UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

DOUTORADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TESE DE DOUTORADO

Síntese de Glicopiranosídeos 2,3-insaturados acoplados a heterociciclos em C-4. Funcionalização da posição C-5 de glicoheterociclos 4'-(5-halo-uracil-1-il) através de reações catalisadas por Pd(0).

FRANCISCO JAIME BEZERRA MENDONÇA JUNIOR

RECIFE – BRASIL

FEVEREIRO, 2007

FRANCISCO JAIME BEZERRA MENDONÇA JUNIOR

Síntese de Glicopiranosídeos 2,3-insaturados acoplados a heterociclos em C-4. Funcionalização da posição C-5 de glicoheterociclos 4'-(5-halo-uracil-1-il) através de reações catalisadas por Pd(0).

Tese de doutoramento apresentada ao Programa de Doutorado em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas, área de concentração Farmacologia, Fisiologia e Química Medicinal.

ORIENTADOR

Prof. Dr. Sebastião José de Melo

CO-ORIENTADOR

Prof. Dr. Denis Sinou

RECIFE

2007

Mendonça Júnior, Francisco Jaime Bezerra

Síntese de Glicopiranosídeos 2,3 - insaturados acoplados a heterociclos em C-4. Funcionalização da posição C-5 de glicoheterociclos 4' – (5 – halo – uracil – l – il) através de reações catalisadas por Pd (0). / Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior. – Recife: O Autor, 2007.

131 folhas : il., fig.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCB. 2007. Doutorado em Ciências Biológicas.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Síntese. 2. Catálise. 3. Nucleosídeos 4 . Química de paladio.
I. Título.

615.011	**CDU (2.ed.)**	**UFPE**
615	**CDD (22.ed.)**	**CCB – 2007- 062**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIENCIAS BIOLÓGICAS

Recife, 13 de fevereiro de 2007

Tese de doutorado defendida e **APROVADA**, em 13 de fevereiro de 2007 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Sebastião José de Melo
(Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Eliézer Jesus de Lacerda Barreiro
(Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Assinatura: _____

EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho
(Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraiba)

Assinatura: _____

EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Rajendra Mohan Srivastava
(Departamento de Química da Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: R. M. Srivastava

EXAMINADOR EXTERNO: Profa. Dra. Simone Maria da Cruz Gonçalves
(Departamento de Química da Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

REITOR:

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR:

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Prof. Dra. Ana Maria Santos Cabral

VICE-DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Prof. Dra. Leonor Costa Maia

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

Profa. Dra. Suely Lins Galdino

AGRADECIMENTOS

A meu orientador, prof. Dr. Sebastião José de Melo, por ter aceitado me orientar mais uma vez em seu laboratório, ter devidamente me orientado em todos os momentos dessa tese e ter me propiciado a oportunidade de realizar o estágio no exterior.

A toda equipe do Laboratoire de Synthèse Assymetrique (SASYM) da Universidade Claude Bernard Lyon-1, especialmente ao professor Dr. Denis Sinou por todas as oportunidades e ensinamentos além da paciência durante todo período de estágio realizado em seu laboratório. Aos doutores Catherine Goux e Paul Loste pelas inúmeras contribuições científicas, a secretária Annie e a todos estudantes: Ouissam, Mohammed, Anas, Casia, Robert, Nobert, Patrícia, Reine, Nathalie e especialmente Janaína, pelos inúmeros anos de companherismo e troca de conhecimentos tanto no Brasil quanto na França.

A todos meus familiares pelos apoios e incentivos incondicionais e por terem compreendido minhas ausências nesses últimos quatro anos.

À minha esposa Elis, sem a qual não poderia ter superado tão facilmente esse obstáculo, agradeço por ter acreditado em mim, ter abdicado de seus planos e me acompanhado em todas as fases desse processo, por muitas vezes ter me suportado durante todos os momentos desse trabalho quase sempre com a devida paciência.

À Adenilda, secretária da pós-graduação, por toda colaboração, eficiência e paciência.

Aos Colegas do doutorado pelos bons momentos de estudo e "convivialidade".

De uma maneira geral a todos professores e funcionários dos departamentos de Antibióticos, Ciências Farmacêuticas e da Pós-Graduação em Ciências Biológicas.

Aos colegas Paulo, Grácia e Pedrinho por todos os bons momentos de descontração que tivemos nas terras francesas.

Aos amigos brasileiros internacionais Karina, Junior, Felipe e Zilene.

À todos outros amigos que não se encontram citados, mas que contribuíram direta ou indiretamente na conclusão dessa pesquisa.

À Capes pela concessão da bolsa de estudos.

E ao convênio CAPES/COFECUB que permitiu a realização do estágio doutoral na Universidade Claude Bernand Lyon 1.

"A pesquisa é o melhor modo de satisfazer a nossa curiosidade com o dinheiro do governo".

Lev Artsimovich (1909-1973)

"Para fazer descobertas, a aventura, a insubordinação, a inventividade e os recursos dos jovens são muito mais importantes que a sabedoria esclarecida e responsável dos mais velhos".

J.Z. Young.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....**viii**
LISTA DE FIGURAS.....**x**
LISTA DE ESQUEMAS.....**xi**
RESUMO.....**xiii**
ABSTRACT.....**xiv**
INTRODUÇÃO.....**1**
JUSTIFICATIVAS.....**5**
REVISÃO DA LITERATURA
Química dos Compostos de Paládio.....**10**
Aplicações da Reação de Heck na Funcionalização de Nucleosídeos.....**17**
Aplicações da Reação de Suzuki Miyaura na Funcionalização de Nucleosídeos.....**23**
Aplicações da Reação de Stille na Funcionalização de Nucleosídeos.....**27**
Aplicações da Reação de Sonogashira na Funcionalização de Nucleosídeos.....**32**
Reação de Tsuji-Trost.....**40**
OBJETIVOS.....**44**
CAPITULO 1 - Alilação entre heterocíclicos e carboidratos 2,3-insaturados catalisada por paládio(0) gerando glicosídeos 4-aminados-2,3-insaturados.
Introdução.....**47**
Resultados e Discussão.....**48**
Conclusões.....**54**
Procedimentos Experimentais.....**54**
CAPITULO 2 – Funcionalização da posição C-5 de glicoheterociclos contendo 5-halo-uracils através de reações catalisadas por paládio(0).
Introdução.....**62**
Resultados e Discussão.....**63**
Conclusões.....**68**
Procedimentos Experimentais.....**69**
CONCLUSÕES.....**83**
PERSPECTIVAS.....**85**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....**87**

ANEXOS

ANEXO 1 - Palladium(0)-Catalyzed Allylation of Heterocyclic Nucleophiles with Unsaturated Carbohydrates – **Artigo publicado em Synlett n.18, pp. 3049-3052, 2006**..…….....**111**

ANEXO 2 – Palladium-catalyzed Alkynylation (Sonogashira Coupling) at C-5 of Uracil Moiety in Modified Unsaturated Pyranosyl Nucleosides – **Artigo aceito para publicação em Synthesis, 2007**…….…….**116**

ANEXO 3 - Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **106**.....**125**

ANEXO 4 - Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **107b**.....**126**

ANEXO 5 - Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **107c**.....**127**

ANEXO 6 - Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **108**.....**128**

ANEXO 7 - Espectro RMN^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do composto **110**.....**129**

ANEXO 8 - Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **111**.....**130**

ANEXO 9 - Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **112**.....**131**

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

$[\alpha]_D^{20}$ – Rotação especifica

BINAP – Binaftóis

Boc – Benzilóxi carbonil

brd – dubleto largo

bs – singleto largo

BVDU – (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina

Cy - Ciclohexil

d – dubleto

dd – duplo dubleto

ddd – duplo duplo dubleto

DEPT – Intensificação do sinal por transferência de polarização

dl – dubleto largo

DMAP - Dimetilaminopiridina

DME - Dimetóxietano

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DNA –Ácido Desoxiribonucléico

dppb - 1,4-bis(difenilfosfina)-butano

dppe – 1,2-bis(difenilfosfina)-etano

dppp – 1,3-bis(difenilfosfina)-propano

dq – duplo quarteto

DTBBP – di(*ter*-butil)-2-difenilfosfina

FIAU – (2'*S*)-2'-desóxi-2'-flúor-5-iodouridina

HEPT – 1-[(2-hidroxietóxi)metil]-6-(feniltio)-timidina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HMPA – Hexametilfosforamida

HRMS – Espectro de massas de alta resolução

HSV-1 – Virus da Herpes tipo-1

HSV-1-TK – Enzima timidilato quinase do vírus da Herpes tipo-1

HSV-2 – Virus da Herpes tipo-2

IDU – 5-iodo-2'-desoxiuridina

IVDU – (*E*)-5-(2-iodovinil)-2'-desoxiuridina

J – Constante de acoplamento

m – multipleto

NMP – *N*-metil-pirrolidina

NuH – Nucleófilo protonado

P.F. – Ponto de fusão

pKa – Constante de acidez

QSAR – Relação quantitativa entre estrutura química x atividade biológica

R_f – Fator de retenção

RMN ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN ^{1}H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RNA – Ácido Ribonucléico

s – singleto

SAR – Relação estrutura química x atividade biológica

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

sl – singleto largo

SMIU – (2'*S*)-2'-desóxi-2'-*C*-metil-5-iodouridina

t – tripleto

TBDMS – *ter* Butildimetilsilil

TMS – Tetrametilsilano

U.V. – Ultravioleta

VDU – 5-vinil-2'-desoxiuridina

VZV – Vírus da Varicela Zoster

OBS – As siglas e abreviaturas utilizadas nesse trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas, como convenções adotadas.

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1 Diversidade estrutural dos nucleosídeos antivirais **3**

Figura 2 Bases nitrogenadas pirimidínicas **3**

Figura 3 Estrutura base de anéis furanosídicos e piranosídicos **5**

Figura 4 Estrutura das Piramicinas e Apramicina **6**

Figura 5 Anel III da Piramicina **6**

Figura 6 Principais derivados pirimidínicos 5-substituídos com atividade anti-herpes **7**

Figura 7 Derivados pirimidínicos 5-substituídos com atividade anti-Hepatite B **8**

Figura 8 Derivados pirimidínicos 5-substituídos com atividade anti-VZV e Epstein-Barr. **8**

Figura 9 Fosfinas bidentadas **11**

Figura 10 Fosfinas bidentadas quirais **11**

Figura 11 Pirimidinona e sua respectiva forma enólica **25**

Figura 12 Derivados 5-ariletinil-2'-desoxiuridinas com atividade antiviral **38**

Figura 13 Estrutura de análogos d4T-5-alquinil (**96**) com atividade anti-HIV **38**

CAPÍTULO 1

Figura 14 Estrutura de anéis piranosídicos 2,3-insaturados (barco torcido) **49**

Figura 15 Espectro RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **105a** **50**

Figura 16 Espectro RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do composto **105b** **53**

Figura 17 Espectro DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do composto **105b** **53**

LISTA DE ESQUEMAS

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Esquema 1	Reação de inserção de alquenos	**13**
Esquema 2	Coordenação dos grupos inseridos	**13**
Esquema 3	Ligantes bidentados coordenam inserção *cis* dos reagentes	**14**
Esquema 4	Reação de β-Eliminação	**15**
Esquema 5	Ciclo catalítico dos reagentes de paládio	**16**
Esquema 6	Ciclo catalítico da reação de Heck	**17**
Esquema 7	Regiosseletividade da reação de Heck	**18**
Esquema 8	Reação de Heck a partir de 5-cloromercurio-pirimidinas	**19**
Esquema 9	Reação de Heck tendo como substrato 5-iodo-desoxiuridinas	**20**
Esquema 10	Reação de Heck tendo como substrato 5-iodo-2',3'-didesoxiuridinas	**20**
Esquema 11	Reação de Heck tendo como substrato 5-iodouridinas	**21**
Esquema 12	Obtenção de nucleosídeos pirimidínicos com porção carboidrato acíclica	**21**
Esquema 13	Síntese de aciclo-pirimidinas com atividade anti Hepatite B	**22**
Esquema 14	Síntese de 4-tiofuranosídeo-uracilas	**22**
Esquema 15	Síntese de derivados nucleosídicos carbocíclicos	**22**
Esquema 16	Ciclo catalítico da reação de Suzuki	**23**
Esquema 17	Aplicação do acoplamento de Suzuki em derivado de uracil	**24**
Esquema 18	Reação de Suzuki com pirimidinonas derivatisadas	**25**
Esquema 19	Reação de Suzuki, na síntese de nucleosídeos contendo grupo 5-nitróxido	**26**
Esquema 20	Ciclo catalítico da reação de Stille	**28**
Esquema 21	Procedimento padrão da reação de Stille na funcionalização de derivados de uracil	**29**
Esquema 22	Funcionalização de C-5 de 2'-desoxiuridinas pela reação de Stille	**29**
Esquema 23	Síntese de 5-heteroaril-2'-desoxiuridinas com atividade Leishmanicida	**30**
Esquema 24	Síntese de antitumorais via reação de Stille	**30**
Esquema 25	Obtenção de nucleosídeos 5'-2'-desoxi-5'-tiofuranosil-5-viniluridina com atividade antiviral	**31**

Esquema 26 Obtenção de isodesoxiuridinas 5-substituídas (**67**) via reação de Stille **31**

LISTA DE ESQUEMAS

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Esquema 27 Ciclo catalítico da reação de Sonogashira **33**

Esquema 28 Reação de Sonogashira com obtenção concomitante de furanopirimidínas **35**

Esquema 29 Conversão de nucleosídeos C-5-alquinil a nucleosídeos furanopirimidínicos **35**

Esquema 30 Obtenção de antitumorais tipo carboraniluridinas **37**

Esquema 31 Obtenção de nucleosídicos 5-alquinilamínicos com atividades antivirais **37**

Esquema 32 Aplicação da reação de Sonogashira na síntese de nucleosídeos acíclicos **39**

Esquema 33 Nucleófilos moles promovem inversão da configuração **41**

Esquema 34 Nucleófilos duros promovem retenção da configuração **41**

Esquema 35 Fatores que influenciam na estereoquímica da reação de Tsuji-Trost **42**

Esquema 36 Reação de Tsuji-Trost promove glicosilação de glicofuranoses **42**

Esquema 37 Glicosilação de glical com álcool benzílico catalisada por paládio **43**

CAPÍTULO 1

Esquema 38 Reação de *N*- e *O*-glicosidação **47**

Esquema 39 Substituição alílica de tio-acetato em C-4 **48**

Esquema 40 Esquema global da síntese dos glicosídeos 4-aminados 2,3-insaturados via reação de Tsuji-Trost **49**

CAPÍTULO 2

Esquema 41 Esquema geral das reações de funcionalização da posição 5 do núcleo uracil. **61**

Esquema 42 Reações de Heck com os glicosídeos 4'-(5-halogeno-uracil-1-il) (**105d-e**) **62**

Esquema 43 Acoplamentos de Suzuki com os glicosídeos 4'-(5-iodo-uracil-1-il) (**105d-e**) **63**

Esquema 44 Acoplamento de Stille com os glicosídeos 4'-(5-iodo-uracil-1-il) (**105d-e**) **63**

Esquema 45 Reações de Sonogashira com os glicosídeos 4'-(5-halogeno-uracil-1-il) (**105d-e**) **64**

Esquema 46 Obtenção do composto **109b** e a furo[2,3-*d*]pirimidina (**110**). **66**

Esquema 47 Obtenção do composto **111** e do produto de acoplamento do alquino (**112**) **67**

RESUMO

Reações catalíticas promovidas por paládio(0) têm sido utilizadas nos últimos anos com sucesso para diversas reações de acoplamento entre carboidratos e bases nitrogenadas como nucleófilos para síntese de nucleosídeos e nucleotídeos com pronunciadas propriedades antivirais e anticancerígenas. Nos últimos 20 anos, paládio(0) também têm se mostrado versáteis ferramentas para a funcionalização de bases pirimidínicas de nucleosídeos, em especial através das reações de Heck, Suzuki, Stille e Sonogashira, resultando também em compostos biologicamente ativos. Essas reações, hoje, devidamente incorporadas aos procedimentos de síntese orgânica são amplamente utilizadas devido as alta regio- e estereosseletividade e amplo espectro de aplicações. O reação de acoplamento entre varios heterociclos e piranosídeos 2,3-insaturados mediado por Pd(0) como catalisador (reação de Tsuji-Trost) forneceu a formação de ligações C-N na posição alílica (C-4) da molécula do açúcar, gerando glicosídeos 2,3-insaturados acoplados a um núcelo heterocíclico nessa posição (**105a-h**). Os glicosídeos **105d** (X = I) e **105e** (X = Br) tiveram suas reatividades testados com uma variedade de compostos apresentando funções acetilênicas terminais, vinílicas e arila mediadas por Pd(0) como catalisador (reações de Heck, Stille, Suzuki e Sonogashira) com intuito de promover a funcionalização da posição C-5 do heterociclo uracila. Com esse intuito, a reação de Heck forneceu uma nova substância (**106**) em baixo rendimento (18%) com configuração *E* do grupo inserido. O acoplamento de Stille utilizando CuI como co-catalisador forneceu o composto desejado **108** em 86% de rendimento. Em contrapartida, o acoplamento de Suzuki forneceu três novos produtos (**107a-c**), em baixos rendimentos (~5%). Acoplamento de Sonogashira produziu os glicoheterociclos (**109a-l**, **111**) em rendimentos de bons a excelentes (41-98%). A reação de **105d** com 1-hexino e dietino-1,4-benzeno gerou os esperados **109b** e **111**, e como produtos secundários **100** e **112**, respectivamente. Os ensaios de atividade biológica desses novos compostos estão em andamento e deverão ter seus resultados apresentados brevemente.

Palavras chave: nucleosideos, catálise homogênea, paládio, reações de acoplamento, carboidratos insaturados

ABSTRACT

In the last years, catalytic reactions promoted by palladium(0) complexes have been successful used in some couplings reactions between carbohydrates and heterocycles compounds like nucleophiles for the synthesis of nucleosides and nucleotides with interesting antiviral and antitumor activities. During the last 20 years, palladium(0) complexes have also been used for the derivatization of pyrimidine nucleosides, especially via the Heck, Suzuki, Stille and Sonogashira reactions, resulting normally in products with biological properties. These reactions are now a very useful procedures in organic synthesis due to their high regio- and stereoselectivity, broad scope, and straightforward experimental conditions. The coupling reaction between varios heterocycles and 2,3-unsaturated pyranosides mediated by Pd(0) catalyst (Trost-Tsuji reaction) led the C-N bond formation at C-4 allylic position of the sugar molecule, and afforded 2,3-unsaturated glycosides linked with a heterocyclic moiety at this center (**105a-h**). Glicosides **105d** (X = I) and **105e** (X = Br) were tested with a variety of compounds having terminal acetylenic, vinyl, and aryl functions mediated by Pd(0) catalyst (Heck, Stille, Suzuki and Sonogashira reactions) with a to functionalize the C-5 position of the uracil portion of the carbohidrates. In this endeavor, the Heck reaction furnished a new substance (**106**) in low yield (18%) with *E* configuration at the coupling site. The cross-coupling of Stille employing CuI as a co-catalyst provided the desired product **108** in 86% yield. In our hands, Suzuki cross-coupling did give three new products (**107a-c**), but in poor yields (~5%). Sonogashira coupling produced glycoheterocycles (**109a-l**, **111**) in good to excellent yields (41-98%). The reaction of **105d** with 1-hexyne and benzene-1,4-diethyne, besides the expected substances **109b** and **111**, gave the secondary products **100** and **112**, respectively. The biological essays of all these new compounds are under study and will be reported soon.

Key words: nucleosides, homogeneous catalysis, palladium, cross-coupling reactions, unsaturated carbohydrates

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O estudo da atividade biológica tanto de nucleosídeos, como de seus derivados fosforilados, teve seu início a partir da década de 40. Momento em que o papel dos ácidos nucléicos (DNA e RNA) nas células era estabelecido, finalmente tendo por resultado a identificação da estrutura de dupla hélice do DNA e da explanação do código genético.

Foi a partir desse momento, quando o processo metabólico desse material (DNA) dentro da célula começou a ser compreendido, que se iniciou a investigação de análogos que apresentassem alguma semelhança aos componentes dos ácidos nucléicos, com a expectativa que esses novos análogos pudessem interferir de alguma forma com as vias metabólicas naturais e assim poder apresentar uma utilidade como agentes terapêuticos.

Os análogos tradicionais dos nucleosídeos incluem um extenso número de estruturas químicas diferentes em que uma base nitrogenada modificada foi ligada a um ou a outro dos açúcares de ocorrência natural, ou o próprio açúcar teve sua estrutura alterada.

A descoberta do aciclovir (1) (primeiro medicamento com atividade antiviral efetivamente comprovada) em 1974 impulsionou o interesse no desenvolvimento de novos compostos que apresentassem atividade antiviral. Poucos anos mais tarde, a descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sua associação com a síndrome da imunodeficiência humana (SIDA), fizeram com que a área de desenvolvimento de novos fármacos antivirais se tornasse prioritária para muitos grupos de pesquisa e principalmente para a indústria farmacêutica.

Atualmente, apesar das doenças virais ainda não serem totalmente controladas, todos esses anos de intensa pesquisa, disponibilizaram um grande arsenal terapêutico com uma imensa diversidade estrutural, como pode ser evidenciado na Figura 1.

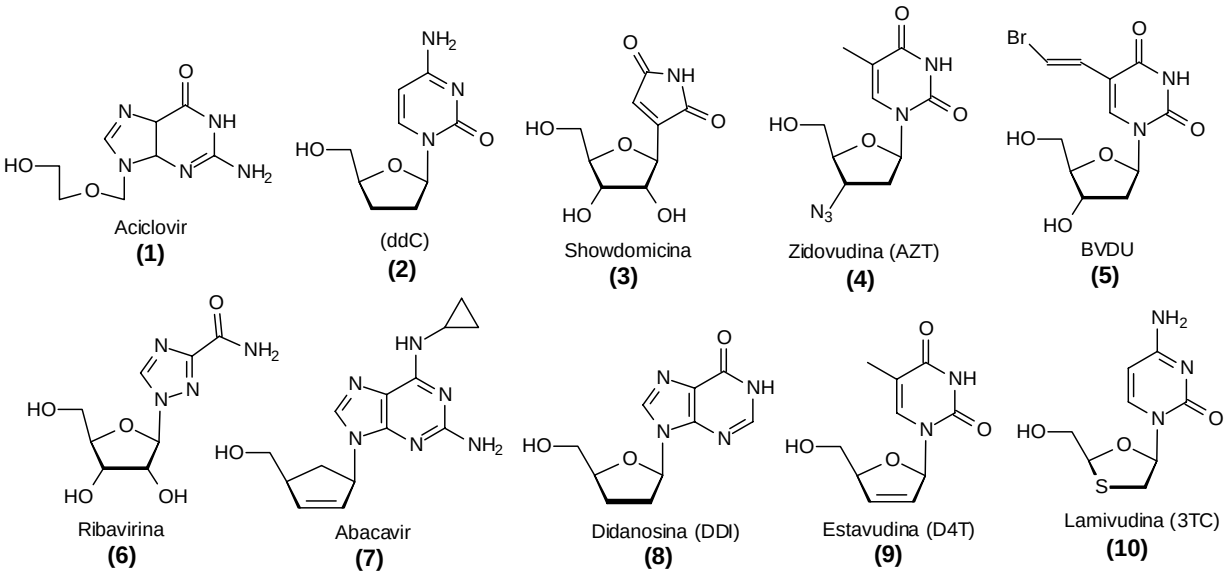


Figura 1. Diversidade estrutural dos nucleosídeos antivirais.

Dentre estes compostos antivirais, uma classe que desperta atenção especial são a dos nucleosídeos derivados de anéis pirimidínicos (uracila, timina e citosina) (Figura 2).

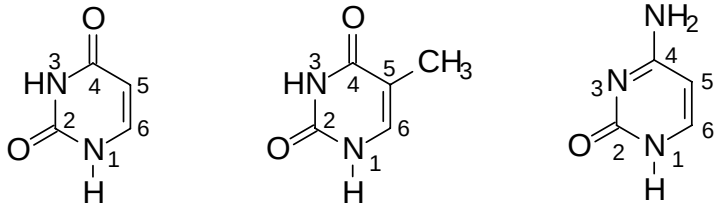


Figura 2. Bases nitrogenadas pirimidínicas.

O potencial que análogos nucleosídicos apresentam de serem agentes terapêuticos, tem gerado um grande desenvolvimento de novas metodologias que promovam suas sínteses. Dentre essas metodologias, uma das que têm se mostrado mais útil envolve o uso de metais de transição para formação de ligações Carbono-Carbono e Carbono-Nitrogênio (TROST & VERHOEVEN, 1978; HECK, 1985; SUZUKI, 1987; SONOGASHIRA, 1991; AGROFOGLIO *et al*., 2003; TSUJI, 2004).

Reações catalíticas promovidas por paládio(0) utilizando diferentes fosfinas como ligantes têm sido utilizadas nos últimos anos com sucesso para diversas reações de acoplamento entre carboidratos e bases nitrogenadas como nucleófilos para síntese de nucleosídeos e nucleotídeos (BABU & O'DOHERTY, 2003; AGROFOLIO *et al*., 2003; DE LA FIGUERA, 2005; DE OLIVEIRA *et al.*, 2005; GUPPI *et al*. 2006; DE OLIVEIRA, 2006).

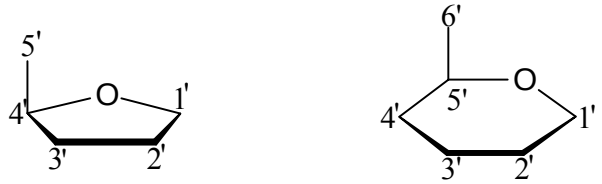
Catalisadores de paládio são uma importante ferramenta quando se trata de síntese assimétrica, pois apesar de seu relativo custo elevado, apresentam vantagens quando comparados com outros metais de transição. Sendo menos oxidáveis que os catalisadores de rutênio, platina e ósmio e tolerantes à presença de grupos funcionais hidroxílicos e carbonílicos, sendo desnecessário suas proteções (TSUJI, 1996).

Nos últimos 20 anos, complexos de paládio também têm se mostrado como versáteis ferramentas para a funcionalização de bases purínicas e especialmente pirimidínicas em diversos nucleosídeos, em especial através das reações de acoplemento de Heck, Suzuki, Stille e Sonogashira. (MILSTEIN & STILLE, 1978; HECK, 1985; MIYAURA & SUZUKI, 1995; SONOGASHIRA, 1998; DIEDERICH & STANG, 1998; NEGHISHI & ANASTASIA, 2003; SUZUKI, 1999; AGROFOGLIO *et al*., 2003; ZHANG *et al.*, 2004; TSUJI, 2004; SKOROBOGATYI, *et al.*, 2006).

JUSTIFICATIVAS

Não são encontrados na literatura muitos relatos de compostos heterocíclicos ligados a anéis piranosídicos, e quando o são, o heterociclo se apresenta geralmente ligado à posição anomérica (MARCO-CONTELLES & JIMINEZ, 1999; WINTERFELD *et al*., 2000; RONCHI *et al*., 2004). O acoplamento a outras posições do carboidrato também é previsto sem perda de atividade biológica, por exemplo: triazóis em C-3' (MARCO-CONTELLES & JIMINEZ, 1999) e tetrazóis e oxadiazóis em C-6' (PEDROSA *et al*., 2003).

Substituições com heterociclos na posição C-4', tanto de glicopiranosídeos, quanto de glicofuranosídeos (Figura 3) também não são previstas, apesar de termos conhecimento que a introdução de substituintes: azida ($-N_3$) (MAAG *et al*., 1992; OHRUI & MITSUYA, 2001), ciano (-CN) (OYANG, *et al*., 1992; OHRUI & MITSUYA, 2001), metila (-Me) (KITANO *et al*., 1999, OHRUI & MITSUYA, 2001) amino (NH_2) (CHANG *et al.*, 2002, ELCHERT *et al.*, 2004), etinila ($-C{\equiv}CH$) ou vinila ($-C{=}CH_2$) (OHRUI & MITSUYA, 2001) nessa posição também conduzem a compostos biologicamente ativos especialmente frente ao vírus HIV-1, e outros retrovirus.



Furanosideo **Piranosideo**

Figura 3. Estrutura base de anéis furanosídicos e piranosídicos.

Outros indicadores que nos encorajaram a investir esforços na introdução de heterociclos ao carbono C-4' de glicopiranoses, vêm do conhecimento que alguns 4-aminoaçúcares (compostos da classe dos antibióticos aminoglicosídeos), têm sido bastante estudados nos últimos anos devido ao seu grande potencial terapêutico tais como as piramicinas (CHANG *et al.*, 2002, ELCHERT *et al.*, 2004), aebramicina e apramicina (O'CONNOR *et al.*, 1976), espicamicina (SUZUKI *et al.*, 2002) (Figura 4).

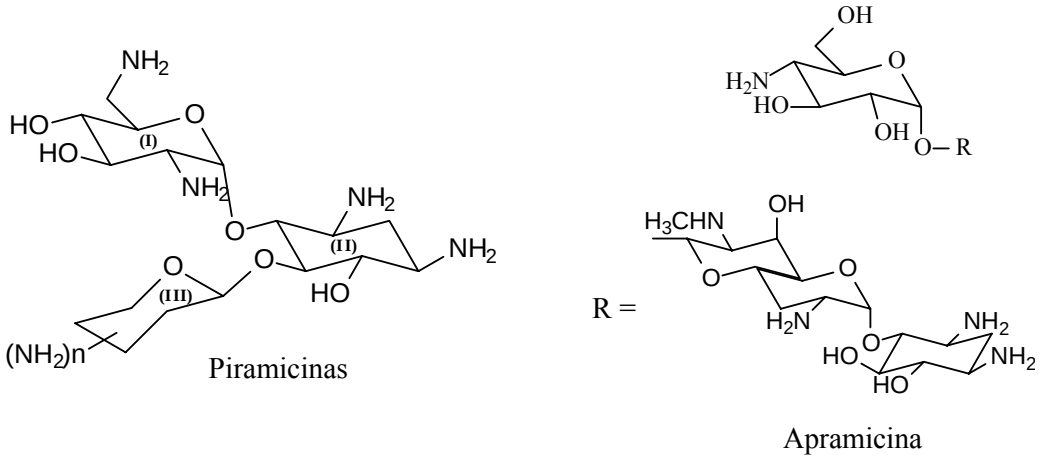


Figura 4. Estrutura das Piramicinas e Apramicina.

Estudo de SAR de piramicinas com modificação no anel III (Figura 5) também demonstraram que o grupo NH_2 ligado ao Carbono C-4 é essencial e favorável à atividade biológica (CHANG *et al.*, 2002).

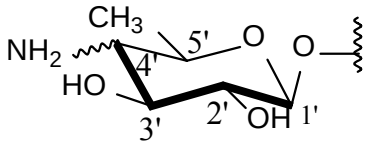


Figura 5. Anel III da Piramicina.

Dessa forma, almejamos a possibilidade da introdução de outras funções aminadas nesse mesmo carbono (C-4), que possam apresentar também determinadas atividades biológicas pronunciadas em especial antivirais.

Dentre os diversos compostos heterocíclicos escolhidos para serem introduzidos, através de metodologia utilizando catálise com paládio (reação de Tsuji-Trost (TROST & VAN VRANKEN, 1996)) destacam-se aqueles cuja estrutura base foi derivada de bases pirimidínicas, especialmente a base nitrogenada uracila (Figura 2), uma vez que, uridinas são conhecidas na terapêutica por apresentarem importantes atividades biológicas especialmente antitumorais (PRUSOFF & GOZ, 1975; HEIDELBERGER, 1984) e antivirais (HALL, 1971; SHUGAR, 1972; HEIDELBERGER & KING, 1979).

Além disso, derivados 5-halogenado de diversas uridinas, especialmente 5-iodo e 5-bromo, representam importantes intermediários para a formação de ligações C-C, pela troca do átomo do halogênio por eletrófilos através do uso catalisadores de paládio (Reações de Heck, Stille e Sonogashira). A literatura também prevê importantes atividades biológicas desses novos derivados 5-funcionalizados, principalmente na aplicação como agentes antitumorais (PRUSOFF & GOZ, 1975; HEIDELBERGER, 1984) e antivirais (HALL, 1971; SHUGAR, 1972; HEIDELBERGER & KING, 1979).

Dentre os análogos de nucleosídeos pirimidínicos 5-substituídos que apresentam potente e seletiva atividade frente ao vírus da herpes tipo 1 (HSV-1) além de baixa ou nenhuma citotoxicidade destacam-se: 1-[(2-hidroxietóxi)metil]-6-(feniltio)-timidina (HEPT) (**11**) (MIYASAKA *et al*., 1989); (2'*S*)-2'-desóxi-2'-flúor-5-iodouridina (FIAU) (**12**) e (2'*S*)-2'-desóxi-2'-*C*-metil-5-iodouridina (SMIU) (**13**) (AWANO *et al*., 1994); 5-iodo-(IDU) (**14**), 5-vinil-(VDU) (**15**) e (*E*)-5-(2-iodovinil)-2'-desoxiuridina (IVDU) (**16**) (KUMAR *et al*., 2001); (*E*)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (BVDU) (**5**) (WHALE *et al*., 1991) (Figura 6).

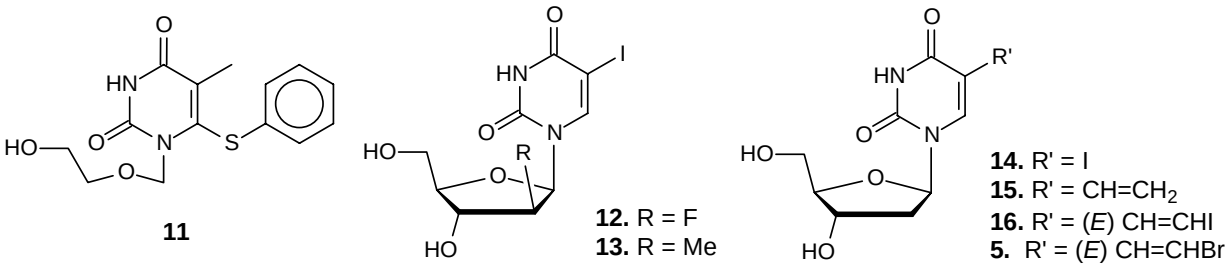


Figura 6. Principais derivados pirimidínicos 5-substituídos com atividade anti-herpes.

Diversos nucleosídeos pirimidínicos 2',5-di-substituídos (**17**) (FOUREL *et al*., 1990), assim como seus derivados trifosfatos (HANTZ *et al*., 1984; TAO *et al*., 1988**;** REIMER *et al*., 1991) também são conhecidos por exibir potente e seletiva atividade contra vírus da Hepatite B agindo geralmente por inibição da DNA polimerase viral. Dentre esses compostos, derivados nucleosídicos 5-(1-azidovinil)-uracil (pirimidina acoplada a porção carboidrato acíclico) (**18**) demonstraram atividade potente e seletiva *in vitro* frente ao vírus da hepatite B, sem exibir alguma atividade citotóxica frente a diversas linhagens celulares de câncer humano (KUMAR *et al*., 2002) (Figura 7).

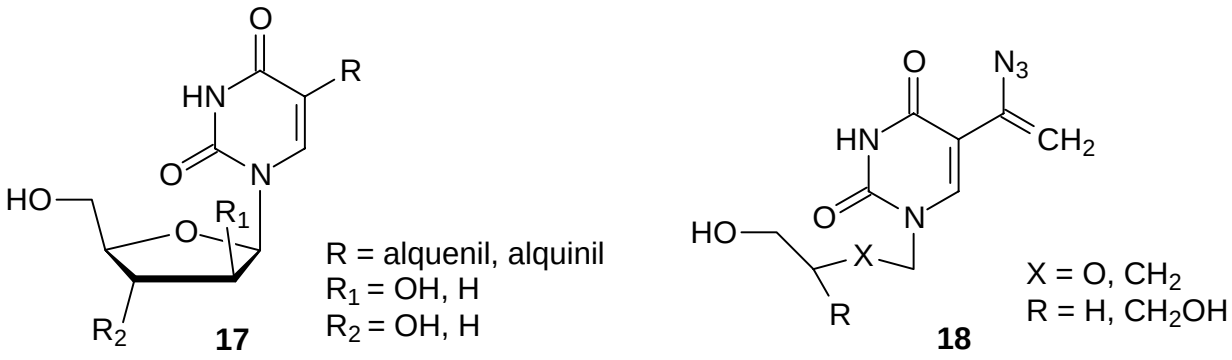


Figura 7. Derivados pirimidínicos 5-substituídos com atividade anti-Hepatite B.

Outros exemplos de derivados com atividades antivirais incluem: (*E*)-5-(3-Oxopropen-1-il)-2'-desoxiuridina (**19a**) (CHO & JOHNSON, 1994) e derivado 4'-metilado do BVDU (**11**) (KITANO *et al*., 1999) com atividade anti-VZV (vírus da varicela zoster); e (*E*)-5-(3-Oxopropen-1-il)-2',3'-didesoxiuridina (**19b**) com atividade antiviral superior ao medicamento de referência (aciclovir) frente aos vírus Epstein-Barr (CHO & JOHNSON, 1994) (Figura 8).

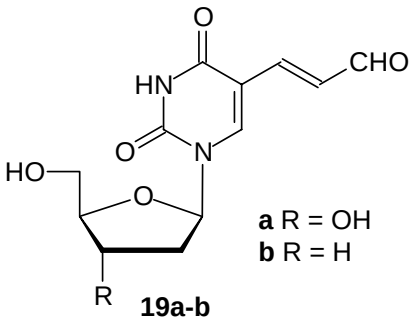


Figura 8. Derivados pirimidínicos 5-substituídos com atividade anti-VZV e Epstein-Barr.

Devido a todos esses dados decidimos, numa segunda etapa, promover a funcionalização do C-5 do núcleo pirimidínico, uma vez que, além de resultar em compostos terapeuticamente úteis, essa posição (C-5) encontra-se do lado oposto da dupla hélice do DNA, portanto não estando envolvida nas ligações de hidrogênio, sendo dessa forma um sítio apropriado para inserção de diferentes grupos funcionais, visto que, não modifica o pareamento de bases proposto pelo modelo de Watson-Crick (MCGUIGAN *et al*., 1999; HUDSON, *et al.*, 2002; CIUREA, *et al.*, 2004).

REVISÃO DA LITERATURA

Química dos Compostos de Paládio

As reações de acoplamento de reagentes organometálicos com haletos orgânicos ou outros eletrófilos representa um dos melhores métodos para a formação de ligações carbono-carbono (C-C).

A utilização de catalisadores de paládio na síntese orgânica é recente e remonta ao final dos anos 70, onde diversos grupos, principalmente os liderados por Bergstron, Heck, Sonogashira e Suzuki descreveram vários resultados de reações envolvendo complexos de fosfinas e paládio.

Compostos e Complexos de Paládio

Os procedimentos de síntese em química orgânica prevêem a utilização de compostos de paládio em seus estados de oxidação Pd(0) e Pd(II). Os sais de paládio(II) podem ser utilizados como reagentes estequiométricos ou como catalisadores, enquanto que complexos de paládio(0) são utilizados unicamente como catalisadores.

As duas principais fontes de paládio(II) são os sais cloreto ($PdCl_2$) e acetato ($Pd(OAc)_2$) de paládio, que podem ser utilizados como precursores de Pd(0), desde que se faça uso de fosfinas como agentes redutores.

Compostos como $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$ e $(\eta^3\text{-alil-PdCl})_2$ são utilizados como precursores de Pd(0) com ou sem a adição de fosfinas como ligantes.

Ligantes

Duas classes principais de ligantes são empregadas comumente em reação catalisadas por complexos de paládio. Os ligantes quirais e os ligantes aquirais.

Dentre os ligantes aquirais, as fosfinas são geralmente empregadas de primeira escolha. O ligante mais utilizado é a trifenilfosfina (PPh_3), entretanto, muitas outras fosfinas podem ser utilizadas a depender dos substratos utilizados, por exemplo: fosfinas de elevada basicidade como $P(t\text{-Bu})_3$, $P(Cy)_3$ e $P(n\text{-Bu})_3$ são importantes ferramentas quando deseja-se realizar acoplamentos de cloretos de arila.

Fosfinas bidentadas como dppe (1,2-bis(difenilfosfina)-etano), dppp (1,3-bis(difenilfosfina)-propano), e dppb (1,4-bis(difenilfosfina)-butano) (Figura 9) também são conhecidas por desempenhar importante papel em diversas reações, provocando geralmente aumento na estereosseletivade e regiosseletividade das reações.

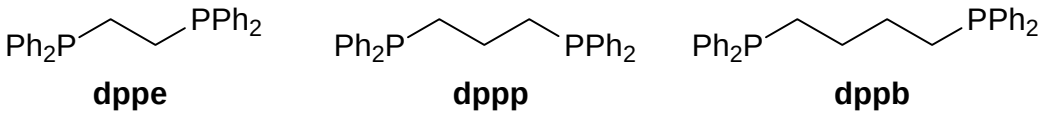


Figura 9. Fosfinas bidentadas

As fosfinas quirais, dizem respeito a novos ligantes, que surgiram com o advento da catálise assimétrica. As mais freqüentemente utilizadas são fosfinas bidentadas que apresentam o esqueleto binalftilíco (BINAP) (MORRISON, 1983-1985; NOGRADY, 1987; FROST *et al*., 1992; OJIMA, 1993; NOYORI, 1994; LEGROS & FIAUD, 1994) ou derivadas de diaminas *C2* simétricas (TROST & VAN VRANKEN, 1996) (Figura 10) as quais promovem o controle da estereoquímica das reações inicialmente por efeitos estéricos.

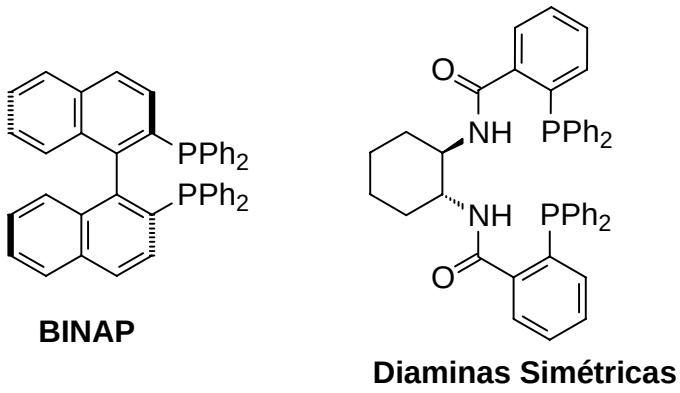


Figura 10. Fosfinas bidentadas quirais

Reações Fundamentais dos Compostos de Paládio

Antes de tratarmos das reações catalisadas por intermédio de complexos de paládio, faz-se necessário compreender as principais etapas do ciclo catalítico dos metais de transição, mais especificamente do paládio.

O mecanismo geral do ciclo catalítico envolve 3 etapas principais, que se faz saber: Adição oxidativa, Inserção ou Transmetalação e Eliminação Redutiva ou β-Eliminação.

Início

O ponto de partida para o início desse ciclo catalítico é a formação da espécie catalítica $Pd(0)L_2$ a partir de compostos de coordenação estáveis de paládio(0) ou paládio(II).

Adição Oxidativa

A primeira etapa do ciclo é a adição oxidativa, e corresponde a adição de uma molécula de R-X ao paládio(0)L_2 com quebra das ligações covalentes do produto R-X e formação de duas novas ligações.

O átomo de paládio aumenta seu estado de oxidação em duas unidades, em outros termos, Pd(0) é oxidado à Pd(II), conforme equação 1.

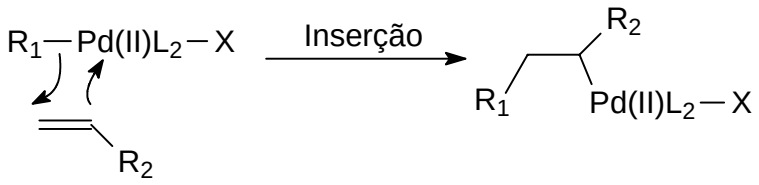
$$Pd(0)L_2 + R\text{-}X \longrightarrow R\text{-}Pd(II)L_2\text{-}X$$

Equação 1

Diferentes ligações covalentes são capazes de promover a adição oxidativa ao Pd(0). Entretanto o que pode ser observado é o fato de que os substratos mais comuns são os haletos orgânicos (R-X). Dentre os halogênios, a taxa da diminuição da velocidade da reação de adição oxidativa segue a seguinte ordem: C-I > C-Br >>C-Cl. Porém, atualmente sabe-se da fácil possibilidade de realização da reação com cloretos orgânicos (C-Cl) através da utilização de ligantes mais básicos, como por exemplo P(*t*-Bu)$_3$.

Inserção

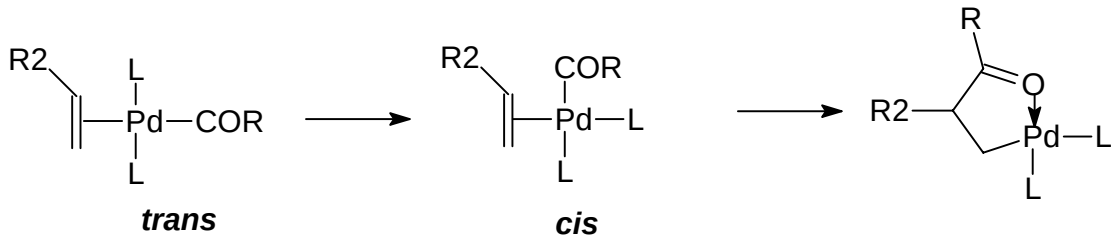
A reação de inserção, que ocorre principalmente nas reações de Heck, pode ser entendida como a inserção de um alqueno ao intermediário R_1-Pd-X. Essa reação também é conhecida na literatura como carbopaladação de alquenos (Esquema 1).



Esquema 1. Reação de inserção de alquenos.

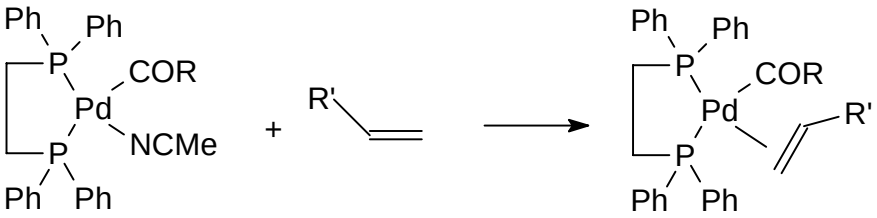
Dentre os vários fatores que controlam essa reação, uma a ser considerada é a coordenação dos grupos a serem inseridos.

Para que essa reação ocorra é necessária uma coordenação *cis* dos grupos. Caso os grupos a serem inseridos estejam em uma configuração *trans*, eles necessitariam se isomerizar a configuração *cis*, para que ocorra a reação (Esquema 2).



Esquema 2. Coordenação dos grupos inseridos.

Esse efeito explica em parte a verificação da aceleração da reação ocasionada quando da utilização de ligantes bidentados, os quais promovem obrigatoriamente uma coordenação *cis* entre as moléculas reagentes (**20**-**21**) (Esquema 3).

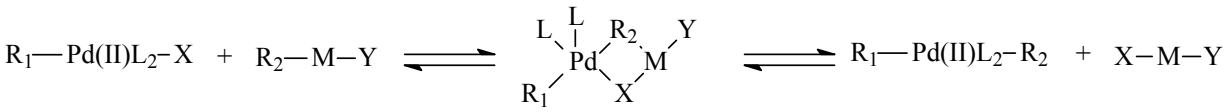


20 **21**

Esquema 3. Ligantes bidentados coordenam inserção *cis* dos reagentes.

Transmetalação

Compostos organometálicos M-R_2 e/ou hidretos M-H dos principais grupos de metais (Mg, Zn, B, Al, Sn, Si, Hg) podem também reagir com os complexos de paládio (R_1-Pd(II)L_2-X) formados pela adição oxidativa com a transferência do grupo -R_2 ou -H ao paládio por substituição ao grupo –X (Equação 2).



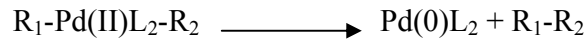
Equação 2

Eliminação do paládio, com regeneração da espécie catalítica Pd(0)L_2 e formação do produto da reação R_1-R_2

Eliminação Redutiva

Essa é a etapa inversa à etapa de adição oxidativa e corresponde a perda dos dois grupos ligados ao paládio em configuração *cis* (R_1 e R_2) tendo como resultado o fornecimento de um único produto de eliminação (R_1-R_2).

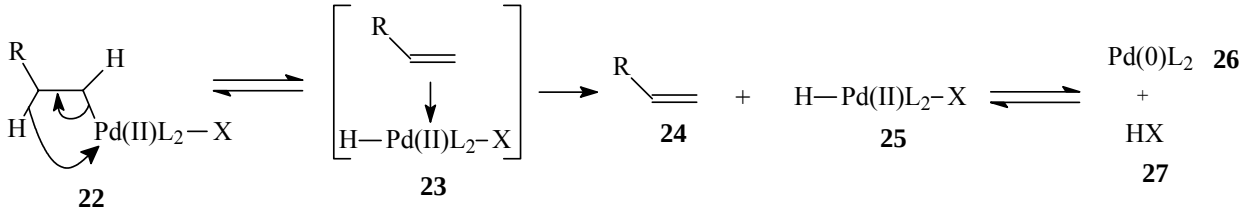
Essa etapa restabelece o estado inicial de oxidação do paládio, diminuindo seu estado formal de oxidação em duas unidades, em outros termos, o Pd(II) é reduzido a Pd(0) (Equação 3), fechando dessa forma o ciclo catalítico.



