



00530

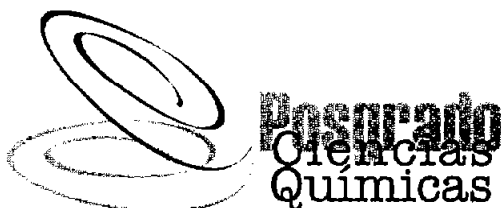
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**Síntesis química de la 2-aliloxi-6-amino-9-(2'-desoxi- $\beta$ -D-eritro-  
pentofuranosil)purina, intermediario de una unidad de construcción  
de oligonucleótidos.**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA  
Q. LETICIA MINOR VILLAR



TUTOR: DR. E. GUILLERMO DELGADO LAMAS 2005

m. 341039

El presente trabajo fue realizado en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Guillermo Delgado Lamas, con financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, apoyo otorgado al proyecto de investigación intitulado "Síntesis y Reconocimiento Molecular de Oligonucleótidos Modificados" con referencia 41223-Q.

## AGRADECIMIENTOS

*A la M. en C. María Isabel Chávez Uribe,  
Al M. en C. Blas Flores Pérez,  
Al Dr. Rubén Alfredo Toscano,  
Al Dr. Guillermo Delgado Lamas,  
por la asesoría brindada en la realización de éste trabajo de investigación.*

*A los técnicos académicos de los laboratorios de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas y Difracción de Rayos X.*

*Al Dr. Francisco Yuste López,  
Al Dr. Guillermo Enrique Negrón Silva,  
Al Dr. René Miranda Ruvalcaba,  
Al Dr. Moisés Romero Ortega,  
Al M. en C. Blas Flores Pérez,  
por sus observaciones acertadas que permitieron enriquecer ésta tesis.*

*Al personal de la coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas en especial a la  
Q. F. B. Josefina Tenopala García.*

*Al Q. F. B. Ulises Miranda Ordóñez,  
A la Q. F. B. Alejandra León Cabrera,  
A la Q. F. B. Blanca Reyes García,  
Al M. en C. Edgar García Zepeda,  
A la Dra. Beatriz Quiroz García,  
por su amistad y ayuda brindada durante el desarrollo del presente trabajo.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México.*

*“Tenemos que aprender por nosotros mismos y, después, enseñar a los desesperados que en realidad no importa que no esperemos nada de la vida, sino si la vida espera algo de nosotros” (Viktor E. Frankl)*

## **DEDICATORIA**

***A mis padres***

***Martina Villar Gutiérrez y Eleuterio Minor Botiz,***

***A mis hermanos***

***Ana, Elias, Maricela, Alberto, Alicia y Fernando,***

***A Ebodio Montaña Lechuga.***

	Página
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	i
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVO.....	16
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	17
CONCLUSIONES.....	44
REACTIVOS Y EQUIPO.....	45
PARTE EXPERIMENTAL.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	60
ANEXO.....	66
<b>Tabla 7.</b> Longitudes de enlace (Å) de la estructura <b>28a</b> (Figura 7).....	66
<b>Tabla 8.</b> Ángulos de enlace (°) de la estructura <b>28a</b> (Figura 7).....	67
Espectro 1. RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-desoxi-3,5-di-O- <i>p</i> -toluil- $\alpha$ -D- <i>eritro</i> -pentofuranósido de metilo ( <b>12a</b> ).....	68
Espectro 2. RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>12a</b> .....	69
Espectro 3. COSY (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>12a</b> .....	70
Espectro 4. NOESY (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>12a</b> .....	71
Espectro 5. EM (FAB <sup>+</sup> ) de <b>12a</b> .....	72
Espectro 6. IR (CHCl <sub>3</sub> ) de <b>12a</b> .....	73
Espectro 7. RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-desoxi-3,5-di-O- <i>p</i> -toluil- $\beta$ -D- <i>eritro</i> -pentofuranósido de metilo ( <b>12b</b> ).....	74
Espectro 8. RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>12b</b> .....	75
Espectro 9. COSY (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>12b</b> .....	76
Espectro 10. NOESY (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>12b</b> .....	77
Espectro 11. EM (FAB <sup>+</sup> ) de <b>12b</b> .....	78
Espectro 12. IR (CHCl <sub>3</sub> ) de <b>12b</b> .....	79

Espectro 13. EM (FAB <sup>+</sup> ) de 2,6-dicloro-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O- <i>p</i> -toluil-β-D- <i>eritro</i> -pentofuranosil)purina ( <b>28a</b> ).....	80
Espectro 14. IR (CHCl <sub>3</sub> ) de <b>28a</b> .....	81
Espectro 15. RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O- <i>p</i> -toluil-β-D- <i>eritro</i> -pentofuranosil)purina ( <b>41</b> ).....	82
Espectro 16. EM (FAB <sup>+</sup> ) de <b>41</b> .....	83
Espectro 17. IR (KBr) de <b>41</b> .....	84
Espectro 18. RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-3'-O- <i>p</i> -toluil-β-D- <i>eritro</i> -pentofuranosil)purina ( <b>42</b> ).....	85
Espectro 19. EM (FAB <sup>+</sup> ) de <b>42</b> .....	86
Espectro 20. IR (KBr) de <b>42</b> .....	87
Espectro 21. RMN <sup>1</sup> H (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-5'-O- <i>p</i> -toluil-β-D- <i>eritro</i> -pentofuranosil)purina ( <b>43</b> ).....	88
Espectro 22. EM (FAB <sup>+</sup> ) de <b>43</b> .....	89
Espectro 23. IR (KBr) de <b>43</b> .....	90
Espectro 24. RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D- <i>eritro</i> -pentofuranosil)purina ( <b>35</b> ).....	91
Espectro 25. RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) de <b>35</b> .....	92
Espectro 26. EM (FAB <sup>+</sup> ) de <b>35</b> .....	93
Espectro 27. IR (KBr) de <b>35</b> .....	94
Espectro 28. RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) de 2-aliloxi-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D- <i>eritro</i> -pentofuranosil)purina ( <b>36</b> ).....	95
Espectro 29. RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) de <b>36</b> .....	96
Espectro 30. EM (FAB <sup>+</sup> ) de <b>36</b> .....	97
Espectro 31. IR (KBr) de <b>36</b> .....	98

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

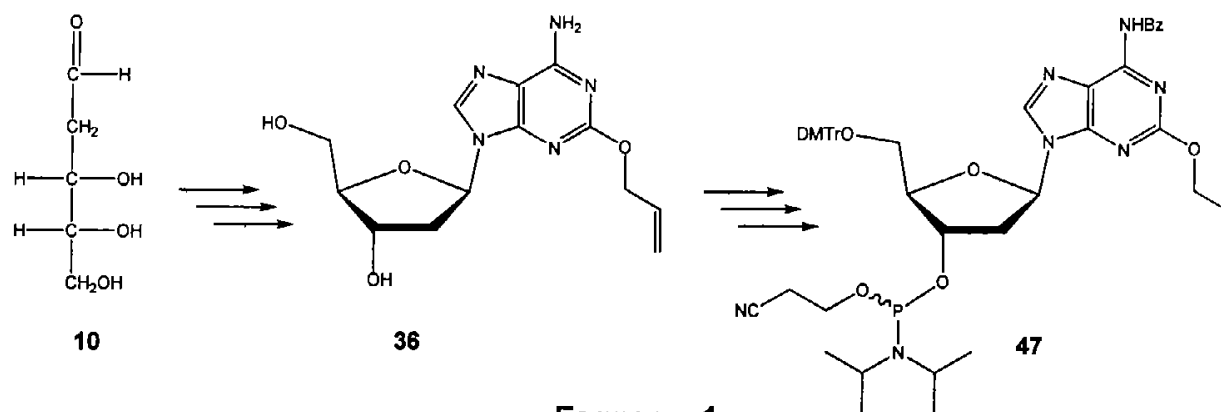
---

AcCl	Cloruro de acetilo
AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AlilOH	Alcohol alílico
BzCl	Cloruro de benzoilo
ccf	Cromatografía en capa fina
COSY	Correlación espectroscópica homonuclear (RMN <sup>1</sup> H)
d	Señal doble (doblete)
dd	Señal doble de doble
ddd	Señal doble de doble de doble
dddd	Señal doble de doble de doble de doble
δ	Desplazamiento químico
D	2,6-diaminopurina
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
DMTrCl	Cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo
EtOH	Etanol
FAB	Bombardeo con átomos rápidos
g	Gramo
h	Hora
Hz	Hertz
I	Isoguanina
IR	Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Mililitro

mm	Milímetro
mmol	Milimol
m/z	Relación masa-carga
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear de Overhauser
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
pf	Punto de fusión
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
s	Señal simple (singulete)
EM	Espectrometría de masas
t	Señal triple (triplete)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
<i>p</i> -TolCl	Cloruro de <i>p</i> -toluilo



Este trabajo de investigación describe la síntesis química de la 2-aliloxi-6-amino-9-(2'-desoxi- $\beta$ -D-*eritro*-pentofuranosil)purina (**36**), que es un intermediario de una unidad de construcción de oligonucleótidos, a partir de la 2-desoxi-D-ribosa (**10**), como se muestra en el Esquema 1.

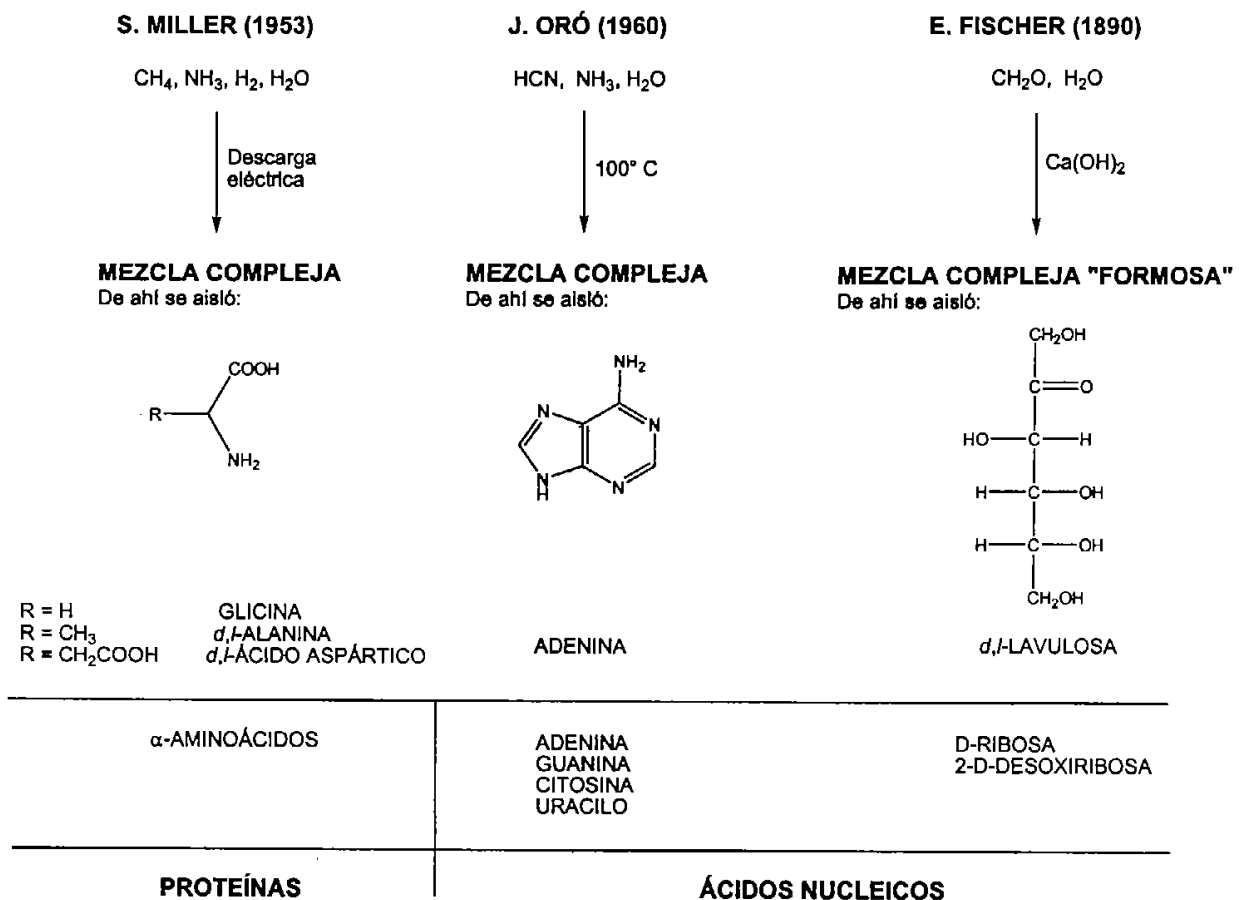


La síntesis comprende una secuencia de reacciones que involucra metanólisis, protecciones, sustituciones nucleofílicas y amonólisis. Se empleó la 2-desoxi-D-ribosa (**10**) como materia prima, la cual es accesible comercialmente. El tratamiento de **10** con metanol en presencia de cloruro de hidrógeno permitió obtener el furanosido de metilo **11**. La protección de los hidroxilos se llevó a cabo con cloruro de *p*-toluilo en piridina. La reacción subsecuente con cloruro de acetilo y ácido acético, generó el derivado **13**. La reacción de glicosidación de **13** se realizó con 2,6-dicloropurina en presencia de hidruro de sodio, para dar el nucleósido **28a**, el cual se sometió a una sustitución selectiva del cloro en C-6 por tratamiento con amoniaco, permitiendo obtener el aminodiol **35**. Este se trató con sodio y alcohol alílico, para generar el éter alílico **36**, intermediario que será empleado en la preparación de 2'-desoxi-isoguanosina convenientemente protegida **47**, una unidad de construcción de oligonucleótidos.

La optimización de cada una de las reacciones, tanto en los procedimientos experimentales, como en los rendimientos constituyen una aportación significativa del presente trabajo.

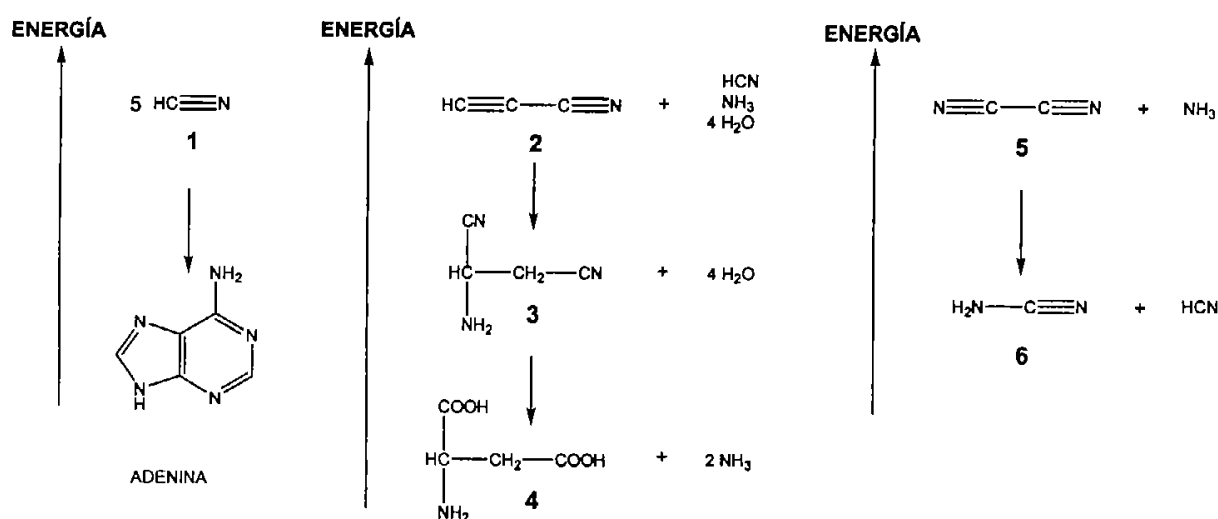
## INTRODUCCIÓN

En la actualidad se reconocen tres descubrimientos químicos importantes que constituyen el inicio de la adquisición de evidencias sobre la química prebiótica. Estos son: la formación de aminoácidos proteínogénicos por la acción de una descarga eléctrica a través de mezclas anaeróbicas que contienen metano, amoníaco, hidrógeno, y vapor de agua (experimento de Miller, realizado en 1953) [1]; la formación de adenina por calentamiento de una solución acuosa de cianuro de amonio (experimento de Oró, realizado en 1960) [2] y su variante fotoquímica (reacción de Ferris-Orgel) [3] (Esquema 2); y finalmente –en retrospectiva- la reacción de la formosa, que consiste en la formación de azúcares a partir de formaldehído, descubierta por Butlerow [4] y estudiada por Emil Fischer en 1890 [5].



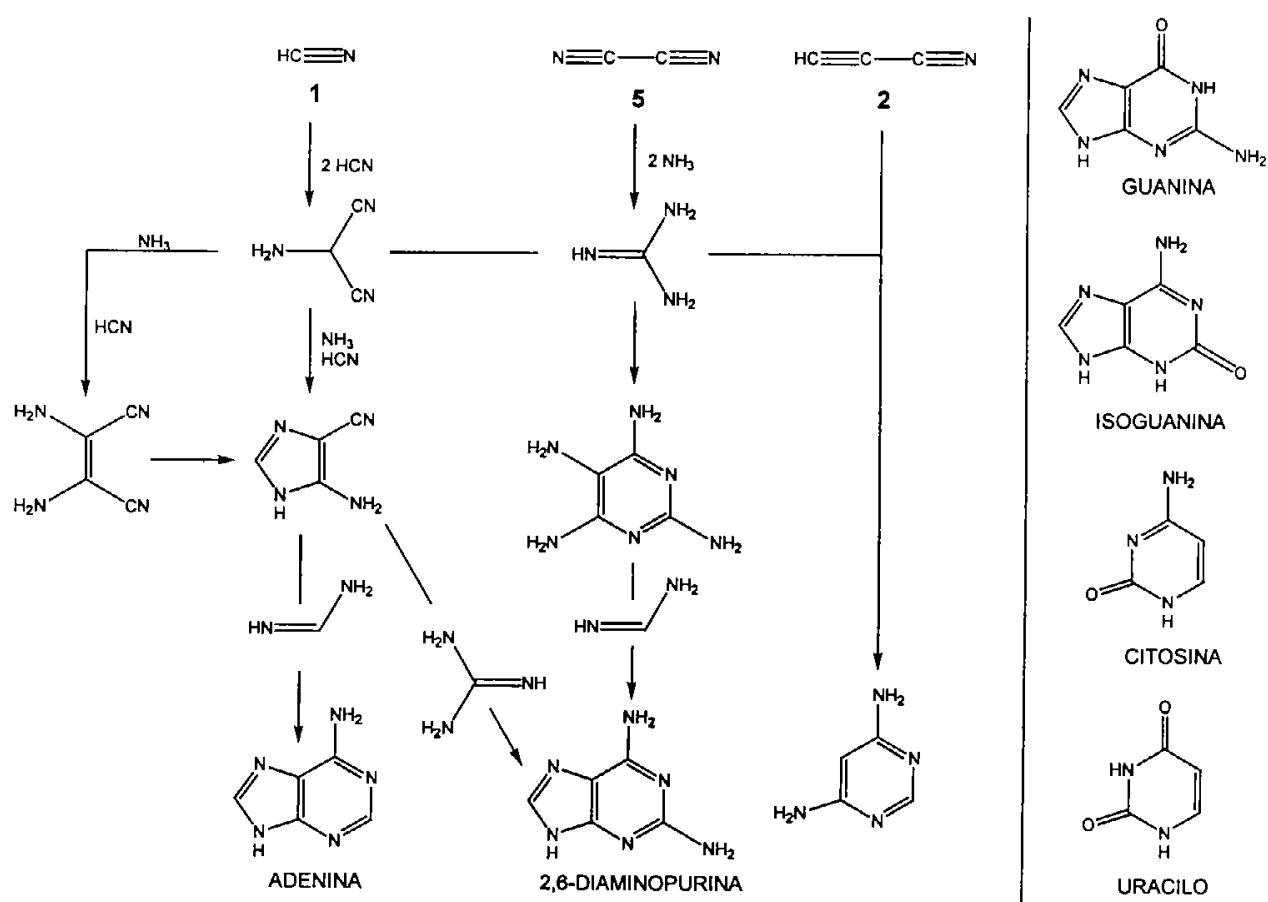
**Esquema 2**

Puede considerarse que los aminoácidos obtenidos en el experimento de Miller, la adenina obtenida en el experimento de Oró, así como las hexosas y pentosas (incluida la ribosa) [6,7] tienen una estructura molecular elemental. Esta afirmación esta basada en el criterio que una estructura molecular puede tener la capacidad de auto-ensamblaje bajo ciertas condiciones experimentales. Los materiales iniciales para auto-ensamblaje son considerados como los compuestos orgánicos más simples cuya existencia bajo condiciones naturales y (potencialmente) prebióticas ha sido demostrada por numerosos experimentos. La capacidad de almacenaje de energía de estas moléculas se refleja en la presencia de los enlaces triples de su fórmula química, lo cual favorece que la molécula sea una entidad con característica electrofílica. Es notable que a partir de sustancias pequeñas puedan generarse fragmentos de biomoléculas. El Esquema 3 ilustra la oligomerización de cinco moléculas de HCN a adenina, que es más estable; la conversión exotérmica de cianoacetileno por HCN y NH<sub>3</sub> en el  $\alpha$ -aminosuccinonitrilo, el cual se hidroliza al ácido aspártico. La hidrólisis de cianógeno puede llevar al isocianato y este (como lo descubrió Wöhler) [8] a urea; la amonólisis del cianógeno proporciona la cianamida. Cabe mencionar que el HCN y el cianógeno, no solamente son los actores eminentes en procesos químicos prebiológicos, sino que, como lo ha descrito Eschenmoser [9], se consideran la materia de los primeros pasos en la historia de la síntesis orgánica.



Esquema 3

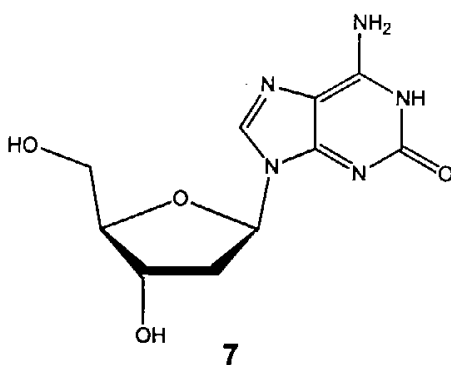
Prácticamente todas las bases de los ácidos nucleicos (con excepción de la timina) pueden considerarse que poseen estructuras elementales desde un punto de vista químico. El Esquema 4 ilustra un resumen de la química de formación de estos compuestos [2,3,10]. Es importante reconocer que, considerando los resultados experimentales referentes a la reactividad intrínseca de las materias primas y de los intermediarios, existen varias rutas para la formación de las bases, las cuales se interconectan entre sí [9].



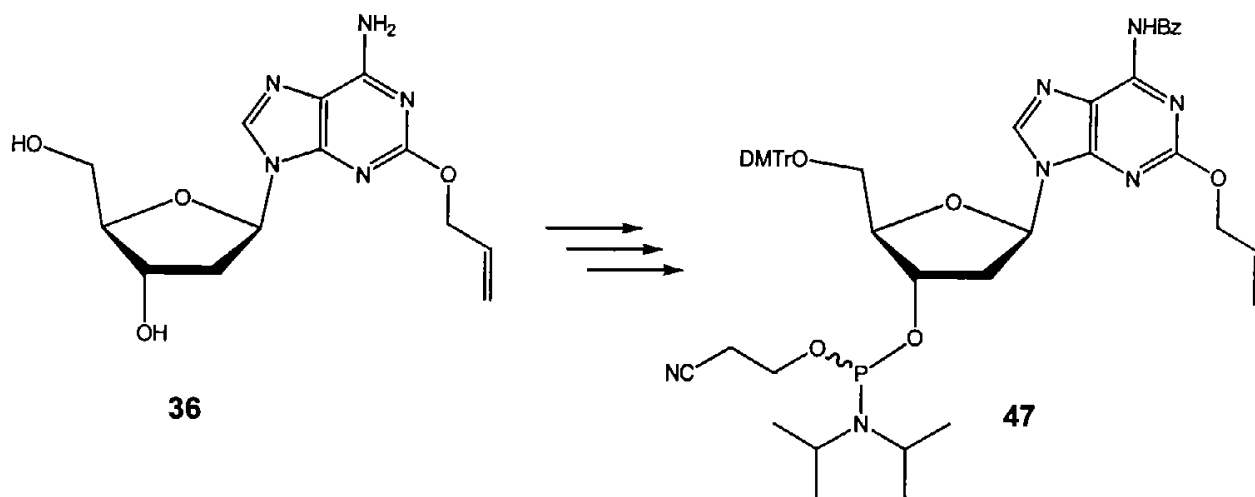
**Esquema 4**

El reconocimiento de cadenas de ácidos nucleicos para la formación de hélices dobles o triples depende de los grupos funcionales de la nucleobase [11], del tipo y posición de los sustituyentes [12] y de la posición de las bases sobre un esqueleto particular de azúcar-fosfato [13]. Los tres elementos estructurales pueden ser alterados, generando estructuras novedosas de ácidos nucleicos modificados, que eventualmente pueden tener un patrón de reconocimiento molecular diferente.

Como se mencionó anteriormente, la isoguanina (I), la 2,6-diaminopurina (D), y otras bases, tienen una estructura elemental, y pueden considerarse como posibilidades de ser incorporadas en los ácidos nucleicos [9,14]. Como apoyo a esta observación, se ha informado que, el 5'-trifosfato de la 2'-desoxi-isoguanosina (**7**) ha sido incorporado enzimáticamente en fragmentos de ARN y ADN [15]. Por otro lado, se ha publicado que los oligodesoxiribonucleótidos, d(IT)<sub>6</sub>, forman una hélice doble [16].

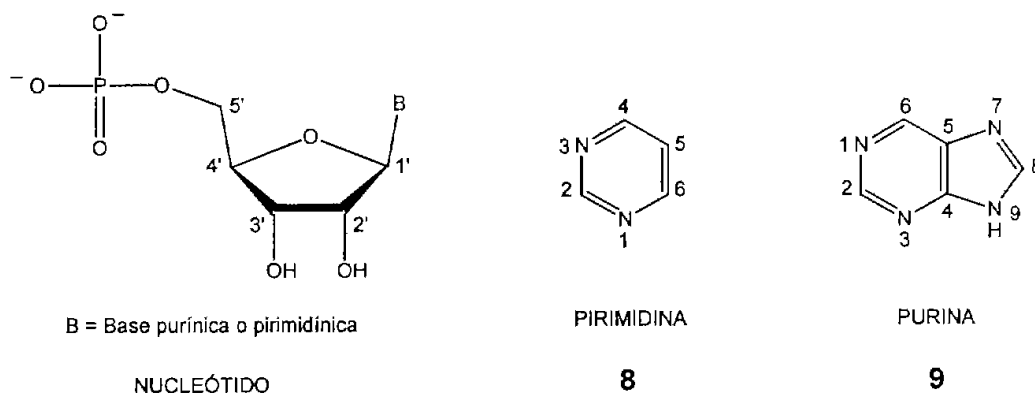


En consecuencia, en el contexto de la síntesis de ácidos nucleicos que permita incorporar al monómero **7** y ofrezca alternativas estructurales interesantes, se requiere preparar la 3'-fosforamidita desoxi-isoguanosina (**47**) a partir del precursor **36**, que es precisamente el intermediario cuya síntesis se describe en esta tesis.



Los ácidos nucleicos son polímeros de nucleótidos, unidos por enlaces fosfodiéster entre el grupo hidroxilo en 5' de una pentosa y el grupo hidroxilo en 3' de la siguiente. Existen dos tipos de ácidos nucleicos: ARN y ADN. Los nucleótidos del ARN contienen ribosa y sus bases de pirimidina son normalmente uracilo y citosina (Esquema 6). En el ADN, los nucleótidos contienen 2'-desoxiribosa y las bases pirimídicas son normalmente timina y citosina (Esquema 6). Las purinas primarias son adenina y guanina tanto en el ARN como en el ADN [17].

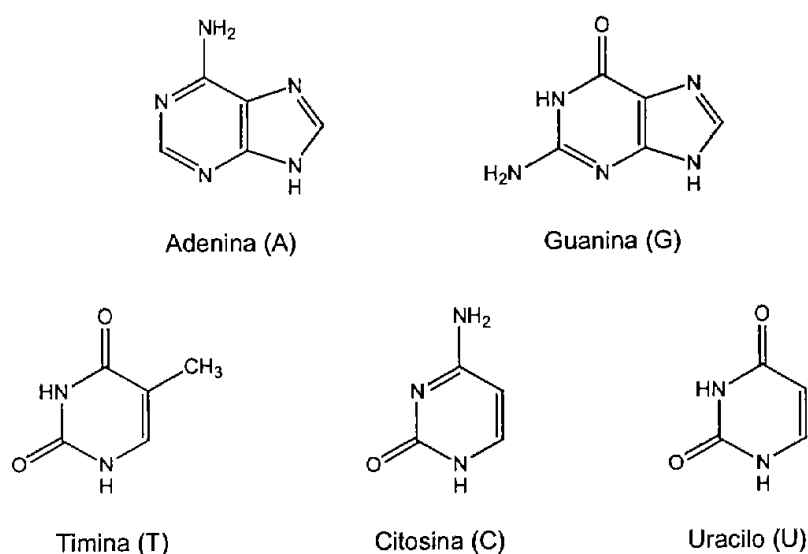
Un nucleótido está formado por tres componentes característicos: (a) una base nitrogenada (purina o pirimidina), (b) un azúcar pentosa, y (c) uno o más grupos fosfato (Esquema 5). Los átomos de carbono y de nitrógeno de las estructuras de las bases y las pentosas de los nucleótidos se numeran de modo convencional, con la salvedad de que en las pentosas, los números correspondientes a los carbonos se les añade un signo prima (') con el fin de distinguirlos de los átomos numerados de las bases nitrogenadas [17].



Esquema 5

Las bases poseen una serie de propiedades químicas que influyen sobre la estructura y en último término sobre la función de los ácidos nucleicos. Los grupos funcionales más importantes de las purinas y pirimidinas son los grupos carbonilo y los átomos de nitrógeno del anillo y los grupos amino exocíclicos. Los enlaces de hidrógeno entre bases permiten la asociación complementaria de dos o tres cadenas de ácido nucleico. Los patrones de formación de enlaces de hidrógeno más importantes son los definidos

por Watson y Crick en 1953, según los cuales A se enlaza específicamente con T (o U) y G se enlaza con C. Estos dos tipos de pares de bases predominan en el ADN y el ARN de doble cadena, y los tautómeros que se muestran en el Esquema 6 son los responsables de estos reconocimientos. El reconocimiento específico de las bases permite la duplicación de la información genética por la síntesis de cadenas de ácidos nucleicos complementarias a las ya existentes [17].



**Esquema 6**

### SÍNTESIS QUÍMICA DE ADN

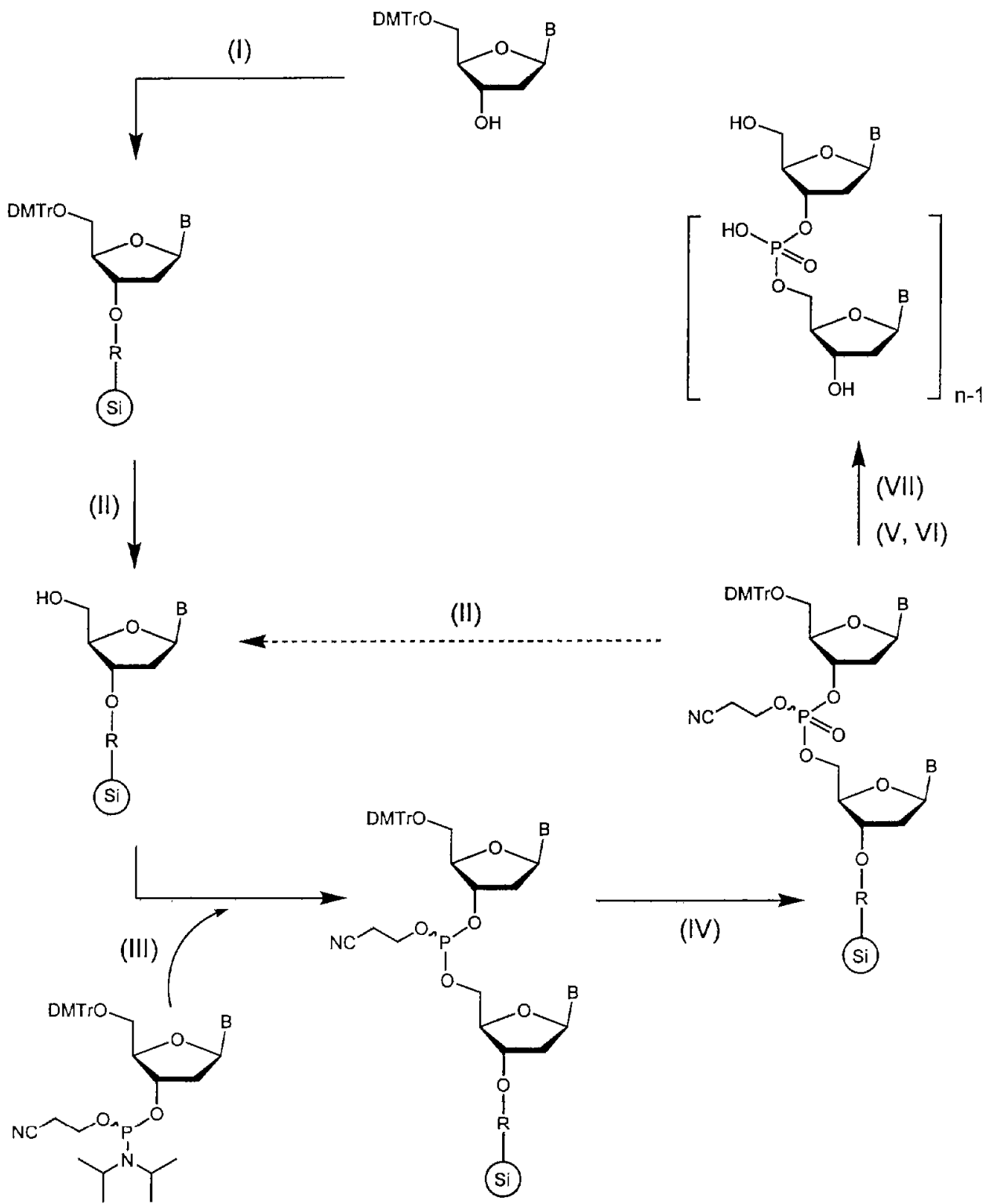
Uno de los avances notables en el estudio de las biomoléculas fue la síntesis química de oligonucleótidos, desarrollada por Khorana en los años 70's. El refinamiento y la automatización de estos métodos ha hecho posible la síntesis de fragmentos de ADN [17]. Así, en 1981, se desarrollaron metodologías de síntesis de polinucleótidos que podrían ser usadas para la preparación de desoxioligonucleótidos [18,19]. Estos procedimientos, los cuales están basados en parte en el trabajo de Letsinger [20], son actualmente conocidos como el método de la fosforamidita (Esquema 7). Este método, el cual es ampliamente usado, ha sido exitoso porque es adaptable a instrumentos de síntesis automatizada [21] y produce rendimientos altos de polinucleótidos. Estos logros son debido principalmente a la estabilidad de los desoxinucleósidos de fosforamidita, a

los rendimientos altos en cada adición del nucleótido (>99 % por ciclo), y a los tiempos de reacción cortos (<1 min).

Se han explorado otras rutas de síntesis de oligonucleótidos [22-25], sin embargo, considerando los rendimientos totales, la velocidad de la síntesis, y la pureza del producto, la metodología de la fosforamidita resulta más conveniente [26].

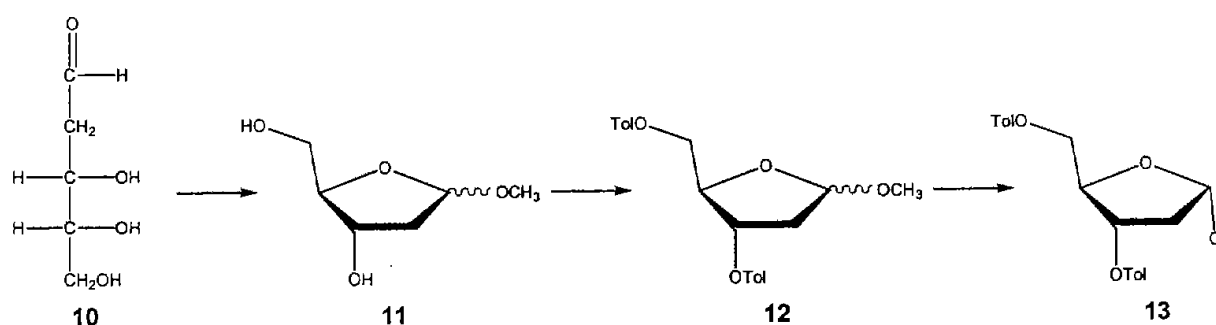
La síntesis automatizada de ADN se describe en el Esquema 7 [17]. El oligonucleótido deseado se construye sobre un soporte sólido (sílice) nucleótido a nucleótido mediante la repetición de una serie de reacciones químicas con precursores de nucleótidos protegidos adecuadamente. (I) El primer nucleótido convenientemente protegido se une a un soporte de sílice por el hidroxilo en 3' (a través de un grupo de unión, R). (II) Se elimina el grupo protector DMTr mediante el tratamiento con ácido. (III) Se activa el siguiente nucleótido y se le hace reaccionar con el nucleótido unido para dar lugar a un enlace 5'-3', que se oxida (IV) con yodo para generar un enlace fosfotriéster. Las reacciones (II) a (IV) se repiten hasta que se han adicionado todos los nucleótidos. En cada paso se elimina el exceso de nucleótido con anterioridad a la adición siguiente. En (V) y (VI) se eliminan los grupos protectores de las bases y de los fosfatos, y en (VII) se separan los oligonucleótidos de su soporte sólido y se purifican.





