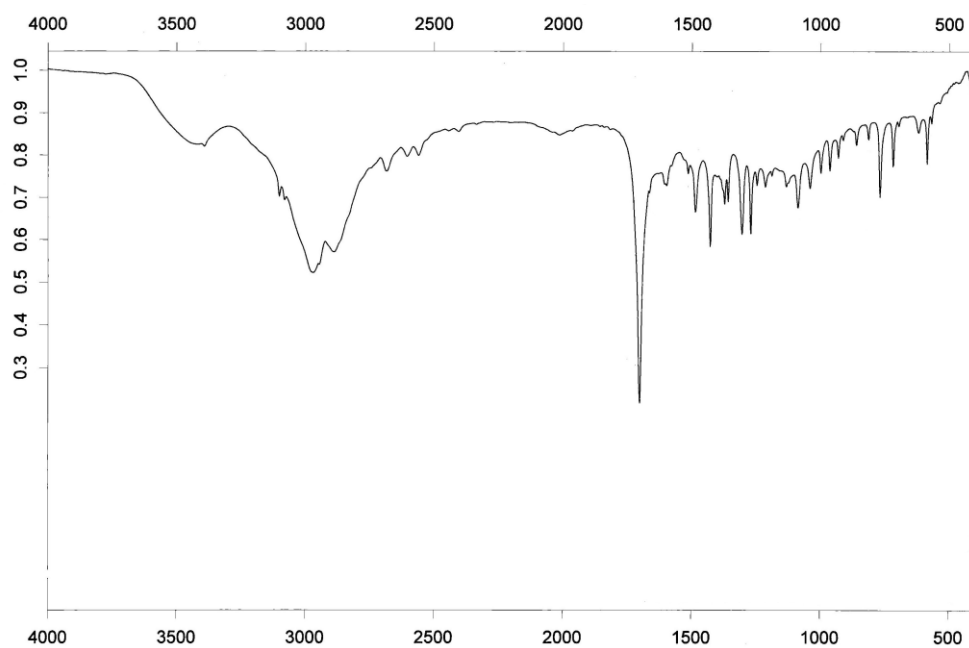
4.6.2.5. (±)-4-Amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-ona (112).



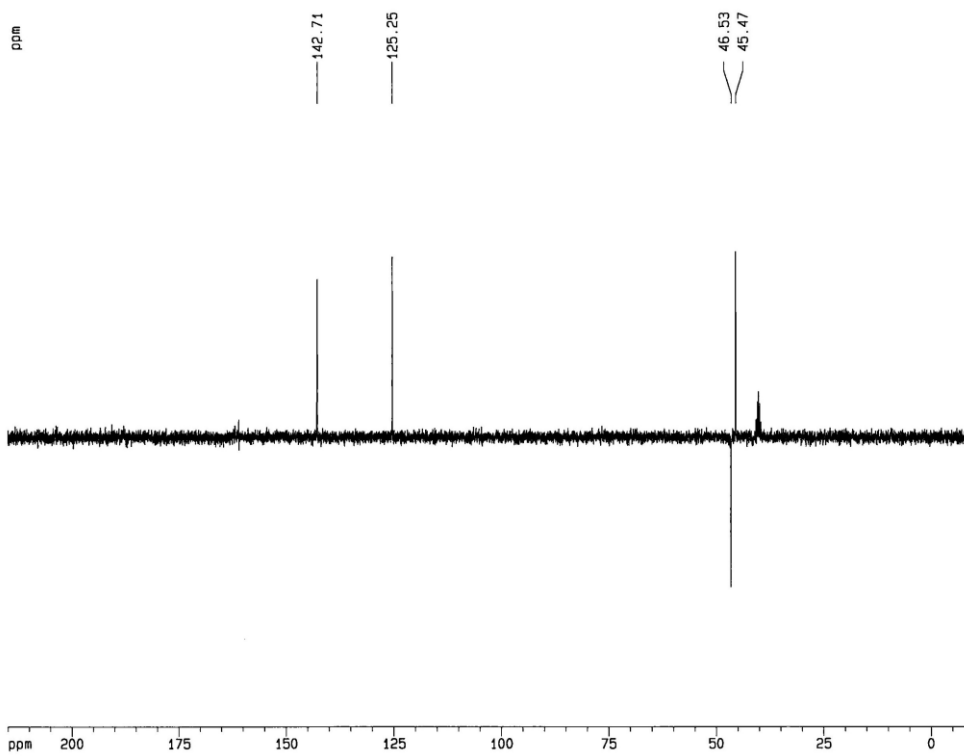
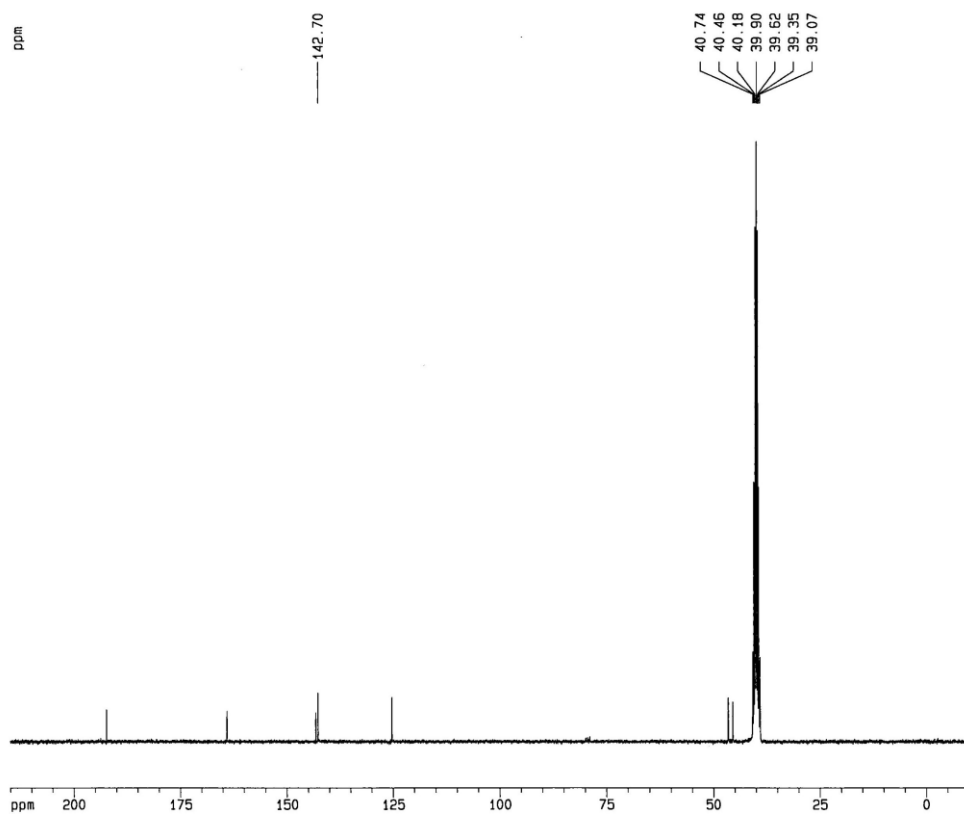
Una disolución de **95** (0,49 g; 1,96 mmol) y HCl 6N (8 mL) se reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, al observarse la desaparición del material de partida, se cortó la reacción y el bruto se filtró sobre un filtro de pliegues, lavando bien con MeOH. Los disolventes se eliminaron a sequedad bajo presión reducida, rindiendo un residuo sólido (0,37 g), el cual se tomó en MeOH (2 mL) y se hizo pasar a través de una columna empaquetada con una resina intercambiadora de iones, Amberlita IRA-400 (Cl⁻) (10 mL), en H₂O, previamente activada con NaOH 2N y H₂O hasta pH 6, y se procedió a eluir con más MeOH (30 mL). El MeOH eluido se concentró bajo presión reducida obteniéndose un residuo aceitoso marrón (0,28g). Una vez purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g), usando como eluyente AcOEt

(1-120: 6 mL) y seguidamente AcOEt/MeOH 10/1 (121-177: 6 mL) no se detectó nada de la aminocetona **112** deseada.

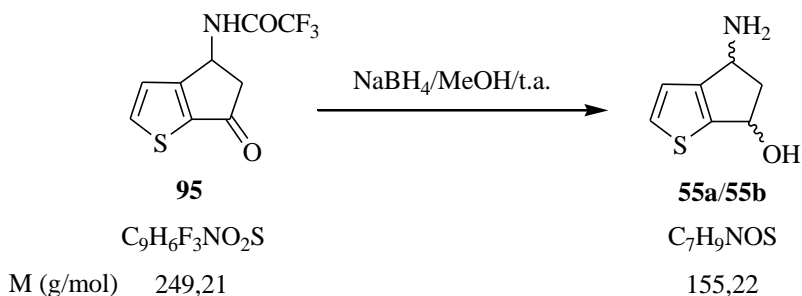
Compuesto (±)-111.



Química: Parte experimental



4.6.2.7. (±)-cis/trans-4-Amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-ol (55a/55b).



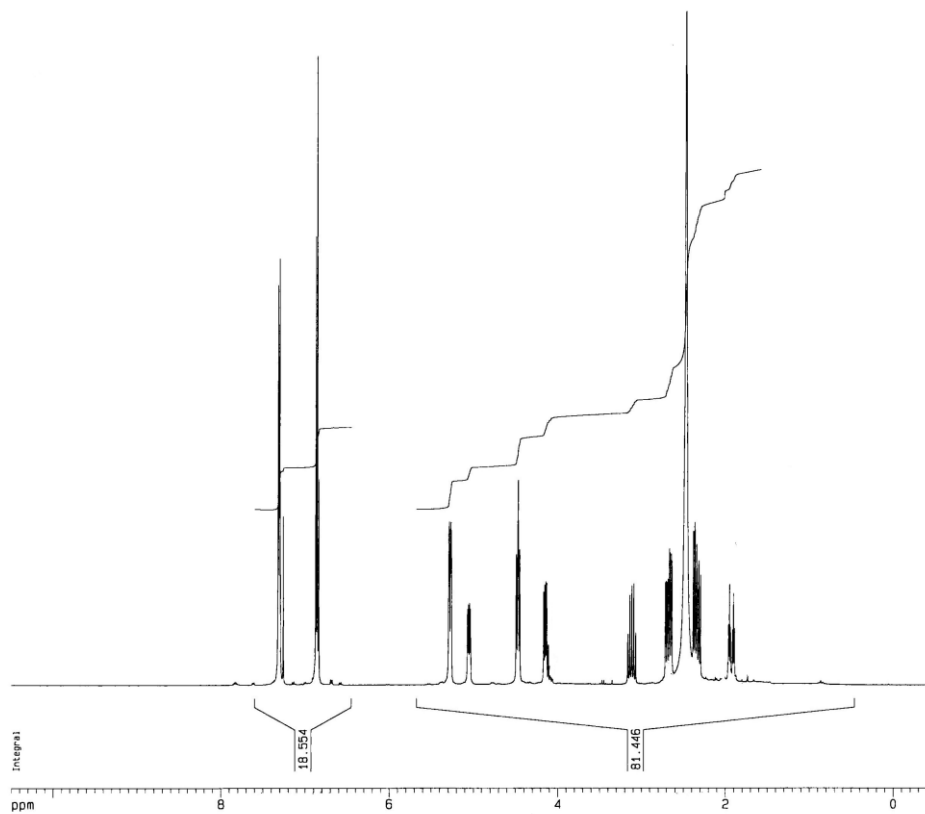
Una solución de **95** (8 g; 32,1 mmol) y NaBH_4 (6,07 g; 160,5 mmol) en MeOH (52 mL) se agitó, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 4 días, hasta que desapareció totalmente el material de partida (CCF). A continuación se eliminó el disolvente a sequedad y sobre el residuo resultante se añadieron 150 mL de H_2O , se extrajo con AcOEt y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo líquido viscoso amarillo (5,1 g).

Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (90 g) y usando como eluyente hexano/AcOEt 2/1 F(1-42) y a continuación hexano/acetona 1/1 F(43-155), de las fracciones [70-150] se aisló un sólido blanco (4,19 g; 86%) que fue identificado como la mezcla de isómeros **55a/55b** en base a sus datos espectroscópicos.

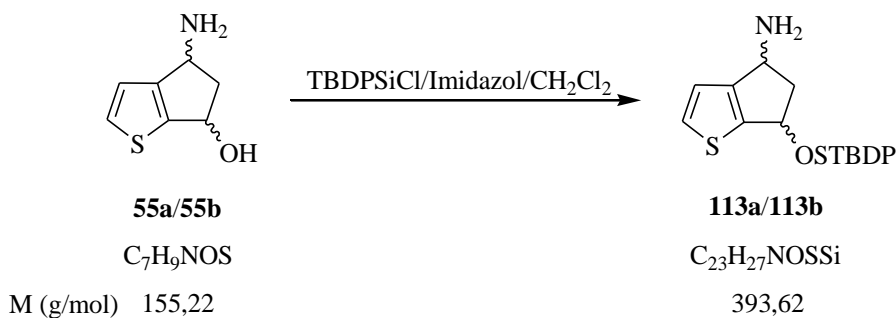
(±)-(**55a/55b**): Sólido blanco, p. f. 135-136°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,31 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2- H_t); 7,30 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2- H_c); 6,86 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz, 3- $\text{H}_{(c+t)}$); 5,29-5,27 (m, 1H, 6- H_t); 5,07-5,03 (m, 1H, 6- H_c); 4,47 (t_{ap} , 1H, $J = 5,5$ Hz, 4- H_t); 4,17-4,13 (m, 1H, 4- H_c); 3,16-3,07 (m, 1H, 5- H_c); 2,68 (ddd, 1H, $J = 9,2; 6,9; 2,2$ Hz, 5- H_t); 2,48 (s.an., 6H, intercambia en D_2O , $\text{OH}_{(c+t)} + \text{NH}_{2(c+t)}$); 2,34 (ddd, 1H, $J = 11,7; 6,6; 5,1$ Hz, 5- H_t); 1,93 (dt, 1H, $J = 13,9; 3,5$ Hz, 5- H_c).

(±)-(55a/55b).



4.6.2.8. (\pm)-*cis/trans*-6-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-amina (113a/113b).



Una mezcla de los aminoalcoholes **55a/55b** (0,1 g; 0,64 mmol) con imidazol (0,048 g; 0,71 mmol) y TBDPSCl (0,184 mL; 0,71 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se agitó bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente, durante 17 h, transcurridas las cuales se observa por CCF la total desaparición del material de partida. El bruto de reacción se llevó a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo, el cual cuando se trata con AcOEt (5 mL) precipitó un sólido blanco (0,251 g; 99%) que fue identificado como una mezcla de los derivados sililados **113a/113b** en base a sus datos espectroscópicos.

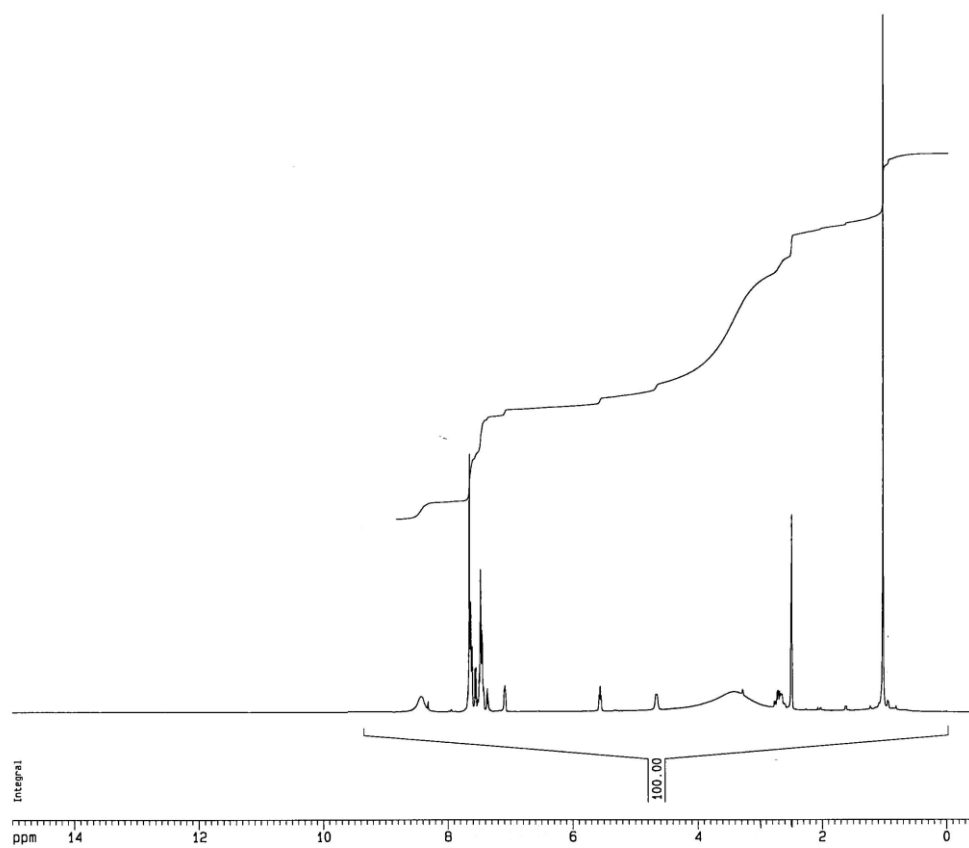
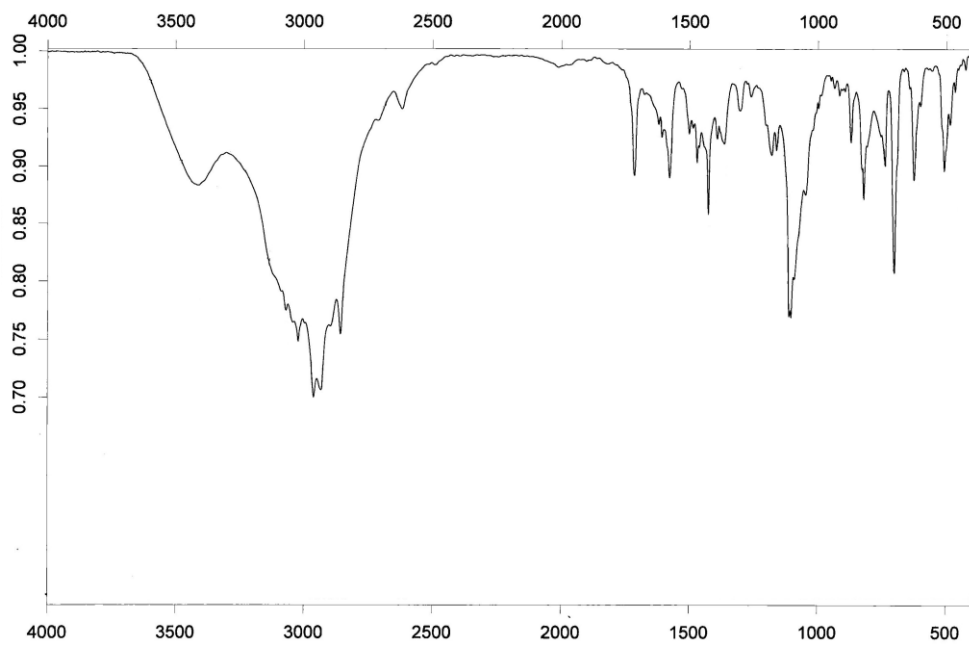
(\pm)-(**113a/113b**): Sólido blanco, p. f. 128-131°C.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3411, 3022, 2962, 2933, 2858, 2618, 1715, 1578, 1427, 1112, 1105, 1048, 821, 702.

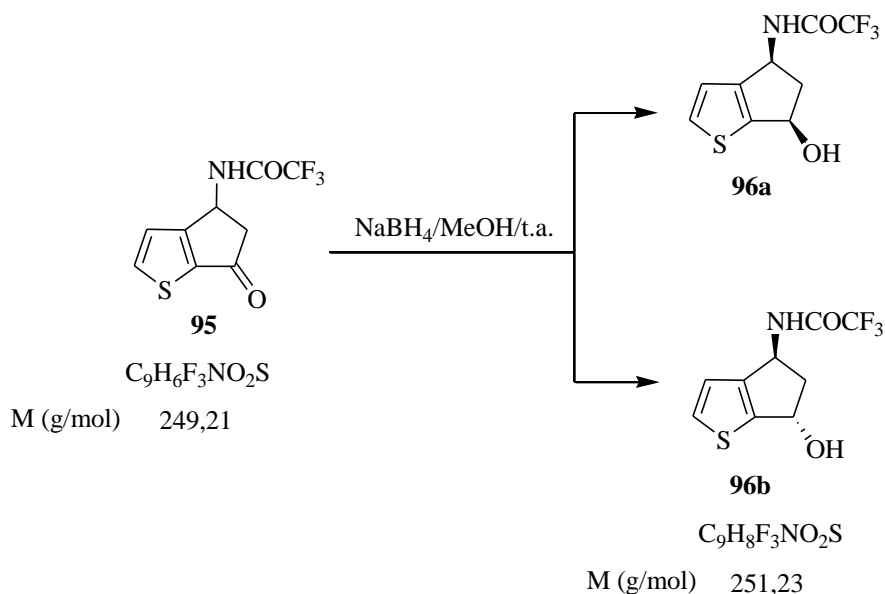
EM (IE), m/z (%): 394 [3, (M+1)⁺]; 393 (9, M⁺); 338 (9); 337 {22, [(M+1)⁺-(*tert*-Bu)]}; 336 {76, [M⁺-(*tert*-Bu)]}; 200 (20); 199 (100); 138 (15); 121 (23); 77 (10); 68 (55).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,42 (s.an., 2H, intercambian en D₂O, NH₂); 7,65-7,61 (m, 6H, CH_{arom}); 7,56 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 7,50-7,45 (m, 4H, CH_{arom}); 7,09-7,08 (m, 1H, 3-H); 5,57-5,54 (m, 1H, 4-H); 4,67-4,65 (m, 1H, 6-H); 2,75-2,64 (m, 2H, 5-H); 1,02 (s, 9H, 3 × CH₃).

(±)-(113a/113b).



4.6.2.9. (\pm)-*N*-(*cis*-5,6-Dihidro-6-hidroxi-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il)trifluoroacetamida (**96a**) y (\pm)-*N*-(*trans*-5,6-dihidro-6-hidroxi-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il)trifluoroacetamida (**96b**).



Una solución de **95** (2 g; 8 mmol) y NaBH₄ (0,60 g; 16 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción fue prácticamente instantánea, ya que por CCF se observó la completa desaparición del material de partida y el nuevo compuesto tiene un R_f distinto a los aminoalcoholes **55a/55b**. A continuación se eliminó el disolvente a sequedad y sobre el residuo resultante se añadieron 100 mL de H₂O, se extrajo con AcOEt y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo líquido viscoso amarillo (1,72 g).

Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (45 g) y usando como eluyente hexano/acetona 6/1, de las fracciones [41-56] se aisló un sólido blanco (0,65 g) que fue identificado como el isómero **96a** en base a sus datos espectroscópicos (32%) y de las fracciones [68-115] se aisló el correspondiente

isómero **96b** (0,62 g) (31%). Obteniendo asimismo de las fracciones [57-67] una mezcla de los isómeros *cis/trans* (0,40 g). Siendo de esta forma el rendimiento global de la reacción de mezcla *cis/trans* de un 83%.

Compuesto (±)-96a: Sólido blanco, p. f. 135-136°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3272, 3093, 2893, 1697, 1555, 1190, 1041, 995, 939.

EM (IE), m/z (%): 251 (3, M⁺), 233 [100, (M⁺-H₂O)], 139 [23, (M⁺-C₂HF₃NO)], 138 [17, (M⁺-C₂H₂F₃NO)], 137 (31), 136 (49), 121 (20), 110 (43), 97 (10), 69 (31).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,78 (d, 1H, intercambia en D₂O, J = 7,5 Hz, NH); 7,52 (d, 1H, J = 4,9 Hz, 2-H); 6,81 (d, 1H, J = 4,9 Hz, 3-H); 5,55 (d, 1H, intercambia en D₂O, J = 6,2 Hz, OH); 5,11-5,01 (m, 2H, 4-H + 6-H); 3,15 (dt, 1H, J = 13,3;7,4 Hz, 5-H); 2,14 (dt, 1H, J = 13,3; 5,5 Hz, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 148,42 (CO); 145,45 (C6a); 131,74 (C2); 121,74 (C3); 118,19 (C3a); 114,35 (CF₃); 69,11 (C6); 48,62 (C4); 46,87 (C5).

Compuesto (±)-96b: Sólido blanco, p. f. 118-121°C.