Equação 3

β-Eliminação

Uma outra maneira de finalizar o ciclo catalítico é através da eliminação *syn* do hidrogênio do carbono em posição β do complexo alquilpaládio (**22**) fornecendo um alqueno (**24**) e hidreto de paládio (**25**), que através de eliminação redutiva facilitada por utilização de uma base fornece a espécie $Pd(0)L_2$ (**26**) que pode reiniciar o ciclo catalítico (Esquema 4).

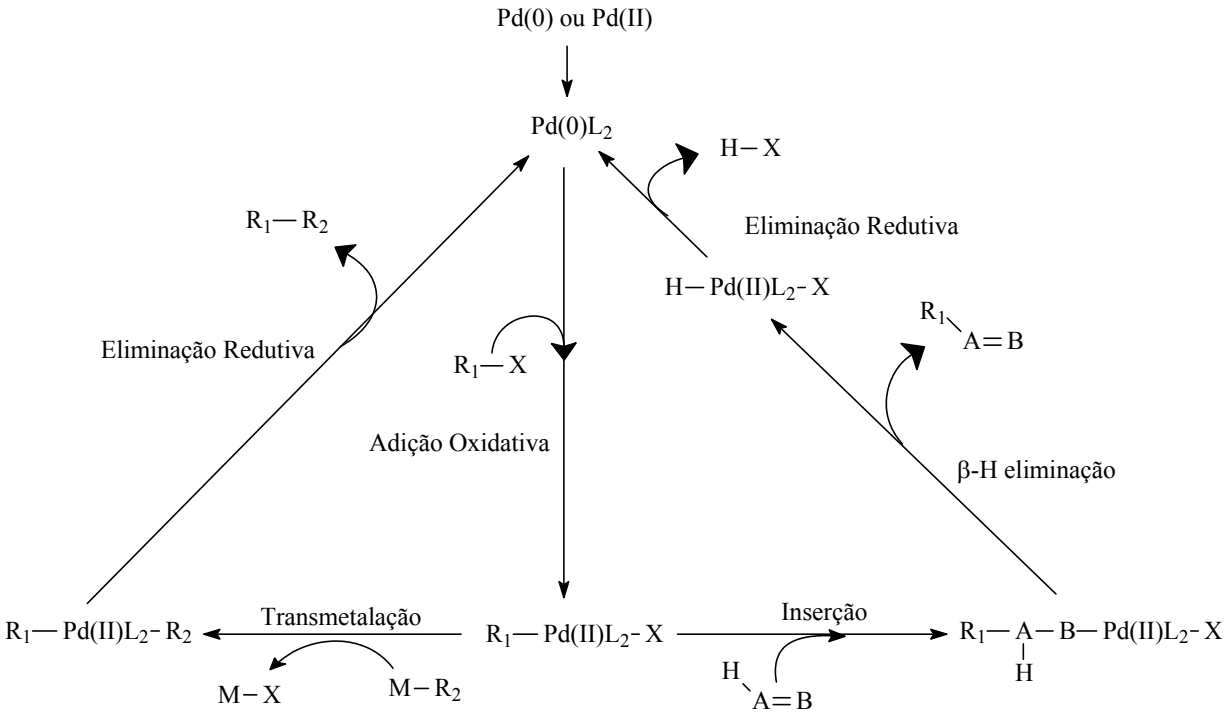


Esquema 4. Reação de β-Eliminação.

Resumindo

Podemos resumir o mecanismo geral das reações catalisadas por paládio (ciclo catalílico) de acordo com o esquema a seguir (Esquema 5).

Nesse processo, a eliminação redutiva ou a β-eliminação são as duas etapas Items desse processo catalítico, visto que são capazes de regenerar a espécie catalítica ativa.



Esquema 5. Ciclo catalítico dos reagentes de paládio.

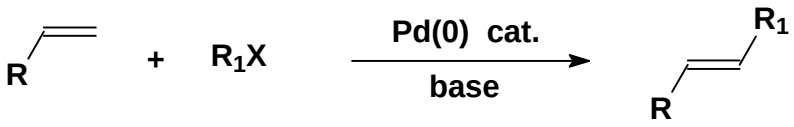
Observações das Principais Reações de Acoplamento Cruzado, Catalisadas por Paládio.

Reações catalisadas por complexos de paládio utilizando fosfinas como ligantes já foram aplicados com maiores ou menores sucessos em diversas reações de acoplamento cruzado apresentando nucleosídeos como substratos.

Em seguida, será apresentada uma revisão completa das principais reações catalisadas por complexos de paládio, que se fazem saber: Tsuji-Trost, Heck, Sonogashira, Suzuki, e Stille no âmbito de suas aplicações na síntese e funcionalização de nucleosídeos pirimidínicos, que é o tema principal desse trabalho de tese.

Aplicações da Reação de Heck na Funcionalização de Nucleosídeos

A reação de Heck (HECK, 1968; HECK, 1985) consiste no acoplamento de um haleto de vinila ou arila com um alqueno catalisado por um complexo de paládio, de acordo com a equação 4.

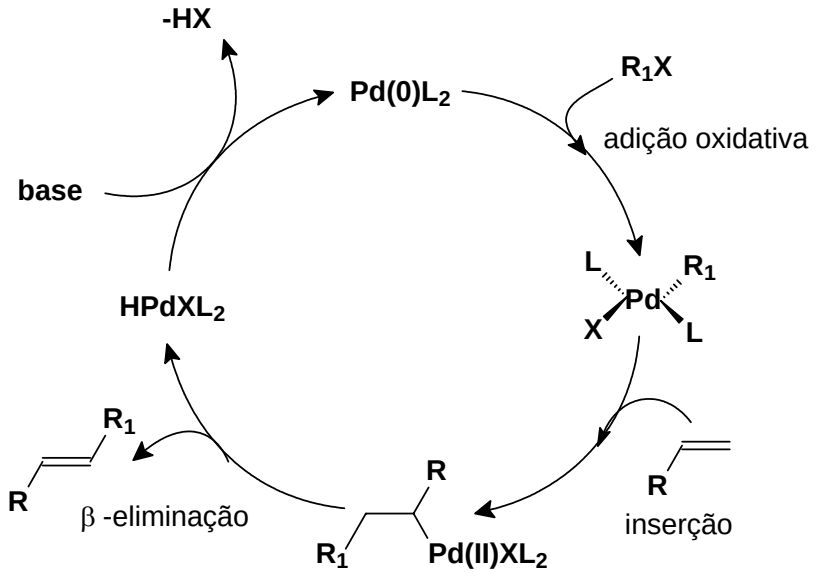


R = aril, alil, alquenil, CO_2R, CN
R_1 = aril, alquenil
X = I, OTf, Br, Cl

Equação 4. Equação geral da reação de Heck

Muitas revisões detalhadas da reação são disponíveis (KUMADA, 1980; NEGISHI, 1982; SAWAMURA & ITO, 1992; KINGSBURY *et al*., 1999).

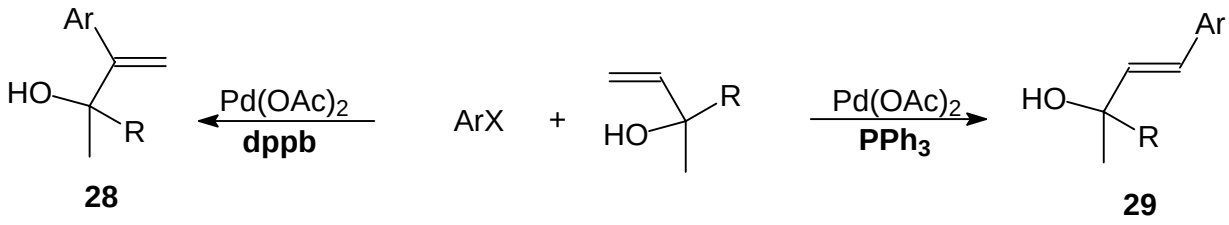
O mecanismo da reação de Heck pode ser descrito conforme o esquema 6.



Esquema 6. Ciclo catalítico da reação de Heck.

O procedimento geral envolve a utilização de 1-10mol % de catalisador, 2 equivalentes de um ligante, e uma base (Et_3N, $NaHCO_3$) que é necessária tanto para neutralizar o HX liberado quanto para regenerar o catalisador na etapa de eliminação redutiva. Geralmente a etapa limitante é a adição oxidativa de RX que é diretamente relacionada à natureza de X, em condições normais de reação, observa-se a seguinte ordem de reatividade (ArI > ArOTf > ArBr >> ArCl), entretanto a utilização de ligantes e bases específicas podem fazer com que mesmo a reação com cloretos de arila (ArCl) seja fácil, rápida e com bons rendimentos. As temperaturas utilizadas são em geral 70 - 120°C, e os solventes para a reação tratam-se em geral de solventes polares apróticos, tais como DMF, e CH_3CN, podendo em alguns casos utilizar também o 1,4-dioxano (DIEDERICH & STANG, 1998; TSUJI, 2004).

A reação de Heck também é conhecida por apresentar elevada regiosseletividade. Em alguns casos a depender exclusivamente do ligante escolhido, podem ser seletivamente formados α-regioisômeros (**28**) ou β-regioisômeros (**29**) (esquema 7) (CAVRI *et al*., 1992).

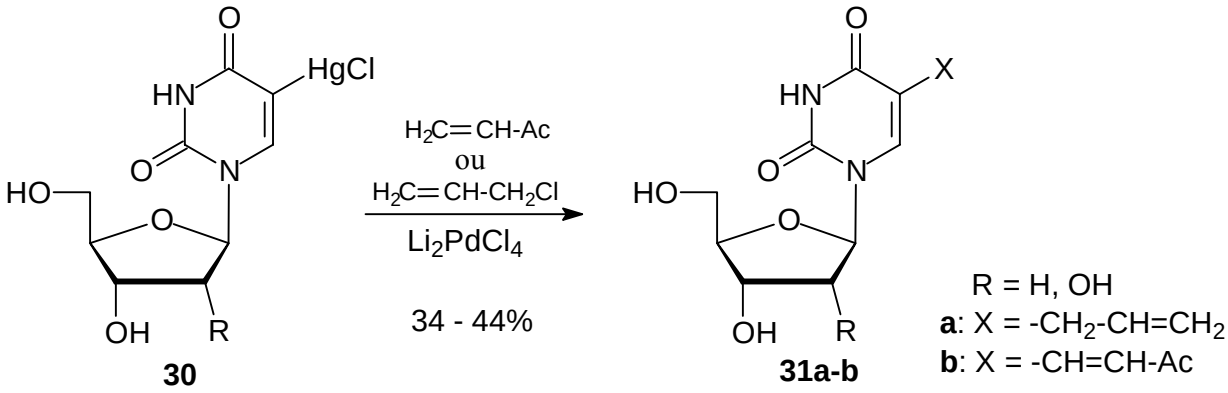


Esquema 7. Regiosseletividade da reação de Heck.

Além de regiosseletividade, a reação de Heck também apresenta como característica marcante uma alta estereoespecificidade. Acoplamento de alquenos conjugados, ao carbono alquênico terminal (C-5) de derivados nucleosídicos de uracila, fornecem regiosseletivamente alquenos sob a forma "*E*". A determinação da obtenção exclusiva desse estereoisômero pode ser confirmada com base nos resultados das constantes de acoplamento (J) *trans* de valores próximos a 16Hz (LIN *et al.*, 1987; WHALE *et al*.,1991; KUNDU *et al*., 1995).

Embora a reação do Heck tenha sido descoberta nos anos 1960 e recebesse inicialmente muita atenção devido ao fato de se tratar de um novo método para a formação de ligações C-C, todo seu potencial não foi utilizado até a década de 1980.

As primeiras utilizações da reação de Heck na síntese de nucleosídeos foram descritas em 1978 por Bergstrom e colaboradores e consistiram na reação entre nucleosídeos 5-cloromercurio-pirimidinas (**30**) com haletos alílicos (RUTH & BERGSTRON, 1978) ou alquenos (BERGSTROM & OGAWA, 1978) na presença de uma fonte solúvel de paládio(II) ($LiPdCl_3$ em acetonitrila ou Li_2PdCl_4 em metanol) como catalisador fornecendo diretamente, em moderados rendimentos uridinas- e 2'-desoxiuridinas- 5-substituídas (**31a-b**) (Esquema 8).

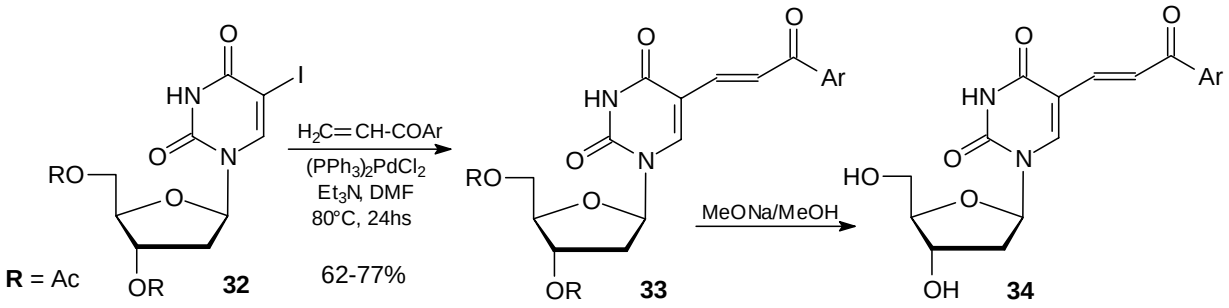


Esquema 8. Reação de Heck a partir de 5-cloromercurio-pirimidinas.

Metodologias similares foram utilizadas por diversos grupos com intuito de preparar: nucleosídeos pirimidínicos C-5 tioéter substituídos (BERGSTROM, *et al.*, 1991), conjugados nucleosídeo-peptídeos (BASHKIN *et al*., 1990) e marcadores do tipo metil-tioéter-oligodesoxiribonucleotídeos (IVERSON & DERVAN, 1987).

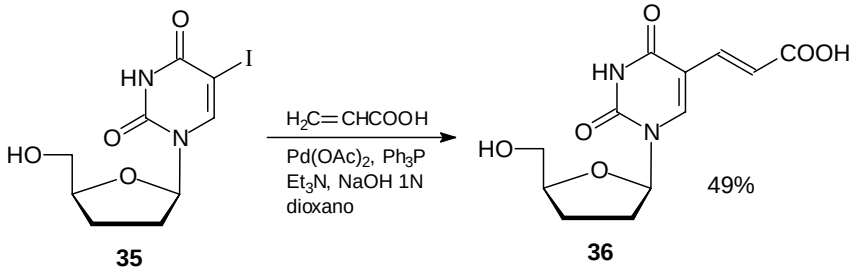
São previstos inúmeros relatos da reação de Heck entre alquenos e 5-iodo-desoxiuridinas, -2',3'-didesoxiuridinas e -uridinas, por exemplo:

- 5-iodo-desoxiuridina sob catálise de $Pd(OAc)_2$/ (PPh_3) ou Li_2PdCl_4 em Et_3N e diferentes solventes sob refluxo, forneceu dezenas de compostos que tiveram atividades antivirais comprovadas (GOODCHILD *et al*., 1983);
- 5-iodo-desoxiuridina (**32**) e vinil cetonas utilizando sistema catalítico de $(PPh_3)_2PdCl_2$ e Et_3N em DMF a 80°C seguido por hidrólise, fornecendo (*E*)-5-(2-acilvinil)-2'-desoxiuridinas (**34**) com modestas atividades antitumorais (KUNDU *et al*., 1995) (Esquema 9).



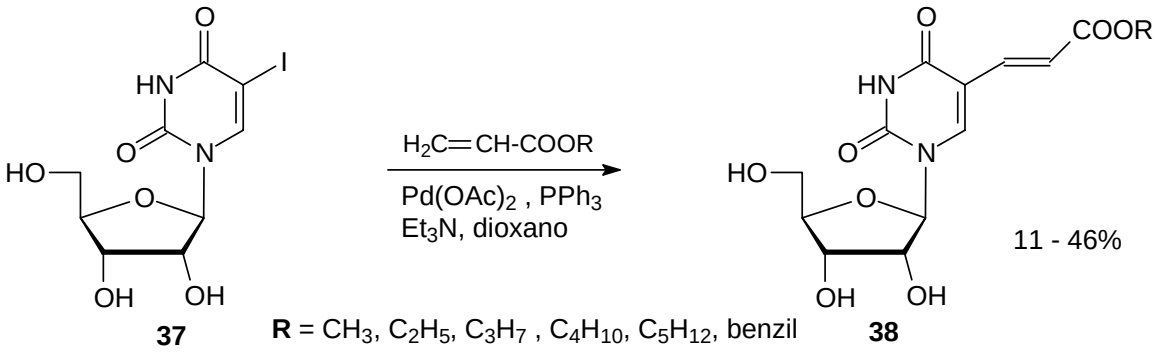
Esquema 9. Reação de Heck tendo como substrato 5-iodo-desoxiuridinas.

- 5-iodo-2',3'-didesoxiuridina (**35**) sob catálise de $Pd(OAc)_2$ e PPh_3, ácido acrílico, Et_3N e solução NaOH 1N em dioxano sob refluxo fornecendo o correspondente (*E*)-5-(carbóxi-vinil)-2',3'-didesoxiuridina (**36**) (LIN *et al.*, 1987) (Esquema 10).



Esquema 10. Reação de Heck tendo como substrato 5-iodo-2',3'-didesoxiuridinas.

- Acoplamento de 5-iodouridina (**37**) com ésteres do ácido acrílico em dioxano a 70°C tendo $Pd(OAc)_2$, PPh_3 e Et_3N como sistema catalítico forneceu uma série de ésteres do ácido (*E*)-5-(2-carboxivinil)uridina (**38**) em rendimentos de fracos a moderados (11-46%) (WHALE *et al*.,1991; SAWAI *et al*., 1994) (Esquema 11).

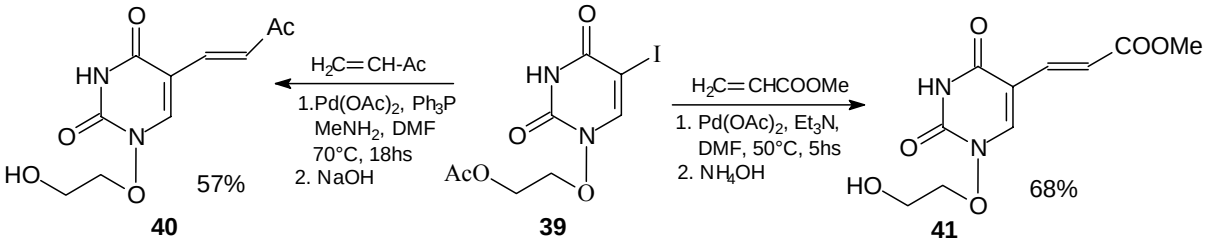


Esquema 11. Reação de Heck tendo como substrato 5-iodouridinas.

Depois da descoberta do aciclovir (**1**), considerável interesse foi voltado à síntese de novos análogos nucleosídicos acíclicos apresentando atividades biológicas, como por exemplo: ganciclovir, penciclovir e fanciclovir. Dentro dessa perspectivas, alguns nucleosídeos pirimidínicos com porção carboidrato acíclica com interessantes atividades antivirais já foram sintetizadas (SCHEINER *et al*., 1999).

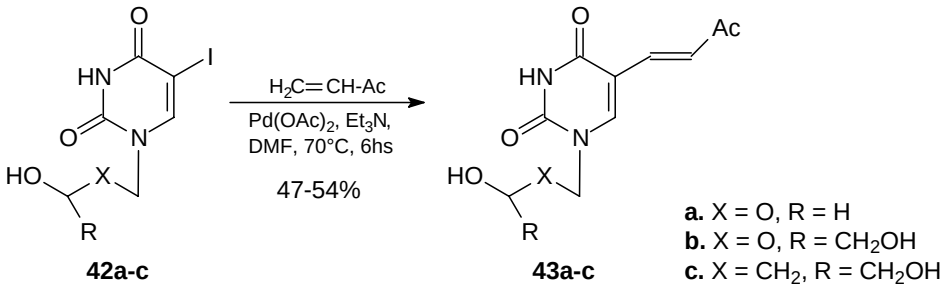
Nesse contexto, nucleosídeos pirimidínicos com porção carboidrato acíclica puderam ser sintetizadas apresentando como etapa Item reação de Heck. Por exemplo:

- Derivados (*E*)-5-(2-metóxi-carbonil-vinil)uracil (**41**) e 5-(vinil)-uracil (**40**) foram obtidas em moderados rendimentos a partir do derivado 5-iodo-uracil (**39**) (Esquema 12) (HARNDEN *et al*., 1990).



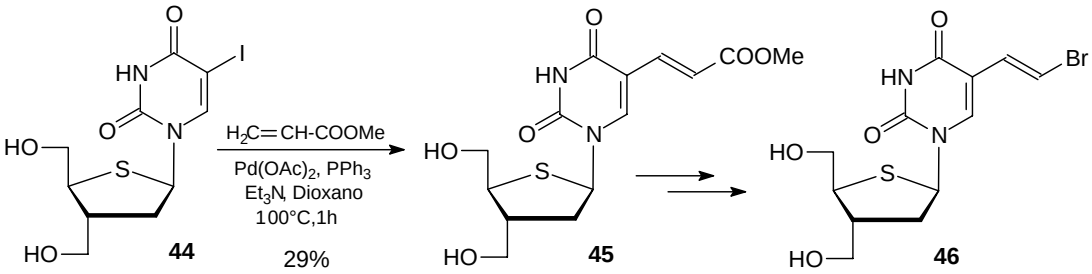
Esquema 12. Obtenção de nucleosídeos pirimidínicos com porção carboidrato acíclica.

- 1-[(2-hidróxi-1-(hidróximetil)-etóxi)-metil]-5-viniluracil (**43b**) e 1-[4-hidróxi-3-(hidróximetil)-1-butil]-5-viniluracil (**43c**) que se mostraram ativos frente ao vírus da Hepatite B também foram sintetizados a partir de derivados 5-iodo-uracil (**42a-c**) (Esquema 13) (KUMAR & TYRRELL, 2001).



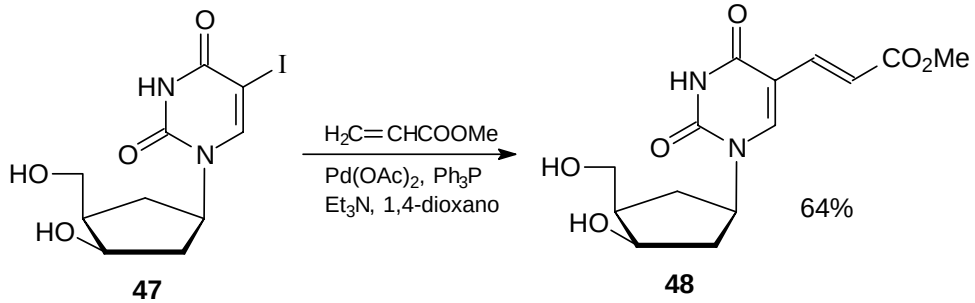
Esquema 13. Síntese de aciclo-pirimidinas com atividade anti Hepatite B.

Reação do derivado 5-iodouracil (**44**) com acrilato de metila sob condições de Heck resulta no éster intermediário (**45**) que em duas etapas fornece o 4-tiofuranosídeo (*E*)-5-(2-bromovinil)-1-[2',3'-didesóxi-3'-*C*-(hidróximetil)-β-$_D$-4'-tiopentofuranosil]-uracil (**46**) que também apresentou-se com enorme potencial para ser utilizado como agente antiviral (ICHIKAWA *et al.*, 1999) (Esquema 14).



Esquema 14. Síntese de 4-tiofuranosídeo-uracilas.

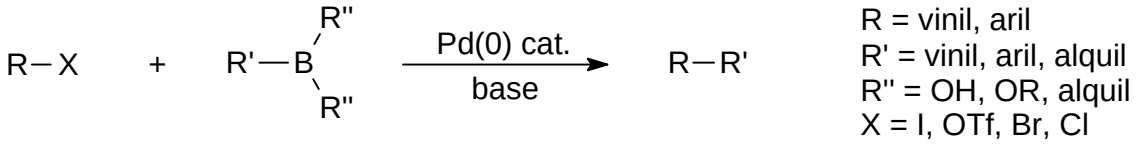
Reação de Heck também foi etapa Item na síntese de derivados pirimidínicos 5-substituídos contendo anel ciclopentano (**48**), que se mostraram com significativa atividade anti-herpes (HRONOWSKI & SZARAK, 1990) (Esquema 15).



Esquema 15. Síntese de derivados nucleosídicos carbocíclicos.

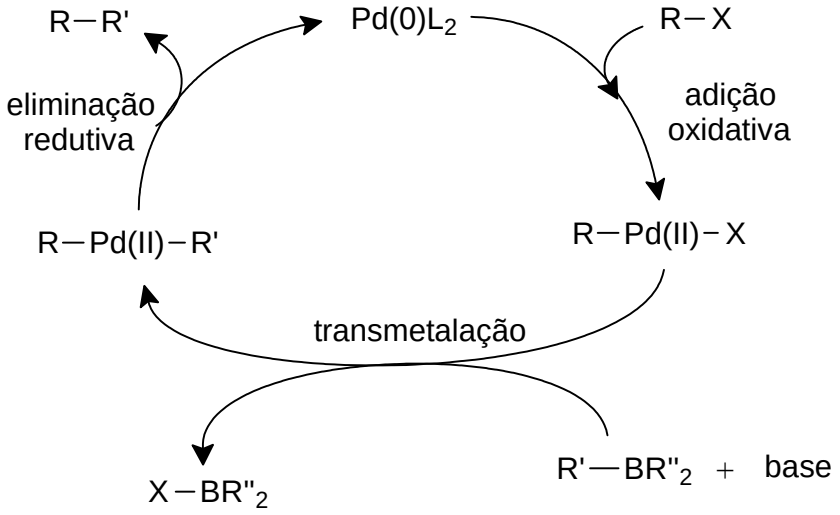
Aplicações da Reação de Suzuki Miyaura na Funcionalização de Nucleosídeos

A reação de Suzuki-Miyaura (MIYAURA *et al*., 1979; SUZUKI, 1982; MATTESON, 1989; SNIECKUS, 1990; SUZUKI, 1999; AGROFOGLIO *et al*., 2003) consiste no acoplamento de um composto organoborado com um haleto de arila, alquenila, e alquinila (equação 5).



Equação 5

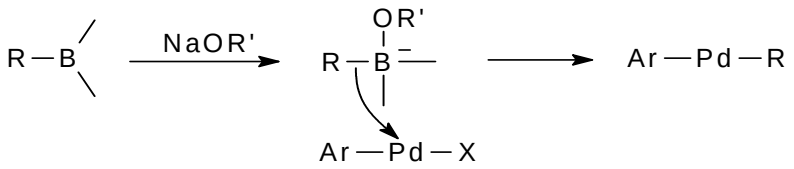
Essa reação catalítica (Esquema 16) apresenta numerosas aplicações sintéticas em química medicinal, devido ao fato de derivados de Boro serem em geral facilmente preparáveis, atóxicos, e estáveis.



Esquema 16. Ciclo catalítico da reação de Suzuki.

A reação se procede através de reação de transmetalação e se faz indispensável a utilização de uma base, que age ativando a ligação B-C pelo ataque no átomo do boro, deixando o carbono central mais nucleofílico.

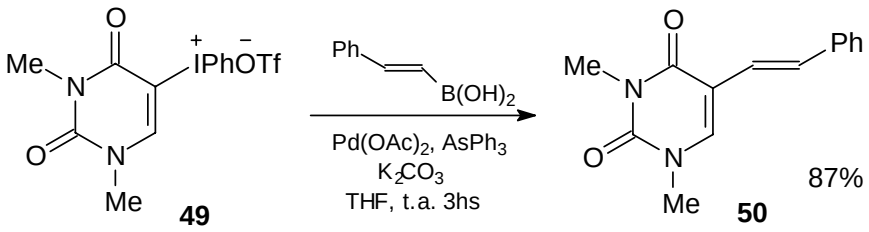
São previstos na literatura três possíveis mecanismos reacionais para essa reação, entretanto, o que tem se mostrado mais aceito relaciona a formação de um intermediário do tipo Ar-Pd-OR′ (onde OR' representa uma base), visto que esse caminho facilita a etapa de transmetalação com os organoboranos (MIYAURA *et al*., 1979; MIYAURA *et al*., 1985; MIYAURA *et al*., 1986; MIYAURA *et al*., 1989) (equação 6)



Equação 6

Apesar de se tratar de uma versátil reação (MIYAURA & SUZUKI, 1995), suas aplicações na funcionalização de nucleosídeos pirimidínicos não são muito evidenciadas.

Derivado 1,3-dimetil-5-[vinil-(2-fenil)]-uracil (**50**) pôde ser obtido através da reação de Suzuki entre (5-iodonium triflato)-uracila (**49**) e composto vinil-borônico em 87% de rendimento (Esquema 17) (ROH *et al*., 1999).



Esquema 17. Aplicação do acoplamento de Suzuki em derivado de uracil.

Acoplamentos entre 5-halo-pirimidinas neutras com ácidos borônicos são previstas na literatura (CRISP & MACOLINO, 1990; STAVENUITER *et al*., 1987; PETERS *et al*., 1990). Entretanto, grande parte de compostos pirimidinônicos (por exemplo: uracilas e timidinas) apresenta carácter anfótero, por exemplo: a bropirimina (2-amino-5-bromo-6-fenil-pirimidin-4-onas) tem os valores de pK_a correspondentes à protonação de N-1 e desprotonação de N-3 em 3.18 e 8.53, respectivamente (HANNAH *et al*., 2000).

Normalmente para que um acoplamento de Suzuki seja eficiente é necessário que o substrato que apresente o haleto seja deficitário em elétrons. Entretanto, o meio básico que normalmente é empregado no acoplamento de Suzuki, permite que as halo-pirimidinonas possam se apresentar prioritariamente em seu estado aniônico, rico em elétrons (HANNAH *et al*., 2000).

Ou seja, geralmente os substratos pirimidinônicos não são muito adequados para realização da reação de Suzuki devido ao fato que o meio básico empregado, converte as anfóteras pirimidinonas em suas formas enólicas não reativas (**Figura 11**).

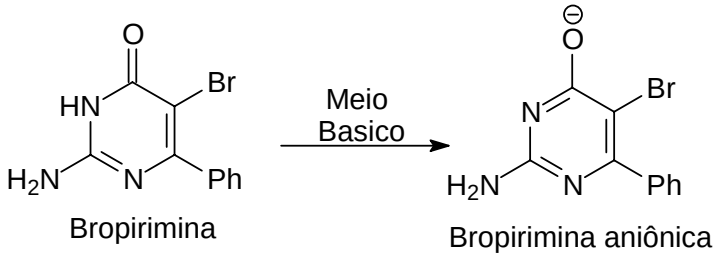
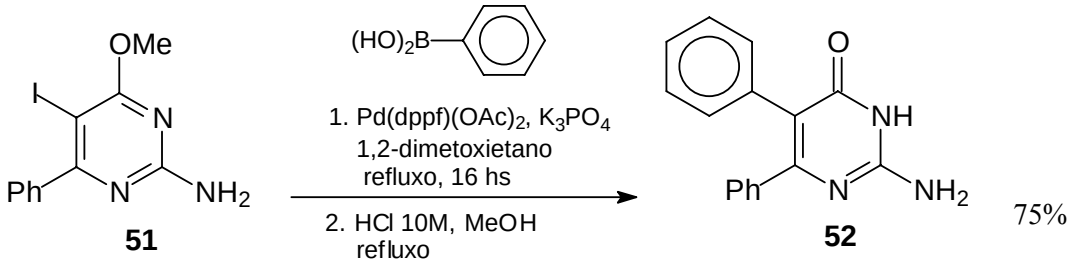


Figura 11. Pirimidinona e sua respectiva forma enólica

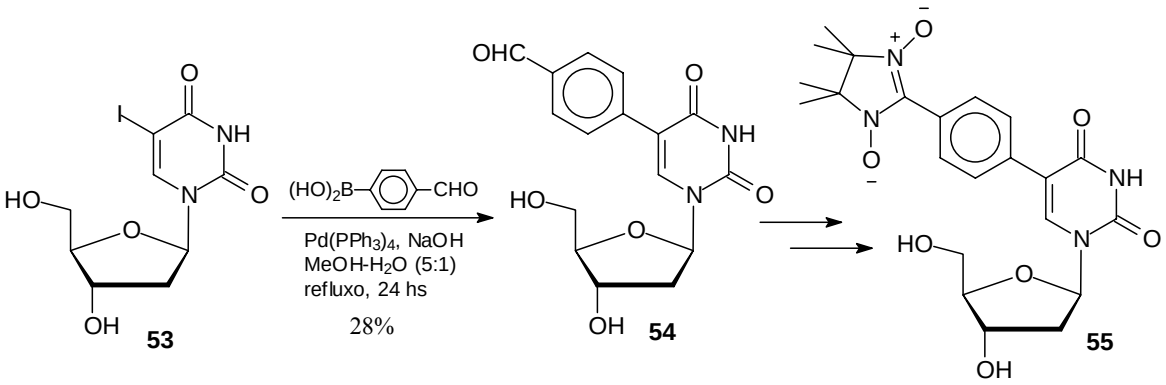
As dificuldades de realização da reação de Suzuki com derivados pirimidinônicos, devido à baixa reatividade das pirimidinonas, foram contornadas através da derivatização à respectiva halo-metóxi-pirimidina (**51**) com posterior reação de Suzuki, seguida da hidrólise, fornecendo a 5-aril-pirimidinona (**52**) em bons rendimentos (HANNAH *et al*., 2000) (Esquema 18).



Esquema 18. Reação de Suzuki com pirimidinonas derivatisadas.

Moléculas contendo um grupo nitróxido têm a capacidade de serem utilizadas como marcadores para investigações da estrutura e dinamismo de biomoléculas, para tal Okamoto *et al*. (2005) decidiram sintetizar nucleosídeos contendo grupo nitróxido em C-5 (**55**). Etapa Item para

síntese dessa molécula se processa via reação de Suzuki entre 5-iodo-2'-desoxiuridina (**53**) e ácido formil fenil borônico utilizando tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) como catalisador fornecendo 5-[(4-formil)-fenil]-2'-desoxiuridina (**54**) (Esquema 19).



Esquema 19. Reação de Suzuki, na síntese de nucleosídeos contendo grupo 5-nitróxido.

Aplicações da Reação de Stille na Funcionalização de Nucleosídeos

O acoplamento de Stille, também conhecido por acoplamento de Migita-Kosugi-Stille, (MILSTEIN & STILLE, 1978; DIEDERICH & STANG, 1998;) envolve a utilização de compostos do tipo organoestananos. Os aril-, alquenil- e alquinil-estananos são usados para acoplar com os haletos ou triflatos de arila e alquenila ou sais do arenodiazônio (Equação 7).

$$R_3Sn\text{-}R' + R''\text{-}X \xrightarrow{Pd(0)\ cat.} R'\text{-}R'' + R_3Sn\text{-}X$$

R'= alquil, vinil, alil, aril

R''= vinil, acil, aril, alil

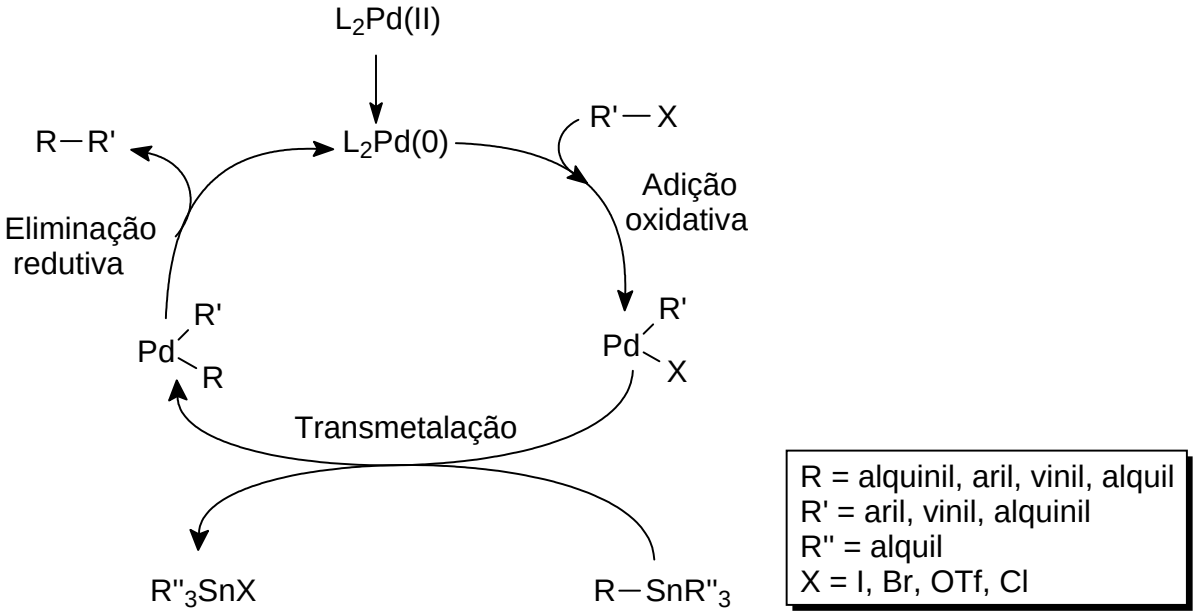
R = alquil, aril

X = Br, I, OTf, Cl, ...

Equação 7

A reação de Stille apresenta grandes vantagens quando comparada com outras reações que utilizam compostos organometálicos, pois além de apresentar enorme versatilidade quanto aos grupos funcionais tolerados, os derivados organoestanânicos são conhecidos por serem bastante estáveis e facilmente acessíveis.

Normalmente, apenas 1 dos 4 grupos ligados ao átomo de estanho (Sn) participa na reação do acoplamento. Foi verificado que os grupos alquila têm a menor taxa de transferência. Sendo assim, os reagentes organoestananos assimétricos que contêm três grupos alquílicos simples (Me, Bu) são normalmente escolhidos, e o quarto grupo (alquinil, alquenil, arila, alila, ...) tem dessa forma, preferência a ser transferido ao complexo intermediário de paládio (Esquema 20).

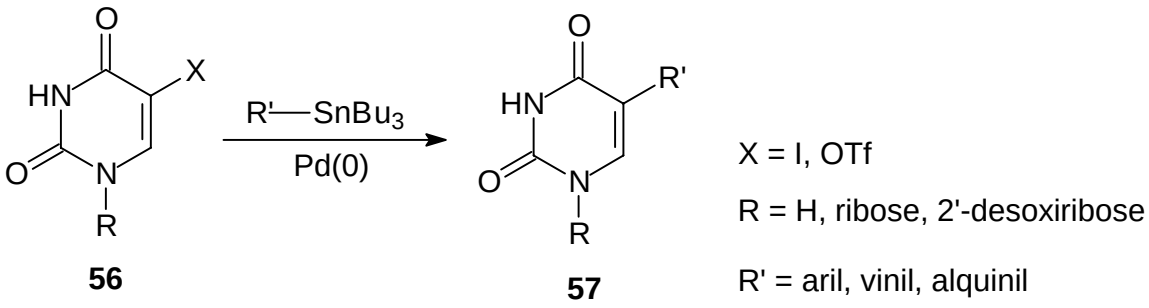


Esquema 20. Ciclo catalítico da reação de Stille.

O catalisador mais comum para a reação de Stille é o paládio(0) tetrakis-trifenilfosfina ($Pd(PPh_3)_4$). Outras alternativas prevêem o uso de: $PdCl_2(PPh_3)_2$, $PdCl_2(PhCN)_2$, $PdCl_2(MeCN)_2$, $Pd(dba)_2$, ou Pd_2dba_3.

Geralmente, PPh_3 é utilizada como ligante, mas o uso de outros ligantes como, por exemplo: tri-2-furilfosfina e trifenilarsenila são conhecidos por aumentar a velocidade de reação do organoestanano (FARINA & KRISHMAN, 1991). Geralmente se utilizam solventes polares do tipo dioxano, DMF e DMSO sob refluxo.

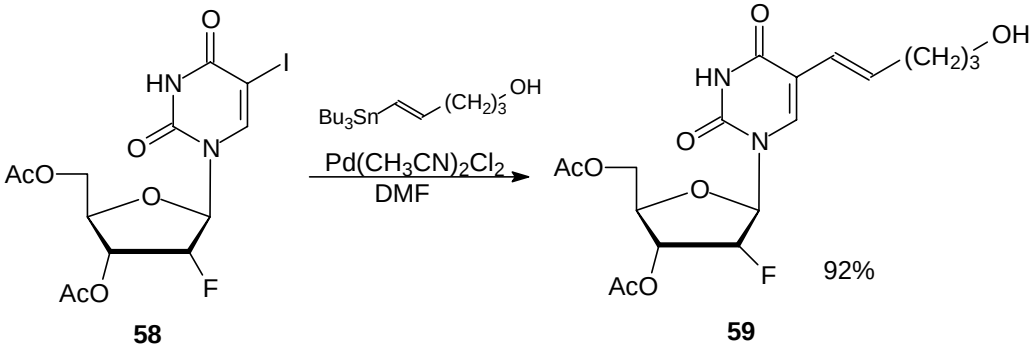
Diversas metodologias já foram empregadas nas reações de acoplamento entre 5-iodo-uracilas ou 5-triflato-uracilas (**56**) e diversos estananos insaturados (aril- e vinil-estananos) produzindo nucleosídeos derivados de uracila e uridina 5-substituídos (**57**) (Esquema 21). Dentre essas metodologias podemos citar: a utilização de catálise de $Pd(PPh_3)_4$ em dioxano sob refluxo obtendo produtos com rendimentos entre 55-92% (CRISP & FLYNN, 1990); catálise de $Pd_2(dba)_3$ e $(2\text{-furil})_3P$ em NMP a temperatura ambiente fornecendo derivados em 38-98% de rendimento (FARINA & HAUCK, 1991); e sistema catalítico de $Pd(OAc)_2$ e $AsPh_3$ em THF a temperatura ambiente em rendimentos (57-95%) (ROH *et al*., 1999).



56 **57**

Esquema 21. Procedimento padrão da reação de Stille na funcionalização de derivados de uracil.

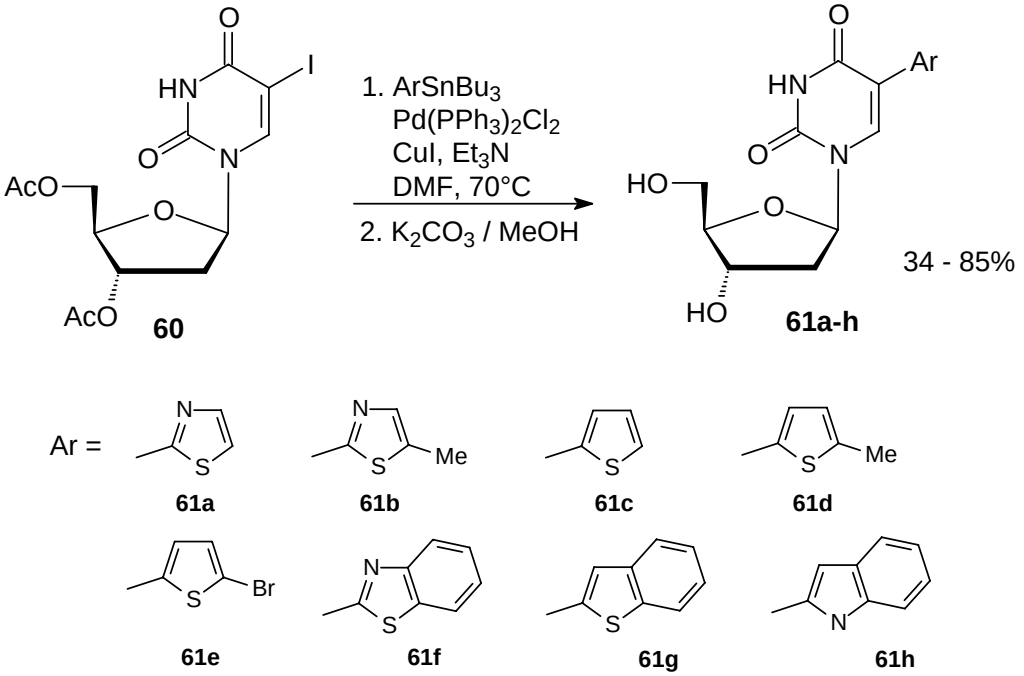
Outras aplicações que resultam em compostos biologicamente ativo incluem: Reação de Stille entre 1-(tributilestanil)-1-(*E*)-penten-5-ol e 5-iodo-3',5'-diacetil-2'-fluoro-2'-desoxiuridina (**58**) produziu o ribonucleosídeo (**59**) em 92% de rendimento, composto este que apresentou importante atividade antiviral, agindo como substrato para a enzima timidilato quinase viral da Herpes tipo 1 (HSV-1-TK) (Esquema 22) (ZHANG *et al.*, 2004).



58 **59**

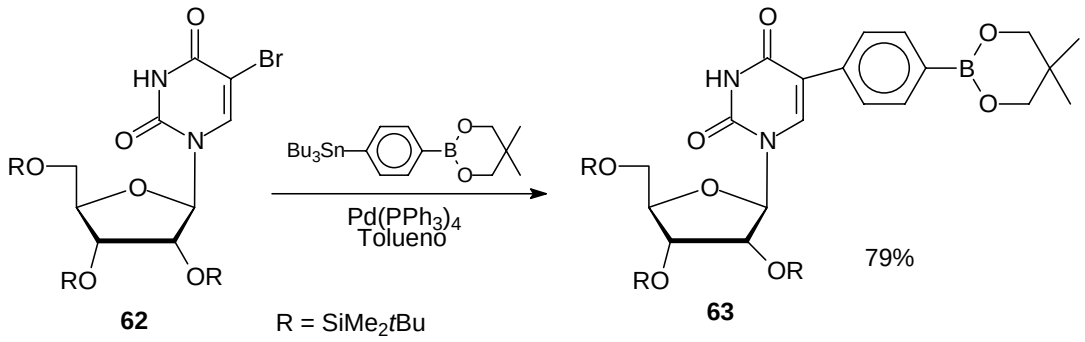
Esquema 22. Funcionalização de C-5 de 2'-desoxiuridinas pela reação de Stille.

Derivados nucleosídicos 5-heteroaril-2'-desoxiuridina (**61a-h**) foram sintetizados e tiveram suas atividades testadas frente a *Leishmania donovani* em suas formas promastigota e amastigota. A etapa chave dessa síntese envolveu o acoplamento de Stille entre 5-iodo-2'-desoxiuridina protegida (**60**) e diversos estanano-heterocíclicos. Dentre os compostos dessa série, o composto (**61a**) foi o mais ativo frente à forma progastigota do parasita (Esquema 23) (PEYRON et al., 2005).



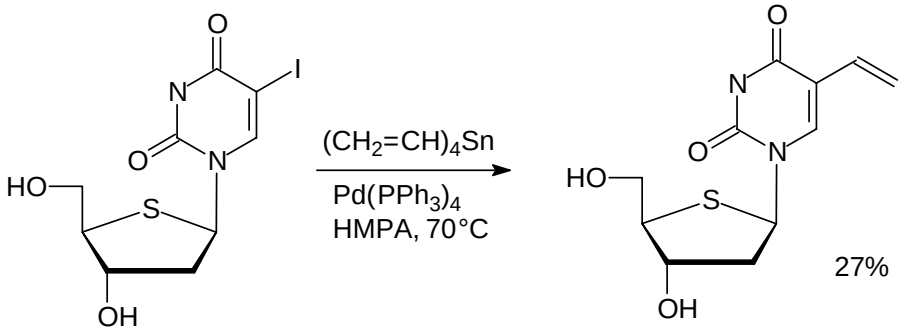
Esquema 23. Síntese de 5-heteroaril-2'-desoxiuridinas com atividade Leishmanicida.

Dentre os antitumorais de terceira geração, (que apresentam como principal diferencial a grande seletividade fisiológica para tumores) a classe que apresenta as melhores atividades inclui compostos contendo ^{10}Boro. Com esse intuito foram sintetizados derivados nucleosídicos contendo ^{10}Boro (**63**), através do acoplamento entre nucleosídeos derivados da 5-bromo-uridina (**62**) e estananos acoplados a um ácido borônico protegido com 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, utilizando $Pd(PPh_3)_4$ em solução de tolueno sob refluxo por uma hora (Esquema 24) (YAMAMOTO *et al.*, 1989).



Esquema 24. Síntese de antitumorais via reação de Stille.

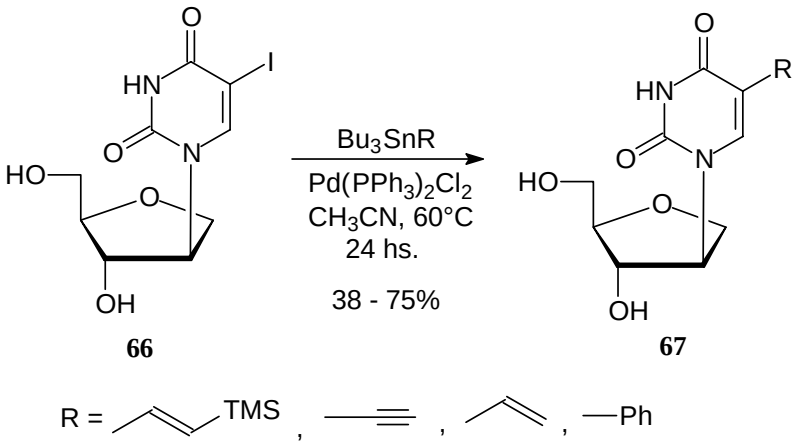
Novos nucleosídeos 2'-desoxi-5'-tiofuranosil-5-viniluridina com atividades anti HSV-1 e VZV, foram sintetizados através de metodologias utilizando catalisadores de paládio. Reação de Stille entre 5-iodo-tiouridina (**64**) e tetravinilestanano em hexametilfosforamida (HMPA) forneceu 2'-desoxi-5'-tiofuranosil-5-viniluridina (**65**) (Esquema 25) (RAHIM *et al*., 1996).