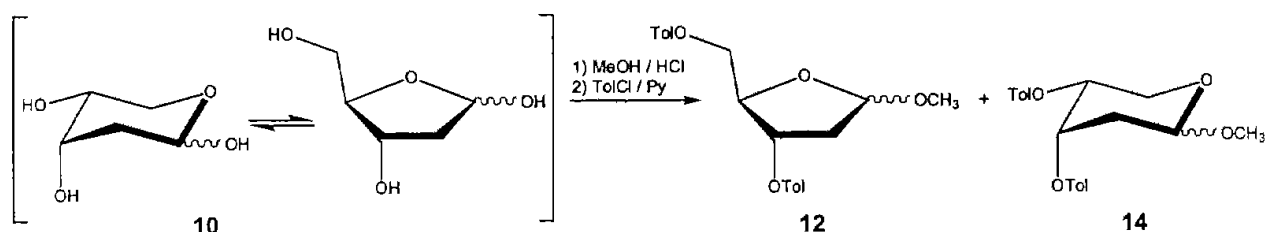
Esquema 7

La 1-cloro-2-desoxi-3',5'-di-O-*p*-toluilo- $\alpha$ -D-*eritro*-pentofuranosa (**13**) es uno de los precursores más ampliamente usados para la síntesis de una variedad de desoxiribonucleósidos [27-29]. El procedimiento estándar [27] para preparar **13** fue descrito por Hoffer en 1960. La 2-desoxi-D-ribosa (**10**) fue convertida a la mezcla de furanósidos de metilo, **11**, la cual fue acilada directamente a la mezcla cruda del *bis*(4-metilbenzoato) **12**. El  $\alpha$ -cloruro **13** se obtuvo mediante la reacción con cloruro de hidrógeno anhidro de una disolución de **12** en ácido acético. El rendimiento total a partir de la 2-desoxi-D-ribosa (**10**) fue de 70 % (Esquema 8).



Esquema 8

Así, en el curso de la preparación de un derivado de la 5-etiluridina, Vorbrüggen [30] publicó que el tratamiento con el cloruro de hidrógeno de la 2-desoxi-D-ribosa (**10**) en metanol seguido por acilación, proporciona una mezcla de composición variable de los furanósidos y piranósidos de metilo en sus respectivos derivados epiméricos en C-1 (**12** y **14**).

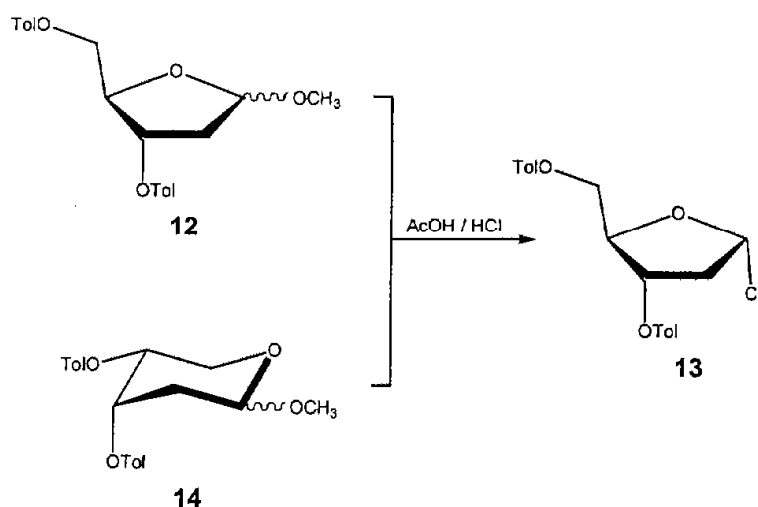


Esquema 9

Esta mezcla de productos pudo ser separada por cromatografía en columna y las fracciones identificadas por RMN; con estos resultados Vorbrüggen reafirmó [ver nota de 31] que un tiempo de reacción corto y una temperatura baja durante la preparación

del 2-desoxiribósido de metilo, favorece la formación del furanósido mediante control cinético de la reacción, mientras que tiempos más largos de reacción o la presencia de ácido, conducen gradualmente al incremento de la proporción de los piranósidos **14** que se forman finalmente por control termodinámico.

Vorbrüggen trató la mezcla disponible **12** y **14** con cloruro de hidrógeno en ácido acético anhidro produciendo 35 % de 1- $\alpha$ -cloro-2-desoxi-3,5-di-O-*p*-toluilribofuranosa (**13**), la cual es una sustancia lábil (Esquema 10).

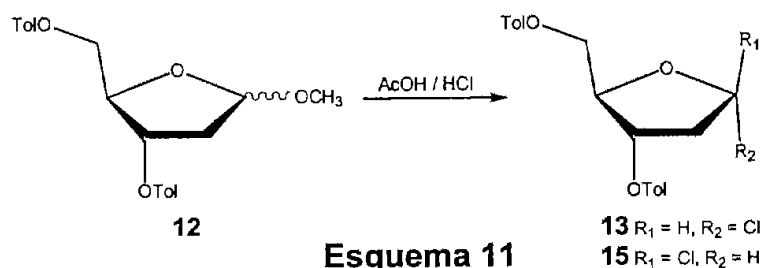


Esquema 10

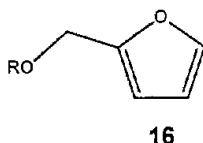
En 1997, Rolland [32] informó un método de preparación conveniente para el cloruro de desoxiribosilo **13**, el cual hace uso de cloruro de acetilo para generar cloruro de hidrógeno *in situ*.

En esta preparación se usaron las mismas reacciones descritas por Hoffer, mientras que el protocolo experimental fue simplificado. En la primera etapa de la transformación (**10** a **11**), utilizó cloruro de hidrógeno metanólico preparado por adición de cloruro de hidrógeno a metanol, conforme a Fieser [33]. La mezcla resultante de los furanósidos de metilo anoméricos **11** fue acilada, por tratamiento con cloruro de *p*-toluilo en piridina para dar un mezcla epimérica de **12**. Para convertir esta mezcla de **12** en el  $\alpha$ -cloroazúcar **13**, se encontró conveniente usar una disolución de cloruro de hidrógeno en ácido acético, preparado conforme al protocolo experimental como se usó en el primer paso. Así, la mezcla cruda de furanósidos de metilo **12** fue tratada con disolución

saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético. La precipitación de un producto cristalino procedió rápidamente para dar el compuesto **13** en un rendimiento total del 58 %, calculado a partir de la 2-desoxi-D-ribosa (**10**) (Esquema 11).

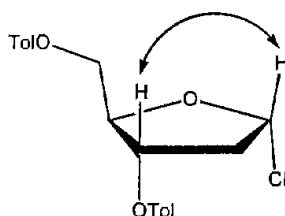


El cloroazúcar **13** es estable en el estado sólido y se transforma a otros compuestos en disolución [34]. Esta transformación de análogos *bis*(*p*-clorobenzoatos) ha sido descrita por Kotick y Fox [35,36], la cual genera el derivado de furfurilmetil éster **16** (R = *p*-clorobenzoilo).



Rolland observó esta transformación de **13** en disolución de  $\text{CDCl}_3$ . Primero observó el espectro de RMN  $^1\text{H}$  característico del anisómero  $\alpha$  y una serie de señales pequeñas, las cuales fueron asignadas al isómero  $\beta$ -cloro **15**. La proporción de este isómero  $\beta$  fue inicialmente del 5 % (15 min después de la preparación de la disolución) e incrementó al 15 % en 1 h; mientras que esta proporción permaneció constante, otra serie de señales que corresponden al derivado de furfurilo **16** (R = toluilo) apareció después de 4 h (alrededor del 10 %) e incrementó hasta llegar a predominar después de 48 h. Este proceso de epimerización y eliminación es más lento en la presencia de  $\text{TMSCl}$ . Así, en una disolución de **13** en  $\text{CDCl}_3$  conteniendo un equivalente de  $\text{TMSCl}$ , el isómero  $\beta$  **15** no es detectable inicialmente formándose el 5 % después de 1 h. El cloruro **13** permanece como el compuesto mayoritario (>70 %) después de 24 h. Similarmente, en disolución de  $\text{C}_6\text{D}_6$  y en presencia de 1 equivalente de  $\text{TMSCl}$ , el equilibrio anómero se alcanzó en 24 h ( $\alpha/\beta = 9/1$ ) y la cantidad de transformación al derivado de furfurilo **16**

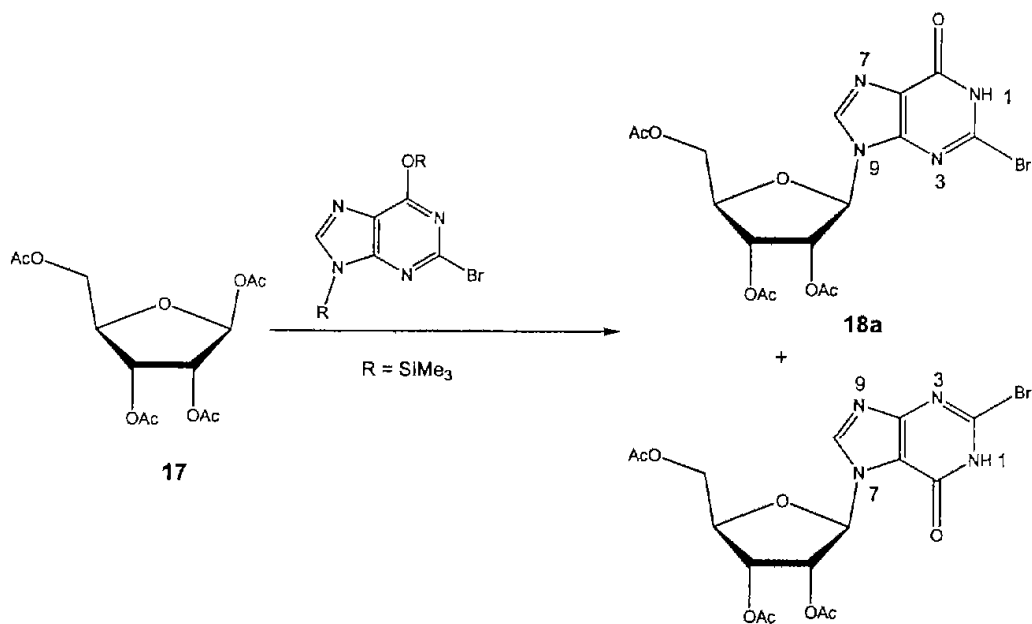
(R = toluilo) se estimó alrededor del 5 % después de 48 h. De este modo, usando la disolución de  $C_6D_6$ -TMSCl de **13**, Rolland examinó la configuración del carbono anomérico; por irradiación en H-3, observó efecto nuclear de Overhauser en la señal H-1. Esta observación es la primera evidencia estructural directa de la configuración  $\alpha$  en el compuesto **13** (Figura 1).



**Figura 1**

La orientación del átomo de cloro en **13** se asignó como  $\alpha$  de acuerdo a los datos de rotación óptica [34], y a la configuración del carbono anomérico de los productos de las reacciones de glicosidación [29,34-36].

Por otro lado la síntesis de los 2'-desoxiribonucleósidos de purina involucra la glicosidación directa del heterociclo con un derivado activado de 2-desoxiribosa [30,37-46]. Debido a las condiciones severas de reacción, las glicosidaciones con bases de purina carecen de regio y estereoselectividad. Los regioisómeros N-9, N-7, N-1 y N-3 son producidos con purinas sustituidas (Esquema 12) [30,42].

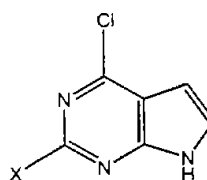
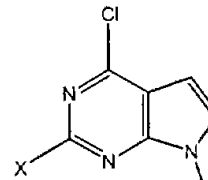
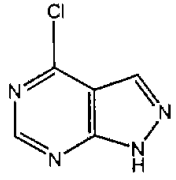
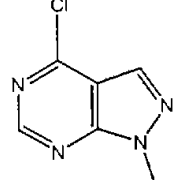
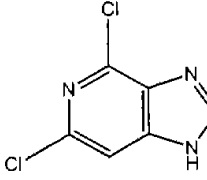
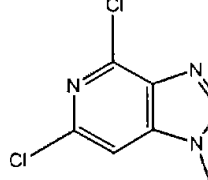
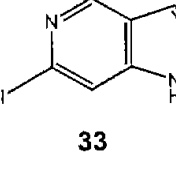
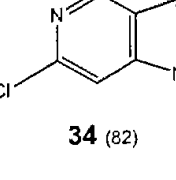
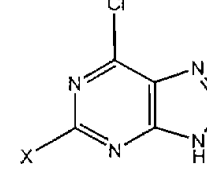
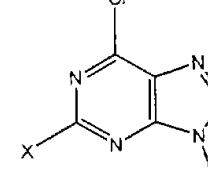
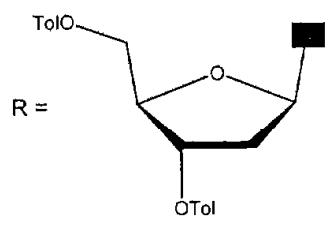


**Esquema 12**

Posteriormente se logró mejorar la estereo y regioselectividad de la síntesis de los 2-desoxiribonucleósidos, mediante la reacción de la sal de sodio de la base con un derivado reactivo como el  $\alpha$ -cloroazúcar, en un disolvente aprótico [29].

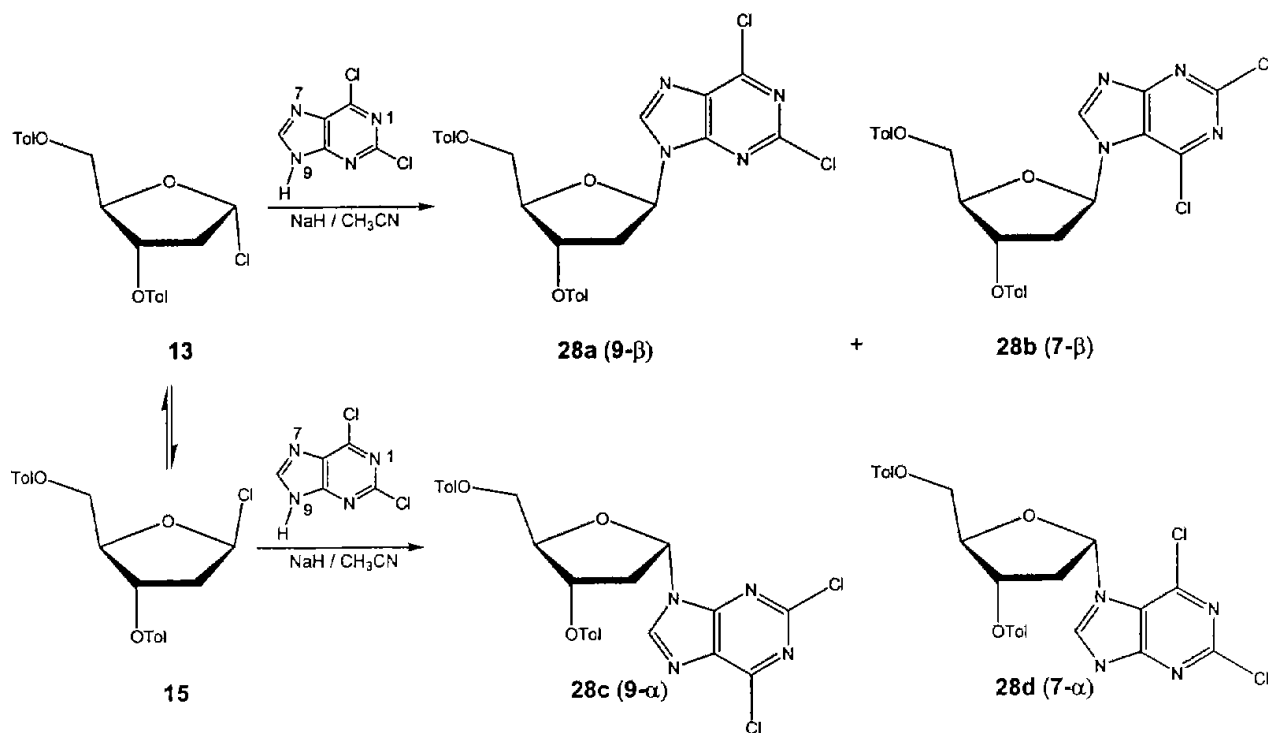
El éxito del método de la "sal de sodio" se debe, en parte, al hecho de que el derivado 1-cloro-2-desoxi-3,5-di(*p*-toluil)- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranosa (**13**), puede prepararse como un sólido cristalino con configuración  $\alpha$  [27,34]. La reacción presumiblemente procede mediante una reacción  $S_N2$  del anión de la base sobre el  $\alpha$ -cloroazúcar, resultando en la formación exclusiva del nucleósido  $\beta$ . Esta reacción con purinas substituidas convenientemente o bases bicíclicas relacionadas producen rendimientos altos (>50 %) de los regioisómeros N-9 (Tabla 1) [29].

**Tabla 1.** Condensación de la sal de sodio de derivados de purina con **13**.

Heterociclo inicial	Producto (Rendimiento %)	Heterociclo inicial	Producto (Rendimiento %)
 <p><b>19</b>, X = Cl <b>21</b>, X = H <b>23</b>, X = SCH<sub>3</sub></p>	 <p><b>20</b>, X = Cl (60) <b>22</b>, X = H (71) <b>24</b>, X = SCH<sub>3</sub> (66)</p>	 <p><b>31</b></p>	 <p><b>32</b> (32)</p>
 <p><b>25</b></p>	 <p><b>26</b> (66)</p>	 <p><b>33</b></p>	 <p><b>34</b> (82)</p>
 <p><b>27</b>, X = Cl <b>29</b>, X = H</p>	 <p><b>28a</b>, X = Cl (59) <b>30</b>, X = H (59)</p>	 <p>R =</p>	

Las reacciones del  $\alpha$ -cloroazúcar en acetonitrilo con la 6-cloro- y 2,6-dicloropurina [29], 2-amino-6-cloropurina [39,47] y 2,6-bis(metilto)-purina [43] fueron reportadas para dar los nucleósidos 9- $\beta$  como los productos mayoritarios en rendimientos del 50-60 %. El segundo producto en todos los casos, fue el isómero 7- $\beta$  aislado en rendimientos del 10-15 %.

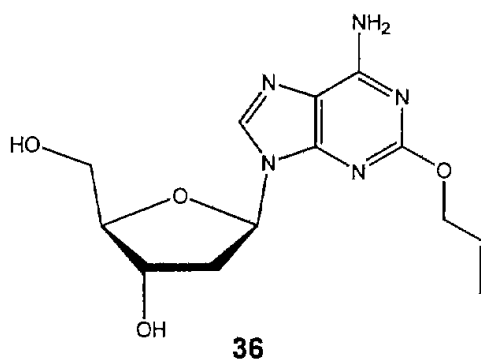
En un estudio sistemático realizado por Hildebrand y Wright [44], de la distribución de isómeros de 2-desoxiribonucleósidos a partir de la glicosidación de la sal de sodio de purinas sustituidas, se aislaron e identificaron todos los productos de glicosidación. Además de los productos mayoritarios, los isómeros 9- $\alpha$  y 7- $\alpha$  fueron obtenidos en rendimientos bajos en la mayoría de los casos. Para el caso particular de la glicosidación de **13** con la sal de sodio de la purina, se aislaron los isómeros **28a**, **28b** y **28c** en rendimientos del 50, 15 y 1.5 % respectivamente, en tanto que **28d** no se detectó [44].



Esquema 13

## OBJETIVO

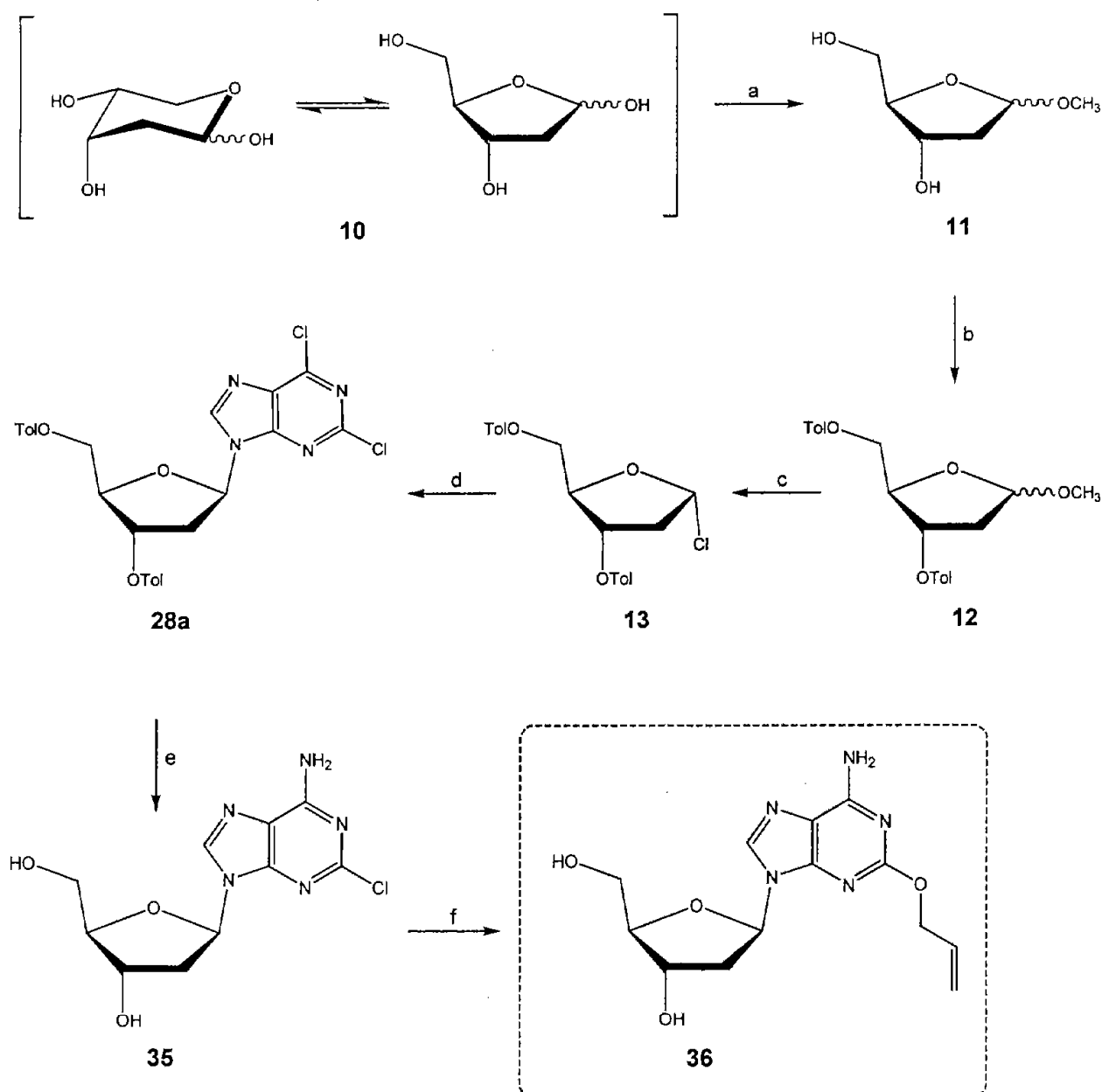
Se pretende preparar eficientemente la 2-aliloxi-6-amino-9-(2'-desoxi- $\beta$ -D-eritropentofuranosil)-purina (36), el cual es un intermediario de una unidad de construcción de oligonucleótidos, a partir de materias primas y reactivos accesibles.





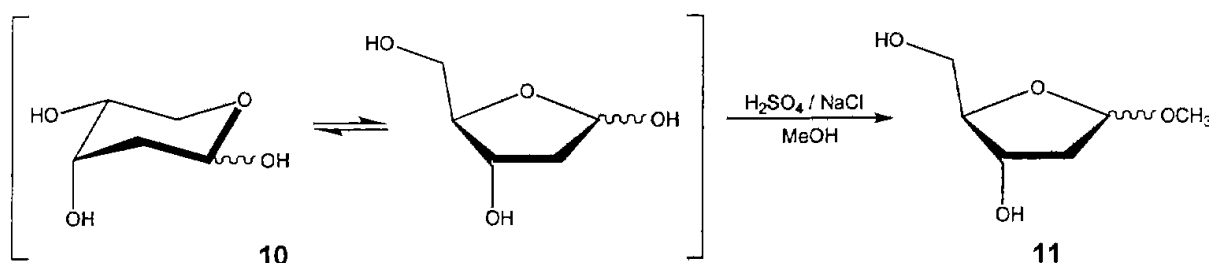
## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La síntesis química de la 2-aliloxi-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (**36**) implicó la ejecución de una serie de transformaciones (Esquema 14), las cuales se optimizaron hasta lograr rendimientos adecuados.



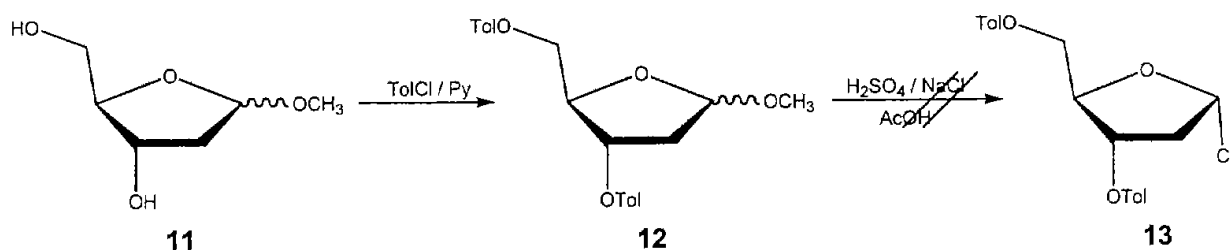
Esquema 14. a) HCl / MeOH ; b) TolCl / Py ; c) HCl / AcOH ; d) 2,6-dicloropurina, NaH, MeCN; e) NH<sub>3</sub> / MeOH ; f) Na<sup>+</sup> / AlilOH.

El trabajo inició con la preparación del 2-desoxi-D-ribofuranósido de metilo (**11**), a partir del hemiacetal de la 2-desoxi-D-ribosa (2-desoxi-D-*eritro*-pentosa, **10**). La metodología se basó en tratar el hemiacetal del azúcar con metanol en presencia de ácido, para generar el acetal monometilado. De esta manera, se hizo reaccionar la 2-desoxi-D-*eritro*-pentosa (**10**) en metanol con cloruro de hidrógeno al 1 % bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. El cloruro de hidrógeno se preparó *in situ* por la adición de ácido sulfúrico al cloruro de sodio. El rendimiento de los glicósidos fue cuantitativo, formándose la mezcla de epímeros **11**; sin embargo, el procedimiento presenta dificultades para la preparación del cloruro de hidrógeno (Esquema 15).



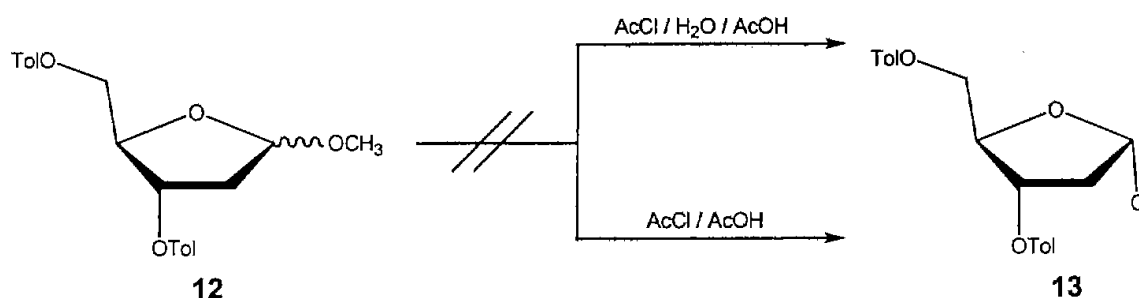
Esquema 15

La mezcla **11** se trató con cloruro de *p*-toluilo y piridina durante 16 h para dar **12**. La siguiente transformación se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento informado por Rolland [32]. Así, la mezcla cruda de la reacción anterior se trató con una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético, la cual fue preparada a partir del burbujeo de cloruro de hidrógeno anhidro en ácido acético (Esquema 16). Nuevamente, el cloruro de hidrógeno fue preparado por adición de ácido sulfúrico al cloruro de sodio. Después de una hora de reacción no se observó precipitación alguna; sin embargo, se observó que la mezcla de reacción se tornó de una disolución transparente a una disolución café oscura.



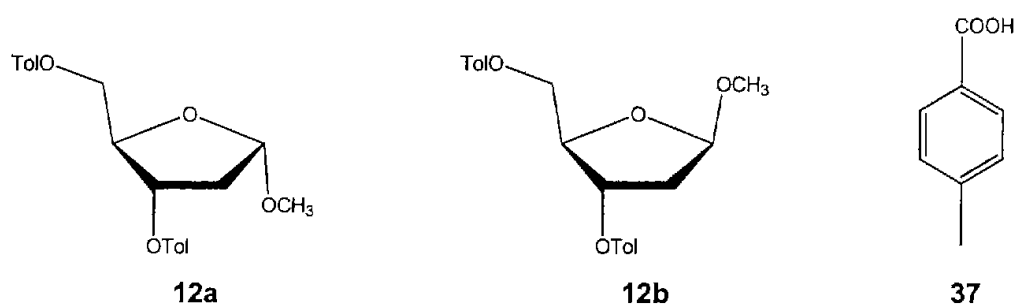
Esquema 16

En otro experimento, la mezcla cruda de reacción de los furanósidos de metilo **12** se trató con solución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético, preparada a partir de la adición de cloruro de acetilo a una solución de ácido acético y agua, de acuerdo al protocolo experimental usado por Rolland [32]. Nuevamente la precipitación del producto cristalino no ocurrió aun cuando la reacción se realizó bajo condiciones no acuosas (Esquema 17).



Esquema 17

Por esta razón, la mezcla de epímeros **12** se purificó por cromatografía en columna, utilizando como sistema de elución una mezcla de hexano-acetato de etilo (4:1). Por ccf se observó la presencia de dos productos, los cuales fueron separados por cromatografía preparativa con gradiente de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente. De acuerdo a las características espectroscópicas de RMN (Tabla 2, Espectros 1-3 y 7-9) se elucidaron las estructuras de **12a** (epímero  $\alpha$ , rendimiento del 55 %) y **12b** (epímero  $\beta$ , rendimiento del 35 %). Asimismo se separó un tercer producto que correspondió al ácido *p*-toluico (**37**, rendimiento del 9.3 %).



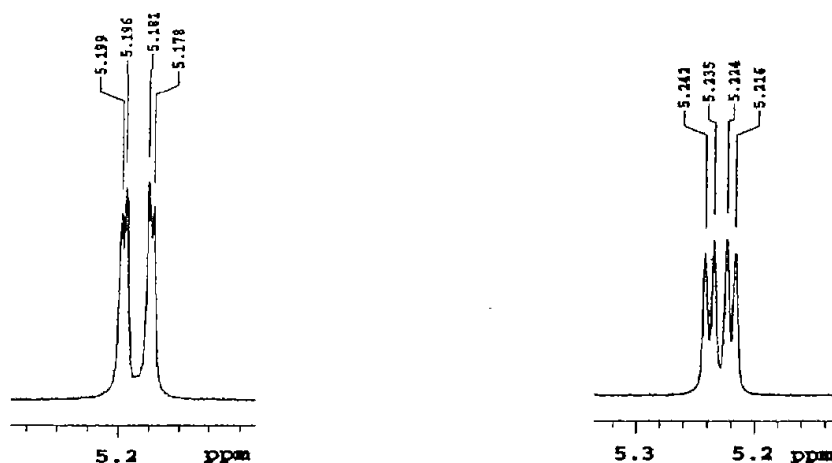
Los compuestos **12a** y **12b** exhiben prácticamente los mismos datos de IR (Espectros 6 y 12) y espectrometría de masas (Espectros 5 y 11) correspondientes a la fórmula  $C_{22}H_{24}O_6$ . La comparación de los desplazamientos químicos entre **12a** y **12b** (Tabla 2) junto con los datos de espectrometría de masas confirman la relación epimérica entre los dos furanósidos de metilo.

**Tabla 2.** Desplazamientos químicos de RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$  de las furanosas en **12a** y **12b**.

H y C	Epímero $\alpha$ ( <b>12a</b> )		Epímero $\beta$ ( <b>12b</b> )	
	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$
1	5.18 dd	105.01	5.22 dd	105.63
2 $\alpha$	2.19 ddd	39.23	2.34 ddd	39.32
2 $\beta$	2.54 ddd		2.56 ddd	
3	5.41 ddd	74.60	5.59 ddd	75.43
4	4.52 dd	80.90	4.52 dd	81.92
5a	4.53 dd	64.29	4.48 dd	65.15
5b	4.63 dd		4.55 dd	
OCH <sub>3</sub>	3.42 s	55.00	3.36 s	55.19

Los datos de RMN  $^1\text{H}$  de los epímeros muestran diferencias en:

a) Las constantes de acoplamiento entre H-1 y H-2; para el epímero **12a** son  $J_{1,2\alpha} = 1.0$  Hz y  $J_{1,2\beta} = 5.2$  Hz, mientras que para el epímero **12b** son  $J_{1,2\alpha} = 5.2$  Hz y  $J_{1,2\beta} = 2.1$  Hz (Figura 2).



**Figura 2.** Señales de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de H-1 en **12a** y **12b**, respectivamente.

b) En el experimento NOESY de **12a** (Espectro 4) se observa la interacción débil del hidrógeno H-1 con H-2 $\alpha$  mientras que la interacción con H-2 $\beta$  es fuerte. Otra interacción notable es de H-3 con H-2 $\beta$  (Figura 3), en tanto en el experimento NOESY del compuesto **12b** (Espectro 10) exhibe la interacción fuerte del hidrógeno H-1 con H-2 $\alpha$  mientras que la interacción con H-2 $\beta$  es débil en contraste con el epímero **12a**. Otra interacción significativa es de H-1 con H-4 (Figura 4).

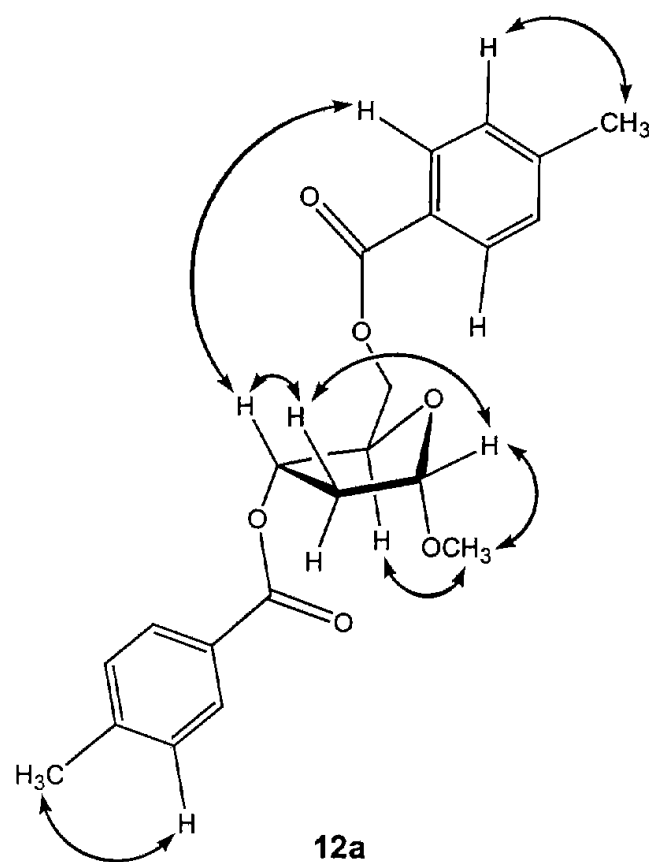
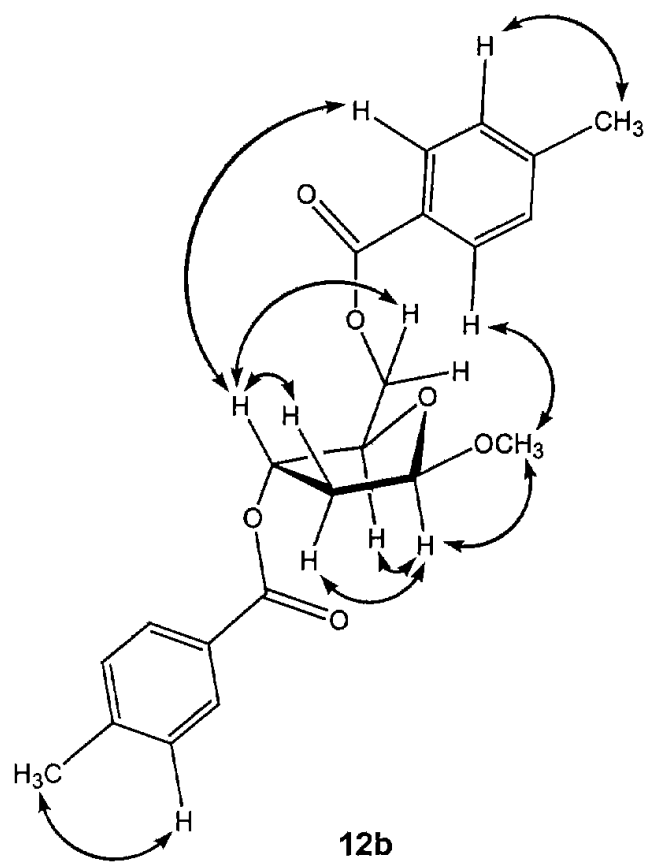


Figura 3. Interacciones NOESY relevantes de 2-desoxi-3,5-di-O-*p*-toluidl- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranósido de metilo (12a).