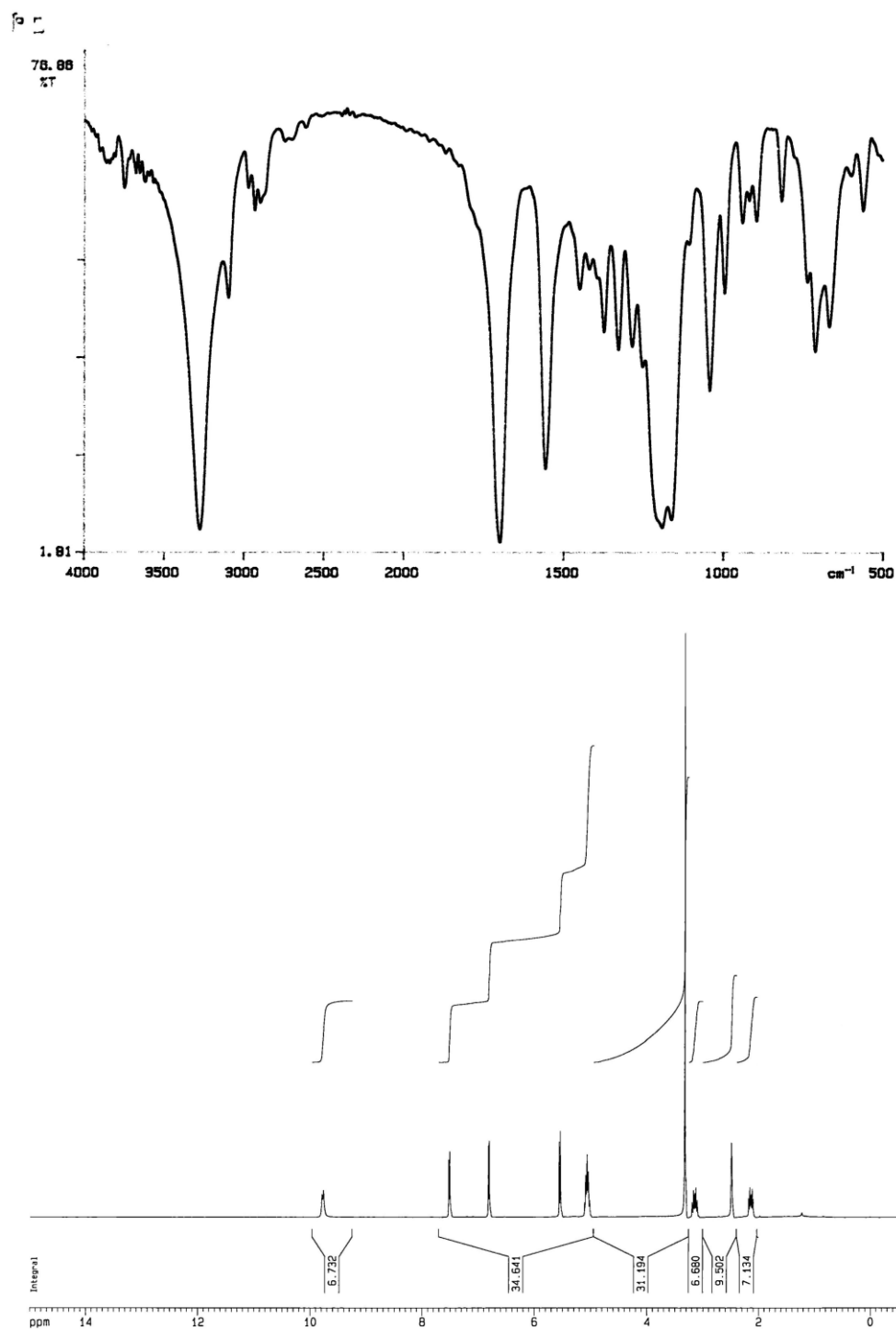
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3299, 2929, 1695, 1550, 1183.

EM (IE), m/z (%): 233 [1, (M⁺-H₂O)], 139 [16, (M⁺-C₂HF₃NO)], 138 [100, (M⁺-C₂H₂F₃NO)], 137 (11), 136 (11), 121 (8), 110 (18), 69 (22).

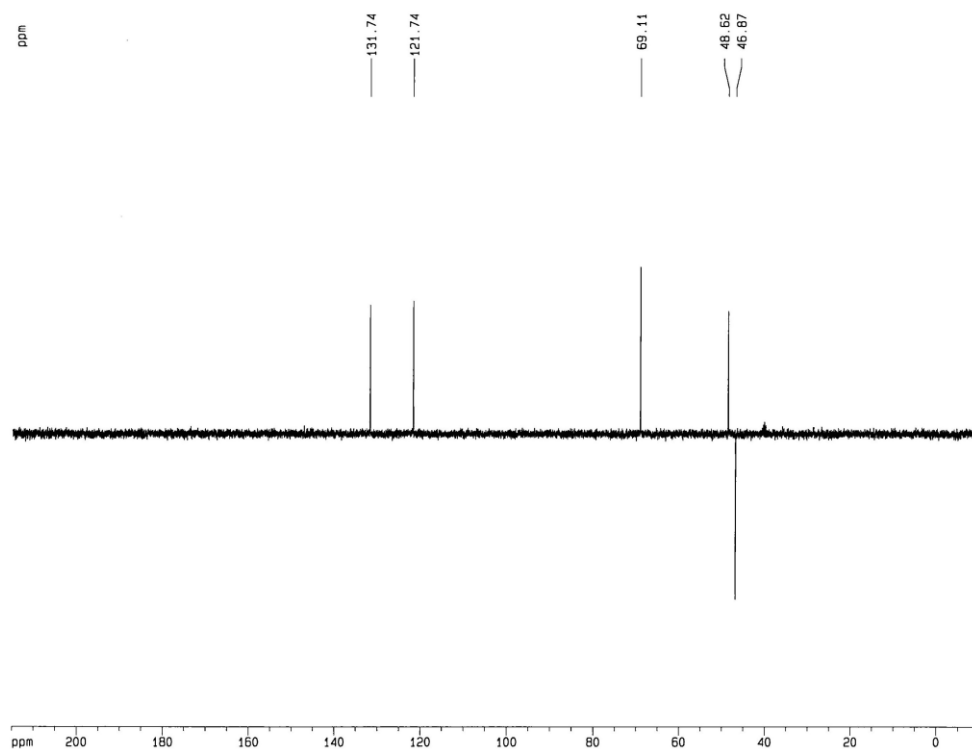
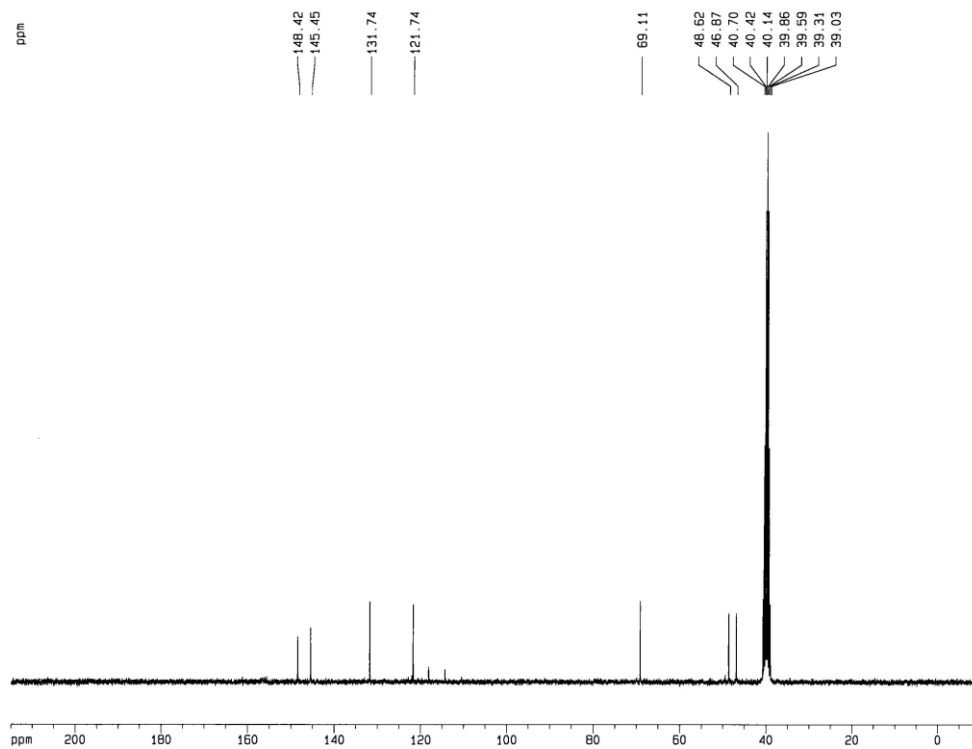
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,71 (d, 1H, intercambia en D₂O, J = 7,6 Hz, NH); 7,53 (d, 1H, J = 4,9 Hz, 2-H); 6,83 (d, 1H, J = 4,9 Hz, 3-H); 5,45 (d, 1H, intercambia en D₂O, J = 6,4 Hz, OH); 5,37-5,30 (m, 1H, 6-H); 5,28-5,24 (m, 1H, 4-H); 2,68-2,52 (m, 2H, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 148,73 (CO); 146,46 (C6a); 132,01 (C2); 121,80 (C3); 118,19 (C3a); 114,36 (CF₃); 69,76 (C6); 49,82 (C4); 47,28 (C5).

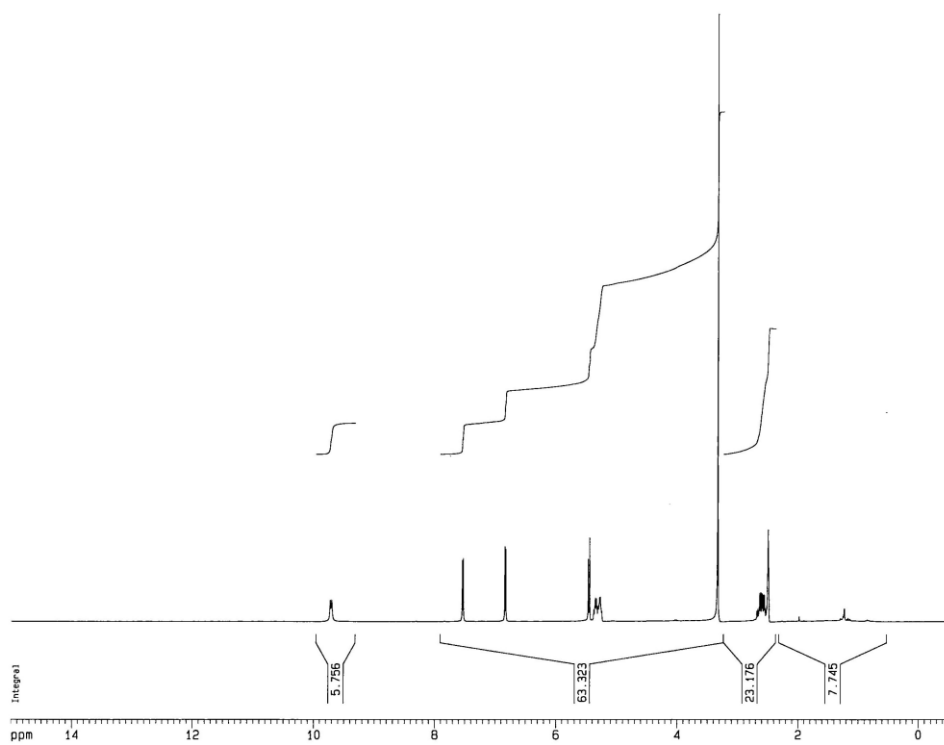
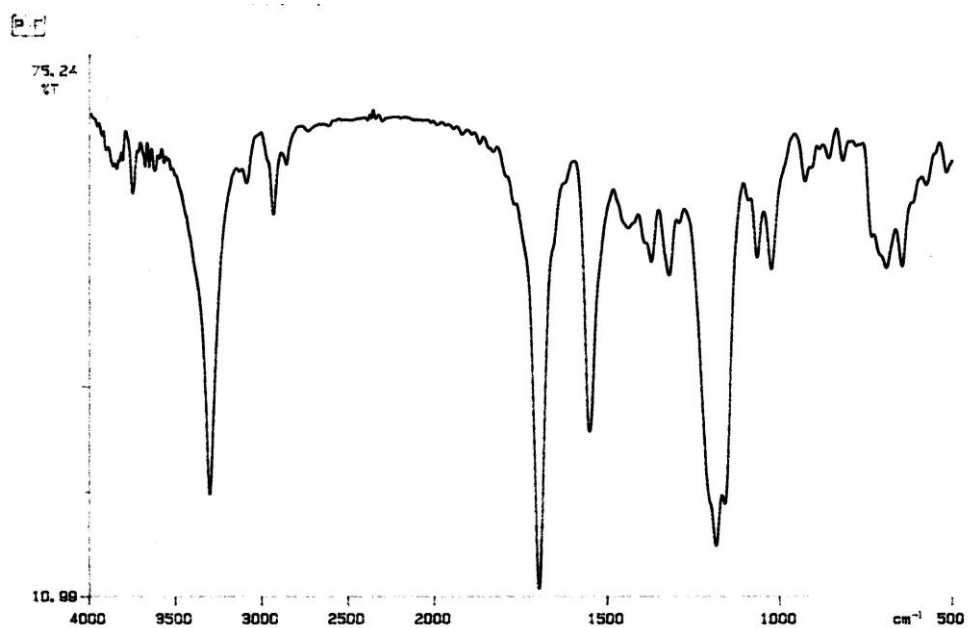
Compuesto (±)-96a.



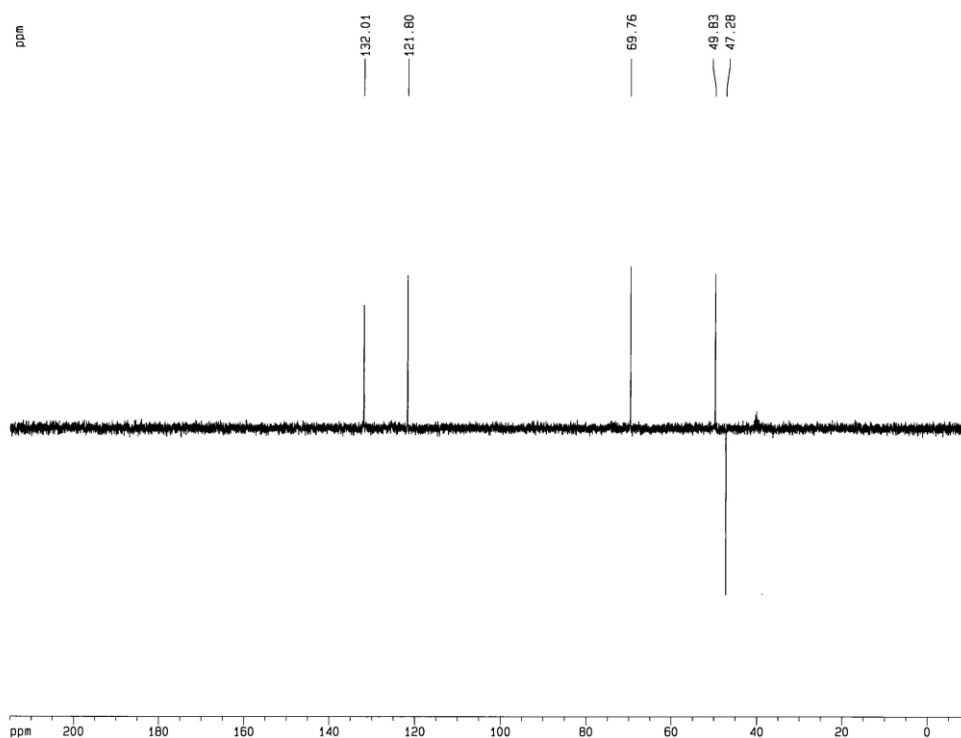
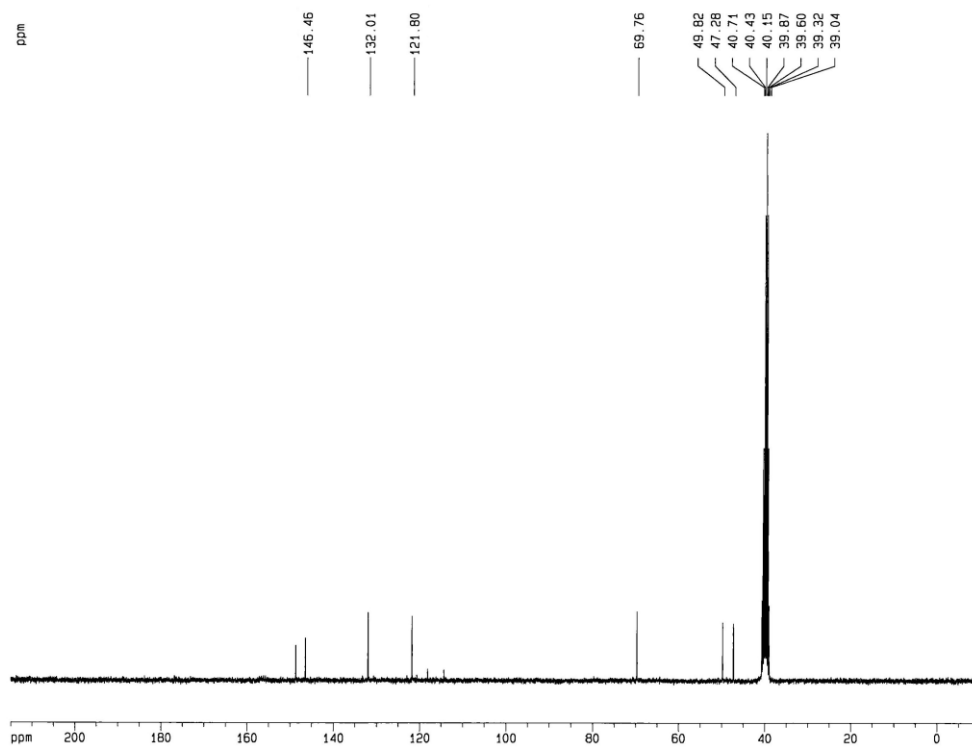
Química: Parte experimental



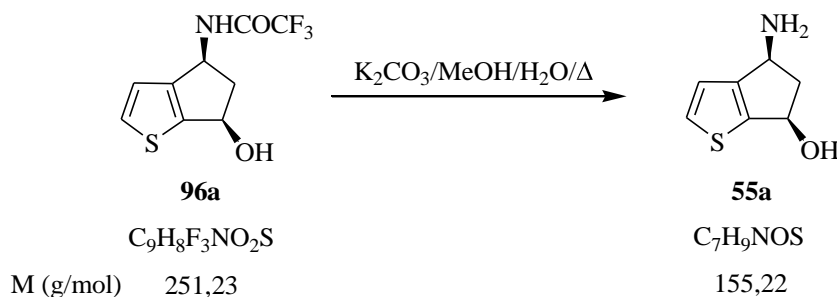
Compuesto (±)-96b.



Química: Parte experimental



4.6.2.10. (±)-*cis*-4-Amino-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (**55a**).



Sobre una disolución de **96a** (0,30 g; 1,19 mmol) en MeOH (4,5 mL) se adicionó K_2CO_3 (0,33 g; 2,39 mmol) y H_2O (2,6 mL); la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, momento en el que por CCF se observó la completa desaparición del material de partida. A continuación se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a sequedad. El residuo resultante se tomó en 30 mL de H_2O y se extrajo con AcOEt (5×50 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a sequedad, resultando un sólido céreo amarillo (0,185 g; 99%) que fue identificado como el aminoalcohol **55a** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-55a: Sólido céreo amarillo, p. f. 101-104°C.

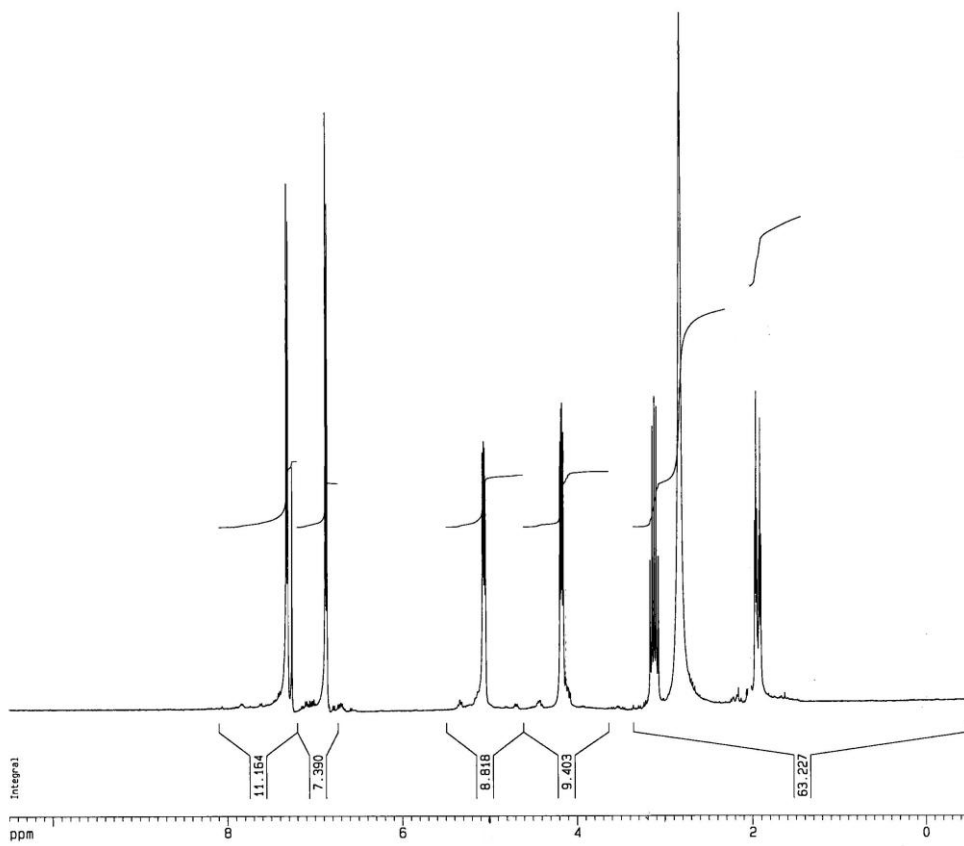
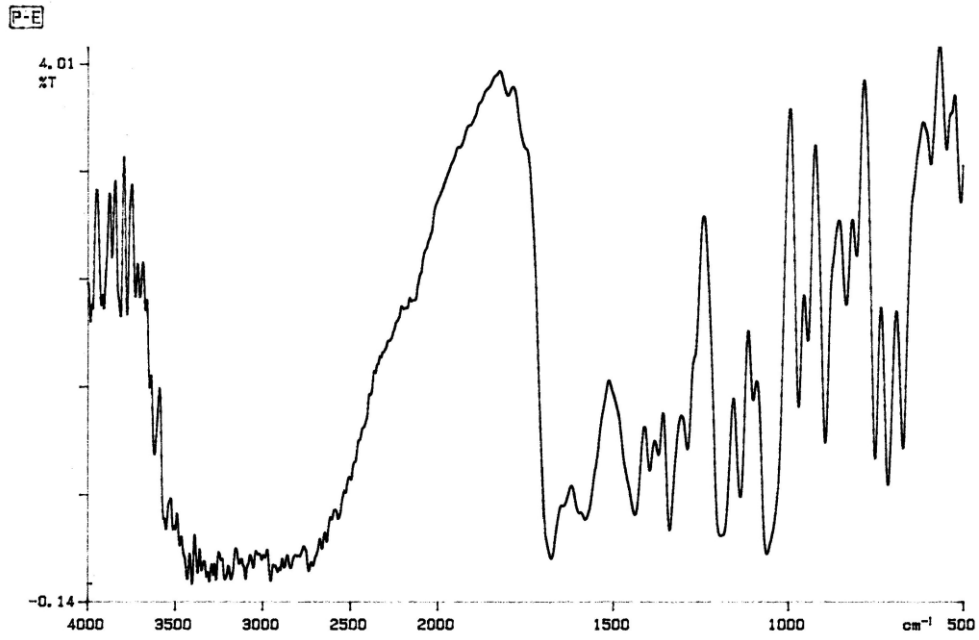
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3399, 2950, 2740, 1676, 1410, 1302, 1204, 1061, 970, 894, 715.

EM (IE), m/z (%): 155 (2, M^+); 138 [22, ($\text{M}^+ - \text{OH}$)]; 137 [15, ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)]; 136 (36); 112 (100); 111 (16); 110 (46); 109 (13); 85 (19); 69 (11); 58 (10).

