

Università Degli Studi di Napoli Federico II

FACOLTA' DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE CHIMICHE



DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIMICHE
XXIII CICLO 2007-2010

**Nuove strategie sintetiche per C-glicosidi
ad attività antivirale e antitumorale**

Dott. ssa Anna Astarita

Tutore

Prof. Maria Rosaria Iesce

Relatore

Prof. Marco d'Ischia

Co-tutore

Dott. Flavio Cermola

INDICE

1.0	INTRODUZIONE	Pag.2
2.0	FOTOOSSIGENAZIONE SENSIBILIZZATA DA COLORANTI (FOSC)	Pag. 8
2.1	FOSC DI FURANI VARIAMENTE SOSTITUITI	Pag. 15
2.2	FOSC DI GLICOSILFURANI: SINTESI DI NUOVI GLICOSIDI E C-NUCLEOSIDI	Pag. 18
3.0	RISULTATI E DISCUSSIONI	Pag. 22
3.1	FOSC DI GLICOSILFURANI	Pag. 22
3.1.1	FOSC DI BIS-GLICOSILFURANI	Pag. 23
3.1.2	FOSC DI UN α -GLICOSILFUROATO	Pag. 62
3.2	FOSC DI FURANI IN SOLVENTI ECO-COMPATIBILI	Pag. 74
3.2.1	FOSC DEL 2-GLUCOSILFURANO DEPROTETTO	Pag. 85
3.3	SINTESI DI BIS-FURIL ADDOTTI	Pag. 87
4.0	CONCLUSIONI	Pag. 97
5.0	PARTE SPERIMENTALE	Pag. 101
5.1	SINTESI DEI GLICOSILFURANI	Pag. 102
5.2	PROCEDURA GENERALE DI FOSC	Pag. 130
6.0	BIBLIOGRAFIA	Pag. 145
7.0	ABSTRACT	Pag. 156

1.0 INTRODUZIONE

La ricerca di nuove metodologie sintetiche per la preparazione di molecole potenzialmente bioattive o di principi attivi già noti rappresenta un campo della chimica organica di sintesi di particolare interesse. Tra le molecole *target* in campo farmacologico un posto di rilievo è occupato dai carboidrati¹. Questi infatti sono indispensabili per i processi di conservazione di energia, agiscono da elementi di comunicazione intercellulare e riconoscimento intracellulare, sono coinvolti in moltissimi processi metabolici fondamentali, sono regolatori di processi di membrana sono presenti come unità strutturali in sistemi complessi responsabili delle biosintesi proteiche e della conservazione del patrimonio genetico. Nell'ambito di questa classe di composti organici, un'attenzione particolare è rivolta ai *C*-glicosidi,² molecole molto spesso dotate di attività biologica sebbene caratterizzati da strutture “differenti” da quelle che costituiscono gli analoghi più diffusi in natura. Ciò che caratterizza questi composti, differenziandoli dagli *O*- ed *N*-glicosidi, è la presenza di un legame carbonio-carbonio al centro anomero; per questo motivo essi risultano decisamente più stabili nei confronti dell'idrolisi sia chimica che enzimatica. Di particolare rilievo sono i *C*-nucleosidi costituiti da ribosio, o 2-desossiribosio, e da un eterociclo strutturalmente correlato ad una base azotata.² Molti derivati sia sintetici che naturali, vengono normalmente utilizzati in campo farmacologico. Alcuni esempi sono rappresentati dalla *pseudouridina*^{3a} e dall'*ossazinomicina*^{3b}, due *C*-nucleosidi di origine naturale che esplicano azione antibiotica, antivirale e antitumorale nei confronti di alcuni tumori solidi (Fig. 1).

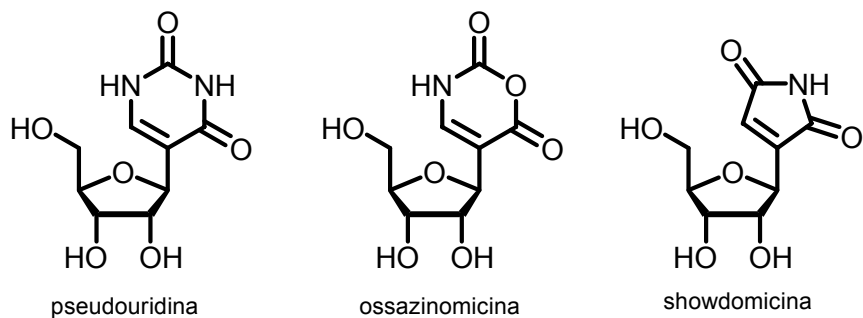


Figura 1

Altro derivato naturale è la *showdomicina*⁴, un C-nucleoside isolato da *Streptomyces* Z-452, che possiede una forte attività nei confronti dello *Streptococcus hemolyticus* ed in generale una moderata attività verso batteri gram-positivi e negativi (Fig. 1). Recentemente sono state messe a punto numerose vie sintetiche per questo nucleoside modificato.⁴

Tra i derivati di tipo purinico che manifestano attività biologica un posto di rilievo è occupato dalla *formicina*⁵, un isomero dell'adenosina, le cui proprietà come antibatterico, antivirale ed antitumorale sembrano dipendere dalla sua capacità di sostituire l'adenosina causando così errori nella replicazione cellulare (Fig. 2).

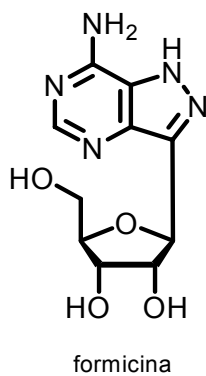


Figura 2

Grande attenzione è anche rivolta al Sialyl Lewis X (sLe^X), un tetrasaccaride implicato in processi infiammatori (Fig. 3).

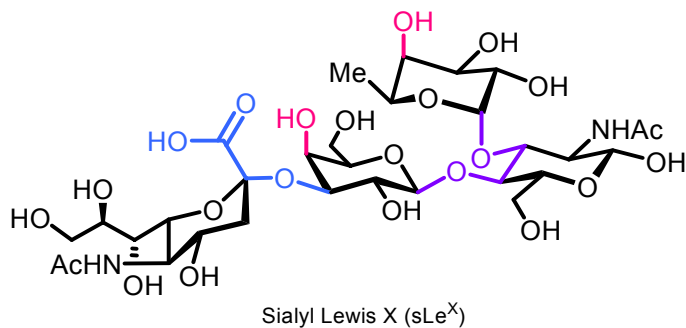


Figura 3. Sialyl Lewis X; in evidenza i gruppi funzionali ritenuti importanti per l'interazione con le selectine.

Una sintesi totale del sLe^X non risulta conveniente, oltre che per le difficoltà sintetiche legate alla complessità della molecola, soprattutto per i costi che risulterebbero proibitivi ai fini di un uso farmacologico della molecola sintetica. Pertanto la ricerca è indirizzata allo studio delle interazioni del sLe^X ed ai meccanismi di azione al fine di individuare, mediante opportuni studi, eventuali composti che esplichino analoga attività antiinfiammatoria ma che siano strutturalmente più accessibili.⁶

Gli studi hanno evidenziato che il modello generale dell'interazione tra il sLe^X con le E-selectine prevede la presenza al residuo di galattosio di gruppi OH al C4 ed al C6, oltre al gruppo carbossilico e dei gruppi OH dell'unità di fucosio; inoltre, l'interazione tra tali gruppi funzionali ed i siti recettoriali delle selectine è resa possibile solo dalla presenza di un opportuno *spacer* rappresentato dalla sequenza β -

O-C4-C3-O- α , dove il C4 ed il C3 sono termini del residuo di un'unità di glucosilammina (Fig. 3).⁶

Un gran numero di composti nuovi e strutturalmente correlati al sLe^X sono stati finora sintetizzati e molti ancora sono in fase di elaborazione.⁶ Alcuni recenti studi di *drug-design* hanno evidenziato che l'attività antiinfiammatoria può essere ricondotta a disaccaridi del galattosio e del mannosio, 1,1'-legati (Fig. 4).⁶

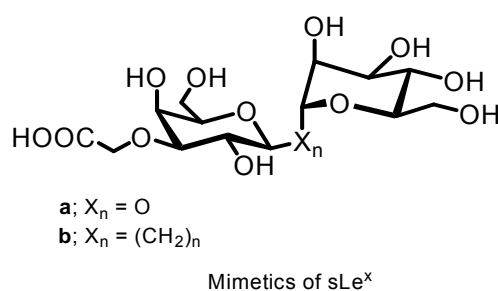


Figura 4. Alcuni degli analoghi strutturali sintetizzati.

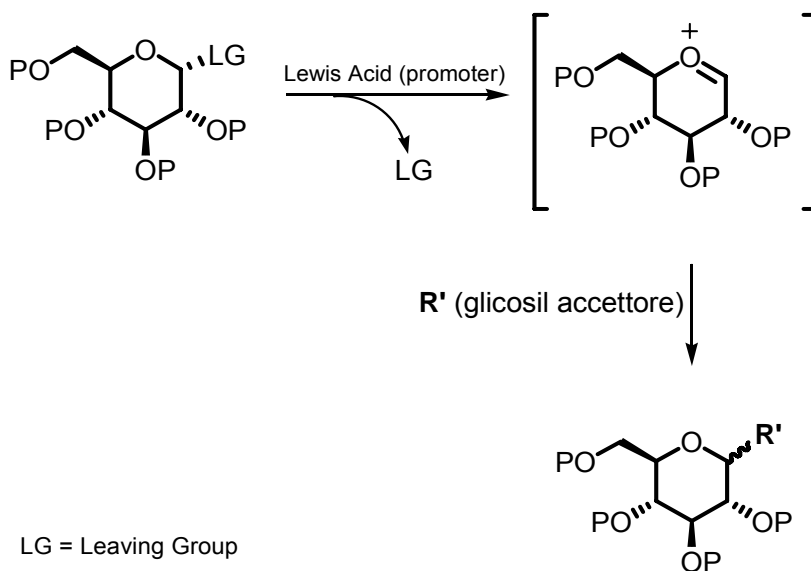
SINTESI DI GLICOSIDI

Il ruolo determinante dei carboidrati nell'ambito della sintesi di prodotti bioattivi e le importanti proprietà di derivati sia naturali che sintetici⁷ ha stimolato la ricerca verso la preparazione di nuovi glicosidi. In particolare la ricerca si è rivolta alla sintesi di derivati sintetici degli zuccheri, potenzialmente in grado di modificare l'attività degli enzimi che processano i carboidrati naturali, grazie alle applicazioni che potrebbero derivarne in medicina.

Attualmente particolare attenzione è dedicata alla ricerca di nuove metodologie di sintesi organica sempre più competitive, metodologie che permettano la produzione di

molecole a costi minori e di operare in condizioni più blande ed ambientalmente più sicure.

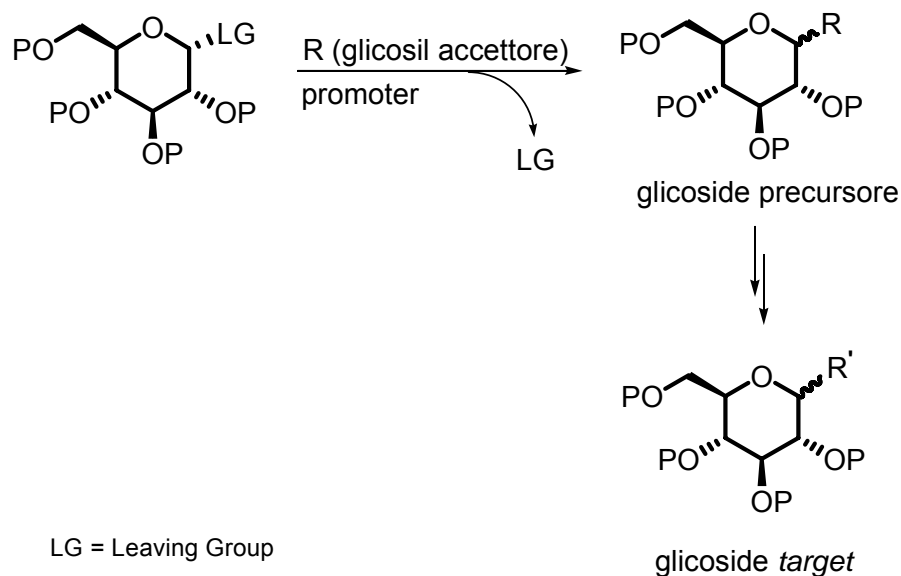
La procedura sintetica di applicazione generale per i glicosidi consiste in una reazione di *coupling* tra un'unità di monosaccaride (il glicosil donatore) e un residuo che rappresenta il futuro aglicone (il glicosil accettore). La reazione viene condotta in presenza di un opportuno *promoter*, generalmente un acido di Lewis, necessario per attivare il glicosil donatore (Schema 1).⁸



Schema 1. Reazione di *coupling*.

Una strategia alternativa consiste nell'elaborazione di un aglicone pre-esistente, preliminarmente legato al monosaccaride, attraverso l'uso di reazioni selettive per l'ottenimento della molecola *target* (Schema 2).⁹ Sebbene di carattere meno generale, tale strategia può in alcuni casi garantire l'accesso a glicosidi non ottenibili tramite

reazioni dirette di *coupling* a causa delle condizioni di reazione utilizzate che potrebbero comportare degradazione o isomerizzazione dei glicosil accettori scelti, compromettendo così il risultato finale.⁹



Schema 2. Strategia alternativa al *coupling*.

In questo contesto, nel gruppo di ricerca dove è stato svolto il progetto di dottorato, è di recente iniziata una ricerca diretta all'uso di furani come agliconi pre-esistenti (*building blocks*) e sull'uso della fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti (fosc) come procedura per l'elaborazione del sistema eterociclico nell'aglicone *target*. Il sistema furanico rappresenta uno dei più versatili tra gli eterocicli e la fosc una delle reazioni per la trasformazione di molecole in derivati ossigenati più corrispondente ai principi della green chemistry e alle nuove tecnologie.

2.0 FOTOOSSIGENAZIONE SENSIBILIZZATA DA COLORANTI (FOSC)

La fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti è una procedura per generare, *in situ*, ossigeno singoletto.¹⁰ Essa riveste un ruolo importante nella sintesi organica in quanto permette di introdurre funzioni ossigenate in una svariata gamma di composti organici, spesso in maniera regio- o addirittura stereoselettiva¹¹. Si tratta di un processo di tipo fisico, basato sull'uso di luce visibile (anche solare), ossigeno atmosferico e piccolissime quantità di un colorante naturale e/o atossico (il sensibilizzatore) (Figura 5).

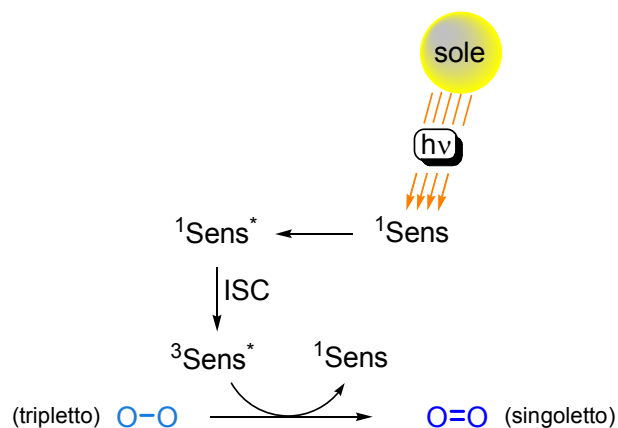
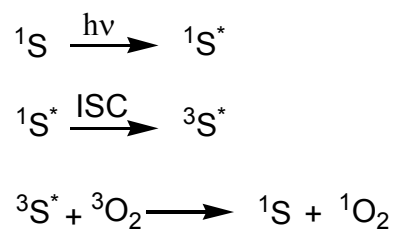


Figura 5

OSSIGENO SINGOLETTO ($^1\text{O}_2$)

L'ossigeno singoletto¹⁰ rappresenta uno stato eccitato dell'ossigeno atmosferico il quale, nel suo stato elettronico fondamentale, ha due elettroni spaiati in orbitali degeneri cui corrisponde una molteplicità di spin di tripletto ($^3\text{O}_2$).

Lo stato di singoletto non può essere ottenuto per diretta eccitazione a partire dal tripletto in quanto si tratta di una transizione proibita per *spin*.¹⁰ L'eccitazione dell'ossigeno molecolare in ossigeno singoletto avviene attraverso un processo di fotosensibilizzazione. L'assorbimento di energia associata alla radiazione causa un'eccitazione del sensibilizzatore che passa dallo stato di singoletto fondamentale (^1S), stato presente nella maggior parte delle molecole organiche, a quello di singoletto eccitato ($^1\text{S}^*$) (Schema 3). Successivamente può verificarsi un passaggio dallo stato di singoletto a quello di tripletto eccitato, in questo caso permesso poiché avviene senza emissione o assorbimento di energia radiante, detto *incrocio intersistema* (ISC). In seguito il sensibilizzatore, per collisione con l'ossigeno fondamentale, trasferisce la propria energia decadendo così nel suo stato fondamentale di singoletto. Per il principio di conservazione dello spin totale, l'ossigeno passerà ad uno stato di singoletto eccitato.



Schema 3.

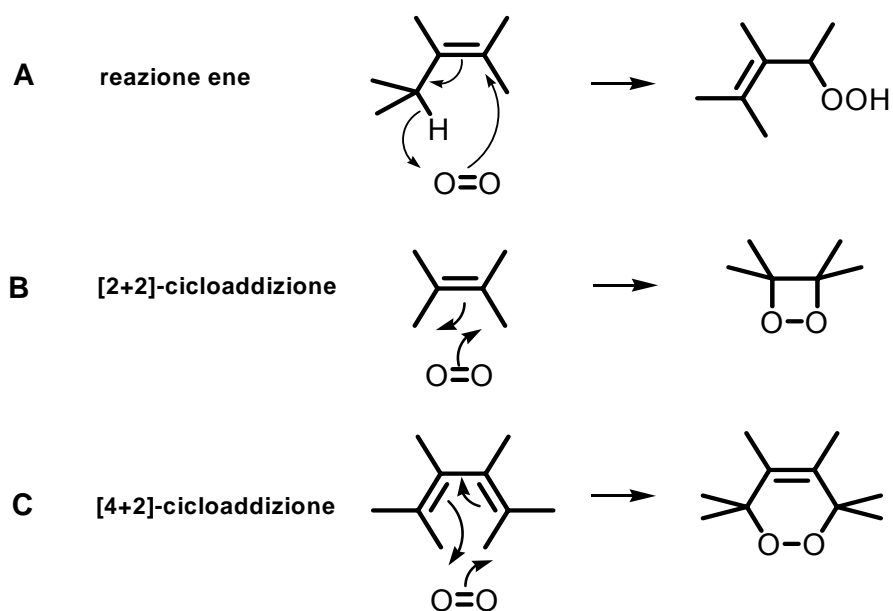
Un sensibilizzatore di ${}^1\text{O}_2$ deve possedere stati elettronici di singoletto eccitato e tripletto eccitato ad energie paragonabili per permettere l'*incrocio intersistema* ed un'energia di tripletto superiore a quella dell'ossigeno singoletto. Comunemente sono sostanze fortemente coniugate, coloranti artificiali o naturali, che assorbono luce nel visibile quali blu di metilene, rosa bengala, tetrafenilporfirina, etc.^{11a,12}

L'ossigeno singoletto (${}^1\text{O}_2$) è una molecola elettrofila estremamente reattiva. Mentre la reattività dell'ossigeno fondamentale mostra aspetti tipici della chimica dei radicali, l'ossigeno singoletto ha una reattività del tutto differente ed è assimilabile a quella di un sistema π di un alchene elettrofilo. Esso è in grado di addizionarsi rapidamente a sistemi insaturi carbonio-carbonio in modo selettivo e quantitativo secondo le tipologie riportate di seguito (Schema 4a):¹⁰⁻¹¹

1. Reazioni del tipo *ene*; (via **A**)
2. Reazioni di [2+2] cicloaddizione; (via **B**)
3. Reazioni di [4+2] cicloaddizione. (via **C**)

Schema 4a

Alcheni possono subire una reazione di tipo *ene* in presenza di idrogeni allilici che porta alla formazione di idroperossidi allilici (via **A**, Schema 4b) oppure possono dare reazioni di [2+2]-cicloaddizione con formazione di 1,2-diossetani, specie instabili che decompongono termicamente portando a due composti carbonilici (via **B**, Schema 4b). Molecole con sistemi insaturi coniugati addizionano ossigeno singoletto dando reazioni di [4+2]-cicloaddizioni del tipo Diels-Alder, che procedono in modo concertato e stereoselettivamente portando a perossidi ciclici a sei termini (via **C**, Schema 4b). Il sistema dienico può far parte di un sistema aromatico (benzeni sostituiti, naftaleni, antraceni) o eteroaromatico (tiofeni, pirroli, furani).



Schema 4b. Reazioni dell'ossigeno singoletto.

Le reazioni dell'ossigeno singoletto procedono generalmente in modo quantitativo e consentono di ottenere in modo semplice ed efficace perossidi organici. Come ben

noto, i perossidi organici sono molecole di notevole interesse sintetico in quanto precursori di composti estremamente funzionalizzati; diversi derivati sono anche caratterizzati da importanti proprietà biologiche come anti-malarici, anti-tumorali, etc.¹³

Condizioni di reazione

I sensibilizzatori usati per generare ossigeno singoletto sono molecole con un'ampia delocalizzazione elettronica, come i coloranti o pigmenti naturali. Tali sostanze possono quindi essere facilmente eccitate con lampade che emettono nel visibile (es. lampade al tungsteno).^{11a,12} Alcuni esempi sono riportati in Figura 6.

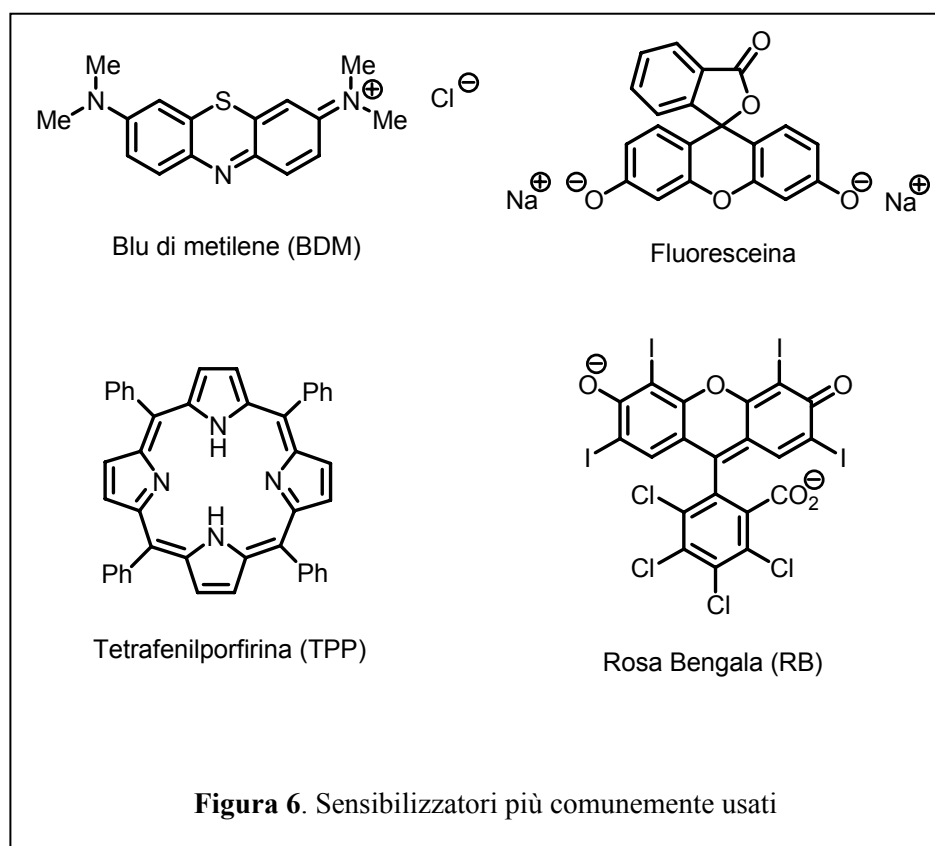


Figura 6. Sensibilizzatori più comunemente usati

La scelta del sensibilizzatore è fatta sulla base del solvente da utilizzare in cui evidentemente esso deve essere solubile.

Nelle reazioni di fosc la scelta del solvente è particolarmente importante. Il tempo di vita dell'ossigeno singoletto varia fortemente dallo stato gassoso a quello in soluzione: lo stato S_1 (lo stato eccitato dell'ossigeno a più bassa energia) in fase gassosa ha un tempo di vita di circa 3000 s, mentre in fase liquida di circa 10^{-3} s. Questa differenza è dovuta al fatto che l'ossigeno singoletto in soluzione trasferisce la sua energia elettronica al solvente, che aumenta così la sua energia vibrazionale. In particolare, solventi con alte frequenze di vibrazione interagiscono in modo efficace con 1O_2 , abbassandone così il tempo di vita. Per questo motivo solventi protonati, con stretching del legame OH prossimi ai 3600 cm^{-1} , sono poco utilizzati a favore di solventi clorurati, come il cloroformio, in cui il tempo di vita dell'ossigeno singoletto è di 264 s o deuterati come D₂O (Tabella 1).¹⁰

Tabella 1. Tempi di vita del $^1\text{O}_2$ in vari solventi.

Solvente	Tempo di vita (μs)	Solvente	Tempo di vita (μs)
H_2O	3,8	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$	50
D_2O	62	$(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$	723
CH_3OH	10	CH_3CN	62
Esano	31	CD_3CN	554
CH_2Cl_2	86	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	16
CHCl_3	264	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	27
CDCl_3	740	$\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$	320
C_6H_6	30	Freon-113	15800
C_6D_6	630	C_6F_6	3900

Nonostante l'inconveniente dell'uso di solventi alogenati, la procedura di fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti rappresenta una procedura innovativa che soddisfa diversi principi della green chemistry:¹⁴

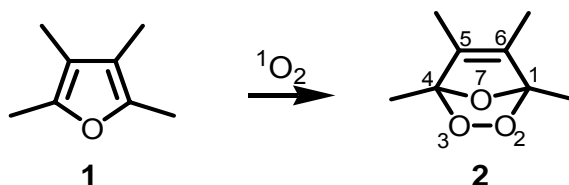
- E' usato un blando ossidante come ossigeno atmosferico,
- L'uso di sostanze colorate come sensibilizzatori rende possibile l'impiego di luce visibile, per cui la procedura rappresenta una delle reazioni archetipi per l'utilizzazione diretta di luce solare

- E' soddisfatto il principio di *atom economy* perchè entrambi gli atomi di ossigeno sono incorporati nei prodotti finali, diversamente ad esempio da ossidazioni con H₂O₂ che presentano un massimo di efficienza di *atom economy* del 47%.

Attualmente sforzi sono diretti a migliorare la procedura con la ricerca ad esempio di nuovi solventi o di condizioni che non comportano l'uso di solventi (zeoliti, micelle, etc) nonchè di nuovi sensibilizzatori da utilizzare in fase eterogenea e/o riciclabili.¹⁵

2.1 FOSC DI FURANI VARIAMENTE SOSTITUITI

La reazione di FOSC applicata a furani variamente sostituiti del tipo **1** procede in modo concertato portando quantitativamente ai 2,3,7-triossabicyclo[2.2.1]ept-5-eni **2**, comunemente detti endoperossidi (Schema 5).¹⁶

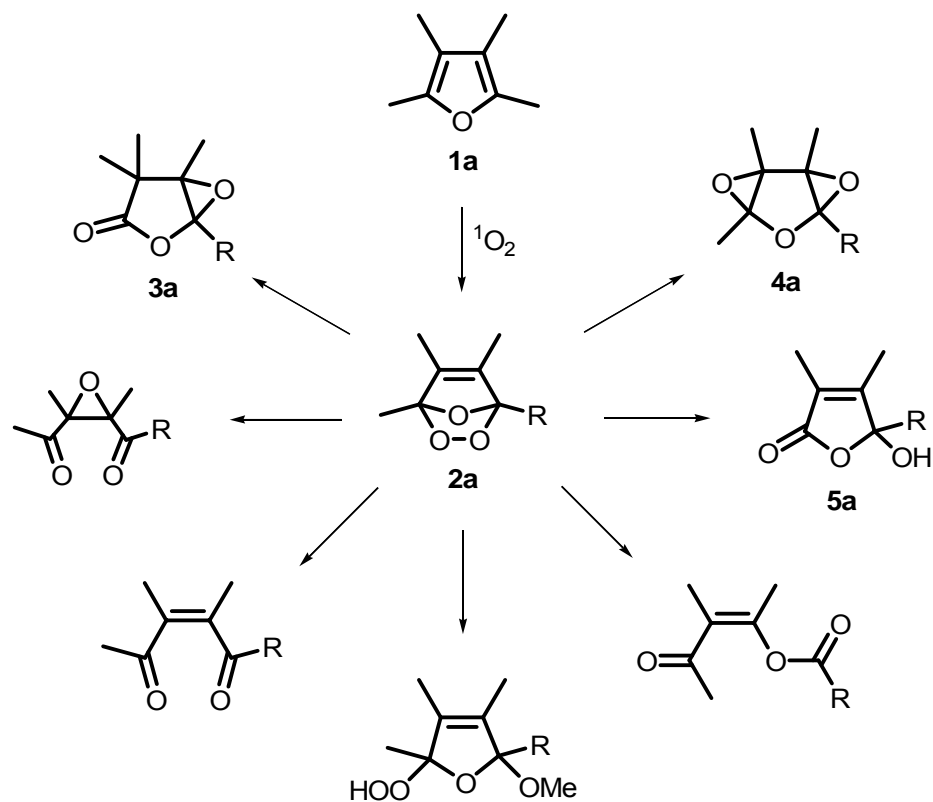


Schema 5. Formazione di endoperossidi **2**.

I perossidi **2** sono generalmente instabili a temperatura ambiente ma la loro reattività può essere controllata operando a bassa temperatura, generalmente tra i -10 e -20 °C. Gli studi effettuati sui processi successivi alla reazione di ossigenazione hanno permesso di individuare importanti correlazioni tra il destino dei perossidi **2** e la

natura elettronica dei sostituenti e/o il solvente utilizzato, consentendo così la messa a punto di numerose procedure sintetiche per molti derivati organici funzionalizzati, tutte basate sulla procedura di fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti di furani variamente sostituiti.¹⁷

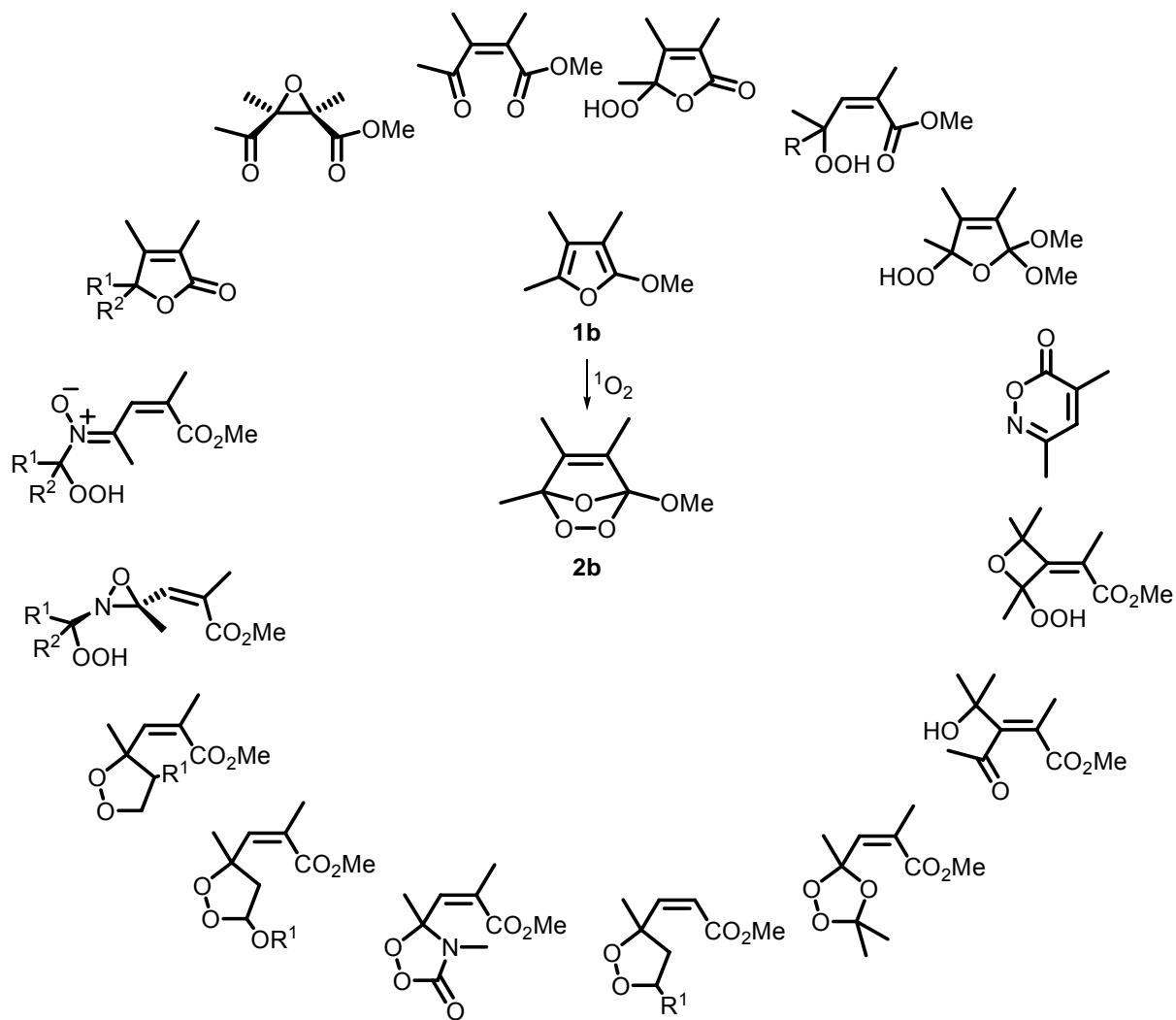
Epossifuranoni **3a**, diepossidi **4a** e furanoni **5a**, questi ultimi due correlati con analoghi strutturali che esplicano attività biologiche, diacilepossidi, enedioni **6a**, utili sintoni per sistemi etero-e carbociclici (Schema 6) sono solo alcuni dei composti ottenibili dalla fotoossigenazione di alchil e/o aril furani^{17,18} (Schema 6).



Schema 6. FOSC di alchilfuran.

Di più ampia applicazione sintetica si è rivelato l'uso di endoperossidi di 2-alcossifurani **1b** dai quali è stato possibile accedere a numerose classi di composti, sia

ciclici che aciclici, a carattere perossidico e non, attraverso ulteriori elaborazioni dei prodotti primari di reazione (Schema 7).¹⁹



Schema 7. FOSC di 2-metossifurani.

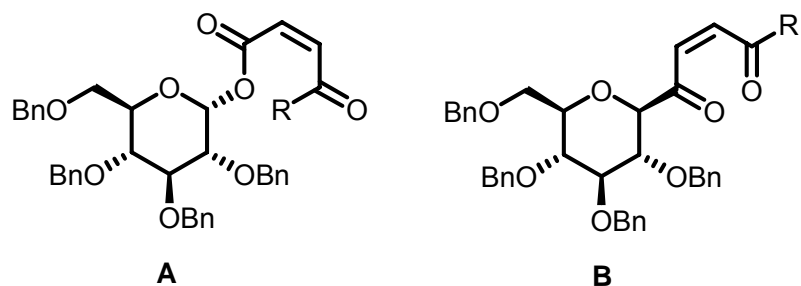
Nella maggior parte dei casi è stato possibile ricondurre le sintesi a semplici, rapidi e convenienti processi, spesso one-pot, in molti casi regio- o stereoselettivi.

2.2 FOSC DI GLICOSIL FURANI : SINTESI DI NUOVI GLICOSIDI E C-NUCLEOSIDI

In tale contesto l'attuale ricerca è diretta alla pianificazione di nuove procedure basate sull'uso della fosc di furani nella preparazione di molecole nuove, in alcuni casi contenenti "strutture privilegiate".²⁰ In particolare, le procedure si basano sull'uso di furani sostituiti con glicosidi e sulle reazioni di [4+2]-cicloaddizioni di ossigeno singoletto come punto di partenza per l'elaborazione strutturale del sistema eterociclico. I vantaggi sono rappresentati dalla possibilità di procedere alla sintesi di differenti glicosil derivati a partire da un solo precursore (Schema 7) e dall'utilizzo di procedure *green*.

Sono stati pertanto appositamente preparati furani recanti residui glicosidici in α , o β , sia con pentosi che esosi. I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'addizione di ossigeno singoletto avviene in tutti i casi e questo ha tra l'altro permesso di confutare risultati riportati in letteratura secondo cui la reazione non poteva avvenire per motivi sterici²¹. Quando il residuo di monosaccaride è legato in posizione α del furano di partenza si ha la formazione di *O*-glicosidi del tipo **A** mediante una trasposizione del tipo Baeyer-Villiger con ritenzione della configurazione sia al carbonio anomero che al doppio legame (Fig 7).

Cis-C-glicosidi del tipo **B** possono essere ottenuti per riduzione della miscela di fotossigenazione in situ con Et₂S a bassa temperatura.



R= H, Me

Figura 7

A tale proposito è da sottolineare che tentativi di ottenere questi composti con altri sistemi ossidanti come diossirano o acido perbenzoico direttamente sul furano di partenza hanno portato a derivati *trans* (dato l'ambiente acido) o a grandi quantità di materiali polimerici (dati i tempi di ossidazione molto lunghi).²² La riduzione di strutture cicliche come gli endoperossidi assicura la formazione di *cis*-enedioni del tipo **B**. L'ambiente di reazione (eventuali tracce di acido da solventi come CHCl₃ o gruppi particolarmente ingombranti) possono promuovere la conversione negli isomeri *trans* termodinamicamente più stabili. La versatilità sintetica di dienoni o enoni del tipo **B** è stata sfruttata per ottenere nucleosidi modificati come il piridazin ed il pirazolin *C*-nucleosidi **C** e **D**, e dei nuovi eso-glicali del ribosio **E**, derivati di interesse farmacologico (Fig. 8).²²

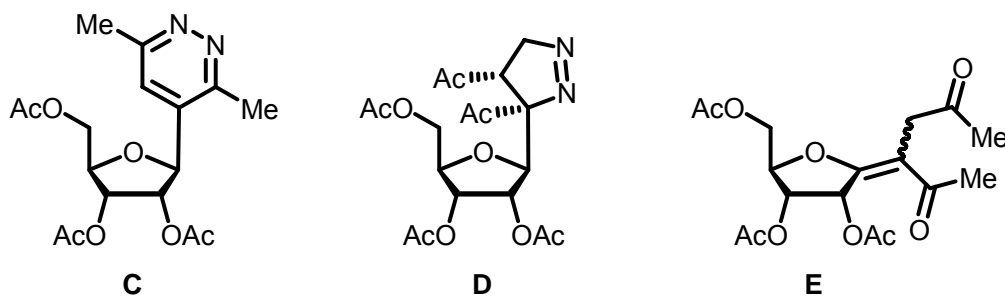
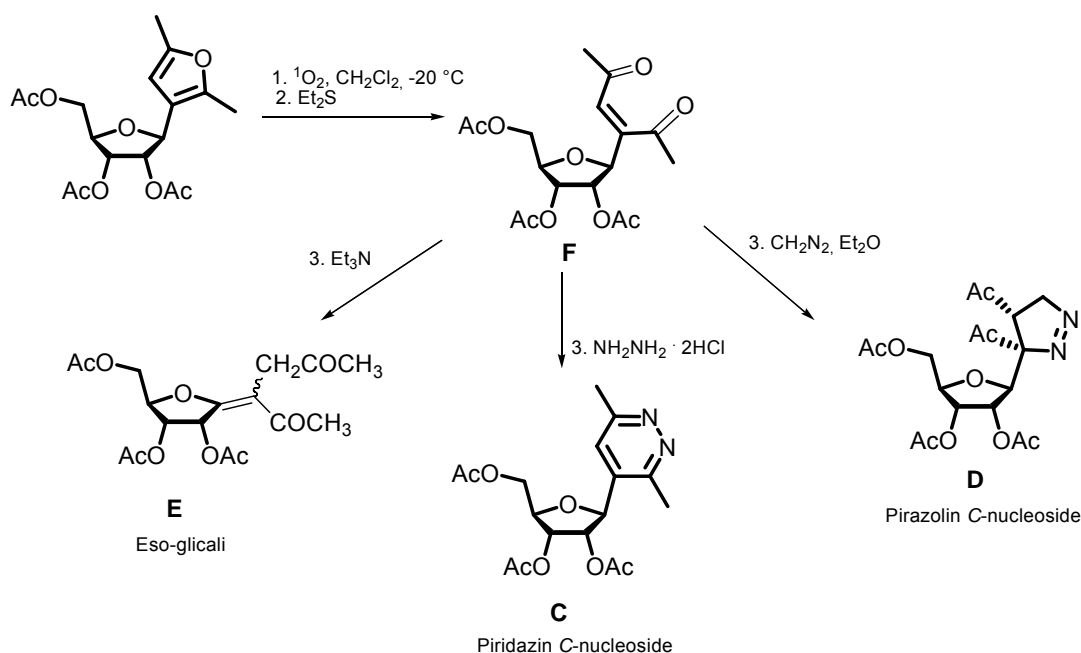


Figura 8. Nuovi nucleosidi modificati ottenuti attraverso processi one-pot.