**Figura 4.** Interacciones NOESY relevantes de 2-desoxi-3,5-di-O-*p*-toluid-β-D-eritro-pentofuranósido de metilo (**12b**).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de epímeros **12** (Figura 5), se consideró la integración de la señal de los metoxilos en  $\delta$  3.42 (isómero  $\alpha$ ) y  $\delta$  3.36 (isómero  $\beta$ ), determinándose al epímero **12a** como el producto mayoritario, mientras que el epímero **12b** corresponde al producto minoritario presente en la mezcla **12**, en una relación 3:2, respectivamente.

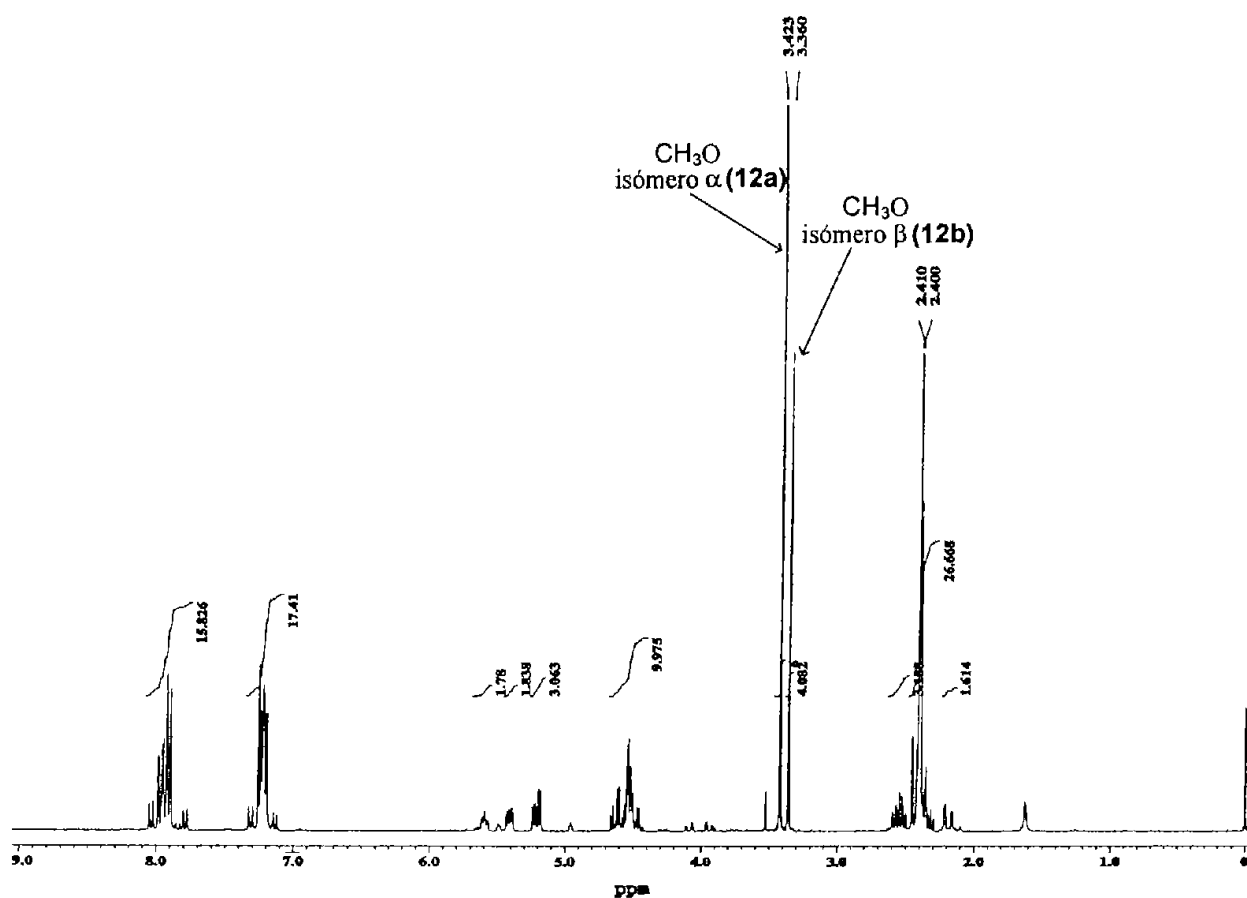


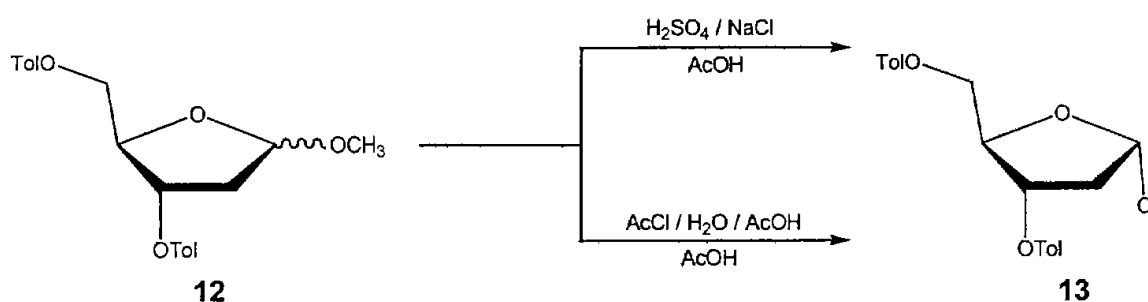
Figura 5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la mezcla de epímeros **12**.



En otro ensayo más para preparar **13**, la mezcla cruda de epímeros obtenida anteriormente se lavó exhaustivamente con disolución saturada de bicarbonato de sodio para eliminar el ácido *p*-toluico, se purificó cromatográficamente utilizando como eluyente un sistema de elución hexano-acetato de etilo, se concentraron las fracciones y después de eliminar el disolvente, se obtuvo una mezcla blanca semisólida, la cual esta constituida por la mezcla de epímeros  $\alpha$  y  $\beta$  (**12a** y **12b**).

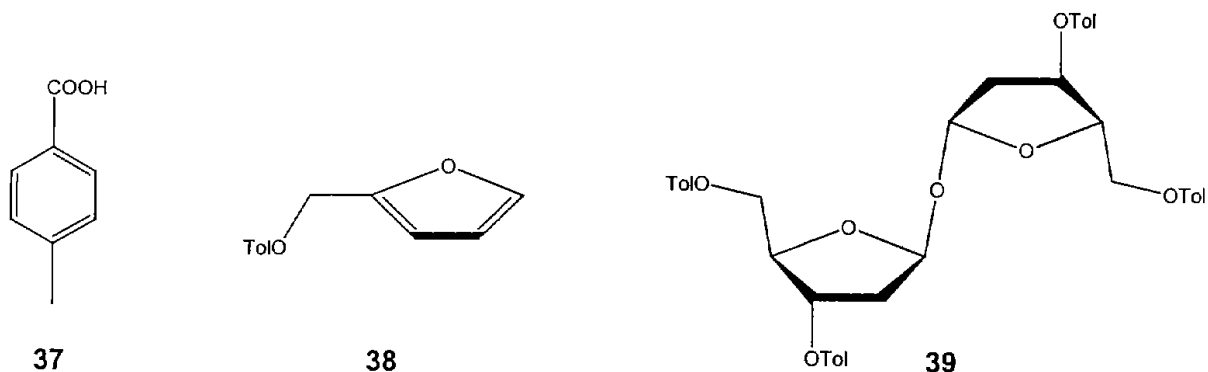
Así, un lote mayor de la mezcla semisólida **12** se trató con una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético conforme al procedimiento empleado por Rolland [32], después de aproximadamente 5 min de reacción, precipitó una masa cristalina de color blanco, la cual se filtró y se lavó con éter, obteniéndose 62 % de rendimiento de **13** (Esquema 18).

De acuerdo con este resultado, se realizó un nuevo ensayo. La mezcla de furanósidos de metilo epiméricos **12** se disolvió en ácido acético y se hizo burbujear cloruro de hidrógeno anhidro preparado *in situ* a partir de ácido sulfúrico y cloruro de sodio, durante aproximadamente 5 min, observando al instante una masa cristalina de color blanco. Se filtró y lavó con éter anhidro, obteniéndose **13** como cristales en un 50 % de rendimiento (Esquema 18). A pesar de ser un rendimiento aceptable, el procedimiento es delicado y presentó dificultades técnicas (ver la parte experimental).



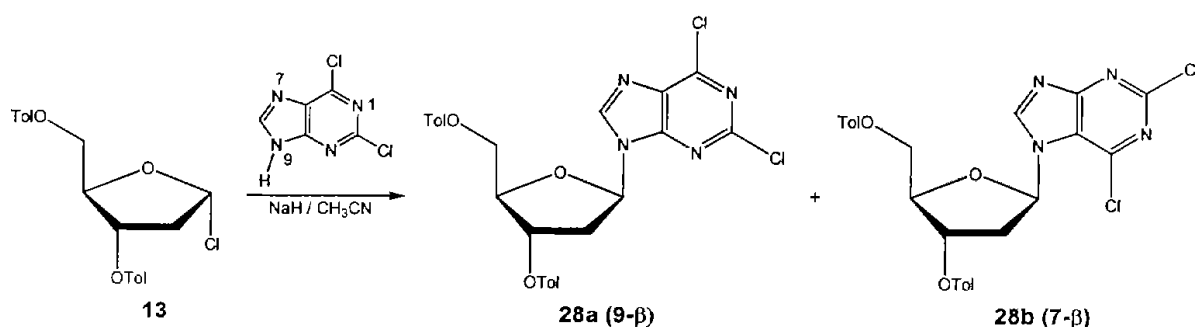
Esquema 18

Cabe mencionar que, efectivamente, el intermediario **13** es estable en estado sólido bajo atmósfera de nitrógeno, mientras que en solución de cloroformo, éter y ácido acético se observa por ccf la transformación a seis derivados, de los cuales tres al menos podrían ser los compuestos **37**, **38** y **39**, tal y como lo observó Kotick [35].



Conocidas las condiciones de obtención para **13**, se continuó con la preparación del intermediario **28a**. La glicosidación de **13** con 2,6-dicloropurina, se realizó mediante la formación de la sal de sodio de esta purina [29,37]; así, la reacción se efectuó por adición de 1 equivalente de 1-cloro-2-desoxi-3,5-di(*p*-toluil)- $\alpha$ -D-*eritro*-pentofuranosa recientemente cristalizada a una suspensión del anión de la purina bajo condiciones anhidras. Después de 2 h de agitación a 50 °C, se observó por ccf el consumo de la materia prima, **13**. Durante la purificación se observó la precipitación de cristales que corresponden a los isómeros N-9 (**28a**) y N-7 (**28b**). Por recrystalización de etanol-cloroformo se obtiene el isómero N-9 (**28a**) en forma pura.

En la purificación de los isómeros, solo fue posible aislar en forma pura el isómero **28a**, ya que el isómero **28b** esta en menor cantidad, en una relación 10:1, respectivamente. Por ccf se observan trazas de un producto adicional a **28a** y **28b** con un  $R_f$  menor al isómero **28a**, el cual se presumiblemente podría ser el isómero N-9 $\alpha$ .



**Esquema 19**

El espectro de masas para el nucleósido **28a** (Espectro 13) muestra un pico en  $m/z$  540 (1) que corresponde al ion molecular  $M^+$ , un  $[M+2]^+$  en  $m/z$  542 (4) y un  $[M+4]^+$  en  $m/z$

544 (3) debidos a las contribuciones isotópicas, en este caso, de dos átomos de cloro,  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{37}\text{Cl}$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de N-9 $\beta$  (**28a**) y N-7 $\beta$  (**28b**) (Figura 6), exhibe un desplazamiento químico notablemente diferente para el hidrógeno anomérico y el hidrógeno de C-8. Para **28a** se observa en  $\delta$  6.55 una señal triple atribuida a H-1' y en  $\delta$  8.29 una señal simple asignada a H-8, mientras que para **28b** se observan a campo bajo con respecto al isómero N-9, en  $\delta$  6.83 y en  $\delta$  8.69, respectivamente.

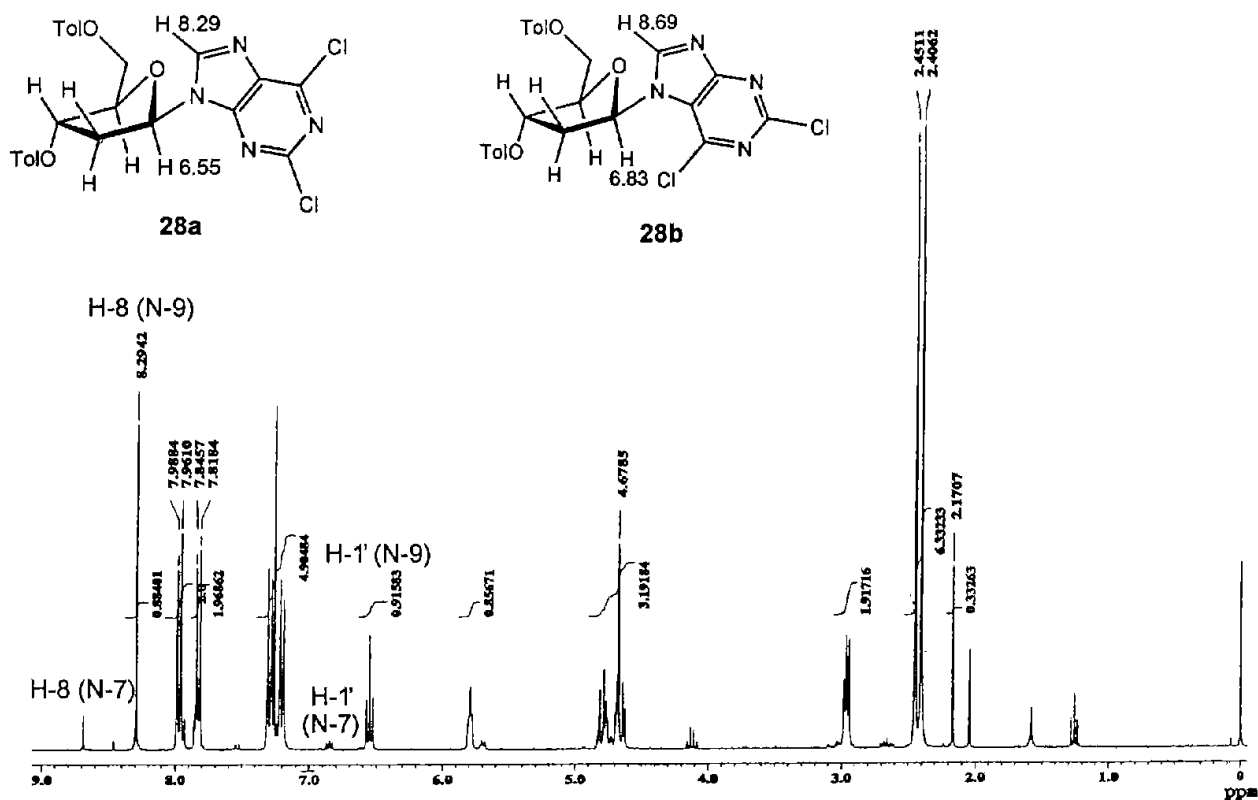


Figura 6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **28a** y **28b**.

El espectro de IR del dicloronucleósido **28a** (Espectro 14), muestra una banda de absorción en  $1722\text{ cm}^{-1}$ , resultado de la vibración de alargamiento  $\text{C}=\text{O}$  del éster.

La asignación de la configuración del carbono anómérico tanto  $\alpha$  o  $\beta$  se ha basado frecuentemente en la multiplicidad de H-1' en RMN  $^1\text{H}$ . Se observa un pseudotriplete para los 2'-desoxiribonucleósidos  $\beta$ , debido a la similitud de las constantes de

acoplamiento con H-2' $\alpha$  y H-2' $\beta$  ( $J \approx 6-7$  Hz). Por otro lado, se observa un doble de dobles (pseudocuarteto) para nucleósidos  $\alpha$ , debido a la diferencia en la magnitud de las constantes de acoplamiento con los hidrógenos vecinales ( $J \approx 6-7, 1-3$  Hz) [44]. Sin embargo, la multiplicidad típica de H-1' (pseudotriplete) no ha sido observada en todos los 2'-desoxiribonucleósidos  $\beta$  [18,19]. En consecuencia, la multiplicidad de la resonancia de H-1' es insuficiente para asignar la configuración anomérica.

El método más confiable para determinar la estructura, la configuración relativa y la conformación de un compuesto orgánico es por cristalografía de rayos X. Por recristalización de la mezcla **28a/28b** se obtuvieron cristales de calidad apropiada para el análisis difractométrico.

La muestra cristalina seleccionada se analizó en un difractómetro Broker Smart Apex CCD a 293 °K, donde se colectaron los datos de intensidad. La información sobre las características del cristal y los detalles de la colección de las intensidades medidas se enlistan en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Las longitudes y ángulos de enlace de la estructura **28a** (Figura 7), se enlistan en las tablas 7 y 8 (Anexo), respectivamente.

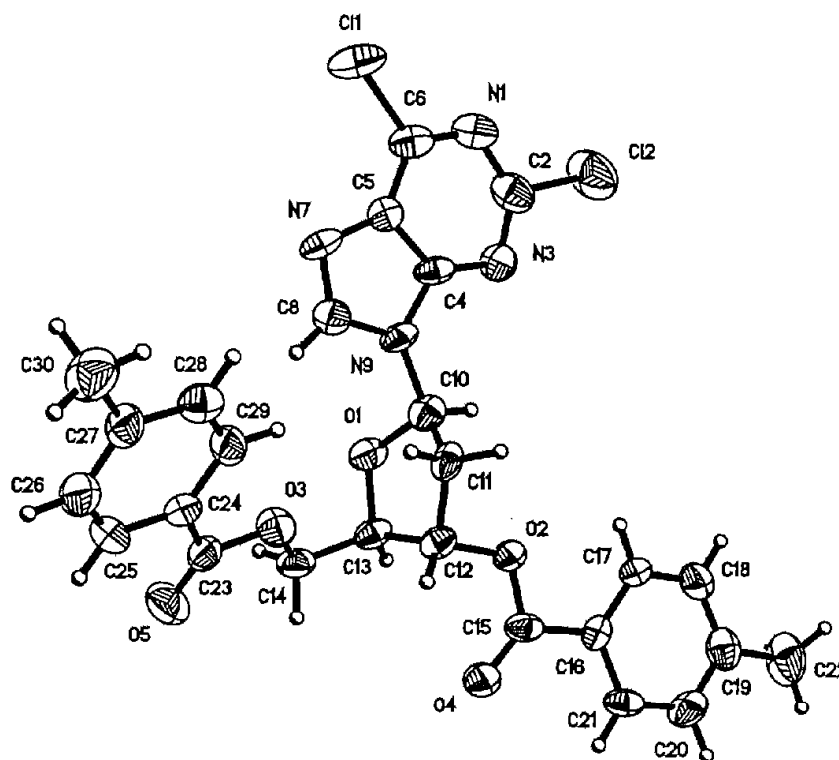
**Tabla 3.** Datos cristalográficos

Fórmula empírica	$C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5$	
Color y forma	Incoloro, láminas	
Tamaño del cristal	0.318 x 0.144 x 0.014 mm	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	
Celda unitaria	$a = 8.382(1) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 11.282(1) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 26.459(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2502.1(5) \text{ \AA}^3$	
Peso fórmula	541.38	
Densidad calculada	$1.437 \text{ mg/m}^3$	

**Tabla 4.** Colección de datos y refinamiento

Difractómetro	Broker Smart Apex CCD
Longitud de onda	0.71073 Å
Temperatura	293(2) K
Intervalo $\theta$ para colección de datos	1.54 para 27.50°
Intervalo de los índices	-10<=h<=10, -14<=k<=14, -34<=l<=34
Reflexiones totales medidas	24977
Reflexiones independientes	5735 [R (int) = 0.1054]
Factores de transmisión	Min = 0.9956 Max = 0.9420

El análisis por difracción de rayos X permitió confirmar la configuración anomérica del hidrógeno en el compuesto **28a** (Figura 7), la cual corresponde a una configuración  $\alpha$  y por lo tanto la disposición del núcleo de purina es  $\beta$ .



**Figura 7.** Estructura molecular para la 2,6-dicloro-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O-*p*-toluidil- $\beta$ -D-*eritro*-pentofuranosil)purina (**28a**).

Un anillo de cinco miembros planar, es decir, con todos los ángulos de torsión igual a cero es estérica y energéticamente muy desfavorable; por lo que esta conformación no existe. La ubicación de un átomo fuera del plano libera la tensión, baja la energía y puede producirse una conformación estable [48].

Los conformeros más estables del anillo de furanosa son los arreglos de *sobre* (*S*) y los arreglos *torcidos* (*T*). Estas pueden existir en 10 acomodos cada una. Debido a la energía relativamente baja de interconversión entre los conformeros *S* y *T*, puede existir un equilibrio dinámico entre ellos [31a].

El análisis de la estructura de rayos X llevado a cabo en la 2,6-dicloro-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-*O-p*-toluil- $\beta$ -D-*eritro*-pentofuranosil)purina (**28a**) mostró un arreglo de *sobre* ( $^2S$ ) para el anillo de furanosa (Figura 8) en el cual el carbono 2' está fuera del plano de C3'-C4'-O-C1', y en el mismo lado del plano que la base por lo que la conformación con el carbono 2' es llamado *C2'-endo*.

La conformación *C3'-endo* y *C2'-endo* se aproximan a aquellas que se encuentran en ADN y ARN. En general, los carbonos 2 y 3 no se encuentran en el plano formado por C4'-O-C1' [48].

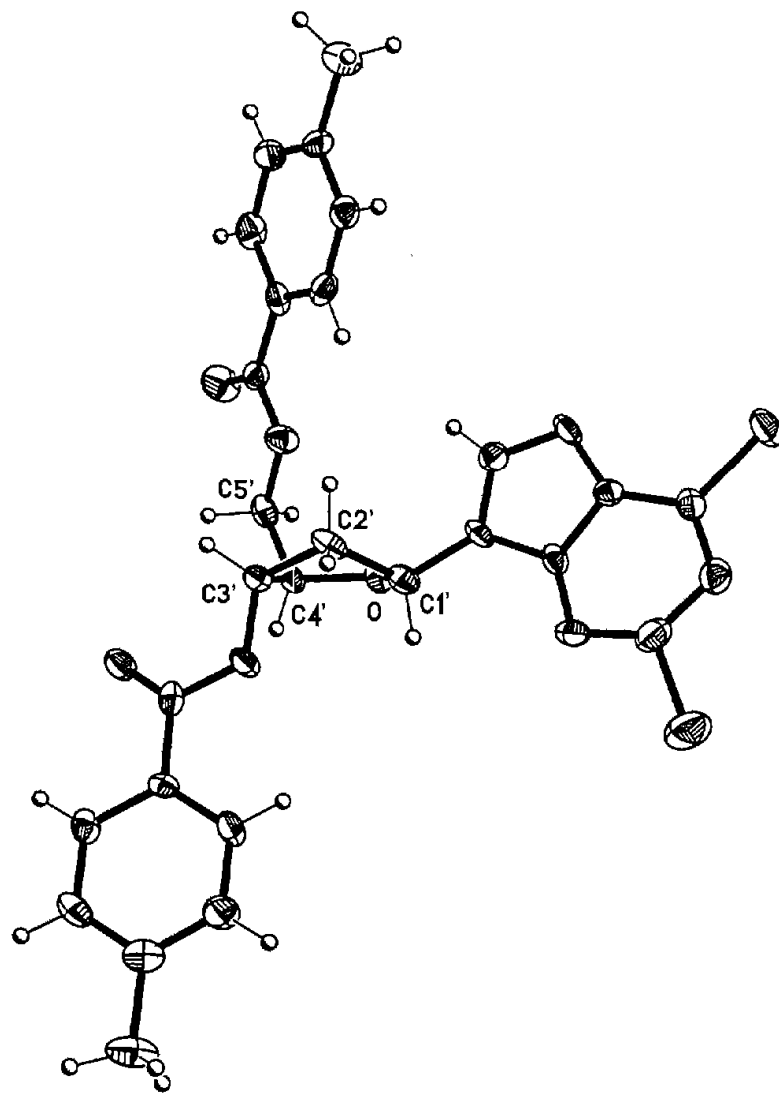


Figura 8. Estructura molecular para la 2,6-dicloro-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O-*p*-toluid-β-D-*eritro*-pentofuranosil)purina (28a).

La conformación de la desoxiribosa, no puede ser especificada solamente por los átomos localizados fuera del plano, sino también por los ángulos de torsión [48].

Los ángulos de torsión encontrados ( $\nu_i$ ) para el anillo de furanosa son  $\nu_0 = -25.2$ ,  $\nu_1 = 36.9$ ,  $\nu_2 = -34.4$ ,  $\nu_3 = 20.2$  y  $\nu_4 = 3.2$ . El ángulo de torsión de  $-25.2^\circ$  (Figura 9) es definido por el ángulo entre dos planos especificados por los átomos C-4'-O-C1' y O-C1'-C2', en donde C-4' y C2' están en lados opuestos al enlace O-C1' (el ángulo negativo es obtenido para una rotación de C2' en dirección opuesta a las manecillas del reloj, cuando uno mira a partir de O hacia C1').

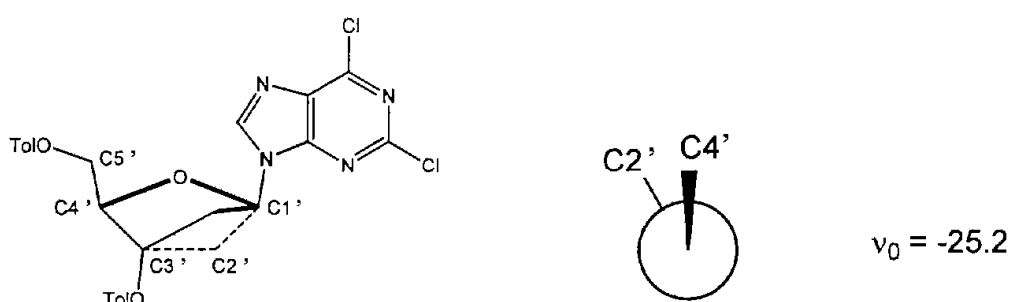


Figura 9

El ángulo de torsión de  $36.9^\circ$  (Figura 10) es definido por el ángulo entre los planos especificados por los átomos C3', C2', C1' y O, en donde C-3' y O están en lados opuestos al enlace C2'-C1' (si uno rota O en dirección de las agujas del reloj mientras observamos desde C2' a C1' resulta un ángulo de torsión positivo).

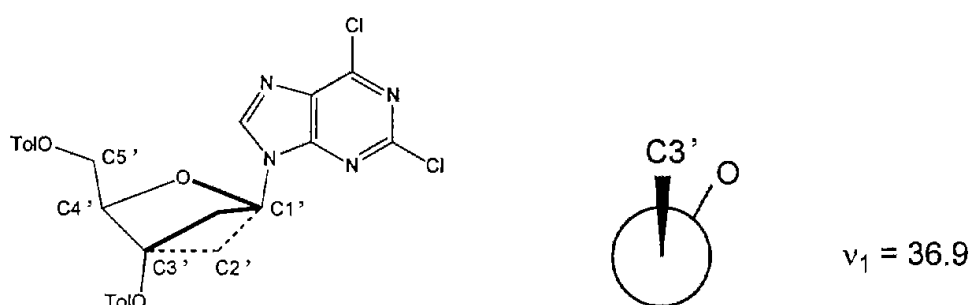


Figura 10



El ángulo de  $-34.4^\circ$  (Figura 11) es definido por los planos  $C4'-C3'-C2'$  y  $C3'-C2'-C1'$ , en donde  $C-4'$  y  $C1'$  están en lados opuestos al enlace  $C3'-C2'$ .

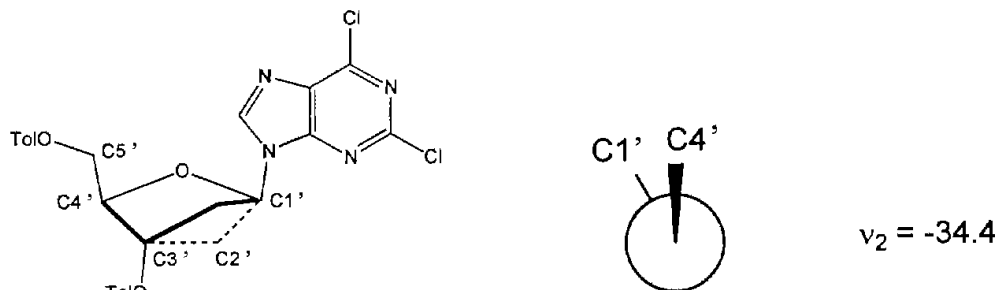


Figura 11

El ángulo de  $20.2^\circ$  (Figura 12) es definido por el ángulo entre los planos  $C2'-C3'-C4'$  y  $C3'-C4'-O$ , en donde  $C-2'$  y  $O$  están en lados opuestos al enlace  $C3'-C4'$ .

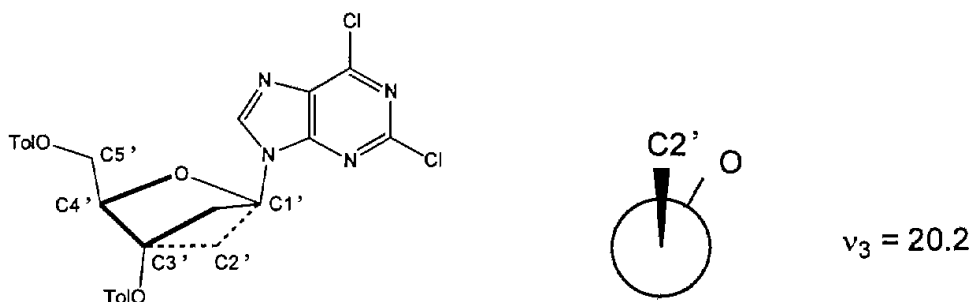


Figura 12

El ángulo de  $3.2^\circ$  (Figura 13) próximo a  $0^\circ$  indica que los átomos  $C-3'$ ,  $C-4'$ ,  $O$  y  $C-1'$  tienden a ocupar una posición a lo largo del plano del anillo con  $C3'$  y  $C1'$  eclipsados teniendo una conformación cis en la proyección de Newman, conduciendo al plegamiento del átomo de carbono  $C-2'$ .

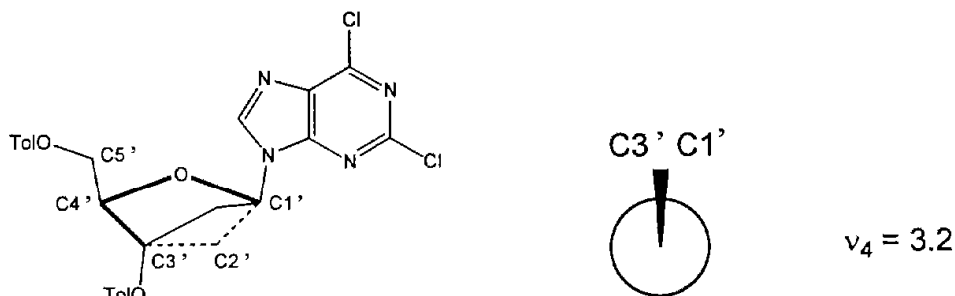


Figura 13

En consecuencia, el conformero favorecido para la desoxiribosa en **28a** en el estado sólido es la forma de *sobre* (Figura 14).

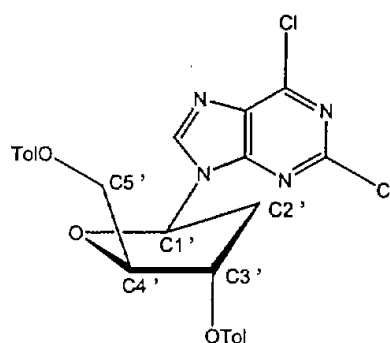
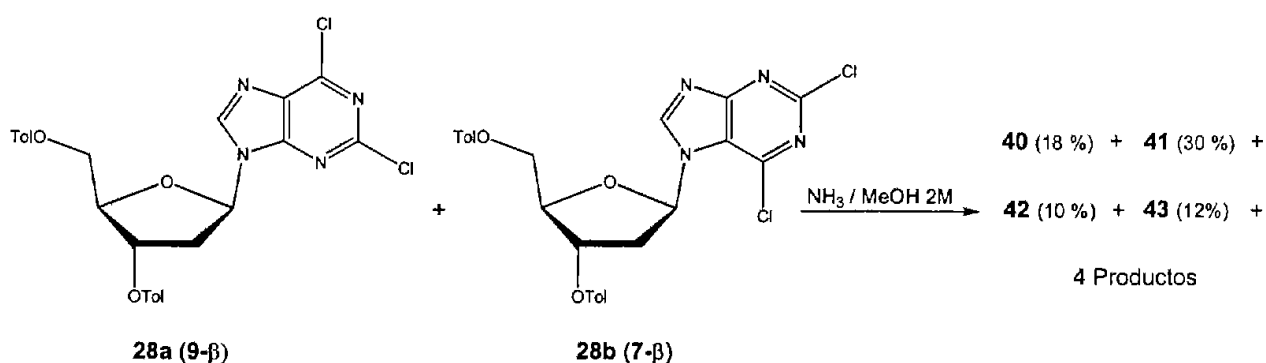


Figura 14

En un primer experimento tendiente a la preparación de **35**, se trató la mezcla **28a/28b** con una solución de amoníaco en metanol 2M a 100 °C durante 11 h. Al término de este tiempo de reacción se observó por ccf la formación de ocho productos (Esquema 20). Cuatro de estos productos fueron aislados por cromatografía preparativa y caracterizados mediante el análisis de sus propiedades espectroscópicas.



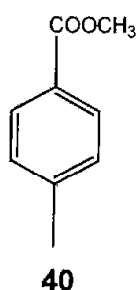
Esquema 20

El primer producto aislado como un aceite amarillo (rendimiento del 18 %), menos polar que **28a** y correspondió al *p*-toluato de metilo **40**, de acuerdo a la comparación de sus desplazamientos químicos en RMN <sup>1</sup>H mostrados en la tabla 5 y los informados en la literatura [49,50].

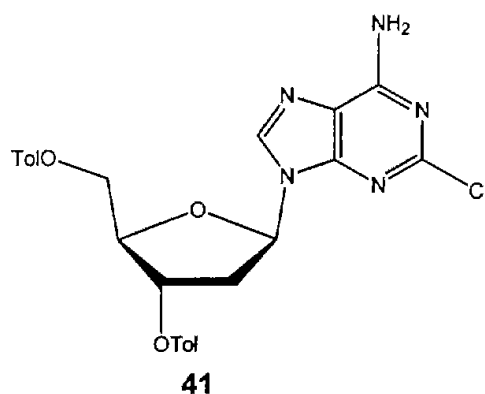
**Tabla 5.** Desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$  de **40**.

H	$\delta_{\text{H}}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) <sup>b</sup>
$\text{CH}_3\text{-Ar}$	2.40 s	2.39 s
$\text{CH}_3\text{O-}$	3.90 s	3.89
H-Ar orto al $\text{CH}_3\text{-}$	7.24 d	7.22
H-Ar orto al $\text{COO-}$	7.93 d	7.92

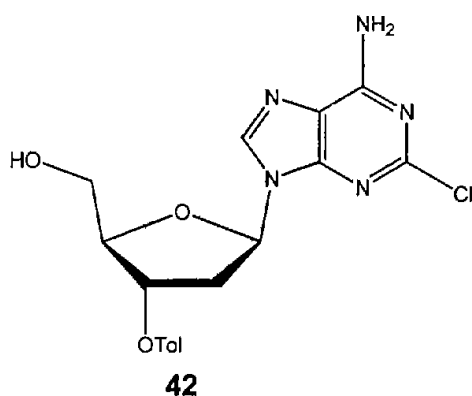
<sup>a</sup> Datos experimentales; <sup>b</sup> Datos reportados por Bon-Suk [49].