64 **65**

Esquema 25. Obtenção de nucleosídeos 2'-desoxi-5'-tiofuranosil-5-viniluridina com atividade antiviral.

Isodesoxiuridinas 5-substituídas (**67**), também foram obtidas através de reação de Stille em acetonitrila em rendimentos de bons a moderados (Esquema 26) (GUENTHER & NAIR, 2004). O solvente dessa reação foi escolhido devido a relatos que indicam que esse solvente mantém a estereoquímica da dupla ligação (ROBINS & MANFREDINI, 1990). Fato confirmado para esses derivados que apresentaram exclusivamente os isômero "*E*".



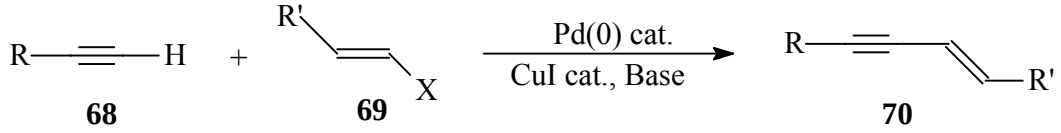
66 **67**

Esquema 26. Obtenção de isodesoxiuridinas 5-substituídas (**67**) via reação de Stille.

Aplicações da Reação de Sonogashira na Funcionalização de Nucleosídeos

A introdução direta de carbonos sp^2 em alquinos normalmente não é um procedimento experimental simples, contudo, pode ser facilmente realizada fazendo-se uso de catalisadores de paládio.

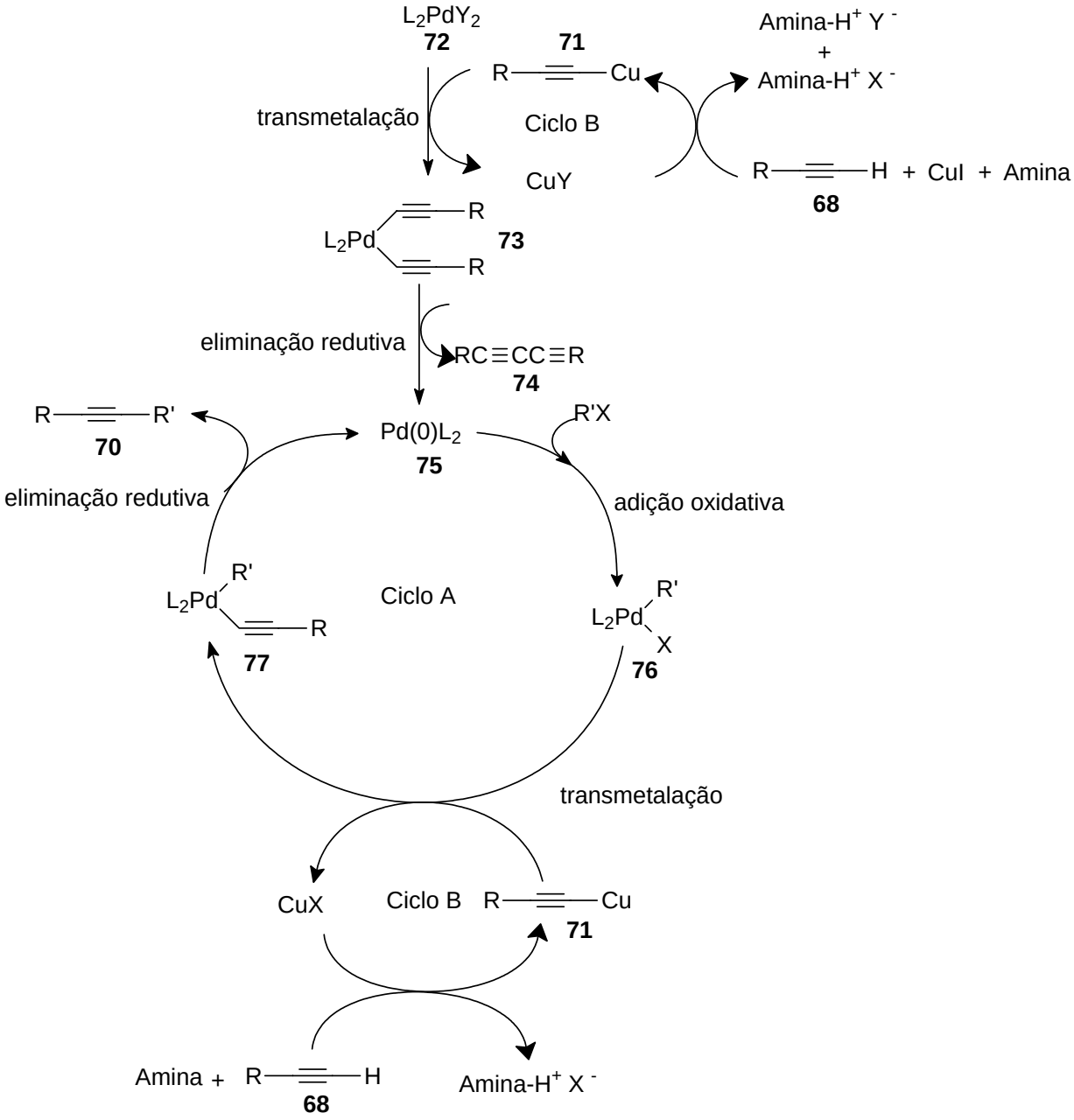
A reação entre alquinos terminais (**68**) e haletos orgânicos ou triflatos vinílicos (**69**) na presença de Pd(0) como catalisadores e Iodeto de Cobre (CuI) como co-catalisador, de forma que o hidrogênio alquínico seja substituído por um alqueno, fornecendo como produto principal 1,3-eninas (**70**) é conhecida como acoplamento de Sonogashira (Equação 8) (SONOGASHIRA *et al.*, 1975; SONOGASHIRA, 1991; SONOGASHIRA, 1998; NEGHISHI & ANASTASIA, 2003; TSUJI, 2004).



R' = Alquil, Vinil, Alil, Aril
R = Aril, Alil, Alenil
X = Br, I, OTf

Equação 8. Equação geral do acoplamento de Sonogashira.

Essa reação, que é um ciclo catalítico pode ser compreendido através do seguinte mecanismo: inicialmente, o CuI ativa o alquino terminal (**68**), havendo a formação de um acetilídio de Cobre (**71**) (espécie mais reativa), que através de transmetalação com o complexo de R'-Pd(II)L_2-X (**7**), forma o complexo R'-Pd(II)L_2-≡-R (**77**) que por eliminação redutiva é capaz de formar a 1,3-enina (**70**) como produto final. A espcie bis-(trifenilfosfina)-dialquinilpaládio II (**73**) fornece a espécie catalítica Pd(0) (**75**) e um dímero do acetileno (**74**) por eliminação redutiva. Em outras palavras, trata-se de um acoplamento catalisado por Pd(0) e CuI via geração *in situ* de acetilídios de Cobre (TSUJI, 2004; SONOGASHIRA *et al.*, 1975) (Esquema 27).



Esquema 27. Ciclo catalitico da reação de Sonogashira.

Vários produtos podem ser obtidos no acoplamento de Sonogashira, a depender dos substratos utilizados e das condições reacionais empregadas.

Independentemente da metodologia e substratos utilizados, geralmente observa-se a formação de dímeros e produtos de decomposição dos alquinos (SONOGASHIRA *et al.*, 1975; CRISP & FLYNN, 1993; TSUJI, 2004).

É conhecido que CuI pode catalisar a dimerização oxidativa de alquinos terminais sob atmosfera de O_2 (Reação de Glaser) (GLASER, 1869; TSUJI, 2004), portanto para que se possa ter um aumento nos rendimentos das reações de acoplamento de Sonogashira é aconselhável a utilização de atmosfera inerte (N_2 ou Argônio).

A escolha do solvente também se demonstra como fator importante para o sucesso de acoplamentos entre alquinos terminais e iodonucleosídeos (ROBINS *et al*., 1990).

Um dos problemas mais comuns, observados nas reações de Sonogashira é a produção de dímeros do alquino. Uma quantidade significativa de dímero é relatada quando a etapa de adição oxidativa do haleto de arila é lenta (principalmente no caso da utilização de espécies ricas em elétrons como eletrófilo, como nos casos do brometo e iodedo de arila) (CRISP & ROBERTSON, 1992). O uso do sistema catalítico $Pd_2(dba)_3/AsPh_3$ também já foi relatado como efetivo para aumento da etapa de transmetalação (FARINA & KRISHMAN, 1991; CASADO & ESPINET, 1998).

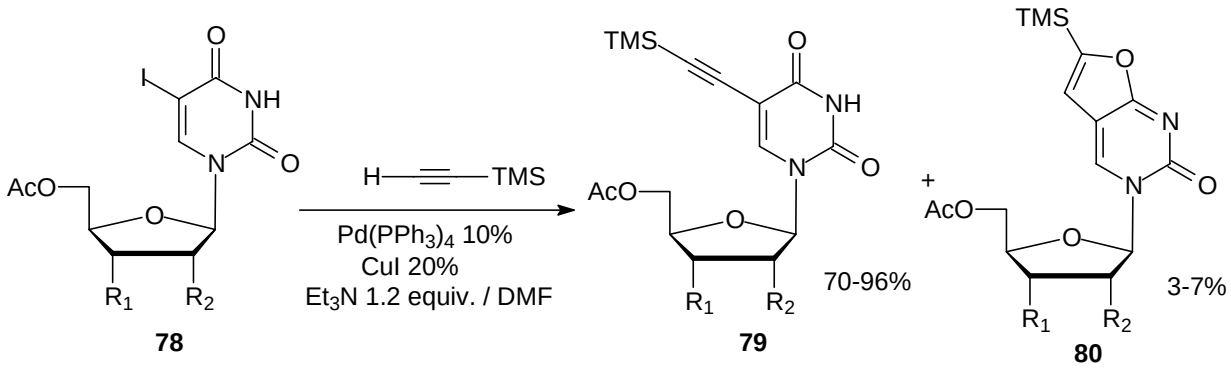
Finalmente, também é observado que a relação 2:1 dos metais cobre/paládio oferece as melhores condições do acoplamento para alquinos, devido ao fato da minimização de formação de subprodutos durante a reação (HOBBS JR, 1989).

O procedimento geral para a reação de Sonogashira envolve a utilização de uma fonte paládio(0), por exemplo $PdCl_2(PPh_3)_2$ ou $Pd(PPh_3)_4$, CuI como co-catalisador, uma base, e THF ou DMF como solventes a temperatura ambiente.

Diversos relatos são encontrados na literatura referente à síntese e atividades biológicas de nucleosídeos derivados de pirimidinas apresentando substituições em C-4 (ACEVEDO *et al*., 1994), C-6 (TANAKA *et al*., 1991) e mais comumente C-5 do heterociclo através do acoplamento de Sonogashira.

A aplicação dessa reação para a síntese de nucleosídeos derivados de uracilas 5-substituídas foi descrita inicialmente por Bergstron & Ruth (1976) e depois utilizado amplamente para a síntese de novos derivados bioativos.

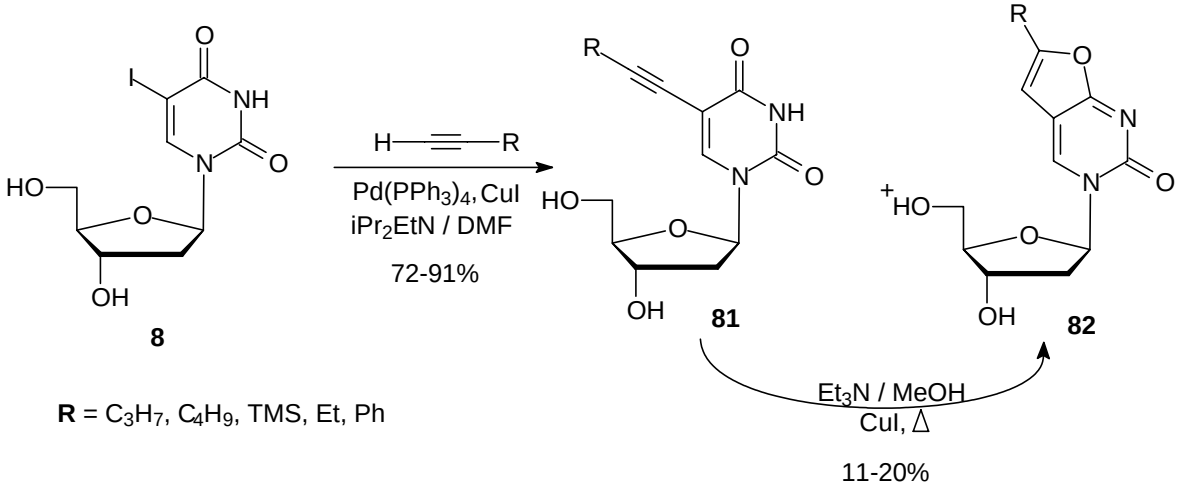
Nesse contexto, vários derivados C-5 alquinil (**79**) foram obtidos em altos rendimentos (70-97%), através do acoplamento de iodo-uridinas acetiladas (**78**) com diversos alquinos terminais (Esquema 28) (CRISP & FLYNN, 1993).



R1 = OAc, OH; **R2**= OAc, H

Esquema 28. Reação de Sonogashira com obtenção concomitante de furanopirimidinas.

De forma semelhante, partindo do IDU (**8**), diversos nucleosídeos C-5-alquilnil (**81**) foram obtidos em moderados rendimentos. Reação desses intermediários (**81**) com CuI em meio de Et_3N/MeOH sob refluxo fornecem análogos furanopirimidínicos (**82**) (Esquema 29) (ROBINS & BARR, 1981; ROBINS & BARR, 1983; KUMARASINGHE *et al*., 2000).



R = C_3H_7, C_4H_9, TMS, Et, Ph

Esquema 29. Conversão de nucleosídeos C-5-alquinil a nucleosídeos furanopirimidínicos.

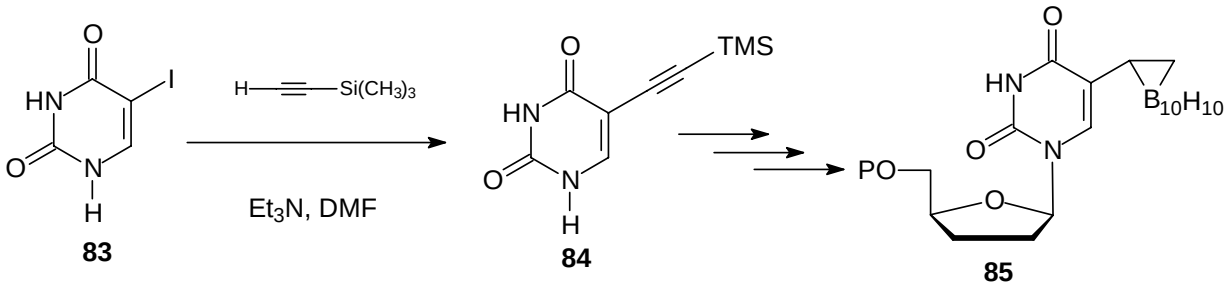
O primeiro relato da obtenção de subprodutos, tipo (**80**) e (**82**), foi publicado por ROBINS & BARR (1981), onde os autores puderam após isolamento e caracterização concluir que esses subprodutos poderiam ser obtidos através de reações de ciclização intramolecular do tipo Michael. Grande parte dos autores relata também a formação desses derivados furo[2,3-*d*]pirimidinas como subprodutos dessa reação; podendo ser isolados geralmente em proporções variáveis (5-15%) ou simplesmente detectáveis por cromatografia fina, (mancha fluorescente quando observado sob lâmpada de U.V.) (DE CLERCQ *et al*., 1983; ROBINS & BARR, 1983; HANNAH *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004; JANEBA *et al*., 2005).

Em alguns casos, é observado que o uso de DMF como solvente, pode reduzir a formação desse subproduto bicíclico (HOBBS JR, 1989; CRISP & FLYNN, 1993; KUMARASINGHE *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004;). Outras opções incluem: redução no tempo de reação (KUMARASINGHE *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004), utilização de temperaturas brandas (GUENTHER & NAIR, 2004) ou presença de grupos elétron doadores ligados ao alquino (CRISP & FLYNN, 1993).

Alguns anos mais tarde foram verificados que esses produtos furanopirimidínicos obtidos durante a preparação de 5-alquinil-2'-desoxiuridinas também apresentam potente e seletiva atividade frente aos vírus da Varicella zoster (VZV) e herpes (HSV-1) e (HSV-2) (BLEACKLEY *et al*., 1976; CRISP & FLYNN, 1993; MCGUIGAN *et al*., 1999; MCGUIGAN, *et al*., 2000; KUMARASINGHE *et al*., 2000; SRINIVASAN *et al*., 2001; BALZARINI *et al.*, 2002; BALZARINI & MCGUIGAN, 2002a; BALZARINI & MCGUIGAN, 2002b; SIENAERT *et al.*, 2002; SIENAERT *et al.*, 2004; ANDREI *et al.*, 2005; MIGLIORE *et al*., 2005; JANEBA *et al*., 2005).

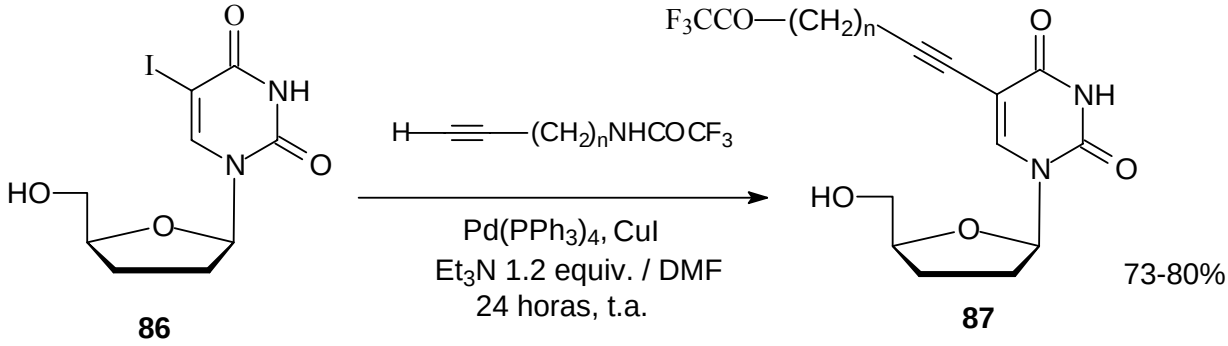
Um grande número de derivados nucleosídícos pirimidínicos (uracila) 5-substituídos já puderam ser obtidos através do acoplamento de Sonogashira (HOBBS JR, 1989; ROBINS *et al.,* 1990; KUNDU & DASGUPTA, 1993; HANNAH *et al*., 2000; HUDSON, *et al.*, 2002; GUENTHER & NAIR, 2004;).

Imamura & Yamamoto (1996) relatam o acoplamento de Sonogashira entre 5-iodouracil (**83**) com tri-metilsililacetileno como precursor de carboraniluridinas (**85**) (Esquema 30) às quais têm se mostrado como importantes marcadores clínicos para alguns tipos de tumores. (YAMAMOTO, 1992; SCHINAZI & PRUSOFF, 1985).



Esquema 30. Obtenção de antitumorais tipo carboraniluridinas.

Derivados nucleosídicos 5-alquinilamínicos (**87**) com atividades antivirais e antitumorais foram obtidos exclusivamente através de reações de acoplamento de 5-iodo-2',3'-didesoxiuridina (**86**) com derivados *N*-alquinil-trifluoroacetamida utilizando $Pd(Ph_3P)_4$ e CuI (1:2) em Et_3N e DMF (HOBBS JR, 1989) (Esquema 31).



Esquema 31. Obtenção de nucleosídeos 5-alquinilamínicos com atividades antivirais

Derivados 5-ariletinil-2'-desoxiuridinas (**88**), também têm se mostrados ativos frente a HSV-1. Estudos de relação estrutura atividade para os derivados dessa série demonstram que a ligação rígida entre os grupos arila e etinila é essencial para a atividade biológica, a introdução de qualquer espaçador entre esses dois grupos (como um heteroátomo ou carbono hibridizado em sp^3) provoca um aumento da citotoxicidade e redução drástica da atividade antiviral (SKOROBOGATYI, *et al.*, 2006) (Figura 12).

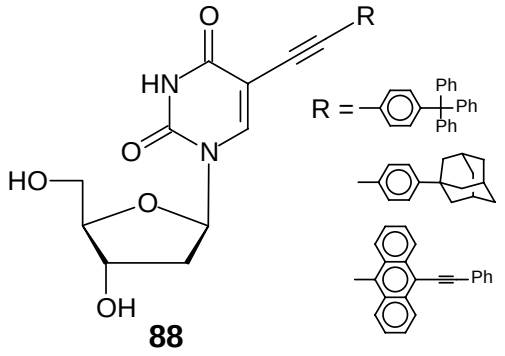


Figura 12. Derivados 5-ariletinil-2'-desoxiuridinas com atividade antiviral.

Utilizando 2',3'-didesoxiuridinas como substratos, derivados d4T-5-alquinil (**89**) foram obtidos através de reação de Sonogashira em moderados rendimentos (35-47%) apresentaram modestas atividade anti HIV-1 (Figura 13) (CIUREA, *et al.*, 2004).

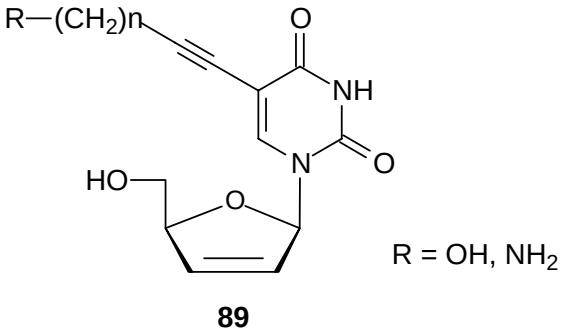
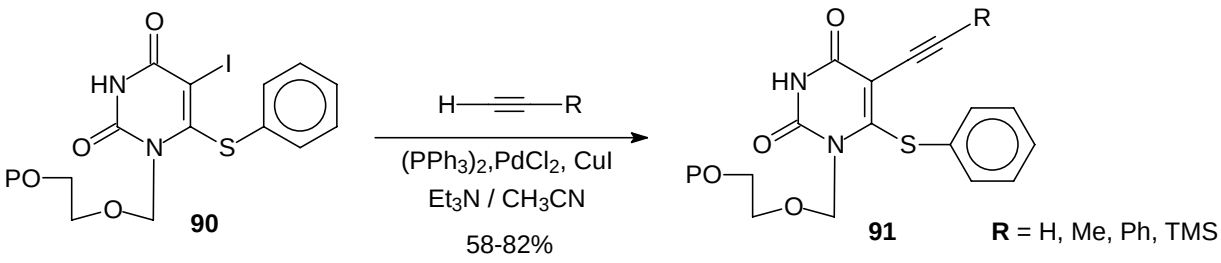


Figura 13. Estrutura de análogos d4T-5-alquinil (**89**) com atividade anti-HIV.

Análogos 2'-desoxiuridina e 2'-desoxicitidina apresentando como substituintes: 5-decinil, 5-dodecinil e 5-tetradecinil obtidos por acoplamento de Sonogashira entre 5-iodo-2'-desoxiuridina e 5-iodo-2'-desoxicitidina com os respectivos alquinos terminais, se mostraram promissores agentes antimicobacterianos especialmente frente a: *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium avium*. (RAI *et al*., 2005).

Mesma reação também já foi aplicada na síntese de análogos nucleosídicos acíclicos 5-substituídos do agente anti-HIV-1 HEPT (**11**) (MIYASAKA *et al*., 1989). C-5 substituições de 5-

iodo-HEPT protegido (**90**) podem ser obtidas, fazendo-o reagir com diferentes alquinos a 60°C em CH_3CN e Et_3N, na presença de co-catálise de $PdCl_2(PPh_3)_2$/CuI, obtendo derivados C-5 alquinil (**91**) em rendimentos moderados (TANAKA *et al*., 1991) (Esquema 32).



Esquema 32. Aplicação da reação de Sonogashira na síntese de nucleosídeos acíclicos.

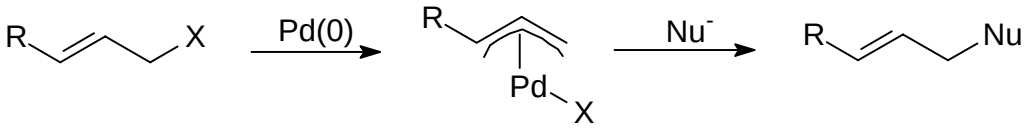
Derivados 2'-desoxiuridina-5-substituídos, também já puderam ser obtidos utilizando metodologia do acoplamento de Sonogashira através de síntese em fase sólida em resina de poliestireno (KHAN & GRINSTAFF, 1998).

Metodologia fazendo o uso de radiação microondas mostrou-se também eficaz na obtenção de derivados 5-alquinil a partir do acoplamento de 5-iodo- uracilas, tiouracilas e uridina com alquinos terminais em rendimentos satisfatórios (48-70%) (PETRICI, *et al.*, 2003).

Reação de Tsuji-Trost

A reação de Tsuji-Trost, também conhecida como alilação de nucleófilos catalisada por paládio(0), é um poderoso método sintético que ganhou reconhecimento devido a sua elevada régio- e estereosseletividade além da grande versatilidade (SONOGASHIRA *et al*., 1975; SCOTT & STILLE, 1986; MIYAURA et al., 1986; CONSIGLIO & WAYMOUTH, 1989; FIAUD & LEGROS, 1990; SNIECKUS, 1990; YAMAGUCHI *et al*., 1990; FARINA & KRISHMAN, 1991; ALAMI et al., 1993; LEGROS & FIAUD, 1994; CASADO & ESPINET, 1998). A área se desenvolveu e foi rapidamente aplicada à química de nucleosídeos, principalmente para a introdução de heterociclos a açúcares.

O ciclo catalítico necessita da formação inicial do complexo catiônico η^3-alilpaládio(II), o qual pode sofrer ataque de nucleófilos (moles ou duros) em seus sítios menos "impedidos estericamente". Ésteres e carbonatos alílicos são os principais substratos para essa reação catalítica, entretanto outros compostos alílicos também podem ser utilizados (incluindo: carbamatos, oxiranos, fenilas, éteres, álcoois, cloretos, nitros, sulfonas, fosfatos, aminas e sais de amônio) são conhecidos por reagir com Pd(0) e formar o complexo catiônico η^3-alilpaládio(II) (Equação 9).



X = OAc, OCO_2R, OPh, OCONHR, $OP(O)(OR)_2$, Cl

Equação 9.

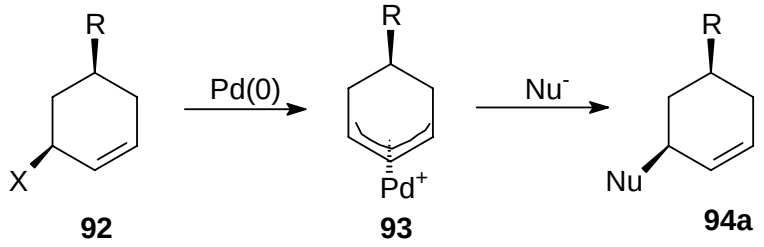
A adição oxidativa de acetatos alílicos ao Pd(0) é reversível e pode acontecer na ausência de bases, mas condições neutras são necessárias para carbonatos e carbamatos alílicos, aril éteres, e epóxidos vinílicos. (TSUJI *et al*., 1981; TSUJI *et al*., 1982; TSUJI *et al*., 1985; TSUJI, 1986)

A estereoquímica da alilação de nucleófilos catalisada por paládio já foi amplamente estudada e mostra-se influenciada pelo tipo de nucleófilo empregado (COLLINS et al., 1976;

TROST & VERHOEVEN, 1976; TROST et al., 1978; TROST & VERHOEVEN, 1978; TROST & VERHOEVEN, 1980; TROST & VAN VRANKEN, 1996).

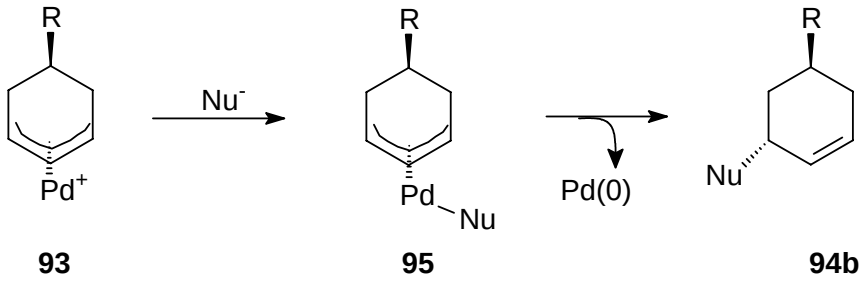
O primeiro passo é a formação do complexo catiônico η^3-alilpaládio(II), o qual ocorre com inversão da configuração (de *cis* (**92**) para *trans* (**93**)).

Nucleófilos moles (como por exemplo, malonatos, β-cetoésteres, aminas) promovem o ataque do intermediário catiônico de paládio com uma segunda inversão da configuração, fornecendo o composto final (de *trans* (**93**) para *cis* (**94a**)) com retenção da configuração (Esquema 33).



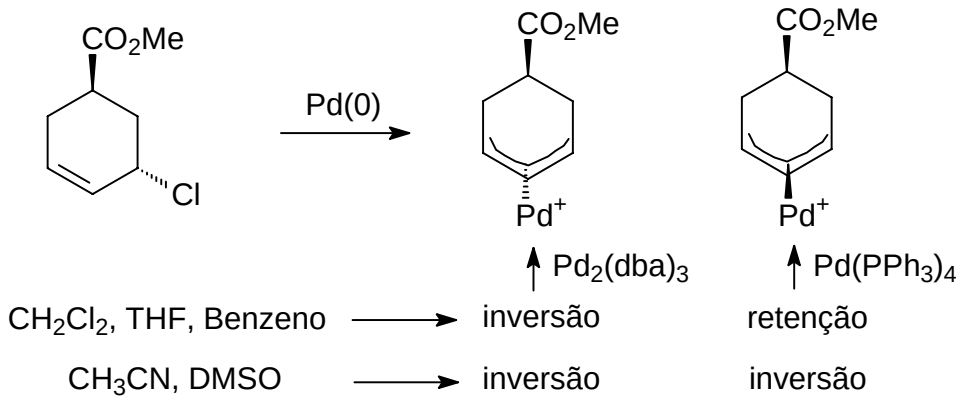
Esquema 33. Nucleófilos moles promovem inversão da configuração.

No caso de nucleófilos duros (como os derivados organometálicos de Mg, Al, Zr, Sn, e B), a etapa de transmetalação (de *trans* (**93**) para *trans* (**95**)) ocorre, seguida por uma eliminação redutiva com retenção de configuração (de *trans* (**95**) para *trans* (**94b**)) (Esquema 34).



Esquema 34. Nucleófilos duros promovem retenção da configuração.

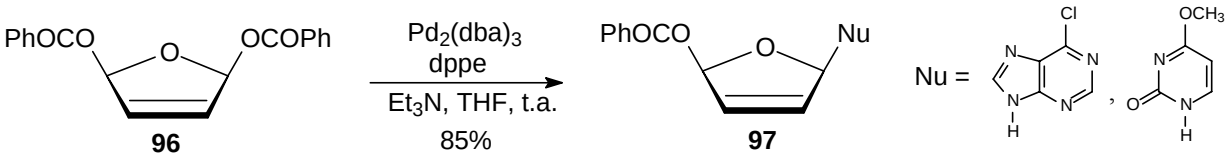
Os principais fatores que influenciam na estereoquímica da reação são: o tipo de fosfina, a natureza do grupo de saída, a natureza do nucleófilo e a natureza do solvente, como pode ser demonstrado no esquema 35 (TROST & VAN VRANKEN, 1996; AGROFOGLIO *et al.*, 2003).



Esquema 35. Fatores que influenciam na estereoquímica da reação de Tsuji-Trost.

Na química de nucleosídeos a reação de Tsuji-Trost é mais comumente utilizada de modo a promover a glicosilação de carboidratos (glicofuranoses e glicopiranoses) quase sempre apresentando elevados excessos enantioméricos, quando se utilizam ligantes adequados.

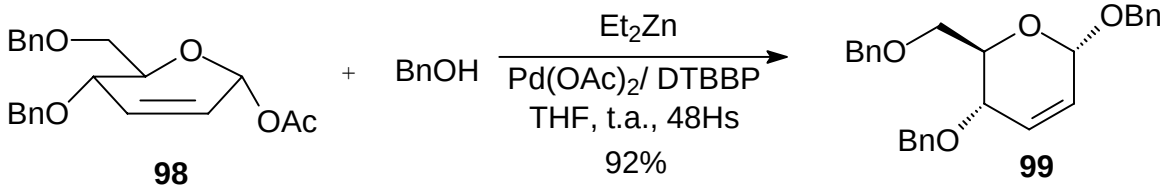
Como exemplo, podemos citar a alquilação de diaciloxidihidrofurano (**96**) com diferentes nucleófilos, incluindo 6-cloropurina e 4-metoxipirimidin-2-ona utilizando sistema catalítico de $Pd_2(dba)_3$ e dppe em meio de THF e Et_3N a tempertatura ambiente fornecendo os produtos finais (**97**) em 85% de rendimento com excessos enantioméricos respectivamente de 93% e >98% (Esquema 36) (TROST & SHI, 1996).



Esquema 36. Reação de Tsuji-Trost promove glicosilação de glicofuranoses.

O-glicosilações de glicais também são previstas (BABU & O'DOHERTY, 2003; KIM *et al*., 2004) e pode ser demonstrada pela reação do glical (**98)** com álcool benzílico, como

nucleófilo, em Et_2Zn e THF, sob catálise de $Pd(OAc)_2$ e DTBBP como ligante fornecendo (**99**) em excelente rendimento e proporção enantiomérica de 25:1 do *β-O*-glicosídeo (KIM *et al*., 2004) (Esquema 37).



Esquema 37. Glicosilação de glical com álcool benzílico catalisada por paládio.

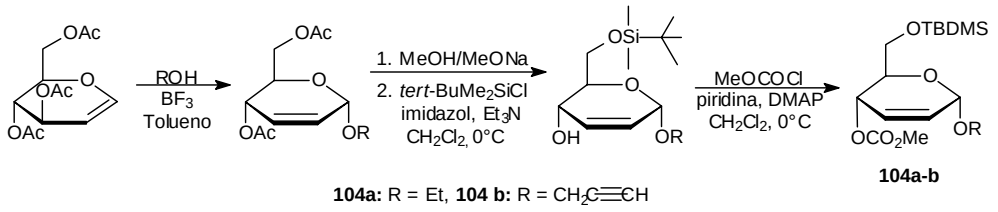
OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Sintetizar inéditos glicopiranosídeos 2,3-insaturados acoplados a uma unidade heterocíclica em C-4 e promover a funcionalização da posição C-5 dos glicoheterociclos 4'-(5-halo-uracil-1-il) através de reações catalisadas por Pd(0) de modo a resultar em novas moléculas que possam ser utilizados como agentes antivirais ou anticancerígenos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

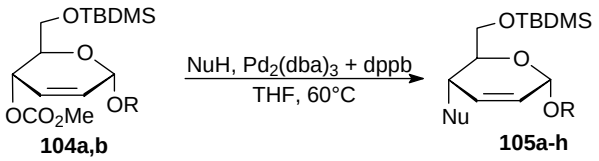
- Sintetizar os carboidratos: Etil 6-O-(*ter*-butildimetilsilil)-4-*O*-metóxicarbonil-2,3-didesóxi-α-D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**104a**) e Prop-2'-in-il 6-*O*-*tet*-butildimetilsilil-2,3-didesóxi-α-D-*eritro*-hex-2-eno-piranosídeo (**104b**), a partir glicosidação de glicais através de reação de Ferrier, seguida por etapas de proteção e desproteção dos carboidratos;



104a-b

104a: R = Et, **104 b:** R = $CH_2C{\equiv}CH$

- Obter os nucleosídeos (**105a-h**) através do acoplamento de heterociclos à posição alílica (carbono C-4) de glicopiranosídeos através de reações que envolvem complexos π-alílico de Pd(0);



104a,b **105a-h**

- Promover a funcionalização da posição C-5 dos glicoheterociclos 4'-(5-halo-uracil-1-il) (**105d-e**) através de procedimentos que façam o uso de reações catalisadas por Pd(0) (Heck, Stille, Suzuki e Sonogashira);

- Determinar as estruturas químicas de todos os produtos finais e intermediários através dos métodos físicos usuais: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^{1}H) e Carbono (RMN ^{13}C);

CAPÍTULO 1

Alilação entre heterocíclicos e carboidratos 2,3-insaturados catalisada por paládio(0) gerando glicosídeos 4-aminados-2,3-insaturados.

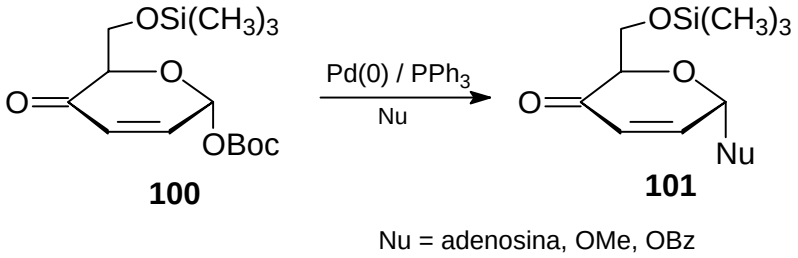
Resultou no artigo "Palladium(0)-Catalyzed Allylation of Heterocyclic Nucleophiles with Unsaturated Carbohydrates" publicado em Synlett, n.18, pp. 3049-3052, 2006 (**ANEXO 1**).

INTRODUÇÃO

A reação de Tsuji-Trost, diz respeito a introdução de nucleófilos em posições alílicas através da utilização de catalisadores de paládio(0) e é um procedimento amplamente utilizado em síntese orgânica (TROST & VERHOEVEN, 1982; GODLESKI, 1991; NEGISHI & DE MEIJERE, 2002). Isso pode se explicado devido ao fato de se tratar de uma reação que apresenta alta regio- e estereosseletividade, amplo espectro de aplicações e facilidade experimental.

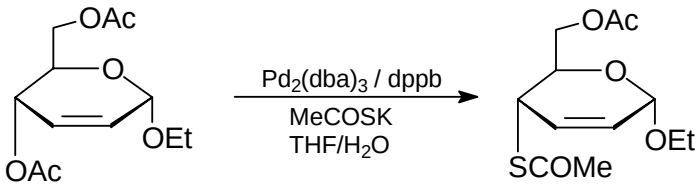
Essa metodologia já foi aplicada na química de carboidratos com maiores ou menores sucessos utilizando carbono (LEVY & TANG, 1995; ARAI *et al*., 1982; BRAKTA *et al*., 1989; MOINEAU *et al*., 1998; GUPTA & VANKAR, 2000; DE LA FIGUERA *et al*., 2005), oxigênio (BABU & O'DOHERTY, 2003; KIM *et al*., 2004), nitrogênio (WINTERFELD *et al*., 2000; GUPPI *et al*. 2006) e enxofre (DIVEKAR *et al*., 1999) como nucleófilos.

Na grande maioria desses casos as substituições alílicas foram realizadas na posição anomérica de glicais (DE LA FIGUERA, 2005; GUPTA & VANKAR, 2000; BABU & O'DOHERTY, 2003; GUPPI *et al*. 2006; ARAI *et al*., 1982; WINTERFELD *et al*., 2000). Babu & O'Doherty, 2003 e Guppi *et al*., 2006, por exemplo, realizaram reações de *O*- e *N*-glicosidações de glicais (**101**) catalisadas por paládio em bons rendimentos (Esquema 38).



Esquema 38. Reações de *N*- e *O*-glicosidação.

Como exceções às substituições no carbono anomérico, podemos citar: a utilização de diversos heterociclos como substituintes no carbono alílico C-4 de hex-2-enopiranosídeos-2,3-insaturados, utilizando $[PdCl(\pi\text{-alil})]_2$ e $Pd(PPh_3)_4$ como fonte de paládio(0) e dppb como ligante bidentado (DE OLIVEIRA, 2006); e a substituição alílica de tio-acetato em posição C-4 (**102**) utilizando $Pd_2(dba)_3$ e dppb (DIVEKAR *et al*., 1999) (Esquema 39).



102

Esquema 39. Substituição alílica de tio-acetato em C-4.

Também é conhecida a utilização de reações catalisadas por paládio(0) na substituição direta de acetatos ou carbonatos alílicos por um heterociclo que pode reagir como um nucleófilo ambidentado (GODLESKI, 1991; ARNAU *et al*., 1997). Entretanto, a aplicação dessa metodologia na química de carboidratos é até hoje pouco comum, embora possa ser extremamente útil para a introdução direta de heterociclos na estrutura de açúcares (BOLITT *et al.*, 1992; PONTIKIS *et al*., 1995).

Dando continuidade aos estudos de formação de ligações Carbono-Nitrogênio no carbono C-4 de glicopiranosídeos através de reações catalisadas por paládio (DE OLIVEIRA, 2006; DE OLIVEIRA *et al*., 2005), decidimos realizar a reação de Tsuji-Trost entre diversos aza-heterociclos como nucleófilos (**Nu**) e diferentes carbonatos de glicosídeos insaturados (**104a-b**) promovendo a formação de glicosídeos 4-aminados-2,3-insaturados (**105a-h**) (Esquema 40).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paládio(0) catalisou o acoplamento de benzimidazol (1.5 mol equiv.) com o carbonato insaturado **104a** (DE OLIVEIRA *et al.*, 2005) (1 mol equiv.) na presença de $Pd_2(dba)_3$ e dppb em THF a 60°C levando a formação do carboidrato 4'-(benzimidazol-1-il)-2,3-insaturado **105a** em 88% de rendimento após coluna cromatográfica (Tabela 1, Item 1).

A estereoquímica do carbono C-4 foi indiscutivelmente determinada com base na análise dos dados fornecidos pelo espectro de RMN ^{1}H, (**Figura 15**) e cristalografia de raios-X realizada com composto análogo (1-(*R*)-metil-[3-(*p*-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil 2,3-didesóxi-α-D-*eritro*-hex-2-enopiranosideo) (SRIVASTAVA *et al.*, 2004) (**Figura 14**).

O espectro de RMN^{1}H forneceu uma constante de acoplamento vicinal $J_{4,5}$ = 9.8 Hz observado para o átomo de hidrogênio H-4, indicando a existência de uma relação *trans* diaxial entre os hidrogênios H-4 e H-5, fornecendo dessa forma a configuração *eritro* para o carboidrato.

Os dados de cristalografia de raios X demonstram que o anel piranosídico apresenta-se sob forma de barco torcido (SRIVASTAVA *et al.*, 2004), o que justifica a elevada constante de acoplamento ($J_{4,5}$), devido à posição dos hidrogênios H-4 e H-5 que quando em posição diaxial encontram-se numa conformação de oposição em aproximadamente 180° (**Figura 14**).

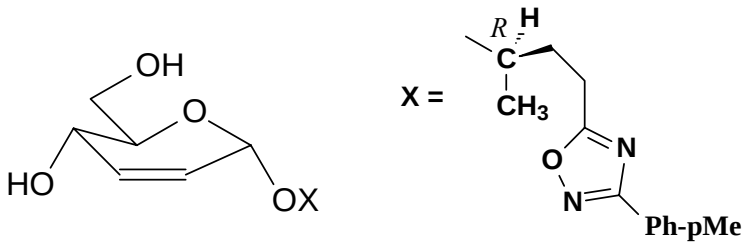
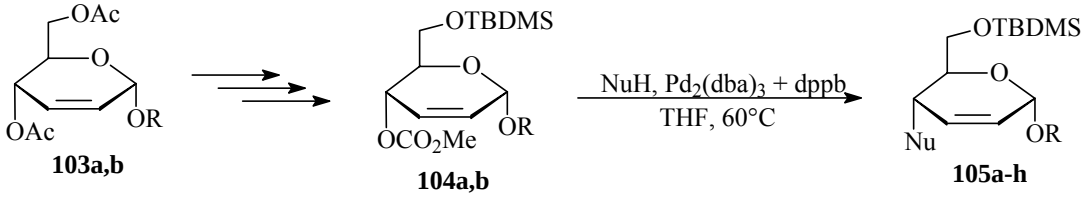
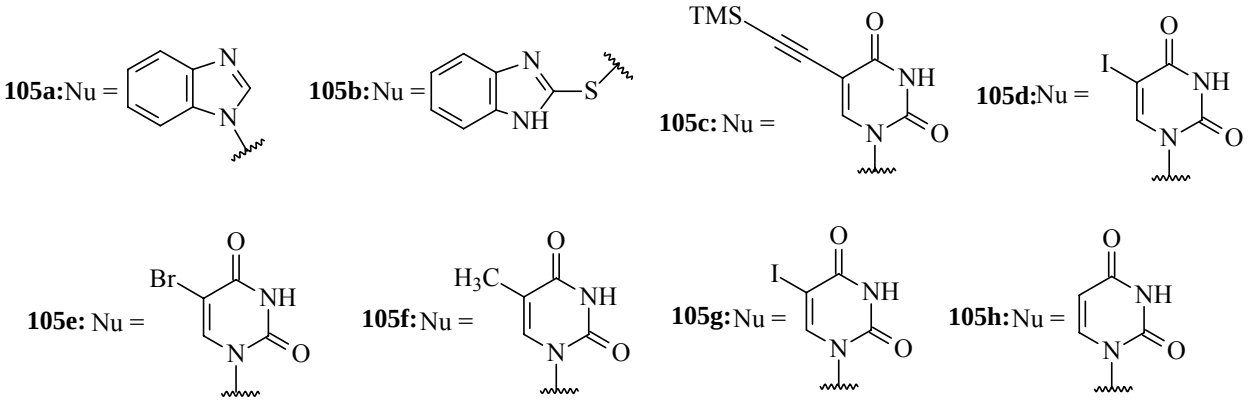


Figura 14. Estrutura de anéis piranosídicos 2,3-insaturados (barco torcido).

Esse resultado vai de acordo com a esperada estereosseletividade das reações de alilação de aminas catalisadas por paládio.



103a, **104a:** R = Et, **103 b**, **104 b:** R=CH_2CCH



105a-f: R = Et, **105g,h:** R = $CH_2C{\equiv}CH$

Esquema 40. Esquema global da síntese dos glicosídeos 4-aminados-2,3-insaturados via reação de Tsuji-Trost.

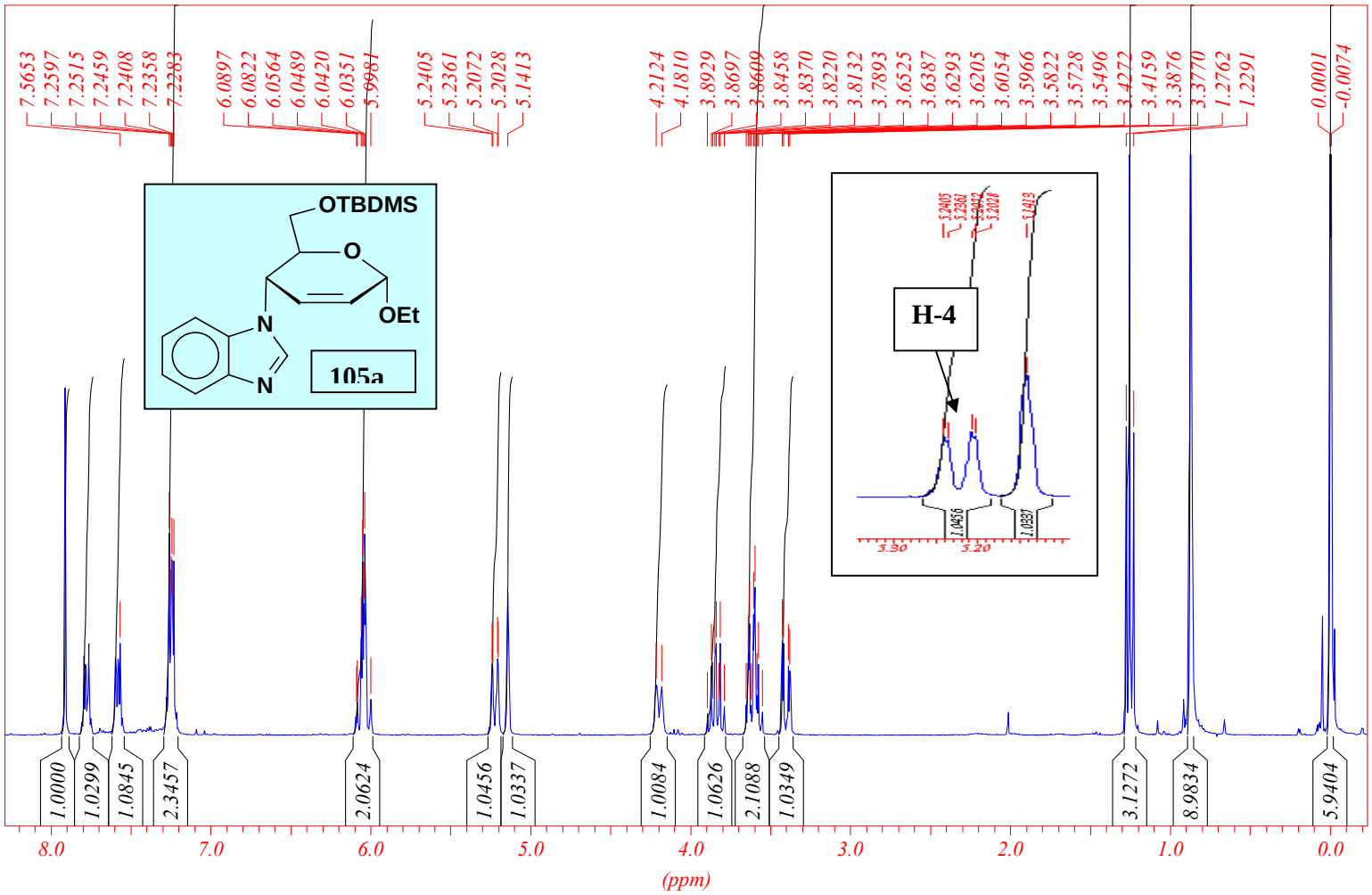


Figura 15. Espectro RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **105a**.