In particolare il nucleoside **C** è stato ottenuto per trattamento del *cis*-enedione **F** in situ in etanolo anidro con cloridrato di idrazina mentre il carattere elettrofilo del doppio legame è stato sfruttato per la reazione di cicloadizione con diazometano che ha portato regioselettivamente alla pirazolina **D**, strutturalmente correlata al C-nucleoside pirazofurina. In ambiente anche debolmente basico (per trietilammina) si forma il glicale **E** a causa della particolare acidità del protone anomero dell' enedione **F** (Schema 8).



Schema 8. Sintesi via FOSS di esoglicali e nucleosidi piridazinici e pirazolinici.

Il progetto di ricerca

Il progetto di dottorato di ricerca si inquadra in tale contesto ed ha esaminato ulteriori aspetti della FOSC di glicosilfurani estendendo la reazione a derivati recanti gruppi elettron-attrattori e a bis(glicosil)furani. L'interesse per questi ultimi era anche legato alla possibilità di accedere a sistemi disaccaridici recanti *spacer* a 4 o 5 termini, mimetici del Sialyl LewisX.

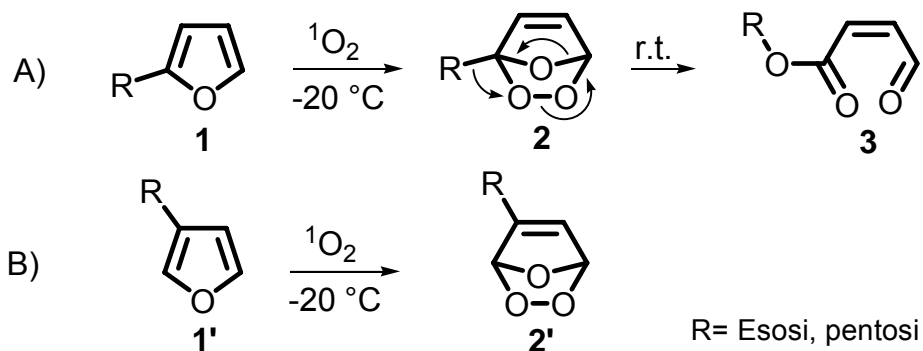
Un'attenzione particolare è stata data al miglioramento della procedura di fotossigenazione.

Nell'ambito della sintesi di glicosilfurani l'indagine è stata rivolta all'ottimizzate delle condizioni per l'ottenimento di 2-glicosilfurani.

3.0 RISULTATI E DISCUSSIONI

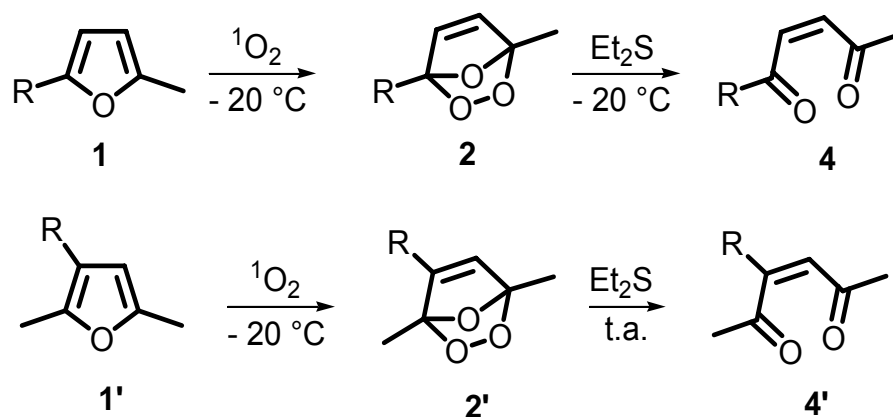
3.1 FOSC DI GLICOSILFURANI

I primi studi sulla FOSC di glicosilfurani hanno evidenziato che la stabilità termica dei perossidi **2** dipende dalla posizione dello zucchero sul sistema biciclico. Infatti, mentre gli endoperossidi dei 3-glicosilfurani del tipo **1'** sono del tutto stabili e maneggevoli a temperatura ambiente,^{22b} quelli dei 2-glicosilfurani **1** spontaneamente riarrangiano nei corrispondenti *O*-glicosidi, attraverso una trasposizione del tipo Baeyer-Villiger che procede con ritenzione di configurazione al carbonio anomero^{22c} (Schema 9).



Schema 9.

In entrambi i casi gli endoperossidi possono essere ridotti utilizzando Et_2S generando così i corrispettivi *C*-glicosidi **4**²² (Schema 10).



R = Zucchero

Schema 10. Riduzione dei perossidi 2.

Riassamenti di tipo Bayer-Villiger di endoperossidi di furani sono stati osservati in precedenza solo in pochi casi e a partire da furani α -monosostituiti,^{16,23} ma mai da furani disostituiti.^{16,24}

Sulla base di questi risultati la ricerca è stata indirizzata alla sintesi di 2,5-diglicosilfurani e di 2-glicosil furani recanti in posizione 5 sostituenti elettron-attrattori allo scopo di verificare il ruolo dei sostituenti sul destino dell'endoperossido e di estendere le applicazioni sintetiche della procedura di fosc di glicosil furani.

3.1.1 FOSC DI BIS-GLICOSILFURANI

L'estensione ovvia allo studio di 2,5-diglicosilfurani era in realtà legata ad un altro aspetto o meglio alla possibilità di ottenere derivati correlati a mimetici del Sialyl-Lewis X (Figura 9).

Studi di drug design hanno infatti evidenziato che disaccaridi costituiti da galattosio (GAL) e mannosio (MAN) 1,1'-legati tramite uno *spacer* opportuno risultano più efficienti del sLe^x stesso ad interagire con le Selectine (Figura 9).^{6,25} Pertanto, molti studi sono indirizzati verso l'individuazione, la progettazione e la sintesi di nuovi e più efficienti glicosidi da utilizzare come agenti terapeutici nel trattamento di patologie correlate a processi infiammatori.^{6,26}

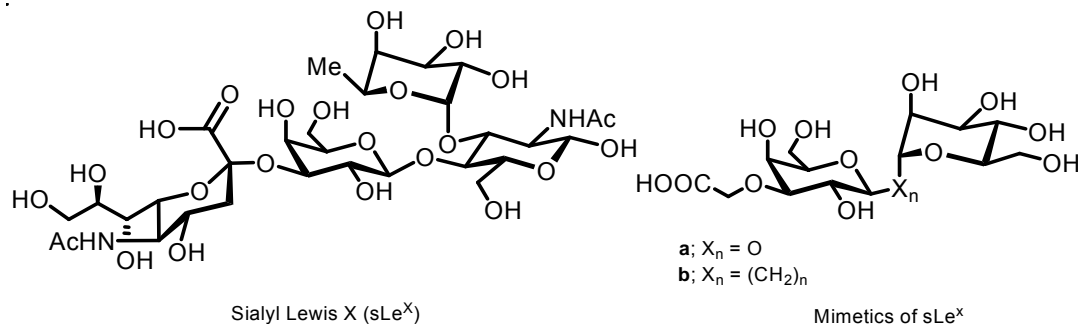
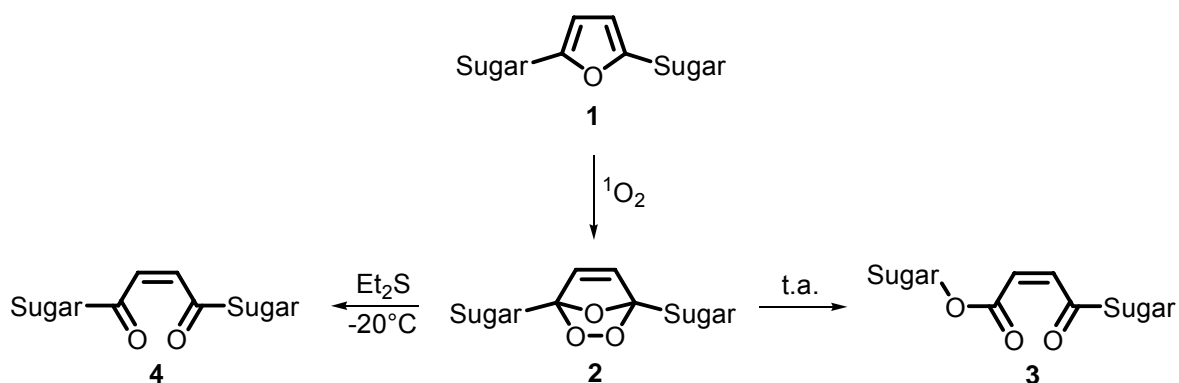


Figura 9. Acido Sialico (sLe^x) e disaccaridi potenzialmente mimetici dell'attività antiinfiammatoria.

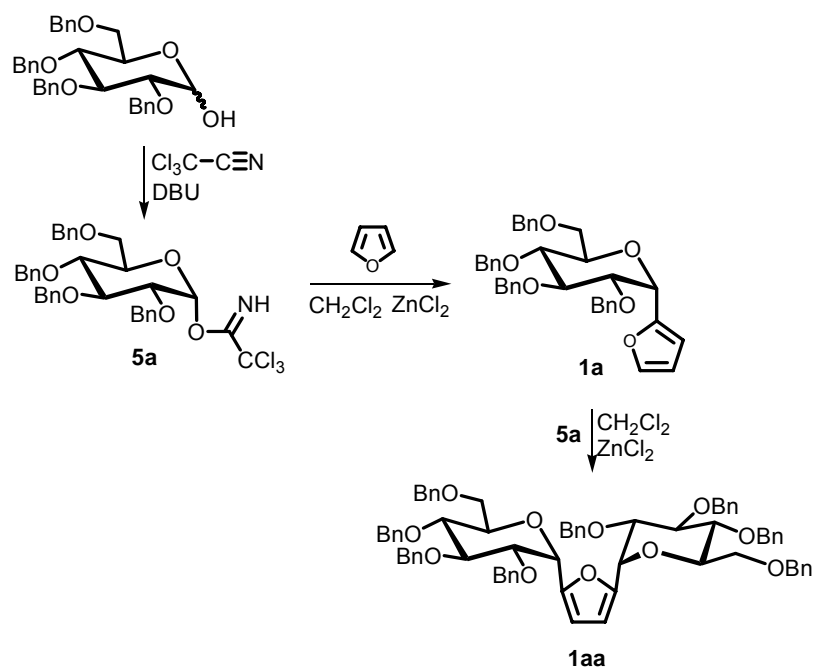
In tale contesto è stata individuata una strategia sintetica per strutture disaccaridiche caratterizzate da uno spacer a 4 o 5 atomi di carbonio basata sulla reazione di [4+2] cicloaddizione di 2,5-diglicosilfurani con ossigeno singoletto. In particolare, l'uso di 2,5-diglicosilfurani asimmetricamente sostituiti avrebbe portato alla preparazione di tre disaccaridi, caratterizzati da differenti *spacers* e da legami sia *O*- che *C*-glicosidici o da legami *C*-glicosidici ad entrambi i residui (Schema 11).



Schema 11. Applicazione della procedura di FOSC per disaccaridi 1,1'-legati del tipo 3 e 4.

E' da sottolineare che 2,5-diglicosilfurani non erano noti e solo un numero limitato di 2-glicosilfurani è stato finora preparato.^{22b,27}

La realizzabilità del progetto è stata verificata scegliendo come modello il 2,5-diglicosilfurano **1aa** simmetricamente sostituito e caratterizzato dalla presenza di due unità di glucosio opportunamente protette con gruppi benzili elettron-donatori. La sintesi del furano disostituito **1aa**, non descritto in letteratura, è stata effettuata conducendo due reazioni successive di *coupling* utilizzando l'immidato **5a**, preparato secondo la procedura riportata in letteratura,²⁷ come glicosil donatore e zinco cloruro come *promoter* (Schema 12).



Schema 12. Schema sintetico per la preparazione di **1aa**.

Il composto **1aa** è stato isolato con una resa del 35 % circa (resa calcolata a partire da **1a**). Inoltre, come per la sintesi del furano monosostituito **1a**,²⁷ la reazione di *coupling* procede portando stereoselettivamente all'anomero $\alpha\alpha$ -**1aa** caratterizzato spettroscopicamente.^{†28} La simmetria della molecola è messa in evidenza dallo spettro protonico NMR, che mostra l'assenza di accoppiamento tra i protoni H-3 ed H-4 del furano, in quanto magneticamente equivalenti, e i segnali relativi ad una sola unità di monosaccaride (Fig.10).

[†] La configurazione al carbonio anomero è stata assegnata sulla base del valore della costante di accoppiamento H1-H2 che è identica a quella riportata per il corrispondente furano monosostituito **1a** ($J_{\text{H1-H2}} = 6.4 \text{ Hz}$).^{18,20}

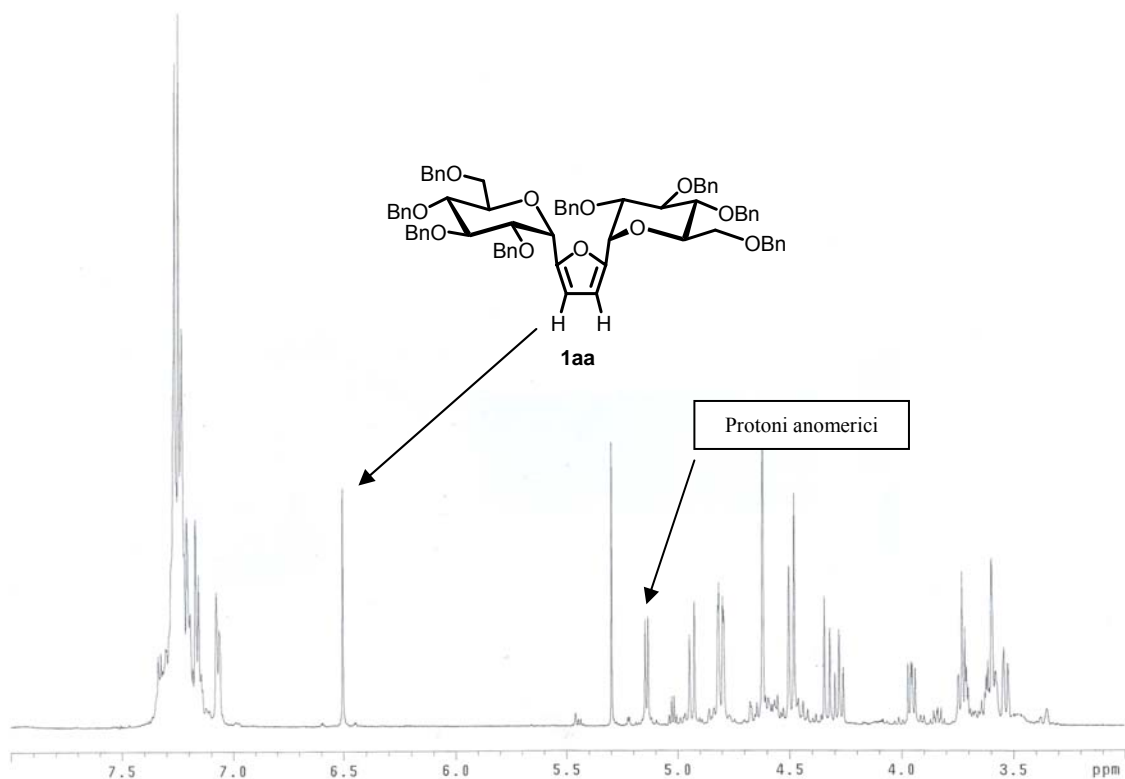
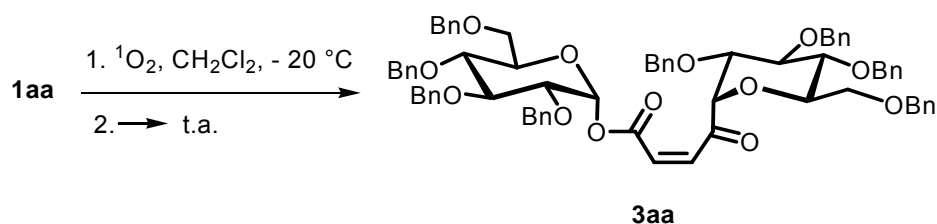


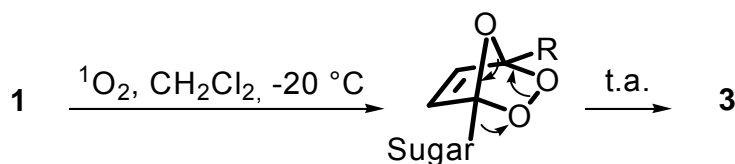
Figura 10. Spettro ^1H NMR del 2,5-diglucosilfuran **1aa**

Successivamente, è stata verificata la reattività di **1aa** nei confronti di $^1\text{O}_2$, conducendo la reazione di FOSC in diclorometano a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e seguendo il decorso mediante TLC. Nonostante l'elevato ingombro sterico, causato dai due residui di monosaccaride, la reazione era completa dopo soli 90 minuti, ovvero procedeva con gli stessi tempi osservati per la FOSC del corrispondente monomero **1a**. L'analisi ^1H NMR di un prelievo trasferito a temperatura ambiente mostrava inoltre la presenza di un unico prodotto al quale, sulla base dei dati 1D- e 2D-NMR, registrati direttamente sul grezzo di reazione, era assegnata la struttura **3aa** (Schema13).



Schema 13. FOSC di **1aa** e trasferimento del grezzo di reazione a t.a.

Il risultato ha evidenziato che anche endoperossidi di furani 2,5-disostituiti con unità di monosaccaridi sono termicamente instabili e, come osservato precedentemente per i corrispondenti monomeri,^{22b,c} riassistono a temperatura ambiente nei corrispondenti *O*-glicosil derivati. Inoltre, anche in questo caso è stata riscontrata la formazione di un solo anomero al quale, sulla base del valore della costante di accoppiamento del protone anomero, è stata assegnata la configurazione α ,[¶] risultato che conferma la completa stereoselettività di questo tipo di riarrangiamento già osservata in precedenza per α -glicopiranosil- e glicofuranosilfurani (Schema 14).^{22b,c}



Schema 14. Meccanismo della trasposizione di tipo Baeyer-Villiger

Lo spettro protonico NMR di **3aa** mostra, oltre ad un *pattern* di segnali più complesso, se paragonato al 2,5-diglicossilfurano **1aa**, conseguente alla perdita di

[¶]Un valore simile di $J_{\text{H1-H2}}$ (3.4 Hz) era ritrovato per il monomero *O*- α -glucosidico.^{22c}

simmetria della molecola, anche segnali di tipo olefinico in configurazione *cis* (Fig. 11).

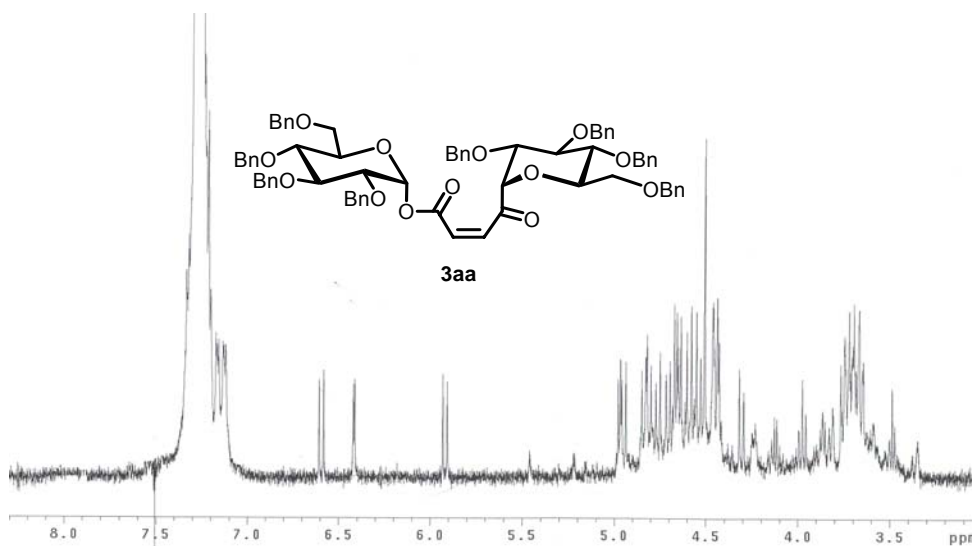
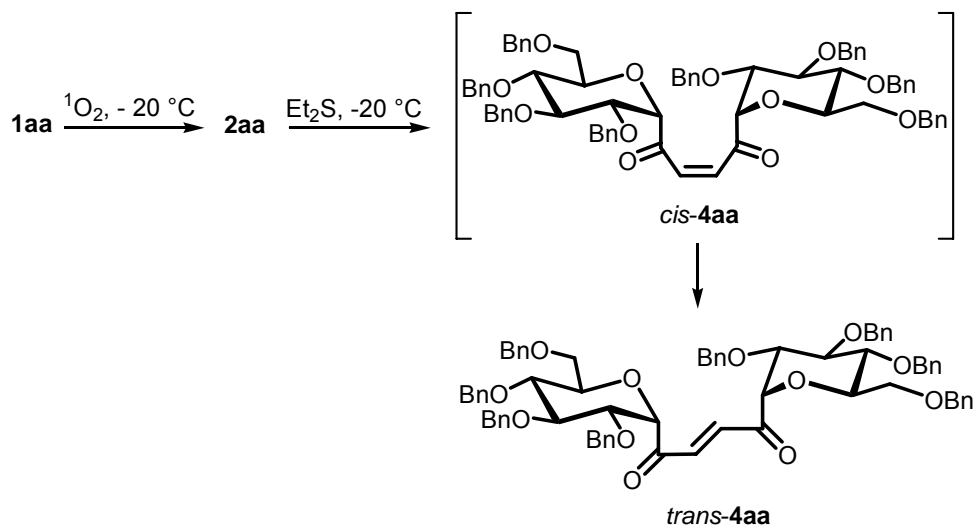


Figura 11. ¹H NMR del grezzo di FOSC del diglicosilfurano **1aa** dopo trasferimento a t.a.

Dal punto di vista del decorso stereochimico, la presenza del solo diastereoisomero *cis*-**3aa** rappresenta un aspetto di rilievo, in quanto, evidenzia l'alta stereoselettività di questa procedura sintetica, che consente l'ottenimento di isomeri con configurazione *cis*, termodinamicamente meno accessibili.

Come per i corrispondenti monomeri,²² effettuando una riduzione a bassa temperatura del grezzo di FOSC, è possibile conservare il carattere C-glicosidico. Infatti, dopo circa 6 h dall'aggiunta di Et₂S preraffreddato a -20 °C, un prelievo del grezzo di riduzione, analizzato spettroscopicamente, ha mostrato la presenza di un disaccaride 1,1'-legato **4aa** (Schema 15) in aggiunta a piccole quantità dell'O-glicoside **3aa**.



Schema 15. FOSC di **1aa** e riduzione *in situ* a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ di **2aa**.

Al prodotto è stata assegnata la configurazione *trans*. Non è stato possibile ottenere evidenze spettroscopiche circa la configurazione al doppio legame di questo prodotto a causa della simmetria della molecola e della conseguente assenza di accoppiamento spin-spin dei protoni insaturi, come mostrato in Figura 12 che riporta la zona dello spettro dove risuonano i protoni dello *spacer*. La configurazione *trans* è stata quindi postulata sulla base di quanto osservato per gli analoghi prodotti di riduzione ottenuti a partire da **1a** e da altri furani monosostituiti al C2 con un residuo di monosaccaride,^{22c} in cui l'isomeria cis-trans è particolarmente favorita per motivi sterici. D'altra parte, lo spettro NMR di **4aa** non muta nel tempo a conferma che è presente il prodotto termodinamicamente più stabile.

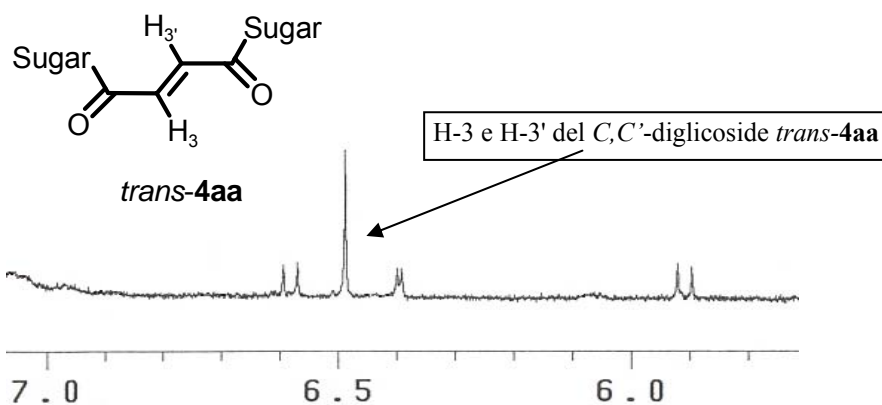
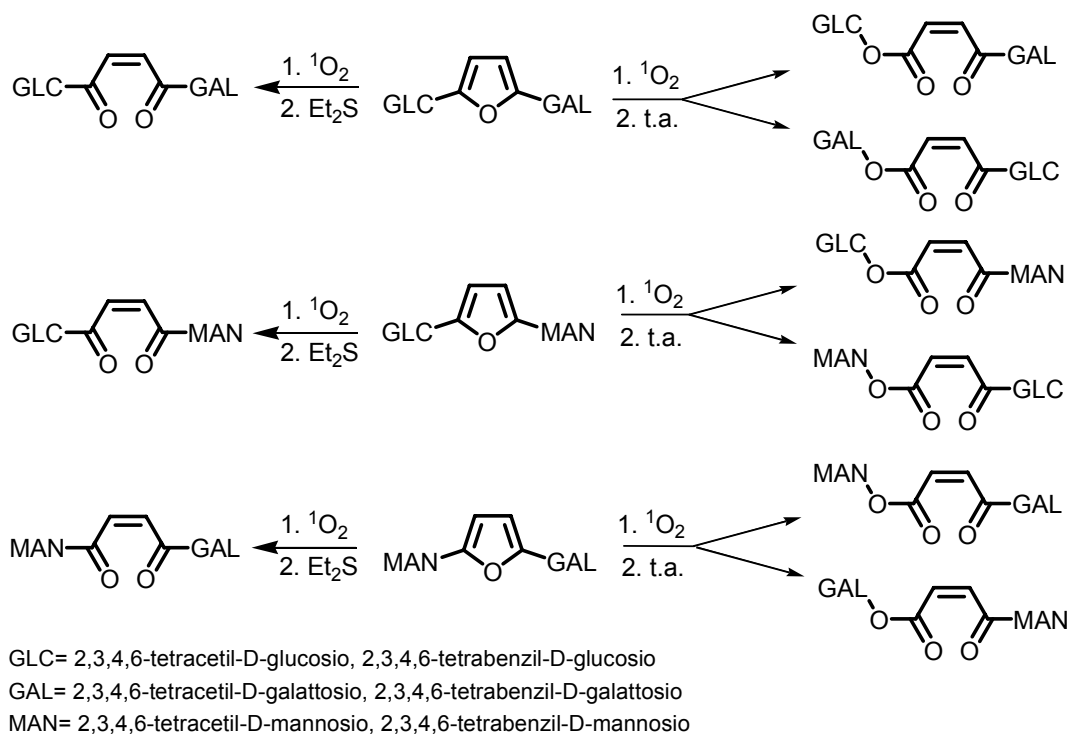


Figura 12 Particolare dello spettro $^1\text{H NMR}^*$ di un grezzo di FOSC di **1aa** seguita da riduzione con Et_2S

Visti i buoni risultati ottenuti a partire dal disaccaride **1aa**, il lavoro di ricerca è stato indirizzato verso la messa a punto di una strategia sintetica per sistemi disaccaridici asimmetrici, ottenibili a partire da 2,5-diglicosilfurani sostituiti con residui diversi. Dato che il galattosio ed il mannosio sono i residui risultati più idonei sulla base di studi teorici e sono inoltre presenti in un mimetico più attivo del sLeX stesso,⁶ questi due zuccheri sono stati scelti, oltre al glucosio, come sostituenti monosaccaridici del furano. Come già riportato, l'uso di un furano disostituito asimmetricamente avrebbe permesso di ottenere un disaccaride con uno *spacer* a 4 termini e legami carbonio-carbonio ad entrambi gli anomerici (del tipo **4**), e due disaccaridi distanziati da uno *spacer* a 5 termini (del tipo **3**), ma caratterizzati da un diverso residuo di tipo *O*-glicosidico. Inoltre, una sostituzione asimmetrica avrebbe consentito di indagare su

* Sono visibili anche i segnali relativi al prodotto termico **3aa**, la cui presenza in tracce rivela che la riduzione di **2aa** non era completa.

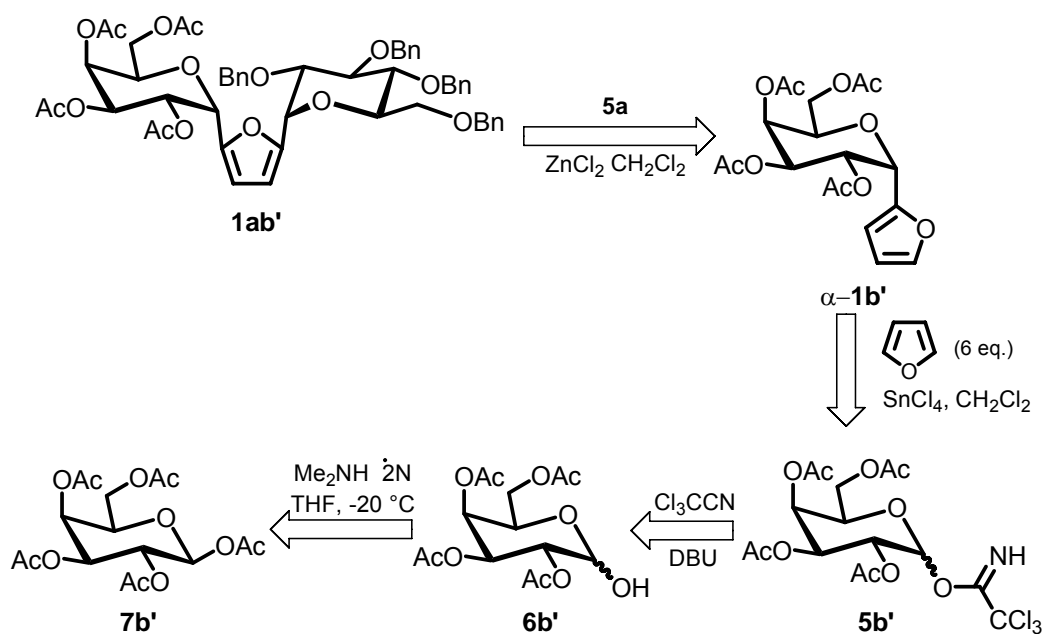
eventuali differenze nelle attitudini migratorie dei monosaccaridi scelti nelle trasposizioni termiche dei corrispondenti endoperossidi (Schema 16).



Schema 16. Possibilità di accesso a disaccaridi con *spacer* a 5 termini a partire da 2,5-diglicosilfurani sostituiti asimmetricamente con glucosio, galattosio e mannosio

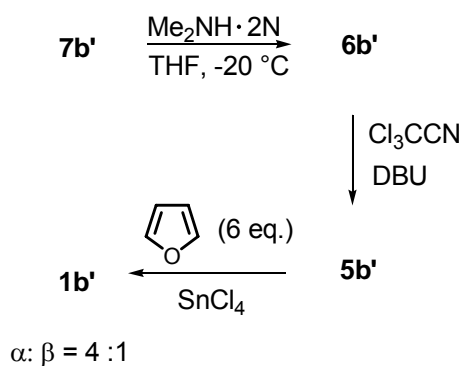
Il primo disaccaride sintetizzato è stato **1ab**^{*} per il quale è stata pianificata un'ideale procedura basata sullo schema retrosintetico illustrato di seguito (Schema 17).

* Le sigle **a**, **b** e **c** indicano rispettivamente i residui di GLC, GAL e MAN benzilati, mentre **a'**, **b'** e **c'** indicano gli stessi residui protetti con gruppi acetili.



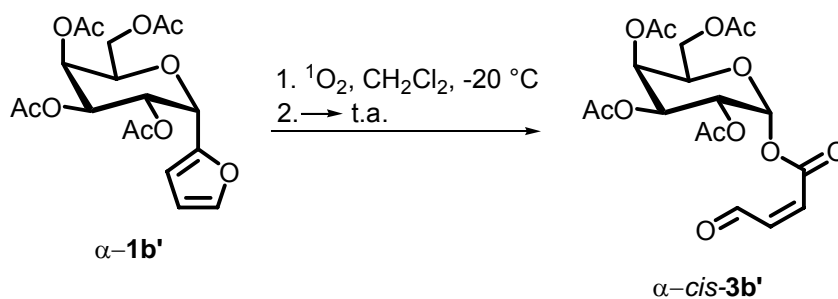
Schema 17. Analisi retrosintetica per la preparazione del disaccaride **1ab'**

Preliminarmente alla sintesi del diglicosilfurano **1ab'**, è stato preparato e sottoposto a fotoossigenazione il 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-D-galattosil)furano **1b'**, non descritto in letteratura, al fine di verificare il decorso della reazione ed il comportamento del corrispondente endoperossido a temperatura ambiente. E' da sottolineare che la reazione di fosc è stata applicata solo in pochi casi con residui saccaridici di tipo arabinosio, ribosio e glucosio protetti²² per cui è sembrato opportuno verificare il comportamento dei nuovi 2-glicosilfurani preparati. Il prodotto **7b'**, commercialmente disponibile, è stato sottoposto a deprotezione al C1 con ottenimento del monosaccaride protetto **6b'** il quale è stato utilizzato per la sintesi del glicosil donatore utilizzato, l'immidato **5b'**. La reazione di *coupling* con il furano ha portato ad una miscela di anomeri α : β di **1b'** di circa 4 : 1 (Schema 18).



Schema 18. Sintesi del galattosilfurano **1b'**.

Successivamente, il galattosilfurano α -**1b'** è stato isolato e sottoposto a FOSC a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ nelle stesse condizioni utilizzate per i furani **1a** ed **1aa**. (Schema 19). Lo spettro ^1H NMR ha mostrato la presenza del solo derivato a carattere *O*-glicosidico **3b'** (Fig. 13).



Schema 19. FOSC di **1b'** seguita da trasposizione termica del prodotto primario

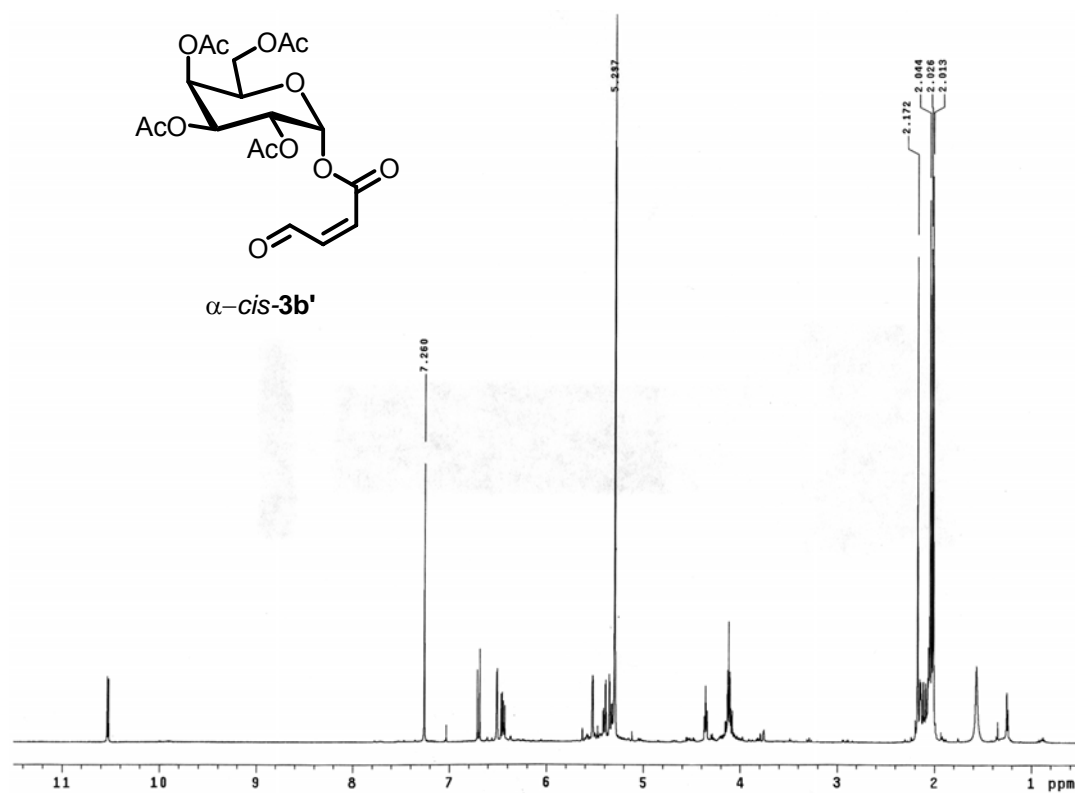


Figura 13. ^1H NMR del grezzo di FOSC di **1b'** trasferito a t.a.

La configurazione α al carbonio anomerico e quella *cis* relativa al doppio legame dell'unico prodotto ottenuto sono state assegnate sulla base delle costanti di accoppiamento relative ai segnali che risuonano nella regione tra 6 e 7 δ mostrata in Figura 14²²

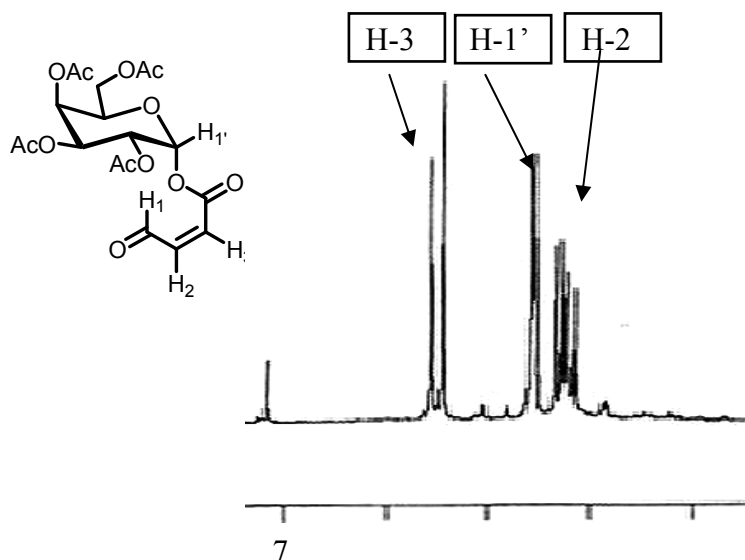
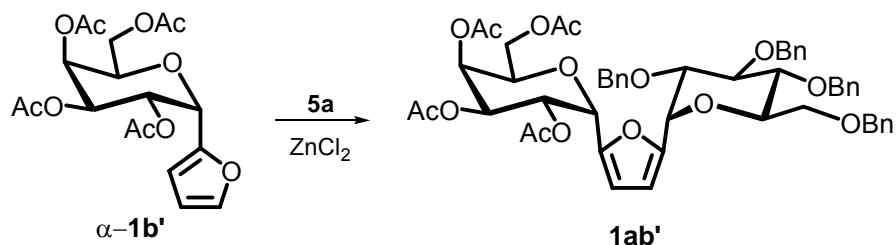


Figura 14. Particolare dello spettro riportato in Fig. 13

Si è quindi passati alla preparazione del furano disostituito asimmetricamente **1ab'** ed il primo approccio è stato effettuato conducendo una reazione analoga a quella andata a buon fine nel caso del disostituito **1aa**. Si è preferito utilizzare, come glicosil donatore, l'immidato del glucosio **5a** e, come accettore, il galattosilfurano α -**1b'**. Tale scelta è giustificata sulla base della maggiore stereoselettività osservata nelle reazioni di *coupling* condotte a partire dal glucosilimmidato (formazione unicamente di anomeri α) rispetto a quanto osservato nella sintesi di **1b'** a partire dall'immidato del galattosio acetilato (formazione di una miscela α/β); inoltre la maggiore reattività dell'immidato del glucosio **5a** rispetto al galattosio **5b'**, dovuta ai differenti gruppi protettori, ha ulteriormente indirizzato la scelta verso l'uso di **5a** come glicosil donatore nella reazione di *coupling*. Nello Schema 20 sono riportate le condizioni di

reazione per la sintesi di **1ab'** che è stato isolato con rese di *ca* del 38 % e come unico isomero $\alpha\alpha$.



Schema 20 Sintesi del disaccaride misto **1ab'**

L'assegnazione della configurazione α al nuovo centro anomero è stata attribuita sulla base degli spettri mono- e bidimensionali registrati su un campione isolato cromatograficamente. In Figura 15 è riportato lo spettro protonico del disaccaride **1ab'**.