La estructura del segundo producto, aislado como un sólido blanco (rendimiento del 30 %) correspondió a **41**, ya que el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 15), muestra a campo alto dos señales simples, una en  $\delta$  2.39 y otra en  $\delta$  2.44, las cuales pertenecen a los metilos unidos a los anillos aromáticos. A campo bajo, se observan dos sistemas AA'BB' correspondientes a los hidrógenos del fragmento 4-metilbenzoato. En  $\delta$  6.60 resuena una señal amplia que se asigna a los hidrógenos del amino. En  $\delta$  8.33 se observa una señal simple correspondiente al hidrógeno del metino de la base púrica. Por otro lado, el espectro de masas (Espectro 16) muestra el ión molecular  $\text{M}^+$  en  $m/z$  521 (3), correspondiente a la fórmula  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_5\text{Cl}$  acompañado con un ión en  $m/z$  523 (12) congruente con la contribución isotópica  $[\text{M}+2]^+$  y un pico base en  $m/z$  119. El espectro de IR (Espectro 17), exhibe bandas de absorción en  $3447\text{ cm}^{-1}$ ,  $3404\text{ cm}^{-1}$ ,  $3322\text{ cm}^{-1}$ ,  $3255\text{ cm}^{-1}$  y  $3172\text{ cm}^{-1}$  debido a las vibraciones de alargamiento N-H y O-H. También, se observa en  $1717\text{ cm}^{-1}$  una banda de absorción característica de la vibración de alargamiento C=O del éster.

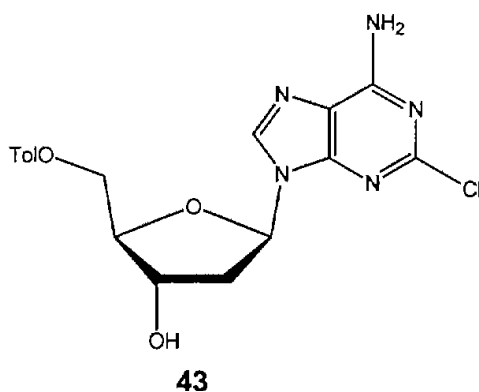


El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 18) del tercer producto aislado como un sólido blanco (rendimiento del 10 %) corresponde a la estructura **42**, y presenta en  $\delta$  2.40 una señal simple que integra para tres hidrógenos del metilo bencílico, el cual se corrobora con la presencia de un sistema AA'BB' en  $\delta$  7.95 ( $J = 8.1$  Hz) y en  $\delta$  7.37 ( $J = 7.9$  Hz). De acuerdo con lo anterior, se establece la existencia de un fragmento de *p*-toluilo y en consecuencia la desprotección de un grupo hidroxilo del compuesto **28a**. Se establece que el éster que se desprotegió fue el unido a C-5', ya que la presencia del hidroxilo en C-5' resulta en una señal triple en  $\delta$  5.19 ( $J = 5.85$  Hz). Acorde a lo anterior, las señales de H-2' $\alpha$  y H2' $\beta$  se esperan a campo bajo, lo cual se observa en el espectro; las señales dobles de dobles que corresponden a H-2' $\alpha$  y H2' $\beta$  resuenan en  $\delta$  2.99 y  $\delta$  2.65, respectivamente, además el desplazamiento a campo bajo de la señal de H-4' confirma la protección del oxígeno en C-3'. Por lo tanto, se establece la estructura **42** para este producto de reacción. Igualmente, el espectro de masas (Espectro 19) da evidencia de la estructura **42**, mostrando el ión molecular  $M^+$  en  $m/z$  403 (1), un  $[M+2]^+$  en  $m/z$  405 (2), correspondiente a la fórmula  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_5\text{Cl}$ , lo cual es congruente de acuerdo a la regla del nitrógeno. El espectro de IR de **42** (Espectro 20), exhibe bandas de absorción en  $3363\text{ cm}^{-1}$ ,  $3309\text{ cm}^{-1}$ ,  $3325\text{ cm}^{-1}$  y  $3168\text{ cm}^{-1}$  características de las vibraciones de alargamiento N-H y O-H. Así mismo, se observa en  $1714\text{ cm}^{-1}$  una banda de absorción intensa, típica de la vibración de alargamiento C=O del éster.



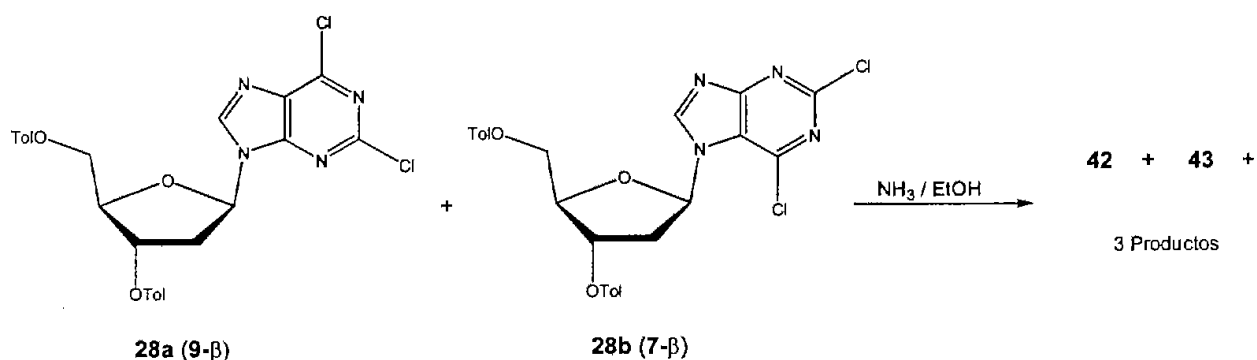
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 21) del cuarto producto aislado como un sólido blanco (rendimiento del 12%), establece la estructura **43**. Presenta a  $\delta$  2.37 una señal simple que integra para tres hidrógenos y corresponde a un metilo unido a benceno, mientras que a  $\delta$  7.30 y  $\delta$  7.78 se observa un sistema AA'BB' propio de un anillo de benceno sustituido en posición *para*-. La presencia del hidroxilo en C-3' se verifica mediante la señal doble en  $\delta$  5.56 ( $J = 4.6$  Hz), una señal múltiple en  $\delta$  4.11 para H-3' así como las señales doble de doble de doble esperadas para H-2' $\alpha$  y H-2' $\beta$  en  $\delta$  2.42 y  $\delta$  2.81, respectivamente.

Por otro lado, el espectro de masas de **43** (Espectro 22) muestra el *quasi* ión molecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  en  $m/z$  404 (1), correspondiente a la fórmula  $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_5\text{Cl} + \text{H}]$ .



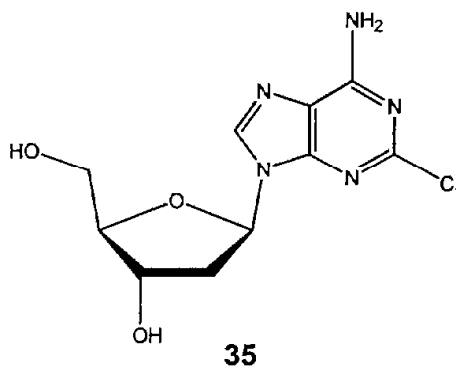
Los cuatro productos precedentes aislados en un primer intento por preparar el aminodiol **35**, sugieren que la reacción procede pero no es completa. Con el objeto de conocer más esta transformación, para la obtención de **35**, resultó necesario utilizar una

disolución de amoníaco en etanol de mayor concentración a la solución comercial de amoníaco en metanol 2M. Así, una mezcla de nucleósidos **28a** y **28b** se trató con solución de etanol saturada con amoníaco a 105 °C. Al término de 5 h, la mezcla de reacción se analizó por ccf y se observó la formación de cinco productos (Esquema 21), de los cuales dos corresponden a los compuestos **42** y **43**, acorde a la polaridad de estos productos se presume que el producto de mayor polaridad observado por ccf debe ser el aminodiol **35**.



**Esquema 21**

Los resultados obtenidos con la disolución de etanol sugieren que la reacción debe completarse si se emplea una disolución saturada de amoníaco en metanol o etanol. Así, una disolución de metanol fue saturada con amoníaco anhidro. Posteriormente, en un reactor de acero se adicionó una mezcla de los dicloronucleósidos **28a** y **28b**, y se vertió una cantidad de disolución saturada de amoníaco en metanol, se selló el reactor y se calentó a 117 °C durante 5 h. Por ccf se observó la formación de tres productos, el menos polar corresponde al compuesto **40**, y el producto más polar corresponde al aminodiol deseado, **35**.



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del aminodiol **35** (Espectro 24) está de acuerdo con la estructura ya que muestra en  $\delta$  4.95 una señal triple ( $J = 5.8$  Hz) y en  $\delta$  5.30 una señal doble ( $J = 4.1$  Hz), las cuales se asignan a los hidrógenos de los hidroxilos en C-5' y C-3' respectivamente. Así mismo, se observa una multiplicidad más compleja para los hidrógenos del metileno de C-5' (3.47-3.63 ppm, m) y el hidrógeno de C-3' (4.38 ppm, dddd), debido al acoplamiento con los hidrógenos de los hidroxilos correspondientes. A campo bajo se observan dos señales simples, una en  $\delta$  7.81 asignada a los hidrógenos del amino, y en  $\delta$  8.35 la señal correspondiente al hidrógeno del anillo de purina.

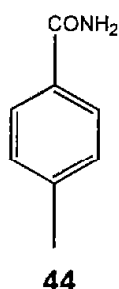
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **35** (Espectro 25) se observa la presencia de 10 carbonos de los cuales cuatro se encuentran unidos a oxígeno y forman parte del anillo de pentosa, sus desplazamientos son  $\delta$  61.67 (C-5'),  $\delta$  70.73 (C-3'),  $\delta$  83.57 (C-1') y  $\delta$  87.96 (C-4'), un metileno en  $\delta$  39.35 (C-2') y cinco carbonos unidos a nitrógeno que forman parte del anillo de purina en  $\delta$  118.17 (C-5),  $\delta$  139.85 (C-8),  $\delta$  150.08 (C-4),  $\delta$  152.97 (C-2) y  $\delta$  156.81 (C-6). El espectro de masas (Espectro 26), muestra un fragmento en  $m/z$  285 (1) que corresponde al ión molecular  $M^+$  y un  $[M+2]^+$  en  $m/z$  287 (2), congruente con la fórmula  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_5\text{Cl}$ .

El análisis por espectroscopia de infrarrojo, también proporciona evidencia de la estructura **35** (Espectro 27), mostrando señales de absorción en  $3546\text{ cm}^{-1}$ ,  $3395\text{ cm}^{-1}$ ,  $3328\text{ cm}^{-1}$ ,  $3264\text{ cm}^{-1}$  y  $3212\text{ cm}^{-1}$ , debido a las vibraciones de alargamiento N-H y O-H. Por otra parte, los desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$  (Tabla 6) del producto menos polar que **35**, en comparación con los informados [51], confirman que la estructura para este sólido incoloro es **44**, la *p*-toluamida.

**Tabla 6.** Desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$  de **44**.

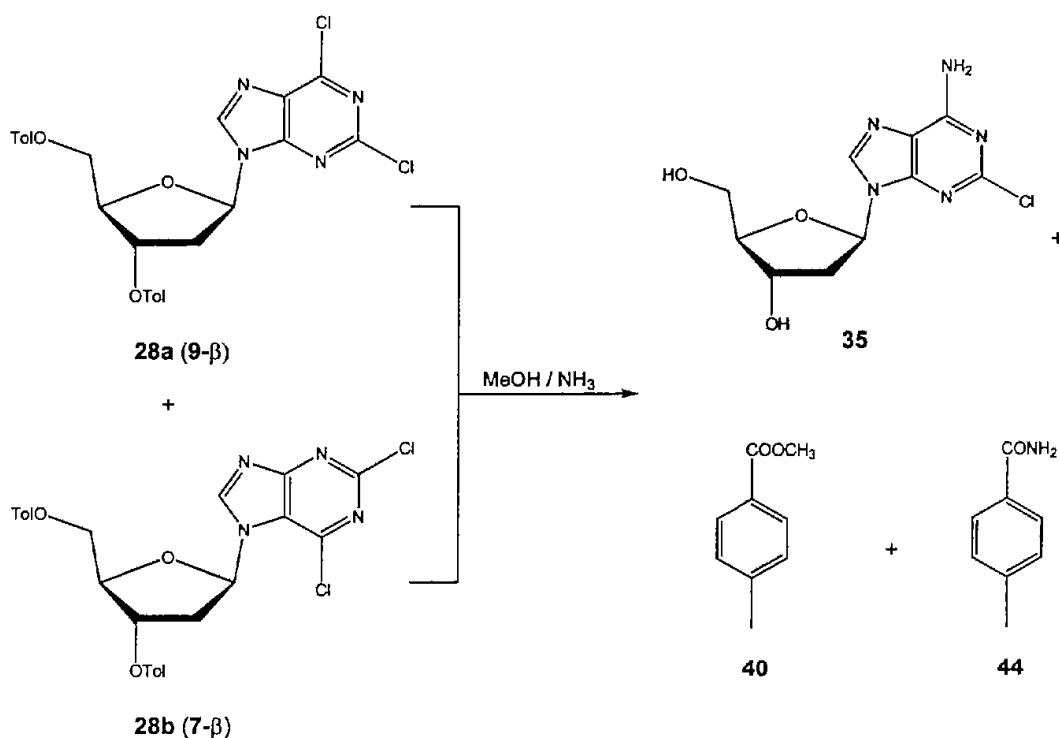
H	$\delta_{\text{H}}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ ) <sup>a</sup>	$\delta_{\text{H}}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) <sup>b</sup>
$\text{CH}_3\text{-Ar}$	2.39 s	2.34 s
H-Ar orto al $\text{CH}_3\text{-}$	7.23 d	7.24 d
H-Ar orto al $\text{CONH}_2$	7.76 d	7.79 d
$\text{CONH}_2$	6.30 s (br)	7.29 s (br)
	6.86 s (br)	7.91 s (br)

<sup>a</sup> pf experimental 159-160 °C; <sup>b</sup> pf informados en lit. 159.5-160 °C [51]; 161-163 °C [52].

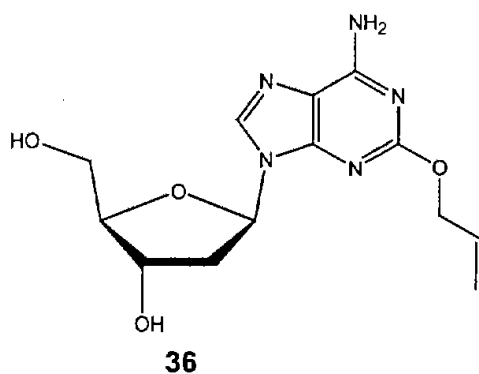


Conforme a los resultados obtenidos con la disolución saturada de amoníaco en metanol se lograron establecer las condiciones óptimas para la sustitución selectiva y amonólisis completa de **28a** en un rendimiento del 70 % (Esquema 22). Cabe mencionar que el rendimiento se calculó a partir de la mezcla de **28a** y **28b**. Si la reacción se efectuará solamente con **28a** el rendimiento sería superior. La razón por la cual no se trabaja con el nucleósido **28a** es que, para obtenerlo puro, se debe de recrystalizar dos o tres ocasiones a partir de etanol-cloroformo. Por este método se pierde parte de **28a**, tal como se observa por ccf de las aguas madres, por lo que estas separaciones resultan en rendimientos menores del producto N-9 deseado.





Establecidas las condiciones apropiadas para la síntesis del intermediario **35**, se procedió a la preparación del derivado **36**. Así, se hizo reaccionar el aminodiol **35** con sodio y alcohol alílico a 81 °C durante 4 h, para generar el derivado de éter alílico **36**, el cual se obtuvo en un rendimiento prácticamente cuantitativo.

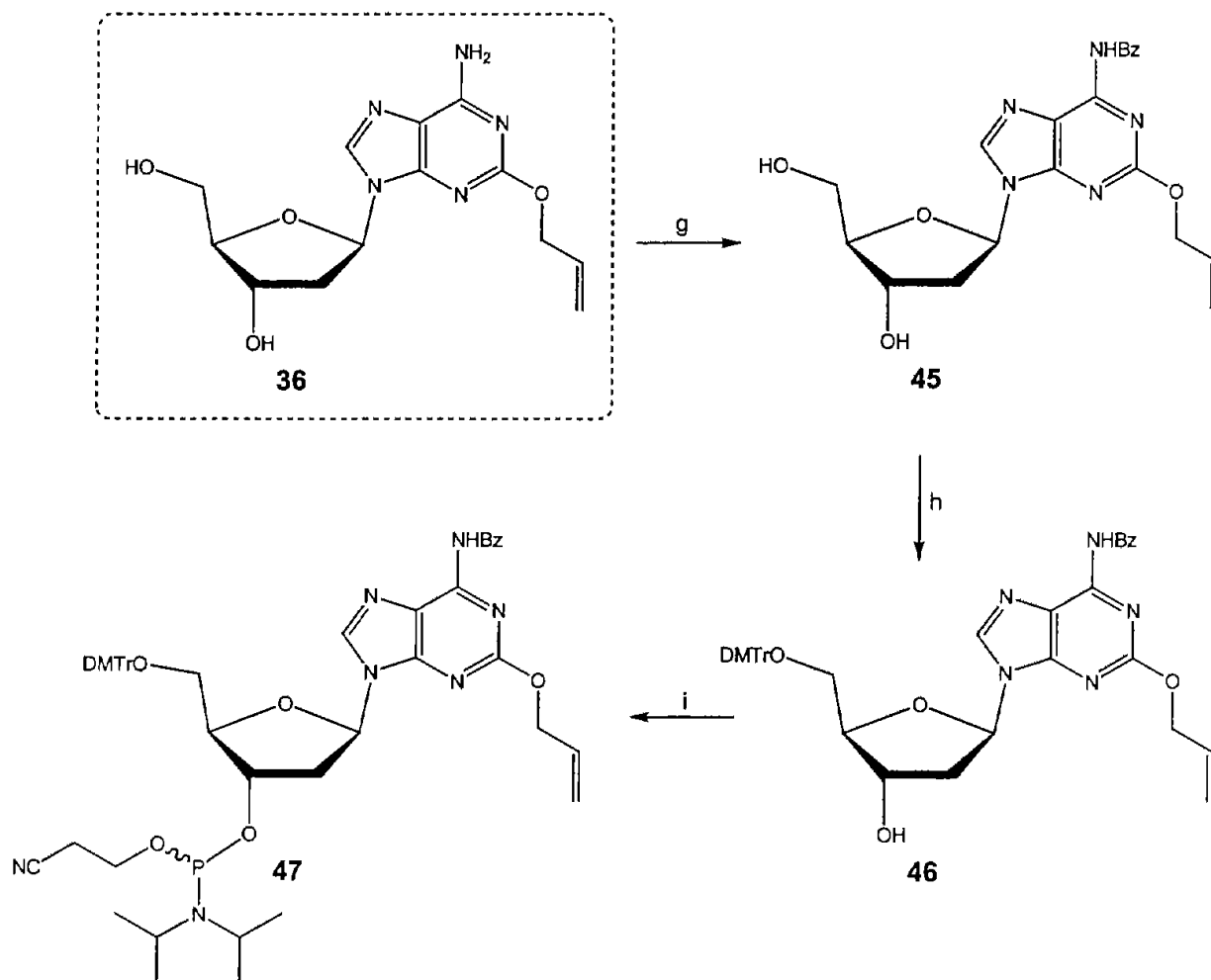


El espectro de masas de **36** (Espectro 30) muestra el ión molecular  $M^+$  en  $m/z$  307 (23) y el *quasi* ión molecular  $[M+H]^+$  en  $m/z$  308, correspondientes a la fórmula  $C_{13}H_{17}O_4N_5$ . El espectro de RMN  $^1H$  (Espectro 28) muestra las señales del fragmento alílico: en  $\delta$  4.75 una señal doble de tripletes ( $J = 5.1, 1.5, 1.5$  Hz), la cual pertenece a los

hidrógenos del metileno unido al oxígeno. En  $\delta$  5.20 una señal doble de cuartetos ( $J = 10.5, 1.8, 1.5, 1.5$  Hz) que corresponde al hidrógeno en posición *trans* al metileno alílico. En  $\delta$  5.36 una señal doble de cuartetos ( $J = 17.1, 8, 1.5, 1.5$  Hz) asignada al hidrógeno en posición *cis* al metileno, en  $\delta$  6.04 se muestra un doble de doble de doble de doble ( $J = 17.1, 10.5, 5.1, 5.1$  Hz), y se atribuye al hidrógeno del metino. Asimismo, se observan las señales correspondientes a la absorción de los hidrógenos de los hidroxilos en C-5' y C-3', en  $\delta$  5.02 (t,  $J = 6$  Hz) y en  $\delta$  5.29 (d,  $J = 3.9$  Hz), respectivamente. A campo bajo resuenan dos señales simples, una en  $\delta$  7.28 característica de los hidrógenos del amino, y en  $\delta$  8.13 la señal perteneciente al hidrógeno en C-8 de la base púrica. El análisis del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro 29) permitió establecer la presencia de 13 átomos de carbono de los cuales 6 se encuentran en la zona de desplazamiento de los carbonos de hibridación  $\text{sp}^3$ , sus desplazamientos son:  $\delta$  38.96 (C-2'),  $\delta$  61.92 (C-5'),  $\delta$  66.75 (-CH<sub>2</sub>O-),  $\delta$  70.96 (C-3'),  $\delta$  83.45 (C-1') y  $\delta$  87.77 (C-4'), el resto de carbonos presentan absorciones en la zona de desplazamientos de los carbonos de hibridación  $\text{sp}^2$ , sus desplazamientos son:  $\delta$  115.70 (C-5),  $\delta$  116.87 (CH<sub>2</sub>=), 133.98 (=CH-),  $\delta$  138.31 (C-8),  $\delta$  150.65 (C-4),  $\delta$  156.82 (C-6) y  $\delta$  160.88 (C-2). El espectro de IR del compuesto **36** (Espectro 31) está de acuerdo con la estructura, ya que presenta bandas de intensidad fuerte en 3367  $\text{cm}^{-1}$ , 3332  $\text{cm}^{-1}$ , 3268  $\text{cm}^{-1}$  y 3173  $\text{cm}^{-1}$  debido a las vibraciones de alargamiento N-H y O-H. Con la preparación de la 2-aliloxi-6-amino-9-(2'-desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)purina, **36**, se alcanza el objetivo planteado al inicio de este trabajo. Este intermediario será transformado a la desoxi-isoguanosina convenientemente protegida, **54**, la cual será empleada en la síntesis automatizada de oligonucleótidos.

La preparación de **47** se realizará como se describe a continuación (Esquema 23). La protección del grupo amino se realizará con cloruro de benzoílo y piridina, para generar un intermediario perbenzoilado, el cual se someterá a hidrólisis parcial, para dar el nucleósido protegido en la posición N-6 (**45**). El hidroxilo primario del diol **45** se protegerá mediante la reacción con cloruro de 4, 4'-dimetoxitritilo en 2,6-lutidina, para generar el derivado **46**. Finalmente, la reacción con 2-cianoetil-*N,N*-diisopropil-

clorofosforamidita, en condiciones estrictamente anhidras, permitirá obtener el producto deseado **47**, como una mezcla de epímeros.



Esquema 23. g) BzCl / Py ; NaOH / MeOH / THF / H<sub>2</sub>O ; h) DMTrCl / Py ; i) Base de Hünig.

- ♦ El uso de cloruro de acetilo para producir cloruro de hidrógeno *in situ* (método de Rolland) permitió la preparación eficiente del  $\alpha$ -cloroazúcar **13** con alta reproducibilidad. El procedimiento es seguro, conveniente y menos laborioso. Comparado al método de preparación a partir de ácido sulfúrico concentrado y cloruro de sodio.
- ♦ La reacción de glicosidación de la sal de sodio de la 2,6-dicloropurina, procede con una notable preferencia para la glicosidación en la posición N-9 con respecto a la posición N-7.
- ♦ El análisis cristalográfico de la 2,6-dicloro-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O-*p*-toluil- $\beta$ -D-*eritro*-pentofuranosil)purina (**28a**) mostró un arreglo de *sobre* ( $^2S$ ) para el anillo de furanosa en el cual el carbono C-2' está fuera del plano de C3'-C4'-O-C1', y en el mismo lado del plano que la base por lo que la conformación es C2'-*endo*.
- ♦ La sustitución selectiva del C-6 y amonólisis completa en **28a** se lleva a cabo cuando se utiliza una disolución saturada de amoníaco en metanol, generando el intermediario **35**.
- ♦ La reacción de sustitución de **35** con alcohol alílico y sodio procede eficientemente, obteniéndose el compuesto **36** en buen rendimiento.

Los reactivos 2-desoxi-D-ribosa, piridina anhidra, cloruro de *p*-toluilo, ácido acético, éter etílico anhidro, 2,6-dicloropurina, hidruro de calcio, hidruro de sodio, sodio metálico, alcohol alílico y etanol anhidro fueron adquiridos de Aldrich Co., los cuales se usaron sin purificación previa.

El cloroformo, amoniaco anhidro, cloruro de sodio, ácido sulfúrico, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio y aceite de alta temperatura se usaron grado reactivo.

El metanol, cloruro de acetilo y acetonitrilo se obtuvieron anhidros de acuerdo a los métodos informados en la literatura [53].

El AcOEt, diclorometano, hexano, tolueno y acetona se emplearon grado industrial y se destilaron previamente.

El curso de las reacciones se siguió por ccf en placas de Sílica Gel Merck F-254 usando como reveladores una lámpara de UV Spectroline (Modelo ENF-240C-20) a 365 y 254 nm, disolución de etanol-ácido sulfúrico (9:1) y disolución de sulfato cérico amoniacal.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria, también se usaron cromatofolios Alugram SIG/UV<sub>254</sub> Macherey-Nagel.

Los puntos de fusión (no corregidos) se determinaron en un aparato Fisher-Johns.

Los espectros de IR se realizaron en un Espectrofotómetro de IR (Perkin Elmer, Modelo 283 y 681).

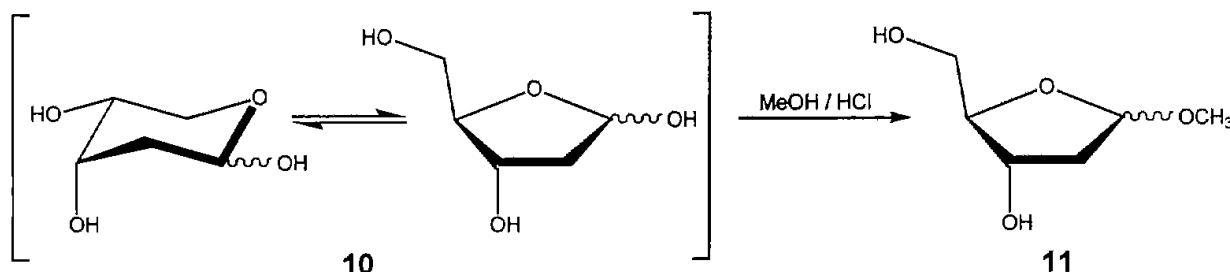
Los espectros de EM se llevaron a cabo en un Espectrómetro de Masas (Jeol, Modelo JMS-SX102A) por la técnica de FAB (positivo), utilizando como matriz alcohol 3-nitrobencílico.

Los espectros de RMN se corrieron en un Espectrófotometro Varian Unity XR-300 y en un Espectrófotometro Varian Unity Plus 500 en solución de CDCl<sub>3</sub> y DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando TMS como referencia interna.

El estudio cristalográfico de **28a** se realizó en un Difractómetro Bruker Smart Apex CCD.

Otros equipos empleados son: Recipiente presurizado de acero inoxidable (Modelo 4751, presión máxima de 2000 Psi), Bomba de vacío (DuoSeal, Modelo 1402), Balanza analítica (OHAUS Analytical Plus, Modelo AP210S), Balanza semianalítica (OHAUS PORTABLE Advanced, Modelo CT1200) y un Rotavapor (Büchi R-124).

Preparación del 2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-eritro-pentofuranósido de metilo (11).



**Método A:** En un matraz de fondo redondo de 25 mL, de una boca, provisto de agitación magnética, se pesó rápidamente 0.25 g (1.86 mmol) de 2-desoxi-D-ribosa (10) y bajo atmósfera de nitrógeno se agregó metanol anhidro (6 mL). Después se adicionó una disolución de cloruro de hidrógeno metanólico al 1 % (1 mL; preparado al momento a partir de 10 g cloruro de sodio y 5 mL de ácido sulfúrico concentrado). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 40 min bajo atmósfera de nitrógeno, el curso de la reacción se analizó por ccf (AcOEt-MeOH 95:5). Al concluir el tiempo de reacción, la mezcla se colocó rápidamente en un baño de hielo-sal y se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio, se filtró y el metanol se eliminó a presión reducida obteniendo un aceite color amarillo (0.27 g, rendimiento cuantitativo).

**Método B:** A una disolución de la 2-desoxi-D-ribosa (10) (5.0 g, 37.3 mmol) en metanol anhidro (50 mL), se adicionó cloruro de hidrógeno metanólico al 1% (10 mL; preparado por adición de 0.2 mL de cloruro de acetilo a 10 mL de metanol anhidro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 40 min bajo atmósfera de nitrógeno e inmediatamente se neutralizó por adición de bicarbonato de sodio sólido, se filtró y el metanol se eliminó a presión reducida, obteniendo un aceite de color amarillo (5.5 g, rendimiento cuantitativo).

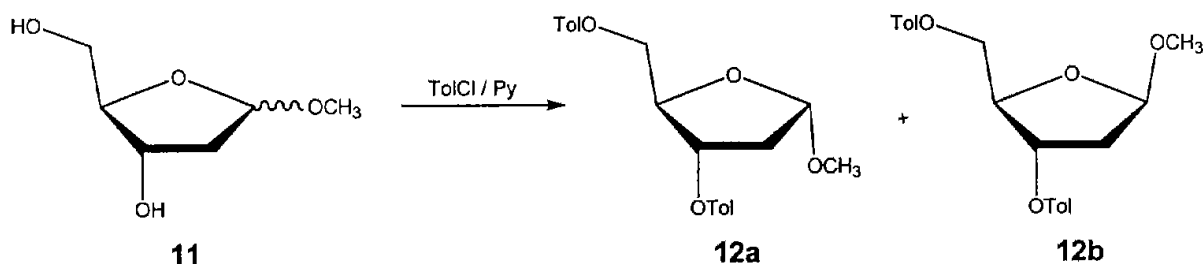
$R_f$  0.37 (Acetato de etilo-metanol 95:5).

## Preparación de cloruro de hidrógeno

A un matraz Kitazato de 125 mL se adicionó cloruro de sodio (10 g) e inmediatamente se purgó con nitrógeno. Por otro lado, en un embudo de separación se vertieron 5 mL de ácido sulfúrico concentrado. Se situó el embudo de separación sobre el matraz Kitazato, unidos mediante un tapón de hule, en la salida del Kitazato se colocó tubo látex (15 cm), el cual a su vez se unió a una trampa de drierita (contenida en un tubo de vidrio 25 cm de largo y 1 cm de diámetro), al extremo del tubo de vidrio se pone otro tubo látex (15 cm), en el cual se colocó una pipeta pasteur. Este sistema se purga con nitrógeno y se sumerge la punta de la pipeta pasteur en 5 mL de metanol anhidro, el cual esta contenido en un matraz redondo de 15 mL, de una boca, provisto de un tapón de hule y previamente purgado con nitrógeno. La preparación del cloruro de hidrógeno comienza al momento de gotear el ácido sulfúrico sobre el cloruro de sodio. La cantidad de HCl se determinó por diferencia de pesos (40 mg de HCl en 5 mL de metanol anhidro para una disolución al 1 %).



### Preparación del 2-desoxi-3,5-di-O-*p*-toluil-D-eritro-pentofuranósido de metilo (12).



Al crudo de **11** (5.5 g, 37.1 mmol) se disolvió en piridina anhidra (50 mL) a 0 °C y se adicionó lentamente cloruro de *p*-toluilo (11.4 mL, 86.2 mmol, 2.2 eq.), observándose la precipitación de un sólido blanco, el cual se agitó durante 10 min a esa temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Esta se diluyó con agua fría (80 mL) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (4 x 100 mL), con disolución de ácido clorhídrico 2N (150 mL) y con agua (150 mL), se secó sobre bicarbonato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniendo un aceite ámbar. Este residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando como mezcla de elución un gradiente de hexano-AcOEt, obteniéndose una mezcla semisólida de color blanco (13.7 g, rendimiento del 96 %) de los compuestos epiméricos **12a** y **12b**, en una relación 3:2.

Separación de los epímeros  $\alpha$  y  $\beta$  (**12a** y **12b**). En un cromatofolio (20 x 20 cm) se aplicó 125 mg del crudo de **12**. Posteriormente se eluyó (3 x 100 mL) utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo (9:1), se aislaron los productos, se extrajo con diclorometano, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniendo **12a** y **12b**.

**Epímero  $\alpha$**  (Producto mayoritario, **12a**): Semisólido beige de pf 78-79 °C.

$R_f$  0.47 (hexano-acetato de etilo, 8:2).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3025, 3005, 2956, 2928, 2837, 1930, 1717, 1612, 1578, 1509, 1450, 1409, 1377, 1313, 1274, 1109, 1070, 1020, 986, 928, 864, 841.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 2.19 (1H, ddd, J<sub>2α,2β</sub> = 14.6 Hz, J<sub>2α,3</sub> = 2.1 Hz, J<sub>1,2α</sub> = 1.0 Hz, H-2α), 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.54 (1H, ddd, J<sub>2α,2β</sub> = 14.6 Hz, J<sub>2β,3</sub> = 8.1 Hz, J<sub>1,2β</sub> = 5.2 Hz, H-2β), 3.42 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.52 (1H, dd, J<sub>4,5a</sub> = 4.7 Hz, J<sub>4,5b</sub> = 4.7 Hz, J<sub>3,4</sub> = 3.6 Hz, H-4), 4.53 (1H, dd, J<sub>5a,5b</sub> = 12.9 Hz, J<sub>4,5a</sub> = 4.7 Hz, H-5a), 4.63 (1H, dd, J<sub>5a,5b</sub> = 12.9 Hz, J<sub>4,5b</sub> = 4.7 Hz, H-5b), 5.18 (1H, dd, J<sub>1,2α</sub> = 1.0 Hz, J<sub>1,2β</sub> = 5.2 Hz, H-1), 5.41 (1H, ddd, J<sub>2β,3</sub> = 8.1 Hz, J<sub>3,4</sub> = 3.6 Hz, J<sub>2α,3</sub> = 2.1 Hz, H-3), 7.21 y 7.22 (2H cada una, d, J = 8.1 Hz, H-Ar orto al CH<sub>3</sub>), 7.91 y 7.93 (2H cada una, d, J = 8.1 Hz, H-Ar orto al COO).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 21.60 (CH<sub>3</sub>-Ar), 39.23 (C-2), 55.00 (OCH<sub>3</sub>), 64.29 (C-5), 74.60 (C-3), 80.90 (C-4), 105.01 (C-1), 127.07 (ArCCOO), 127.13 (ArCCOO), 129.07, 129.65 y 129.77 (CH(Ar)), 143.71 y 143.86 (CH<sub>3</sub>CAr), 166.22 y 166.44 (COO).

**FAB-MS (positivo):** 385 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 384 (1) M<sup>+</sup>, 353 (33), 249 (5), 217 (3), 216 (1), 154 (14), 137 (14), 136 (13), 120 (14), 119 (100), 91 (20), 81 (77), 65 (4).

**Epímero β (Producto minoritario, 12b):** Semisólido beige de pf 73-74 °C.

**R<sub>f</sub>** 0.52 (hexano-acetato de etilo, 8:2).

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3024, 3005, 2957, 2927, 2837, 1930, 1717, 1612, 1576, 1509, 1447, 1409, 1375, 1274, 1107, 1066, 1020, 1001, 957, 920, 863.