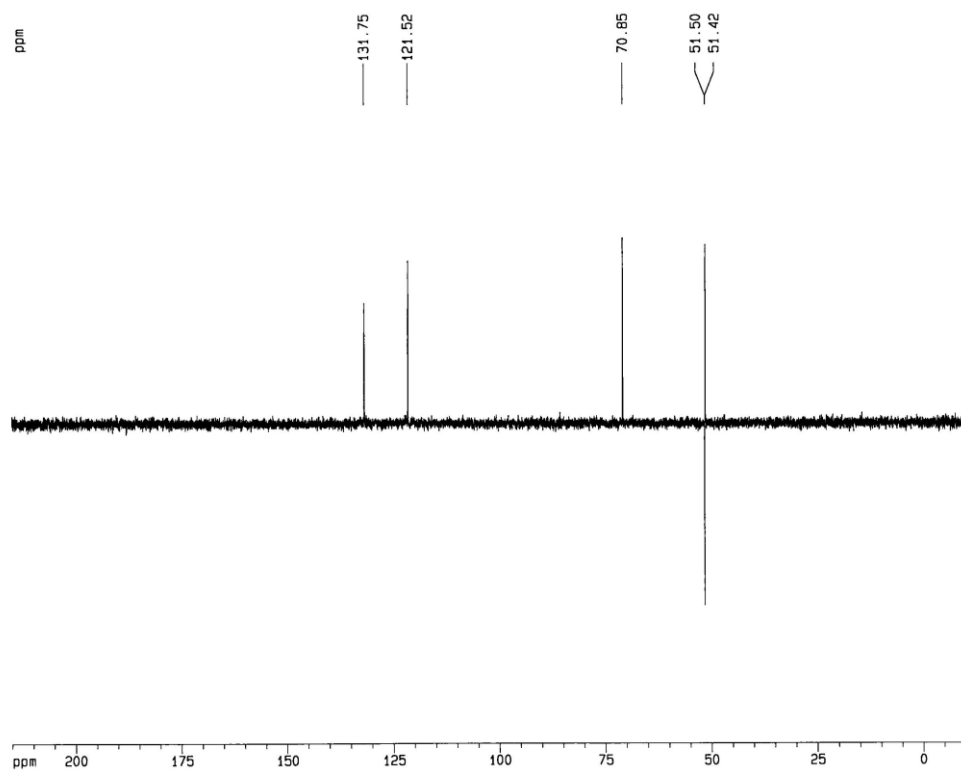
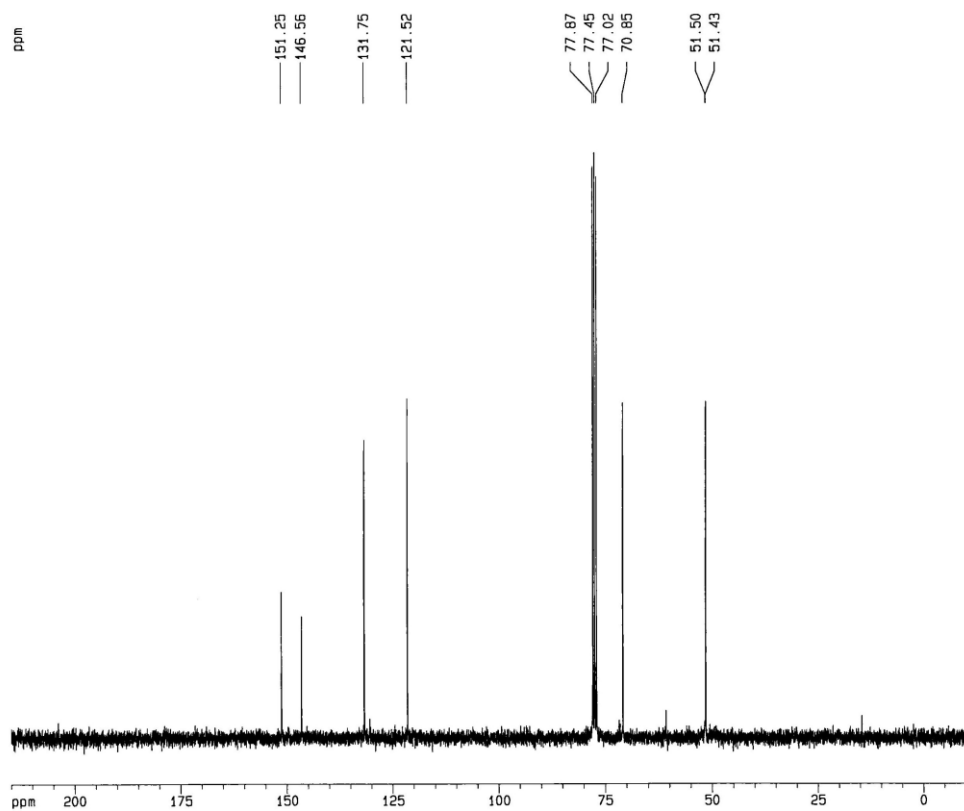
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,31 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 6,87 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,07-5,04 (m, 1H, 6-H); 4,19-4,15 (m, 1H, 4-H); 3,17-3,07 (m, 1H, 5-H); 2,83 (s.an., 3H, intercambia en D_2O , OH + NH_2); 1,94 (dt, 1H, $J = 13,9; 3,6$ Hz, 5-H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) y DEPT δ (ppm): 151,25 (C6a); 146,56 (C3a); 131,75 (C2); 121,52 (C3); 70,85 (C6); 51,50 (C5); 51,42 (C4).

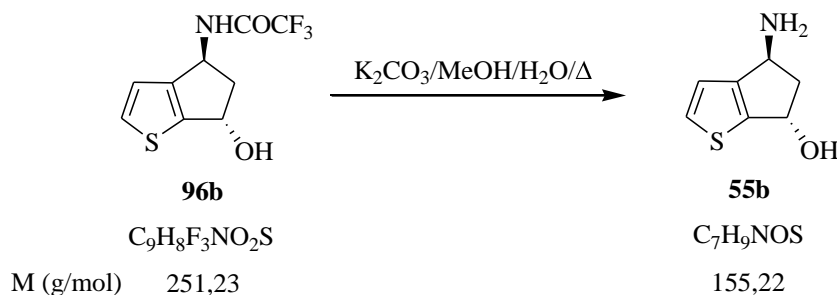
Compuesto (±)-55a.



Química: Parte experimental



4.6.2.11. (±)-*trans*-4-Amino-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (**55b**).



Sobre una disolución de **96b** (0,30 g; 1,19 mmol) en MeOH (4,5 mL) se adicionó K_2CO_3 (0,33 g; 2,39 mmol) y H_2O (2,6 mL); la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, momento en el que por CCF se observó la completa desaparición del material de partida. A continuación se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a sequedad. El residuo resultante se tomó en 30 mL de H_2O y se extrajo con AcOEt (5×50 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a sequedad, resultando un aceite amarillo (0,2 g), el cual tras cromatografía sobre gel de sílice (10 g) con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2/1 como eluyente rindió **55b** puro (0,15 g; 75%) como un sólido pastoso anaranjado.

Compuesto (±)-55b: Sólido pastoso anaranjado.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3343, 2810, 1580, 1432, 1331, 1176, 1023.

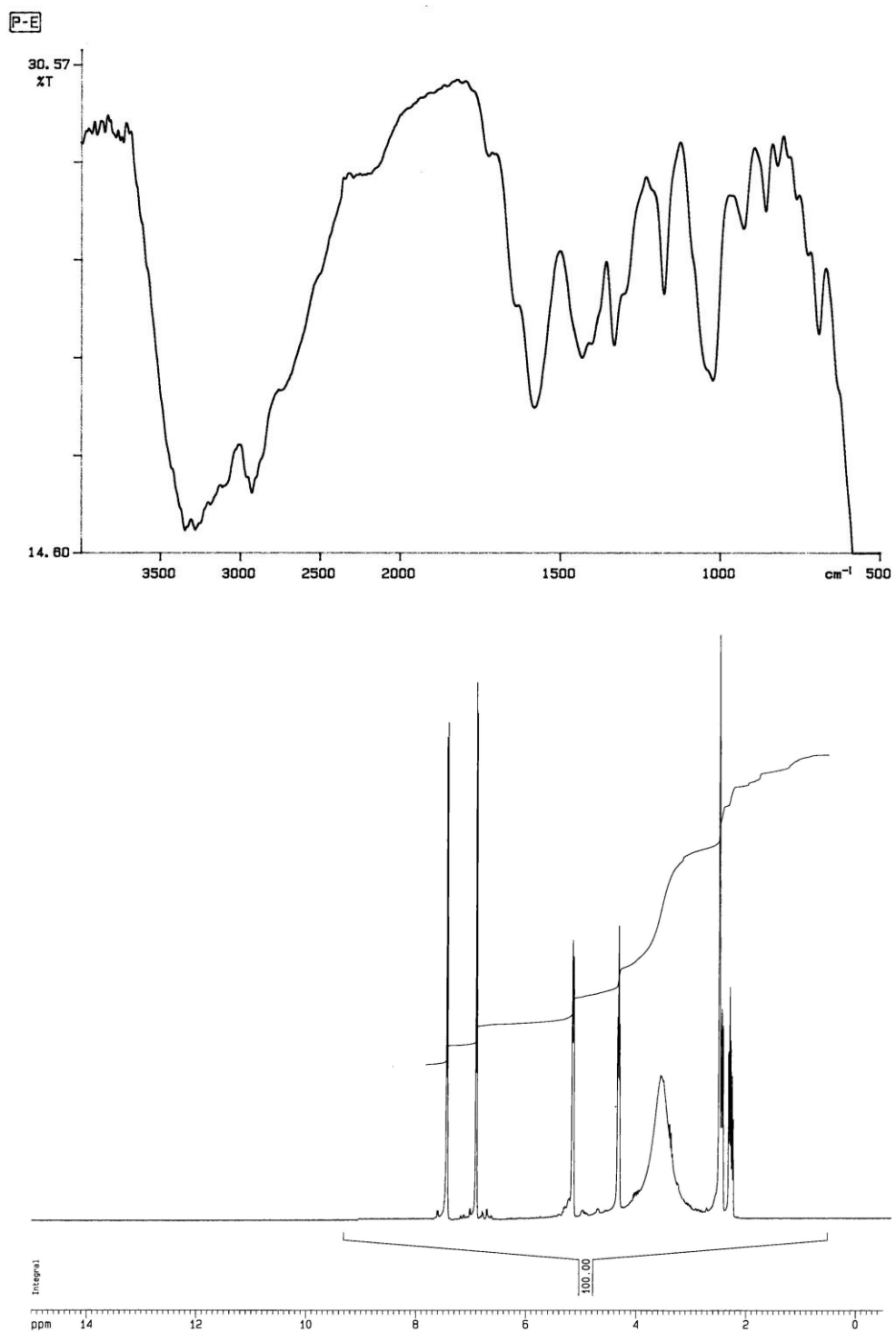
EM (IE), m/z (%): 155 (1, M^+); 139 (27); 138 [33, ($\text{M}^+ - \text{OH}$)]; 137 [13, ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)]; 136 (33); 123 (3); 121 (8); 113 (8); 112 (100); 110 (57); 109 (16); 85 (26); 69 (26).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,44 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 6,91 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,16-5,14 (m, 1H, 6-H); 4,33 (t_{ap} , 1H, $J = 5,8$ Hz, 4-H); 3,98–3,23 (s.an., 3H, intercambian en D_2O , OH + NH_2); 2,46-2,42 (m, 1H, 5-H); 2,32-1,97 (m, 1H, 5-H).

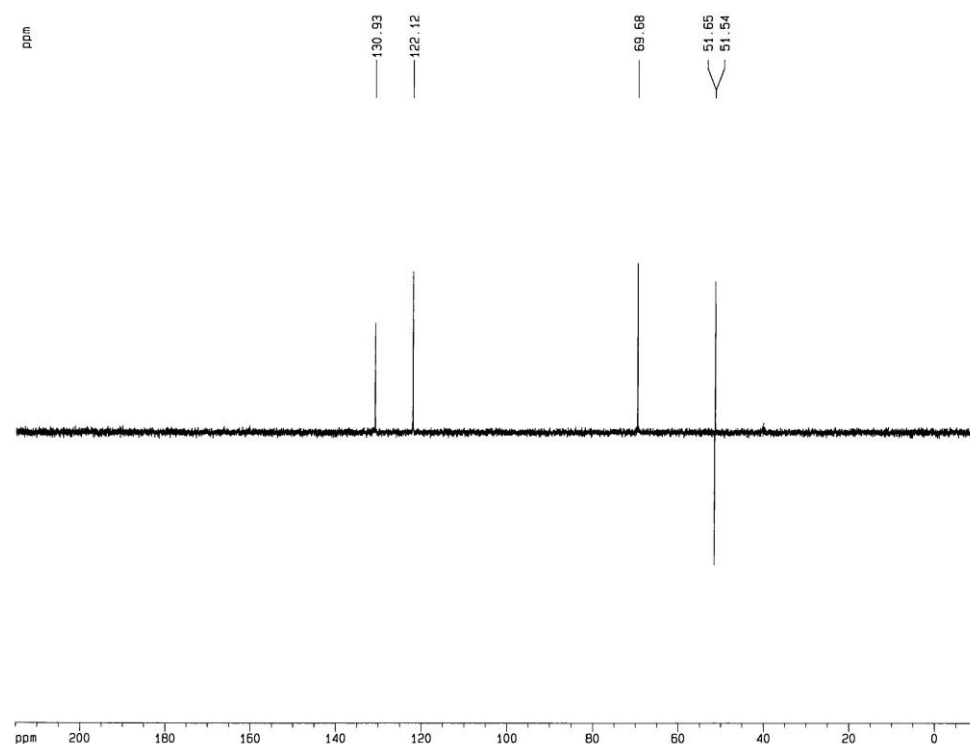
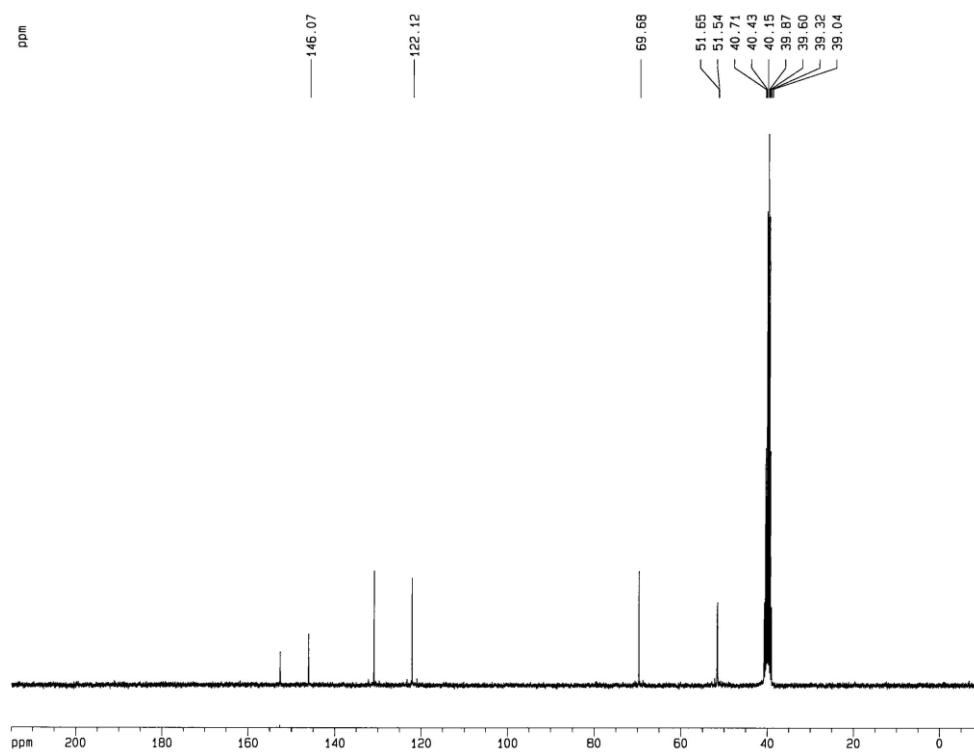
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 152,66 (C6a); 146,07 (C3a); 130,93 (C2); 122,12 (C3); 69,68 (C6); 51,65 (C5); 51,54 (C4).

Para intentar mejorar el rendimiento de la reacción, al mejorar la extracción del aminoalcohol **55b**, se procedió a la realización de la ruptura del grupo trifluoroacetamido con una resina básica (Lewatit 500), para lo cual, sobre una disolución de **96b** (0,5 g; 1,99 mmol) en MeOH (11 mL) bajo atmósfera de argon se añadió esta resina (4,4 g) y se dejó con ligera agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Transcurridas las cuales al no observar evolución alguna, el matraz de reacción se introdujo en un baño de ultrasonidos con calor durante 2 horas. Al no observar evolución se procedió a cortar la reacción recuperando el material de partida sin reaccionar.

Compuesto (±)-55b.



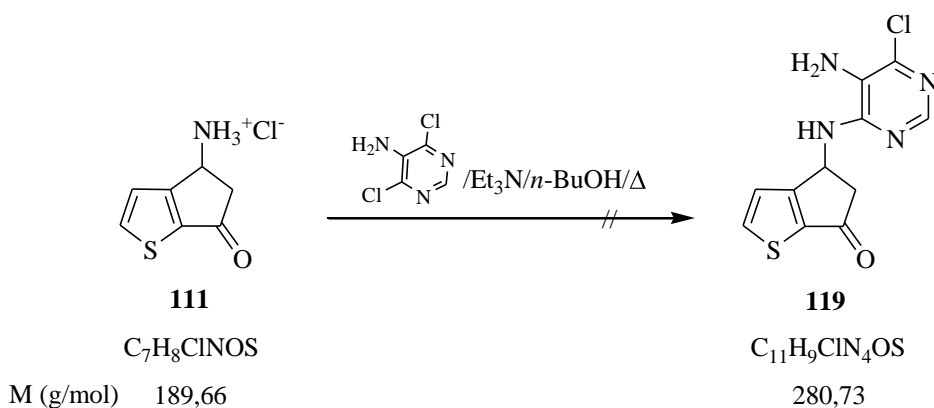
Química: Parte experimental



4.7. PREPARACIÓN DE LA SERIE 5'-NOR-CARBANUCLEÓSIDOS DERIVADOS DE CICLOPENTA[*b*]TIOFENO.

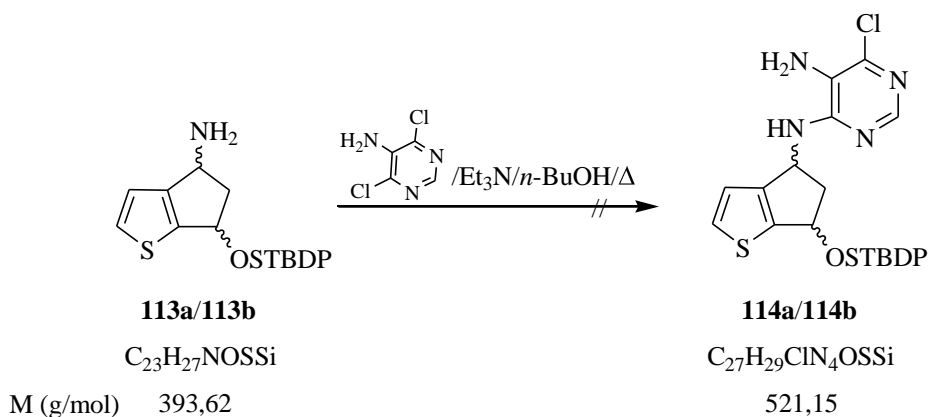
4.7.1. PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES DIAMINOPIRIMIDÍNICOS.

4.7.1.1. A partir del clorhidrato de la aminocetona (111**): (±)-4-[(5-Amino-6-cloropirimidin-4-il) amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ona (**119**).**



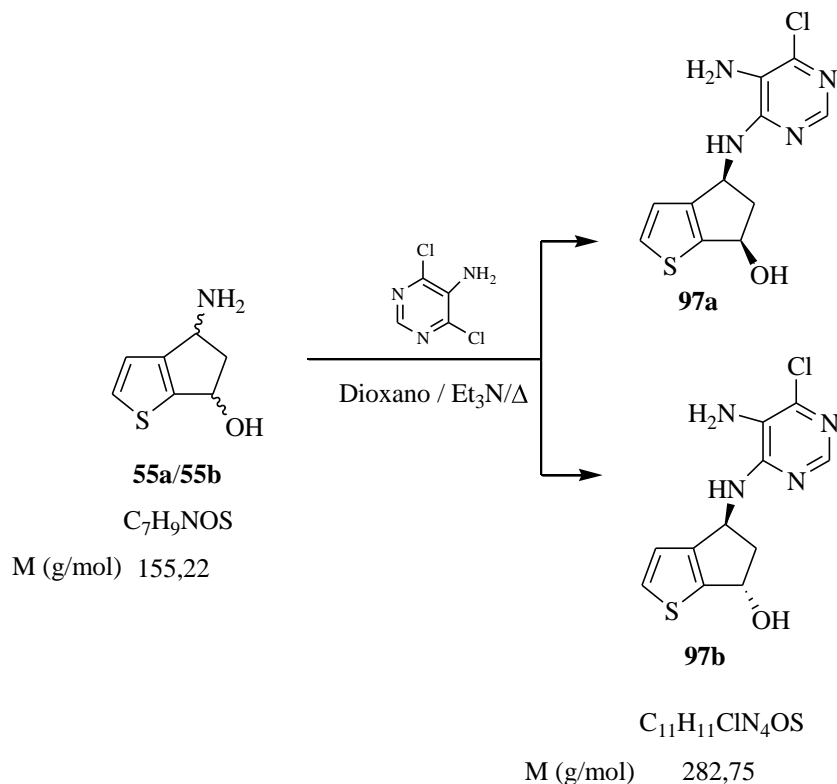
Una disolución del clorhidrato de partida **111** (0,2 g; 1,06 mmol) y 5-amino-4,6-dicloropirimidina (0,26 g; 1,58 mmol) en *n*-butanol seco (20 mL) y trietilamina seca (2 mL) se calentó a reflujo bajo argón durante 63 h. Después de enfriar, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo sólido obtenido se cromatografió sobre gel de sílice (18 g) con $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$ 10/1 como eluyente, (60 × 10 mL), no encontrando en ningún grupo de fracciones el producto deseado.

4.7.1.2. A partir de la mezcla *cis/trans* de los derivados sililados 113a y 113b: (\pm)-*cis/trans*-N-(5-Amino-6-cloropirimidin-4-il)-6-*terc*-butildifenilsililoxi)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-amina (114a/114b).



Una disolución de la mezcla de **113a/113b** (0,2 g; 0,51 mmol) y 5-amino-4,6-dicloropirimidina (0,124 g; 0,76 mmol) en *n*-butanol seco (11 mL) y trietilamina seca (1 mL) se calentó a reflujo bajo argón durante 5 días. Después de enfriar, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo sólido (0,46 g) obtenido se cromatografió sobre gel de sílice (15 g) con $Cl_2CH_2/MeOH$ 6/1 como eluyente (1-60: 12 mL), no encontrando en ninguno de los grupos de fracciones los productos **114a/114b**; sin embargo se aisló un grupo de fracciones donde observamos restos del grupo protector pero sin el esqueleto heterobicclico de los compuestos deseados.

4.7.1.3. A partir de la mezcla *cis/trans* de los aminoalcoholes **55a/55b**: (\pm)-*cis*-4-[(5-Amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (**97a**) y (\pm)-*trans*-4-[(5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino]-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (**97b**).



Una disolución de la mezcla de aminoalcoholes **55a/55b** (1 g; 6,45 mmol) y 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1,37 g; 8,38 mmol) en dioxano seco (135 mL) y trietilamina seca (6 mL) se calentó a reflujo bajo argón durante 4 días. Después de enfriar, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo sólido obtenido se cromatografió sobre gel de sílice (85 g) con $Cl_2CH_2/MeOH$ como eluyente en proporción 50/1 y 40/1 sucesivamente, obteniendo en primer lugar **97a** (0,19 g; 10%) y posteriormente **97b** (0,35 g; 20%).

Compuesto (±)-97a: Sólido beis, p. f. 174-177°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3453, 3344, 3240, 2924, 1577, 1462, 1423, 1338, 1218, 1113, 1046.