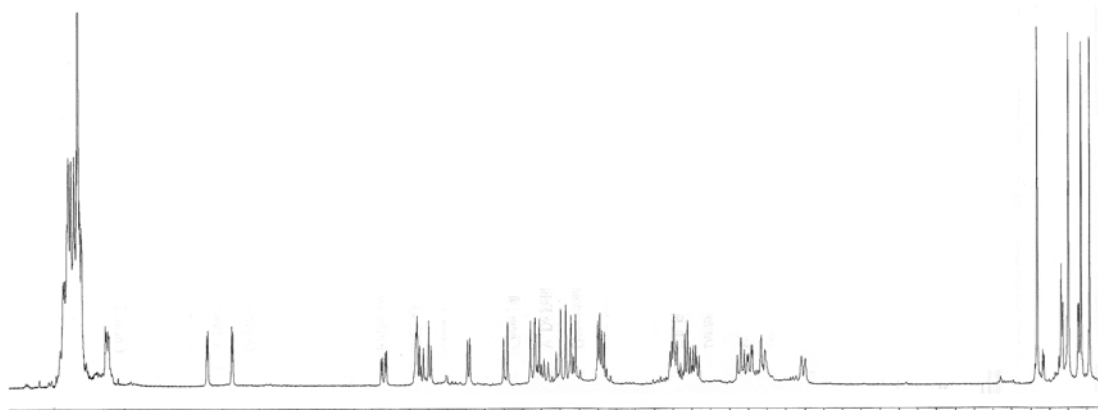
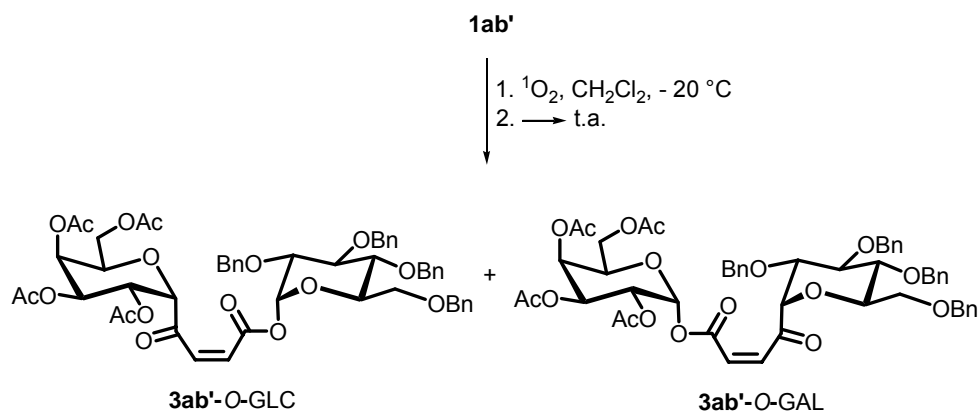


Figura 15. Spettro ¹H NMR del 2,5-diglicosilfurano **1ab'**.

La FOSC di **1ab'** è stata condotta nelle stesse condizioni utilizzate in precedenza ed era completa dopo 90 min. L'analisi spettroscopica ha rivelato la presenza di due prodotti, presenti nel rapporto di *ca* 2 : 1, ai quali sono state attribuite le strutture riportate nello Schema 21.



Schema 21. FOSC del dimero **1ab'** a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e trasferimento del grezzo di reazione a t.a.

Sulla base dei dati spettrali e in particolare dello spettro protonico NMR mostrato in Figura 16, al prodotto principale è stata attribuita la struttura **3ab'-O-GLC**, derivante dalla migrazione dell'unità di glucosio benzilato (Fig. 17).

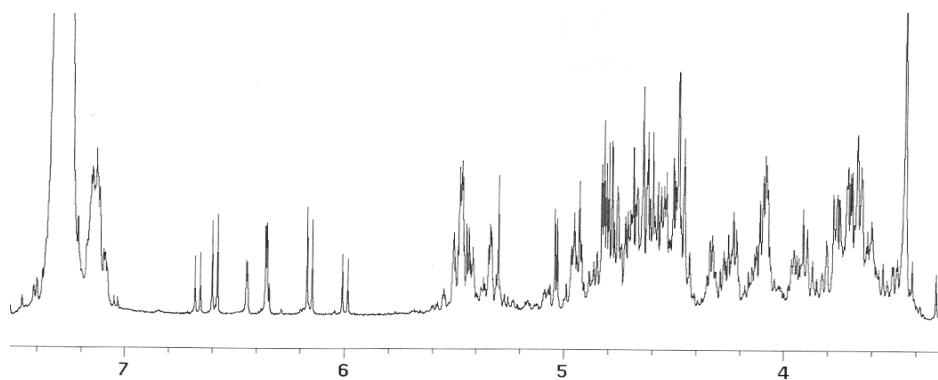


Figura 16. ^1H NMR del grezzo di FOSC trasferito a t.a. di **1ab'**

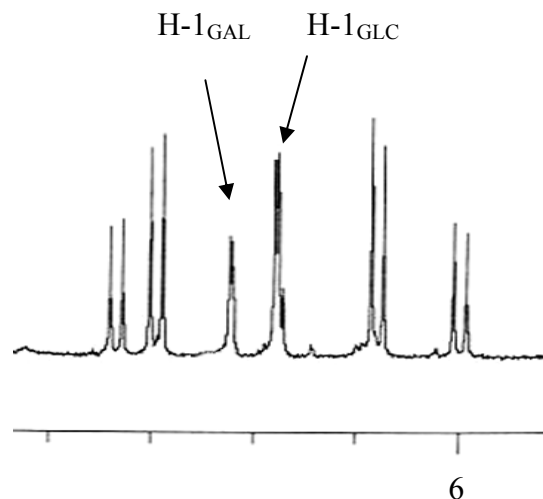


Figura 17. Particolare dello spettro riportato in Fig. 16

Il residuo di glucosio, quindi, possiede maggior attitudini migratorie rispetto al galattosio, sebbene quest'ultimo rechi gruppi protettori elettron-attrattori, che dovrebbero promuovere la trasposizione. Infatti, sulla base del meccanismo di tipo Baeyer-Villiger, ipotizzato per la formazione degli *O*-glicosil derivati **3**, gruppi elettron-attrattori, come gli acetili presenti sul residuo di galattosio, dovrebbero promuovere la trasposizione.

L'assegnazione delle strutture è stata effettuata mediante correlazione H-H COSY che ha consentito l'individuazione dei protoni H-2 di ciascun residuo (Fig. 18).

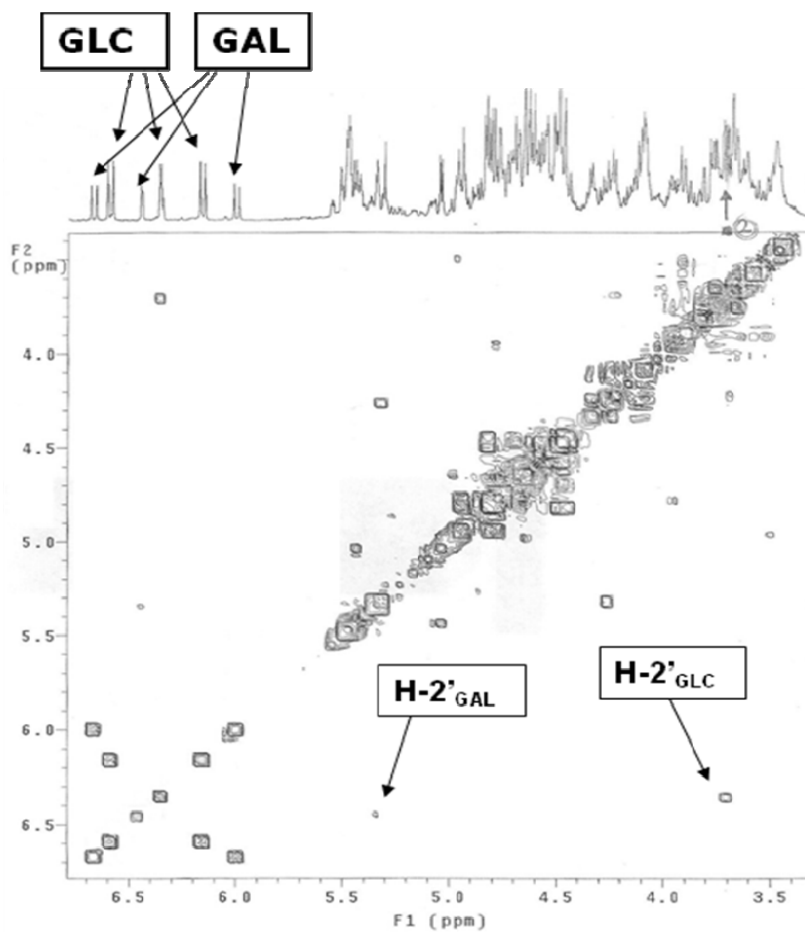
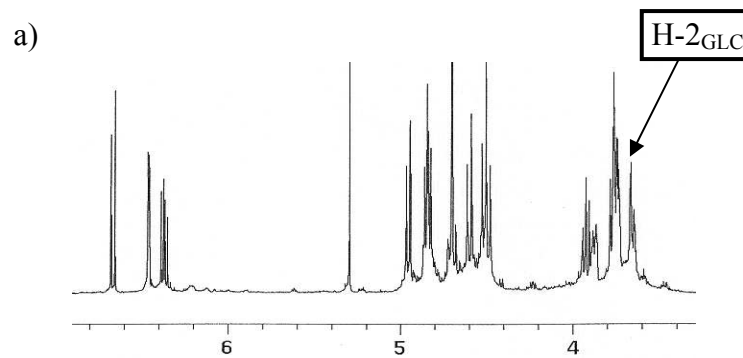


Figura 18. H-H COSY del grezzo di FOSC di **1ab'** trasferito a t.a.

Valori molto simili di chemical shift sono stati osservati per i protoni H-2 dei prodotti di trasposizione nella FOSC del glucosil- e del galattosilfurano **1a** ed **1b'**, come evidenziato negli spettri riportati in Figura 19.



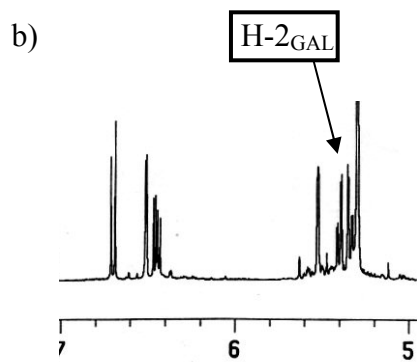
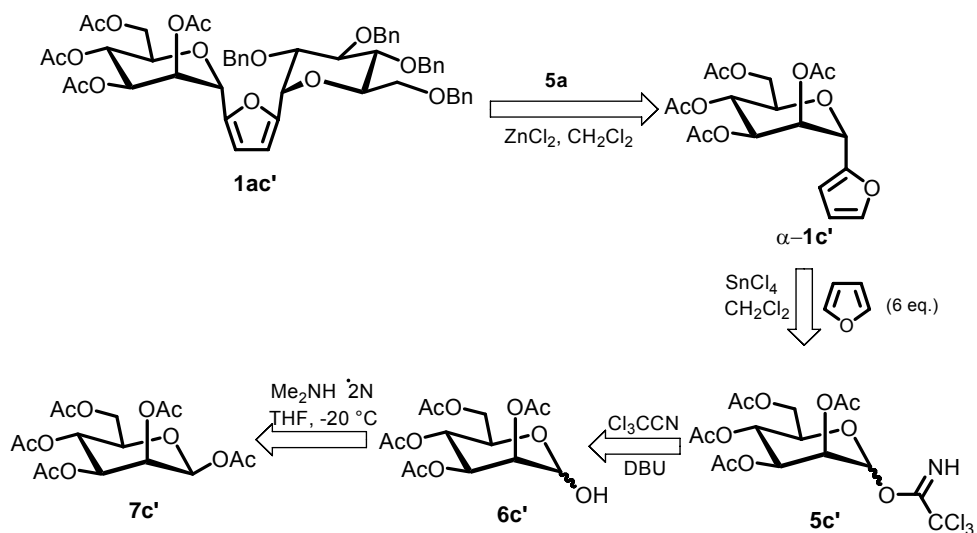


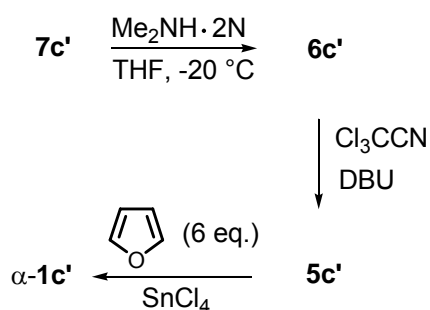
Figura 19. a) ^1H NMR di **3a**; b) ^1H NMR di **3b**'.

Successivamente è stata pianificata la sintesi del 2,5-diglicosilfurano **1ac'**, sostituito con un residuo di glucosio benzilato ed uno di mannosio tetracetilato (Schema 22).



-Schema 22. Analisi retrosintetica per la preparazione del disaccaride **1ac'**

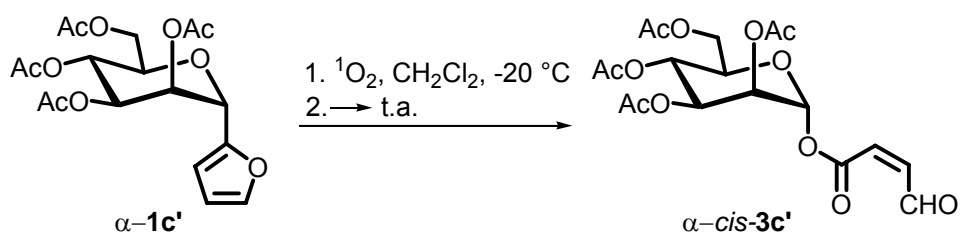
Anche in questo caso, è stato verificato il comportamento del furano α -**1c** il quale è stato preparato secondo la procedura riportata nello Schema 23. Il furano **1c'** è stato ottenuto unicamente in configurazione α , quest'ultima assegnata sulla base del confronto con i dati NMR riportati in letteratura per gli anomeri α e β del (2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-mannosil)benzene.[¶]



Schema 23. Sintesi del 2-mannosilfurano α -**1c'**.

Il mannosilfurano α -**1c'** (Schema 24) ha portato al solo prodotto α -*cis*-**3c'**, caratterizzato spettroscopicamente (Fig. 20). con rese praticamente quantitative e con completa stereoselettività, sia al carbonio anomero che al doppio legame del residuo agliconico (Figura 21).

[¶]Per α -anomeri di *C*-glicosidi del mannosio sono riportati valori delle $J_{\text{H1-H2}}$ maggiori dei corrispondenti β -anomeri, come osservato per i due furil α - e β -mannosidi (α -**1c'**, $J_{\text{H1-H2}} = 1.1$ Hz; β -**1c'**, $J_{\text{H1-H2}} = 0.5$ Hz).²⁸



Schema 24. FOSC di $1\text{c}'$ seguita da trasposizione termica del prodotto primario.

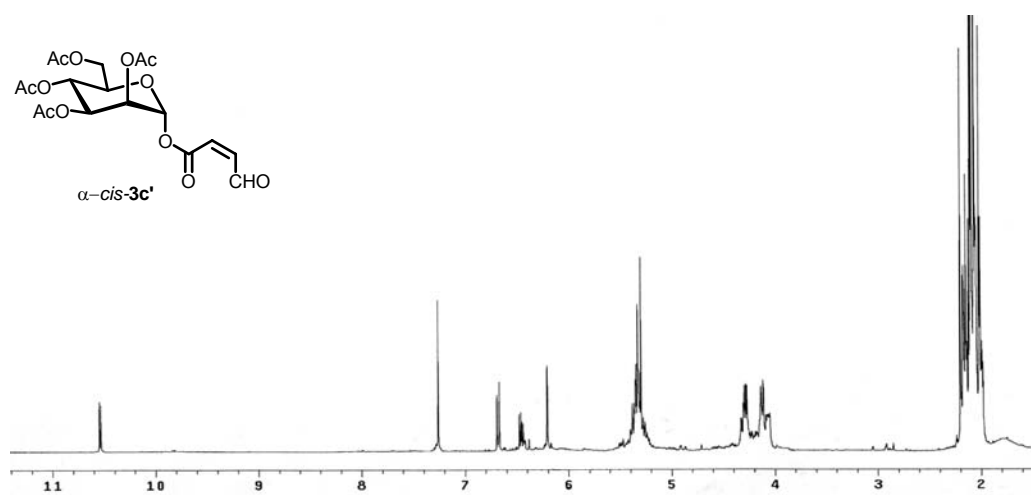


Figura 20. ^1H NMR del grezzo di FOSC di $1\text{c}'$ trasferito a t.a.

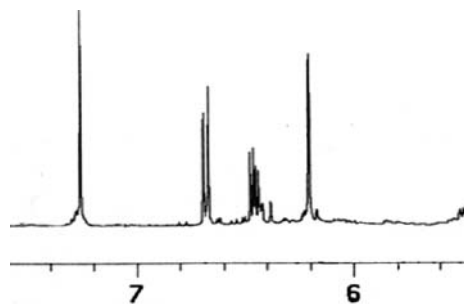
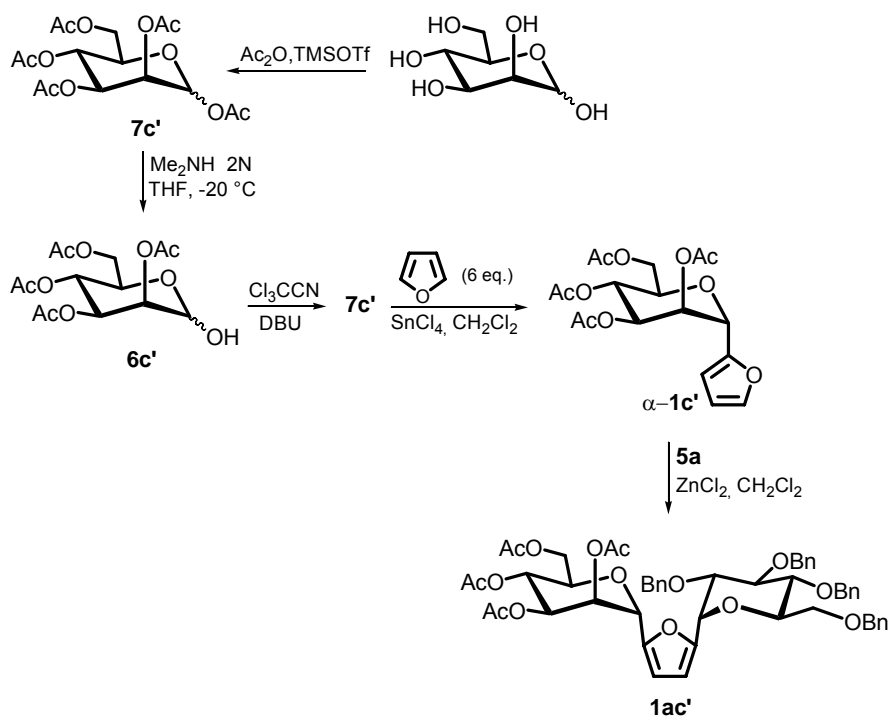


Figura 21. Particolare dello spettro riportato in Fig. 20.

Verificata la capacità migratoria del residuo di mannosio acetilato, si è proceduti alla sintesi del 2,5-diglicosilfurano **1ac'**, secondo lo Schema 25. **1ac'** è stato isolato cromatograficamente, in configurazione α , con rese di circa il 25% (calcolate da **1c'**).



Schema 25. Sintesi del diglicosilfurano **1ac'**.

In Figura 22 è riportato lo spettro protonico del disaccaride **1ac'** che è stato caratterizzato mediante tecniche spettroscopiche mono- e bidimensionali.

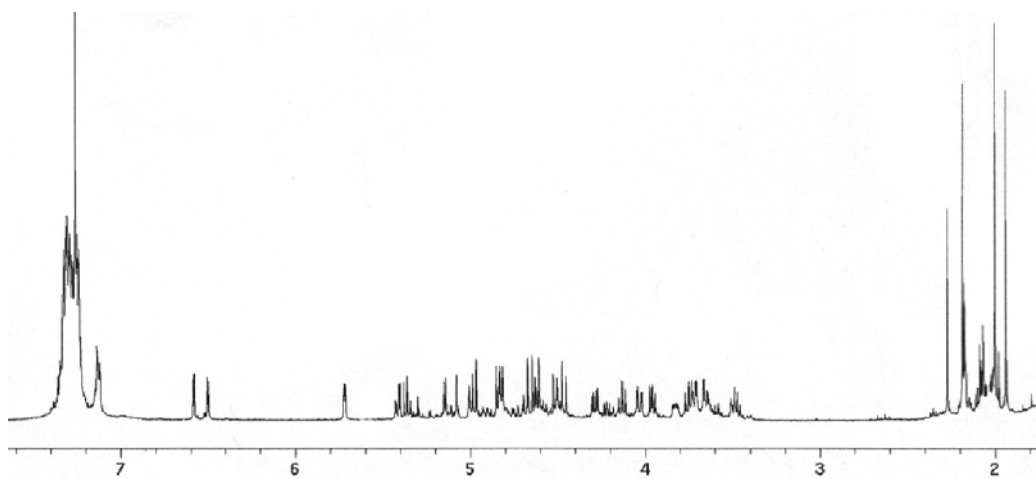


Figura 22. ^1H NMR del diglucosilfurano **1ac'**

Lo spettro 2D-COSY ha permesso di individuare i protoni anomeriche delle due unità le cui costanti di accoppiamento sono in accordo con le configurazioni α assegnate ai due residui.* La Figura 23 mostra la zona di risonanza dei protoni dei residui di monosaccaridi.

*La costante $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ osservata per il residuo di glucosio è uguale al valore trovato per il 2,5-diglucosilfurano **1aa** ($J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 6.4$ Hz).

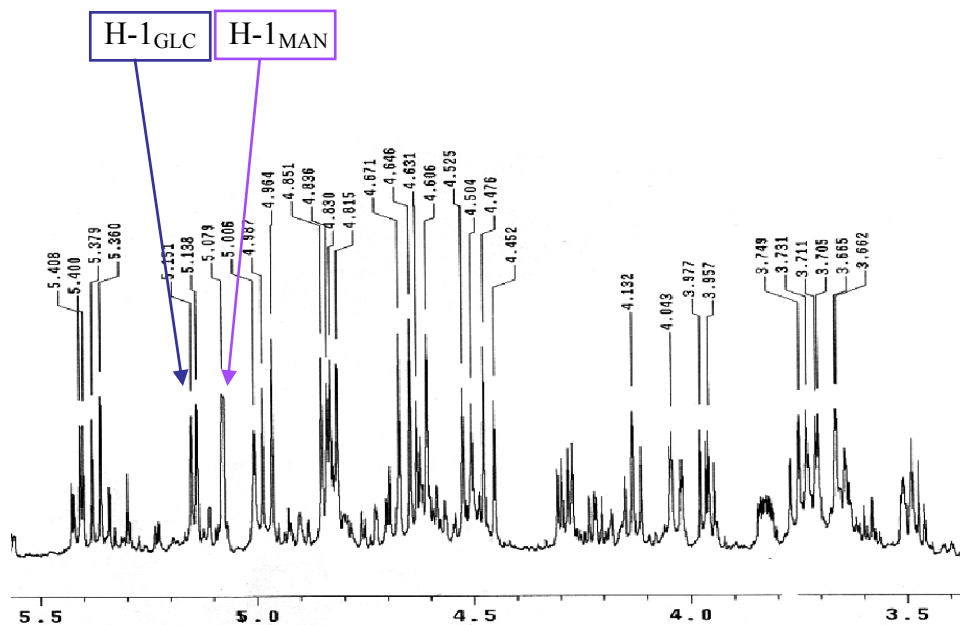


Figura 23. Particolare dello spettro riportato in Fig. 22.

E' stata quindi effettuata la FOSC di **1ac'** nelle stesse condizioni utilizzate in precedenza per i disaccaridi **1aa** ed **1ab'** e, dopo trasferimento del grezzo a temperatura ambiente, lo spettro protonico del grezzo mostrava la presenza di due prodotti in un rapporto di circa 8 : 1 (Fig. 24).

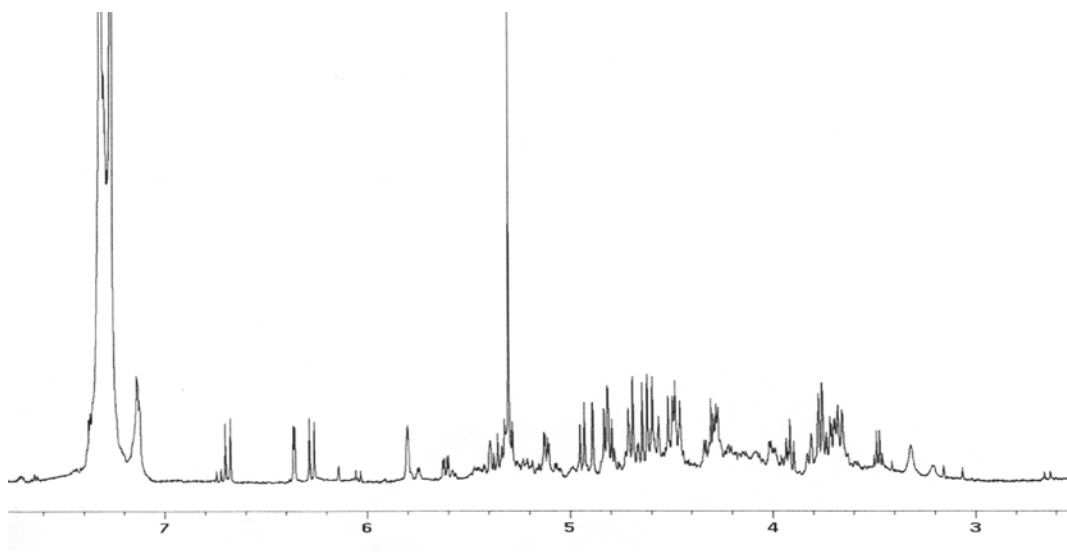
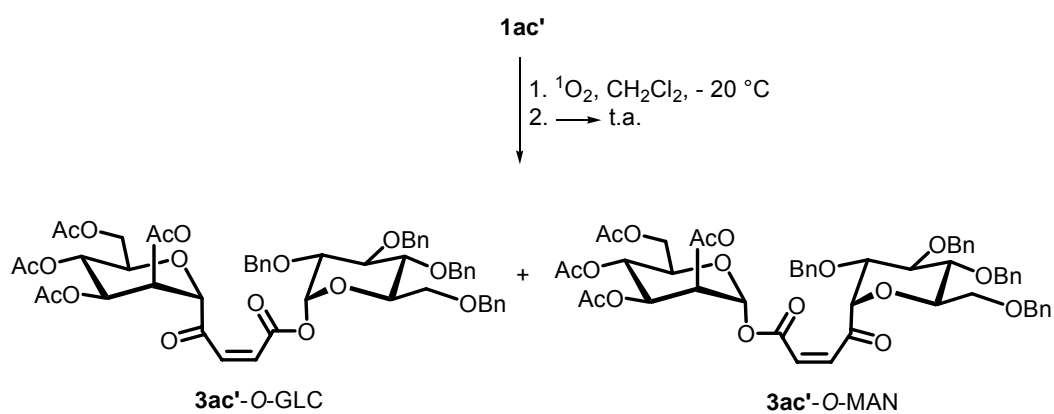


Figura 24. ^1H NMR del grezzo di FOSC di **1ac'** trasferito a t.a.

Al prodotto formatosi quasi quantitativamente è stata assegnata la struttura **3ac'-O-**GLC, mentre al minoritario, presente in piccole quantità, la struttura di glicoside **3ac'-O-**MAN (Schema 26).



Schema 26. FOSC del dimero **1ac'** a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e trasferimento del grezzo di reazione t.a.

In Figura 25 è mostrato il particolare relativo alla zona di chemical shift dei protoni dello *spacer* dei disaccaridi **3ac'**-O-GLC e **3ac'**-O-MAN.

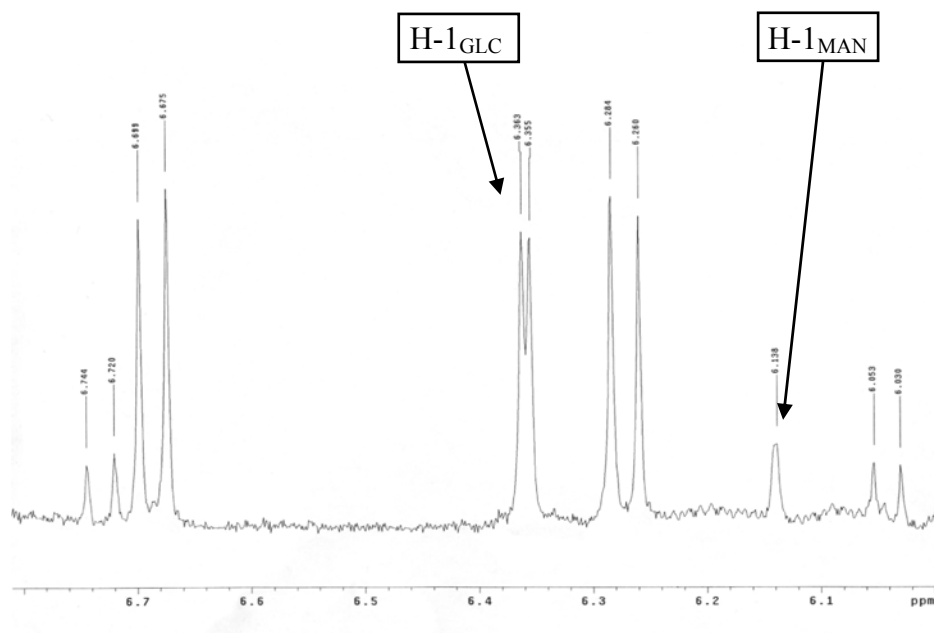


Figura 25. Particolare dello spettro riportato in Fig. 24.

I due risultati evidenziano una differenza nelle attitudini migratorie tra i tre zuccheri utilizzati. In particolare, il glucosio appare il residuo con maggior attitudini migratorie, i differenti rapporti suggeriscono che le attitudini migratorie dei tre monosaccaridi utilizzati seguano l'ordine:

Glucosio (GLC) > Galattosio (GAL) > Mannosio (MAN)

La maggiore migrazione dell'unità di glucosio potrebbe esser spiegata sulla base di un maggior ingombro offerto dai gruppi benzilici. Le differenze registrate per i dimeri

1ab' e **1ac'**, oltre ad essere dovute ai differenti gruppi protettori presenti sui monosaccaridi, possono essere spiegate invece attraverso le relazioni *cis-trans* tra il sistema endoperossidico e le funzioni alcoliche protette degli zuccheri.

Infatti, nel caso del mannosio in **2ac'**, la relazione *trans* tra il gruppo al C2 e l'aglicone al C1 rappresenta una situazione stericamente migliore se confrontata con quella del residuo di galattosio in **2ab'** in cui i gruppi si trovano in *cis* (Fig. 26). Queste diverse relazioni potrebbero giustificare la maggior attitudine osservata per il galattosio rispetto al residuo di mannosio nel riassetamento termico dei perossidi **2ab'** e **2ac'**.

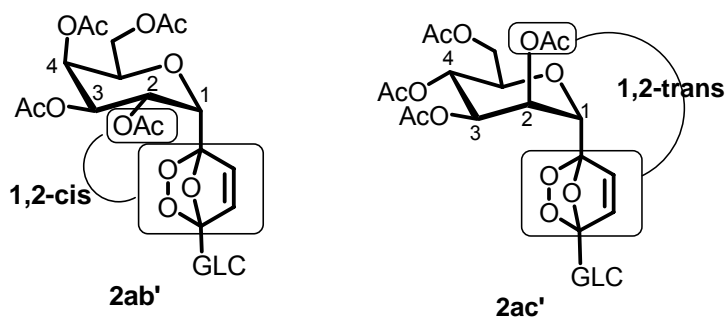


Figura 26. Relazione *cis-trans* tra il gruppo al C2 e l'aglicone al C1 negli endoperossidi **2ab'** e **2ac'**.

Un riscontro si è avuto da un'analisi teorica qualitativa condotta mediante calcoli MMFF²⁹ per la ricerca dei minimi conformazionali effettuata su endoperossidi monosostituiti con residui di glucosio, galattosio e mannosio, tutti protetti con gruppi acetili e nei quali esistono le stesse relazioni steriche presenti nei sistemi perossidici

disostituiti. In primo luogo, i calcoli hanno evidenziato notevoli differenze tra la serie *SS* e *RR*, assegnando a quest'ultima una maggiore stabilità per tutti e tre gli zuccheri. Inoltre, per ciascun derivato il minimo si è avuto in corrispondenza di una sedia del tipo 4C_1 e la stabilità aumenta nell'ordine glucosio-galattosio-mannosio. Questo risultato conferma il ruolo delle differenti configurazioni al C2 dei due monosaccaridi ma evidenzia anche un possibile ruolo delle differenti configurazioni al C4 di glucosio e galattosio sulla stabilità dei corrispondenti endoperossidi. Infatti, nel più stabile **2b** le relazioni tra l'aglicone ed il C2 e il C4 sono *cis* e *trans*, rispettivamente, mentre in **2a** le relazioni sono entrambe *cis* (Fig. 27).

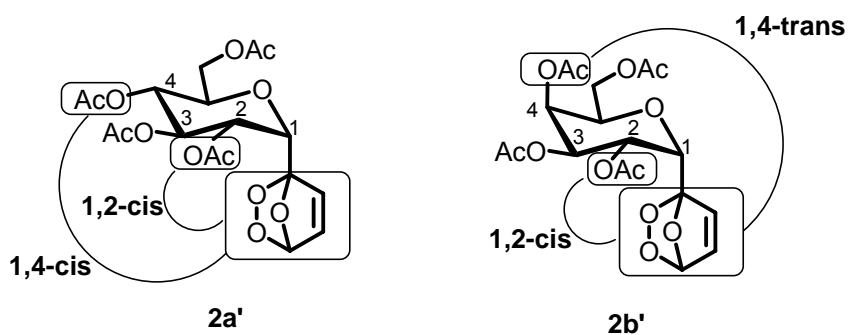
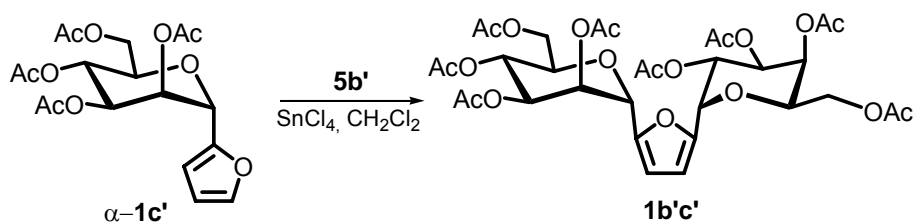


Figura 27. Relazione *cis-trans* tra i gruppo al C2 e C4 e l'aglicone al C1 negli endoperossidi **2a'** e **2b'**.

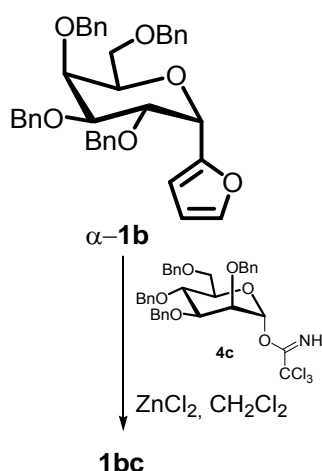
Ai fini di confermare il differente comportamento dei due monosaccaridi si è progettato la sintesi di 2,5-diglicosilfurani sostituiti con un residuo di galattosio ed uno di mannosio, entrambi acetilati del tipo **1b'c'**. Sembrava lecito attendersi che la FOSC, seguita da trasposizione termica, dovesse portare al disaccaride **3b'c'**, che presenta l'unità di galattosio come residuo *O*-glicosidico, come prodotto principale.

Un tentativo di sintesi del diglicosilfurano **1b'c'** è stato condotto seguendo la strategia sintetica riportata nello Schema 27. Tuttavia tutti i tentativi sono falliti, evidentemente a causa della presenza di gruppi *disarmed*, sia sul glicosil donatore che sull'accettore .



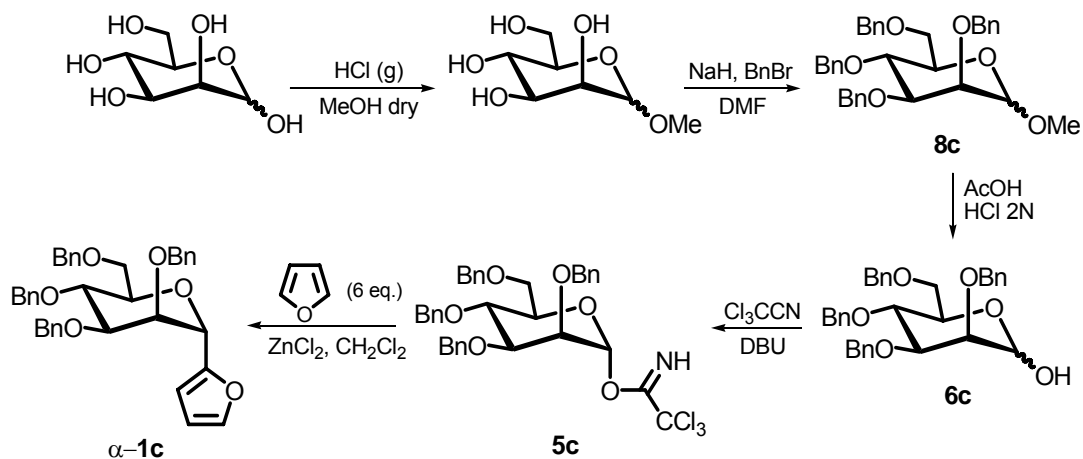
Schema 27. Tentativo di sintesi di **1b'c'**.

Pertanto è stata pianificata la sintesi per la preparazione del derivato **1bc** in cui sono presenti entrambe le unità monosaccaridiche protette con gruppi benzilici. La sintesi è stata condotta seguendo una procedura analoga a quella individuata per **1ab'** ed **1ac'** ed è riportata nello Schema 28. In particolare, è stato scelto di utilizzare il galattosilfurano benzilato α -**1b**, come glicosil accettore, e l'immidato del 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-mannopiranosio **4c** come accettore (Schema 28).



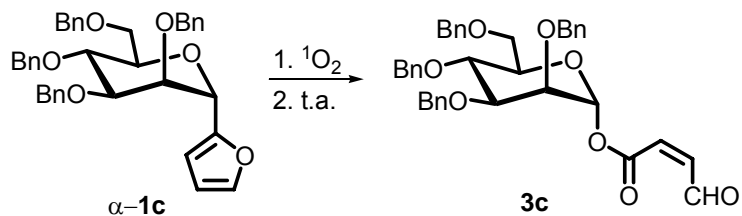
Schema 28. Sintesi del furano disostituito **1bc**.

Anche in questo caso è stata verificata preliminarmente la reattività dei nuovi glicosilfurani 2-mannosil e 2-galattosil benzilati al fine di verificare il decorso della reazione ed il comportamento del corrispondente endoperossido a temperatura ambiente. Il mannosil derivato $\alpha\text{-1c}$ ³⁰ è stato preparato secondo la procedura riportata nello Schema 29.



Schema 29. Sintesi del 2-mannosilfurano **1c**.

Il furano α -**1c** è stato quindi sottoposto a reazione di FOSC (Schema 30).



Schema 30. FOSC del furano α -**1c** a -20 °C e trasferimento del grezzo di reazione a t.a.

In Figura 28 è riportato lo spettro protonico del grezzo di reazione seguito dal trasferimento a temperatura ambiente. Lo spettro mostra oltre le buone rese il decorso stereoselettivo della reazione con formazione del solo anomero α -**3c** che presenta il residuo agliconico in configurazione *cis*.

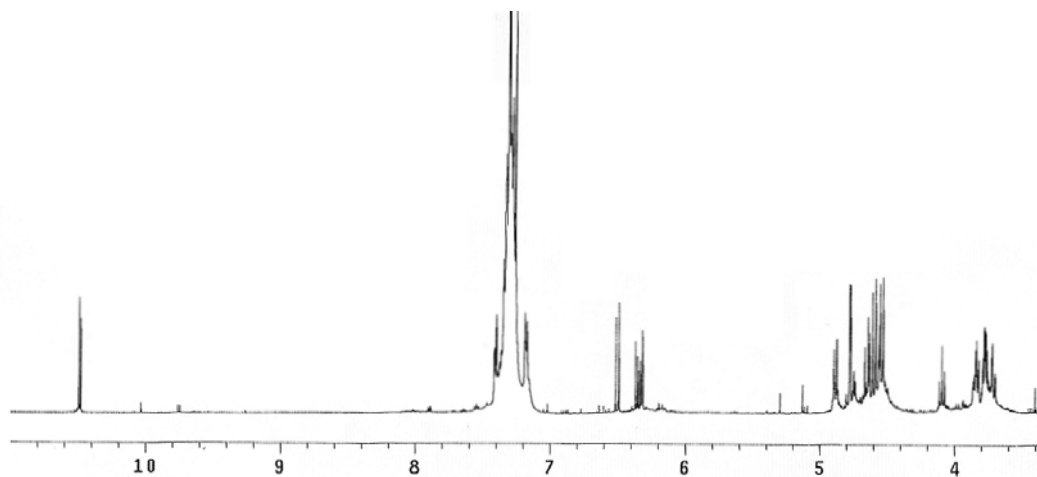
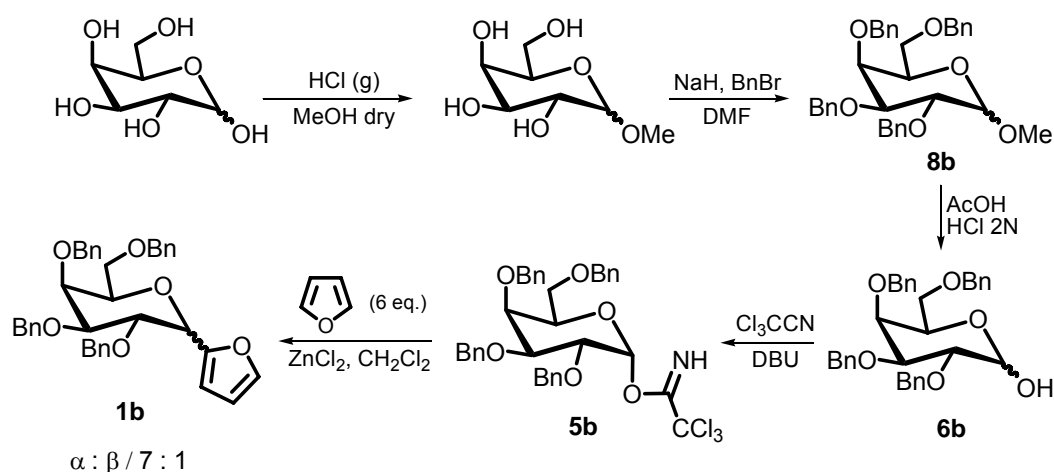


Figura 28. 1H NMR del grezzo di FOSC di **1c** trasferito a t.a.