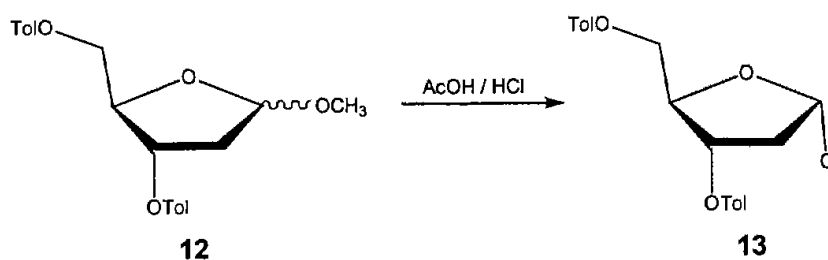
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 2.34 (1H, ddd, J<sub>2α,2β</sub> = 14.2 Hz, J<sub>2α,3</sub> = 5.1 Hz, J<sub>1,2α</sub> = 5.2 Hz, H-2α), 2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.56 (1H, ddd, J<sub>2α,2β</sub> = 14.2 Hz, J<sub>2β,3</sub> = 7.2 Hz, J<sub>1,2β</sub> = 2.1 Hz, H-2β), 3.36 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.48 (1H, dd, J<sub>5a,5b</sub> = 12.9 Hz, J<sub>4,5a</sub> = 4.5 Hz, H-5a), 4.52 (1H, dd, J<sub>4,5a</sub> = 4.5 Hz, J<sub>4,5b</sub> = 4.5 Hz, J<sub>3,4</sub> = 3.1 Hz, H-4), 4.55 (1H, dd, J<sub>5a,5b</sub> = 12.9 Hz, J<sub>4,5b</sub> = 4.5 Hz, H-5b), 5.22 (1H, dd, J<sub>1,2α</sub> = 5.2 Hz, J<sub>1,2β</sub> = 2.1 Hz, H-1), 5.59 (1H, ddd, J<sub>2β,3</sub> = 7.2 Hz, J<sub>2α,3</sub> = 5.1 Hz, J<sub>3,4</sub> = 3.1 Hz, H-3), 7.21 y 7.23 (2H

cada una, d, J = 8.1 Hz, H-Ar *orto* al CH<sub>3</sub> ), 7.91 y 7.97 (2H cada una, d, J = 8.1 Hz, H-Ar *orto* al COO).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 21.63 (CH<sub>3</sub>-Ar), 39.32 (C-2), 55.19 (OCH<sub>3</sub>), 65.15 (C-5), 75.43 (C-3), 81.92 (C-4), 105.63 (C-1), 126.94 (ArCCOO), 127.25 (ArCCOO), 129.07, 129.71 y 129.77 (CH(Ar)), 143.68 y 144.01 (CH<sub>3</sub>CAr), 166.13 y 166.34 (COO).

**FAB-MS (positivo):** 385 (1) [M+H]<sup>+</sup>, 384 (1) M<sup>+</sup>, 353 (27), 249 (4), 217 (2), 216 (1), 154 (7), 137 (8), 136 (7), 120 (10), 119 (100), 91 (15), 81 (60), 65 (4).

### Preparación de la 1-cloro-2-desoxi-3, 5-di-O-*p*-toluil- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranosa (13).



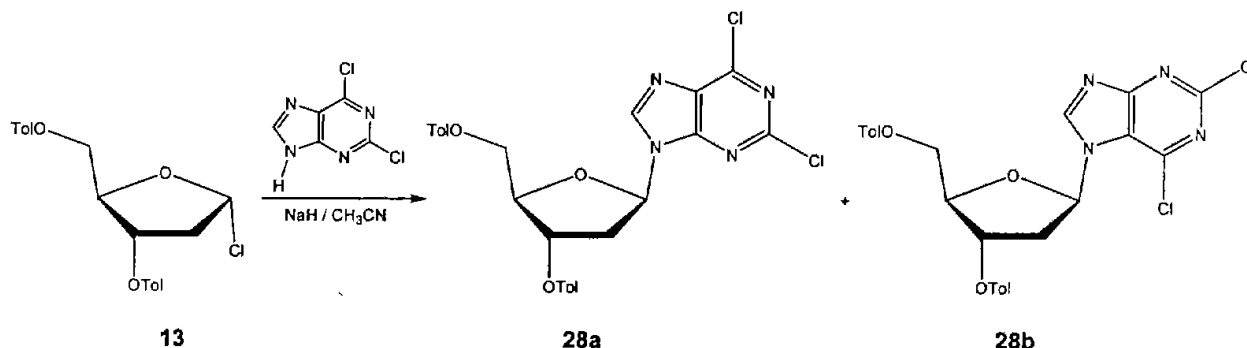
**Método A:** A una disolución de **12** (0.98 g, 2.55 mmol) en ácido acético glacial (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se burbujeó cloruro de hidrógeno (aproximadamente 5 min, preparado al momento por la adición de 9 mL de ácido sulfúrico concentrado a 30 g de cloruro de sodio). Se agitó manualmente hasta que se observó la formación de una masa cristalina espesa de color blanco, la cual se filtró inmediatamente y se lavó con éter etílico anhidro frío, obteniendo cristales blancos (0.49 g, rendimiento del 50 %).

**Método B:** En un matraz de 50 mL, de una boca, equipado con un agitador magnético y tapón de hule, se pesó 5.13 g (13.35 mmol) de 2-desoxi-3,5-di-*p*-toluil-D-eritro-pentofuranósido de metilo (**12**) y se adicionaron 8 mL de ácido acético glacial. Posteriormente bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó lentamente una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético glacial (10 mL; preparada por adición de 2 mL de cloruro de acetilo a una mezcla de 10 mL de ácido acético y 0.5 mL de agua fría). Se agregó cuidadosamente 1 mL de cloruro de acetilo, se agitó hasta observar la precipitación del producto como una masa cristalina abundante. Los cristales se filtraron rápidamente por succión, se lavó con éter anhidro frío y se secó al vacío (3.2 g, rendimiento del 62 %).

pf 107-109 °C (desc.); lit. 109 °C [27].

R<sub>f</sub> 0.52 (hexano-acetato de etilo, 6:4).

Preparación de la 2,6-dicloro-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O-p-toluil-β-D-eritropentofuranosil)purina (**28a**).



A una suspensión de 2,6-dicloropurina (0.62 g, 3.3 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 mL, destilado de hidruro de calcio), bajo atmósfera de nitrógeno se agregó hidruro de sodio previamente lavado con hexano (60 % en aceite, 0.17 g, 3.6 mmol, 1.1 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 30 min. La 1-cloro-2-desoxi-3,5-di-O-p-toluid-α-D-eritropentofuranosa (**13**, 1.28 g, 3.3 mmol) recientemente cristalizada y seca, se adicionó lentamente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 2 h a 50 °C. Después de este tiempo, se filtró sobre celita, se lavó con cloroformo, se eliminó el disolvente y el residuo se adsorbió en sílica gel (2 g). Finalmente el producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema gradiente de hexano-AcOEt. Este procedimiento dio una mezcla de los nucleósidos **28a** y **28b** como cristales ligeramente beige (1.07 g, rendimiento del 60 %).

**Aislamiento de 28a.** Una mezcla de **28a** y **28b** se disolvió en cloroformo, posteriormente se adicionó etanol, se calentó y se sometió a enfriamiento lento hasta temperatura ambiente y cristalización espontánea. Mediante dos recristalizaciones sucesivas empleando el mismo procedimiento se obtuvieron cristales del dicloronucleósido N-9 (**28a**) de calidad apropiada para el análisis difractométrico.

**Nucleósido 28a:** Láminas incoloras de pf 156-158 °C; lit. 159-162 °C [29], 155-157 °C [38],

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3024, 3005, 2955, 2926, 1722, 1612, 1593, 1558, 1493, 1450, 1411, 1360, 1314, 1269, 1143, 1100, 1020, 985, 933, 884, 840.

**FAB-MS (positivo):** 544 (3) [M+4]<sup>+</sup>, 542 (4) [M+2]<sup>+</sup>, 541 (10) [M+H]<sup>+</sup>, 540 (1) M<sup>+</sup>, 354 (10), 353 (39), 189 (9), 155 (15), 154 (76), 137 (41), 136 (56), 120 (17), 119 (100), 91 (26), 81 (68), 65 (8).

**Rayos X:** Dimensiones del cristal 0.318 x 0.144 x 0.014 mm (Difractómetro Broker Smart Apex CCD), incoloro, láminas,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ , C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, M<sub>r</sub> = 541.38, ortorrómbico, grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, celda unitaria a = 8.382(1) Å  $\alpha = 90^\circ$ , b = 11.282(1) Å  $\beta = 90^\circ$ , c = 26.459(3) Å  $\gamma = 90^\circ$ , Z = 4, d<sub>c</sub> = 1.437 mg/m<sup>3</sup>,  $\mu = 0.305 \text{ mm}^{-1}$ , intervalo  $\theta$  para colección de datos 1.54 -27.50°, intervalo de los índices -10 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 14, -34 ≤ l ≤ 34, reflexiones totales medidas 24977, reflexiones independientes 5735 [R (int) = 0.1054], factores de transmisión Min = 0.9956 Max = 0.9420.

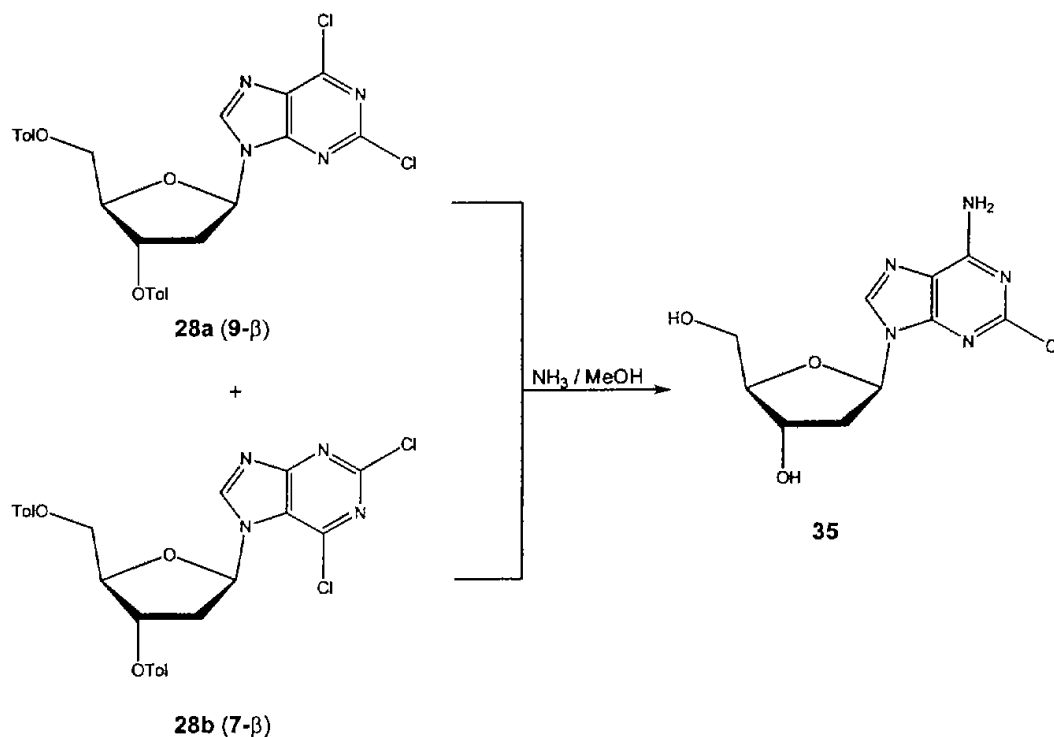
Mezcla de nucleósidos **28a** y **28b** (10:1): Cristales ligeramente beige de pf 175-177 °C (desc.).

R<sub>f</sub> 0.38 (hexano-acetato de etilo, 6:4) y R<sub>f</sub> 0.5 (hexano-acetato de etilo, 6:4), de **28a** y **28b**, respectivamente.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).** Regioisómero **N-9 (28a)**  $\delta = 2.40$  (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.94-2.98 (2H, m, H-2'α y H-2'β), 4.63-4.82 (3H, m, H-4', H-5'a y H-5'b), 5.80-5.78 (1H, m, H-3'), 6.55 (1H, t, J = 6.7 Hz, H-1'), 7.20 y 7.29 (2H cada una, d, J = 7.9 Hz, H-Ar *meta* al CO), 7.83 y 7.97 (2H cada una, d, J = 8.1 Hz, H-Ar *orto* al COO), 8.29 (1H, s, H-8).

Regioisómero **N-7 (28b)**  $\delta = 2.6$ -2.7 (m, H-2'α), 3.0-3.1 (m, H-2'β), 4.63-4.83 (m, H-4', H-5'a y H-5'b), 5.67-5.72 (m, H-3'), 6.83 (t, H-1'), 7.19-7.30 (d, H-Ar *orto* al CH<sub>3</sub>), 7.81-7.98 (d, H-Ar *orto* al COO), 8.69 (s, H-8).

Preparación de la 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina  
(35).



A un recipiente presurizado de acero inoxidable de 125 mL, se adicionó 1.49 g de la mezcla de **28a** y **28b** (2.75 mmol), se purgó con nitrógeno y se adicionaron 40 mL de disolución de metanol saturada con amoniaco anhidro, se retiró el tapón de hule e inmediatamente se selló el recipiente. La suspensión se calentó a 115 °C por 5 h. Al término del tiempo de reacción se dejó enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida y se coevaporó con metanol para eliminar el amoniaco residual. El residuo se adsorbió en sílica gel (3 g) y el producto se purificó mediante cromatografía en columna, empleando como mezcla de elución diclorometano-metanol de polaridad creciente, aislando un sólido blanco (0.55 g, rendimiento del 70 %).

pf 211 °C (se torna café); lit. 210-215 °C [38].

R<sub>f</sub> 0.25 (diclorometano-metanol, 9:1).

**IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3546, 3395, 3328, 3264, 3212, 2929, 1653, 1597, 1507, 1474, 1446, 1398, 1354, 1310, 1227, 1098, 1054, 1005, 976, 935, 889, 860, 827, 784, 749, 674, 626, 582, 528, 482.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  = 2.27 (1H, ddd,  $J_{2'\alpha,2'\beta}$  = 13.2 Hz,  $J_{1',2'\alpha}$  = 6.2 Hz,  $J_{2'\alpha,3'}$  = 3.2 Hz, H-2' $\alpha$ ), 2.64 (1H, ddd,  $J_{2'\alpha,2'\beta}$  = 13.2 Hz,  $J_{2'\beta,3'}$  = 7.3 Hz,  $J_{1',2'\beta}$  = 5.9 Hz, H-2' $\beta$ ), 3.47-3.63 (2H, m, H-5'a y H-5'b), 3.86 (1H, ddd,  $J_{4',5'b}$  = 4.4 Hz,  $J_{4',5'a}$  = 4.4 Hz,  $J_{3',4'}$  = 2.6 Hz, H-4'), 4.38 (1H, dddd,  $J_{2'\beta,3'}$  = 7.3 Hz,  $J_{3',\text{C}(3')\text{-OH}}$  = 4.1 Hz,  $J_{2'\alpha,3'}$  = 3.2 Hz,  $J_{3',4'}$  = 2.6 Hz, H-3'), 4.95 (1H, t,  $J_{5',\text{C}(5')\text{-OH}}$  = 5.8 Hz, C(5')-OH), 5.30 (1H, d,  $J_{3',\text{C}(3')\text{-OH}}$  = 4.1 Hz, C(3')-OH), 6.25 (1H, dd,  $J_{1',2'\alpha}$  = 6.2 Hz,  $J_{1',2'\beta}$  = 5.9 Hz, H-1'), 7.81 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8.35 (1H, s, H-8).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  = 39.35 (C-2'), 61.67 (C-5'), 70.73 (C-3'), 83.57 (C-1'), 87.96 (C-4'), 118.17 (C-5), 139.85 (C-8), 150.08 (C-4), 152.97 (C-2), 156.81 (C-6).

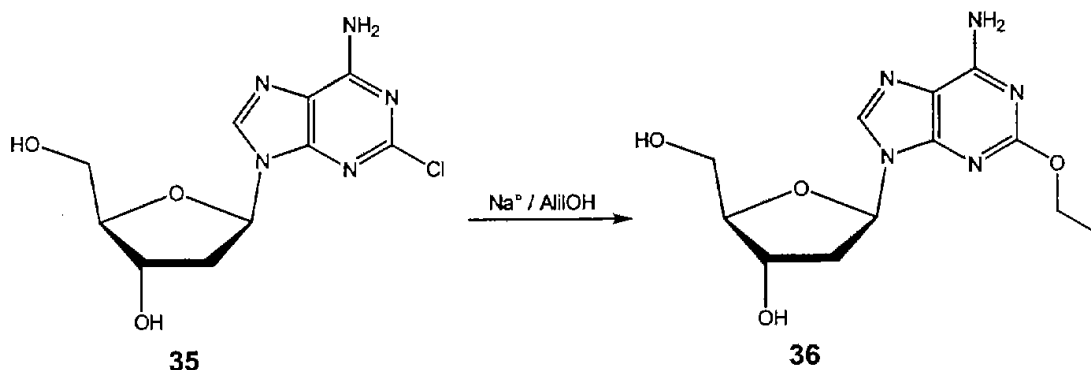
**FAB-MS (positivo):** 287 (2)  $[\text{M}+2]^+$ , 286 (11)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 285 (1)  $\text{M}^+$ , 170 (12), 155 (22), 154 (100), 137 (48), 136 (69), 120 (10), 107 (20), 91 (12), 90 (16), 89 (19), 77 (18).



### **Preparación de la disolución de metanol saturada con amoniaco**

En un matraz redondo de 1 L, de dos bocas, provisto de dos tapones de hule, se purgó con nitrógeno y se vertió metanol anhidro (400 mL). En una boca del matraz se cambió rápidamente el tapón de hule por una trampa de drierita y en la otra boca se colocó un tubo de vidrio (29 cm de largo y 0.8 cm de diámetro), el cual se une al tanque de amoniaco grado anhidro (pureza mínima del 99.98 %, PRAXAIR) a través de tubo látex (80 cm de largo), nuevamente el sistema montado se purgó con nitrógeno. El matraz se colocó en un baño de hielo seco-acetona, y se abrió lentamente la llave del tanque de amoniaco hasta alcanzar un ángulo de aproximadamente 90° para tener un burbujeo constante, el burbujeo se mantuvo hasta alcanzar un volumen aproximado de 800 mL. El matraz se retiró del baño de hielo seco-acetona y la disolución se transfirió con una cánula a un frasco ámbar (contenido en un baño de hielo seco-acetona), el cual se guardó en el refrigerador.

Preparación de la 2-aliloxi-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina  
(36).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, de una boca, equipado con un agitador magnético y tapón de hule, se adicionaron trozos pequeños de sodio metálico (0.365 g, 15.87 mmol) y se vertió lentamente 14.8 mL (217.4 mmol, 13.7 eq.) de alcohol alílico bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó el aminonucleósido **35** (0.44 g, 1.56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 4 h a 81 °C; transcurrido ese tiempo de reacción, la mezcla se tornó naranja. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se adsorbió sobre sílica gel (1 g) y se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente un sistema gradiente de cloruro de metileno-metanol. El alcohol alílico residual, se eliminó por elución con cloruro de metileno. Este procedimiento permitió el aislamiento de una espuma de color amarillo (0.45 g, rendimiento del 94 %).

pf 245-247 °C ( desc.).

R<sub>f</sub> 0.33 (diclorometano-metanol, 9:1).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3367, 3332, 3268, 3173, 2938, 2877, 1959, 1882, 1663, 1600, 1485, 1392, 1327, 1274, 1226, 1136, 1103, 1058, 1019, 984, 935, 862, 795, 742, 692, 642, 581.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  = 2.21 (1H, ddd,  $J_{2'\alpha,2'\beta}$  = 13.2 Hz,  $J_{1',2'\alpha}$  = 6.3 Hz,  $J_{2'\alpha,3'}$  = 3.0 Hz, H-2' $\alpha$ ), 2.71 (1H, ddd,  $J_{2'\alpha,2'\beta}$  = 13.2 Hz,  $J_{2'\beta,3'}$  = 7.5 Hz,  $J_{1',2'\beta}$  = 6.0 Hz, H-2' $\beta$ ), 3.46-3.63 (2H, m, H-5'a, H-5'b), 3.84 (1H, ddd,  $J_{4',5'b}$  = 4.8 Hz,  $J_{4',5'a}$  = 4.5 Hz,  $J_{3',4'}$  = 2.7 Hz, H-4'), 4.39 (1H, dddd,  $J_{2'\beta,3'}$  = 7.5 Hz,  $J_{3',\text{C}(3')\text{-OH}}$  = 3.9 Hz,  $J_{2'\alpha,3'}$  = 3.0 Hz,  $J_{3',4'}$  = 2.7 Hz, H-3'), 4.75 (2H, dt,  $J_{\text{CH}}$  = 5.1 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 1.5 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 1.5 Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 5.02 (1H, t,  $J_{5'\text{ab},\text{C}(5')\text{-OH}}$  = 6.3 Hz, C(5')-OH), 5.20 (1H, dc,  $J_{\text{CHcis}}$  = 10.5 Hz,  $J_{\text{CHgem}}$  = 1.8 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 1.5 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 1.5 Hz, HCH=CH-CH<sub>2</sub>- trans al -CH<sub>2</sub>-), 5.29 (1H, d,  $J_{3',\text{C}(3')\text{-OH}}$  = 3.9 Hz, C(3')-OH), 5.36 (1H, dc,  $J_{\text{CHtrans}}$  = 17.1 Hz,  $J_{\text{CHgem}}$  = 1.8 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 1.5 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 1.5 Hz, HCH=CH-CH<sub>2</sub>- cis al -CH<sub>2</sub>-), 6.04 (1H, dddd,  $J_{\text{CHtrans}}$  = 17.1 Hz,  $J_{\text{CHcis}}$  = 10.5 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 5.1 Hz,  $J_{\text{CH}_2}$  = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.23 (1H, dd,  $J_{1',2'\alpha}$  = 6.3 Hz,  $J_{1',2'\beta}$  = 6.0 Hz, H-1'), 7.28 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8.13 (1H, s, H-8).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  = 38.96 (C-2'), 61.92 (C-5'), 66.75 (-CH<sub>2</sub>O-), 70.96 (C-3'), 83.45 (C-1'), 87.77 (C-4'), 115.70 (C-5), 116.87 (CH<sub>2</sub>=), 133.98 (=CH-), 138.31 (C-8), 150.65 (C-4), 156.82 (C-2), 160.88 (C-6).

**FAB-MS (positivo):** 308 (43) [M+H]<sup>+</sup>, 307 (23) M<sup>+</sup>, 218 (10), 192 (44), 154 (100), 137 (46), 136 (70), 107 (22), 91 (14), 90 (16), 89 (24), 77 (24), 55 (17).

- [1] Miller, S. L. A Production of Amino Acids Under Possible Primitive Earth Conditions. *Science* **1953**, *117*, 528.
- [2] Oró, J. Synthesis of adenine from ammonium cyanide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, *2*, 407.
- [3] Ferris, P.; Orgel, L. E. An Unusual Photochemical Rearrangement in the Synthesis of Adenine from Hydrogen Cyanide. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1074.
- [4] Butlerow, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *120*, 295.
- [5] Fischer, E. Ueber die Verbindungen des Phenyl-hydrazins mit den Zuckerarten. III. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 988.
- [6] Hough, L.; Jones, J. K. N. The Synthesis of Sugars From Simpler Substances. Part II. The Synthesis of DL-Ribose in vitro from D-Glyceraldehyde and Glycollic Aldehyde. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3191.
- [7] Decker, P.; Schweer, H.; Pohlmann, R. Identification of Formose Sugars, Presumable Prebiotic Metabolites, using capillary gas Chromatography/gas chromatography-mass Spectrometry of n-Butoxime Trifluoroacetates on OV-225. *J. Chromatogr.* **1982**, *244*, 281.
- [8] Wöhler, F. Ueber die künstliche Bildung des Harnstoffe. *Poggendorfs Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- [9] (a) Eschenmoser, A.; Loewenthal, E. Chemistry of Potentially Prebiological Natural Products. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *1*. (b) Mason, S. M. 1992. Chemical Evolution. Origin of the Elements, Molecules, and Living Systems. Clarendon Press. Oxford.
- [10] Ferris, P.; Hagan, W. J. Jr. HCN and chemical evolution: The possible role of cyano compounds in prebiotic synthesis. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1093.
- [11] Seela, F.; Tran-Thi, Q.-H; Franzen, D. Poly(7-deazaguanic acid), the Homopolynucleotide of the Parent Nucleoside of Queuosine. *Biochemistry* **1982**, *21*, 4338.
- [12] Corfield, P. W. R.; Hunter, W. N.; Brown, T.; Robinson, P.; Kennard, O. Inosine.adenine base pairs in a B-DNA duplex. *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 7935.

- [13] Eschenmoser, A.; Dobler, M. Einleitung und Problemstellung, Konformationsanalyse für Oligonucleotid-Ketten aus 2',3'-Dideoxyglucopyranosyl-Bausteinen ('Homo-DNS') sowie Betrachtungen zur Konformation von A- und B-DNS. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 218.
- [14] Schöning, K-U.; Scholz, P.; Wu, X.; Guntha, S.; Delgado, G.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. The  $\alpha$ -L-Threofuranosyl-(3'→2')-oligonucleotide System ('TNA'): Synthesis and Pairing Properties. *Helv. Chim. Acta*. **2002**, *85*, 4111.
- [15] Switzer, C.; Moroney, S. E.; Benner, S. A. Enzymatic Incorporation of a New Base Pair into DNA and RNA. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8322.
- [16] Seela, F.; Mertens, R.; Kazimierczuk, Z. Synthesis of Phosphonates and Oligodeoxyribonucleotides Derived from 2'-Deoxyisoguanosine and 2'-Deoxy-2-haloadenosines. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2298.
- [17] Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. 1993. Principios de Bioquímica. 2a ed. Ediciones Omega. Barcelona. pp 324-356.
- [18] Matteucci, M. D.; Caruthers, M. H. Synthesis of deoxyoligonucleotides on a polymer support. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3185.
- [19] Beaucage, S. L.; Caruthers, M. H. Deoxynucleoside phosphoramidites-A new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1859,
- [20] Letsinger, R. L.; Lunsford, W. B. Synthesis of thymidine oligonucleotides by phosphite triester intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3655.
- [21] Caruthers, M. H. Gene synthesis machines: DNA chemistry and its uses. *Science* **1985**, *230*, 281.
- [22] Reese, C. B. The chemical synthesis of oligo- and poly-nucleotides by the phosphotriester approach. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3143.
- [23] Narang, S. A. DNA Synthesis. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3.
- [24] Froehler, B. C.; Matteucci, M. D. Nucleoside h-phosphonates: Valuable intermediates in the synthesis of deoxyoligonucleotides. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 469.

- [25] Hall, R. H.; Todd, A.; Webb, R. F. Nucleotides. Part XLI. Mixed Anhydrides as Intermediates in the Synthesis of Dinucleoside Phosphates. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3291.
- [26] Caruthers, M. H. Chemical Synthesis of DNA and DNA Analogues. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 278.
- [27] Hoffer, M.  $\alpha$ -Thymidin. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 2777.
- [28] Algunos ejemplos de síntesis de nucleósidos usando el cloruro 13:
- (a) Wentzel, T.; Seela, F. Synthesis of 6-Substituted 1-Deazapurine 2'-Deoxyribonucleosides. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 169. (b) Michel, J.; Toulmé, J. J.; Vercauteren, J.; Moreau, S. Quinazoline-2,4(1H,3H)-dione as a substitute for thymine in triple-helix forming oligonucleotides: a reassessment. *Nucleic Acid Res.* **1996**, *24*, 1127. (c) Bergstrom, D. E.; Zhang, P.; Johnson, W. T. Nucleos. Nucleot. **1996**, *15*, 59. (d) Seela, F., Thomas, H. Synthesis of Certain 5-Substituted 2'-Deoxytubercidin Derivatives. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 897. (e) Xiang, G.; Soussou, W.; McLaughlin, L. W. A New Pyrimidine Nucleoside ( $m^{5ox}C$ ) for the pH-Independent Recognition of G-C Base Pairs by Oligonucleotide-Directed Triplex Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11155. (f) Winkeler, H. D.; Seela, F. Synthesis of 2-amino-7-(2'-deoxy-.beta.-D-erythro-pentofuranosyl)-3,7-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-one, a new isostere of 2'-deoxyguanosine. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3119. (g) Griengl, H.; Bodenteich, M.; Hayden, W., Wanek, E.; Streicher, W.; Stütz, P.; Bachmayer, H.; Ghazzouli, I.; Rosenwirth, B. 5-(Haloalkyl)-2'-deoxyuridines: a novel type of potent antiviral nucleoside analog. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1679. (h) Seela, F.; Westermann, B.; Bindig, U. Liquid-Liquid and Solid-Liquid Phase-transfer Glycosylation of Pyrrolo[2,3-d]-pyrimidines: Stereospecific Synthesis of 2-Deoxy- $\beta$ -D-ribofuranosides related to 2'-Deoxy-7-carbaguanosine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 697. (i) Kawakami, H., Matsushita, H.; Naoi, Y.; Itoh, K., Yoshikoshi, H. The Synthesis of 2'-Deoxyadenosine via Stereospecific Coupling Reaction. *Chem. Lett.* **1989**, 235. (j) Seela, F. y Winkeler, H. D. Synthese des  $\alpha$ -Anomeren von ara -7 Desazaguanosin durch Phasentransfer glycosylierung- Steuerung des Anomeren verhältnisses durch das quartäre Ammoniumsalz. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1634.

- [29] Kazimierczuk, Z.; Cottam, H.; Revankar, G.; Robins, R. Synthesis of 2'-Deoxytubercidin, 2'-Deoxyadenosine, and Related 2'-Deoxynucleosides via a Nobel Direct Stereospecific Sodium Salt Glycosylation Procedure. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6379.
- [30] Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K.; Bennua, B. Nucleoside Synthesis with Trimethylsilyl Triflate and Perchlorate as Catalyts. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234.
- [31] (a) Hassan, S. 1988. Carbohydrate Chemistry Monosaccharides and Their Oligomers. Academic Press. San Diego. pp 45, 46, 128-130.
- (b) Minor, V. L. **2002**. Síntesis de la Sub-unidad del Carbohidrato de la Callipeltósida A. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UAEM. Toluca, México.
- NOTA: Método de glicosidación de Fischer. Un ejemplo, es la conversión de la D-glucosa en los  $\alpha,\beta$ -D-glucofuranósidos de metilo y los  $\alpha,\beta$ -D-glucopiranósidos de metilo por tratamiento con HCl metanólico. Los primeros productos aislados son los furanósidos, el  $\alpha$ -D-glucofuranósido de metilo y el  $\beta$ -D-glucofuranósido de metilo. Los furanósidos son cinéticamente favorecidos porque el cierre de los anillos de cinco miembros es más rápido que los anillos de seis miembros. Si el tiempo de reacción es prolongado o si se emplean temperaturas de reflujo, los piranósidos favorecidos termodinámicamente preponderarán y cristales de  $\alpha$ -D-glucopiranósido de metilo y  $\beta$ -D-glucopiranósido de metilo serán obtenidos en altos rendimientos.
- [32] Rolland, V.; Kotera, M.; Lhomme, J. Convenient Preparation of 2-Deoxy-3,5-di-O-*p*-Toluoyl- $\alpha$ -D-erythro-Pentofuranosyl Chloride. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3505.
- [33] Fieser, L.; Fieser, M. 1968. *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley. New York. pp. 668.
- [34] Bhattacharya, A. K.; Ness, R. K.; Fletcher, Jr. H. G. 2-Deoxy-D-erythro-pentose. IX. Some Relationships among the Rotations of Acylated Aldopentoses, Aldopentosyl Halides, and Anhydropentitols. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 428.
- [35] Kotick, P. M.; Szantay, C.; Bardos, T. J. Synthesis of 5-S-Substituted 2'-Deoxyuridines. Study of the Factors Influencing the Stereoselectivity of the Silyl Modification of the Hilbert-Johnson Reaction. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3806.

- [36] Fox, J. J.; Yung, N. C.; Wempen, I.; Hoffer, M. Nucleosides. XII. Direct Synthesis of 2'-Deoxycytidine and its  $\alpha$ -Anomer. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4066.
- [37] Hoffer, M.; Duschinsky, R.; Fox, J. J.; Yung, N. Simple Syntheses of Pyrimidine-2'-Deoxyribonucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4112.
- [38] Christensen, L. F.; Broom, A. D.; Robins, M. J.; Bloch, A. Synthesis and Biological Activity of Selected 2,6-Disubstituted-(2-deoxy- $\alpha$ - and - $\beta$ -D-erythro-pentofuranosyl)purines. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 735.
- [39] Wright G. E.; Dudycz, L. W.; Kazimierczuk, Z.; Brown, N. C.; Khan, N. N. Synthesis, cell-growth inhibition, and antitumor screening of 2-(p-n-butylanilino)purines and their nucleoside analogs. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 109.
- [40] Vorbrüggen, H.; Bennua, B. New simplified nucleoside synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1339.
- [41] Hanna, N. B.; Ramasamy, K.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. A Convenient Synthesis of 2'-Deoxy-6-thioguanosine, Ara-Guanine, Ara-6-Thioguanine and Certain Related Purine Nucleosides by the Stereospecific Sodium Salt Glycosylation Procedure. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1899.
- [42] Wright G. E.; Dudycz, L. W. Synthesis and Characterization of  $N^2$ -(p-n-Butylphenyl)-2'-deoxyguanosine and Its 5'-Triphosphate and Their Inhibition of HeLa DNA Polymerase  $\alpha$ . *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 175.
- [43] Kazimierczuk, Z.; Vilpo, J.; Hildebrand, C.; Wright G. E. Synthesis and Cytotoxicity of Deoxyadenosine Analogues: Isomer Distribution in the Sodium Salt Glycosylation of 2,6-Disubstituted Purines. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1683.
- [44] Hildebrand, C.; Wright, G. E. Sodium Salt Glycosylation in the Synthesis of Purine 2'-Deoxyribonucleosides: Studies of Isomer Distribution. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1808.
- [45] Ness, R. K.; Fletcher, H. G. Jr. 2-Deoxy-D-ribose. IV. A Direct Synthesis of 2'-Deoxyadenosine and its Anomer through 2-Deoxy-D-ribose Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3434.
- [46] Robins, M. J.; Robins, R. K. Purine Nucleosides. XI. The Synthesis of 2'-Deoxy-9- $\alpha$ - and - $\beta$ -D-ribofuranosylpurines and the Correlation of Their Anomeric Structure with Proton Magnetic Resonance Spectra. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4934.



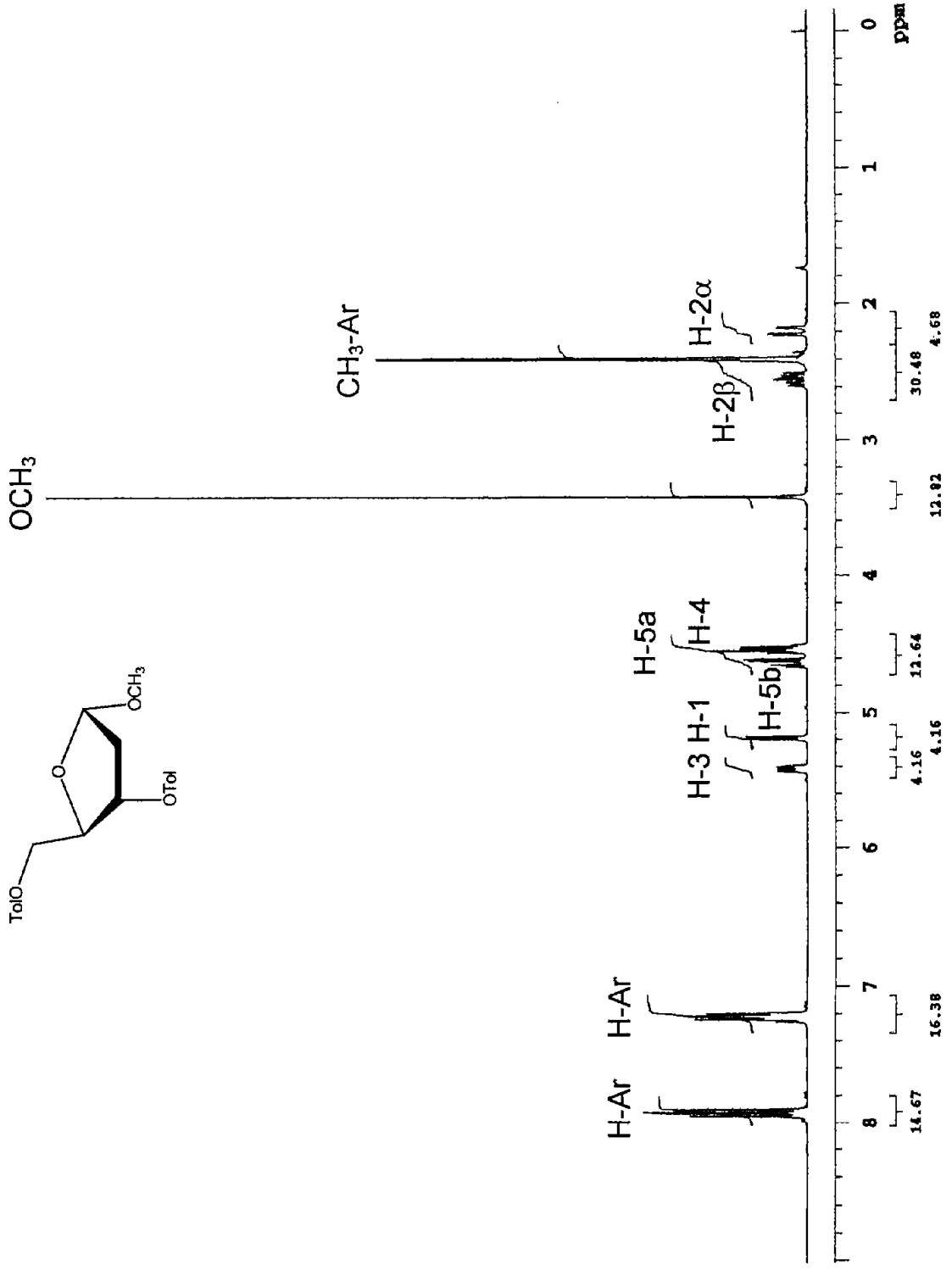
- [47] Focher, F.; Hildebrand, C.; Freese, F.; Ciarrocchi, G.; Noonan, T.; Sangalli, S.; Brown, N. C.; Wright G. E. N<sub>2</sub>-Phenyldeoxyguanosine: a novel selective inhibitor of herpes simplex thymiding kinase. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1496.
- [48] Bloomfield, V. A.; Crothers, D. M.; Tinoco, I. Jr. 2000. Nucleic Acids. Structures, Properties, and Functions. University Science Books. California. pp 17-22.
- [49] Bon-Suk K.; Eun-Hoo K.; Kee-Jung, L. Bromodecarbonylation and Bromodecarboxylation of Electron-Rich Benzaldehydes and Benzoic Acids with Oxone and Sodium Bromide. *Synth. Commun.* **2002**, *32* (15), 2275.
- [50] Rhee, H.; Kim, J. Y. A simple one-pot procedure for the conversion of aldehydes to methyl esters. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1365.
- [51] Schnyder, A.; Beller, M.; Mehlretter, G.; Nsenda, T.; Studer, M.; Indolese, A. F. Synthesis of Primary Aromatic Amides by Aminocarbonylation of Aryl Halides Using Formamide as an Ammonia Synthone. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4311.
- [52] ALDRICH, Manual de productos químicos y equipo de laboratorio. 2003-2004. México. pp 1791.
- [53] Perrin, R.; Armarego, F. 1966. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press. Oxford.
- [54] Pretsch, E.; Bühlmann P.; Affolter, C. 2000. Structure Determination of Organic Compounds. 3a ed. Springer. Berlin.
- [55] Joule, J. A.; Smith, G. F. 1978. Heterocyclic Chemistry. 2a ed. Van Nostrand Reinhold Company. London. pp 325-335.
- [56] Porter, Q. N. 1985. Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds. 2a ed. John Wiley & Sons. New York. pp 747-755.
- [57] Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. 1980. Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos. Diana. México. pp 31-44.
- [58] Sócrates, G. 2001. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies, Tables and Charts. 3a ed. John Wiley & Sons. New York.