EM (IE), m/z (%): 282 (5, M⁺); 266 (14); 265 [10, (M⁺-OH)]; 264 [36, (M⁺-H₂O)]; 139 [100, (M⁺-C₄H₄ClN₄)]; 121 [19, (C₇H₅S)]; 111 (22); 101 (13); 77 (22).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,8 (s, 1H, 2-H_{pirimidina}); 7,48 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 7,14 (d, 1H, intercambia en D₂O, $J = 7,3$ Hz, NH); 6,83 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,61-5,60 (m, 1H, 6-H); 5,34 (c_{ap}, 1H, $J = 7,0$ Hz, 4-H); 5,12 (s.an., 3H, intercambia en D₂O, NH₂ + OH); 3,29-3,24 (m, 1H, 5-H); 2,13-2,08 (m, 1H, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 152,10 (C₆_{pirimidina}); 148,31 (C₄_{pirimidina}); 147,91 (C₅_{pirimidina}); 146,34 (C₂_{pirimidina}); 137,86 (C6a); 131,51 (C2); 124,35 (C3a); 122,92 (C3); 69,57 (C6); 50,47 (C4); 48,75 (C5).

Compuesto (±)-97b: Sólido beis, p. f. 78-82°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3354, 3250, 2927, 1579, 1463, 1422, 1338, 1078.

EM (BAR), m/z (%): 283 [17, (M+1)⁺]; 278 (23); 265 [3, (M⁺-OH)]; 264 [2, (M⁺-H₂O)]; 263 (14); 231 (69); 139 [12, (M⁺-C₄H₄ClN₄)]; 137 (100); 121 [1, (C₇H₅S)]; 110 (6); 109 (22); 105 (10).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,66 (s, 1H, 2-H_{pirimidina}); 7,35 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 2-H); 6,84 (d, 1H, intercambia en D₂O, $J = 7,2$ Hz, NH); 6,72 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,50-5,46 (m, 1H, 6-H); 5,29 (d, 1H, intercambia en D₂O, $J = 6,4$ Hz, OH); 5,17-5,14 (m, 1H, 4-H); 4,91 (s.an., 2H, intercambia en D₂O, NH₂); 2,55-2,50 (m, 1H, 5-H); 2,45-2,40 (m, 1H, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 152,24 (C₆_{pirimidina}); 148,97 (C₄_{pirimidina}); 148,49 (C₅_{pirimidina}); 146,37 (C₂_{pirimidina}); 137,75 (C6a); 131,82 (C2); 124,42 (C3a); 123,06 (C3); 70,24 (C6); 51,59 (C4); 49,31 (C5).

En otro ensayo que se hizo previamente, partiendo del aminoalcohol **55b** puro, aplicando las mismas condiciones de reacción ($\text{Et}_3\text{N}/n\text{-BuOH}/\Delta$) que en los análogos idénticos a los naturales, después de someter al bruto a purificación por cromatografía en columna, de un grupo de fracciones se aisló un sólido, el compuesto **115a** (producto de la sustitución nucleófila de una molécula de disolvente sobre el hidroxilo secundario tipo bencílico), el cual ha sido identificado en base a sus datos espectroscópicos ($^1\text{H-RMN}$), así como al análisis cristalográfico por difracción de Rayos-X de un monocristal obtenido de la muestra (Tabla 6). (Se disolvió en AcOEt en frío, en un vial abierto y se dispuso en un recipiente grande conteniendo un fondo de hexano. El recipiente grande se cerró y se dejó en un lugar fresco, oscuro y libre de vibraciones hasta observarse la formación de cristales).

Del mismo modo, de otro grupo de fracciones se aisló otro sólido, que fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como una mezcla de isómeros *cis/trans*-(**115a/115b**).

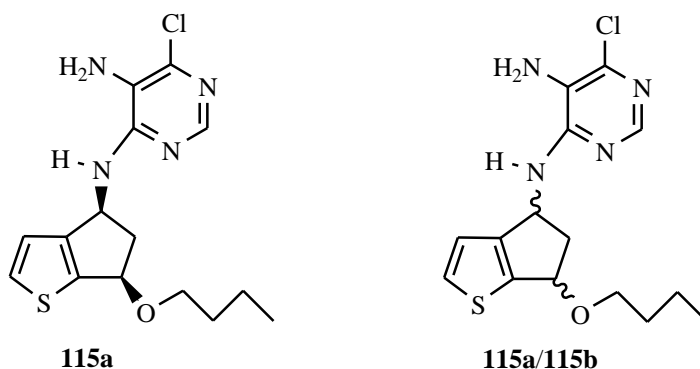
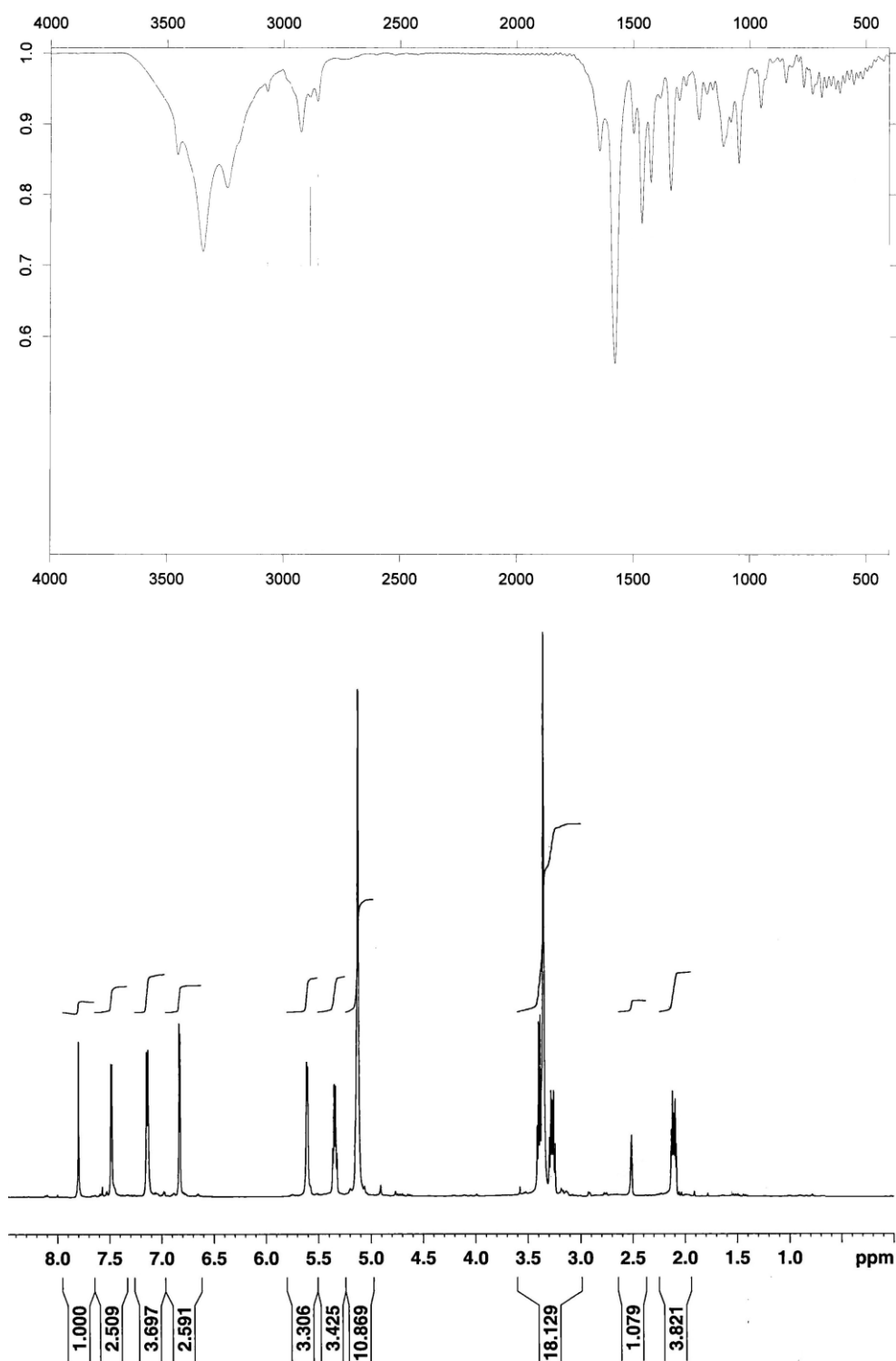
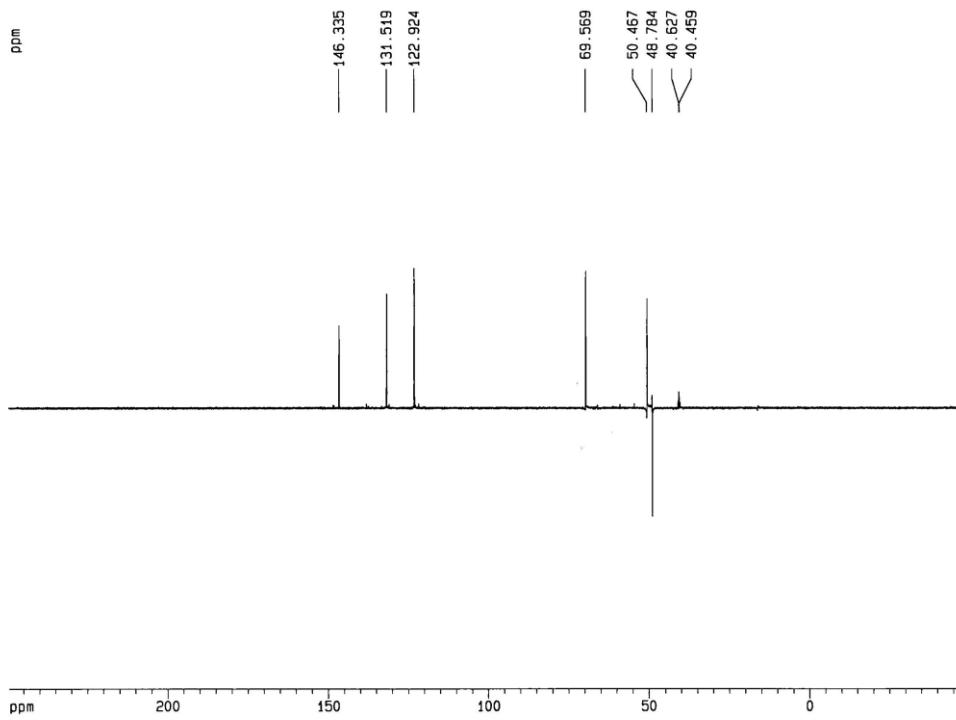
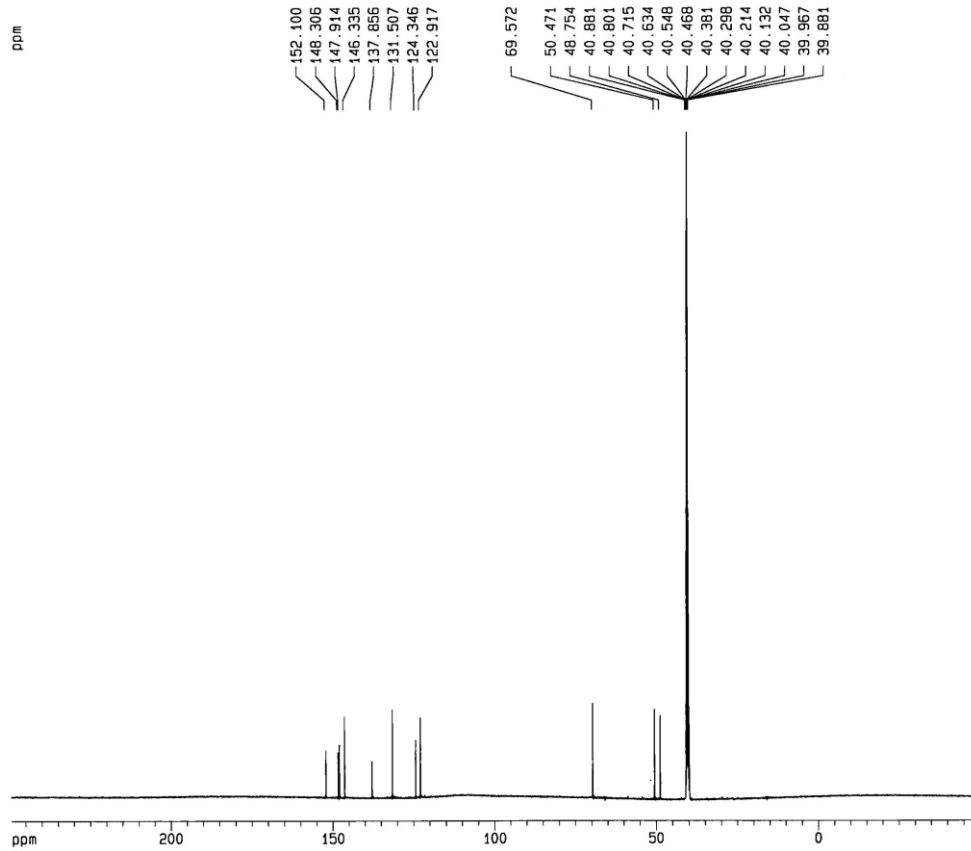


Tabla 6. Datos del cristal y refinamiento de la estructura de 115a.	
Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₈ Cl N ₄ O S
Peso fórmula	337,84
Temperatura	100(2) K
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9,4238(13) Å α = 77,046(8)° b = 12,8022(17) Å β = 74,232(8)° c = 14,150(2) Å γ = 89,870(8)°
Volumen	1598,0(4) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,404 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,377 mm ⁻¹
F(000)	708
Tamaño del cristal	0,99 × 0,47 × 0,15 mm ³
Intervalo de theta para la recogida de datos	1,13° a 26,46°
Intervalos de índices	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones recogidas	20381
Reflexiones independientes	6231 [R(int) = 0,0741]
Completitud para theta = 26,46°	94,8%
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz entera en F ²
Datos / restricciones / parámetros	6231 / 0 / 200
Bondad del ajuste en F ²	1,080
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,1462, wR2 = 0,3485
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1728, wR2 = 0,3719
Máxima diferencia de pico y agujero	1,776 y -1,242 e.Å ⁻³

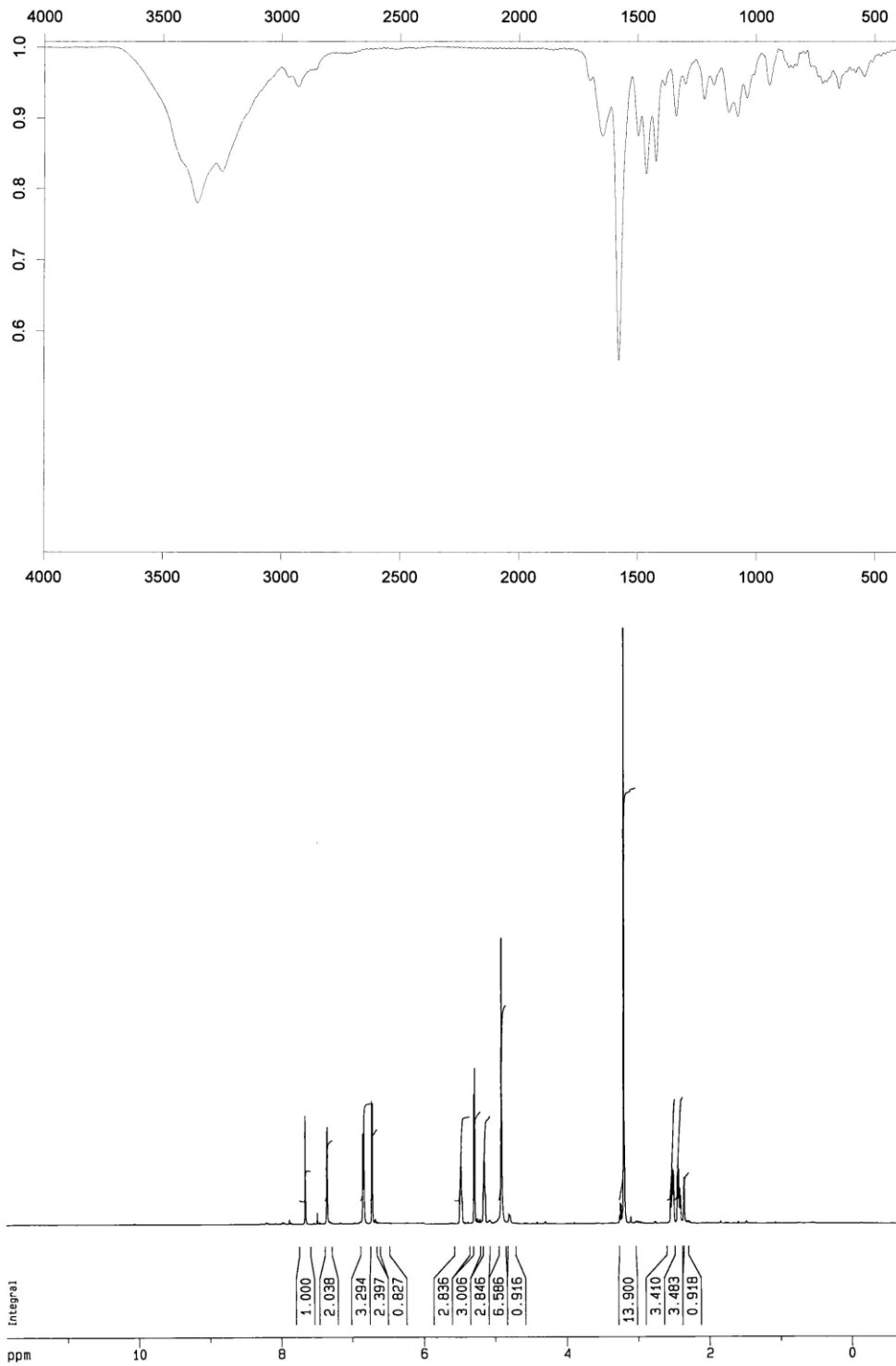
Compuesto (±)-97a.



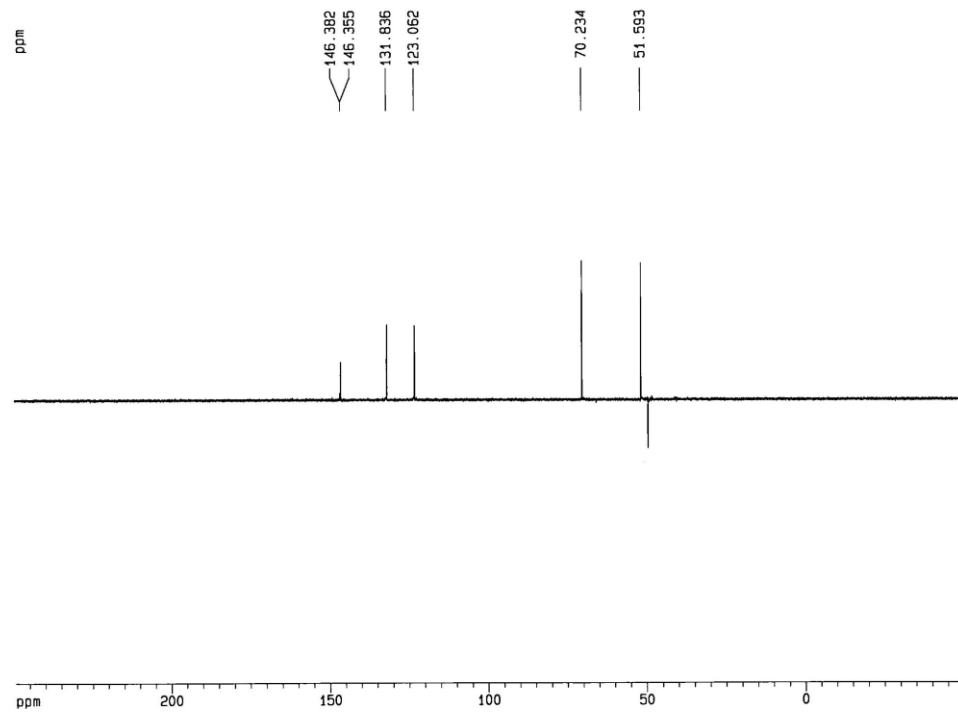
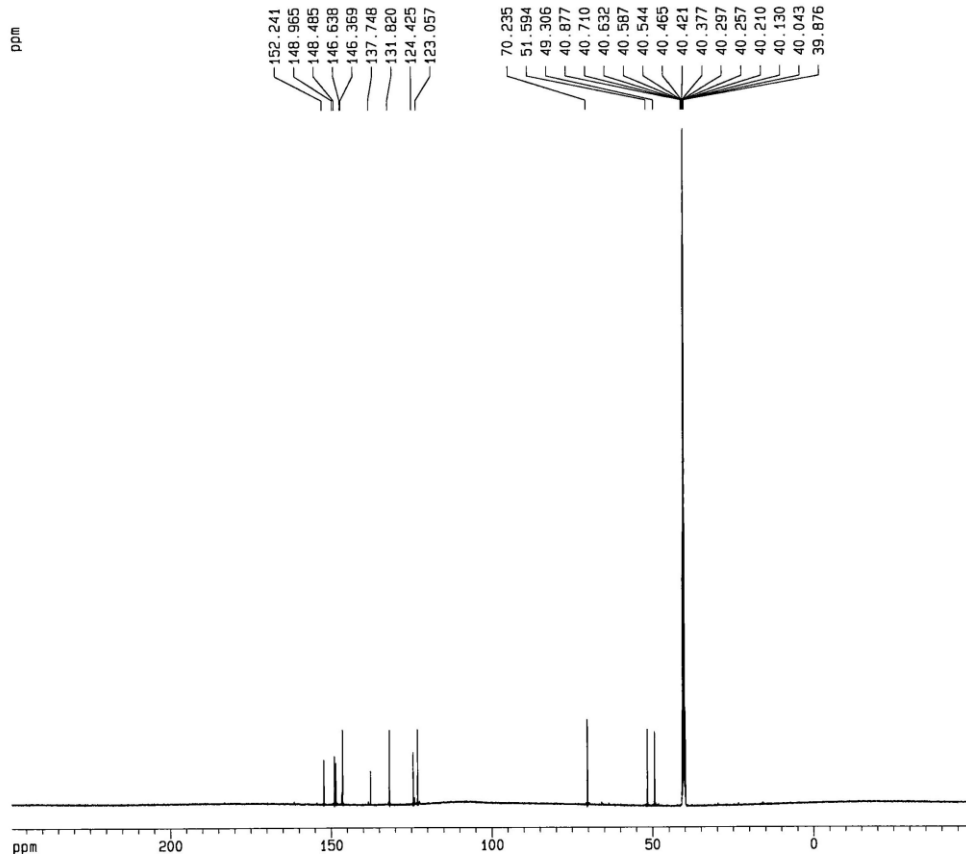
Química: Parte experimental



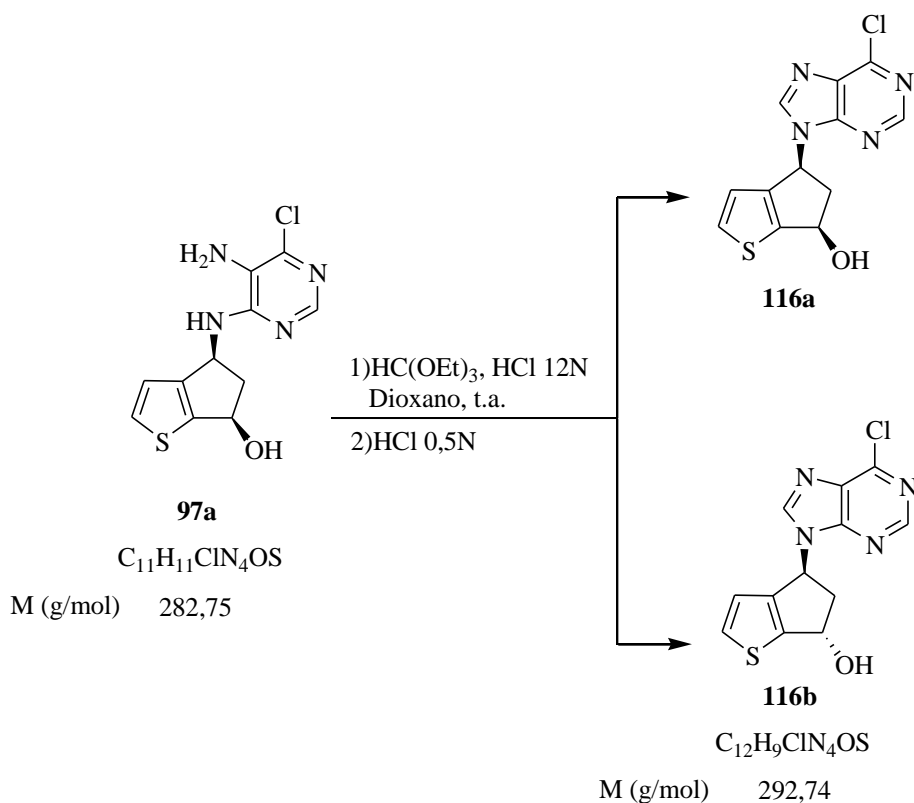
Compuesto (±)-97b.