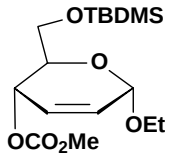
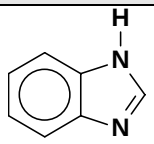
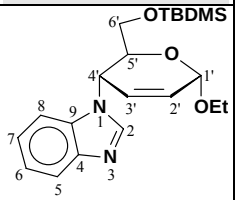
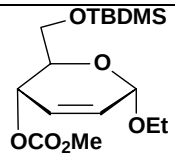
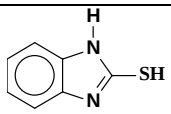
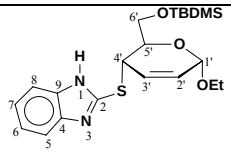
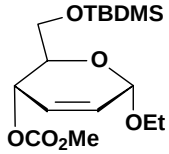
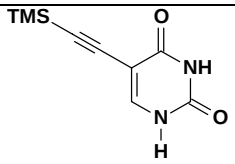
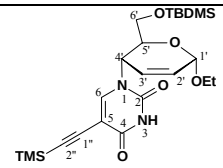
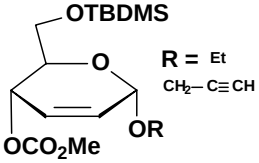
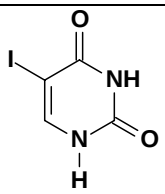
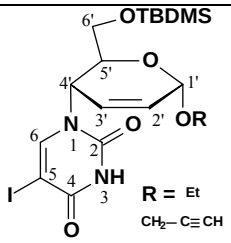
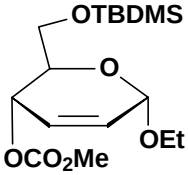
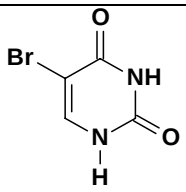
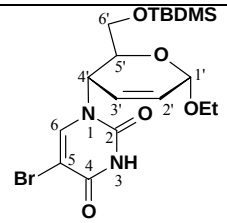
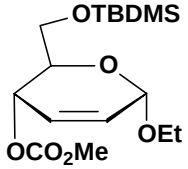
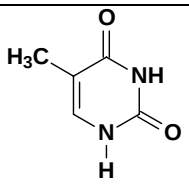
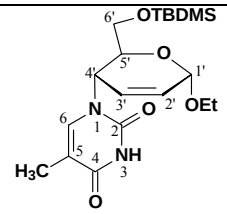
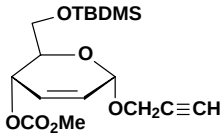
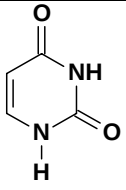
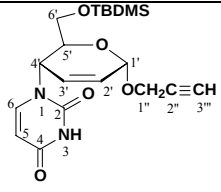
Item	Carboidrato	Nucleófilo	Produto Final	Produtos (%)
1				**105a** (88)
2				**105b** (48)
3				**105c** (96)
4				**105d** (45), **105g** (20)
5				**105e** (90)
6				**105f** (95)
7				**105h** (42)

Tabela 1. Resultados das reações de acoplamento entre os carboidratos (**104a** e **104b**) e os nucleofilos.

Reação do uracil com o carboidrato insaturado **104b** promoveu a formação exclusiva do glicosídeo 4'-(uracil-1-il)-2,3-insaturado (**105h**), possuindo a configuração *eritro*, em 42% de rendimento (Tabela 1, Item 7).

Esse fato não é freqüentemente observado em reações catalisadas por Pd(0) entre uracilas e acetatos ou carbonatos alílicos utilizando solventes orgânicos, onde normalmente, se verifica nessas reações uma mistura de produtos *N*-1 monoalilados e *N*-1,*N*-3-dialilado (GOUX *et al*.,1996; AMBLARD *et al*., 2003).

A aplicação desse procedimento aos nucleófilos 5-bromouracil, 5-(2''-trimetilsililetinil)-uracil, timina e 5-iodouracil forneceram também seletivamente os respectivos carboidratos: 4'-(5-bromo-uracil-1-il) (**105e**) em 90% de rendimento (Tabela 1, Item 5), 4'-[5-(2''-trimetilsililetinil)-uracil-1-il] (**105c**) em 96% de rendimento (Tabela 1, Item 3), 4'-(timino-1-il) (**105f**) em 95% de rendimento (Tabela 1, Item 6) e 4'-(5-iodo-uracil-1-il) (**105d**) (a partir do carboidrato **104a**) e 4'-(5-iodo-uracil-1-il) (**105g**) (a partir do carboidrato **104b**) em 45% e 20% de rendimentos respectivamente (Tabela 1, Item 4).

Para realização dessa reação catalisada por paládio foi também utilizado o nucleófilo ambidentado denominado mercaptobenzimidazol. Para essa reação, era previsto que a alilação desse nucleófilo ambidentado poderia levar a formação de dois produtos distintos, decorrentes do ataque nucleofílico do átomo de enxofre ou do átomo de nitrogênio, a depender das condições reacionais utilizadas (GOUX *et al.*, 1997).

A reação desse nucleófilo ambidentado com o carboidrato insaturado **104a** forneceu apenas o produto acoplado resultado da reação do enxofre, chamado etil 2,3,4-tridesóxi-4'-(benzoimidazol-2-iltio)-α-D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**105b**) em 48% de rendimento (Tabela 1, Item 2).

A determinação da estrutura desse composto (**105b**) pôde ser afirmada com base no espectro de RMN ^{13}C (**Figuras 16** e **17**), onde pôde-se perceber o deslocamento químico referente ao sinal do C-4 (encontrado em 41.1 ppm) aparecendo com deslocamento químico em um campo mais alto que quando comparado com o mesmo sinal para os demais compostos da série **105a-h**, e pode-se perceber também a ausência do sinal correspondente a uma possível tiocarbonila (>C=S) que deveria se mostrar em torno de δ 169 ppm (GOUX *et al.*, 1997).

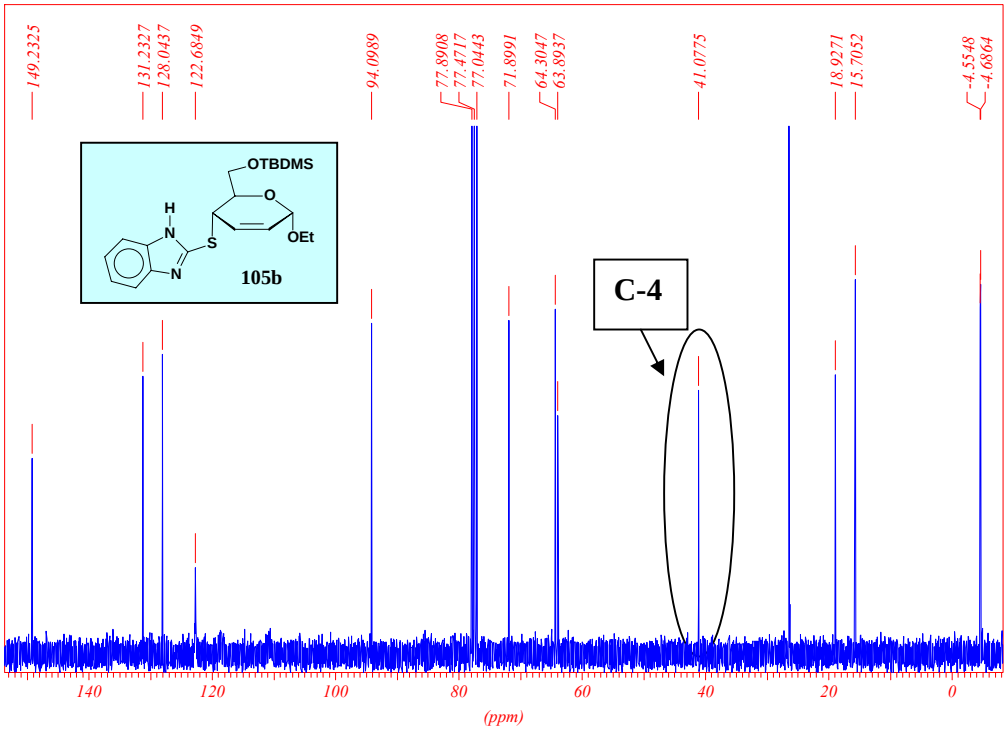


Figura 16. Espectro RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do composto **105b**.

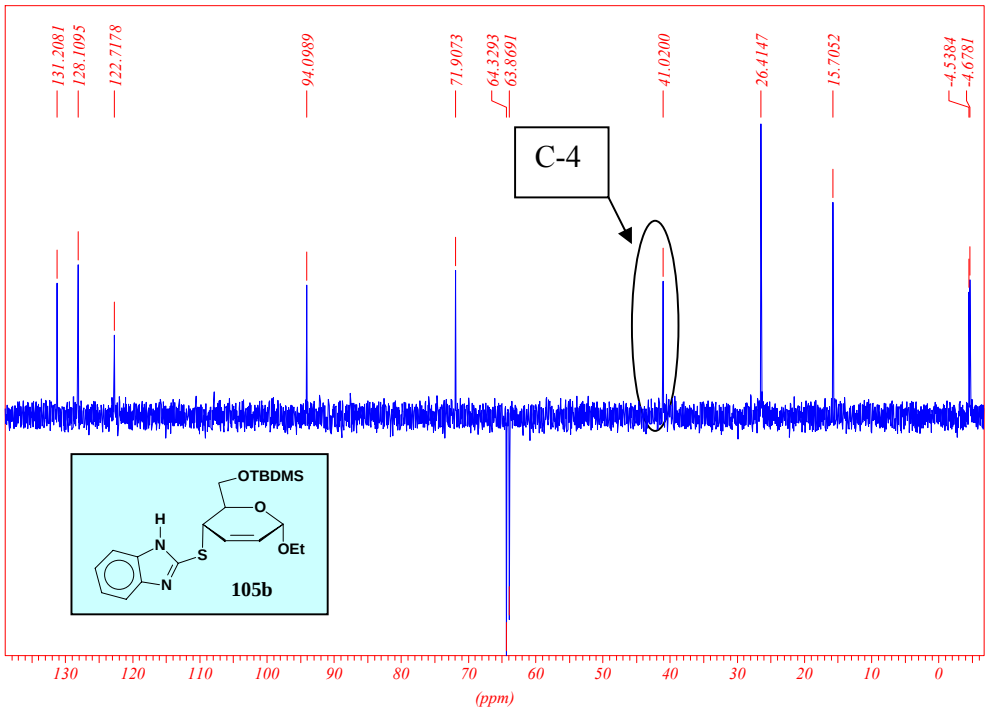


Figura 17. Espectro DEPT (75,5 MHz, $CDCl_3$) do composto **105b**.

CONCLUSÕES

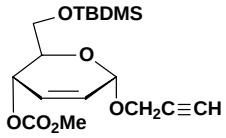
Foi possível o desenvolvimento de uma reação catalisada por Paládio(0) sob o carbono C-4 (posição alílica) de carboidratos 2,3-insaturados com diversos aza-heterociclos, particularmente derivados de uracil (compostos (**105d**), (**105g**), (**105e**)) que são versáteis intermediários para a síntese de novos glicosídeos 5-funcionalizados.

Essa metodologia pode ser utilizada para preparar diversos glicosídeos contendo um carboidrato sob forma piranosídica.

Os rendimentos mostraram-se satisfatórios para grande maioria dos derivados obtidos 42 - 96%, com unica exceção para os carboidratos derivados do 5-iodouracil **105d** e **105g** que apresentaram rendimentos abaixo da média 45 e 20% respectivamente**,** entretanto esse fato pode ser parcialmente explicado devido a uma possível concorrência entre as reações de Tsuji-Trost e reação de Heck.

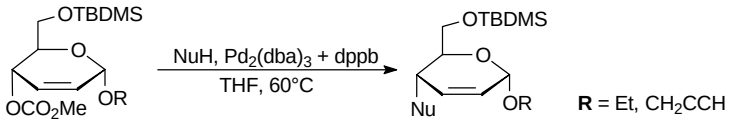
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Obtenção do Prop-2'-in-il 6-O-(ter-butildimetilsilil)-4-O-metóxicarbonil-2,3-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***104b***



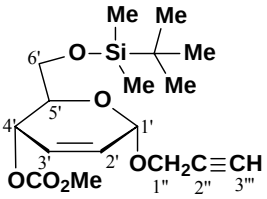
A uma solução de Prop-2''-in-il 6-*O*-*tet*-butildimetilsilil-2,3-didesóxi-α-D-*eritro*-hex-2-eno-piranosídeo (LINDSELL *et al*., 1994; MARCO-CONTELLES & RUIZ-CARO, 1999; KELLY & PICTON, 2000; MARCO-CONTELLES & RUIZ-CARO, 2001) (3,77 g, 12,64 mmol) em CH_2Cl_2 (50 mL) mantida a 0°C foi adicionado piridina (2,15 mL, 25,13 mmol), DMAP (800 mg), e cloroformato de metila (1,95 mL, 25,13 mmol). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 20 horas, diluída com água (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), seca sob Na_2SO_4. Evaporação do solvente resultou em um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel fornecendo o carbonato **104b** em 73% de rendimento e 20% de produto de partida.

*Obtenção dos glicosídeos 4-aminados 2,3-insaturados **105a-h.***



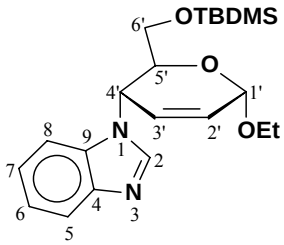
A uma solução de $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 14 μmol), dppb (12 mg, 28 μmol), e o carboidrato insaturado **104a-b** (100 mg, 0,28 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado o correspondente nucleófilo (**Nu**) (0,42 mmol, 1,5 equiv.). A solução foi agitada a 60°C por 2 horas. Evaporação do solvente à pressão reduzida fornece um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel, fornecendo os correspondentes compostos **105a-h**.

*Prop-2''-in-il 6-O-(ter-butildimetilsilil)-4-O-metóxicarbonil-2,3-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **(104b)***



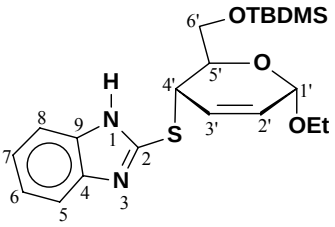
Óleo incolor; $\mathbf{R_f}$ = 0,63 (éter de petróleo/AcOEt 5:1); $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +144,5 (*c* 1,1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 73%; **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,00 (s , 6H ($(CH_3)_2Si$)); 0,82 (s, 9H ($(CH_3)_3CSi$)); 2,36 (1H, t, J = 2,4Hz (C≡CH)); 3,69 (dd, 1H, J = 11,2, 4,7Hz (H-6)); 3,72 (s, 3H (OCH_3)); 3,74 (dd, 1H, J = 11,2, 2,6Hz (H-6)); 3,86 (ddd, 1H, J = 9,4, 4,7, 2,6Hz (5-H)); 4,24 (d, 2H, J = 2,4Hz (CH_2C≡CH)); 5,11 (brd, 1H, J = 9,4Hz (H-4)); 5,15 (bs, 1H, (H-1)); 5,76 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,6, 2,4Hz (H-3)); 5,92 (dl, 1H, J = 10,1Hz (H-2)); **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ -5,1 ($Si(CH_3)_2$); 18,7 (Si-C); 26,2 ($(CH_3)_3$); 55,0 (C-6'); 55,2 (C-4'); 62,7 (C-1''); 69,2 (C-5'); 69,7 (OCH_3); 75,1 (C-2''); 79,5 (C-3''); 92,7 (C-1');127,9 (C-3'); 129,8 (C-2'); 155,4 (C=O);

*Etil 4'-(benzimidazol-1-il)-6'-O-(ter-butildimetilsilil)-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo **(105a)***



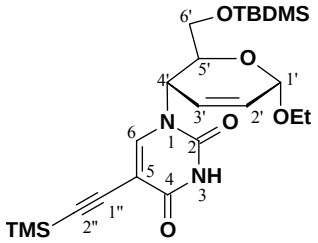
Óleo incolor; $\mathbf{R_f}$ = 0,45 (éter de petróleo/EtOAc 4:6); $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +73 (*c* 1,5; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,00 (s, 6H, Me_2Si), 0,87 (s, 9H, Me_3C), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 3,40 (dd, *J* = 11,9, 3,4 Hz, 1H, H-6), 3,55-3,65 (m, 2H, H-6, OCH_2CH_3), 3,84 (dq, *J* = 9,6, 7,1 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 4,19 (ddd, *J* = 9,8, 3,4, 2,3 Hz, 1H, H-5), 5,14 (br s, 1H, H-1), 5,22 (br d, *J* = 9,8 Hz, 1H, H-4), 6,02 (br d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-3), 6,07 (ddd, *J* = 10,2, 2,1, 2,1 Hz, 1H, H-2), 7,21-7,28 (m, 2H, H_{arom}), 7,56-7,60 (m, 1H, H_{arom}), 7,76-7,80 (m, 1H, H_{arom}), 7,92 (s, 1H, N=CH). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -4,9 ($Si(CH_3)$); 15,7 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,8 (Si-C); 26,3 ($(CH_3)_3$); 50,3 (C-4'); 62,5 (C-6'); 64,5 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 70,1 (C-5'); 94,5 (C-1'); 111,5 (C Ar); 120,8 (C Ar); 122,7 (C Ar); 123,3 (C Ar); 129,5 (C Ar); 129,7 (C-3'); 133,7 (C-2'); 142,4 (C Ar); 144,4 (N-C=N). **Anal. Calcd. para $C_{21}H_{32}N_2O_3Si$**: C - 64,91; H - 8,30. **Encontrado**: C – 65,20; H - 8,43.

Etil 4'-(benzoimidazol-2-iltio)-6'-O-(ter-butildimetilsilil)-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***(105b)***



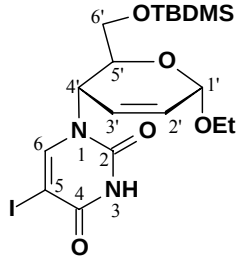
Cristais brancos; **P.F**. = 37 - 39°C; $\mathbf{R_f}$ = 0,3 (éter de petróleo /EtOAc 8:2); $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +148 (*c* 1; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,01 (s, 6H, Me_2Si), 0,79 (s, 9H, Me_3C), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 3,42 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3,69 (dq, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3,83-3,96 (m, 2H, H-6), 4,02-4,06 (m, 2H, H-4, H-5), 4,90 (br s, 1H, H-1), 5,75 (ddd, *J* = 10,0, 3,2, 3,2 Hz, 1H, H-2), 5,97 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 1H, H-3), 7,00-7,07 (m, 2H, H_{arom}), 7,14-7,19 (m, 1H, H_{arom}), 7,46-7,51 (m, 1H, H_{arom}), 10,58 (br s, 1H, NH). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ -4,7 ($Si(CH_3)$); -4,6($Si(CH_3)$); 15,7 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,9 (Si-C); 26,4 ($(CH_3)_3$); 41,1 (C-4'); 63,9 (C-6'); 64,3 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,9 (C-5'); 94,1 (C-1'); 122,7 (C Ar); 127,4 (C Ar); 128,1 (C Ar); 128,9 (C-3'); 131,2 (C-2'); 149,2 (N-C=N); **Anal. Calcd. para $C_{21}H_{32}N_2O_3SSi$**: C - 59,96; H - 7,67. **Encontrado**: C - 59,46; H - 7,61.

Etil 6'-O-(ter-butildimetilsilil)- 4'-[5-(2''-trimetilsililetinil)-uracil-1-il]-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***(105c)***



Cristais amarelo-claro; P.F. = 68 - 71°C; $\mathbf{R_f}$ = 0,72 (CH_2Cl_2/AcOEt (8:2)); $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +106.5 (*c* 1,0; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,03 (s, 3H, (($C\underline{H}_3$)Si)); 0,04 (s, 3H, (($C\underline{H}_3$)Si)); 0,24 (s, 9H, (Si($C\underline{H}_3$)$_3$)); 0,87 (s, 9H, (C($C\underline{H}_3$)$_3$)); 1,28 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 3,62 (dq, 1H, J = 9,6, 7,1Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,66 (dd, 1H, J = 11,1, 5,2Hz (H-6)); 3,71 (dd, 1H, J = 11,1, 4,7Hz (H-6)); 3,84-3,95 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,08 (bs, 1H, (H-1)); 5,22 (dl, 1H, J = 8,7Hz (H-4)); 5,76 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,10 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,4, 2,4Hz (H-2)); 7,50 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,09 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)). **RMN ^{13}C** (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ -5,3 (Si(CH_3)$_2$); -5,2 (Si(CH_3)); 15,4($CH_2\underline{C}H_3$); 18,5 (Si-C); 26,0 ((CH_3)$_3$); 51,3 (C-4'); 63,8 (C-6'); 64,5 (O$\underline{C}H_2CH_3$); 71,0 (C-5'); 93,7 (C-1'); 94,9 (C-1''); 100,2 (C-2''); 101,0 (C-6); 128,6 (C-3'); 131,0 (C-2'); 144,7 (C-5); 150,3 (C-2); 161,4 (C-4). **HRMS ESI+ MNa Calcd. para $C_{23}H_{38}N_2O_5SiNa$:** 501,2217. **Encontrado**: 501,2218.

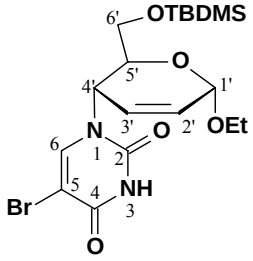
Etil 6'-O-(ter-butildimetilsilil)-4'-(5-iodo-uracil-1-il)-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***(105d)***



Cristais brancos; **P.F**. = 126 - 128°C; $\mathbf{R_f}$ = 0,5 (éter de petróleo /EtOAc 3:2); $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +72 (*c* 1; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,00 (s, 6H, Me_2Si), 0,83 (s, 9H, Me_3C), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 3,57 (dq, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3.60 (dd, 1H, *J* = 11,1, 5,5 Hz, H-6), 3,70 dd, 1H, *J* = 11,1, 4,5 Hz, H-6), 3,80-3,90 (m, 2H, H-5, OCH_2CH_3), 5,04 (br s, 1H, H-1), 5,18 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-4), 5,73 (br d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-3), 6,07 (ddd, *J* = 10,1, 2,6, 2,6 Hz, 1H, H-2), 7,58 (s, 1H, =CH-N), 8,48 (br s, 1H, NH). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ -5,1 (Si(CH_3)$_2$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,9 (Si-C); 26,2 ((CH_3)$_3$); 51,9 (C-4'); 64,3 (C-6'); 64,7 (O$\underline{C}H_2CH_3$); 69,2 (C-5'); 71,3 (C-6); 92,0 (C-1'); 128,8 (C-3'); 131,5 (C-2'); 146,2 (C-5); 151,4

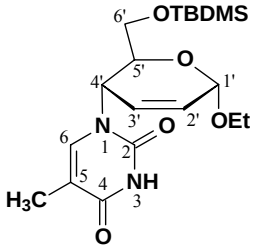
(C-2); 160,5 (C-4). **Anal. Calcd. para $C_{18}H_{29}IN_2O_5Si$**: C – 42,52; H – 5,75. **Encontrado**: C - 42,53; H - 5,68.

Etil 6'-O-(ter-butildimetilsilil)-4'-(5-bromo-uracil-1-il)-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***(105e)***



Cristais brancos; **P.F**. = 115 - 117°C; **R_f** = 0,4 (éter de petróleo /EtOAc 7:3); **$[\alpha]_D^{20}$** +66 (*c* 1,4; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,00 (s, 6H, Me_2Si), 0,83 (s, 9H, Me_3C), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 3,57 (dq, *J* = 9,6, 7,1 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3,66 (dd, *J* = 11,1, 5,5 Hz, 1H, H-6), 3,71 (dd, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H, H-6), 3,79-3,91 (m, 2H, H-5, OCH_2CH_3), 5,05 (br s, 1H, H-1), 5,20 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-4), 5,73 (dd, *J* = 10,0, 1,7 Hz, 1H, H-3), 6,09 (ddd, *J* = 10,0, 2,5, 2,5 Hz, 1H, H-2), 7,52 (bs, 1H, =CH-N), 9,20 (br s, 1H, NH). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ - 5,1($Si(CH_3)_2$); 15,6($CH_2\underline{C}H_3$); 18,8(Si-C); 26,2($(CH_3)_3$); 52,1(C-4'); 64,3(C-6'); 64,8($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,1 (C-5'); 94,0(C-1'); 97,6 (C-6); 128,6 (C-3'); 131,7 (C-2'); 141,2 (C-5); 150,8 (C-2); 159,2 (C-4). **Anal. Calcd. para $C_{18}H_{29}BrN_2O_5Si$**: C – 46,85; H – 6,33. **Encontrado**: C – 47,14; H – 6,31.

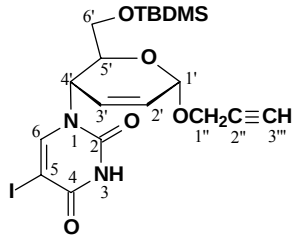
Etil 6'-O-(ter-butildimetilsilil)-4'-(timino-1-il)-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***(105f)***



Cristais brancos; **P.F**. = 38 - 40°C; **R_f** = 0,32 (CH_2Cl_2 / AcOEt (8:2); **$[\alpha]_D^{20}$** +21,2 (*c* 1; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,00 (s, 6H, $(CH_3)_2Si$); 0,83 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1,24 (t, 3H, J = 7,0Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 1,89 (s, 3H, (CH_3)); 3,56 (dq, 1H, J = 9,6, 7,0Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,66 (dd, 1H, J = 11,6, 5,6Hz (H-6)); 3,69 (dd, 1H, J = 11,6, 4,5Hz (H-6)); 3,82-3,92 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,04 (sl, 1H, (H-1)); 5,13 (dl, 1H, J = 9,2Hz, (H-4)); 5,72 (dd, 1H, J = 10,1, 1,1Hz (H-3));

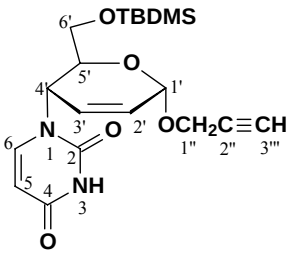
6,04 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,8, 2,6Hz (H-2)); 7,00 (s, 1H, (C=C<u>H</u>-N)); 8,51 (sl, 1H, (N<u>H</u>)). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ -5,2 ($Si(CH_3)$); -5,1 ($Si(CH_3)$); 12,6 (CH_3); 15,5 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,5 (Si-C); 26,1 ($(CH_3)_3$); 50,5 (C-4'); 64,0 (C-6'); 64,3 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,3 (C-5'); 93,8 (C-1'); 111,7 (C-6); 129,5 (C-3'); 130,7(C-2'); 137,0 (C-5); 152,0 (C-2); 164,5 (C-4).;

Prop-2''-in-il 6'-O-(ter-butildimetilsilil)-4'-(5-iodo-uracil-1-il)-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***(105g)***



Cristais brancos, **P.F**. = 131.5 - 133°C; $\mathbf{R_f}$ = 0,55 (CH_2Cl_2/AcOEt (8:2)); $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +90,5 (*c* 1; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,05 (s, 6H ($(CH_3)_2Si$)); 0,88 (s, 9H ($(CH_3)_3CSi$)); 2,51 (1H, t, J = 2,3Hz (C≡CH)); 3,71 (dd, 1H, J = 11,2, 5,4Hz (H-6)); 3,76 (dd, 1H, J = 11,2, 4,5Hz (H-6)); 3,84-3,89 (m, 1H, (5-H)); 4,34 (dd, 1H, J = 15,7, 2,4Hz ($CH_2C\equiv C$)); 4,40 (dd, 1H, J = 15,7, 2,4Hz ($CH_2C\equiv C$)); 5,21-5,26 (m, 1H (H-4)); 5,30 (bs, 1H, (H-1)); 5,82 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,13 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,6, 2,4Hz (H-2)); 7,58 (s, 1H, (C-6')); 8,20 (sl, 1H (NH)). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ -5,0 ($Si(CH_3)$); -4.9 ($Si(CH_3)$); 18,7 (Si-C);; 26,2 ($(CH_3)_3$); 51,6 (C-4'); 55,4 (C-1''); 64,0 (C-6'); 69,5 (C-5'); 71,5 (C-6); 75,6 (C-2''); 79,2 (C-3''); 92,3 (C-1'); 129,6 (C-3'); 130,8 (C-2'); 145,8 (C-5); 151,4 (C-2); 160,6 (C-4);

Prop-2''-in-il 6'-O-(ter-butildimetilsilil)-4'-(uracil-1-il)-2',3'-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosídeo ***(105g)***



Cristais brancos, **P.F**. = 158 - 159°C; $\mathbf{R_f}$ = 0,28 (CH_2Cl_2/AcOEt (8:2)); $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +31,5 (*c* 1,0; CH_2Cl_2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,03 (s, 3H ((CH_3)Si)); 0,04 (s, 3H ((CH_3)Si)); 0,87 (s, 9H ((CH_3)$_3$CSi)); 2,47 (1H, t, J = 2,3Hz (C≡CH)); 3,69 (dd, 1H, J = 11,3, 5,4Hz (H-6)); 3,73 (dd, 1H, J = 11,3, 4,3Hz (H-6)); 3,83-3,88 (m, 1H, (5-H)); 4,33 (d, 2H, J = 2,3Hz (CH_2C≡C)); 5,21 (dl, 1H, J = 9,7Hz (H-4)); 5,28 (bs, 1H, (H-1)); 5,73 (d, 1H, J = 8,1Hz (H-6')); 5,78 (bd, 1H, J = 10,0Hz (H-3)); 6,09 (ddd, 1H, J = 10,0, 2,8, 2,6Hz (H-2)); 7,21 (d, 1H, J = 8,1Hz (C-5')); 8,09 (sl, 1H (NH)). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ -5,1 (Si(CH_3)); -5,0 (Si(CH_3)); 18,7 (Si-C); 26,2 ((CH_3)$_3$); 51,0 (C-4'); 55,2 (C-1''); 63,9 (C-5'); 71,5 (C-6'); 75,4 (C-2''); 79,3 (C-3''); 92,2 (C-1'); 103,4 (C-6); 129,6 (C-3'); 130,5 (C-2'); 141,5 (C-5); 151,7 (C-2); 163,9 (C-4);

CAPÍTULO 2

Funcionalização da posição C-5 de glicoheterociclos contendo 5-halo-uracils através de reações catalisadas por paládio(0).

Resultouno artigo "Palladium-catalyzed Alkynylation (Sonogashira Coupling) at C-5 of Uracil Moiety in Modified Unsaturated Pyranosyl Nucleosides" aceito para publicação em Synthesis, 2007 (**ANEXO 2**)

INTRODUÇÃO

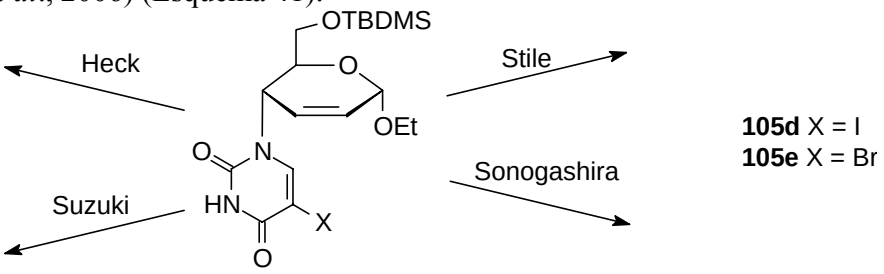
Reações de acoplamento catalisadas por metais são métodos eficientes e eficazes de se promover a introdução de novas ligações Carbono-Carbono entre moléculas. Dentre esses metais, o paládio vem sendo empregado com grandes sucessos nos últimos 20 anos, devido à suas numerosas vantagens quando comparado com outros metais de transição (TSUJI, 1996).

Reações catalíticas promovidas por paládio(0) utilizando-se diferentes fosfinas como ligantes têm sido largamente utilizadas nos últimos anos com sucesso para a funcionalização de bases pirimidínicas em diversos nucleosídeos.

Para tanto, derivados 5-halogenado de uridinas, especialmente 5-iodo e 5-bromo, representam importantes intermediários para a formação dessas ligações C-C, pela troca do átomo do halogênio por diferentes eletrófilos por intermédio das reações de Heck, Stille, Suzuki e Sonogashira (MILSTEIN & STILLE, 1978; HECK, 1985; MIYAURA & SUZUKI, 1995; SONOGASHIRA, 1998; NEGHISHI & ANASTASIA, 2003; SUZUKI, 1999; AGROFOGLIO *et al*., 2003; ZHANG *et al.*, 2004; TSUJI, 2004; SKOROBOGATYI, *et al.*, 2006).

Diversos derivados pirimidínicos 5-substituídos obtidos através dessas metodologias são conhecidos na terapêutica por apresentarem importantes atividades biológicas especialmente: antibióticas (PEYRON, 2005; RAI *et al*., 2005), antitumorais (PRUSOFF & GOZ, 1975; HEIDELBERGER, 1984; YAMAMOTO *et al.*, 1989; KUNDU *et al*., 1995) e antivirais (especialmente anti-HIV (CIUREA, *et al.*, 2004); anti-hepatite B (KUMAR & TYRRELL, 2001); anti-herpes (AWANO *et al*., 1994; KUMAR *et al*., 2001; ZHANG, 2004; SKOROBOGATYI, 2006) e anti-Varicela Zoster (RAHIM *et al*., 1996)).

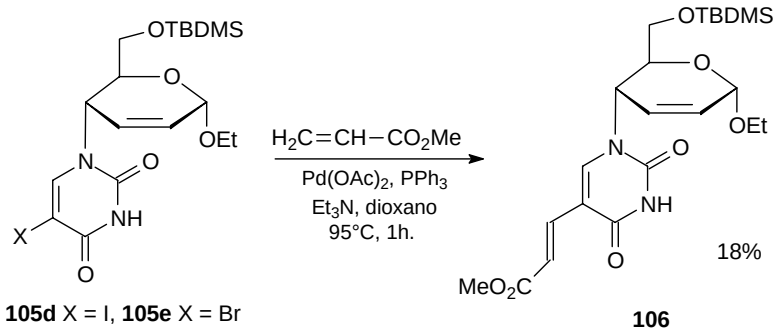
Portanto, visualizamos a possibilidade da aplicação dessas metodologias para a funcionalização da posição 5 dos glicosideos 4'-(5-halogeno-uracil-1-il) (**105d-e**) (DE OLIVEIRA *et al*., 2006) (Esquema 41).



Esquema 41. Esquema geral das reações de funcionalização da posição 5 do núcleo uracil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paládio(0) catalisou o acoplamento entre o glicosideo 4'-iodouracil (**105d**) e acrilato de metila, e Et_3N em dioxano a 95°C, fornecendo o produto acoplado (**106**) em 18% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 42). Realização da mesma reação com derivado bromouracil (**105e**) resultou no mesmo produto (**106**) em rendimento inferior (12%).



105d X = I, **105e** X = Br

106

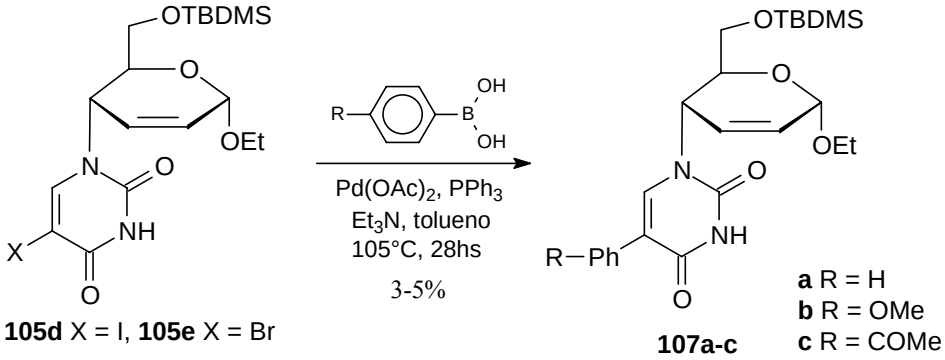
Esquema 42. Reações de Heck com os glicosídeos 4'-(5-halogeno-uracil-1-il) (**105d-e**).

Conforme esperado essa reação mostrou-se estereoespecífica fornecendo exclusivamente o isômero sob forma "*E*" (LIN *et al.*, 1987; WHALE *et al*.,1991; KUNDU *et al*., 1995), devido à constante de acoplamento (*J*) *trans* encontrado pelo espectro de RMN ^1H (**ANEXO 3**) com valor de 15,7 Hz.

Apesar do rendimento ter sido baixo, é de conhecimento prévio que resultados semelhantes são encontrados em acoplamentos de Heck com uracilas halogenadas quando se faz necessário o uso de temperaturas elevadas (WHALE *et al*., 1991).

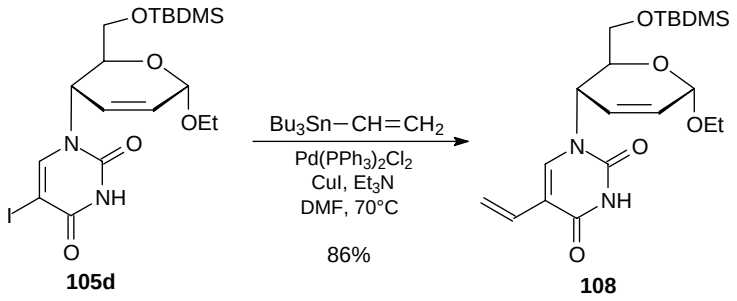
Várias metodologias sintéticas foram empregadas com a tentativa de obtenção dos derivados 5-funcionalizados através da reação de Suzuki, incluindo: Catálise de $Pd(OAc)_2$ ou $Pd_2(dba)_3$ sem o uso de fosfinas em meio básico de K_2CO_3 de Acetona/água (WALLOW & NOVAK, 1994); $Pd(OAc)_2/PPh_3$ em Et_3N e DMF (MANTHEY *et al*., 1990); $Pd(PPh_3)_4$ em DME/EtOH e solução 2M de Na_2CO_3 (SIDDIQUI & SNIECKUS, 1990; ALO *et al*., 1991); Pd/C e PPh_3 em DME/EtOH e solução 2M de Na_2CO_3, (MARCK *et al*., 1994); e sistema em fase heterogênea Tolueno/EtOH/água e solução 2M de Na_2CO_3 utilizando catálise de $Pd(PPh_3)_4$, (SHARP & SNIECKUS, 1985), mas nenhum resultou nos produtos finais desejados.

Procedimento utilizando sistema catalítico de $Pd(OAc)_2/PPh_3$ e Et_3N em tolueno, foi o único procedimento que resultou na formação dos produtos de acoplamento (**107a-c**) entre os ácidos borônicos e o nucleosídeo derivado de iodouracil (**105d**) (Esquema 43). Entretanto verificaram-se pequenas conversões (com grande recuperação do produto de partida) e obtenção de apenas traços (>5% de rendimento) dos produtos finais, que só puderam ser identificados através da análise de seus respectivos espectros de RMN ^1H (**ANEXO 4 e 5**).



Esquema 43. Acoplamentos de Suzuki com os glicosídeo 4'-(5-iodo-uracil-1-il) (**105d-e**).

Paládio(0) também catalisou o acoplamento entre o nucleosídeo derivado de iodouracil (**105d**) e tributil-vinil-estanano, na presença de $Pd(PPh_3)Cl_2$, Et_3N e CuI como co-catalisador em DMF a 70°C, fornecendo o carbohidrato 4-(5-vinil-uracil-1-il) (**108**) em 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 44).

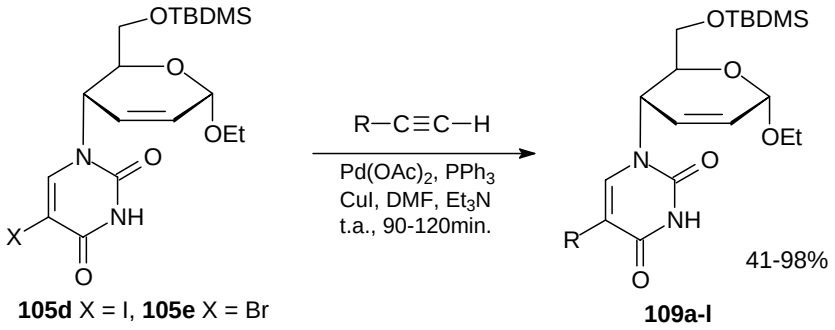


Esquema 44. Acoplamento de Stille com os glicosídeos 4'-(5-iodo-uracil-1-il) (**105d-e**).

Apesar da reação de Stille poder acontecer sem a presença de sais de cobre(I), tais como CuI, CuCl, uma vez adicionados esses sais são conhecidos por promover uma aceleração nos tempos de reação em até mais de 100 vezes. Essa aceleração pode ser explicada através da transformação do vinilestanano na espécie vinilcobre(I) durante a etapa de transmetalação com uma subseqüente aceleração na velocidade do acoplamento do Ar-Pd-X com o intermediário vinilcobre(I) (FARINA *et al*., 1994; HAN *et al*., 1999).

O produto teve sua estrutura confirmada através do espectro de RMN ^{1}H, (**ANEXO 6**) que nos forneceu todas as constantes de acoplamento (J *cis*, *trans* e *geminal*) referentes ao grupo vinílico inserido.

A reação de Sonogashira foi realizada através do acoplamento catalisado por paládio(0) entre o nucleosídeo derivado de iodouracil (**105d**) e alquinos terminais, na presença de $Pd(OAc)_2/PPh_3$, co-catálise de CuI e Et_3N em DMF a temperatura ambiente por 90-120minutos, fornecendo os respectivos adutos de Sonogashira (**109a-l**) em bons rendimentos após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 45) (Tabela 2).



105d X = I, **105e** X = Br

109a-l

Esquema 45. Reações de Sonogashira com os glicosídeos 4'-(5-halogeno-uracil-1-il) (**105d-e**).

A proporção dos catalisadores Pd/Cu (1:2) (HOBBS JR, 1989), a escolha de DMF como solvente (HOBBS JR, 1989; CRISP & FLYNN, 1993; KUMARASINGHE *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004;), a redução no tempo das reações (KUMARASINGHE *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004) e a utilização de temperaturas brandas (temperatura ambiente) (GUENTHER & NAIR, 2004) foram determinadas de modo a se minimizar ao máximo a obtenção de sub-produtos indesejáveis comuns a essa reação tais como dímeros do alquino (SONOGASHIRA *et al.*, 1975; CRISP & ROBERTSON, 1992, CRISP & FLYNN, 1993; TSUJI,

2004) e furo[2,3-*d*]pirimidinas (DE CLERCQ *et al*., 1983; ROBINS & BARR, 1983; HANNAH *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004; JANEBA *et al*., 2005).

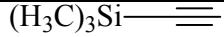
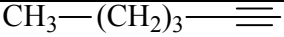
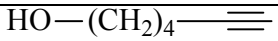
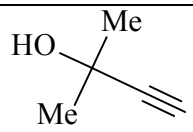
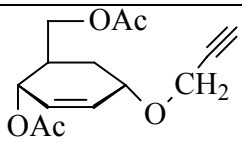
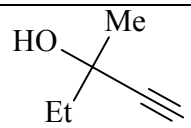
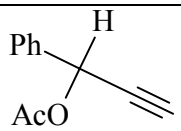
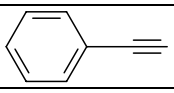
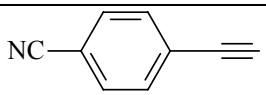
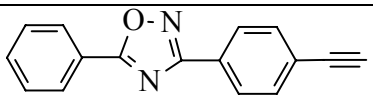
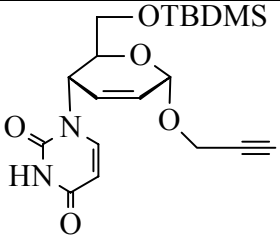
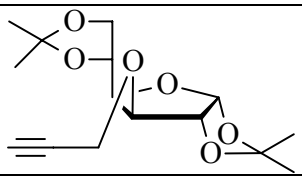
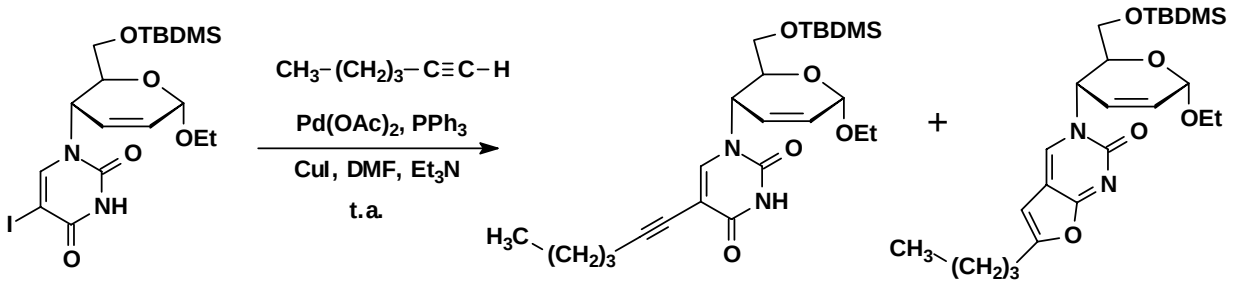
Produtos	Grupos Funcionais (R)	Rendimento
109a		92%
109b		72%
109c		82%
109d		64%
109e		89%
109f		76%
109g		74%
109h		98%
109i		97%
109j		92%
109k		51%
109l		41%

Tabela 2. Grupos funcionais e rendimentos do acoplamento de Sonogashira.

A proporção dos catalisadores Pd/Cu (1:2) (HOBBS JR, 1989), a escolha de DMF como solvente (HOBBS JR, 1989; CRISP & FLYNN, 1993; KUMARASINGHE *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004;), a redução no tempo das reações (KUMARASINGHE *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004) e a utilização de temperaturas brandas (temperatura ambiente) (GUENTHER & NAIR, 2004) foram determinadas de modo a se minimizar ao máximo a obtenção de sub-produtos indesejáveis comuns a essa reação tais como dímeros do alquino (SONOGASHIRA *et al.*, 1975; CRISP & ROBERTSON, 1992, CRISP & FLYNN, 1993; TSUJI, 2004) e furo[2,3-*d*]pirimidinas (DE CLERCQ *et al*., 1983; ROBINS & BARR, 1983; HANNAH *et al*., 2000; GUENTHER & NAIR, 2004; JANEBA *et al*., 2005).

Entretanto mesmo todas essas precauções não se mostraram eficientes em 100% das reações realizadas, como pode ser evidenciado nos dois casos que se seguem:

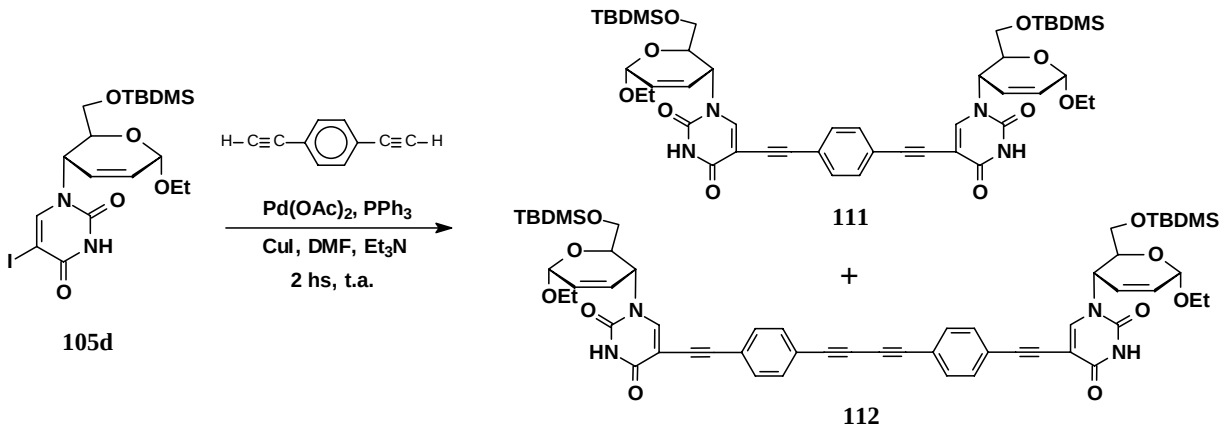
Reação de acoplamento entre o glicosídeo derivado de iodouracil (**105d**) e 1-hexino, resultou no produto majoritário esperado (**109b**) em 72% de rendimento e também na respectiva furo[2,3-*d*]pirimidina em 5% de rendimento (**110**) (Esquema 46). Repetindo o mesmo procedimento, dessa vez promovendo aumento do tempo de reação para 3 dias, obtivemos 62% de (**109b**) e 29% de (**110**) podendo dessa forma realizar toda a completa caracterização desse último, que apresenta como sinal característico no espectro de RMN ^{13}C um sinal de deslocamento químico (δ) referente ao grupo O-C=N em 162 ppm (**ANEXO 7**).



105d **109b** **110**

Esquema 46. Obtenção do composto **109b** e a furo[2,3-*d*]pirimidina (**110**).