Tabla 7. Longitudes de enlace (Å) de la estructura 28a (Figura 7).

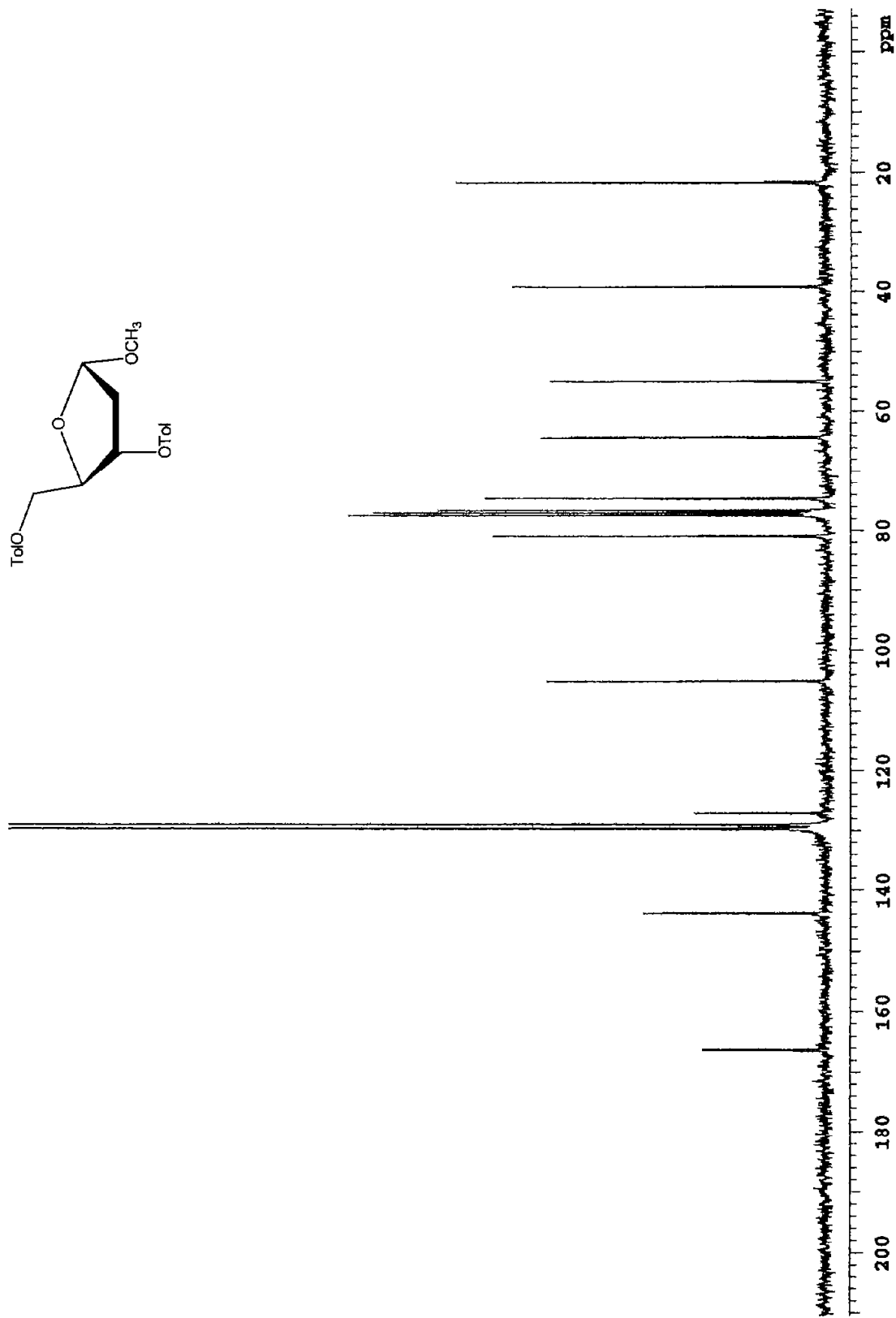
Cl(1)-C(6)	1.730(6)	C(10)-C(11)	1.523(7)
Cl(2)-C(2)	1.716(6)	C(11)-C(12)	1.520(6)
O(1)-C(10)	1.432(6)	C(12)-C(13)	1.515(7)
O(1)-C(13)	1.450(5)	C(13)-C(14)	1.525(7)
O(2)-C(15)	1.356(6)	C(15)-C(16)	1.500(7)
O(2)-C(12)	1.457(6)	C(16)-C(17)	1.383(6)
O(3)-C(23)	1.380(6)	C(16)-C(21)	1.390(7)
O(3)-C(14)	1.429(6)	C(17)-C(18)	1.364(7)
O(4)-C(15)	1.201(6)	C(18)-C(19)	1.388(8)
O(5)-C(23)	1.184(6)	C(19)-C(20)	1.374(8)
N(1)-C(6)	1.310(7)	C(19)-C(22)	1.495(7)
N(1)-C(2)	1.333(8)	C(20)-C(21)	1.384(7)
C(2)-N(3)	1.308(7)	C(23)-C(24)	1.483(8)
N(3)-C(4)	1.318(6)	C(24)-C(25)	1.383(7)
C(4)-N(9)	1.392(6)	C(24)-C(29)	1.383(7)
C(4)-C(5)	1.393(7)	C(25)-C(26)	1.391(8)
C(5)-C(6)	1.380(7)	C(26)-C(27)	1.373(8)
C(5)-N(7)	1.385(6)	C(27)-C(28)	1.380(7)
N(7)-C(8)	1.294(6)	C(27)-C(30)	1.497(7)
C(8)-N(9)	1.379(6)	C(28)-C(29)	1.372(7)
N(9)-C(15)	1.446(6)		

**Tabla 8.** Ángulos de enlace (°) de la estructura 28a (Figura 7).

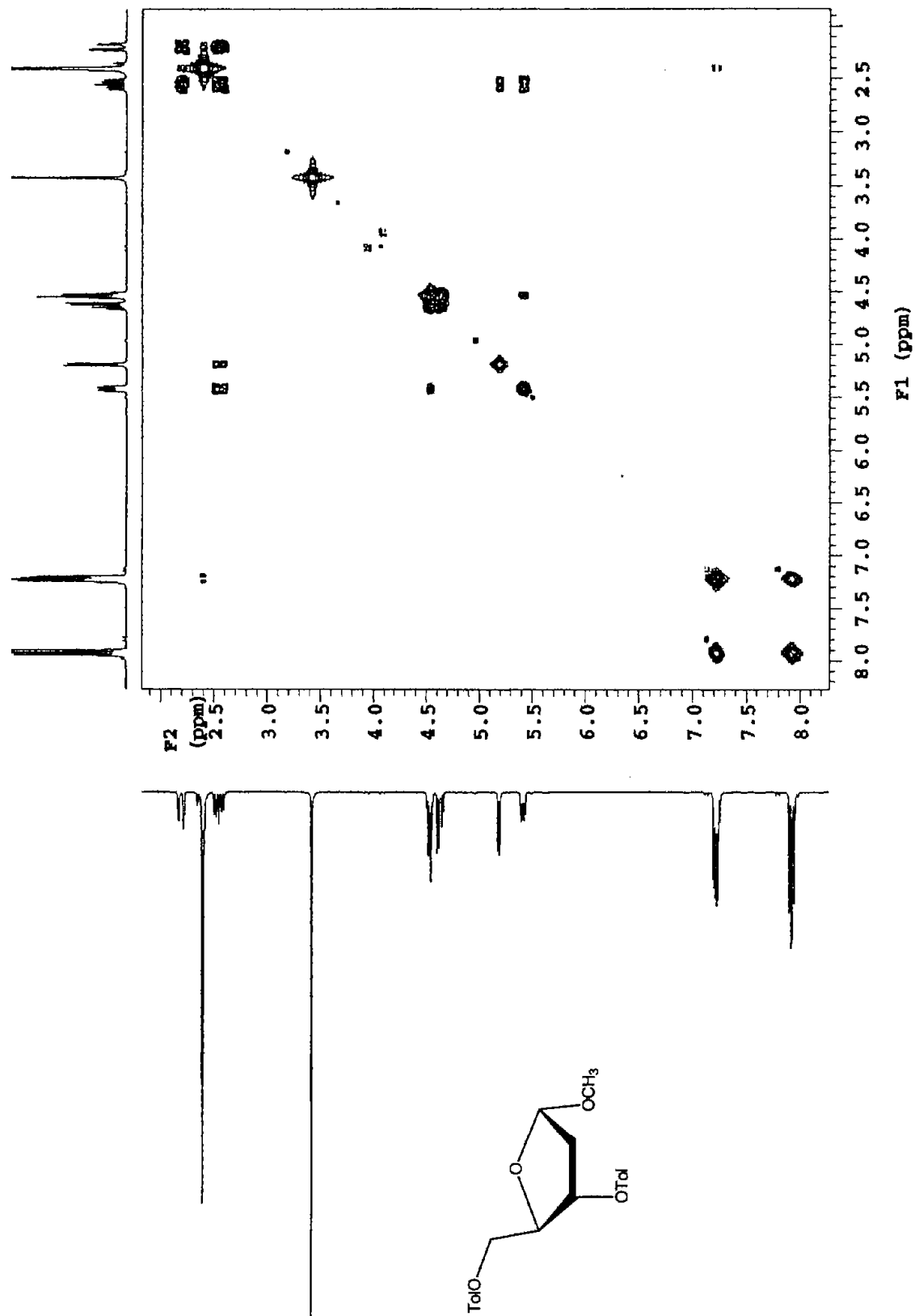
C(10)-O(1)-C(13)	109.5(4)	C(6)-C(5)-N(7)	134.7(5)
C(15)-O(2)-C(12)	116.4(4)	C(6)-C(5)-C(4)	113.9(5)
C(23)-O(3)-C(14)	114.3(4)	N(7)-C(5)-C(4)	111.4(5)
C(6)-N(1)-C(2)	116.2(5)	N(1)-C(6)-C(5)	121.6(5)
N(3)-C(2)-N(1)	130.6(6)	N(1)-C(6)-Cl(1)	118.7(5)
N(3)-C(2)-Cl(2)	115.3(5)	C(5)-C(6)-Cl(1)	119.7(5)
N(1)-C(2)-Cl(2)	114.2(5)	C(8)-N(7)-C(5)	103.8(5)
C(2)-N(3)-C(4)	110.0(5)	N(7)-C(8)-N(9)	114.8(5)
N(3)-C(4)-N(9)	127.5(5)	C(8)-N(9)-C(4)	105.3(4)
N(3)-C(4)-C(5)	127.7(5)	C(8)-N(9)-C(10)	127.5(5)
N(9)-C(4)-C(5)	104.7(5)	C(4)-N(9)-C(10)	127.2(5)
O(1)-C(10)-N(9)	107.9(4)	C(20)-C(19)-C(18)	117.2(6)
O(1)-C(10)-C(11)	104.2(4)	C(20)-C(19)-C(22)	119.7(6)
N(9)-C(10)-C(11)	115.5(4)	C(18)-C(19)-C(22)	123.2(6)
C(12)-C(11)-C(10)	102.2(4)	C(19)-C(20)-C(21)	121.5(6)
O(2)-C(12)-C(13)	112.0(4)	C(20)-C(21)-C(16)	120.1(5)
O(2)-C(12)-C(11)	104.2(4)	O(5)-C(23)-O(3)	121.4(6)
C(13)-C(12)-C(11)	103.1(4)	O(5)-C(23)-C(24)	127.5(6)
O(1)-C(13)-C(12)	106.7(4)	O(3)-C(23)-C(24)	111.0(5)
O(1)-C(13)-C(14)	109.2(4)	C(25)-C(24)-C(29)	117.8(6)
C(12)-C(13)-C(14)	114.9(5)	C(25)-C(24)-C(23)	116.5(6)
O(3)-C(14)-C(13)	108.6(4)	C(29)-C(24)-C(23)	125.7(5)
O(4)-C(15)-O(2)	122.5(5)	C(24)-C(25)-C(26)	121.0(6)
O(4)-C(15)-C(16)	125.8(5)	C(27)-C(26)-C(25)	120.7(6)
O(2)-C(15)-C(16)	111.7(5)	C(26)-C(27)-C(28)	118.0(6)
C(17)-C(16)-C(21)	118.8(5)	C(26)-C(27)-C(30)	121.8(5)
C(17)-C(16)-C(15)	123.1(5)	C(28)-C(27)-C(30)	120.2(6)
C(21)-C(16)-C(15)	118.2(5)	C(29)-C(28)-C(27)	121.7(6)
C(18)-C(17)-C(16)	119.9(5)	C(28)-C(29)-C(24)	120.7(5)
C(17)-C(18)-C(19)	122.5(6)		



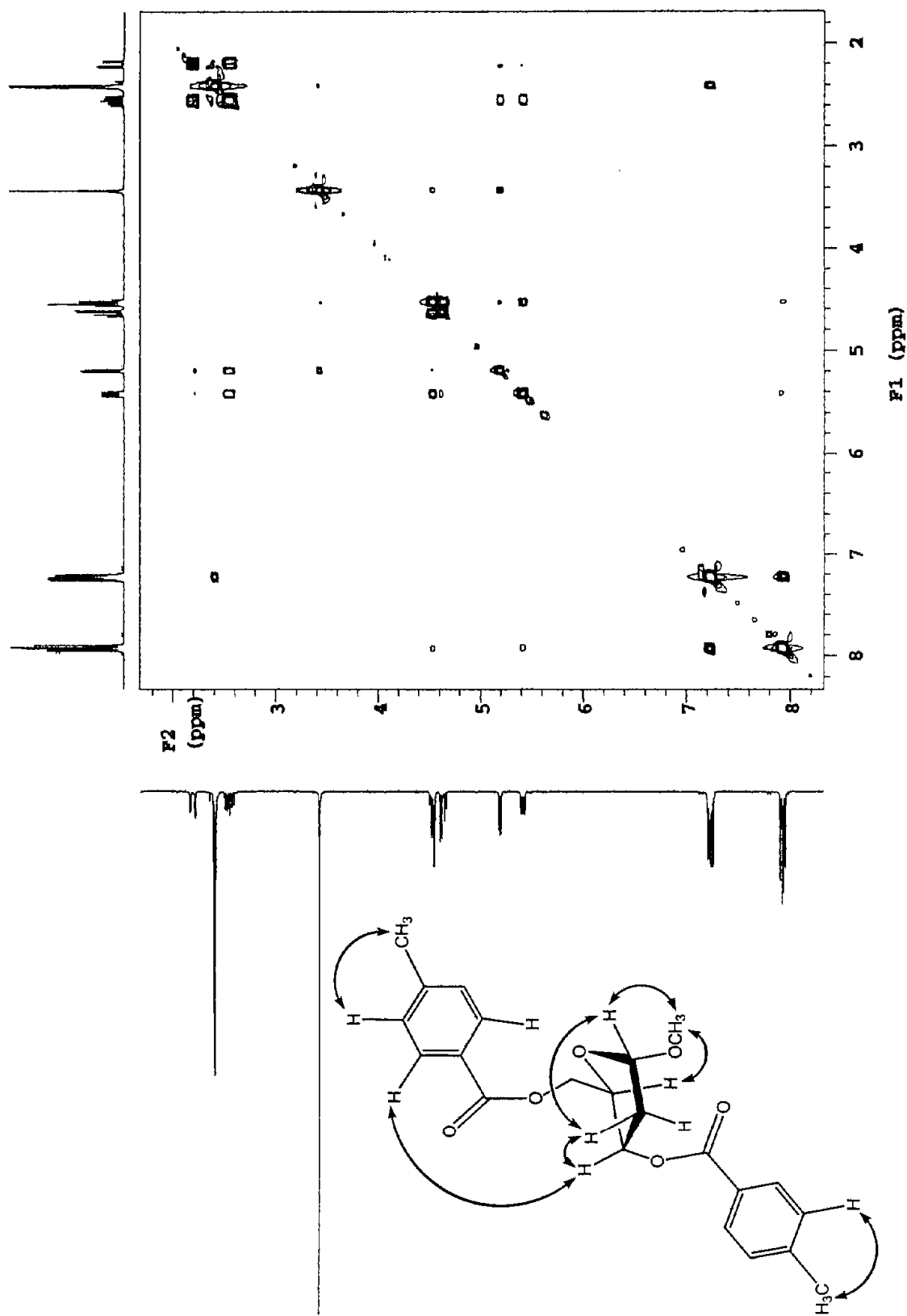
Espectro 1. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-desoxi-3,5-di-O-p-toluid- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranósido de metilo (12a).



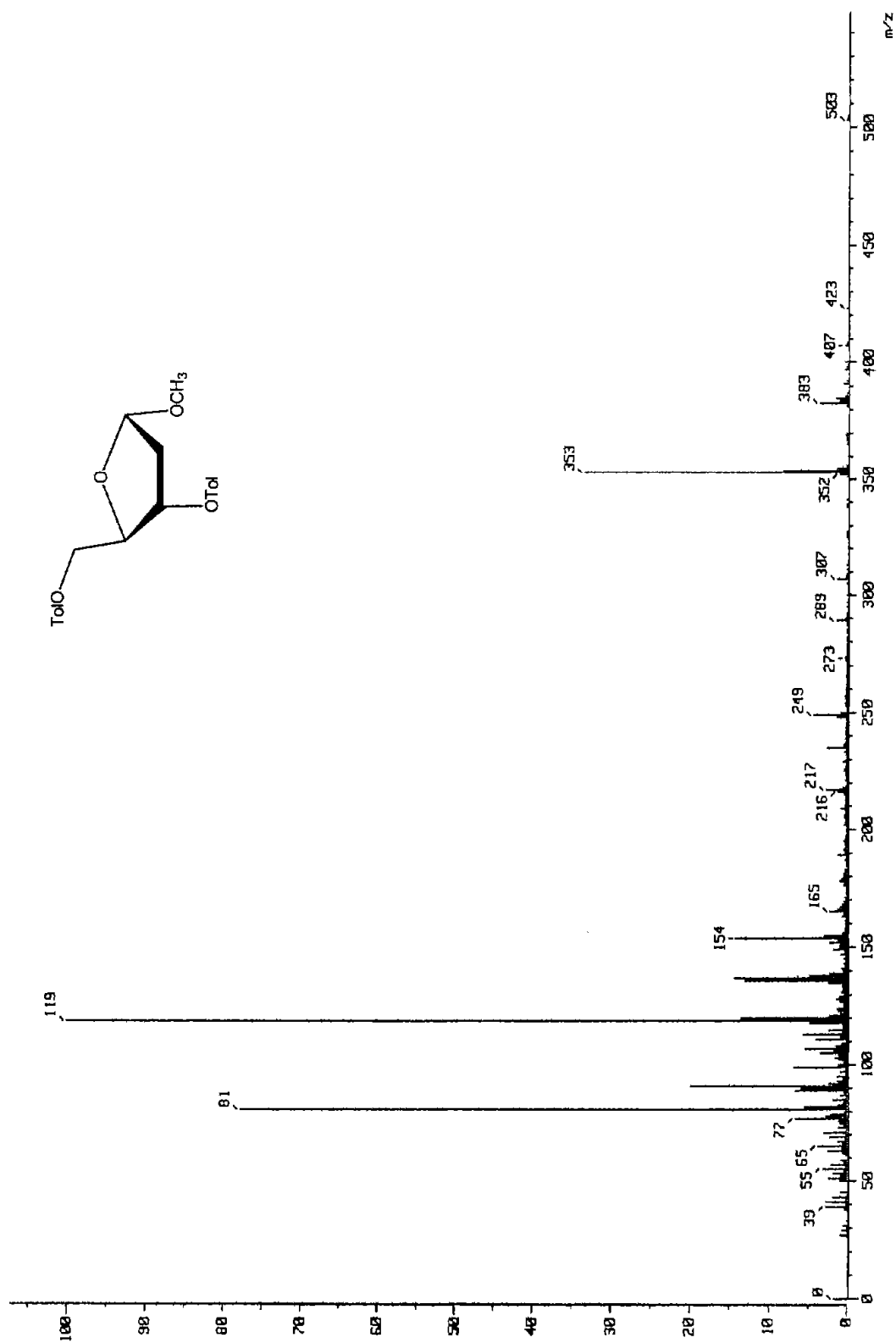
Espectro 2. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-desoxi-3,5-di-O-p-toluid- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranósido de metilo (12a).



Espectro 3. COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-desoxi-3,5-di-O-*p*-toluid- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranósido de metilo (12a).

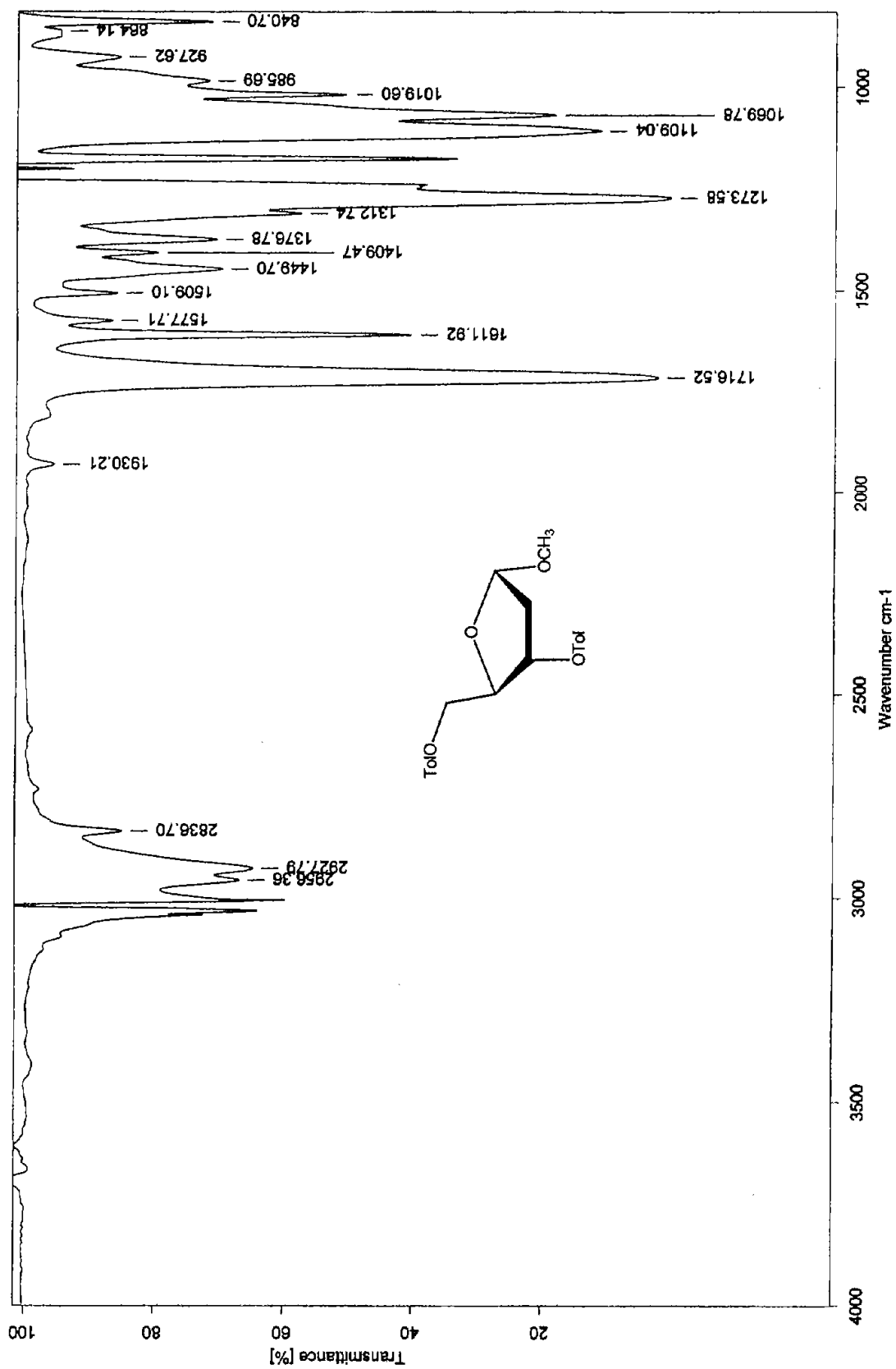


Espectro 4. NOESY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-deoxi-3,5-di-O-p-toluid- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranósido de metilo (12a).

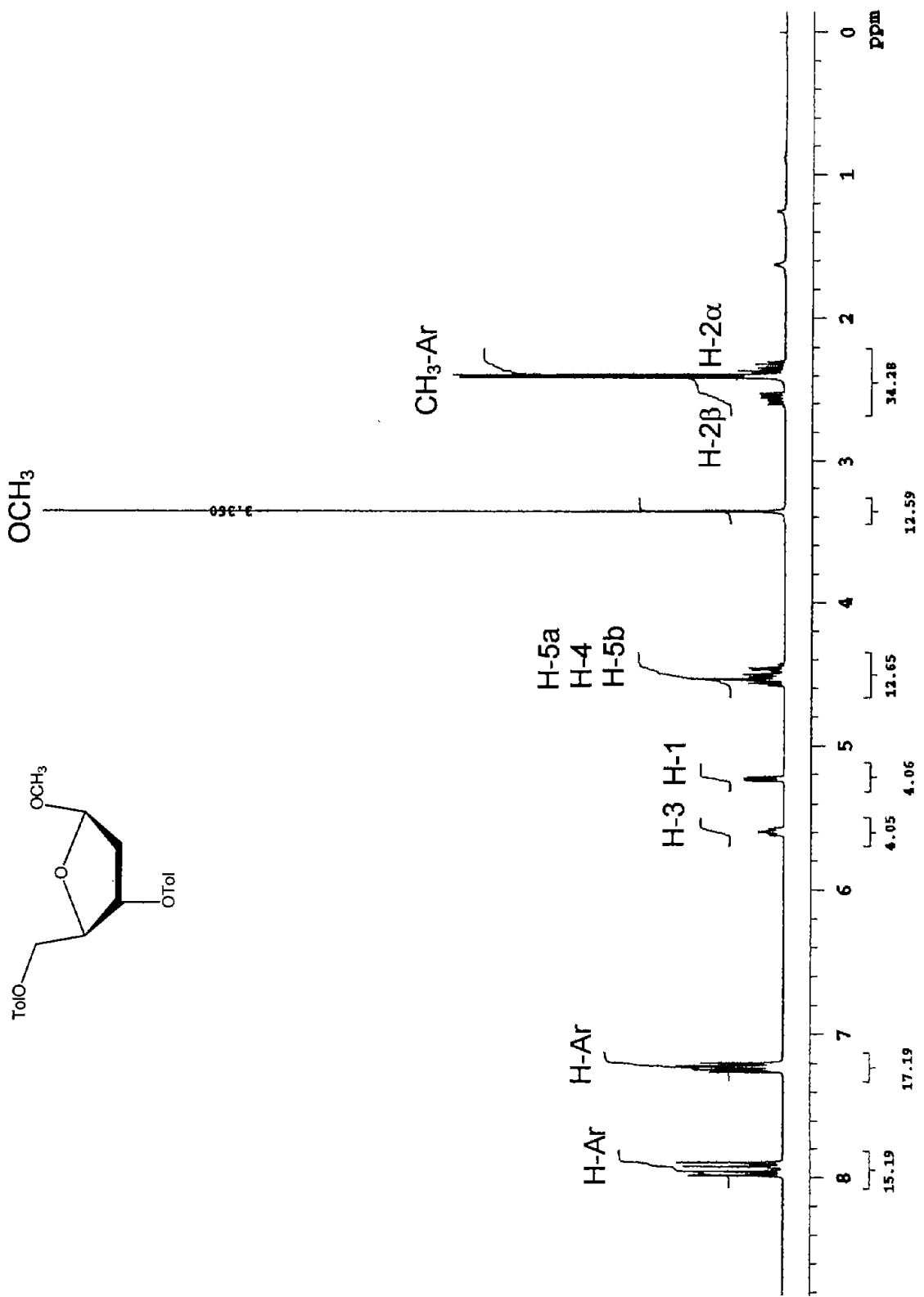


Espectro 5. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2-deoxi-3,5-di-O-*p*-toluid- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranósido de metilo (12a).

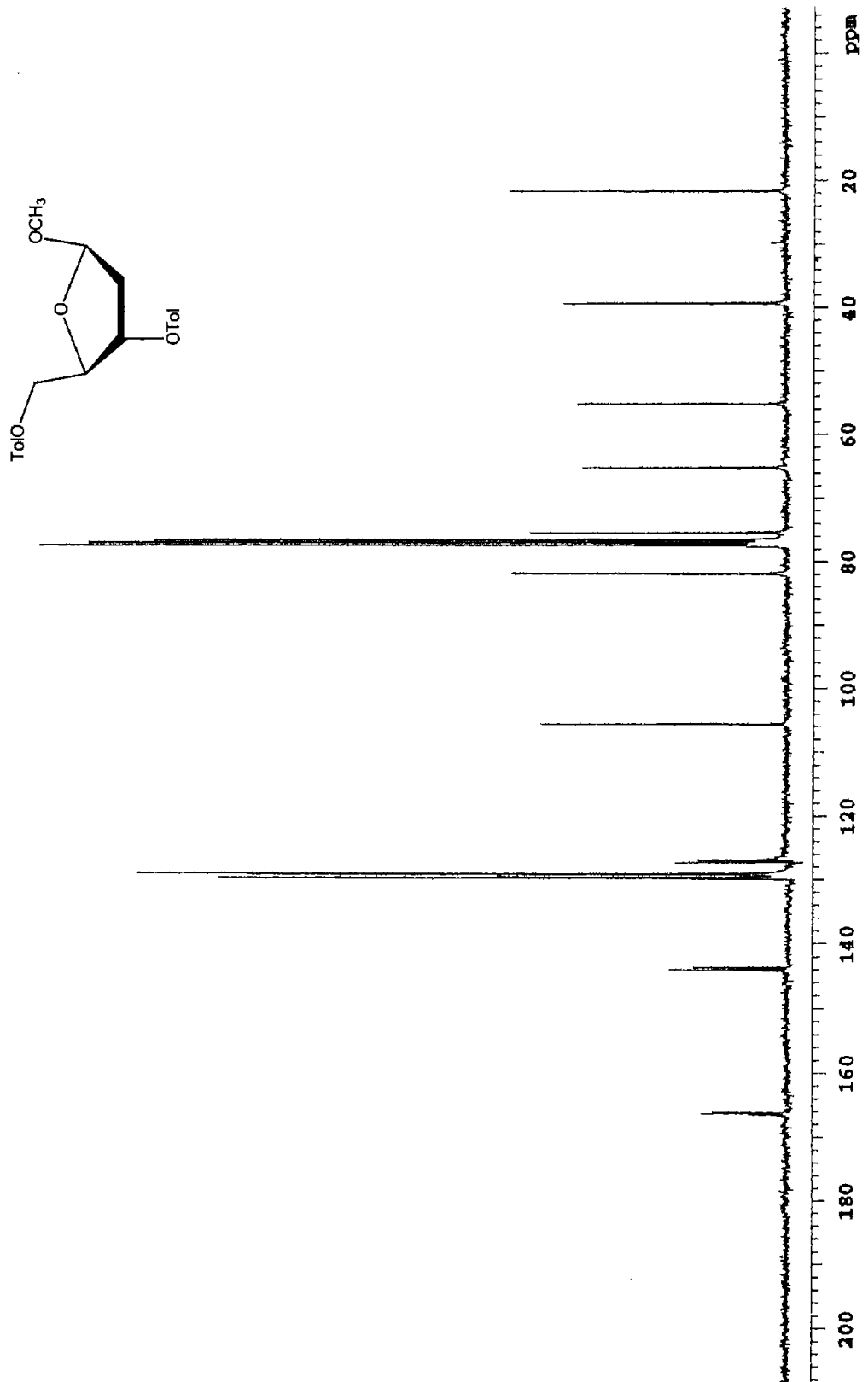




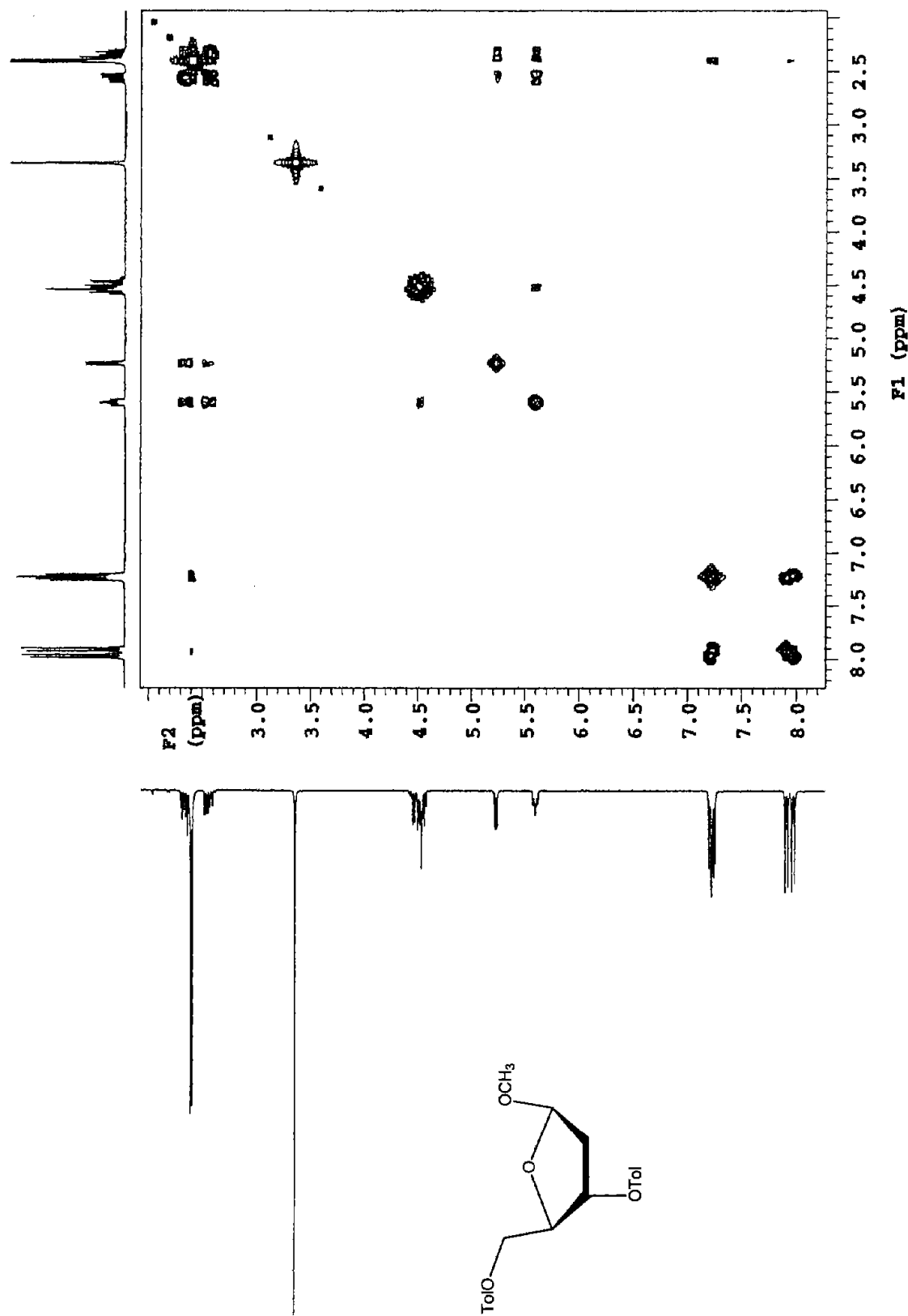
Espectro 6. IR (CHCl<sub>3</sub>) de 2-desoxi-3,5-di-O-p-toluid- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranosido de metilo (12a).