Química: Parte experimental



4.7.2. (±)-*cis*-4-(6-Cloro-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (116a) y (±)-*trans*-4-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (116b).

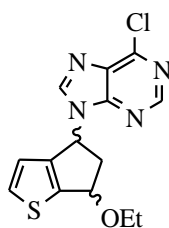


Una disolución de **97a** (0,20 g, 0,71 mmol), ortoformiato de trietilo (3,94 mL, 35,1 mmol) y HCl 12N (0,24 mL) en dioxano (10 mL), se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Eliminados los disolventes volátiles bajo presión reducida, el residuo formado se disolvió en dioxano (5 mL) y se trató con HCl 0,5 N (15 mL) dejándose la disolución resultante con agitación a temperatura ambiente durante 2 h, tras las cuales se eliminó el dioxano a vacío y el pH de la suspensión se ajustó a 8 utilizando NaOH 2N (8mL).

La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 50 mL), los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se eliminaron a presión reducida,

obteniéndose un aceite naranja (0,18 g), el cual fue sometido a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (13 g) y utilizando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60/1 (60×10 mL).

De las fracciones 1-12 se aisló un aceite naranja (0,099 g) y fue identificado como la mezcla de los derivados etoxilados en posición 6 del carbociclo [*cis/trans* (**117a/117b**)] en base a sus datos espectroscópicos.



117a/117b

De las fracciones 17-25 se aisló un sólido amarillo (0,030 g) y fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el derivado *cis*-**116a** puro.

De las fracciones 26-33 se aisló un sólido amarillo (0,028 g) y fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como la mezcla de isómeros **116a/116b**.

De las fracciones 34-55 se aisló un sólido amarillo (0,018 g) y fue identificado en base a sus datos espectroscópicos como el derivado **116b** puro.

Siendo de esta forma el rendimiento global de la reacción de mezcla *cis/trans*-**116** de un 23%. Con la finalidad de incrementar este rendimiento se hizo un segundo ensayo aumentando el tiempo de reacción (28 h) y solamente se han aislado los derivados etoxilados **117a/117b**.

Compuesto (±)-116a: Sólido pastoso amarillento.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3332, 3104, 3072, 2925, 2854, 1687, 1591, 1562, 1488, 1438, 1397, 1190, 1050, 941.

EM (BAR), m/z (%): 293 [20, (M+1)⁺], 279 (7), 278 (18), 274 [1, (M⁺-H₂O)], 263 (12), 231 (59), 197 (10), 169 (8), 155 (36), 154 (85), 141 (8), 140 [1, (M⁺-C₃HClN₄)], 139 (18), 137 (100), 135 (10), 109 (26).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (s, 1H, 8-H_{purina}); 8,29 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,37 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,66 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 5,81 (dd, 1H, $J = 8,8; 1,4$ Hz, 4-H); 5,57 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, OH); 5,38-5,36 (m, 1H, 6-H); 3,75-3,65 (m, 1H, 5-H); 2,75 (d_{ap}, 1H, $J = 15,4$ Hz, 5-H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) y DEPT δ (ppm): 152,17 (C6_{purina}); 151,63 (C2_{purina}); 150,88 (C4_{purina}); 150,47 (C5_{purina}); 145,56 (C8_{purina}); 143,34 (C6a); 133,87 (C2); 133,35 (C3a); 120,63 (C3); 70,52 (C6); 55,39 (C4); 47,94 (C5).

Microanálisis. Calculado para C₁₂H₉ClN₄OS (292,02): C, 49,23; H, 3,10; Cl, 12,11; N, 19,14; O, 5,47; S, 10,95. Encontrado: C, 49,15; H, 3,18; Cl, 12,16; N, 19,00; O, 5,53; S, 10,98.

Compuesto (±)-116b: Sólido pastoso amarillento.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3333, 3104, 3072, 2925, 2854, 1677, 1591, 1561, 1487, 1438, 1398, 1337, 1167, 1047, 962, 934.

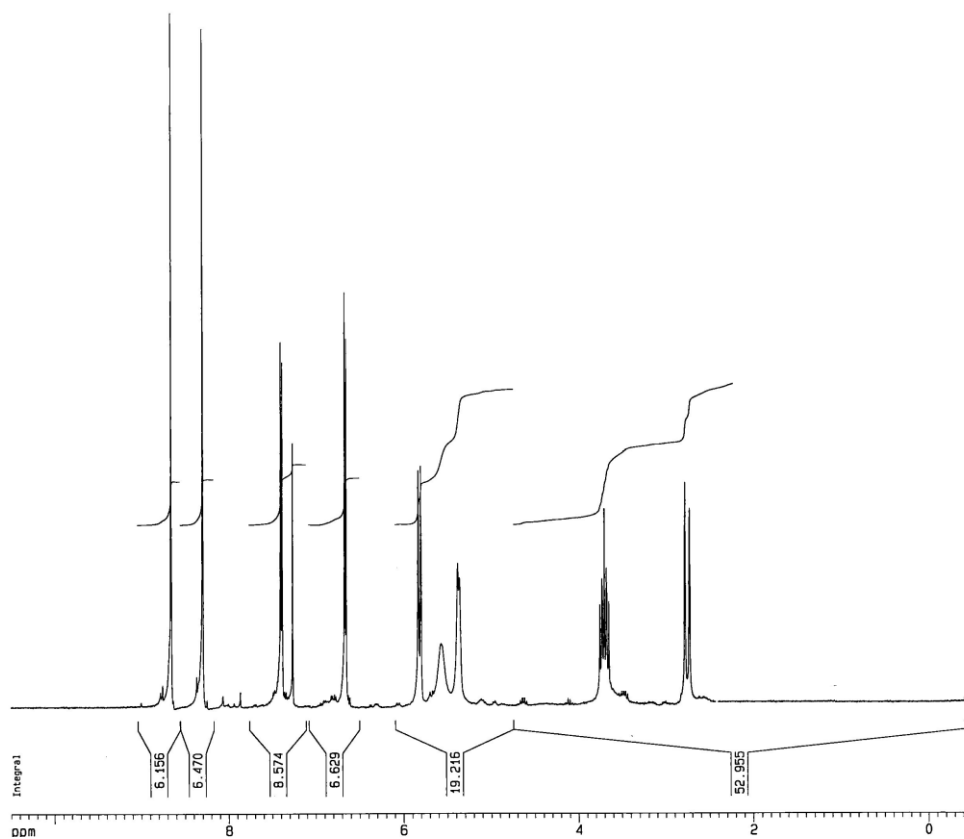
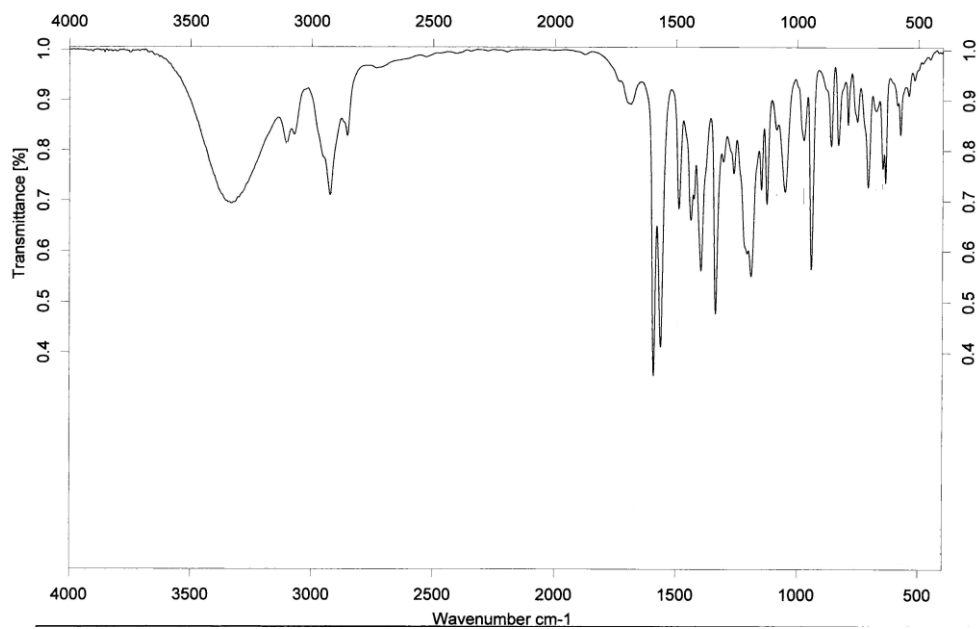
EM (BAR), m/z (%): 293 [1, (M+1)⁺], 282 (2), 279 (7), 278 (18), 263 (1), 231 (1), 197 (2), 169 (4), 155 (5), 154 (2), 141 (6), 133 (100), 125 (5), 123 (14), 119 (14), 109 (27).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,76 (s, 1H, 8-H_{purina}); 7,86 (s, 1H, 2-H_{purina}); 7,50 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 2-H); 6,79 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, 3-H); 6,32-6,29 (m, 1H, 4-H); 5,71-5,69 (m, 1H, 6-H); 3,75 (s. an., 1H, intercambia en D₂O, OH); 3,15 y 3,00 (parte AB de sistema ABX₂, 2H, $J_{AB} = 10,7$ Hz; $J_{AX} = 7,0$ Hz; $J_{BX} = 3,7$ Hz, 5-H).

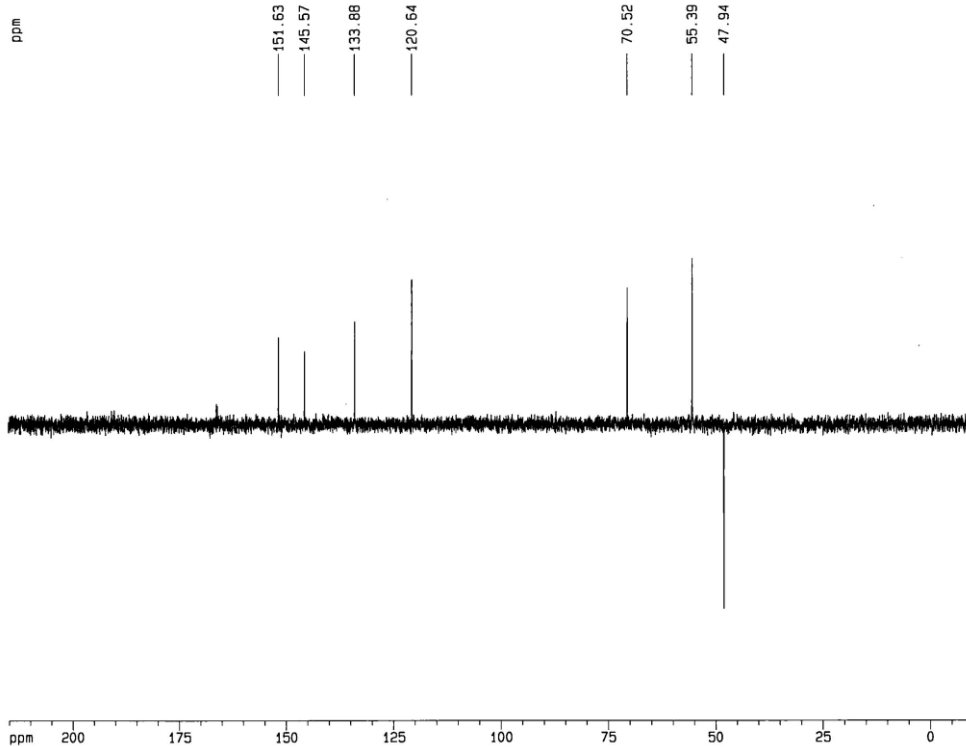
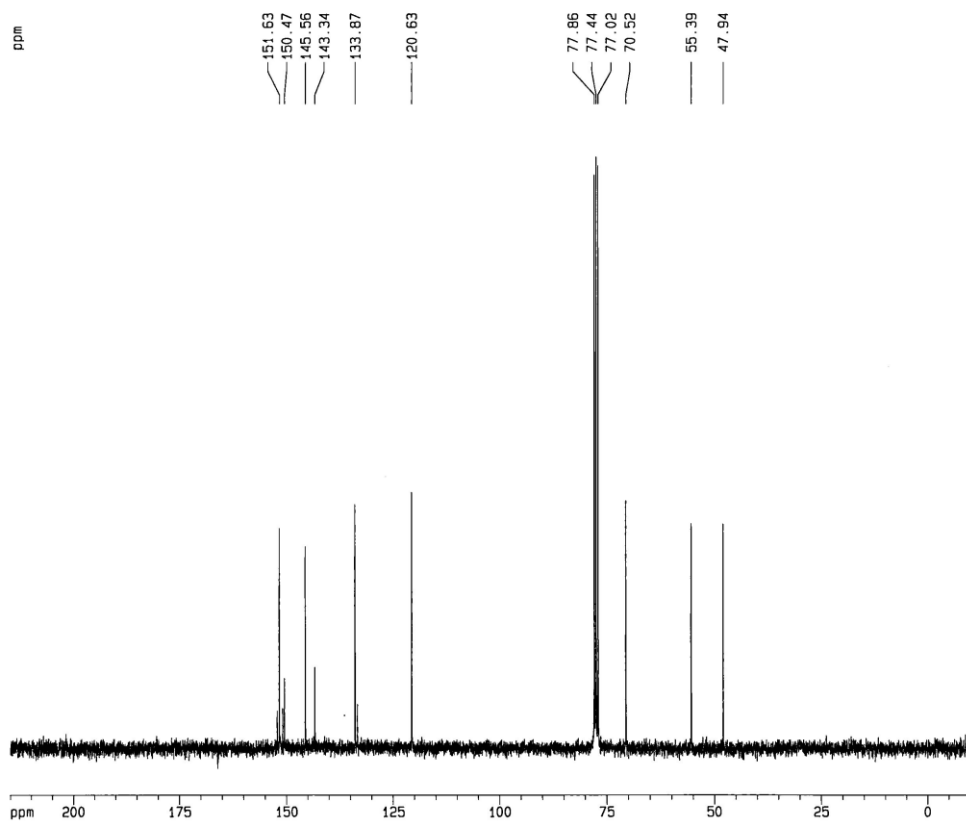
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) y DEPT δ (ppm): 152,42 ($\text{C}_{2_{\text{purina}}}$); 152,01 ($\text{C}_{6_{\text{purina}}}$); 151,61 ($\text{C}_{4_{\text{purina}}}$); 149,77 ($\text{C}_{5_{\text{purina}}}$); 143,73 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 143,50 ($\text{C}_{8_{\text{purina}}}$); 134,06 (C2); 132,42 (C3a); 121,33 (C3); 71,37 (C6); 55,12 (C4); 49,99 (C5).

Microanálisis. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{OS}$ (292,02): C, 49,23; H, 3,10; Cl, 12,11; N, 19,14; O, 5,47; S, 10,95. Encontrado: C, 49,31; H, 3,12; Cl, 12,04; N, 19,17; O, 5,33; S, 11,03.

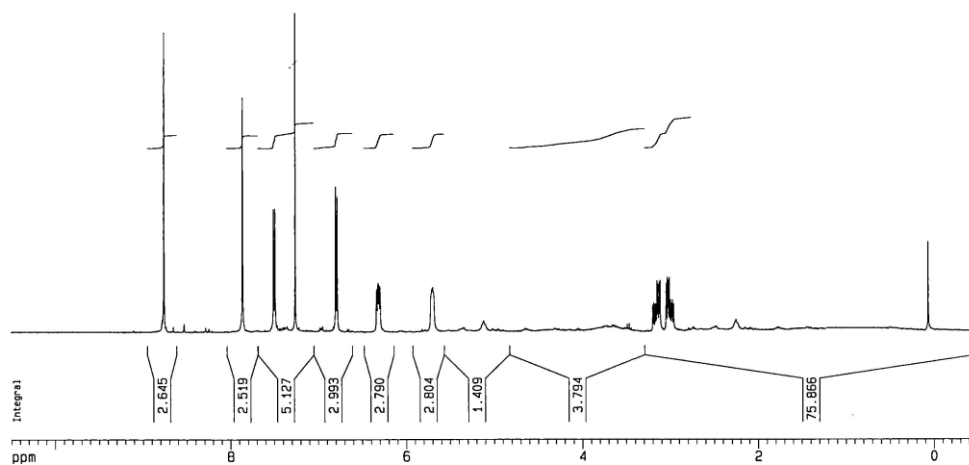
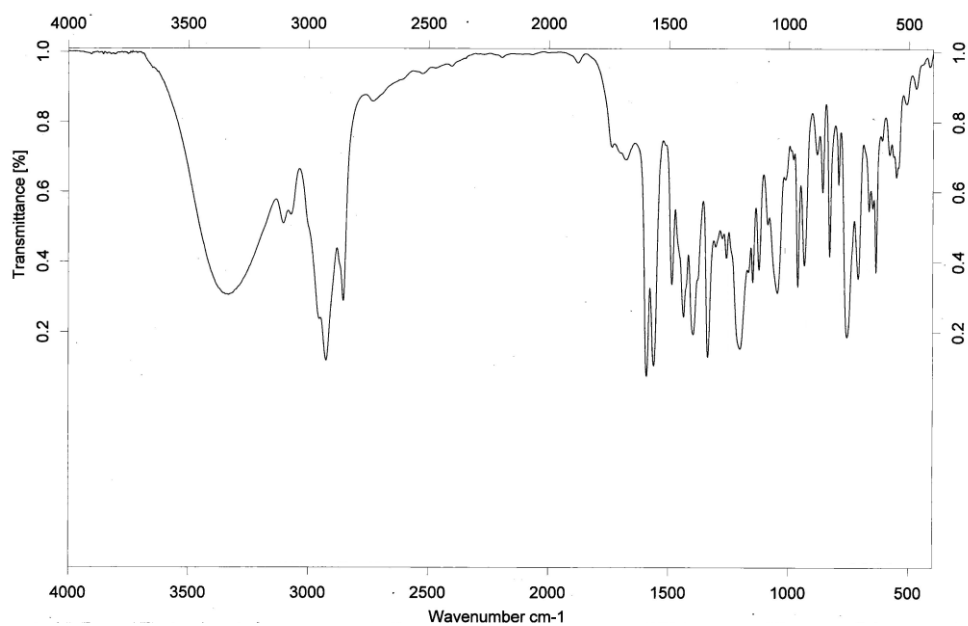
Compuesto (±)-116a.



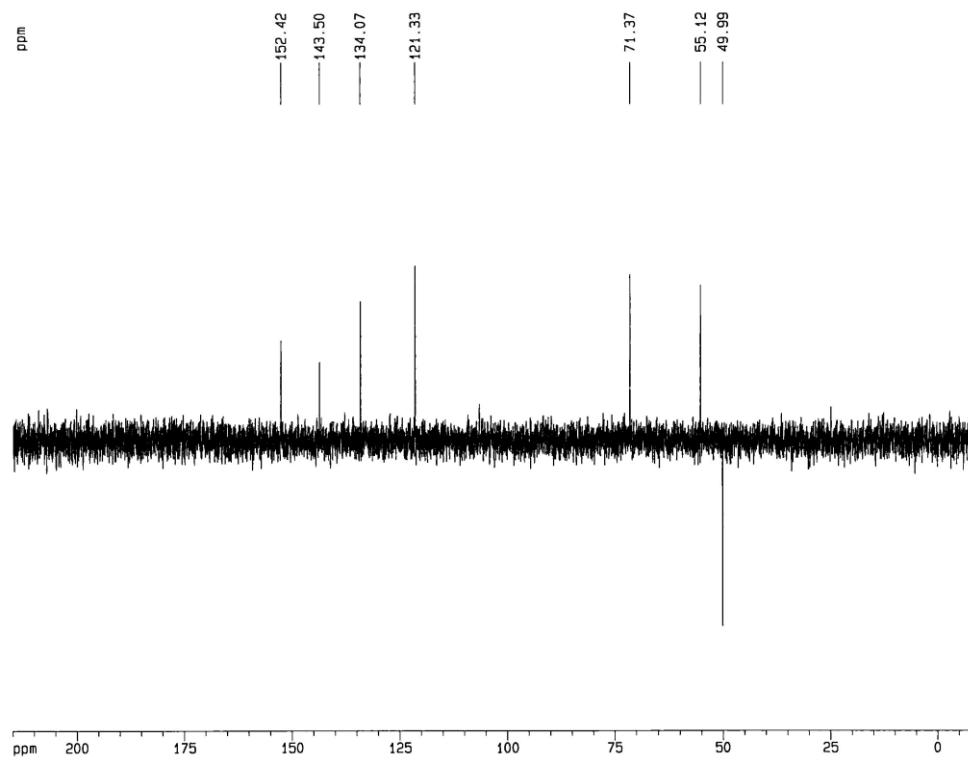
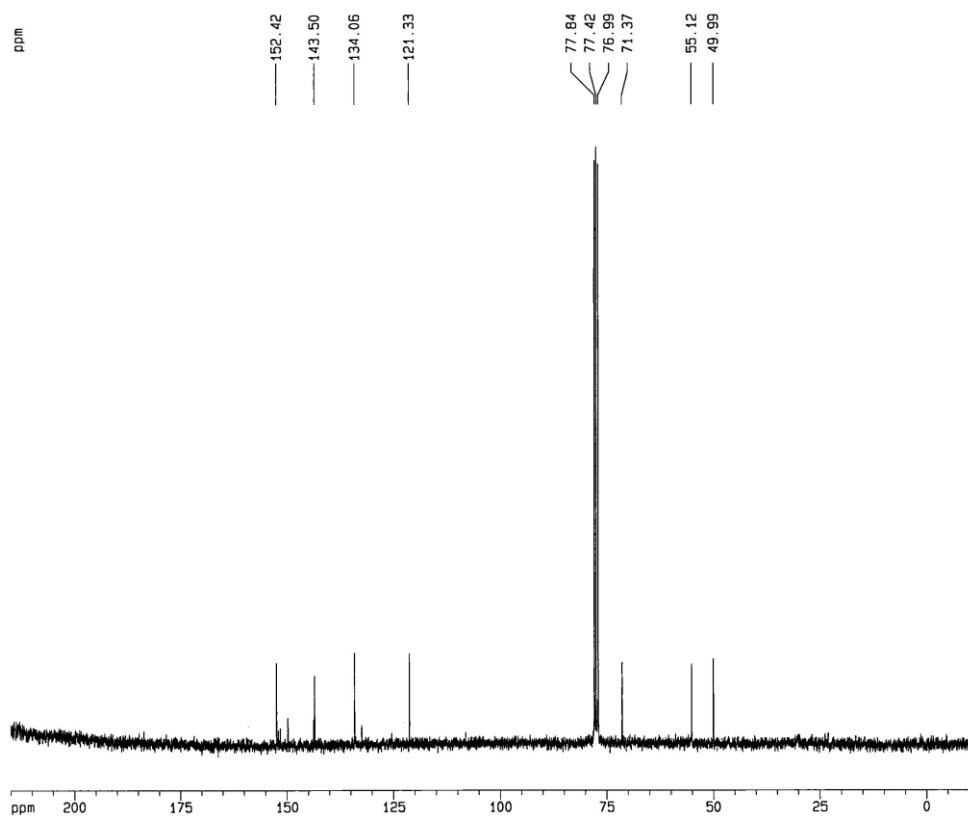
Química: Parte experimental



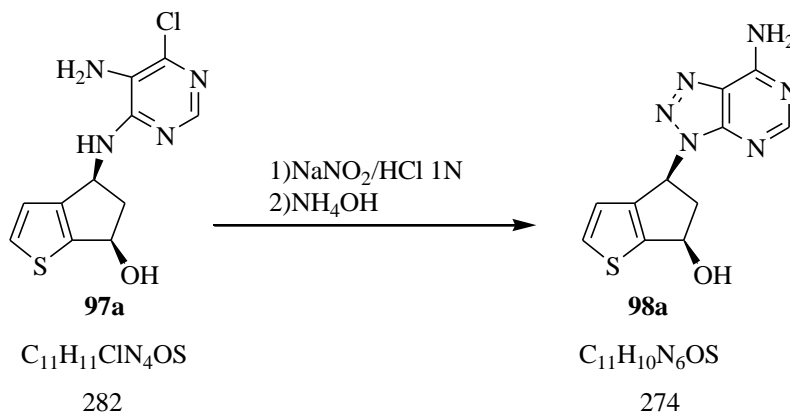
Compuesto (±)-116b.