Il galattosil derivato **1b** è stato preparato secondo la procedura riportata nello Schema 31. Differentemente da quanto osservato nella sintesi del glucosilfurano benzilato **1a**, e più in generale ogni qualvolta si utilizzano immidati benzilati come donatori,* il nuovo furano **1b** è stato ottenuto come una miscela dei due anomeri α e β in un rapporto di *ca* 7 : 1.

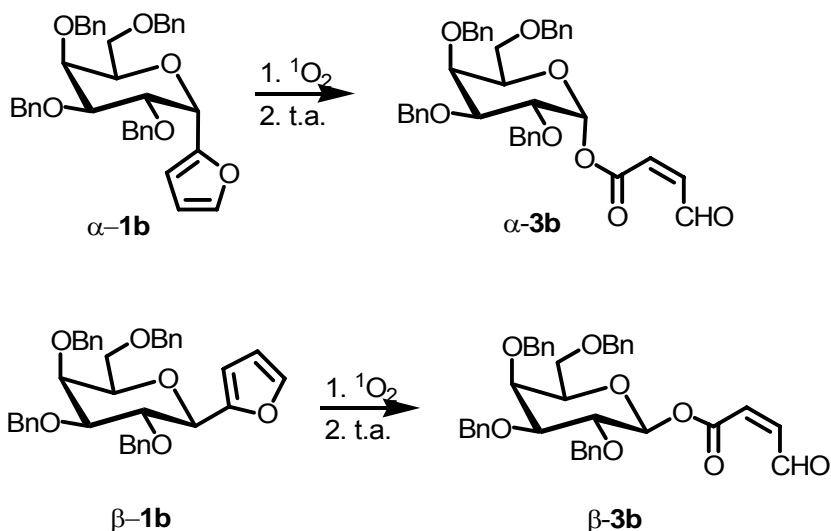


Schema31. Sintesi del 2-galattosilfurano **1b**.

Entrambi gli anomeri sono stati fotoossigenati. La FOOSC dell'anomero α -**1b** ha portato all'ottenimento del solo derivato α -**3b** (Schema 32), mentre la reazione, condotta nelle stesse condizioni a partire dall'anomero β -**1b** ha portato unicamente alla formazione del corrispondente anomero β -**3b** (Schema 32). La formazione dei due anomeri del galattosilfurano **1b** ha reso possibile quindi effettuare una verifica del decorso stereochimico e della ritenzione di configurazione nella trasposizione termica

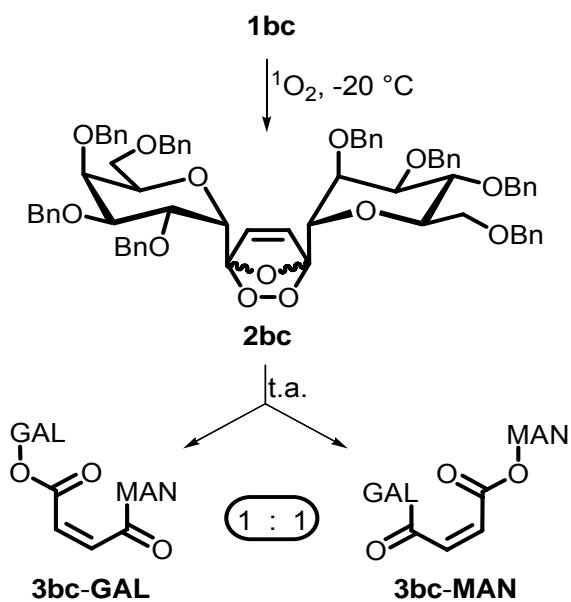
* L'uso di immidati benzilati determina la formazione stereoselettiva dei soli anomeri α .²⁷

dei perossidi **2**, osservando e confermando che la trasposizione termica degli endoperossidi **2** nei corrispondenti *O*-glicosil derivati **3** avviene in maniera stereospecifica, e non solo stereoselettiva.



Schema 32. FOSC del furano α -**1b** e β -**1b** a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e trasferimento del grezzo di reazione a t.a.

Verificata la capacità migratoria sia del residuo di galattosio benzilato (Schema 32) che del residuo di mannosio benzilato (Schema 32) è stata effettuata la FOSC di **1bc** nelle stesse condizioni utilizzate in precedenza per gli altri disaccaridi. Dopo trasferimento a temperatura ambiente, lo spettro protonico del grezzo mostrava la presenza di due prodotti ai quali, sono state assegnate le strutture **3bc-O-GAL** e **3bc-O-MAN**, presenti sorprendentemente nel rapporto di circa 1 : 1 (Schema 33, Fig.29).



Schema 33. Riassetamento termico dell'endoperossido ottenuto nella FOSC di **1bc**.

Il rapporto molare di 1 : 1 è deducibile chiaramente dai segnali relativi ai protoni dello *spacer* α,β -insaturo e ai protoni anomeric di tipo *O*-glicosidico (Figura 29). L'integrazione mostra infatti 5 segnali di area 1 : 1 : 1 : 2 : 1 : 1 relativi ai 6 protoni (c'è una sovrapposizione di due segnali a δ 6.28-6.34)

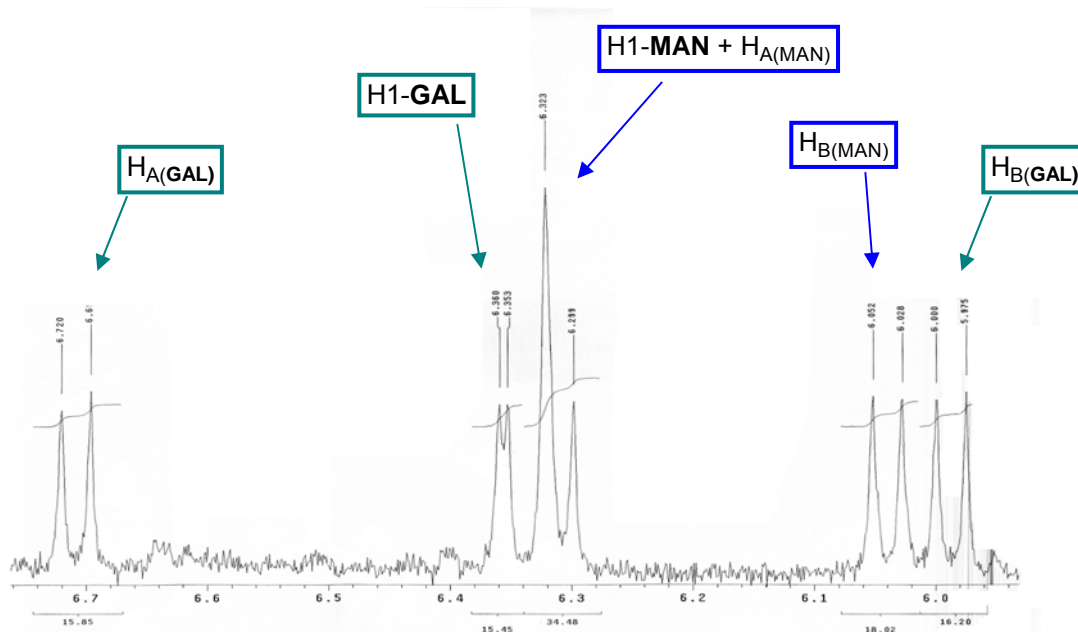
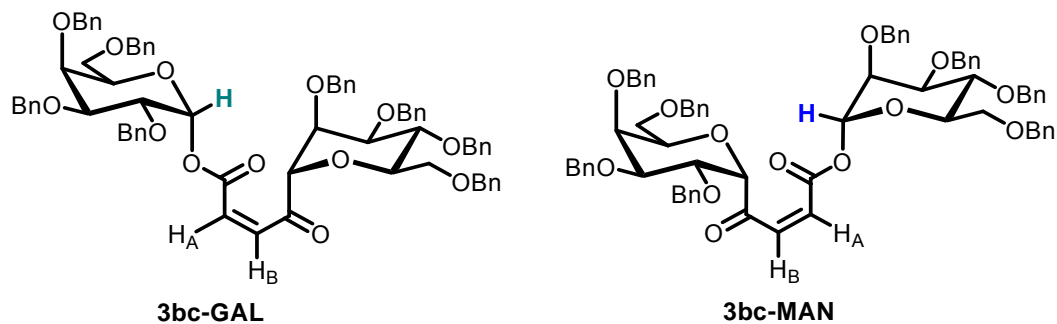
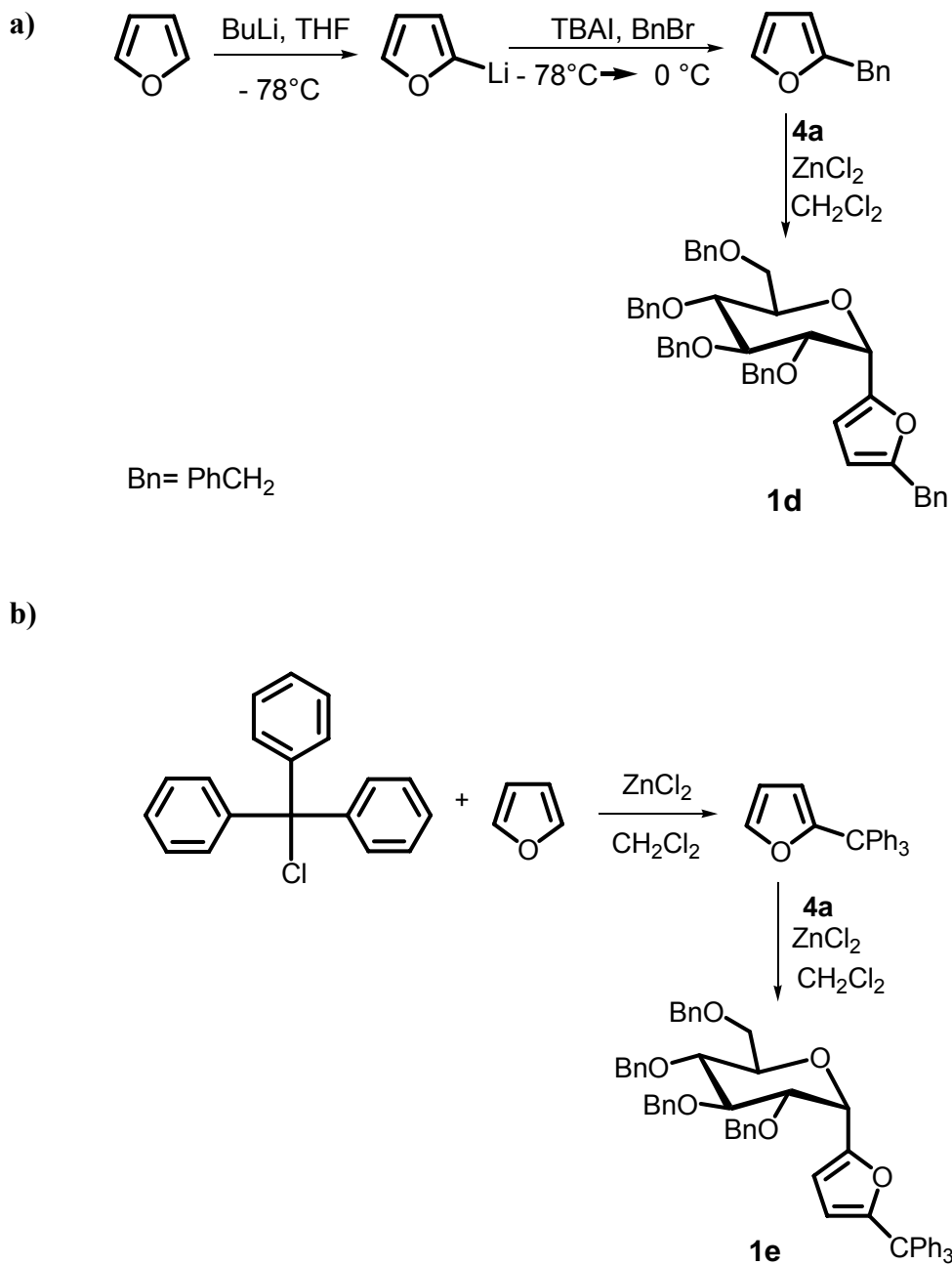


Figura 29. Particolare dello spettro ^1H NMR del grezzo di fosc di **1bc** trasferito a t.a.

Il risultato inatteso può essere giustificato considerando che l'ingombro sterico offerto dai gruppi benzilici presenti su entrambe le unità di monosaccaridi renda influente la maggior stabilità del residuo di mannosio dovuta alla relazione *trans* tra i sostituenti al C1/C2 e promuova un'uguale migrazione dei due glicosidi.

Allo scopo di sostenere i dati teorici e verificare sperimentalmente l'ipotesi del ruolo determinante dei soli fattori sterici, sono stati preparati i due nuovi glicosilfurani **1d**

ed **1e**, entrambi sostituiti al C2 con un residuo di glucosio benzilato ed al C5 con un gruppo benzile e un gruppo tritile, rispettivamente, tramite le procedure riportate nello (Schema 34).



Schema 34. Sintesi dei furani 2,5-disostituiti a) **1d** ed b) **1e**.

I furani **1d** e **1e** sono stati fotossigenati secondo al procedura classica. La FOOSC di **1d** seguita da conversione termica ha fornito un grezzo, registrato in $C_6D_6^{\wedge}$, che mostra la presenza essenzialmente di un unico prodotto di trasposizione. Nella zona compresa tra 6 e 7 δ , dove risuonano i protoni dell'aglicone ed i protoni anomericici di *O*-glicosidi, è presente un unico pattern costituito da due segnali di protoni insaturi in configurazione *cis* ed un segnale relativo ad un protone di tipo acetalico.

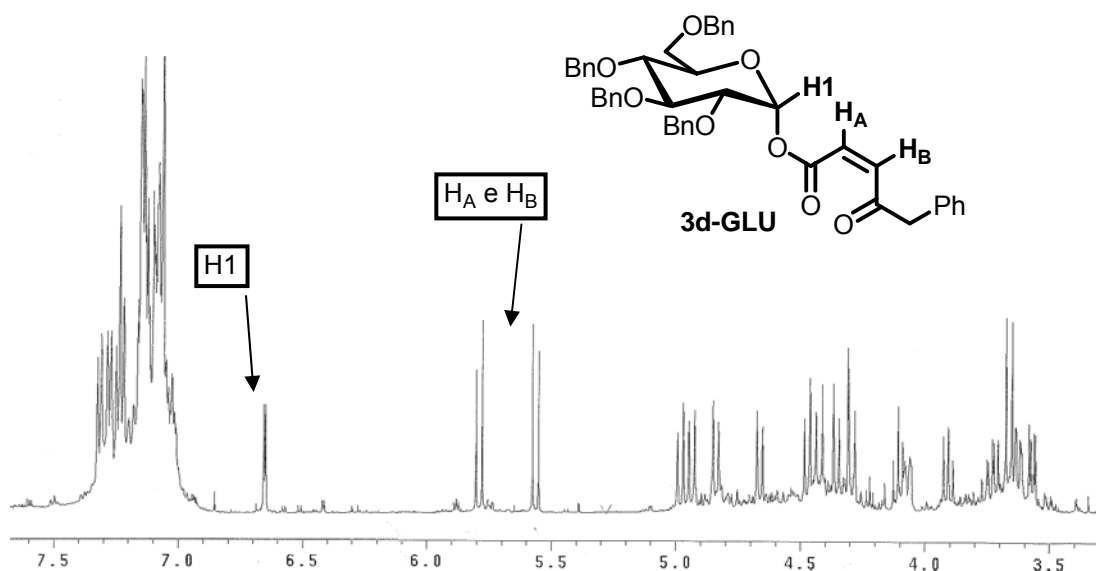
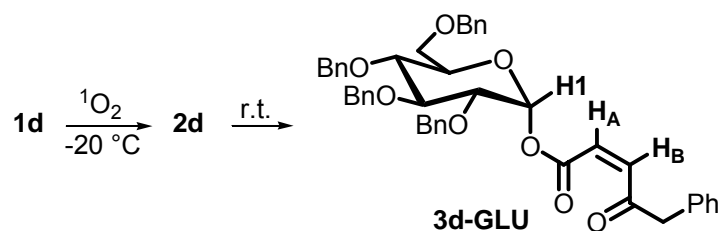


Figura 30. 1H NMR del grezzo di reazione di **1d**.

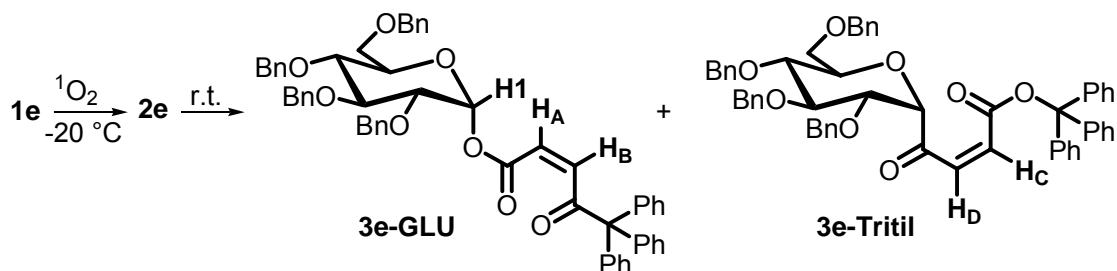
A tale composto, sulla base dei dati spettroscopici mono- e bidimensionali, è stata assegnata la struttura di **3d-GLU**, derivante del corrispondente endoperossido **2d** per trasposizione dell'unità di monosaccaride (Schema 35).

[^] E' stato utilizzato C_6D_6 al fine di prevenire eventuali isomerizzazioni *cis-trans* del doppio legame spesso causate da tracce di acido presente nel $CDCl_3$, solvente normalmente utilizzato.^{22c}



Schema 35. FOSC di **1d** e trasposizione termica dell'endoperossido **2d**.

La fosc di **1e** condotta come per **1d** ha portato ad una miscela di due prodotti (Schema 36).



Schema 36. FOSC di **1e** e trasposizione termica dell'endoperossido **2e**.

Lo spettro ^1H NMR mostra chiaramente la presenza di due prodotti, approssimativamente in un rapporto molare di 1 : 1, e derivanti dalla trasposizione di entrambi i gruppi presenti al C1 ed al C4 dell'endoperossido **2e** (Figura 31). Infatti nella zona tra 6 e 7 δ si nota la presenza di segnali relativi a due sistemi insaturi in configurazione *cis* (J 11.9 Hz per **3e-GLU** e 12.4 Hz per **3e-TRI**) e di un solo protone anomero a δ 6.74 (J 3.6 Hz) di tipo *O*-glicosidico.

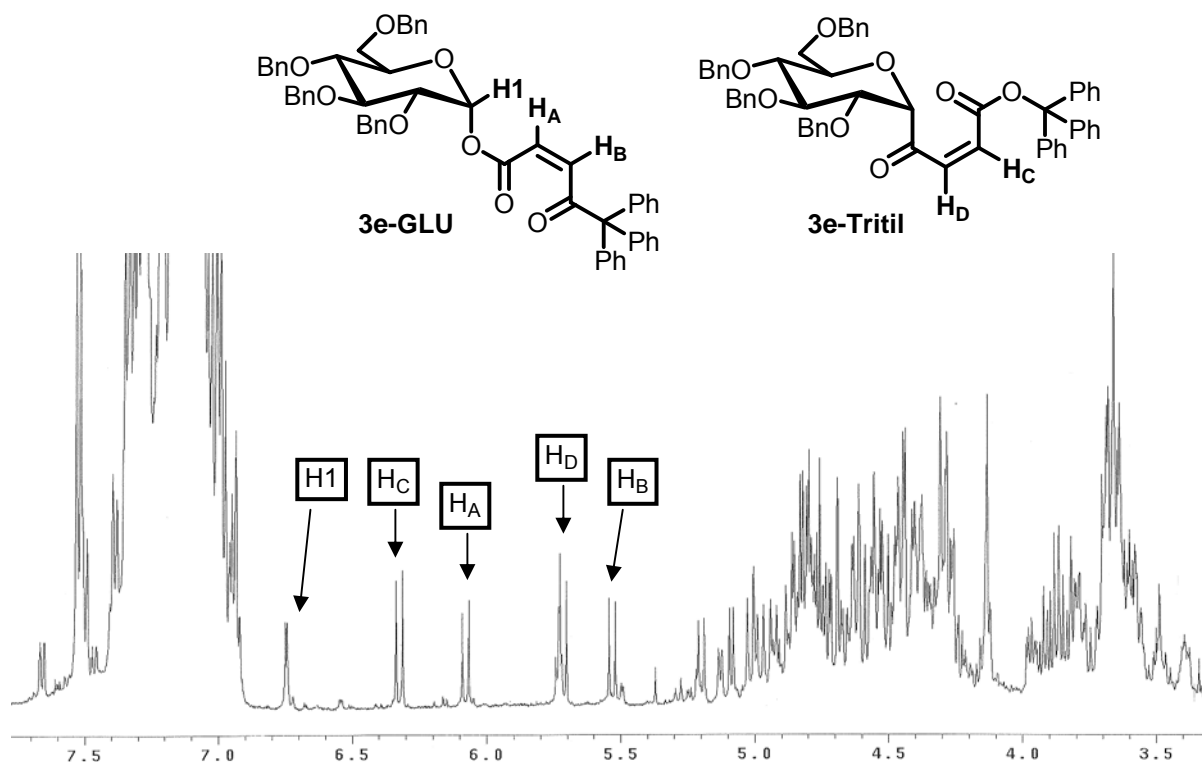


Figura 31. ^1H NMR del grezzo di reazione di **1e**.

In conclusione l'applicazione della reazione di fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti a 2,5-diglicosilfurani ha portato alla sintesi di nuovi disaccaridi 1,1'-legati e distanziati da uno spacer a 4 o 5 termini, sistemi strutturalmente correlati a mimetici del sLe^X di interesse farmacologico.

Nella formazione di O-glicosidi i dati sperimentali, insieme ai risultati ottenuti dai calcoli teorici, suggeriscono che la migrazione dipende da fattori sterici, in particolare dalle relazioni *cis-trans* tra il sistema endoperossidico al C1 ed i gruppi protettori al C2 ed al C4 degli zuccheri, e dal tipo di gruppi protettori. Le relazioni spaziali tra i

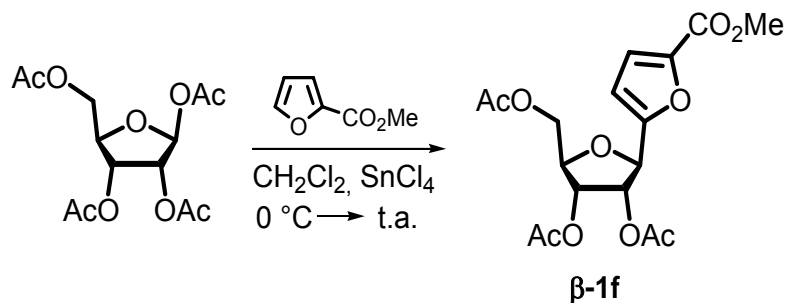
gruppi al C2 e C4 ed il sistema biciclico diventano ininfluenti in presenza di gruppi benzilici a causa dell'eccessivo ingombro sterico, ma anche in presenza di sostituenti all'anello perossidico particolarmente ingombranti come il gruppo tritile.

Pertanto, la scelta di opportuni gruppi protettori, sulla base di requisiti sterici, permetterà di promuovere la migrazione del residuo che si desidera rappresenti la parte *O*-glicosidica nel prodotto finale.

In conclusione, questi dati e quelli precedentemente riportati²² mostrano che il riassetto di tipo Baeyer-Villiger negli *O*-glicosidi di tipo **3** si verifica quantitativamente non solo per i 2-glicosilfurani, indipendentemente dal tipo di zucchero e gruppi protettori, ma anche per i 2,5-diglicosilfurani.

3.1.2 FOSC DI UN α -GLICOSILFUROATO

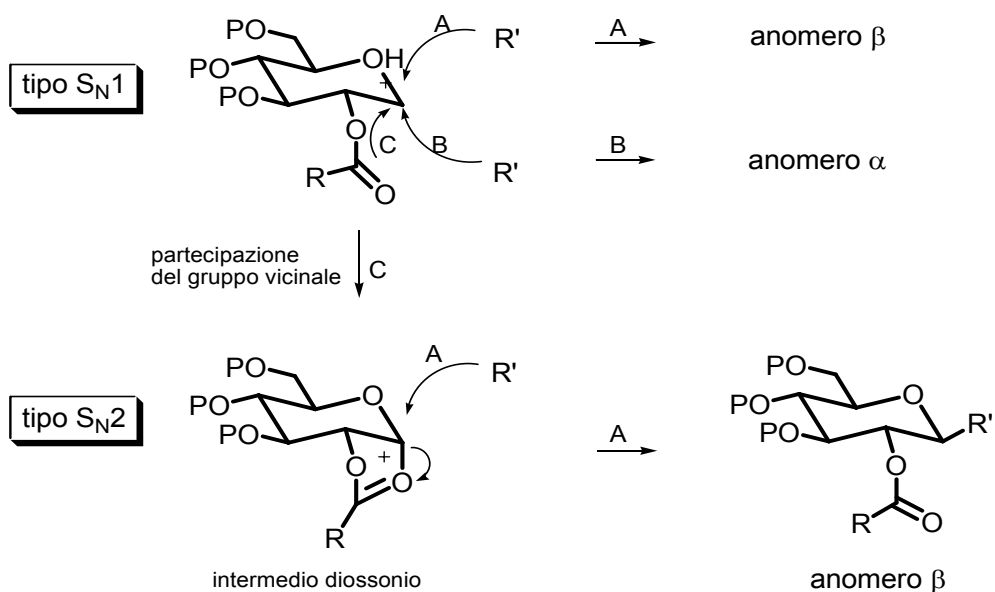
Allo scopo di indagare sull'effetto dei sostituenti diversi da alchili sulla reattività di endoperossidi di 2-glicosilfurani è stato preparato il 2-metil-5-(2',3',5'-triacetil- β -D-ribofuranosil)furoato **1f**, sostituito con un ribosio opportunamente protetto alle funzioni ossidriliche recante una funzione esterea (funzione metossicarbonile) come gruppo elettron-attrattore nelle posizioni 2 e 5, rispettivamente. La procedura sintetica utilizzata consiste nel trattare il 2-metilfuroato con il 1,2,3,5-tetra-*O*-acetil- β -D-ribofuranosio, entrambi commercialmente disponibili, in presenza di un acido di Lewis (SnCl_4) in condizioni rigorosamente anidre a 0 °C (Schema 37). La reazione ha portato al solo β -anomero **1f**, isolato per cromatografia su gel di silice con una resa del 60 % e caratterizzato tramite spettroscopia NMR mono- e bidimensionale.



Schema 37.

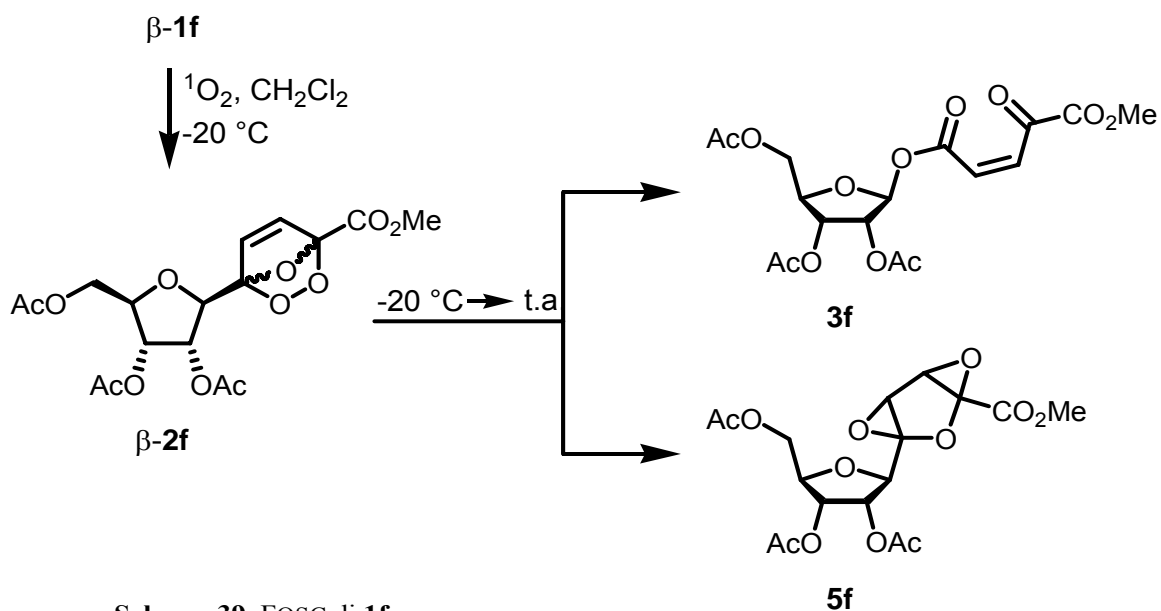
L'elevata stereoselettività con formazione del solo anomero **β-1f** è una conseguenza di una partecipazione vicinale del gruppo acetile al C2 durante l'allontanamento del gruppo uscente[±]. Infatti, gruppi protettori acilici, sebbene deprimono sensibilmente la velocità di reazione destabilizzando il carbocatione, consentono di controllare efficientemente il decorso stereochimico attraverso la formazione di un intermedio ciclico di tipo diossonio dal quale si genera un prodotto di tipo 1,2-*trans* (Schema 38).^{8,9}

[±] La costante ${}^3J_{1,2}$ di 4.7 Hz relative al segnale H-1' in CDCl_3 è in perfetto accordo con con valori riportati per β -strutture recanti gruppi elettron-attrattori, ad es. per la showdomicina (${}^3J_{1,2} = 4.9$ and 3.9 Hz for α and β -anomero, rispettivamente).



Schema 38. Partecipazione vicinale del gruppo acetile al C2.

La fotoossigenazione di **1f** è stata condotta in diclorometano anidro a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ed era completa dopo 90 min (TLC). Un'aliquota, svaporata a pressione ridotta e ripresa in CDCl_3 , è stata analizzata spettroscopicamente. Lo spettro ^1H NMR ha mostrato la presenza di soli due prodotti in rapporto molare di 1 : 1 ai quali, sulla base di dati spettrali mono- e bidimensionali, sono state assegnate le strutture **3f** e **5f** riportate nello Schema 39.



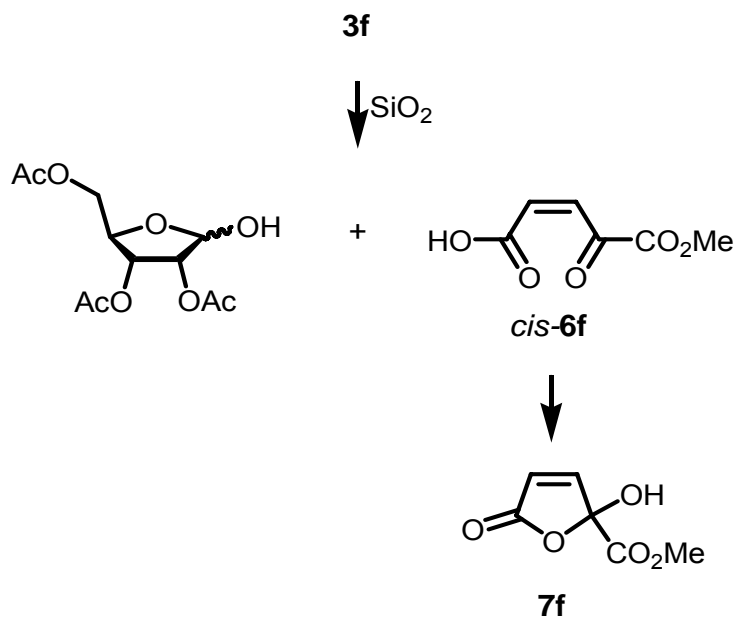
Schema 39. FOSC di **1f**.

Il nucleoside **5f** è stato isolato per cromatografia sul gel di silice. L'analisi dello spettro ^{13}C NMR ha mostrato la presenza, in aggiunta ai segnali dello zucchero, di due segnali CH a δ_{C} 52.7 e 55.5 correlati nello spettro protonico a due doppietti a δ_{H} 3.90 e 4.09 accoppiati tra loro ($J=1$ Hz). Erano presenti inoltre due segnali di carboni quaternari a δ_{C} 92.4 e 98.9 indicativi di una struttura saturata e tipica di una funzione diepossidica.³¹

Non è stato possibile isolare l'*O*-glicoside **3f** in quanto la cromatografia causa una rapida idrolisi e, di conseguenza, i suoi dati spettrali sono stati raccolti dai dati spettrali della miscela grezza di fotossigenazione di **1f**, sottraendo i segnali relativi al *C*-nucleoside **5f**. La natura di *O*-glicoside era facilmente individuabile dalla presenza di un segnale relativo al protone anomero a δ_{H} 6.44 correlato ad un doppietto a δ_{C} 95.5, entrambi valori di *chemical shift* tipici di una funzione acetalica. Inoltre erano

presenti due doppietti relativi ai protoni insaturi a δ_H 6.73 (H-2) e 6.40 (H-3) correlati a due doppietti a δ_C 139.3 e 128.5, rispettivamente. Era anche presente nello spettro ^{13}C un segnale a δ_C 185.6 rappresentativo del carbonio di un sistema carbonilico C=O α,β -insaturo.

Conferma della struttura di *O*-glicoside **3f** si è avuta inoltre dall'isolamento, per cromatografia su gel di silice, del furanone **7f** formatosi via ciclizzazione intramolecolare dell'acido *cis*-**6f** a sua volta derivante dall'idrolisi acido-catalizzata di **3f** (Schema 40).

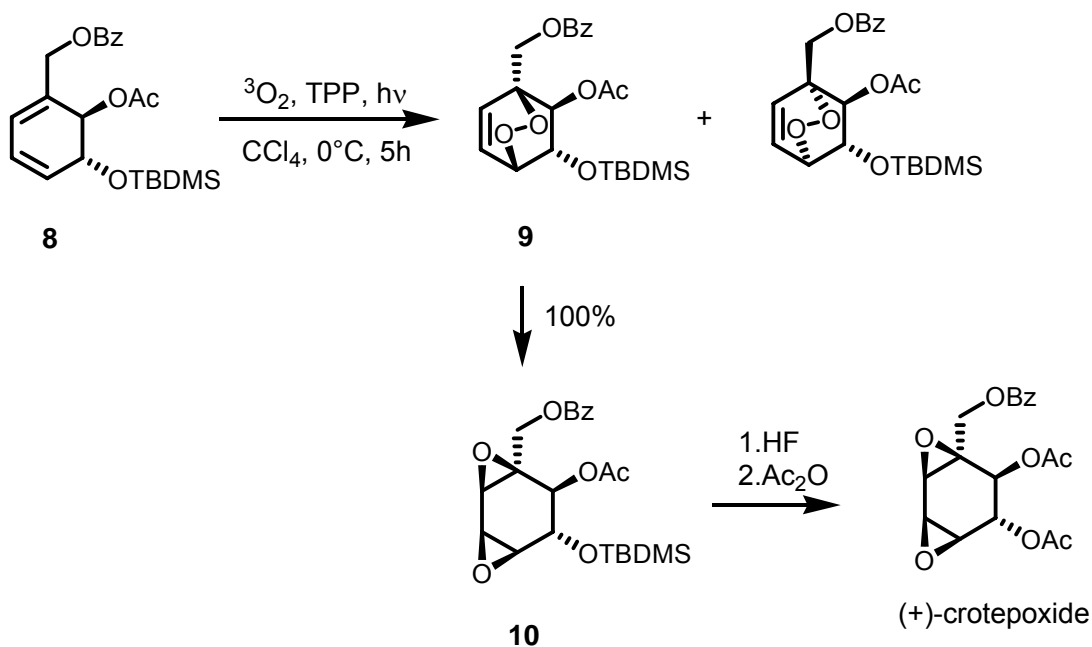


Schema 40. Idrolisi acido-catalizzata di **3f**

La migrazione dello zucchero dal C-4 al O-3 per dare l'*O*-glicoside **3f** era in parte attesa ^{22b,c,32} mentre del tutto inaspettata era la formazione del *C*-nucleoside **5f**. E' probabile che l'effetto elettron-attrattore del gruppo CO₂Me influenzi il decorso della

reazione promuovendo un ulteriore riarrangiamento dell'endoperossido **2f** che porta al nuovo bis-epossido *C*-glicoside **5f** (Schema 39). E' interessante osservare che tale riassetamento ha portato alla formazione di un solo stereoisomero tra i quattro possibili (due diastereoisomeri *cis* e due *trans*), come evidenziato sia da un'attenta analisi spettroscopica che cromatografica. Tentativi di assegnare la stereochemica dei nuovi centri chirali tramite esperimenti NOESY si sono rivelati infruttuosi. Tuttavia in letteratura sono riportati diversi esempi di riarrangiamenti di endoperossidi in *sin*-diepossidi la cui formazione stereoselettiva è stata giustificata sulla base di un meccanismo concertato che prevede la scissione omolitica del legame perossidico O-O.^{32,33}

Oltre al meccanismo concertato che spiega la completa stereoselettività di tipo *cis* nella formazione di questa classe di diepossidi, un altro fattore di cui si deve tener conto è la possibile diastereoselettività facciale in reazioni di cicloaddizione in cui sono coinvolti dieni chirali, come il ribofuranosil furano **1f**. Ad esempio, la diastereoselettività facciale, è stata osservata ed applicata con successo per la sintesi enantiospecifica del (+)-crotepossido e di altri prodotti naturali biologicamente attivi.³⁴ E' quanto si verifica ad es. per il diene **8**. Infatti la chiralità sul diene **8** determina un'alta diastereoselettività facciale nell'addizione dell'ossigeno singoletto con formazione dell'addotto **9**, quasi esclusivamente, che poi riassetta in modo concertato nel *sin*-diepossido **10**. Successive elaborazioni portano al (+)-crotepossido confermando la stereospecificità del riassetamento nel diepossido **10**. (Schema 41).³⁴



Schema 41. Formazione stereospecifica di un diepossido chinale.

Pertanto, il meccanismo concertato invocato in questo tipo di riarrangiamento con formazione dei soli *cis*-diepossidi e la presenza di un solo *sin*-diepossido diastereoisomero **5f** suggeriscono che la [4+2] cicloaddizione di ossigeno singoletto su **1f** proceda con un'elevatissima diastereoselettività facciale causata dalla presenza del residuo omochirale di zucchero che porterebbe essenzialmente ad un solo endoperossido **2f**. Sulla base di queste osservazioni l'assegnazione delle configurazioni dei centri chirali del *sin*-diepossido **5f** è stata tentativamente effettuata mediante calcoli teorici AB-initio eseguiti sui due endoperossidi diastereoisomeri (Fig 32). I dati teorici³⁵ hanno messo in evidenza che l'isomero (1*S*,4*R*)-**2f** risulta più stabile di *ca* 8.40 Kcal/mol rispetto al (1*R*,4*S*)-**2f** il quale,

considerando la cicloaddizione un processo endotermico, rappresenta il prodotto principale di reazione.

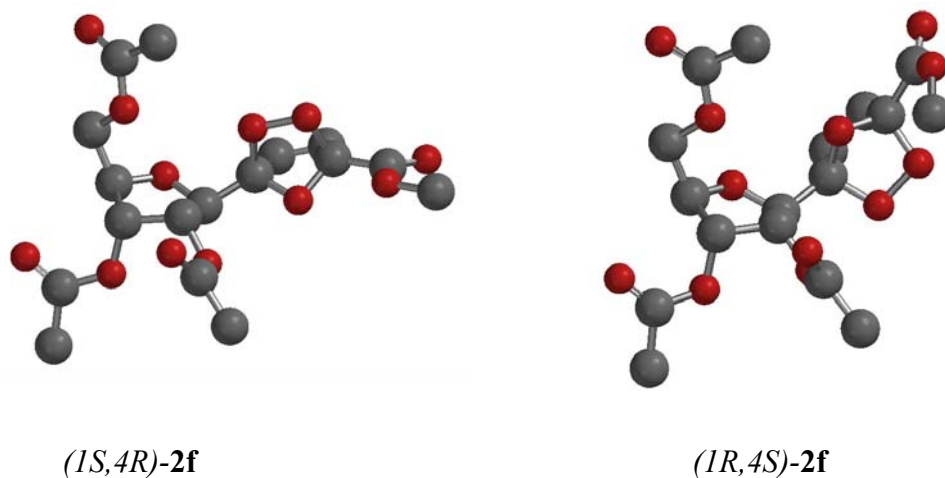


Figura 32.