Durante a reação de acoplamento entre o nucleosídeo derivado de iodouracil (**105d**) e 1,4-dietinilbenzeno, obtemos como produto majoritário o esperado (**111**) em 60% de rendimento e também a estrutura dimérica (**112**) em 9% de rendimento (Esquema 47).



Esquema 47. Obtenção do composto **111** e do produto de acoplamento do alquino (**112**)

A estrutura de ambos compostos pôde ser determinada com base nos espectros de RMN ^{1}H e massa de alta resolução. O espectro de RMN ^{1}H dos compostos (**111**) (**ANEXO 8**) e (**112**) (**ANEXO 9**) demonstram a proporção para o valor de integração de 4 hidrogênios aromáticos para 2 hidrogênios NH para o produto (**111**) e 4 hidrogênios aromáticos para 1 hidrogênios NH - dimero para o produto (**112**). E os espectros de massa de alta resolução, forneceram os picos dos íons moleculares de cada uma das estruturas propostas.

CONCLUSÕES

Foi possível a aplicação das reações catalisadas por paládio(0), Heck, Stille, Suzuki e Sonogashira para a realização da funcionalização da posição C-5 dos análogos nucleosídicos 4-(5-halogeno-uracil-1-il) (**105d-e**).

Para a reação de Heck foi possível o desenvolvimento de uma metodologia que gerou exclusivamente um produto sob a forma *E* (**106**) em baixo rendimento, entretanto isso também é verificado em outros acoplamentos do tipo quando se faz uso de temperaturas elevadas. A reação com o derivado 5-Bromo (**105e**) apresentou menor rendimento (12%) do que a mesma reação com derivado o 5-Iodo (**105d**) (18%).

Para a reação de Stille, a metodologia empregada fazendo uso de CuI como co-catalisador mostrou-se bem adequada apresentando bom rendimento (86%) para o composto obtido (**108**),

viabilizando assim a possibilidade de extrapolação desse acoplamento para outros organoestananos.

As condições experimentais testadas não se mostraram adequadas para realização do acoplamento de Suzuki devido provavelmente ao fato que o meio básico empregado, converte as anfóteras pirimidinonas em suas formas enólicas não reativas (HANNAH *et al*., 2000). Mesmo assim foi possível a obtenção de traços (>5%) de 3 novos produtos (**107a-c**) (devido a baixa taxa de conversão), que devido as pequenas quantidades e dificuldades de purificação, só puderam ser caracterizados por RMN ^{1}H. Essa reação poderá ter sucesso promovendo alterações na escolha da base e/ou ligantes visto que pequenas modificações nessas variáveis fornecem resultados muito diferentes.

Para a reação de Sonogashira, o procedimento experimental padronizado forneceu 13 novos produtos (**109a-l)** e (**111**) com rendimentos satisfatórios para todos os compostos da série (41-98%).

Os acoplamentos resultantes nos compostos racêmicos **109f-g** (apresentando carbono quiral), não demonstraram seletividade, resultando também em misturas racêmicas.

As reações realizadas com o derivado 5-Bromo (**105e**) apresentaram em todos os casos, menores rendimentos do que as mesmas reações com derivado o 5-Iodo (**105d**).

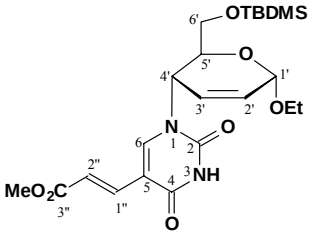
Apesar do procedimento ter se mostrado adequado, ele não impediu a formação de uma furo-pirimidina (**110**) e um produto de acoplamento de alquino (**112**).

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Reação de Heck

A uma solução de 4,5 mg (0,02 mmol) (10mol %) $Pd(OAc)_2$, 15,6 mg (0,06 mmol) (30 mol%) PPh_3, 0,12 mL (0,9 mmol) Et_3N em 1 mL de dioxano à 95°C. Adicionar uma solução 101 mg (0,2 mmol) do nucleosídeo derivado de iodouracil (**105d**), 0,11 mL (1,2 mmol) de acrilato de metila, 0,04 mL (0,3 mmol) Et_3N em 1 mL de dioxano. A mistura foi mantida sob agitação em refluxo por 1 hora, os solventes foram evaporados e o resíduo purificado por cromatografia em coluna.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(acrilato de metila)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(106)***

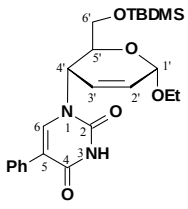


Cristais incolores, $\mathbf{R_f}$ = 0,4 (éter de petróleo/EtOAc 3:2); **P.F**. = 84 - 87°C; $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +100 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** 18%; **RMN ^{1}H:** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,00 (s, 6H, Me_2Si), 0,83 (s, 9H, Me_3C), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 3,58 (dq, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3,64-3,76 (m, 2H, H-6), 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,81-3,92 (m, 2H, H-5, OCH_2CH_3), 5,07 (br s, 1H, H-1), 5,27 (br d, J = 8,1 Hz, 1H, H-4), 5,73 (br d, J = 10,0 Hz, 1H, H-3), 6,11 (ddd, J = 10,0, 2,6, 2,6 Hz, 1H, H-2), 7,00 (d, J = 15,7 Hz, 1H, =CH-), 7.26 (d, J = 15,7 Hz, 1H, =CH-), 7,44 (s, 1H, =CH-N), 8,87 (br s, 1H, NH). **RMN ^{13}C** (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ –5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 15,5 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 26,2 ($(CH_3)_3$); 51,0 (C-4'); 54,0 ($O\underline{C}H_3$); 61,8 (C-6'); 64,3 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 69,4 (C-5'); 97,7 (C-1'); 105,6 (C-1''); 111,0 (C-5); 122,9 (C-6); 123,5 (C-3'); 132,0 (C-2'); 140,0 (C-2''); 145,0 (C-2); 169,6 (C-4); 170,4 (C-3''). **HRMS ESI+ MNa calculado para $C_{22}H_{34}N_2O_7SiNa$ =** 489,2033; **Encontrado =** 489,2030.

Reação de Suzuki

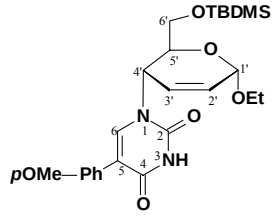
Aquecer a 105°C uma solução de 11,35mg (0,05mmol) (10mol %) $Pd(OAc)_2$, 39mg (0,15mmol) PPh_3, 0,405mL (3,0mmol) Et_3N e 2mL de tolueno, até a solução apresentar coloração vermelho intenso. Baixar a temperatura a 95°C e adicionar uma solução do respectivo ácido borônico (0,6mmol) e 252mg (0,5mmol) do nucleosídeo derivado de iodouracil (**105d**), em 2mL de tolueno. A solução foi aquecida a 105°C durante 28 horas. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(fenil)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(107a)***



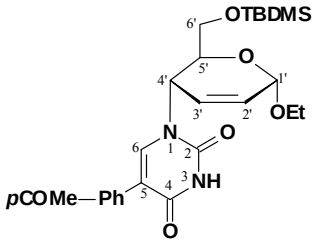
M(g/mol): 441 - $C_{24}H_{33}N_2O_4Si$; $\mathbf{R_f}$ = 0,50 (éter de petróleo / AcOEt (6:4)); **RMN ^{1}H :** mistura do produto de partida e produto acoplado.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(p-metóxi-fenil)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(107b)***



M(g/mol): 472 - $C_{25}H_{36}N_2O_5Si$, $\mathbf{R_f}$ = 0,38 (CH_2Cl_2/AcOEt - 9:1); **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,06 (s, 6H, (C$\underline{H_3}$)$_2$Si); 0,88 (s, 9H, (C$\underline{H_3}$)$_3$C); 1,27 (t, 3H, J = 7,1Hz (C$\underline{H_3}$CH$_2$O)); 2,39 (s, 3H, (O$\underline{Me}$)); 3,60 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz (CH$_3$C$\underline{H_2}$O)); 3,71-3,82 (m, 2H, (H-6)); 3,84-3,96 (m, 2H, (CH$_3$C$\underline{H_2}$O, H-5)); 5.10 (sl, 1H, H-1); 5,29 (dl, 1H, J = 8,85Hz, (H-4)); 5,83 (dd, 1H, J = 10,1, 1,3Hz (H-3)); 6,11 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,6, 2,6Hz (H-2)); 7,22 (d, 2H, J = 8,0Hz (Ar$\underline{H}$)); 7,34 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 7,38 (d, 2H, J = 8,0Hz (Ar$\underline{H}$)); 8,37 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)).

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(p-acetóxi-fenil)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(107c)***

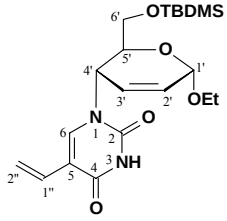


M(g/mol): 484 - $C_{26}H_{36}N_2O_5Si$; $\mathbf{R_f}$ = 0,49 (éter de petróleo / AcOEt (1:1)); **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (s, 3H, (C$\underline{H_3}$)Si); 0,05 (s, 3H, (C$\underline{H_3}$)Si); 0,86 (s, 9H, (C$\underline{H_3}$)$_3$C); 1,24 (t, 3H, J = 7,1Hz (C$\underline{H_3}$CH$_2$O)); 2,62 (s, 3H, (C(O)$\underline{Me}$)); 3,57 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz (CH$_3$C$\underline{H_2}$O)); 3,71-3,81 (m, 2H, (H-6)); 3,82-3,93 (m, 2H, (CH$_3$C$\underline{H_2}$O, H-5)); 5,08 (sl, 1H, H-1); 5,28 (bd, 1H, (H-4)); 5,83 (dd, 1H, J = 10,1, 1,1Hz (H-3)); 6,11 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,4, 2,4Hz (H-2)); 7,40 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 7,50 (t, 1H, J = 7,7Hz (Ar$\underline{H}$)); 7,67 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,7, 1,1Hz (Ar$\underline{H}$)); 7,94 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,1Hz (Ar$\underline{H}$)); 8,04 (t, 1H, J = 1,6Hz (Ar$\underline{H}$)); 8,18 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)).

Reação de Stille

A uma solução de 7,15mg (0,01mmol) (5mol %) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 101mg (0,2mmol) do glicosídeo derivado de iodouracil (**105d**), 3,81mg (10mol %) CuI e 3mL de DMF. Adicionar 0,032mL (0,24mmol) de Et_3N e 0,12mL (0,4mmol) de tributil-vinil-estanano. Aquecer a mistura a 70°C e deixar sob agitação durante 5 horas. Filtrar sobre Celite e lavar o resíduo com AcOEt. Os solventes foram evaporados a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(vinil)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(108)***



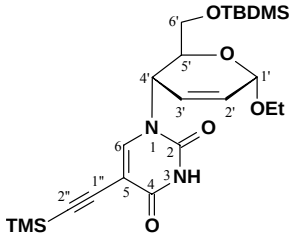
Cristais incolores, $\mathbf{R_f}$ = 0,65 (CH_2Cl_2/AcOEt (7:3)); **P.F. =** 54,5 – 56,5°C; $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +63,3 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento –** 86%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,00 (s, 6H, (($C\underline{H}_3)_2Si$)); 0,83 (s, 9H, (($C\underline{H}_3)_3C$)); 1,24 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 3,57 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,67 (dd, 1H, J = 11,3, 5,6Hz (H-6)); 3,70 (dd, 1H, J = 11,3, 4,3Hz (H-6)); 3,81-3,92 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,06 (bs, 1H, (H-1)); 5,21 (dl, 1H, (H-4)); 5,24 (dd, 1H, J = 11,4, 1,3Hz ($C=CH_2$, H_{cis})); 5,74 (dd, 1H, J = 10,1, 1,3Hz (H-3)); 5,99 (dd, 1H, J = 17,5, 1,3Hz ($C=CH_2$, H_{trans})); 6,06 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,6, 2,6Hz (H-2)); 6,34 (dd, 1H, J = 17,5, 11,4Hz (=CH—)); 7,21 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,76 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 26,2 (($CH_3)_3$); 51,3 (C-4'); 64,1 (C-6'); 64,6 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,3 (C-5'); 93,9 (C-1'); 113,6 (C-1''); 116,9 (C-5); 127,8 (C-6); 129,0 (C-3'); 131,3 (C-2'); 138,2 (C-2''); 150,9 (C-2); 162,3 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para $C_{20}H_{32}N_2O_5SiNa$** = 431,1978; **Encontrado** = 431,1980.

Reação de Sonogashira

A uma solução de 4,5 mg (0,02 mmol) (10 mol%) $Pd(OAc)_2$, 15,6 mg (0,06 mmol) (30 mol%) PPh_3 em 2 mL de DMF foi adicionada uma solução contendo 101 mg (0,2 mmol), do nucleosídeo

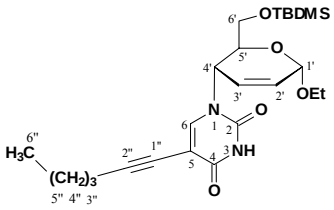
derivado de iodouracil (**105d**) 7,6 mg (0,04 mmol) CuI, e 0,81 mL (6,0 mmol) Et_3N em 1 mL de DMF e em seguida uma terceira solução de 0,6 mmol do alquino terminal em 2 mL de DMF. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 90-120 minutos, os solventes foram evaporados e o resíduo purificado por cromatografia em coluna. Os compostos **109a-d,f-i** são obtidos comercialmente e os compostos **109e** (LINDSELL *et al*., 1994), **109j** (a ser publicado), **109k** (DE OLIVEIRA *et al*., 2006), **109l** (ROCHET *et al*., 1993; ROCHET *et al*., 1994) obtido sinteticamente.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(trimetilsililetinil)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo **(*109a*)**



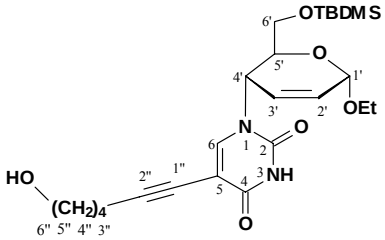
Cristais amarelo-claro; $\mathbf{R_f}$ = 0.72 (CH_2Cl_2/AcOEt (8:2)); **P.F.** = 68 - 71°C; $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +106.5 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 92%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (s, 3H, (($C\underline{H}_3$)Si)); 0,04 (s, 3H, (($C\underline{H}_3$)Si)); 0,24 (s, 9H, (Si($C\underline{H}_3$)$_3$)); 0,87 (s, 9H, (C($C\underline{H}_3$)$_3$)); 1,28 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 3,62 (dq, 1H, J = 9,6, 7,1Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,66 (dd, 1H, J = 11,1, 5,2Hz (H-6)); 3,71 (dd, 1H, J = 11,1, 4,7Hz (H-6)); 3,84-3,95 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,08 (bs, 1H, (H-1)); 5,22 (dl, 1H, J = 8,7Hz (H-4)); 5,76 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,10 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,4, 2,4Hz (H-2)); 7,50 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,09 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,3 (Si(CH_3)$_2$); -5,2 (Si(CH_3)); 15,4 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,5 (Si-C); 26,0 ((CH_3)$_3$); 51,3 (C-4'); 63,8 (C-6'); 64,5 (O$\underline{C}H_2CH_3$); 71,0 (C-5'); 93,7 (C-1'); 94,9 (C-1''); 100,2 (C-2''); 101,0 (C-5); 128,6 (C-3'); 131,0 (C-2'); 144,7 (C-6); 150,3 (C-2); 161,4 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{23}H_{38}N_2O_5SiNa$ = 501,2217; **encontrado** = 501,2218.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[5-hex-1-in-1-il-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo **(*109b*)**



Cristais amarelos; **R_f** = 0,77 (CH_2Cl_2/AcOEt (7:3)); **P.F.** = 43-46°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +87.7 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 72%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (s, 6H, ($C\underline{H}_3)_2Si$); 0,83 (s, 9H, ($C\underline{H}_3)_3C$); 0,93 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3$)); 1,27 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 1,41 (sext, 2H, J = 6,8Hz ($C\underline{H}_2$)); 1,54 (quint, 2H, J = 6,8Hz ($C\underline{H}_2$)); 2,40 (t, 2H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_2$)); 3,60 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,68-3,72 (m, 2H, (H-6)); 3,84-3,94 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,07 (sl, 1H, H-1); 5,20 (dl, 1H, J = 8,5Hz, (H-4)); 5,76 (dl, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,09 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,6, 2,6Hz (H-2)); 7,37 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 9,22 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)). **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 14,0 (C-6''); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 19,7 (C-5''); 22,4 (C-4''); 26,2 ($(CH_3)_3$); 30,9 (C-3''); 51,5 (C-4'); 64,1 (C-6'); 64,6 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,1 (C-5'); 77,6 (C-5); 93,9 (C-1'); 96,1 (C-1''); 101,8 (C-2''); 128,9 (C-3'); 131,3 (C-2'); 143,2 (C-6); 150,6 (C-2); 162,1 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{24}H_{38}N_2O_5SiNa$ = 485,2448; **encontrado** = 485,2446.

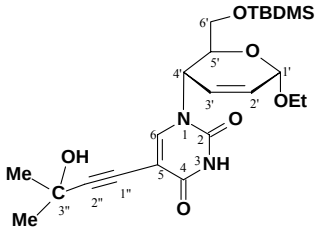
Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[5-(6-hidróxihex-1-in-1-il)-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109c)***



Cristais transparentes; **R_f** = 0,28 (CH_2Cl_2/AcOEt (1:1)); **P.F.** = 50 - 52°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +74,4 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 82%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (s, 3H, ($C\underline{H}_3$)Si); 0,05 (s, 3H, ($C\underline{H}_3$)Si); 0,88 (s, 9H, ($C\underline{H}_3)_3C$); 1,28 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 1,69-1,75 (m, 5H, ($C\underline{H}_2$, $C\underline{H}_2$, O$\underline{H}$)); 2,46 (t, 2H, J = 6,5Hz (C≡C-$C\underline{H}_2$)); 3,60 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,66-3,74 (m, 4H, (H-6, $C\underline{H}_2OH$)); 3,85-3,96 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,09 (bs, 1H, (H-1)); 5,23 (bd, 1H, J = 8,1Hz, (H-4)); 5,76 (dl, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,10 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,6, 2,6Hz (H-2)); 7,42 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,85 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)). **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 19,7 (C-3''); 25,0 (C-4''); 26,2 ($(CH_3)_3$); 32,2 (C-5''); 51,5 (C-4'); 62,5 (C-5''); 64,1 (C-6'); 64,7 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,2 (C-5'); 71,6 (C-5); 93,9 (C-1'); 96,0 (C-1''); 101,7 (C-2''); 128,9 (C-3'); 131,3 (C-2'); 143,3 (C-6); 150,6 (C-2);

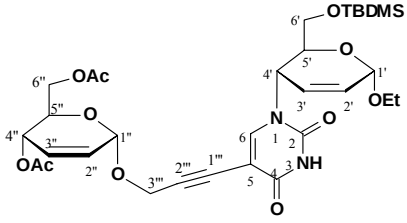
162,4 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{24}H_{38}N_2O_6SiNa$ = 501,2397; **encontrado** = 501,2397.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[5-(3-hidróxi-3-metilbut-1-in-1-il)-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109d)***



Cristais amarelo-claro; **R_f =** 0,38 (CH_2Cl_2/AcOEt (1:1)); **P.F.** = 66 - 68°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +83.2 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 64%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,05 (s, 3H, (($C\underline{H}_3$)Si)); 0,06 (s, 3H, ($C\underline{H}_3$)Si); 0,88 (s, 9H, (($C\underline{H}_3)_3$C)); 1,29 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 2,88 (sl, 1H, (OH)); 3,62 (dq, 1H, J = 9,6, 7,1Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,70 (dd, 1H, J = 11,1, 4,1Hz (H-6)) 3,75 (dd, 1H, J = 11,1, 4,1Hz (H-6)); 3,86-3,96 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,10 (bs, 1H, (H-1)); 5,23 (bd, 1H J = 5,4Hz (H-4)); 5,77 (dl, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,12 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,4, 2,2Hz (H-2)); 7,46 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,76 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 26,2 ($(CH_3)_3$); 31,5 (CH_3); 31,6 (CH_3); 51,2 (C-4'); 64,0 (C-6'); 64,7 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 65,6 (C-3''); 71,4 (C-5'); 72,9 (C-5); 93,9 (C-1'); 99,8 (C-1''); 100,8 (C-2''); 128,8 (C-3'); 131,4 (C-2'); 143,8 (C-6); 150,5 (C-2); 162,1 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{23}H_{36}N_2O_6Si$ Na = 487,2240; **encontrado** = 487,2240.

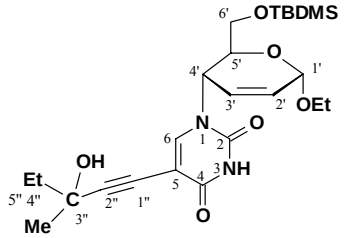
Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[5-{3-[(4,6-di-O-acetil-2,3-didesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosil)oxi]prop-1-in-1-il}-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109e)***



Cristais amarelo-claro, **R_f =** 0,45 (CH_2Cl_2/AcOEt (7:3)); **P.F.**= 52 - 55°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +146.9 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 89%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (s, 6H, (($C\underline{H}_3)_2$Si)); 0,86 (s, 9H, (($C\underline{H}_3)_3$C)); 1,27 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 2,08 (s, 3H, ($C(O)CH_3$)); 2,11 (s, 3H,

($C(O)CH_3$)); 3,60 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,69-3,71 (m, 2H, (H-6)); 3,83-3,93 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 4,08-4,14 (m, 1H, (H-5')); 4,19 (dd, 1H, J = 12,0, 2,6Hz (H-6')); 4,25 (dd, 1H, J = 12,0, 5,1Hz (H-6')); 4,48 (d, 1H, J = 15,8Hz, ($C\underline{H}_2C{\equiv}C$)); 4,55 (d, 1H, J = 15,8Hz, ($C\underline{H}_2C{\equiv}C$)); 5,07 (sl, 1H, (H-1)); 5,24 (dl, 1H, (H-4)); 5,26 (sl, 1H, (H-1')); 5,34 (ddd, 1H, J = 9,6, 1,5, 1,5Hz (H-4')); 5,74 (dl, 1H, J = 10,2Hz (H-3)); 5,84-5,88 (ddd, 1H, J = 10,2, 2,4, 1,6, Hz (H-3')); 5,93 (bd, 1H, J = 10,2Hz (H-2)); 6,11 (ddd, 1H, J = 10,2, 2,6, 2,6Hz (H-2')); 7,51 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,07 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 21,2 (CH_3); 21,3 (CH_3); 26,2 ($(CH_3)_3$); 51,9 (C-4'); 56,2 (C-3'''); 63,2 (C-6''); 64,2 (C-6'); 64,7 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 65,6 (C-4''); 67,6 (C-5''); 71,2 (C-5'); 77,5 (C-1'''); 89,9 (C-2'''), 93,2 (C-1''), 93,9 (C-1'); 127,7 (C-3''); 128,5 (C-3'); 130,1 (C-2''); 131,6 (C-2'); 144,9 (C-6); 150,4 (C-2); 161,5 (C-4); 170,6 (OC(O)); 171,1 (OC(O)); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{31}H_{44}N_2O_{11}SiNa$ = 671,7706; **encontrado** = 671,7711.

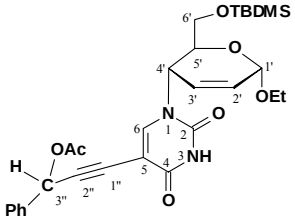
Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[5-(R,S)-3- hidróxi-3-metilpent-1-in-1-il)-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109f)***



Cristais incolores; **R_f =** 0,47 (CH_2Cl_2/AcOEt (1:1)); **P.F.** = 56 - 60.5°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +84.4 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 76%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ -0,01 (s, 6H, ($(C\underline{H}_3)_2Si$)); 0,82 (s, 9H, ($(C\underline{H}_3)_3C$)); 1,03 (t, 3H, J = 7,4Hz ($C\underline{H}_3CH_2C$)); 1,23 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 1,50 (s, 3H, (CH_3)); 1,72 (q, 1H, J = 7,4Hz ($CH_3C\underline{H}_2C$)); 1,73 (q, 1H, J = 7,4Hz ($CH_3C\underline{H}_2C$)); 2,58 (sl, 1H, (OH)); 3,56 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,65 (dd, 1H, J = 11,3, 5,5Hz (H-6)); 3,69 (dd, 1H, J = 11,3, 4,3Hz (H-6)); 3,80-3,91 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,04 (bs, 1H, (H-1)); 5,18 (dl, 1H, J = 7,3Hz (H-4)); 5,71 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,06 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,4, 2,4Hz (H-2)); 7,40 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,60 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 9,4 (CH_3); 15,5 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 26,2 ($(CH_3)_3$); 29,36 (C-5''); 29,3 (C-5''); 36,7 (C-4''); 36,8 (C-4''); 51,5 (C-4'); 64,0 (C-6'); 64,6 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 69,2 (C-5'); 71,3 (C-5); 93,9 (C-1'); 98,7 (C-1''); 100,9 (C-2''); 128,7 (C-3'); 131,3 (C-2'); 143,5 (C-6);

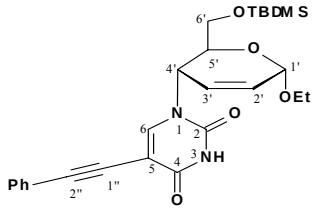
150,6 (C-2); 162,0 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{24}H_{38}N_2O_6SiNa$ = 501,2397; **encontrado** = 501,2395.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[5-(R,S)-3-acetóxi-3-fenilprop-1-in-1-il)-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109g)***



Cristais marrons, $\mathbf{R_f}$ = 0,46 (CH_2Cl_2/AcOEt (8:2)); **P.F.** = 62 - 65°C; $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +86.0 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 74%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (s, 12H, (($C\underline{H}_3)_2Si$)); 0,86 (s, 18H, (($C\underline{H}_3)_3C$)); 1,28 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 2,12 (s, 3H, ($C(O)C\underline{H}_3$)); 3,54-3,64 (m, 2H ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,65-3,76 (m, 4H, (H-6)); 3,83-3,94 (m, 4H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,07 (bs, 2H, (H-1)); 5,21 (sl, 2H (H-4)); 5,75 (dl, 1H, J = 10,0Hz (H-3)); 6,10 (ddd, 2H, J = 10,0, 2,6, 2,6Hz (H-2)); 6,66 (s, 2H (C≡C-C$\underline{H}$)); 7,35-7,43 (m, 3H (Ar$\underline{H}$)); 7,57-7,60 (dd, 2H, J = 7,9, 2,1Hz (Ar$\underline{H}$)); 7,51 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,15 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 21,5 (CH_3); 26,2 ($(CH_3)_3$); 51,7 (C-4'); 64,1 (C-6'); 64,7 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 66,3 (C-3''); 71,2 (C-5'); 78,2 (C-5); 91,0 (C-1''); 93,9 (C-1'); 100,1 (C-2''); 128,3 (CAr); 128,6 (CAr); 128,8 (C-3'); 129,1 (CAr); 129,4 (CAr); 131,5 (C-2'); 136,9 (CAr); 144,9 (C-6); 150,6 (C-2); 161,7 (C-4); 170,2 (OC(O)); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{29}H_{38}N_2O_7SiNa$ = 577.2346; **encontrado** = 577.2348.

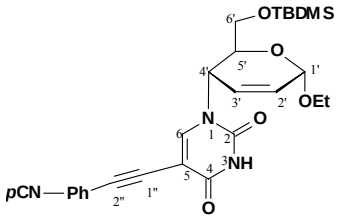
Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(4-feniletinil)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109h)***



Cristais amarelos; $\mathbf{R_f}$ = 0,4 (CH_2Cl_2/EtOAc 19:2); **P.F.** = 68 ; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 98%; **RMN ^{1}H**: (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (s, 3H, Me_2Si), 0,05 (s, 3H, Me_2Si), 0,87 (s, 9H, Me_3C), 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 3.61 (dq, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3,70 (dd, 1H, *J* = 11,3, 5,5 Hz, H-6), 3,75 (dd, 1H, *J* = 11,3, 4,5 Hz, H-6), 3,81-3,89 (m, 2H, H-5,

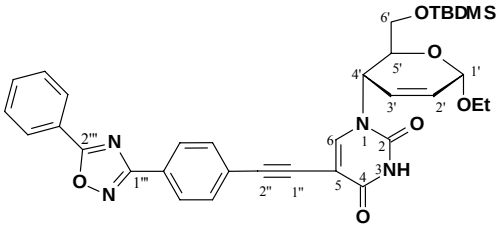
OC*H*$_2$CH$_3$), 5,09 (br s, 1H, H-1), 5,25 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-4), 5,79 (br d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-3), 6,12 (ddd, *J* = 10,1, 2,6, 2,6 Hz, 1H, H-2), 7,32-7,35 (m, 3H, H$_{arom}$), 7,51-7,54 (m, 2H, H$_{arom}$), 7,55 (s, 1H, =CH-N), 8,13 (br s, 1H, NH); **RMN ^{13}C**: (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 (Si(CH$_3$)$_2$); 15,6 (CH$_2$CH$_3$); 18,7 (Si-C); 26,2 ((CH$_3$)$_3$); 51,5 (C-4'); 64,1 (C-6'); 64,7 (OCH$_2$CH$_3$); 71,2 (C-5'); 80,2 (C-5); 94,0 (C-1'); 94,5 (C-1''); 101,3 (C-2''); 122,9 (CAr); 128,6 (CAr); 128,8 (CAr); 128,9 (C-3'); 131,4 (C-2'); 132,0 (CAr); 143,5 (C-6); 150,6 (C-2); 161,6 (C-4). **Anal. calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_5Si$**: C - 42,52; H - 5,75. **Encontrado**: C - 42,53; H - 5,68.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-(4-cianofeniletinil)-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109i)***



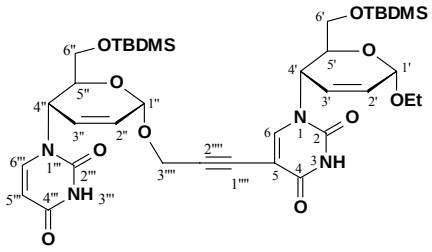
Cristais amarelo-claro; **R$_f$ =** 0,52 (CH_2Cl_2/AcOEt (8:2)); **P.F.** = 137 - 139°C; **[α]$_D^{20}$** +148,9 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 97%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ -0,01 (s, 3H, (CH$_3$)Si); 0,00 (s, 3H, (CH$_3$)Si); 0,82 (s, 9H, (CH$_3$)$_3$C); 1,24 (t, 3H, J = 7,1Hz (CH$_3$CH$_2$O)); 3,57 (dq, 1H, J = 7,1, 9,6Hz (CH$_3$CH$_2$O)); 3,66 (dd, 1H, J = 11,1, 5,6Hz (H-6)); 3,71 (dd, 1H, J = 11,1, 4,5Hz ((H-6)); 3,81-3,91 (m, 2H, (CH$_3$CH$_2$O, H-5)); 5,05 (bs, 1H, H-1); 5,24 (dl, 1H, J = 7,9Hz, (H-4)); 5,74 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,09 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,4, 2,4Hz (H-2)); 7,54-7,60 (m, 5H, (ArH, C=CH-N)); 8,82 (sl, 1H, (NH)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5.1 (Si(CH$_3$)); -5.0 (Si(CH$_3$)); 15.6 (CH$_2$CH$_3$); 18.7 (Si-C); 26.2 ((CH$_3$)$_3$); 52.0 (C-4'); 64.3 (C-6'); 64.8 (OCH$_2$CH$_3$); 71.3 (C-5'); 84.8 (C-5); 92.8 (C-1''); 94.0 (C-1'); 100.4 (C-2''); 112.1 (CAr); 118.8 (CN); 127.8 (CAr); 128.7 (C-3'); 131.6 (C-2'); 132.4 (CAr); 132.5 (CN); 144.8 (C-6); 150,5 (C-2); 161,5 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{20}H_{32}N_2O_5SiNa$ = 431,1978; **encontrado** = 431,1980.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-[2,4-dioxo-5-{[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]etinil}-3,4-diidropirimidin-1-(2H)-il]-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109j)***



Cristais amarelo-claro; **R_f =** 0,45 (CH_2Cl_2 / AcOEt (9:1); **P.F.** = 84 – 86°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +124,2 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 92%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,05 (s, 6H, ($C\underline{H}_3)_2Si$); 0,88 (s, 9H, ($C\underline{H}_3)_3C$); 1,29 (t, 3H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 3,62 (dq, 1H, J = 9,7, 7,1Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,71 (dd, 1H, J = 11,1, 5,3Hz (H-6)); 3,76 (dd, 1H, J = 11,1, 4,7Hz ((H-6)); 3,86-3,96 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,10 (bs, 1H, H-1); 5,28 (dl, 1H, J = 7,9Hz, (H-4)); 5,80 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,14 (ddd, 1H, J = 10,1, 2,4, 2,8Hz (H-2)); 7,53-7,64 (m, 4H, (ArH, (C=C$\underline{H}$-N)); 7,67 (d, 2H, J = 8,5Hz (ArH)); 8,05 (sl, 1H, (N$\underline{H}$)); 8,17 (d, 2H, J = 8,5Hz (ArH)); 8,22 (dd, 2H, J = 8,3Hz (ArH)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,0 ($Si(CH_3)_2$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,8 (Si-C); 26,2 ($(CH_3)_3$); 53,8 (C-4'); 64,3 (C-6'); 64,8 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,3 (C-5'); 82,4 (C-5); 94,0 (C-1''); 94,1 (C-1''); 101,0 (C-2''); 124,6 (CAr); 125,8 (CAr); 127,2 (CAr); 127,8 (CAr); 128,6 (CAr); 128,8 (CAr); 129,5 (C-3'); 132,5 (C-2'); 133,2 (CAr); 145,9 (C-6); 150,5 (C-2); 161,4 (C-4); 168,8 (C-1'''); 176.2 (C-2'''); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{20}H_{32}N_2O_5SiNa$ = 431,1978; **encontrado** = 431,1980.

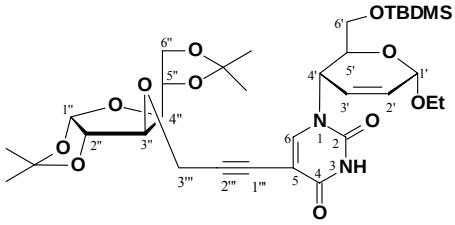
Etil 6-O-(ter-butildimetillsilil)-4-[5-(3-{[6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-4-(2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il)-α-D-eritro-hex-2-enopiranosid-4-il]oxi}prop-1-in-1-il)-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il]-2,3,4-tridesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109k)***



Cristais transparentes; **R_f =** 0,28 (CH_2Cl_2/AcOEt (1:1)); **P.F.** = 103 - 106°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +70,2 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 51%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,00 (s, 6H, (($C\underline{H}_3)_2Si$)); 0,03 (s, 6H, (($C\underline{H}_3)_2Si$)); 0,87 (s, 18H, (($C\underline{H}_3)_3C$)); 1,27 (t, 3H, J = 7,0Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 3,60 (dq, 1H, J = 9,6, 7,0Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,66-3,75 (m, 4H, (H-6, H-6')); 3,83-3,94 (m, 3H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5, H-5')); 4,48 (d, 1H, J = 15,7Hz ($CH_2C{\equiv}C$)); 4,56 (d, 1H, J = 15,7Hz ($CH_2C{\equiv}C$)); 5,08 (bs, 1H, (H-1)); 5,23 (dl, 2H, J = 9,6Hz (H-4, H-4')); 5,31 (bs, 1H, (H-1')); 5,74 (d, 1H, J = 8,1Hz (H-6''')),

5,74 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3')); 5,79 (bd, 1H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,11 (ddd, 2H, J = 10,1, 2,6, 2,4Hz (H-2)); 7,22 (d, 1H, J = 8,1Hz (C-5')); 7,51 (s, 1H, (C=C<u>H</u>-N)); 8,10 (sl, 1H (NH)); 8,18 (sl, 1H, (N<u>H</u>)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,2 ($Si(CH_3)$); -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); -4,9 ($Si(CH_3)$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,6 (Si-C); 18,7 (Si-C); 26,1 ($(CH_3)_3$); 26,2 ($(CH_3)_3$); 50,9 (C-4'); 51,7 (C-4'); 56,0 (C-3''''); 63,9 (C-6'); 64,4 (C-6''); 64,7 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 71,4 (C-5'); 77,8 (C-5''); 89,6 (C-1''''); 92,3 (C-1''); 93,9 (C-1'); 100,2 (C-2''''); 103,4 (C-5'''); 128,6 (C-3''); 129,4 (C-3'); 130,6 (C-2''); 131,6 (C-2'); 141,7 (C-6'''); 144,7 (C-6); 150,8 (C-2); 151,7 (C-2'''); 162,0 (C-4); 164,0 (C-4'''); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{20}H_{32}N_2O_5SiNa$ = 431,1978; **encontrado** = 431,1980

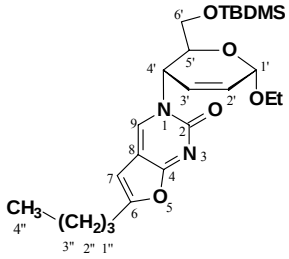
Etil 6-O-(ter-butildimetillsilil)-4-[2,3;5,6-di-O-isopropilideno-α-D-glicofuranos-3-il}prop-1-in-1-il)-2,4-dioxo-3,4-diidropirimidin-1(2H)-il]-2,3,4-tridesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(109l)***



Cristais transparentes; **R_f =** 0,31 (CH_2Cl_2/AcOEt (8:2)); **P.F.** = 69 - 71°C; **$[\alpha]_D^{20}$** +55,7 (*c* 1,0; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 41%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (s, 6H, ($(C\underline{H}_3)_2$Si)); 0,86 (s, 9H, ($(C\underline{H}_3)_3$C)); 1,27 (t, 3H, J = 7,0Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 1,32 (s, 3H, (CH_3)); 1,35 (s, 3H, (CH_3)); 1,42 (s, 3H, (CH_3)); 1,49 (s, 3H, (CH_3)); 3,60 (dq, 1H, J = 9,6, 7,0Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,68 (dd, 1H, J = 11,1, 5,6Hz (H-6_A)); 3,73 (dd, 1H, J = 11,1, 4,5Hz (H-6_B)); 3,83-3,93 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 4,00 (dd, 1H, J = 8,5, 5,3Hz (H-4'')); 4,08–4,15 (m, 3H, (H-6_A'', H-6_B'', H-5'')); 4,26-4,33 (m, 1H, (H-3'')); 4,45 (d, 1H, J = 15,8Hz ($CH_2C{\equiv}C$)); 4,52 (d, 1H, J = 15,8Hz ($CH_2C{\equiv}C$)); 4,70 (d, 1H, J = 3,7Hz (H-2'')); 5,08 (bs, 1H, (H-1)); 5,24 (bd, 1H, J = 8,8Hz (H-4)); 5,74 (dl, 1H, J = 10,0Hz (H-3)); 5,88 (d, 1H, J = 3,7Hz (H-1'')); 6,11 (ddd, 1H, J = 10,0, 2,8, 2,6Hz (H-2)); 7,50 (s, 1H (C=C<u>H</u>-N)); 8,02 (sl, 1H, (N<u>H</u>)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (Si-C); 25,8 (CH_3); 26,2 (CH_3); 26,2 ($(CH_3)_3$); 27,2 (CH_3); 27,3 (CH_3); 51,8 (C-4'); 59,2 (C-3'''); 64,2 (C-6'); 64,7 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 67,6 (C-2''); 71,2 (C-5'); 72,8 (C-3''); 77,4 (C-5); 81,5 (C-4''); 82,2 (C-5''); 83,1 (C-6''); 90,3 (C-1'''); 93,9 (C-1'); 100,3 (C-2'''); 105,6 (C-1''); 109,4 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 112,2 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 128,6 (C-3'); 131,6 (C-2'); 145,0 (C-6);

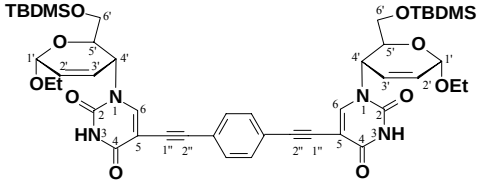
150,5 (C-2); 161.6 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{20}H_{32}N_2O_5SiNa$ = 431,1978; **encontrado** = 431,1980.

Etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-4-[6-butil-2-oxo-1,7a-diidrofuro[2,3-d]pirimidin-3-(2H)-il]-2,3,4-tridesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosideo ***(110)***



Cristais amarelo-claro; $\mathbf{R_f}$ = 0,53 (éter de petróleo/AcOEt (1:1)); **P.F.** = 91,5 - 94°C; $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ -16,0 (*c* 1,3; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 29%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,00 (s, 6H, ($C\underline{H}_3)_2Si$); 0,81 (s, 9H, ($C\underline{H}_3)_3C$); 0,94 (t, 3H, J = 7,3Hz ($C\underline{H}_3$)); 1,27 (t, 3H, J = 7,0Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 1,40 (sext, 2H, J = 7,3Hz ($C\underline{H}_2$)); 1,67 (quint, 2H, J = 7,5Hz ($C\underline{H}_2$)); 2,64 (t, 2H, J = 7,3Hz ($C\underline{H}_2$)); 3,60 (dq, 1H, J = 9,6, 7,0Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,73 (dd, 1H, J = 11,5, 7,3Hz (H-6)); 3,76 (dd, 1H, J = 11,5, 6,3Hz (H-6)); 3,88-3,98 (m, 2H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,13 (sl, 1H, H-1); 5,61 (dl, 1H, J = 8,2Hz, (H-4)); 5,77 (dd, 1H, J = 9,9, 1,5Hz (H-3)); 6,06 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-C=C)); 6,12 (ddd, 1H, J = 9,9, 2,6, 2,6Hz (H-2)); 7,80 (s, 1H, (C=C$\underline{H}$-N)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 ($Si(CH_3)$); -5,0 ($Si(CH_3)$); 14,1 (C-4''); 15,6 ($CH_2\underline{C}H_3$); 18,6 (Si-C); 22,5 (C-3''); 26,2 ($(CH_3)_3$); 28,4 (C-2''); 29,2 (C-1''); 52,7 (C-4'); 63,9 (C-6'); 64,5 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 73,7 (C-5'); 93,8 (C-1'); 98,8 (C-7); 108,9 (C-8); 129,6 (C-3'); 131,2 (C-2'); 151,1 (C-6); 156,0 (C-9); 160,9 (C-2); 162,7 (C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{20}H_{32}N_2O_5SiNa$ = 431,1978; **encontrado** = 431,1980.

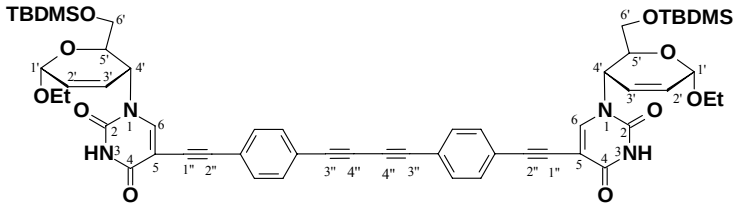
5,5'-[1,4-Fenilenobis(etino-2,1-diil)]bis[1-{4-[etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosid-4-il]}pirimidina-2,4(1H,3H)-dione] ***(111)***



Cristais amarelo-claro; $\mathbf{R_f}$ = 0,70 (CH_2Cl_2/AcOEt (1:1)); **P.F.** = 116 - 119°C; $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +194.7 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 60%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,00 (s, 12H, ($(C\underline{H}_3)_2Si$)); 0,83 (s, 18H, ($(C\underline{H}_3)_3C$)); 1,24 (t, 6H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 3,56 (dq, 2H, J = 9,4, 7,1Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$));

3,66 (dd, 2H, J = 11,1, 5,4Hz (H-6)) 3,71 (dd, 2H, J = 11,1, 5,0Hz (H-6)); 3,80-3,90 (m, 4H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,05 (bs, 2H, (H-1)); 5,22 (bd, 2H, J = 7,7Hz (H-4)); 5,74 (dl, 2H, J = 9,9Hz (H-3)); 6,08 (ddd, 2H, J = 9,9, 2,4, 2,4Hz (H-2)); 7,45 (s, 4H (ArH)); 7,52 (s, 2H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,21 (sl, 2H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,2 (2x Si(CH_3); -5,1 (2x Si(CH_3); 15,6 (2x $CH_2\underline{C}H_3$); 18,7 (2x Si-C); 26,2 (2x $(CH_3)_3$); 51,5 (2x C-4'); 64,5 (2x O$\underline{C}H_2CH_3$); 71,2 (2x C-5'); 93,3 (2x C-1'); 94,6 (2x C-1''); 100,6 (2x C-2''); 123,5 (CAr); 129,0 (CAr); 129,2 (2x C-3'); 131,9 (2x C-2'); 132,4 (CAr); 132,6 (CAr); 145,0 (2x C-6); 151,6 (2x C-2); 162,6 (2x C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{46}H_{62}N_4O_{10}Si_2Na$ = 909,3902; **encontrado** = 909,3901.

5,5'-[Buta-1,3-diino-1,4-diilbis(4,1-fenilenoprop-1-ino-3,1-diil)]bis[1-{4-[etil 6-O-(ter-butildimetilsilil)-2,3,4-tridesóxi-α-D-eritro-hex-2-enopiranosid-4-il]}pirimidina-2,4(1H,3H)-dione] ***(112)***



Cristais amarelo-claro; $\mathbf{R_f}$ = 0,81 (éter de petróleo/AcOEt (4:6)); **P.F.** = 113 - 116°C; $\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$ +202,5 (*c* 1; CH_2Cl_2); **Rendimento** = 9%; **RMN ^{1}H:** (300MHz, $CDCl_3$) δ 0,04 (s, 12H, (($C\underline{H}_3)_2$Si)); 0,86 (s, 18H, (($C\underline{H}_3)_3$C)); 1,28 (t, 6H, J = 7,1Hz ($C\underline{H}_3CH_2O$)); 3,56 (dq, 2H, J = 9,6, 7,1Hz ($CH_3C\underline{H}_2O$)); 3,70 (dd, 2H, J = 11,1, 5,4Hz (H-6)); 3,75 (dd, 2H, J = 11,1, 4,5Hz (H-6)); 3,85-3,95 (m, 4H, ($CH_3C\underline{H}_2O$, H-5)); 5,09 (bs, 2H, (H-1)); 5,22 (bd, 2H, J = 9,9Hz (H-4)); 5,78 (dl, 2H, J = 10,1Hz (H-3)); 6,13 (ddd, 2H, J = 10,1, 2,4, 2,4Hz (H-2)); 7,49 (s, 8H (ArH)); 7,57 (s, 2H, (C=C$\underline{H}$-N)); 8,31 (sl, 2H, (N$\underline{H}$)); **RMN ^{13}C:** (75,5MHz, $CDCl_3$) δ -5,1 (2x Si(CH_3); -5,0 (2x Si(CH_3); 15,6 (2x $CH_2\underline{C}H_3$); 18,8 (2x Si-C); 26,2 (2x $(CH_3)_3$); 51,2 (2x C-4'); 64,3 (2x O$\underline{C}H_2CH_3$); 64,8 (2x C-6'); 71,3 (2x C-5'); 76,2 (2x C-3'', 2x C-4''); 82,5 (2x C-1''); 94,0 (2x C-1'); 101,0 (2x C-2''); 122,2 (CAr); 123,8 (CAr); 128,8 (2x C-3'); 131,9 (2x C-2'); 132,0 (CAr); 132,8 (CAr); 144,3 (2x C-6); 150,4 (2x C-2); 161,4 (2x C-4); **HRMS ESI+ MNa calculado para** $C_{56}H_{66}N_4O_{10}Si_2Na$ = 1033,4215; **encontrado** = 1033.4218.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Foi possível o desenvolvimento de uma metodologia para obtenção de glicosídeos piranosídicos 4-aminados-2,3-insaturados em bons rendimentos (42 - 96%) e alta regio- e estereosseletividade, através da reação de alilação de nucleófilos catalisada por complexos π-alílico de paládio(0) (Tsuji-Trost).

A reação procedeu-se através do acoplamento de diversos aza-heterociclos à posição alílica (C-4) dos carbonatos: Etil 6-*O*-*ter*-butildimetilsili-2,3-didesoxi-4-α-D-*eritro*-hex-2-enopironosideo (**104a**) e Prop-2''-in-il 6-*O*-*ter*-butildimetilsili-2,3-didesoxi-4-α-D-*eritro*-hex-2-enopironosideo (**104b**) fornecendo os glicosídeos 4-aminados-2,3-insaturados (**105a-h**) sob conformação *eritro*.

Essa metodologia pode ser utilizada para preparar outros glicosídeos contendo um carboidrato sob forma piranosídica e nesse caso particularmente os derivados halogenados de uracil (**105d-e**) que são versáteis intermediários para a síntese de novos derivados glicosídeos e/ou nucleosídicos 5-funcionalizados.

Foram verificadas as possibilidades de aplicação das reações catalisadas por paládio(0) (Heck, Stille, Suzuki e Sonogashira) na funcionalização da posição C-5 dos glicosídeos 4'-(5-iodouracil-1-il) (**105d**) e 4'-(5-bromouracil-1-il) (**105e**). Onde foi possível verificar a maior eficiência do derivado iodado em relação ao derivado bromado em todas as experiências testadas (melhores rendimentos e conversões mais rápidas), a determinação de boas condições para as reações de acoplamento de Stille (86% de rendimento) e Sonogashira (41-98% de rendimentos) viabilizando a extrapolação para outros compostos desejados. E com menores sucessos para as reações de Heck (18% de rendimento) (previsível nas condições experimentais utilizadas) e Suzuki (>5%) (devido provavelmente a co-existência de formas tautoméricas não reativas), sendo necessário nessas duas últimas uma melhor padronização nas condições experimentais.