Química: Parte experimental



4.7.3. (±)-*cis*-4-(7-Amino-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-6-ol (**98a**).



Sobre una disolución de **97a** (0,10 g; 0,35 mmol) en HCl 1N (8,5 mL) enfriada mediante un baño de hielo-sal (~ -5°C), se añadió una disolución de NaNO₂ (64 mg; 0,92 mmol) en H₂O (8,5 mL) a la velocidad precisa para que la temperatura de la reacción no superase los 0°C. A continuación la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a esa temperatura, se le añadió NH₄OH (8,5 mL) y posteriormente se calentó a reflujo durante 16 h. El agua se eliminó a sequedad y quedó un residuo amarillo (0,55 g), que se purificó por CC utilizando como soporte gel de sílice (15 g) y como eluyentes CH₂Cl₂/MeOH 45/1 y finalmente 35/1. De las fracciones 46 a la 56, tras eliminar los disolventes a vacío, se obtuvo un sólido beis (27 mg; 28%) que fue caracterizado como **98a** por sus datos espectroscópicos. Asimismo, de las fracciones 110 a la 141 se obtuvo otro sólido beis (15 mg) que fue identificado como el isómero *trans*-**98b**.

Compuesto (±)-98a: Sólido beis, p. f. 227-230°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3425, 3310, 3180, 2923, 1653, 1607, 1574, 1332, 1266.

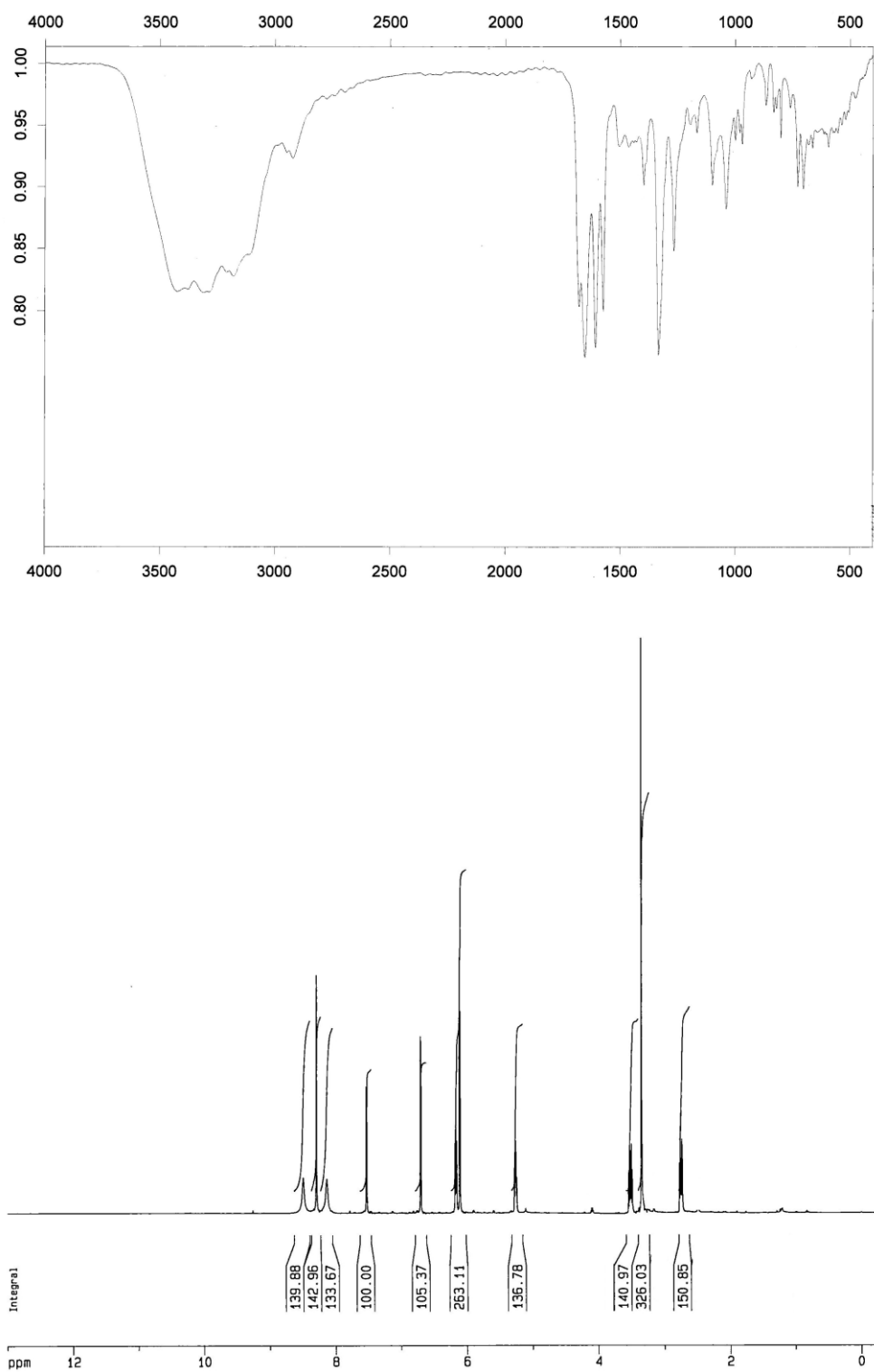
EM (BAR), *m/z* (%): 275 [5, (M+1)⁺]; 274 (2, M⁺); 273 [6, (M-1)⁺]; 263 (15), 257 [4, (M⁺-OH)]; 256 [1, (M⁺-H₂O)]; 233 (10); 231 (71); 197 (11); 156 (12); 155 (38); 154 (99); 139 [11, (M⁺-C₄H₃N₆)]; 137 (100); 109 (22).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,49 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NHH); 8,29 (s, 1H, 5-H_{triazolopirimidina}); 8,13 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NHH); 7,52 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 6,70 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 3-H); 6,16 (dd, 1H, *J* = 8,0; 5,5 Hz, 4-H); 6,10 (d, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 7,3 Hz, OH); 5,26 (td, 1H, *J* = 6,9; 4,8 Hz; 6-H); 3,51 (dt, 1H, *J* = 13,7; 6,8 Hz, 5-H); 2,75 (dt, 1H, *J* = 13,6; 5,2 Hz, 5-H).

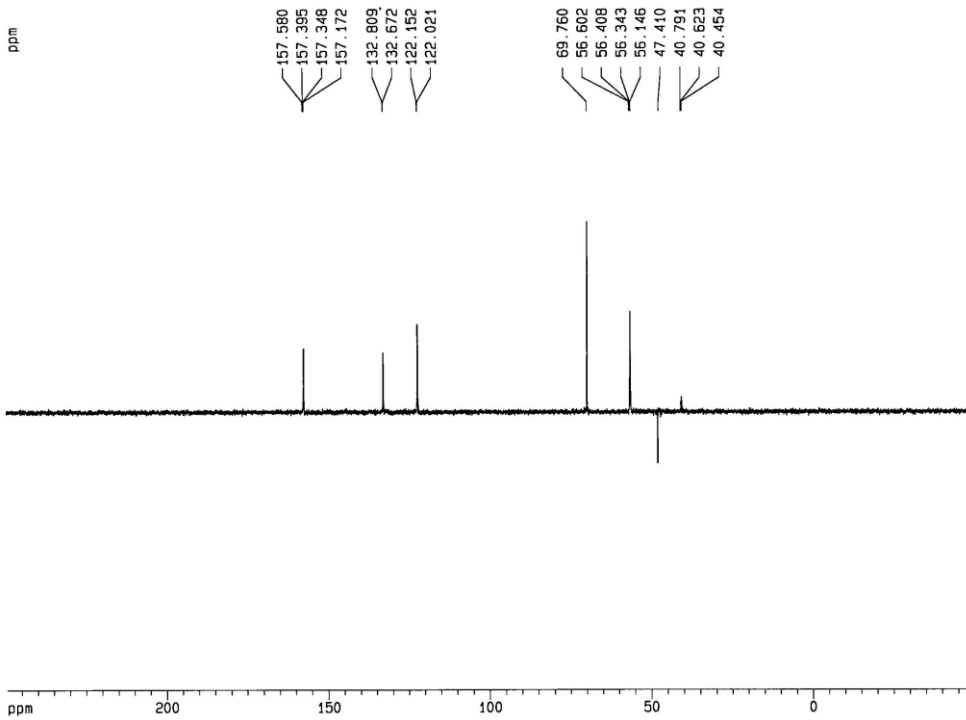
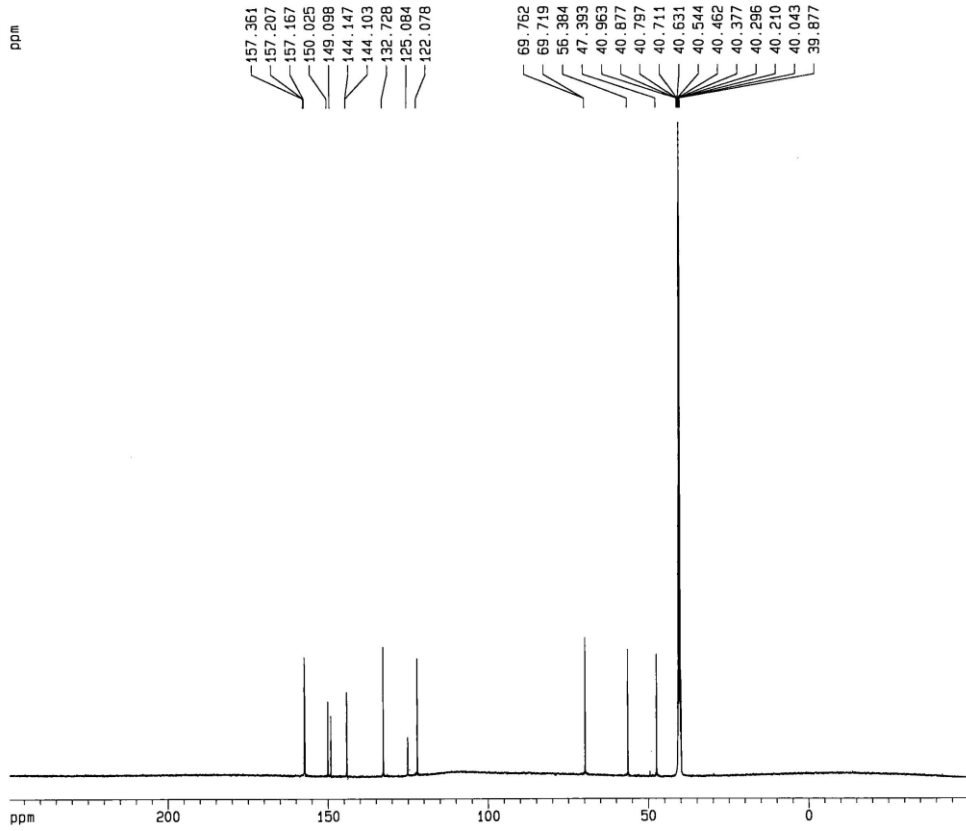
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 157,28 (C5_{triazolopirimidina}); 157,17 (C7_{triazolopirimidina}); 150,02 (C3a_{triazolopirimidina}); 149,10 (C6a); 144,12 (C3a); 132,73 (C2); 125,08 (C7a_{triazolopirimidina}); 122,08 (C3); 69,76 (C6); 56,38 (C4); 47,39 (C5).

Microanálisis. Calculado para C₁₁H₁₀N₆OS (274,06): C, 48,17; H, 3,67; N, 30,64; O, 5,83; S, 11,69. Encontrado: C, 48,09; H, 3,72; N, 30,50; O, 5,94; S, 11,75.

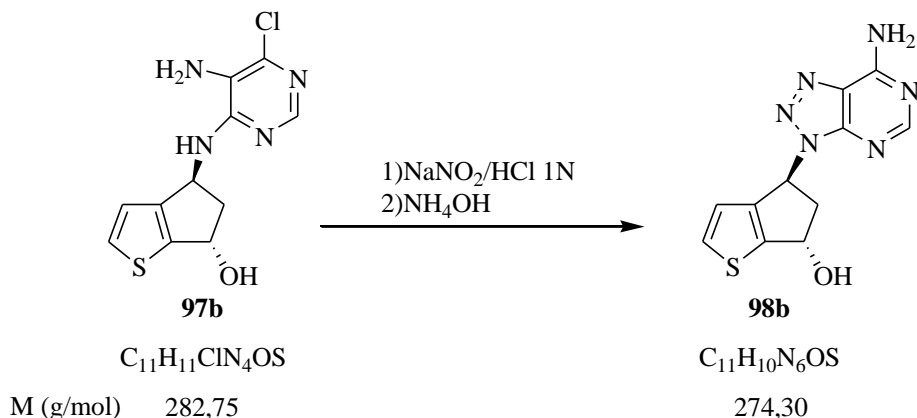
Compuesto (±)-98a.



Química: Parte experimental



4.7.4. (±)-trans-4-(7-Amino-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-6-ol (98b).



Sobre una disolución de **97b** (0,10 g; 0,35 mmol) en HCl 1N (8,5 mL) enfriada mediante un baño de hielo-sal (~ -5°C), se añadió una disolución de NaNO₂ (64 mg; 0,92 mmol) en H₂O (8,5 mL) a la velocidad precisa para que la temperatura de la reacción no superase los 0°C. A continuación la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a esa temperatura, se le añadió NH₄OH (8,5 mL) y posteriormente se calentó a reflujo durante 18 h. El agua se eliminó a sequedad y quedó un residuo amarillo (0,60 g), que se purificó por CC utilizando como soporte gel de sílice (15 g) y como eluyente CH₂Cl₂/MeOH 30/1. De las fracciones 66 a la 95, tras eliminar los disolventes a vacío, se obtuvo un sólido blanco (57 mg; 59%) que fue caracterizado como **98b** por sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-98b: Sólido blanco, p. f. 191-194°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3364, 3288, 3246, 3109, 2921, 1694, 1612, 1571, 1321, 1094, 1046.

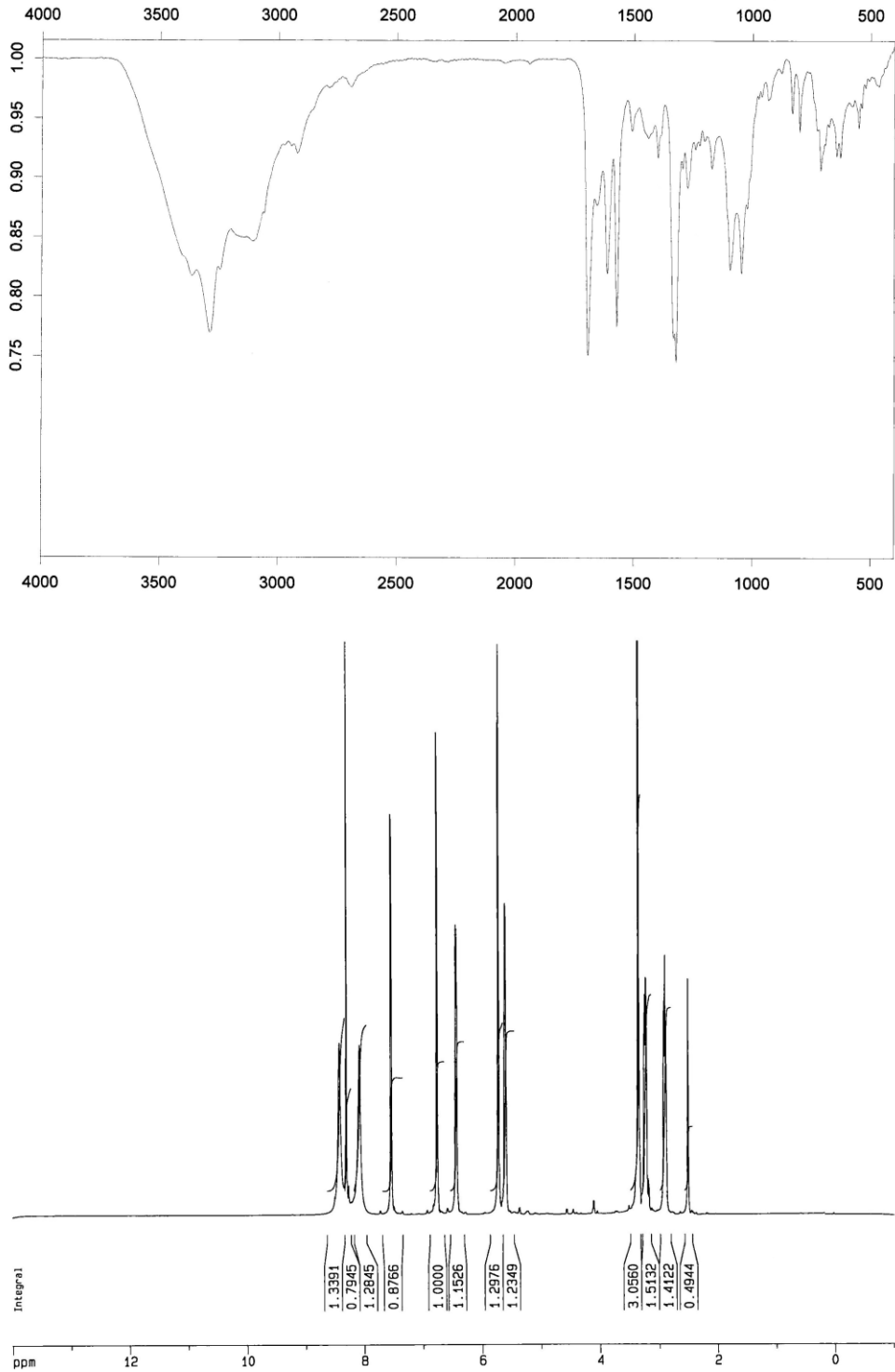
EM (FAB), m/z (%): 275 [29, (M+1)⁺]; 274 (2, M⁺); 273 [6, (M-1)⁺]; 263 (15), 257 [4, (M⁺-OH)]; 256 [1, (M⁺-H₂O)]; 231 (69); 213 (5); 197 (10); 156 (11); 155 (34); 154 (100); 139 [12, (M⁺-C₄H₃N₆)]; 137 (95); 109 (22).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,42 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NHH); 8,30 (s, 1H, 5-H_{triazolopirimidina}); 8,08 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NHH); 7,54 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 6,76 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 3-H); 6,44 (dd, 1H, *J* = 7,7; 2,9 Hz, 4-H); 5,72 (d, 1H, intercambia en D₂O, *J* = 6,3 Hz, OH); 5,61-5,60 (m, 1H, 6-H); 3,23 (ddd, 1H, *J* = 13,9; 6,5; 3,6 Hz, 5-H); 2,90 (ddd, 1H, *J* = 13,9; 8,0; 3,8 Hz, 5-H).

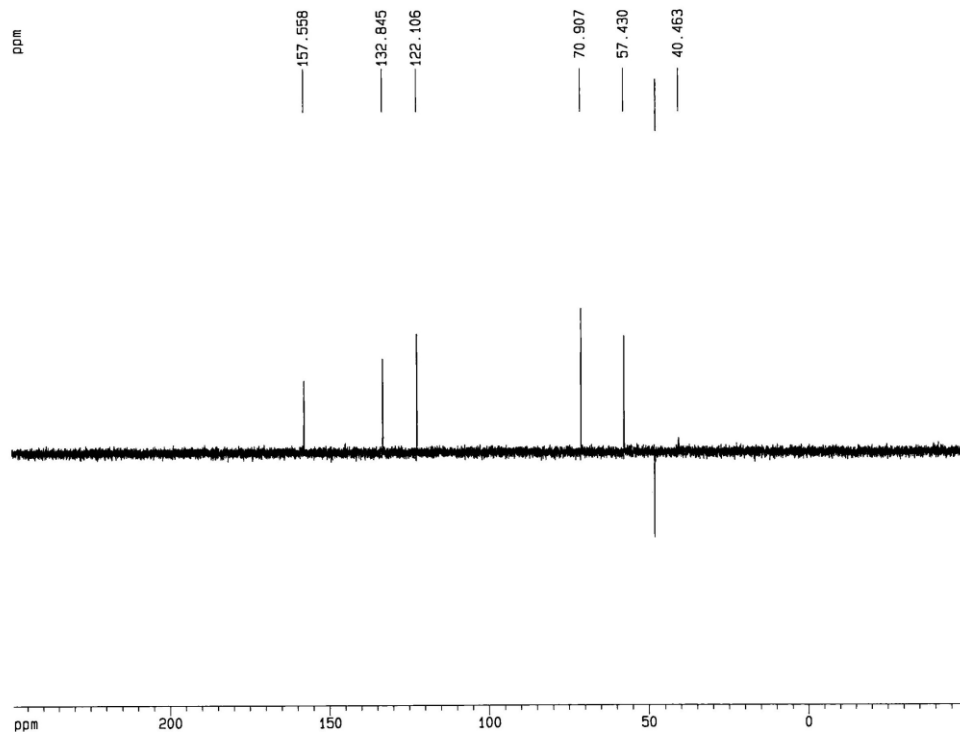
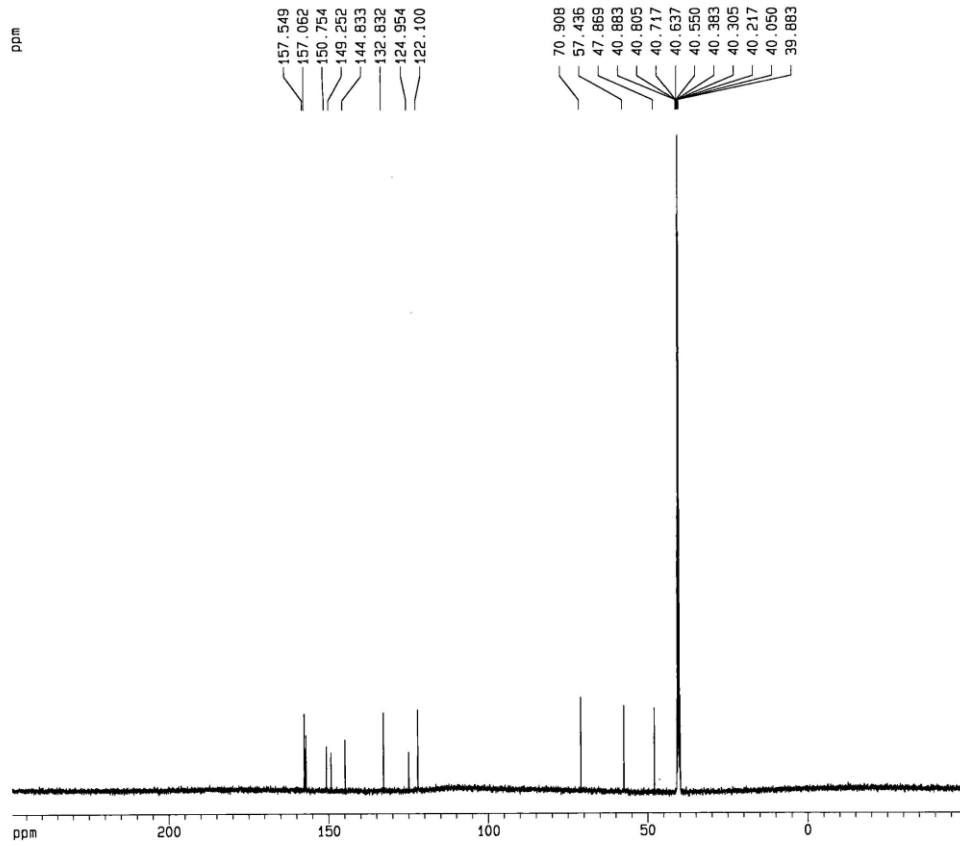
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) y DEPT δ (ppm): 157,55 (C5_{triazolopirimidina}); 157,06 (C7_{triazolopirimidina}); 150,75 (C3a_{triazolopirimidina}); 149,25 (C6a); 144,83 (C3a); 132,83 (C2); 124,95 (C7a_{triazolopirimidina}); 122,10 (C3); 70,91 (C6); 57,44 (C4); 47,87 (C5).

Microanálisis. Calculado para C₁₁H₁₀N₆OS (274,06): C, 48,17; H, 3,67; N, 30,64; O, 5,83; S, 11,69. Encontrado: C, 48,25; H, 3,77; N, 30,70; O, 5,63; S, 11,65.