Da questo isomero è ottenibile unicamente, tramite un meccanismo concertato, solo lo stereoisomero *(1R,2R:3S,4R)*-**5f**. (Fig.33)

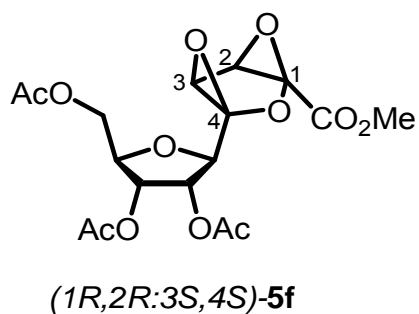
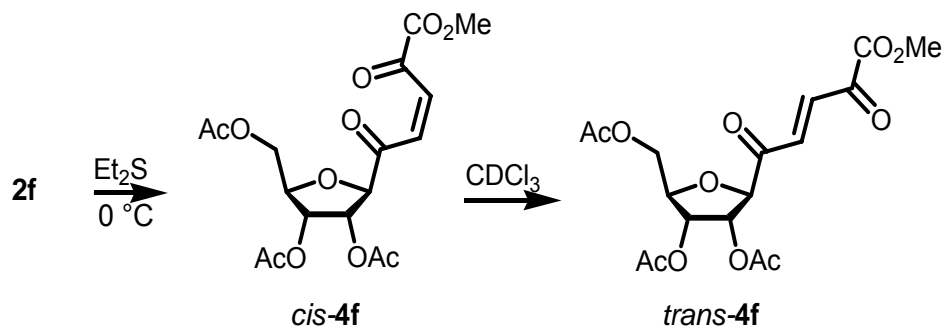


Figura 33. *Sin*-diepossido *C*-nucleoside **5f**

Al grezzo di reazione di fotoossigenazione **1f** è stato successivamente aggiunto dietil solfuro a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ osservando la formazione del prodotto (*E*)-metil 5-(2',3',5'-tri-*O*-acetil- β -D-ribofuranosil)-2,5-dirossipent-3-enoate **4f** ottenuto per isomerizzazione del *C*-glicoside *cis*-**4f**. Lo spettro $^1\text{H NMR}$ di un prelievo di riduzione con Et_2S , registrato in CDCl_3 , mostrava la presenza di entrambi gli isomeri *cis*- e *trans*-**4f** nei rapporti molari di *ca* 4 : 1, rispettivamente (Schema 42). Dopo 12 h a temperatura ambiente lo spettro dello stesso campione mostrava però un aumento della quantità dell'isomero *trans*-**4f** a spese del *cis*-**4f**. Quanto accade è dovuto sia alle tracce di acido generalmente presenti nel cloroformio deuterato che alla temperatura che provocano l'isomerizzazione del composto *cis*-**4f** nel più stabile *trans*-**4f** come osservato precedentemente.^{22b,c,32}

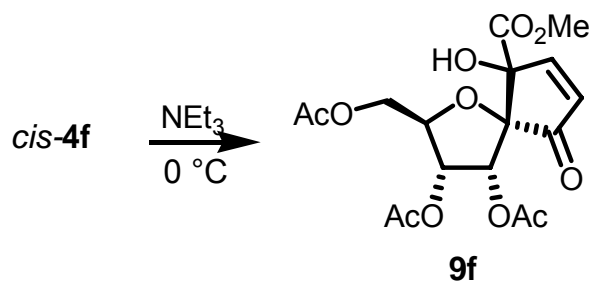


Schema 42 Riduzione con Et_2S

A questo punto è stato analizzato il comportamento del composto **4f** in alcune tipiche reazioni di sistemi dicarbonilici α,β -insaturi già utilizzate per composti simili allo scopo di ottenere nuovi nucleosidi modificati^{22a,23} (vedi pag.19-20). A causa

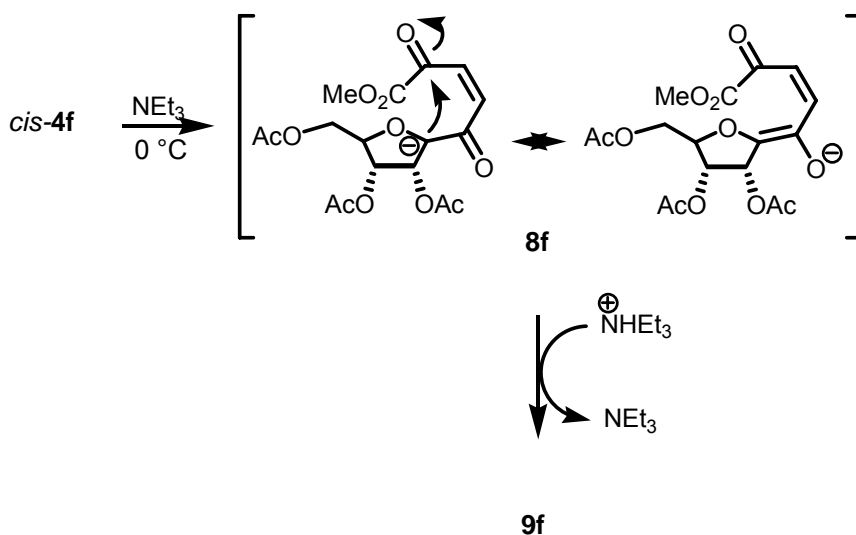
dell'isomerizzazione (*Z*)/(*E*) di **4f**, non è stato possibile sintetizzare il corrispondente C-nucleoside per addizione di idrazina. Inoltre la reazione di [3+2] cicloadizione con diazometano non ha portato all'attesa pirazolina, ma solo ed esclusivamente a materiale polimerico, probabilmente a causa della presenza della funzione di tipo α -chetoestere molto reattiva.

Un peculiare risultato è stato ottenuto aggiungendo una quantità catalitica di NEt_3 al grezzo *cis*-**4f** a 0 °C. Dopo 30 min lo spettro ^1H NMR ha mostrato la presenza di un nuovo prodotto che è stato isolato per cromatografia su gel di silice. A questo composto è stata assegnata la struttura di spiro C-nucleoside **9f** sulla base di spettri mono- e bidimensionali NMR (Schema 43). Nello spettro protonico il segnale del protone anomero era assente. La struttura ciclopentenica è stata dedotta dalla presenza, nello spettro protonico, di due caratteristici doppietti a δ_{H} 5.72 e 6.48 ($J = 6.9$ Hz) correlati nello spettro ^{13}C NMR a due doppietti a δ_{C} 136.8 e 154.7, rispettivamente, e di tre carboni quaternari a δ_{C} 82.8, 94.5 e 197.4 per i carboni ossigenati C-4, C-5 e per il carbonio chetonico C=O, rispettivamente.



Schema 43

Come già osservato per composti simili^{22a}, la base promuove la formazione di uno ione enolato stabilizzato al carbonio anomero (Schema 44). In questo caso, l'intermedio **8f** dà il nuovo spiro *C*-nucleoside **9f** derivante dall'attacco nucleofilo intramolecolare del C-1 sul carbonio carbonilico fortemente elettrofilo (Schema 44).



Schema 44

La ciclizzazione procede con alta diastereoselettività portando ad un solo isomero. Non è stato possibile determinare la stereochimica pur utilizzando esperimenti NOESY. E' probabile comunque che l'attacco del carbonio carbanionico al C=O del gruppo chetoestere avvenga portando al derivato con minor ingombro sterico, cioè quello che presenta il gruppo CO₂Me in *anti* rispetto all'acetile presente al C-2'. Al nuovo centro chirale è stata assegnata la stereochimica mostrata nella Figura 34 in quanto è probabile che esista un legame idrogeno intramolecolare tra il gruppo ossidrilico (donatore del protone) e l'ossigeno dell'anello (accettore del protone) con

formazione di un ciclo a 5 termini, particolarmente stabile. Infatti, gli spettri ^1H NMR in CDCl_3 a diverse concentrazioni di **9f** hanno mostrato che il chemical shift del segnale relativo al protone ossidrilico δ 4.30 non subiva variazioni al variare della diluizione, come normalmente si verifica per legami idrogeno intramolecolari.

Esperimenti condotti aggiungendo quantità catalitiche di NEt_3 al *trans*-**4f** hanno mostrato che questo isomero non reagisce e viene recuperato inalterato.

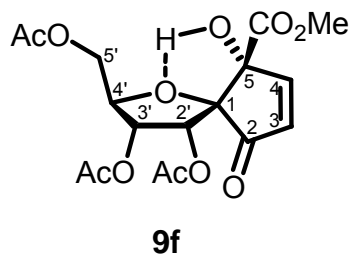


Figura 34.

In conclusione, l'introduzione di un sostituito elettron-attrattore sul glicosil furano non influisce sulla reazione di [4+2] cicloadizione sull'elettrofilico ossigeno singoletto. Questo si addiziona al diene omochirale **1f** con elevata diastereoselettività facciale portando essenzialmente ad un solo endoperossido **2f**. La natura elettronica del sostituito influenza drasticamente il decorso di reazione promuovendo un riassetto termico, mai osservato in precedenza per altri endoperossidi di C-glicosil furani, che in maniera stereospecifica porta al nuovo diepossido C-nucleoside *sin*-**5f**. Quest'ultimo è di particolare importanza in quanto caratterizzato da un aglicone strutturalmente correlato al (+)-crotepossido, un noto antitumorale.³⁴ L'indagine ha confermato la

straordinaria versatilità sintetica di glicosidi recanti funzioni dicarboniliche α,β -insature del tipo **4f**; infatti quest'ultimo, attraverso una catalisi basica, porta allo spironucleoside **9f** che rappresenta, al meglio delle nostre conoscenze, il primo esempio di derivati di questo tipo.

3.2 FOSC DI FURANI IN SOLVENTI ECO-COMPATIBILI

Le reazioni di ossidazione di furani mediante ossigeno singoletto, come riportata nella parte introduttiva, sono state generalmente condotte in solventi clorurati, come il cloruro di metilene ed il cloroformio^{12,16-19,22}. I solventi clorurati hanno un notevole impatto ambientale, in quanto sono sostanze chimicamente stabili e possono come tali inquinare le falde acquifere; inoltre a causa della loro volatilità hanno un impatto anche sull'inquinamento atmosferico in quanto sono da tempo stati individuati come i responsabili del "buco dell'ozono".

Attualmente la comunità scientifica sensibile ai principi della *green chemistry* è rivolta alla ricerca di nuovi processi o prodotti rispettosi dell'ambiente per ridurre o eliminare la presenza di materiali pericolosi.¹⁴

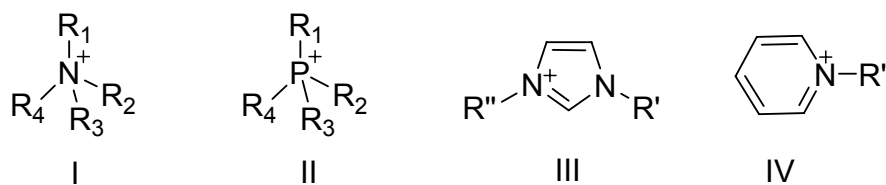
A tale scopo, lo studio di molecole polari e potenzialmente idrofiliche come quelle contenenti zuccheri, ci ha indotto a sperimentare la reazione di fotossigenazione in solventi diversi da quelli clorurati al fine di migliorare la procedura di FOSC.

LIQUIDI IONICI

Il solvente ideale, in accordo con alcuni principi della *green chemistry*, dovrebbe avere una bassa volatilità, essere stabile sia da un punto di vista chimico che fisico ed

inoltre dovrebbe essere facilmente maneggevole, riciclabile e riutilizzabile.¹⁴ A questi principi rispondono l'acqua, i solventi perfluorurati, i fluidi supercritici, e i liquidi ionici. E negli ultimi anni grande attenzione è stata rivolta all'uso di quest'ultimi come solventi in reazioni organiche e processi catalizzati.^{36,37}

I liquidi ionici o *Room Temperature Ionic Liquid* (RTIL) sono composti ionici liquidi a temperatura ambiente. Questi solventi si caratterizzano per essere costituiti esclusivamente da ioni: un catione, di natura organica di grosse dimensioni, e un anione, di natura inorganica o organica, debolmente coordinante ossia con una scarsa basicità di Lewis. Gli ioni che costituiscono gli RTIL hanno generalmente dimensioni considerevoli e la porzione cationica, normalmente, presenta un basso grado di simmetria; l'asimmetria (caratterizzata ad esempio da lunghe catene alchiliche) abbassa l'energia reticolare perché è impedito l'impacchettamento ordinato degli ioni di carica opposta con conseguente abbassamento del punto di fusione del composto ionico. In alcuni casi, anche gli anioni sono di grosse dimensioni e contribuiscono ulteriormente all'abbassamento del punto di fusione. Queste caratteristiche fanno sì che gli ioni non si impacchettino bene e quindi la maggior parte di questi composti si trova a temperatura ambiente allo stato liquido.³⁸ I cationi più utilizzati sono essenzialmente di tipo alchilammonio (I), o alchilfosfonio (II), o dialchilimidazolinio (III) e alchilpiridinio (IV), mentre per gli anioni esiste un numero più ampio.



- Cationi con R', R'', R₁, R₂, R₃, R₄ = metile, etile, butile, esile, ottile decile

- Anioni: BF₄⁻, PF₆⁻, SbF₆⁻, MeCO₂⁻, HSO₄⁻, NO₃⁻, NO₂⁻, CF₃SO₃⁻, (CF₃SO₃)₂N⁻, CF₃CO₂⁻, AuCl₄⁻, AlCl₄⁻.

È interessante notare che semplicemente modificando la porzione anionica o cationica si può determinare un cambiamento notevole delle proprietà del liquido ionico: ad esempio modificare la viscosità, la polarità, la densità, la conducibilità, la solubilità con altri solventi così da influenzare la cinetica di reazioni condotte in essi o variare la selettività di determinati processi^{39,40}. Queste proprietà hanno conferito loro il termine di “designer solvents”. I liquidi ionici sono dotati di una buona stabilità chimica⁴¹ e termica³⁹ e di conseguenza possono essere riscaldati fino a temperature elevate. La natura ionica, inoltre, conferisce loro una tensione di vapore estremamente bassa quasi nulla (spesso non misurabile) e quindi possono essere considerati dei solventi non in grado di diffondersi nell’aria.

Per queste caratteristiche i liquidi ionici sono stati considerati negli ultimi anni come solventi verdi (*green solvents*), da utilizzare in alternativa ai solventi organici volatili, nota fonte di inquinamento ambientale, tuttora ampiamente utilizzati in numerosi processi industriali

In questo studio è stata verificata la possibilità di utilizzare i liquidi ionici nella procedura di FOSC come solventi alternativi ai solventi alogenati. Si è deciso di

utilizzare un liquido ionico solido (bromuro di 1-etil-3-metilimidazolinio [emim]Br) ed un liquido ionico liquido (tetrafluoroborato del 1-butil-3-metilimidazolinio [bmim]BF₄). Questi ultimi sono stati impiegati in reazioni fotochimiche mostrando quindi una stabilità alla luce^{42a} e il [bmim]BF₄ anche in reazioni di sostituzione nucleofila per la sintesi di dialchilperossidi^{42b}, in cui questi composti si sono rivelati particolarmente stabili. Questo ha rappresentato un ulteriore punto di forza che ha indotto a provare l'utilizzo di questi solventi eco-compatibili in reazioni di fotoossigenazione.

L'indagine è stata condotta su sistemi furanici semplici di cui è ben noto il comportamento in solventi organici. Sono stati scelti furani diversamente funzionalizzati per la stretta relazione tra struttura ed attività osservata nei riarrangiamenti dei relativi endoperossidi e quindi sulla formazione dei prodotti finali, relazione dipendente principalmente dalla natura dei sostituenti α, α' .¹⁶ Di conseguenza sono stati scelti furani **11** con almeno un idrogeno o con almeno un metile o con almeno un arile. Oltre ai liquidi ionici è stato utilizzato anche l'acqua e l'acetonitrile, un cosolvente utilizzato per sciogliere i composti di partenza non solubili nel solo solvente acqua.

I furani **11** sono stati foto ossigenati in quattro differenti soluzioni a concentrazione compresa tra 10^{-3} M e 10^{-2} M utilizzando:

1. acetonitrile con rosa bengala come sensibilizzatore
2. acqua/acetonitrile in presenza di blu di metilene come sensibilizzatore

3. acetonitrile in presenza del liquido ionico solido [emim]Br (rapporto emimBr : substrato = 50 : 1) e rosa bengala

4. liquido ionico liquido [bmim]BF₄ in presenza di rosa bengala

Il rapporto substrato/sensibilizzatore è di circa 100/1, la temperatura compresa tra 5 e 10 °C. L'andamento della reazione è stato seguito mediante TLC. Dopo irradiazione le soluzioni in acetonitrile e acetonitrile/acqua sono state svaporate. Le miscele irradiate in acetonitrile e [emim]Br sono state dapprima svaporate ed il residuo denso ottenuto è stato lavato più volte con etere etilico. Le miscele irradiate invece nel liquido ionico [bmim]BF₄ sono state estratte con etere etilico. I liquidi ionici recuperati dalle estrazioni sono stati conservati per successive irradiazioni. Ogni residuo è stato analizzato mediante ¹H NMR e sottoposto a cromatografia su colonna o TLC preparativa per l'isolamento dei prodotti di reazione.

I furani utilizzati ed i prodotti della FOOSC sono riportati nella Figura 35, mentre le condizioni di reazione nella Tabella.2.

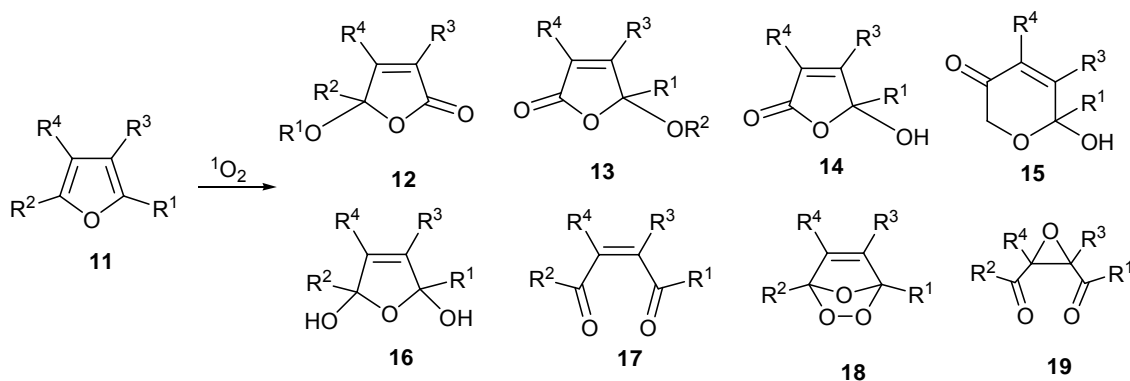
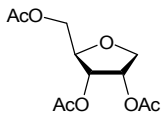


Figura 35

Tabella 2 Condizioni di reazione

Serie	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Prodotto (%) ^a				
					CH ₃ CN ^b	acqua/CH ₃ CN (1:1) ^c	[emim]Br ^{b,d}	[bmim]BF ₄ ^b	
a	H	H	COPh	COPh	12a (40%) ^f	12a (> 90%)	Nessuna reazione	Nessuna reazione	Ref. 17c
b	H	CO ₂ Me	H	H	12b (80%) 13b (16%)	12b (50%) 13b (45%)	- 13b (55%) ^f	Nessuna reazione	Ref. 44 Pag.este
c	H	CH ₂ OH	H	H	14c (>90%) -	14c (78%) 15c (15%)	14c (90%) 15c (trace)	14c (>90%)	Ref. 18 Ref. 45
d	H	Me	H	H	Polimero	16d (> 90%)	- 12d (> 90%)	Polimero	Ref. 46
e	Me	Me	H	H	Polimero	16e (55%) 17e (40%)	- 17e (> 80%)	Polimero	Ref. 47
f	Me	Me		H	Polimero	17f (> 90%)	17f (> 90%)	Polimero	Ref. 22b
g	Ph	Ph	CO ₂ Me	CO ₂ Me	18g (>90%)	18g (> 90)	17g (94%) ^g	18g (38%) ^h	Ref. 17a
h	Ph	Ph	CO ₂ Et	H	17h (22%) 19h (73%)	17h (25%) 19h (70%)	17h (67%) 19h (25%)	17h (68%) 19h (28%)	Ref. 17a
i	4-Me- C ₆ H ₄	OMe	CO ₂ Me	H	17i (60%) 19i (38%)	17i (65%) 19i (10%)	17i (45%) 19i (35%)	17i (> 90%)	Ref. 49 Ref. 50

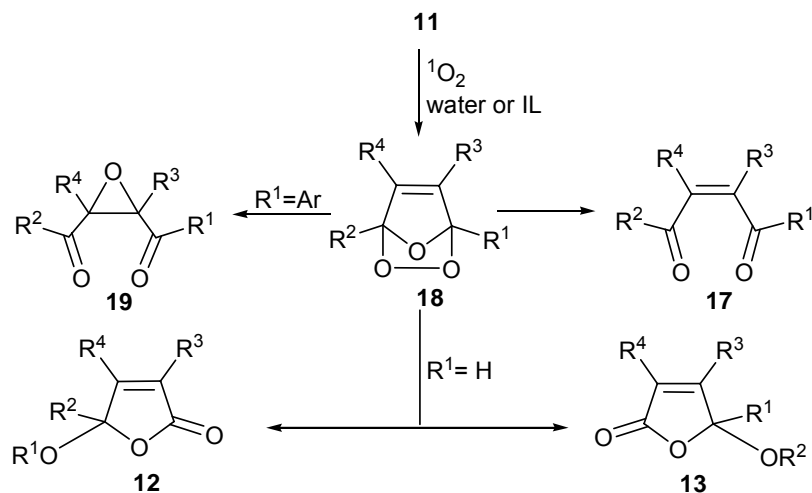
j	4-Me-	OMe	H	CO ₂ Me	17j (45%)	17j (> 90%)	17j (> 90%)	17j (56%)	Ref. 51
	C ₆ H ₄				19j (43%)	-	-	19j (38%)	

^aResa di prodotto puro isolato per TLC. ^bRosa bengala (10⁻⁴M) come sensibilizzatore. ^c Blu di metilene (10⁻⁴M) come sensibilizzatore. ^d[emim]Br (0.5 M). ^e1a (50%). ^f1b (40%). ^gcis-7g (78%), trans-7g⁴⁸(16%). ^h1g (55%).

Le reazioni, in generale, terminano entro due ore di irradiazione senza apprezzabili variazioni sui tempi di reazione, anche nel solvente acqua. Questo evidentemente è dovuto alla notevole reattività del sistema dienico del furano nei confronti dell'ossigeno singoletto anche in condizioni sfavorevoli per la formazione di questa specie (ad es. in acqua). I tempi più lunghi si osservano per i furani **11a,11b** e **11g** a causa della bassa nucleofilicità di questi furani¹⁸. Dopo 2h è presente circa il 50 % di ciascun furano.

Come si vede in Tabella le rese complessive sono elevate sia in solvente acetonitrile, acqua/acetonitrile e nel liquido ionico solido. Meno soddisfacente è la reazione nel liquido ionico liquido dove si osserva la formazione di materiale polimerico. Tuttavia nella serie degli arilsostituiti (**g-j**) esso continua ad essere un buon solvente.

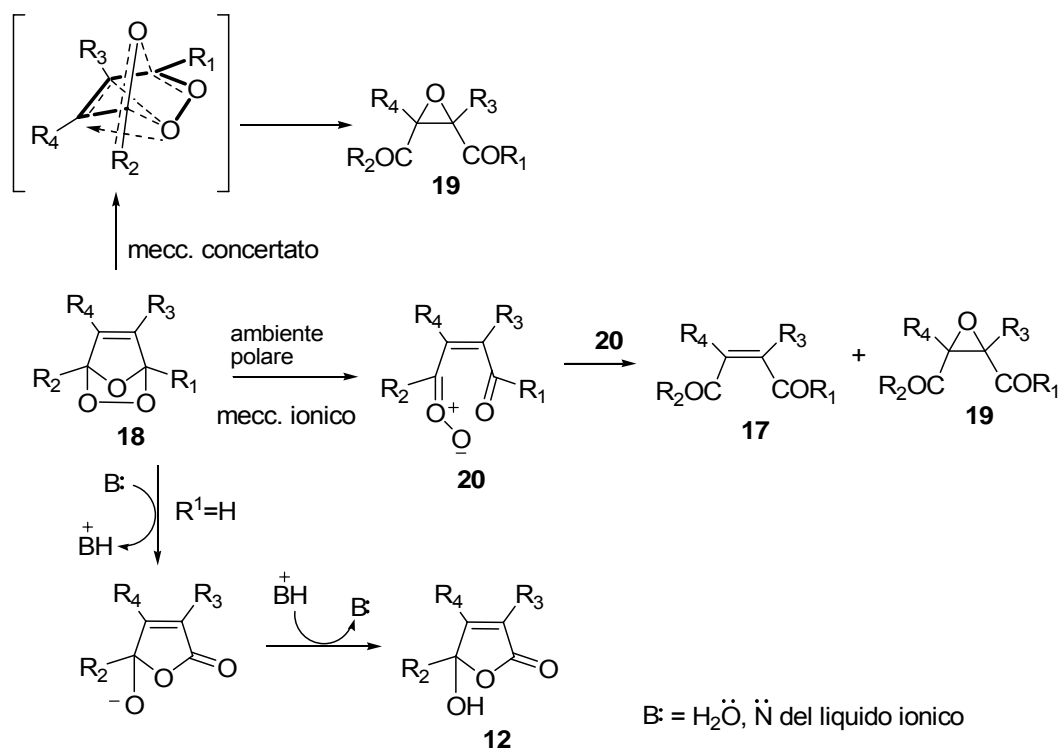
La reazione è generalmente selettiva. Infatti, nonostante l'ampia funzionalizzazione sul sistema furanico, i prodotti finali sono enedioni **17** e/o furanoni **12** o **13**, dai furani con almeno un idrogeno in posizione α , ed epossidi **19** dai furani arilsostituiti. In ogni caso, le strutture di tutti i prodotti indicano che l'endoperossido **18** rappresenta il precursore/intermedio nelle reazioni di tutti i furani (Schema 45)^{11a,16,18}.



Schema 45

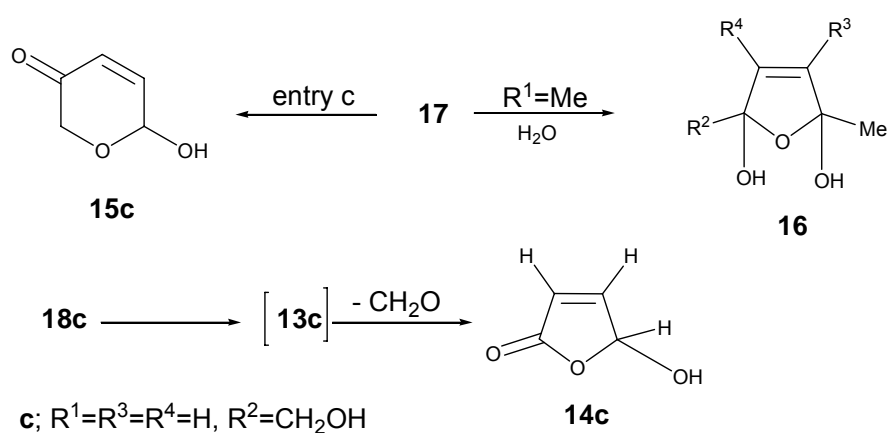
Di conseguenza, la natura del solvente non influenza la modalità di addizione di ossigeno singoletto all'eterociclo, che subisce quantitativamente la [4+2] cicloadizione, ha però un ruolo importante nel riarrangiamento dell'endoperossido e quindi nella formazione dei prodotti finali indipendentemente dal tipo di sostituito. Infatti, a causa dell'alta polarità e/o nucleofilicità del solvente, la decomposizione dell'endoperossido mediante un meccanismo ionico porta essenzialmente all'enedione **17**^{16,52}. A partire da un furani arilsostituiti si forma anche l'epossido **19** e da furani con almeno un idrogeno in posizione α , il 2(5H)-furanone **12** o **13**. I furani **12** si formano mediante un meccanismo del tipo Kornblum-DeLaMare^{11a,16,18} (Schema 46). L'estrazione da parte di una base (o di una specie con caratteristiche basiche) di un protone in α porta ad intermedio carbanionico che riarrangia con scissione del legame perossidico e formazione di un gruppo carbonilico e carica

negativa sull'altro ossigeno perossidico. nella cattura da parte del protone all'acido coniugato della base (o del solvente), con la conseguente formazione dell'idrossifuranone. Solo endoperossidi con almeno un protone in α possono subire questo riarrangiamento catalizzato da basi.¹⁶ Nel caso dei furani **11a-d** è evidente che l'acqua funge da solvente basico, così come il liquido ionico [emim]Br. Nella fosc di furani arilsostituiti **11h-j** epossidi **19h-j** sono anche ritrovati. Meccanismi ionici (e/o per α,α' diarilfurani⁵² un meccanismo concertato), sono stati suggeriti per la formazione di questi composti^{16,52} (Schema 46). La prevalenza del meccanismo concertato in acetonitrile e in acqua/acetonitrile per il diarilfurano **11h** dovrebbe spiegare la maggiore formazione dell'eossido **19h** nei solventi molecolari rispetto ai liquidi ionici.



Schema 46 . Meccanismi di formazione dei principali prodotti.

Gli altri composti isolati sono prodotti secondari e derivano da successivi riarrangiamenti o decomposizioni dei prodotti primari. I prodotti **16d,e**, presenti solo in acqua, derivano dai corrispondenti enoni **17d,e** mediante idratazione favorita dalla luce, come hanno evidenziato esperimenti di controllo condotti sul composto **17e**. Il butenolide **14c** è il prodotto di decomposizione del furanone **13c**, prodotto instabile non rivelato, mentre il piranone **15c** è il prodotto di ciclizzazione del enone **17c** (Schema 47).

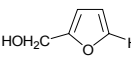
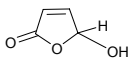
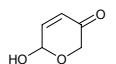


Schema 47

Dati i buoni risultati ottenuti in acqua/acetonitrile la reattività del sistema furanico verso l'ossigeno singoletto è stata verificata nel solo solvente acqua e a differenti pH. Per questo studio è stato scelto il furano **11c** che è completamente solubile in in questo solvente. Anche in questo caso la reazione di cicloaddizione [4+2] non viene influenzata dal solvente, Il derivato **14c** ed il piranone **15c** sono gli unici prodotti che

si ottengono con una resa rispettivamente del 65% e del 35% circa. Come si vede in Tabella all'aumentare della quantità di acqua aumenta la resa in piranone **15c** (Tab. 3). A pH acidi il furano di partenza viene recuperato inalterato dopo 1 h di irradiazione, evidentemente a causa della protonazione del furano e quindi alla sua diminuita nucleofilicità nei confronti dell'ossigeno singoletto. La reazione a pH basico conduce alla selettiva formazione del piranone **15c**.

Tabella 3 Prodotti di fotossigenazione di furfuralcool **1c** in acqua

Esper	Solventi	Prodotti(%) ^b		
				
		11c	14c	15c
1	CH ₃ CN	-	100	-
2	H ₂ O/CH ₃ CN	-	84	16
3	H ₂ O	-	65	35
4	H ₂ O/pH 2	100	-	-
5	H ₂ O/pH 4	33	50	17
6	H ₂ O/pH 9	-	-	100

a) 0.007 M, RB (esp. 1) e MB (esp. 2-6) come sensibilizzatori, 2h. b) % Resa dedotta mediante ¹H NMR.

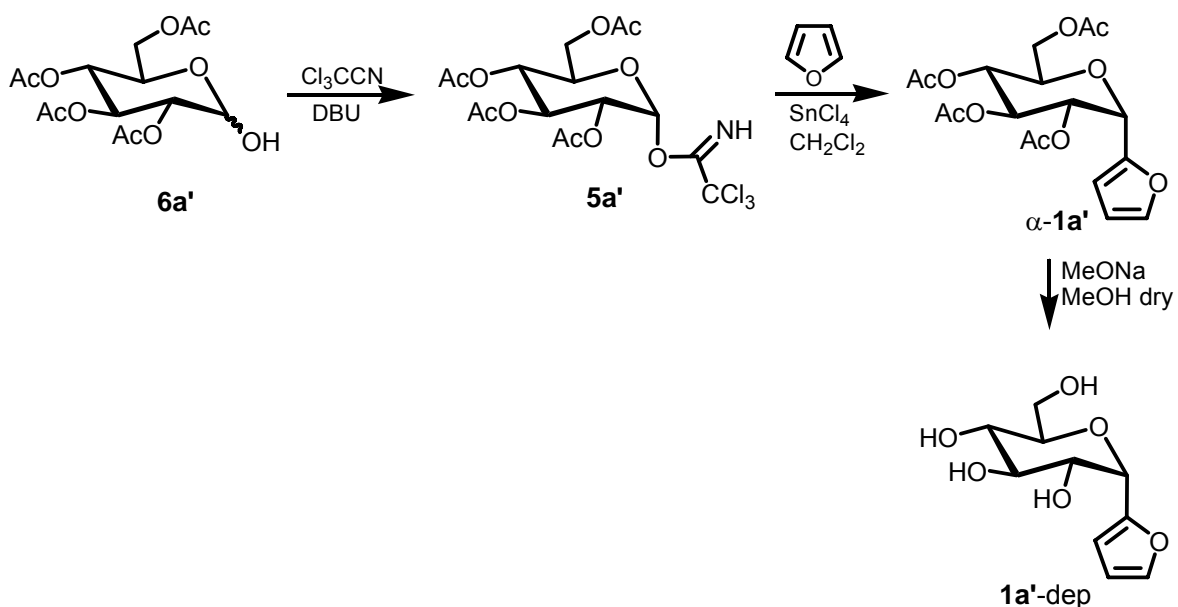
In conclusione, lo studio ha evidenziato che la natura del solvente non influenza la modalità di addizione di ossigeno singoletto al sistema furanico, che subisce quantitativamente la [4+2] cicloadizione, ma ha un ruolo importante nel tipo di prodotti finali che si ottengono.

Dal punto di vista sintetico, i risultati della fosc di furani in soluzione acquosa e in liquidi ionici appaiono particolarmente interessanti per le blande condizioni utilizzate accompagnate da un'alta selettività nell'ottenimento di composti di notevole interesse. Infatti, gli enedioni del tipo **17** sono utili precursori nella sintesi organica⁵³ mentre nuclei furanonici del tipo **12** o **13** sono presenti in una vasta gamma di prodotti sia naturali che sintetici dalle spiccate proprietà biologiche.^{54,55} Anche il piranone **15c** è un utile sintone.⁵⁴ Per questi prodotti la fosc rappresenta una valida alternativa ad altri metodi che utilizzano reagenti ossidanti come N-bromosuccinimide, acido m-cloroperbenzoico, clorito di sodio o TBHP.⁵⁶

L'uso di solventi green nella reazione di FOSC migliora ulteriormente la procedura e, in alcuni casi comporta una riduzione degli step di reazione. Infatti, per esempio, gli enedioni **17** non sono generalmente prodotti di conversione degli endoperossidi^{21,52}, e come visto anche per i glicosilfurani, sono ottenuti in due stadi per FOSC a bassa temperatura seguita da riduzione con alchil solfuri.^{49,57}

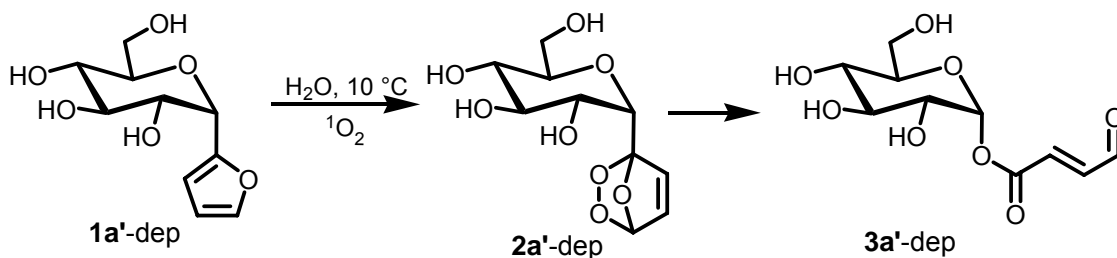
3.2.1 FOSC DEL GLICOSILFURANO DEPROTETTO

Dati i buoni risultati è stato effettuato un esperimento conducendo la reazione di fosc in acqua del 2-glucosilfurano deprotetto. Il composto **α -1a'** è stato preparato secondo la procedura riportata nello Schema 48 e deprotetto per trattamento in condizioni basiche.



Schema 48

Successivamente è stata verificata la reattività del 2-glucosilfutano $\alpha\text{-}1a'$ nei confronti di $^1\text{O}_2$, conducendo la reazione di FOSC in acqua a 10 °C e seguendo il decorso mediante TLC. La reazione era completa dopo soli 90 minuti, ovvero procedeva con gli stessi tempi generalmente osservati per la FOSC di glicosilfurani in solventi alogenati.²² L'analisi ^1H NMR di un prelievo trasferito a temperatura ambiente ha mostrato la presenza di un unico prodotto al quale, sulla base dei dati 1D- e 2D-NMR, registrati direttamente sul grezzo di reazione, era assegnata la struttura di $\alpha\text{-}3a'\text{-dep}$. (^1H δ 5.73 e $J=5.6$ Hz) in configurazione trans ($J=15.91$ Hz) (Schema 49).

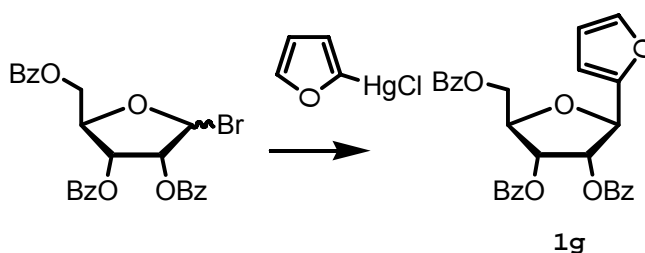


Schema 49

L'O-glicoside *trans* α -**3a'**-dep. Conserva quindi la stereochimica al carbonio anomero come atteso sulla base del riassetamento di tipo Bayer-Villiger ma presenta una stereochimica *trans* al doppio legame. La temperatura, la natura protica del solvente ma soprattutto la minore stabilità conformazionale di sistemi non sostituiti al doppio legame (cf. ad esempio i risultati della FOSC del furano **11f** giustificano la configurazione osservata.

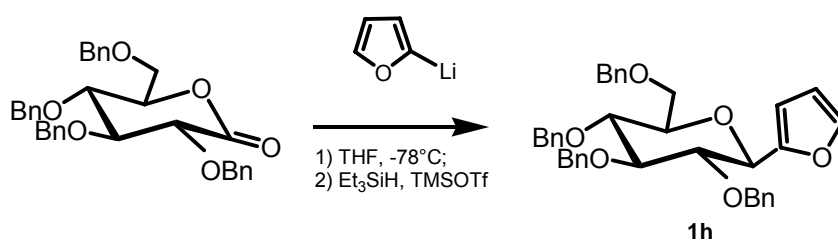
3.3 SINTESI BIS-FURANIL ADDOTTI

Precedentemente a questi studi pochi esempi di glicosilfurani erano riportati in letteratura. Il 2-(2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosil)furano (**1g**) ad esempio è stato ottenuto dalla reazione che prevede l'attacco nucleofilo del 2-(cloromercurio)furano sul carbonio anomero elettrofilo del 2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosilbromuro.⁵⁸ La reazione porta alla miscela di anomeri (α : β = 6:1) che sono stati separati per cromatografia su gel di silice (53 e 5% rispettivamente) (Schema 50).



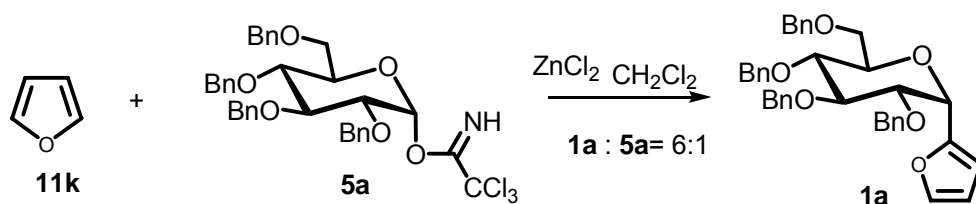
Schema 50

Dondoni ha messo a punto un metodo sintetico basato sulla reazione di addizione di 2-litiofurano a piranosil lattoni seguita da deidrossilazione riduttiva con Et_3SiH in presenza di TMSOTf (trimetilsililtriflato)⁵⁹. La reazione è stata applicata al 2,3,4,6-tetra-O-benzilgluconolattone ed ha portato al corrispondente C-glicosilfurano **1h** con rese del 77% ed esclusivamente come β -derivato (Schema 51).



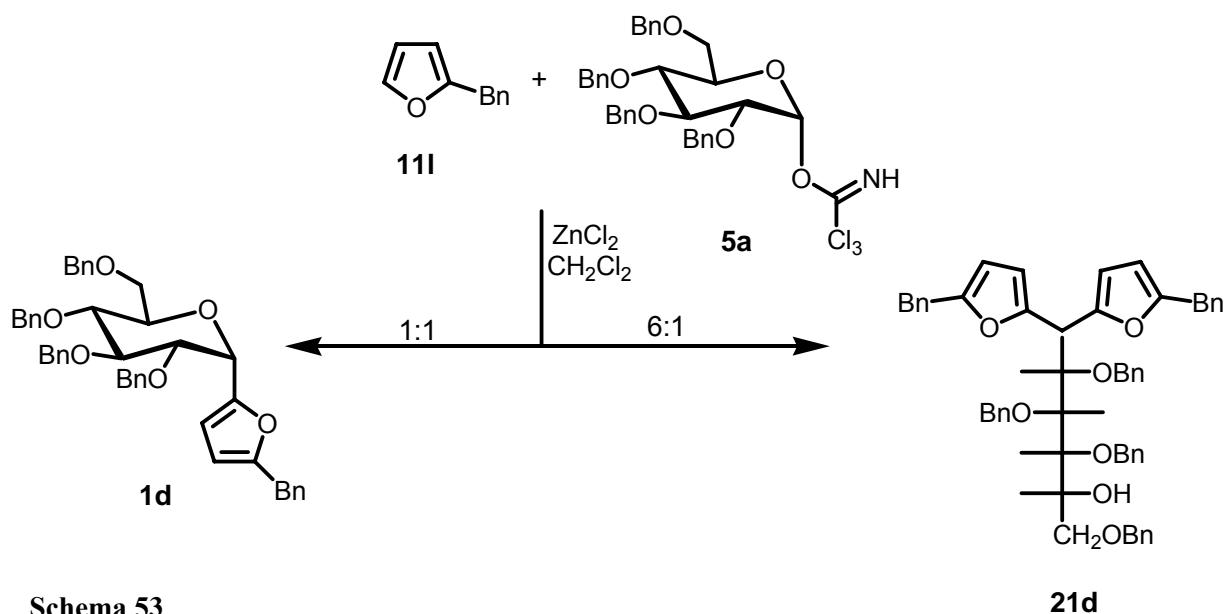
Schema 51

La sintesi di glicosil furani utilizzati in questo studio è stata condotta eseguendo una reazione di coupling tra un sistema furanico (glicosil accettore) e un immidato (glicosil donatore) benzilato o acetilato in presenza di un acido di Lewis, generalmente SnCl_4 (promoter), in pratica una reazione di sostituzione elettrofila aromatica sull'eterociclo. Le condizioni prevedono diclorometano anidro come solvente, 1.6 equivalenti di promoter, e un rapporto furano: glicosil-donatore generalmente 6:1. Ad esempio la reazione applicata al furano capostipite **11k** e all'immidato del glucosio benzilato **5a** porta al glicosil furano **1a** con rese del 78 % e in stereochimica α come atteso per l'uso di immidati benzilati²⁷ che determina la formazione selettiva dei soli anomeri α (Schema 52).