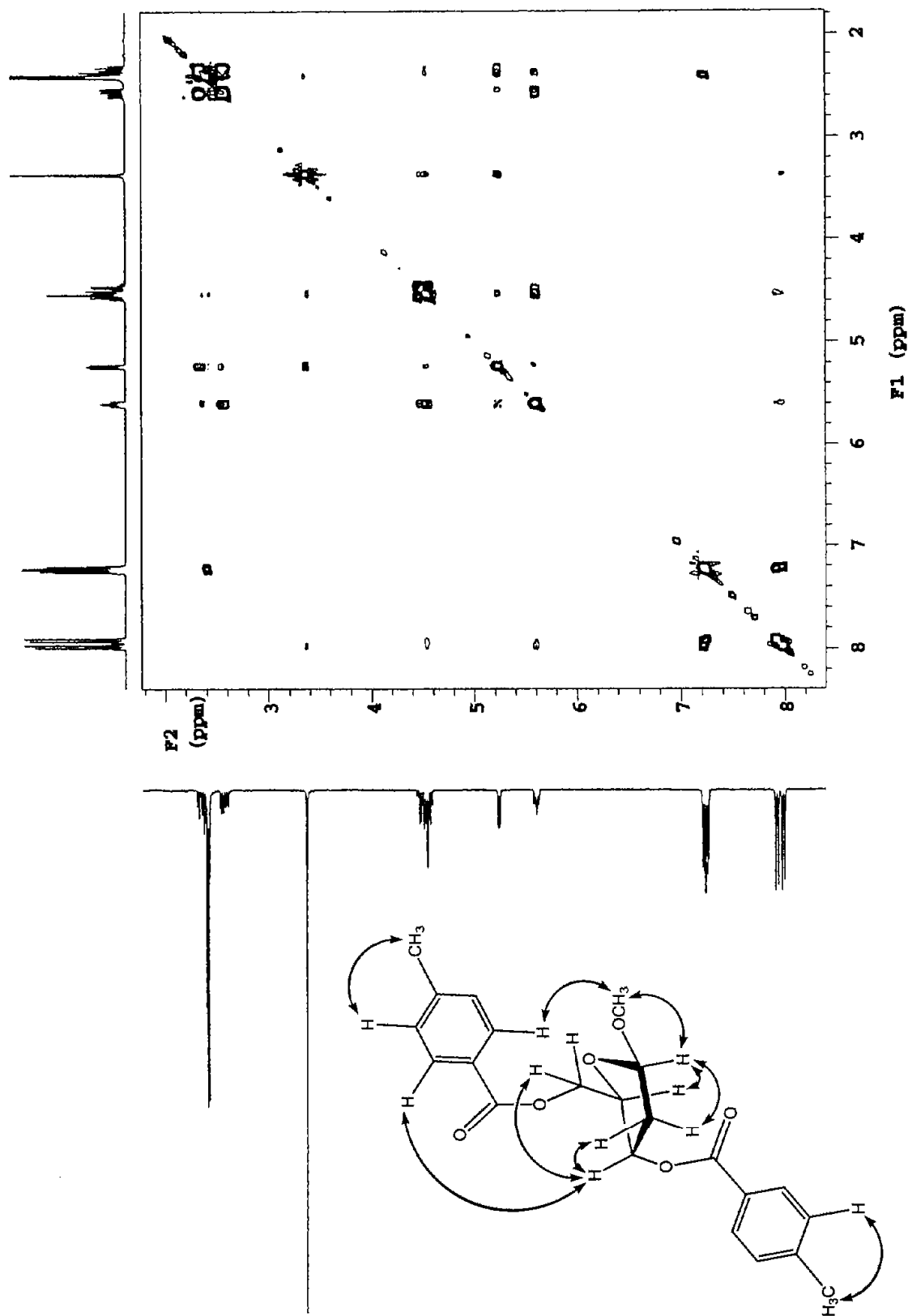
Espectro 7. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-desoxi-3,5-di-O-p-toluidl-β-D-eritro-pentofuranósido de metilo (12b).



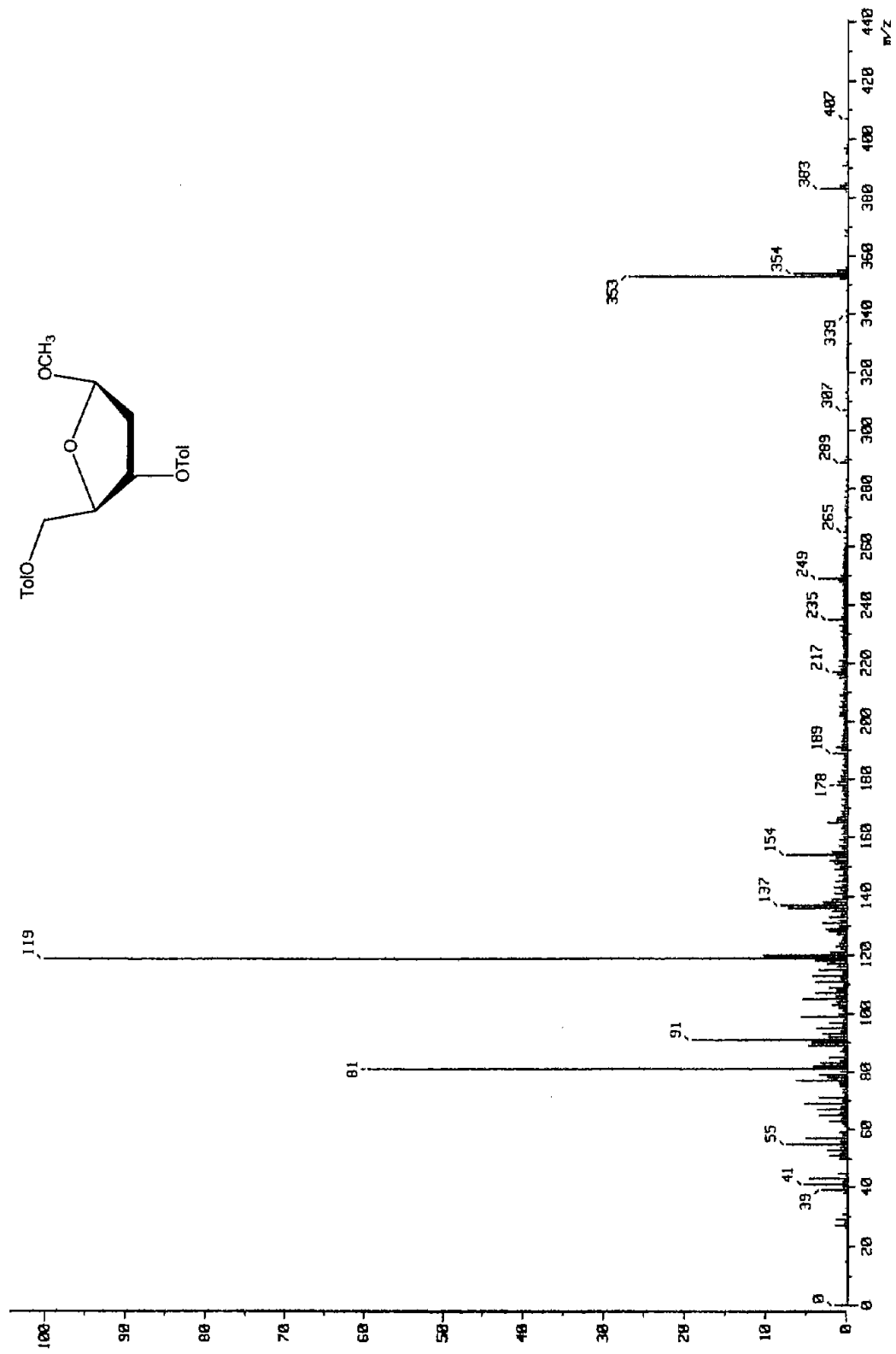
Espectro 8. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-desoxi-3,5-di-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranósido de metilo (12b).



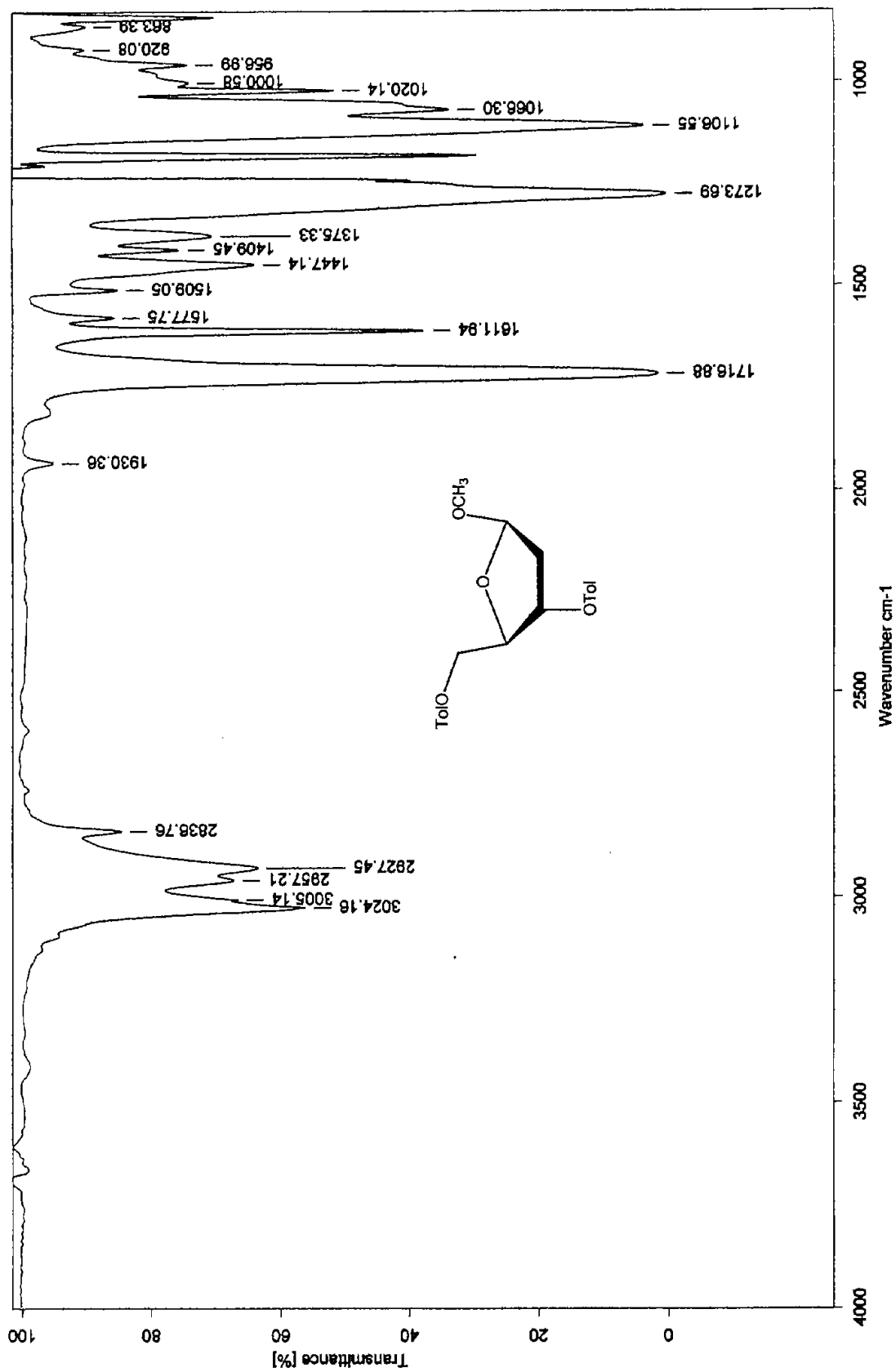
Espectro 9. COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-desoxi-3,5-di-O-*p*-toluid-β-D-eritro-pentofuranósido de metilo (12b).



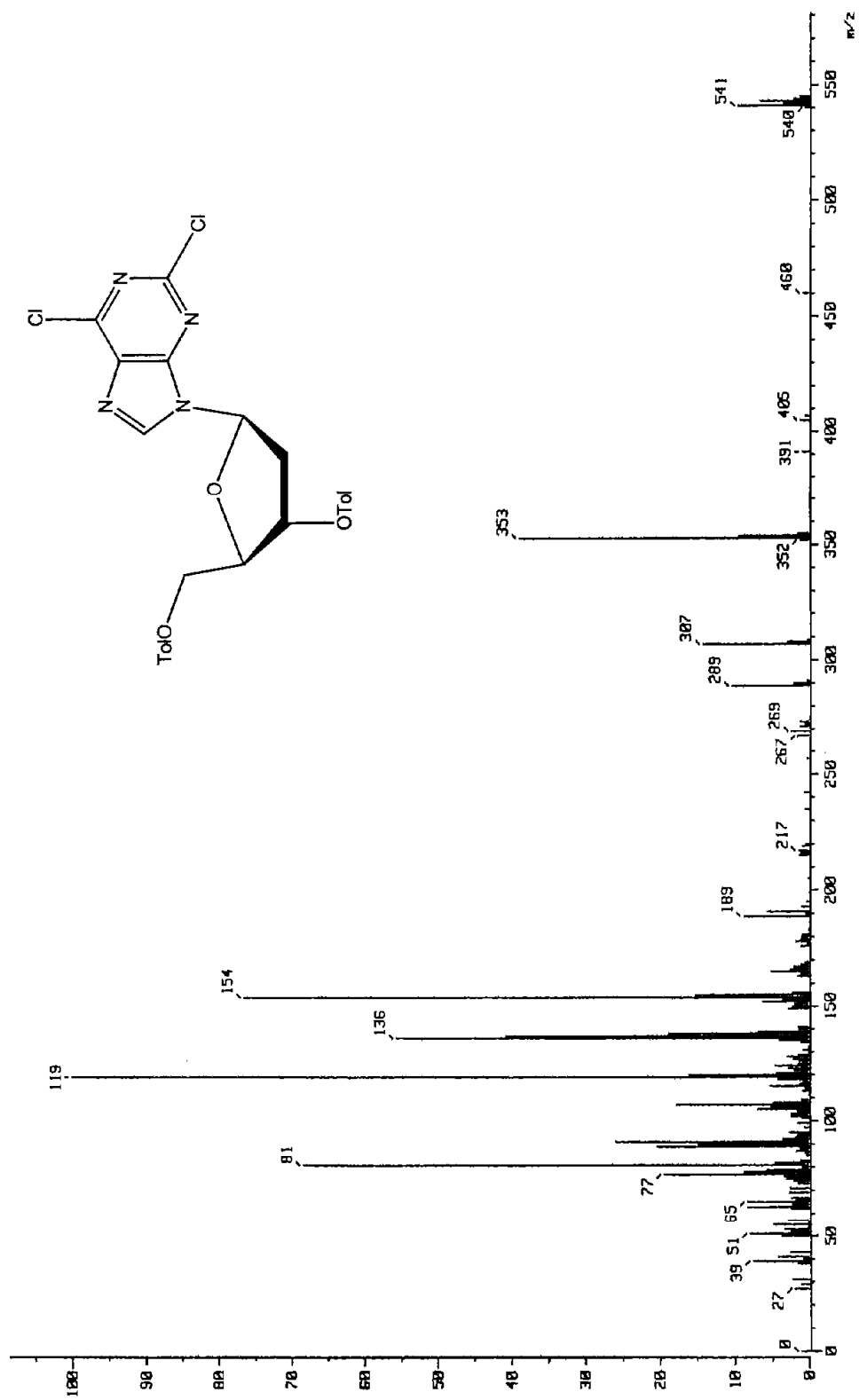
Espectro 10. NOESY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-desoxi-3,5-di-O-*p*-toluid-β-D-eritro-pentofuranosido de metilo (12b).



Espectro 11. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2-desoxi-3,5-di-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranosido de metilo (12b).



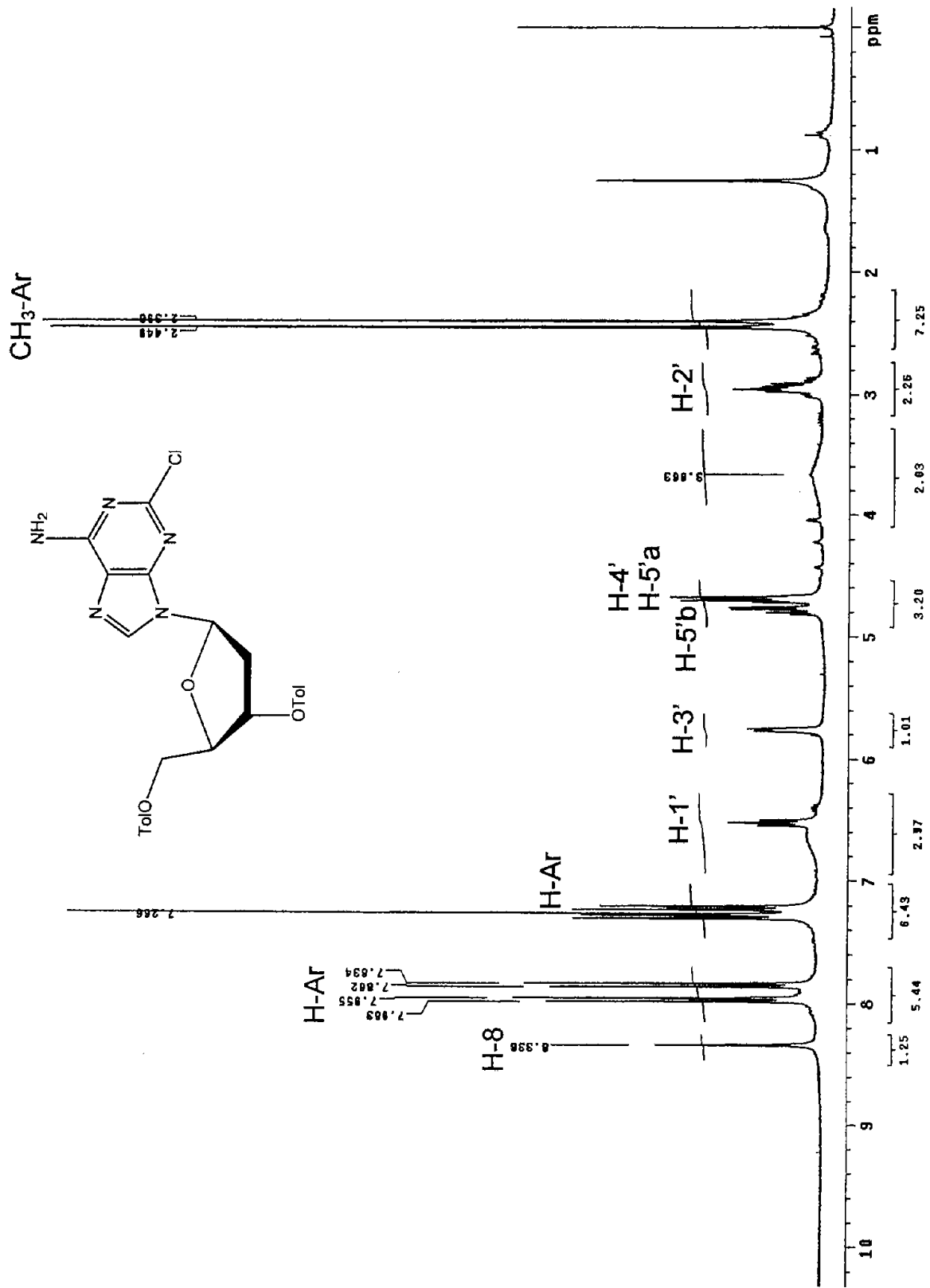
Espectro 12. IR (CHCl<sub>3</sub>) de 2-deoxi-3,5-di-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranosido de metilo (12b).



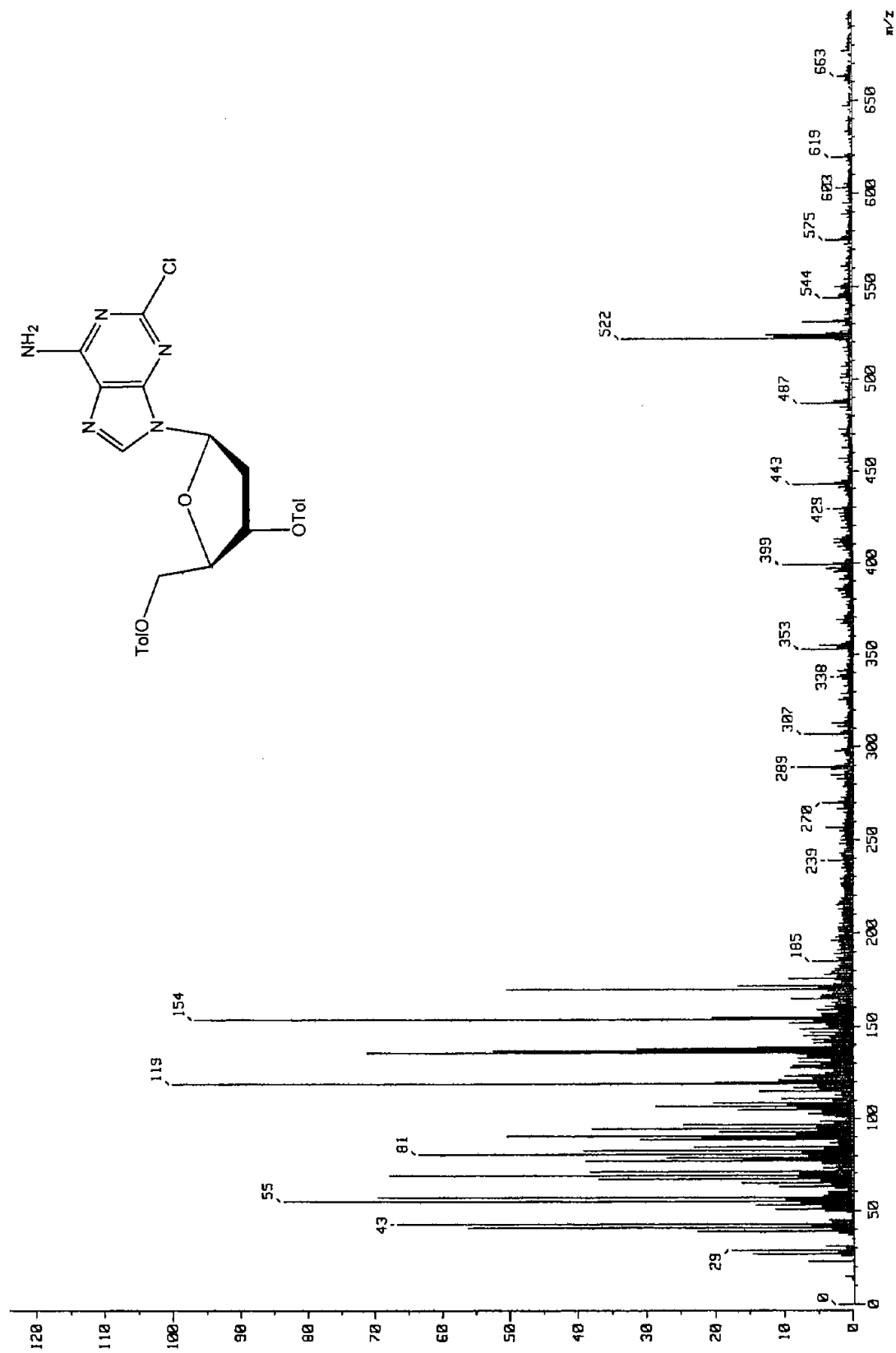
Espectro 13. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2,6-dicloro-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (28a).



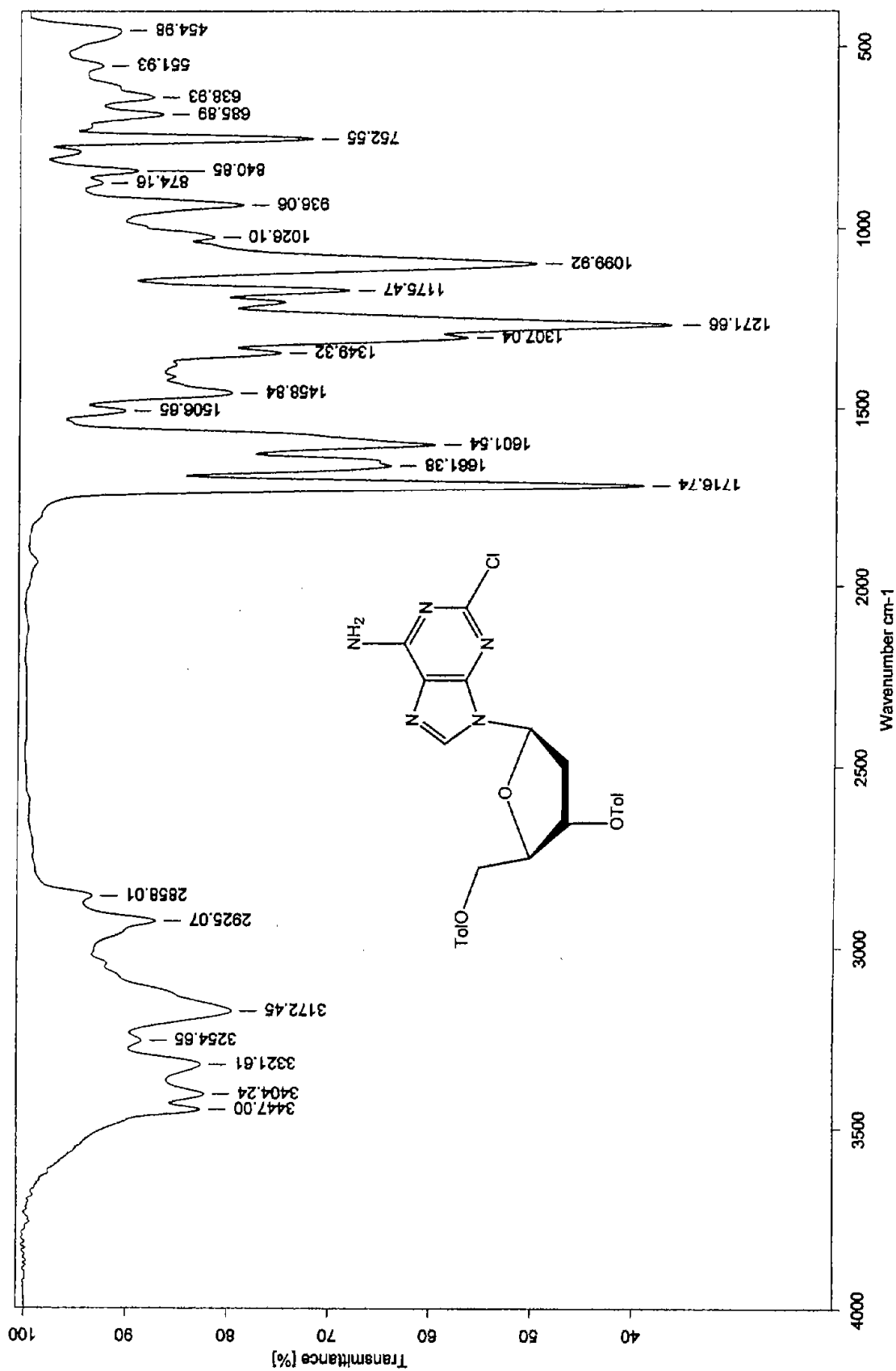




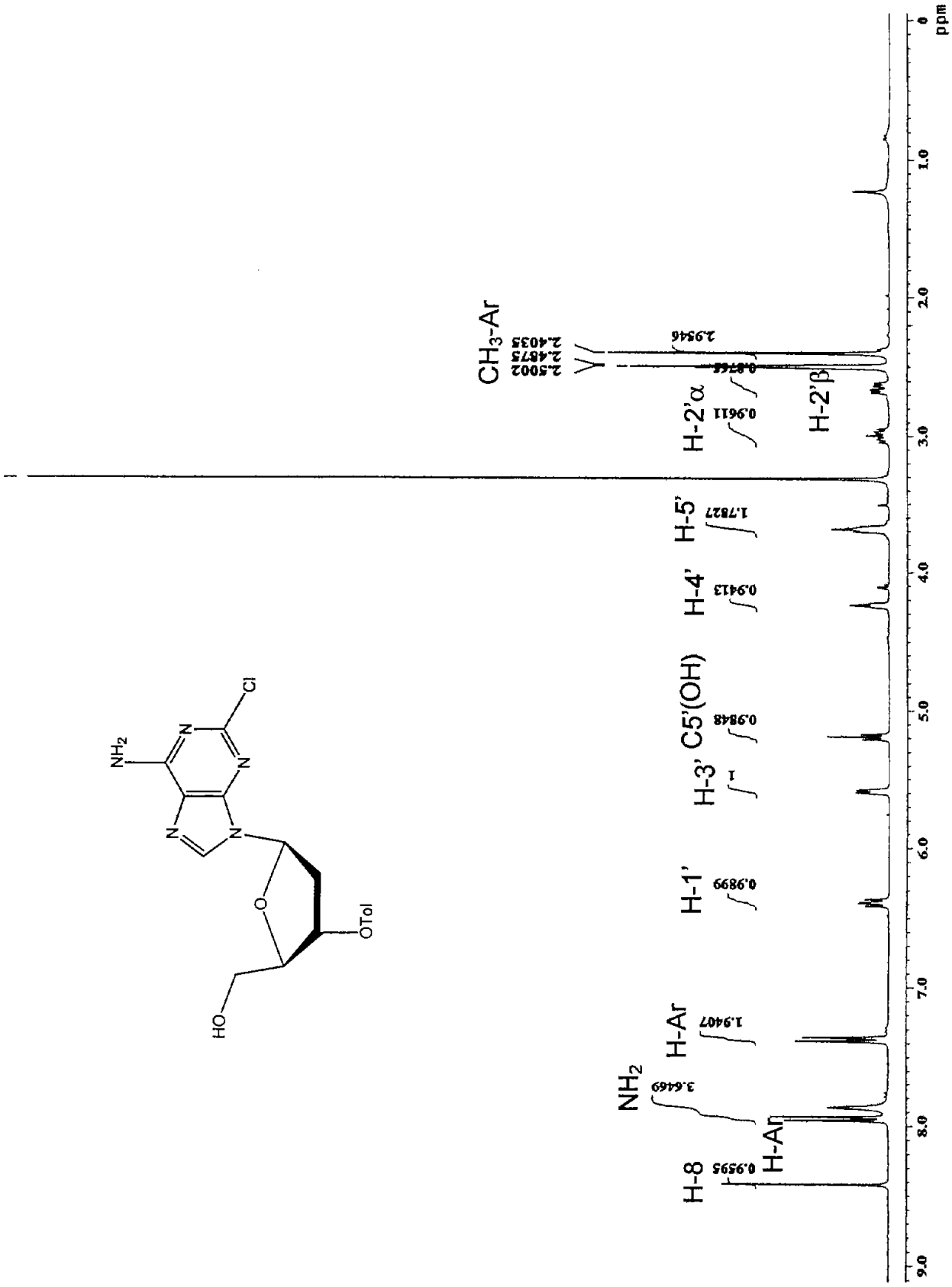
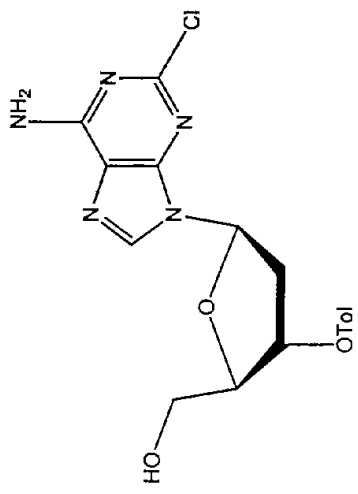
82 Espectro 15. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O-p-toluidl- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)purina (41)



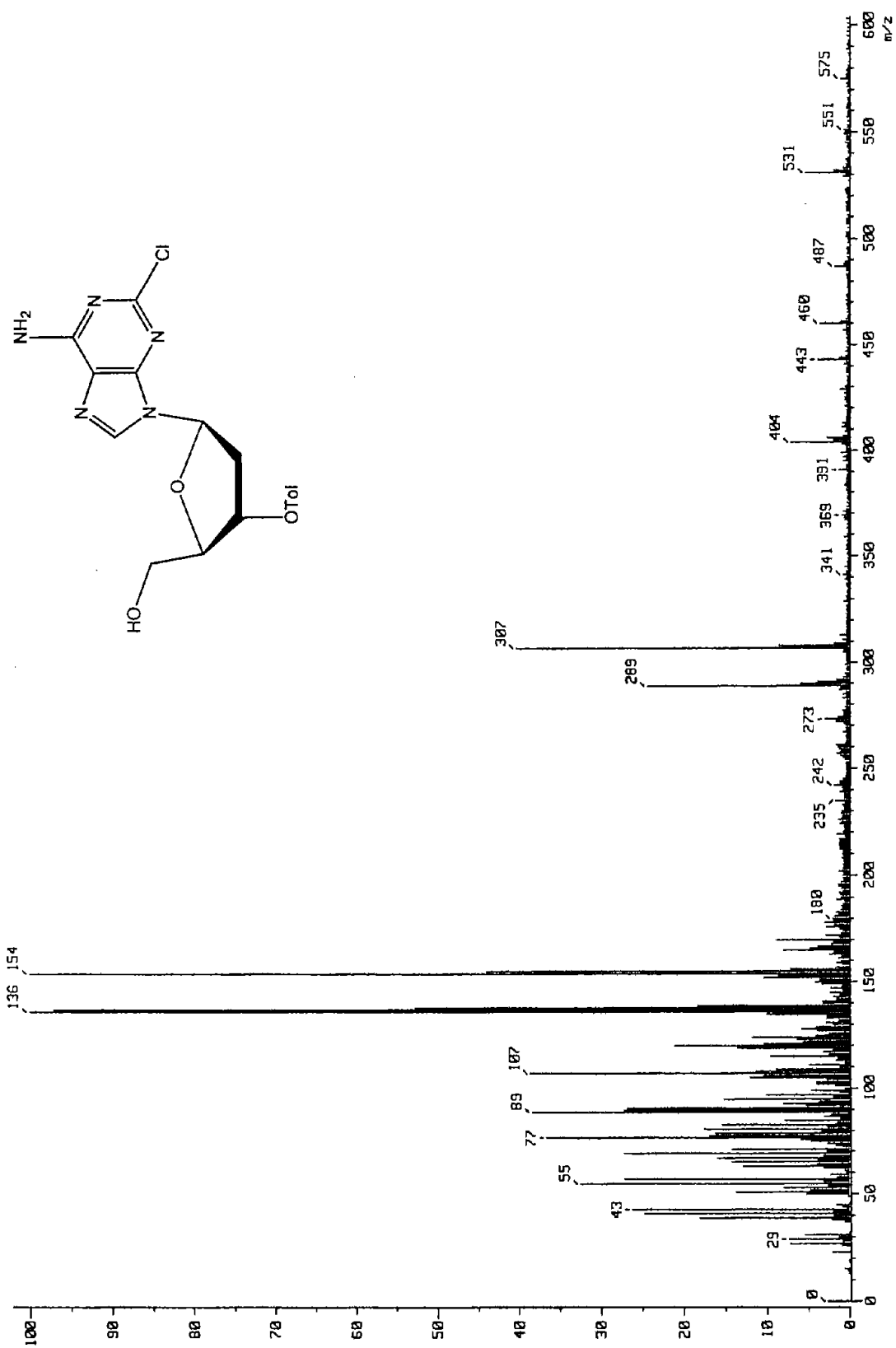
83 Espectro 16. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-3', 5'-di-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (41).