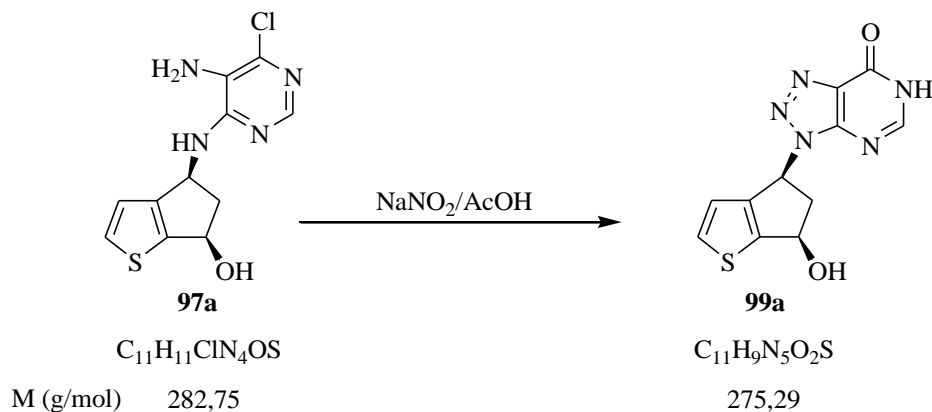
Compuesto (±)-98b.



Química: Parte experimental



4.7.5. (±)-6,7-Dihidro-3-[*cis*-6-hidroxi-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (**99a**).



Sobre una disolución de **97a** (0,13 g; 0,46 mmol) en AcOH (2,3 mL) y H₂O (2,3 mL), enfriada mediante un baño de hielo y sal, se adicionó gota a gota una disolución de NaNO₂ (42 mg; 0,61 mmol) en H₂O (1,4 mL). Transcurridos 10 minutos se retiró el baño y la suspensión resultante se abandonó a temperatura ambiente 15 h. Evaporados los disolventes bajo presión reducida se obtuvo un sólido amarillo (0,17 g), que se purificó por CC utilizando como soporte gel de sílice (10 g) y como eluyente CH₂Cl₂/MeOH 35/1, aislándose de las fracciones 18 a la 35 un sólido beis (58 mg; 46%) que fue identificado como **99a** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-99a: Sólido beis, p. f. 193-195°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3402, 3076, 2931, 2887, 1710, 1591, 1556, 1360, 1275, 1050.

EM (BAR), m/z (%): 276 [6, (M+1)⁺]; 275 (3, M⁺); 263 (15); 258 [2, (M⁺-OH)]; 257 [3, (M⁺-H₂O)]; 233 (10); 231 (71); 197 (12); 156 (11); 155 (37); 154 (97); 139 [16, (M⁺-C₄H₂N₅O)]; 138 (7); 137 (100); 109 (23); 105 (10).

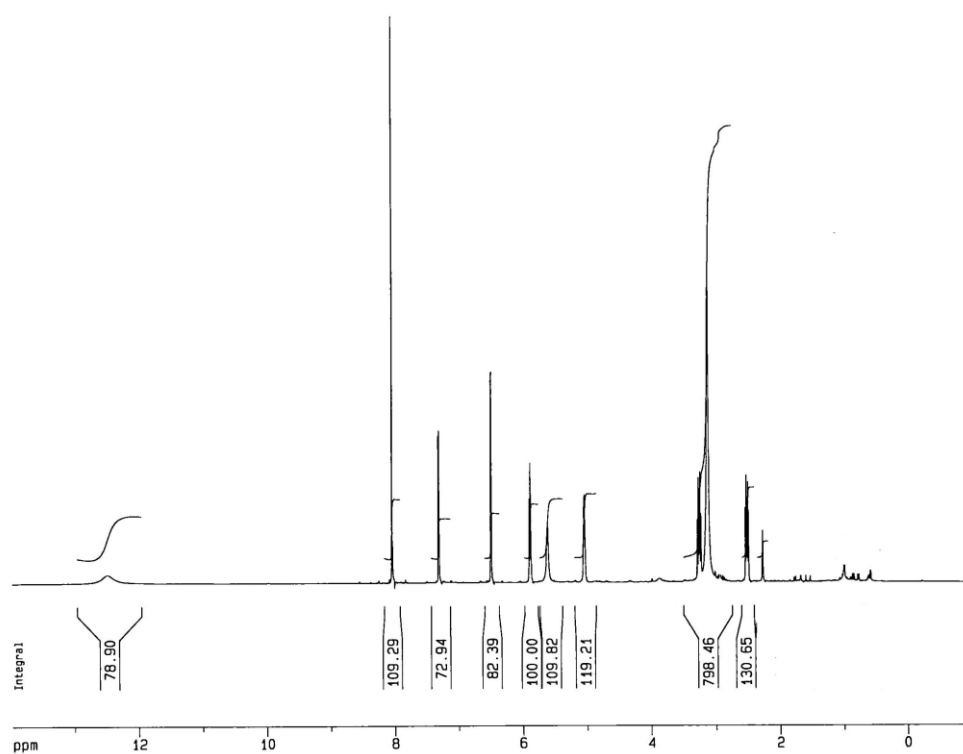
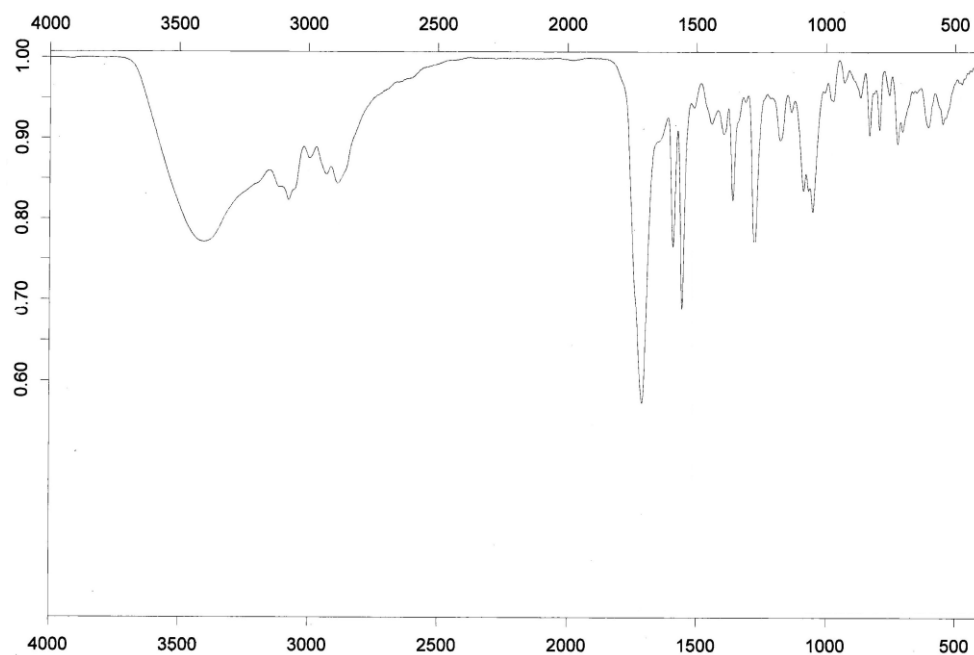
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,47 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NH); 8,04 (s, 1H, 5-H_{triazolopirimidina}); 7,31 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 6,49 (d, 1H,

$J = 4,9$ Hz, 3-H); 5,88 (t_{ap} , 1H, $J = 7,3$ Hz, 4-H); 5,61 (s.an., 1H, intercambia en D_2O , OH); 5,03-5,05 (m, 1H, 6-H); 3,26 (dt, 1H, $J = 13,4; 7,5$ Hz, 5-H); 2,51 (dt, 1H, $J = 13,4; 5,7$ Hz, 5-H).

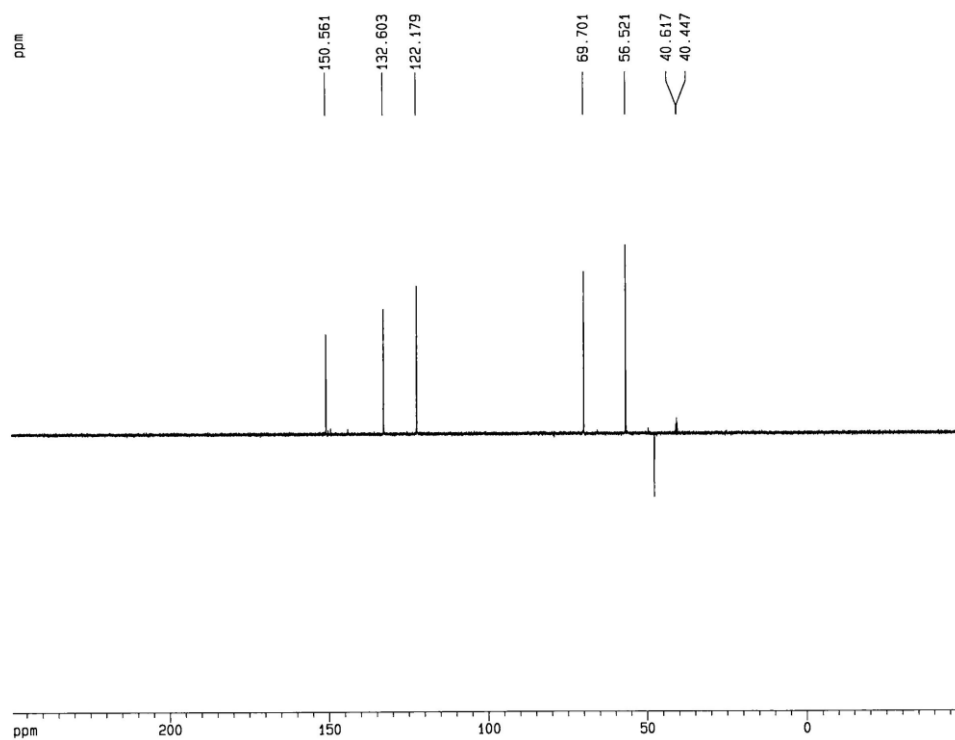
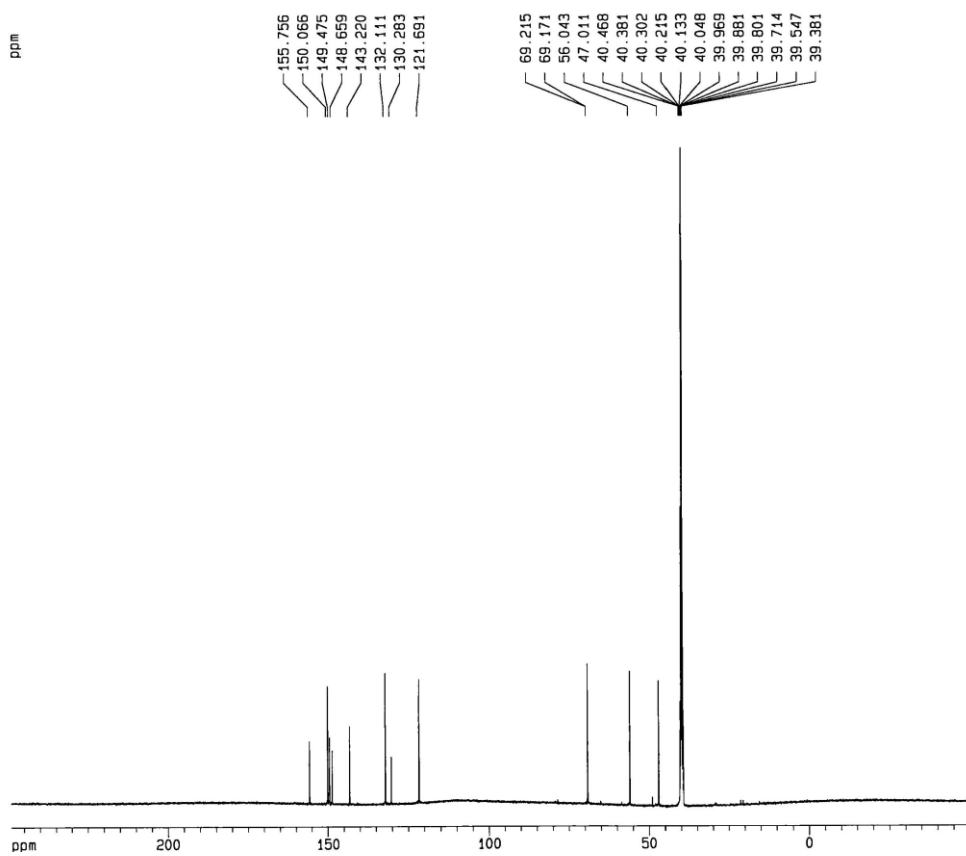
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 155,76 ($C7_{\text{triazolopirimidina}}$); 150,07 ($C5_{\text{triazolopirimidina}}$); 149,47 ($C3a_{\text{triazolopirimidina}}$); 148,66 ($C6a$); 143,22 ($C3a$); 132,11 (C2); 130,28 ($C7a_{\text{triazolopirimidina}}$); 121,69 (C3); 69,21 (C6); 56,04 (C4); 47,01 (C5).

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_9N_5O_2S$ (275,05): C, 47,99; H, 3,30; N, 25,44; O, 11,62; S, 11,65. Encontrado: C, 47,90; H, 3,27; N, 25,50; O, 11,60; S, 11,73.

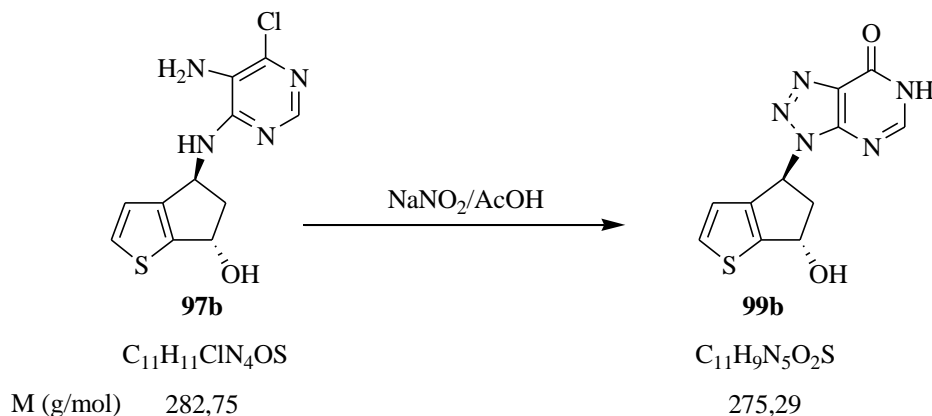
Compuesto (±)-99a.



Química: Parte experimental



4.7.6. (±)-6,7-Dihidro-3-[*trans*-6-hidroxi-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofen-4-il]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ona (99b).



Sobre una disolución de **97b** (0,15 g; 0,53 mmol) en AcOH (2,6 mL) y H₂O (2,6 mL), enfriada mediante un baño de hielo y sal, se adicionó gota a gota una disolución de NaNO₂ (49 mg; 0,71 mmol) en H₂O (1,4 mL). Transcurridos 10 minutos se retiró el baño y la suspensión resultante se abandonó a temperatura ambiente 16 h. Evaporados los disolventes bajo presión reducida se obtuvo un sólido amarillo (0,20 g), que se purificó por CC utilizando como soporte gel de sílice (10 g) y como eluyente CH₂Cl₂/MeOH 20/1, asilándose de las fracciones 15 a la 30 un sólido beis (69 mg; 47%) que fue identificado como **99b** en base a sus datos espectroscópicos.

Compuesto (±)-99b: Sólido beis, p. f. 221-224°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3358, 3053, 2998, 2884, 1748, 1707, 1586, 1560, 1360, 1286, 1028.

EM (BAR), m/z (%): 276 [1, (M+1)⁺]; 275 (2, M⁺); 263 (14); 257 [3, (M⁺-H₂O)]; 233 (10); 232 (6); 231 (69); 197 (12); 156 (11); 155 (37); 154 (99); 139 [11, (M⁺-C₄H₂N₅O)]; 138 (6); 137 (100); 109 (23); 105 (10).

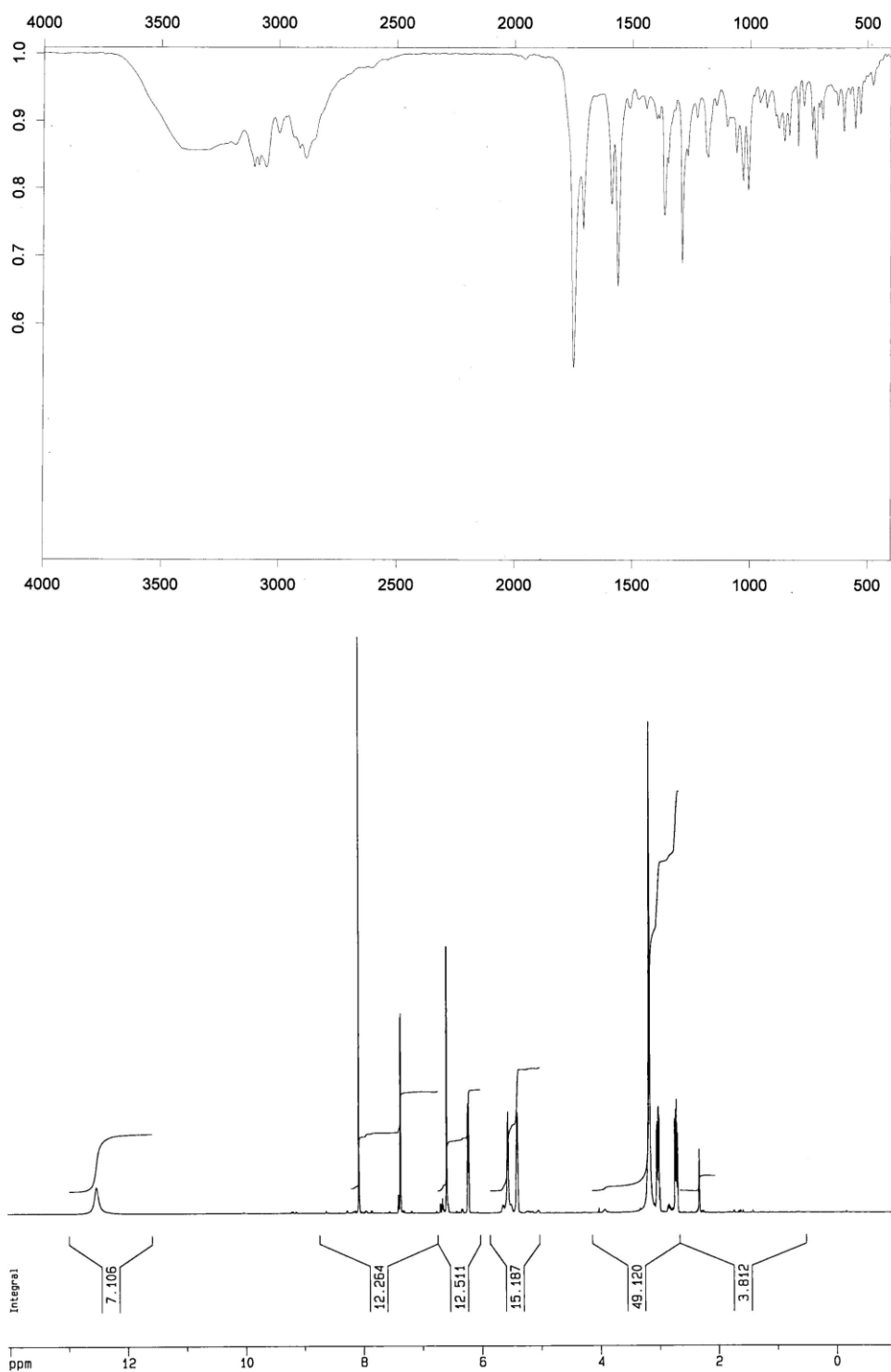
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,53 (s.an., 1H, intercambia en D₂O, NH); 8,08 (s, 1H, 5-H_{triazolopirimidina}); 7,37 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 2-H); 6,60 (d, 1H,

$J = 4,9$ Hz, 3-H); 6,23 (dd, 1H, $J = 7,8; 3,7$ Hz, 4-H); 5,57-5,56 (m, 1H, 6-H); 5,40 (d, 1H, intercambia en D_2O , $J = 3,7$ Hz, OH); 3,03 (ddd, 1H, $J = 14,0; 6,7; 3,4$ Hz, 5-H); 2,72 (ddd, 1H, $J = 14,0; 8,1; 4,0$ Hz, 5-H).

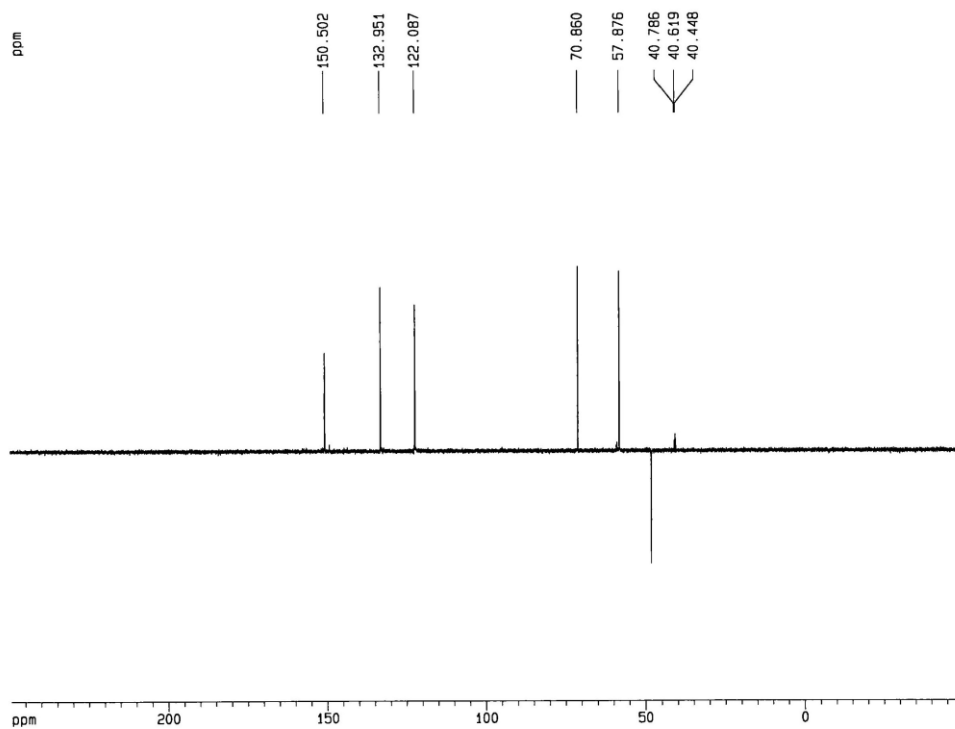
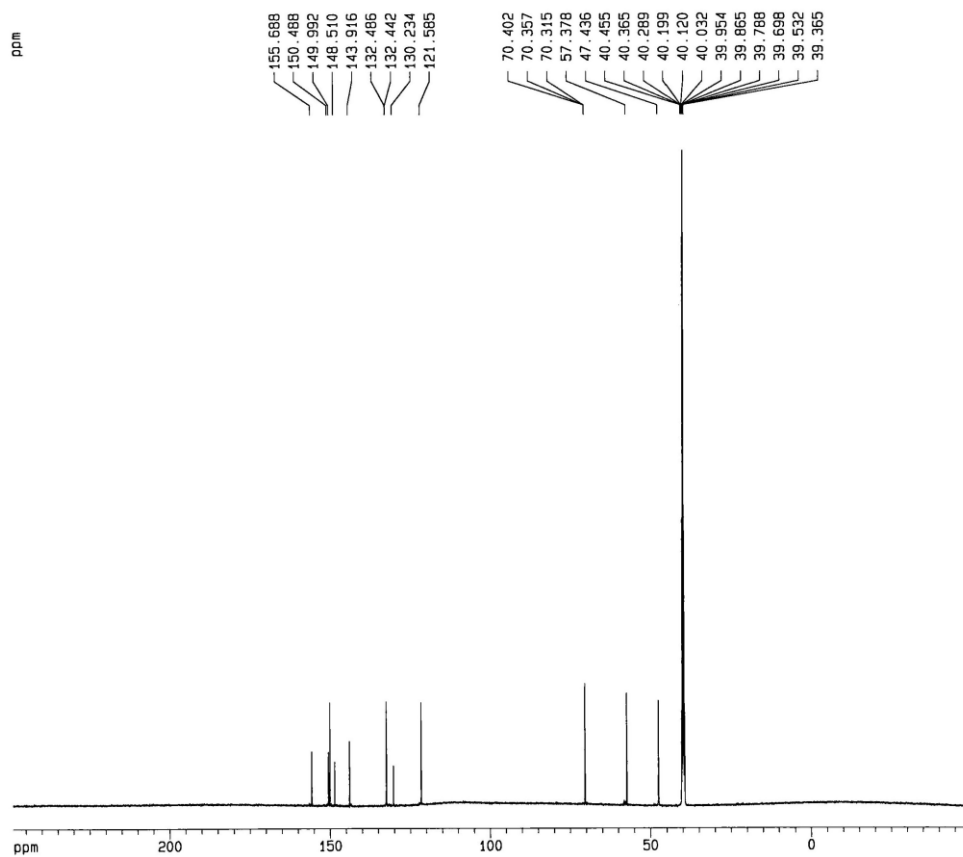
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) y DEPT δ (ppm): 155,69 ($C7_{\text{triazolopirimidina}}$); 150,49 ($C5_{\text{triazolopirimidina}}$); 149,99 ($C3a_{\text{triazolopirimidina}}$); 148,51 ($C6a$); 143,92 ($C3a$); 132,46 (C2); 130,23 ($C7a_{\text{triazolopirimidina}}$); 121,58 (C3); 70,36 (C6); 57,38 (C4); 47,44 (C5).