Schema 52

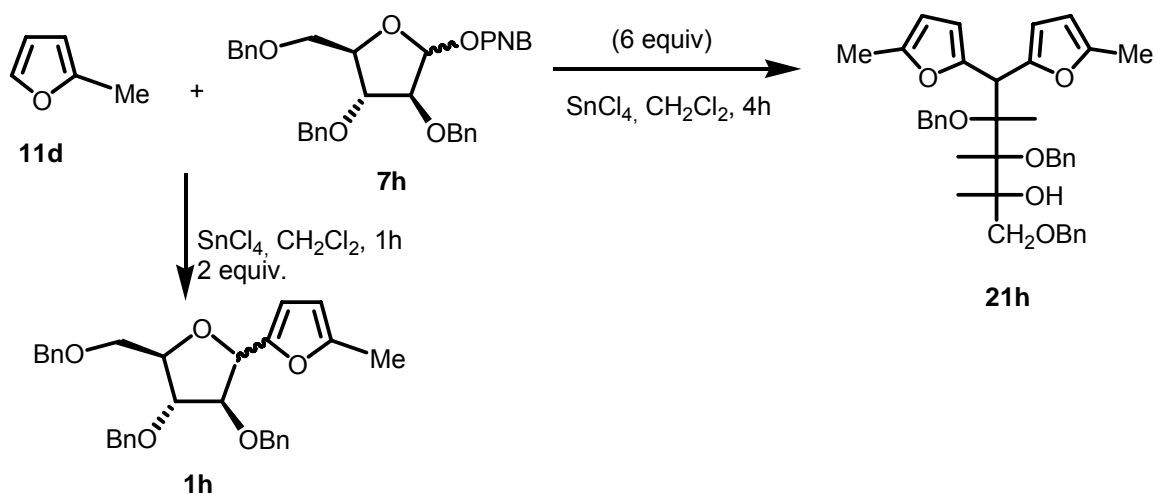
Quando queste condizioni sono state utilizzate a partire dal benzilfurano **11l** la reazione ha portato ad un prodotto che è stato isolato con rese del 80 %. L'analisi spettrale, NMR e di massa, ha permesso di assegnare a tale prodotto la struttura **21d** (Schema 53).



Schema 53

Tale prodotto è assente se il rapporto fu : glicosildonatore è 1:1, e in questo caso si forma l'atteso α -glicosilfurano **1d** con resa del 70 %.

Risultati anomali erano stati ottenuti anche a partire dal metilfurano **11d** nella reazione di glicosidazione con 2,3,5-tri-O-benzil-1-O-(4-nitrobenzoi)-D-arabinofuranosio **7h** e per preparare il corrispondente glicosilfurano **1h** era stato utilizzato un analogo basso rapporto.^{22b} La reazione è stata quindi ripetuta utilizzando un rapporto furano:pentoso di 6:1 (Schema 54). Alla scomparsa dello zucchero (4h, TLC), lo spettro ¹H NMR di un prelievo del grezzo di reazione ha mostrato la presenza di un unico composto che è stato poi isolato per cromatografia su gel di silice. Spettri mono- e bidimensionali hanno permesso di assegnare al composto la struttura **21h** che è riportata in Figura 36 insieme al suo spettro protonico.



Schema 54

La presenza di due sistemi eterociclici è ben visibile già nello spettro protonico che mostra due sistemi CH=CH (δ 5.87 e 6.01 e 5.90 e 6.15) con tipiche piccole costanti d'accoppiamento ($^3J = 3.0$ Hz), e due segnali a δ 2.24 e 2.26, valori caratteristici per metili legati ad un anello aromatico³¹ (Figura. 36). Un peculiare doppietto a δ 4.56

che correla con un segnale a δ 41.0 ppm al C-13 è indicativo del C1 non legato ad ossigeni (Figura 37). L'apertura dell'anello zuccherino è confermata dalla presenza di un largo segnale a δ 2.56, scambiabile con D₂O, relativo alla funzione alcolica libera in C-4.

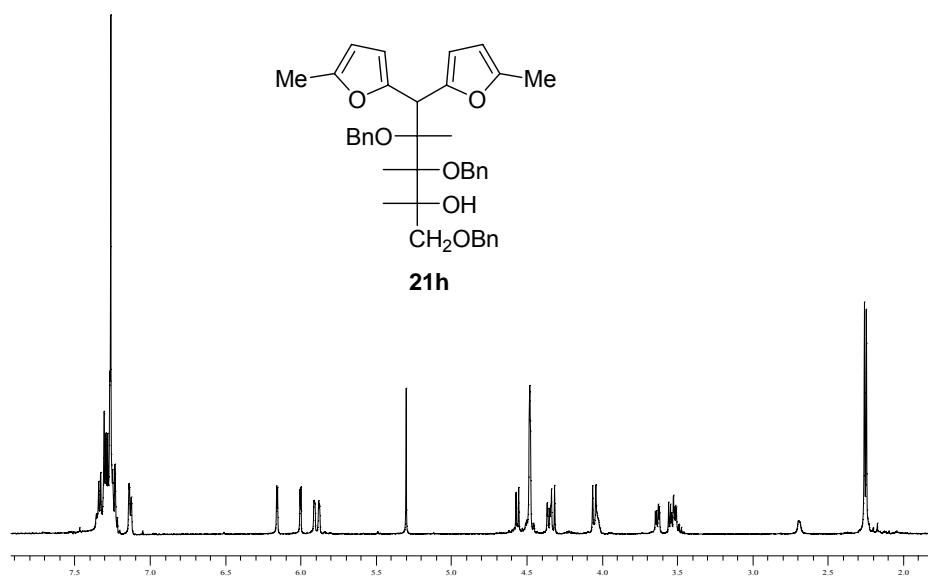


Figura 36. ¹H NMR del dimero **21h**.

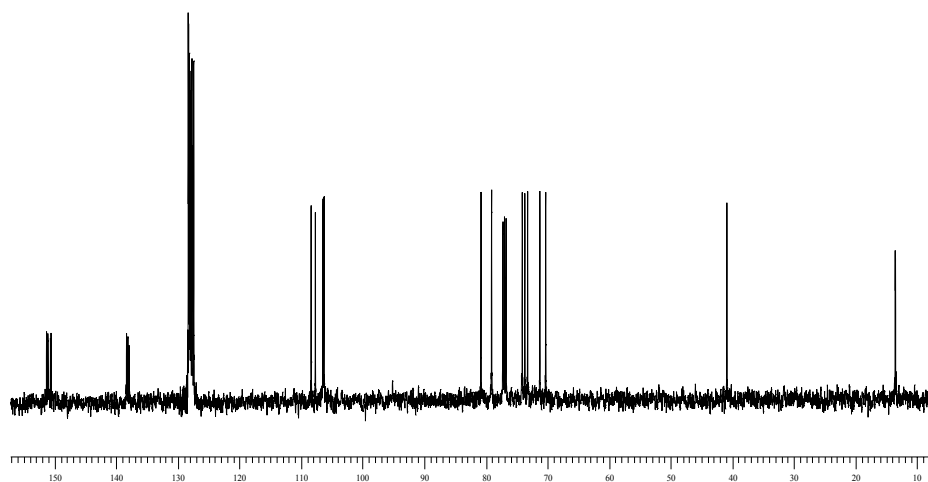
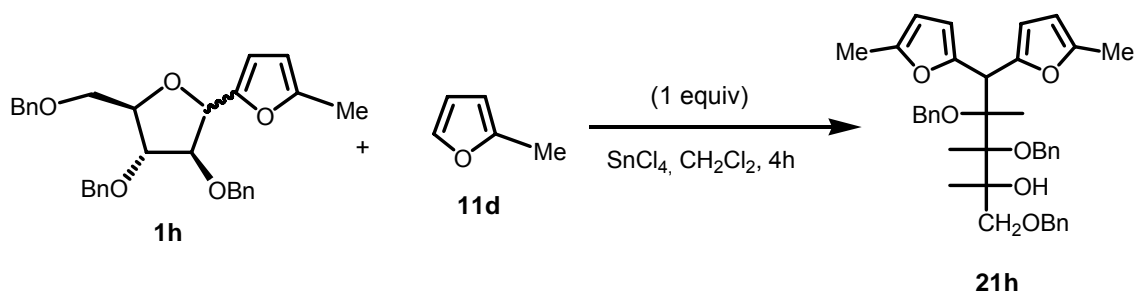


Figura 37. ¹³C NMR del dimero **21h**.

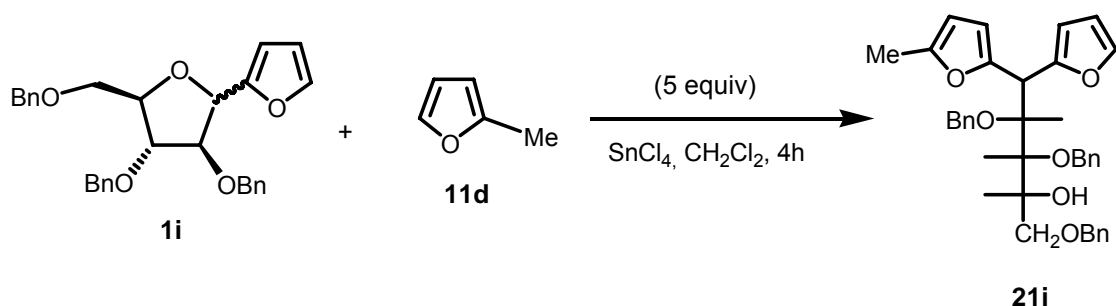
Allo scopo di avere informazioni sull'andamento della reazione sono state condotte una serie di prove sperimentali:

- La reazione è stata effettuata aggiungendo il metilfurano **11d** al glicoside **1h** in diclorometano in presenza di SnCl₄ (1 equiv.). L'analisi NMR dopo soli 30 min ha mostrato la presenza del solo dimero **21h** (Schema 55).



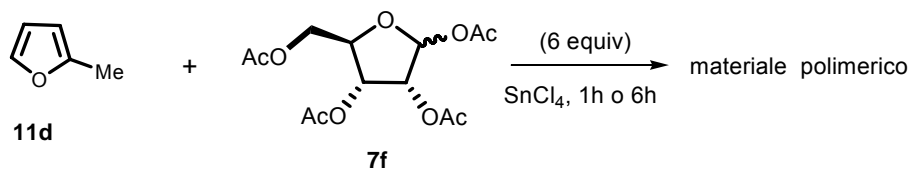
Schema 55

- La reazione è stata effettuata aggiungendo il furano **11d** e al glicoside **1i** in diclorometano in presenza di SnCl₄ (5 equiv.). La reazione si è rivelata lentissima. Dopo 6 h, uno spettro ¹H NMR di un prelievo mostrava i segnali relativi al glicoside **1i** non reagito, presente quasi come unico composto, oltre a segnali riconducibili a sistemi di spin tipici di protoni aromatici in composti dimerici del tipo **21i**. La presenza di un segnale a δ 4.38 integrato per due, che correla con due doppietti a δ_C 39.5 e 40.5 insieme alla presenza di due segnali a δ 2.21 e 2.27 nella zona tipica di gruppi metilici legati a sistemi aromatici,³¹ indicava la formazione di due composti dimerici diastereoisomeri con opposta configurazione al Cl (Schema 56).



Schema 56

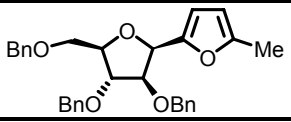
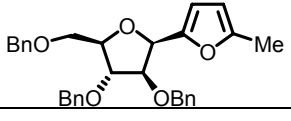
- E' stata rifatta la reazione del furano capostipite **11k** con l'arabinosil derivato e con l'immidato del glucosio benzilato **5a** in presenza di 6 equivalenti di furano.²² L'analisi del grezzo di reazione ha mostrato che in entrambi i casi il dimer corrispondente è assente.
- Sono stati condotti esperimenti tra il metilfurano **11d** e il ribosio tetraacetilato **7f** in presenza di 6 equivalenti di furano **11d**. I risultati sono stati del tutto deludenti portando a miscele intrattabili in cui erano evidenti grandi quantità di materiale polimerico (Schema 57).



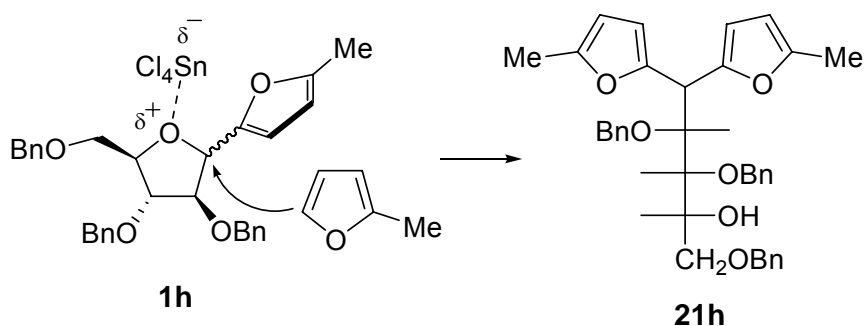
Schema 57

Allo scopo di razionalizzare questi risultati, sono stati tabulati i dati attuali e quelli precedentemente riportati (Tab.4).

Tabella.4

Glicosil donatore	Glicosil accettore	Rapporto Don:Acc	Glicosilfurano	Bis-addotto	Resa (%)	Rif.
2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-glucopiranosil-1-O-tricloroacetimidato	2-benzilfurano 11l	1:6		Unico prodotto	80%	
2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-glucopiranosil-1-O-tricloacetimidato	2-benzilfurano 11l	1:1,2	Anomero α		70%	
2,3,5-tri-O-benzil-1-O-(4-nitrobenzoi)-D-arabinofuranosio	2-metilfurano 11d	1 : 6		Unico prodotto	85%	
2,3,5-tri-O-benzil-1-O-(4-nitrobenzoi)-D-arabinofuranosio	2-metilfurano 11d	1 : 1	Misc. anomerica $\alpha:\beta=1 : 2$		40%	22b
2,3,5-triacetil-1-O-(acetil)-D-ribofuranosio	2-metilfurano 11d	1 : 7		Tracce	Polimero	
2,3,5-tri-O-benzil-1-O-(4-nitrobenzoi)-D-arabinofuranosio	Furano 11k	1 : 6,2	Misc. anomerica $\alpha:\beta=1 : 3$	Tracce	45%	22b
tricloroacetoimmidato del 2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-glucopiranosio	Furano 11k	1 : 6,2	Anomero α		78%	
tricloroacetoimmidato del 2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-glucopiranosio	2-metilfurano 11d	1:6		Tracce	Polimero	
2,3,5-triacetil-1-O-(acetil)-D-ribofuranosio	2-metilfuroato 11b	1 : 6	Anomero β		57%	
2,3,5-triacetil-1-O-(acetil)-D-ribofuranosio	2,5-dimetilfurano 11e	1 : 6	Misc. anomerica $\alpha:\beta=1 : 8$		35%	22b
	2-metilfurano 11d	1 : 4		Unico prodotto	90%	
	2-metilfurano 11d	1 : 5		Tracce	5%	

L'analisi dei risultati suggerisce una probabile spiegazione per la formazione di **21** illustrata nello schema per **21h**. E' possibile che l'acido di Lewis si coordini in un secondo step con l'ossigeno del monosaccaride del glicosil furano indebolendo il legame O-C1 e quindi favorendo l'addizione elettrofila su una nuova molecola di furano con apertura dell'anello dello zucchero (Schema 58).



Schema 58

Il ritrovamento del bis-addotto nel caso dei furani **11d** e **11l** è in accordo con la maggiore disponibilità elettronica dovuta alla presenza del gruppo Me e, ancora di più, del benzile rispetto al furano semplice **11k** o al metil furoato (pag. 62) per entrambi i quali il dimero è assente. Per quanto riguarda la parte zuccherina, le rese maggiori con gli zuccheri a 5 termini sono in linea con la maggiore reattività di questi rispetto agli zuccheri a sei termini così come determinante è la natura del gruppo protettore. Gruppi elettrondonatori come i benzili favoriscono la reazione. A causa della scarsa reattività dello zucchero tetraacetilato la reazione di polimerizzazione ha il sopravvento.

In conclusione, è stato evidenziato che la sintesi di monoglicosilfurani può competere con la reazione di apertura dello zucchero e formazione di bis-furanil addotti del tipo **21** e dipende:

- dalla presenza di sostituenti elettron-donatori sull'anello eterociclico
- dalle dimensioni dello zucchero con lo zucchero a 5 termini più reattivo di quello a sei termini
- dal gruppo protettore (benzili) allo zucchero (zuccheri acetilati non danno questa reazione)

4.0 CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi sono stati ottenuti importanti risultati nel campo della sintesi di glicosidi utilizzando il sistema furanico come precursore.

- In particolare sono stati preparati per la prima volta 2,5-diglicosilfurani in due step conducendo due reazioni di *coupling* successive e utilizzando immidati opportunamente protetti quali glicosil donatori, zinco cloruro come *promoter* e furani come glicosil accettori. Dall'insieme dei risultati ottenuti si evince che la seconda reazione di *coupling* è più difficile, come atteso in consanguenza del maggior ingombro sterico. Diventa pertanto fondamentale l'uso di un immidato in cui lo zucchero abbia gruppi protettori *armed*, mentre meno determinante appare il tipo di gruppi protettori presenti sui 2-glicosilfurani accettori. La presenza di gruppi *armed* anche sui glicosil accettori come i benzili facilita la reazione, nonostante l'aumento di ingombro sterico. La reazione procede stereoselettivamente portando unicamente a 2,5-diglicosilfurani con configurazione α al nuovo centro anomero. Sono state individuate anche se in maniera preliminare delle condizioni atte all'ottenimento di bis-furiladdotti del tipo **21** nelle reazioni di glicosidazione di furani acido-catalizzate. L'ottenimento in alte rese di questi derivati suscita un particolare interesse stimolando ad indagare sulla possibilità di utilizzarli come precursori di monosaccaridi rari e/o difficilmente accessibili.
- La procedura di fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti è stata applicata con successo a tutti i furani sintetizzati, mono e disostituiti, portando

quantitativamente agli attesi *O*-glicosidi **3**. A partire da 2,5-diglicosilfurani asimmetricamente sostituiti è stato evidenziato che il glucosio benzilato migra più facilmente del galattosio acetilato e ancora di più del mannosio acetilato, mentre migrano in maniera equivalente il galattosio benzilato e il mannosio benzilato. I dati sperimentali dell'indagine estesa anche a 2-glicosilfurani opportunamente sostituiti con gruppi benzili e tritili, insieme ai risultati ottenuti dai calcoli teorici, hanno evidenziato che la migrazione dipende da fattori sterici, in particolare dalle relazioni *cis-trans* tra il sistema endoperossidico al C1 ed i gruppi protettori al C2 ed al C4 degli zuccheri, e dal tipo di gruppi protettori. In quest'ultimo caso le relazioni spaziali tra i gruppi al C2 e C4 ed il sistema biciclico diventano ininfluenti in presenza di gruppi benzilici a causa dell'eccessivo ingombro sterico, ma anche in presenza sull'anello perossidico di sostituenti non glicosidici, ma particolarmente ingombranti come il gruppo tritile.

Sebbene il riassetto del tipo Baeyer-Villiger sia stato osservato a partire da 2-glicosilfurani e solo raramente in altri casi, i dati raccolti dimostrano che la trasposizione può essere promossa ed utilizzata a scopo sintetico anche a partire da furani recanti in posizione 2 gruppi alchilici particolarmente ingombranti. Pertanto, la scelta di opportuni gruppi protettori, sulla base di requisiti sterici, permetterà di promuovere la migrazione del residuo che si desidera rappresenti la parte *O*-glicosidica nel prodotto finale.

- E' stato completato lo studio dell'effetto dei sostituenti sul destino dell'endoperossido di glicosilfurani indagando sul nuovo glicosil

furano **1f**, sostituito in posizione α con un gruppo estereo. Gli studi hanno evidenziato che nonostante il gruppo elettron-attrattore la [4+2] cicloaddizione di ossigeno singoletto al diene omochirale **1f** procede con elevata diastereoselettività facciale portando essenzialmente ad un solo endoperossido **2f**. La natura elettronica del sostituente influenza drasticamente il decorso di reazione promuovendo un riassetamento termico, (non osservato in precedenza per altri endoperossidi di C-glicosilfurani), che in maniera stereospecifica porta al nuovo diepossido C-nucleoside *sin*-**5f**. Quest'ultimo è di particolare importanza in quanto caratterizzato da un aglicone strutturalmente correlato al (+)-crotepossido, un noto antitumorale. Il lavoro ha anche confermato la straordinaria versatilità sintetica di glicosidi recanti funzioni dicarboniliche α,β -insature. La funzionalizzazione del enone **4f** determina, attraverso una catalisi basica, allo spironucleoside **9f** che rappresenta, al meglio delle nostre conoscenze, il primo esempio di derivati di questo tipo.

La reazione di FOSC è stata di furani semplici è stata condotta in solventi alternativi quali acqua e liquidi ionici ai fini di migliorare la procedura. I risultati ottenuti sono stati particolarmente interessanti per la peculiare reattività del sistema furanico, anche in condizioni sfavorevoli all'ossigeno singoletto, per le blande condizioni utilizzate e per l'alta selettività nell'ottenimento di composti di notevole interesse sintetico e biologico. L'uso

di acqua come solvente nella fotociclo del glucosilfurano non protetto ha portato ancora all'ottenimento dell'O-glucoside corrispondente con ritenzione di configurazione al carbonio anomero ma in configurazione trans al doppio legame. La particolare reattività del furano nei confronti dell'ossigeno singoletto lascia intravedere la possibilità di trasformare il sistema in prodotti ossigenati in condizioni ancora più vantaggiose anche dal punto di vista ambientale. Attualmente studi sono rivolti all'applicazione delle reazioni di FOSC su larga scala e utilizzando come fonte di energia luce solare concentrata.⁶⁰

L'insieme dei risultati conferma la versatilità e il ruolo prominente del sistema furanico nella sintesi organica.⁶¹ , in pieno accordo con le parole di M. Shipman

“ of aromatic heterocycles, furan undoubtedly remains the most valuable and versatile intermediate for organic synthesis “⁶²

5.0 PARTE SPERIMENTALE

Generale:

Gli spettri IR sono stati registrati utilizzando uno spettrofotometro Nicolet FT-IR Thermo. Tutti i campioni sono stati sciolti in CHCl₃ e depositati su un cristallo di ZnSe.

Gli spettri di risonanza magnetica nucleare sono stati registrati in CDCl₃, (talvolta in C₆D₆) utilizzando uno spettrometro 500 MHz [¹H] e 125 MHz [¹³C] Varian Inova. Le molteplicità sono state assegnate tramite esperimenti DEPT. Gli accoppiamenti protone-protone sono stati evidenziati con esperimenti ¹H-¹H COSY. Le correlazioni eteronucleari sono state determinate tramite sequenza di impulsi HMQC e HMBC.

Gli spettri EI-MS sono stati effettuati utilizzando GC-MS (Shimadzu-mod. QP5050A).

Le colonne cromatografiche sono state effettuate utilizzando gel di silice 0.063-02 mesh (Macherey-Nagel). Le cromatografie su strato sottile (TLC) sono state realizzate utilizzando lastre Alugram Sil/UV₂₅₄-0.25 mm.

I materiali disponibili commercialmente sono i furani **1b-e** (Aldrich), acidi di Lewis (Aldrich), sensibilizzatori (Fluka), liquidi ionici (Fluka), tricloroacetone (Aldrich), DBU (Aldrich), 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-glucopiranosio (Aldrich), pentacetilgalattosio (Aldrich), galattosio (Aldrich), mannosio (Aldrich), anidride acetica (Aldrich), tetrabuttilammonio ioduro (Fluka), bromuro di benzile (Fluka), *n*-BuLi (Fluka), trifenilmetilcloruro (Aldrich), 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-*O*-(acetil)- β -D-

ribofuranosio, metil-furoato (Aldrich), 2,3,5-tri-*O*-benzil-1-*O*-(4-nitrobenzoil)-D-arabinofuranosio, 11b-e (Aldrich), solfuro di etile (Fluka), TMSOTf (Aldrich), Me₂NH in THF (Aldrich).

5.1 SINTESI DEI GLICOSILFURANI

Le reazioni di *coupling* sono state condotte in atmosfera inerte di Argon, utilizzando solventi anidri ed in presenza di setacci molecolari 4Å preattivati a 200 °C e posti in essiccatore sotto vuoto per una notte prima dell'uso. I glicosil donatori ed i derivati attivati sono stati sottoposti a triplice co-evaporazione, in toluene anidro, il giorno prima del loro uso e conservati in essiccatore sottovuoto al fine di eliminare tracce di acqua.

Sintesi del tricloroacetimidato del 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-glucopiranosio (5a).²⁷

987 mg di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-glucopiranosio (1.8 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.57 M) sotto agitazione a 0 °C per dieci minuti. Quindi erano aggiunti 1 mL di tricloroacetone nitrile (9.9 mmol) e 76 μ l di DBU (0.5 mmol) e la soluzione veniva lasciata sotto agitazione per 1 h a 0° C. Successivamente, il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il residuo cromatografato su gel di silice EP/etile acetato, (8 : 2 v / v) consentendo l'isolamento del derivato **6a** riconosciuto per confronto con i dati in letteratura (rese 84%).²⁷

Sintesi del 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil- α -D-glucopiranosil)furano (1a).^{27,22c}

685 mg di immidato **5a** (1.0 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.26 M) in presenza di setacci molecolari anidri ed atmosfera inerte (argon). Dopo 10 minuti erano aggiunti 422 mg di furano **11k** (6.2 mmol) e successivamente 4.45 mL di una soluzione eterea di ZnCl₂ (1.0 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 3 h. La reazione era poi interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 min, la fase organica, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl ed anidrificata con Na₂SO₄. Dopo filtrazione il residuo era svaporato a pressione ridotta ed il grezzo era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di EP/etile acetato (85 : 5 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto **1a** riconosciuto per confronto con i dati in letteratura (resa: 78%).^{27,22c}

1a: ¹H NMR (CDCl₃) δ_{H} 3.50-3.78 (m, 4 H, H-4', H-5', H-6'_a, H-6'_b); 3.96 (dd, 1 H, $J= 9.5, 6.4$ Hz, H-2'), 4.23 (dd, 1 H, $J= 9.5, 9.2$ Hz, H-3'), 4.40-5.08 (m, 8 H, 4 x CH₂Ph), 5.13 (d, 1 H, $J= 6.4$ Hz, H-1'); 6.36 (dd, 1 H, $J= 3.0, 1.0$ Hz, H-4), 6.54 (d, 1 H, $J= 3.0$, H-3), 7.05-7.37 (m, 20 H, 4 x C₆H₅), 7.44 (dd, 1 H, $J= 1.0$ Hz, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_{C} 68.6 (t), 70.0 (d), 72.8 (t), 73.2 (d), 73.4 (d), 75.0 (t), 75.4 (t), 75.6 (t), 78.0 (d), 79.4 (d), 82.8 (d), 110.0 (d), 111.6 (d), 127.4 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 138.0 (s), 138.2 (s), 138.7(s), 142.6(d), 150.7 (s).

Sintesi del 2,5-(diglucosil)furano (**1aa**).

200 mg di immidato **5a** (0.3 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.26 M) in presenza di setacci molecolari anidri ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 minuti era aggiunto 1.0 g di furano **1a** (1.7 mmol) e, successivamente, 1.3 mL di una soluzione eterea di ZnCl₂ (1.0 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 36 h. La reazione era poi interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 minuti, la fase organica era estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, ed anidrificata con Na₂SO₄. Dopo filtrazione il residuo era svaporato a pressione ridotta ed il grezzo di reazione era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di benzene/etere etilico (9 : 1 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1aa** (resa 35%).

1aa: ¹H NMR (CDCl₃) δ_H 3.45-3.64 (m, 6 H, H-5', H-6'_a, H-6'_b); 3.72 (m, 2 H, H-4'), 3.95 (dd, 2 H, *J*= 8.5, 6.4 Hz, H-2'), 4.28 (t, 2 H, *J*= 8.5 Hz, H-3'), 4.33 (d, 2 H, *J*= 12.1 Hz, CH₂Ph), 4.49 (2 x d, 4 H, *J*= 11.6 Hz, CH₂Ph); 4.62 (s, 4 H, CH₂Ph), 4.79-4.82 (m, 4 H, CH₂Ph), 4.93 (d, 2 H, *J*= 11.6 Hz, CH₂Ph), 5.14 (d, 2 H, *J*= 6.4 Hz, H-1'), 6.50 (s, 2 H, H-3), 7.18-7.78 (m, 40 H, 8 x C₆H₅); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_C 68.3 (t), 70.0 (d), 72.3 (t), 73.3 (d + t), 75.1 (t), 75.6 (t), 77.9 (d), 79.4 (d), 83.1 (d), 112.4 (d), 127.0-129.0 (d), 139.1 (q), 139.2 (q), 139.5(q), 139.7(q), 151.3 (q).

**Deprotezione al C-1 del 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-D-galattopiranoside (7b'):
sintesi del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-galattopiranosio (6b').⁶³**

Per la sintesi del composto **6b'** è stata seguita la stessa procedura utilizzata per **6c'** (vedi avanti).⁶⁴ 3 g di pentacetilgalattosio **7b'** (8.6 mmol), commercialmente disponibile, erano posti in di CH₃CN anidro (1.3 M) e 19.2 mL di una soluzione di (CH₃)₂NH in THF (2 M) alla temperatura di -20 °C, sotto agitazione ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 90 min il solvente e l'ammina non reagita erano svaporati a pressione ridotta. Il residuo era cromatografato su gel di silice con esano/etile acetato (3 : 7 v / v) consentendo l'isolamento del prodotto **6b'** (resa 88%) conosciuto per confronto con un campione autentico.⁶⁵

Sintesi del tricloroacetimidato del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-galattopiranosio (5b').⁶³

580 mg (1.9 mmol) di **6b'** erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.32 M) sotto agitazione a 0° C per 10 minuti. Quindi erano aggiunti 1.9 mL di tricloroacetone nitrile (18.9 mmol) e 100 µl di DBU (0.7 mmol) e la soluzione risultante era lasciata sotto agitazione per 90 min a 0° C. Successivamente, il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (7 : 3 v / v) portava all'isolamento del prodotto **5b'** puro (resa: 95%), riconosciuto per confronto con i dati riportati in letteratura.⁶³

Sintesi del 2-(C-galattosil)furano (1b').

875 mg di immidato **5b'** (2 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.26 M) in presenza di setacci molecolari anidri ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 minuti erano aggiunti 0.9 mL di furano (12 mmol) e, successivamente, 3 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl₄ (1.0 M). La miscela risultante era lasciata a t.a. sotto agitazione per 3h in atmosfera di argon. Quindi la reazione era interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 minuti, la fase organica, era estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, ed anidrificata con Na₂SO₄. Dopo filtrazione, il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (8 : 2 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1b'** (resa: 30%; α : β / 4 : 1).

α -**1b'**: ¹H NMR (CDCl₃) δ _H 1.90, 2.00, 2.02 e 2.15 (4 s, 12 H, 4 x CH₃CO), 4.01-4.18 (m, 3 H, H-6'_a, H-6'_b e H-5'), 5.35-5.45 (m, 2 H, H-1' e H-2'), 5.49 (d, 1 H, J = 3.3 Hz, H-4') 5.68 (dd, 1 H, J = 9.8, 3.3 Hz, H-3'), 6.36 (dd, 1 H, J =3.3, 1.6 Hz, H-4), 6.45 (d, 1 H, J =3.3 Hz, H-3), 7.46 (d, 1 H, J = 1.6 Hz, H-5); ¹³C NMR (CDCl₃) δ _C 20.6 (q), 61.6 (t), 67.4 (d), 67.9 (d), 68.2 (d), 69.0 (d), 69.5 (d), 110.2 (d), 111.9 (d), 143.4 (d), 149.3 (s), 170.0 (s), 170.1 (s), 170.2 (s), 170.3 (s).

Sintesi del 2-(C-galattosil)-5-(C-glucosil)furano (1ab').

100 mg di immidato **5a** (0.15 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.26 M) in presenza di setacci molecolari anidri ed atmosfera inerte (argon). Dopo 10 min

erano aggiunti 390 mg di furano **1b'** (1 mmol) e, successivamente, 0.6 mL di una soluzione eterea di ZnCl₂ (1.0 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 36 h. La reazione era poi interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 minuti, la fase organica, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) e lavata con una soluzione satura di NaCl, ed anidrificata con Na₂SO₄. Quindi il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione cromatografato su gel di silice. L'eluizione EP/etile acetato (9 : 1 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1ab'** (rese: 35%).

1ab': ¹H NMR (CDCl₃) δ_H 1.88, 1.92, 1.99 e 2.16 (4 s, 12 H, 4 x CH₃CO), 3.40 (m, 1 H, H-6'_{a-GLU}), 3.61-3.76, (m, 3 H, H-4'_{GLU}, H-5'_{GLU}, H-6'_{b-GLU}), 3.95-4.11 (m, 6 H, H-2'_{GLU}, H-3'_{GLU}, H-5'_{GAL}, H-6'_{a-GAL}, H-6'_{b-GAL}, H-2'_{GAL}), 4.47 (d, 1 H, *J*= 12.7 Hz, CH₂Ph), 4.49 (d, 1 H, *J*= 10.7 Hz, CH₂Ph), 4.62 (d, 1 H, *J*= 10.7 Hz, CH₂Ph), 4.68 (2 x d, 2 H, *J*= 12.7 Hz, CH₂Ph), 4.72 (d, 1 H, *J*= 10.9 Hz, CH₂Ph), 4.82 (d, 1 H, *J*= 12.7 Hz, CH₂Ph), 4.99 (d, 1 H, *J*= 10.9 Hz, CH₂Ph), 5.20 (d, 1 H, *J*= 5.6 Hz, H-1'_{GLC}), 5.40 e 5.45 (m, 2 H, H-1'_{GAL} e H-4'_{GAL}), 5.45 (dd, 1 H, *J*= 6.0, 3.5 Hz, H-3'_{GAL}), 6.40 (d, 1 H, *J*= 3.3 Hz, H-3), 6.57 (d, 1 H, *J*= 3.3 Hz, H-4), 7.10-7.40 (m, 20 H, 4 x C₆H₅); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_C 20.1 (q), 20.3 (q), 20.5 (q), 20.6 (q), 66.6 (t), 67.4 (t), 67.8 (t), 68.1 (t), 68.4 (t), 69.2 (t), 70.0 (d), 71.7 (d), 71.9 (d), 72.9 (d), 73.3 (d), 75.0 (d), 77.7 (d), 79.3 (d), 79.5 (d), 82.7 (d), 112.1 (d), 112.3 (d), 127.2 (d), 128.0 (d), 128.4 (d), 129.0 (d), 139.3 (q), 139.4 (q), 139.6 (q), 140.0 (q), 147.9 (s), 150.2 (s), 169.8 (s), 170.0 (s), 170.3 (s), 171.4 (s).

Sintesi del 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-D-mannopiranoside (7c').⁶⁶

3 g di mannosio (17 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.5 M) sotto agitazione, a 0° C ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 minuti erano aggiunti 14 mL di anidride acetica (148 mmol, 8.7 eq.) e 75 µl di TMSOTf (1 M) e la miscela risultante era lasciata sotto agitazione per 12 h. Quindi erano aggiunti 15 mL di MeOH a 0° C e la miscela era lasciata sotto agitazione per 10 min. Successivamente, si aggiungeva una soluzione satura di NaHCO₃. Dopo 10 min la fase organica era lavata con H₂O, seccata su Na₂SO₄ e filtrata. Il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il residuo cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (1 : 1 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto **7c'** (resa: 95%) riconosciuto per confronto con un campione autentico.⁶⁶

Deprotezione al C-1 del 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-D-mannopiranoside (7c'):

sintesi del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-mannopiranosio (6c').⁶⁶

2 g di **7c'** (5.7 mmol) erano posti in CH₃CN anidro (0.83 M) e 12.8 mL di una soluzione di (CH₃)₂NH in THF (2 M) alla temperatura di -20 °C, sotto agitazione ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 90 min il solvente e l'ammina non reagita erano svaporati a pressione ridotta. Il residuo era cromatografato su gel di silice con esano/etile acetato (2 : 8 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto **6c'** (resa: 80%), riconosciuto per confronto con un campione autentico.⁶⁶

Sintesi del tricloroacetimidato del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-mannopiranoside (5c').⁶⁴

870 mg (2.8 mmol) di **6c'** erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.32 M) sotto agitazione a 0° C per 10 minuti. Quindi erano aggiunti 2.9 mL di tricloroacetone nitrile (28.9 mmol) e 150 µl di DBU (1.0 mmol), la soluzione era lasciata sotto agitazione per 90 min a 0° C. Successivamente, il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (1 : 1 v / v) portava all'isolamento del prodotto puro che è stato riconosciuto per confronto con i dati riportati in letteratura (rese: 95%).⁶⁴

Sintesi del 2-(*C*-mannosil)furano (1c').

480 mg di immidato **5c'** (1 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.26 M) in presenza di setacci molecolari anidri ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 minuti erano aggiunti 0.5 mL di furano (6 mmol) e, successivamente, 1.3 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl₄ (1 M). La miscela risultante era lasciata a t.a. sotto agitazione per 4 h. Quindi la reazione era interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 minuti, la fase organica, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) e lavata con una soluzione satura di NaCl, ed anidrificata con Na₂SO₄. Dopo filtrazione, il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con esano/etile acetato (7 : 3 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1c'** (resa: 40%).

α -**1c'**: ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 2.01, 2.08 e 2.17 (4 x s, 12 H, 4 x CH_3CO), 3.78 (m, 1 H, H-5'), 4.07 (dd, 1 H, $J= 12.5, 2.5$ Hz, H-6'_a), 4.30 (dd, 1 H, $J=12.5, 5.5$ Hz, H-6'_b), 5.07 (d, 1 H, $J= 1.1$ Hz, H-1'), 5.30-5.42 (m, 2 H, H-3' e H-4'), 5.72 (dd, 1 H, $J= 3.4, 1.1$ Hz, H-2'), 6.41 (dd, 1 H, $J= 3.3, 1.8$ Hz, H-4), 6.53 (d, 1 H, $J= 3.3$ Hz, H-3), 7.47 (d, 1 H, $J= 1.8$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 20.2(q), 20.3(q), 20.6(q), 62.4 (t), 66.3 (d), 68.9 (d), 70.0 (d), 71.06 (d), 72.0 (d), 110.4 (d), 110.5 (d), 143.4 (d), 148.3 (s), 169.5 (s), 170.1 (2 x s), 170.6 (s).

Sintesi del 2-(C-glucosil)-5-(C-mannosil) furano (1ac').

150 mg di immidato **5a** (0.2 mmol) erano posti in CH_2Cl_2 anidro (0.1 M) in presenza di setacci molecolari anidri ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 min erano aggiunti 470 mg di furano **1c'** (1.2 mmol) e, successivamente, 0.5 mL di una soluzione eterea di ZnCl_2 (1.0 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 36 h. La reazione era poi interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO_3 e, dopo 10 minuti, la fase organica, estratta con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) e lavata con una soluzione satura di NaCl , ed anidrificata con Na_2SO_4 . Quindi il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione cromatografato su gel di silice. L'eluizione EP/etile acetato (7 : 3 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1ac'** (resa: 25%).

1ac': ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 1.94, 2.00, 2.18 e 2.27 (4 s, 12 H, 4 x CH_3CO), 3.5 (m, 1 H, H-5'_{GLC}), 3.62-3.78 (m, 3 H, H-6'_{BGLC}, H-6'_{AGLC}, H-4'_{GLC}), 3.83 (m, 1 H, H-5'_{MAN}), 3.97 (dd, 1 H, $J= 9.2, 6.4$ Hz, H-2'_{GLC}), 4.03 (dd, 1 H, $J= 9.2, 2.9$ Hz, H-

6' _{aMAN}), 4.13 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.2$ Hz, H-3' _{GLC}), 4.30 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz H-6' _{bMAN}), 4.45-5.00 (8 x d, 8 H, 4 x CH₂Ph), 5.08 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-1' _{MAN}), 5.14 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-1' _{GLC}), 5.36 (t, 1 H, $J = 9.2$ Hz, H-4' _{MAN}), 5.41 (dd, 1 H, $J = 9.2, 3.2$ Hz, H-3' _{MAN}), 5.71 (dd, 1 H, $J = 3.2, 1.7$ Hz, H-2' _{MAN}), 6.50 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, H-4), 6.58 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, H-3), 7.2-7.40 (m, 20 H, 4 x C₆H₅); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_C 18.6 (q), 19.8 (q), 20.2 (q), 61.8 (t), 61.9 (t), 65.5 (t), 67.8 (d), 68.0 (d), 68.1 (d), 68.4 (d), 71.7 (d), 71.8 (d), 72.4 (d), 72.6 (d), 72.8 (d), 73.0 (d), 74.4 (d), 74.6 (d), 74.8 (d), 100.4 (d), 100.7 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 128.4 (d), 146.0 (s), 146.3 (s), 164.2 (s), 165.0 (s), 167.0 (s).