PERSPECTIVAS

PERSPECTIVAS

Analisar os resultado dos testes de atividades biológicas que estão em andamento (enzimáticos) para que a partir desses ensaios preliminares possamos re-sintetizar as moléculas que se mostraram mais promissoras para realizar estudos mais específicos de atividade biológica.

Promover a desproteção do grupo *ter*-butildimetilsilil (TBDMS), com o intuito de liberar uma hidroxila livre, provocando um aumento na hidrofilia dos compostos e também abrindo um sítio reativo possibilitando a ação de fosfoquinases celulares. Dentro desse mesmo contexto, podemos realizar reação de bis hidroxilação da insaturação 2',3' dos glicosídeos o que forneceria mais duas hidroxilas adicionais.

Estender a série de compostos obtidos através das reações de acoplamento já devidamente padronizadas (Stille e Sonogashira), com intuito de viabilizar estudo detalhado de QSAR.

Desenvolver novos procedimentos experimentais para as reações de Heck e Suzuki de modo a viabilizar em bons rendimentos a obtenção de derivados através desses dois acoplamentos.

Desenvolver metodologia para obtenção exclusiva, ou de preferência majoritária de glicosídeos 4-aminados-2,3-insaturados sob conformação *treo*.

Promover a isomerização do composto **105b** de modo a se obter um glicosídeo 2-aminado 3,4-insaturado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEVEDO, O.L.; ANDREWS, R.S.; DUNKEL, M.; COOK, P.D. Synthesis of C-4 substituted pyrimide nucleoside analogs – Preparation of several 4-(2-oxoalkylidene)-2(1H)-pyrimidinone ribonucleosides. **J. Heterocyclic. Chem**., vol. 31, n. 4, pp. 989-995, 1994.

AGROFOGLIO, L.A.; GILLAIZEAU, I.; SAITO, Y. Palladium-assisted routes to nucleosides. **Chem. Rev.,** vol. 103, n. 5, pp. 1875-1916, 2003.

ALAMI, M.; FERRI, F.; LINSTRUMELLE, G. An efficient palladium-catalysed reaction of vinyl and aryl halides or triflates with terminal alkynes. **Tetrahedron Lett.**, vol. 34, n. 40, pp. 6403-6406, 1993.

ALO, B.I.; KANDIL, A.; PATIL, P.A.; SHARP, M.J.; SIDDIQUI, M.A.; SNIECKUS, V. Sequencial directed ortho metalation-boronic acid cross-coupling reactions. A general regiopecific route to oxygenated dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones related to ellagic acid. **J. Org. Chem.**, vol. 56, pp. 3763-3768, 1991.

ANDREI, G.; SIENAERT, R.; MCGUIGAN, C.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J.; SNOECK, R. Susceptibilities of several clinical varicella-zoster virus (VZV) isolates and drug-resistant VZV strains to bicyclic furano pyrimidine nucleosides, **Antimicrob. Agents**, vol. 49, n. 3, pp. 1081–1086, 2005.

AMBLARD, F.; NOLAN, S.P.; GILLAIZEAU, I.; AGROFOGLIO, L.A. A new route to acyclic nucleosides via palladium-mediated allylic alkylation and cross-metathesis. **Tetrahedron Lett.,** vol. 44, n.51, pp. 9177–9180, 2003.

ARAI, I.; LEE, T.D.; HANNA, R.; DAVES JR, G.D. Palladium-catalyzed reactions of glycals with (1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinedion-5-yl)mercuric acetate. Facile regio- and stereospecific C-nucleoside syntheses. **Organometallics**. vol. 1, n. , pp. 142-147, 1982.

ARNAU, N.; CORTES, J.; MORENO-MANAS, M.; PLEIXATS, R.; VILLARROYA, M. Palladium(0)-catalyzed allylation of heterocycles with cyclopentene derivatives. **J. Heterocyclic Chem.** vol. 34, n.1, pp. 233-234, 1997.

AWANO, H.; SHUTO, S.; BABA, M.; KIRA, T.; SHIGETA, S.; MATSUDA, A. Nucleosides and nucleotides. 128. (2's)-2'-deoxy-2'-C-methyl-5-iodouridine (SMIU) as a novel potent anti-herpes virus agent; **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, vol. 4, n. 2, pp. 367-310, 1994.

BABU, R.S.; O'DOHERTY, G.A. A Palladium-catalyzed glycosylation reaction: The de novo synthesis of natural and unnatural glycosides**. J. Am. Chem. Soc**., vol. 125, n. 41, pp. 12406-12407, 2003.

BALZARINI, J.; MCGUIGAN, C. Bicyclic pyrimidine nucleoside analogues (BCNAs) as highly selective and potent inhibitors of varicella-zoster virus replication **J. Antimicrob. Chemoth.,** vol. 50, pp. 5–9, 2002.a

BALZARINI, J.; MCGUIGAN, C. Chemotherapy of varicella-zoster virus by a novel class of highly specific anti-VZV bicyclic pyrimidine nucleosides. **B.B.A. – Mol. Basis Dis.**, vol. 1587, n. 2&3, pp. 287–295, 2002.b

BALZARINI, J.; SIENAERT, R.; LIEKENS, S.; VAN KUILENBURG, A.; CARANGIO, A.; ESNOUF, R.; DE CLERCQ, E.; MCGUIGAN, C. Lack of susceptibility of bicyclic nucleoside analogs, highly potent inhibitors of varicella-zoster virus, to the catabolic action of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase. **Mol. Pharmacol**., vol. 61, pp. 1140–1145, 2002.

BASHKIN, J.K.; GARD, J.K.; MODAK, A.S. Synthesis and characterization of nucleoside peptides: toward chemical ribonucleases**. J. Org. Chem**., vol. 55, n. 17, pp. 5125-5132, 1990.

BERGSTROM, D.E.; BEAL, P.; JENSON, J.; LIN, X. Palladium-mediated synthesis of C-5 pyrimidine nucleoside thioethers from disulfides and mercurinucleosides. **J. Org. Chem**., vol. 56, n. 19, pp. 5598-5602, 1991.

BERGSTRON, D.E.; RUTH, J.L. Synthesis of C-5 substituted pyrimidine nucleosides via organopalladium intermediates. **J. Am. Chem. Soc**., vol. 98, n. 6, pp. 1587-1589, 1976.

BERGSTROM, D.E.; OGAWA, M.K.; C-5 Substituted pyrimidine nucleosides. 2. Synthesis via olefin coupling to organopalladium intermediates derived from uridine and 2'-deoxyuridine, **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 100, n. 26, pp. 8106-8112, 1978.

BLEACKLEY, R.C.; JONES, A.S.; WALKER, R.T. Incorporation of 5-substituted uracil derivatives into nucleic acids - III : Synthesis of 5-substituted uracils derived from 5-acetyluracil. **Tetrahedron,** vol. 32, n. 22, pp. 2795-2797, 1976.

BOLITT, V.; CHAGUIR, B.; SINOU, D. Palladium(0)-based approach to heterocyclic N-glycosyl derivatives. **Tetrahedron Lett.**, vol. 33, n. 18, pp. 2481-2484, 1992.

BRAKTA, M.; LHOSTE, P.; SINOU, D. Palladium(0)-based approach to funcionalized C-glycopyranosides. **J. Org. Chem**., vol. 54, n. 8, pp. 1890-1896, 1989**.**

CASADO, A.L.; ESPINET, P. Mechanism of the Stille reaction. 1. The transmetalation step. Coupling of R^1I and R^2SnBu_3 catalyzed by *trans*-$[PdR^1IL_2]$ (R^1 = $C_6Cl_2F_3$; R^2 = vinyl, 4-methoxyphenyl; L = $AsPh_3$). **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 120, n. 35, pp. 8978-8985, 1998.

CAVRI, W.; CANDIANI, I.; BEDESCHI, A. Palladium-catalyzed arylation of unsymmetrical olefins. Bidentate phosphine ligand controlled regioselectivity. **J. Org. Chem**., vol. 57, n. 13, pp. 3558-3563, 1992.

CHANG, C.-W.T.; HUI, Y.; ELCHERT, B.; WANG, J.; LI, J.; RAI, R. Pyranmycins, a novel class of aminoglycosides with improved acid stability: The SAR of D-pyranoses on ring III of pyranmycin, **Org. Lett.**, vol. 4, n. 26, pp. 4603-4606, 2002.

CHO, Y.-M.; JOHNSON, F. (*E*)-5-(3-Oxopropen-1-yl)-2'-deoxyuridine and (*E*)-5-(3-oxopropen-1-yl)-2',3'-dideoxyuridine; New antiviral agents: Synthesis and biological activity, **Tetrahedron Lett.**, vol. 35, n. 8, pp. 1149-1152, 1994.

CIUREA, A.; FOSSEY, C.; GAVRILIU, D.; DELBEDERI, Z.; SUGEAC, A.; LADUREE, D.; SCHMIDT, S.; LAUMOND, G.; AUBERTIN, A.-M. Synthesis of 5-alkynylated d4t analogues as potential HIV-1 reverse transcriptase inhibitors**. J. Enzym. Inhib. Med. Chem.**, vol. 19, n. 6, pp. 511-519, 2004.

COLLINS, D.J.; JACKSON, W.R.; TIMMS, R.N. Stereospecific 6β-functionalisation of 3-oxo-4-ene steroids via π-allylpalladium complexes. **Tetrahedron Lett.**, vol. 17, n. 6, pp. 495-496, 1976.

CONSIGLIO, G.; WAYMOUTH, R.M. Enantioselective homogeneous catalysis involving transition-metal-allyl intermediates. **Chem. Rev**., vol. 89, n. 1, pp. 257-276, 1989.

CRISP, G.T.; ROBERTSON, T.A. Palladium-catalyzed coupling of a propargylglycine derivative. **Tetrahedron**, vol. 48, n. 15, p. 3239-3250, 1992.

CRISP, G.; FLYNN, B.L. Palladium-catalyzed coupling of terminal alkynes with 5-(trifluoromethanesulfonyloxy)pyrimidine nucleosides. **J. Org. Chem.,** vol. 58, n. 24, pp. 6614-6619, 1993.

CRISP, G.; FLYNN, B.L. Palladium-catalyzed coupling of uridine triflate with organostannanes. **Tetrahedron Lett.**, vol. 31, n. 9, pp.1347-1350, 1990.

CRISP, G.T.; MACOLINO, V. Synthesis of 5-aryluridines and 5-aryl-2'-deoxyuridines. **Synthetic. Commun**., vol. 20, n. 3, pp. 413-422 , 1990.

DE CLERCQ, E.; DESCAMPS, J.; BALZARINI, J.; CIZIEWIEZ, J.; BARR, P.J.; ROBINS, M.J. Nucleic acid related compounds. 40. Synthesis and biological activities of 5-alkynyluracil nucleosides. **J. Med. Chem.**, vol. 26, n. 5, pp. 661-666, 1983.

DE LA FIGUERA, N.; FORNS, P.; FERNANDEZ, J.-C.; FIOL, S.; DOLORS, F.-F.; ALBERICIO, F. Avoiding pyran ring opening during palladium acetate catalyzed *C*-glycosidation of peracetylated glycals; **Tetrahedron Lett.**, vol. 46, n. 42, pp. 7271–7274, 2005.

DE OLIVEIRA R.N.; MENDONÇA JUNIOR, F.J.B.; SINOU, D.; DE MELO, S.J.; SRIVASTAVA, R.M. Palladium(0)-catalyzed allylation of heterocyclic nucleophiles with unsaturated carbohydrates. **Synlett**, n. 18, pp. 3094-3052, 2006.

DE OLIVEIRA, R.N. - **Tese de doutorado – Sintese de glicosídeos 2,3-insaturados, aminoaçúcares e compostos glicoconjugados**, UFPE, Recife – PE, Março, 2006.

DE OLIVEIRA, R.N.; COTTIER, L.; SINOU, D.; SRIVASTAVA, R.M. Stereocontrolled palladium(0)-catalyzed preparation of unsaturated azidosugars: an easy access to 2- and 4-aminoglycosides. **Tetrahedron,** vol. 61, n. 34, pp. 8271-8279, 2005.

DIEDERICH, F.; STANG, P.J. **Metal-catalyzed cross-coupling reactions**, eds. Wiley-VCH, 1998.

DIVEKAR, S.; SAIL, M.; SOUFIAOUI, M.; SINOU, D. Palladium-catalyzed synthesis of allylic thioacetates. A convenient access to allylic thiols. **Tetrahedron,** vol. 55, n. 14, pp. 4369-4376, 1999.

ELCHERT, B.; LI, J.; WANG, J.; HUI, Y.; RAI, R.; PTAK, R.; WARD, P.; TAKEMTO, J.Y.; BENSACI, M.; CHANG, C.-W.T. Application of the synthetic aminosugars for

glycodiversification: Synthesis and antimicrobial studies of pyranmycin. **J. Org. Chem.**, vol. 69, n. 5, pp. 1513-1523, 2004.

FARINA, V.; HAUCK, S.I. Palladium-catalyzed approach to 5-substituted uracil and uridine derivatives. **Synlett**. n. 3, pp. 157-159, 1991.

FARINA, V.; KAPADIA, S.; KRISHNAN, B.; WANG, C.; LIEBESKIND, L.S. On the nature of the "copper effect" in the Stille cross-coupling, **J. Org. Chem.**, vol. 59, n. 20, pp. 5905-5911, 1994.

FARINA, V.; KRISHMAN, B. Large rate accelerations in the stille reaction with tri-2-furylphosphine and triphenylarsine as palladium ligands: mechanistic and synthetic implications. **J. Am. Chem. Soc**., vol. 113, n. 25, p. 9585-9595, 1991.

FIAUD, J.C.; LEGROS, J.Y. Substrate leaving group control of the enantioselectivity in the palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution of 4-alkyl-1-vinylcyclohexyl derivatives. **J. Org. Chem**., vol. 55, n. 16, pp.4840-4846, 1990.

FOUREL, I..; HANTZ, O.; WATANBE, K.A.; JACQUET, C.; CHOMEL, B.; FOX, J.J.; TREPO, C. Inhibitory effects of 2′-fluorinated arabinosyl-pyrimidine nucleoside on woodchuck virus replication in chronically infected woodchucks. **Antimicrob. Agents Ch**.,vol. 34, pp. 473-475, 1990.

FROST, C.G.; HOWARTH, J.; WILLIAMS, J.M. Selectivity in palladium catalysed allylic substitution**, Tetrahedron Asymmetr.**, vol. 3, n. 9, pp.1089-1122, 1992.

GLASER, C. **Ber. ,** vol.2, n. 422, 1869.

GODLESKI, S.A. Nucleophiles with allyl-metal complexes. vol. 4. Capitulo 3.3, in **Comprehensive organic synthesis**, TROST, B.M.; FLEMING, I. Eds. Pergamon Press, pp 585-661, 1991.

GOODCHILD, J.; PORTER, R.A.; RAPER, R.H.; SIM, I.S.; UPTON, R.M.; VINEY, J.; WADSWORTH, H.J. Structural requirements of olefinic 5-substituted deoxyuridines for antiherpes activity, **J. Med. Chem.**, vol. 26, n. 9, pp. 1252-1257, 1983.

GOUX, C.; SIGISMONDI, S.; SINOU, D. Regioselective S- or N-palladium (0) catalysed allylation of five-membered heterocyclic ambident sulphur nucleophiles. **J. Chem. Res. (S)**, n. 11 , pp. 383, 1997.

GOUX, C.; SIGISMONDI, S.; SINOU, D.; PÉREZ, M.; MORENO-MANAS, M.; PLEIXATS, R.; VILLAROYA, M. Palladium(0)-catalysed allylation of uracils and thiouracils. Influence of the solvent on the regioselectivity of the allylation. **Tetrahedron**, vol. 52, n. 28, pp. 9521-9525, 1996.

GUENTHER, S.; NAIR, V. A new approach for the synthesis of novel 5-substituted isodeoxyuridine analogs. **Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids**. vol. 23, n. 1 & 2, pp. 183-193, 2004.

GUPPI, S.R.; ZHOU, M.; O'DOHERTY, G.A. De novo asymmetric synthesis of homoadenosine via a palladium-catalyzed N-glycosylation. **Org. Lett.**, vol. 8, n. 2, pp. 293-296, 2006.

GUPTA, A.; VANKAR, Y.D. Synthesis of C-2 methylene O- and C-glycosides and sugar derived α-methylene-δ-valerolactones from C-2-acetoxymethyl glycals. **Tetrahedron,** vol. 56, n. 43, pp. 8525-8531, 2000.

HALL, R.H. **The modified nucleosides in nucleic acids**, Colombia University Press, New York, N.Y. pp. 23-25, 181-182, 286, 1971.

HAN, X.; STOLTZ, B. M.; COREY, E. J. Cuprous chloride accelerated Stille reactions. A general and effective coupling system for sterically congested substrates and for enantioselective synthesis. **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 121, n. 33, pp. 7600-7605, 1999.

HANNAH, D.R.; SHERER, E.C.; DAVIES, R.V.; TITMAN, R.B.; LAUGHTON, C.A.; STEVENS, M.F.G. Structural studies on bioactive compounds. Part 29: Palladium catalysed arylations and alkynylations of sterically hindered immunomodulatory 2-amino-5-halo-4,6-(disubstituted)pyrimidines. **Bioorg. Med. Chem.**, vol. 8, n. 4, pp. 739-750, 2000.

HANTZ, O.; ALLAUDEN, H.S.; OOKA, T.; DE CLERCQ, E.; TREPO, C.; Inhibition of human and woodchuck hepatitis virus DNA polymerase by the tri-phosphates of acyclovir, 1-(2′-deoxy-2′-fluoro-β-D-arabinosyl)-5-iodocytosine and E-5-(2-bromovinyl)-2′-deoxyuridine., **Antiviral Res**., vol. 4, pp. 187-199, 1984.

HARNDEN, M.R.; JENNINGS, L.J.; PARKING, A. Synthesis of 1-(hydroxyalkoxy)-pyrimidines, a novel series of acyclic nucleoside analogues, **J. Chem. Soc. Perk. T. 1**, n 8, pp. 2175-2183, 1990.

HECK, R.F. Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by group VIII metal derivatives. **J. Am. Chem. Soc**., vol. 90, n. 20, pp. 5518-5526, 1968.

HECK, R.F. **Palladium reagents in organic synthesis**; Academic Press Inc.: Orlando, 1985.

HEIDELBERGER, C. **Pyrimidine antimetabolites in cancer medicines**. HOLLAND, J.F.; FREI, E. Eds. Lea and Febiger: Filadélfia, pp. 801-824, 1984.

HEIDELBERGER, C.; KING, D.H.; **Antiviral agents in pharmacology and therapeutics**. SHUGAR, D.; Ed. Pergamon Press: Oxford, Inglaterra, vol. 6, p. 427-450, 1979.

HOBBS JR., F.W. Palladium-catalyzed synthesis of alkynylamino nucleosides. A universal linker for nucleic acids. **J. Org. Chem**., vol. 54, n. 14, pp. 3420-3422, 1989.

HRONOWSKI, L.J.J.; SZARAK, W.A. Synthesis of new carbocyclic analogues of 3'-azido and 3'-amino-2',3'-dideoxynucleosides, **Chem. Commun.**, pp. 1547-1548, 1990.

HUDSON, R.H.E.;LI, G.; TSE, J. The use of Sonogashira coupling for the synthesis of modified uracil peptide nucleic acid. **Tetrahedron Lett.**, vol. 43, n. 8, pp. 1381–1386, 2002.

ICHIKAWA, E.; YAMAMURA, S.; KATO, K. Synthesis of 2',3'-dideoxy-3'-C-(hydroxymethyl)-4'-thiopentofuranosyl nucleosides as potential antiviral agent, **Bioorg. Med. Chem. Lett.,** vol. 9, n. 8, pp. 1113-1114, 1999.

IMAMURA K-I.; YAMAMOTO, Y. Synthesis and *in vitro* evaluation of sugar-modified carboranyluridines. **Bioorg. Med. Chem. Lett.,** vol 6, n. 15, pp. 1855-1858, 1996.

IVERSON, B.L.; DERVAN, P.B. Nonenzimatic sequence specific cleavage of - single stranded DNA to nucleotide resolution – DNA methyl thioether probes **J. Am. Chem. Soc.,** vol. 109, n. 4, pp. 1241-1243, 1987.

JANEBA, Z.; BALZARINI, J.; ANDREI, G.; SNOECK, R.; DE CLERCQ, E.; ROBINS, M.J. Synthesis and biological evaluation of acyclic 3-[(2-hydroxyethoxy)methyl] analogues of antiviral furo- and pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidine nucleosides. **J. Med. Chem**., vol. 48, n. 14, pp. 4690-4696, 2005.

KELLY, D.R.; PICTON, M.R., Catalytic tin radical mediated tricyclisations. Part 1. Monocyclisation studies, **J. Chem. Soc., Perk. T. 1**, n 10, pp.1559–1569, 2000.

KHAN, S.I.; GRINSTAFF, M.W. A facile and convenient solid-phase procedure for synthesizing nucleoside hydroxamic acids. **Tetrahedron Lett.**, vol. 39, n. 44, pp. 8031-8034, 1998.

KIM, H.; MEN, H.; LEE, C. Stereoselective palladium-catalyzed O-glycosylation using glycals. **J. Am. Chem. Soc.**, vol. 126, n. 5, pp. 1336-1337, 2004.

KINGSBURY, C. L.; MEHRMAN, S. J.; TAKACS, J. M. A Comprehensive review of the applications of transition metal-catalyzed reactions to solid phase synthesis. **Curr. Org. Chem**., vol. 3, n. 5, pp. 497-555, 1999.

KITANO, K.; MACHIDA, H.; MIURA, S. Synthesis of novel 4'-C-methyl-pyrimidine nucleosides and their biological activities, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, vol. 9, n. 6, pp. 827-830, 1999.

KUMADA, M. Nickel and palladium complex catalysed cross coupling reactions of organometallic reagents with organic halides. **Pure Appl. Chem**., vol 52, n 3, pp. 669-679 , 1980.

KUMAR, R.; NATH, M.; TYRRELL, D.L.J. Design and synthesis of novel 5-substituted acyclic pyrimidine nucleosides as potent and selective inhibitors of hepatitis B virus**, J. Med. Chem**., vol. 45*,* n. 10, pp. 2032-2040, 2002.

KUMAR, R.; TYRRELL, D.L.J. Novel 5-vinyl pyrimidine nucleosides with potent anti-hepatitis B virus activity, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, vol. 11, n. 22, pp. 2917-2920, 2001.

KUMAR, R.; WANG, L.; WIEBE, L.I.; KNAUS, E.E. Synthesis and biological investigations of 5-substituted pyrimidine nucleosides coupled to a dihydropyridine/pyridinium salt redox chemical delivery system, **Arch. Pharm.**, vol. 334, pp. 351–356, 2001.

KUMARASINGHE, E.S.; PETERSON, M.A.; ROBINS, M.J. Synthesis of 5,6-bis(alkyn-1-yl)pyrimidines and related nucleosides. **Tetrahedron Lett.**, vol. 41, n. 45, pp. 8741–8745, 2000.

KUNDU, N.G.; MAHANTY, J.S.; SPEARS, C.P.; ANDREI, G.; SNOECK, R.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E. Palladium-catalyzed synthesis of (*E*)-5-(2-acylvinyl)-2'-deoxyuridines and their antiviral and cytotoxic activities, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, vol. 5, n. 15, pp. 1627-1632, 1995.

KUNDU, N.G.; DASGUPTA, S.K. Synthesis of 5-(acylethynyl)uracils and their corresponding 2'-deoxyribonucleosides through palladium-catalysed reactions. **J. Chem. Soc. Perk. T. 1**, n 21, pp. 2657-2663, 1993.

LAGOJA, I.M. **Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds,** Chemistry & Biodiversity**,** vol. 2, pp. 1-50, 2005.

LEGROS, J.Y.; FIAUD, J.C. Electronic control of enantioselectivity in the palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution of *trans* 4-*t*butyl-l-vinylcyclohexyl benzoates, **Tetrahedron**, vol. 50, n. 2, pp. 465-474, 1994.

LEVY, D.E.; TANG, C. **The chemistry of C-glycosides**. Pergamon: Oxford, pp. 155-173, 1995.

LIN, T.-S.; CHEM, M.S.; MCLAREN, C.; GAO, Y.-S.; GHAZZOULI, I.; PRUSOFF, W.H.; Synthesis and antiviral activity of varios 3'-azido, 3'-amino, 2',3'-unsaturated and 2',3'-dideoxy analogues of pyrimidine deoxyribonucleosides against retroviruses, **J. Med. Chem**., vol. 30, n. 2, pp. 440-444, 1987.

LINDSELL, W.E.; PRESTON, P.N.; RETTIE, A.B. Synthesis and characterization of hexacarbonyldicobalt complexes derived from 2-propynyl and 3-butynyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranosides. **Carbohyd. Res.,** vol. 254, pp. 311-316, 1994.

MAAG, H.; RYDZEWSKI, R.M.; MCROBERTS, M.J.; CRAWFORD-RUTH, D.; VERHEYDEN, J.P.H.; PRISBE, E.J. Synthesis and anti-HIV activity of 4'-azido- and 4'-methoxynucleosides. **J. Med. Chem**., vol. 35, n. 8, pp. 1440-1451, 1992.

MANTHEY, M.K.; PYNE, S.G.; TRUSCOOT, R.J.W. Structural elucidation and independent synthesis of the radical-radical coupling products of 3-hydroxyanthranilic acid with tyrosine and phenol. **J. Org. Chem.**, vol. 55, pp. 4581-4585, 1990.

MARCK, G.; VILLIGER, A.; BUCHECKER, R. Aryl coupling with heterogeneous palladium catalysts. **Tetrahedron Lett.**, vol. 35, n. 20, pp. 3277-3280, 1994.

MARCO-CONTELLES, J.; JIMINEZ, C.A. N-azole substituted carbohydrates. Synthesis and transformations of l-(3'-deoxy-1',2':5',6'-di-O-isopropylidene-U-D-glucofuranos-3'-yl)-azole derivatives **Tetrahedron**, vol. 55, n.34, pp. 10511-10526, 1999.

MARCO-CONTELLES, J.; RUIZ-CARO, J. Iridoids from carbohydrates via Pauson-Khand reaction: Synthesis of advanced highly oxygenated cyclopentane-annulated pyranosides from D-glucal derivatives. **J. Org. Chem.,** vol. 64, n. 22, pp. 8302-8310, 1999.

MARCO-CONTELLES, J.; RUIZ-CARO, J. Synthesis and transformations of new annulated pyranosides using the Pauson–Khand reaction. **Carbohyd. Res.**, n. 335, pp.71–90, 2001.

MATTESON, D. S. Boronic esters in stereodirected synthesis. **Tetrahedron,** vol. 45, n. 7, pp. 1859-1885, 1989.

MCGUIGAN C.; YARNOLD, C. J.; JONES, G.; VELASQUEZ, S.; BARUCKI, H.; BRANCALE, A.; ANDREI, G.; SNOECK, R.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J. Potent and seletive inhibition of varicella-zoster virus (VZV) by nucleoside analogues with an unusual bicyclic base **J. Med. Chem**., vol. 42, n. 22, pp. 4479-4484, 1999.

MCGUIGAN, C.; BARUCKI, H.; BLEWETT, S.; CARANGIO, A.; ERICHSEN, J.T.; ANDREI, G.; SNOECK, R.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J. Highly potent and selective inhibition of varicella-zoster virus by bicyclic furopyrimidine nucleosides bearing an aryl side chain. **J. Med. Chem**. vol. 43, n. 26, pp. 4993-4997, 2000.

MIGLIORE, M.D.; MCGUIGAN, C.; SNOECK, R.; ANDREI, G.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E. Phospharamidate prodrugs of the most potent and selective anti-VZV bicyclic pyrimidine nucleosides. **Antivir. Res.**, vol. 65, n. 3, p. 495, 2005.

MILSTEIN, D.; STILLE, J.K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. **J. Am. Chem. Soc**., vol. 100, n. 11, pp. 3636-3638, 1978.

MIYASAKA, T.; TANAKA, H.; BABA, M.; HAYAKAWA, H.; WALKER, R. T.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E. A novel lead for specific anti-HIV-1 agents: 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine. **J. Med. Chem**., vol. 32, n. 12, pp. 2507-2509, 1989.

MIYAURA, N.; ISHIYAMA, T.; SASAKI, H.; ISHIYAMA, M.; SATO, M.; SUZUKI, A. Palladium-catalyzed inter- and intramolecular cross-coupling reactions of B-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane derivatives with 1-halo-1-alkenes or haloarenes. Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes via a hydroboration-coupling sequence. **J. Am. Chem. Soc**., vol. 111, n. 1, pp. 314-321, 1989.

MIYAURA, N.; SATO, M.; SUZUKI, A. Stereo- and regiospecific syntheses to provide conjugated (*E,Z*)- and (*Z,Z*)-alkadienes, and arylated (*Z*)-alkenes in excellent yields via the palladium-catalyzed cross-coupling reactions of (*Z*)-1-alkenylboronates with 1-bromoalkenes and aryl iodides. **Tetrahedron Lett.**, vol. 27, n. 32, pp. 3745-3748, 1986.

MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. **Chem. Rev**., vol. 95, n. 7, pp. 2457-2483, 1995.

MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUGINOME, H.; SUZUKI, A. Novel and convenient method for the stereo- and regiospecific synthesis of conjugated alkadienes and alkenynes via the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 1-alkenylboranes with bromoalkenes and bromoalkynes. **J. Am.Chem. Soc**., vol. 107, n. 4, pp. 972-980, 1985.

MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Lett**., vol. 20, n. 36, pp. 3437-3440, 1979.

MOINEAU, C.; BOLLIT, V.; SINOU, D. Synthesis of α- and β-C-Aryl Δ^2-glicopyranosides from *p-tert*-butylphenyl Δ^2-glycopyranosides via Grignard reagents. **J. Org. Chem.,** vol. 63, n. 3, pp. 582-591, 1998,

MORRISON, J.D. **Asymmetric synthesis**, Eds. Academic Press, New York, vol. 1-5, 1983-1985.

NEGHISHI, E.-I.; ANASTASIA, L. Palladium-catalyzed alkynylation. **Chem. Rev.,** vol. 103, n. 5, pp. 1979-2018, 2003.

NEGISHI, E.-I. Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation. **Accounts Chem. Res**., vol. 15, n.11, pp. 340-348, 1982.

NEGISHI, E.-I.; DE MEIJERE, A. **Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis**. eds. Wiley-Interscience: vol. 2, pp. 1669-2117, 2002.

NOGRADY, M. **Stereoselective synthesis**, Eds. VCH, Weinheim, 1987.

NOYORI, R. **Asymmetric catalysis in organic synthesis**, Eds. Wiley & Sons, New York, 1994.

O'CONNOR, S.; LAM, L.K.T.; JONES, N.D.; CHANEY, M.O. Apramycin, a unique aminocyclitol antibiotic. **J. Org. Chem.**, vol. 41, n. 12, pp. 2087-2092, 1976.

OJIMA, I. **Asymmetric catalysis**, Eds. VHC, New York, 1993.

OHRUI, H.; MITSUYA, H. 4'-*C*-Substituted-2'-deoxynucleosides: A family of antiretroviral agents which are potent against drug-resistant HIV variants, **Curr. Drug Targets**, vol. 1, pp. 1-10, 2001.

OKAMOTO, A.; INASAKI, T.; SAITO, I. Synthesis and ESR studies of nitronyl nitroxide-tethered oligodeoxynucleotides, **Tetrahedron Lett.**, vol. 46, n. 5, pp. 791-795, 2005.

OYANG, C.; WU, H.Y.; FRASERSMITH, E.B.; WALKER, K.A.M. Synthesis of 4′-cyanothymidine and analogs as potent inhibitors of HIV. **Tetrahedron Lett.**, vol. 33, n.1, pp. 37-40, 1992.

PEDROSA, M.T.C.; ALVES, R.B.; PRADO, M.A.F.; DE SOUZA FILHO, J.D.; ALVES, R.J.; D'ACCORSO, N.B. Synthesis of nitrogen heterocycles from methyl- and -D-glucopyranosides**, J. Carbohyd. Chem.**, vol. 22, n. 6, pp. 433–442, 2003.

PETERS, D.; HORNFELDT, A.-B.; GRONOWITZ, S. Synthesis of various 5-substituted uracils **J. Heterocyclic. Chem**., vol. 27, n.7 , pp. 2165-2173 , 1990.

PETRICI, E.; RADI, M.; CORELLI, F.; BOTTA, M. Microwave-enhaced Sonogashira coupling reaction of substituted pyrimidinones and pyrimidine nucleosides. **Tetrahedron Lett.**, vol. 44, n. 51, pp. 9181-9184, 2003.

PEYRON, C.; BENHIDA, R.; BORIES, C.; LOISEAU, P.M. Synthesis and in vitro antileismanial activity of 5-substituted-2'-deoxyuridine derivatives, **Bioorg. Chem.**, vol. 33, n. 6, pp. 439-447, 2005.

PONTIKIS, R.; WOLF, J.; MONNERET, C.; FLORENT, J.-C. A new route to 2'-C-methylene nucleoside analogs. Inhibitors of ribonucleotide reductase. **Tetrahedron Lett.**, vol. 36, n. 20, pp. 3523-3526, 1995.

PRUSOFF, W.H.; GOZ, B. **Antineoplasic and immunosuppressive agent**. Ed. Springer-Verlag, West Berlin, vol. 2, pp. 272, 1975.

RAHIM, S.G.; TRIVEDI, N.; BOGUNOVIC-BATCHELOR, M.V.; HARDY, G.W.; MILLS, G.; SELWAY, J.W.T.; SNOWDEN, W.; LITTLER, E.; COE, P.L.; BASNAK, I.; WHALE, R.F.; WALKER, R.T. Synthesis and anti-herpes vírus activity of 2'-deoxy-4'-thiopyrimidine nucleosides, **J. Med. Chem.**, vol. 39, n. 3, pp. 789-795, 1996.

RAI, D.; JOHAR, M.; MANNING, T.; AGRAWAL, B.; KUNIMOTO, D.Y.; KUMAR, R. Design and studies of novel 5-substituted alkynylpyrimidine nucleosides as potent inhibitors of micobacteria. **J. Med. Chem**., vol. 48, n. 22, pp. 7012-7017, 2005.

REIMER, K.; MATTHES, E.; JANTA-LIPINSKI, M.V.; MEISEL, H. Inhibition of hepatitis B virus DNA polymerase by thymidine phosphate analogues in vitro. **Antiviral. Chem. Chemother.,** vol. 2, pp. 249-253, 1991.

ROCHET, P.; VALETÈ, J.-M.; GORÉ, J. Use of enantiopure alkoxyallenes in the enantioselective preparation of α-(alkoxyalkyl)vinyl ketones. **Synlett**, n. 2, pp. 105-107, 1993;

ROCHET, P.; VALETÈ, J.-M.; GORÉ, J. An efficient synthesis of enantiopure 1-alkoxy-1,2-propadienes from propargyl bromide. **Synthesis** n. 8, pp. 795-799, 1994;

ROBINS, M. J.; BARR, P. J. Nucleic acid related compounds. 31. Smooth and efficient palladium-copper catalyzed coupling of terminal alkynes with 5-iodouracil nucleosides **Tetrahedron Lett.,** vol. 22, n. 5, pp. 421-424, 1981.

ROBINS, M. J.; BARR, P. J. Nucleic acid related compounds. 39. Efficient conversion of 5-iodo to 5-alkynyl and derived 5-substituted uracil bases and nucleosides. **J. Org. Chem**., vol. 48, n. 11, pp. 1854-1862, 1983.

ROBINS, M.J.; MANFREDINI, S. Conversion of vinylsilanes to vinyl halides with xenon difluoride and metal halides. A versatile new route to 5-(2-halovinyl)-pyrimidine nucleosides. **Tetrahedron Lett.**, vol. 31, n. 40, pp. 5633-5636, 1990.

ROBINS, M.J.; VINAYAK, R.S.; WOOD, S.G. Solvent, not palladium oxidation state, is the primary detreminant for successful coupling of terminal alkynes with iodo-nucleosides. **Tetrahedron Lett.**, vol. 31, n. 26, pp. 3731-3734, 1990.

ROH, K.R.; KIM, J.Y.; KIM, Y.H. Palladium catalyzed alkenylation or alkynylation at C-5 of uracil nucleosides using novel phenyliodonium triflate, **Tetrahedron Lett.**, vol. 40, n. 10, pp. 1903-1906, 1999.

RONCHI, S.; PROSPERI, D.; COMPOSTELLA, F.; PANZA, L. Synthesis of novel carborane-hybrids based on a triazine scaffold for boron neutron capture therapy. **Synlett**, vol. 6, pp. 1007-1010, 2004.

RUTH, J.L.; BERGSTRON, D.E. C-5 Substituted pyrimidine nucleosides. 1. Synthesis of C-5 allyl, propyl, and propenyl uracil and cytosine nucleosides via organopalladium intermediates, **J. Org. Chem.**, vol. 43, n. 14, pp. 2870-2876, 1978.

SAWAI, H.; NAKAMURA, A.; SEKIGUCHI, S.; YUMOTO, K.; ENDOH, M.; OZAKI, H. Efficient Snthesis of new 5-substituted uracil nucleosides useful for linker arm incorporation. **Chem. Commun.**, pp. 1997-1998, 1994.

SAWAMURA, M.; ITO, Y. Catalytic asymmetric synthesis by means of secondary interaction between chiral ligands and substrates. **Chem. Rev**., vol. 92, n. 5, pp. 857-871, 1992.

SCHEINER, P.; GEER, A.; BUCKNOV, A.M.; IMBACH, J.L.; SCHIMUZI, R.F. Acyclic analogs of 3'-azido-3'-deoxythymidine as potential antiviral agents. Nucleoside synthesis by Michael addition. **J. Med. Chem.**, vol. 32, n. 1, pp. 73-76, 1999.

SCHINAZI, R.F.; PRUSOFF, W.H. Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines. **J. Org. Chem.,** vol. 50, n. 6, pp. 841-847, 1985.

SCOTT, W.J.; STILLE, J.K. Palladium-catalyzed coupling of vinyl triflates with organostannanes. Synthetic and mechanistic studies**. J. Am. Chem. Soc**., vol. 108, n. 11, pp. 3033-3040, 1986.

SHARP, M.J.; SNIECKUS, V. Synthetic connections to the aromatic directed metalation reaction, unsymmetrical biaryls by palladium-catalyzed cross coupling of direct metalation-derived arylboronic acids with aryl halides. **Tetrahedron Lett.**, vol. 26, n. 49, pp. 5997-6000, 1985.

SHUGAR, D. **Vírus-cell interactions and viral antimetabolites**. SHUGAR, D. Ed. Academic Press, New York, N.Y., pp. 107-193, 1972.

SIDDIQUI, M.A.; SNIECKUS, V. Concise syntheses of the amaryllidaceae alkaloids ungerimine and hippadine via the Suzuki aryl-aryl cross coupling reaction. **Tetrahedron Lett.**, vol. 31, n. 11, pp. 1523-1526, 1990.

SIENAERT, R.; ANDREI, G.; SNOECK, R.; DE CLERCQ, E.; MCGUIGAN, C.; BALZARINI, J. Inactivity of the bicyclic pyrimidine nucleoside analogues (BCNAs) against simian varicella virus (SVV) does not correlate with their substrate activity for SVV-encoded thymidine kinase. **Biochem. Biophys. Res. Commun**. vol. 315, pp. 877–883, 2004.

SIENAERT, R.; NAESENS, L.; BRANCALE, A.; DE CLERCQ, E.; MCGUIGAN, C.; BALZARINI, J. Specific recognition of the bicyclic pyrimidine nucleoside analogs, a new class of highly potent and selective inhibitors of varicella zoster virus (VZV), by the VZV-encoded thymidine kinase. **Mol. Pharmacol**. vol. 61, pp. 249–254, 2002.

SKOROBOGATYI, M.V.; USTINOV, A.V.; STEPANOVA, I.A.; PCHELINTSEVA, A.A; PETRUNINA, A.L.; ANDRONOVA, V.L.; GALEGOV, G.A.; MALAKHOV, A.D.; KORSHUM, V.A. 5-Arylethynyl-2'-deoxyuridines, compounds active against HSV-1. **Org. Biom. Chem.**, vol. 4, n 6. pp. 1091-1096, 2006.

SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chem. Rev**., vol. 90, n. 6, pp. 879-933, 1990.

SONOGASHIRA, K. In **Comprehensive organic synthesis**; TROST, B. M., FLEMING, I., Eds.; Pergamon Press: New York, vol. 3, p. 521, 1991.

SONOGASHIRA, K. **Metal-catalyzed cross-coupling reactions**, Eds.; F. DIEDERICH, F.; STANG,P.J. Wiley-VCH, New York, p. 203, 1998.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A Convenient synthesis of acetylenes: Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes, and bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, vol. 16, n.50, pp. 4467-4470, 1975.

SRINIVASAN, S.; MCGUIGAN, C.; ANDREI, G.; SNOECK, R.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J. Bicyclic nucleoside inhibitors of varicella-zoster virus (VZV): The effect of terminal unsaturation in the side chain. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, vol. 11, n. 3, pp. 391-393, 2001.

SRIVASTAVA, R.M.; DE FREITAS FILHO, J.R.; DA SILVA, M.J.; SOUTO, S.C.M.; CARPENTER, G.B.; FAUSTINO, W.M.; Synthesis, separation and configuration determination of diastereoisomers of (*R*,*S*)-1-methyl-3-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl] propyl 2,3-dideoxy-a-D-erythro-hex-2-enopyranosides. **Tetrahedron**, vol. 60, pp. 10761–10769, 2004.

STAVENUITER, J.; HAMZINK, M.; VAN DER HULST, R.; ZOMER, G.; WESTRA, G.; KRIEK, E. Palladium-catalyzed cross-coupling of phenylboronic acid with heterocyclic aromatic halides. **Heterocycles**, vol. 26, n. 10, pp. 2711-2716, 1987.

SUZUKI, A. Organoborates in new synthetic reactions, **Accounts Chem. Res**., vol. 15, n. 6, pp.178-184, 1982;

SUZUKI, A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998. **J. Organomet. Chem**. vol. 576, n. 1&2, p. 147-168, 1999.

SUZUKI, T.; SUZUKI, S.T.; YAMADA, I.; KOASHI, Y.; YAMANDA, K.; CHIDA, N. Total synthesis of spicamycin. **J. Org. Chem.**, vol. 67, n. 9, pp. 2874-2880, 2002.

TANAKA, H.; BABA, M.; HAYAKAWA, H.; SAKAMAKI, T.; MIYASAKA, T.; UBASAWA, M.; TAKASHIMA, H.; SEKIYA, K.; NITTA, I.; SHIGETA, S.; WALKER, R. T.; BALZARINI, J.; DE CLERCQ, E. A new class of HIV-1 specific 6-substituted acyclouridine derivatives: Synthesis and anti-HIV-1 activity of 5- or 6-substituted analogues of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT). **J. Med. Chem**., vol. 34, n. 1, p. 349-357, 1991.

TAO, P.-Z.; LOFGREN, B.; LAKE-BAKAAR, D.; JOHANSSON, N.G.; DATEMA, R.; OBERG, B. Inhibition of human hepatitis B virus DNA polymerase and duck hepatitis B virus DNA polymerase by tri-phosphates of thymidine analogs and pharmacokinetic properties of the corresponding nucleosides. **J. Med. Virol.,** vol. 26, pp. 353-362, 1988.

TROST, B.M.; SHI, Z. From furan to nucleosides, **J. Am. Chem. Soc.,** vol. 118, n. 12, pp. 3037-3038, 1996.

TROST, B.M.; VAN VRANKEN, D.L. Assymmetric transition metal-catalyzed allylic alkylations. **Chem. Rev.,** vol. 96, n. 1, pp. 395-422, 1996.

TROST, B.M.; VERHOEVEN, T.R. **Organopalladium compounds in organic synthesis and in catalysis**. Vol. 8, Capítulo 57, in Comprehensive Organometallic Chemistry; WILKINSON, G.; STONE, F.G.A.; ABEL, E.W. eds. Pergamon Press, pp. 799-938, 1982.

TROST, B.M.; VERHOEVEN, T.R. Allylic alkylation. Palladium-catalyzed substitutions of allylic carboxylates. Stereo- and regiochemistry**. J. Am. Chem. Soc**., vol. 102, n. 14, pp. 4730-4743, 1980.

TROST, B.M.; VERHOEVEN, T.R. Allylic substitutions with retention of stereochemistry; **J. Org. Chem**., vol. 41, n. 19, pp. 3215-3216, 1976.

TROST, B.M.; VERHOEVEN, T.R. Stereocontrolled approach to steroid side chain via organopalladium chemistry. Partial synthesis of 5-α-cholestanone. **J. Am. Chem. Soc**., vol. 100, n. 11, pp. 3435-3443, 1978.

TROST, B.M.; WEBER, L.; STREGE, P.E.; FULLERTON, T.J.; DIETSCHE, T. Allylic alkylation: nucleophilic attack on π-allylpalladium complexes. **J. Am. Chem. Soc**., vol. 100, n. 11, pp. 3416-3426, 1978.

TSUJI, J. New general synthetic methods involving π-allylpalladium complexes as intermediates and neutral reaction conditions **Tetrahedron**, vol. 42, n. 16, pp. 4361-4401, 1986.

TSUJI, J. **Palladium reagents and catalysts; New perspectives for the 21st century**. Eds.; Jonh Wiley & Sons, 2ª edição, Inglaterra, 2004.

TSUJI, J. **Palladium reagents and catalysts**, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1996.

TSUJI, J.; KATAOKA, H.; KOBAYASHI, Y. Regioselective 1,4-addition of nucleophiles to 1,3-diene monoepoxides catalyzed by palladium complex. **Tetrahedron Lett.**, vol. 22, n. 27, pp.2575-2578, 1981.

TSUJI, J.; SHIMIZU, I.; MINAMI, I.; OHASHI, Y. Facile palladium catalyzed decarboxylative allylation of active methylene compounds under neutral conditions using allylic carbonates. **Tetrahedron Lett.**, vol. 23, n. 46, pp. 4809-4812, 1982.

TSUJI, J.; SHIMIZU, I.; MINAMI, I.; OHASHI, Y.; SUGIURA, T.; TAKAHASHI, K. Allylic carbonates. Efficient allylating agents of carbonucleophiles in palladium-catalyzed reactions under neutral conditions. **J. Org. Chem**., vol. 50, n. 9, pp. 1523-1529, 1985.

WALLOW, T.I.; NOVAK, B.M. Highly efficient and accelerated Suzuki aryl couplings mediated by phosphine-free palladium sources, J**. Org. Chem**., vol. 59, n. 17, pp. 5034-5037, 1994.

WHALE, R.F.; COE, P.L.; WALKER, R.T. The Synthesis of some 5-vinyluracil-nucleosides analogues, **Nucleosides & Nucleotides**, vol. 10, n. 7, pp. 1615-1624, 1991.

WINTERFELD, G.A.; DAS, J.; SCHMIDT, R.R. Convenient synthesis of nucleosides of 2-deoxy-2-nitro-D-galactose and *N*-acetyl-D-galactosamine, **Eur. J. Org. Chem**. vol. 17, pp. 3047 – 3050, 2000.

YAMAGUCHI, M.; SHIMA, T.; YAMAGISHI, T.; HIDA, M. Palladium-catalyzed asymmetric alkylation via π-allyl intermediate: Acetamidomalonate ester as a nucleophile **Tetrahedron Lett.**, vol. 31, n. 35, pp. 5049-5052, 1990.

YAMAMOTO, Y.; SEKO, T.; NAKAMURA, H.; NEMOTO, H.; HOJO, H.; MUKAI, N.; HASHIMOTO, Y. **Chem. Commun**., p. 157, 1992.

YAMAMOTO, Y.; SEKO, T.; NEMOTO, H. New method for the synthesis of boron-10 containing nucleoside derivatives for neutron-capture therapy via palladium-catalyzed reaction, **J. Org. Chem**., vol. 54, n. 20, pp. 4734-4736, 1989.

ZHANG, Y.; DAI, X.; KALLMES, D.F.; PAN, D. Synthesis of a technetium-99m-labeled thymidine analog: a potential HSV1-TK substrate for non-invasive reporter gene expression imaging, **Tetrahedron Lett.**, vol. 45, n. 47, pp. 8673-8676, 2004.