Microanálisis. Calculado para $C_{11}H_9N_5O_2S$ (275,05): C, 47,99; H, 3,30; N, 25,44; O, 11,62; S, 11,65. Encontrado: C, 48,12; H, 3,28; N, 25,37; O, 11,53; S, 11,70.

Compuesto (±)-99b.



Química: Parte experimental



5. ENSAYOS BIOLÓGICOS.

5. ENSAYOS BIOLÓGICOS.

Los ensayos farmacológicos necesarios para determinar la actividad biológica de los diferentes análogos carbanucleosídicos preparados fueron realizados en el Rega Institute de la Universidad de Lovaina (Bélgica), por el equipo del Prof. Dr. Erik De Clercq.

Se determinó la actividad biológica (antiviral y citostática) de varios de los compuestos descritos en esta memoria frente a diversos virus ADN y ARN, así como la citotoxicidad de todos ellos para diversas líneas celulares hospedadoras mediante protocolos normalizados.^{287,288} Se utilizaron los siguientes fármacos estándar de actividad antiviral conocida, que fueron ensayados en paralelo con los nuevos compuestos: ganciclovir, cidofovir, aciclovir, brivudina, (S)-DHPA y ribavirina. Los resultados biológicos se reflejan en las tablas 7-12.

Se evaluó la actividad antiviral y la citotoxicidad de los compuestos **66a-b**, **67a-b**, **68a-b**, **69a-b** y **70a-b**, siempre como mezclas racémicas, de la serie de los carbanucleósidos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno, frente a una amplia variedad de virus y/o cepas virales: virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1 cepas KOS y TK⁻ / KOS / ACV^f), virus herpes simplex tipo 2 (VHS-2 cepa G), virus vaccinia y virus estomatitis vesicular en cultivos de células embrionarias de pulmón humano (HEL); virus estomatitis vesicular, virus respiratorio sincitial y virus coxsackie B4 en cultivos de células epiteliales humanas (HeLa); virus parainfluenza 3, reovirus-1, virus Sindbis, Coxsackie B4 y virus Punta Toro en cultivos de células renales de mono verde africano (Vero). Estas actividades se compararon con las de aciclovir (ACV), ganciclovir (GCV), brivudina (BVDU), (S)-9-(2,3-dihidroxipropil)adenina ((S)-DPHA) y ribavirina y los compuestos se adicionaron siempre previamente a la administración del virus. (Tablas 7, 8 y 9).

²⁸⁷ (a) De Clercq, E.; Holý, A.; Rosenberg, I.; Sakuma, T.; Maudgal, P. C. *Nature* 1986, **323**, 464. (b) Balzarini, J.; Naesens, L.; Slachmuylders, J.; Niphuis, H.; Rosenberg, I.; Holý, A.; Schellekens, H.; De Clercq, E. *AIDS* **1991**, *5*, 21.

²⁸⁸ De Clercq, E. en "In vitro and ex vivo test systems to rationalize drug design and delivery", Crommelin, D.; Couvreur, P.; Duchême, P., eds. Editions de Santé, París, Francia, **1994**, p. 108-125 y referencias allí citadas.

Estos compuestos también fueron ensayados frente las cepas AD-169 y Davis de citomegalovirus (CMV) y frente a virus de la varicela zoster (VVZ, cepas OKA/TK⁺, timidinoquinasa positivo y 07/1/TK⁻, timidinoquinasa deficiente) en cultivos de células embrionarias de pulmón humano (HEL). Sus actividades fueron comparadas con las de ganciclovir (GCV) y cidofovir para CMV, y con las del ACV y BVDU en el caso de VVZ. (Tablas 10 y 11).

Con respecto a la actividad citostática, fue ensayada la actividad inhibitoria de los compuestos indicados sobre la proliferación de células de leucemia murina (L1210/0) y de linfocitos T humanos (Molt4/C8, CEM/0) (Tabla 12).

La actividad antivírica se expresa como CI₅₀ (concentración inhibitoria 50) o concentración inhibitoria mínima (µg/mL) requerida para reducir en un 50% la citopatogenicidad inducida por el virus, o como CE₅₀ (concentración efectiva 50), que se define como la concentración efectiva requerida para reducir la formación de placas virales en un 50%. La citotoxicidad o concentración citostática se expresa como CC₅₀, concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento celular normal en un 50% en relación al número de células en controles sin tratar, o como concentración citotóxica mínima (CCM), concentración del compuesto que causa una alteración microscópicamente detectable de la morfología de las células en los cultivos expuestos a los compuestos.

A concentraciones subcitotóxicas los nuevos compuestos ensayados como antivirales generalmente son inactivos o presentan escasa actividad. Sin embargo, es destacable que en ensayos en los que se usaron como células hospedadoras cultivos de célula de pulmón embrionario humano (HEL), la mayor actividad biológica la presentó el compuesto **66a** con una CE₅₀ de 16 µg/mL frente a VVZ (cepa OKA/TK⁺) y los compuestos **70a** y **70b** presentaron una EC₅₀ de 24 µg/mL (ocho veces por debajo de su CCM) frente a virus vaccinia. Menor actividad presentaron los compuestos **66a**, **68a** y **70b** (CE₅₀ = 40 µg/mL) frente a VHS (cinco veces por debajo de su CCM). Es destacable el alto poder inhibitorio que ejercen los compuestos **66a** y **66b** sobre el crecimiento celular: CC₅₀ de 9 y 1 µg/mL respectivamente. (Tablas 7, 10 y 11).

En los ensayos sobre cultivos de células renales de mono verde africano (vero), la mayor actividad la presentaron los compuestos **66b**, **70a** y **70b** frente a virus Coxsackie B4 (**66b**) y virus Punta Toro (**66b**, **70a** y **70b**) con CE_{50} de 8 $\mu\text{g/mL}$, cinco veces por debajo de su CCM. Menor actividad presentó **66a** frente a virus Coxsackie B4 y virus Punta Toro y **70b** frente a virus Sindbis (CE_{50} de 40 $\mu\text{g/mL}$) (Tabla 9).

Con respecto a la actividad citostática, el compuesto **66b** fue el que presentó mayor actividad ($CI_{50} = 8 \mu\text{g/mL}$ para Molt 4/C8), **70a** y **70b** presentaron actividad moderada frente a esta línea celular (16 y 13 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente). Frente a la línea celular CEM/0, los compuestos **66b** y **70b** presentaron actividad moderada (CI_{50} : 13 y 14 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente). Todos los compuestos ensayados frente a células de leucemia murina (L1210/0) presentaron una CI_{50} superior a 20 $\mu\text{g/mL}$ (Tabla 12).

Ensayos biológicos

Tabla 7. Actividad antiviral* y citotoxicidad de los compuestos ensayados en cultivos de células del pulmón embrionario humano (HEL).**

Compuesto	Citotoxicidad CCM (µg/mL)	Virus (Cepa) (CIM ₅₀) (µg/mL)				
		VHS-1 (KOS)	VHS-2 (G)	Virus Vaccinia	Virus Estomatitis Vesicular	VHS-1 (TK ^r KOS ACV ^r)
66a	200	40	>40	40	>40	>40
66b	40	>8	>8	>8	>8	>8
67a	>200	>200	200	120	>200	>200
67b	200	>40	>40	>40	>40	>40
68a	200	>40	40	>40	>40	>40
68b	>200	>200	200	200	>200	>200
69a	200	>40	>40	>40	>40	>40
69b	>200	120	120	120	>200	120
70a	200	>40	>40	24	>40	>40
70b	200	>40	40	24	>40	40
BVDU^a	>200	0,04	8	4,6	>200	>200
Ribavirina	>200	>200	>200	68	89	>200
ACV^b	>200	0,12	0,064	>200	>200	40
DHPG^c	>100	0,032	0,032	>100	>100	4

*CIM₅₀: Concentración inhibitoria mínima 50 (µg/mL), o concentración requerida para reducir la citopatogenia inducida por el virus al 50%.

**CCM: Concentración citotóxica mínima (µg/mL), o concentración mínima requerida para causar una alteración microscópicamente detectable en la morfología celular.

^aBrivudina. ^bAciclovir. ^cGanciclovir.

Tabla 8. Actividad antiviral* y citotoxicidad de los compuestos ensayados en cultivos de células epiteliales humanas (HeLa).**

Compuesto	Citotoxicidad CCM (µg/mL)	Virus (Cepa) (CIM ₅₀) (µg/mL)		
		Virus Estomatitis Vesicular	Virus Coxsackie B ₄	Virus Respiratorio sincitial
66a	200	>40	>40	>40
66b	200	>40	>40	>40
67a	200	>40	>40	>40
67b	200	>40	>40	40
68a	200	>40	>40	>40
68b	>200	>200	>200	>200
69a	>200	>200	>200	>200
69b	200	>40	>40	>40
70a	200	>40	>40	>40
70b	40	>8	>8	>8
BVDU^a	>200	>200	>200	>200
(S)-DHPA^b	>200	200	>200	>200
Ribavirina	>200	23	200	4,7

*CIM₅₀: Concentración inhibitoria mínima 50 (µg/mL), o concentración requerida para reducir al 50% la citopatogenia inducida por el virus.

**CCM: Concentración citotóxica mínima (µg/mL), o concentración mínima requerida para causar una alteración microscópicamente detectable en la morfología celular.

^aBrivudina. ^b(S)-9-(2,3-dihidroxiopropil)adenina.

Tabla 9. Actividad antiviral* y citotoxicidad de los compuestos ensayados en cultivos de células renales de mono verde africano (Vero).**

Compuesto	Citotoxicidad CCM (µg/mL)	Virus (Cepa) (CIM ₅₀) (µg/mL)				
		Virus Parainfluenza -3	Reovirus -1	Virus Sindvis	Virus Coxsackie B ₄	Virus Punta Toro
66a	200	>40	>40	>40	40	40
66b	40	>8	>8	>8	8	8
67a	>200	>200	>200	200	>200	>200
67b	>200	>200	>200	>200	>200	>200
68a	>200	>200	>200	200	>200	>200
68b	>200	>200	>200	>200	200	>200
69a	>200	>200	>200	>200	>200	200
69b	200	>40	>40	>40	>40	>40
70a	40	>8	>8	>8	>8	8
70b	40	>8	>8	40	>8	8
BVDU^a	>200	>200	>200	>200	>200	>200
(S)-DHPA^b	>200	40	200	200	>200	>200
Ribavirina	>200	120	120	>200	>200	24

*CIM₅₀: Concentración inhibitoria mínima 50 (µg/mL), o concentración requerida para reducir la citopatogenia inducida por el virus al 50%.

**CCM: Concentración citotóxica mínima (µg/mL), o concentración mínima requerida para causar una alteración microscópicamente detectable en la morfología celular.

^aBrivudina. ^b(S)-9-(2,3-dihidroxiopropil)adenina.

Tabla 10. Actividad antiviral* frente a virus varicela zoster (VVZ) y citotoxicidad de los compuestos ensayados en cultivos de células del pulmón embrionario humano (HEL).**

Compuesto	Actividad antiviral (CE ₅₀ , µg/mL)		Citotoxicidad (µg/mL)	
	VVZ TK ⁺ (OKA)	VVZ TK ⁻ (07/1)	Morfología Celular (CCM)	Crecimiento Celular (CC ₅₀)
66a	16,4	40	>100	9,9
66b	>20	>20	100	1,3
67a	>100	>100	>100	>100
67b	>100	>100	>100	>100
68a	>100	>100	>100	>100
68b	67	69	>100	>100
69a	>100	>100	>100	>100
69b	>100	>100	>100	>100
70a	>4	>4	20	13
70b	>4	>20	≥20	13
ACV^a	0,33	8,9	>400	185
BVDU^b	0,0087	137	>400	88

*CE₅₀: Concentración efectiva 50 (µg/mL), o concentración requerida para reducir al 50% la formación de placas virales. La dotación inicial fue de 20 unidades de formación de placas (UFP).

**CCM: Concentración citotóxica mínima (µg/mL), o concentración mínima requerida para causar una alteración microscópicamente detectable de la morfología celular. CC₅₀: Cocentración citotóxica 50, o concentración requerida para reducir al 50% el crecimiento celular.

^aAciclovir. ^bBrivudina.

Tabla 11. Actividad antiviral* frente a citomegalovirus (CMV) y citotoxicidad de los compuestos ensayados en cultivos de células del pulmón embrionario humano (HEL).**

Compuesto	Actividad antiviral (CE ₅₀ , µg/mL)		Citotoxicidad (µg/mL)	
	CMV (AD-169)	CMV (DAVIS)	Morfología Celular (CCM)	Crecimiento Celular (CC ₅₀)
66a	>20	N.D.	100	9,9
66b	>20	N.D.	≥20	1,3
67a	>100	N.D.	>100	>100
67b	>100	N.D.	>100	>100
68a	>100	N.D.	>100	>100
68b	>100	N.D.	>100	>100
69a	>100	N.D.	>100	>100
69b	100	N.D.	>100	>100
70a	>4	N.D.	≥4	13
70b	>4	N.D.	≥4	13
DHPG^a	0,29	N.D.	>400	53
Cidofovir	0,064	N.D.	≥400	51

*CE₅₀: Concentración efectiva 50 (µg/mL), o concentración requerida para reducir al 50% la formación de placas virales. La dotación inicial fue de 100 unidades de formación de placas (UFP).

**CCM: Concentración citotóxica mínima (µg/mL), o concentración mínima requerida para causar una alteración microscópicamente detectable de la morfología celular. CC₅₀: Cocentración citotóxica 50, o concentración requerida para reducir al 50% el crecimiento celular.

^aGanciclovir.

Tabla 12. Concentración inhibitoria* de los compuestos ensayados sobre la proliferación de células de leucemia murina (L1210/0) y de linfocitos T humanos (Molt4/C8 y CEM/0).

Compuesto	Linea Celular (CI ₅₀ , µg/mL)		
	L1210/0	Molt4/C8	CEM/0
66a	45±1	18±1	22±5
66b	22±0	8,6±1,5	13±6
67a	140±29	132±12	120±29
67b	115±11	126±6	118±19
68a	154±15	90±4	104±17
68b	100±6	80±7	94±0
69a	114±24	90±12	96±12
69b	106±9	86±0	75±8
70a	77±2	16±1	19±1
70b	59±11	13±0	14±1

*CI₅₀:Concentración inhibitoria 50 (µg/mL), o concentración requerida para inhibir la proliferación celular al 50% durante la fase inicial de crecimiento.

6. CONCLUSIONES.

1. Se ha puesto a punto una ruta sintética para la preparación del ácido (\pm)-4-oxo-5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-6-carboxílico (**60**), intermedio clave en la síntesis de los aminoalcoholes **54a** y **54b** con un rendimiento global del 52%.

El ácido **60** se obtuvo por ciclación intramolecular del anhídrido **59** con AlCl_3 , al cual se accede por reacción inicial de Knoevenagel entre tiofeno-2-carbaldehído y malonato de dietilo, adición de KCN al compuesto α,β -insaturado **56**, hidrólisis, descarboxilación y deshidratación en CH_3COCl del diácido **58** formado. (Es de resaltar que a partir del anhídrido **59** cuando se utilizó SnCl_4 como catalizador de ciclación, solamente se obtuvo el diácido **58** producto de la hidrólisis de **59**, y cuando se intentó la reacción con PPA o con PPSE a partir del diácido **58** se aisló el producto de ciclación **60** con bajo rendimiento, recuperando el material de partida sin reaccionar en ambos casos).

2. El hidroxiiiminoéster **62** es el precursor que por reducción rindió los aminoalcoholes finales **54**. Éste se obtiene por esterificación (MeOH/TsOH) y posterior tratamiento con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ del cetoácido **60**, con buen rendimiento.

3. Cuando se sometió a **62** a reducción con AlH_3 en THF a reflujo se obtuvo la mezcla de aminoalcoholes **54a/54b** [proporción 1/1, ($^1\text{H-RMN}$)], rdto.: 55%.

Previamente se había realizado la reducción con LiAlH_4 , y según las condiciones de reacción utilizadas, se obtuvieron los productos de reducción parcial (**103**) o de transposición de Beckman y reducción posterior (**102**).

4. Se abordó la separación de los isómeros *cis/trans* en distintos puntos de la ruta sintética. Sólo se consiguió la separación cromatográfica de los derivados monoacetilados **64**. Éstos se obtienen por hidrólisis básica selectiva ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$) de los derivados diacetilados **63**, y los aminoalcoholes finales **54** por hidrólisis ácida ($\text{HCl } 2\text{N}/\text{MeOH}$) de **64** con buen rendimiento.

5. Por otro lado, se puso a punto una ruta sintética para la preparación de los aminoalcoholes **55**, precursores de la serie 5'-*nor*-carbanucleósidos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno. La oxotrifluoroacetamida **95**, intermedio clave, se obtuvo al hacer reaccionar el tiofeno-3-carbaldehído con acetato amónico y ácido malónico y posterior ciclación del β -aminoácido obtenido **94** con ácido y anhídrido

trifluoroacético. Sin embargo, cuando se intentó la síntesis del intermedio **75**, precursor de los aminoalcoholes **74** (isómeros de posición de los anteriores), aunque se obtuvo sin dificultad el β -aminoácido **76** nunca ocurrió la reacción de ciclación en posición 3 del anillo de tiofeno, aislando únicamente el material de partida trifluoroacetilado **109** (resultados negativos también se observaron al utilizar como material de partida tanto el ácido 3-(2-tienil)propanoico como con su cloruro de ácido).

6. Por tratamiento con $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ de la oxoamida **95** (proporción **95**/reactivo: 1/5) se obtuvo la mezcla de aminoalcoholes **55**, los cuales ha sido imposible su separación por cromatografía en columna, por lo que se realizó la reducción selectiva del grupo oxo y se hizo la separación en el hidroxiderivado. Se utilizó una proporción **95**/reactivo: 1/2, la reacción fue prácticamente instantánea y se identificaron los hidroxiderivados *cis* y *trans*-**96**, los cuales han sido eficientemente separados por cromatografía en columna. Los aminoalcoholes finales *cis* y *trans*-**55** se obtuvieron al tratar los isómeros **96** por separado con K_2CO_3 en MeOH , con rendimientos del 99% y 76% respectivamente.

7. Para la formación de los nucleósidos carbocíclicos purínicos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno se trató la mezcla de aminoalcoholes *cis* y *trans*-**54** con 5-amino-4,6-dicloropirimidina en *n*-BuOH. Los isómeros pirimidínicos **65a** y **65b** se separaron eficientemente por cromatografía flash y sobre cada uno de ellos por separado se construyó el anillo de imidazol al hacerlos reaccionar con ortoformiato de etilo en las condiciones habituales.

8. Los derivados 6-cloropurínicos **66a** y **66b** se funcionalizaron en posición 6 del anillo de purina por dos vías diferentes: a) tratamiento con el correspondiente nucleófilo (NH_4OH , NaOH , ${}^t\text{PrNH}_2$) que proporcionó los heterocarbanucleósidos púricos **67-69** y b) acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura con el ácido fenilborónico, en presencia de K_2CO_3 como base y tetrakis (trifenilfosfina) de paladio como catalizador, que permitió obtener los correspondientes 6-aril purinil heterocarbanucleósidos **70**.

9. La preparación de los análogos pirimidínicos derivados de ciclopenta[*b*]tiofeno se llevó a cabo mediante la construcción de la base pirimidínica sobre el grupo amino de la mezcla de aminoalcoholes **54**.

Para ello esta mezcla se hizo reaccionar con el isocianato de 3-etoxi-2-propenoilo (**107**) (previamente preparado) en DMF a temperatura ambiente. Nunca se obtuvieron los derivados de urea esperados **71**, sin embargo, si se obtuvo una mezcla de los carbamatos *cis* y *trans*-**108**, por reacción de los aminoalcoholes de partida con 2 moles de isocianato. La mezcla de isómeros **108** se separó eficientemente por cromatografía en columna. Por tratamiento de ambos isómeros por separado, tanto en medio ácido (H₂SO₄), como en medio básico (NH₄OH), se obtuvo el derivado pirimidínico **72a** a partir del isómero **108a** y la mezcla de isómeros *cis* y *trans*-**72** [en proporción 1/1 (¹H-RMN)] a partir del isómero **108b**, observando en este último caso epimerización en ambos medios de reacción.

10. Para la preparación de los análogos 5'-*nor*-carbanucleósidos púricos a partir de los aminoalcoholes **55**, se aplicaron inicialmente las condiciones habituales (2-amino-4,6-dicloropirimidina, Et₃N en *n*-BuOH a reflujo) obteniendo en este caso los derivados **115**, producto de la sustitución nucleófila de una molécula de disolvente sobre el grupo hidroxilo secundario de tipo bencílico. Resultados satisfactorios en la síntesis de los derivados diaminopirimidínicos **97** se alcanzaron utilizando dioxano como disolvente. Para formar el anillo de imidazol se hizo reaccionar **97a** en las condiciones habituales, en el bruto además de detectar los derivados purínicos **116a** y **116b** (se observó epimerización del material de partida) con bajo rendimiento (23%), también se aislaron e identificaron los derivados etoxilados en posición 6 del carbociclo (**117**).

11. Los análogos 5'-*nor*-carbanucleósidos 8-azapurínicos **98-99**, se obtuvieron al hacer reaccionar **97a** y **97b** por separado con NaNO₂ y NH₄OH (para derivados de 8-azaadenosina, **98**) y con ácido nitroso en H₂O y AcOH (para los derivados de 8-azahipoxantina, **99**) con rendimientos aceptables.

12. La estructura y configuración de los compuestos **63b**, **69b** y **115a** se estableció de manera independiente por análisis difractométrico de rayos X, lo que

confirmó las asignaciones estructurales realizadas a lo largo de las rutas sintéticas implicadas en su elaboración y procesos análogos.

13. Los nucleósidos carbocíclicos finales **66a-b**, **67a-b**, **68a-b**, **69a-b**, **70a-b**, **72**, **73**, **98a-b** y **99a-b**, siempre como mezclas racémicas, fueron sometidos a ensayos de actividad farmacológica frente a los siguientes virus y/o cepas: virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1 cepas KOS y TK^r / KOS / ACV^r), virus herpes simplex tipo 2 (VHS-2 cepa G), virus vaccinia, virus estomatitis vesicular, virus respiratorio sincitial, virus Coxackie B4, virus parainfluenza 3, reovirus-1, virus Sindbis, virus Punta Toro, virus de la varicela Zoster y citomegalovirus, así como ensayos de toxicidad sobre las células hospedadoras en los diversos cultivos celulares.

De los resultados obtenidos cabe mencionar la actividad sobre el virus Coxackie B4 de la cloropurina **66b** y sobre el virus Punta Toro de **66b** y sus 6-fenil purinil derivados **70a** y **70b** con una CE₅₀ de 8 µg/mL (cinco veces por debajo de su CCM). Alguna actividad también mostraron tanto la cloropurina **66a** frente a VVZ (CE₅₀: 16 µg/mL) como los 6-fenilderivados **70a** y **70b** frente a virus de la vacuna (CE₅₀: 24 µg/mL) (ocho veces por debajo de su CCM). Es destacable el alto poder inhibitorio sobre el crecimiento celular que ejercen los compuestos **66a** y **66b**: CC₅₀ de 9 y 1 µg/mL respectivamente.

14. También se ensayó el efecto inhibitorio de estos compuestos sobre la proliferación de las células de leucemia murina (L1210/0) y de linfocitos T humanos (Molt4/C8 y CEM/0). La cloropurina **66b** fue la que presentó mayor actividad (CI₅₀: 8 µg/mL para Molt4/C8), **70a** y **70b** presentaron actividad moderada frente a esta línea celular (CI₅₀: 16 y 13 µg/mL respectivamente). No se observaron diferencias significativas de actividad con respecto a los isómeros *cis* y *trans* de un mismo compuesto.