Sintesi del α -metilgalattopiranosio.

2 g di galattosio (11 mmol) erano posti in MeOH anidro (0.53 M). Nella soluzione era fatto gorgogliare HCl anidro. Quando la soluzione aveva raggiunto un pH \approx 1, la si poneva a ricadere per 2 h, quindi era lasciata raffreddare a temperatura ambiente. Successivamente, il solvente era rimosso a pressione ridotta. Il grezzo di reazione, nel quale era riconosciuto il α -metilgalattopiranosio per confronto con un campione autentico (resa: 85%, ¹H NMR) era utilizzato tal quale per lo step successivo.

Sintesi del metil (2,3,4,6-tetra-*O*-benzil)galattopiranosio (8b).⁶⁷

3.5 g del grezzo α -metilgalattopiranosio (18.0 mmol) erano disciolti in DMF anidra (0.09 M) a -10 °C ed in atmosfera inerte di argon. Quindi erano aggiunti

4.4 g di idruro di sodio (60% dispersione in oli minerali) (110 mmol, 1.2 eq.). La soluzione era lasciata a temperatura ambiente e sotto agitazione per 24 h dopo le quali era portata a 5° C. Di seguito, erano aggiunti 339 mg di tetrabutylammonio ioduro (TBAI) (0.9 mmol, 0.05 eq.) e 13 mL di bromuro di benzile (109 mmol, 1.2 eq.) goccia a goccia. Dopo 40 h la reazione era spenta con 56 mL di MeOH, estratta con 350 mL di AcOEt e 500 mL di H₂O, lavata con una soluzione satura di NaCl ed anidrificata con Na₂SO₄. Il solvente era rimosso a pressione ridotta e il grezzo di reazione era purificato mediante cromatografia flash su gel di silice. L'eluizione con esano/etile acetato (7 : 3 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto riconosciuto per confronto con i dati in letteratura (resa: 89%).⁶⁷

Deprotezione al C1 di 8b: sintesi del 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-galattopiranosio (6b).⁶⁷

2.3 g di **8b** (4.15 mmol) erano posti in 42.5 mL di acido acetico glaciale e 6.4 mL di HCl (6 M). La soluzione era posta a ricadere per 5 h. Quindi era diluita con 100 mL di H₂O, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 300 mL), lavata con 250 mL di una soluzione satura di NaHCO₃ e anidrificata con Na₂SO₄. Il solvente era rimosso a pressione ridotta e il grezzo di reazione era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (7 : 3 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto (resa: 80%).⁶⁷

Sintesi del tricloroacetimmidato del 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-galattopiranoside (5b).⁶⁸

Per la sintesi del composto **5b** è stata seguita la stessa procedura utilizzata per **5a**. 1.50 g di **6b** (2.78 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.57 M) sotto agitazione a 0° C per 10 minuti. Quindi erano aggiunti 1.5 mL di tricloroacetone nitrile (15.3 mmol) e 120 µL di DBU (0.8 mmol), la soluzione era lasciata sotto agitazione per 90 min a 0° C. Successivamente il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (9 : 1 v / v) portava all'isolamento del prodotto **6b'** puro (rese: 90%), riconosciuto per confronto con un campione autentico.⁶⁸

Sintesi del 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil- α -D-galattopiranosil)furano (1b).

Per la sintesi del composto **1b** è stata seguita la stessa procedura utilizzata per **1a**.^{27,22c} 685 mg di **5b** (1 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.26M) in presenza di setacci molecolari anidri ed atmosfera inerte (argon). Dopo 10 minuti erano aggiunti 422 mg di furano (6.2 mmol) e, successivamente, 4.45 mL (2.6 mmol) di una soluzione eterea di ZnCl₂ (1.0 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 3 h. La reazione era poi interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 minuti, la fase organica, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) era lavata con una soluzione satura di NaCl ed anidrificata con Na₂SO₄. Dopo filtrazione il residuo era svaporato a pressione ridotta ed il grezzo era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela

di EP/etile acetato (9 : 1 v / v) consentiva l'isolamento dei prodotti α -**1b** e β -**1b** (resa: 72%; α : β / 7 : 1).

α -**1b**: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 5.12 (d, 1 H, $J= 5.6$ Hz, H-1'), 6.35 (dd, 1 H, $J= 3.2, 1.9$ Hz, H-4), 6.45 (dd, 1 H, $J= 3.2, 0.9$ Hz, H-3), 7.41 (dd, 1 H, $J=1.9, 0.9$ Hz, H-5).

β -**1b**: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 5.16 (d, 1 H, $J= 6.5$ Hz, H-1'), 6.36 (dd, 1 H, $J= 3.2, 1.6$ Hz, H-4), 6.56 (d, 1 H, $J= 3.2$ Hz, H-3), 7.44 (d, 1 H, $J= 1.6$ Hz, H-5).

Sintesi del α -metilmannopiranosio.

2 g di mannosio (11 mmol) erano posti in MeOH anidro (0.53 M). Nella soluzione era fatto gorgogliare HCl anidro. Quando la soluzione aveva raggiunto un pH \approx 1, la si poneva a ricadere a per 2 h, quindi era lasciata raffreddare a temperatura ambiente. Successivamente, il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione era purificato mediante cromatografia flash su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (1 : 1 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto (Resa 85%).⁶⁹

Sintesi del metil (2,3,4,6-tetra-*O*-benzil)mannopiranosio (8c).

Per la sintesi del composto **8c** è stata seguita la stessa procedura utilizzata per **8b** (vedere di seguito).⁶⁷ 2.8 g di α -metilmannopiranosio (14.4 mmol) erano disciolti in DMF anidra (0.09 M) a -10 °C ed in atmosfera inerte di argon. Quindi erano

aggiunti 3.5 g di idruro di sodio (60% dispersione in oli minerali) (87.5 mmol, 1.2 eq). La soluzione era lasciata a temperatura ambiente e sotto agitazione per 24 h dopo le quali era portata a 5° C. Di seguito, erano aggiunti 271 mg di tetrabuttilammonio ioduro (TBAI) (0.734 mmol, 0.05 eq.) e 10.4 mL di bromuro di benzile (86.9 mmol, 1.2 eq.) goccia a goccia. Dopo 40 h la reazione era spenta con 45 mL di MeOH, estratta con 300 mL di AcOEt e 400 mL di H₂O, lavata con una soluzione satura di NaCl ed anidrificata con Na₂SO₄. Il solvente era rimosso a pressione ridotta e il grezzo di reazione era purificato mediante cromatografia flash su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (1: 1 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto riconosciuto per confronto con un campione autentico (resa: 88%).⁶⁹

Deprotezione al C1 di 8c: sintesi del 2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-mannopiranosio (6c).

Come per 8b,⁶⁷ 2.3 g di 8c (4.15 mmol) erano posti in 42.5 mL di acido acetico glaciale e 6.4 mL di HCl (6 M). La soluzione era posta a ricadere per 5 h. Quindi era diluita con 100 mL di H₂O, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 300 mL), lavata con 250 mL di una soluzione satura di NaHCO₃ ed anidrificata con Na₂SO₄. Il solvente era rimosso a pressione ridotta e il grezzo di reazione era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (8 : 2, v / v) consentiva l'isolamento del prodotto riconosciuto per confronto con i dati in letteratura (resa: 84%).⁷⁰

Sintesi del tricloroacetimmidato del 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-mannopiranoside (5c)

Per la sintesi del composto **5c** è stata seguita la stessa procedura utilizzata per **5a**²⁷. 1.35 g di **6c** (2.5 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.57 M) sotto agitazione a 0° C per 10 minuti. Quindi erano aggiunti 1.4 mL di tricloroacetone nitrile (13.7 mmol) e 105 µL di DBU (0.7 mmol), la soluzione era lasciata sotto agitazione per 90 min a 0° C. Successivamente il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione cromatografato su gel di silice. L'eluizione con EP/etile acetato (7 : 3, v / v) portava all'isolamento del prodotto puro che è stato riconosciuto per confronto con i dati riportati in letteratura (rese: 95%).⁷¹

Sintesi del 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil- α -D-mannopiranosil)furano (1c).

Per la sintesi del composto **1c** è stata seguita la stessa procedura utilizzata per **1a**.^{27,22c} 685 mg di **5c** (1 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.26M) in presenza di setacci molecolari anidri ed atmosfera inerte (argon). Dopo 10 minuti erano aggiunti 422 mg di furano (6.2 mmol) e, successivamente, 4.45 mL di una soluzione eterea di ZnCl₂ (1.0 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 3 h. La reazione era poi interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 minuti, la fase organica, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) e lavata con una soluzione satura di NaCl ed anidrificata con Na₂SO₄. Dopo filtrazione il residuo era svaporato a pressione ridotta ed il grezzo era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di EP/etile acetato

(8 : 2 v / v) consentiva l'isolamento del prodotto riconosciuto per confronto con i dati in letteratura.⁷²

Sintesi del 2-(C-galattosil)-5-(C-mannosil) furano **1bc.**

150 mg di immidato **5c** (0.2 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.1 M) in presenza di setacci molecolari anidri ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 min erano aggiunti 650 mg di furano **1b** (1.1 mmol) e, successivamente, 0.5 mL di una soluzione eterea di ZnCl₂ (0.1 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 36 h. La reazione era poi interrotta tramite una soluzione satura di NaHCO₃ e, dopo 10 minuti, la fase organica, estratta con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) e lavata con una soluzione satura di NaCl ed anidrificata con Na₂SO₄. Quindi il solvente era rimosso a pressione ridotta ed il grezzo di reazione cromatografato su gel di silice. L'eluizione EP/etere etilico (1 : 1 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1bc** (resa: 40%).

1bc: ¹H NMR (CDCl₃) δ_H 3.57 (m, 2 H, H-6'_{a-GAL}, H-6'_{a-MAN}), 3.69-3.75 (m, 3 H, H-5'_{MAN}, H-6'_{b-GAL}, H-6'_{b-MAN}), 3.83-3.85 (m, 2 H, H-5'_{GAL}, H-3'_{MAN}), 3.98 (m, 2 H, H-3'_{GAL}, H-4'_{MAN}), 4.04 (t, 1 H, Hz, H-4'_{GAL}), 4.14 (m, 1 H, H-2'_{MAN}), 4.23 (m, 1 H, H-2'_{GAL}), 4.28-4.85 (m, 16 H, CH₂Ph), 5.09 (d, 1 H, J= 6.0 Hz, H-1'_{GAL}), 5.16 (d, 1 H, J= 0.9 Hz, H-1'_{MAN}), 6.10 (d, 1 H, J= 3.5 Hz, H-3), 6.40 (d, 1 H, J= 3.5 Hz, H-4) 7.12-7.40 (m, 40 H, 8 x C₆H₅); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_C 68.0 (d), 69.1 (d), 69.3 (d), 69.6 (d), 70.8 (d), 72.5 (d), 72.7 (t), 73.0 (t), 73.1 (d), 74.2 (t), 74.4 (d), 74.5 (d),

74.7 (d), 74.8 (d), 78.3 (d), 79.4 (d), 109.9 (d), 111.0 (d), 137.9 (s), 127.0 (d), 127.4 (d), 128.0 (d), 129.4 (d), 138.2 (s), 138.6 (s), 139.0 (s), 151.3 (s), 151.6 (s).

Sintesi del 2-litiofurano.⁷³

Ad una soluzione di furano **11k** (2.1 , 29.4 mmol) in THF anidro (50 mL) a 0 °C era aggiunto *n*-BuLi (19.3 mL, 30.9 mmol) e la miscela risultante lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h.

Sintesi del 2-benzilfurano 11l.⁷³

Alla soluzione di 2-furillitio su preparato a 0 °C era aggiunto benzilbromuro (3.49 mL, 48.7 mmol) a 0 °C e la miscela risultante era lasciata sotto agitazione per 4 h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunta di una soluzione satura di NH₄Cl (20 mL) la fase organica era estratta con etere etilico (3 x 30 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, quindi seccata su MgSO₄ e filtrata. Dopo allontanamento del solvente a pressione ridotta il grezzo era purificato per cromatografia su gel di silice EP/etile acetato (9 : 1 v / v) per dare il 2-benzilfurano **11l** (89 %) riconosciuto per confronto con campione autentico: ¹H NMR (CDCl₃) δ_H 3.97 (s, 2 H), 5.99 (brs, 1H), 6.28 (d, *J*= 1.5 Hz, 1 H), 7.32-7.21 (m, 6H).

Sintesi del 2-tritilfurano 11m.⁷⁴

Il furano è stato preparato secondo una classica procedura di alchilazione di Friedel-Crafts.⁷⁴ Alla soluzione, sotto agitazione, di trifenilmetilcloruro (1g, 3.58

mmoli) in CH₂Cl₂ anidro (0,26 M) sotto argon era aggiunto il furano **11k** (0.1 mL, 22.23 mmol) e, successivamente, una soluzione in diclorometano di ZnCl₂ (1 M, mL, 9.32 mL). La miscela risultante era lasciata sotto agitazione per 4 h a temperatura ambiente. Dopo l'aggiunta di una soluzione satura di NH₄Cl (20 mL) la fase organica era estratta con etere etilico (3 x 30 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, quindi seccata su MgSO₄ e filtrata. Dopo allontanamento del solvente a pressione ridotta il grezzo era purificato per cromatografia su gel di silice EP/etile acetato (9 : 1 v / v) per dare il 2-tritilfurano **11m** (65 %): ¹H NMR (CDCl₃) 6.05 (brs, 1H), 6.33 (brs, 1 H), 7.00-7.30 (m, 15H), 7.47 (brs, 1H).

Sintesi del 2-(benzil)-5-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosil)furano 1d.

Ad una soluzione, sotto agitazione, di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-glucopiranosil-1-*O*-tricloroacetimidato (**4a**) (0,5 mmol) in CH₂Cl₂ anidro (0,26 M) sotto argon ed in presenza di setacci molecolari, era aggiunto 2-benzilfurano (0,6 mmol) e, successivamente, una soluzione in diclorometano di ZnCl₂ (1 M, mL 2.6). La miscela risultante era lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h. Quindi era aggiunta una soluzione satura di NaHCO₃ (10 ML) e la fase organica era estratta con CHCl₃ (3 x 30 mL). Le fasi organiche riunite erano lavate con una soluzione satura di NaCl, anidificate su MgSO₄ e filtrate. Quindi il residuo era svaporato a pressione ridotta e cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di EP/etile acetato (8 : 1 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1d** (resa 70%).

1d: olio; ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 3.53-3.70 (m, 4 H, H-4', H-5', H-6'_a, H-6'_b), 3.92 (dd, 1 H, $J=9.4, 6.0$ Hz, H-2'), 3.97 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.17 (t, 1 H, $J=9.4$ Hz, H-3'), 4.45 and 4.58 (2 d, 2 H, $J=12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.50 and 4.80 (2 d, 1 H, $J=10.9$ Hz, CH_2Ph), 4.64 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.83 and 4.95 (2 d, 2 H, $J=10.9$ Hz, CH_2Ph), 5.12 (d, 1 H, $J=6.0$ Hz, H-1'), 5.94 (d, 1 H, $J=3.3$ Hz, H-3), 6.46 (d, 1 H, $J=3.3$ Hz, H-4), 7.22-7.78 (m, 25 H, 5 x C_6H_5); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 34.6 (t), 68.8 (t), 70.1 (t), 72.7 (t), 73.0 (d), 73.4 (t), 74.9 (t), 75.5 (d), 78.0 (d), 79.6 (d), 82.7 (d), 106.8 (d), 112.5 (d), 126.4 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.7 (d), 138.0 (s), 138.1 (s), 138.2 (s), 138.4 (s), 138.8 (s), 149.4 (s), 154.8 (s).

Sintesi del 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosil)-5-tritilfurano 1e.

Ad una soluzione, sotto agitazione, di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-glucopiranosil-1-*O*-tricloroacetimidato (**4a**) (0,5 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (0,26 M) sotto argon ed in presenza di setacci molecolari, era aggiunto 2-tritilfurano (0,6 mmol) e, successivamente, una soluzione in diclorometano di ZnCl_2 (1 M, mL 2.6). La miscela risultante era lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h. Quindi era aggiunta una soluzione satura di NaHCO_3 (10 ml) e la fase organica era estratta con CHCl_3 (3 x 30 mL). Le fasi organiche riunite erano lavate con una soluzione satura di NaCl , anidificate su MgSO_4 e filtrate. Quindi il residuo era svaporato a pressione ridotta e cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di EP/etile acetato (8 : 2 v / v) consentiva l'isolamento del furano **1e** (resa 58%).

1e: olio; ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 3.33-3.65 (m, 4 H, H-4', H-5', H-6'_a, H-6'_b); 3.92 (dd, 1 H, $J = 9.0, 5.6$ Hz, H-2'), 4.05(t, 1 H, $J = 9.0$ Hz, H-3'), 4.40 and 4.42 (2 d, 2 H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.50 and 4.55 (2 d, 2 H, $J = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 4.65 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.70 and 4.78 (2 d, 2 H, $J = 10.8$ Hz, CH_2Ph), 5.09 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, H-1'), 6.08 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz, H-3), 6.45 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz, H-4), 7.05-7.50 (m, 35 H, 7 x C_6H_5); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 68.8 (t), 70.0 (s), 72.9 (t), 73.4 (t), 74.2 (d), 74.8 (t), 75.6 (t), 77.7 (d), 79.8 (d), 82.9 (d), 99.3 (d), 111.4 (d), 111.9 (d), 126.5 (d), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 130.3 (s), 138.1 (s), 138.2 (s), 138.3 (s), 138.5 (s), 138.8 (s), 139.9 (s), 150.9 (s), 159.0 (s).

Metil 5-(2',3',5'-tri-*O*-acetil- β -D-ribofuranosil)-2-furanoato (1f).

Ad una soluzione di 2,3,5-tri-*O*-acetil-1-*O*-(acetil)- β -D-ribofuranosio (320 mg, 1 mmol) in diclorometano anidro (10 mL) sotto argon era aggiunto il metil 2-furoato (840 mg, 6 mmol) e, successivamente, una soluzione in diclorometano di SnCl_4 (1 M, 16 mL). La miscela risultante era lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h. La reazione era spenta aggiungendo una soluzione satura di NaHCO_3 (5 mL). La fase organica era quindi separata e la fase acquosa estratta con cloroformio (3 x 10 mL). Le fasi organiche riunite erano lavate con una soluzione satura di NaCl e seccate su MgSO_4 anidro. Dopo filtrazione il solvente era allontanato a pressione ridotta. La cromatografia su colonna con *n*-esano/etile

acetato (1 : 1 v / v) come eluente portava all'isolamento del puro glicosilfurano **1f** con rese del 60 % :

β -1f; olio; I.R.(ZnSe) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2918, 2847, 1744, 1219; ^1H NMR (CDCl_3): δ_{H} 1.99 (s, 3 H, CH_3CO), 2.06 (s, 3 H, CH_3CO), 2.11 (s, 3 H, CH_3CO), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 4.18 (dd, $J= 12.6, 4.9$ Hz, 1 H, H-5'_A), 4.37 (dd, $J= 12.6, 2.7$ Hz, 1 H, H-5'_B), 4.46 (m, 1 H, H-4'), 5.36 (m, 2 H, H-1' e H-3'), 5.62 (t, $J= 4.9$ Hz, 1 H, H-2'), 6.48 (d, $J= 3.8$ Hz, 1 H, H-4), 7.11 (d, $J= 3.8$ Hz, 1 H, H-3); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 20.3, 20.4, e 20.7 (3 x q), 51.8 (q), 63.4 (t), 71.8 (d), 71.9 (d), 75.2 (d), 78.1 (d), 111.1 (d), 118.5 (d), 144.4 (s), 153.8 (s), 158.8 (s), 169.4 (s), 169.7 (s), 170.5 (s); ^1H NMR (C_6D_6) (segnali selezionati): δ_{H} 4.00 (dd, $J= 12.2, 4.4$ Hz, 1 H, H-5'_A), 4.20 (dd, $J= 12.6, 3.4$ Hz, 1 H, H-5'_B), 4.26 (s, 3 H, OCH_3), 4.35 (m, 1 H, H-4'), 4.83 (dd, $J= 4.9, 1.5$ Hz, 1 H, H-1'), 5.20 (dd, $J= 5.8, 4.9$ Hz, 1 H, H-3'), 5.54 (t, $J= 4.9$ Hz, 1 H, H-2'), 6.15 (d, $J= 3.4$ Hz, 1 H, H-4), 6.92 (d, $J= 3.4$ Hz, 1 H, H-3); MS (EI) (m/z , intensità relativa) 353 [$\text{M}^+ - 31$] (13), 352 [$\text{M}^+ - 32$] (18), 324 (42), 292 (50), 205 (73) 85 (100), 43 (87).

Sintesi del 6,6-bis(5-benzilfuran-2-il)-1,3,4,5-tetrakis(benzilossi)esan-2-olo (21d):

Ad una soluzione di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-glucopiranosil-1-*O*-tricloroacetimidato (**4a**) (0,5 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (0,26 M) sotto argon e in presenza di setacci molecolari, era aggiunto 2-benzilfuran (3.0 mmol) e, successivamente, una soluzione in diclorometano di ZnCl_2 (1 M, mL 1.2). La

miscela risultante era lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h. La reazione era interrotta mediante aggiunta di una soluzione satura di NaHCO₃ (10 ml). La fase organica era estratta con CHCl₃ (3 x 30 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, ed anidrificata con MgSO₄. Dopo filtrazione il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il grezzo cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di EP/etile acetato (7 : 3 v/ v) consentiva l'isolamento del bis-addotto **21d** (resa 70%).

21d: oil; ¹H NMR (CDCl₃) δ_H 3.52 (dd, 1H, *J*= 9.8, 3.3 Hz, H-1_a), 3.55 (dd, 1H, *J*= 9.8, 5.5 Hz, H-1_b), 3.60 (t, 1H, *J*=4.4 Hz, H-4), 3.66 (dd, 1H, *J*= 6.6, 4.4 Hz, H-3), 3.88 e 3.89 (2 s, 4H, CH₂Ph), 3.95 (m, 2 H, H-2 e CHPh), 4.33 (m, 2 H, H-5 e CHPh), 4.40-4.52 (m, 7 H, H-1 e CH₂Ph), 5.89 (d, *J*= 3.3 Hz, H-9 o H-9'), 5.91 (d, *J*= 3.3 Hz, H-9 o H-9'), 5.93 (d, *J*= 2.7 Hz, H-8 o H-8'), 6.20 (d, *J*= 2.7 Hz, H-9 o H-9'), 7.10-7.40 (m, 30 H, 6 x C₆H₅); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_C 34.5 (t), 41.4 (d), 71.2 (d), 71.3 (t), 73.1 (t), 73.4 (t), 74.0 (t), 74.4 (t), 76.6 (d), 79.6 (d), 80.5 (d), 107.2 (d), 107.3 (d), 108.1 (d), 109.1 (d), 126.4 (d), 127.2 (d), 127.6 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 127.9 (d), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 128.5 (d), 128.7 (d), 128.8 (d), 138.0 (s), 138.2 (s), 138.3 (s), 138.5 (s), 151.1 (s), 152.1 (s), 153.3 (s), 153.4 (s).

Reazioni del metilfurano 11k

a) 6 equivalenti di furano: Sintesi del 1,3,4-tribenzilossi-5,5-bis(5-metil-2-furil)pentan-2-olo (21h).

570 mg di 2,3,5-tri-*O*-benzil-1-*O*-(4-nitrobenzoil)-D-arabinofuranosio (1 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.56 M) in presenza di setacci molecolari in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 min erano aggiunti 574 mg di 2-metilfurano (7 mmol) e, successivamente, 1.6 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl₄ (1 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente e sotto agitazione per 4 h. Quindi la reazione era interrotta tramite aggiunta di una soluzione satura di NaHCO₃ (5 mL) e, dopo 10 min, la fase organica era estratta con CHCl₃ (3 x 10 mL). Le fasi organiche, riunite, erano lavate con una soluzione satura di NaCl, seccate su MgSO₄ e filtrate. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, il grezzo era analizzato spettroscopicamente (¹H NMR) e successivamente cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di *n*-esano/etile acetato (75 : 15 v / v) consentiva l'isolamento del dimero **21h** (582 mg, 85 %).

21h: ¹H NMR (CDCl₃): δ_H 2.24 (s, 3 H, CH₃), 2.26 (s, 3 H, CH₃), 3.52 (m, 2 H, H-1_A e H-2), 3.62 (dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1 H, H-1_B), 4.05 (m + d, *J* = 10.6 Hz, 2 H, H-3, *CH* del Bn), 4.33 e 4.35 (d + m, *J* = 10.6 Hz, 2 H, *CH* del Bn, H-3), 4.48 (s, 4 H, 2 x PhCH₂), 4.56, (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, H-5), 5.87 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1 H, H-8), 5.90 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, H-8'), 6.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, H-7), 6.15 (d, *J* = 3.0 Hz, H-7'), 7.12-7.33 (m, 15 H, 3 x Ph); ¹³C NMR (CDCl₃): δ_C 13.9 (q), 41.2 (d), 70.6 (d), 71.6 (t), 73.8(t), 74.0(t), 74.5 (t), 79.4 (d), 81.2 (d), 106.3 (d), 106.5 (d), 107.7 (d), 108.4 (d), 127.4 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.2 (d), 128.3 (d), 128.4 (d), 137.6 (s), 137.9 (s) 138.4 (s), 150.6 (s), 150.7 (s), 151.1 (s), 151.3 (s).

b) 1 equivalente di furano: Sintesi del 5'-metil-2'-(2,3,5-tri-*O*-benzil-D-arabinofuranosil)furano (1h).

570 mg di 2,3,5-tri-*O*-benzil-1-*O*-(4-nitrobenzoi)-D-arabinofuranosio (1 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.09 M) in presenza di setacci molecolari ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 min erano aggiunti 82 mg di 2-metilfurano (1 mmol) e, in seguito, 1.6 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl₄ (1 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per *ca.* 1 h. Quindi la reazione era interrotta per trattamento con una soluzione satura di NaHCO₃ (5 mL) e, dopo 10 min, la fase organica era estratta con CHCl₃ (3 x 10 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, e seccata (MgSO₄). Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, il grezzo era analizzato spettroscopicamente (¹H NMR) e successivamente cromatografato su gel di silice. Una prima cromatografia era effettuata su gel di silice in gradiente da *n*-esano (100%) ad una miscela *n*-esano/etile acetato (20%). La frazione a polarità maggiore era ricromatografata con una miscela di *n*-esano/etile acetato (9 : 1 v / v) che consentiva il recupero di una frazione contenente l'anomero β e piccole quantità di anomero α (30%, 85% di purezza), ed una frazione contenente la miscela di anomeri in rapporto α : β di circa 1:3 (7%). Da quest'ultima i segnali dell'anomero α erano ottenuti per sottrazione di quelli dell'anomero β.

β-**1h**: ¹H NMR (CDCl₃): δ_H 2.29 (s, 3 H, Me), 3.64 (m, 2 H, H-5_A,H-5_B), 4.20 - 4.26 (m, 2 H, H-3 e H-4), 4.46 (m, 3 H, H-2 e PhCH₂), 4.52 - 4.61 (m, 4 H, 2 x PhCH₂), 4.93 (d, *J* = 6.0, 1 H, H-1), 5.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, H-3'), 6.25 (d, *J* = 2.8

Hz, 1 H, H-2'), 7.20-7.39 (m, 15 H, 3 x Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 13.6 (q), 70.0 (t), 72.1 (t), 72.2 (t), 77.1 (d), 83.5 (d), 84.3 (d), 86.3 (d) 106.3 (d), 109.7 (d), 127.5 (d), 127.7 (d), 127.8 (d), 128.0 (d), 128.3 (d), 137.6 (s), 137.9 (s), 138.1 (s), 150.5 (s), 152.6 (s).

α -**1h**: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati): δ_{H} 2.28 (s, 3 H, Me), 3.74 (m, 2 H, H-5_A e H-5_B), 4.09 (m, 1 H, H-3), 4.15 (m, 1 H, H-2), 5.08 (d, $J = 3.1$, 1 H, H-1), 5.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, H-3'), 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, H-2').

c) Reazione con il glicosilfurano **1h**.

Ad una soluzione di **1h** (0,25 mmol) in CH_2Cl_2 anidro (0.56 M) erano aggiunti, in successione, 82 mg di 2-metilfurano (1 mmol) e 0.8 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl_4 (1 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente e sotto agitazione per 30 min. Quindi la reazione era interrotta tramite aggiunta di una soluzione satura di NaHCO_3 (5 mL) e, dopo 10 min, la fase organica era estratta con CHCl_3 (3 x 10 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl , e seccata (MgSO_4). Dopo filtrazione il solvente era allontanato a pressione ridotta. Lo spettro ^1H NMR del residuo mostrava la presenza del solo prodotto **21h**.

Sintesi del 2'-(2,3,5-tri-*O*-benzil-D-arabinofuranosil)furano (**1i**).

570 mg di 2,3,5-tri-*O*-benzil-1-*O*-(4-nitrobenzoyl)-D-arabinofuranose (1 mmol) erano posti in CH_2Cl_2 anidro (0.56 M) in presenza di setacci molecolari ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 min erano aggiunti 422 mg di furano **11k** (6.2

mmol) e, successivamente, 1.6 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl₄ (1 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per ca. 3 h. Quindi la reazione era interrotta per aggiunta di una soluzione satura di NaHCO₃ (5 mL) e, dopo 10 min, la fase organica era estratta con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, e seccata (MgSO₄). Dopo filtrazione il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il grezzo era cromatografato su gel di silice. L'eluizione con una miscela di *n*-esano/etile acetato (85 : 15 v / v) consentiva l'isolamento del glicosilfurano **1i** (rese 45 %).

β-1i: ¹H NMR (CDCl₃): δ_H 3.64 (m, 2 H, H-5_A e H-5_B), 4.20 (t, *J*=5.1 Hz, 1 H, H-3), 4.26 (m, 1 H, H-4), 4.44 (m, 3 H, H-2 e CH₂Ph), 4.49 e 4.60 (m, 4 H, 2 x CH₂Ph), 5.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, H-1), 6.35 (m, 2 H, H-2', H-3'), 7.10 - 7.35 (m, 15 H, 3 x Ph), 7.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H-4'); ¹³C NMR (CDCl₃): δ_C 69.9 (t), 72.2 (2 x t, 2 x PhCH₂), 73.4 (t), 77.4 (d), 81.0 (d), 84.3 (d), 86.7 (d), 108.5 (d), 110.4 (2d), 127.6(d), 127.7(d), 127.8(d), 127.9(d), 128.2(d), 128.4 (d), 137.6 (s), 137.9 (s), 138.1 (s), 142.7 (d), 152.6 (d).

α-1i: ¹H NMR (CDCl₃) (segnali selezionati): δ_H 3.73 (m, 2 H, H-5_A e H-5_B), 4.10 (m, 1 H, H-2), 5.12 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H, H-1), 6.42 (d, *J* = 2.8 Hz, H-2').

Reazione del glicosilfurano **1i con il 2-metilfurano (**11d**).**

a) Dopo 60 min. Ad una soluzione di **1i** (0,25 mmol) in CH₂Cl₂ anidro (0.56 M) erano aggiunti, in successione, 102.5 mg di 2-metilfurano (5 equiv.) e 0.4 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl₄ (1 M). La miscela risultante era lasciata a

temperatura ambiente e sotto agitazione per 1 h. Quindi la reazione era interrotta tramite aggiunta di una soluzione satura di NaHCO₃ (5 mL) e, dopo 10 min, la fase organica era estratta con CHCl₃ (3 x 10 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, e seccata (MgSO₄). Dopo filtrazione il solvente era allontanato a pressione ridotta. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava la sola presenza di **21i** non reagito.

b) Dopo 6h. La reazione effettuata come sopra riportato era interrotta dopo 6 h aggiungendo una soluzione satura di NaHCO₃ (5 mL). Dopo 10 min, la fase organica era estratta con CHCl₃ (3 x 10 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, e seccata (MgSO₄). Dopo filtrazione il solvente era allontanato a pressione ridotta. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava la presenza di **1i** non reagito, come prodotto principale, oltre a piccole quantità del dimero misto **21i**. Quest'ultimo era isolato cromatograficamente *n*-esano/etile acetato (85 : 15 v / v) come miscela diastereomerica in rapporto molare di 1 : 1 (25 mg, 5%). Non è stato possibile ricavare uno spettro ¹³C ben risolto a causa delle piccole quantità; tuttavia i segnali significativi sono stati individuati e assegnati.

21i (miscela diastereoisomerica 1 : 1): ¹H NMR (CDCl₃) δ_H 2.21 e 2.27 (2s, 6 H, 2 Me), 2.80-4.40 (m, 12 H_{ara}+ 6 H_{Bn}), 4.38 (m, 2 H-5), 5.8 – 6.4 (10d parzialmente sovrapposti, 10H, H_{fur}), 7.20-7.40 (30 H). ¹³C NMR (CDCl₃) (segnali selezionati) δ_C 13.8 (q), 13.9 (q), 39.5 (d), 40.5 (d), 106.1 (d), 107.3 (d), 108.1 (d), 108.2 (d), 109.3 (d), 110.2 (d), 142.0 (d), 142.1 (d).

Reazione del 1,2,3,5-tetra-*O*-acetato-D-ribofuranosio (7f) con 2-metilfurano (11d) in presenza di SnCl₄.

320 mg di 1,2,3,5-tetra-*O*-acetato-D-ribofuranosio (1 mmol) erano posti in CH₂Cl₂ anidro (0.09 M) in presenza di setacci molecolari ed in atmosfera inerte (argon). Dopo 10 min erano aggiunti 82 mg di 2-metilfurano **11d** (1 mmol) e, in seguito, 1.6 mL di una soluzione in diclorometano di SnCl₄ (1 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per *ca.* 3 h. Quindi la reazione era interrotta per trattamento con una soluzione satura di NaHCO₃ (5 mL) e, dopo 10 min, la fase organica era estratta con CHCl₃ (3 x 10 mL), lavata con una soluzione satura di NaCl, e seccata (MgSO₄). Dopo filtrazione ed evaporazione del solvente, Lo ¹H NMR spettro del residuo mostrava la sola presenza di materiale polimerico.

Risultati del tutto identici erano ottenuti quando la reazione era condotta utilizzando 6 equiv. di 2-metilfurano e di zucchero e trattata come su riportato.

Deprotezione del glucosilfurano 1a'.

67 mg di glucosilfurano **1a'** (0.16 mmol) erano posti in MeOH anidro (0.10 M). Dopo 10 min erano aggiunti 1.8 mL di una soluzione di metossido di sodio (0.5 M). La miscela risultante era lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per *ca.* 1 h. Il decorso della reazione era controllato periodicamente tramite (TLC). La reazione è stata estratta utilizzando H₂O e etere etilico.

α -**1b**: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 4.98 (d, 1 H, $J= 5.4\text{Hz}$, H-1'), 6.35 (dd, 1 H, $J= 3.2, 1.9\text{ Hz}$, H-4), 6.45 (dd, 1 H, $J= 3.2, 0.9\text{ Hz}$, H-3), 7.44 (dd, 1 H, $J=1.9, 0.9\text{ Hz}$, H-5).

β -**1b**: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 5.09 (d, 1 H, $J= 6.5\text{ Hz}$, H-1'), 6.34 (sovrapposto al segnale dell' α -isomero), 6.42 (d, 1 H, $J= 3.2\text{ Hz}$, H-3), 7.42 (d, 1 H, $J= 1.6\text{ Hz}$, H-5).

Sintesi dei furani **11**

I furani **11b-e** sono disponibili commercialmente. I furani **11a**^{17c}, **11f**^{22b}, **11g**^{17a}, **11h**⁷⁵, **11i**⁴⁹, e **11j**⁵¹ sono stati preparati secondo le procedure riportate in letteratura.

5.2 PROCEDURA GENERALE DI FOSC.

Una soluzione (generalmente 0.5 mmol, 0.02M) contenente il substrato ed il sensibilizzatore ($1 \times 10^{-3}\text{ M}$) in un pallone pyrex viene irradiata sotto cappa con una lampada alogena (Osram, 650 Watt), posta ad una distanza di circa 30 cm. Nella soluzione, raffreddata ad una data temperatura mediante bagno di acetone termostato con un Criocool (Neslab), è insufflato contemporaneamente ossigeno anidro (purezza del 99,9%). Il completamento di ciascuna reazione è controllato mediante TLC o ^1H NMR.

Fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti del furano **1aa in CH₂Cl₂; sintesi di **3aa**.**

51.4 mg di furano **1aa** erano sciolti in CH₂Cl₂ anidro (0.005 M) e posti ad irradiare a -20 °C in presenza di BDM mentre ossigeno anidro era fatto gorgogliare attraverso la soluzione. Il decorso della reazione era controllato periodicamente rilevando la scomparsa del furano di partenza (TLC). Quando la reazione era terminata (ca 90 min) la miscela di irradiazione era posta a temperatura ambiente e, dopo 30 min, il solvente era allontanato a pressione ridotta. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava unicamente la presenza del *O*-glicoside *cis*-**3aa**.

cis-**3aa**: ¹H NMR (CDCl₃) δ_H 3.58-3.84 (m, 10 H, H-6'_a, H-6'_b, H-4', H-5', H-2'), 3.87 (t, 1 H, *J*= 7.7 Hz, H-3'), 3.98 (t, 1 H, *J*= 8.2 Hz, H-3'), 4.30 (d, 1 H, *J*= 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.40-4.85 (m, 14 H, CH₂Ph), 4.94 (d, 1 H, *J*= 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.97 (d, 1 H, *J*= 5.6 Hz, H-1'), 5.91 (d, 1 H, *J*= 12.2 Hz, H-3), 6.41 (d, 1 H, *J*= 3.6 Hz, H-1), 6.58 (d, 1 H, *J*= 12.2 Hz, H-2), 7.10-7.40 (m, 40 H, C₆H₅).

L'aggiunta di Et₂S ad un grezzo di FOSC di **1aa** (1.2 eq.) a -20° C consentiva di effettuare una deossigenazione dell'endoperossido **2aa**. Dopo 6 h circa, metà della miscela era posta a temperatura ambiente. Quindi il solvente e il solfuro non reagito erano allontanati a pressione ridotta ed il residuo analizzato spettroscopicamente (¹H NMR). Lo spettro NMR mostrava la presenza in tracce di **3aa** oltre a segnali attribuiti al derivato *trans*-**5aa** [6.50, (s, 2H, H-3 e H-4)].

Fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti del furano 1b' in CH₂Cl₂; sintesi di 3b'.

19.9 mg di furano **1b'** erano sciolti in CH₂Cl₂ anidro (0.005 M) e posti ad irradiare a -20 °C come sopra riportato per **1aa**. Quando la reazione era terminata (ca 90 min) la miscela di irradiazione era posta a temperatura ambiente ed il solvente allontanato a pressione ridotta. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava unicamente la presenza dell'aldeide *cis*-**3b'** come unico prodotto.

3b': ¹H MNR (CDCl₃) δ_H 2.01, 2.03, 2.04 e 2.17 (4 s, 12 H, 4 x CH₃CO), 4.12 (2 x dd, 2 H, *J*= 11.4, 6.6 Hz, H-6'_a e H-6'_b), 4.36 (m, 1 H, H-5'), 5.32 (dd, 1 H, *J*=10.8, 3.3 Hz, H-3'), 5.40 (dd, 1 H, *J*= 10.8, 3.3 Hz, H-2'), 5.52 (m, 1 H, H-4'), 6.45 (dd, 1 H, *J*= 11.6, 7.2 Hz, H-2), 6.51 (d, 1 H, *J*= 3.3 Hz, H-1'), 6.69 (d, 1 H, *J*= 11.6 Hz, H-3), 10.5 (d, 1 H, *J*= 7.2 Hz, H-1); ¹³C NMR (CDCl₃) δ_C 20.6 (q), 61.2 (t), 66.3 (d), 67.1 (d), 67.2 (d), 69.3 (d), 91.1 (d), 131.8 (d), 142.1 (d), 169.7 (s), 170.0 (s), 170.3 (s), 170.5 (s), 191.4 (s).

Fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti del furano 1ab' in CH₂Cl₂; sintesi di 3ab'.

21.5 mg (0.025 mmol) di furano **1ab'** erano sciolti in CH₂Cl₂ anidro (0.02 M) e posti ad irradiare a -20 °C come sopra riportato per **1aa**. Dopo 90 min la reazione era terminata ed il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Quindi il solvente era allontanato a pressione ridotta. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava la presenza dei derivati **3ab'**-*O*-GLC ed **3ab'**-*O*-GAL.

3ab'-O-GLC: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 6.15 (d, 1 H, $J= 11.9$ Hz, H-2 o H-3), 6.35 (d, 1 H, $J= 3.0$ Hz, H-1'_{O-GLC}), 6.59 (d, 1 H, $J= 11.9$ Hz, H-2 o H-3).

3ab'-O-GAL: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 6.00 (d, 1 H, $J= 12.0$ Hz, H-2 o H-3), 6.44 (d, 1 H, $J= 2.9$ Hz, H-1'_{O-GAL}), 6.67 (d, 1 H, $J= 12.0$ Hz, H-2 o H-3).

Fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti del furano 1c' in CH_2Cl_2 ; sintesi di 3c'.

19.9 mg di furano **1c'** erano sciolti in CH_2Cl_2 anidro (0.002 M) e posti ad irradiare a -20 °C come sopra riportato per **1aa**. Dopo 2h la reazione era terminata ed il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Quindi il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il grezzo ripreso in CDCl_3 . Lo spettro ^1H NMR del residuo mostrava la presenza dell'aldeide *cis*-**3c'**.