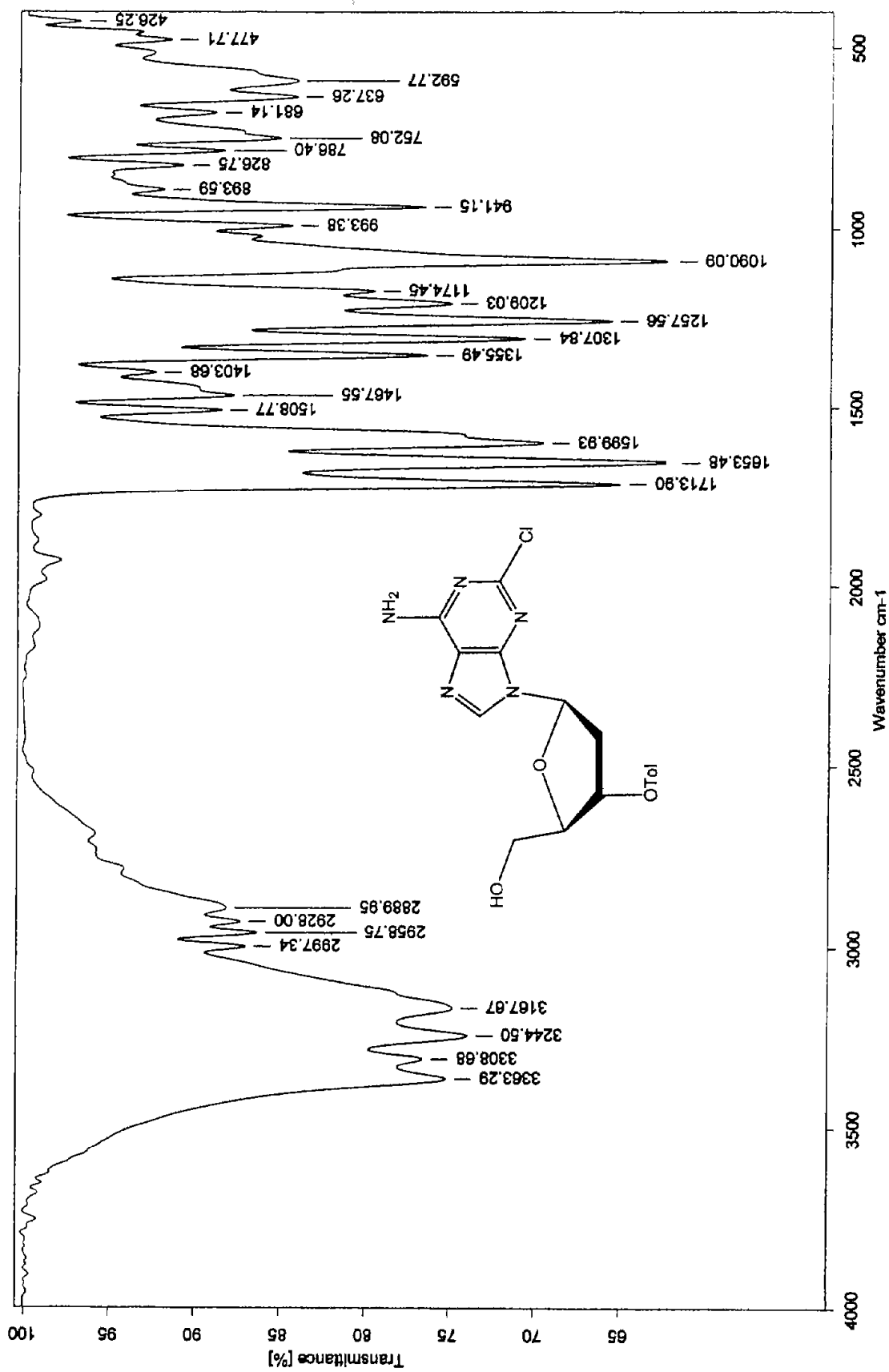
Espectro 17. IR (KBr) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-deoxi-3', 5'-di-O-p-toluil-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (41).



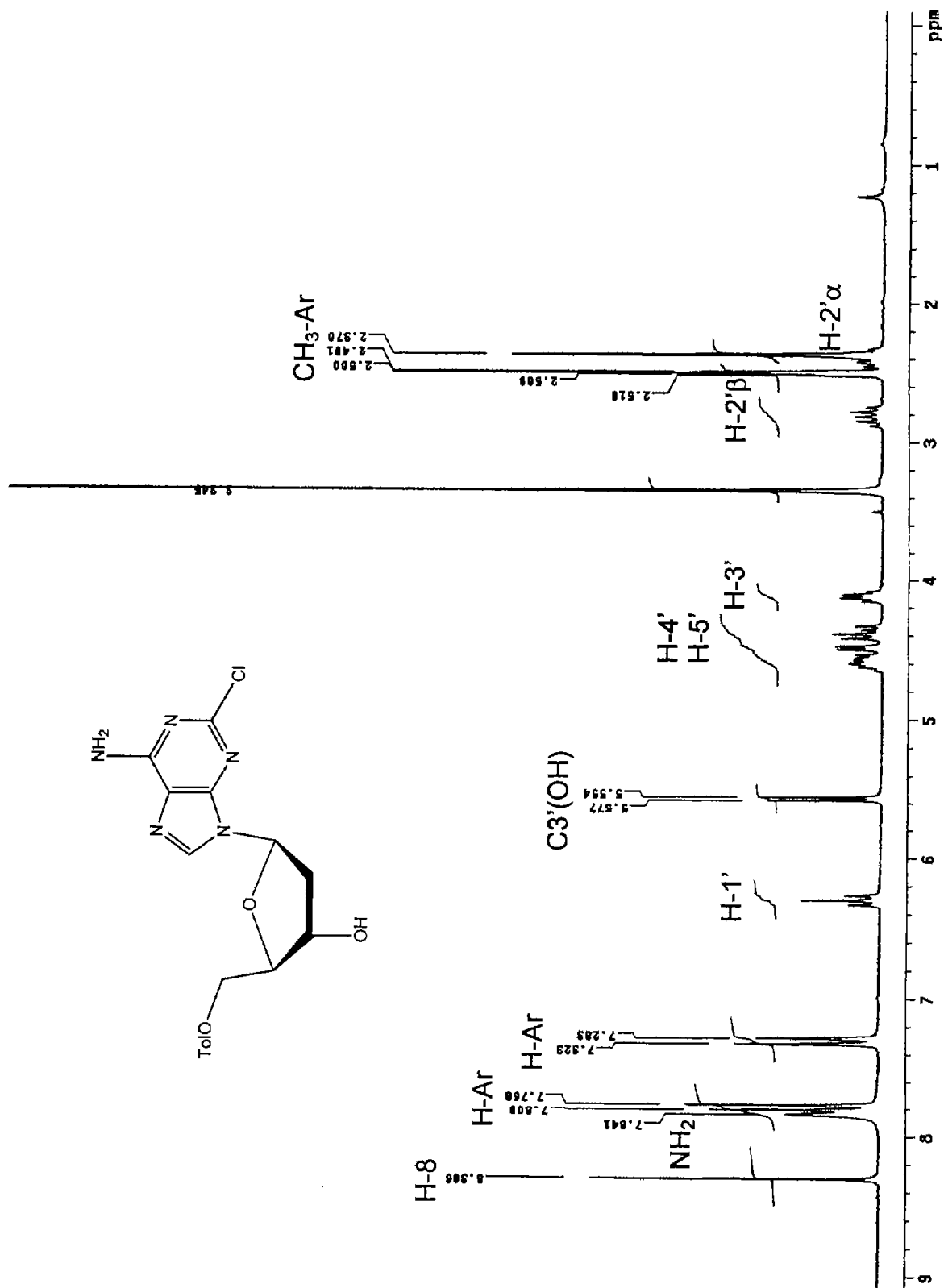
Espectro 18. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-3'-O-p-toluidl-beta-D-eritro-pentofuranosil)purina (42).



Espectro 19. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-3'-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (42).

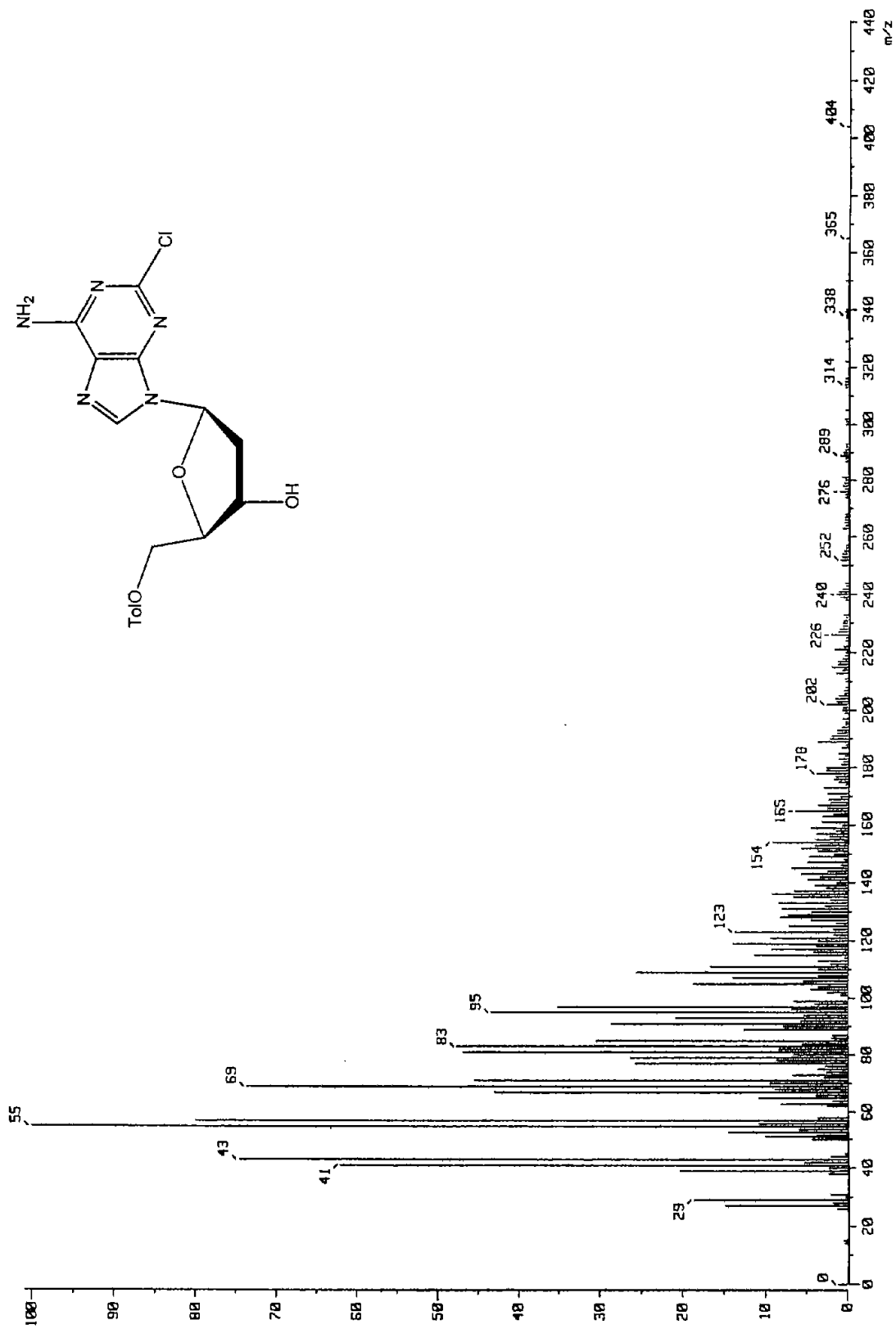


Espectro 20. IR (KBr) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-deoxi-3'-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (42).

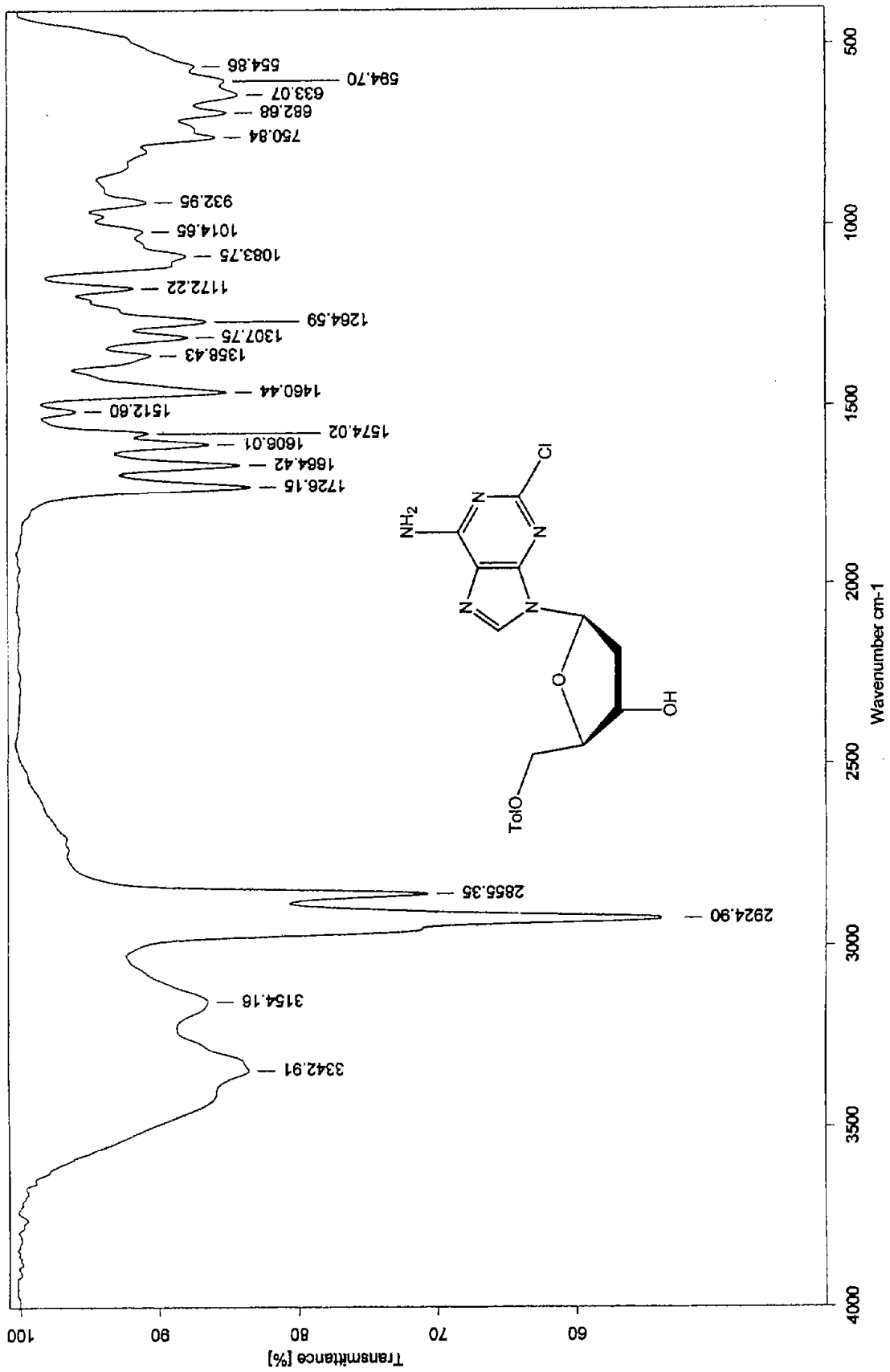


88 Espectro 21. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-5'-O-p-toluidl- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)purina (43).





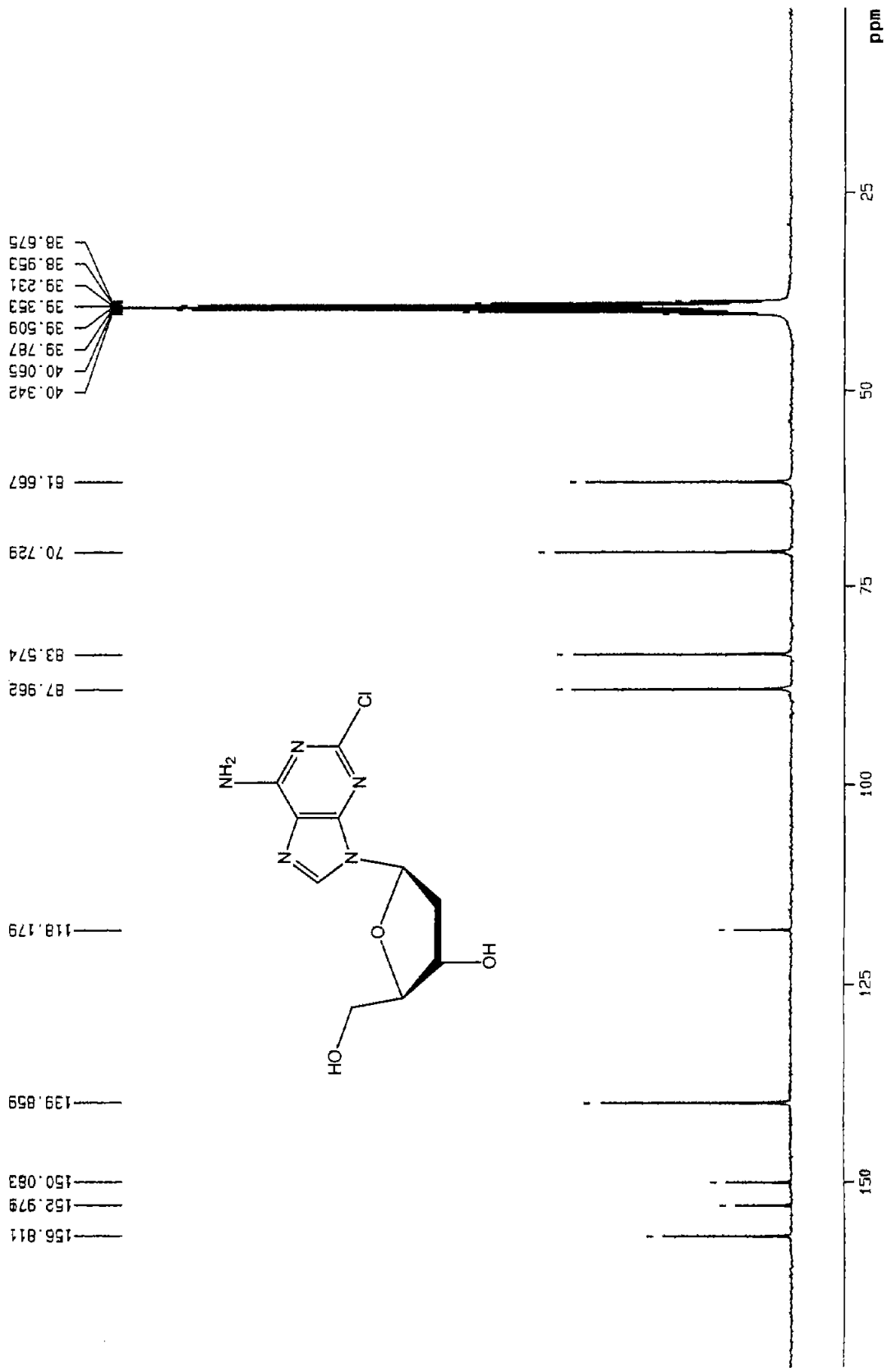
Espectro 22. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-5'-O-p-toluidil-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (43).



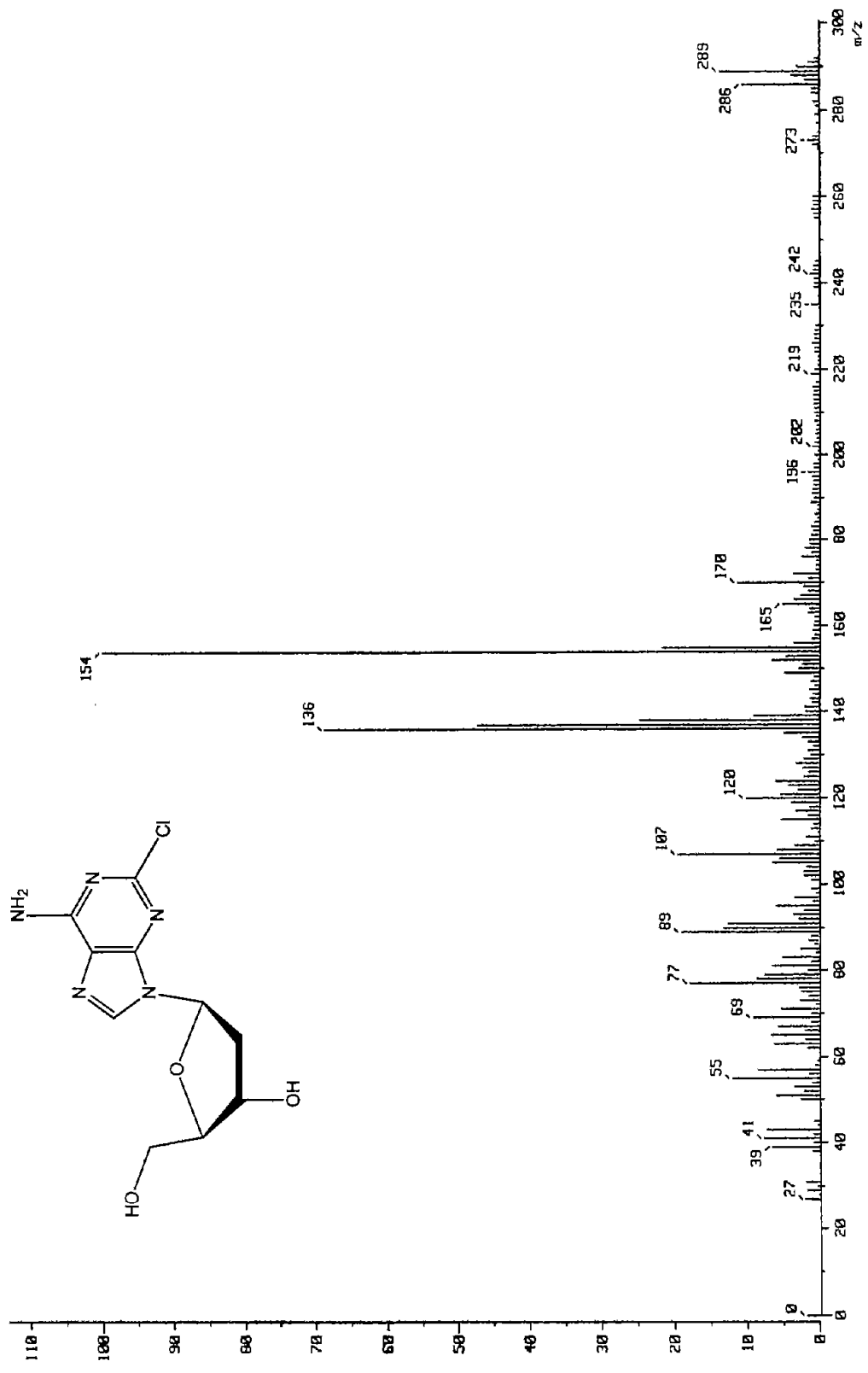
Espectro 23. IR (KBr) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-deoxi-5'-O-p-toluid-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (43).



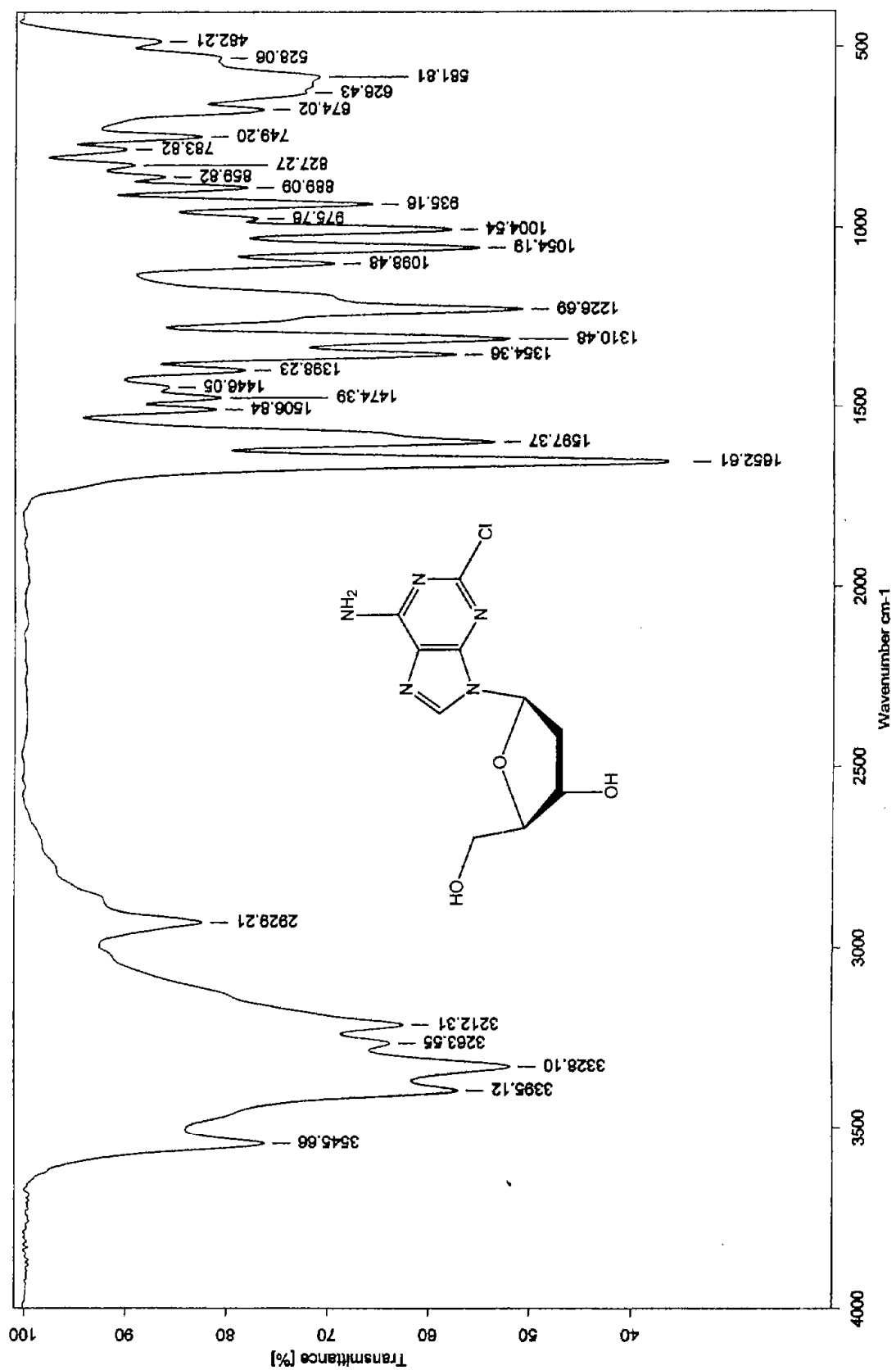
Espectro 24. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-deoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (35).



Espectro 25. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-deoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (35).



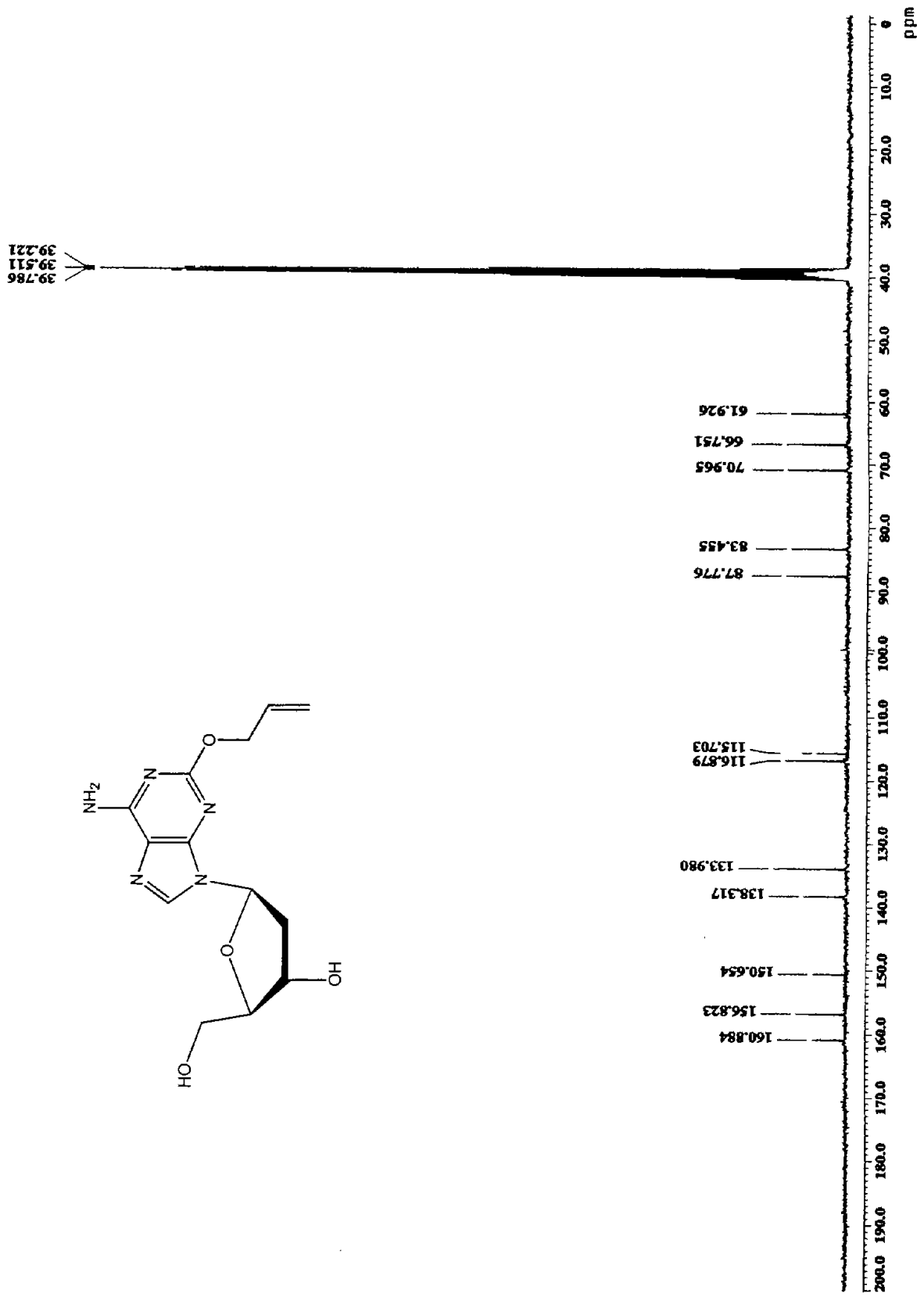
Espectro 26. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (35).



Espectro 27. IR (KBr) de 2-cloro-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (35).

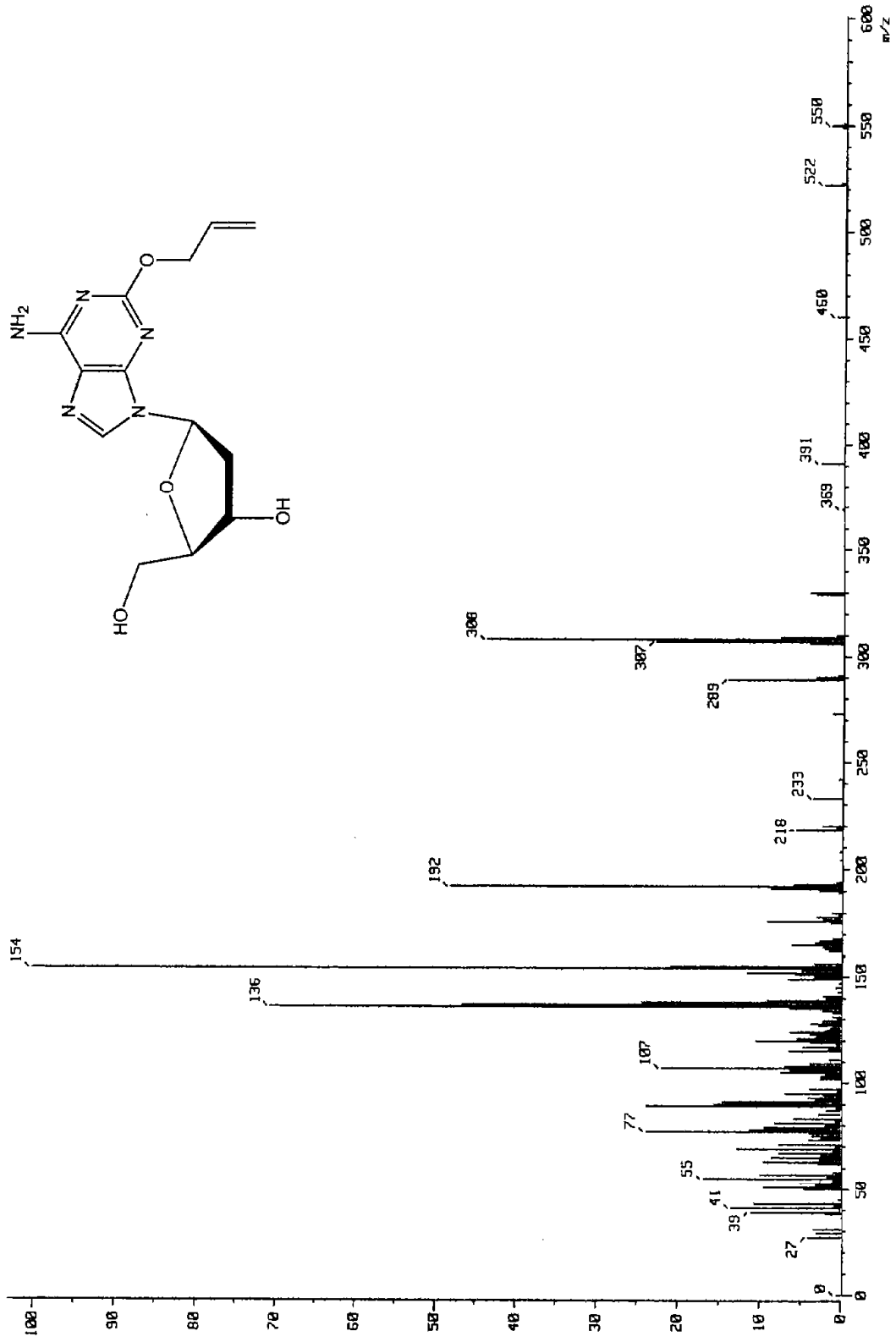


Espectro 28. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 2-allyloxi-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (36).

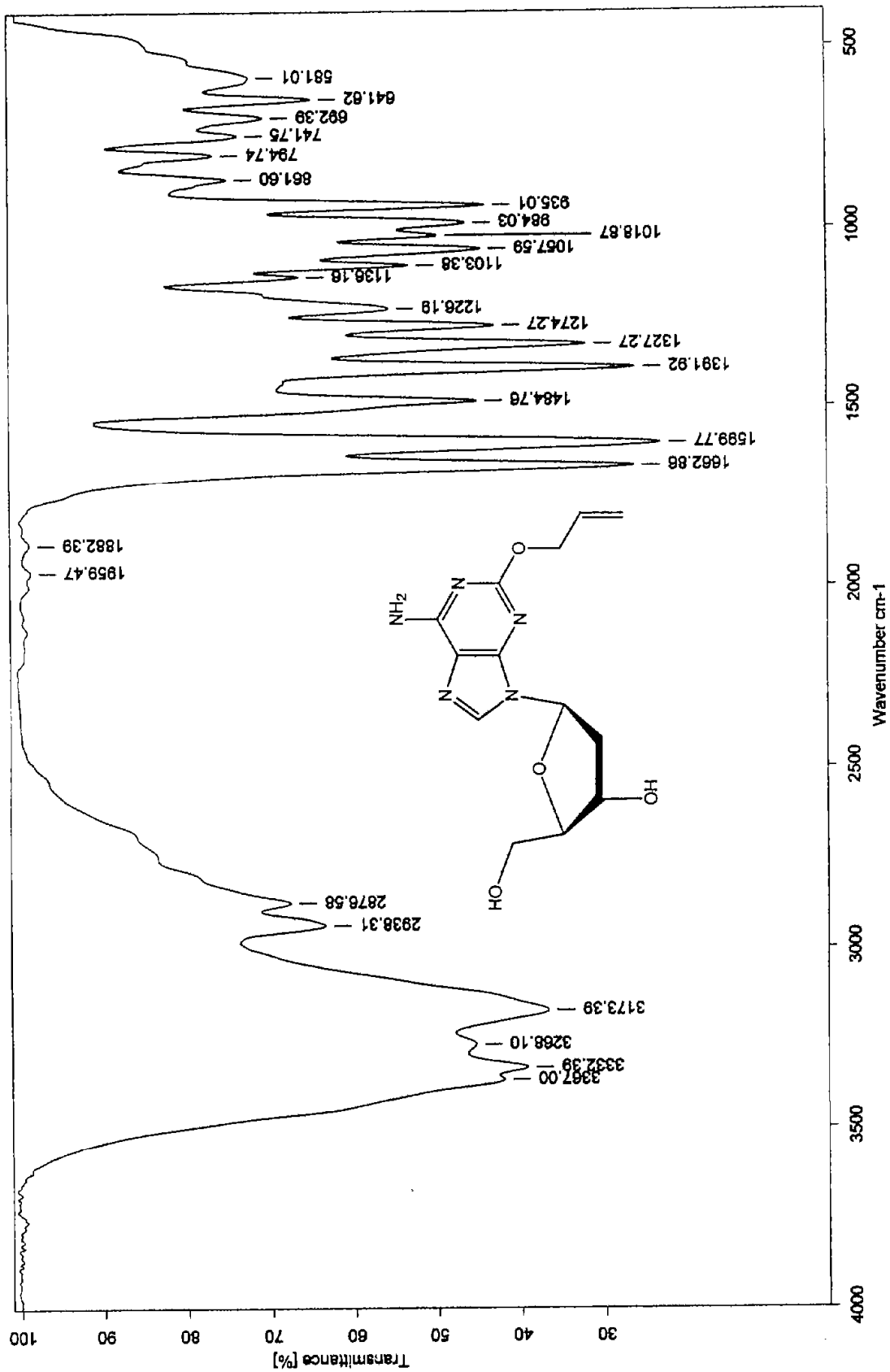


Espectro 29. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de 2-alioksi-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (36).





Espectro 30. EM (FAB<sup>+</sup>) de 2-alloxi-6-amino-9-(2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosil)purina (36).



Espectro 31. IR (KBr) de 2'-desoxi-β-D-eritro-pentofuranosilpurina (36).