ANEXOS

SYNLETT
Accounts and
Rapid Communications in
Synthetic Organic Chemistry
REPRINT

With compliments of the Author

Thieme

Palladium(0)-Catalyzed Allylation of Heterocyclic Nucleophiles with Unsaturated Carbohydrates

Ronaldo N. de Oliveira,[a,b] Francisco J. B. Mendonça Jr.,[a,c] Denis Sinou,*[a] Sebastiao J. de Melo,[c] Rajendra M. Srivastava[b]

[a] Laboratoire de Synthèse Asymétrique, UMR 5181,ESCPE Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France
Fax +33(4)78898914; E-mail: sinou@univ-lyon1.fr

[b] Departamento de Quimica Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitaria, 50740-540 Recife, PE, Brazil

[c] Departamento de Antibioticos, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitaria, 50670-901 Recife, PE, Brazil

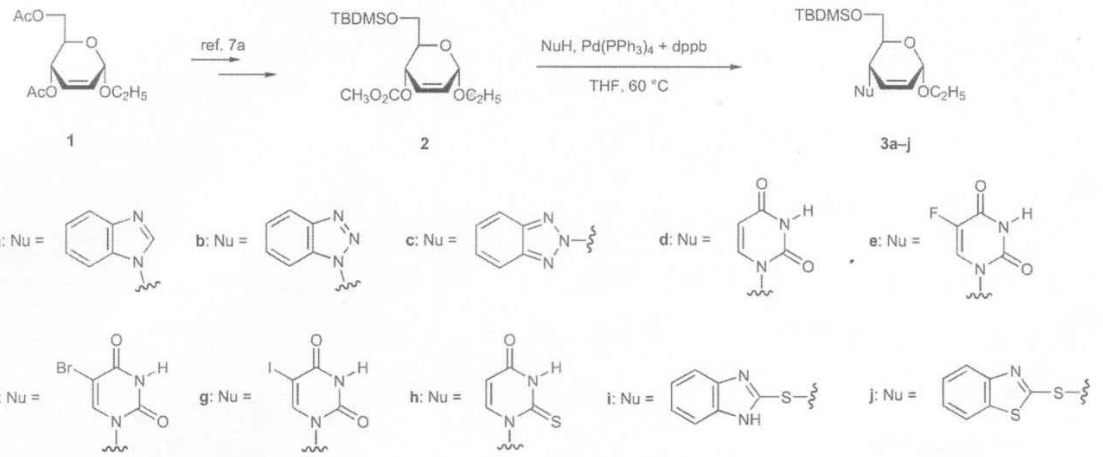
Received 10 April 2006

Abstract: Palladium(0)-catalyzed reaction of heterocyclic ambident nucleophiles with the carbonate of ethyl 6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-dideoxy-4-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside afforded the corresponding 4-aminated 2,3-unsaturated glycosides in quite good yields.

Key words: allylation, carbohydrate, homogeneous catalysis, nucleoside, palladium

The palladium(0)-catalyzed allylation of nucleophiles (the so-called Trost–Tsuji reaction), is now a very useful procedure in organic synthesis;[1] this is probably due to the high selectivity of this process, its broad scope, and straightforward experimental conditions. This methodology has been applied in carbohydrate chemistry with more or less success using carbon,[2] oxygen,[3] and nitrogen[4] nucleophiles. If the direct palladium(0)-catalyzed substitution of allylic acetates or carbonates with a heterocyclic base that could react as an ambident nucleophile is well documented,[1b,5] the application of this methodology in carbohydrate chemistry is less common, although it could be useful for the direct introduction of nucleobases onto a sugar framework.[6] In connection with our studies on the palladium-catalyzed formation of carbon–nitrogen bond at C-4 of glycopyranosides,[7] we describe in this paper the palladium-catalyzed reaction of various heterocyclic amine derivatives with unsaturated glycosidic carbonate leading to the formation of 4-aminated 2,3-unsaturated glycosides (Scheme 1).

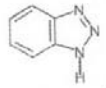
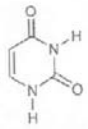
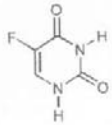
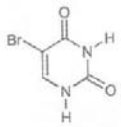
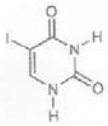
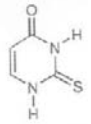
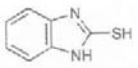
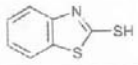
The palladium(0)-catalyzed coupling of benzimidazole (1.5 mol equiv) with unsaturated carbonate **2**[7a] (1 mol equiv) in the presence of $Pd(PPh_3)_4$ and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (or dppb) in THF at 50 °C led to the formation of 4-(benzimidazol-1-yl) 2,3-unsaturated carbohydrate **3a** in 70% yield after column chromatography (Table 1, entry 1).[8] The stereochemistry at C-4 was unambiguously assigned on the basis of the ^1H NMR spectrum analysis. The vicinal coupling constant $J_{4,5} = 9.8$ Hz observed for the hydrogen atom H-4 indicates a *trans* diaxial relationship between H-4 and H-5, proving the *erythro* configuration; this is in agreement with the stereoselectivity of the palladium-catalyzed allylation of amines.



Scheme 1

SYNLETT 2006, No. 18, pp 3049–3052
Advanced online publication: 25.10.2006
DOI: 10.1055/s-2006-951507; Art ID: S06306ST
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Table 1 Palladium-Catalyzed Synthesis of Compounds **3**

Entry	Nucleophile	Products (yield, %)[a]
1		**3a** (88)
2		**3b** (44) + **3c** (18)
3		**3d** (65)
4		**3e** (60)
5		**3f** (90)
6		**3g** (45)
7		**3h** (32)
8		**3i** (48)
9		**3j** (52)

Application of the same procedure to benzotriazole afforded a mixture of two 4-aminated *erythro* products **3b** and **3c**, in 44% and 18% chemical yield, respectively, after column chromatography (Table 1, entry 2); it is to be noted that no isomerization took place between **3b** and **3c** in the presence of a catalytic amount of $Pd(PPh_3)_4$ at 60 °C in THF. Such an ambident behavior of benzotriazole, leading to the formation of two allylated products, was also published by Moreno-Mañas et al. using cinnamyl acetate as the η^3-allyl precursor.[9]

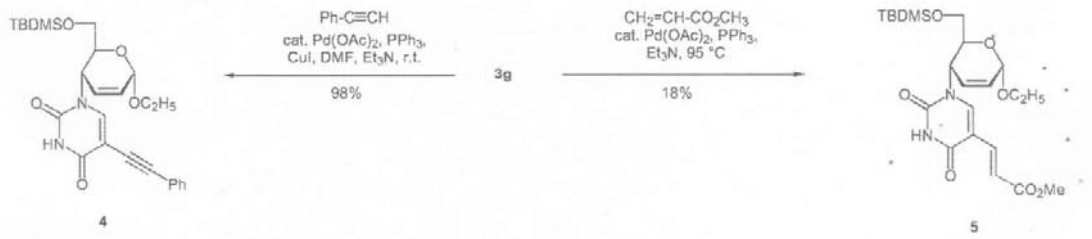
Reaction of uracil with unsaturated carbohydrate **2** led to the formation of the unique 4-(uracil-1-yl) 2,3-unsaturated glycoside **3d**, having the *erythro* configuration, in 65% yield (Table 1, entry 3). It is to be noted that frequently palladium(0)-catalyzed reaction of uracil with various allylic acetates or carbonates performed in organic solvent afforded a mixture of N^1-monoallylated and N^1,N^3-diallylated compounds.[10] The application of this procedure to 5-fluorouracil, 5-bromouracil, and 5-iodouracil afforded also selectively the 4-(5-halogenouracil-1-yl) carbohydrates **3e,f,g** in 60%, 90%, and 45% chemical yield, respectively (Table 1, entries 4–6).

Finally thiouracil reacted also with unsaturated carbohydrate **2** to afford the unique 4-(thiouracil-1-yl) 2,3-unsaturated glycoside **3h** in 32% yield (Table 1, entry 7); it was previously shown that the palladium-catalyzed allylation of thiouracil with allylic carbonate generally afforded a complex mixture of N-allylated and S-allylated products.[10]

4-(5-Iodouracil-1-yl) derivative **3g** could be the precursor of a large variety of analogues by a very simple palladium-catalyzed functionalization (Scheme 2). For example, iodouracil derivative **3g** underwent a very easy coupling with phenylacetylene at room temperature in DMF catalyzed by a catalytic amount of $Pd(OAc)_2$ and PPh_3, in the presence of CuI as a co-catalyst, to give compound **4** in 98% chemical yield after purification.[11] The application of this sequence to the bromoderivative **3f** gave a mixture of coupling product **4** and of starting material. On the other hand, coupling of iodouracil derivative **3g** with methyl acrylate in the palladium-catalyzed Heck reaction at 95 °C in DMF generated compound **5**, although in poor yield (18%) after purification.[12] However, it is well known that Heck reaction on such halogenouracils occured with moderate yields even at higher temperature.[13]

We used also two other heterocyclic ambident nucleophiles, namely benzimidazolethione and benzothiazolethione, in this palladium-catalyzed reaction. We have previously shown that allylation of these ambident nucleophiles could occur at sulfur or at nitrogen, depending on the reaction conditions.[14] The reaction of these two ambident nucleophiles with unsaturated carbohydrate **2** afforded only the coupling products resulting from reaction at sulfur, namely ethyl 4-(benzoimidazol-2-ylthio)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (**3i**) and ethyl 4-(benzothiazol-2-ylthio)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (**3j**) in 48% and 52% yield, respectively (Table 1, entries 8 and 9). The determination of the structure of compounds **3i** and **3j** is mainly based on the ^{13}C NMR spectra: the chemical shift of the signal of C-4 (at δ = 41.1 and 42.5 ppm, respectively) appeared at higher field than that of the same signal for compounds **3a–h**, and we noticed the absence of the signal corresponding to >C=S around δ = 169 and 190 ppm, respectively.[14]

In conclusion, we have developed a palladium-catalyzed reaction at C-4 of unsaturated carbohydrates with various heterocyclic nucleophiles, and particularly uracil derivatives. This methodology can be used to prepare numerous analogues of nucleosides containing a pyranose sugar moiety.



4 5

Scheme 2

Acknowledgment

We are indebted to the CAPES/COFECUB program no. 334/01 for financial support and CNPq-Brazil for providing fellowships (R.N.O. and J.B.M. Jr.).

References and Notes

(1) (a) Godleski, S. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 585–661. (b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 2; Negishi, E.-i.; de Meijere, A., Eds.; Wiley: New York, **2002**, 1669–2117.

(2) (a) Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*; Pergamon: Oxford, **1995**, 155–173. (b) Brakta, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1890. (c) Moineau, C.; Bollit, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 582.

(3) (a) Frappa, I.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 891. (b) Frappa, I.; Kryczka, B.; Lhoste, P.; Porwanski, S.; Sinou, D.; Zawisza, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1117. (c) Babu, R. S.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12406. (d) Kim, H.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336.

(4) Baer, H. H.; Hanna, Z. S. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 889.

(5) (a) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, *66*, 73. (b) Arnau, N.; Cortes, J.; Moreño-Manas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 233.

(6) (a) Bolitt, V.; Chaguir, B.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2481. (b) Pontikis, R.; Wolf, J.; Monneret, C.; Florent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3523. (c) Wolf, J.; Monneret, C.; Pontikis, R.; Florent, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2417.

(7) (a) de Oliveira, R. N.; Cottier, L.; Sinou, D.; Srivastava, R. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8271. (b) de Oliveira, R. N.; Sinou, D.; Srivastava, R. M. *Synthesis* **2006**, 467.

(8) **General Procedure for the Preparation of Compounds 3.** To a solution of $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 14 μmol), dppb (12 mg, 28 μmol), and the unsaturated carbohydrate **2** (100 mg, 0.28 mmol) in THF (5 mL) was added the corresponding heterocyclic nucleophile (0.42 mmol, 1.5 equiv). The solution was stirred at 50 °C for 2 h. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding compound **3**.

Compound **3a**: colorless oil; R_f = 0.45 (PE–EtOAc, 4:6); $[\alpha]_D^{20}$ +73 (*c* 1.5, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, Me_2Si), 0.87 (s, 9 H, Me_3C), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.40 (dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1 H, H-6), 3.55–3.65 (m, 2 H, H-6, OCH_2CH_3), 3.84 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.19 (ddd, *J* = 9.8, 3.4, 2.3 Hz, 1 H, H-5), 5.14 (br s, 1 H, H-1), 5.22 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, H-4), 6.02 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-3), 6.07 (ddd, *J* = 10.2, 2.1, 2.1 Hz, 1 H, H-2), 7.21–7.28 (m, 2 H, H_{arom}), 7.56–7.60 (m, 1 H, H_{arom}), 7.76–7.80 (m, 1 H, H_{arom}), 7.92 (s, 1 H, N=CH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, –4.9, 15.7, 18.8, 26.3, 50.3, 62.5, 64.5, 70.1, 94.5, 111.5, 120.8, 122.7, 123.3, 129.5, 129.7, 133.7, 142.4, 144.4. Anal. Calcd for $C_{21}H_{32}N_2O_3Si$: C, 64.91; H, 8.30. Found: C, 65.20; H, 8.43.

Compound **3b**: colorless oil; R_f = 0.2 (PE–EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ +94 (*c* 0.7, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01 (s, 6 H, Me_2Si), 0.88 (s, 9 H, Me_3C), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.55 (dd *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1 H, H-6), 3.65–3.75 (m, 2 H, H-6, OCH_2CH_3), 3.96 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.52 (ddd, *J* = 10.0, 4.5, 2.1 Hz, 1 H, H-5), 5.27 (br s, 1 H, H-1), 5.77 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-4), 6.09 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1 H, H-3), 6.18 (ddd, *J* = 10.3, 2.4, 2.4 Hz, 1 H, H-2), 7.43 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1 H, H_{arom}), 7.51 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1 H, H_{arom}), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H_{arom}), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, 15.7, 18.7, 26.2, 54.3, 62.9, 64.5, 69.7, 94.3, 111.0, 120.5, 124.4, 127.7, 128.4, 129.5, 132.8, 146.8. Anal. Calcd for $C_{20}H_{31}N_3O_3Si$: C, 61.66; H, 8.02. Found: C, 62.29; H, 7.97.

Compound **3c**: colorless oil; R_f = 0.4 (PE–EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ +179 (*c* 0.7, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 6 H, Me_2Si), 0.90 (s, 9 H, Me_3C), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.63–3.79 (m, 3 H, H-6, OCH_2CH_3), 4.00 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 4.70 (ddd, *J* = 9.8, 4.7, 2.6 Hz, 1 H, H-5), 5.26 (br s, 1 H, H-1), 5.69 (dd, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1 H, H-4), 6.09 (ddd, *J* = 10.2, 2.1, 2.1 Hz, 1 H, H-2), 6.16 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-3), 7.43–7.49 (m, 2 H, H_{arom}), 7.92–7.96 (m, 2 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, 15.7, 18.7, 26.2, 61.0, 63.2, 64.5, 71.0, 94.5, 118.5, 126.9, 128.4, 128.5, 144.7. Anal. Calcd for $C_{20}H_{31}N_3O_3Si$: C, 61.66; H, 8.02. Found: C, 62.21; H, 8.20.

Compound **3d**: colorless solid; mp 174–176 °C; R_f = 0.4 (PE–EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ –6 (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01 (s, 6 H, Me_2Si), 0.84 (s, 9 H, Me_3C), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.56 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.67 (dd, *J* = 11.6, 6.0 Hz, 1 H, H-6), 3.71 (dd, *J* = 11.6, 4.2 Hz, 1 H, H-6), 3.80–3.91 (m, 2 H, H-5, OCH_2CH_3), 5.04 (br s, 1 H, H-1), 5.20 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, H-4), 5.70 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, H-3), 5.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, =CHCO), 6.06 (ddd, *J* = 10.4, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, =CH–N), 9.7 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, 15.6, 18.7, 26.2, 51.2, 64.2, 64.6, 71.3, 93.9, 103.3, 128.8, 131.4, 141.7, 151.6, 163.7. Anal. Calcd for $C_{18}H_{30}N_2O_5Si$: C, 56.52; H, 7.90. Found: C, 56.50; H, 8.02.

Compound **3e**: colorless oil; R_f = 0.4 (PE–EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ –11 (*c* 1.9, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01 (s, 6 H, Me_2Si), 0.83 (s, 9 H, Me_3C), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.56 (dq, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.67 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1 H, H-6), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz,

1 H, H-6), 3.79–3.90 (m, 2 H, H-5, OCH_2CH_3), 5.04 (br s, 1 H, H-1), 5.19 (br d, J = 9.2 Hz, 1 H, H-4), 5.70 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1 H, H-3), 6.07 (ddd, J = 10.2, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.30 (d, J_{HF} = 5.8 Hz, 1 H, =CH–N), 9.30 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, 15.6, 18.7, 26.2, 51.8, 64.2, 64.7, 70.9, 93.8, 128.2, 132.0, 141.0 (d, $^1J_{CF}$ = 237.8 Hz), 150.2, 156.8, 157.2 (d, $^2J_{CF}$ = 26.2 Hz). HRMS (CI): *m/z* calcd for $C_{18}H_{30}FN_2O_5Si$: 401.1908; found: 401.1905.

Compound **3f**: colorless solid; mp 115–117 °C; R_f = 0.4 (PE–EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ +66 (*c* 1.4, CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, Me_2Si), 0.83 (s, 9 H, Me_3C), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.57 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.66 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1 H, H-6), 3.71 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1 H, H-6), 3.79–3.91 (m, 2 H, H-5, OCH_2CH_3), 5.05 (br s, 1 H, H-1), 5.20 (br d, J = 8.3 Hz, 1 H, H-4), 5.73 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1 H, H-3), 6.09 (ddd, J = 10.0, 2.5, 2.5 Hz, 1 H, H-2), 7.52 (br s, 1 H, =CH–N), 9.20 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, 15.6, 18.8, 26.2, 52.1, 64.3, 64.8, 71.1, 94.0, 97.6, 128.6, 131.7, 141.2, 150.8, 159.2. Anal. Calcd for $C_{18}H_{29}BrN_2O_5Si$: C, 46.85; H, 6.33. Found: C, 47.14; H, 6.31.

Compound **3g**: colorless solid; mp 126–128 °C; R_f = 0.5 (PE–EtOAc, 3:2); $[\alpha]_D^{20}$ +72 (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, Me_2Si), 0.83 (s, 9 H, Me_3C), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3), 3.57 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.60 (dd, 1 H, J = 11.1, 5.5 Hz, H-6), 3.70 (dd, 1 H, J = 11.1, 4.5 Hz, H-6), 3.80–3.90 (m, 2 H, H-5, OCH_2CH_3), 5.04 (br s, 1 H, H-1), 5.18 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H, H-4), 5.73 (br d, J = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.07 (ddd, J = 10.1, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.58 (s, 1 H, =CH–N), 8.48 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, 15.6, 18.8, 26.2, 51.9, 64.3, 64.7, 69.2, 71.3, 92.0, 128.8, 131.5, 146.2, 151.4, 160.5. Anal. Calcd for $C_{18}H_{29}IN_2O_5Si$: C, 42.52; H, 5.75. Found: C, 42.53; H, 5.68.

Compound **3h**: colorless solid; mp 157–159 °C; R_f = 0.5 (PE–EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ –24 (*c* 0.8, CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, Me_2Si), 0.83 (s, 9 H, Me_3C), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.56 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.69 (dd, J = 11.3, 6.6 Hz, 1 H, H-6), 3.80 (dd, J = 11.3, 3.8 Hz, 1 H, H-6), 3.83–3.92 (m, 2 H, H-5, OCH_2CH_3), 5.06 (br s, 1 H, H-1), 5.70 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1 H, H-3), 6.00 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1 H, =CH–CO), 6.08 (ddd, J = 10.2, 2.8, 2.8 Hz, 1 H, H-2), 6.23 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1 H, H-4), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, =CH–N), 10.6 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 56.6, 64.1, 64.7, 72.3, 93.8, 107.8, 128.2, 131.7, 142.1, 160.0, 177.8. Anal. Calcd for $C_{18}H_{30}N_2O_4SSi$: C, 54.24; H, 7.59. Found: C, 54.38; H, 7.30.

Compound **3i**: colorless solid; mp 37–39 °C; R_f = 0.3 (PE–EtOAc, 8:2); $[\alpha]_D^{20}$ +148 (*c* 1, CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01 (s, 6 H, Me_2Si), 0.79 (s, 9 H, Me_3C), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3), 3.42 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.69 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.83–3.96 (m, 2 H, H-6), 4.02–4.06 (m, 2 H, H-4, H-5), 4.90 (br s, 1 H, H-1), 5.75 (ddd, J = 10.0, 3.2, 3.2 Hz, 1 H, H-2), 5.97 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1 H, H-3), 7.00–7.07 (m, 2 H, H_{arom}), 7.14–7.19 (m, 1 H, H_{arom}), 7.46–7.51 (m, 1 H, H_{arom}), 10.58 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.7, –4.6, 15.7, 18.9, 26.4, 41.1, 63.9, 64.3, 71.9, 94.1, 122.7, 127.4, 128.1, 128.9, 131.2, 149.2. Anal. Calcd for $C_{21}H_{32}N_2O_3SSi$: C, 59.96; H, 7.67. Found: C, 59.46; H, 7.61.

Compound **3j**: colorless oil; R_f = 0.4 (PE–EtOAc, 9.5:0.5); $[\alpha]_D^{20}$ +157 (*c* 1.4, CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 3 H, Me_2Si), 0.01 (s, 3 H, Me_2Si), 0.83 (s, 9 H, Me_3C), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 3.54 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.87 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.90–3.95 (m, 2 H, H-6), 4.01 (ddd, J = 10.4, 4.9, 2.3 Hz, 1 H, H-5), 4.65 (br d, J = 10.4 Hz, 1 H, H-4), 5.05 (br s, 1 H, H-1), 5.84 (ddd, J = 10.0, 2.8, 2.8 Hz, 1 H, H-2), 6.13 (br d, J = 10.0 Hz, 1 H, H-3), 7.28 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1 H, H_{arom}), 7.39 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1 H, H_{arom}), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H_{arom}), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9, 15.7, 18.8, 26.3, 42.5, 64.1, 71.1, 94.2, 121.4, 122.2, 124.9, 126.5, 127.6, 131.1, 136.0, 153.4, 164.8. Anal. Calcd for $C_{21}H_{32}NO_3S_2Si$: C, 57.63; H, 7.14. Found: C, 57.90; H, 7.23.

(9) Arnau, N.; Arredondo, Y.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1325.

(10) (a) Goux, C.; Sigismondi, S.; Sinou, D.; Pérez, M.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villaroya, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9521. (b) Amblard, F.; Nola, S. P.; Gillaizeau, I.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9177.

(11) **Synthesis of Compound 4.**

A solution of $Pd(OAc)_2$ (4.5 mg, 0.02 mmol) and PPh_3 (15.6 mg, 0.06 mmol) in DMF (2 mL) was added to a mixture of iodouracil derivative **3g** (101 mg, 0.2 mmol), CuI (7.6 mg, 0.04 mmol), and Et_3N (0.81 mL, 6.0 mmol) in DMF (1 mL). After being stirred for 2 h at r.t., the solvent was evaporated and the product purified by column chromatography on silica to give compound **4** (94.5 mg, 98% yield) as a yellow solid. Mp 68–69.5 °C; R_f = 0.4 ($CHCl_3$–EtOAc, 19:2); $[\alpha]_D^{20}$ +130 (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 3 H, Me_2Si), 0.05 (s, 3 H, Me_2Si), 0.87 (s, 9 H, Me_3C), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3), 3.61 (dq, J = 9.7, 7.0 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.70 (dd, 1 H, J = 11.3, 5.5 Hz, H-6), 3.75 (dd, 1 H, J = 11.3, 4.5 Hz, H-6), 3.81–3.89 (m, 2 H, H-5, OCH_2CH_3), 5.09 (br s, 1 H, H-1), 5.25 (br d, J = 8.2 Hz, 1 H, H-4), 5.79 (br d, J = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.12 (ddd, J = 10.1, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.32–7.35 (m, 3 H, H_{arom}), 7.51–7.54 (m, 2 H, H_{arom}), 7.55 (s, 1 H, =CH–N), 8.13 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, 15.6, 18.7, 26.2, 51.5, 64.1, 64.7, 71.2, 80.2, 94.0, 94.5, 101.3, 122.9, 128.6, 128.8, 128.9, 131.4, 132.0, 143.5, 150.6, 161.6. Anal. Calcd for $C_{26}H_{34}N_2O_5Si$: C, 42.52; H, 5.75. Found: C, 42.53; H, 5.68.

(12) **Synthesis of Compound 5.**

To a solution of $Pd(OAc)_2$ (4.5 mg, 0.02 mmol), PPh_3 (15.6 mg, 0.06 mg), Et_3N (0.12 mL, 0.9 mmol), in dioxane (1 mL) at 95 °C was added a solution of iodouracil derivative **3g** (101 mg, 0.2 mmol), methyl acrylate (0.11 mL, 1.2 mmol), and Et_3N (0.04 mL, 0.3 mmol) in dioxane (1 mL). After being stirred at reflux for 1 h, the solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography on silica to give compound **5** (18.6 mg, 18% yield) as a colorless solid. Mp 84–87 °C; R_f = 0.4 (PE–EtOAc, 3:2); $[\alpha]_D^{20}$ +100 (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, Me_2Si), 0.83 (s, 9 H, Me_3C), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 3.58 (dq, J = 9.6, 7.2 Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.64–3.76 (m, 2 H, H-6), 3.76 (s, 3 H, CH_3), 3.81–3.92 (m, 2 H, H-5, OCH_2CH_3), 5.07 (br s, 1 H, H-1), 5.27 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H, H-4), 5.73 (br d, J = 10.0 Hz, 1 H, H-3), 6.11 (ddd, J = 10.0, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.00 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, =CH–), 7.26 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, =CH–), 7.44 (s, 1 H, =CH–N), 8.87 (br s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.5, 18.7, 26.2, 51.0, 54.0, 61.8, 64.3, 69.4, 97.7, 105.6, 111.0, 121.0, 122.9, 123.5, 132.0, 140.0, 145.0, 169.6, 170.4. HRMS (CI Na): *m/z* calcd for [$C_{22}H_{34}N_2O_7Si$ + Na^+]: 489.2033; found: 489.2030.

(13) Whale, R. F.; Coe, P. L.; Walker, R. T. *Nucleosides Nucleotides* **1991**, *10*, 1615.

(14) Goux, C.; Sigismondi, S.; Sinou, D. *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, 383; *J. Chem. Res., Miniprint* **1997**, 2308.

ANEXO 2

Palladium-catalyzed Alkynylation (Sonogashira Coupling) at C-5 of Uracil Moiety in Modified Unsaturated Pyranosyl Nucleosides

Francisco J. B. Mendonça Jr,[a,c] Janaína V. dos Anjos,[a,b] Denis Sinou,*[a] Sebastião J. de Melo,[c] Rajendra M. Srivastava*[b]

[a] Laboratoire de Synthèse Asymétrique, UMR 5181, ESCPE Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, 43 boulevard du 11 Novembre 1918, 69622, Villeurbanne Cedex, France

Fax 33(0)478898914; E-mail: sinou@univ-lyon1.fr

[b] Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50740-540, Recife, PE, Brazil

Fax 55 8121268440; E-mail: rms@ufpe.br

[c] Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco, Cidade Universitária, 50670-901, Recife, PE, Brazil

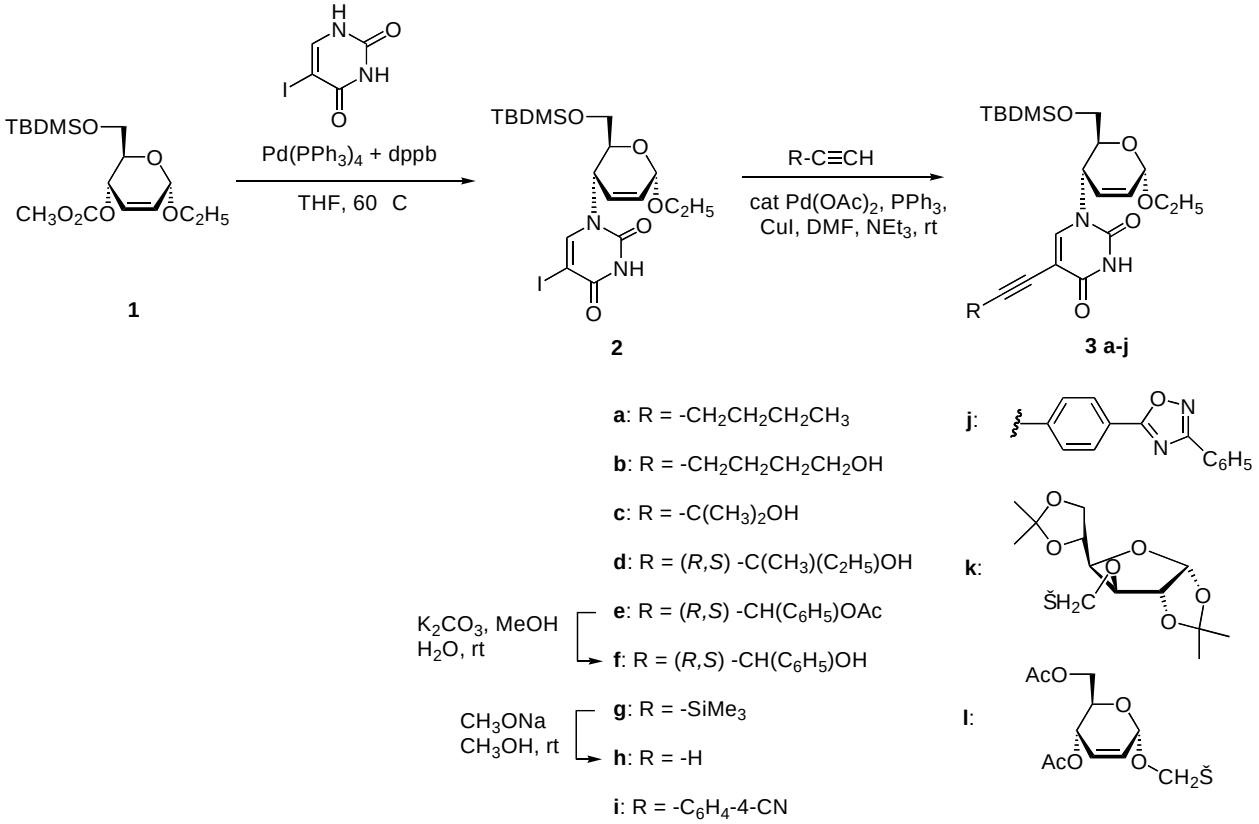
Received

Abstract: Various unsaturated 4-(5-substituted-uracil-1-yl)glycopyranosides were synthesized in good yields by a palladium-catalyzed cross-coupling reaction of ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-iodo-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside with a range of acetylenic derivatives.

Key words: palladium, unsaturated carbohydrates, cross-coupling, nucleoside.

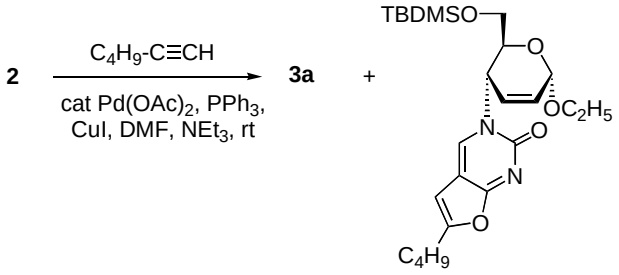
During the last three decades, there has been an increasing interest in the chemistry of nucleosides and modified nucleosides, since nucleosides analogues are active antiviral drugs.[1] Unsaturated analogues of nucleosides are of current interest, since they have been shown to be highly effective as antiviral and antitumor agents.[2] Although significant attention has been paid to the development of synthetic methods for five-membered ring structures,[3] few examples have been published on the corresponding unsaturated pyranosyl[4] or cyclohexenyl[5] analogues.

We have recently shown that the palladium-catalyzed alkylation of 2,3-unsaturated carbohydrates with heterocyclic amines, such as 5-halogenouracil, allowed an easy access to unsaturated glycopyranosyl nucleosides.[6] The Sonogashira reaction has been shown to be a robust and versatile C–C coupling reaction, which has been used successfully in nucleoside and nucleobase chemistry,[7] allowing an easy access to various C-5 substituted nucleosides. We present in this paper the application of this methodology for the introduction of acetylenic substituents at C-5 of the uracil portion in modified nucleosides..



Scheme 1

The key carbohydrate precursor was 4-(5-iodouracil-1-yl) derivative 2 prepared from unsaturated carbohydrate 1 by palladium-catalyzed alkylation with 5-iodouracil as previously described.[6] Treatment of compound 2 with hex-1-yne for 2 h in DMF/Et_3N at rt in the presence of a catalytic amount of $Pd(OAc)_2/PPh_3$ and CuI gave coupling product 3a in 72% yield (Scheme 1), together with a small amount of 3-glycosyl-6-butylfurano[2,3-d]pyrimidin-2-one 4 (5% yield) (Scheme 2). Allowing the reaction mixture at rt for 5 days gave compounds 3a and 4 in 62% and 29% yield, respectively. The formation of such furanopyrimidine by-products has already been described in the literature.[1e,8] Increasing the reaction temperature provides such cyclized products in almost quantitative yields.



Scheme 2

Analogous coupling of compound **2** with hex-5-yn-1-ol and 2-methylbut-3-yn-2-ol gave the expected compounds **3b** and **3c** in 82% and 64% yields, respectively.

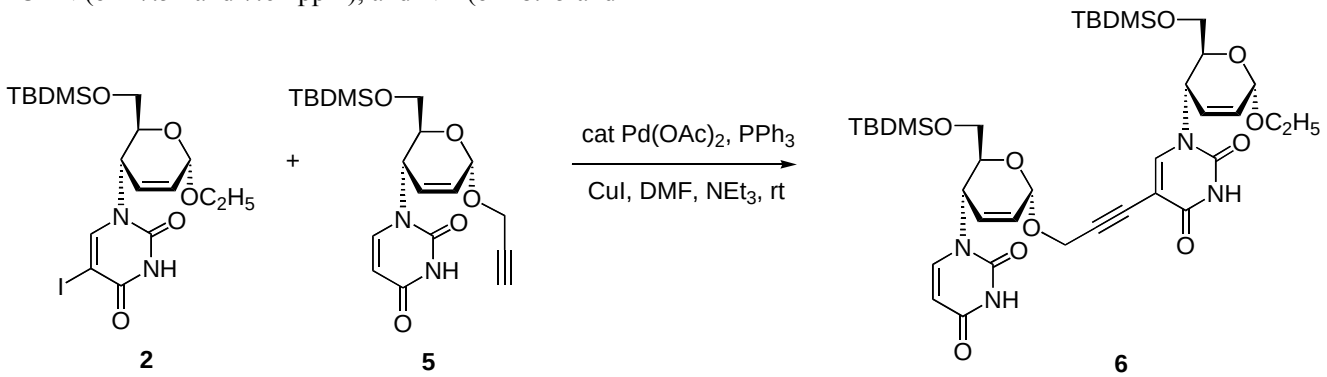
Racemic 3-methylpent-1-yn-3-ol and 1-phenylprop-2-ynyl acetate underwent catalytic coupling with compound **2** to give **3d** and **3e** in 76% and 74% yield, respectively. Compounds **3d** and **3e** are obtained as a 1/1 mixture of the two epimers as shown by ^{1}H NMR; compound **3d** shows two signals for C*H*$_3$CH$_2$C(OH) at δ = 1.72 and 1.73 ppm, and compound **3e** two different signals for H–3 (δ = 5.73 and 5.75 ppm), =CHN (δ = 7.51 and 7.61 ppm), and NH (δ = 8.15 and 8.20 ppm). The same 1/1 ratio was obtained when the reaction was performed in the presence of a large excess of racemic acetylenic alcohol or acetate, showing that no kinetic resolution occurred in this case.

5-Ethynyluracil[9] underwent palladium-catalyzed coupling with carbohydrate 2, giving compound **3g** in 92% yield. The trimethylsilyl group was easily removed using CH_3ONa in methanol affording uracil derivative **3h** bearing a terminal acetylenic group in 80% yield.

4-Ethynylbenzonitrile and 5-(4-ethynylphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole reacted also with compound **2** in the presence of palladium-catalyst to give the corresponding coupling products **3i** and **3j** in 97% and 92% yield, respectively. The last coupling allows the easy introduction of the 1,2,4-oxadiazole moiety, exhibiting generally a wide range of biological activities, on the unsaturated 4-(uracil-1-yl)glycopyranoside.

We extended this palladium-catalyzed coupling reaction to more complex propargylic substrates. Condensation of compound **2** with 1,2;5,6-bis-*O*-isopropylidene-3-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-α-D-glucofuranose[10] and prop-2-yn-1-yl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside[11] afforded disaccharides **3k** and **3l**, bearing two different carbohydrate units on the uracil framework, in 41% and 89% yield, respectively.

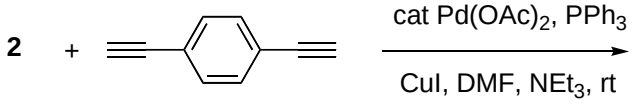
Cross-coupling of iodo derivative **2** with the ethynylated nucleoside **5**, obtained by a palladium(0)-catalyzed alkylation of carbonate of propynyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside with uracil using a methodology described previously by our group,[6] gave disaccharide **6**, bearing two uracil as well as two unsaturated carbohydrate moieties linked by an acetylenic bond, in 51% chemical yield (Scheme 3).

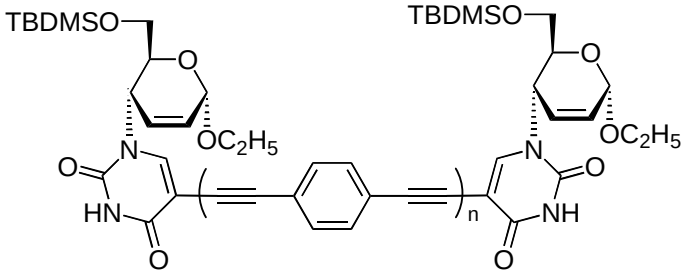


Scheme 3

This coupling reaction was extended also to multivalent alkynes, in order to investigate the potentiality of this methodology for the preparation of polyvalent glycoconjugate clusters. Palladium-catalyzed coupling of carbohydrate **2** in excess with 1,4-diethynylbenzene afforded disaccharide **7a** in 60% yield, together with compound **7b**, in 12% yield (Scheme 4). The later compound was probably formed by the homocoupling of the acetylenic intermediate

obtained from the monoalkynylation of diethynylbenzene.



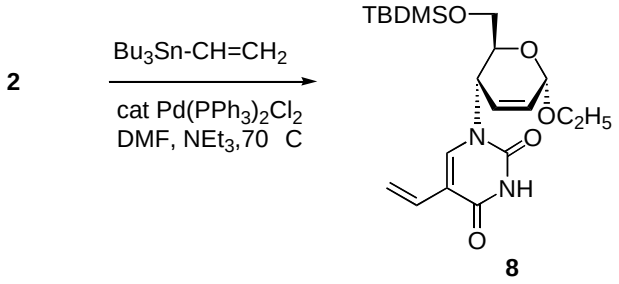


7 a-b

a: n = 1; **b**: n = 2

Scheme 4

It is to be noticed that compound **2** is a very important precursor for use not only in Sonogashira coupling, but also in other palladium-catalyzed carbon–carbon coupling reaction. For example, palladium-catalyzed coupling of unsaturated 4-(5-iodouracil-1-yl)glycoside **2** with tributylvinyltin at 70 °C in DMF/NEt_3 afforded the coupling product **8** in 86% yield (Scheme 5).



8

Scheme 5

Solvents were dried and distilled by standard methods before use. Most reagents were of commercial quality and used without further purification. Air- and moisture-sensitive reactions were performed under inert atmosphere.

All reactions were monitored by TLC analysis (TLC plates GF_{254} Merck). Column chromatography was performed on silica gel 60 (230-240 mesh, Merck). Optical rotations were recorded using a Perkin-Elmer 241 polarimeter. Melting points were obtained using a Büchi apparatus and are uncorrected. ^{1}H– and ^{13}C–NMR spectra were recorded at 300 MHz and 75 MHz, respectively, on a Bruker AMX 300 spectrometer. Chemical shifts (δ) are reported in ppm downfield from TMS or from residual solvent peak; coupling constants (*J*) are reported in Hz and refer to apparent peak multiplicity. Exact mass measurements of the molecular ions were obtained on a Finnigan Mat 95 XL spectrometer.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-iodo-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside,[6] 5-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]uracil,[9] (prop-2-yn-1-yl) 2,3-dideoxy-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside,[12] 1,2;5,6-bis-*O*-isopropylidene-3-*O*-(prop-2-yn-1-yl)-α-D-glucofuranose,[10] and prop-2-yn-1-yl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside[11] were prepared according to reported procedures.

5-(4-Ethynylphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole

To a solution of benzamidoxime (0.5 g, 3.47 mmol) in dry CH_2Cl_2 was added at rt and under nitrogen 4-ethynylbenzoic acid (1.01 g, 6.94 mmol) and DCC (1.43 g, 6.94 mmol). After being stirred for 3 h, the solid was filtered off, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was submitted to the thermical cyclization reaction at 110-120°C for 4 h. The resulting mixture was submitted to column chromatography on silica gel (petroleum ether–AcOEt, 7:3) to give 5-(4-ethynylphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole (461 mg, 54%) as a colourless crystal. Mp 99–100 °C; R_f = 0.6 (petroleum ether–AcOEt, 7:3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.21 (s, 1 H, C≡CH), 7.51–7.63 (m, 5 H, H_{arom}), 8.13 (br d, *J* = 6.7 Hz, 2 H, H_{arom}), 8.21 (br d, *J* = 6.7 Hz, 2 H, H_{arom}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 79.7, 83.5, 124.5, 125.3, 127.5, 127.8, 128.6, 129.5, 133.0, 133.2, 168.7, 176.3.

HRMS (EI): *m/z* $[M]^+$ calcd for $C_{16}H_{10}N_2O$: 246.0793; found: 246.0805.

Prop-2-yn-1-yl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy-4-*O*-(methoxycarbonyl)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside

To a solution of prop-2-yn-1-yl 2,3-dideoxy-6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3.77 g, 12.64 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) maintained at 0 °C was added pyridine (2.15 mL, 25.1 mmol), dimethylaminopyridine (800 mg, 6.55 mmol), and methyl chloroformate (1.95 mL, 25.1 mmol). After being stirred at rt for 20 h, water (5 mL) was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by column chromatography on silica gel (petroleum ether–AcOEt, 5:1) gave the corresponding carbonate (3.3 g, 73%) as colorless oil. R_f = 0.63; $[\alpha]_D^{25}$ +144.5 (*c* 1.1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.82 (s, 9 H, CMe_3), 2.36 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, C≡CH), 3.69 (dd, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 1 H, H–6), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 3.74 (dd, *J* = 11.2, 2.6 Hz, 1 H, H-6), 3.86 (ddd, *J* = 9.4,

4.7, 2.6 Hz, 1 H, H-5), 4.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H,-$CH_2C\equiv$), 5.11 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, H-4), 5.15 (br s, 1 H, H-1), 5.76 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 2.4 Hz, 1 H, H-3), 5.92 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, 18.7, 26.2, 55.0, 55.2, 62.7, 69.2, 69.7, 75.1, 79.5, 92.7, 127.9, 129.8, 155.4.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{28}O_6Si$: C, 57.28; H, 7.92. Found: C, 57.04; H, 8.03.

Prop-2-yn-1-yl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (5).

To a solution of $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 34 μmol), dppb (58 mg, 136 μmol), and the unsaturated carbohydrate (500 mg, 1.4 mmol) in THF (5 mL) was added uracil (235 mg, 2.1 mmol) in THF (2 mL). The solution was stirred at 50 °C for 4 h. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was directly purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether–AcOEt, 4:1) to give carbohydrate **5** (350 mg, 42%) as colorless crystals. Mp 158–159 °C; R_f = 0.28 (petroleum ether–AcOEt, 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ +31.5 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 3 H, SiMe), 0.04 (s, 3 H, SiMe), 0.87 (s, 9 H, CMe_3), 2.47 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H, C≡CH), 3.69 (dd, *J* = 11.3, 5.4 Hz, 1 H, H-6), 3.73 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1 H, H-6), 3.83–3.88 (m, 1 H, H-5), 4.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 2 H, -$CH_2C\equiv$C), 5.21 (br d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, H-4), 5.28 (br s, 1 H, H-1), 5.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, =CHCO-), 5.78 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-3), 6.09 (ddd, *J* = 10.0, 2.8, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, =CHN), 8.09 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 18.7, 26.2, 51.0, 55.2, 63.9, 71.5, 75.4, 79.3, 92.2, 103.4, 129.6, 130.5, 141.5, 151.7, 163.9.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{28}N_2O_5Si$: C, 58.14; H, 7.19. Found: C, 57.92; H, 7.31.

General Procedure for the Palladium-Catalyzed Preparation of Compounds 3a-e,g,i-l

A solution of $Pd(OAc)_2$ (6.8 mg, 0.03 mmol) and PPh_3 (23.4 mg, 0.09 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at rt in a Schlenk tube under argon for 15 min. This solution was added to a mixture of the carbohydrate derivative **2** (0.3 mmol), CuI (11.4 mg, 0.06 mmol), and Et_3N (1.21 mL, 9 mmol), in DMF (1 mL), followed by the addition of the alcyne (0.9 mmol). After being stirred for 2 hours at rt, the solution was filtered through Celite, and the solid was washed with ethyl acetate. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by column chromatography on silica gel using the indicated solvents.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-hex-1-yn-1-yl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3a)

Prepared from **2** and hex-1-yne.

Yield: 72%; colorless crystals; Mp 43–46 °C; R_f = 0.77 (CH_2Cl_2–AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25}$ +87.7 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.83 (s, 9 H, CMe_3), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 1.41 (sext, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH_2), 1.54 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH_2), 2.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH_2), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.68–3.72 (m, 2 H, H-6), 3.84–3.94 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.07 (br s, 1 H, H-1), 5.20 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H-4), 5.76 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.09 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.37 (s, 1 H, =CHN), 9.22 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 14.0, 15.6, 18.7, 19.7, 22.4, 26.2, 30.9, 51.5, 64.1, 64.6, 71.1, 77.6, 93.9, 96.1, 101.8, 128.9, 131.3, 143.2, 150.6, 162.1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{24}H_{38}N_2O_5SiNa$: 485.2448; found: 485.2446.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-[6-butyl-2-oxo-1,7a-dihydrofuro[2,3-d]pyrimidin-3-(2*H*)-yl]-2,3,4-trideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (4)

Obtained from **2** and hex-1-yne.

Yield: 29%; yellow crystals; Mp 91.5–94 °C; R_f = 0.53 (CH_2Cl_2–AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ –16 (*c* 1.3, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, $SiMe_2$); 0.81 (s, 9 H, CMe_3); 0.94 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH_3), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 1.40 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2 H, CH_2), 1.67 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH_2), 2.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, CH_2), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.73 (dd, *J* = 11.5, 7.4 Hz, 1 H, H-6), 3.76 (dd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 1 H, H-6), 3.88–3.98 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.13 (br s, 1 H, H-1), 5.61 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H-4), 5.77 (dd, *J* = 9.9, 1.5 Hz, 1 H, H-3), 6.06 (s, 1 H, =CH-), 6.12 (ddd, *J* = 9.9, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.80 (s, 1 H, CHN).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1. –5.0. 14.1, 15.6, 18.6, 22.5, 26.2, 28.4, 29.2, 52.7, 63.9, 64.5, 73.7, 93.8, 98.8, 108.9, 129.6, 151.1, 156.0, 160.9, 162.7.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{24}H_{38}N_2O_5SiNa$: 485.2448; found: 485.2446.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3b)

Prepared from **2** and hex-5-yn-1-ol.

Yield: 82%; colorless crystals; Mp 50–52 °C; R_f = 0.28 (CH_2Cl_2–AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ +74.4 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 3 H, SiMe), 0.05 (s, 3 H, SiMe), 0.88 (s, 9 H, CMe_3), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 1.69–1.75 (m, 5 H, 2 CH_2, OH), 2.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, -$CH_2C\equiv$), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.66–3.74 (m, 4 H, 2 H-6, C*H*$_2$OH), 3.85–3.96 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.09 (br s, 1 H, H-1), 5.23 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H-4), 5.76 (br d, *J* =

10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.10 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.42 (s, 1 H, =CHN), 8.85 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.7, 19.7, 25.0, 26.2, 32.2, 51.5, 62.5, 64.1, 64.7, 71.2, 71.6, 93.9, 96.0, 101.7, 128.9, 131.3, 143.3, 150.6, 162.4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{24}H_{38}N_2O_6SiNa$: 501.2397; found: 501.2397.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-(3-hydroxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3c)

Prepared from **2** and 2-methylbut-3-yn-2-ol.

Yield: 64%; yellow crystals; Mp 66–68 °C; R_f = 0.38 (CH_2Cl_2–AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ +83.2 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 3 H, SiMe), 0.06 (s, 3 H, SiMe), 0.88 (s, 9 H, CMe_3), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 2.88 (br s, 1 H, OH), 3.62 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH$_3$C*H*$_2$O), 3.70 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1 H, H-6), 3.75 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1 H, H-6), 3.86–3.96 (m, 2 H, CH$_3$C*H*$_2$O, H–5), 5.10 (br s, 1 H, H-1), 5.23 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H-4), 5.77 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.12 (ddd, *J* = 10.1, 2.4, 2.2 Hz, 1 H, H-2), 7.46 (s, 1 H, =CHN), 8.76 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 31.5, 31.6, 51.2, 64.0, 64.7, 65.6, 71.4, 72.9, 93.9, 99.8, 100.8, 128.8, 131.4, 143.8, 150.5, 162.1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{36}N_2O_6SiNa$: 487.2240; found: 487.2240.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-(*R,S*)-3-hydroxy-3-methylpent-1-yn-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3d)

Prepared from **2** and 3-methylpent-1-yn-3-ol.

Yield: 76%; colorless crystals; Mp 56–60 °C; R_f = 0.47 (CH_2Cl_2–AcOEt, 1:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = –0.01 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.82 (s, 9 H, CMe_3), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.72 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH$_3$C*H*$_2$C), 1.73 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH$_3$C*H*$_2$C), 2.58 (br s, 1 H, OH), 3.56 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH$_3$C*H*$_2$O), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1 H, H-6), 3.69 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1 H, H-6), 3.80–3.91 (m, 2 H, CH$_3$C*H*$_2$O, H-5), 5.04 (br s, 1 H, H-1), 5.18 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H-4), 5.71 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.06 (ddd, *J* = 10.1, 2.4, 2.4 Hz, 1 H, H-2), 7.40 (s, 1 H, =CHN), 8.60 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 9.4, 15.5, 18.7, 26.2, 29.2, 29.3 36.7, 36.8, 51.5, 64.0, 64.6, 69.2, 71.3, 74.0, 93.9, 98.7, 100.9, 128.7, 131.3, 143.5, 150.6, 162.0.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{24}H_{38}N_2O_6SiNa$: 501.2397; found: 501.2395.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-(*R,S*)-3-acetoxy-3phenylprop-1-yn-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3e)

Prepared from **2** and 1-phenylprop-2-ynyl acetate.