3c': ^1H MNR (CDCl_3) δ_{H} 2.01, 2.06, 2.20 e 2.23 (4 s, 12 H, 4 x CH_3CO), 4.08 (m, 1 H, H-5'), 4.15 (dd, 1 H, $J= 12.5, 1.9$ Hz, H-6'_a), 4.26 (dd, 1 H, $J= 12.5, 5.1$ Hz, H-6'_b), 5.32 (m, 3 H, H-2', H-3' e H-4'), 6.20 (d, 1 H, $J= 0.7$ Hz, H-1'), 6.45 (dd, 1 H, $J= 12.0, 6.9$ Hz, H-2), 6.68 (d, 1 H, $J= 12.0$ Hz, H-3), 10.54 (d, 1 H, $J= 6.9$ Hz, H-1); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 20.5 (q), 20.6 (q) e 20.7 (q), 62.0 (t), 65.3 (d), 69.0 (d), 68.5 (d), 71.1 (d), 91.6 (d), 131.3 (d), 142.5 (d), 161.4 (s), 191.4 (d).

Fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti del furano 1ac' in CH₂Cl₂; sintesi di 3ac'.

17.2 mg di furano **1ac'** erano sciolti in CH₂Cl₂ anidro (0.02 M) e posti ad irradiare a -20 °C come sopra riportato per **1aa**. Dopo 90 min la reazione era terminata ed il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Quindi il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il grezzo ripreso in CDCl₃. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava la presenza dei derivati **3ac'-O-GLC** e **3ac'-O-MAN**.

3ac'-O-GLC: ¹H NMR (CDCl₃) (segnali selezionati) δ_H 6.27 (d, 1 H, *J*= 12.2 Hz, H-2 o H-3), 6.36 (d, 1 H, *J*= 3.7 Hz, H-1'_{O-GLC}), 6.59 (d, 1 H, *J*= 12.2 Hz, H-2 o H-3).

3ac'-O-MAN: ¹H NMR (CDCl₃) (segnali selezionati) δ_H 6.04 (d, 1 H, *J*= 11.8 Hz, H-2 o H-3), 6.14 (d, 1 H, *J*= 1.0 Hz, H-1'_{O-MAN}), 6.73 (d, 1 H, *J*= 11.8 Hz, H-2 o H-3).

Fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti del furano 1c in CH₂Cl₂; sintesi di 3c.

23.7 mg di furano **1c** erano sciolti in CH₂Cl₂ anidro (0.002 M) e posti ad irradiare a -20 °C come sopra riportato per **1aa**. Dopo 90 min la reazione era terminata ed il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Quindi il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il grezzo ripreso in CDCl₃. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava la presenza dell'aldeide *cis*-**3c**.

3c: ¹H MNR (CDCl₃) δ_H 3.70-3.83 (m, 5 H, H-2', H-3', H-5', H-6'_a e H-6'_b), 4.10 (t, 1 H, *J*= 9.0 Hz, H-4'), 6.32 (d, 1 H, *J*= 2.0 Hz, H-1'), 6.35 (dd, *J*= 11.8, 7.0 Hz,

1 H, H-2), 6.50 (d, $J= 11.8$ Hz, 1 H, H-3), 10.50 (d, $J= 7.0$, H-1); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 68.8 (t), 72.4 (t), 72.7 (t), 73.5 (t), 74.1 (d), 74.9 (d), 75.2 (d), 78.9 (d), 93.4 (d), 127.0 (d), 127.5 (d), 128.0 (d), 131.1 (s), 132.0 (s), 138.2 (d), 142.3 (d), 162.3 (s), 191.8 (d).

Controllo del decorso stereochimico della trasposizione termica: fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti in CH_2Cl_2 dei furani α -1b** (a) e β -**1b** (b).**

a) Il furano α -**1b** (12 mg) era sciolto in CH_2Cl_2 anidro (0.02 M) e posto ad irradiare a -20 °C come sopra riportato per **1aa**. Quando la reazione era terminata (90 min) il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Dopo altri 30 min il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il residuo ripreso in CDCl_3 . Lo spettro ^1H NMR del grezzo mostrava la presenza del solo derivato α -**3b** [^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 6.40 (d, 1 H, $J= 3.0$ Hz, H-1')].

b) Il furano β -**1b** (8 mg) era sciolto in CH_2Cl_2 anidro (0.02 M) e posto ad irradiare a -20 °C come sopra riportato per **1aa**. Quando la reazione era terminata (90 min) il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Dopo altri 30 min il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il residuo ripreso in CDCl_3 .

Lo spettro ^1H NMR del grezzo mostrava la presenza del solo derivato β -**3b** [^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 6.48 (d, 1 H, $J= 3.7$ Hz, H-1')]

Fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti del furano **1bc in CH₂Cl₂; sintesi di **3bc**.**

6.4 mg di furano **1bc** erano sciolti in CH₂Cl₂ anidro (0.005 M) e posti ad irradiare a -20 °C come riportato per **1c**. Dopo 90 min la reazione era terminata ed il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Quindi il solvente era allontanato a pressione ridotta ed il grezzo ripreso in CDCl₃. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava la presenza dei derivati **3bc-O-GAL** e **3bc-O-MAN**.

3bc-O-GAL: ¹H NMR (CDCl₃) (segnali selezionati) δ_H 5.98 (d, 1 H, *J*= 12.5 Hz, H-2 o H-3), 6.31¹ (d, *J*= 12.5 Hz, H-2 o H-3), 6.36 (d, 1 H, *J*= 3.7 Hz, H-1'_{O-GAL}).

3bc-O-MAN: ¹H NMR (CDCl₃) (segnali selezionati) δ_H 6.04 (d, 1 H, *J*= 12.0 Hz, H-2 o H-3), 6.32[†] (d, *J*= 1.6 Hz, H-1'_{O-MAN}), 6.71 (d, 1 H, *J*= 12.0 Hz, H-2 o H-3).

Fotossigenazione del **1d.**

Una soluzione 0.02 M di glicosilfurano **1d** era sciolta in CH₂Cl₂ anidro (0.16 M) e posta ad irradiare a -20 °C. Dopo 90 min la reazione era terminata ed il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Quindi il solvente era allontanato a pressione ridotta. Lo spettro ¹H NMR del residuo mostrava la presenza del derivato **3d-GLU**

3d-GLU: ¹H NMR (C₆D₆) δ_H 3.56 (dd, 1 H, *J*= 7.4, 3.5 Hz, H-2), 3.60-3.78 (m, 4 H, CH₂Ph and H_{6a}, H_{6b}), 3.90 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, H-3), 4.05-4.15 (m, 2 H, H-4 and H-5), 4.31 and 4.42 (2 d, 2 H, *J*= 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.35 and 4.47 (2 d, 2H, *J*= 11.0 Hz, CH₂Ph), 4.83 and 4.93 (2 d, 2 H, *J*= 11.5 Hz, CH₂Ph), 4.66 and 4.97 (2 d, 2 H,

¹ I due segnali sono parzialmente sovrapposti e le costanti sono state determinate attraverso esperimenti di disaccoppiamento omonucleare.

$J= 12.0$ Hz, CH_2Ph), 5.56(d, 1 H, $J= 12.4$ Hz, $CH=$), 5.79 (d, 1 H, $J= 12.4$ Hz, $CH=$), 6.65 (d, 1 H, $J= 3.5$ Hz, H-1), 7.0-7.40 (m, 25 H, 5 x C_6H_5).

Fotossigenazione del 1e

Una soluzione 0.02 M di glicosilfurano **1e** era sciolta in CH_2Cl_2 anidro (0.16 M) e posta ad irradiare a -20 °C. Dopo 90 min la reazione era terminata ed il grezzo era trasferito a temperatura ambiente. Quindi il solvente era allontanato a pressione ridotta. Lo spettro 1H NMR del residuo mostrava la presenza dei derivati **3e-GLU** e **3e-TRITYL**.

3e-GLU and **3e-TRITYL**: 1H NMR (C_6D_6) (selected signals) δ_H 5.53 (d, 1 H, $J= 11.9$ Hz, $CH=$ of 3e-GLU), 5.71 (d, 1 H, $J= 12.4$ Hz, $CH=$ of 3e-TRITYL), 6.08 (d, 1 H, $J= 11.9$ Hz, $CH=$ of 3e-GLU), 6.32 (d, 1 H, $J= 12.4$ Hz, $CH=$ of 3e-TRITYL), 6.74 (d, 1 H, $J= 3.6$ Hz, H-1).

Fotoossigenazione Sensibilizzata da Coloranti di 1f

Quando la reazione era completa (90 min) la soluzione era trasferita a temperatura ambiente. Lo spettro 1H NMR di un'aliquota mostrava la presenza dei composti **3f** e **5f** in rapporti molari di *ca* 1 : 1 (rese totali > 90 %). Il grezzo di reazione, dopo la rimozione del solvente a pressione ridotta, era cromatografato su gel di silice che permetteva l'isolamento del metil 2-idrossi-5-osso-2,5-diidrofuran-2-carbossilato **7f** (*n*-esano/EtOAc 4 : 1 v/v), di 2,3,5-tri-*O*-acetil-D-ribofuranosio (*n*-esano/EtOAc 3 : 2 v/v) e del bis-epossido **5f** (*n*-esano/etile acetato 3 : 7 v / v). Il glicoside **3f** era

caratterizzato mediante analisi spettroscopica 1D- e 2D-NMR di un grezzo di fotoossigenazione in CDCl_3 , sottraendo i segnali relativi al diepossido **5f**

2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil Z-5-metil-4-ossopent-2-enedioato (3f)

^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati): δ_{H} 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 5.25 (d, $J=3.0$ Hz, 1 H, H-2'), 6.40 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H, H-3), 6.44 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H, H-1'), 6.73 (d, $J=11.5$ Hz, 1 H, H-2); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 53.2 (q), 63.2 (t), 69.9 (d), 82.4 (d), 95.5 (d), 128.5, (d), 139.3 (d), 185.6 (s).

Metil 2-idrossi-5-osso-2,5-diidrofuran-2-carbossilato (7f): olio; ^1H NMR (CDCl_3): δ_{H} 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 6.33 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H, H-3), 7.19 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H, H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 53.4 (q), 125.2, (d), 149.9 (d), 167.5 (s).

β -5f; rese 40%; olio; ^1H NMR (CDCl_3): δ_{H} 2.06 (s, 3 H, CH_3CO), 2.07 (s, 3 H, CH_3CO), 2.09 (s, 3 H, CH_3CO), 3.83 (s, 3 H, OCH_3) 3.90 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H, H-3), 4.09 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H, H-2), 4.12 (dd, $J=11.9, 4.2$ Hz, 1 H, H-5'_A), 4.32 (m, 2 H, H-4' e H-5'_B), 4.59 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H, H-1'), 5.30 (dd, $J=8.6, 5.3$ Hz, 1 H, H-3'), 5.72 (dd, $J=5.3, 4.9$ Hz, 1 H, H-2'); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 20.3 (q), 20.4 (q), 20.8 (q), 52.7 (d) 53.4 (q), 55.5 (d), 62.9 (t), 71.0 (d), 71.2 (d), 74.6 (d), 78.5 (d), 92.4 (s), 98.9 (s), 162.4 (s), 168.9 (s), 169.6 (s), 170.5 (s); MS (EI) (m/z , intensità relativa) 416 [M^+] (3), 357 (3), 329 (7), 259 (38), 187 (32) 167 (49), 43 (100).

Sintesi dei ribofuranosidi *cis*- e *trans*-4f

Ad un secondo grezzo di fotoossigenazione di **1f**, quando la reazione era terminata, si aggiungeva una soluzione in diclorometano di Et₂S (2 equiv.) e la miscela risultante era lasciata a -20 °C per tutta la notte. Quindi la soluzione era trasferita a temperatura ambiente ed il solfuro non reagito ed il solvente erano allontanati a pressione ridotta.

Successivamente, le seguenti procedure a) e b) portavano al *trans*-**4f** e *cis*-**4f**, rispettivamente:

a) Il residuo era ripreso in Et₂O e filtrato per allontanare il sensibilizzatore. Lo spettro ¹H NMR, registrato in CDCl₃, mostrava la presenza del solo *trans*-**4f** (rese > 90%) che era caratterizzato mediante spettroscopia 1D- e 2D-NMR.

b) Il residuo era ripreso in C₆D₆. Lo spettro ¹H NMR a temperatura ambiente mostrava la presenza del *cis*-**4f** e del *trans*-**4f** in rapporto molare di ca 4 : 1, rispettivamente (rese totali > 90%). L'isomero *cis*-**4f** era caratterizzato mediante spettroscopia 1D- e 2D-NMR sottraendo i segnali relativi al *trans*-**4f**

(Z)-Metil 5-(2',3',5'-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-2,5-diossopent-3-enoato (4f):

¹H NMR (C₆D₆): δ_H 1.60 (s, 3 H, CH₃CO), 1.64 (s, 3 H, CH₃CO), 1.76 (s, 3 H, CH₃CO), 3.30 (s, 3 H, OCH₃), 3.94 (dd, *J*= 11.7, 4.4 Hz, 1 H, H-5'_A), 4.13 (dd, *J*= 11.7, 3.4 Hz, 1 H, H-5'_B), 4.18 (d + m, *J*= 4.9 Hz, 2 H, H-1' + H-4'), 5.10 (dd, *J*= 7.3, 4.4 Hz, 1 H, H-3'), 5.62 (t, *J*= 4.9 Hz, 1 H, H-2'), 6.02 (d, *J*= 11.7 Hz, 1 H, H-

3 o H-4), 6.43 (d, $J= 11.7$ Hz, 1 H, H-3 o H-4); ^{13}C NMR (C_6D_6): δ_{C} 20.3 (q), e 20.7 (q), 53.4 (q), 62.9 (t), 71.4 (d), 72.6 (d), 79.1 (d), 83.1 (d), 131.7 (d), 136.5 (d), 160.9 (s), 169.0 (s), 169.4 (s), 170.5 (s), 182.6 (s), 195.6 (s).

(E)-Metil 5-(2',3',5'-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-2,5-diossopent-3-enoato (4f):

olio; ^1H NMR (CDCl_3): δ_{H} 2.00 (s, 3 H, CH_3CO), 2.03 (s, 3 H, CH_3CO), 2.12 (s, 3 H, CH_3CO), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 4.18 (dd, $J= 12.6, 4.4$ Hz, 1 H, H-5'_A), 4.39 (dd, $J= 12.6, 3.3$ Hz, 1 H, H-5'_B), 4.97 (m, 1 H, H-4'), 5.47 (d, $J= 5.5$ Hz, 1 H, H-1'), 5.33 (dd, $J= 7.12, 4.9$ Hz, 1 H, H-3'), 5.77 (t, $J= 4.9$ Hz, 1 H, H-2'), 7.56 (s, 2 H, H-3 e H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 20.3(q), e 20.7 (q), 53.4 (q), 62.9 (t), 71.4 (d), 72.6 (d), 79.1 (d), 83.1 (d), 131.7 (d), 136.5 (d), 160.9 (s), 169.0 (s), 169.4 (s), 170.5 (s), 182.6 (s), 195.6 (s).

Sintesi dello spironucleoside 9f

Un grezzo di fotoossigenazione era trattato come sopra riportato per la reazione di riduzione con Et_2S . Quando la reazione era completa, al grezzo a 0°C era aggiunta NEt_3 . Dopo 1 h la reazione era completa (TLC) ed il solvente ed il solfuro non reagito erano allontanati a pressione ridotta. Il grezzo era quindi cromatografato su gel di silice (*n*-esano/etile acetato 3 : 2) che forniva lo spironucleoside **9f**

9f; rese 50%; olio; ^1H NMR (CDCl_3): δ_{H} 2.05 (s, 3 H, CH_3CO), 2.06 (s, 3 H, CH_3CO), 2.12 (s, 3 H, CH_3CO), 3.75 (s, 3 H, OCH_3) 3.98 (dd, $J= 12.6, 3.8$ Hz, 1 H, H-5'_A), 4.30 (br s, 1 H, OH), 4.48 (m, 2 H, H-4 e H-5'_B), 5.35 (dd, $J= 8.2, 4.9$

Hz, 1 H, H-3'), 5.72 (d, $J= 4.9$ Hz, 1 H, H-2'), 6.48 (d, $J= 6.6$ Hz, 1 H, H-3), 7.16 (d, $J= 6.6$ Hz, 1 H, H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 20.4 (q), 20.5 (q), 20.7 (q), 54.4 (q), 61.6 (t), 69.9 (d), 73.9 (d), 79.2 (d), 82.8 (s), 94.5 (s), 136.8 (d), 154.7 (d), 169.3 (s), 169.5 (s), 170.7 (s), 170.9 (s), 197.4 (s).

Procedura generale di irradiazione dei furani 11 in solventi eco-compatibili.

Quattro differenti soluzioni dei furani **11** sono state preparate a concentrazione compresa tra 10^{-3} M e 10^{-2} M nei seguenti solventi e in presenza dei seguenti fotosensibilizzatori:

1. acetonitrile con rosa bengala (rapporto RB : substrato = 1 : 100)
2. acqua/acetonitrile con blu di metilene (rapporto BDM : substrato = 1 : 100)
3. acetonitrile in presenza di liquido ionico solido [emim]Br (rapporto [emim]Br : substrato = 50 : 1) e rosa bengala (rapporto RB : substrato = 1 : 100)
4. liquido ionico liquido ([bmim]BF₄) (2-5 ml) in presenza di rosa bengala (rapporto RB : substrato = 1 : 100). Il campione è stato veicolato nel liquido ionico attraverso alcuni microlitri di acetonitrile, che sono stati poi eliminati per evaporazione sotto vuoto.

Le soluzioni sono state fotoossigenate per 2 h ad una temperatura tra 0 e 5° C

Dopo irradiazione le soluzioni del punto 1 e 2 sono state svaporate. Le miscele irradiate nel solvente riportato al punto 3 sono state dapprima svaporate ed il

residuo denso ottenuto è stato estratto con 5 ml di etere etilico (6 volte), allontanato, poi, per evaporazione sotto vuoto.

Le miscele irradiate invece nel liquido ionico del punto 4 sono state estratte con etere etilico (1-3 ml) per sei volte. Il solvente organico è stato svaporato sotto vuoto. I residui ottenuti dalle irradiazioni dei furani nei differenti solventi sono stati sciolti in CDCl_3 ed analizzati mediante ^1H NMR.

I liquidi ionici recuperati dalle estrazioni sono stati recuperati e conservati per successive irradiazioni.

I dati spettrali per **13b**, non sono disponibili, per i nuovi **16d** e **16e** i dati sono riportati qui di seguito, il composto **16d** è stato ottenuto con una purezza del 85% dato che subisce una lenta polimerizzazione spontanea, quindi solo i suoi spettri NMR sono descritti

13b.⁴⁴ olio; $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 1792, 1759 e 1257; ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} (500 MHz; CDCl_3) 3.89 (3 H, s, OCH_3), 6.34 (1 H, d, J 5.6, H-3), 6.87 (1H, s, H-5), 7.32 (1 H, d, J 5.6, H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 55.6 (q), 96.3 (d), 125.4 (d), 148.6 (d), 153.5 (s), 169.0 (s); m/z (EI) 157 $[\text{M} - 1]^+$, 99 $[\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 83 $[\text{M} - \text{OCO}_2\text{CH}_3]^+$.

16d (con una purezza di 85%): ^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} 1.42 (3 H, s, CH_3), 5.40 (1 H, d, J 3.6 Hz, H-3), 6.00 (1 H, dd, J 10.2 and 3.6 Hz, H-4), 6.08 (1 H, d, J 10.2 Hz, H-5); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} 22.9 (q), 90.6 (d), 95.4 (s), 124.5 (d), 131.3 (d).

16e: pf 100.9–103.5 °C (CH_3OH); $\nu_{\text{max}}(\text{film})/\text{cm}^{-1}$ 3407, 3347, 1364 e 1110; ^1H NMR (CD_3OD) δ_{H} 1.37 (6H, s, 2 x CH_3), 4.87 (br s, OH), 5.89 (2H, s, H-3 e H-4);

^{13}C NMR (CD_3OD) δ_{H} 24.2 (q), 96.3 (s), 130.6 (d); m/z (EI) 130 $[\text{M}]^+$, 112 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$.

Fotoossigenazione di 11c in acqua a pH diversi.

Il furano **11c** (50 mg) è stato sciolto in acqua (65 ml) e irradiato in presenza di blu di metilene (1×10^{-4} M). Dopo 2 h, la miscela di reazione è stata estratta con acetato di etile (3 x 40 ml) e la fase organica anidrificata con Na_2SO_4 secco. La soluzione è stata svaporata ottenendo 45 mg di residuo che è stato analizzato mediante ^1H NMR. È stato condotto lo stesso esperimento, utilizzando le stesse concentrazioni di furano **11c**, a pH 2, 4 e 9, il pH è stato regolato con HCl 0.2M and KOH: 0,2 m. Ogni soluzione è stata trattata come sopra e analizzata da ^1H NMR.

Fotoossigenazione di 1a'-dep in acqua

Il glucosilfurano deprotetto **1a'-deprotetto** (20 mg) è stato sciolto in acqua (1.8 mL) e irradiato in presenza di blu di metilene (1×10^{-4} M) ad una temperatura di 10 °C. Dopo 2 h, la soluzione era trasferita a temperatura ambiente e lo spettro ^1H NMR di un'aliquota mostrava la presenza principalmente (> 90%) del composto α -**3a'-deprotetto**: ^1H NMR (CDCl_3) (segnali selezionati) δ_{H} 5.73 (d, 1 H, $J= 5.6$ Hz, H-1), 6.44 (dd, 1 H, $J= 15.9, 6.9$ Hz, H-3'), 6.88 (d, 1 H, $J= 15.9$ Hz, H-2'), 9.47 (d, 1 H, $J=6.9$ Hz, H-4').

Non è stato possibile ricavare i segnali dell'isomero β -**3a'-deprotetto** per le piccole quantità e sovrapposizione dei segnali con quelli dell' α -**3a'-deprotetto** e di materiale polimerico.

6.0 BIBLIOGRAFIA

1. Per esempio vedi: a) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew Chem, Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934; b) Liang, C.-F.; Yan, M.-C.; Chang, T.-C.; Lin, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3138-3139; c) Noguchi, M.; Tanaka, T.; Gyakushi, H.; Kobayashi, A.; Shoda, S.-i. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2210-2212; c) Zhang, J.; Chang, C.-W. T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 685-695; d) Shaikh, F. A.; Withers, S. G. *Biochem and Cell Bio.* **2008**, *86*, 169-177; e) Bongat, A. F. G.; Demchenko, A. V. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 374-406; f) Chen, J. C.; Chiu, M. H.; Nie, R. L.; Cordell, G. A.; Qiu, S. X. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 794-795; g) El-Hiti, G. A.; Abdel-Megeed, M. F. *Heterocycles* **2005**, *65*, 3007-3041; h) Demchenko, A. V. *Lett. in Org. Chem.* **2005**, *2*, 580-589; i) Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **2004**, *59*, 69-134.
2. a) Wellington, K. W.; Benner, S. A. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309-1333; *5*), 1333-1350; b) Picard, J.; Lubin-Germain, N.; Uzie, J.; Auge, J. *Synthesis* **2006**, *6*, 979-982; c) Chaumontet, M.; Pons, V.; Marotte, K.; Prandi, J. *Tetrahedr. Lett.* **2006**, *47*, 1113-1116; Guillarme, S.; Ple, K.; Haudrechy, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1015-1017; d) Bililign, T.; Griffith, B. R.; Thorson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 742-760; e) Lee, D. Y. W.; He, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**,
3. a) Sipa, K.; Sochacka, E.; Kazmierczak-Baranska, J.; Maszewska, M.; Janicka, M.; Nowak, G.; Nawrot, B. *RNA* **2007**, *13*(8), 1301-1316b)

- Sasaki, K.; Kasakabe, Y.; Ezumi, S. *J. Antibiot., Ser. A* **1972**, *25*, 151.
- Modification and Editing of RNA yr:1998 pg:569 -576
- 4 a) Barrett, A. G. M.; Broughton, H. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 495; b) Hungerford, N. L.; Armitt, D. J.; Banwell, M. G. *Synthesis* **2003**, 1837.
- 5 Prusiner, P.; Brennan, T.; Sundaralingam, M. *Biochemistry* **1973**, *12*(6), 1196-202
- 6 Kaila, N., Thomas, B.E.; Bert, E. T. *Med. Res. Rev.*, **2002**, *22*, 566-601 e riferimenti ivi citati.
- 7 Rademacher, T. W.; Parekh, R. B.; Dwek, R. A. *Annu. Biochem.* **1988**, *57*, 785.
- 8 Bochkov, .A. F., Zaikov, G.E., Afanasiev, V.A. *Carbohydrates*, VSP: Utrecht, **1991**.
- 9 a) Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press: London, UK, **1995**. b) Levy, D. E.; Tang, C. *The chemistry of C-Glycosides*, Pergamon **1995** vol. 13.
- 10 Frimer, A. A. In *Singlet Oxygen*; Ed.; CRC Press: Boca Raton (FL), **1985**
- 11 a) Iesce, M. R. In *Synthetic Organic Photochemistry*; Griesbeck, A. G., Mattay, J., Eds.; Marcel Dekker: New York, **2005**, vol. 12, p 299-363; b) Clennan, E. L. In *Synthetic Organic Photochemistry*; Griesbeck, A. G., Mattay, J., Eds.; Marcel Dekker: New York, **2005**, vol. 12, p 365-390.
- 12 Foote, C. S., Clennan, E. L., Foote, C. S., Valentine, J. S., Greenberg, A., Liebman, J. F., In *Active Oxygen in Chemistry*, **1995** pp. 105-140.

- 13 Berkessel, A. *Peroxides*. Science of Synthesis, **2009**. Vol. 38, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. Ando, W. *Organic Peroxides*. **1992** Wiley: Chichester.
- 14 Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**. J. Clark, D. MacQuarrie, *Handbook of Green Chemistry & Technology*, Blackwell Science, **2002**.
- 15 Clennan, E. L., Pace, A. *Tetrahedron* **2005** 61, 6665-6691. Griesbeck A. G., El-Idreesy T. T., Bartoschek A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**. 46, 245-251.
- 16 Iesce, M. R.; Cermola, F.; Temussi, F. *Curr. Chem. Org.* **2005**, 9, 109;.
- 17 a) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 2007; b) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Cinotti, A.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1833; c) Graziano, M. L.; Iesce, M. R. *Synthesis* **1985**, 1151. d) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Scarpati, R. *Synthesis* **1984**, 66; e) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Carli B.; Scarpati, R. *Synthesis* **1982**, 736;
- 18 Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**. 41, 2057-2068.
- 19 a) Iesce, M. R.; Cermola, F.; De Lorenzo, F.; Orabona, I.; Graziano, M. L.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4732 b) Iesce, M. R. ; Cermola, F.; Guitto, A.; Giordano, F. ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 475; c) Iesce, M. R.; Cermola, F.; Guitto, A.; *Synlett* **1999**, 417; d) Scarpati, R. ; Iesce, M. R., Cermola, F.; Guitto, A; *Synlett* **1998**, 17 e riferimenti ivi citati; e)

- Iesce, M. R.; Cermola, F.; Guitto, A.; *Synthesis* **1998**, 333; f) Iesce, M. R.; Cermola, F.; Guitto, A., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9528;
- 20 Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfieldt, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
- 21 Maeba, L.; Suzuki, M.; Hara, O.; Takeuchi, T.; Iijima, T.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4521; Crich, D.; Hwang, J. T.; Yuan, H.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6189.
- 22 a) Cermola, F.; Iesce, M. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10694. b) Cermola, F.; Iesce, M. R.; Buonerba, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6503-6505. c) Cermola, F.; Iesce, M. R.; Montella, S. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 271-275.
- 23 Bloodworth, A. J.; Eggelte, H. J., Frimer, A. A In *Singlet Oxygen* **1985**; Vol. *II*, p. 165.
- 24 Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 720.
- 25 Hiruma, K.; Kajimoto, T.; Weitz-Schmidt, G.; Ollmann, I.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9265-9270.
- 26 Vedi per esempio: Cheng, X.; Khan, N.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2544-2547
- 27 Schmidt, R. R.; Effenberger, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *10*, 825-830.

- 28 Mizutani, K.; Kasai, R.; Nakamura, M.; Tanaka, O. *Carbohydr. Res.* **1989**, 185, 27.
- 29 Theoretical calculations were performed by SPARTAN '08 Quantum Mechanics Program.
- 30 Lee, Y. J.; Baek, J. Y.; Lee, B.-Y.; Kang, S. S.; Park, H.-S.; Jeon, H. B.; Kim, K., S. *Carbohydr Res.* **2006**, 341, 1708–1716.
- 31 Abraham R.J., Fisher J., Loftus P., Introduction to NMR spectroscopy **1993** Wiley
- 32 a) Lopez Aparicio, F. J.; Plaza Lopez-Espinosa, M. T.; Robles Diaz, R. *Ann. Quim., Ser. C*, **1984** 80, 156-9; b) Lopez Aparicio, F. J.; Robles Diaz, R.; Isac Garcia, J.; Calvo-Flores, F. Garcia. *Carbohydr. Res.* **1986**, 148, 235-47; c) Robles Diaz, R.; Calvo-Flores, F. Garcia; Guardia, L. Alvarez; Aparicio, F. J. Lopez. *Carbohydr. Res.* **1989**, 191, 209-21.
- 33 a) Boyd, J. D.; Foote, C. S.; Imagawa, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 110, 3641. 33 b) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 2007; c) Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Cinotti, A.; Scarpati, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 1883; d) Giordano, F.; Graziano, M. L.; Iesce, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1988**, 773.
- 34 Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, 7, 353.
Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1547.
- 35 I calcoli teorici sono stati effettuati con lo SPARTAN '06 Quantum Mechanics Program. Le ottimizzazioni (metodo RHF, set di basi: 6-

31G*) sono state eseguite a partire da strutture minimizzate con analisi conformazionale (MMFF) ed hanno assegnato un'energia totale SCF di - 974742.85 Kcal/mol e di - 974751.25 Kcal/mol al (1*R*,4*S*)-**2f** e (1*S*,4*R*)-**2f**, rispettivamente.

- 36 Wasserscheid, P., Welton, T., "*Ionic Liquids In Synthesis*", **2003**.
- 37 Francesco Ruffo, "*Metodi innovativi in catalisi omogenea*", Cues, **2008**.
- 38 Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, C. L.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1236-1264 *Bioeng.* **1999**, *88*, 339-341.
- 39 Earle, M.J.; Seddon, K. R. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72* (7), 1391-1398
- 40 Choi, W. J.; Lee, E. Y.; Yoon, S. J.; Yang, S-T.; Choi, C. Y. *J. Biosci.Bioeng* **1999**, *88*, 339-341.
- 41 Huddleston, J. G.; Visser, A.; Reichert, M.; Willauer, H.; Broker, G.; Rogers, R. *Green Chem.* **2001**, *3*, 156.
- 42 Gandra N., Frank A. T., Le Genere O., Sawwan N., Aebisher D., Liebman J. F., Houk K. N., Greer A., Gao R.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10771-10776.
- 43 a) Baciocchi, E., Chiappe, C., Del Giacco, T., Fasciani, C., Lanzalunga, O., Lapi, A., Melai, B., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1413-1416. b) Baj S., Chrobok A., Derfla S., *Green Chem.* **2006**, *8*, 292-295.
- 44 Kuo, Y. H. ; *Chemistry Express*, **1986**, *1*, 475-478.
- 45 O. Achmatowicz JR., Bukowski, P., Szechner, B., Zwierzchowska, Z., Zamojski, A. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 1973.

- 46 Cottier, G. Descotes, H. Nigay, J.-C. Parron, V. Grégoire, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 5, 844-850.
- 47 Noguchi, T., Takayama K. and Nakano, M., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1977**, 78, 418-423.
- 48 Yu. P., Savechenkov, A., Vasil'ev, V., Rudenko, A. P. *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, 40, 111 1279-1283.
- 49 Iesce, M. R.; Cermola, F; Piazza, A.; Scarpati, R.; Graziano, M. L.; *Synthesis*, **1995**, 439.
- 50 Iesce, M. R.; Cermola, F; Guitto, A.; Scarpati, R.; Graziano, M. L.; *Synlett*, **1995**, 1161-1162.
- 51 Iesce, M. R.; Cermola, F; Giordano, F.; Scarpati, R.; Graziano, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 3295-3298.
- 52 Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Chiosi, S.; Scarpati, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 2071.
- 53 Piancatelli, G., D'Auria, M., D'Onofrio, F. *Synthesis*, **1994**, 867.
- 54 Montagnon, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1001;
- 55 Esser, P.; Pohlmann, B; Scharf, H.-D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2009.
- 56 Merino, P., Tejero, T., Delso, J. I., Matute, R. *Curr. Org. Chem.*, **2007**, 11, 1076-1091.
- 57 Graziano, M. L.; Iesce, M. R.; Carli, B.; Scarpati, R; *Synthesis*, **1983**, 125.

- 58 Gilman, H., Wright, G. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3302.
- 59 Dondoni A.; Scherman M. C. *Tetrahedron Letters*, **1993**, Vol. 34, No. 45, 7319.
- 60 Coyle, E. E., Oelgemoller, M.. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**. 7, 1313-1322. Meyer, S., Tietze, D., Rau, S., Schafer, B., Kreisel, G. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2007** 186, 248-253.
- 61 Keay, B. A.; Hopkins, J. M.; Dibble, P. W *Heterocycl. Chem.*, Katritzky, A. R, **2005** pp. 571-621.
- 62 Shipman, M., **1994** *Contemp.Org. Synth.* 2, 1.
- 63 De la Fuente, J. M.; Penadés, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1879-1888.
- 64 Upreti, M.; Ruhela, D.; Vishwakarma, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6577-6584.
- 65 Vogel, H.; Debowska-K.H., *Helvetica Chimica Acta* **1928**, 11 910-15.
- 66 Lee, E. Bruzzi, A. O'Brien, E. O'Colla, Proinnsias S. *Carbohydrate Research* **1979**, 71 331-4.
- 67 Vallinayagam, R.; Schmitt, F.; Barge, J.; Wagnieres, G.; Wenger, V.; Neier, R.; Juillerat-Jeanneret, L. *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19, 821-839.
- 68 Wegmann, B.; Schmidt, R.R. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 357-375
- 69 Tsai, C.-Y.; Huang, X.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41(49), 9499-9503.
- 70 Arthur H. L.; Ahmed, Khalil; Fullerton, Dwight S, *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, 29(10), 1945-52.

- 71 Charbonnier, F.; Soledad Penade's, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3650-3656.
- 72 Lee, Y. J.; Baek, J. Y.; Lee, B.-Y.; Kang, S. S.; Park, H.-S.; Jeon, H. B.; Kim, K., S. *Carbohydr Res.* **2006**, *341*, 1708–1716.
- 73 Wu, H.-J. and Lin, C.-C. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3820-3828.
- 74 Brogini, G., Zecchi, G. *Chimica degli eterocicli*, laScientifica.it, **2003**.
- 75 Dunlop, A. P., Peters, F. N *The Furans*, **1953**, p. 579.

La ricerca illustrata in questa tesi di dottorato si è concretizzata nelle seguenti pubblicazioni e comunicazioni a convegni.

Pubblicazioni:

- Astarita, Anna; Cermola, Flavio; Iesce, M. Rosaria; Previtiera, Lucio. “Dye-sensitized photooxygenation of sugar furans: novel bis-epoxide and spirocyclic C-nucleosides.” *Tetrahedron* **2008**, 64(28), 6744-6748.
- Astarita, Anna; Cermola, Flavio; DellaGreca, Marina; Iesce, Maria Rosaria; Previtiera, Lucio; Rubino, Maria. “Photooxygenation of furans in water and ionic liquid solutions.” *Green Chemistry* **2009**, 11(12), 2030-2033.
- Cermola, Flavio; Iesce, M. Rosaria; Astarita, Anna; Passananti, Monica. “Dye-sensitized photooxygenation of 2,5-Bis(glycosyl) furans “. *Lett. Org. Chem.* **2010** (inviato)

Comunicazioni a convegni :

- Anna Astarita, Flavio Cermola, Maria Rosaria Iesce, Fabio Temussi “*Singlet oxygen as key reagent for novel C-nucleosides and glycosides of pharmacological interest*”, 10th International Symposium “Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation” (ADHOC 2008) Venezia, 20-25 July 2008 P 121.

- Anna Astarita, Flavio Cermola, Marina Della Greca, Maria Rosaria Iesce, Lucio Previtiera, Maria Rubino "*Photooxygenation of furans in water and ionic liquids solutions*", XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento, 5-10 luglio 2009 ORG-OR-19.
- Flavio Cermola, M. Rosaria Iesce, Anna Astarita "*Thermal rearrangement of glycosyl furan endoperoxides*" XXIII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana, San Benedetto del Tronto (AP) 12-16 Settembre 2010 P32.

7.0 ABSTRACT

Carbohydrates are very important molecules because they are involved in many biological processes. Among the others remarkable interest is devoted to natural or synthetic *C*-glycosides owing to their pharmacological properties and higher stability than the *O*-analogues. Hence, the design of new synthetic procedures for this compound class is a field of organic chemistry continuously explored. Generally, the synthetic methodology for glycosides consists of a coupling reaction between a glycosyl-donor and a suitable acceptor in the presence of a Lewis acid. When this approach fails, a different strategy is based on transformations of a pre-existent residue into the aglycone target through suitable and selective reactions.

Within this frame a novel recent approach employs furans as pre-existent aglycones and the dye-sensitized photooxygenation as the starting reaction in the construction of the desired target. The strategy, based on the reactivity of the thermally unstable intermediate endoperoxides, has been used for the synthesis of new functionalized *C*-glycosides, in particular pyridazine and pyrazoline *C*-nucleosides as well as new exoglycals, all compounds of pharmacological and synthetic interest. A peculiarity of glycosylfuran endoperoxides is the rearrangement to *O*-glycosides with the migration of the sugar moiety and retention of configuration at anomeric carbon. This Baeyer-Villiger-type mechanism is a reaction rarely observed in other furan endoperoxides.

The aim of this thesis has been to explore novel applications of this strategy.

In a first phase investigation has been directed to verify the $^1\text{O}_2$ reactivity towards 2,5-diglycosyl furans and to use the procedure for the synthesis of new 1,1'-linked disaccharides separated by a functionalized spacer of 4 or 5 atoms. These derivatives are of interest because they are structurally related to disaccharides mimetics of the Sialyl Lewis X (sLe^X), a tetrasaccharide involved in the initial step of inflammation response. The novel 2,5-diglycosylfurans have been prepared by two successive coupling reactions. The photooxygenation has led quantitatively to O-glycosides via the corresponding endoperoxides. The use of asymmetrically substituted diglycosyl furans and theoretical calculations have evidenced that the sugar migration is promoted by steric effects. Competition between two sugars depends on C1/C2 configurations, and at a lesser extent on C1/C4 configurations; hence the migratory aptitude follows the order glucose>galactose>mannose. These factors are overcome by crowded protecting groups as benzyl. Both Baeyer-Villiger rearranged products can also be obtained starting from 2-glycosylfurans bearing encumbered arylmethyl substituents at 5 position. Reduction of the endoperoxides with Et₂S at -20 °C provides a stereoselective access to 1,1'-linked C-diglycosides separated by a spacer of 4 atoms, namely an α,β -unsaturated 1,4-dicarbonyl function with

trans-configuration due to the rapid isomerization of the corresponding *cis*-derivatives.

In order to get a deeper insight in the effect of substituents on the fate of glycosylfuran endoperoxides a novel 2-sugar furan bearing a methoxycarbonyl function at the 5-position, selected as representative electron-withdrawing substituent, has been prepared and photooxygenated. The electronic nature of the substituent does not affect the [4+2] cycloaddition of electrophilic singlet oxygen to the furan, but it dramatically influences the reaction course by promoting, in addition to the expected O-glycoside, a thermal rearrangement of the endo-peroxide to a C-nucleoside bis-epoxide, previously not observed. The aglycone in this product is structurally related to (+)-crotepoxide, a known antitumoral drug. Reduction of the endoperoxide by classical treatment with Et₂S gives the corresponding enedione quantitatively. This compound by basic catalysis rearranges to a spironucleoside which is the first example of this compound class.

In addition to the versatility of the reaction products (furan endoperoxides), photooxygenation has the advantage to be an environmentally friendly oxidation system since it is based on solar light, atmospheric oxygen and an atoxic dye. A drawback is the use of halogenated solvents. Therefore, in order to improve the synthetic process, stimulated by the use of potentially hydrophilic glycosyl compounds, investigation has been directed to the dye-sensitized

photooxygenation of simple furans in green solvents such as water and ionic liquids. The nature of solvents does not influence the addition mode of singlet oxygen to the heterocycle which undergoes [4+2] cycloaddition even when singlet oxygen has a low life-time (in water), evidently owing to the high reactivity of furan system. Instead it has a role in the fate of the furan endoperoxides. Due to the polarity and nucleophilic nature of the solvent, *endo*-peroxide decomposition leads mainly to enediones and/or 2(*5H*)-furanones (from furans with at least one hydrogen at α -position) and epoxides (from arylsubstituted furans).

The results appear particularly promising due to the mild conditions and the high selectivity in obtaining compounds as enediones and 2(*5H*)-furanones of considerable synthetic and biological interest.

The use of water as solvent does not affect the reaction of the deprotected 2-glucosylfuran which gives the corresponding O-glycoside quantitatively. This compound exhibits retention of configuration at the anomeric carbon, but the double bond in the *trans* configuration

An interesting, albeit preliminary, result has been obtained in the field of synthesis and reactivity of furans. Indeed, bis-furyl sugars have been obtained by acid-catalysed glycosidation of nucleophilic furans and appropriately protected glycosyl donors. The achievement of these derivatives in high yields encourages to investigate on the possibility of

using them as precursors of rare and/or not-easily accessible monosaccharides.

In conclusion, new important results have been obtained not only in the field of glycosides, but also in the field of heterocycles, namely synthesis and reactivity of furans. Moreover promising applications of the dye-sensitized photooxygenation of furans under green conditions have been evidenced.