Yield: 74%; brown crystals; Mp 62–65 °C; R_f = 0.46 (CH_2Cl_2–AcOEt, 4:1).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.86 (s, 9 H, CMe_3), 1.27 and 1.28 (2 t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 2.12 (s, 3 H, CH_3CO), 3.54–3.64 (m, 1 H, CH$_3$C*H*$_2$O), 3.65–3.76 (m, 2 H, 2 H-6), 3.83–3.94 (m, 2 H, CH$_3$C*H*$_2$O, H-5), 5.07 (br s, 1 H, H-1), 5.21 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H-4), 5.73 and 5.75 (2 br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-3), 6.10 (ddd, *J* = 10.0, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 6.66 (s, 1 H, CH-C≡C), 7.35–7.43 (m, 3 H, H_{arom}), 7.51 and 7.61 (2 s, 1 H, =CHN), 7.58 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 2 H, H_{arom}), 8.15 and 8.20 (2 br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.7, 21.5, 26.2, 51.7, 64.1, 64.3, 64.7, 66.3, 69.2, 71.2, 78.2, 91.0, 93.9, 100.1, 128.3, 128.6, 128.8, 129.1, 129.4, 131.5, 136.9, 144.9, 150.6, 151.4, 160.5, 161.7, 170.2.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{29}H_{38}N_2O_7SiNa$: 577.2346; found: 577.2348.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[2,4-dioxo-5-(trimethylsilylethynyl)-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3g)

Prepared from **2** and ethynyltrimethylsilane.

Yield: 92%; yellow crystals; Mp 68–71 °C; R_f = 0.72 (CH_2Cl_2–AcOEt, 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ +106.5 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 3 H, SiMe), 0.04 (s, 3 H, SiMe), 0.24 (s, 9 H, $SiMe_3$), 0.87 (s, 9 H, CMe_3), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 3.62 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH$_3$C*H*$_2$O), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1 H, H-6), 3.71 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1 H, H-6), 3.84–3.95 (m, 2 H, CH$_3$C*H*$_2$O, H-5), 5.08 (br s, 1 H, H-1), 5.22 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H-4), 5.76 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.10 (ddd, *J* = 10.1, 2.4, 2.4 Hz, 1 H, H-2), 7.50 (s, 1 H, =CHN), 8.09 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.3, –5.2, 15.4, 18.5, 26.0, 51.3, 63.8, 64.5, 71.0, 93.7, 94.9, 100.2, 101.0, 128.6, 131.0, 144.7, 150.3, 161.4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{23}H_{38}N_2O_5SiNa$: 501.2217; found: 501.2218.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[2,4-dioxo-5-(4-cyanophenylethynyl)-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3i)

Prepared from **2** and 4-ethynylbenzonitrile.

Yield: 97%; yellow crystals; Mp 137–139 °C; R_f = 0.52 (CH_2Cl_2–AcOEt, 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ +148.9 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = –0.01 (s, 3 H, SiMe), 0.00 (s, 3 H, SiMe), 0.82 (s, 9 H, CMe_3), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$CH$_2$O), 3.57 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH$_3$C*H*$_2$O), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1 H, H-6), 3.71

(dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1 H, H-6), 3.81–3.91 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.05 (br s, 1 H, H-1), 5.24 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H-4), 5.74 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.09 (ddd, *J* = 10.1, 2.4, 2.4 Hz, 1 H, H-2), 7.54–7.60 (m, 5 H, 4 H_{arom}, =CHN), 8.82 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 52.0, 64.3, 64.8, 71.3, 84.8, 92.8, 94.0, 100.4, 112.1, 118.8, 127.8, 128.7, 131.6, 132.4, 132.5, 144.8, 150.5, 161.5.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{27}H_{33}N_3O_5SiNa$: 530.2087; found: 530.2084.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[2,4-dioxo-5-{[4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]ethynyl}-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3j)

Prepared from **2** and 5-(4-ethynylphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole.

Yield: 92%; yellow crystals; Mp 84–86 °C; R_f = 0.45 (CH_2Cl_2–AcOEt, 9:1); $[\alpha]_D^{25}$ +124.2 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.88 (s, 9 H, Me_3C), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 3.62 (dq, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.71 (dd, *J* = 11.1, 5.3 Hz, 1 H, H-6), 3.76 (dd, *J* = 11.1, 4.7 Hz, 1 H, H-6), 3.86–3.96 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.10 (br s, 1 H, H-1), 5.28 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H-4), 5.80 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.14 (ddd, *J* = 10.1, 2.4, 2.8 Hz, 1 H, H-2), 7.53–7.64 (m, 4 H, 3 H_{arom}, =CHN), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H_{arom}), 8.05 (br s, 1 H, NH), 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, H_{arom}), 8.22 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H_{arom}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.08, –5.02, 15.6, 18.8, 26.2, 53.8, 64.3, 64.8, 71.3, 82.4, 94.0, 94.1, 101.0, 124.6, 125.8, 127.2, 1278, 128.6, 128.8, 129.5, 132.5, 133.2, 145.9, 150.5, 161.4, 168.8, 176.2.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{34}H_{38}N_4O_6SiNa$: 649.2458; found: 649.2454.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-[2,3;5,6-di-*O*-isopropylidene-α-D-glucofuranos-3-yl}prop-1-yn-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-2,3,4-trideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3k)

Prepared from **2** and 1,2;5,6-di-*O*-isopropylidene-3-*O*-propargyl-α-**D**-glucofuranose.

Yield: 41%; colorless crystals; Mp 69–71 °C; R_f = 0.31 (CH_2Cl_2–AcOEt, 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ +55.7 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.86 (s, 9 H, CMe_3), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3), 1.42 (s, 3 H, CH_3), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.68 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1 H, H-6), 3.73 (dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1 H, H-6), 3.83–3.93 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 4.00 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1 H, H-4'), 4.08–4.15 (m, 3 H, H-6', H-5'), 4.26–4.33 (m, 1 H, H-3'), 4.45 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, -CH_2C≡), 4.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, -CH_2C≡), 4.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H-2'), 5.08 (br s, 1 H, H-1), 5.24 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, H-4), 5.74 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-3), 5.88 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, H-1'), 6.11 (ddd, *J* = 10.0, 2.8, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.50 (s, 1 H, =CHN), 8.02 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.7, 25.8, 26.2, 26.2, 27.2, 27.3, 51.8, 59.2, 64.2, 64.7, 67.6, 71.2, 72.8, 77.4, 81.5, 82.2, 83.1, 90.3, 93.9, 100.3, 105.6, 109.4, 112.2, 128.6, 131.6, 145.0, 150.5, 161.6.

Anal. Calcd for $C_{33}H_{50}N_2O_{11}Si$: C, 58.39; H, 7.42. Found: C, 58.06; H, 7.48.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-{3-[(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranosyl)oxy]prop-1-yn-1-yl}-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3l)

Prepared from **2** and prop-2-yn-1-yl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-α-**D**-*erythro*-hex-2-enopyranose.

Yield: 89%; yellow crystals; Mp 52–55 °C; R_f = 0.45 (CH_2Cl_2–AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25}$ +146.9 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.86 (s, 9 H, CMe_3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 2.11 (s, 3 H, CH_3), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH_3CH_2O) 3.69–3.71 (m, 2 H, 2 H-6), 3.83–3.93 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 4.08–4.14 (m, 1 H, H-5'), 4.19 (dd, *J* = 12.0, 2.6 Hz, 1 H, H-6'), 4.25 (dd, *J* = 12.0, 5.1 Hz, 1 H, H-6'), 4.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, -CH_2C≡), 4.55 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, -CH_2C≡), 5.07 (br s, 1 H, H-1), 5.24 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-4), 5.26 (br s, 1 H, H-1'), 5.34 (ddd, *J* = 9.6, 1.5, 1.5 Hz, 1 H, H-4'), 5.74 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-3), 5.86 (ddd, *J* = 10.2, 2.4, 1.6 Hz, 1 H, H-3'), 5.93 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1 H, H-2), 6.11 (ddd, *J* = 10.2, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2'), 7.51 (s, 1 H, =CHN), 8.07 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.7, 21.2, 21.3, 26.2, 51.9, 56.2, 63.2, 64.2, 64.7, 65.6, 67.6, 71.2, 77.5, 89.9, 93.2, 93.9, 100.2, 127.7, 128.5, 130.1, 131.6, 144.9, 150.4, 161.5, 170.6, 171.1.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{34}H_{44}N_2O_{11}SiNa$: 671.2612; found: 671.2611.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-(*R*,*S*)-3-hydroxy-3-phenylprop-1-yn-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3f)

A mixture of compound **3e** (30 mg, 0.52 μmol), and K_2CO_3 (300 mg, 2.17 mmol) in MeOH (5 mL) and H_2O (2 mL) was stirred at rt for 18 h. The solution was concentrated under recuced pressure, and the organic compound was extracted with AcOEt (3 X 5 mL). Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was submitted to column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2–AcOEt, 7:3) to give compound **3f** (23.4 mg, 85%) as a colourless crystals. Mp 68–70 °C; R_f = 0.29 (CH_2Cl_2–AcOEt, 7:3).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.83 (s, 9 H, CMe_3), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 2.87 and 2.94 (2 br s, 1 H, OH), 3.55 (dq, *J* = 9.4, 7.1 Hz, 1

H, CH_3CH_2O), 3.64 (dd, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1 H, H-6), 3.69 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1 H, H-6), 3.79–3.89 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.03 (br s, 1 H, H-1), 5.19 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H-4), 5.67 and 5.69 (2 s, 1 H, C≡CH), 5.70 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-3), 6.06 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1 H, H-2), 7.27–7.38 (m, 3 H, H_{arom}), 7.47 (s, 1 H, =CHN), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, H_{arom}), 8.56 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.0, 15.6, 18.8, 26.2, 51.7, 64.1, 64.7, 65.2, 71.3, 77.2, 77.6, 93.9, 94.9, 100.4, 127.1, 127.2, 128.6, 128.7, 129.0, 130.5, 140.6, 144.5, 150.4, 162.0.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{36}N_2O_6Si$: C, 63.25; H, 7.08. Found: C, 63.08; H, 7.12.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[5-ethynyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (3h)

To a solution of compound **3g** (822 mg, 1.72 mmol) in methanol (1.5 mL) maintained at 0 °C was added a solution of MeONa (1.5 g, 7.74 mmol) in MeOH (5.3 mL). After being stirred for 1 h at rt, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified directly purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2–AcOEt, 4:1) to give carbohydrate **3h** (562 mg, 80%) as colorless crystals. Mp 153–155 °C; R_f = 0.36 (CH_2Cl_2–AcOEt, 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ +73.4 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.86 (s, 9 H, CMe_3), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 3.22 (s, 1 H, HC≡C), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.68 (dd, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 1 H, H-6), 3.72 (dd, *J* =11.1, 4.7 Hz, 1 H, H-6), 3.83–3.93 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.08 (br s, 1 H, H-1), 5.24 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-4), 5.75 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.11 (ddd, *J* = 10.1, 2.8, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 7.52 (s, 1 H, =CHN), 8.26 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.5, 18.7, 26.2, 51.8, 64.2, 64.7, 71.2, 74.7, 82.9, 93.9, 100.0, 128.7, 131.4, 145.3, 150.7, 161.9.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{30}N_2O_5SiNa$: 429.1822; found: 429.1822.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-4-[5-(3-{[6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranosid-4-yl]oxy}prop-1-yn-1-yl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-2,3,4-trideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (6)

A solution of $Pd(OAc)_2$ (5.7 mg, 0.025 mmol) and PPh_3 (19.5 mg, 0.075 mmol) in DMF (3 mL) was stirred at rt in a Schlenk tube under argon for 15 min. This solution was added to a mixture of the carbohydrate derivative **2** (126.2 mg, 0.25 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), and Et_3N (1.0 mL, 7.4 mmol), in DMF (1 mL), followed by the addition of 1,4-diethynylbenzene (294 mg, 0.75 mmol). After being stirred for 2 hours at rt, the solution was filtered through Celite, and the solid was washed with ethyl acetate. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2–AcOEt, 1:1) to give compound **6** (98.5 mg, 51%) as a colorless crystals. Mp 103–106 °C; R_f = 0.28 (CH_2Cl_2–AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ +70.2 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.03 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.87 (s, 18 H, CMe_3), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 3.60 (dq, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.66–3.75 (m, 4 H, 2 H-6, 2 H-6'), 3.83–3.94 (m, 3 H, CH_3CH_2O, H-5, H-5'), 4.48 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH_2C≡), 4.56 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH_2C≡), 5.08 (br s, 1 H, H-1), 5.23 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2 H, H-4, H-4'), 5.31 (br s, 1 H, H-1'), 5.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, =CHCO-), 5.74 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3'), 5.79 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, H-3), 6.11 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 2.4 Hz, 2 H, 2 H-2), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, =CHN), 7.51 (s, 1 H, =CHN), 8.10 (br s, 1 H, NH), 8.18 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.2, –5.1, –5.0, –4.9, 15.6, 18.6, 18.7, 26.1, 26.2, 50.9, 51.7, 56.0, 63.9, 64.4, 64.7, 71.4, 77.8, 89.6, 92.3, 93.9, 100.2, 103.4, 128.6, 129.4, 130.6, 131.6, 141.7, 144.7, 150.8, 151.7, 162.0, 164.0.

Anal. Calcd for $C_{37}H_{56}N_4O_{10}Si_2$: C, 57.49; H, 7.30. Found: C, 56.96; H, 7.41.

Palladium-Condensation of Compound 2 with 1,4-Diethynylbenzene

A solution of $Pd(OAc)_2$ (6.8 mg, 0.03 mmol) and PPh_3 (23.4 mg, 0.09 mmol) in DMF (2 mL) was stirred at rt in a Schlenk tube under argon for 15 min. This solution was added to a mixture of the carbohydrate derivative **2** (151.5 mg, 0.3 mmol), CuI (11.4 mg, 0.06 mmol), and Et_3N (1.22 mL, 9 mmol), in DMF (1 mL), followed by the addition of 1,4-diethynylbenzene (18.9 mg, 0.15 mmol). After being stirred for 2 hours at rt, the solution was filtered through Celite, and the solid was washed with ethyl acetate. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2–AcOEt, 6:4) to give compound **7a** (80 mg, 60%) and **7b** (27 mg, 12%).

5,5'-[1,4-Phenylenebis(ethyne-2,1-diyl)]bis[1-{4-[ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranosid-4-yl]}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione] (7a)

Yellow crystals; Mp 116–119 °C; R_f = 0.70 (CH_2Cl_2–AcOEt, 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ +194.7 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 12 H, 2 $SiMe_2$), 0.83 (s, 18 H, 2 CMe_3), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH_3CH_2O), 3.56 (dq, *J* = 9.4, 7.1 Hz, 2 H, 2 CH_3CH_2O), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 2 H, 2 H-6), 3.71 (dd, *J* = 11.1, 5.0 Hz, 2 H, 2 H-6), 3.80–3.90 (m, 4 H, 2 CH_3CH_2O, 2 H-5), 5.05 (br s, 2 H, 2 H-1), 5.22 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 2 H-4), 5.74 (br d, *J* = 9.9 Hz, 2 H, 2 H-3), 6.08 (ddd, *J* = 9.9, 2.4, 2.4 Hz, 2 H, 2 H-2),

7.45 (s, 4 H, H_{arom}), 7.52 (s, 2 H, 2 =CHN), 8.21 (br s, 2 H, 2 NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ = –5.2, –5.1, 15.6, 18.7, 26.2, 51.5, 64.5, 71.2, 85.2, 93.3, 94.6, 100.6, 123.5, 129.0, 129.2, 131.9, 132.4, 132.6, 145.0, 151.6, 162.6.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{43}H_{62}N_4O_{10}Si_2Na$: 909.3902; found: 909.3901.

5,5'-[Buta-1,3-diyne-1,4-diylbis(4,1-phenyleneprop-1-yne-3,1-diyl)]bis[1-{4-[ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranosid-4-yl]}pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione] (7b)

Yellow crystals; Mp 113–116 °C; R_f = 0.81 (petroleum ether–AcOEt, 4:6); $[\alpha]_D^{25}$ +202.5 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 12 H, 2 $SiMe_2$), 0.86 (s, 18 H, 2 CMe_3), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH_3CH_2O), 3.56 (dq, *J* = 9.6, 7.1Hz, 2 H, 2 CH_3CH_2O), 3.70 (dd, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 2 H, 2 H-6), 3.75 (dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 2 H, 2 H-6), 3.85–3.95 (m, 4 H, 2 CH_3CH_2O, 2 H-5), 5.09 (br s, 2 H, 2 H-1), 5.22 (br d, *J* = 9.9 Hz, 2 H, 2 H-4), 5.78 (br d, *J* = 10.1 Hz, 2 H, 2 H-3), 6.13 (ddd, *J* = 10.1, 2.4, 2.4 Hz, 2 H, 2 H-2), 7.49 (s, 8 H, H_{arom}), 7.57 (s, 2 H, 2 =CHN), 8.31 (br s, 2 H, 2 NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.8, 26.2, 51.2, 64.3, 64.8, 71.3, 76.2, 82.5, 94.0, 101.0, 122.2, 123.8, 128.8, 131.9, 132.0, 132.8, 144.3, 150.4, 161.4.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{56}H_{66}N_4O_{10}Si_2Na$: 1033.4215; found: 1033.4218.

Ethyl 6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3,4-trideoxy-4-[2,4-dioxo-5-vinyl-3,4-dihydropyrimidin-1-(2*H*)-yl]-α-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (8)

A solution of $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7.15 mg, 0.01 mmol) and compound **2** (101 mg, 0.2 mmol) in DMF (3 mL) was stirred at rt in a Schlenk tube under argon for 15 min. To this solution was added tributylvinyltin (0.12 mL, 0.4 mmol), and Et_3N (0.03 mL, 0.24 mmol), in DMF (1 mL), followed by the addition of 1,4-diethynylbenzene (18.9 mg, 0.15 mmol). After being stirred for 5 hours at 70 °C, the solution was filtered through Celite, and the solid was washed with ethyl acetate. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave a residue that was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2–AcOEt, 7:3) to give compound **8** (70 mg, 86%) as a colorless crystals. Mp 54.5–56.5 °C; R_f = 0.65 (CH_2Cl_2–AcOEt, 7:3); $[\alpha]_D^{25}$ +63.3 (*c* 1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 6 H, $SiMe_2$), 0.83 (s, 9 H, CMe_3), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH_3CH_2O), 3.57 (dq, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1 H, CH_3CH_2O), 3.67 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1 H, H-6), 3.70 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1 H, H-6), 3.81–3.92 (m, 2 H, CH_3CH_2O, H-5), 5.06 (br s, 1 H, H-1), 5.21 (br m, 1 H, H-4), 5.24 (dd, *J* = 11.4, 1.3 Hz, 1 H, $=CH_2$), 5.74 (dd, *J* = 10.1, 1.3 Hz, 1 H, H-3), 5.99 (dd, *J* = 17.5, 1.3 Hz, 1 H, $=CH_2$), 6.06 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 2.6 Hz, 1 H, H-2), 6.34 (dd, *J* = 17.5, 11.4 Hz, 1 H, =CH-), 7.21 (s, 1 H, =CHN), 8.76 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = –5.1, –5.0, 15.6, 18.7, 26.2, 51.3, 64.1, 64.6, 71.3, 93.9, 113.6, 116.9, 127.8, 129.0, 131.3, 138.2, 150.9, 162.3.

HRMS (ESI): *m/z* $[M + Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{32}N_2O_5SiNa$: 431.1978; found: 431.1980.

Acknowledgment

We are indebted to the CAPES/COFECUB programme no. 334/01 for financial support, and CAPES and CNPq-Brazil for providing fellowships (F. J. B. M. Jr and J. V. A.).

References

(1) (a) De Clercq, E. *Med. Res. Rev*. **1993**, *13*, 229–258. (b) De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides* **1994**, *13*, 1271–1295. (c) De Clercq, E. *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 2491–2517. (d) Mansour, T. S.; Storer, R. *Current Pharm. Design* **1997**, *3*, 227–264.(e) De Clercq, E.; Descamps, J.; Balzarini, J.; Giziewicz, J.; Barr, P. J.; Robins, M. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 661–666. (f) Awano, H.; Shuto, S.; Baba, M.; Kira, T.; Shigeta, S.; Matsuda, A. *Bioorg. & Med. Chem. Letters* **1994**, *4*, 367-370. (g) Guenther, S.; Nair, V. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2004**, *23*, 183-193.

(2) Len, C.; Postel, D. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 261–281.

(3) Len, C.; Mackenzie, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9085–9107.

(4) (a) Bowles, W. A.; Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1964**, *86*, 1252–1253. (b) Kondo, T.; Nakai, H.; Goto, T. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1801–1806. (c) Bolitt, V.; Chaguir, B.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2481–2484. (d) Björsne, M.; Classon, B.; Kvarnström, L.; Samuelsson, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8637–8644. (f) Pérez–Pérez, M. J.; Doboszewski, B.; Rozenski, J.; Herdewijn, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 973–984. (g) Polak, M.; Doboszewski, B.; Herdewijn, P.; Plavec, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9782–9792. (h) Lee, K.; Zhou, W.; Kelley, L.–L. C.; Momany, C.; Chu, C. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1589–1598. (i) Procopio, A.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B. *Synthesis* **2006**, 2608–2612.

(5) (a) Konkel, M. J.; Vince, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 799–808. (b) Rosenquist, Å.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6282–6288. (c) Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7820–7827. (d) Guan, H.–P.; Ksebati, M. B.; Kern, E. R.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 5177–5184.

(6) de Oliveira, R. N.; Mendonça Jr, F. J. B.; Sinou, D.; de Melo, S. J.; Srivastava, R. M. *Synlett* **2006**, 3049–3052.

(7) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875–1916.

(8) (a) Robins, M. J.; Barr, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 421–424. (b) Robins, M. J.; Barr, P. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1854–1862. (c) Robins, M. J.; Vinayah, R. S.; Wood, S. G. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 3731–3734. (d) McGuigan, C.; Yarnold, C. J.; Jones, G.; Velázquez, S.; Barucki, H.; Brancale, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 4479–4484. (e) Kumarasinghe, E. S.; Peterson, M. A.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, ***41***, 8741–8745. (f) Janeba, Z.; Maklad, N.; Robins, M. J. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1729–1743. (g) Janeba, Z.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.;

Robins, M. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4690–4696. (h) Janeba, Z.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Robins, M. J. *Can. J. Chem*. **2006**, *84*, 580–586. (i) Crisp, G. T.; Flynn, B. L. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 6614–6619.

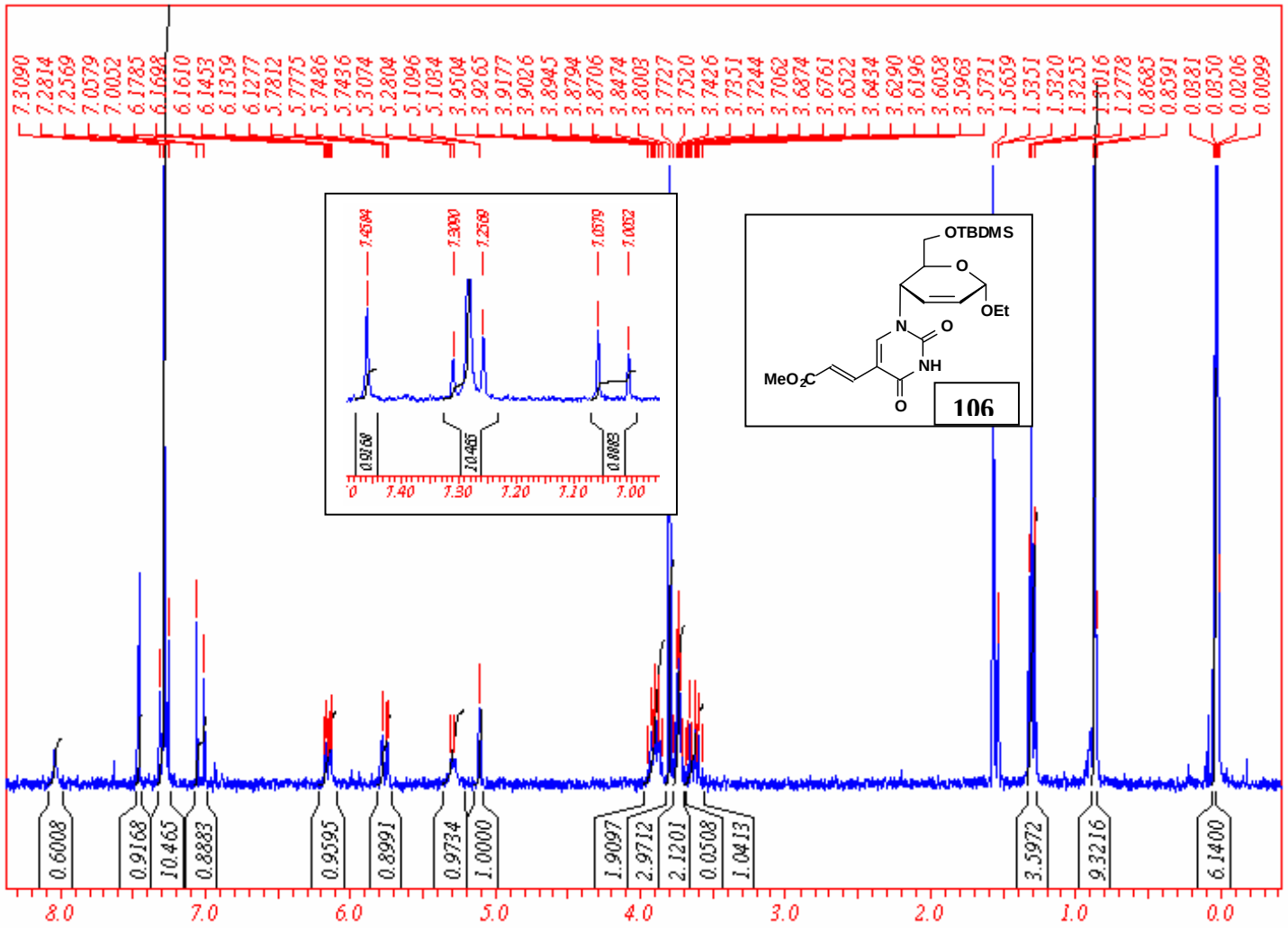
(9) Cooke, J. W. B.; Bright, R.; Coleman, M. J.; Jenkins, K. P. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 383–386.

(10) Rochet, P.; Vatele, J. M.; Goré, J. *Synlett*, **1993**, 105-107.

(11) Lindsell, W. E.; Preston, P. N.; Rettie, A. B. *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 311–316.

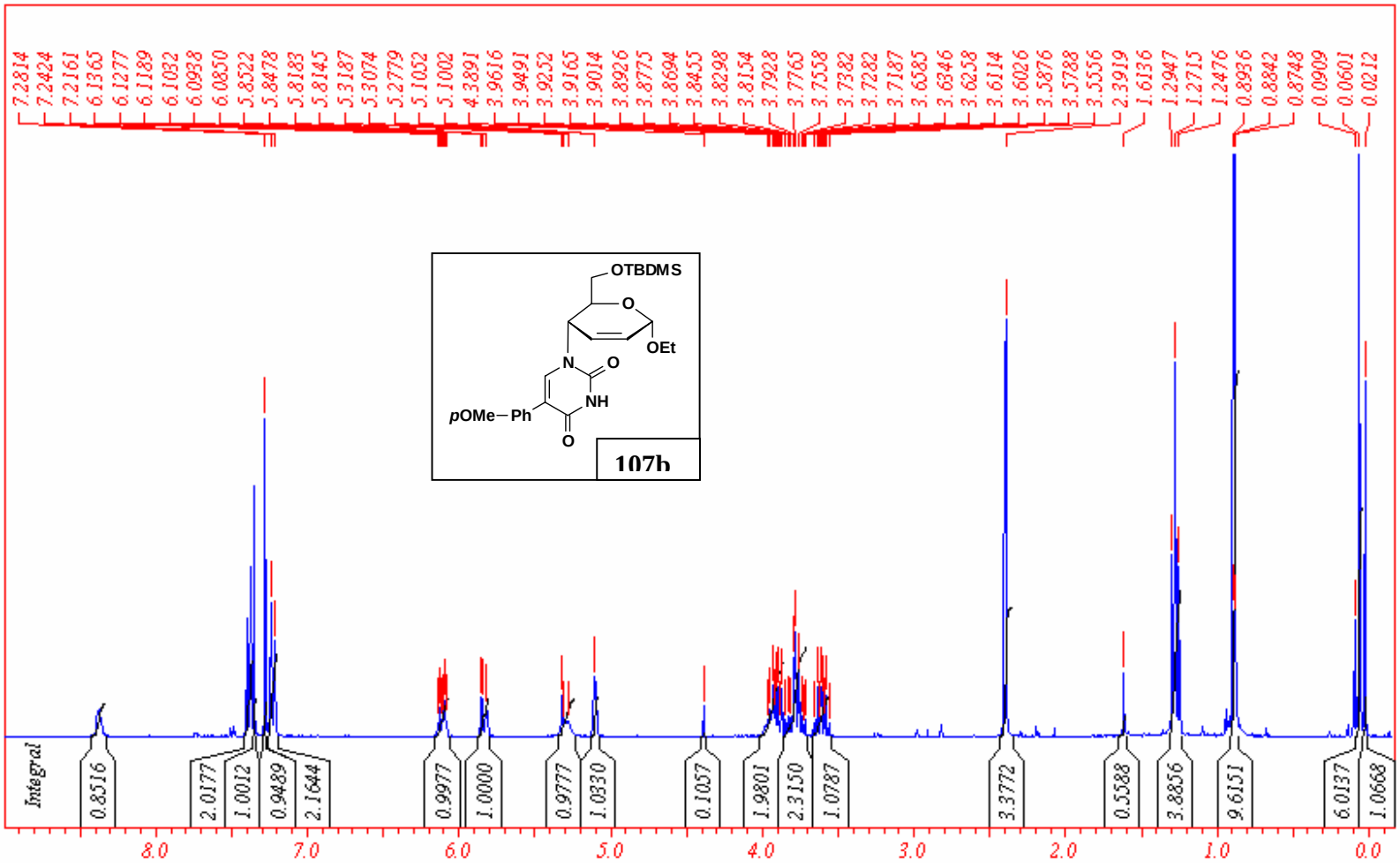
(12) Marco–Contelles, J.; Ruiz–Caro, J. *Carbohydr. Res.* **2001**, *335*, 71–90.

ANEXO 3



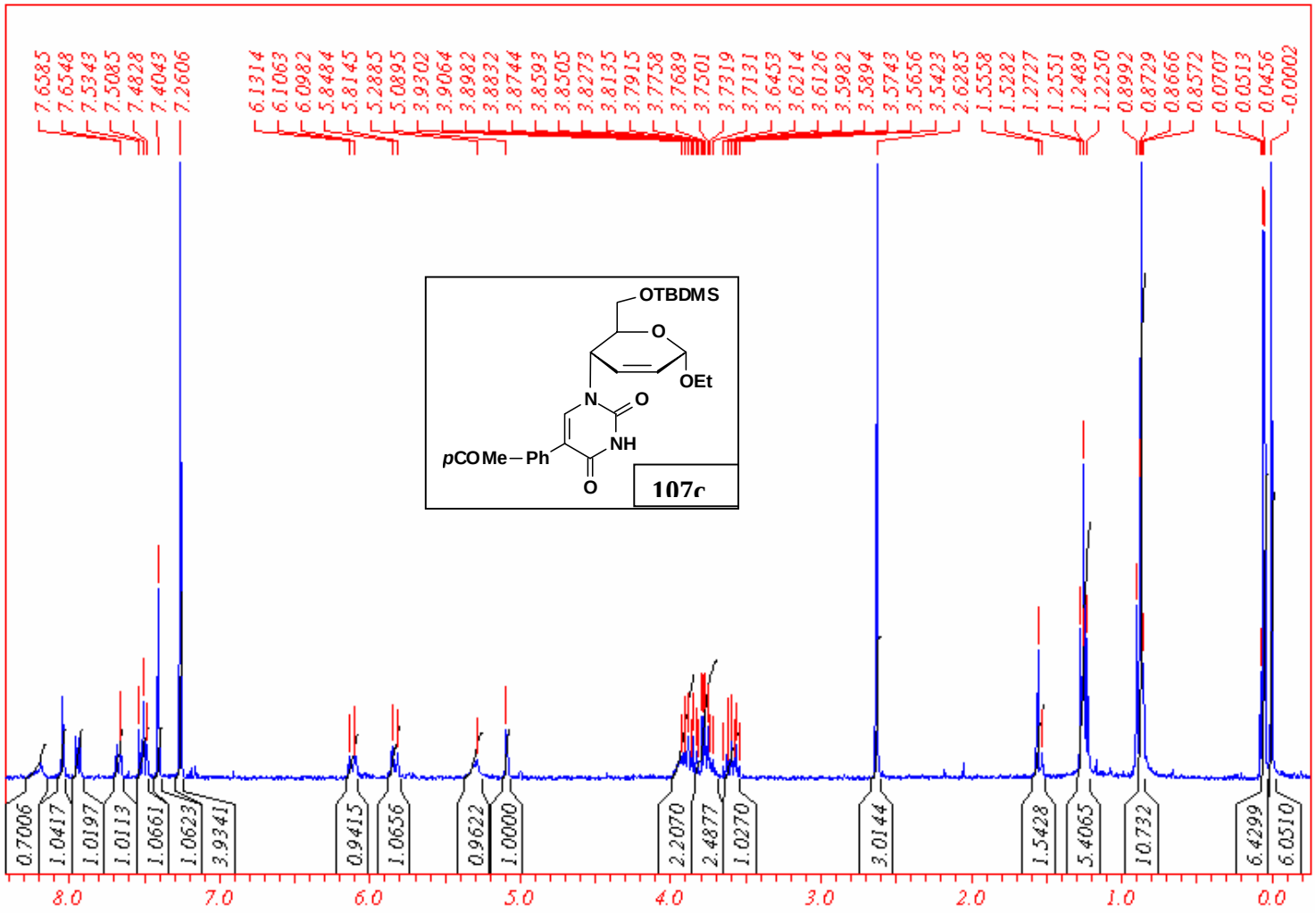
Espectro RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **106**.

ANEXO 4



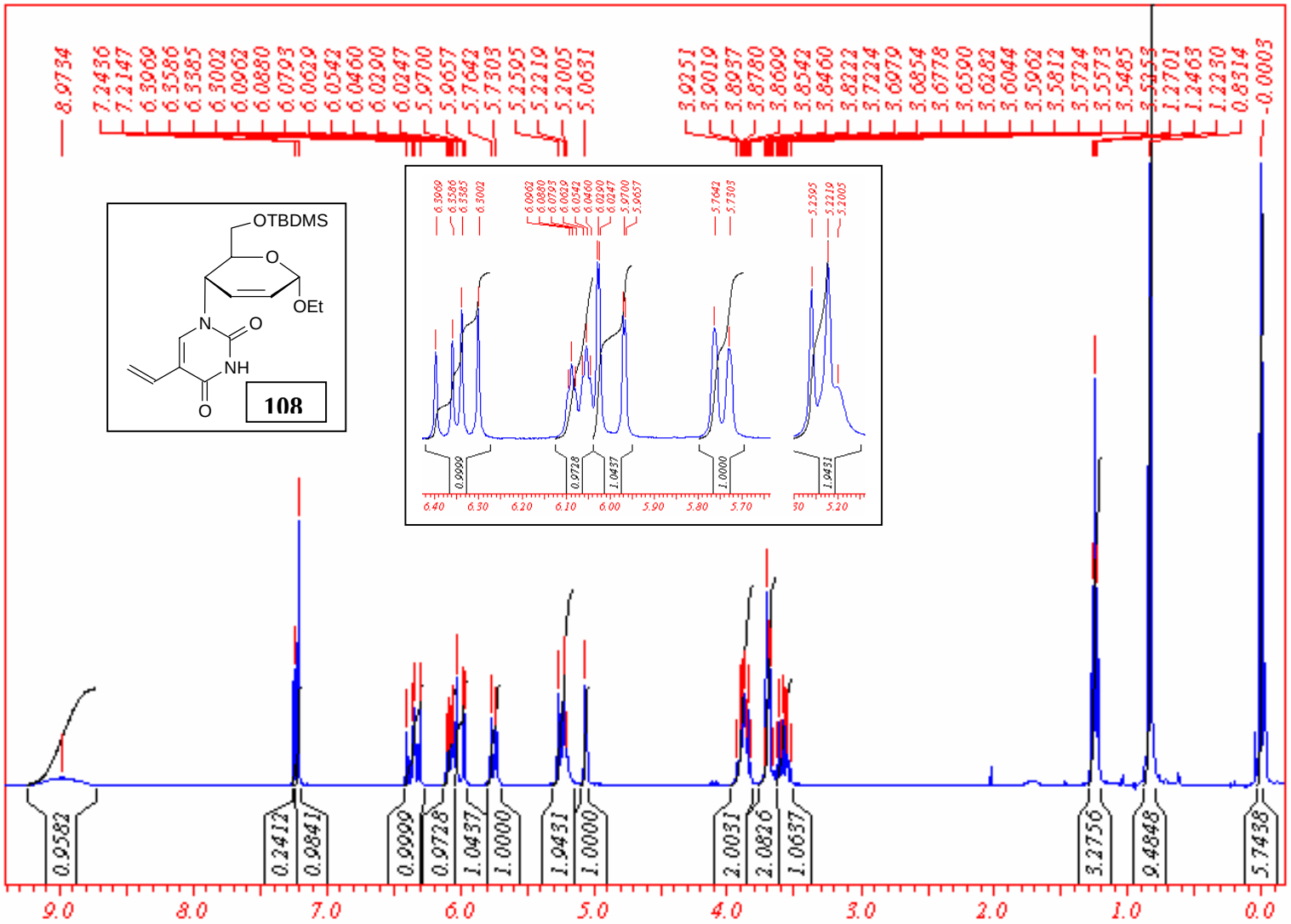
Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **107b**.

ANEXO 5



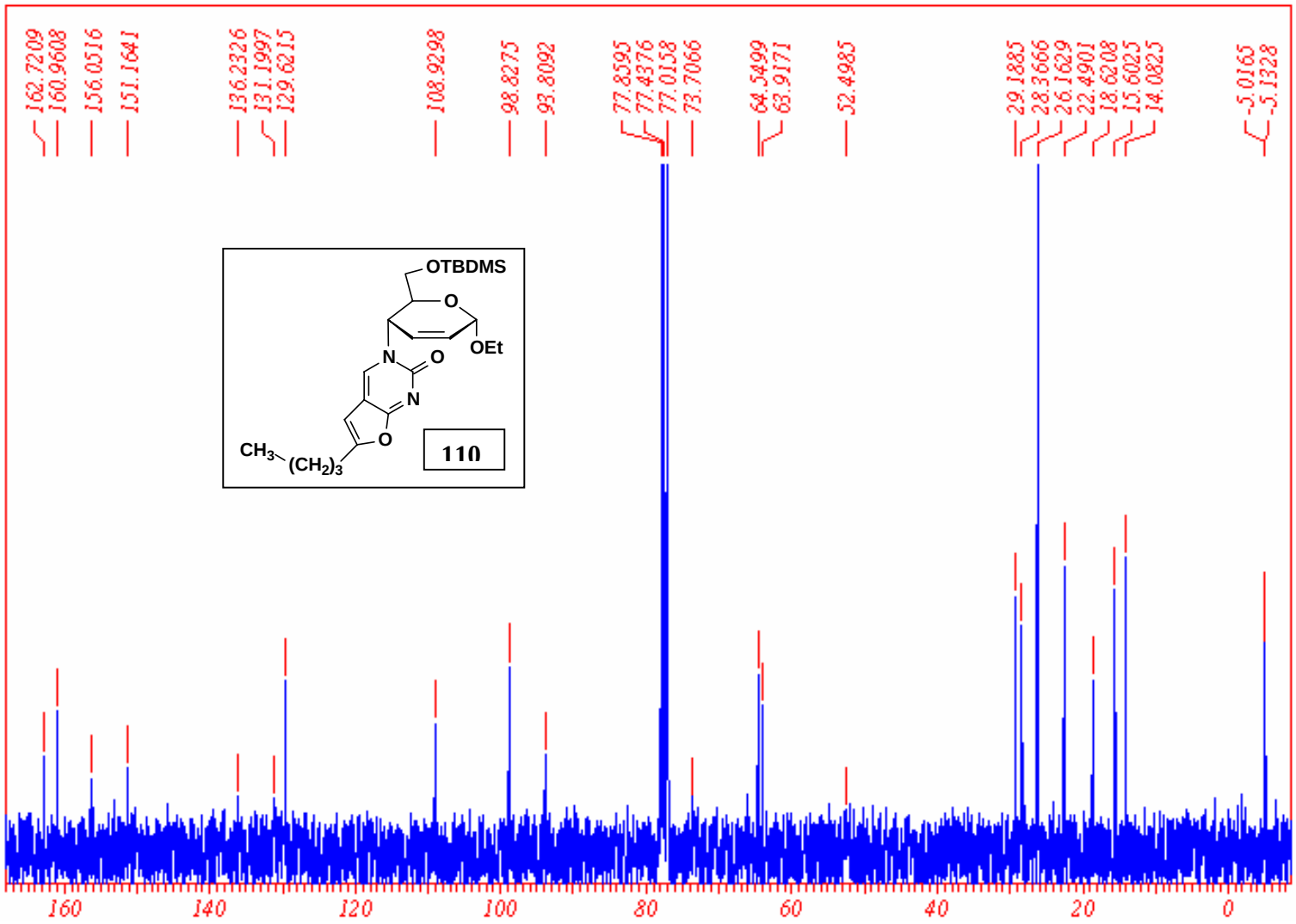
Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **107c**.

ANEXO 6



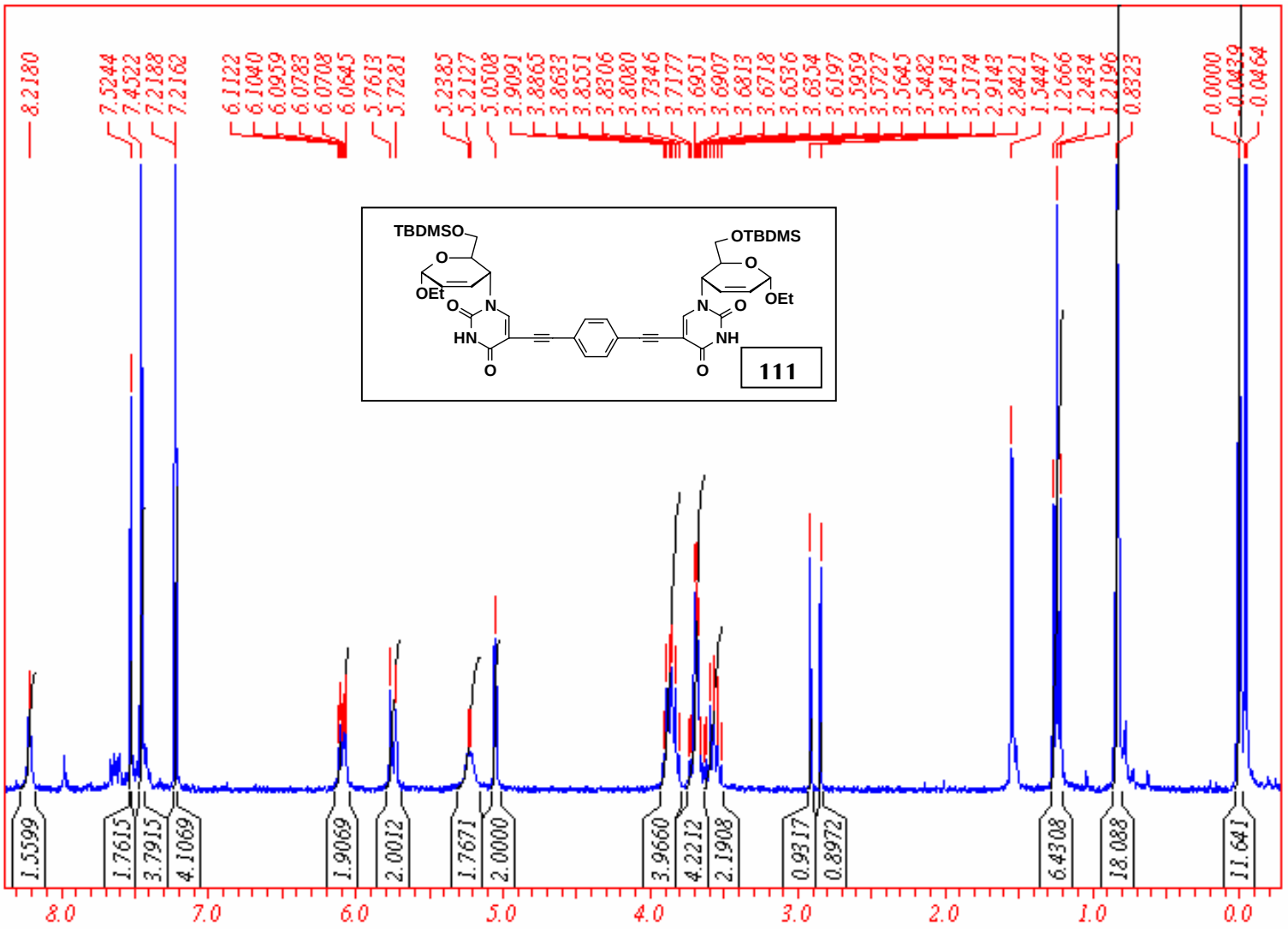
Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **108**.

ANEXO 7



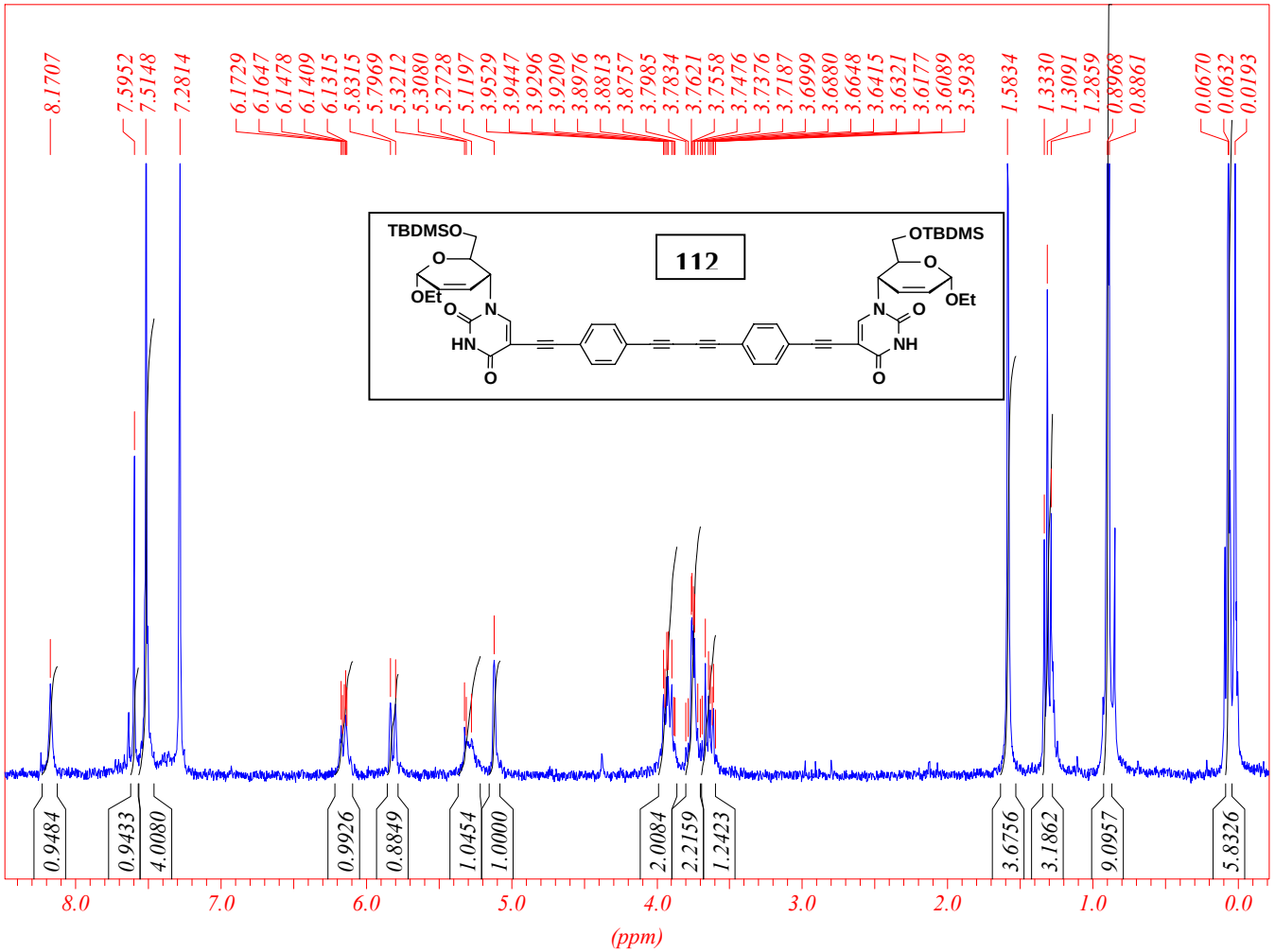
Espectro RMN^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) do composto **110**.

ANEXO 8



Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **111**.

ANEXO 9



Espectro RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **112**.